

AGGIORNAMENTO IN TEMA DI

BISFOSFONATI

ORGANO UFFICIALE DEL GIBIS
GRUPPO ITALIANO PER LO STUDIO DEI BISFOSFONATI

Primo Piano

Osteoporosi: Novità in Tema di Terapia con Bisfosfonati

D. Gatti, O. Viapiana

Abstract Commentati

N@vigando

VOL. V N° 3
DICEMBRE 2004



GRUPPO ITALIANO
PER LO STUDIO DEI BISFOSFONATI

Gruppo Italiano per lo Studio dei Bisfosfonati

CONSIGLIO DIRETTIVO

PRESIDENTE

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

PAST PRESIDENT

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

CONSIGLIERI

Dott. Francesco Bertoldo
Ricercatore Universitario
Dipartimento di Scienze Biomediche
e Chirurgiche
Policlinico G. B. Rossi
P.zza L. A. Scuro
37134 Verona

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

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

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

Prof. Carmelo Fiore
Direttore Clinica Medica
Dipartimento di Medicina Interna
e Patologie Sistemiche
Università di Catania
Via Plebiscito, 628
95124 Catania

Dott. Bruno Frediani
Responsabile Centro Osteoporosi
Istituto di Reumatologia
Università di Siena
53100 Siena
(segreteria scientifica)

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

Dott. Giuseppe Girasole
Dirigente medico I livello
U. O. Reumatologia
Ospedale "La Colletta"
Via del Giappone, 10
16011 Arenzano (GE)

Dott. Giovanni Iolascon
Ricercatore
Dipartimento di Chirurgia
Ortopedica, Traumatologica
e Riabilitazione
Seconda Università di Napoli
Via De Crecchio, 4
80138 Napoli

Prof. Claudio Marcocci
Professore Associato
di Endocrinologia
Dipartimento di Endocrinologia
e Metabolismo
Università di Pisa
Via Paradisa, 2
56124 Pisa

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

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

Dott. Ignazio Olivieri
Direttore del Dipartimento
di Reumatologia
della Regione Basilicata
Ospedale San Carlo
di Potenza
e Ospedale Madonna
delle Grazie di Matera
Contrada Macchia Romana
85100 Potenza

Dott. Maurizio Rossini
Dirigente Medico Centro
Osteoporosi
Università-ASL di Verona
Distretto 1, via Poloni 1
37122 Verona

Dott. Alfredo Scillitani
Divisione di Endocrinologia
Casa Sollievo della Sofferenza
San Giovanni Rotondo
71013 Foggia

COLLEGIO DEI REVISORI DEI CONTI

Dott. Corrado Guidi
Geriatra
Comune di Lucca
55100 Lucca

Prof. Claudio Marcocci
Professore Associato
di Endocrinologia
Dipartimento di Endocrinologia
e Metabolismo
Università di Pisa
Via Paradisa, 2
56124 Pisa

Dott. Ferdinando Silveri
Reumatologo
Direttore Medico I livello
Clinica Reumatologica
dell'Università di Ancona
60035 Ospedale di Jesi (Ancona)

COORDINATORI REGIONALI

F. Beghè (Liguria)
M. Benucci (Toscana)
M. Bevilacqua (Lombardia occidentale)
A. Consoli (Valle d'Aosta e Piemonte)
S. Cristallini (Umbria)
G. D'Avola (Sicilia orientale)
L. Di Matteo (Abruzzo)
D. Gatti (Triveneto occidentale)
R. La Forgia (Basilicata)
G. Lapadula (Puglia)
S. Lello (Lazio)
N. Malavolta (Emilia Romagna)
L. Nocerino (Molise e Campania)
G. Perpignano (Sardegna)
M. Sfrappini (Marche)
R. Torre (Sicilia occidentale)
C. Trevisan (Lombardia orientale)
G. Varcasia (Calabria)
A. Venturin (Triveneto orientale)

A CURA DEL GIBIS
Segreteria GIBIS
orario apertura: lun-mer-ven 8.30-13.00
casella postale 283
56125 Pisa Centro
e-mail: gibis@gibis.org
www.gibis.org
Sede sociale: Via S. Maria, 31
56100 Pisa
CF 302301050; P.I. 01585410507

COLOPHON

BOARD SCIENTIFICO DI REDAZIONE

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

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

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

Prof. Aldo Pinchera
Professore Ordinario
di Endocrinologia
Direttore Dipartimento
di Endocrinologia e Metabolismo
Università di Pisa
Via Paradisa, 2 - 56124 Pisa

EDITORE
Springer-Verlag Italia Srl
Via P. C. Decembrio, 28
20137 Milano
Tel. 02 542597.1 - Fax 02 55193360
e-mail: springer@springer.it

Springer fa parte di Springer
Science+Business Media

©Springer-Verlag Italia, Milano, 2004

springer.it

DIRETTORE RESPONSABILE
Bruno Pieroni

COORDINAMENTO REDAZIONALE
Nicola Miglino, Andrea Ridolfi

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, fotocopione, 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 11.000 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. Decembrio, 28 - 20137 Milano

INDICE



COLOPHON	1
 PRIMO PIANO	
<i>OSTEOPOROSI: NOVITÀ IN TEMA DI TERAPIA CON BISFOSFONATI</i>	
Davide Gatti, Ombretta Viapiana	3
 SELEZIONE ABSTRACT (COMMENTATI)	 11
 N@VIGANDO	 18

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

OSTEOPOROSI: NOVITÀ IN TEMA DI TERAPIA CON BISFOSFONATI



**Davide Gatti,
Ombretta Viapiana**

Centro Ospedaliero
Clinicizzato
Università di Verona
Valeggio sul Mincio
(VR)

Studi di raffronto tra alendronato e risedronato

I bisfosfonati sono oggi considerati la terapia d'elezione per la maggior parte dei pazienti affetti da osteoporosi post-menopausale e da altre condizioni caratterizzate da bassa massa ossea e/o incremento del *turnover* osseo (osteoporosi cortisonica, morbo di Paget, morbo di Sudeck, osteogenesi imperfetta). Alendronato è stato il primo bisfosfonato per il quale sono stati condotti studi regolativi molto ampi, in grado di valutare l'impatto del trattamento sul vero problema clinico dell'osteoporosi e cioè sulle fratture. I risultati positivi emersi da questi trial giustificano il successo avuto da questa molecola e la sua diffusione in tutto il mondo per il trattamento dell'osteoporosi. Ad alendronato ha fatto seguito, alcuni anni dopo, risedronato.¹ Alendronato e risedronato sono tra le poche molecole che si sono finora dimostrate efficaci nella prevenzione di tutte le fratture vertebrali osteoporotiche.² Lo studio FIT, nei suoi due bracci,^{3,4} è quello che ha documentato la capacità di alendronato di ridurre il rischio di fratture vertebrali e non vertebrali (comprese le femorali) in donne in menopausa con bassa massa ossea. 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

Risedronato può, a sua volta, vantare gli studi VERT^{5,6} e lo studio HIP⁷ che hanno dimostrato l'efficacia antifratturativa di questo trattamento, rispettivamente, sia nei confronti delle fratture vertebrali, sia di quelle femorali. Questi risultati positivi sono a loro volta confermati dalla metanalisi dei vari studi eseguiti utilizzando questa molecola.²

Entrambe le molecole sono attualmente disponibili in formulazione *once/weekly* sulla base di studi che ne hanno dimostrato la sostanziale sovrapposibilità (in termini di BMD) con il trattamento quotidiano.^{8,9} Lo schema terapeutico settimanale, anche in relazione alle particolari precauzioni che si devono tenere nell'assunzione di questi farmaci, rende certamente più semplice e accettato il trattamento con evidente miglioramento della compliance.

Dai dati sopra riportati emerge chiaramente come, sia risedronato, sia alendronato rappresentino due valide opzioni nella terapia dell'osteoporosi, sia in termini d'efficacia sulle fratture, sia di semplicità del trattamento. In genere appare inappropriato, e talora persino scorretto, confrontare l'efficacia di due far-

maci sulla base di studi diversi e, quindi, condotti su popolazioni differenti. Il miglior modo per raffrontare due farmaci è quello di condurre studi di raffronto diretto utilizzando i due farmaci nello stesso studio.¹⁰ Tuttavia, studi di questo genere non possono avere come obiettivo una differenza significativa sull'incidenza di fratture, poiché il campione di popolazione da studiare sarebbe imponente e del tutto irrealistico. Si tende quindi inevitabilmente a ricorrere a parametri surrogati quali, per esempio, l'effetto sulla BMD o quello sui *marker* del *turnover* osseo.

In passato è stato riportato uno studio di raffronto tra alendronato 70 mg/settimana con risedronato 5 mg/die assunto, secondo le indicazioni del foglietto illustrativo, due ore dopo colazione e un'ora prima di pranzo.¹¹ Dai risultati dello studio emerse come alendronato 70 mg/settimana determinasse riduzione degli indici di *turnover* osseo (NTX urinario: -55% alendronato; -36% risedronato: $p < 0,001$) e incrementi densitometrici (BMD lombare: +4,8% alendronato; +2,8% risedronato: $p < 0,001$) che erano quasi il doppio di quelli osservati con risedronato 5 mg/die, senza che ciò comportasse una maggior incidenza di effetti collaterali. La spiegazione di questa evidente differenza poteva tuttavia essere attribuita, sia a una diversa biodisponibilità dei due farmaci, sia a una maggior potenza di alendronato 70 mg. È ben noto l'effetto della presenza di anche minimi residui di cibo nello stomaco sull'assorbimento dei bisfosfonati, per cui è molto probabile che l'assunzione di risedronato 2-3 ore dopo la colazione ne abbia ridotto la biodisponibilità. Questo studio di raffronto ha comunque avuto come conseguenza l'abbandono di questa modalità di somministrazione degli amino-bisfosfonati orali, che debbono tassativamente essere assunti 30-60 minuti prima di qualsiasi alimento o bevanda diversa dall'acqua al mattino.

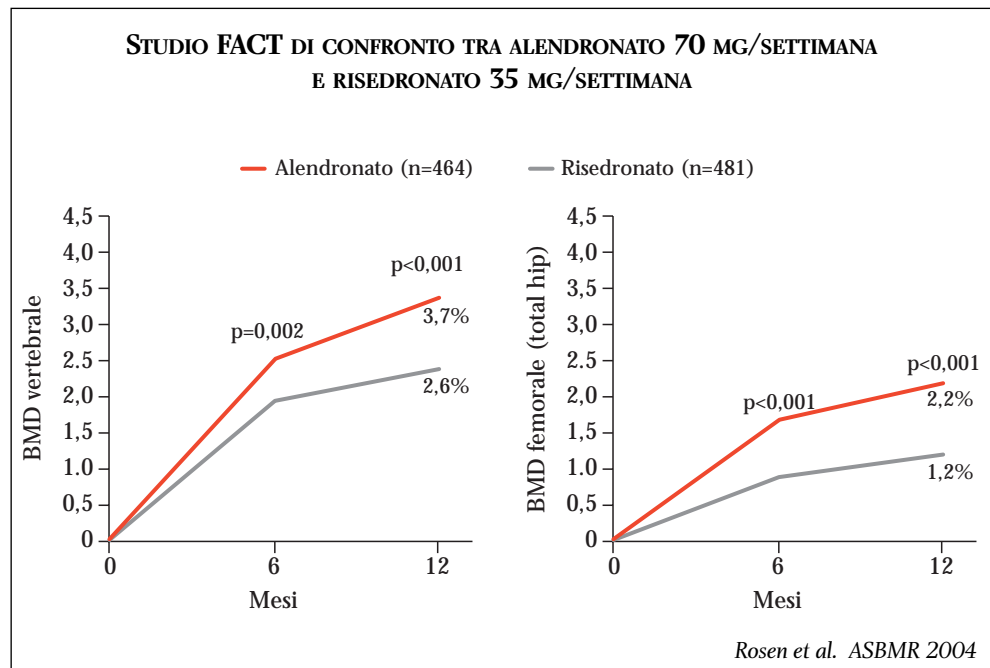
La potenza anti-osteoclastica di risedronato è risultata in numerosi modelli *in vitro* 4-10 volte superiore a quella di alendronato. Sulla base di questo rapporto gli studi registrativi con risedronato includevano sempre la dose di 2,5 mg/die, ritenendo questa dose già un po' superiore in termini di attività anti-osteoclastica a quella di alendronato 10 mg/die. I risultati degli studi clinici hanno tuttavia fatto ritenere che il reale rapporto di potenza sia molto vicino a 1:1. La discrepanza tra studi *in vitro* e studi *in vivo* potrebbe essere spiegata dalla diversa affinità e stabilità di legame delle due molecole per i cristalli di idrossiapatite dello scheletro.

Lo studio FACT

Recentemente (Congresso ASBMR, 2004) sono stati presentati i risultati di uno studio (Studio FACT)¹² in cui sono stati confrontati gli effetti densitometrici e sui *marker* di *turnover* osseo di alendronato 70 mg/settimana con quelli di risedronato 35 mg/settimana, un confronto testa a testa a parità anche di modalità d'assunzione. Lo studio randomizzato, in doppio cieco, della durata di un anno ha coinvolto 1.053 donne in post-menopausa affette da osteoporosi. Il profilo di sicurezza e di tollerabilità è risultato sovrapponibile tra i due trattamenti. Alendronato 70 mg ha determinato, dopo un anno, incrementi densitometrici ossei superiori del 50-90% rispetto a quelli di risedronato 35 mg con una soppressione dei *marker* di *turnover* osseo superiore di circa il 30% (Figura 1).

La dimensione e la durata dei due studi di confronto tra alendronato e risedronato

Figura 1. Studio FACT di confronto tra alendronato 70 mg/settimana e risedronato 35 mg/settimana. Alendronato ha assicurato aumenti densitometrici significativamente maggiori.



dronato (alendronato 70 mg vs. risedronato 5 mg e alendronato 70 mg vs. risedronato 35 mg) non erano disegnate per l'effetto sulle fratture e prevedevano solo il dato di *safety* includendo ogni tipo di frattura, incluse quelle da imputare a traumi. Complessivamente nei due studi si sono verificati solo 32 e 26 eventi, rispettivamente, in pazienti in alendronato e risedronato.

Efficacia di lungo termine

Alendronato e risedronato rappresentano al momento i farmaci di riferimento per il trattamento dell'osteoporosi. La loro evidente efficacia e tollerabilità (legata anche allo schema settimanale) ha reso possibili trattamenti anche molto protratti. Tuttavia, i dati degli studi registrativi sulla prevenzione del rischio di frattura sono limitati ai primi 3-4 anni di terapia, per cui appare legittimo l'interrogativo se il beneficio si protragga per tutto il tempo in cui il farmaco viene assunto. Alcuni studi registrativi sono stati successivamente proseguiti e possono aiutarci a rispondere a questo legittimo interrogativo.

Lo studio VERT con risedronato sul rischio di fratture vertebrali morfometriche è stato proseguito in maniera controllata fino a 5 anni.¹³ Il trattamento con risedronato si associava a continui incrementi della massa ossea e veniva soprattutto confermata la persistenza di efficacia sul rischio di fratture vertebrali. I pazienti dello studio assegnati al trattamento attivo hanno poi proseguito il trattamento per altri due anni.¹⁴ Anche se non era più possibile avere dati di raffronto con un gruppo di controllo, era da rimarcare la bassa incidenza di eventi fratturativi, ancora molto inferiori rispetto a quelli attesi in soggetti non trattati.

Un analogo tipo di informazioni è disponibile anche per il bisfosfonato alendronato che, essendo entrato in commercio prima, può vantare periodi di terapia ancora più estesi; attualmente essi arrivano fino a 10 anni. In uno studio apparso nel marzo 2004 sul *New England Journal of Medicine* sono stati riportati, da

Bone e coll.,¹⁵ i dati relativi a pazienti trattati per 10 anni per l'estensione dell'iniziale studio di fase 3. I dati confermano che anche trattamenti prolungati nel tempo sono in grado di assicurare piccoli, ma continui aumenti della massa ossea. Il *turnover* anche dopo diversi anni di terapia rimane stabilmente inibito senza che vi siano né fenomeni di perdita di efficacia (progressiva ripresa del *turnover*), né di accumulo o di tossicità (ulteriore progressivo decremento dei *marker* di *turnover* osseo). L'estensione dello studio non includeva un gruppo in placebo, per cui i dati di efficacia sull'incidenza di fratture potevano essere desunti solo indirettamente.

L'incidenza di fratture non vertebrali verificatesi negli ultimi tre anni di terapia (dall'8° al 10° anno) era sovrapponibile a quella registrata nei pazienti in alendronato nei primi tre anni di terapia. Se consideriamo che i pazienti erano di 8 anni più vecchi e che l'età rappresenta un fattore di rischio di fratture (indipendente dalla massa ossea), questa osservazione fa ritenere che la terapia con alendronato si associ a un progressivo beneficio sul rischio di frattura. Questo dato suggerisce che la terapia a lungo termine con alendronato si associ non solo a un progressivo incremento della massa ossea ma anche a un consistente miglioramento "qualitativo".

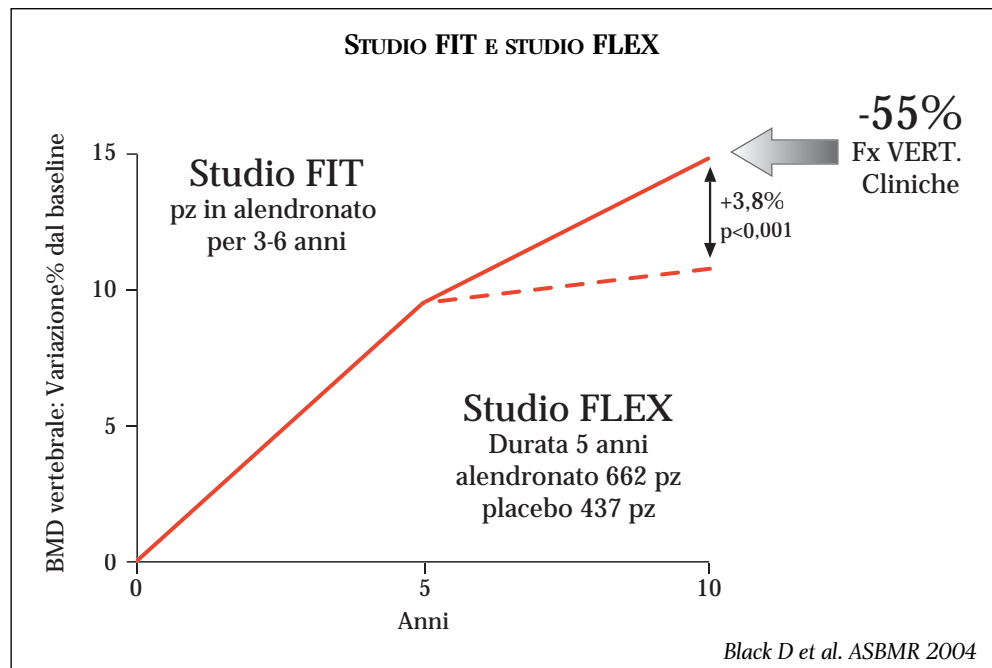
Nello studio di Bone e coll., molto interessanti sono anche i risultati relativi al gruppo che ha sospeso la terapia dopo cinque anni. A differenza di quello che si verifica per altri inibitori del *turnover* osseo, inclusi ormoni e risedronato, alla sospensione della terapia con alendronato non si verifica una fase di accelerata perdita ossea. Così, pazienti trattati per 5 anni mantenevano i risultati acquisiti alla colonna per almeno altri 5 anni dopo la sospensione della terapia, mentre si assisteva a una lieve diminuzione nelle strutture corticali (collo femore). Quest'ultima osservazione sembrerebbe indicare che un'eventuale sospensione della terapia, anche per qualche anno, non sia associata alla rapida perdita di protezione sul rischio di frattura.

Lo studio FLEX

Un'importante conferma a questa ipotesi è emersa dall'analisi (Congresso dell'ASBMR 2004) dei risultati dello studio FLEX, estensione dello studio FIT, considerato ancor oggi lo studio clinico di riferimento per il trattamento dell'osteoporosi. Nello studio FLEX, i pazienti trattati per 5 anni con alendronato sono stati suddivisi in due gruppi che per altri 5 anni o sono stati messi in placebo o hanno proseguito la terapia con alendronato. Nei pazienti in placebo dopo 5 anni di terapia con alendronato i valori densitometrici a livello lombare sono rimasti sostanzialmente stabili, a conferma di quanto già emerso nello studio di Bone e coll. Nei pazienti che hanno proseguito la terapia, i valori densitometrici ossei sono ulteriormente migliorati alla colonna e sono rimasti stabili al femore. Quest'ulteriore miglioramento nei pazienti che sono rimasti in terapia con alendronato, seppure di apparente modesta entità (+3,8%), si è accompagnato a una rilevante e significativa riduzione dell'incidenza di fratture vertebrali sintomatiche (-55%). Quest'osservazione dimostra i vantaggi del proseguimento anche a lungo termine di un trattamento con alendronato, esclude eventuali effetti "tossici" suggerendo, piuttosto, un progressivo miglioramento anche dei parametri qualitativi ossei (Figura 2).

Lo studio FLEX appare particolarmente interessante non solo perché ha di-

Figura 2. Studio FIT e studio FLEX. I maggiori vantaggi, sia densitometrici, sia sulle fratture si sono registrati nel gruppo trattato per 10 anni.



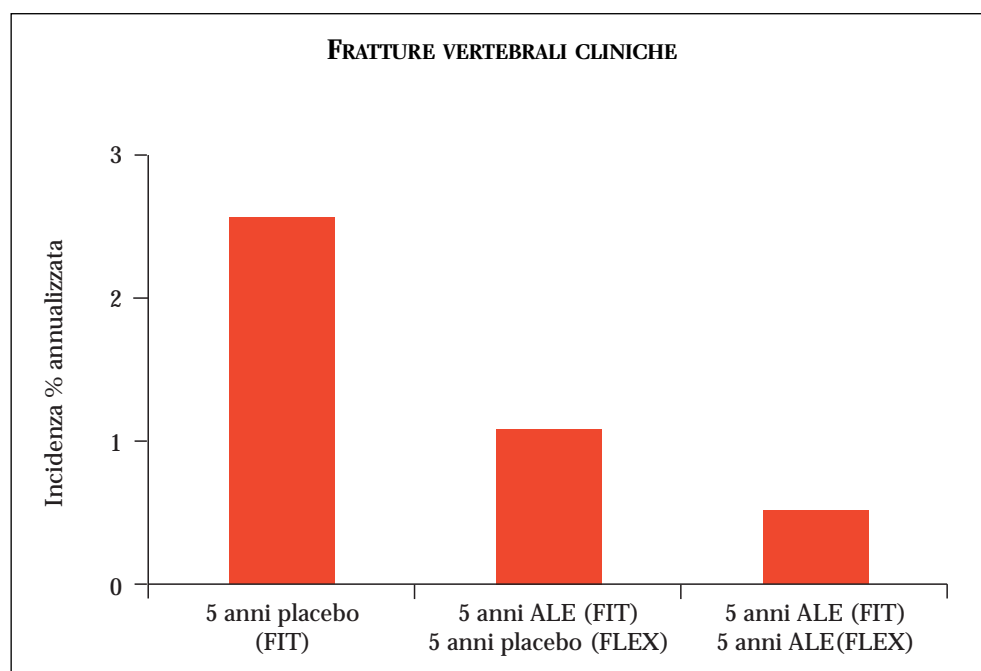
mostrato l'evidente effetto protettivo che il proseguimento della terapia assicura, ma anche perché permette di "stimare" l'effetto sulle fratture del trattamento con alendronato una volta sospesa la terapia (pazienti del FLEX in placebo). La popolazione basale del FLEX è costituita da un 50% circa di soggetti con almeno una frattura pregressa o un T-score femorale $< -2,5$; la subanalisi eseguita da Levis nel 2002¹⁶ per valutare l'effetto di alendronato sulle fratture cliniche ha selezionato nello studio FIT una popolazione con le medesime caratteristiche fornendo il rischio assoluto di fratture vertebrali cliniche a un anno. Il resto della popolazione del FLEX (un altro 50%) è invece costituito da pazienti senza fratture pregresse e con osteopenia che hanno partecipato al FIT2¹⁷ e dei quali possediamo quindi i dati relativi alle fratture vertebrali cliniche nel corso di questo primo studio.

Sulla base di queste informazioni, e considerando che in pazienti non trattati il rischio di frattura raddoppia circa in 10 anni, è possibile ricavare una stima dell'incidenza di fratture annualizzata a 10 anni di follow-up nei tre gruppi di pazienti: a) pazienti mai trattati; b) pazienti trattati per soli 5 anni; c) pazienti trattati continuativamente per 10 anni (Figura 3).

Dalla Figura emerge un sostanziale vantaggio della terapia continuativa, ma anche il persistere di un buon grado di protezione nelle pazienti che hanno fatto in passato un protratto ciclo terapeutico con alendronato.

In conclusione, lo studio FLEX ha, per la prima volta, dimostrato che un trattamento di lunghissimo termine (10 anni) con un bisfosfonato come alendronato determina progressivi e continui miglioramenti della massa ossea e, soprattutto, una crescente protezione dal rischio di fratture: protezione che rappresenta senza dubbio il principale indicatore di "buona qualità" del tessuto osseo.

Figura 3. “Stima” del rischio di fratture cliniche annualizzato in pazienti con età media di 78 anni (con pregresse fratture vertebrali o T-score femorale <-2,5 nel 50% dei casi) in funzione della terapia pregressa con alendronato: pazienti mai trattate, pazienti trattate solo per 5 anni e pazienti trattate continuativamente.



Bibliografia

1. National Osteoporosis Foundation 2003. **Osteoporosis: Physician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis**. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation
2. 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**. *Endocr Rev* 2002; 23 (4), 570-578
3. Cummings SR, Black DM, Thompson DE *et al*, for the Fracture Intervention Trial Research Group. **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(24):2077-2082
4. Black DM, Thompson DE, Bauer DC *et al*. for the FIT Research Group. **Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: The Fracture Intervention Trial**. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(11):4118-4124
5. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH *et al*. **Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group**. *Osteoporos Int* 2000;11(1):83-91
6. Harris ST, Watts NB, Genant HK *et al*. **Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: A randomized controlled trial. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group**. *JAMA* 1999;282(14):1344-1352
7. McClung M, Geusens P, Miller PD *et al*. **Effect of Risedronate on hip fracture risk in elderly women**. *N Engl J Med* 2001; 244: 333-40

8. Schnitzer T, Bone, H, Crepaldi G *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):1-12
9. Brown JP, Kendler DL, McClung MR *et al.* **The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis.** *Calcif Tissue Int* 2002;71(2):103-111
10. McAlister FA, Laupacis A, Wells GA *et al.* **Users' Guides to the Medical Literature: XIX. Applying clinical trial results B. Guidelines for determining whether a drug is exerting (more than) a class effect.** *JAMA* 1999;282(14):1371-1377
11. Hosking D, Adami S, Felsenberg D *et al.* **Comparison of change in bone resorption and bone mineral density with once-weekly alendronate and daily risedronate.** *Curr Med Res Opin* 2003;19:383-394
12. Rosen CJ, Hochberg M, Bonnick S *et al.* **Treatment with Once-Weekly Alendronate 70 mg Compared to Once-Weekly Risedronate 35 mg in Women with Postmenopausal Osteoporosis: a Randomized, Double-Blind Study.** *JBMR* 2005;20(1):141-151
13. Sorensen OH, Crawford GM, Mulder H *et al.* **Long-term efficacy of risedronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience.** *Bone* 2003; 32(2):120-126
14. Sorensen O, Geomare S, Wenderoth D *et al.* **Sustained effect of risedronate: a 7 year study in postmenopausal women.** *Calcif Tissue Int* 2004; 72(4):P-275,402
15. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP *et al.* **Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women.** *N Engl J Med* 2004 350(12):1189-1199
16. Levis S, Quandt SA, Thompson D *et al.* **FIT Research Group. Alendronate reduces the risk of multiple symptomatic fractures: results from the fracture intervention trial.** *J Am Geriatr Soc* 2002;50(3):409-415
17. Cummings SR, Black DM, Thompson DE *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(24):2077-2082

SELEZIONE ABSTRACT

Questa sezione riporta degli "Abstract" selezionati dalla redazione e completati da un commento editoriale del Presidente

Efficacia del bisfosfonato alendronato nel trattamento della necrosi avascolare (NAV) del femore. Studio prospettico in aperto

Agarwala S, Jain D, Joshi VR et al.

RHEUMATOLOGY published on line November 30, 2004;
DOI:10.1093/rheumatology/keh. 481

Obiettivo. Studiare l'effetto di alendronato nel trattamento della necrosi avascolare del femore (NAV).

Metodi. Sono stati studiati 60 pazienti con NAV del femore (per un totale di 100 femori con NAV). La durata del periodo di osservazione è risultata entro un range che andava dai 3 mesi ai 5 anni. La causa più comune di NAV era l'uso di steroidi. Sono stati valutati i seguenti parametri: tempo di deambulazione, tempo di mantenimento della stazione eretta, dolore e disabilità su una scala analogica visuale (VAS), grado di mobilità dell'anca, radiografia e RMN del femore. Tutti i pazienti sono stati trattati con alendronato 10 mg/die (o 70 mg/settimana) insieme a supplementi quotidiani di calcio (500-1.000 mg) e vitamina D oltre che a essere invitati a non caricare sull'arto colpito. L'uso di FANS e analgesici al bisogno è stato permesso e registrato.

Risultati. Quarantuno pazienti (per un totale di 71 femori) con NAV sono stati seguiti per un minimo di 1 anno; 24 pazienti (per un totale di 42 femori con NAV) per 2 anni; 21 pazienti (per un

totale di 37 femori con NAV) per più di 2 anni (in media 37 mesi). Quattordici pazienti sono stati seguiti per meno di un anno (3-9 mesi). I punteggi relativi al dolore e alla disabilità si sono significativamente ridotti e si è registrato un significativo aumento del tempo di mantenimento della stazione eretta e di deambulazione. La mobilità dell'anca è migliorata a un anno ($p=0,000-0,009$) con un insignificante calo successivo ($p>0,001$). Il quadro radiografico delle anche ha riscontrato una sostanziale stabilizzazione o una progressione di 1° grado. La RMN ha dimostrato la riduzione dell'edema midollare nella maggior parte dei casi dopo un anno di follow-up. Sei pazienti (per un totale di 10 femori) hanno dovuto ricorrere al trattamento chirurgico e 2 pazienti (per un totale di 3 femori) si sono ritirati dallo studio. Il farmaco è risultato ben tollerato e si è registrato un calo nell'uso dei FANS.

Conclusioni. Alendronato riduce il dolore, migliora la funzionalità e ritarda la progressione della NAV. Un precoce intervento chirurgico può essere evitato nella maggior parte dei pazienti.

Ruolo di alendronato nel trattamento della sindrome dolorosa regionale post-traumatica di tipo I degli arti inferiori

Manicourt DH, Brasseur JP, Boutsen Y et al.

ARTHRITIS RHEUM 2004;50(11):3690-3697

Obiettivo. Studiare l'effetto dell'agente antiriasorbitivo alendronato, somministrato alla dose quotidiana di 40 mg, in pazienti affetti da sindrome dolorosa regionale di tipo I (SDR-I) agli arti

inferiori.

Metodi. In questo studio della durata di 8 settimane, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, relativo ad alendronato nel trattamento della SDR-I, condizione associata a un'iperattività osteoclastica regionale, sono stati arruolati 40 pazienti. Una successiva estensione opzionale del trattamento con alendronato in aperto di ulteriori 8 settimane (settimane da 12 a 20) era possibile dopo un periodo senza terapia di 4 settimane. La valutazione clinica comprendeva la mobilità articolare, l'edema degli arti inferiori, il grado di tollerabilità alla pressione sugli arti inferiori e il grado di dolore spontaneo. Sono stati inoltre misurati i livelli urinari di N-telopeptide del collagene tipo I (NTX) mediante ELISA. I pazienti sono stati valutati dopo 4, 8, 12, 16, 20 e 24 settimane. Lo studio statistico si è basato sull'analisi fattoriale della varianza.

Risultati. A differenza dei pazienti in placebo (n=20), tutti i pazienti in alendronato (n=19) hanno mostrato un notevole ed evidente miglioramento del grado di dolore spontaneo, della tollerabilità alla pressione e della mobilità articolare oltre che una significativa riduzione dei livelli urinari di NTX dopo 4 e 8 settimane. Il miglioramento si è mantenuto anche dopo 12 settimane. Dodici pazienti di ciascun gruppo terapeutico hanno scelto volontariamente di proseguire nello studio in aperto di 8 settimane e tutti hanno registrato una positiva risposta ad alendronato.

Conclusioni. I nostri risultati supportano l'uso di alendronato orale nel trattamento della sindrome dolorosa regionale di tipo I (SDR-I). Riducendo l'accelerazione locale del rimodellamento osseo, alendronato potrebbe alleviare la sindrome dolorosa agendo sulle fibre nocicettive primarie ossee, sulle variazioni associate al dolore che si verificano a livello spinale e, forse, anche mediante un'azione centrale.

COMMENTO EDITORIALE

In questi due lavori si evidenzia l'effetto positivo di alendronato in 2 differenti sindromi dolorose caratterizzate da un aumento del rimodellamento osseo e da edema dell'osso midollare. Il primo studio (Agarwala

S et al.), anche se non controllato, evidenzia l'effetto positivo di alendronato nella clinica e nella progressione della Necrosi Avascolare del Femore e supporta, più in generale, l'uso dei bisfosfonati in questa patologia. In questo caso il trattamento, oltre ad assicurare un evidente miglioramento clinico, sembra in grado di ridurre o ritardare la necessità di ricorrere all'intervento chirurgico. Va sottolineato come i risultati positivi con i bisfosfonati siano da tempo documentati nella "osteoporosi transitoria dell'anca" che da molti viene considerata una algodistrofia e lo stadio iniziale di una Necrosi Avascolare del Femore.

Nel secondo studio (Manicourt DH et al.) viene confermato l'effetto dei bisfosfonati nell'algodistrofia anche quando somministrati per via orale alle dosi comunemente utilizzate nel Morbo di Paget. Per il mercato italiano potrebbero essere utilizzate le compresse da 70 mg assunte a giorni alterni.

Relazione tra uso di farmaci antiriassorbitivi e riscontri strutturali e sintomi di gonartrosi

*Carbone LD, Nevitt MC, Wildy K et al.
Health, Aging and Body Composition Study
ARTHRITIS RHEUM 2004;50(11):3516-3525*

Obiettivo. Esaminare, in donne anziane, la relazione tra uso di farmaci che hanno un effetto anti-riassorbitivo (estrogeni, raloxifene, alendronato) e riscontri strumentali (mediante RMN o radiografia tradizionale) o sintomatologici di osteoartrosi (OA) di ginocchio.

Metodi. Donne coinvolte nello *Health, Aging and Body Composition Study* hanno eseguito RMN e radiografia del ginocchio in caso di sintomi di osteoartrosi di ginocchio mentre donne senza sintomi significativi alle ginocchia sono state selezionate come gruppo di controllo. Le immagini in RMN del ginocchio sono state valutate per i molteplici quadri di OA mediante il punteggio *Whole-Organ MRI* e le radiografie sono state lette secondo il sistema Kellgren e Lawrence dell'OA. L'utilizzo di terapie concomitanti e la presenza di sintomi al ginocchio sono stati valutati mediante interviste, mentre l'entità del dolore al ginocchio

è stato stimato mediante il questionario *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC)*.

Risultati. Sono state raccolte le immagini della RMN del ginocchio e i dati relativi all'uso di farmaci in 818 donne in menopausa. Di queste, 214 (pari al 26,2%) stavano assumendo farmaci anti-rassorbitivi. Non è stata trovata alcuna associazione significativa tra l'uso complessivo di anti-rassorbitivi e la presenza di dolore al ginocchio e modificazioni radiografiche tipiche di gonartrosi. L'uso di alendronato, ma non degli estrogeni, si è associato a un quadro sintomatologico al ginocchio meno severo valutato mediante punteggio WOMAC. Sia l'uso di alendronato, sia quello di estrogeni si è accompagnato a un significativamente minore deterioramento dell'osso sub-condrale e a minori anomalie di tipo edema midollare osseo nel ginocchio rispetto alle donne che non hanno assunto questi farmaci, sulla base delle indagini RMN.

Conclusioni. Le donne anziane che stavano assumendo alendronato o estrogeni presentavano una ridotta prevalenza delle lesioni dell'osso subcondrale correlate all'OA, rispetto alle donne che non stavano utilizzando questi farmaci. L'uso di alendronato si è inoltre accompagnato a una riduzione del dolore al ginocchio sulla base del punteggio WOMAC.

COMMENTO EDITORIALE

Fino a qualche anno fa si riteneva che il protagonista principale, se non unico, dell'osteoartrite fosse la cartilagine articolare. In questi ultimi anni sempre maggior importanza sta invece assumendo l'osso sub-condrale e le modificazioni (come l'edema midollare osseo) che in esso si verificano. Studi, prima mediante scintigrafia ossea e più recentemente con RMN, confermerebbero, infatti, la capacità predittiva di queste lesioni sulla gravità di evoluzione dell'artrosi. Questa visione apre nuove prospettive per l'uso dei farmaci anti-rassorbitivi anche nella patologia articolare degenerativa. In questo studio sulla gonartrosi si è valutato l'impatto della terapia con estrogeni e alendronato sia sulle modificazioni strutturali sub-condrali mediante RMN (in cui i due farmaci apparentemente si equivalgono), sia sulla sintomatologia dolorosa (dove alendronato sembrerebbe avere un effetto più evidente).

Prevenzione della perdita di massa ossea post-menopausale: risultati a sei anni dello *Early Postmenopausal Intervention Cohort Study*

McClung MR, Wasnich RD, Hosking DJ et al.

Early Postmenopausal Intervention Cohort Study

J CLIN ENDOCRINOL METAB 2004; 89(10):4879-4885

Vengono qui riportati alcuni dei risultati dello *Early Postmenopausal Intervention Cohort Study* dove sono stati confrontati gli effetti di un trattamento continuo della durata di 6 anni con alendronato verso placebo. Lo studio ha coinvolto un totale di 1.609 donne sane in recente menopausa. Qui vengono riportati i dati relativi alle 585 donne che hanno ricevuto quotidianamente in maniera continuativa per 6 anni placebo o alendronato (2,5 o 5 mg).

La densità minerale ossea (BMD) è stata misurata a livello della colonna lombare, del femore e del polso all'inizio dello studio e, successivamente, ogni anno. I marker del turnover sono stati misurati ogni sei mesi nei primi due anni e successivamente ogni anno. Gli eventi avversi, compresi quelli relativi al tratto gastrointestinale superiore e le fratture, sono stati registrati dall'inizio alla fine dello studio. Le donne che hanno assunto placebo sono andate incontro a un progressivo calo della BMD a livello di tutti i siti scheletrici analizzati. Le pazienti trattate con alendronato hanno ottenuto significativi aumenti della BMD della colonna e del femore che si sono mantenuti per tutti i sei anni. Nel gruppo in alendronato si è inoltre assistito a un calo, dose dipendente, dei marker del turnover osseo, che già entro il primo anno era significativamente maggiore rispetto a quello verificatosi nel gruppo in placebo e che si è mantenuto tale per tutti i sei anni dello studio.

Nelle donne in alendronato si è registrata un'incidenza di eventi avversi simile a quella delle donne in placebo. L'incidenza di fratture è stata pari a 11,5%, 10,3% e 8,9%, rispettivamente, nel gruppo in placebo, nel gruppo che assumeva 2,5 mg/die e in quello che assumeva 5 mg/die di alendronato.

La terapia con alendronato rappresenta una strategia efficace e promettente per la prevenzione dell'osteoporosi post-menopausale.

Alendronato in donne con bassa massa ossea: studio clinico randomizzato di confronto degli effetti del proseguimento della terapia rispetto alla sua sospensione: risultati dell'estensione a lungo termine dello studio FIT (*Fracture Intervention Trial*)

Ensrud KE, Barrett-Connor EL, Schwartz A et al.
Fracture Intervention Trial Long-Term Extension Research Group
J BONE MINER RES 2004;19(8):1259-1269

L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare quali siano gli effetti sulla BMD e sui *marker* del *turnover* osseo del proseguimento a lungo termine o della sospensione del trattamento con alendronato. Si tratta di uno studio d'estensione nel quale 1.099 donne anziane, che avevano ricevuto alendronato nel corso dello studio FIT, sono state ri-randomizzate ad assumere alendronato o placebo.

Nelle donne che hanno proseguito il trattamento per altri tre anni si sono rilevati livelli più elevati di BMD e più bassi di *turnover* osseo e questo conferma come sia stato in realtà vantaggioso proseguire il trattamento. In ogni caso, le donne che hanno sospeso alendronato e hanno assunto successivamente placebo, hanno presentato comunque una BMD superiore e un *turnover* osseo inferiore rispetto ai valori riscontrati negli stessi soggetti all'inizio dello studio FIT e questo dimostra come gli effetti di alendronato sull'osso siano duraturi.

Introduzione. Gli studi eseguiti, incluso il FIT (*Fracture Intervention Trial*), hanno dimostrato che la terapia con alendronato protratta fino a 4 anni è in grado di aumentare la BMD e ridurre il rischio di fratture, in donne in menopausa con bassa massa ossea. Rimane tuttavia da chiarire se il proseguimento della terapia stabilizzi, oppure aumenti, la BMD e se gli effetti di alendronato sul tessuto osseo si prolunghino anche dopo che il trattamento è stato interrotto.

Materiale e metodi. È stato condotto uno studio di estensione del FIT controllato verso placebo (FIT *long-term extension* [FLEX]) che ha coinvolto 1.099 donne di età compresa tra i 60 e gli 86 anni, che avevano assunto alendronato nel corso dello studio FIT per un tempo medio di 5 anni, le quali sono state ri-randomizzate per assumere, nei successivi 5

anni, alendronato o placebo.

Vengono qui riportati i risultati dell'analisi *ad interim* prevista dal protocollo dopo 3 anni.

Le pazienti sono state randomizzate ad assumere o alendronato 10 mg/die (30%), alendronato 5 mg/die (30%) o placebo (40%). Tutte le donne sono state invitate ad assumere supplementi di calcio (500 mg/die) e vitamina D (250 UI/die). Obiettivo primario dello studio erano le variazioni della BMD del femore totale. Gli obiettivi secondari comprendevano le variazioni della BMD lombare e dei *marker* del *turnover* osseo (Fosfatasi Alcalina Ossea e N-telopeptide urinario).

Risultati. Tra le pazienti che avevano in precedenza assunto alendronato nel corso dello studio FIT, il proseguimento per altri tre anni della terapia con alendronato (riunendo i due gruppi trattati con 5 o 10 mg/die) ha assicurato, rispetto a placebo, il mantenimento della BMD femorale (+2,0%; IC 95%; 1,6-2,5%) e un ulteriore aumento della BMD lombare (+2,5%; IC 95%; 1,9-3,1%).

I *marker* del *turnover* osseo sono andati incontro a un aumento nei soggetti che hanno sospeso alendronato, mentre sono rimasti stabili nelle donne che hanno continuato ad assumerlo. L'aumento cumulativo della BMD femorale e lombare e la riduzione dei *marker* del *turnover* rispetto all'inizio dello studio FIT (8,6 anni prima) sono risultati maggiori nelle donne che hanno proseguito il trattamento con alendronato rispetto a quelle che lo hanno sospeso. Tuttavia, nelle donne che hanno interrotto alendronato e assunto placebo durante l'estensione, la BMD è rimasta più alta e i livelli di *turnover* più bassi rispetto all'inizio dello studio FIT.

Conclusioni. Rispetto alle donne che hanno sospeso alendronato dopo 5 anni, quelle che hanno proseguito il trattamento hanno mantenuto livelli di BMD superiori e livelli di *turnover* osseo inferiori, dimostrando l'utilità della terapia continuativa con alendronato sulla BMD e sul *turnover* osseo. Per quanto riguarda la sospensione della terapia con alendronato, la velocità di perdita della BMD a livello femorale e lombare ritorna ai livelli precedenti senza, tuttavia, che si verifichi né un'accelerazione della perdita ossea, né un marcato aumento del *turnover* osseo e ciò conferma la persistenza dell'effetto di alendronato sul tessuto osseo. Sono necessari dati relativi al rischio di frattura prima di poter

esprimere l'indicazione riguardo alla durata ottimale del trattamento con alendronato.

COMMENTO EDITORIALE

I risultati di quest'analisi ad interim dello studio FLEX preannunciano già i risultati finali dello studio (discussi nell'editoriale di questo numero) e indicano come la terapia protratta con alendronato sia quella che assicura i maggiori benefici sia sulla BMD, sia sul turnover. Anche i risultati sulle fratture recentemente resi pubblici confermano questa tesi.

Rischio di frattura tra le donne che perdono massa ossea in corso di terapia con alendronato (subanalisi studio FIT)

Chapurlat RD, Palermo L, Ramsay P et al.

OSTEOPOROS INT published on line first on December 3, 2004; DOI: 10:1007/s00198-004-1770-7

È opinione comune che, nei pazienti che assumono alendronato, la risposta al trattamento sia proporzionale all'aumento della densità ossea (BMD) e che, quindi, i soggetti che vanno incontro a un calo della BMD sotto terapia siano quelli che non rispondono a questo tipo di trattamento. Nello studio FIT sono state reclutate 6.459 donne che sono state assegnate in maniera randomizzata ad assumere alendronato o placebo. La BMD è stata valutata ogni anno e la comparsa di nuove fratture vertebrali è stata documentata analizzando le indagini radiografiche della colonna in laterale eseguite all'inizio e alla fine dello studio. In quest'analisi abbiamo preso in considerazione solo i soggetti che avevano assunto almeno il 70% del farmaco dello studio (5.220 donne) per correlare la riduzione del rischio di fratture vertebrali alla fine dello studio (3 o 4 anni) con le variazioni della BMD registrate dopo 1 e 2 anni di terapia a livello del femore totale e della colonna. Il dato è stato precedentemente corretto per le differenze esistenti tra il gruppo in terapia e quello in placebo. Se consideriamo le donne che hanno "perso" in termini di BMD a livello lombare (tra lo 0 e il 4%), quelle in alendronato

hanno avuto una riduzione del 60% del rischio di fratture vertebrali [OR=0,40 (0,16-0,99)] rispetto alle corrispondenti donne in placebo. Le poche donne che hanno perso più del 4% non hanno avuto alcun vantaggio significativo [OR=0,15 (0,02-1,29)]. Quelle che hanno "guadagnato" in termini di BMD (tra lo 0 e il 4%) durante il trattamento hanno avuto una riduzione del rischio del 51% [OR=0,49 (0,30-0,78)]. In maniera del tutto simile, le donne in cui si è registrato un calo (tra lo 0 e il 4%) della BMD a livello del femore totale, durante il primo anno di terapia con alendronato, hanno avuto una riduzione del rischio di fratture vertebrali del 53% rispetto ai controlli in placebo [OR=0,47 (0,27-0,81)] e quelle che hanno "guadagnato" in termini di BMD hanno avuto una riduzione del rischio sovrapponibile [OR=0,49 (0,34-0,71)]. Questo effetto protettivo non è invece emerso nelle poche donne che hanno perso più del 4% [OR=0,61 (0,11-3,45)]. Le pazienti che hanno perso massa ossea sia al femore, sia alla colonna non hanno ricevuto alcuna protezione dal trattamento con alendronato. Tra le pazienti che hanno assunto regolarmente alendronato anche quelle che hanno perso in termini di BMD hanno goduto di una rilevante riduzione del rischio di fratture vertebrali. Pertanto, la riduzione del turnover osseo indotto da alendronato potrebbe essere più importante delle variazioni della BMD. Le poche donne che hanno perso maggiormente in termini di BMD (più del 4% all'anno) potrebbero non aver avuto alcun vantaggio dal trattamento.

Variazioni del turnover osseo e incidenza di fratture femorali, non vertebrali e vertebrali nelle donne trattate con alendronato: studio FIT

Bauer DC, Black DM, Garnero P et al.

Fracture Intervention Trial (FIT) Study Group
J BONE MINER RES 2004;19(8):1250-1258

Per determinare la relazione esistente tra le variazioni del turnover osseo che si verificano dopo un anno di trattamento con alendronato o placebo e il rischio successivo di fratture femorali, non vertebrali e vertebrali abbiamo utilizzato i dati dello studio FIT (*Fracture Intervention Trial*) relativi a 6.186 donne in menopausa. Nel gruppo alendronato

(n=3.105) la maggiore riduzione di uno o più marker si è associata a un minore rischio di frattura.

Introduzione. La possibile relazione esistente tra le variazioni nel breve termine dei marker del turnover osseo che si verificano nelle donne trattate con bisfosfonati e il rischio di fratture non vertebrali e l'utilità clinica di questi esami è ancora poco chiara.

Materiale e metodi. Marker del turnover osseo (fosfatasi alcalina ossea [bone-ALP], propeptide urinario N-terminal del collagene tipo I, e telopeptide C-terminal del collagene tipo I) e BMD della colonna e del femore sono stati misurati all'inizio dello studio e dopo un anno di terapia con alendronato o placebo. Durante il periodo di follow-up durato 3,6 anni, sono state documentate 72 fratture femorali, 786 non vertebrali e 336 fratture vertebrali.

Risultati e conclusioni. Ogni riduzione di 1 DS in un anno della bone-ALP si è accompagnata con una minore incidenza di fratture vertebrali (OD=0,74; IC: 0,63; 0,87), non vertebrali (rischio relativo RR=0,89; IC: 0,78; 1,00; p<0,050) e di femore (RR=0,61; IC: 0,46; 0,78). Tra le donne trattate con alendronato quelle con una riduzione della bone-ALP di almeno il 30% hanno avuto un rischio inferiore di fratture non vertebrali (RR=0,72; IC: 0,55; 0,92) e di femore (RR=0,26; IC: 0,08; 0,83) rispetto alle donne che hanno avuto una riduzione della bone-ALP <30%.

In conclusione, a effetti inibitori maggiori sul turnover osseo della terapia con alendronato corrisponde una maggiore protezione dalle fratture di femore, non vertebrali e vertebrali. L'effetto protettivo legato alla riduzione del turnover appare almeno sovrapponibile a quello derivante dall'aumento della BMD a un anno.

COMMENTO EDITORIALE

La resistenza ossea è il risultato dell'integrazione tra un dato quantitativo misurabile, la BMD, e la cosiddetta bone quality che raggruppa in sé diverse caratteristiche che esprimono l'adeguatezza strutturale del tessuto osseo. La terapia con alendronato è quella che, tra gli inibitori del riassorbimento, assicura i maggiori aumenti della BMD e la maggiore riduzione del turnover osseo. Il turnover osseo in menopausa è significativamente aumentato. La riduzione del turnover indotto dai bisfosfonati (fino ai livelli della pre-menopausa) sta alla base

sia dell'effetto densitometrico, sia di una serie di modificazioni (riduzione della porosità corticale, migliore mineralizzazione ecc.) che vengono a migliorare la cosiddetta "qualità" dell'osso.

*In questi due lavori, che rappresentano due subanalisi dello studio FIT, si è confermato come l'efficacia della terapia non dipenda solo dall'aumento della BMD. Infatti, come viene evidenziato nel primo lavoro (**Chapurlat RD et al.**), l'effetto protettivo dalle fratture si realizza anche in quei soggetti che malgrado la terapia non abbiano avuto gli attesi incrementi di BMD o, addirittura, siano andati incontro a un calo della BMD. Questo si verifica perché, come appare evidente anche nel secondo lavoro (**Bauer DC et al.**), un ruolo fondamentale e "indipendente" è quello della riduzione del turnover che assicura i vantaggi sulla bone quality, prima ricordati.*

Inibendo gli osteoclasti con l'acido zoledronico è possibile prevenire la distruzione ossea nella artrite indotta dal collagene

Sims NA, Green JR, Glatt M et al.

ARTHRITIS RHEUM 2004;50(7):2338-2346

Obiettivo. Studiare l'effetto dell'acido zoledronico (ZOL) sull'infiammazione sinoviale, sul danno strutturale articolare e sul metabolismo osseo in topi durante la fase acuta di un'artrite indotta dal collagene (CIA).

Metodi. Una CIA è stata provocata in femmine di ratti aguti nere. All'insorgenza clinica della CIA i ratti sono stati assegnati a un trattamento solo con veicolo o con singola dose sottocutanea di ZOL (1; 10; 50 o 100 mcg/kg). I segni clinici dell'infiammazione a livello di tutte e quattro le zampe sono stati stimati e riportati su un diario quotidiano. Dopo due settimane, le articolazioni delle zampe posteriori sono state studiate mediante radiografia, micro-TAC, esame istologico e istomorfometria. I livelli dei crosslink del collagene tipo I sono stati misurati mediante metodica immuno-enzimatica ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay).

Risultati. ZOL, malgrado abbia provocato una lieve esacerbazione della sinovite, è stato in grado di

bloccare il danno strutturale articolare. Ai dosaggi ≥ 10 mcg/kg ZOL ha ridotto in maniera significativa le erosioni ossee radiografiche, il punteggio Larsen, e la perdita di osso trabecolare iuxta-articolare quantificata mediante micro-TAC. ZOL ha evitato l'aumento del collagene tipo I (osseo) dovuto alla sua demolizione in corso di CIA e ha ridotto gli *score* istologici d'erosione ossea focale fino all'80%. L'aumento della percentuale di superfici erose, dell'attività e numero degli osteoclasti che si accompagna con la CIA è stato evitato da ZOL, anche se i punteggi relativi alla sinovite sono rimasti immutati.

Conclusioni. Una singola dose di zoledronato (dosi ≥ 10 mcg/kg) riduce in maniera straordinaria le erosioni ossee focali e la perdita ossea trabecolare iuxta-articolare malgrado induca una lieve esacerbazione della sinovite. Colpire gli osteoclasti con ZOL potrebbe quindi essere una strategia efficace per prevenire i danni strutturali articolari in corso di artrite reumatoide.

L'acido zoledronico protegge dalla perdita ossea locale e sistemica che si verifica in corso di artrite indotta dal TNF

Herrak P, Gortz B, Hayer S et al.

ARTHRITIS RHEUM 2004;50(7):2327-2337

Obiettivo. L'aumentata attività osteoclastica è un punto chiave della perdita ossea in corso di artrite reumatoide (AR). Per questo motivo gli inibitori dell'attività osteoclastica potrebbero essere efficaci nel prevenire il danno scheletrico in pazienti con AR. L'acido zoledronico (ZOL) è uno dei più potenti agenti in grado di bloccare la funzione osteoclastica. Per questo motivo abbiamo voluto studiare se ZOL può evitare la perdita ossea associata con condizioni infiammatorie croniche.

Metodi. Topi transgenici che producono TNF umano (hTNFtg) e che, quindi, vanno incontro a una grave artrite deformante e a osteoporosi, sono stati trattati con soluzione fisiologica, dosi singole o ripetute di ZOL, calcitonina o anti-TNF dal momento dell'insorgenza dell'artrite.

Risultati. ZOL non ha avuto alcun effetto sulla sinovite. Al contrario, le erosioni ossee sono state

rallentate da una singola dose di ZOL (-60%) e quasi completamente evitate da ripetute somministrazioni di ZOL (-90%). Il danno cartilagineo è stato almeno in parte prevenuto e il numero degli osteoclasti a livello sinoviale è risultato significativamente ridotto dal trattamento con ZOL. La massa ossea sistemica è aumentata in maniera drammatica nei topi hTNFtg dopo somministrazione di ZOL e ciò grazie a un aumento del numero e della connettività delle trabecole.

Inoltre, i parametri relativi al riassorbimento osseo sono stati significativamente ridotti dalla somministrazione di ZOL. La calcitonina non ha avuto alcun effetto sulla sinovite, sulle erosioni ossee, sul danno articolare e sulla massa ossea sistemica. Gli anti-TNF hanno completamente bloccato l'infiammazione, le erosioni ossee, la formazione sinoviale di osteoclasti e il danno cartilagineo, ma hanno avuto solo un minore effetto sulla massa ossea sistemica.

Conclusioni. ZOL sembra essere un valido strumento per proteggere l'osso dal danno dovuto all'artrite. Oltre al loro ruolo nella terapia antinfiammatoria, i moderni bisfosfonati sono candidati promettenti per poter mantenere l'integrità articolare e ribaltare il processo di perdita ossea che si verifica nei pazienti con artrite.

COMMENTO EDITORIALE

L'uso dei bisfosfonati nell'artrite reumatoide ha da sempre trovato il suo razionale nella gestione dell'osteoporosi legata alla malattia e alla frequente necessità della terapia steroidea. È noto che l'osso delle articolazioni colpite da artrite è fortemente ipercaptante alle indagini scintigrafiche e, quindi, in grado di "catturare" avidamente i bisfosfonati. I risultati di queste due esperienze (Sims NA et al.; Herrak P et al.) indicano come questi farmaci siano in grado di bloccare le conseguenze "ossee" dell'artrite pur non intervenendo in alcuna maniera sullo stato flogistico. Ciò dimostra come i due fenomeni, flogosi ed erosioni, pur tra loro ovviamente correlati, abbiano una dinamica del tutto indipendente. Una terapia in grado di bloccare le erosioni non ci assicura, quindi, anche un effetto sull'infiammazione, come del resto una terapia in grado di bloccare la flogosi non è sempre capace di evitare la progressione delle erosioni periarticolari e la perdita generalizzata di massa ossea.

N@VIGANDO

RIVISTE

Journal of Bone and Mineral Metabolism

Il *Journal of Bone and Mineral Metabolism* (JBMM) rappresenta un forum internazionale per tutti i ricercatori e clinici che vogliono presentare e discutere argomenti inerenti al metabolismo osseo. A essi fornisce notizie sulle novità della ricerca, sullo sviluppo e sulla cura dei pazienti. Il giornale prende in esame manoscritti provenienti da qualsiasi paese e la loro accettazione è basata sull'originalità, scientificità e rilevanza scientifica. La rivista è pubblicata in lingua inglese. Accesso libero agli abstract dei lavori.

www.link.springer.de/link/service/journals/00774

Clinical Rheumatology

La rivista, che succede ad *Acta Rheumatologica Belgica* fondata originariamente nel 1945, è un giornale internazionale dedicato alla pubblicazione, in inglese, di lavori clinici e di ricerca originali nel campo della reumatologia. La rivista non è limitata alla trattazione della patologia reumatica infiammatoria, ma include anche quella delle patologie ossee non chirurgiche, in generale, e della riabilitazione. Obiettivo dell'*editorial board* di *Clinical Rheumatology* è quello di riflettere le problematiche reumatologiche sotto tutti i punti di vista. Per questo motivo, *Clinical Rheumatology* copre tutti gli aspetti della ricerca clinica e sperimentale, così come il trattamento e la valutazione delle procedure diagnostiche e del trattamento di tutte le patologie del tessuto connettivo, lasso e denso, cioè quelle infiammatorie, immunologiche, metaboliche, genetiche e degenerative. Lavori originali, *case report*, brevi comunicazioni, editoriali e *review* relativi a questi argomenti possono essere sottoposti alla rivista e valutati per la pubblicazione. Sono consultabili liberamente gli abstract online.

www.link.springer.de/link/service/journals/10067

Rheumatology International, Clinical and Experimental Investigations

Rheumatology International è un giornale indipendente che riflette i progressi ottenuti in tutto il mondo della ricerca, diagnosi e del trattamento delle patologie reumatiche. È stato realizzato in modo da poter servire gruppi di lavoro internazionali e interdisciplinari che trattano le problematiche della reumatologia. La rivista tratta tutti gli aspetti a essa relativi, ricerca clinica, sperimentale e trattamento, e i contributi vengono pubblicati come lavori originali, *case report*, brevi comunicazioni, editoriali e *review*. Online gli abstract degli articoli.

www.springerlink.com



SOCIETÀ SCIENTIFICHE

Collegio dei Reumatologi Ospedalieri

Il CRO è un'associazione scientifica senza fini di lucro, che raggruppa gli specialisti reumatologi italiani che operano nelle strutture ospedaliere e ambulatoriali sul territorio nazionale.

Le finalità del CRO si possono così riassumere: favorire lo sviluppo delle strutture specialistiche nelle tre componenti: ambulatoriale, divisioni specialistiche di reumatologia, strutture specialistiche inserite in divisioni di Medicina; coordinare le attività assistenziali e della ricerca clinica in campo reumatologico; coordinare le attività di aggiornamento scientifico degli specialisti in reumatologia; promuovere l'assistenza reumatologica, mettere a punto percorsi diagnostici e terapeutici per le malattie reumatiche, individuare i criteri necessari per l'accreditamento delle strutture reumatologiche; diffondere le conoscenze sulle malattie reumatiche, promuovendo incontri con specialisti, medici di base, associazioni di malati. Il sito ufficiale della Società è in via di sviluppo e una pagina htm è ospitata all'interno del sito della SIR (www.reumatologia.it/cro.htm).

www.reumacro.it (in costruzione)

Lega Italiana per la Malattie Reumatiche

La LIMAR, nata circa venticinque anni fa, è un ente senza fini di lucro e opera allo scopo di curare le problematiche socioculturali, scientifico-culturali e divulgative inerenti alla reumatologia, in ambito regionale, nazionale ed internazionale. Lo scopo principale è quello della prevenzione che la LIMAR si impegna a svolgere su più piani: dalla divulgazione nelle scuole a una corretta informazione dei medici; inoltre, per lo stesso statuto dell'Associazione, le scelte operative vanno mirate su diversi obiettivi. Questo tipo di attività è peraltro mirato anche alla limitazione dei costi sociali delle malattie reumatiche che gravano sul Servizio sanitario nazionale con oltre 4 mila miliardi di lire annui di spesa. Per facilitare questi fini la LIMAR si è strutturata in sedi regionali che fanno capo alla Presidenza nazionale e al Consiglio direttivo centrale. Il contatto diretto con i pazienti avviene attraverso la collaborazione con l'ANMAR. La pagina con le informazioni sulla Società è consultabile grazie al sito della SIR.

www.reumatologia.it/limar.htm

International Society for Clinical Densitometry

La *International Society for Clinical Densitometry* è un'organizzazione internazionale che unisce molteplici discipline dedicate agli aspetti clinici ed educazionali della densitometria ossea attraverso una continua educazione e certificazione di corsi per medici e tecnici del settore, finanziandone scoperte cliniche e scientifiche. Sito in inglese.

www.iscd.org



WEB MEDICINA

OBGYN.net Osteoporosis

Il sito di ostetricia e ginecologia offre un'ampia sezione dedicata alle problematiche dell'osteoporosi. In questo sito sarà possibile trovare numerose notizie e informazioni sulle problematiche legate al mondo femminile con numerosi link, possibilità di porre domande a specialisti, quello che c'è da sapere sul problema osteoporosi, opzioni terapeutiche, pubblicazioni su differenti problematiche (meno-

pausa, perimenopausa, isterectomia e alternative ecc.). Sito in inglese.

www.obgyn.net/osteo/osteo.asp

Osteoporosis and Bone Physiology

Osteoporosis and Bone Physiology è un sito educativo dedicato al medico e ai pazienti con una bella sezione per bambini dove sono affrontati i temi dei differenti aspetti biologici delle ossa, la loro formazione, la loro "salute", con numerose informazioni sullo scheletro e su numerosi altri aspetti (questa parte del sito è stata realizzata dalla dottoressa Susan Ott, MD, *Associate Professor of Medicine at the University of Washington* e dal dottor Mike Richardson, radiologo alla *University of Washington*). Sito in inglese.

www.courses.washington.edu/bonephys

Osteoporosis and Related Bone Diseases

Il *National Institute of Health Osteoporosis and Related Bone Disease National Resource Center* ha lo scopo di informare e formare i lettori sui disturbi metabolici quali osteoporosi, malattia di Paget, osteogenesi imperfetta e le possibili terapie oggi presenti. Sito in inglese.

www.osteoporosis.org