

## 14. Bisfosfonati in terapie combinate *Up-to-date 2005*

**Giovanni Minisola, Annalisa Barracchini,  
Giuseppe Famularo, Elisabetta Romagnoli**  
*Ospedale di Alta Specializzazione "San Camillo",  
Unità Operativa Complessa di Reumatologia, Roma*

### Introduzione

La terapia di combinazione è una forma di trattamento che trova sempre più largo impiego in molte malattie croniche, quali il diabete, l'ipertensione arteriosa, la broncopneumopatia ostruttiva e l'artrite reumatoide. Il razionale di questa forma di trattamento è quello di raggiungere l'obiettivo agendo su più versanti del processo patogenetico. Questa strategia, dimostratasi vincente nell'artrite reumatoide, non è stata in passato oggetto di particolare approfondimento nell'osteoporosi, condizione nella quale l'approccio farmacologico attuale prevede, fondamentalmente, l'impiego di agenti che inibiscono il riassorbimento dell'osso e di agenti che ne stimolano la formazione.

È stato ampiamente dimostrato che i farmaci anti-riassorbitivi sono in grado di aumentare la densità minerale dell'osso e di ridurre il rischio di fratture su base osteoporotica, sia pure con meccanismi d'azione e in misura differenti. Sebbene la relazione tra densità minerale ossea e riduzione del numero di fratture non sia lineare, è dimostrato che ad aumenti più significativi di massa ossea corrispondono riduzioni maggiori di eventi fratturativi.

Alendronato, per esempio, aumenta la BMD (*bone mineral density*) e riduce il rischio di frattura in corrispondenza delle vertebre, del femore e di altri siti. In particolare, Hochberg e coll. hanno dimostrato come le donne che assumono alendronato, e nelle quali gli aumenti di BMD vertebrale sono più sostenuti, sono quelle con la diminuzione di fratture vertebrali più consistente [1].

Sulla base di questi dati è stato ipotizzato che la combinazione dei bisfosfonati con altri agenti, anti-riassorbitivi e non, possa determinare incrementi particolarmente rilevanti della massa ossea e abbattere considerevolmente il numero di fratture.

Il razionale dell'aggiunta di un bisfosfonato alla terapia ormonale estrogeno-progestinica o ai SERMs (*selective estrogen receptor modulators*) risiede nella possibilità di offrire un beneficio aggiuntivo alle donne che continuano a perdere massa ossea, nonostante la terapia ormonale, o che necessitano di quest'ultima per il controllo della sintomatologia post-menopausale.

Lindsay e coll. hanno dimostrato che l'aggiunta di alendronato alla terapia sostitutiva ormonale determina un aumento della massa ossea maggiore rispetto a quello ottenuto con la terapia estrogenica isolata [2].

Bone e coll. hanno successivamente pubblicato un'esperienza secondo la quale la con-

temporanea somministrazione di alendronato ed estrogeni per due anni in una popolazione di donne in menopausa, isterectomizzate e con bassa massa ossea, determinava, in corrispondenza della colonna lombare e del femore, aumenti della massa ossea; tali aumenti erano significativamente maggiori di quelli che si potevano ottenere con la somministrazione isolata dell'uno o dell'altro agente [3]. Inoltre, la co-somministrazione dei due farmaci si dimostrava una forma di trattamento sicura.

Greenspan e coll. nel 2002 hanno verificato quale fosse l'effetto sull'osso dopo un periodo di trattamento della durata di due anni con estrogeni coniugati, con alendronato e con entrambi, in un gruppo di 244 donne isterectomizzate [4]. Dopo un anno d'interruzione del trattamento veniva riscontrata un'accelerazione della perdita di osso nel gruppo trattato con la sola terapia sostitutiva, ma non negli altri due.

La stessa Greenspan nel 2003 ha verificato, in un gruppo di 373 donne ultrasessantacinquenni trattate per tre anni, se il trattamento ormonale sostitutivo, alendronato o entrambi fossero efficaci e sicuri [5]. Gli Autori concludevano che le tre forme di trattamento erano ben tollerate, che in termini di BMD alendronato era superiore alla terapia sostitutiva e che la terapia di combinazione era più efficace di quelle singole.

Alendronato è stato studiato anche in associazione a raloxifene da Johnell e coll. in un gruppo di 331 donne osteoporotiche in menopausa trattate per un anno [6]. La terapia di combinazione determinava un guadagno di BMD nella colonna lombare e nel femore maggiore nelle donne trattate con la combinazione rispetto a quelle che assumevano raloxifene (60 mg/die) o alendronato (10 mg/die) isolatamente.

Anche risedronato è stato studiato in combinazione con la terapia sostitutiva ormonale. Harris e coll., in un gruppo di 524 donne con osteoporosi post-menopausale, hanno rilevato che l'aggiunta del bisfosfonato determinava dopo un anno l'aumento della BMD femorale e radiale, ma non vertebrale [7].

In una review sulla terapia di combinazione per l'osteoporosi post-menopausale pubblicata nel 2002, Compston e Watts arrivavano alla conclusione che la terapia di combinazione produce incrementi sicuri della BMD ed effetti favorevoli sul turnover osseo in assenza, peraltro, di dati significativi a favore di una riduzione del rischio di frattura [8]. Gli Autori richiamavano l'attenzione sulle implicazioni economiche della terapia di combinazione e sulla possibilità di un aumento della prevalenza di effetti indesiderati e di una diminuzione dell'aderenza al trattamento. Con specifico riferimento all'associazione di farmaci a effetto anti-riassorbitivo, sottolineavano come un'eccessiva soppressione del turnover osseo in risposta alla contemporanea somministrazione di farmaci anti-riassorbitivi possa avere effetti sfavorevoli sulla resistenza dell'osso, specie in caso di terapia prolungata. In rapporto a queste considerazioni, nonché alle evidenze fino a quel momento acquisite, gli Autori concludevano che la terapia di combinazione non dovrebbe essere raccomandata.

La recente disponibilità di un farmaco in grado di stimolare la formazione ossea, il paratormone, ha indotto a verificare quali possano essere gli effetti di una sua associazione con un farmaco anti-riassorbitivo, quale alendronato.

Da un punto di vista teorico, la possibilità di combinare un inibitore del riassorbimento osseo con uno stimolatore della formazione è razionale e ipoteticamente in grado di far conseguire significativi aumenti di massa ossea; peraltro, rimangono molte incertezze circa le modalità (sequenziale piuttosto che associativa?) e la durata della combina-

zione, nonché sulla reale sicurezza e sulla compliance.

In quest'ambito va, inoltre, considerato che gli inibitori del riassorbimento determinano un certo grado di inibizione dell'osteoformazione in ragione del coupling tra l'attività degli osteoclasti e quella degli osteoblasti. Conseguentemente, gli inibitori del riassorbimento, specie quelli più potenti e ad attività più prolungata, possono potenzialmente bloccare gli effetti di uno stimolatore della formazione ossea, se somministrati contemporaneamente.

Nel 2003 sono stati pubblicati due importanti lavori sull'argomento. Il primo, a opera di Black e coll., ha dimostrato che, in un campione di 238 donne in menopausa, il trattamento contemporaneo con paratormone e alendronato non esplicava effetti sinergici e che, verosimilmente, il peculiare meccanismo d'azione di tipo anti-riassorbitivo del bisfosfonato compromette la capacità del paratormone di aumentare la densità minerale ossea [9]. A risultati e considerazioni analoghe giungono Finkelstein e coll. nel loro lavoro su una casistica di 83 uomini di età compresa tra 46 e 85 anni [10].

I risultati di questi due studi inducono a ritenere che la contemporanea somministrazione di alendronato e paratormone non è più vantaggiosa della somministrazione isolata dei due farmaci, e che può sortire effetti sfavorevoli.

## Rassegna bibliografica

### ■ È differente l'impatto sulla BMD e sui marker di rimodellamento osseo di alendronato e degli estrogeni impiegati isolatamente o insieme

Gli effetti favorevoli scheletrici ed extra-scheletrici della terapia ormonale sostitutiva (HRT) sono ben definiti da tempo. Per quanto riguarda i primi, è stato dimostrato che la HRT riduce il riassorbimento osseo, previene la perdita ossea post-menopausale, migliora la BMD e riduce l'incidenza di fratture vertebrali e dell'anca [11, 12]. La combinazione di estrogeni e progestinici può aumentare la BMD più di quanto non facciano gli estrogeni da soli [13].

I bisfosfonati costituiscono attualmente il trattamento d'elezione dell'osteoporosi post-menopausale e rappresentano un'efficace alternativa alla HRT, specie quando questa è controindicata o poco gradita. Peraltro, i bisfosfonati, a fronte di una buona risposta scheletrica, non determinano favorevoli effetti extra-scheletrici.

Alendronato è un potente amino-bisfosfonato che incrementa significativamente la BMD a livello lombare e femorale e che riduce il rischio di frattura anche in tali sedi [14, 15].

È verosimile che donne con grave osteoporosi o *non-responder* all'uno, o all'altro dei trattamenti possano trarre beneficio dal contemporaneo uso di entrambi.

Su questa base concettuale è stato concepito da Eviò e coll. [16] lo studio randomizzato, in doppio-cieco, che ha interessato 90 donne osteoporotiche di età compresa tra 65 e 80 anni (Tabella 1). La finalità era quella di comparare gli effetti della somministrazione di alendronato, di estrogeni e di entrambi sulla BMD e sui marker di rimodellamento osseo.

All'ingresso nello studio, tutte le partecipanti dovevano avere una BMD a livello della colonna lombare o del collo femorale almeno 2,5 DS al di sotto della media di una

**Tabella 1. Caratteristiche basali delle partecipanti allo studio**

	<b>Alendronato (n=30)</b>	<b>HRT (n=30)</b>	<b>Combinazione (n=30)</b>	<b>p</b>
Fumatrici (n)	5	1	5	0,19
Età (anni)	70 (68-74)	70 (69-73)	72,5 (68-74)	0,45
BMI	25 (22-27)	25 (24-28)	23 (22-28)	0,45
BMD colonna lombare (g/cm <sup>2</sup> )	0,740 (0,689-0,802)	0,741 (0,697-0,86)	0,771 (0,722-0,833)	0,44
BMD collo femore (g/cm <sup>2</sup> )	0,609 (0,555-0,649)	0,624 (0,603-0,651)	0,614 (0,563-0,655)	0,51
NTX urinario (nM/mM Creat)	71,5 (51,7-89,7)	66,9 (48,2-90,6)	67,1 (52,1-83,7)	0,92
PINP sierica (µg/l)	49,5 (38,8-66,8)	50,0 (34,5-58,8)	47,0 (36,8-59,3)	0,76

Mod. da Tabella 1 di Eviò et al. (2004)

popolazione di riferimento di giovani donne in pre-menopausa.

La randomizzazione prevedeva l'assegnazione di 30 pazienti a uno dei seguenti regimi di trattamento giornaliero per via orale: a) HRT [estradolo (2 mg) + noretisterone acetato (1 mg)]; b) alendronato; c) HRT e alendronato.

Il controllo della BMD veniva effettuato all'inizio dello studio e dopo 1 e 2 anni di trattamento.

I dosaggi del telopeptide aminoterminale urinario del collagene di tipo I e del propeptide aminoterminale sierico del procollagene di tipo I venivano effettuati al basale e ogni 6 mesi.

I risultati dello studio sono i seguenti:

- 1) dopo due anni di trattamento la BMD totale dell'anca era aumentata nei tre gruppi in modo simile e significativo;
- 2) le percentuali di riduzione del telopeptide aminoterminale urinario del collagene di tipo I erano significativamente più basse nel gruppo trattato con HRT rispetto agli altri;
- 3) anche le percentuali di riduzione del propeptide aminoterminale sierico del procollagene di tipo I erano significativamente più basse nel gruppo trattato con HRT rispetto agli altri;
- 4) tutte le forme di trattamento sono risultate ben tollerate.

I dati ottenuti evidenziano come, in una popolazione con le caratteristiche di quella studiata, le tre modalità di trattamento si equivalgono relativamente ai loro effetti sulla BMD. In termini di riduzione dei marker di rimodellamento osseo, la HRT induce riduzioni inferiori a quelle prodotte da alendronato isolatamente o in combinazione.

Questo studio lascia insoluto il problema della sicurezza di un'eccessiva soppressione del turnover osseo correlata alla contemporanea somministrazione di due farmaci anti-rassorbitivi. È ben nota, infatti, la possibilità che un'esagerata attività di questo tipo possa determinare microdanni scheletrici e aumentare la fragilità dell'osso.

Una risposta a questo interrogativo potrà essere data solo da studi su trattamenti di combinazione che abbiano come end point la frattura e non un suo surrogato (la BMD). Gli aumenti della BMD, infatti, spiegano solo parzialmente le riduzioni del rischio di frat-

tura in risposta a una terapia anti-riassorbitiva. E, comunque, questo studio non ha il potere statistico per valutare tale parametro.

Gli Autori concludono che nelle donne anziane con osteoporosi la co-somministrazione di HRT e alendronato non offre particolari vantaggi rispetto al trattamento con uno solo dei due agenti.

Va infine ricordato che precedenti esperienze su casistiche più ampie e con disegni molto simili a quello di questo studio hanno evidenziato un più favorevole effetto della terapia di combinazione sulla BMD, rispetto alla somministrazione di un singolo farmaco anti-riassorbitivo [3, 17].

### ■ Teriparatide ha effetti differenti quando somministrata dopo raloxifene o dopo alendronato

Teriparatide è il frammento 1-34 del paratormone (PTH) ottenuto con tecnica ricombinante (rhPTH 1-34). Tale frammento (che mantiene l'attività dell'intera molecola del PTH 1-84), quando somministrato per via sottocutanea una volta al giorno, aumenta la BMD negli uomini osteoporotici, nelle donne con carenza estrogenica e in quelle con osteoporosi post-menopausale [18-20], oltre a ridurre, in queste ultime, il rischio di fratture [20]. Mentre tutti i trattamenti per l'osteoporosi finora disponibili riducono il riassorbimento osseo, la terapia con teriparatide aumenta la formazione ossea.

Raloxifene è un SERM che si lega ai recettori per gli estrogeni esercitando effetti tessuto-specifici. Esso svolge attività estrogeno-simile sull'osso e sui lipidi e attività antiestrogenica sulla mammella e sull'utero [21]. Raloxifene determina un incremento della BMD nella colonna e nel femore prossimale e diminuisce i marker di riassorbimento osseo, peraltro meno degli estrogeni [22]; inoltre, riduce il rischio di fratture vertebrali [23].

Alendronato è un potente amino-bisfosfonato che incrementa significativamente la BMD a livello lombare e femorale e che riduce il rischio di frattura anche in tali sedi [14, 15].

L'osteoporosi, come è noto, è una malattia dello scheletro caratterizzata da una riduzione della resistenza ossea che determina un aumento del rischio di fratture non traumatiche. Un processo di rimodellamento insufficiente e inefficiente si verifica nelle donne in epoca post-menopausale e in entrambi i sessi con il passare degli anni. Se il riassorbimento di osso è maggiore della sua formazione, si verifica una compromissione qualitativa e quantitativa di osso.

Le terapie anti-riassorbitive, pur contrastando il processo riassorbitivo mediante l'inibizione dell'attività osteoclastica, non consentono il recupero né della massa ossea, né della sua microarchitettura.

Il possibile impiego di un farmaco stimolatore della neoformazione ossea (teriparatide), dopo il trattamento con uno dei farmaci anti-riassorbitivi finora disponibili (alendronato o raloxifene), potrebbe consentire l'ottimizzazione della terapia.

In questa prospettiva s'inserisce lo studio in aperto, non randomizzato, di Ettinger e coll. [24] che hanno verificato gli effetti della somministrazione quotidiana di 20 µg di teriparatide per 18 mesi in 59 donne di età compresa tra 60 e 87 anni, con osteoporosi post-menopausale (Tabella 2).

**Tabella 2. Caratteristiche principali delle partecipanti allo studio**

	<b>Raloxifene (n=26)</b>	<b>Alendronato (n=33)</b>	<b>p</b>
Età (anni)	68,8 ± 5,6	71,2 ± 7,65	0,17
Razza bianca (%)	100	85	0,06
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23,8 ± 3,7	23,4 ± 4,7	0,74
Durata precedente terapia (mesi)	29,0 ± 5,5	29,3 ± 5,2	0,84
BMD colonna lombare (g/cm <sup>2</sup> )	0,77 ± 0,08	0,79 ± 0,10	0,41
BMD femore in toto (g/cm <sup>2</sup> )	0,68 ± 0,06	0,67 ± 0,10	0,42
T-score BMD colonna lombare	-2,5 ± 0,7	-2,3 ± 1,0	0,41
T-score BMD femore in toto	-2,1 ± 0,5	-2,3 ± 0,8	0,42
Mod. da [24]			

All'ingresso nello studio tutte le partecipanti avevano una BMD della colonna o dell'anca con T-score  $\leq -2,5$  e, precedentemente, erano state trattate con alendronato (10 mg/die/per os) o raloxifene (60 mg/die/per os) per 18-36 mesi. Le determinazioni densitometriche successive venivano effettuate dopo 3, 6, 12 e 18 mesi.

I marker del turnover osseo considerati erano l'osteocalcina, l'isoenzima osseo della fosfatasi alcalina, l'N-propeptide del procollagene di tipo I e l'N-telopeptide del collagene. Le determinazioni venivano effettuate al basale e dopo 1, 3, 6, 12 e 18 mesi.

I risultati dello studio possono essere così riassunti:

- 1) durante il trattamento con teriparatide, l'incremento dei marker era minore e più tardivo nelle pazienti precedentemente trattate con alendronato;
- 2) durante i primi 6 mesi, la BMD della colonna aumentava in modo più rilevante nel gruppo precedentemente trattato con raloxifene;
- 3) anche a livello dell'anca, la BMD aveva un trend più favorevole nel gruppo precedentemente trattato con raloxifene;
- 4) tra 6 e 18 mesi, l'andamento delle curve indicative dell'incremento della BMD dell'anca e della colonna era simile nei due gruppi;
- 5) dopo 18 mesi, la BMD media della colonna lombare era aumentata del 10,2% e del 4,1%, rispettivamente, nelle donne già trattate con raloxifene e in quelle che avevano precedentemente assunto alendronato ( $p < 0,05$ );
- 6) dopo 18 mesi, la BMD media dell'anca totale era aumentata significativamente (1,8%;  $p < 0,05$ ) solo nel gruppo prima trattato con raloxifene.

Secondo gli Autori, è possibile giungere alle seguenti conclusioni:

- 1) il turnover osseo viene stimolato da teriparatide indipendentemente da quale sia l'anti-riassorbitivo prima impiegato;
- 2) nelle pazienti già trattate con raloxifene, gli incrementi della BMD dell'anca e della colonna dopo teriparatide sono sovrapponibili a quelli rilevati in altre casistiche in cui il frammento del paratormone veniva somministrato a pazienti che in precedenza non

avevano assunto altri farmaci [25];

3) per contro, il precedente impiego di alendronato sembra compromettere, specie nei primi 6 mesi, le possibilità di incremento della BMD.

Questo studio merita alcune considerazioni aggiuntive.

*La prima.* Si tratta di un'indagine che, pur avendo un potere statistico tale da cogliere le variazioni densitometriche, è comunque condotta su un numero di casi limitato e, pertanto, merita ulteriori conferme su casistiche più numerose.

*La seconda.* Sulla scorta dei risultati ottenuti, nel momento in cui si intraprende una terapia con teriparatide, occorre valutare la precedente esposizione farmacologica.

*La terza.* La risposta al trattamento con teriparatide può essere differenziata a seconda del farmaco precedentemente adoperato e, verosimilmente, anche a seconda della durata del trattamento con tale farmaco.

*La quarta.* I risultati ottenuti rappresentano una conferma indiretta della differenza relativa dei vari anti-riassorbitivi, quanto a meccanismo d'azione, attività e potenza.

I dati forniti da questo studio, inoltre, validano ulteriormente l'attività anti-riassorbitiva di alendronato e ne confermano una più marcata azione soppressiva sul turnover osseo rispetto a raloxifene.

Secondo gli Autori, l'inerzia nella risposta a teriparatide e la minore entità della risposta stessa nelle pazienti prima esposte ad alendronato sono spiegabili anche sulla base di una minore disponibilità, alendronato-dipendente, di elementi cellulari coinvolti nel processo osteoformativo, quali cellule del lining, preosteoblasti e osteoblasti. Al contrario, raloxifene, essendo meno soppressivo del turnover osseo, consentirebbe una maggiore disponibilità delle stesse cellule all'azione anabolica di teriparatide.

Il tipo di risposta a teriparatide dopo raloxifene osservata in questo studio, sia in termini di marker del turnover osseo, sia di BMD, è sostanzialmente analoga a quella ottenuta in un'altra esperienza relativa a 52 donne con osteoporosi post-menopausale che avevano già praticato terapia sostitutiva per almeno due anni [26]. Ciò conferma la similitudine, quanto a effetti sull'osso, della HRT e dei SERM.

## ■ I bisfosfonati consolidano i risultati ottenuti con teriparatide

La gestione dell'osteoporosi fonda su tre punti basilari: la prevenzione, il trattamento e il mantenimento. L'obiettivo principale è quello di evitare la frattura, evento associato a elevata morbilità e mortalità.

Per raggiungere lo scopo possono essere impiegati due gruppi di farmaci, gli anti-riassorbitivi e gli anabolici, che agiscono secondo differenti meccanismi d'azione.

Un interrogativo importante è quello che riguarda il possibile impiego combinato delle due categorie di farmaci. Al riguardo, esistono alcuni studi i cui risultati non sono sempre univoci [9, 25-29]; uno di essi è recensito in questo capitolo [24].

La strategie di mantenimento dei favorevoli effetti ottenuti con precedenti trattamenti sono un punto cruciale della gestione globale del paziente osteoporotico. Sembra oggi ritornare di attualità il vecchio concetto di una terapia fisiologicamente coerente, secondo il quale a un ciclo terapeutico con un farmaco osteostimolante deve far seguito un ciclo con un anti-riassorbitivo. I risultati dello studio di Kurland e coll.

[30] vanno in questa direzione.

Ventuno uomini di età compresa tra 45 e 56 anni, con osteoporosi idiopatica, già trattati con teriparatide (alcuni per 18 mesi e altri per 30), sono stati seguiti per i due anni successivi durante i quali sono stati così trattati: 12 con bisfosfonati per entrambi gli anni, 2 con bisfosfonati per 18 mesi a decorrere dal settimo mese, 4 con bisfosfonati solo nel secondo anno, 3 con calcio e vitamina D per 24 mesi.

Conseguentemente, al termine del biennio successivo al trattamento con teriparatide, un gruppo di 12 pazienti aveva assunto un bisfosfonato per 24 mesi, un gruppo di 2 per 18 mesi, un gruppo di 4 per 12 mesi e un gruppo di 3 non aveva avuto alcuna esposizione farmacologica.

Nella maggior parte dei casi, il bisfosfonato impiegato era alendronato 10/mg/die per os.

Nell'analisi *ad interim* a distanza di un anno dalla somministrazione di teriparatide, la BMD lombare del gruppo di 12 trattato sin dall'inizio con bisfosfonati era ulteriormente aumentata del  $5,1 \pm 1,0\%$ , mentre nei 7 che non assumevano farmaci era diminuita del  $3,7 \pm 1,7\%$  ( $p < 0,002$ ). La BMD lombare dei 12 pazienti si consolidava ulteriormente al termine dello studio, con un aumento dell' $8,9 \pm 1,5\%$  rispetto a due anni prima ( $p < 0,002$ ). Nei 6 pazienti in cui il trattamento con bisfosfonati era iniziato più tardivamente, al termine dello studio, la BMD lombare era aumentata del  $2,6 \pm 1,7\%$  (Figura 1).

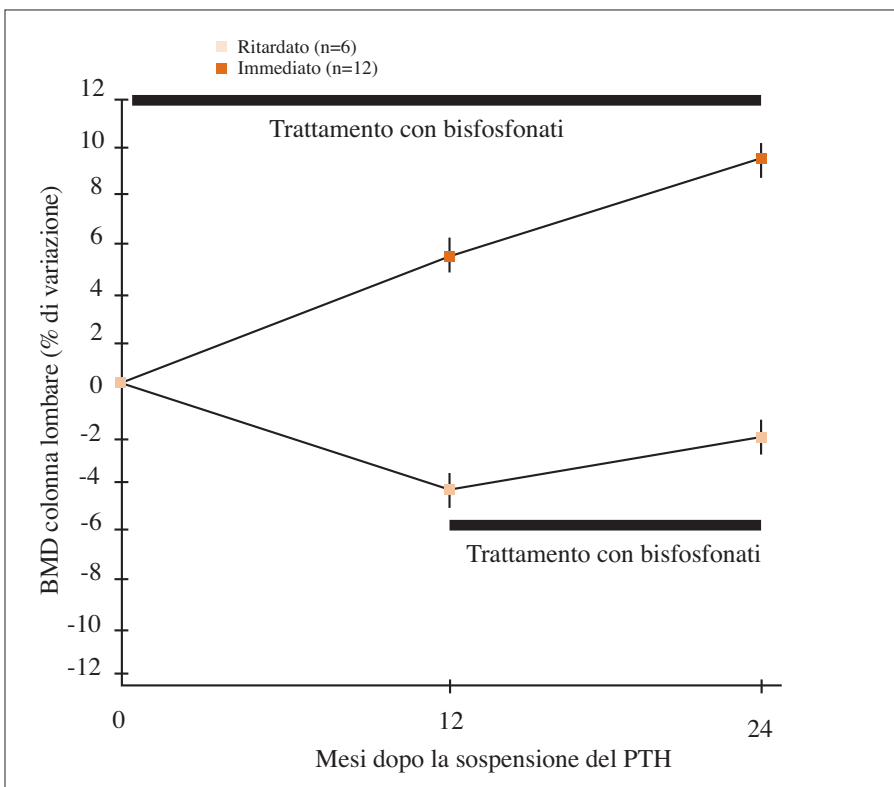


Figura 1. Aumento della BMD lombare nei 18 pazienti trattati con bisfosfonati nel biennio successivo al termine della terapia con teriparatide. Mod. da [30]

Il guadagno cumulativo della BMD lombare, comprensivo cioè del periodo di trattamento con teriparatide e del biennio successivo, era pari a  $23,6 \pm 2,9\%$  nel gruppo di 12 trattato ininterrottamente con bisfosfonati, di  $11,1 \pm 3,4\%$  nel gruppo di coloro che aveva intrapreso il trattamento post-teriparatide più tardivamente e di solo  $5,5 \pm 1,7\%$  nel gruppo che aveva preso esclusivamente calcio e vitamina D.

Secondo gli Autori, questi risultati dimostrano che l'impiego sequenziale dei bisfosfonati subito dopo teriparatide rappresenta una scelta terapeutica strategicamente vantaggiosa, giacché consente di ottimizzare i risultati.

Le conclusioni di questo studio, pur essendo relative a una piccola casistica di uomini, possono verosimilmente e razionalmente estendersi al contesto più generale della popolazione con osteoporosi post-menopausale e senile.

Nell'esperienza degli Autori, inoltre, viene dimostrata l'importanza di utilizzare i bisfosfonati immediatamente dopo teriparatide, poiché un periodo di latenza ha un impatto meno favorevole sul consolidamento della BMD.

Per converso, un trattamento combinato con un'inversione della sequenza è associato a un ritardo nell'aumento della BMD [24].

### **Bibliografia**

1. Hochberg MC et al (2002) Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of non-vertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 1586-1592
2. Lindsay R et al (1999) Addition of alendronate to ongoing hormone replacement therapy in the treatment of osteoporosis: a randomized, controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 3076-3081
3. Bone HG et al (2000) Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 720-726
4. Greenspan SL et al (2002) Significant differential effects of alendronate, estrogen, or combination therapy on the rate of bone loss after discontinuation of treatment of postmenopausal osteoporosis. *Ann Intern Med* 137: 875-883
5. Greenspan SL et al (2003) Combination therapy with hormone replacement and alendronate for prevention of bone loss in elderly women. *JAMA* 289: 2525-2533
6. Johnson O, Scheele WH, Lu Y et al (2002) Additive effects of raloxifene and alendronate on bone density and biochemical markers of bone remodeling in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 985-992
7. Harris ST et al (2001) Effect of combined risedronate and hormone replacement therapies on bone mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 1890-1897
8. Compston JE et al (2002) Combination therapy for postmenopausal osteoporosis. *Clin Endocrinol* 56: 565-569
9. Black DM et al (2003) The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 349: 1207-1215
10. Finkelstein JS et al (2003) The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 349: 1216-1226
11. Lufkin EG et al (1992) Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. *Ann Intern Med* 117: 1-9
12. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators (2002) Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288: 321-333
13. Writing Group for the PEPi trial (1996) Effects of hormone therapy on bone mineral density. Results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPi) Trial. *JAMA* 276: 1389-1396
14. Pols HA et al (1999) Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone loss: results of the FOSIT study. *Osteoporos Int* 9: 461-468
15. Black DM et al (2000) Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 4118-4124
16. Evio S et al (2004) Effect of alendronate and hormone replacement therapy, alone and in combination, on bone mass and markers of bone turnover in elderly women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 626-631

17. Lindsay R et al (1999) Addition of alendronate to ongoing hormone replacement therapy in the treatment of osteoporosis: a randomized, controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 3076-3081
18. Orwoll ES et al (2003) The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 18: 9-17
19. Finkelstein JS et al (1998) Prevention of estrogen deficiency-related bone loss with human parathyroid hormone-(1-34): a randomized, controlled trial. *JAMA* 280: 1067-1073
20. Neer RM et al (2001) Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 344: 1434-1441
21. Khovidunkit W et al (1999) Clinical effects of raloxifene hydrochloride in women. *Ann Intern Med* 130: 431-439
22. Johnston CC Jr et al (2000) Long-term effects of raloxifene on bone mineral density, bone turnover, and serum lipid levels in early postmenopausal women: three-year data from 2 double-blind, randomized, placebo controlled trials. *Arch Intern Med* 160: 3444-3450
23. Ettinger B et al (1999) Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 282: 637-645
24. Ettinger B et al (2004) Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. *J Bone Miner Res* 19: 745-751
25. McClung M et al (2003) Differential effects of teriparatide and alendronate on markers of bone remodeling and areal and volumetric bone density in women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 18: S2-S40
26. Cosman F et al (2001) Parathyroid hormone added to established hormone therapy: effects on vertebral fracture and maintenance of bone mass after parathyroid withdrawal. *J Bone Miner Res* 16: 925-931
27. Finkelstein JS et al (2003) The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 349: 1216-1226
28. Lindsay R et al (1997) Randomised controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on oestrogen with osteoporosis. *Lancet* 350: 550-555
29. Ma YL et al (2003) New bone formation with teriparatide [human parathyroid hormone 1-34] is not retarded by long-term treatment with alendronate, estrogen, or raloxifene in ovariectomized rats. *Endocrinology* 144: 2008-2015
30. Kurland ES et al (2004) The importance of bisphosphonate therapy in maintaining bone mass in men after therapy with teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)]. *Osteoporos Int* 15: 992-997