

AGGIORNAMENTO IN TEMA DI

BISFOSFONATI

ORGANO UFFICIALE DEL GIBIS
GRUPPO ITALIANO PER LO STUDIO DEI BISFOSFONATI

PRIMO PIANO:

I Bisfosfonati nell'Osteoporosi maschile

O. Di Munno, A. Delle Sedie

ABSTRACT COMMENTATI

AGGIORNAMENTO DELLA LETTERATURA

N@VIGANDO

VOL. IV N° 2
OTTOBRE 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 Filippini
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)

A CURA DEL GIBIS
e-mail: gibis@gibis.org
www.gibis.org

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 P. C. Decembrino, 28
20137 Milano
Tel. 02 542597.1 - Fax 02 55193360
e-mail: springer@springer.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, fotocopie, 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 P. C. Decembrino, 28 20137 Milano.

INDICE



COLOPHON	1
PRIMO PIANO	
<i>I BISFOSFONATI NELL'OSTEOPOROSI MASCHILE</i>	
Ombretta Di Munno, Andrea Delle Sedie	3
SELEZIONE ABSTRACT	
SEZIONE A (abstract commentati)	16
SEZIONE B.....	18
AGGIORNAMENTO DELLA LETTERATURA	24
N@VIGANDO	27

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

I BISFOSFONATI NELL'OSTEOPOROSI MASCHILE

**Ombretta Di Munno,
Andrea Delle Sedie**

*Dipartimento
di Medicina Interna,
U.O. di Reumatologia,
Università di Pisa*

I bisfosfonati (BPs) sono farmaci che per la loro capacità di inibire il riassorbimento osseo sono utilizzati nel trattamento di numerose malattie del metabolismo fosfo-calcico quali la malattia di Paget, l'iperparatiroidismo primitivo e secondario, l'osteoporosi (OP) primitiva e secondaria, l'ipercalcemia maligna e le complicanze scheletriche che si associano ad alcuni tipi di tumori¹.

Dal punto di vista della struttura molecolare i BPs, che sono analoghi del pirofosfato², si differenziano per la presenza di un gruppo aminico (NH₂) in amino (N-BPs) e non amino (NN-BPs) derivati (Figura 1).

I due gruppi di composti sono caratterizzati da un differente meccanismo d'azione.¹ I NN-BPs, come il clodronato, vengono metabolizzati all'interno degli osteoclasti (OC) in un analogo non idrolizzabile dell'ATP, tossico per tali cellule, che ne provoca pertanto la morte immediata. Gli N-BPs, come l'alendronato, invece, interferendo con il ciclo del mevalonato bloccano la sintesi del farnesil- e del geranyl-pirofosfato e quindi la prenilazione delle proteine: il risultato finale è rappresentato dall'inibizione della funzione e vitalità degli OC e, in ultimo, dall'induzione dell'apoptosi di tali cellule (Figura 2).

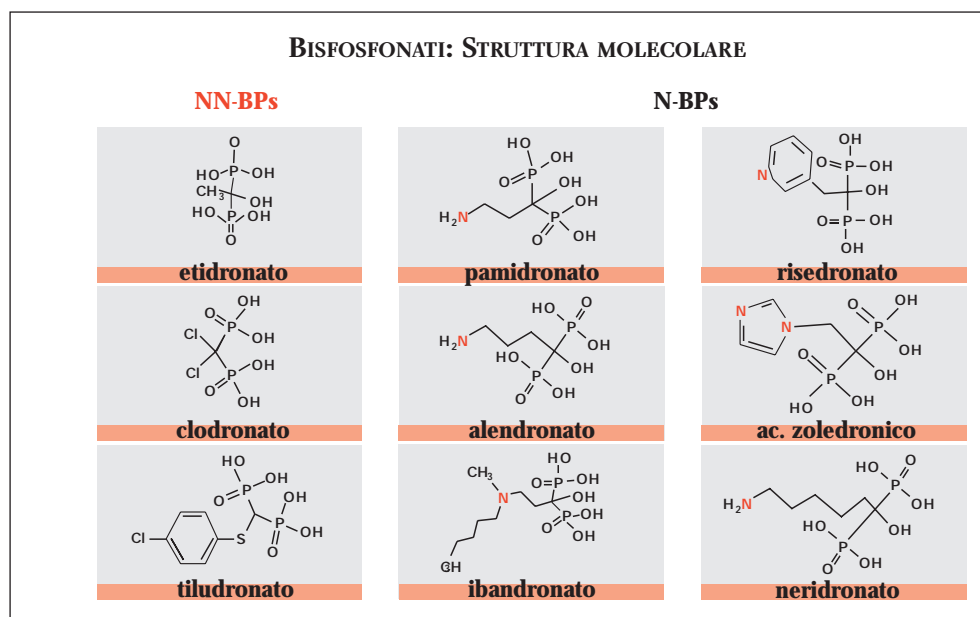
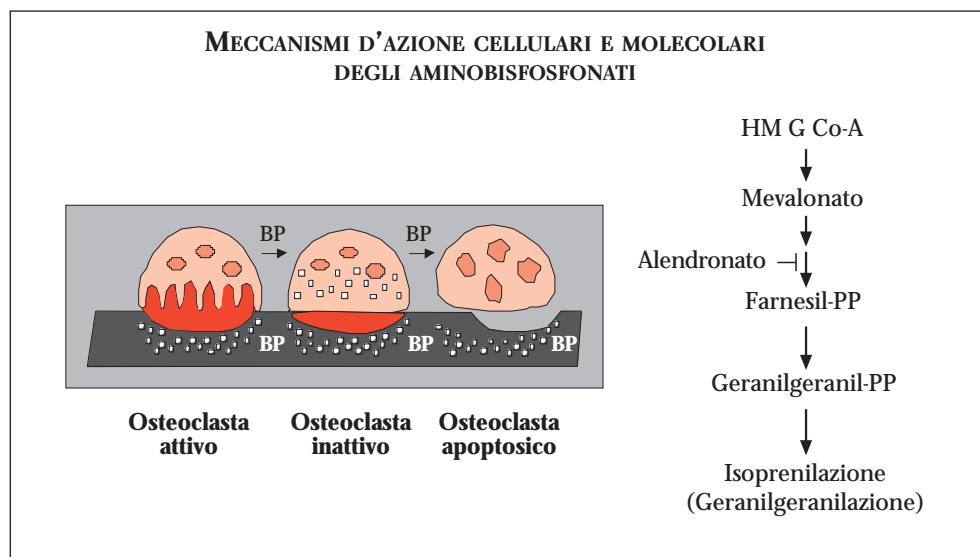


Figura 1.
Formule di struttura
dei bisfosfonati

Figura 2.
Differente
meccanismo
d'azione dei due
gruppi di BPs



Nella Tabella 1 è indicata la potenza antiriassorbitiva dei differenti N-BPs.

I BPs disponibili in Italia sono: etidronato, clodronato, pamidronato, alendronato, risedronato, zoledronato, neridronato, sebbene per alcuni di questi ci siano delle indicazioni specifiche.¹ Nell'ambito delle numerose malattie in cui i BPs sono utilizzati, l'OP post-menopausale rappresenta quella in cui, in importanti studi controllati che hanno valutato negli ultimi 10 anni migliaia di pazienti, sono stati evidenziati significativi effetti sulla massa ossea (BMD) e sulla riduzione del rischio di fratture.³⁻⁵ Le linee guida delle più importanti società scientifiche¹⁴⁻¹⁶ identificano infatti nei BPs il trattamento di prima scelta nella prevenzione e terapia dell'OP post-menopausale. Gli incoraggianti risultati in termini di BMD e d'incidenza di nuove fratture hanno stimolato la ricerca preclinica e, successivamente, quella clinica al loro impiego anche nell'OP maschile.

Tabella 1. Potenza relativa dei bisfosfonati in rapporto all'inibizione del riassorbimento osseo e della FPP sintetasi

Bisfosfonati	Riassorbimento osseo IC ₅₀ (μM)*	FPP sintetasi IC ₅₀ (μM) ^o
Pamidronato	0,2	0,85
Alendronato	0,05	0,50
Ibandronato	0,02	0,31
Risedronato	0,01	0,10
Zoledronato	0,002	0,02

FPP = farnesil pirofosfato

* Inibizione del rilascio di calcio da parte dell'1,25-di-idrossivitamina D3 nella calvaria di ratto in vitro. I dati rappresentano la media di 2-6 ripetizioni

^o Valori medi calcolati dai plot di dose-risposta dell'inibizione della FPP sintetasi in omogenato di cellule J774, sulla base di 3 ripetizioni

Green Jr. Am J Clin Oncol 2002

Infatti, nonostante l'indubbia prevalenza dell'OP nel sesso femminile, un crescente interesse sta suscitando la sua diffusione anche nell'uomo in termini di morbilità, mortalità e costi.^{17,18} Dai vari studi epidemiologici emerge infatti che il 30% di tutte le fratture di femore e il 20% di tutte le fratture vertebrali si verificano nell'uomo. Le previsioni per queste percentuali sono in aumento quale conseguenza dell'incremento della popolazione mondiale che prevede, nel 2050, 15 milioni di ottantacinquenni. Il *life-time-risk* di incorrere in una frattura di femore, per un uomo, è all'incirca del 13% rispetto al 17% della donna, ma la mortalità e la morbilità sono 3 volte maggiori e il rischio complessivo per tutti i tipi di fratture è circa 1/3 rispetto a quello della donna.¹⁹

Per ciò che riguarda la prevenzione e il trattamento dell'OP maschile gli studi farmacologici clinici, soprattutto quelli controllati, sono pochi e spesso i dati risultano estrapolati da quelli più numerosi e con casistiche molto più ampie condotti nella popolazione femminile. Solo molto recentemente si sono resi disponibili studi che hanno valutato solo pazienti di sesso maschile, sufficientemente numerosi e per un periodo di tempo congruo.

OP primaria

In uno studio recentemente pubblicato,²⁰ 241 uomini (di età compresa tra i 31 e gli 87 anni) con OP (T-score femorale <-2,0 DS o presenza di almeno una frattura da fragilità) sono stati trattati con alendronato 10 mg/die (ALN) o placebo (P) per un periodo di 2 anni; tutti i pazienti hanno ricevuto una supplementazione di calcio e vitamina D.

Al termine dei 2 anni aumenti significativi della BMD lombare, femorale (femore totale, collo, trocantere) e *total body* sono risultati nei pazienti trattati con ALN, mentre nel gruppo P le variazioni sono state significative solo a livello lombare. Nelle Figure 3 e 4 sono indicate le variazioni della BMD lombare e del femore totale.

I marcatori del turnover osseo sono risultati significativamente ridotti in entrambi i gruppi, con riduzioni per la fosfatasi alcalina ossea e per il telopeptide N-terminale urinario rispettivamente del 38% e del 59% nel gruppo ALN e del 5% e 9% nel gruppo P. Gli effetti positivi del trattamento con ALN non sono stati influenzati dall'età, dai valori basali di BMD, dai ridotti livelli di testosterone libero, evidenziati nel 36% dei pazienti che venivano suddivisi in uguale numero nei gruppi ALN e P (Figura 5).

L'incidenza di fratture, vertebrali e non vertebrali, è risultata inferiore nel gruppo ALN (Figura 6), anche se solo per le vertebrali morfometriche (ovvero rilevate dall'osservazione delle radiografie, ma non necessariamente sintomatiche) è stata raggiunta la significatività ($p=0,017$) nel gruppo ALN (0,8%) rispetto al gruppo P (7,1%).

Infine, non sono state segnalate differenze significative nella frequenza e nel tipo di eventi avversi registrati durante lo studio, inclusi gli eventi avversi gastrointestinali.

Altri due studi, anche se condotti su di un minor numero di pazienti, hanno mostrato l'efficacia di ALN in uomini con OP. Nel primo dei due,²¹ 23 pazienti con OP primaria e 18 con OP secondaria hanno ricevuto ALN 10 mg/die e 29 uomini con osteopenia, comparabili per età, peso e altezza (gruppo P), solo calcio (500 mg/die). Dopo un anno di trattamento nei pazienti con OP primaria sono stati ottenuti incrementi del 7% e del 2,6%, rispettivamente, a livello lombare e trocanterico, significativi solo a livello lombare ($p<0,001$); nessuna variazione è risultata presente al collo femorale e al triangolo di Ward. Risultati comparabili sono stati registrati anche nei pazienti con OP secondaria trattati con ALN, mentre nel gruppo P la BMD è rimasta invariata in tutti i siti.

Nel secondo studio,²² 21 pazienti con osteopenia (T-score femorale o lombare <-1,0

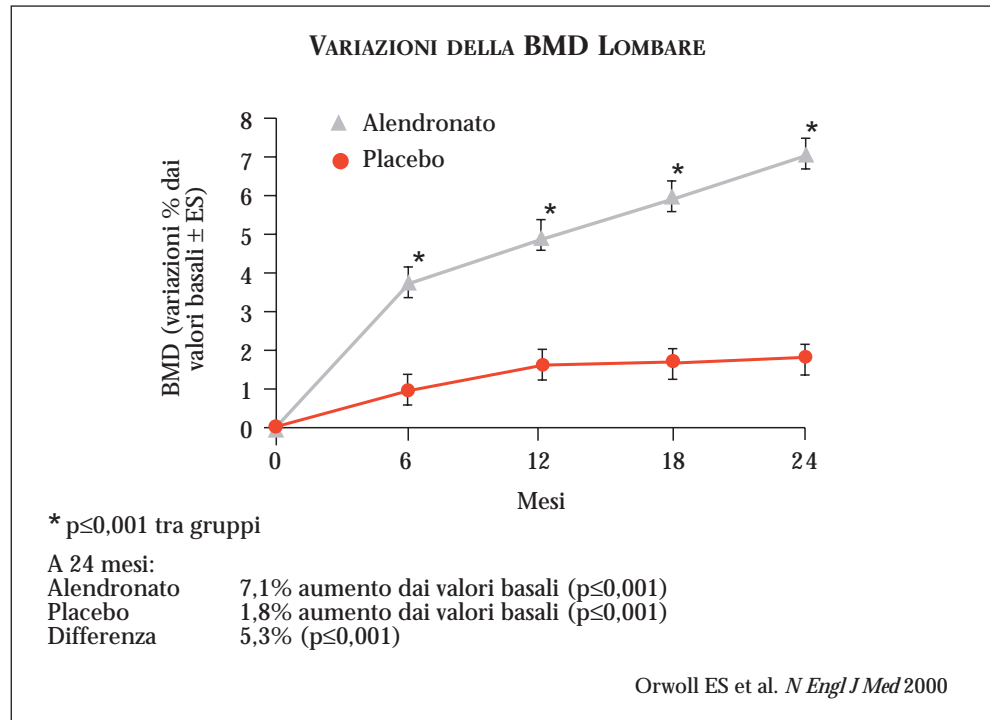


Figura 3.
Variazioni
della BMD lombare
dopo 2 anni
di trattamento.

DS) con o senza fratture preesistenti, trattati con ALN 10 mg/die e supplementazione di calcio e vitamina D (n=13) o con sola supplementazione di calcio e vitamina D (n=8), sono stati valutati retrospettivamente. L'incremento annuale medio della BMD (Figura 7) nel gruppo trattato con ALN (periodo medio di osservazione 1,9 anni) è stato del 2,7% a livello lombare, 4,7% a livello trocanterico e 3,3% a livello del femore totale: le variazioni erano statisticamente significative nei confronti del gruppo che aveva ricevuto solo calcio e vitamina D (periodo medio di osservazione 2,7 anni).

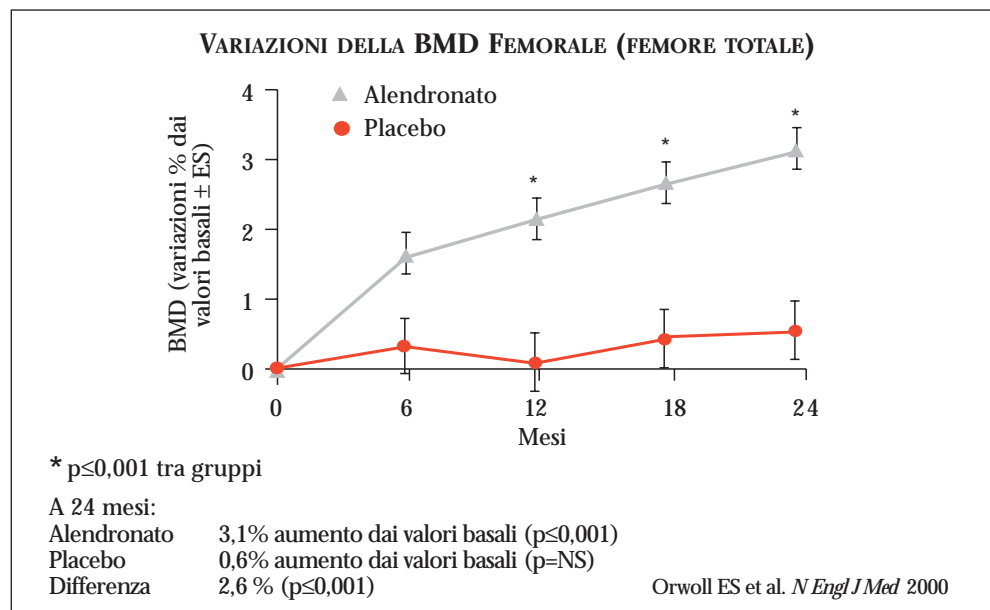


Figura 4.
Variazioni
della BMD femorale
dopo 2 anni
di trattamento.

Figura 5.
Nei sottogruppi di pazienti gli effetti positivi di ALN non sono stati influenzati dalle variabili

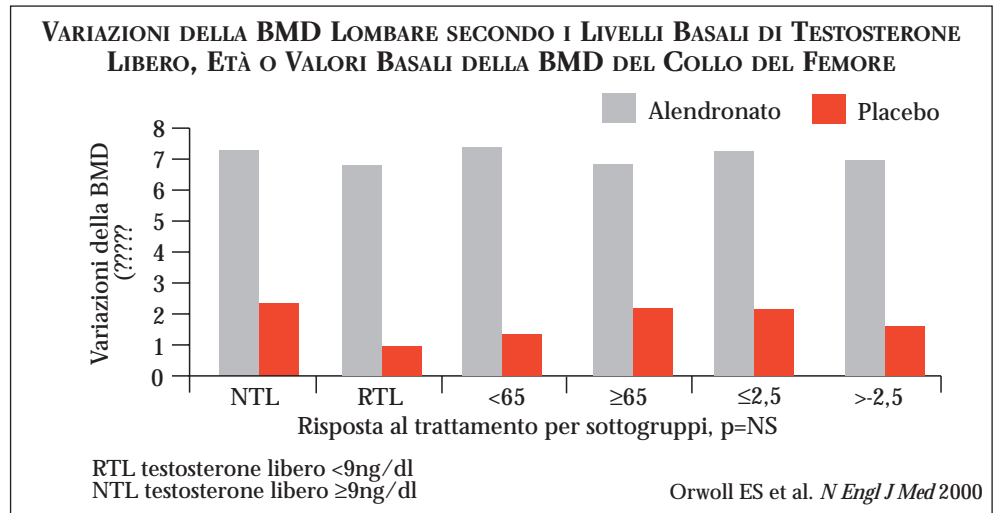


Figura 6.
L'incidenza di fratture, vertebrali e non, nel gruppo ALN vs P

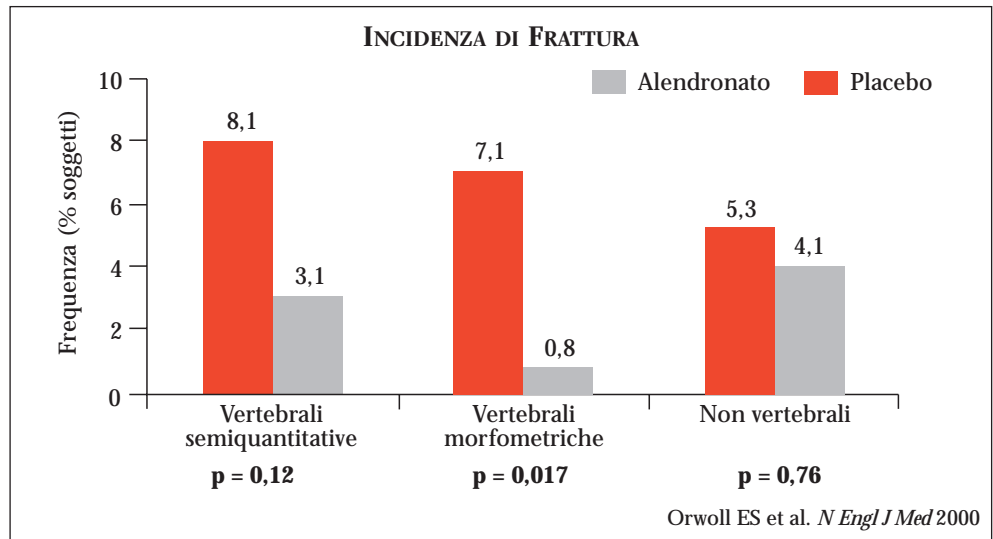


Figura 7.
Incremento annuale medio della BMD nel gruppo ALN+Calcio e vit. D vs Calcio e vit. D

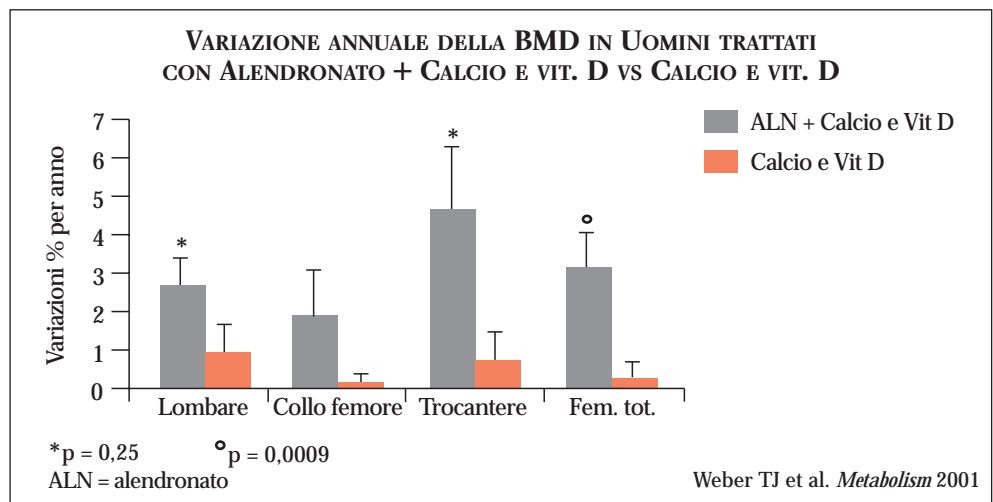
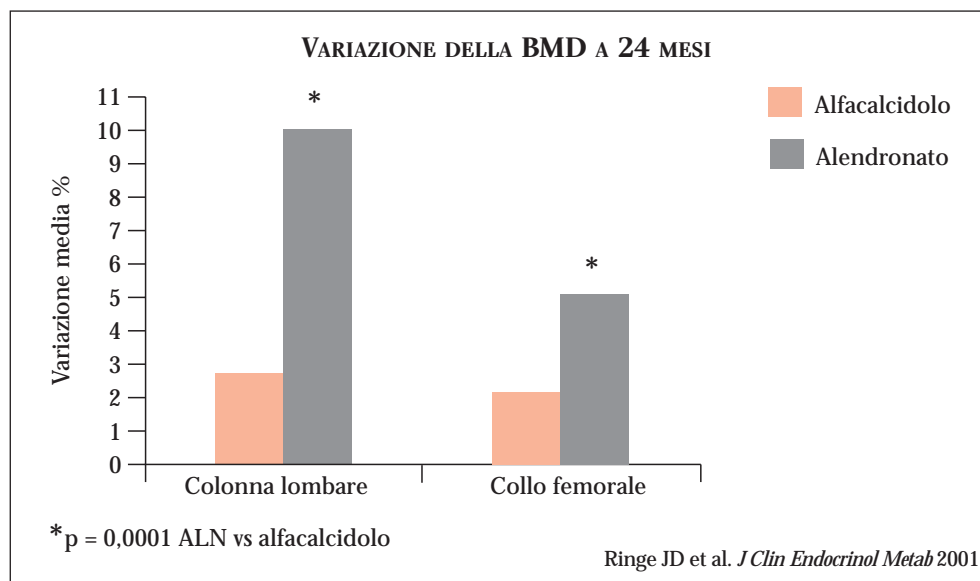


Figura 8.
Risultati dopo 2
anni di trattamento
nel gruppo
alfacalcidolo
vs ALN



ALN (10 mg/die) è stato confrontato con alfacalcidolo (1 µg/die) in 134 pazienti con OP e fratture in uno studio prospettico, randomizzato, della durata di 24 mesi²³, durante il quale tutti i soggetti ricevevano anche una supplementazione di 500 mg di calcio/die. Al termine del periodo di osservazione (Figura 8) i pazienti trattati con ALN (n=68) mostravano un incremento della BMD lombare e femorale rispetto al basale significativamente più elevato di quello dei pazienti trattati con alfacalcidolo (n=66).

L'incidenza di pazienti con nuove fratture vertebrali era del 18,2% nel gruppo alfacalcidolo e del 7,4% nel gruppo ALN (p=0,071).

Recentemente ALN in monosomministrazione settimanale (70 mg) in donne osteoporotiche ha dimostrato, a 12⁶ e 24 mesi,²⁴ un effetto sulla BMD comparabile a quello ottenuto con 10 mg/die; anche la tollerabilità gastroesofagea è risultata sovrapponibile, se non migliore. Tale modalità di somministrazione è stata valutata in uno studio controllato verso P²⁵ in 167 uomini di età compresa tra 38 e 91 anni con OP od osteopenia associata a fratture preesistenti. I pazienti trattati con ALN 70 mg in monosomministrazione settimanale (n=109) mostravano dopo 12 mesi incrementi della BMD (Figura 9) in tutti i siti esaminati, significativi sia verso i valori basali che verso i valori dei pazienti (n=58) del gruppo P. Anche le variazioni rispetto ai valori basali dei marcatori del turnover osseo sono risultate significative nel gruppo ALN 70 mg (telopeptide N-terminale urinario -51%, p<0,001; fosfatasi alcalina ossea -25%, p<0,001).

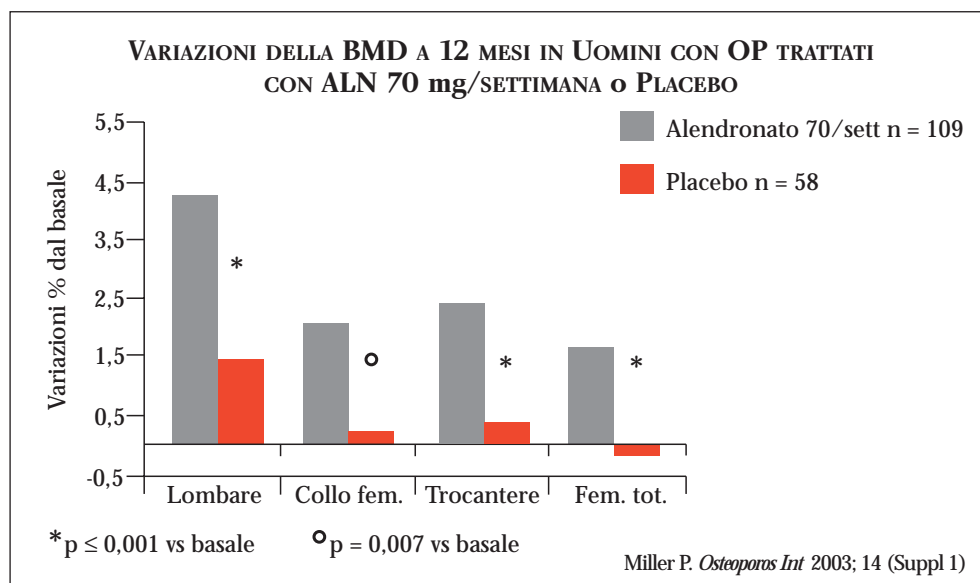
Per altri BP quali etidronato, pamidronato e clodronato non sono stati condotti studi controllati che abbiano valutato l'efficacia di questi farmaci su casistiche sufficientemente numerose di uomini con OP.

Si può quindi affermare che i BP vengono considerati come terapia di prima scelta anche nell'OP maschile.^{16,26}

OP indotta da glucocorticoidi

Nella classificazione dell'osteoporosi maschile si identifica, oltre alla forma primaria dipendente dall'età e a quella idiopatica del giovane adulto, anche una forma secondaria. La forma secondaria (Tabella 2), responsabile per oltre il 60% di fratture vertebrali e periferiche, riconosce come cause più frequenti l'ipogonadismo,²⁷ il consumo

Figura 9.
Dopo 12 mesi
di trattamento
con ALN è stato
dimostrato
un incremento
della BMD in tutti
i siti esaminati



eccessivo di alcol, il fumo e farmaci tra i quali, i glucocorticoidi (GC) sono al primo posto. I GC da soli sono responsabili del 20% di tutti i casi di OP (GIOP) maschile e di fratture vertebrali nel 16% dei pazienti che li assumono cronicamente.

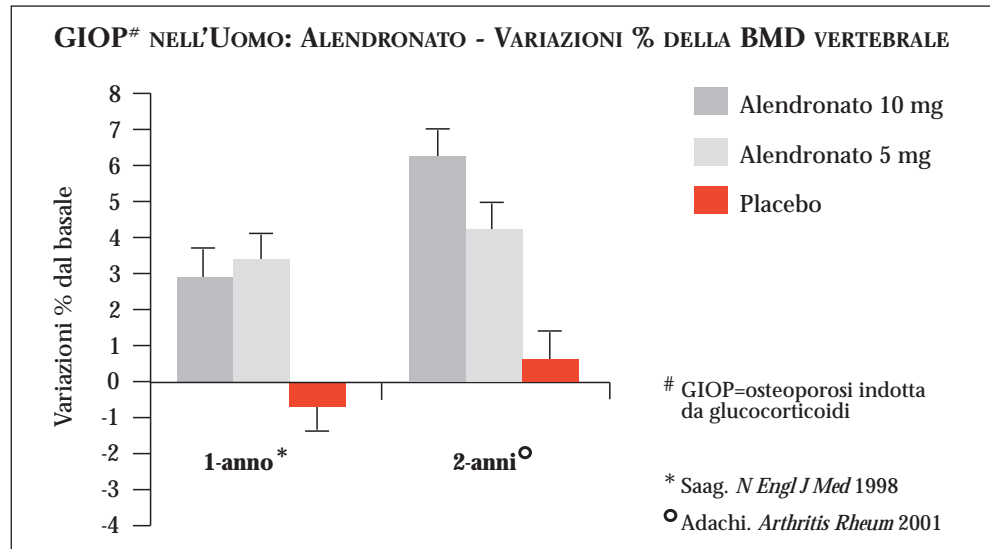
Una terapia con GC, per qualsiasi malattia effettuata, della durata >3 mesi rappresenta un importante fattore di rischio per OP e fratture, particolarmente in donne in post-menopausa e uomini con età >50 anni²⁸ e circa un terzo dei pazienti sviluppa fratture dopo 5 anni di trattamento.²⁹ La maggior parte degli studi identifica in una dose ≥5 mg di prednisone o equivalente la soglia per attuare la valutazione densitometrica e clinica del paziente,³⁰ ma già con dosi di 2,5 mg/die il rischio relativo di fratture del femore è risultato di 1,7 e quello di fratture vertebrali di 2,6.³¹

ALN è stato valutato in 477 pazienti (141 uomini e 336 donne in pre- e post-menopausa) in trattamento con GC, in uno studio di confronto con P della durata di 48 settimane³² con un'estensione in doppio cieco di un anno.³³ ALN (5 e 10 mg/die) è risultato efficace sia in termini di incremento di BMD che di riduzione di nuove fratture vertebrali (86%) con valori significativamente diversi da P, indipendentemente dall'età dei pazienti, dal sesso, dalle malattie concomitanti o dalla dose e durata dei GC. Nei pazienti di sesso maschile trattati con ALN 10 mg/die l'incremento di BMD a li-

Tabella 2. Cause secondarie di osteoporosi

- | | |
|--|---|
| ■ Ipercortisolismo endogeno/esogeno | ■ Insufficienza renale cronica |
| ■ Ipogonadismo | ■ Tumori maligni |
| ■ Abuso di alcol | ■ Mastocitosi sistemica |
| ■ Endocrinopatie | ■ Ipercalciuria idiopatica |
| ■ Post-trapianto | ■ Farmaci
(ad es. anticonvulsivanti) |
| ■ Malattie gastrointestinali | ■ Uso di tabacco |
| ■ Cause genetiche (ad es. omocistinuria, osteogenesi imperfetta) | |

Figura 10.
Variazioni
della BMD dopo
uno e due anni
di trattamento



vello vertebrale (Figura 10) è risultato del 2,9% e del 6,3% al termine rispettivamente del primo (n = 141) e secondo (n= 66) anno. Anche risedronato (RIS) è stato confrontato con P, alla posologia di 2,5 e 5 mg/die in 184 uomini, di cui 77 in terapia con GC da non più di 3 mesi (studio di prevenzione) e 107 in terapia da oltre 6 mesi (studio di trattamento);³⁴ tutti i pazienti hanno ricevuto una supplementazione con calcio e/o vitamina D. Al termine di un anno (Figura 11), nello studio di prevenzione, RIS 5 mg ha prevenuto la perdita di BMD, mentre nel gruppo P si è assistito a una riduzione significativa ($p < 0,01$) in tutti i siti misurati; nello studio di trattamento RIS 5 mg ha incrementato significativamente ($p < 0,01$) la BMD in tutti i siti misurati.

L'incidenza di nuove fratture vertebrali, considerata complessivamente nei due studi (Figura 12), è risultata ridotta dell'82% ($p = 0,008$) rispetto al gruppo P. RIS è stato ben tollerato, con un'incidenza di eventi avversi gastrointestinali comparabile a P.

Figura 11.
Variazione
della BMD
dopo un anno
di trattamento

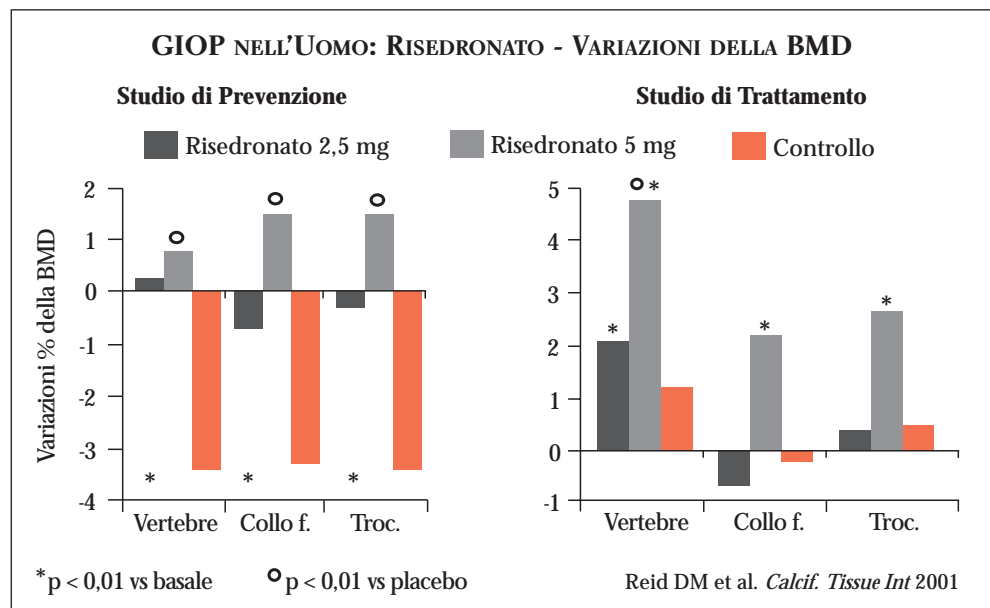
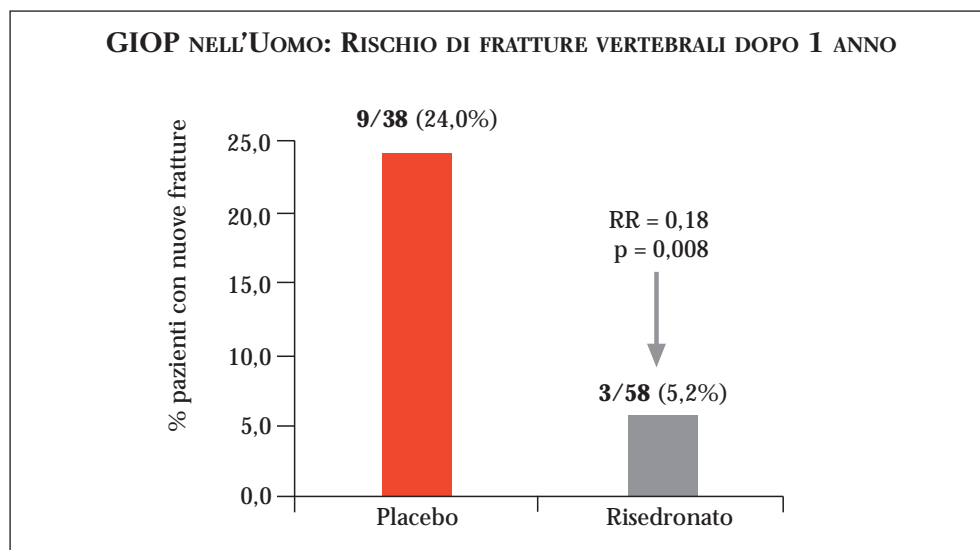


Figura 12.
Dopo il trattamento
con RIS per 1 anno
l'incidenza
di nuove fratture
è risultata ridotta



Per etidronato (ETD), clodronato e pamidronato non sono ancora disponibili studi controllati verso P, condotti su casistiche sufficientemente numerose di uomini con GIOP.

ETD somministrato ciclicamente (400 mg/die per 2 settimane seguito da calcio 500 mg/die per 76 giorni) è stato confrontato con calcio (500 mg/die) in 18 uomini con OP stabilizzata in trattamento cronico con GC (>10 mg/die) per un periodo di 12 mesi.³⁵ Al termine del periodo di trattamento, nei pazienti che avevano ricevuto 4 cicli di ETD si ottenevano incrementi significativi della BMD sia a livello lombare (3,9%) che femorale (5,4%), mentre il gruppo trattato con solo calcio perdeva rispettivamente l'1,1 e l'1,5%.

I BPs (ALN e RIS) sono indicati come farmaci di prima scelta nella prevenzione e terapia della GIOP nell'uomo.^{36,37}

Figura 13.
Variazione
della BMD in
pazienti con tumore
alla prostata

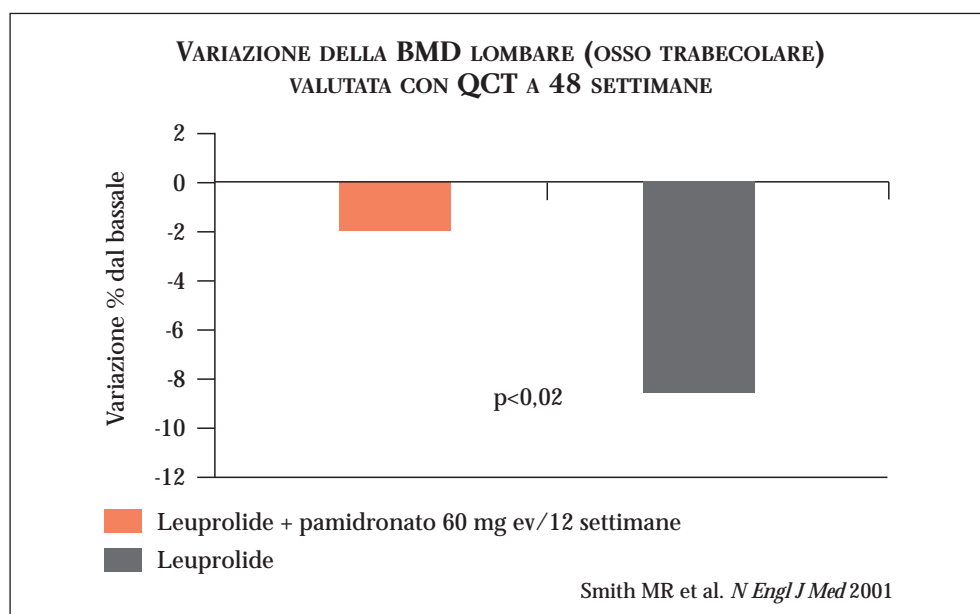
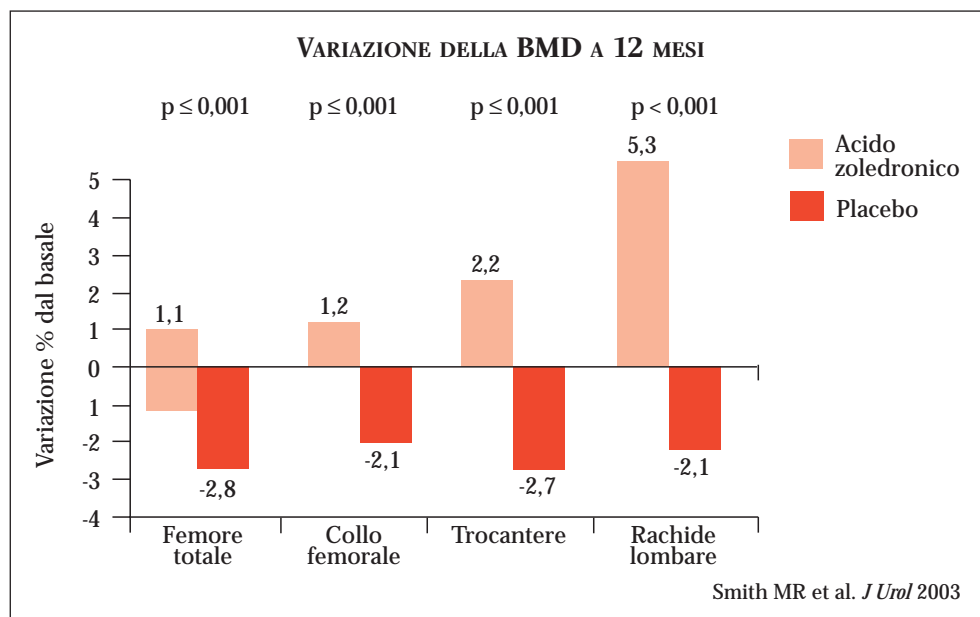


Figura 14.
Incremento della BMD in pazienti con tumore alla prostata dopo 1 anno di trattamento con acido zoledronico



OP in oncologia

I BPs vengono impiegati in oncologia per il trattamento delle ipercalcemie maligne³⁸ e delle metastasi ossee al fine di inibire o almeno rallentare il riassorbimento osseo da parte di OC stimolati dalle cellule tumorali; recentemente evidenze sperimentali sembrerebbero documentare, almeno per alcuni dei più recenti come lo zoledronato, anche un effetto antitumorale diretto.³⁹ Un ulteriore impiego è rappresentato dalla prevenzione e dal trattamento dell'OP e delle fratture da fragilità in pazienti con neoplasie ormono-dipendenti come il tumore della prostata, resi ipogonadici in conseguenza di chemioterapie o deplezione androgenica con agonisti del GnRH.⁴⁰

In uno studio controllato⁴¹ condotto in 43 pazienti con tumore prostatico avanzato o recidivante (ma non metastasi ossee), 21 di essi, trattati in modo randomizzato con pamidronato (PAM) 60 mg ev ogni 12 settimane e leuprolide depot (LEU) 22,5 mg im ogni 12 settimane, venivano confrontati con 22 pazienti trattati con sola LEU. Tutti i pazienti ricevevano una supplementazione con calcio e vitamina D. Dopo 48 settimane nei pazienti trattati con la sola LEU la BMD si riduceva del 3,3% a livello lombare e dell' 1,8% a livello del femore totale; in particolare la riduzione del tessuto osseo trabecolare, misurata a livello lombare con metodica QCT, risultava dell' 8,5% (Figura 13).

Nei pazienti trattati con LEU e PAM, invece, non si sono verificate variazioni significative in nessuno dei siti scheletrici esaminati. Le differenze significative della BMD, tra i due gruppi di trattamento risultavano quindi a livello lombare ($p < 0,001$), trocanterico ($p = 0,003$) e del femore totale ($p = 0,005$); anche la variazione della BMD trabecolare lombare tra i due gruppi risultava significativa ($p = 0,02$).

In uno altro studio prospettico⁴² 21 uomini con tumore della prostata e metastasi ossee venivano trattati in modo randomizzato e in sequenza cross-over, per 2 due periodi di trattamento di 6 mesi ciascuno, con PAM 90 mg o placebo. In tale studio erano stati arruolati solo pazienti che avevano fatto in precedenza almeno 6 mesi di terapia anti androgenica. I risultati dei due periodi di trattamento con placebo venivano considerati complessivamente e confrontati con quelli dei 2 periodi di trattamen-

TABELLA 3. NOTA 79 - OSTEOPOROSI

Classe A, limitatamente alle seguenti indicazioni

- Profilassi secondaria di fratture osteoporotiche post-menopausali in donne con pregresse fratture vertebrali o del femore non dovute e a traumi efficienti. La frattura di un corpo vertebrale deve essere documentata da un esame radiologico che evidenzi una riduzione di 4 mm o più (15%) dell'altezza globale del corpo vertebrale.

Principi attivi (secondo le indicazioni autorizzate - vedi scheda tecnica: acido alendronico; acido risedronico; raloxifene

- Profilassi secondaria di fratture osteoporotiche in uomini con pregresse fratture vertebrali o del femore non dovute a traumi efficienti. La frattura di un corpo vertebrale deve essere documentata con i criteri sopraindicati.

Principio attivo: acido alendronico

- Profilassi secondaria di fratture osteoporotiche in donne o uomini trattati per almeno 6 mesi a dosi $\geq 7,5$ mg/die di prednisone o dosi equivalenti di altri corticosteroidi, con pregresse fratture vertebrali o del femore non dovute a traumi efficienti.

Principi attivi: acido alendronico; acido risedronico

- In tutte le indicazioni è raccomandata la somministrazione associata di calcio e vitamina D.

to con PAM. Nei 18 pazienti valutabili alla fine dello studio il PAM aumentava significativamente la BMD lombare e femorale. Un terzo studio, multicentrico, prospettico, controllato verso placebo,⁴³ ha valutato l'efficacia dell'acido zoledronico (ZOL) in pazienti con tumore prostatico localmente avanzato o ricorrente ma senza metastasi ossee. Centosei uomini sono stati randomizzati a ricevere terapia anti androgenica associata a ZOL 4 mg ev ogni 12 settimane o terapia anti androgenica e placebo. Dopo un anno di trattamento è stata registrata, nei pazienti trattati con ZOL, un incremento della BMD lombare del 5,3% e dell'1,1% di quella del femore totale, mentre nel gruppo trattato con terapia anti androgenica e placebo si aveva una riduzione del 2,0% della BMD lombare e del 2,8% di quella del femore totale (Figura 14).

Conclusioni

Anche se al momento non si hanno, a differenza che per l'OP post-menopausale, linee guida validate per la terapia dell'OP maschile e le più recenti pubblicazioni derivano dal consenso e dall'opinione di esperti, studi controllati e non, condotti negli ultimi anni, ci indicano che sono attualmente disponibili terapie sicure ed efficaci per incrementare la BMD e ridurre il rischio di frattura. Vogliamo sottolineare peraltro la necessità della valutazione delle cause secondarie di OP che, nell'uomo, rappresentano fino al 60% di tutte le forme di OP: solo se verrà intrapreso un approccio terapeutico specifico potremo infatti ottenere un reale beneficio.

Nella Tabella 3 è riassunta la Nota 79 in base alla quale i farmaci per la profilassi secondaria di fratture osteoporotiche sono concedibili dal S.S.N.

Bibliografia

1. Filippini P *et al.* **Bisfosfonati 2000-2002.** *Bisfosfonati* 2002;3(3):3-14
2. Fleisch H. **Bisphosphonates. History and experimental basis.** *Bone* 1987;8:23-8
3. Harris ST *et al.* **Four-year study of intermittent cyclic etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis: three years of blinded therapy followed by one year of open therapy.** *Am J Med* 1993;95:557-67
4. Storm T *et al.* **Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women postmenopausal osteoporosis.** *N Engl J Med* 1990;322:1265-71
5. Watts NB *et al.* **Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis.** *N Engl J Med* 1990;323:73-9
6. Schnitzer T *et al.* **Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis.** *Aging (Milano)* 2000;12:1-12
7. Black DM *et al.* **Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fracture. Fracture Intervention Trial Research Group.** *Lancet* 1996;348:1535-41
8. Cummings SR *et al.* **Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial.** *JAMA* 1998;280:2077-82
9. Black DM *et al.* **Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial (FIT) Research Group.** *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:118-24
10. Harris ST *et al.* **Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomised controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group.** *JAMA* 1999;282:1344-52
11. Reginster JY *et al.* **Randomised trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis.** *Osteoporos Int* 2000;11:83-91
12. McClung MR *et al.* **Effects of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women.** *N Engl J Med* 2001;344:333-40
13. McCloskey *et al.* **Effects of clodronate on vertebral fracture risk in osteoporosis: a 1-year interim analysis.** *Bone* 2001;28(3):310-15
14. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. **Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy.** *JAMA* 2001;285(6):785-95
15. AACE. **Medical Guidelines for clinical practice for the prevention and management of postmenopausal osteoporosis.** *Endocrine Practice* 2001;7:294-312
16. Brown JP *et al.* **2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada.** *CMAJ* 2002;167(10 suppl):S1-S34
17. Siddiqui NA *et al.* **Osteoporosis in older men: discovering when and how to treat it.** *Geriatrics* 1999;54:20-22,27-28,30
18. Orwoll ES. **Osteoporosis in men.** *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:349-67
19. Seeman R. **The structural basis of bone fragility in men.** *Bone* 1999;25:143-47
20. Orwoll ES *et al.* **Alendronate for the treatment of osteoporosis in men.** *N Engl J Med* 2000;343:604-10
21. Ho YV *et al.* **Effects of alendronate on bone density in men with primary and secondary osteoporosis.** *Osteoporos Int* 2000;11(2):98-101
22. Weber TW *et al.* **Effect of alendronate on bone mineral density in male idiopathic osteoporosis.** *Metabolism* 2001;50:912-15

23. Ringe JD *et al.* **Alendronate treatment of established primary osteoporosis in men: results of a 2-year prospective study.** *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(11):5252-55
24. The Alendronate Once-Weekly Study Group. **Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis.** *J Bone Miner Res* 2002;17:1988-996
25. Miller P *et al.* **Treatment with alendronate 70-mg once weekly for 12 months increases bone mineral density and decrease biochemical markers of bone turnover in men with osteoporosis.** *Osteoporos Int* 2003;14(Suppl 1):S19
26. Burgess E *et al.* **Osteoporosis in men: pathophysiology, evaluation, and therapy.** *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:421-28
27. Bilezikian JP. **Osteoporosis in men.** *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3431-34
28. Adachi JD *et al.* **Management of corticosteroid-induced osteoporosis.** *Semin Arthritis Rheum* 2000;29(4):228-51
29. Reid IR, *et al.* **Glucocorticoid osteoporosis mechanisms and management.** *Eur J Endocrinol* 1997;137(3):209-17
30. van Staa TP *et al.* **The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis.** *Osteoporos Int* 2002;13(10):777-87
31. van Staa TP *et al.* **Use of oral corticosteroids and risk of fractures.** *J Bone Miner Res* 2000; 15(6):993-1000
32. Saag KG *et al.* **Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis.** *N Engl J Med* 1998;339:292-99
33. Adachi JD *et al.* **Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial.** *Arthritis Rheum* 2001;44:202-11
34. Reid DM *et al.* **Risedronate increases bone density and reduces vertebral fracture risk within one year in men on corticosteroid therapy.** *Calcif Tissue Int* 2001;69:242-47
35. Struys A *et al.* **Cyclical etidronate reverses bone loss of the spine and proximal femur in patients with established corticosteroid-induced osteoporosis.** *Am J Med* 1995;99(3):235-42
36. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. **Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis.** *Arthritis Rheum* 2001;44(7):1496-503
37. Bone and Tooth Society, National Osteoporosis Society, Royal College of Physicians. **Glucocorticoid-induced osteoporosis: guidelines for prevention and treatment.** London: RCP 2002
38. Berenson JR. **Treatment of hypercalcemia of malignancy with bisphosphonates.** *Semin Oncol* 2002;29(suppl 21):12-8
39. Green JR. **Antitumor effects of bisphosphonates.** *Cancer* 2003;97(3Suppl):840-47
40. Smith MR *et al.* **Management of treatment-related osteoporosis in men with prostate cancer.** *Cancer Treat Rev* 2003;29(3):211-8
41. Smith MR *et al.* **Pamidronate to prevent bone loss in men receiving gonadotropin releasing hormone agonist therapy for prostate cancer.** *N Engl J Med* 2001;345:948-55
42. Diamond T II *et al.* **The antiosteoporotic efficacy of intravenous pamidronate in men with prostate carcinoma receiving combined androgen blockade: a double blind, randomized, placebo-controlled crossover study.** *Cancer* 2001;92:1444-450
43. Smith MR *et al.* **Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men undergoing androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer.** *J Urol* 2003;169(6):2008-12

SELEZIONE ABSTRACT

SEZIONE A

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

Effetti antagonisti dei bisfosfonati di diverse classi su osteoclasti e macrofagi *in vitro*

Frith JC, Rogers MJ

Department of Medicine and Therapeutics, University of Aberdeen, Institute of Medical Sciences, Foresterhill, Aberdeen, United Kingdom

J BONE MINER RES. 2003;18(2):204-12

I bisfosfonati contenenti un gruppo aminico (aminobisfosfonati), quali alendronato e ibandronato, inibiscono il riassorbimento osseo interferendo con la prenilazione proteica degli osteoclasti e inducendone l'apoptosi, mentre i composti privi di gruppo aminico, come il clodronato, vengono metabolizzati in analoghi non idrossilabili dell'ATP. In considerazione del differente meccanismo molecolare d'azione proprio di queste due diverse classi di bisfosfonati abbiamo voluto esaminare *in vitro* se un trattamento combinato con clodronato e alendronato potesse in qualche modo modificare l'efficacia antiriassorbitiva delle due singole molecole.

L'effetto antiriassorbitivo, studiato su colture di osteoclasti di coniglio, di 10 μM di alendronato è risultato potenziato dall'aggiunta di clodronato. Gli stessi risultati, invece, non sono emersi quando sono state utilizzate maggiori concentrazioni di alendronato; in questo caso infatti l'aggiunta di clodronato non ne ha modificato l'effetto. Per di più l'inibizione della prenilazione proteica negli osteoclasti

indotta dalle dosi maggiori di alendronato è stata, almeno in parte, prevenuta dal cotrattamento con clodronato.

In maniera analoga a quello emerso negli osteoclasti, anche l'inibizione della prenilazione proteica indotta da alendronato e ibandronato nelle cellule J774 è stata prevenuta in maniera dose dipendente dal cotrattamento con clodronato. La presenza di clodronato ha inoltre ridotto nelle stesse cellule l'uptake precoce di ibandronato marcato con C14.

Queste osservazioni fanno supporre che un trattamento contemporaneo con clodronato possa da un lato potenziare l'effetto antiriassorbitivo di basse concentrazioni di aminobisfosfonati, ma dall'altro antagonizzare attività molecolari e gli effetti di concentrazioni più elevate di aminobisfosfonati.

L'esatto meccanismo alla base dell'antagonismo tra i differenti bisfosfonati non è ancora chiarito, ma potrebbe derivare da un competitivo uptake cellulare mediato da una proteina di trasporto a livello di membrana.

COMMENTO EDITORIALE

La farmacodinamica dei bisfosfonati è del tutto peculiare e non assimilabile a quella di alcun altro composto. Le interferenze farmacologiche sono fortemente influenzate dalla farmacodinamica dei bisfosfonati e in realtà non ne sono state sinora identificate.

In questo lavoro viene valutata l'interferenza a livello cellulare tra due bisfosfonati con un diverso meccanismo d'azione: alendronato (con ibandronato) e clodronato. È infatti noto che gli amino-bisfosfonati (alendronato, risedronato, ibandronato, ecc)

bloccano la prenilazione delle proteine del citoscheletro, mentre il clodronato blocca la formazione dell'ATP. In questo lavoro emerge che il pretrattamento con clodronato inibisce l'uptake cellulare e quindi, l'effetto farmacologico sia di alendronato sia di ibandronato. Non è per ora possibile ipotizzare la durata di questa interferenza del clodronato, anche se in via teorica potrebbe essere piuttosto lunga. Tuttavia, le implicazioni cliniche sono già ora rilevanti: non è possibile ipotizzare un trattamento combinato tra clodronato e altri amino-bisfosfonati; è possibile che qualche risultato non brillante di amino-bisfosfonati dopo terapia con clodronato (e viceversa) possa essere spiegato dai risultati di questo studio.

Efficacia di risedronato nel lungo termine: esperienza clinica di 5 anni controllata verso placebo

*Sorensen OH, Crawford GM, Mulder H et al.
Hvidovre University Hospital, Copenhagen, Denmark
BONE 2003;32(2):120-6*

I dati relativi a esperienze cliniche controllate verso placebo che abbiano valutato l'efficacia protettiva sulle fratture di trattamenti prolungati con bisfosfonati sono limitati. Per poter esaminare l'efficacia di un trattamento di 5 anni con risedronato è stato esteso per ulteriori 2 anni un precedente studio a 3 anni, controllato vs placebo, disegnato per valutare l'effetto di risedronato sulle fratture vertebrali in donne con osteoporosi. Le donne che hanno partecipato a questa estensione dello studio hanno continuato a ricevere 5 mg di risedronato o placebo, a seconda della randomizzazione iniziale, con mantenimento dello studio in cieco. Gli end point dello studio includevano la valutazione delle fratture vertebrali e non vertebrali, l'analisi delle variazioni densitometriche e dei marker biochimici del turnover osseo. Lo studio ha coinvolto 265 donne (130 in placebo e 135 in risedronato 5 mg), delle quali 220 (83%) hanno completato i 2 anni addizionali. I risultati relativi alle fratture si sono dimostrati in linea con quelli emersi nei primi 3 anni. Nel gruppo trattato con risedronato il rischio di nuove fratture

nel 4° e 5° anno è risultato ridotto del 59% in maniera significativa (IC 95%, dal 19 al 79%, $p=0,01$) a fronte di una riduzione dello stesso rischio pari al 49% emersa nei primi 3 anni. Il rapido e significativo calo dei marker del turnover osseo riscontrato nei primi 3 anni si è confermato, in maniera sovrapponibile, nei successivi 2 anni dello studio. Per quanto riguarda il dato densitometrico, le variazioni verificatesi nei primi 3 anni nei pazienti in trattamento con risedronato a livello vertebrale e femorale sono state confermate o incrementate nei 2 successivi anni di terapia. L'incremento medio dal valore basale a livello della colonna lombare dopo 5 anni è stato pari al 9,3% ($p<0,001$).

I risultati di questo studio dimostrano che gli effetti positivi sulle fratture vertebrali e la BMD ottenuti con 3 anni di terapia con risedronato vengono mantenuti con un ulteriore prolungamento del trattamento per altri 2 anni.

COMMENTO EDITORIALE

La maggior parte dei trial clinici con anti-riassorbitivi è durata 3 (alendronato, risedronato, raloxifene) o 4 anni (alendronato, FIT2). Questa durata non ha mai consentito una chiara analisi della persistenza dell'effetto sul rischio di fratture vertebrali, anche perché non sempre sono state raccolte radiografie annualmente. Dall'analisi dei risultati di qualche studio si poteva paventare una parziale attenuazione dell'effetto protettivo, che emergeva dalla tendenza delle curve d'incidenza del gruppo trattato e di quello in placebo a divenire parallele specie nel corso del terzo anno. Questa estensione "randomizzata e controllata" dello studio VERT con risedronato a 5 anni, dimostrerebbe, sia pure in un numero limitato di pazienti, la persistenza dell'effetto sull'incidenza di fratture vertebrali. Risedronato ha un effetto positivo sulla BMD persistente anche nel corso del quinto anno di terapia. L'entità di questo aumento fa avvicinare gli incrementi al quinto anno di terapia con risedronato a quelli ottenuti con alendronato. Ciò si spiega con la cinetica delle variazioni densitometriche nel tempo a seguito di terapia con anti-riassorbitivi e con un rapporto di potenza tra alendronato 10 mg e risedronato 5 mg più vicino a 2/1 che al supposto 1/1.

SEZIONE B

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

Trattamento combinato alendronato/terapia ormonale nella prevenzione della perdita di massa ossea in donne di età avanzata: studio randomizzato e controllato

Greenspan SL, Resnick NM, Parker RA
Division of Endocrinology and Metabolism and Division of Geriatric Medicine, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pa, USA
JAMA 2003;289(19):2525-33

Premessa. È ormai dimostrato come il trattamento con singoli agenti inibitori del riassorbimento osseo sia efficace nella prevenzione e nel trattamento dell'osteoporosi post-menopausale. Non è invece ancora nota, in soggetti anziani, la sicurezza, l'efficacia e l'effetto di un trattamento antirassorbitivo combinato che preveda l'associazione della terapia ormonale con bisfosfonati.

Obiettivo dello studio. L'obiettivo dello studio è quello di determinare se l'associazione tra terapia ormonale e alendronato sia sicura ed efficace rispetto alle due monoterapie in soggetti anziani in comunità.

Disegno dello studio. Studio clinico randomizzato, controllato contro placebo, in doppio cieco.

Materiali & Metodi. Cinquecentosettantatre donne ricoverate in comunità di almeno 65 anni sono state sottoposte a screening: 485 hanno completato lo screening e 373 donne (di età compresa tra 65 e 90 anni) sono state randomizzate a partecipare a un periodo di run-in di 3 mesi, in aperto con terapia ormonale, alendronato o placebo.

Lo studio è stato condotto in un unico centro universitario americano dal gennaio del 1996 al maggio 2001.

Trattamenti. I partecipanti allo studio sono stati randomizzati secondo un disegno a quattro gruppi nel ricevere terapia ormonale (estrogeni equini coniugati 0,625 mg/die con o senza medrossiprogesterone 2,5 mg/die), alendronato 10 mg/die, le due terapie combinate o nessuna delle due. Tutti i

partecipanti hanno ricevuto supplementi di calcio e vitamina D.

Principali parametri valutati. I principali parametri valutati nello studio sono stati la variazione annuale nella densità ossea femorale e vertebrale e la comparsa di eventi avversi.

Risultati. Le variazioni della densità ossea dopo 3 anni sono risultate significativamente maggiori nel gruppo trattato con la terapia combinata rispetto ai due gruppi in monoterapia. Gli incrementi ottenuti con la terapia combinata sono stati pari al $5,9 \pm 3,8\%$ a livello femorale, al $10,4 \pm 5,4\%$ a livello della colonna lombare in antero-posteriore e all' $11,8 \pm 6,8\%$ a livello della colonna lombare in proiezione latero-laterale. L'incremento medio ottenuto a livello femorale nelle donne trattate con alendronato da solo è risultato significativamente maggiore rispetto a quello emerso nei soggetti trattati con la sola terapia ormonale ($4,2 \pm 3,8\%$ vs $3,0 \pm 4,9\%$, rispettivamente; $p < 0,05$) e il trattamento con alendronato ha avuto anche una percentuale maggiore di responders. Tutti i trattamenti sono risultati ben tollerati con una percentuale di aderenza al trattamento a 3 anni del 90%.

Conclusioni. Il trattamento combinato alendronato e terapia ormonale sostitutiva è risultato ben tollerato ed efficace nel gruppo trattato. Alendronato è risultato superiore alla terapia ormonale, mentre la terapia combinata è risultata superiore alle due monoterapie. Il trattamento combinato può quindi rappresentare una possibile scelta nelle pazienti severamente osteoporotiche e nelle quali la monoterapia non ha prodotto risposte adeguate.

La neoformazione ossea indotta dal teriparotide (ormone paratiroideo umano 1-34) non viene rallentata da un prolungato pre-trattamento con alendronato, estrogeni o raloxifene in topi ovariectomizzati

Ma YL, Bryant HU, Zeng Q, Schmidt A et al.
Lilly Research Laboratories, Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285, USA
ENDOCRINOLOGY 2003;144(5):2008-15

L'attuale disponibilità di numerosi trattamenti per l'osteoporosi rende assai probabile che il teriparatide (PTH umano 1-34) possa essere prescritto a donne in post-menopausa in precedenza già trattate con agenti in grado di prevenire la perdita ossea quali i bisfosfonati, gli estrogeni o i modulatori selettivi del recettore estrogenico. Per questo motivo è stata valutata la capacità del teriparatide somministrato quotidianamente di stimolare la neoformazione ossea in ratti ovariectomizzati (Ovx) che in precedenza fossero stati a lungo trattati con vari inibitori del riassorbimento osseo quali alendronato (ABP), il 17 alfa etinil estradiolo (EE), o raloxifene (Ral). Ratti *Sprague Dawley* sono stati ovariectomizzati e trattati con ABP (28 µg/kg, due volte alla settimana), EE (0,1 mg/kg/die) o Ral (1 mg/kg/die) per 10 mesi per poi passare a un trattamento con teriparatide (30 µg/kg/die) per altri 2 mesi. L'analisi della metafisi prossimale della tibia dopo 10 mesi ha dimostrato come tutti e 3 gli agenti antiriassorbitivi siano riusciti a prevenire la perdita ossea indotta dall'ovariectomia, seppure con effetti differenti dal punto di vista meccanico, come è emerso dall'istomorfometria. Prima della terapia con teriparatide, l'ABP ha fortemente inibito la frequenza di attivazione e la velocità della neoformazione ossea fino a portarle a livelli inferiori rispetto agli altri trattamenti. Questi parametri sono invece risultati non differenti dal gruppo di controllo negli animali trattati con EE o Ral. L'area trabecolare nel gruppo trattato con ABP, EE e Ral è risultata superiore a quella del gruppo di controllo ovariectomizzato. Tuttavia, gli effetti sull'osso trabecolare dell'ABP sono stati attribuiti non solo alla nota interferenza sulla mineralizzazione secondaria, ma anche all'inibizione della mineralizzazione primaria del tessuto spongioso, che viene così preservato dal normale fenomeno del rimodellamento.

Dopo 2 mesi di terapia con teriparatide a livello vertebrale sono stati registrati i seguenti incrementi di massa ossea rispetto ai livelli presenti dopo 10 mesi di pretrattamento: 18% per l'associazione veicolo/teriparatide, 7% per l'associazione ABP/teriparatide, 11% per l'associazione EE/teriparatide e 10% per l'associazione Ral/teriparatide. L'istomorfometria ha poi dimostrato che

l'area trabecolare è aumentata del 105% col trattamento veicolo/teriparatide, del 113% con il trattamento ABP/teriparatide, del 36% con EE/teriparatide e del 48% con Ral/teriparatide sempre rispetto ai livelli presenti a 10 mesi. Il teriparatide ha migliorato la superficie di mineralizzazione, la velocità di neoapposizione e di neoformazione ossea in tutti i gruppi studiati. Test di compressione vertebrale hanno dimostrato come il teriparatide abbia aumentato, in tutti i gruppi, la resistenza (picco di carico) e la robustezza in maniera proporzionalmente simile rispetto a quella presente dopo 10 mesi di pre-trattamento con i diversi farmaci.

Questi dati evidenziano la sorprendente risposta presente nello scheletro di ratto al teriparatide malgrado il prolungato pre-trattamento con ABP, EE o Ral. Pertanto lo scheletro maturo di ratti ovariectomizzati rimane estremamente sensibile all'azione anabolizzante del teriparatide indipendentemente dallo stato del tessuto osseo (in termini di osso cotonoso e di entità del turnover) indotto da un eventuale pre-trattamento.

Variazione della densità ossea dopo sospensione o prosecuzione di un trattamento con alendronato in soggetti in terapia steroidea: studio osservazionale retrospettivo

Emkey R, Delmas PD, Goemaere S et al.

Radiant Research, Wyomissing, Pennsylvania 19610, USA

ARTHRITIS RHEUM. 2003;48(4):1102-8

Obiettivo dello studio. Valutare l'effetto sulla densità ossea (BMD) della sospensione o della prosecuzione di un trattamento con alendronato (ALN) in pazienti in terapia steroidea cronica di lunga durata (GCs) già trattati con ALN per 1 anno.

Metodi. I pazienti eligibili allo studio sono stati identificati tra soggetti con osteoporosi cortisonica che avevano ricevuto ALN (5-10 mg) per 1 anno in un precedente studio clinico e che, alla fine dell'anno di trattamento, stavano ancora assumendo glucocorticoidi a un dosaggio giornaliero $\geq 7,5$ mg di prednisone. I pazienti sono stati contattati

3-5 anni dopo la fine del precedente studio con ALN per eseguire un follow-up densitometrico sia a livello lombare che femorale. In tale occasione sono stati anche raccolti dati retrospettivi relativi a eventi clinici rilevanti o reazioni avverse correlate al farmaco e all'utilizzo di trattamenti concomitanti.

È così emerso che alcuni pazienti avevano dovuto proseguire la terapia steroidea e che altri avevano continuato col trattamento con ALN sia da solo che in combinazione con altri farmaci. Il principale parametro valutato è stata la variazione percentuale della BMD lombare dalla fine dello studio di 1 anno alla successiva visita. Le variazioni della BMD femorale sono state considerate come parametro secondario.

Risultati. Novanta (49,2%) dei 183 pazienti eligibili hanno partecipato allo studio retrospettivo. Il periodo di osservazione, che si considera partito dalla fine dello studio clinico originale di 1 anno, è risultato compreso tra i 3,3 e i 4,6 anni. Il numero medio di giorni di trattamento con ALN era pari a 507. Cinquanta pazienti sono stati inclusi nell'analisi in quanto avevano assunto dosi sovra-fisiologiche di glucocorticoidi (cioè superiori al terzile inferiore del dosaggio di cortisone considerato nella popolazione dello studio, il che significa dosaggi superiori a circa 6 mg/die) e non avevano eseguito trattamenti superiori a 6 mesi con farmaci attivi sul tessuto osseo escluso ALN. Undici di questi 50 pazienti avevano sospeso l'assunzione di ALN (durata terapia inferiore a 90 giorni), 8 avevano assunto ALN per una durata compresa tra i 90 e i 300 giorni e 31 avevano continuato il trattamento per più di 300 giorni al termine dello studio clinico di 1 anno. I soggetti in terapia steroidea che avevano sospeso il trattamento con alendronato (<90 giorni di terapia) sono stati quelli nei quali, dalla fine dello studio di 1 anno, si è documentata una perdita di massa ossea sia a livello vertebrale, che del collo femorale e del femore totale (perdita media pari a -5,1%, -9,2% e -6,6%, rispettivamente) maggiore rispetto a quella emersa nei pazienti che hanno continuato ad assumere ALN per più di 300 giorni (variazione media 0,1%, -0,9% e 1,8%, rispettivamente).

Conclusioni. Una significativa perdita di massa

ossea lombare e femorale è emersa nei pazienti che, pur proseguendo ad assumere glucocorticoidi a dosaggi superiori a 6 mg/die, avevano sospeso il trattamento con ALN. Al contrario, nei pazienti in terapia steroidea che hanno mantenuto il trattamento con ALN la BMD è rimasta stabile.

Effetto di alendronato sulla perdita ossea alveolare nella periodontite (studio clinico)

El-Shinnawi UM, El-Tantawy SI

Department of Oral Medicine and Periodontology, Faculty of Dentistry, Mansoura University, Mansoura, Egypt

J INT ACAD PERIODONTOL 2003;5(1):5-10

Alendronato è un potente inibitore del riassorbimento osseo già utilizzato con successo per controllare patologie osteolitiche, trattare il morbo di Paget e curare l'osteoporosi. L'obiettivo di questo studio è stato quello di studiare l'effetto di alendronato nel trattamento di pazienti con periodontiti. Ventiquattro pazienti adulti con periodontite sono stati inclusi nello studio (della durata di 6 mesi) e suddivisi in 2 gruppi. Nel primo gruppo sono stati inclusi 12 pazienti che hanno assunto una compressa di alendronato sodico (Merck Sharp & Dohme) ogni mattina per 6 mesi. Nel secondo gruppo erano invece inclusi sempre 12 pazienti che però non hanno assunto alcun farmaco per tutto il periodo dello studio. Tutti i pazienti sono stati sottoposti all'inizio dello studio a un trattamento dentistico periodontale. La densità ossea (BMD) della mascella e della mandibola è stata misurata in tutti i soggetti mediante metodica DXA utilizzando il DPX.MD Scanner all'inizio e alla fine dello studio. Misure cliniche periodontali (profondità della tasca, livello di attaccamento e indice gengivale) sono state eseguite nell'intera popolazione dello studio al momento dell'appuntamento iniziale e 6 mesi dopo.

Una differenza statisticamente significativa nella densità ossea ($p < 0,001$) è emersa a vantaggio del gruppo 1 in trattamento con alendronato. Alendronato non ha avuto invece alcun effetto sui parametri clinici, ma potrebbe giocare un ruolo

rilevante quale terapia adiuvante alla terapia periodontale convenzionale nella gestione dei problemi periodontali.

Trattamento infusivo con neridronato in pazienti 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 patologia ereditaria del tessuto connettivo caratterizzata da aumentata fragilità ossea. Attualmente i bisfosfonati sembrano essere la terapia più promettente almeno per quanto riguarda i bambini. Nel presente studio sono stati valutati gli effetti di un trattamento infusivo con neridronato, un amino bisfosfonato strutturalmente simile ad alendronato e pamidronato, in pazienti adulti con OI. Ventitré uomini e 23 donne in età pre-menopausale affetti da OI sono stati randomizzati per essere o trattati con neridronato ev (100 mg infusi endovena in circa 30 minuti ogni 3 mesi) o non assumere alcun trattamento secondo un rapporto di 2 a 1. Ai pazienti inclusi nel gruppo di controllo alla fine del primo anno è stata avviata la medesima terapia con bisfosfonati. La valutazione clinica prevedeva lo studio della densità ossea mediante strumento a doppia energia (DXA), indici di laboratorio sierici e urinari a digiuno ogni sei mesi e la radiografia della colonna all'inizio dello studio e dopo 12 e 24 mesi. La densità ossea della colonna e del femore è aumentata del $3,0 \pm 4,6\%$ (DS) e del $4,3 \pm 3,9\%$, rispettivamente, entro la fine dei primi 12 mesi di trattamento; piccole ed insignificanti variazioni, invece, sono emerse nel gruppo di controllo. Durante il secondo anno di follow-up un ulteriore incremento del $3,91\%$ e $1,49\%$ è stato rilevato a carico di colonna e femore, rispettivamente. I marker del turnover osseo si sono ridotti in maniera significativa durante il trattamento con neridronato. L'incidenza di fratture durante il trattamento con neridronato è risultata significativamente inferiore rispetto a quella registrata prima

della terapia e nei soggetti di controllo. Neridronato per via infusiva, somministrato trimestralmente, è quindi risultato in grado di aumentare la massa ossea e ridurre il rischio di fratture cliniche in soggetti adulti affetti da OI. Il trattamento con bisfosfonati sembra clinicamente vantaggioso non solo nei bambini, ma anche nei soggetti adulti affetti da OI.

Rapido aumento della forza di presa dopo l'avvio di un trattamento con pamidronato in bambini e adolescenti affetti da severa osteogenesi imperfetta

Montpetit K, Plotkin H, Rauch F et al.
Shriners Hospital, McGill University, Montreal, Québec, Canada
PEDIATRICS 2003;111(5 Pt 1):E601-3

Obiettivo dello studio. Esaminare le variazioni nella forza di presa nel corso di un trattamento con pamidronato in bambini e adolescenti affetti da osteogenesi imperfetta (OI) in forma grave.

Metodi. La massima forza di presa isometrica della mano non dominante è stata prospettivamente determinata in 42 pazienti (di cui 18 soggetti di sesso femminile) con forme severe di OI (l'età all'inizio dello studio era compresa tra 7,3 e 15,9 anni). I pazienti sono stati trattati con pamidronato per via endovena secondo uno schema che prevedeva cicli quadrimestrali. Ogni ciclo era costituito di 3 infusioni eseguite in 3 giorni successivi. Il dosaggio di pamidronato di ogni infusione era di 1 mg/kg di peso.

Risultati. All'inizio del trattamento con pamidronato la forza di presa era al di sotto dei dati di riferimento per età (Z-score rispetto all'età (\pm DS): $-2,7 \pm 2,1$), ma normali rispetto al peso (Z-score rispetto al peso: $-0,1 \pm 1,8$). Quattro mesi dopo il primo ciclo infusivo con pamidronato, la forza di presa è risultata significativamente aumentata sia in relazione all'età (Z-score rispetto all'età: $-2,0 \pm 1,8$) che in relazione al peso (Z-score rispetto al peso: $0,6 \pm 1,5$). Due anni dopo l'inizio del trattamento gli Z-score relativi alla forza di presa non sono risultati significativamente

differenti dai valori raggiunti dopo 4 mesi.

Conclusioni. La massima forza di presa isometrica aumenta sensibilmente dopo un solo ciclo infusivo con pamidronato in bambini con forme severe di OI, e questo guadagno nella forza di presa viene mantenuto per almeno 2 anni.

Andamento dell'altezza e del peso corporeo nel corso di un trattamento della durata di 4 anni con cicli infusivi di pamidronato in bambini e adolescenti con osteogenesi imperfetta di tipo I, III e IV

Zeitlin L, Rauch F, Plotkin H, Glorieux FH
Genetics Unit, Shriners Hospital for Children and McGill
University, Montreal, Québec, Canada
PEDIATRICS 2003;111(5 Pt 1):1030-6

Obiettivo dello studio. Il trattamento con pamidronato migliora l'evoluzione clinica dei bambini con osteogenesi imperfetta (OI), ma teoricamente potrebbe interferire negativamente con il loro accrescimento. In questo studio abbiamo analizzato la crescita di bambini e adolescenti (età compresa tra 0,4 e 14,6 anni all'inizio dello studio) affetti da forme da moderate a severe di OI tipo I, III, IV nel corso di un trattamento ciclico infusivo con pamidronato.

Metodi. L'effetto di 1 anno di trattamento con pamidronato su peso e altezza è stato analizzato in 116 pazienti (OI-I: n° 29; OI-III: n° 42; OI-IV: n° 45). I risultati di 4 anni di terapia su 41 bambini (OI-I: n° 12; OI-III: n° 14; OI-IV: n° 15).

Risultati. L'altezza all'inizio dello studio era inferiore in rapporto all'età in tutti i tipi di OI. Dopo 1 anno di pamidronato lo Z-score dell'altezza è risultato migliorato nel gruppo di pazienti con OI di tipo III (in media dello $0,3 \pm 0,8$ DS; $p=0,04$), mentre è rimasto invariato nei gruppi di pazienti con OI tipo I e OI tipo IV. Per quanto riguarda lo Z-score del peso corporeo, da segnalare un aumento significativo nei pazienti con OI di tipo I (in media dello $0,2 \pm 0,4$; $p=0,01$). Dopo 4 anni di terapia con pamidronato lo Z-score medio dell'altezza è aumentato significativamente nei pazienti con OI tipo IV (in media dello $0,41 \pm 0,71$; $p=0,04$), men-

tre nei pazienti con OI di tipo I e III si sono riscontrati solo trend positivi non significativi. Quando l'altezza è stata espressa come percentuale della variazione attesa nei soggetti non trattati con lo stesso tipo di OI, la terapia prolungata con pamidronato si è associata con un significativo guadagno in altezza in tutti e 3 i tipi di OI ($p<0,001$). Otto pazienti che hanno raggiunto l'altezza definitiva dopo $3,0 \pm 1,0$ anni di terapia sono risultati più alti in media di quanto atteso nei pazienti non trattati ($p=0,04$).

Conclusioni. Quattro anni di terapia ciclica infusiva con pamidronato inducono un significativo aumento di altezza in soggetti affetti da OI in forme da moderate a severe.

Massa, dimensioni e densità ossea in bambini e adolescenti con osteogenesi imperfetta: effetto del trattamento infusivo con pamidronato

Rauch F, Plotkin H, Zeitlin L et al.
Genetics Unit, Shriners Hospital for Children and McGill
University, Montreal, Quebec, Canada
J BONE MINER RES. 2003;18(4):610-4

Il trattamento ciclico infusivo con pamidronato migliora l'evoluzione clinica di bambini e adolescenti con osteogenesi imperfetta (OI). In questo studio è stato valutato l'effetto di questa terapia sulla massa ossea (contenuto minerale osseo, BMC), sulle dimensioni ossee (volume osseo, BV) e sulla densità ossea volumetrica (vBMD) della colonna lombare. I risultati relativi a 56 pazienti (di cui 25 ragazze) di età compresa tra 0,2 e 15,9 anni trattati a lungo con pamidronato sono stati confrontati con quelli di 167 pazienti che non avevano ricevuto pamidronato prima della densitometria. In tutti i pazienti che hanno ricevuto pamidronato BMC, BV e vBMD sono aumentati al di sopra dei livelli attesi nei soggetti non trattati ($p<0,001$ per tutti e 3 i parametri). Dopo 4 anni di terapia il BMC, il BV e il vBMD nei soggetti trattati sono risultati rispettivamente maggiori del 154%, 44% e 65% rispetto ai pazienti non trattati, a parità di età e di tipo di OI. Lo studio statistico mediante un modello di regressione multipla ha

dimostrato che il BMC basale era correlato inversamente all'aumento del BMC stesso.

In conclusione l'aumento della massa ossea (BMC) nei soggetti pediatrici in terapia con pamidronato è conseguente a un aumento sia delle dimensioni, sia della densità ossea. I pazienti con maggiori deficit in termini di massa ossea all'inizio del trattamento sono quelli che presentano poi maggiori incrementi di massa ossea durante la terapia.

Effetto di pamidronato per via endovenosa sulla densità minerale ossea, sull'istomorfometria ossea e sui parametri del turnover osseo in soggetti adulti affetti da osteogenesi imperfetta tipo IA

Shapiro JR, McCarthy EF, Rossiter K et al.

Kennedy Krieger Institute, Baltimore, MD 21205, USA

CALCIF TISSUE INT. 2003;72(2):103-12

Il fenotipo dell'osteogenesi imperfetta (OI) di tipo IA è caratterizzato da multiple fratture, sclere blu e minime deformità scheletriche in assenza di dentinogenesi imperfetta. L'obiettivo di questo studio è stato quello di determinare l'effetto di pamidronato (30 mg) somministrato per via infusiva ogni 3 mesi sulla densità ossea e sull'istomorfometria ossea in soggetti adulti con OI di tipo IA. Dopo un'iniziale biopsia ossea della cresta iliaca, otto soggetti, 5 femmine e 3 maschi, sono stati arruolati in un programma terapeutico della durata

di 21-30 mesi. I cinque soggetti di sesso femminile hanno completato lo studio che prevedeva anche una biopsia della cresta iliaca al termine del trattamento.

Il trattamento con pamidronato ha indotto un significativo aumento della densità ossea (BMD) misurata mediante DXA sia a livello della colonna lombare dopo 12 mesi ($p=0,05$) che a livello del collo femorale dopo 24 mesi ($p=0,02$). Un significativo aumento della BMD è emerso anche a carico del trocantere femorale sia dopo 12 ($p=0,05$), sia dopo 24 mesi ($p=0,02$) e del triangolo di Ward sia a 12 ($p=0,02$), sia a 24 mesi ($p=0,05$). Il livello medio dell'osteocalcina si è ridotto del 32%, mentre i livelli del procollagene C-terminale e della fosfatasi alcalina ossea si sono ridotti rispettivamente del 12% e del 47% dopo 15 e 21 mesi di terapia. L'escrezione urinaria dei crosslinks del desossipiridinolino è diminuita del 31%. La biopsia ossea post-trattamento ha rilevato un aumento significativo (6,3%) del volume osseo trabecolare ($p=0,01$). Lo spessore corticale medio è aumentato da 848 μm a 1384 μm ($p=0,01$), mentre la porosità corticale si è ridotta del 13,2% ($p=0,01$). La velocità della neoformazione ossea è aumentata significativamente in 5 pazienti da 6,6 μm a 15,3 $\mu\text{m}/2$ anni ($p=0,01$). La velocità di neoapposizione minerale è risultata invariata. Questi risultati indicano come il trattamento infusivo con pamidronato (30 mg ogni 3 mesi) possa avere effetti significativi sia sul dato densitometrico che su quelli istomorfometrici in soggetti adulti affetti da OI di tipo IA. La risposta a dosaggi superiori deve ancora essere studiata.

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. Golden NH. **Eating disorders in adolescence and their sequelae.** *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003; 17(1):57-73
2. Sambrook PN, Kotowicz M, Nash P *et al.* **Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a comparison of calcitriol, vitamin D plus calcium, and alendronate plus calcium.** *J Bone Miner Res* 2003; 18(5):919-24
3. Liel Y, Castel H, Bonnef D. **Impact of subsidizing effective anti-osteoporosis drugs on compliance with management guidelines in patients following low-impact fractures.** *Osteoporos Int* 2003 Apr
4. Biswas PN, Wilton LV, Shakir SA. **Pharmacovigilance study of alendronate in England.** *Osteoporos Int* 2003 Apr
5. Khan A. **Advances in osteoporosis therapy. 2003 update of practical guidelines.** *Can Fam Physician* 2003; 49:441-47
6. Eichner SF, Lloyd KB, Timpe EM. **Comparing therapies for postmenopausal osteoporosis prevention and treatment.** *Ann Pharmacother* 2003;37(5):711-24
7. Narai S, Nagahata S. **Effects of alendronate on the removal torque of implants in rats with induced osteoporosis.** *Int J Oral Maxillofac Implants* 2003;18(2):218-23
8. Pines A, Eckstein N, Kopernik G *et al.* **Month 3 and month 6 measurements of bone mineral density predict the annual outcome in postmenopausal women with osteoporosis in whom alendronate was added to long-term HRT.** *Maturitas* 2003;44(4):287-92
9. Ascott-Evans BH, Guanabens N, Kivinen S *et al.* **Alendronate prevents loss of bone density associated with discontinuation of hormone replacement therapy: a randomized controlled trial.** *Arch Intern Med* 2003; 163(7):789-94
10. Luckey MM, Gilchrist N, Bone HG *et al.* **Therapeutic equivalence of alendronate 35 milligrams once weekly and 5 milligrams daily in the prevention of postmenopausal osteoporosis.** *Obstet Gynecol.* 2003;101(4):711-21
11. Berek A, Erdogan T. **Oral bisphosphonate therapy for vitamin D intoxication of the infant.** *Pediatrics* 2003;111(4 Pt 1):899-901
12. Ding M, Day JS, Burr DB *et al.* **Canine Cancellous Bone Microarchitecture after One Year of High-Dose Bisphosphonates.** *Calcif Tissue Int* 2003 Apr
13. Evans KD, Lau ST, Oberbauer AM *et al.* **Alendronate affects long bone length and growth plate morphology in the oim mouse model for Osteogenesis Imperfecta.** *Bone* 2003;32(3):268-74
14. Thomson AB, Appleman S, Keelan M *et al.* **Role of gastric mucosal and gastric juice cytokine concentrations in development of bisphosphonate damage to gastric mucosa.** *Dig Dis Sci* 2003;48(2):308-14
15. Smith MR. **Bisphosphonates to prevent osteoporosis in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer.** *Drugs Aging* 2003;20(3):175-83. Review
16. Smith MR. **Diagnosis and management of treatment-related osteoporosis in men with prostate carcinoma.** *Cancer* 2003;97(3 Suppl):789-95. Review
17. Binkley N, Krueger D, Li Z *et al.* **Are Wisconsin physicians knowledgeable about male osteoporosis?** *WMJ* 2003; 102(2):51-7
18. Gonnelli S, Cepollaro C, Montagnani A *et al.* **Alendronate Treatment in Men With Primary Osteoporosis: A**

- Three-Year Longitudinal Study.** *Calcif Tissue Int* 2003 May
19. Campion JM, Maricic MJ. **Osteoporosis in men.** *Am Fam Physician* 2003;67(7):1521-26
 20. van Schoor NM, Smit JH, Twisk JW *et al.* **Prevention of hip fractures by external hip protectors: a randomized controlled trial.** *JAMA* 2003;289(15):1957-62
 21. Lane JM, Garfin SR, Sherman PJ *et al.* **Medical management of osteoporosis.** *Instr Course Lect* 2003;52:785-89. Review
 22. Mankin HJ, Mankin CJ. **Metabolic bone disease: an update.** *Instr Course Lect* 2003;52:769-84. Review
 23. Benito M, Gomberg B, Wehrli FW *et al.* **Deterioration of trabecular architecture in hypogonadal men.** *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(4):1497-502
 24. Licata A. **Osteoporosis in men: suspect secondary disease first.** *Cleve Clin J Med* 2003;70(3):247-54. Review
 25. Adami S, Gatti D, Colapietro F *et al.* **Intravenous neridronate in adults with osteogenesis imperfecta.** *J Bone Miner Res* 2003;18(1):126-30
 26. Lee CC, Kasa-Vubu JZ, Supiano MA. **Differential effects of raloxifene and estrogen on insulin sensitivity in postmenopausal women.** *J Am Geriatr Soc* 2003;51(5):683-88
 27. Cagnacci A, Zanni AL, Volpe A. **Administration of raloxifene does not influence 24-hour ambulatory blood pressure of postmenopausal women with osteopenia: A double-blind placebo-controlled study.** *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(5):1278-82
 28. Genazzani AR, Lombardi I, Borgioli G *et al.* **Adrenal function under long-term raloxifene administration.** *Gynecol Endocrinol.* 2003;17(2):159-68
 29. Colacurci N, Manzella D, Fornaro F *et al.* **Endothelial function and menopause: effects of raloxifene administration.** *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(5):2135-40
 30. Cassels A, Hughes MA, Cole C *et al.* **Drugs in the news: an analysis of Canadian newspaper coverage of new prescription drugs.** *CMAJ* 2003;168(9):1133-37
 31. Ma YL, Bryant HU, Zeng Q *et al.* **New bone formation with teriparatide [human parathyroid hormone-(1-34)] is not retarded by long-term pretreatment with alendronate, estrogen, or raloxifene in ovariectomized rats.** *Endocrinology* 2003;144(5):2008-15
 32. Ford LG, Minasian LM, McCaskill-Stevens W *et al.* **Prevention and early detection clinical trials: opportunities for primary care providers and their patients.** *CA Cancer J Clin* 2003;53(2):82-101
 33. Landry M, Di Paolo T. **Effect of chronic estradiol, tamoxifen or raloxifene treatment on serotonin 5-HT(1A) receptor.** *Brain Res Mol Brain Res* 2003;112(1-2):82-9
 34. Body JJ. **Zoledronic acid: an advance in tumour bone disease therapy and a new hope for osteoporosis.** *Expert Opin Pharmacother* 2003;4(4):567-80.
 35. Delaney ME, Hurwitz S, Shaw J *et al.* **Bone density changes with once weekly risedronate in postmenopausal women.** *J Clin Densitom* 2003;6(1):45-50
 36. Attanasio R, Barausse M, Cozzi R. **Raloxifene lowers IGF-I levels in acromegalic women.** *Eur J Endocrinol* 2003;148(4):443-48
 37. Duke JL, Jones DP, Frizzell NK *et al.* **Pamidronate in a girl with chronic renal insufficiency dependent on parental nutrition.** *Pediatr Nephrol* 2003 May
 38. Morabito N, Gaudio A, Lasco A *et al.* **Three-year effectiveness of intravenous pamidronate versus pamidronate plus slow-release sodium fluoride for postmenopausal osteoporosis.** *Osteoporos Int* 2003 May
 39. Mathur M, Sykes JA, Saxena VR *et al.* **Treatment of acute lymphoblastic leukemia-induced extreme hypercalcemia with pamidronate and calcitonin.** *Pediatr Crit Care Med* 2003;4(2):252-55
 40. Dawson NA. **Therapeutic benefit of bisphosphonates in the management of prostate cancer-related bone disease.** *Expert Opin Pharmacother* 2003;4(5):705-16
 41. Steelman J, Zeitler P. **Treatment of symptomatic pediatric osteoporosis with cyclic single-day intravenous pamidronate infusions.** *J Pediatr* 2003;142(4):417-23
 42. Roudier MP, Vesselle H, True LD *et al.* **Bone histology at autopsy and matched bone scintigraphy findings in patients with hormone refractory prostate cancer: the effect of bisphosphonate therapy on bone scintigraphy results.** *Clin Exp Metastasis* 2003;20(2):171-80
 43. Van Etten E, Branisteanu DD, Overbergh L *et al.* **Combination of a 1,25-dihydroxyvitamin D(3) analog and a bisphosphonate prevents experimental autoimmune encephalomyelitis and preserves bone.** *Bone* 2003;32(4):397-404
 44. Kondo H, Mori A, Kubota M. **Maintenance with pamidronate following first-line MP or VAD therapy in multiple myeloma.** *Leuk Lymphoma* 2003;44(2):303-07
 45. Naylor KE, Jackson B, Eastell R. **The renal clearance of free and peptide-bound deoxyypyridinoline: response to pamidronate treatment of Paget's disease.** *J Bone Miner Res* 2003;18(4):658-61
 46. Kato Y, Tanaka Y, Tanaka H. **Requirement of Species-Spe-**

- cific Interactions for the Activation of Human gamma-delta T Cells by Pamidronate.** *J Immunol* 2003;170(7):3608-13
47. Wang RF, Zhang CL, Zhu SL *et al.* **A comparative study of samarium-153-ethylenediaminetetramethylene phosphonic Acid with pamidronate disodium in the treatment of patients with painful metastatic bone cancer.** *Med Princ Pract* 2003;12(2):97-101
 48. El-Abdaimi K, Ste-Marie LG, Papavasiliou V *et al.* **Pamidronate prevents the development of skeletal metastasis in nude mice transplanted with human breast cancer cells by reducing tumor burden within bone.** *Int J Oncol* 2003;22(4):883-90
 49. Terpos E, Viniou N, de la Fuente J *et al.* **Pamidronate is superior to ibandronate in decreasing bone resorption, interleukin-6 and beta 2-microglobulin in multiple myeloma.** *Eur J Haematol* 2003;70(1):34-42
 50. Rauch F, Plotkin H, Travers R *et al.* **Osteogenesis imperfecta types I, III, and IV: effect of pamidronate therapy on bone and mineral metabolism.** *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(3):986-92
 51. Mossetti G, Rendina D, Numis FG *et al.* **Biochemical markers of bone turnover, serum levels of interleukin-6/interleukin-6 soluble receptor and bisphosphonate treatment in Erdheim-Chester disease.** *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(2):232-6
 52. Monkkonen H, Tormalehto S, Asunmaa K *et al.* **Cellular uptake and metabolism of clodronate and its derivatives in Caco-2 cells: a possible correlation with bisphosphonate-induced gastrointestinal side-effects.** *Eur J Pharm Sci* 2003;19(1):23-9
 53. Horie D, Takahashi M, Aoki K *et al.* **Clodronate stimulates bone formation as well as inhibits bone resorption and increases bone mineral density in rats fed a low-calcium diet.** *J Med Dent Sci* 2003;50(1):121-32
 54. Kohl A, Dehghani F, Korf HW. **The bisphosphonate clodronate depletes microglial cells in excitotoxically injured organotypic hippocampal slice cultures.** *Exp Neurol* 2003;181(1):1-11
 55. Perjesi P, Kim T, Zharikova AD *et al.* **Determination of clodronate content in liposomal formulation by capillary zone electrophoresis.** *J Pharm Biomed Anal* 2003;31(5):929-35
 56. Alves-Rosa F, Vermeulen M, Cabrera J *et al.* **Macrophage depletion following liposomal-encapsulated clodronate (LIP-CLOD) injection enhances megakaryocytopoietic and thrombopoietic activities in mice.** *Br J Haematol* 2003;121(1):130-38
 57. Watts NB, Lindsay R, Li Z *et al.* **Use of matched historical controls to evaluate the anti-fracture efficacy of once-a-week risedronate.** *Osteoporos Int* 2003 Apr
 58. Shiraki M, Fukunaga M, Kushida K *et al.* **A double-blind dose-ranging study of risedronate in Japanese patients with osteoporosis (a study by the Risedronate Late Phase II Research Group).** *Osteoporos Int* 2003 Apr
 59. Hamilton B, McCoy K, Taggart H. **Tolerability and compliance with risedronate in clinical practice.** *Osteoporos Int* 2003 Apr
 60. Takami M, Suda K, Sahara T *et al.* **Involvement of vacuolar H(+)-ATPase in incorporation of risedronate into osteoclasts.** *Bone* 2003;32(4):341-49
 61. Delaney ME, Hurwitz S, Shaw J *et al.* **Bone density changes with once weekly risedronate in postmenopausal women.** *J Clin Densitom* 2003;6(1):45-50
 62. Thomson AB, Appleman S, Keelan M *et al.* **Role of gastric mucosal and gastric juice cytokine concentrations in development of bisphosphonate damage to gastric mucosa.** *Dig Dis Sci* 2003;48(2):308-14
 63. Reszka AA, Rodan GA. **Bisphosphonate mechanism of action.** *Curr Rheumatol Rep* 2003;5(1):65-74
 64. Kuroda J, Kimura S, Segawa H *et al.* **The third-generation bisphosphonate Zoledronate synergistically augments the anti-Ph+ leukemia activity of imatinib mesylate.** *Blood* 2003 May
 65. Ashcroft AJ, Davies FE, Morgan GJ. **Aetiology of bone disease and the role of bisphosphonates in multiple myeloma.** *Lancet Oncol* 2003;4(5):284-92. Review
 66. Skerjanec A, Berenson J, Hsu C *et al.* **The pharmacokinetics and pharmacodynamics of zoledronic acid in cancer patients with varying degrees of renal function.** *J Clin Pharmacol* 2003;43(2):154-62
 67. Gilbert SM, Olsson CA, Benson MC *et al.* **The role of intravenous zoledronic acid in the management of high-risk prostate cancer.** *Curr Opin Urol* 2003;13(2):133-5. Review
 68. Wellington K, Goa KL. **Zoledronic acid: a review of its use in the management of bone metastases and hypercalcaemia of malignancy.** *Drugs* 2003;63(4):417-37. Review
 69. Lipton A. **Bisphosphonates and metastatic breast carcinoma.** *Cancer* 2003;97(3 Suppl):848-53. Review

N@VIGANDO

RIVISTE

Calcified Tissue International

Rivista fondata nel 1967, pubblica ricerche originali che interessano in modo particolare la struttura, il metabolismo e la funzione dell'osso e degli altri sistemi mineralizzati degli organismi viventi. È possibile accedere agli archivi contenenti i numeri pubblicati, liberamente solo agli abstract, mentre è necessario essere abbonati per poter accedere agli articoli dei volumi pubblicati. Sito in lingua inglese.

www.link.springer.de/link/service/journals/00223/index.htm

British Medical Journal

È una delle riviste più importanti di medicina e propone una panoramica di articoli riguardanti sia studi scientifici originali che letture che si occupano dell'impatto che svariati fattori (sociali, economici, scientifici e politici) hanno sulla salute pubblica. Sito in lingua inglese.

www.bmj.org

Bone on-line

Rivista ufficiale della **International Bone and Mineral Society** (www.ibmsonline.org), l'associazione internazionale più prestigiosa nel campo della ricerca clinica e di base sullo scheletro e sul metabolismo minerale. Pubblica articoli originali, casi clinici e ricerche sperimentali. Sito in lingua inglese.

www.elsevier.com/locate/boneonline

SOCIETÀ SCIENTIFICHE

Gruppo di Studio della Scoliosi e delle Patologie Vertebrali

È il portale del Gruppo di Studio della Scoliosi e delle Patologie Vertebrali che propone un aggiornamento scientifico e servizi online sulla diagnosi e riabilitazione.

Il materiale scientifico presentato sul sito è indirizzato ai medici e ai tecnici che trattano le patologie vertebrali.

www.gss.it/osteoporosi

Società Italiana di Reumatologia

La **Società Italiana di Reumatologia (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, congressi ecc. Sito in italiano.

www.reumatologia.it

National Osteoporosis Foundation

La fondazione conta oggi 98 società scientifiche associate appartenenti a 57 paesi. In rete è possibile consultare i report annuali che riassumono le attività della fondazione e gli articoli realizzati dalla stessa e pubblicati nella rivista Osteoporosis International. Sito in lingua inglese.

www.nof.org

Food and Drug Administration (FDA)

È il sito governativo statunitense del Dipartimento della Sanità. La FDA è l'organismo deputato all'immissione in commercio dei farmaci in America. Il sito fornisce informazioni sui prodotti alimentari e sui farmaci registrati del sistema sanitario americano. In particolare, la sezione relativa ai farmaci include i farmaci di recente approvazione. Sito in lingua inglese.

www.fda.gov

**WEB MEDICINA****Medmatrix**

Si propone il continuo aggiornamento delle risorse dedicate alla medicina e la costituzione di un database per la medicina clinica multimediale del XXI secolo. Offre un'interfaccia a Medline e oltre 4.000 indirizzi di interesse medico, suddivisi in informazioni per specialità e categoria di malattia, pratica clinica, letteratura, education, informatica e altro. Sito in inglese.

www.medmatrix.org/reg/login.asp

Helpmed

Normativa sanitaria, notizie dal Ministero della Salute, rassegna stampa della letteratura scientifica, medicina e fisco, forum di discussione per i casi clinici, elenco di risorse mediche in rete, accesso a Medline, newsletter, e-mail gratuita e altro.

www.helpmed.it