

12. TERAPIA DI COMBINAZIONE E SEQUENZIALE *Up-to-date 2007*

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

Introduzione

L'impiego della terapia sequenziale e/o di combinazione nel trattamento dell'osteoporosi (Op) è ancora un argomento dibattuto e controverso [1].

L'utilizzo contemporaneo di due differenti farmaci ad azione antiriassorbitiva o la combinazione di un farmaco in grado di ridurre il riassorbimento scheletrico con un altro capace di stimolare la formazione ossea potrebbe sembrare, almeno dal punto di vista teorico, vantaggioso [2]. L'associazione di due antiriassorbitivi si fonda sull'ipotesi che la specifica efficacia di ciascuno dei due agenti possa essere aumentata e/o potenziata sinergicamente; inoltre, l'eventuale riduzione della dose di uno dei due farmaci potrebbe diminuire gli effetti collaterali di ciascuna molecola [3]. L'associazione di un antiriassorbitivo con un osteoformativo, come l'ormone paratiroideo o un suo frammento (PTH), si fonda sull'ipotesi che tiene conto delle due fasi, riassorbimento e formazione, del ciclo di rimodellamento osseo; su questa base la combinazione di un farmaco che stimola la formazione dell'osso e di uno che ne inibisce il riassorbimento sembra essere promettente ai fini dell'aumento della massa ossea [4].

Tuttavia numerosi problemi di ordine sia speculativo sia metodologico impediscono di trarre conclusioni definitive circa l'applicazione nella pratica clinica di tali modalità terapeutiche.

Le esperienze finora disponibili non sono dimostrative di una maggiore efficacia antifratturativa delle terapie di combinazione rispetto a quella ampiamente documentata per i farmaci utilizzati singolarmente. Né finora sono stati disegnati studi con un potere statistico tale da mettere in evidenza l'efficacia antifratturativa assoluta e relativa di qualsivoglia regime terapeutico di combinazione o sequenziale. Studi che, peraltro, potrebbero essere discutibili da un punto di vista etico [5]. Inoltre un'eccessiva soppressione del *turnover* scheletrico, derivante dall'impiego di due farmaci ad azione antiriassorbitiva, potrebbe condurre all'accumulo di microfratture e, paradossalmente, a una maggiore fragilità scheletrica conseguente a un osso qualitativamente alterato.

Peraltro l'efficacia delle terapie di combinazione che prevedono l'impiego di un anabolico con un antiriassorbitivo sembrerebbe essere fortemente dipendente dal farmaco antiriassorbitivo utilizzato e dall'ordine di somministrazione [6].

Ulteriori problematiche da tenere in considerazione sono quelle relative alla migliore modalità di combinazione, se ciclica o sequenziale, ai costi, al rischio di effetti collaterali e all'aderenza alla terapia [1].

Rassegna bibliografica

■ Effetti di alendronato, teriparatide e loro combinazione sul turnover osseo nell'osteoporosi maschile primaria

L'Op maschile, pur non essendo così frequente come quella femminile, rappresenta comunque un problema socioeconomico rilevante, essendo stato riportato che il 30% circa di tutti gli eventi fratturativi osteoporotici si verifica nell'uomo e in considerazione del costante aumento del numero di uomini che raggiungono un'età avanzata [7].

È altresì dimostrato che il rischio di frattura a 80 anni risulta essere quattro volte quello a 50 anni e che la mortalità e la morbilità dopo frattura di femore sono maggiori nell'uomo rispetto alla donna [8].

Con il crescere delle informazioni relative alla prevalenza dell'Op maschile, cresce parallelamente l'interesse a individuare le modalità di trattamento più efficaci. Finkelstein e coll. [9] hanno voluto verificare se teriparatide fosse in grado di aumentare l'attività osteoblastica quando la sua capacità di promuovere l'attività osteoclastica fosse stata soppressa da alendronato (ALN). Sempre il gruppo di Finkelstein aveva in precedenza dimostrato che ALN riduce la capacità di teriparatide di incrementare la densità minerale ossea (BMD) negli uomini osteoporotici, sebbene risultasse poco chiaro il meccanismo alla base di tale osservazione [10].

Per cercare di approfondire questo dato sono state effettuate determinazioni seriali di alcuni *marker* biochimici di *turnover* osseo e sono stati esaminati i rapporti reciproci e quelli con le modifiche longitudinali della BMD in vari siti. L'*endpoint* primario dello studio era, tuttavia, rappresentato dalle modifiche dei *marker* di rimodellamento osseo. I *marker* biochimici sierici impiegati erano l'osteocalcina (Oc) e il propeptide amino-terminale del procollagene di tipo 1 (P1NP), quali indicatori dell'attività osteoformatrice, e l'N-telopeptide (NTX), quale indicatore dell'attività osteoriassorbitiva.

La popolazione studiata era formata da 67 uomini osteoporotici di età compresa tra 46 e 85 anni, previa esclusione di patologie che potessero essere responsabili di Op.

Lo studio, randomizzato e controllato, della durata di 30 mesi, prevedeva la suddivisione dei casi in tre gruppi di trattamento: uno con ALN 10 mg/*die per os* per 30 mesi (gruppo 1), uno con teriparatide 40 µg/*die* sottocute dal settimo al trentesimo mese (gruppo 2) e uno con entrambi i farmaci, ALN 10 mg/*die per os* per 30 mesi e teriparatide 40 µg/*die* sottocute dal settimo al trentesimo mese (gruppo 3 o di combinazione) (Tabella 1). Teriparatide veniva somministrata a partire dal settimo mese per verificare se la sua capacità di aumentare l'attività osteoblastica risultasse attenuata quando l'incremento dell'attività osteoclastica da essa indotto fosse soppresso e condizionato dalla precedente esposizione, nel gruppo 3, a un potente inibitore del riassorbimento osseo quale l'ALN.

Tabella 1. Principali caratteristiche basali degli uomini con osteoporosi inclusi nello studio [9]

| Caratteristiche | Gruppo 1 (n=25) ALN | Gruppo 2 (n=17) teriparatide | Gruppo 3 (n=21) ALN+teriparatide |
|---|------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|
| Età (anni) | 57±7 | 57±9 | 58±8 |
| Altezza (cm) | 174,2±5,4 | 175,6±5 | 174,8±5,5 |
| Peso (kg) | 76,5±9,7 | 77,6±13,1 | 77,8±6,6 |
| Indice di massa corporea (kg/m ²) | 25,2±2,7 | 25,2±4,4 | 25,5±2,4 |
| Introito di calcio (mg/die) | 1162±700 | 1023±554 | 1282±602 |
| 25-idrossivitamina D (ng/ml) | 24±11 | 22±7 | 28±11 |

Precedentemente Cosman aveva dimostrato che la somministrazione quotidiana di teriparatide per 6 settimane non induceva alcun aumento del riassorbimento osseo in donne in post-menopausa che avevano ricevuto ALN per 11 mesi [11].

Nelle Figure 1-3 sono rappresentate le variazioni percentuali sieriche di Oc, P1NP e NTX in funzione del tempo.

Negli uomini del gruppo 1, trattati solo con ALN, si rileva un declino iniziale dei *marker* di osteoformazione che, dopo 6 mesi e fino al termine dello studio, rimangono sostanzialmente stabili. Il *marker* di riassorbimento raggiunge il suo nadir nel giro di due mesi e mantiene questo livello nel periodo successivo.

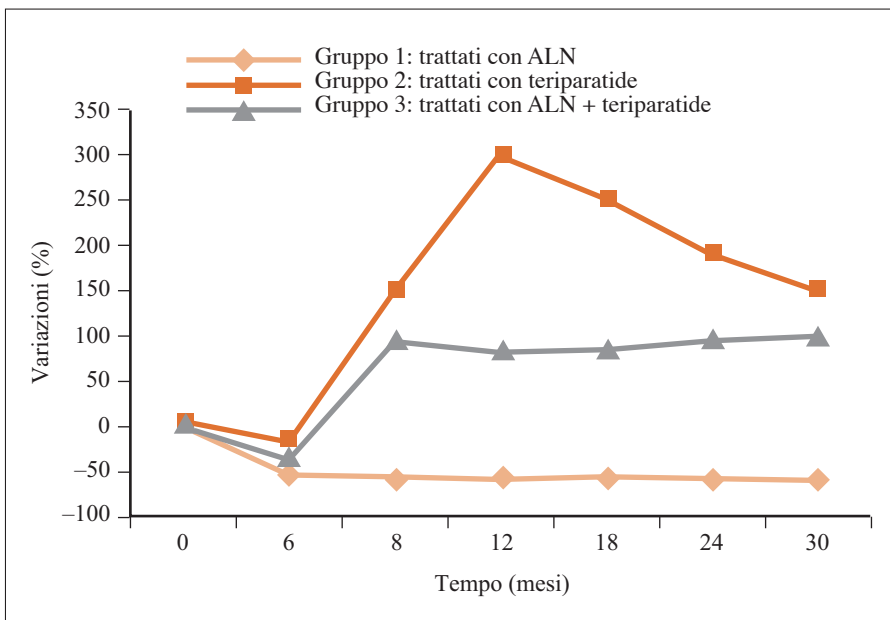


Figura 1. Variazioni medie percentuali rispetto al valore basale di osteocalcina sierica [9]

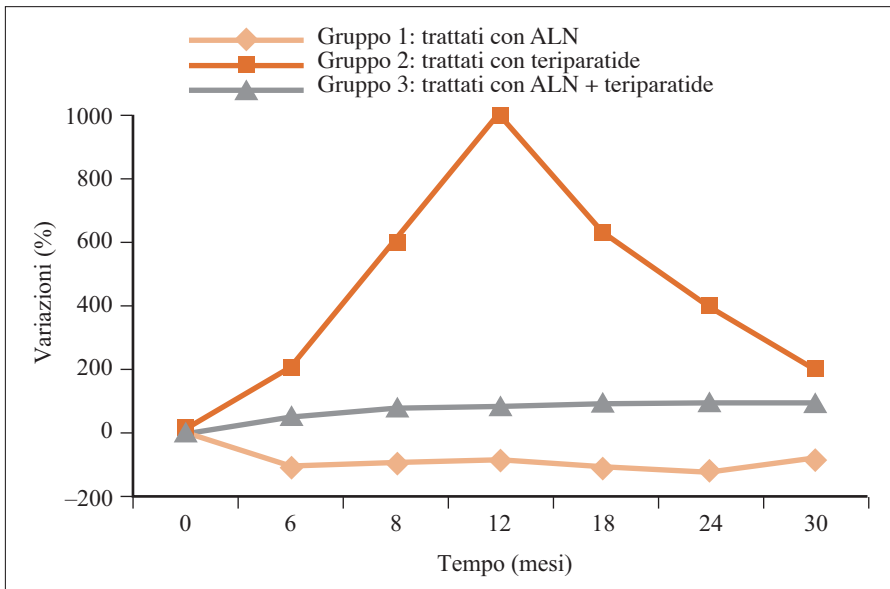


Figura 2. Variazioni medie percentuali rispetto al valore basale di P1NP sierico [9]

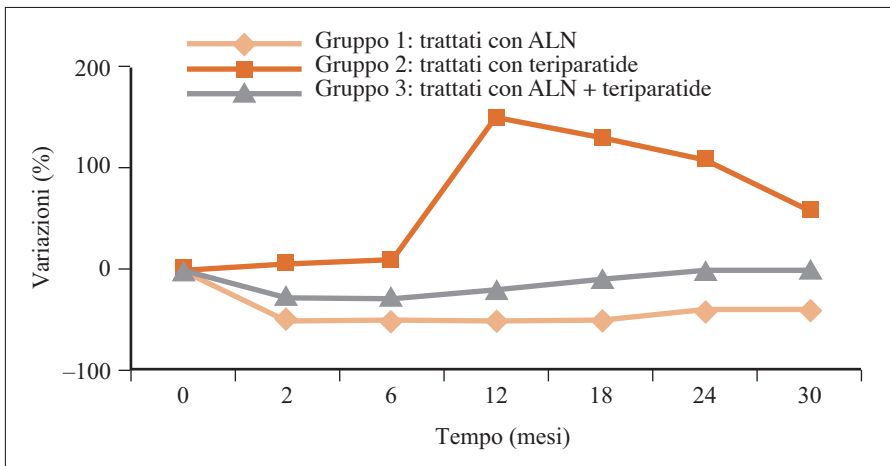


Figura 3. Variazioni medie percentuali rispetto al valore basale di NTX sierico [9]

Nei pazienti del gruppo 2, trattati solo con teriparatide, i valori di picco per i tre *marker* si raggiungono al dodicesimo mese, 6 mesi dopo, cioè, l'inizio della somministrazione del farmaco; successivamente si verifica un graduale declino. L'NTX aumenta meno rapidamente rispetto a Oc e P1NP.

Nel gruppo che ha effettuato il trattamento combinato (ALN dall'inizio più teriparatide dal settimo mese) le modifiche dei tre *marker* nel primo semestre di osservazione sono simili a quelle rilevate nel gruppo 1 nell'analogo intervallo temporale.

Nei primi 2 mesi di somministrazione combinata i livelli medi dei *marker* osteoformativi salgono rapidamente e continuano poi a crescere più lentamente, raggiungendo al termine dello studio valori doppi rispetto a quelli basali. Il livello medio del *marker* di riassorbimento aumenta modestamente e progressivamente a partire dal settimo mese ma, successivamente e dopo 30 mesi, non supera mai i valori basali; ciò è indicativo di un modestissimo effetto stimolante del riassorbimento di teriparatide dopo ALN.

Al termine dello studio, dopo 24 mesi di trattamento con teriparatide, i tre *marker* tendono a convergere nei gruppi 2 e 3. Per ciascuno di essi, però, i valori medi dell'area sotto la curva (AUC) sono statisticamente maggiori rispettivamente nel gruppo 2, nel gruppo 3 e nel gruppo 1 ($p < 0,001$ per tutti i confronti tra i gruppi 1 e 2 e i gruppi 1 e 3; $p < 0,03$ per tutti i confronti tra i gruppi 2 e 3).

L'obiettivo principale dello studio era quello di determinare se il riassorbimento osseo costituisca un requisito necessario perché teriparatide aumenti la formazione ossea e se, e in quale misura, l'attività osteoanabolica del farmaco possa essere influenzata dalla precedente esposizione dell'osso ad ALN.

Sulla base dei rilievi emersi dalle determinazioni seriali e periodiche di Oc, P1NP e NTX è possibile trarre da questo studio le seguenti conclusioni principali:

- la somministrazione di ALN riduce la capacità di teriparatide di aumentare l'attività di osteoblasti e osteoclasti, documentata dalle modifiche dei livelli dei tre *marker* considerati
- ALN attenua la capacità di teriparatide di stimolo sulla osteoformazione
- il riassorbimento osseo ha un ruolo importante nel consentire a teriparatide di svolgere sull'osso la sua azione anabolica
- l'aumento, sia pur modesto, dei livelli sierici di NTX dopo l'aggiunta di teriparatide ad ALN (nel gruppo 3) dimostra che quest'ultimo non blocca completamente lo stimolo osteoriassorbitivo di teriparatide
- nei gruppi 2 e 3, dopo l'iniziale stimolo del *turnover* osseo che segue immediatamente la somministrazione di teriparatide, il *turnover* stesso diminuisce con il protrarsi dell'esposizione al farmaco.

Tre sono i punti di debolezza di questo studio: l'esiguità della casistica; la dose giornaliera (40 μg) di teriparatide impiegata, più alta di quella approvata (20 μg) dalla FDA, benché simile a quella usata in molti altri studi clinici; la durata limitata, che non permette di avere informazioni sugli effetti a più lungo termine di teriparatide sull'attività osteoblastica.

I meccanismi attraverso i quali ALN attenua l'azione anabolica di teriparatide sono in gran parte sconosciuti, anche se sono state prospettate diverse possibilità:

- teriparatide potrebbe esercitare effetti anabolici sull'osso indirettamente, a mezzo di un meccanismo che richiede un preliminare aumento dell'attività osteoclastica
- teriparatide potrebbe esercitare effetti anabolici sull'osso direttamente, a mezzo di uno stimolo osteoformativo per la cui efficacia sono necessari fattori di crescita rilasciati durante la fase di riassorbimento
- gli osteoclasti possono attivare gli osteoblasti mediante comunicazioni intercellulari dirette
- i bisfosfonati riducono il numero e l'attività degli osteoblasti

- in presenza di ALN il numero e l'attività degli osteoblasti stimolabili da teriparatide potrebbero essere ridotti.

Infine, anche questo lavoro evidenzia come i livelli dei *marker* di *turnover* osseo raggiungano il loro picco dopo 6 mesi di trattamento con teriparatide. Pur rimanendo incerti i motivi di questa resistenza, si possono comunque avanzare alcune ipotesi esplicative:

- deplezione di precursori osteoblastici teriparatide-indotta
- diminuita sensibilità degli osteoblasti a teriparatide
- variabilità della cinetica di assorbimento di teriparatide
- variabilità del metabolismo di teriparatide.

Sebbene i risultati di questo studio sostengano fortemente l'ipotesi che il riassorbimento osseo sia necessario, almeno in parte, per la realizzazione dell'attività osteoanabolica di teriparatide, non si può escludere che essi possano dipendere anche da effetti diretti di ALN sugli osteoblasti.

■ La combinazione di alendronato e terapia ormonale sostitutiva ha effetti favorevoli sulla BMD maggiori di quelli esercitati dalla sola terapia ormonale sostitutiva

È noto che la terapia ormonale sostitutiva (HRT) svolge un ruolo nel trattamento dell'Op post-menopausale e che la combinazione ALN-HRT costituisce una modalità di trattamento efficace e sicura [12-15].

In particolare, Greenspan e coll., nel 2003, hanno dimostrato in un'ampia casistica di donne ultrasessantacinquenni che ALN incrementa la massa ossea più di quanto non faccia l'HRT e che la combinazione ALN-HRT risulta superiore alla monoterapia con ciascuno dei due trattamenti [14]. Gli Autori hanno concluso che questa modalità terapeutica di combinazione può rappresentare una valida opzione per le donne osteoporotiche che non ottengono risultati dalla monoterapia.

Gli stessi Autori, nel 2005, con riferimento alla medesima casistica, hanno riportato le correlazioni esistenti tra modificazioni precoci dei *marker* biochimici di rimodellamento osseo e modificazioni a lungo termine della BMD [15]. È stato segnalato che le modificazioni a sei mesi di NTX e isoenzima osseo della fosfatasi alcalina (BSAP) erano maggiori nel gruppo in terapia di combinazione rispetto ai due gruppi in monoterapia con ALN o con HRT e che nei tre gruppi le modificazioni precoci dei *marker* di rimodellamento osseo possono essere considerate predittive delle modificazioni a 3 anni della BMD misurata nelle sedi classiche.

Una sostanziale conferma dei risultati di questi studi viene dall'esperienza di Tseng e coll. [16] che hanno valutato gli effetti di ALN combinato con HRT rispetto alla monoterapia con HRT in 151 donne cinesi di Taiwan affette da Op post-menopausale, le cui principali caratteristiche sono riportate nella Tabella 2.

Lo studio randomizzato, in singolo cieco, controllato con placebo, della durata di 3 anni, prevedeva la suddivisione delle pazienti in due gruppi. Il gruppo 1 (n=79) è stato trattato con HRT (estrogeni equini coniugati 0,625 mg/die e medrossiprogesterone 5 mg/die), calcio elementare (500 mg/die) e ALN (10 mg/die); nel gruppo 2 (n=72) l'ALN era sostituito dal placebo.

Tabella 2. Principali caratteristiche basali nei due gruppi di trattamento [16]

| Caratteristiche | HRT+ALN | HRT |
|---|----------|----------|
| Numero | 79 | 72 |
| Età (anni) | 61±1 | 61±1 |
| Indice di massa corporea (kg/m ²) | 23,0±0,3 | 23,8±0,4 |
| Anni dalla menopausa | 14±1 | 12±1 |

Erano previste determinazioni seriali densitometriche e biochimiche. La BMD è stata rilevata in corrispondenza della colonna lombare (L₂-L₄) e della parte prossimale del femore di sinistra (collo, trocantere e triangolo di Ward) al basale e ogni 6 mesi, per un totale di sette misurazioni. I *marker* del metabolismo osseo previsti erano l'NTX urinario corretto per la concentrazione di creatinina nelle urine (NTX/Cr), quale indicatore del riassorbimento osseo, e l'Oc sierica, quale indicatore di formazione ossea. Entrambi i *marker* sono stati misurati al basale, dopo 2 e 4 settimane, e quindi ogni 3 mesi a partire dal terzo mese fino a 2 anni.

Al termine dello studio, in corrispondenza della colonna lombare le misurazioni della BMD evidenziavano aumenti più significativi nel gruppo 1 (ALN-HRT) rispetto al gruppo 2 (HRT) ($p < 0,0001$); in entrambi i gruppi si rilevavano incrementi della BMD rispetto al basale, ma la significatività emergeva solo nel gruppo in terapia di combinazione (+10,1%, $p < 0,0001$) (Figura 4). Dopo 3 anni, in corrispondenza del collo femorale e del trocantere, non si è evidenziata una differenza statisticamente significativa della BMD tra i due gruppi, ma gli aumenti rispetto al basale erano più rilevanti nel gruppo 1 a livello sia del collo femorale (+4,6%, $p < 0,0001$) sia del trocantere (+7,7%, $p < 0,0001$).

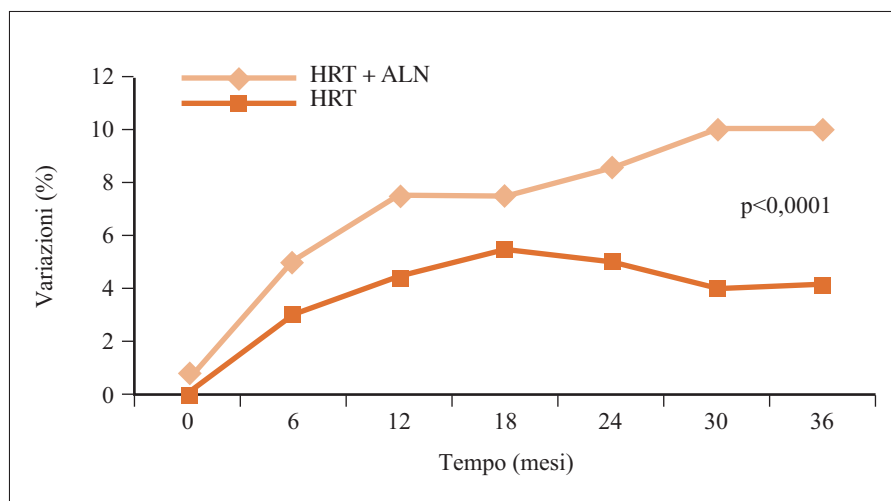


Figura 4. Variazioni percentuali della BMD lombare [16]

Quanto ai *marker* di rimodellamento, le diminuzioni sono state precoci, consistenti e significative solo nel gruppo 1. L'NTX/Cr urinario si è ridotto significativamente in quarta settimana nel gruppo 1 e in nona settimana nel gruppo 2; alla rilevazione finale dopo 2 anni, rispetto al basale, l'NTX/Cr urinario era diminuito del 49,7% nel gruppo 1 e aumentato del 20,4% nel gruppo 2 ($p < 0,001$). L'Oc sierica è diminuita significativamente al terzo mese nel gruppo 1 e al sesto mese nel gruppo 2; alla rilevazione finale dopo 2 anni, rispetto al basale, l'Oc sierica era diminuita del 52,5% nel gruppo 1 e aumentata dell'1,5% nel gruppo 2 ($p < 0,001$).

In linea con altre analoghe segnalazioni, questa esperienza, sulla base dei risultati densitometrici e biochimici ottenuti, mostra che la combinazione di ALN e HRT esercita effetti benefici addizionali sull'osso. I dati emersi si contrappongono, quindi, a quelli di Evio e coll., i quali hanno dimostrato che la combinazione dei due trattamenti non determina vantaggi aggiuntivi sulla BMD rispetto al loro impiego isolato [17].

Un ulteriore motivo di interesse del lavoro è rappresentato dalle informazioni che fornisce quanto a *compliance*, tollerabilità e sicurezza, risultate molto soddisfacenti e sovrapponibili nei due gruppi di trattamento.

Il punto di debolezza di questo studio è rappresentato dalla mancanza di un braccio di trattamento con solo ALN.

■ **L'alfacalcidolo (1 α -OH-vitamina D3) ha un effetto additivo sulla BMD lombare in donne in post-menopausa trattate con terapia sostitutiva ormonale a basso dosaggio**

È noto da molti decenni che l'HRT riduce la perdita ossea ed è pertanto proposta quale valida forma di trattamento dell'Op post-menopausale [18].

Gli effetti favorevoli sull'osso si manifestano anche quando si impiegano basse dosi di estrogeni, essendo stato segnalato che dosi giornaliere di 0,31 mg di estrogeni equini coniugati, in associazione o meno a progesterone, risultano vantaggiosi nell'Op post-menopausale e aumentano significativamente la BMD lombare e femorale [19,20]. Va tuttavia ricordato che l'efficacia delle basse dosi giornaliere di estrogeni risulta inferiore a quella delle dosi standard di 0,625 mg, in quanto gli effetti della terapia estrogenica sono dose-dipendenti. Inoltre l'HRT a basso (0,31 mg) dosaggio estrogenico (ldHRT) ha il vantaggio di ridurre significativamente il numero e l'entità degli effetti collaterali.

Attualmente la dose giornaliera di estrogeni raccomandata per la prevenzione dell'Op post-menopausale è di 0,625 mg, ma l'uso continuativo in associazione a progestinici è soggetto alle numerose restrizioni dettate dai risultati della Women's Health Initiative e del Million Women Study [21,22].

Nell'Op, peraltro, una concausa importante di perdita ossea, specie nelle età più avanzate, è rappresentata dalla diminuzione dell'assorbimento intestinale del calcio.

Questa circostanza è, in larga misura e in molti casi, riconducibile alle numerose conseguenze del deficit multifattoriale di vitamina D esistente in molte zone del mondo, ivi compresa l'Italia.

Sono queste le basi razionali che hanno ispirato lo studio di Mizunuma e coll. [23], volto a confrontare gli effetti sulla BMD lombare (L_2-L_4) della terapia di combinazione IdHRT-alfacalcidolo (1α -OH-vitamina D3) e della sola IdHRT. La popolazione di questo studio prospettico, randomizzato, della durata di 2 anni, era rappresentata da 76 donne ultrasessantenni in post-menopausa, con *T-score* alla BMD lombare minore di -1 , suddivise in due gruppi omogenei di 39 (gruppo 1) e 37 (gruppo 2) partecipanti.

Il gruppo 1 (IdHRT) ha ricevuto una bassa (0,31 mg) dose giornaliera di estrogeni equini coniugati in possibile associazione con una dose giornaliera di 2,5 mg di medrosiprogesterone; il gruppo 2 (IdHRT-VitD3), di combinazione, ha ricevuto lo stesso tipo di terapia ormonale e $1 \mu\text{g}/\text{die}$ di alfacalcidolo. Le determinazioni della BMD lombare sono state effettuate al basale e ogni 6 mesi, per un totale di cinque determinazioni.

Al termine dello studio la BMD lombare del gruppo 1 (IdHRT) era aumentata rispetto al basale del 2,32% (statisticamente non significativo), quella del gruppo 2 (IdHRT-VitD3) dell'8,5% (statisticamente significativo sin dalla rilevazione al sesto mese); dopo 2 anni, inoltre, la differenza tra le variazioni percentuali nei due gruppi è risultata significativa ($p < 0,005$) (Figura 5). Dodici partecipanti (15,9%) hanno interrotto lo studio per effetti collaterali (sanguinamento uterino, mastodinia), scomparsi alla sospensione del trattamento.

I risultati di questo lavoro dimostrano che nelle donne in post-menopausa la terapia di combinazione IdHRT-VitD3 risulta più efficace della sola IdHRT, incrementando significativamente i valori della BMD lombare.

Nel caso in cui si opti per l'HRT, la modalità di trattamento combinato impiegata in questo studio si prospetta come più idonea, rispetto al trattamento ormonale a dosi tradizionali, a coniugare efficacia e sicurezza.

Due sono i punti di debolezza dello studio: il basso numero di partecipanti e la mancanza di un braccio di confronto che impiegasse l'HRT con dosi convenzionali di estrogeni.

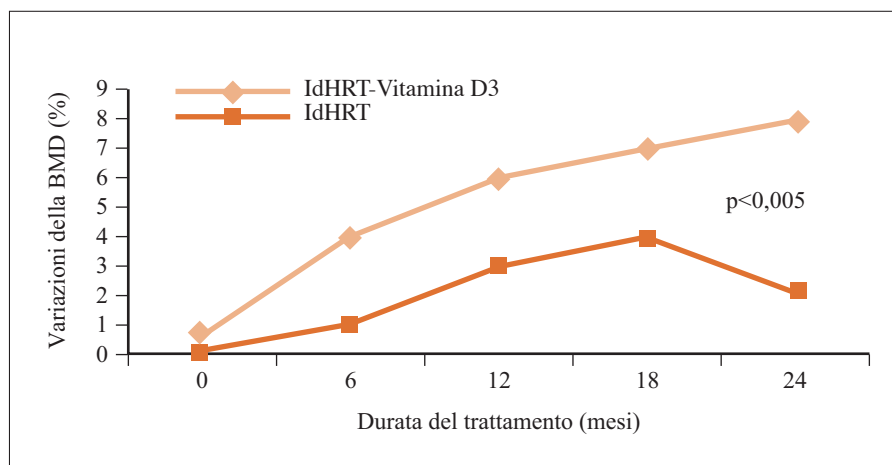


Figura 5. Variazioni della BMD lombare (L_2-L_4) nei due gruppi di trattamento [23]

Conclusioni

L'Op è una malattia cronica che modifica negativamente la qualità della vita dei pazienti e che rappresenta per la società un problema sempre più rilevante. Le esperienze sulla terapia di combinazione si inseriscono nel filone della continua ricerca di nuove modalità di trattamento, quale logica conseguenza dell'incapacità delle sostanze finora correntemente impiegate di proteggere completamente dalle fratture per un lungo periodo.

La contemporanea somministrazione di due agenti antiriassorbitivi, sebbene possa produrre un aumento maggiore della BMD rispetto a un singolo agente, ha dimostrato di non determinare una maggiore riduzione dell'incidenza del rischio di frattura rispetto a quella ottenibile con l'impiego di un solo antiriassorbitivo.

Analoghe considerazioni valgono anche per la somministrazione di ALN e PTH contemporanea e sequenziale. Nel primo caso, inoltre, l'effetto anabolico del PTH può risultare inibito, mentre nel secondo può essere più lento e meno evidente, ma non inibito. Nel caso in cui alla terapia anabolica faccia immediatamente seguito quella antiriassorbitiva, l'effetto osteoformativo ottenuto con il PTH può essere mantenuto dal farmaco anticatabolico. Anche per tale combinazione terapeutica non esistono evidenze di un più favorevole profilo di efficacia in termini di riduzione del rischio di frattura.

In questo panorama, il ranelato di stronzio, recentemente introdotto in commercio per la terapia dell'Op post-menopausale, si presenta come farmaco certamente innovativo configurando la possibilità di attuare, con una sola molecola, una terapia di combinazione osteoformativa e antiriassorbitiva [24]. Esso è, infatti, il primo composto disponibile che, oltre a possedere il caratteristico profilo di un agente antiriassorbitivo, è anche in grado di stimolare la formazione ossea, riequilibrando il *turnover* scheletrico a favore della sintesi [25].

Anche se il meccanismo d'azione del ranelato di stronzio a livello cellulare è ancora scarsamente conosciuto, è verosimile che esso attivi segnali cellulari attraverso il recettore del sensore del calcio espresso sulle cellule ossee. Studi *in vitro* e *in vivo* nell'animale hanno ampiamente documentato la capacità del ranelato di stronzio di aumentare la replicazione e l'attività sintetica degli osteoblasti e, contemporaneamente, di ridurre la differenziazione dei preosteoclasti e l'attività degli osteoclasti maturi.

I risultati ottenuti negli studi preclinici sono stati confermati anche dai due più importanti *trial* clinici finora pubblicati, volti a verificare l'efficacia antifratturativa del ranelato di stronzio nel trattamento dell'Op post-menopausale. Attraverso gli studi SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) e TROPOS (Treatment Of Peripheral Osteoporosis Study) è stato dimostrato che il composto, alla dose di 2 g/die per 3 anni, è in grado di ridurre l'incidenza di nuove fratture vertebrali e non vertebrali, rispettivamente del 41% e dell'11,2% rispetto al placebo. Inoltre, in un sottogruppo di pazienti a rischio elevato di frattura femorale, il rischio di nuove fratture di anca è risultato ridotto del 36% rispetto al placebo [26,27]. In entrambi gli studi è stato dimostrato, nei pazienti trattati, un aumento significativo della densità minerale ossea a livello sia lombare (11,4%) sia femorale (8,2%), in assenza di difetti della mineralizzazione scheletrica.

Tuttavia questi risultati devono essere interpretati con cautela, poiché l'effetto sulla massa ossea è in gran parte causato dall'elevato numero atomico dello stronzio rispetto a quello del calcio; pertanto, qualora la densità minerale venga misurata attraverso la DEXA, gli atomi di stronzio presenti nell'osso attenuano molto di più il fascio di raggi X rispetto agli atomi di calcio.

Infine, nello studio SOTI, l'andamento dei *marker* del *turnover* scheletrico ha confermato quanto già noto sul duplice meccanismo d'azione del farmaco. Infatti, a partire dal terzo mese di trattamento, si è osservato un aumento dei livelli sierici dell'isoenzima osseo della fosfatasi alcalina (8,1%) e una contemporanea riduzione di quelli del telopeptide C-terminale del collagene di tipo I (12,2%), indicatori rispettivamente dell'attività osteoformativa e osteoriassorbitiva.

Bibliografia

1. Binkley N, Krueger D (2005) Combination therapy for osteoporosis: considerations and controversy. *Curr Rheumatol Rep* 7:61-65
2. Crandall C (2002) Combination treatment of osteoporosis: a clinical review. *J Womens Health Gend Based Med* 11:211-224
3. Simon JA, Mack CJ (2003) Treatment of osteoporosis: combination therapies. *Int J Fertil Womens Med* 48:127-131
4. Khosla S (2003) Parathyroid hormone plus alendronate. A combination that does not add up. *N Engl J Med* 349:1277-1279
5. Rosenblatt M (2003) Is it ethical to conduct placebo-controlled clinical trials in the development of new agents for osteoporosis? An industry perspective. *J Bone Miner Res* 18:1142-1145
6. Orwoll E (2006) Combination therapy of osteoporosis. *Ann Endocrinol (Paris)* 67:174-175
7. Ringe JD, Faber H, Dorst A (2001) Alendronate treatment of established primary osteoporosis in men: results of a 2-year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 86:5252-5255
8. Adler RA (2006) Epidemiology and pathophysiology of osteoporosis in men. *Curr Osteoporos Rep* 4:110-115
9. Finkelstein JS, Leder BZ, Burnett SA (2006) Effects of teriparatide, alendronate, or both on bone turnover in osteoporotic men. *J Clin Endocrinol Metab* 91:2882-2887
10. 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* 349:1216-1222
11. Cosman F, Nieves J, Woelfert L, Shen V, Lindsay R (1998) Alendronate does not block the anabolic effect of PTH in postmenopausal osteoporotic women. *J Bone Miner Res* 13:1051-1055
12. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT et al (1993) The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women. *N Engl J Med* 329:1141-1146
13. Lindsay R, Cosman F, Lobo RA 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
14. 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
15. 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, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 2762-2767
16. Tseng LN, Sheu WH, Ho ES et al (2006) Effects of alendronate combined with hormone replacement therapy on osteoporotic postmenopausal Chinese women. *Metabolism* 55:741-747
17. Evio S, Tiitinen A, Laitinen K et al (2004) Effects 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
18. Eastell R (1998) Treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 338:735-746
19. Gambacciani M, Monteleone P, Genazzani AR (2002) Low-dose hormone replacement therapy: effects on bone. *Climacteric* 5:135-139
20. Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH (2002) Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. *JAMA* 287:2668-2676

21. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al; 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
22. Beral V; Million Women Study Collaborators (2003) Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 362:419-427
23. Mizunuma H, Shiraki M, Shintani M et al (2006) Randomized trial comparing low-dose hormone replacement therapy and HRT plus 1alpha-OH-vitamin D3 (alfacalcidol) for treatment of postmenopausal bone loss. *J Bone Miner Metab* 24:11-15
24. Burlet N, Reginster JY (2006) Strontium ranelate: the first dual acting treatment for postmenopausal osteoporosis. *Clin Orthop* 443:55-60
25. Marie PJ (2006) Strontium ranelate: a physiological approach for optimizing bone formation and resorption. *Bone* 38[2 Suppl. 1]:10-14
26. Meunier PJ, Roux C, Seeman E et al (2004) The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 350:459-468
27. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC et al (2005) Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 90:2816-2822