

9. TERAPIA DI COMBINAZIONE E SEQUENZIALE *Up-to-date 2006*

Giovanni Minisola, Giuseppe Famularo, Elisabetta Romagnoli
Azienda Ospedaliera "San Camillo-Forlanini"
Ospedale di Alta Specializzazione "San Camillo"
Unità Operativa Complessa di Reumatologia
Roma

Introduzione

La prevenzione e il trattamento dell'osteoporosi (OP) vengono tradizionalmente effettuati mediante farmaci antirassorbitivi.

La recente commercializzazione del paratormone (PTH), un agente anabolico che stimola la formazione ossea, ha fatto prendere in considerazione nuove strategie terapeutiche. Il riferimento è alle terapie di combinazione e sequenziale mediante le quali si cerca di potenziare il trattamento associando farmaci anticatabolici e anabolici.

Nello schema combinato il PTH è impiegato contemporaneamente a un antirassorbitivo, mentre in quello sequenziale al trattamento con PTH fa seguito l'utilizzo di un antirassorbitivo.

Il razionale per la terapia di combinazione trae origine dall'osservazione secondo la quale il PTH da solo aumenta non solo la massa, ma anche il rimodellamento osseo, come evidenziato dall'aumento del turnover osseo. L'incremento del rimodellamento osseo associato al PTH, pur costituendo una componente del meccanismo d'azione del farmaco e della sua efficacia sulla resistenza ossea, determina un aumento del riassorbimento dell'osso corticale a seguito dell'attivazione di aree endo- e intra-corticali. Questa situazione è alla base del concetto di "furto corticale", espressione con la quale ci si riferisce allo spostamento di minerale dalle superfici corticali a quelle trabecolari e alla conseguente compromissione dell'efficacia clinica del trattamento [1].

Jiang e coll. hanno esaminato le biopsie di creste iliache prima e dopo due anni di terapia con teriparatide e hanno osservato, com'era prevedibile, non solo un aumento della massa ossea, ma anche un considerevole assottigliamento dell'osso corticale [2]. L'aumento della massa ossea peri- ed endostale compensava largamente la possibile perdita di resistenza ossea secondaria alla maggior porosità.

Al fine di contrastare questa possibilità teorica sono state condotte alcune esperienze per verificare se la combinazione del PTH con un antirassorbitivo fosse in grado di ridurre il turnover osseo corticale, prevenire il furto corticale e limitare la porosità corticale, ottimizzando quindi l'azione anabolica del PTH.

I risultati finora ottenuti fanno ritenere che i benefici della terapia di combinazione dipendano essenzialmente dalle specifiche proprietà dell'anticatabolico scelto.

Il razionale per prendere in considerazione la terapia sequenziale è probabilmente più consistente del precedente.

Le basi teoriche si fondano sul concetto che il ciclo di rimodellamento si attua in modo sincrono e coordinato, quindi efficace, se all'iniziale stimolo al rimodellamento degli analoghi del PTH fa seguito la depressione dell'attività osteoclastica tipica degli antiassorbitivi [3].

Questo concetto ha trovato conferma nei risultati di studi che hanno evidenziato come gli effetti anabolici del trattamento intermittente con PTH, testimoniati dall'aumento della densità minerale ossea (BMD) e dal miglioramento della resistenza ossea, diminuivano considerevolmente nei mesi successivi al termine del trattamento stesso. Tuttavia, se alla fine della terapia con PTH si instaurava un trattamento antiassorbitivo, gli effetti favorevoli del PTH si mantenevano o miglioravano [4].

Su questa base concettuale, quindi, la terapia sequenziale può essere interpretata come un approccio utile non tanto, o non solo, per migliorare l'efficacia del PTH, quanto piuttosto per mantenerne gli effetti.

Ulteriori studi fanno ipotizzare che gli effetti anabolici di teriparatide si verifichino nell'arco di un breve periodo di tempo, valutabile in 6-12 mesi [5]. Per contro è stato segnalato che un'esposizione prolungata a teriparatide può produrre osso di qualità inferiore [6].

Questi dati inducono a ritenere che il concetto di esposizione limitata, inizialmente collegato alle preoccupazioni circa lo sviluppo di osteosarcoma, può essere più propriamente ricondotto al criterio di efficacia.

Recentemente, peraltro, è stato segnalato un continuo effetto osteoformativo del PTH (1-84) anche a 18 mesi, facendo ritenere, in analogia con quanto ipotizzato per gli antiassorbitivi nella configurazione terapeutica combinata, che possano esserci importanti differenze tra i vari PTH quanto ad attività anabolica [7].

Questi rilievi lasciano ampi spazi di discussione e d'incertezza circa la durata della terapia con PTH, la scelta dell'agente anabolico e le modalità d'impiego dell'anticatabolico.

Rassegna bibliografica

■ **Correlazione tra modificazioni precoci dei marker biochimici di rimodellamento osseo e modificazioni a lungo termine della densità minerale ossea nelle donne anziane**

Se da una parte è accertato che il trattamento combinato alendronato-terapia ormonale sostitutiva (HRT) incrementa la massa ossea più di quanto non faccia la monoterapia [8], dall'altra non è noto se le modificazioni precoci dei marker biochimici di rimodellamento osseo indotte dalla stessa combinazione possano essere predittive di modifiche a lungo termine della densità minerale ossea (BMD) più consistenti rispetto all'impiego isolato dei due agenti.

I rapporti intercorrenti tra le modificazioni precoci di alcuni marker biochimici di rimodellamento osseo e le modificazioni a lungo termine della densità minerale ossea sono stati pertanto studiati da Greenspan e coll. in un gruppo di 373 donne di età maggiore di 65 anni residenti nella città di Boston, randomizzate a: 1) alendronato, 2) HRT,

3) terapia di combinazione (alendronato e HRT) e 4) placebo, per tre anni. Tutte le pazienti erano esenti da condizioni che potessero in qualche modo influenzare il metabolismo minerale [9].

Le variabili di outcome più significative tra quelle considerate erano la BMD (anca e colonna lombare), un marker urinario di riassorbimento osseo (NTx) e uno sierico di formazione (isoenzima osseo della fosfatasi alcalina o BSAP). La BMD veniva determinata all'inizio e alla fine dello studio, i due marker ogni sei mesi.

Dopo tre anni, nei gruppi in trattamento attivo, la BMD era aumentata del 3,0-5,9% al femore totale, del 4,1-7,6% al trocantere, del 7,1-10,4% alla colonna lombare antero-posteriore e del 7,3-11,8% alla colonna lombare laterale ($p < 0,001$ per i tre gruppi).

Il decremento dell'NTx urinario era più significativo ($p < 0,001$) nelle donne in terapia di combinazione rispetto a quelle trattate con HRT e tale dato era evidente sin dalla prima rilevazione al sesto mese. Peraltro, durante l'intero triennio non venivano evidenziate differenze tra il gruppo randomizzato alla combinazione e quello randomizzato ad alendronato.

Il decremento della BSAP era significativamente più evidente nel gruppo di combinazione sin dal sesto mese ($p < 0,001$ vs HRT, $p < 0,05$ vs alendronato).

L'analisi dell'associazione tra BMD e marker di rimodellamento osseo faceva rilevare nei tre gruppi in trattamento attivo che esisteva una correlazione inversa tra modificazioni percentuali dei due marker biochimici di rimodellamento osseo a sei mesi e BMD dell'anca e della colonna a tre anni. Inoltre, l'assunzione di alendronato era associata a una riduzione più marcata dei marker e a un incremento più cospicuo della BMD (Tabella 1).

Se le donne in trattamento attivo venivano suddivise in tre terzili sulla base delle diminuzioni di NTx a sei mesi, si rilevava che quelle nel terzile con le diminuzioni più consistenti avevano gli aumenti più rilevanti di BMD all'anca totale, al trocantere e alla colonna lombare antero-posteriore (Figura 1).

Similmente, la suddivisione delle donne in trattamento attivo in tre terzili sulla base delle diminuzioni di BSAP a sei mesi faceva rilevare che gli aumenti più consistenti della BMD all'anca totale, al trocantere e alla colonna lombare antero-posteriore si verificavano tra quante al sesto mese avevano le diminuzioni più rilevanti del marker (Figura 2).

Gli Autori, sulla base degli incrementi della BMD, segnalano che la percentuale di risposta alla terapia è pari al 95%, 92% e 82%, rispettivamente, tra le donne in terapia combinata alendronato-HRT, alendronato da solo e HRT da sola.

I risultati dello studio dimostrano che le modificazioni a sei mesi di NTx e BSAP sono maggiori nel gruppo di donne in terapia di combinazione e che nei tre gruppi di trattamento le modificazioni precoci dei marker di rimodellamento osseo possono essere considerate predittive delle modificazioni a tre anni della BMD nelle sedi classiche.

Un punto di debolezza dello studio è rappresentato dalla disomogeneità dello studio quanto a BMD delle partecipanti, dal momento che la BMD media era nell'area dell'osteopenia e solo nel 34% dei casi si collocava nell'area dell'OP.

Peraltro, al fine di meglio definire l'importanza delle determinazioni precoci e a lungo termine dei marker biochimici di rimodellamento osseo, si rendono necessari studi che verifichino se alle modificazioni dei marker indotte dalla terapia corrisponda una diminuzione a lungo termine del rischio di frattura.

Tabella 1. Correlazione tra aumenti della BMD dopo tre anni e diminuzione di NTx e BSAP dopo sei mesi nelle donne in terapia di combinazione, con alendronato e con HRT

BMD (siti)	NTx (%)	BSAP (%)
Anca totale		
Combi	-0,305 ^a	-0,607 ^c
ALN	-0,342 ^b	-0,411 ^c
HRT	-0,368 ^b	-0,254 ^a
Collo del femore		
Combi	-0,188	-0,297 ^b
ALN	-0,219	-0,088
HRT	-0,303 ^a	-0,220
Trocantere		
Combi	-0,271 ^a	-0,523 ^c
ALN	-0,344 ^b	-0,315 ^b
HRT	-0,433 ^c	-0,322 ^b
Colonna antero-posteriore		
Combi	-0,087	-0,286 ^a
ALN	-0,163	-0,144
HRT	-0,474 ^c	-0,218
Colonna latero-laterale		
Combi	-0,067	-0,212
ALN	-0,215	-0,150
HRT	-0,396 ^b	-0,132

^a $p < 0,05$, ^b $p < 0,01$, ^c $p < 0,001$
 Combi = terapia di combinazione
 ALN = alendronato
 HRT = terapia ormonale sostitutiva

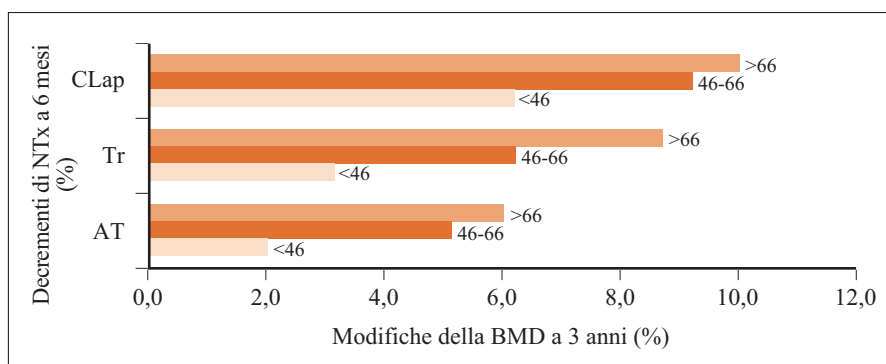


Figura 1. Modifiche medie percentuali della BMD all'anca totale (AT), al trocantere (Tr) e alla colonna lombare antero-posteriore (CLap) dopo tre anni nelle donne in trattamento attivo suddivise in terzili sulla base delle diminuzioni di NTx dopo sei mesi

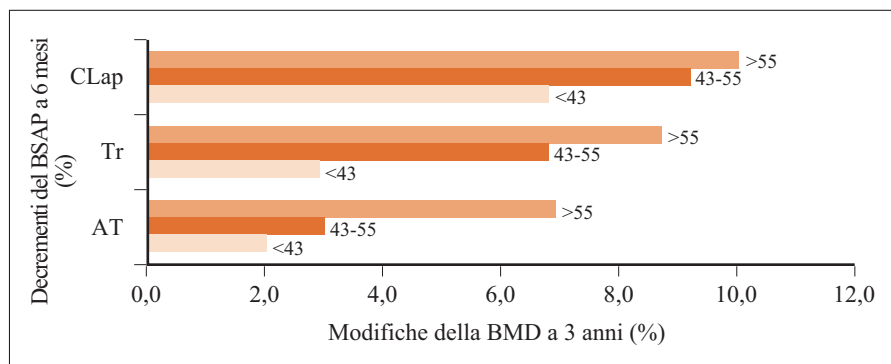


Figura 2. Modifiche medie percentuali della BMD all'anca totale (AT), al trocantere (Tr) e alla colonna lombare antero-posteriore (CLap) dopo tre anni nelle donne in trattamento attivo suddivise in terzi sulla base delle diminuzioni di BSAP dopo sei mesi

■ Alendronato mantiene gli effetti sulla BMD dell'ormone paratiroideo (1-84) quando somministrato in immediata successione nelle donne in post-menopausa

Due studi recenti, uno condotto con ormone paratiroideo (1-84) in donne in menopausa [10] e l'altro con teriparatide nell'uomo [11], hanno dimostrato che l'impiego contemporaneo di ormone e alendronato non risulta più vantaggioso sulla BMD rispetto alla monoterapia. Infatti, la co-somministrazione attenua l'incremento della BMD trabecolare indotta dal PTH. Peraltro, studi osservazionali sull'uomo [12, 13] e su modelli animali [14] suggeriscono che gli aumenti della BMD indotti dal PTH si perdono se non viene somministrato in immediata successione un anti-rassorbitivo.

Sulla base di queste osservazioni Black e coll. hanno portato a termine, come programmato, l'estensione dello studio PaTH [10] per verificare se, in un gruppo di donne in post-menopausa, la somministrazione per un anno di alendronato dopo un anno di terapia con PTH (1-84) fosse in grado di mantenere il guadagno di BMD ottenuto con l'ormone 1-84 [15].

Secondo l'impianto dello studio il gruppo di donne in post-menopausa, precedentemente esposte per un anno alla monoterapia con PTH (1-84) alla dose giornaliera di 100 µg, è stato randomizzato a un ulteriore anno di trattamento con alendronato (59 casi, gruppo I) o placebo (60 casi, gruppo II); le donne che per un anno erano state trattate con la combinazione PTH (1-84)-alendronato proseguivano con il solo alendronato nel secondo anno (59 casi, gruppo III); il gruppo di donne che durante il primo anno di studio aveva ricevuto alendronato in monoterapia continuava il trattamento anche nel secondo anno (60 casi, gruppo IV).

Dopo due anni dall'inizio dello studio, la BMD areale della colonna lombare era significativamente aumentata ($p < 0,001$) rispetto al basale in tutti i gruppi di trattamento (Figura 3). Gli aumenti cumulativi più cospicui (12,1%) sono stati osservati nel gruppo I (trattamento sequenziale), quelli più piccoli (4%) nel gruppo II (PTH il primo anno, placebo il secondo), ove si rilevava una sostanziale perdita di BMD nel

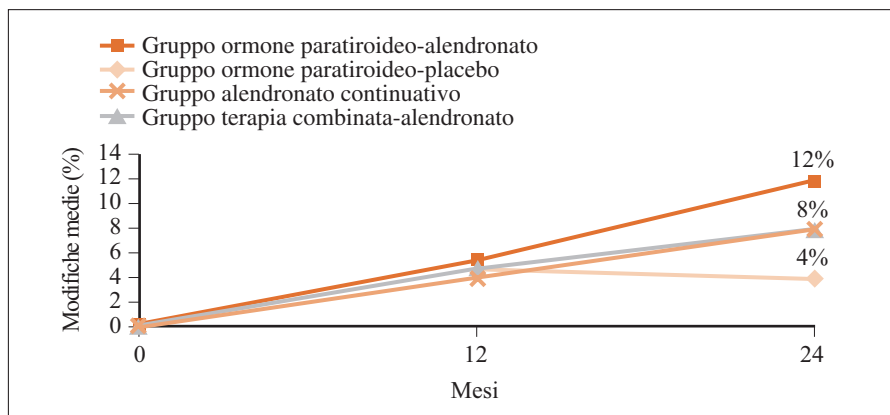


Figura 3. Modifiche medie percentuali rispetto al basale della BMD areale in corrispondenza della colonna

corso del secondo anno; nei gruppi III e IV gli aumenti della BMD rispetto al basale erano sostanzialmente simili (8%).

La BMD volumetrica della colonna rispetto al basale era particolarmente evidente nel gruppo di donne che avevano praticato il trattamento sequenziale (31%), essendo pari al 14%, 11% e 6%, rispettivamente, nei gruppi II, III e IV (Figura 4).

Relativamente alla BMD areale dell'anca totale, l'incremento maggiore rispetto al basale (4%) si documentavano nel gruppo I risultando minore e simile (3%) nei gruppi III e IV; nessuna modifica (0%) era rilevabile nel gruppo I (Figura 5).

Questo studio randomizzato in doppio-cieco rappresenta l'immediata prosecuzione dello studio PaTH [10] che, dopo un anno, aveva dimostrato come la combinazione di PTH (1-84) e alendronato non risultasse vantaggiosa sulla BMD rispetto ai due farmaci somministrati da soli.

I risultati a due anni dello stesso studio dimostrano che gli incrementi più consistenti di BMD alla colonna e all'anca si ottengono se al PTH fa immediato seguito alendronato (gruppo I), mentre si perde quanto si era precedentemente guadagnato se dopo il PTH si somministra placebo (gruppo II).

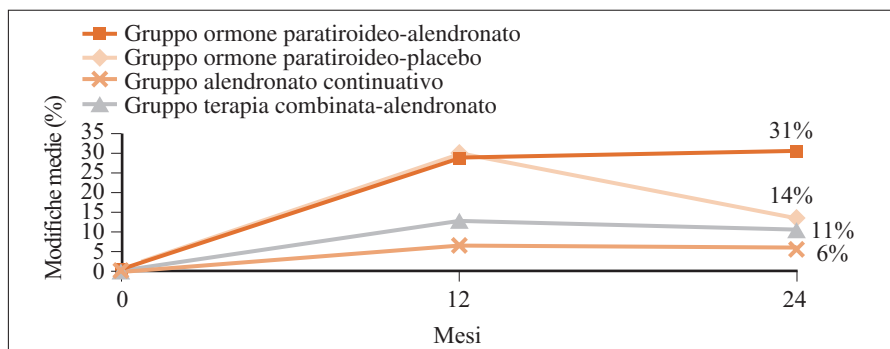


Figura 4. Modifiche medie percentuali rispetto al basale della BMD volumetrica in corrispondenza della colonna

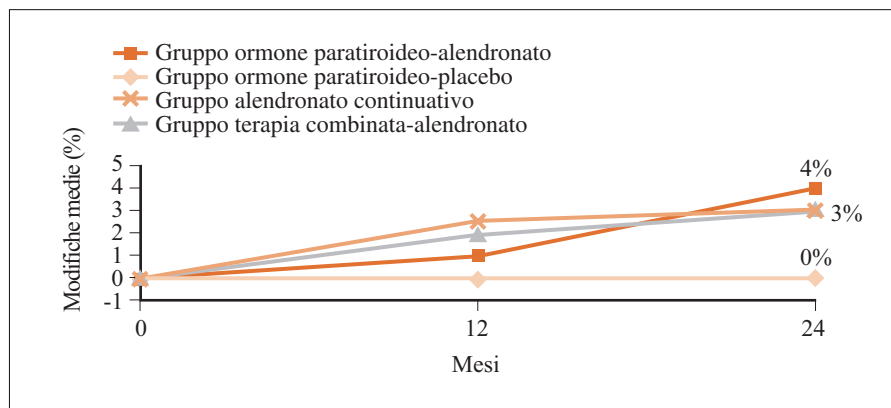


Figura 5. Modifiche medie percentuali rispetto al basale della BMD areale in corrispondenza dell'anca totale

Questo studio ha anche dimostrato che la terapia sequenziale con PTH per un anno e alendronato nei dodici mesi successivi (gruppo I) è superiore alla monoterapia con alendronato per due anni (gruppo III) e che lo schema adottato nel gruppo IV (terapia di combinazione PTH-alendronato il primo anno e solo alendronato il secondo) non risulta vantaggioso rispetto allo schema del gruppo III (alendronato per due anni) ed è significativamente inferiore al trattamento sequenziale (gruppo I).

Il lavoro ha due limiti: il primo è rappresentato dalle dimensioni del campione non sufficientemente ampie da fornire indicazioni sull'andamento del rischio di frattura; il secondo dall'impossibilità di estrapolare con certezza i dati ottenuti da altri agenti anticatabolici.

■ La precedente esposizione ad alendronato non pregiudica la risposta al PTH per somministrazione quotidiana o ciclica in combinazione con il bisfosfonato

A differenza degli anticatabolici, la cui azione esclusiva è quella di ridurre il rimodellamento osseo, il PTH inizialmente stimola la formazione ossea e in un secondo tempo aumenta il rimodellamento. A dimostrazione di ciò, dopo somministrazione di PTH i marker di neoformazione aumentano nel giro di un mese e, solo successivamente, si elevano quelli di riassorbimento [16]. Inoltre, a seguito di somministrazione giornaliera di PTH, i marker di rimodellamento globalmente considerati declinano a partire dal dodicesimo mese [16], facendo ipotizzare che dopo tale periodo si instauri una resistenza all'ormone la cui causa è sconosciuta.

Quanto all'efficacia della co-somministrazione di PTH e alendronato in soggetti precedentemente esposti o meno ad alendronato, i dati della letteratura non consentono conclusioni definitive [5, 10, 11, 17]. E tuttavia questa problematica non è secondaria, essendo considerevole il numero di quanti, già in trattamento per periodi di tempo variabili con il bisfosfonato, potrebbero essere candidati alla terapia con PTH, rimanendo elevato il loro rischio di frattura.

Sulla base di queste considerazioni, lo studio di Cosman e coll. ha inteso verificare se l'aggiunta di PTH potesse migliorare la BMD e i marker di rimodellamento in donne precedentemente trattate con alendronato e se la somministrazione ciclica trimestrale potesse produrre aumenti della BMD simili a quelli indotti dalla somministrazione giornaliera [18].

Lo studio è stato eseguito su 126 donne osteoporotiche trattate con alendronato per almeno un anno randomizzate al trattamento per 15 mesi con alendronato settimanalmente e PTH (1-34) giornalmente (gruppo I) o con alendronato settimanalmente e PTH (1-34) a cicli trimestrali (gruppo II) o con alendronato settimanalmente da solo (gruppo III); il PTH (1-34) veniva somministrato per via sottocutanea e la singola dose era di 25 µg.

Nei due gruppi in trattamento con PTH, i marker di neoformazione ossea hanno subito un rapido aumento che, nel gruppo II, declinava nel trimestre di interruzione dell'ormone per poi riprendere in quello di esposizione al PTH. Gli indici di riassorbimento osseo aumentavano nei gruppi I e II, ma nel primo l'incremento era progressivamente maggiore. La BMD della colonna aumentava del 6,1% nel gruppo I e del 5,4% nel gruppo II; la differenza tra i due gruppi non era significativa, ma lo era per ciascuno dei due gruppi verso il gruppo III ($p < 0,001$) (Figura 6). La BMD dell'anca aumentava modestamente nei tre gruppi ($p < 0,05$), senza differenze significative tra ciascuno di essi (Figura 7).

L'analisi combinata dei dati relativi ai marker di rimodellamento e alla BMD fa ritenere che un regime di trattamento ciclico trimestrale con PTH provochi una dissociazione tra la fase precoce di attività dell'ormone (caratterizzata dallo stimolo alla formazione ossea) e quella tardiva (caratterizzata dall'attivazione del rimodellamento). I risultati ottenuti dimostrano, inoltre, che la terapia ciclica trimestrale combinata PTH (1-34)-alendronato in donne osteoporotiche già trattate con il bisfosfonato stimola la formazione ossea e aumenta la BMD della colonna.

Questo studio conferma che il PTH è un agente molto efficace nell'incrementare la BMD e che l'impiego ciclico intermittente in combinazione con alendronato continuativamente induce effetti simili a quelli prodotti dalla combinazione continua PTH-alen-

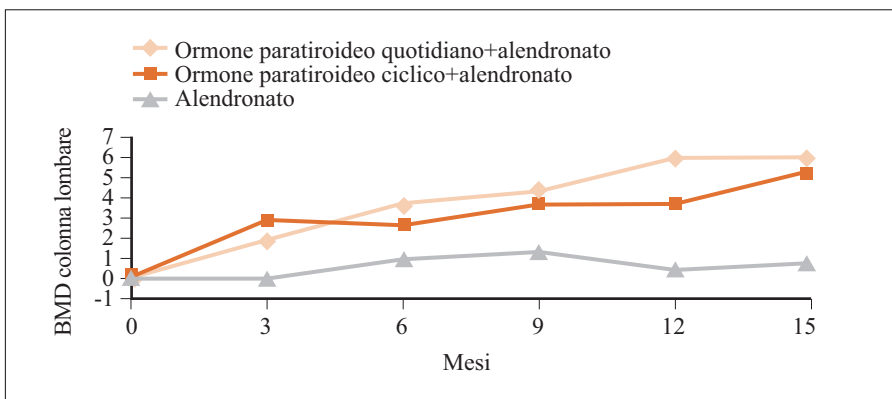


Figura 6. Modifiche medie percentuali della BMD della colonna rispetto al basale

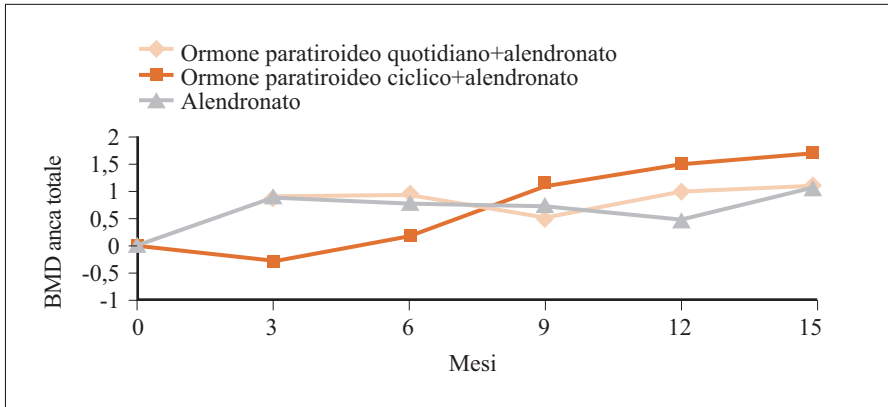


Figura 7. Modifiche medie percentuali della BMD dell'anca *in toto* rispetto al basale

dronato. Di questi rilievi si deve tener conto in relazione alla compliance e da un punto di vista farmaco-economico.

Un limite di questo studio è quello di non poter fornire dati sulla riduzione del rischio di frattura. Inoltre, non è possibile avere indicazioni sul tipo di risposta alla terapia di combinazione alendronato-PTH (somministrato ciclicamente o continuativamente) in pazienti che in precedenza non avevano assunto il bisfosfonato e, quindi, le eventuali differenze rispetto alla popolazione studiata.

Conclusione

Nel corso degli ultimi anni hanno visto la luce numerosi farmaci rivelatisi efficaci per la prevenzione e la terapia dell'OP e delle sue complicanze. Essi sono essenzialmente riconducibili, quanto a meccanismo d'azione, a due classi principali: quella degli anticatabolici e quella degli anabolici.

Secondo i dati della letteratura [8] la contemporanea somministrazione di due anti-riassorbitivi di differente natura (estrogeni/estroprogestinici e alendronato) è in grado di migliorare la BMD più di quanto non facciano i due agenti se impiegati da soli. Evidenze più recenti suggeriscono, inoltre, che le modificazioni precoci dei marker di rimodellamento osseo possono costituire un indicatore di risposta al trattamento utilizzando quale surrogato la BMD [9].

L'utilizzo del PTH da solo produce incrementi della BMD che sembrano perdersi se, nel periodo immediatamente successivo all'impiego del PTH, il programma terapeutico non viene prontamente implementato con un anti-riassorbitivo [15].

A livello della colonna, la contemporanea somministrazione di PTH e alendronato sembra incrementare la BMD più di quanto non faccia il bisfosfonato da solo, mentre a livello dell'anca non sembrano evidenziarsi differenze di rilievo [15, 18].

Nel caso della terapia di combinazione PTH-alendronato, gli effetti sulla BMD della colonna sono significativamente superiori rispetto al bisfosfonato da solo e sovrapponibili indipendentemente dalla modalità di somministrazione del PTH, quotidiana o a cicli trimestrali, in un periodo di osservazione di 15 mesi [18].

Risulta difficile prevedere quale collocazione possa eventualmente avere in una terapia sequenziale o combinata il ranelato di stronzio, agente per il quale è ipotizzato un doppio meccanismo d'azione, anabolico e anticatabolico.

L'attuale disponibilità di numerosi farmaci contro l'OP e il sempre più preciso riconoscimento del loro meccanismo d'azione consentiranno verosimilmente di programmare trattamenti personalizzati che tengano conto dei differenti momenti patogenetici che caratterizzano questa malattia.

Bibliografia

1. Horwitz M, Stewart A, Greenspan SL (2000) Sequential parathyroid hormone-alendronate therapy for osteoporosis-Robbing Peter to pay Paul? *J Clin Endocrinol Metab* 85:2127-2128
2. Jiang Y, Zhao JJ, Mitlak BH et al (2003) Recombinant human parathyroid hormone (1-34) [teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure. *J Bone Miner Res* 18:1932-1941
3. Reeve J, Podbesek RD, Price TR et al (1984) Studies for a "short-cycle" ADFR regime using parathyroid peptide hPTH 1-34 in idiopathic osteoporosis and in a dog mode. In: Copenhagen International Symposium on Osteoporosis; Copenhagen, Denmark; 1984
4. Iwaniec UT, Samnegard E, Cullen DM et al (2001) Maintenance of cancellous bone in ovariectomized, human parathyroid hormone [hPTH(1-84)]-treated rats by estrogen, risedronate, or reduced hPTH. *Bone* 29:352-360
5. Neer R, Hayes A, Wyland J et al (2002) Effects of parathyroid hormone, alendronate, or both on bone density in osteoporotic postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 19 (Suppl 1): S98
6. Sato M, Vahle J, Schmidt A et al (2002) Abnormal bone architecture and biomechanical properties with near-lifetime treatment of rats with PTH. *Endocrinology* 143:3230-3242
7. Recker RR, Bare SP, Miller MA et al (2004) Treatment of osteoporotic women with parathyroid hormone 1-84 for 18 months improves cancellous bone formation and structure: a bone biopsy study. *J Bone Miner Res* 19: S97
8. Greenspan SL, Resnick NM, Parker RA (2003) Combination therapy with hormone replacement and alendronate for prevention of bone loss in elderly women: a randomised, controlled trial. *JAMA* 289:2525-2533
9. Greenspan SL, Resnick NM, Parker RA (2005) Early changes in biochemical markers of bone turnover are associated with long-term changes in bone mineral density in elderly women on alendronate, hormone replacement therapy, or combination therapy: a three-year, double blind, placebo-controlled, randomised clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 90:2762-2767
10. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE et al (2003) The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 349:1207-1215
11. Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL et al (2003) The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 349:1216-1226
12. Kurland ES, Heller SL, Diamond B 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
13. Lindsay R, Scheele WH, Neer R et al (2004) Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in post-menopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med* 164:2024-2030
14. Samnegard E, Akhter MP, Recker RR (2001) Maintenance of vertebral body bone mass and strength created by human parathyroid hormone treatment in ovariectomized rats. *Bone* 28: 414-422
15. Black DB, Bilezikian JP, Ensrud KE et al (2005) One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *N Engl J Med* 353:555-565
16. Cosman F, Nieves J, Woelfert L et al (2001) Parathyroid hormone added to established hormone therapy: effects on vertebral fracture and maintenance of bone mass after parathyroid hormone withdrawal. *J Bone Miner Res* 16:925-931
17. Ettinger B, San Martin J, Crans G et al (2004) Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. *J Bone Miner Res* 19:745-751
18. Cosman F, Nieves J, Zion M et al (2005) Daily and cyclic parathyroid hormone in women receiving alendronate. *N Engl J Med* 353:566-575

10. BISFOSFONATI E OSTEODISTROFIA RENALE

Up-to-date 2006

Stefania Sella, Sara Zordan, Sandro Giannini

Clinica Medica 1, Azienda Ospedaliera-Università di Padova

Introduzione

Il rene svolge un ruolo chiave nella regolazione dell'omeostasi minerale. Un progressivo declino della funzionalità renale si associa a significative alterazioni del metabolismo osseo e minerale [1]. Con il termine di osteodistrofia renale vengono descritte tutte le anomalie scheletriche che si verificano nei pazienti con insufficienza renale cronica e con malattie renali in fase terminale. Istologicamente, l'osteodistrofia renale si presenta soprattutto sotto due forme: ad alto turnover (con o senza osteite fibrosa) causata dall'iperparatiroidismo, oppure a basso turnover con malattia adinamica dell'osso. Più rari sono i quadri di osteomalacia isolata. La compromissione della funzionalità renale può essere il risultato di molti processi patologici che colpiscono il rene oppure essere età-correlata. Dati dallo studio NHANES III indicano come in soggetti altrimenti sani ci sia un declino della funzionalità renale età-dipendente [2]. All'età di 70 anni circa il 25% di soggetti adulti sani presenta un filtrato glomerulare renale (GFR) <25 ml/min, senza alcuna concomitante disfunzione renale.

I pazienti con deterioramento della funzionalità renale presentano un quadro di fragilità scheletrica e un aumentato rischio di frattura, con una prevalenza di fratture vertebrali del 21% [3]. L'incidenza delle patologie renali e quella delle alterazioni ossee a esse associate tendono ad aumentare con l'invecchiamento della popolazione. Di qui la necessità di identificare e trattare tali alterazioni. Di fronte a un soggetto con insufficienza renale cronica che presenti una bassa densità minerale ossea e fratture da fragilità risulta, innanzitutto, fondamentale distinguere un quadro osteoporotico da altre forme di patologie metaboliche ossee. I trattamenti disponibili al momento possono, infatti, essere appropriati per un quadro di osteoporosi, inefficaci o addirittura controindicati in altre forme non osteoporotiche di osteodistrofia renale (ad esempio, osteomalacia, malattia adinamica dell'osso). Attualmente non sono disponibili linee guida relative al trattamento dell'osteopenia e/o osteoporosi in pazienti con compromissione renale cronica o in fase terminale. I bisfosfonati (BF) orali si sono dimostrati molto efficaci nel ridurre l'incidenza di fratture vertebrali e femorali. Ci sono, a oggi, pochi dati in letteratura relativi all'uso dei BF orali in pazienti con severa compromissione renale. Alendronato e risedronato sono i due BF orali disponibili in commercio. Vengono escreti per via renale; pertanto una riduzione della funzionalità renale si traduce in un declino della loro eliminazione. L'uso di alendronato è sconsigliato in pazienti con clearance della creatinina <35 ml/min, mentre quello di risedronato lo è per valori <30 ml/min. Non sono previsti aggiustamenti del