

## 10. TERAPIA DI COMBINAZIONE

### *Up-to-date 2008*

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

### Introduzione

L'osteoporosi (Op) è una malattia caratterizzata da una ridotta massa dell'osso e da un deterioramento della sua microarchitettura, che sono alla base dell'aumento della fragilità ossea e del rischio di frattura. Nonostante i numerosi approcci terapeutici disponibili, l'Op continua comunque a essere sottodiagnosticata e sottotrattata ed è associata a costi per la società molto rilevanti, sia diretti sia indiretti.

I farmaci per la prevenzione e il trattamento dell'Op attualmente disponibili in Italia comprendono agenti a differenti modalità di azione quali i bisfosfonati (BF), il paratormone (PTH), il ranelato di stronzio, i modulatori selettivi dei recettori estrogenici (SERM), gli estrogeni (Es), gli estroprogestinici (EsPr) e la calcitonina. Si tratta di molecole il cui impiego non può prescindere da un adeguato apporto di calcio (Ca) e vitamina D (VitD) e da norme comportamentali che prevedono un adeguato esercizio fisico, la sospensione del fumo e l'eliminazione di condizioni ambientali e individuali che possano favorire i traumi.

La capacità dei BF di prevenire la perdita ossea, di aumentare la densità minerale ossea (BMD) e di ridurre il rischio di frattura è legata all'inibizione del riassorbimento osseo ed è stata ampiamente dimostrata in numerosi studi.

I SERM, agenti antiriassorbitivi, esercitano effetti modesti sulla BMD e il loro impiego è associato a una riduzione del rischio di neoplasia mammaria.

Gli Es aumentano la BMD e proteggono dalla riduzione della massa ossea e dal rischio di frattura mediante l'inibizione del riassorbimento osseo, con benefici effetti sulla sintomatologia vasomotoria [1-3]. Il loro impiego, tuttavia, è limitato dall'aumento del rischio di neoplasia mammaria, di trombosi venosa profonda, di *stroke* e di accidenti cardiovascolari [4]. La combinazione di EsPr è stata peraltro associata ad aumentata incidenza di eventi avversi [5]. In rapporto a tali dati, le attuali raccomandazioni relative all'impiego della terapia ormonale sostitutiva (HRT) prevedono la somministrazione della dose minima efficace per il più breve periodo di tempo, con lo scopo di attenuare i sintomi della menopausa, ma non di proteggere dalla perdita ossea [6].

Il PTH è un agente anabolico che, nelle due forme attualmente disponibili (ormone intatto 1-84 e frammento 1-34), trova indicazione in casi selezionati.

Il ranelato di stronzio è un farmaco di recente commercializzazione caratterizzato dalla capacità di ridurre il riassorbimento osseo e di incrementare, al contempo, l'osteoformazione.

La calcitonina esercita effetti antiriassorbitivi, ma il suo impiego è oggi piuttosto limitato.

Recentemente i risultati di alcune esperienze hanno richiamato l'attenzione sulla possibilità di attuare una terapia di combinazione tra i vari farmaci disponibili per la terapia dell'Op. Alcune *review*, in particolare, hanno confermato i potenziali benefici, pur evidenziando il possibile rischio di un aumento degli effetti collaterali. In questo ambito incertezze e perplessità derivano dalla preoccupazione di una eccessiva soppressione del *turnover* osseo, dall'aumento dei costi e dalla mancanza di dati di efficacia e sicurezza nel lungo termine [7-9].

In generale, la monoterapia è la forma di trattamento più comune per la prevenzione e il trattamento dell'Op, soprattutto perché non vi sono sufficienti dati che dimostrino la superiorità della terapia di combinazione. Questa, tuttavia, può essere indicata in alcuni casi a rischio di frattura particolarmente elevato o ad andamento particolarmente sfavorevole. Questo è il motivo per il quale la letteratura continua ad arricchirsi di studi che esplorano questo campo, ancora poco chiaro, della terapia dell'Op.

Le combinazioni per le quali esistono studi clinici randomizzati e controllati (RCT) sono le seguenti: PTH e BF, PTH e SERM, PTH e terapia ormonale, BF e SERM, BF e terapia ormonale [10-13].

Un settore particolarmente interessante della terapia di combinazione è quello che studia la possibilità e il modo migliore di combinare il trattamento anabolico con quello antiriassorbitivo. L'obiettivo è quello di verificare se la qualità dell'osso migliori, e in che misura, combinando un agente antiriassorbitivo prima, durante o dopo un ciclo di terapia con PTH. Ulteriori ambiti di ricerca mirano a verificare se gli effetti della terapia di combinazione siano differenti a seconda dell'agente antiriassorbitivo impiegato, e in che modo l'associazione con la VitD o con i suoi metaboliti attivi possa influenzare la *performance* dei farmaci anti-Op.

## Rassegna bibliografica

### ■ La combinazione di alendronato e alfacalcidolo è superiore alla combinazione di alendronato e vitamina D e al solo alfacalcidolo

La contemporanea prescrizione di Ca e VitD è parte integrante di qualsiasi strategia terapeutica dell'Op, essendo considerata una terapia di base o un necessario supplemento nutrizionale. Secondo alcune segnalazioni, peraltro, il calcitriolo e l'alfacalcidolo possono essere considerati partner ottimali dei trattamenti con BF [14,15]; l'effetto positivo dipende, verosimilmente, dalla significativa riduzione del *turnover* osseo operata dai BF e dalle numerose e pleiotropiche azioni dell'alfacalcidolo (incremento dell'assorbimento del Ca, riduzione del

PTH, aumento della mineralizzazione, miglioramento della funzione muscolare e riduzione del rischio di caduta).

Un precedente e recente studio della durata di due anni aveva dimostrato che l'alfacalcidolo ( $1\alpha$ -idrossivitamina  $D_3$ ) ha un effetto additivo sulla BMD lombare in donne in post-menopausa trattate con terapia sostitutiva a basso dosaggio [15]. Infatti, sia pure in una popolazione di ridotta numerosità (76 casi), la combinazione di terapia ormonale giornaliera a basso dosaggio (0,31 mg di estrogeni equini coniugati in possibile associazione con una dose giornaliera di 2,5 mg di medrossiprogesterone) con alfacalcidolo risultava più efficace della sola terapia ormonale, incrementando significativamente i valori della BMD lombare.

Ringe e coll. hanno voluto verificare se lo stesso alfacalcidolo, somministrato congiuntamente ad alendronato, potesse esercitare effetti favorevoli additivi sulla qualità dell'osso, sulle cadute e sul rischio di frattura in soggetti di entrambi i sessi con Op stabilizzata, rispetto alla co-somministrazione di alendronato e VitD o alla monosomministrazione di alfacalcidolo [16].

Questo studio monocentrico, randomizzato e della durata di due anni ha reclutato 90 pazienti senza fratture vertebrali prevalenti (33 uomini con Op non secondaria e 57 donne con Op post-menopausale) equamente distribuiti in tre gruppi: gruppo A, trattato ogni giorno con  $1\ \mu\text{g}$  di alfacalcidolo e 500 mg di Ca; gruppo B, al quale venivano somministrati giornalmente 1000 mg di Ca e 1000 UI di VitD e settimanalmente 70 mg di alendronato; gruppo C, il quale riceveva giornalmente  $1\ \mu\text{g}$  di alfacalcidolo e 500 mg di Ca e settimanalmente 70 mg di alendronato. Le caratteristiche della popolazione al basale sono riportate nella Tabella 1.

**Tabella 1. Caratteristiche della popolazione al basale [16]**

	<b>Alfacalcidolo</b>	<b>Alendronato + VitD</b>	<b>Alendronato + alfacalcidolo</b>
Maschi	11/36,7%	11/36,7%	11/36,7%
Femmine	19/63,3%	19/63,3%	19/63,3%
Età, anni (media/DS)	66,4/9,51	65,7/9,44	65,9/7,63
Altezza, cm (media/DS)	168,3/9,15	167,1/8,98	166,4/9,03
Peso, kg (media/DS)	69,6/7,93	68,0/8,93	68,2/9,66
Cadute (media/DS)	0,7/0,78	0,9/0,94	0,8/0,77
Fratture vertebrali (media/DS)	3,1/1,57	3,0/1,55	3,1/1,60
Fratture non vertebrali (media/DS)	1,8/1,18	1,9/1,28	2,0/1,13
<i>T-score</i> L2-L4 (media/DS)	-3,65/0,390	-3,68/0,484	-3,87/0,406
<i>T-score total hip</i> (media/DS)	-2,93/0,374	-3,06/0,346	-3,03/0,404

Gli *endpoint* primari erano rappresentati dalle modificazioni delle BMD della colonna lombare (a livello L2-L4) e del femore prossimale (*total hip*), rilevate dopo 12 e 24 mesi. Ulteriori *endpoint* erano il numero dei pazienti con nuove fratture (vertebrali, non vertebrali e totali), il numero di cadute e le modifiche del dolore lombare, del consumo di analgesici e della capacità di svolgere attività ginnica, valutate secondo scale predeterminate.

Durante il periodo di studio sono stati osservati incrementi significativi della BMD L2-L4 e *total hip*. In particolare, dopo due anni, gli incrementi rispetto al basale della BMD lombare erano pari a 3%, 5,4% e 9,6% e quelli della BMD femorale a 1,5%, 2,4% e 3,8%, rispettivamente nei gruppi A, B e C (Figura 1).

Nella Figura 2 sono riportati i casi di nuove fratture (vertebrali e non) dopo 24 mesi. La rilevazione è indicativa di una significativa superiorità del gruppo in terapia combinata alendronato + alfacalcidolo, rispetto agli altri due gruppi considerati cumulativamente ( $p=0,0060$ ) o separatamente (gruppo C vs gruppo A:  $p=0,0210$ ; gruppo C vs gruppo B:  $p=0,0106$ ).

Quanto agli altri *endpoint* secondari, i risultati hanno evidenziato un minor numero di cadute nel gruppo C, in trattamento di combinazione, rispetto al gruppo B ma non rispetto al gruppo A. Inoltre, al termine dello studio, l'80% dei pazienti del gruppo C non lamentava dolore lombare, rispetto al 30% e al 43%,

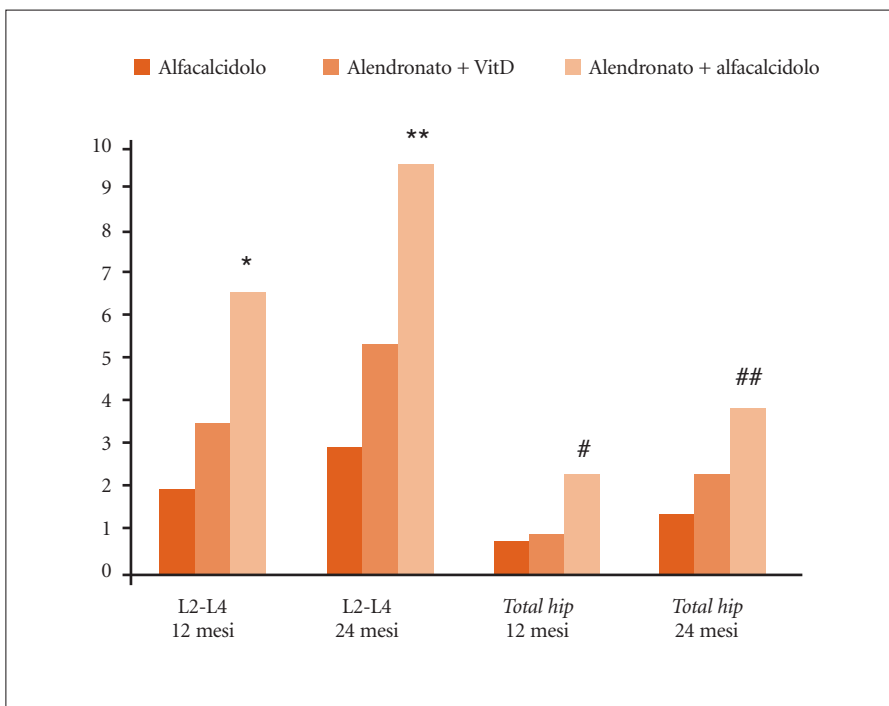


Figura 1. Modificazioni medie della BMD durante il trattamento (12 mesi) e al suo termine (24 mesi) (alendronato + alfacalcidolo vs alendronato + VitD: \* $p < 0,0002$ ; \*\* $p < 0,0001$ ; # $p < 0,0016$ ; ##  $p < 0,0002$ ) [16]

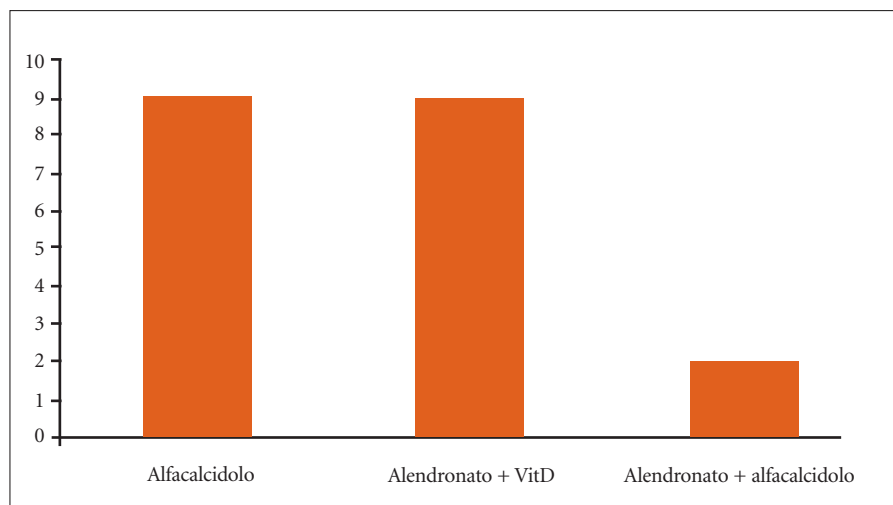


Figura 2. Numero di pazienti con nuove fratture (vertebrali e non) al termine dello studio [16]

rispettivamente, dei gruppi B e A; la differenza era statisticamente rilevante e i dati relativi alla riduzione del consumo di analgesici, al punteggio per il dolore lombare e all'indice di attività fisica avevano un andamento corrispondente.

In tutti e tre i gruppi il numero e il tipo degli eventi avversi sono stati di scarso rilievo.

### Commento

Questo studio dimostra che la terapia di combinazione secondo lo schema applicato nel gruppo C (giornalmente 1  $\mu\text{g}$  di alfacalcidolo e 500 mg di Ca e settimanalmente 70 mg di alendronato, per due anni) determina un aumento progressivo e consistente della BMD lombare e del femore prossimale. Tali risultanze, che sembrano indirettamente confermare l'effetto stimolante dell'alfacalcidolo sugli osteoblasti, configurano questa combinazione quale modalità di trattamento in grado di contenere la tendenza all'effetto *plateau* osservabile con gli agenti anti-risorbitivi. La stessa combinazione si rivela superiore alle altre due modalità di trattamento in termini di effetto antifratturativo e di controllo del dolore lombare.

La superiorità della combinazione può essere spiegata con il sinergismo e la complementarità del meccanismo d'azione dei due farmaci. Tutto ciò si traduce in una maggiore inibizione del riassorbimento osseo, in una più spiccata tendenza alla normalizzazione del rimodellamento e nel miglioramento qualitativo e quantitativo dell'osso. A tali effetti va aggiunto quello anti-sarcopenico svolto dall'alfacalcidolo.

Poiché la BMD e le sue variazioni spiegano solo in parte il rischio di frattura e poiché le cadute sono anch'esse concorrenti, in misura non precisabile, all'aumento dello stesso rischio, ne consegue che la terapia di combinazione alendronato + alfacalcidolo può essere presa in considerazione nell'ambito della strategia terapeutica dell'Op.

Questo studio, disegnato in modo tale da riflettere il più possibile la pratica clinica quotidiana e fornire dati che derivassero da modalità terapeutiche attuali, ha un punto di debolezza non trascurabile, rappresentato dal basso numero di soggetti partecipanti.

### ■ **L'associazione di alendronato e PTH (1-84) non aumenta il rischio di incremento del calcio sierico e urinario. Proposta di un algoritmo per la gestione di ipercalcemia e ipercalciuria in corso di terapia con PTH**

Un recente studio randomizzato condotto su 178 donne in menopausa ha confrontato, nel corso di un iniziale periodo di osservazione di un anno, gli effetti della somministrazione giornaliera di 100 µg di PTH (1-84), da solo (119 casi) o in combinazione con alendronato alla dose di 10 mg al giorno (59 casi); era inoltre prevista per tutte l'assunzione giornaliera di 500 mg di Ca e di 400 UI di VitD [10].

Lo stesso contesto è stato utilizzato per verificare:

- se la terapia con PTH, associata o meno ad alendronato, desse luogo a incrementi del Ca sierico e urinario
- se l'algoritmo proposto in caso di ipercalcemia e ipercalciuria fosse uno strumento valido per la gestione pratica di tali situazioni (Figura 3) [17].

Lo studio prevedeva la determinazione della calcemia a digiuno al basale e dopo 1, 3 e 12 mesi; la calciuria veniva misurata al basale e al terzo mese.

La frequenza degli episodi di ipercalcemia o ipercalciuria è risultata pari al 21% e le proporzioni dei pazienti con valori elevati di calcemia o calciuria erano sovrapponibili nei due gruppi di trattamento.

Gli episodi sono stati generalmente di lieve entità e in quasi tutti i casi la risoluzione è avvenuta spontaneamente o dopo avere interrotto la somministrazione di Ca e VitD; in due casi è stata ridotta la frequenza della somministrazione di PTH. Una sola paziente in monotrattamento con PTH ha avuto, al nono mese e in assenza di eventi precipitanti noti, un episodio di ipercalcemia sintomatica (nausea), risoltosi senza sequele nel giro di 24 ore con idratazione endovenosa e sospendendo PTH, Ca e VitD; è interessante notare che nella stessa paziente i periodici controlli della calcemia previsti dal protocollo erano risultati normali.

Gli Autori hanno individuato nella popolazione esaminata i fattori predittivi del rischio di ipercalcemia e di ipercalciuria. Per quanto riguarda l'ipercalcemia, il rischio raddoppiava per ogni aumento della calcemia, rispetto al basale, pari a 0,5 mg/dl e della concentrazione sierica di  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  pari a 10 pg/ml. Il rischio non era associato ad altre caratteristiche basali quali l'età, l'indice di massa corporea, i *marker* del *turnover* osseo e la BMD.

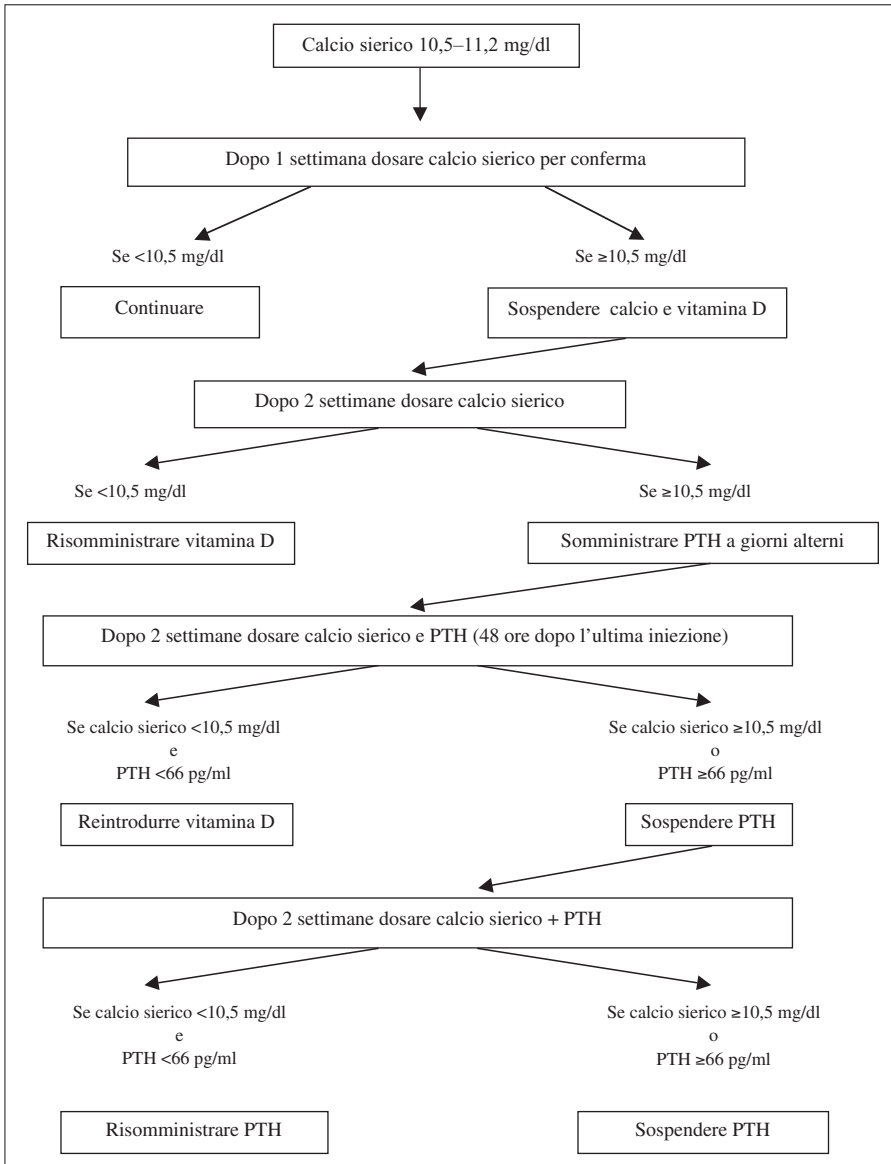


Figura 3. Algoritmo per la gestione di eventuali ipercalcemie (per convertire il valore della calcemia in mmol/l moltiplicare il valore per 0,25) [17]

Relativamente all'ipercalciuria, il rischio aumentava del 50% per ogni aumento di 50 mg/die, rispetto al basale, dell'escrezione urinaria basale di Ca e del 60% per ogni incremento di 50 mg/mg, rispetto al basale, del rapporto calcio/creatinina nelle urine. Il rischio non era associato ad altre caratteristiche basali quali l'età, l'indice di massa corporea, i marker del turnover osseo, la calcemia e le concentrazioni sieriche dei metaboliti della VitD.

Quasi la metà degli episodi di ipercalcemia si è verificata nel giro di un mese dall'inizio del trattamento; tuttavia circa la metà dei partecipanti che hanno sviluppato ipercalcemia durante lo studio aveva valori di calcemia normali alla rilevazione del primo mese, ma determinazioni anomale in occasione delle visite ai mesi 3, 6 o 12.

Pertanto, e in considerazione del fatto che un caso di ipercalcemia si è verificato in una donna che aveva valori normali in occasione dei controlli previsti dallo studio, gli Autori concludono che l'ipercalcemia tende generalmente a comparire precocemente, ma può svilupparsi in qualsiasi momento nel corso del trattamento.

È quindi obbligatorio che i medici che prescrivono il PTH e i pazienti ai quali viene somministrato siano consapevoli dei segni clinici e dei sintomi dell'ipercalcemia, nonché dei potenziali fattori precipitanti (deidratazione, vomito, diarrea, stati febbrili).

### **Commento**

Questo studio, sia pure condizionato da una casistica limitata, è di particolare attualità e di sicura utilità, giacché l'uso del PTH ha una crescente diffusione ed è pertanto necessario avere il maggior numero di informazioni possibili sulla frequenza di episodi di ipercalcemia e ipercalciuria associati al trattamento.

L'algoritmo proposto può essere considerato uno strumento utile per la corretta ed efficace gestione dei casi di ipercalcemia e ipercalciuria in corso di trattamento con PTH. Tale algoritmo può pertanto essere impiegato nella pratica clinica quotidiana.

### **Metanalisi degli effetti del trattamento con PTH, da solo o contemporaneamente ad antiriassorbitivi, sul rischio di frattura e sulla BMD**

Le attuali terapie dell'Op sono basate essenzialmente sugli agenti antiriassorbitivi, la cui efficacia è limitata, in parte, dal fatto che il loro *target* principale, se non esclusivo, è costituito dal riassorbimento osseo.

Gli agenti anabolici possono contribuire a superare questo limite stimolando la formazione ossea e aumentando la BMD, con il risultato di una maggiore riduzione del rischio di frattura.

Farmaci come il PTH aumentano la massa e il rimodellamento ossei determinando un incremento del riassorbimento in corrispondenza dell'osso trabecolare. In effetti, nei pazienti con iperparatiroidismo primario, è riscontrabile una perdita preferenziale di osso corticale rispetto a quello trabecolare.

Parimenti, in risposta al PTH, le modifiche della BMD nei siti a prevalente composizione corticale sono di scarsa rilevanza. Pertanto l'aggiunta di un agente antiriassorbitivo al PTH potrebbe potenzialmente ridurre il *turnover* dell'osso corticale e facilitare le azioni anabolizzanti dell'ormone.

Sono questi i motivi per i quali è stato ipotizzato che un farmaco antiriassor-

bitivo e il PTH, se somministrati contemporaneamente, possano procurare all'osso effetti favorevoli aggiuntivi. Tuttavia molti problemi relativi all'impiego del PTH nell'Op sono ancora irrisolti: tra questi, la durata del trattamento, il reale vantaggio di un trattamento di combinazione, le modalità della combinazione stessa, gli effetti di differenti dosaggi, gli effetti di differenti preparazioni del PTH e la sicurezza.

Una recente metanalisi ha esaminato 13 studi (*follow-up* 11-36 mesi) nel tentativo di dare una risposta, sia pure parziale e certamente non definitiva, ad alcuni di tali interrogativi [18].

La metanalisi ha incluso solo *trial* randomizzati e controllati di durata superiore a sei mesi che prevedessero l'esposizione al PTH (1-34 o 1-84) nel braccio con trattamento attivo durante l'intero periodo di studio e che avessero come *outcome* la comparsa di nuove fratture o le modifiche della BMD.

Il razionale in base al quale sono stati valutati tutti gli studi con PTH, indipendentemente dal sesso, dall'età, dalla secondarietà dell'Op, dallo stato menopausale e dal tipo di PTH, era quello di verificare l'effetto dell'ormone in varie condizioni.

Gli effetti antifratturativi e sulla BMD del PTH, da solo o in combinazione con differenti antiassorbitivi, sono stati esaminati sotto vari aspetti. Di seguito vengono sinteticamente riportati i dati più significativi tra quelli che la metanalisi ha permesso di rilevare.

Il PTH, da solo o in combinazione con antiassorbitivi, ha ridotto il rischio di frattura vertebrale del 64% e di frattura non vertebrale del 38%. Facendo riferimento a un *cut-off* di 18 mesi, non sono emerse differenze nella riduzione del rischio di frattura (vertebrale e non vertebrale) tra coloro che erano stati esposti al PTH per periodi  $\leq$  o  $>$ 18 mesi.

Gli effetti favorevoli sul rischio di frattura vertebrale del PTH da solo o in combinazione con terapia ormonale sostitutiva non sono stati tra loro statisticamente differenti. La riduzione del rischio di frattura vertebrale era indipendente dal tipo di PTH utilizzato da solo alle dosi di 100  $\mu$ g (PTH 1-84) e di 20 o 40  $\mu$ g (PTH 1-34).

Quanto alla BMD, il PTH ha determinato un aumento del 6,6% ( $p < 0,01$ ) a livello della colonna lombare e dell'1,0% (non significativo) in corrispondenza dell'anca. Il guadagno di BMD tendeva ad aumentare con la durata del trattamento (*cut-off* 18 mesi).

I risultati relativi alla BMD hanno dimostrato un alto grado di eterogeneità tra gli studi compresi nella metanalisi e sembrano essere influenzati dalla dose di PTH e dal tipo di farmaco antiassorbitivo associato. Tuttavia lo scarso numero di studi considerati per le analisi di sottogruppi non permette considerazioni conclusive.

Gli eventi avversi di maggiore rilievo erano rappresentati da nausea, cefalea, fastidio (rossore e dolore) in corrispondenza del sito di iniezione, ipercalcemia. Quest'ultima era strettamente correlata al tempo intercorrente tra l'iniezione di PTH e il momento della rilevazione (nella maggior parte dei casi si verificava 4-6 ore dopo l'iniezione) e la sua incidenza tendeva a diminuire con il tempo.

## Commento

Questo studio ha numerosi limiti, alcuni dei quali tipici di tutte le metanalisi. Il riferimento è, più in particolare, allo scarso numero dei *trial* esaminati, all'esclusione di dati non pubblicati, all'inclusione di *abstract*, all'eterogeneità della casistica e all'analisi basata su confronti indiretti. Ciò nonostante gli Autori, pur sottolineando la necessità di ulteriori studi, concludono che, secondo la metanalisi, il PTH, da solo o in combinazione con antiriassorbitivi, riduce il rischio di fratture vertebrali e non vertebrali e che gli incrementi di BMD sembrano essere maggiori se il trattamento si protrae per oltre 18 mesi.

L'esiguità dei dati oggetto della metanalisi, tuttavia, non permette affermazioni definitive circa l'eventuale superiorità del PTH in combinazione con antiriassorbitivi rispetto a entrambi gli agenti impiegati isolatamente.

## Conclusione

Indipendentemente dai risultati e dalle evidenze che provengono dagli studi qui commentati, il ricorso alla terapia di combinazione pone attualmente tre interrogativi principali ai quali non è possibile ancora dare una risposta definitiva:

- può il trattamento dell'Op essere migliorato combinando farmaci antiriassorbitivi con sostanze anaboliche?
- il precedente impiego di antiriassorbitivi può influenzare gli effetti di un successivo intervento con agenti anabolici?
- è necessario un antiriassorbitivo per mantenere l'efficacia di un trattamento anabolico?

Quanto al primo interrogativo, è possibile affermare che la terapia di combinazione è stata valutata in numerosi *trial* clinici. Lo studio PaTH, per esempio, ha verificato, mediante l'impiego di DXA e QCT, se la somministrazione di PTH a donne con Op post-menopausale potesse dare risultati migliori associando alendronato; è stato così possibile documentare che la combinazione non migliora i risultati che si otterrebbero se l'agente antiriassorbitivo fosse usato in monoterapia [10]. Per contro, i risultati di uno studio prospettico randomizzato in doppio cieco hanno evidenziato un marcato aumento della BMD spinale e femorale nei casi trattati con associazione di PTH 1-34 e di un SERM (raloxifene), rispetto a quelli in trattamento solo con PTH 1-34 [11].

Quanto al secondo punto, varie esperienze dimostrano che il precedente trattamento con un SERM non interferisce con l'efficacia del PTH somministrato successivamente. Peraltro, i risultati con i BF sono contraddittori e, in parte, dipendenti dalla molecola adoperata. Un precedente trattamento con risedronato, per esempio, sembra influenzare l'efficacia di una successiva somministrazione di un agente anabolico in misura minore di quanto non faccia alendronato [19]. In ogni caso, comunque, l'impiego di un farmaco anabolico dopo un antiriassorbitivo pone il problema della rapidità di risposta di un osso con attività metabolica in qualche misura inibita.

Relativamente alla terza domanda, considerando che l'impiego di un farmaco anabolico è ammesso solo per un periodo relativamente breve, è importante che i benefici ottenuti si mantengano il più a lungo possibile. Anche a tale proposito una risposta concreta viene dallo studio PaTH, che ha evidenziato come l'effetto anabolico della terapia con PTH può essere mantenuto se la terapia antirassorbitiva viene intrapresa in immediata successione [10].

## Bibliografia

1. Lindsay R (2004) Hormones and bone health in postmenopausal women. *Endocrine* 24:223-230
2. 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
3. Greendale GA, Gold EB (2005) Lifestyle factors: are they related to vasomotor symptoms and do they modify the effectiveness or side effects of hormone therapy? *Am J Med* 118[Suppl. 12B]:148-154
4. Jackson RD, Wactawski-Wende J, LaCroix AZ et al; Women's Health Initiative Investigators (2006) Effects of conjugated equine estrogen on risk of fractures and BMD in postmenopausal women with hysterectomy: results from the women's health initiative randomized trial. *J Bone Miner Res* 21:817-828
5. Manson JE, Hsia J, Johnson KC et al; Women's Health Initiative Investigators (2003) Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 349:523-534
6. North American Menopause Society (2004) Recommendations for estrogen and progestogen use in peri- and post-menopausal women: October 2004 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 11:589-600
7. Binkley N, Krueger D (2005) Combination therapy for osteoporosis: considerations and controversy. *Curr Osteoporos Rep* 3:150-154
8. Bilezikian JP, Rubin MR (2006) Combination/sequential therapies for anabolic and antiresorptive skeletal agents for osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 4:5-13
9. Garcés C, García LE (2006) Combination of anabolic and antiresorptive agents for the treatment of osteoporosis. *Maturitas* 54:47-54
10. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE et al; PaTH Study Investigators (2003) The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *New Engl J Med* 349:1207-1215
11. Deal C, Omizo M, Schwartz EN et al (2005) Combination teriparatide and raloxifene therapy for postmenopausal osteoporosis: results from a 6-month double-blind placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res* 20:1905-1911
12. Audran M (2006) Drug combination strategies for osteoporosis. *Joint Bone Spine* 73:374-378
13. Boonen S, Marin F, Obermayer-Pietsch B et al; EUROFORIS Investigators (2008) Effects of previous antiresorptive therapy on the bone mineral density response to two years of teriparatide treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 93:852-860
14. Frediani B, Allegri A, Bisogno S, Marcolongo R (1998) Effects of combined treatment with calcitriol plus alendronate on bone mass and bone turnover in postmenopausal osteoporosis: two years of continuous treatment. *Clin Drug Invest* 15:235-244
15. 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
16. Ringe JD, Farahmand P, Schacht E, Rozehnal A (2007) Superiority of a combined treatment of alendronate and alfacalcidol compared to the combination of alendronate and plain vitamin D or alfacalcidol alone in established postmenopausal or male osteoporosis (AAC-Trial). *Rheumatol Int* 27:425-434
17. Antonucci DM, Sellmeyer DE, Bilezikian JP et al (2007) Elevations in serum and urinary calcium with parathyroid hormone (1-84) with and without alendronate for osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 92:942-947
18. Vestergaard P, Jorgensen NR, Mosekilde L, Schwarz P (2007) Effects of parathyroid hormone alone or in combination with antiresorptive therapy on bone mineral density and fracture risk - a meta-analysis. *Osteoporos Int* 18:45-57
19. Miller P, Lindsay R, Watts N (2007) Patients previously treated with risedronate demonstrate greater responsiveness to teriparatide than those previously treated with alendronate: the OPTAMISE study *J Bone Miner Res* 22[Suppl. 1]:26