

AGGIORNAMENTO IN TEMA DI

# BISFOSFONATI

ORGANO UFFICIALE DEL GIBIS  
GRUPPO ITALIANO PER LO STUDIO DEI BISFOSFONATI

***Dal***  
***IV Congresso Nazionale GIBIS***  
***3-5 dicembre 2003***

**VOL. IV N° 3**  
**DICEMBRE 2003**



GRUPPO ITALIANO  
PER LO STUDIO  
DEI BISFOSFONATI

Gruppo Italiano per lo Studio dei Bisfosfonati

PRESIDENTE

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

VICE PRESIDENTE

Dott. Bruno Frediani  
Responsabile Centro Osteoporosi  
Istituto di Reumatologia  
Università di Siena  
Via delle Scotte  
53100 Siena

MEMBRI DEL CONSIGLIO DIRETTIVO

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

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

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

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

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

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

Prof. Giovanni La Montagna  
Unità Operativa  
Reumatologica  
II Università di Napoli  
Via S. Pansini, 5  
80131 Napoli

Prof. Claudio Marcocci  
Professore Associato di  
Endocrinologia  
Dipartimento di Endocrinologia  
e Metabolismo  
Università di Pisa  
Via Paradisa, 2 - Loc. Cisanello  
56124 Pisa  
(Segretario Gibis)

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

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

Prof. Ernesto Palummeri  
Direttore del Dipartimento  
di Gerontologia  
Ente Ospedaliero - Ospedali "Galliera"  
Corso Mentana, 10  
16128 Genova

Prof. Mario Passeri  
Dipartimento di Medicina Interna  
e Scienze Biomediche  
Università di Parma  
via Gramsci, 14  
43100 Parma

Dott. Alfredo Scillitani  
Divisione di Endocrinologia  
Casa Sollievo della Sofferenza  
Viale Cappuccini  
71013 San Giovanni Rotondo (FG)

REVISORI DEI CONTI

Dott.ssa Sonia Cristallini  
Endocrinologa  
Libero professionista  
ASL n°1 Città di Castello  
Ospedale di Umbertide  
Via Camillo Benso di Cavour, 40  
06019 Umbertide (PG)

Dott. Corrado Guidi  
Geriatra  
Comune di Lucca  
55100 Lucca

Dott. Ferdinando Silveri  
Reumatologo  
Dirigente Medico I livello  
Clinica Reumatologica dell'Università  
di Ancona - Ospedale di Jesi  
Viale della Vittoria, 76  
60035 Jesi (AN)

A CURA DEL GIBIS

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



Gruppo Italiano per lo studio dei Bisfosfonati

dal

IV Congresso Nazionale

GIBIS

**C**orso Multidisciplinare  
Interattivo sulle Osteopatie  
Metaboliche

3 - 5 Dicembre 2003

Palazzo dei Congressi  
Montecatini Terme (PT)

AGGIORNAMENTO IN TEMA DI

**BISFOSFONATI**

ORGANO UFFICIALE DEL GIBIS  
GRUPPO ITALIANO PER LO STUDIO DEI BISFOSFONATI

Vol. IV N. 3

**IV CONGRESSO NAZIONALE GIBIS MONTECATINI TERME**

**3-5 DICEMBRE 2003**

**CORSO MULTIDISCIPLINARE  
SULLE OSTEOPATIE METABOLICHE**

**DIRETTIVO GIBIS**

**Presidente** L. Sartori

**Vice Presidente** B. Frediani

**Segretari** C. Marcocci  
O. Di Munno

**Consiglieri** S. Adami  
D. Costi  
G. Crepaldi  
O. Di Munno  
P. Filippini  
S. Giannini  
G. La Montagna  
C. Marcocci  
D. Maugeri  
G. Minisola  
E. Palummeri  
M. Passeri  
A. Scillitani  
S. Cristallini  
C. Guidi  
F. Silveri

**Revisori dei conti** S. Cristallini  
C. Guidi  
F. Silveri

**PRESIDENTI  
DEL CONGRESSO** G. Crepaldi  
L. Sartori

**SEGRETERIA SCIENTIFICA**

C. Marcocci - O. Di Munno  
Via Santa Maria, 31 - 56126 Pisa  
e-mail: gibis@gibis.org

**SEGRETERIA ORGANIZZATIVA**

AIC - Asti Incentives & Congressi  
Via Rigattieri, 10 - 56126 Pisa  
Tel. 050/598808 - 541402  
Fax 050/598688  
e-mail: aic@astiviaggi.pisa.it

**COORDINATORI REGIONALI**

M. Benucci - (Toscana)  
M. Bevilacqua - (Lombardia Orientale)  
A. Consoli - (Piemonte - Val D'Aosta)  
S. Cristallini - (Umbria)  
L. Dalle Carbonare - (Triveneto Orientale)  
L. Di Matteo (Abruzzo - Molise)  
G. Girasole - (Liguria)  
G. Iolascon - (Campania)  
G. Lapadula - (Puglia)  
S. Lello - (Lazio)  
N. Malavolta - (Emilia Romagna)  
I. Olivieri - (Basilicata - Calabria)  
G. Perpignano - (Sardegna)  
M. Rossini - (Triveneto Occidentale)  
M. Sfrappini - (Marche)  
R. Torre - (Sicilia)  
C. Trevisan (Lombardia Occidentale)

Le affermazioni e le dichiarazioni espresse negli articoli sono quelle degli Autori e non necessariamente quelle dell'Editore. Nonostante sia posta grande cura nella compilazione degli articoli, non sempre è possibile evitare qualche errore (nell'elaborazione dei dati). Ciò premesso, e anche in vista dei rapidi sviluppi della scienza medica, si raccomanda al lettore di condurre indipendentemente le proprie indagini e/o ricerche, per quanto riguarda i metodi diagnostici, le somministrazioni delle dosi ecc. L'Editore declina ogni responsabilità per (la correttezza di) tale materiale e non garantisce né assicura o appoggia alcun prodotto o servizio pubblicizzato in questa pubblicazione per il quale, inoltre, si ritiene sollevato da qualsiasi responsabilità per eventuali rivendicazioni inoltrate dai produttori.

# COLOPHON

## COMITATO SCIENTIFICO DI REDAZIONE

### CAPO REDATTORE

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

### BOARD

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

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

Dott. Sergio Rosini  
Direttore  
Centro Ricerche Farmacologiche  
Abiogen Pharma  
56125 Pisa

### EDITORE

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

### DIRETTORE RESPONSABILE

Bruno Pieroni

### COORDINAMENTO REDAZIONALE

Nicola Miglino, Andrea Ridolfi

Registrazione del Tribunale di Milano  
n. 84 del 07/02/2000

Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere riprodotta o archiviata in un sistema di recupero o trasmessa in qualsiasi forma o con qualsiasi mezzo elettronico, fotoriproduzione, memorizzazione o altro, senza il permesso scritto da parte dell'Editore. L'Editore non si assume nessuna responsabilità di prodotto, negligenza o altrimenti, oppure uso od operazione di qualsiasi metodo, prodotto, istruzione o idea contenuti nel materiale di cui trattasi. A causa del rapido progresso della scienza medica, l'Editore raccomanda la verifica indipendente delle diagnosi e del dosaggio dei medicinali.

Questo numero di Aggiornamento in Tema di Bisfosfonati è stato stampato in 8.000 copie

### STAMPA

Lineadue - Via Cesare Battisti, 380  
21050 Marnate (VA)

I dati sono trattati elettronicamente e utilizzati dall'editore Springer-Verlag Italia Srl per la spedizione della presente pubblicazione e di altro materiale medico-scientifico. Ai sensi dell'art. 13 L. 675/96 è possibile in qualsiasi momento e gratuitamente consultare, modificare e cancellare i dati o semplicemente opporsi al loro utilizzo scrivendo a: Springer-Verlag Italia Srl, Responsabile Dati. Via P. C. Decembrio, 28 20137 Milano.

# INDICE

PRESENTAZIONE	9
<i>Gaetano Crepaldi – Leonardo Sartori</i>	
QUALITÀ DELL'OSSEO E TERAPIE NEL TRATTAMENTO DELL'OSTEOPOROSI POST-MENOPAUSALE	11
Nuove prospettive terapeutiche: teriparatide (rhPTH)	11
<i>Donato Agnusdei et al.</i>	
25 ANNI DI BISFOSFONATI	12
Evoluzione dei bisfosfonati	12
<i>Sergio Rosini</i>	
CASI CLINICI: ANALISI E DISCUSSIONE	13
Osteoporosi idiopatica del maschio	13
<i>Sonia Cristallini</i>	
Osteomalacia da ipofosforemia	14
<i>Giovanni D'Avola et al.</i>	
Osteoporosi conclamata preceduta da algodistrofia	15
<i>Ferdinando Silveri</i>	
ALENDRONATO: IL TRATTAMENTO BASATO SULL'EVIDENZA	17
Fattori che determinano il rischio di frattura	17
<i>Salvatore Minisola</i>	
Terapia dell'osteoporosi: una metanalisi	17
<i>Ombretta Di Munno et al.</i>	
Nuove evidenze cliniche di alendronato nell'osteoporosi post-menopausale	19
<i>Davide Gatti</i>	

<b>NUOVI BISFOSFONATI</b>	<b>20</b>
Ibandronato	20
<i>Maurizio Rossini</i>	
Neridronato	21
<i>Silvano Adami</i>	
Zoledronato	22
<i>Ranuccio Nuti et al.</i>	
<b>NUOVE EVIDENZE CLINICHE DI CLODRONATO NELLE MALATTIE METABOLICHE DELL'OSSO DI VARIA ORIGINE</b>	<b>25</b>
Clodronato per via parenterale nella terapia dell'osteoporosi in età geriatrica	25
<i>Mario Barbagallo et al.</i>	
Efficacia antalgica, antinfiammatoria, antiosteoporotica e antifratturativa di clodronato	25
<i>Bruno Frediani</i>	
<b>TERAPIA CHIRURGICA DELLE FRATTURE VERTEBRALI</b>	<b>28</b>
Istomorfometria ossea	28
<i>Luca Dalle Carbonare</i>	
Vertebroplastica percutanea	28
<i>Paolo Carpeggiani</i>	
<b>DIAGNOSTICA STRUMENTALE E BIOUMORALE: PROBLEMATICHE REGIONALI</b>	<b>29</b>
I livelli essenziali di assistenza	29
<i>Enrico Cacace</i>	
Diagnostica strumentale e bioumorale: problematiche regionali, parametri bioumorali	31
<i>Luigi Di Matteo et al.</i>	
<b>RISEDRONATO NELLA PRATICA CLINICA</b>	<b>34</b>
Risedronato e fratture da fragilità	34
<i>Paolo Filippini</i>	

LE FRATTURE DA FRAGILITÀ	36
Il punto di vista del Geriatra <i>Giulio Pioli et al.</i>	36
Il punto di vista dell'Ortopedico <i>Carlo Trevisan</i>	36
Il punto di vista del Fisiatra <i>Andrea Venturin et al.</i>	37
COMUNICAZIONI A TEMA	38
Rilevazione delle fratture vertebrali mediante morfometro <i>spine-X-analyzer</i> nell'osteoporosi post-menopausale - <i>P. Ballardini et al.</i>	38
Neridronato nel trattamento dell'algodistrofia simpatica riflessa: confronto in aperto con clodronato - <i>M. Muratore et al.</i>	38
Impiego dei radiofarmaci osteotropi nei pazienti con metastasi scheletriche - <i>A. Baldoncini et al.</i>	39
Variazioni dei marcatori di rimodellamento osseo in corso di terapia con neridronato in pazienti con osteoporosi da corticosteroidi - <i>M. Benucci et al.</i>	40
Utilità della mineralometria a ultrasuoni nella diagnostica delle artropatie distali - <i>A. Verrocchio et al.</i>	40
Trattamento del morbo di Sudek con clodronato ev - <i>L. Di Battista et al.</i>	41
I glucocorticoidi in reumatologia: analisi di una casistica ambulatoriale - <i>P. Del Medico et al.</i>	41
Neridronato è efficace anche nel trattamento di soggetti adulti affetti da osteogenesi imperfetta - <i>R. Prizzi et al.</i>	42
L'impiego di neridronato nella terapia dell'osteoporosi post-menopausale - <i>V. Braga et al.</i>	42
Valutazione con ultrasonografia della BMD in maschi adulti con epilessia - <i>M. Guicciardi et al.</i>	43
Indice di massa corporea e variazioni densitometriche sul femore prossimale di donne in post-menopausa - <i>A. Camilletti et al.</i>	44
Osservazioni preliminari relative a 16 pazienti in trattamento con neridronato - <i>O. L. Ragusa et al.</i>	45
Effetti delle menopausa precoce sulla <i>bone mineral density</i> - <i>C.M. Francucci et al.</i>	45
Il consenso informato nella pratica clinica - <i>D. Grua et al.</i>	46
Neridronato nell'osteoporosi del maschio: valutazione con ultrasonometria del calcagno e densitometria <i>fan-beam</i> - <i>F. Baldi et al.</i>	47
Neridronato nel trattamento della displasia fibrosa poliostotica (caso clinico) - <i>D. Maugeri et al.</i>	47

# PRESENTAZIONE

Perché un congresso GIBIS? La domanda è solo apparentemente banale in quanto il Gruppo Italiano per lo Studio dei Bisfosfonati, nato quasi per scommessa una decina di anni orsono, rappresenta ormai una realtà importante nel panorama nazionale.

Il GIBIS nasce come “gruppo” di esperti, ricercatori, medici e specialisti nel settore delle malattie metaboliche dell'osso interessati a condividere le relative esperienze nell'impiego dei bisfosfonati. Questa classe di farmaci, in quel particolare momento storico (1994), usciva dalla nicchia ristretta del trattamento delle osteolisi neoplastiche e del morbo di Paget per venire proposta, pur con qualche “diffidenza”, nel trattamento di patologie di maggior rilievo epidemiologico quali l'osteoporosi. Oggi, a distanza di circa dieci anni, i risultati sono sotto gli occhi di tutti. I bisfosfonati sono ormai i farmaci di riferimento non solo nel campo dell'osteoporosi, ma di moltissime altre patologie scheletriche (displasie fibrose, ipercalcemie maligne, morbo di Paget, osteogenesi imperfetta).

Perché un congresso GIBIS nazionale? Nel corso degli anni il GIBIS è cresciuto in termini sia numerici (ha oggi oltre 500 iscritti), sia di autorevolezza. Caratteristica del GIBIS è l'eterogeneità dei propri soci, che provengono dalle aree specialistiche più disparate (medicina interna, reumatologia, ortopedia, fisioterapia, endocrinologia, ginecologia, geriatria, medicina dello sport e così via). Ciò ha consentito, negli anni, uno scambio di competenze ed esperienze altrimenti inusuale in molti altri contesti.

Perché un congresso GIBIS nazionale? Con il “federalismo sanitario” le peculiarità locali sono state oltremodo enfatizzate e, per queste ragioni, il GIBIS ha ravvisato la necessità di identificare dei coordinatori regionali tramite i quali mantenere una “centralità” di informazioni. Il GIBIS è, infatti, da sempre attento alle singole realtà. Sono quasi 100 gli incontri GIBIS effettuati nel corso degli anni, coinvolgendo migliaia di partecipanti in quasi tutte le regioni d'Italia.

L'educazione è sempre stata l'obiettivo primario del GIBIS. A tale proposito, vogliamo sottolineare con orgoglio come il GIBIS sia stato un antesignano dell'iniziativa del Ministero della Salute che, con la dizione “Educazione Continua in Medicina”, interessa ormai tutto il comparto sanitario. Chi ha partecipato a incontri GIBIS ed ECM ne avrà infatti notato la sostanziale uniformità di modalità e intenti. Vorremmo aggiungere che in “ambiente” GIBIS l'educazione è ormai avanzata, tanto che, in molti casi, la suddivisione fra discenti e studenti è puramente formale. Negli anni, la preparazione degli iscritti è cresciuta in maniera sostanziale e ciò che avviene negli incontri interattivi è spesso una vera e propria condivisione di conoscenze.

Le tematiche degli incontri GIBIS, sempre inerenti ai bisfosfonati e al loro campo di applicazione, hanno interessato le branche più disparate, dalla scienza di base, all'epidemiologia delle patologie d'interesse, alle diverse diagnostiche strumentali e biomorali, alla farmacologia e alla farmacodinamica, alle terapie singole o di associazione mediante una lettura analitica e critica delle pubblicazioni più autorevoli.

Gli argomenti trattati sono inoltre ripresi e integrati dalla rivista "Aggiornamento in Tema di Bisfosfonati" e dal sito [www.gibis.org](http://www.gibis.org), da cui è anche possibile "scaricare" materiale didattico e informativo.

Il programma del IV Congresso Nazionale GIBIS sintetizza, al meglio, le caratteristiche sopra descritte: un breve richiamo alla storia dei bisfosfonati e un aggiornamento sulle molecole di prossima introduzione, la puntualizzazione dell'impiego delle molecole già affermate, l'analisi di tematiche sofisticate quali la qualità dell'osso, le osteopatie fragilizzanti, la soglia terapeutica, le problematiche relative alle fratture, i momenti societari con l'assemblea e le presentazioni delle attività regionali, con un'attenzione preminente all'interattività e alla discussione di casi clinici.

Le osservazioni, unanimamente positive sia nel corso del congresso che dopo la sua conclusione, oltre a confortarci circa la strada intrapresa e a sostenerci nel continuo miglioramento, ci ricordano il doveroso ringraziamento a quanti, organizzatori e relatori, hanno concorso al successo dell'iniziativa, ai numerosi sponsor senza il cui contributo tutto ciò non sarebbe stato possibile e a tutti i soci che con la loro attenta, critica e fattiva partecipazione rappresentano, di fatto, l'anima stessa del GIBIS. Grazie!

*Prof. Gaetano Crepaldi, Dott. Leonardo Sartori*  
Presidenti del IV Congresso Nazionale GIBIS

## *QUALITÀ DELL'OSSO E TERAPIE NEL TRATTAMENTO DELL'OSTEOPOROSI POST-MENOPAUSALE*

### NUOVE PROSPETTIVE TERAPEUTICHE TERIPARATIDE (rhPTH)

*D. Agnusdei, R. Gentilella*

Eli Lilly & Company & Eli Lilly Italia SpA, Firenze

Dalla scoperta delle paratiroidi nel 1880, per merito di uno studente svedese, bisogna giungere ai nostri giorni perché la comunità scientifica internazionale, grazie anche all'apporto decisivo di Eli Lilly, possa disporre di teriparatide [rhPTH(1-34)] per il trattamento dell'osteoporosi severa.

Nel maggio 2001 sono stati pubblicati, sul *New England Journal of Medicine*, i risultati di un vasto studio prospettico, randomizzato e controllato con placebo, condotto in 1637 donne in post-menopausa con osteoporosi stabilizzata e trattate, per un periodo medio di 19 mesi, con teriparatide, alla dose di 20 o 40 µg/die per via sottocutanea, o con placebo. Una significativa riduzione dell'incidenza di fratture vertebrali è stata osservata con entrambe le dosi di teriparatide (65% e 69%), senza un effetto dose risposta. Una riduzione ancora più marcata (90%) è stata osservata per le fratture severe e per quelle vertebrali multiple (77%). La BMD della colonna lombare è aumentata del 9,7-13,7%, e al femore del 2,6-3,6%, per teriparatide 20 e 40 µg, rispettivamente. L'incidenza di fratture non vertebrali si è ridotta del 53-54%, per teriparatide 20 e 40 µg, alla fine del periodo di trattamento. Questi risultati suggeriscono un rapido e prolungato effetto benefico del trattamento con teriparatide in pazienti con osteoporosi stabilizzata.

Teriparatide, alla dose di 20 µg/die, è attualmente disponibile per l'uso clinico negli USA e nell'UE.

Questo studio, originariamente programmato per 3 anni, è stato interrotto alla fine del secondo anno per la comparsa, in uno studio standard di carcinogenicità, di osteosarcomi in ratti Fisher 344, trattati con dosi soprafisiologiche di PTH(1-34) per oltre il 95% della loro vita.

Oltre 1200 pazienti arruolate nello studio sopradescritto sono entrate a far parte di uno studio osservazionale che attualmente è giunto a 30 mesi dalla fine

del periodo di trattamento.

L'effetto benefico di teriparatide è sempre presente, sia in termini di riduzione d'incidenza di fratture osteoporotiche che in termini d'aumento della BMD.

Recentemente, sono stati pubblicati i risultati di uno studio effettuato in 437 maschi con osteoporosi e trattati per 11 mesi con teriparatide alle stesse dosi usate nelle donne in post-menopausa. La BMD lombare (5,9-9,0%) e femorale (1,5-2,9%) è risultata significativamente aumentata nei pazienti trattati con teriparatide. In uno studio di comparazione di teriparatide con alendronato, FACT (*Forteo Alendronate Comparator Study*), condotto in 203 donne con osteoporosi post-menopausale, teriparatide ha dimostrato un'efficacia superiore ad alendronato sia in termini di aumento della BMD lombare (10,3%; 5,4%) rispettivamente, sia nelle modificazioni strutturali ossee, confermandosi come l'unico agente terapeutico in grado di costruire nuovo osso e determinare un'inversione del decorso clinico della malattia.

In tutti gli studi finora effettuati teriparatide è risultato ben tollerato. La presenza di un transitorio aumento della calcemia e di crampi muscolari agli arti inferiori sono stati gli unici effetti collaterali con un'incidenza significativamente superiore rispetto ai pazienti trattati con placebo.

In conclusione, sulla base dei risultati fin qui ottenuti con l'impiego di teriparatide nei pazienti con osteoporosi, possiamo affermare che questo composto rappresenta un'opzione terapeutica innovativa e veramente attraente sia per il medico che per il paziente con osteoporosi. La peculiarità del meccanismo d'azione e le caratteristiche d'efficacia di teriparatide, unite all'ottimo profilo di tollerabilità, costituiscono per il medico un importante progresso nel processo decisionale per il trattamento delle malattie metaboliche dello scheletro.

#### **Bibliografia essenziale**

- Breimer L, Sourander P. The discovery of the parathyroid glands in 1880: Triumph and tragedy of Ivar Sandstrom. *Bull History of Med* 1981; 55: 558-563
- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1434-1441
- Orwoll E, Scheele WH, Paul S et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 9-17

## 25 ANNI DI BISFOSFONATI

### EVOLUZIONE DEI BISFOSFONATI

S. Rosini

Direttore Centro Ricerche Abiogen Pharma

L'applicazione dei bisfosfonati (BF) deriva dalle precedenti conoscenze dei pirofosfati (PPi), con i quali hanno forti somiglianze di struttura chimica. I PPi sono composti presenti nei fluidi corporei dove regolano la formazione e l'aggregazione dei cristalli e prevengono la calcificazione dei tessuti molli. Le osservazioni cliniche hanno identificato una correlazione tra le differenti concentrazioni di PPi e le diverse condizioni patologiche. Tuttavia, la rapida degradazione dei PPi non ne ha permesso l'impiego quale strumento terapeutico; per questo motivo la ricerca si indirizzò verso i difosfonati, composti con una struttura molto simile ai PPi, ma caratterizzati dal vantaggio di essere molto stabili.

Il primo composto sviluppato è stato l'etidronato (EHDP), seguito da clodronato (Cl<sub>2</sub>MDP) e, quindi, da pamidronato (APD) verso la metà degli anni Settanta. Durante le fasi di studio vennero osservati alcuni effetti collaterali legati a EHDP, e clodronato non risultò essere così attivo quanto avremmo desiderato, pertanto decidemmo, verso la fine degli anni Settanta (1978-9), di sintetizzare dei nuovi BF: neridronato (6-amino 1-hydroxy-hexylidene BP) e alendronato (4-amino 1-hydroxy-butylidene BP).

Tutti i BF sono dotati di uno spiccato tropismo per l'idrossiapatite e influenzano marcatamente il metabolismo dell'osso, un tessuto auto-rigenerativo capace di adattarsi alle funzioni attraverso alcune cellule specializzate: osteoblasti, osteoclasti, osteociti e, fino a un certo grado, anche tramite le *lining cells*.

Le differenti fasi che caratterizzano il *turnover* osseo sono state identificate e includono l'attivazione, il riassorbimento, l'inversione, la formazione e la fase di quiescenza. È in questa sequenza di eventi che i BF, e alendronato in particolare, esercitano i loro effetti farmacologici.

Come con tutti i BF, alendronato possiede una forte affinità per l'idrossiapatite dove rimane adeso dopo la dissoluzione dello strato connettivale che copre l'osso. Quando gli osteoclasti attaccano la superficie dell'osso

esposta, essi iniziano a riassorbire la matrice ossea, determinano il rilascio dei BF grazie a un pH acido che si viene a determinare sotto l'osteoclasta. In questo modo alendronato può interferire con lo scambio ionico di membrana e, a livello molecolare, attraverso l'inibizione della prenilazione proteica, indurre l'apoptosi cellulare. Alendronato può anche influenzare gli osteoblasti inducendo l'inibizione del rilascio di fattori attivanti prevenendo, in questo modo, il reclutamento degli osteoclasti. L'elevata affinità per l'idrossiapatite rende questo composto altamente specifico per l'osso, dove rimane ricoperto dalla matrice per un lungo periodo (numerosi anni), anche se in una forma inattiva, sino a che essi non vengono rilasciati da un seguente processo di *turnover*. I BF vengono attratti principalmente da quelle aree dove il *turnover* osseo è accelerato e l'idrossiapatite risulta esposta.

Alendronato è stato sottoposto a una lunga serie di test sperimentali tossico-farmacologici sia in vitro, sia in vivo in numerose specie animali. In questi test gli unici effetti collaterali osservati sono stati riscontrati solamente a livello esofageo e renale, quando veniva impiegato ad alte concentrazioni. Alendronato è scarsamente assorbito per la via orale, mentre viene rapidamente eliminato da tutti i tessuti molli e in poche ore diventa non rilevabile nel corpo eccetto che nelle urine e nell'osso. Alcune tracce della sostanza possono essere evidenziate nella milza e in alcuni casi, particolarmente nei ratti, a livello oculare.

È stato dimostrato che alendronato alla dose di 10 mg/die somministrato per cinque anni induce, nell'uomo, un accumulo osseo soltanto di circa 50 mg, che viene poi lentamente rilasciato.

L'applicazione dei BF e di alendronato nel trattamento dell'osteoporosi, nella malattia di Paget e nell'osteolisi è ben nota e, sebbene riguardo ad altre loro applicazioni terapeutiche vi siano, invece, poche conoscenze, alcune di queste rappresentano importanti acquisizioni storiche per le quali solo recentemente è stato scoperto un razionale scientifico.

Gli effetti dei BF sulle concentrazioni ematiche dei lipidi, macrofagi, MMP e nell'inibizione della secrezione di alcune citochine hanno aperto nuove frontiere per lo studio della potenziale applicazione di questi composti a nuove aree terapeutiche.

## *CASI CLINICI*

### *ANALISI E DISCUSSIONE*

#### OSTEOPOROSI IDIOPATICA DEL MASCHIO

*S. Cristallini*

Specialista in Endocrinologia e Malattie  
Metaboliche dello Scheletro  
Città di Castello - Umbertide (PG)

Il Signor Franco ha 55 anni e fa il camionista dall'età di 25. Durante l'estate, a causa di un episodio febbrile durato parecchi giorni e accompagnato da tosse stizzosa, ha eseguito una radiografia del torace di controllo. La radiografia non mostrava alterazioni del parenchima polmonare, ma il radiologo segnalava una deformazione a cuneo di D11. Dal momento che Franco non ricordava di aver subito un trauma di entità tale da giustificare una frattura vertebrale, a parte qualche caduta durante le partite di calcetto, veniva consigliata una visita internistica per indagare meglio il problema.

Franco è alto 170 cm e pesa 69 kg, non è sposato e fa il camionista da circa 30 anni. È stato sempre abbastanza bene, anche se, negli ultimi 2-3 anni, ha cominciato ad accusare dei doloretto alla schiena, a livello lombare, che si accentuano dopo ore di guida. Anzi, qualche volta quando scende dal camion gli riesce difficile anche camminare, ma dopo un po' il dolore si attenua e lui riprende le sue attività. Il medico di famiglia lo ha tranquillizzato affermando che, certo, con il lavoro che fa, un po' di lombalgia è normale e che deve cercare di intensificare l'attività fisica quando possibile. Questo è un problema perché Franco sta fuori casa anche diversi giorni, comunque, quando può, gioca a calcetto con gli amici. Fuma solo 4-5 sigarette al giorno, cerca di evitare gli eccessi nel cibo, anche se gli è difficile calare ulteriormente di peso, non beve alcolici ma prende 6-7 caffè che lo aiutano a rimanere vigile durante la guida.

È figlio unico. Il padre ha 88 anni e, 10 anni fa, ha avuto un'ischemia cerebrale che ha esitato in un'incompleta paresi sinistra. L'anno scorso è caduto e si è fratturato il femore, comunque ora si è ripreso abbastanza bene. La madre è deceduta a 57 anni per un carcinoma mammario. Lo specialista da cui Franco si è recato, piuttosto preoccupato per l'inattesa notizia di una frattura vertebrale, ha vi-

sitato accuratamente il paziente senza rilevare nulla di patologico. In particolare, non vi sono linfonodi palpabili, il fegato e la milza non si apprezzano, non vi è dolore alla palpazione dell'addome; il torace è negativo e non vi sono reperti cardiaci di rilievo; la tiroide è leggermente aumentata di volume ma non vi sono segni clinici d'anomalia funzionale; la PA è 140/85 e la frequenza cardiaca 68/min. All'anamnesi non emergono sintomi da disfunzione gonadica e l'esame clinico dell'apparato urogenitale è negativo. Viene prescritta una RMN della colonna e una densitometria ossea lombare e femorale.

La RMN risulta negativa, mentre la MOC dà una riduzione della massa ossea di -3,4 DS sulla colonna e di -2,6 DS sul collo del femore.

Dal momento però che il rilievo dell'osteoporosi in un maschio, oltretutto giovane, non è comune, il medico pensa senz'altro alla possibilità di una forma secondaria e, sulla base di questo sospetto, fa eseguire a Franco indagini, cosiddette di primo livello, che possano in qualche modo orientare la diagnosi (Tabella 1).

**Tabella 1. Indagini di I livello**

Emocromo:	nella norma	
Glicemia:	91,5 mg/dl	(vn 70 - 110)
Azotemia:	25,1 mg/dl	(vn 16 - 46)
Creatininemia:	0,7 mg/dl	(vn 0 - 1,2)
Albuminemia:	4,5 g/dl	(vn 3,5 - 5,2)
Proteine totali:	7,8 g/dl	(vn 6,4 - 8,3)
Protidogramma:	normale	
Acido urico:	4,7 mg/dl	(vn 3 - 7)
GOT:	20,6 U/l	(vn 10 - 46)
GPT:	22,8 U/l	(vn 10 - 44)
GGT:	25,4 U/l	(vn 11 - 50)
ALP totale:	87,8 U/l	(vn 55 - 130)
Bilirubina:	0,6 mg/dl	(vn 0,2 - 1)
Amilasi:	89,6 U/l	(vn 28 - 100)
Calcemia:	10 mg/dl	(vn 8,8 - 10,2)
Fosforemia:	3,4 mg/dl	(vn 2,6 - 4,5)
Sodio:	138,8 mEq/l	(vn 135 - 148)
Potassiemia:	4,3 mEq/l	(vn 3,6 - 4,9)
Magnesiemia:	2,0 mg/dl	(vn 1,7 - 2,6)
Esame urine:	nella norma	
Creatinina urinaria:	62,05 mg/dl	
Esame feci per sangue occulto e malassorbimento:	negativo	

Nonostante la negatività di tutti gli esami eseguiti, prima di concludere per una forma di osteoporosi idiopatica del maschio sono necessari ulteriori accertamenti come quelli illustrati in tabella 2.

**Tabella 2. Indagini di II livello**

PTH Intatto:	25,8 pg/ml	(vn 10 – 70)
25 (OH) D:	56 nmol/l	(vn 20 – 120)
Testosterone libero:	24,7 pg/ml	(vn 11 – 25)
FT3:	2,8 pg/ml	(vn 2,3 – 4,2)
FT4:	1,02 ng/ml	(vn 0,89 – 1,76)
TSH:	3,12 uU/ml	(vn 0,35 – 4,5)
Cortisolemia:	8,7 mg/dl	(vn 4,3 – 22,4)
Cortisolo urinario:	10,3 mg/dl	(vn 5,6 – 22)

A questo punto non si tratta senz'altro di una forma di osteoporosi secondaria, considerato anche che la frattura vertebrale interessa una vertebra da carico e che, fra i fattori di rischio, si può considerare rilevante la sedentarietà.

Si può quindi concludere per una forma di osteoporosi idiopatica del maschio. La presenza di una frattura vertebrale con elevatissimo rischio di ulteriori fratture impone un trattamento antirassorbitivo con un farmaco che si sia dimostrato efficace nel prevenire le fratture da fragilità. Nel maschio il farmaco di scelta è alendronato, in questo caso prescrivibile in regime di rimborsabilità.

## OSTEOMALACIA DA IPOFOSFOREMIA

G. D'Avola,\* S. Giannini

\*Responsabile Servizio Reumatologia  
e Osteoporosi AUSL 3 Catania

La Signora N.A. si presenta all'osservazione lamentando dolori scheletrici diffusi. La paziente ha 68 anni, pesa 83 kg per 164 cm d'altezza; all'anamnesi familiare non segnala nulla di patologico; all'anamnesi fisiologica denuncia una menopausa spontanea a 49 anni e uno scarso apporto di calcio con i cibi (approssimativamente 700 mg/die), mentre all'anamnesi patologica remota si evidenzia una pregressa ulcera duodenale e ipercolesterolemia.

La paziente denuncia da almeno due anni dolori scheletrici diffusi e da circa 15 mesi è comparsa una rachialgia (dorso-lombalgia), divenuta ingravescente, per la quale ha iniziato ad assumere FANS (al bisogno) con risposta insoddisfacente. I dolori scheletrici (non articolari) di-

vengono più marcati e interessano gambe e bacino. Non esegue alcuna indagine strumentale.

Circa 10 mesi prima, un dolore acutissimo alla regione inguino-cruale sinistra induce un'impotenza funzionale totale (non riesce a mettere il piede per terra). In seguito a questo episodio esegue d'urgenza una Rx del bacino il cui referto scritto è negativo (non sono disponibili i radiogrammi).

Dopo circa 3 settimane, e continuando l'assunzione di FANS, presenta una remissione quasi completa dei sintomi. Nell'agosto 2003 si ripresentano gli stessi sintomi (sempre a sinistra), con una più severa impotenza funzionale tanto da rendere necessario l'uso delle stampelle per un lungo periodo.

Esegue quindi:

Esami bioumorali: non noti

Rx del bacino, referto: nulla di patologico (radiogrammi non disponibili)

Densitometria ossea: *T-score* vertebrale: -2,07 DS; *T-score* femore: -1,78 DS

Inizia una terapia con clodronato e.v. 300 mg/die per 5 giorni, poi clodronato 100 mg i.m. ogni 15 giorni e calciotriolo 0,5 mcg/ die.

Nel novembre 2003 sono manifesti ancora gli stessi sintomi, ma alla regione inguinale destra.

La paziente viene sottoposta a Rx del rachide (referto: nulla di patologico) e Rx del bacino (referto: esiti di frattura ischio ileo pubica sx; frattura ischio ileo pubica dx) e ad esami ematochimici sia in terapia, sia in sospensione (nelle Tabelle 1 e 2 vengono riportati i risultati).

**Tabella 1. Esami bioumorali (in terapia)**

• Calcemia	9,2 mg%	(8,5-10,5)
• Fosforemia	2,4 mg%	(2,7-4,5)
• Creatininemia	0,9 mg%	(0,7-1,2)
• Paratormone	70 pg/ml	(10-60)
• 25-OH-D	25 ng/ml	(9-38)
• Calciuria 24 h	?	(80-250)
• Fosfaturia 24 h	?	(300-1100)

**Tabella 2. Esami in sospensione di terapia**

• Calcemia	9,9 mg%	(8,5-10,5)
• Fosforemia	1,6 mg%	(2,7-4,5)
• b-ALP	64 U/l	(<120)
• Paratormone	69 pg/ml	(10-60)
• 25-OH-D	13 ng/ml	(9-38)
• Calciuria 24 h	129 mg	(80-250)
• Fosfaturia 24 h	540 mg	(300-1100)
• TmPi*	1,7 mg/ml	(2,2-4,4)

\*Tubulare massima del fosfato: capacità del tubulo prossimale di riassorbire fosfato; serve a calcolare il rapporto ottimale fra fosforemia e fosfaturia (rapporto percentuale fra *clearance* fosfato fratto *clearance* creatinina)

**Discussione**

La lettura degli esami radiografici evidenzia linee di frattura perpendicolari all'osso con i bordi appena sclerotici e lineari (strie di Looser), indici patognomonic dell'osteomalacia; a questo si aggiunge, oltre alla sintomatologia legata alle fratture, la sintomatologia generale rappresentata da dolore diffuso a tutte le ossa.

Il trattamento con bisfosfonato, in questo caso, risulta errato in quanto riduce il *turnover* osseo e, quindi, peggiora la situazione perché la paziente mineralizza ancor meno. La diagnosi differenziale per risalire alla causa dell'osteomalacia è data dall'ipofosforemia (TmPi) che ci orienta a una diagnosi di osteomalacia ipofosforemica da tubulopatia prossimale da causa ignota.

**Indicazioni terapeutiche**

Terapia d'elezione per il trattamento di questa paziente osteomalacica da ipofosforemia è l'impiego di fosforo per via orale (Reducto Spezial 613 mg 1 c x 3, o in base alla fosforemia) e vitamina D.

## OSTEOPOROSI CONCLAMATA PRECEDUTA DA ALGODISTROFIA

E. Silveri

Clinica Reumatologica,  
Università Politecnica delle Marche

La Signora Assunta ha 59 anni. Sposata, a 21 anni ha avuto la prima di sei gravidanze, l'ultima a 33 anni, tutte condotte a termine. I figli sono stati allattati mediamente 10 mesi ciascuno. Ha avuto il menarca a 12 anni e i cicli mestruali sono stati sempre regolari. A 49 anni è andata in menopausa, procurandole solo modesti e transitori disturbi.

In passato ha sofferto di calcolosi della colecisti per la quale è stata sottoposta a colecistectomia all'età di 44 anni. In precedenza, a 22 anni, era stata sottoposta ad appendicectomia.

È portatrice di una malattia mammaria fibrocistica, perciò si sottopone con regolarità annuale a controlli senologici accurati.

La Signora Assunta lavora da sempre come casalinga. Trascorre l'intera giornata in casa. Esce una o due volte la settimana per andare a fare la spesa e per recarsi in chiesa. Beve circa un bicchiere di vino al giorno, non fuma, beve un caffè al giorno. Pesa 79 kg ed è alta 149 cm.

In seguito alla comparsa di dolore acuto, a carattere me-

canico, a livello del rachide lombo-sacrale si reca dal medico di Medicina Generale.

Le viene prescritta una radiografia del rachide lombare che rileva una "spondiloartrosi con riduzione di ampiezza di L4-L5 e L5-S1". Assume antinfiammatori non steroidei per due settimane, con scarso beneficio clinico.

Dopo un mese, per il persistere della lombalgia, esegue degli esami ematochimici di *routine* che risultano nella norma. Esegue quindi una scintigrafia ossea *total-body* che rileva una "intensissima iperfissazione a livello di L5, discreta iperfissazione a livello di L4". Viene eseguita anche una RM lombare che rileva la presenza di diffusa alterazione del segnale del corpo e di parte dell'arco posteriore di L4 nelle scansioni T2 pesate con aspetto come da "edema midollare in un quadro eteroplastico sostitutivo del normale contenuto midollare".

La paziente si rivolge in ambito oncologico. Viene sottoposta a biopsia ossea TC-guidata a livello di L4. L'esame istologico rileva un "tessuto osseo rimaneggiato, con modesta fibrosi degli spazi intertrabecolari, sparsi e modesti infiltrati linfo-plasmacellulari".

Viene eseguita una scintigrafia ossea trifasica con MDP-Tc99m, centrando il rivelatore a livello di L4. Al primo passaggio (fase perfusione) e in fase di *blood pool* precoce si evidenzia una debole aumentata vascolarizzazione a livello di L4. Nelle fasi tardive metaboliche si dimostra un accumulo patologico del radiofarmaco a livello di L4.

Viene posta diagnosi di algodistrofia in fase tardiva (circa tre mesi dall'esordio) e indicato il seguente schema terapeutico

- clodronato per via parenterale;
- antalgici e/o antinfiammatori non steroidei.

L'assenza di lesioni metastatiche tranquillizza la paziente. Il dolore lombare, a carattere meccanico, è ben controllato dall'associazione nimesulide/paracetamolo.

La Signora Assunta riprende l'attività lavorativa (casalinga), lasciandosi andare anche nel sollevare piccoli pesi da terra. Dopo un paio di mesi, il dolore lombare si riacutizza, tanto da impedire le comuni attività quotidiane, mentre si attenua durante il riposo a letto. Assume diversi antinfiammatori non steroidei, talvolta in associazione: nimesulide, piroxicam, diclofenac, con scarso beneficio clinico.

Il medico di Medicina Generale richiede una RM lombare che rivela la presenza di "modificazioni della morfologia come da collasso del corpo di L4" e una TC lombare che descrive la presenza di "un avvallamento del piatto epifisario superiore di L4 con irregolarità della spongiosa da riferire a crollo in corso di osteoporosi".

Si reca quindi in ambito specialistico dove viene eseguita una densitometria ossea a livello di colonna (L2-L4) e femore, che rileva un *T-score* di -2,3 e -3,0 DS, rispettivamente.

Le indagini mirate alla ricerca di una secondarietà dell'osteoporosi hanno rilevato una funzionalità epatica e renale, esame emocromocitometrico ed elettroforesi sieroproteica nella norma, funzionalità tiroidea nella norma, calcemia 9,8 mg/dl, calciuria 230 mg/24h, Vitamina D 45 pmol/l, PTH-intatto 68 pg/ml, anticorpi anti-gliadina e anti-endomisio assenti.

Si conclude per una diagnosi di osteoporosi conclamata (frattura di L4) preceduta da algodistrofia.

## *ALENDRONATO*

### *IL TRATTAMENTO BASATO SULL'EVIDENZA*

#### FATTORI CHE DETERMINANO IL RISCHIO DI FRATTURA

*S. Minisola*

Dipartimento di Scienze Cliniche,  
Università di Roma "La Sapienza"

La valutazione dei fattori di rischio per frattura è una strategia largamente utilizzata per selezionare i pazienti da inviare all'esame densitometrico.

I principali fattori di rischio per osteoporosi e le fratture in donne di razza bianca in post-menopausa suggeriti dalla *National Osteoporosis Foundation* sono:

- Anamnesi positiva per frattura occorsa dopo i 40 anni
- Anamnesi positiva per frattura da fragilità in familiari di primo grado
- Peso corporeo < 57,8 kg
- Attuale uso di sigarette
- Utilizzazione di steroidi per via orale da più di 3 mesi

Oltre a questi fattori di rischio addizionali sono stati riconosciuti nella:

- Ridotta capacità visiva
- Precoce carenza estrogenica (<45 anni)
- Demenza
- Cattivo stato di salute
- Recenti cadute
- Ridotto apporto di calcio
- Ridotta attività fisica
- Eccessivo consumo di alcol

Ai pazienti identificati mediante tale valutazione clinica viene consigliata la misurazione della densità minerale ossea (BMD): non risulterebbe infatti ragionevole, da un punto di vista del rapporto costo/beneficio, la misurazione indiscriminata della BMD.

Vi sono fattori i quali, indipendentemente dalla densità minerale ossea, aumentano il rischio di andare incontro a frattura; essi dovrebbero comunque essere

considerati nella valutazione clinica del malato. Tra questi possono essere annoverati l'età, le pregresse fratture, l'aumento del *turnover* scheletrico, l'utilizzazione di steroidi. È auspicabile che in un prossimo futuro sia possibile l'integrazione numerica di tutti o di buona parte dei fattori di rischio, analogamente a quanto avviene nel campo delle malattie cardiovascolari. È noto, infatti, che l'utilizzazione di questi fattori di rischio congiuntamente alla misurazione della densità minerale ossea è in grado di migliorare notevolmente la sensibilità predittiva, senza intaccarne la specificità.

In tale ottica, le decisioni terapeutiche non dovrebbero basarsi sulla sola misurazione della densità minerale, ma andrebbero integrate con le informazioni derivanti dalla stima dei fattori di rischio al fine di formulare una valutazione probabilistica di rischio di frattura.

#### TERAPIA DELL'OSTEOPOROSI UNA METANALISI

*O. Di Munno, A. Delle Sedie, M. Mazzantini*  
UO Reumatologia, Università di Pisa

L'osteoporosi (OP) è una malattia di cui è ancora basso il livello di consapevolezza: il 61% delle donne con frattura (Fx) vertebrale non riceve una prevenzione secondaria (Torgeson DJ, 1998) e solo il 4,3% delle donne ricoverate per Fx femorale è trattato con bisfosfonati (BF) alla dimissione (Kiebzak GM, 2002). Vi è invece evidenza scientifica di concreti risultati nella riduzione del rischio di Fx, specialmente con i BF.<sup>1</sup> Riportiamo qui i dati della letteratura.

##### *Calcio e vitamina D*

Il loro ruolo nella riduzione delle Fx è controverso. Una metanalisi su 15 studi, in cui 1806 donne sono state randomizzate a ricevere calcio (Ca) tramite dieta o supplementazione farmacologica per un periodo ≥1 anno, non ha evidenziato una significativa riduzione

del RR di Fx vertebrali e non.<sup>1</sup> Ca (1,2 g/die) più vitamina D (Vit. D) (800 UI/die) per 18 mesi, invece, hanno ridotto l'incidenza di Fx femorali (↓43%) e non vertebrali (↓32%) in 3270 donne istituzionalizzate (Chapuy MC, 1992). Vit. D 100.000 UI/4 mesi per 5 anni in 2686 soggetti di entrambi i sessi ha ridotto del 22% ogni prima Fx e del 33% ogni prima Fx femorale (Trivedi DP 2003). In un altro studio prospettico della durata di 18 anni in oltre 72.000 donne (Feskanich D, 2003) l'assunzione di Vit. D ≥12,5 µg/die riduceva del 37% il rischio di Fx femorali rispetto a un'assunzione <3,5 µg/die; nessuna efficacia è emersa per l'assunzione di Ca e latte.

#### *Terapia ormonale sostitutiva*

Due metanalisi di Torgerson, pubblicate nel 2001, hanno rilevato una riduzione del RR di Fx vertebrali (RR 0,67; IC 95% 0,45-0,98) e non (RR 0,73; IC 95% 0,56-0,94). Tale efficacia è stata confermata nello studio WHI,<sup>2</sup> in oltre 16.000 donne randomizzate a terapia ormonale sostitutiva (HRT) o placebo per 8 anni, ma interrotto dopo 5 per il rilievo di incremento di tumore al seno e di eventi gravi cardiovascolari. Questo dato ha provocato un'ampia discussione sul ruolo della HRT nella prevenzione delle Fx.

#### *Raloxifene*

Nello studio MORE, in cui 7705 donne con OP, di cui 2604 con Fx vertebrali, hanno ricevuto raloxifene (RLX) o placebo per 3 anni, RLX 60 e 120 mg/die ha ridotto il rischio di Fx vertebrali del 50 e 40% e nel sottogruppo con Fx del 30 e 50%, rispettivamente. Nessuna efficacia è emersa per le Fx non vertebrali e femorali. Un aspetto importante di RLX è la riduzione dell'incidenza di tumore al seno.

#### *Alendronato*

Alendronato (ALN) è il BF più utilizzato nell'OP, inclusa quella maschile e da glucocorticoidi. Nella metanalisi già citata<sup>1</sup> sono stati esaminati 9 studi di prevenzione e trattamento, su oltre 9000 donne: è stata evidenziata una riduzione significativa dell'incidenza di Fx vertebrali, con un RR di 0,52 (IC 95% 0,43-0,65). Analoga analisi relativa alle Fx non vertebrali (incluse le femorali) su oltre 3000 donne ha messo in evidenza un RR di 0,51 (IC 95% 0,38-0,69).

#### *Risedronato*

Risedronato (RIS) è, assieme ad ALN, il BF più utilizzato nell'OP, inclusa quella da glucocorticoidi. La metanalisi già citata<sup>1</sup> ha esaminato 5 studi di prevenzione e trattamento, su 2604 donne: l'incidenza di Fx verte-

brali è risultata significativamente ridotta con un RR di 0,64 (IC 95% 0,54-0,77). L'efficacia di RIS è stata valutata anche per le Fx non vertebrali: RIS è l'unico farmaco studiato (9331 pazienti) il cui obiettivo è la riduzione d'incidenza di Fx femorali. La stessa metanalisi<sup>1</sup> condotta su 13.000 donne sulle Fx non vertebrali (incluse le femorali) ha evidenziato un RR di 0,73 (IC 95% 0,61-0,87).

ALN e RIS sono oggi disponibili alla posologia rispettivamente di 70 e 35 mg in monosomministrazione settimanale e i primi risultati confermano un'efficacia sull'incremento della massa ossea sovrapponibile a quella della somministrazione giornaliera.

#### *Clodronato*

Clodronato (CLO) per via parenterale è molto utilizzato nel nostro Paese, con vari schemi posologici. I risultati a un anno di uno studio in cui CLO per via orale (800 mg/die) è stato confrontato con placebo in oltre 400 soggetti indicano una significativa riduzione delle Fx vertebrali, con un RR di 0,40 (IC 95% 0,16-1,00). Non disponiamo di dati per Fx non vertebrali.

#### *Zoledronato e neridronato*

Sono fra i più recenti BF utilizzati per via parenterale. Nel 2002 sono stati pubblicati i risultati di uno studio a 12 mesi,<sup>3</sup> in cui zoledronato (ZLN) a varie posologie è stato confrontato a placebo in 351 donne: è stato evidenziato un incremento significativo della BMD lombare e femorale, sovrapponibile per le varie posologie utilizzate.

Anche per neridronato (NER) sono stati pubblicati recentemente i risultati di uno studio<sup>4</sup> su 78 donne, in cui un'infusione di 50 mg ogni 2 mesi per 2 anni ha aumentato significativamente la BMD lombare e femorale.

#### *Paratormone*

Esiste una differente modalità d'azione del paratormone (PTH) fra somministrazione continua e intermittente: la prima stimola il riassorbimento osseo, la seconda ha un effetto anabolico con aumento della massa ossea. Nel *Fracture Prevention Trial*<sup>5</sup> 1637 donne con Fx vertebrali sono state randomizzate a placebo o paratormone (1-34) (hrPTH 1-34, teriparatide) 20 o 40 µg/die s.c. Lo studio, pianificato per 3 anni, è stato interrotto dopo 21 mesi per la comparsa di osteosarcoma in ratti, aspetto poi considerato irrilevante per l'uomo, tanto che la FDA ha approvato, nel novembre 2002, l'impiego del hrPTH. In tale studio teriparatide 20 µg o 40 µg/die ha ridotto l'incidenza di Fx vertebrali del 65-69% e quella delle Fx non vertebrali del 53-54%, rispettivamente.

**Bibliografia**

1. The Osteoporosis Methodology Group and the Osteoporosis Research Advisory Group. *Endocr Rev* 2002; 23: 496
2. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. *JAMA* 2002; 288: 321
3. Reid JR et al. *N Engl J Med* 2002; 346: 653
4. Braga V et al. *Bone* 2003; 33: 342
5. Neer RM et al. *N Engl J Med* 2001; 344: 1434

## NUOVE EVIDENZE CLINICHE DI ALENDRONATO NELL'OSTEOPOROSI POST-MENOPAUSALE

D. Gatti

Università di Verona,  
Riabilitazione Reumatologica, COC  
Valeggio sul Mincio

Dopo 10 anni dall'introduzione nel mercato farmaceutico alendronato rimane la molecola più utilizzata nella cura dell'osteoporosi. Il motivo principale è la sua comprovata efficacia in tutti i diversi tipi di osteoporosi: l'osteoporosi post-menopausale, quella cortisonica e quella maschile, caratteristica che al momento può vantare solo alendronato.

Ma essere efficaci in una malattia come l'osteoporosi cosa significa? In termini di medicina dell'evidenza il fattore fondamentale è la frattura: l'evento chiave nella storia naturale di questa malattia, la causa principale di morbilità, ospedalizzazione e addirittura, seppur in maniera indiretta, di aumento della mortalità. L'aver avuto una frattura rappresenta inoltre il principale fattore di rischio di ulteriori nuove fratture.

Il reale obiettivo della terapia per l'osteoporosi deve quindi essere la prevenzione dell'evento fratturativo.

Se consideriamo l'osteoporosi post-menopausale (e le terapie al momento disponibili) alendronato è una delle poche molecole che oltre ad assicurare significativi aumenti della BMD si sia dimostrato efficace nella prevenzione delle fratture vertebrali osteoporotiche. Il campo si restringe ulteriormente se andiamo ad analizzare i dati relativi all'incidenza di fratture non vertebrali: dove solo alendronato e risedronato sono in grado di abbatterne significativamente l'incidenza.

Il FIT (*Fracture Intervention Trial*) è stato il primo *trial* clinico disegnato in accordo con la medicina delle evidenze (controllato randomizzato su larga scala avente come *end point* l'effetto sulle fratture) e rappresenta tut-

tora il modello degli studi nell'ambito dell'osteoporosi. Le pazienti trattate con alendronato presentavano un incremento della BMD in tutti i siti analizzati ma soprattutto una riduzione di circa la metà dell'incidenza di fratture vertebrali e non vertebrali.

Oltre al FIT sono stati condotti numerosi altri studi con alendronato. La metanalisi di tutti questi *trial* ha evidenziato come il dato favorevole emerso dal FIT venga confermato dagli altri studi realizzati in popolazioni differenti.

Vari sono i fattori che intervengono nella patogenesi della frattura vertebrale. Alcuni di questi, come ad esempio la propensione alle cadute, sono del tutto estranei al tessuto scheletrico, mentre altri ne sono in stretto rapporto. Tra questi vi sono la densità ossea, il *turnover* osseo e la qualità dell'osso che, in maniera apparentemente indipendente, intervengono nel minare la resistenza dell'osso e costituiscono l'obiettivo intermedio della terapia medica.

È d'attualità il dibattito relativo alla possibile correlazione esistente tra riduzione del rischio di frattura e variazioni della densità ossea indotte dalla terapia con inibitori del riassorbimento osseo. Malgrado le giustificate incertezze sulla proporzionalità tra effetti sulla massa e riduzione del rischio di frattura appare comunque verosimile, in particolare quando parliamo di bisfosfonati, considerare la variazione densitometrica perlomeno un importante fattore predittivo.

Da questo punto di vista molto interessanti appaiono i dati di alendronato a 10 anni. La terapia continuativa con 10 mg/die anche dopo tanti anni appare in grado di assicurare continui aumenti di BMD. Da non sottovalutare inoltre l'effetto di terapie a dosi inferiori (5 mg/die) specie in prevenzione primaria, visti i non trascurabili aumenti di BMD ottenuti. Se consideriamo poi il gruppo di pazienti trattati solo per i primi 5 anni notiamo come la BMD sia rimasta successivamente del tutto invariata, fornendo un razionale per trattamenti di tipo ciclico o limitati nel tempo.

In conclusione, dopo 10 anni alendronato si dimostra un farmaco vincente, con un'efficacia persistente e con una potenza terapeutica che permette "aggiustamenti posologici" specie in prevenzione primaria.

## NUOVI BISFOSFONATI

### IBANDRONATO

M. Rossini

Centro Osteoporosi Università - ASL Verona

Ibandronato è tra i più potenti nuovi amino-bisfosfonati, capace di inibire il riassorbimento osseo a dosi *in vitro* circa 10 volte inferiori e, *in vivo*, 4 volte inferiori rispetto ad alendronato. Come per altri bisfosfonati è stato innanzitutto testato nel trattamento dell'ipercalcemia neoplastica e della patologia metastatica ossea, patologie nelle quali ha dimostrato la sua efficacia e utilità clinica, ottenendo così l'indicazione terapeutica specifica. In particolare, si è dimostrato efficace in maniera dose dipendente nel trattamento dell'ipercalcemia neoplastica, dove può determinare una percentuale di risposte in più dell'80% dei pazienti e nella prevenzione delle complicanze scheletriche in pazienti affette da cancro della mammella e metastasi ossee, dove riduce in maniera significativa anche il dolore e il ricorso ad analgesici, migliorando così la qualità di vita.

Nel trattamento dell'osteoporosi post-menopausale già nel 1996 anche per ibandronato veniva riportata la prevedibile capacità di incrementare la densità minerale ossea, sia a livello vertebrale che femorale, e di riportare il *turnover* osseo ai livelli pre-menopausali, con la posologia orale ottimale di 2,5 mg/die.<sup>1</sup> Tuttavia, grazie alla potente e prolungata soppressione del *turnover* osseo, ibandronato presentava grandi potenzialità nel trattamento dell'osteoporosi non solo in termini di efficacia ma anche di *compliance*. Considerati, infatti, come per gli altri bisfosfonati lo scarso assorbimento intestinale e i possibili effetti collaterali gastroenterici nei pazienti candidati, spesso anziani affetti da comorbilità e in politrattamento, risultava particolarmente interessante la possibile somministrazione per via iniettiva o a intervalli tra le somministrazioni, e.v. o per via orale, dell'ordine di settimane o mesi.

Nel 1997 venivano pubblicati i risultati di uno studio<sup>2</sup> *dose-finding* con l'uso di ibandronato e.v. somministrato ogni 3 mesi alle dosi di 0,5 mg, 1 mg oppure 2 mg: risultava evidente un effetto dose-dipendente, sia in termini densitometrici che di soppressione degli indici laboratoristici di *turnover* osseo. Incoraggiati da questi ri-

sultati si avviò uno studio su 2862 donne affette da osteoporosi post-menopausale già complicata, con l'obiettivo di dimostrare la capacità di ibandronato di ridurre l'incidenza di fratture vertebrali. Purtroppo si ritenne opportuno scegliere le dosi più basse di 0,5 o 1 mg, probabilmente nel timore di effetti collaterali da reazione di fase acuta, comune a tutti gli aminobisfosfonati somministrati e.v., specie nella prima occasione. Queste dosi si dimostrarono subottimali in quanto, nonostante un *trend* alla riduzione del rischio di nuove fratture vertebrali, non si raggiunse la significatività nell'analisi *intention-to-treat* neppure dopo 3 anni di trattamento. A giustificazione dei risultati insoddisfacenti va anche considerato che utilizzando un lungo intervallo di somministrazione, quale quello di 3 mesi, dosi inadeguate consentono una significativa ripresa del *turnover* osseo nelle settimane precedenti la successiva somministrazione.

Nel 2001 venivano pubblicati i risultati densitometrici e laboratoristici a 2 anni di uno studio<sup>3</sup> condotto con ibandronato per via orale al dosaggio continuativo di 2,5 mg/die e a quello intermittente di 20 mg/die alterni per 12 giorni ogni 3 mesi. Sia a livello vertebrale che femorale si osservarono significativi e sostanzialmente equivalenti incrementi densitometrici rispetto a placebo, con una riduzione superiore al 50% già nei primi mesi dei *marker* di riassorbimento osseo, ovviamente più costante con il dosaggio continuativo giornaliero. Nel 2002 venivano presentati i risultati preliminari in termini di effetti sul rischio di frattura di uno studio<sup>4</sup> condotto con questi dosaggi in 2946 donne affette da osteoporosi post-menopausale già complicata da almeno una frattura vertebrale. In entrambi i gruppi di trattamento si è osservata una riduzione significativa di oltre il 50%, rispetto a placebo, dell'incidenza di fratture vertebrali. Va sottolineato come si tratti della prima dimostrazione certa di un effetto antifratturativo ottenuta con la somministrazione intermittente di un bisfosfonato con un intervallo libero di 9 settimane. Nel sottogruppo di pazienti più gravi (T-score <-3) si è osservata una riduzione significativa anche dell'incidenza di fratture non vertebrali, più evidente per il gruppo trattato con la posologia giornaliera continuativa. Si stanno verificando posologie orali intermittenti più semplici: il dosaggio settimanale di 20 mg appare efficace e

non inferiore al dosaggio di 2,5 mg/die, sia nella prevenzione<sup>5</sup> che nel trattamento<sup>6</sup> dell'osteoporosi postmenopausale; sono in corso *non-inferiority-study* per valutare dosaggi di 100-150 mg mensili.

Per quanto riguarda la somministrazione e.v. intermittente di ibandronato è stato condotto un nuovo studio di fase II/III<sup>7</sup> che ha confermato la significativa superiorità del dosaggio trimestrale di 2 mg e.v. rispetto a 1 mg, sia in termini densitometrici che di soppressione del riassorbimento osseo. A una valutazione comparativa densitometrica, anche se arbitraria, il dosaggio di 2 mg e.v. ogni 3 mesi appare superiore a quanto ottenuto con la posologia continuativa o intermittente per via orale, ed equivalente a quello riportato con 10 mg/die di alendronato. Il prezzo da pagare in termini di effetti collaterali indesiderati da fase acuta è minimo: l'incidenza è stata del 17% al dosaggio di 2 mg, contro il 14% osservato nel gruppo trattato con 1 mg, a fronte di un 7% comunque riportato anche nel gruppo placebo. Con il dosaggio di 2 mg e.v. ogni 3 mesi sono stati recentemente riportati significativi incrementi densitometrici, l'attenuazione della sintomatologia dolorosa spinale e una progressiva riduzione del rischio di nuove fratture vertebrali in pazienti affetti da osteoporosi cortisonica.<sup>8</sup> Con l'uso di ibandronato e.v. sono in corso altri studi *dose-finding* (2 mg ogni 2 mesi; 3 mg ogni 3 mesi) che prevedono come controllo la posologia giornaliera per via orale di 2,5 mg.

Vi sono quindi i motivi per ritenere che il trattamento con ibandronato abbia grandi prospettive non solo di utilità, ma anche di applicabilità nella pratica clinica.

#### Bibliografia

1. Ravn P et al. The effect on bone mass and bone markers of different doses of ibandronate, a new bisphosphonate for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled dose-finding study. *Bone* 1996; 19: 527-33
2. Thièbaud D et al. Three monthly i.v. injections of ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Am J Med* 1997; 103: 298-307
3. Riis BJ et al. Ibandronate: a comparison of oral daily vs intermittent dosing in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1871-78
4. Delmas PD et al. Oral ibandronate significantly reduces fracture risk in postmenopausal osteoporosis when administered daily or with a unique drug-free interval: results from a pivotal phase III study. *Osteoporos Int* 2002; 13: S15
5. Tanko LB et al. Oral weekly ibandronate prevents bone loss in postmenopausal women. *J Intern Med* 2003; 254: 159-67
6. Cooper C et al. Efficacy and safety of oral weekly ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003: abstract ASBMR f339
7. Adami et al. Three-monthly 2 mg intravenous ibandronate bolus injections significantly increase bone mineral density in women

with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2002; 13 (Suppl1): S14

8. Ringe JD et al. Intermittent intravenous ibandronate injections reduce vertebral fracture risk in corticosteroid-induced osteoporosis: results from a long-term comparative study. *Osteoporos Int* 2003; 14: 801-07

## NERIDRONATO

S. Adami

Università di Verona, Riabilitazione Reumatologica, COC Valeggio sul Mincio

Neridronato è un bisfosfonato di seconda generazione, sviluppato in Italia da Abiogen (Pisa).

I bisfosfonati possono essere divisi in due gruppi. Al primo gruppo (bisfosfonati di prima generazione) appartengono etidronato e clodronato. Questi composti all'interno dell'osteoclasta interferiscono con la sintesi dell'ATP, dando origine a un composto non idrolizzabile. La cellula subisce un deficit funzionale per esaurimento energetico con conseguente morte per citotossicità.

Al secondo gruppo (bisfosfonati di seconda generazione come alendronato, pamidronato, risedronato e neridronato) appartengono composti con un gruppo azotato e definiti quindi aminobisfosfonati. Questi composti intervengono sulla via metabolica del mevalonato che porta alla formazione del colesterolo e, interferendo con la prenilazione di proteine del citoscheletro, inducono profonde modificazioni della morfologia cellulare e quindi l'apoptosi cellulare. Dal punto di vista della tollerabilità gli aminobisfosfonati per via endovenosa possono indurre (alla prima somministrazione) una tipica reazione di fase acuta caratterizzata da iperpiressia, mialgie, transitoria leucopenia, sintomatologia simil-influenzale autolimitata.

Le caratteristiche farmacodinamiche di neridronato sono sovrapponibili a quelle degli altri bisfosfonati, dall'analisi degli studi su varie malattie metaboliche ossee si può configurare un'attività anti-riassorbitiva di neridronato pari a quella di pamidronato.

Alcuni studi hanno documentato l'efficacia clinica di neridronato nel trattamento della malattia ossea di Paget. In particolare, uno studio multicentrico di fase 2/3 condotto in sei centri italiani che ha coinvolto 83 pazienti ha testato l'effetto di dosaggi differenti di neridronato per via infusiva (12,5 mg, 25 mg, 50 mg e 100 mg al giorno per due giorni consecutivi, per complessive dosi totali, quindi, di 25, 50, 100 e 200 mg rispettivamente) al fine di identificare la dose ideale. La dose

più elevata (100 mg per due giorni) è risultata la più efficace accompagnandosi con una remissione della malattia in più del 90% dei casi.

Con il patrocinio dell'Associazione Italiana Osteogenesi Imperfetta (As.It.O.I.) già da alcuni anni è in corso uno studio randomizzato e controllato sull'efficacia e sulla tollerabilità dell'infusione di neridronato in pazienti affetti da osteogenesi imperfetta (OI) di tipo I, III e IV. Nello studio sono stati arruolati pazienti di età superiore a 3 anni, in precedenza mai trattati con bisfosfonati e che abbiano firmato il consenso informato. Al momento sono coinvolti 209 pazienti. La gran parte dei pazienti rientra nella forma più lieve di tipo I, ma vi è un congruo numero di soggetti con forme di più severa di malattia. Il protocollo prevede la somministrazione endovena di neridronato (2 mg/kg di peso, fino a un massimo di 100 mg disciolti in 100 cc di fisiologica) ogni 3 mesi. L'analisi *ad interim* dei risultati di questo studio ha consentito la registrazione in Italia, nel 2002, di questo composto con l'indicazione osteogenesi imperfetta.

Lo studio è suddiviso in due braccia. Nel gruppo pediatrico (di età compresa tra 5 e 17 anni) si realizzano i maggiori incrementi di massa ossea con variazioni significative già dopo soli 6 mesi e che dopo due anni raggiungono il  $+52,8 \pm 26,6\%$  ( $p < 0,05$ ) e il  $+43,6 \pm 25,6\%$  ( $p < 0,05$ ), rispettivamente, a livello vertebrale e femorale. All'aumento della massa ossea corrisponde anche un significativo miglioramento in termini di *Z-score* (da  $-3,29 \pm 1,73$  a  $-1,94 \pm 1,78$  dopo 2 anni) che dimostra come le variazioni densitometriche non possano essere giustificate solo dal normale processo di accrescimento. Confrontando il numero di fratture verificatesi nel gruppo di controllo e nei 2 anni precedenti l'inizio del trattamento con quello registrato durante 2 anni di terapia, è stato documentato un calo significativo di circa il 50% dell'incidenza di fratture.

Per quanto riguarda il trattamento di soggetti adulti sono stati pubblicati i dati relativi a un gruppo di 46 soggetti (età media  $35 \pm 8$  anni; *range* 21-50 anni) che sono stati suddivisi in maniera randomizzata con un rapporto di 2 a 1 in 2 gruppi: un gruppo (31 pazienti) ha avviato subito il trattamento con neridronato, mentre il secondo gruppo di controllo (15 pazienti) solo dopo 1 anno di *follow-up* senza terapia. Dall'analisi dei risultati è emerso che nei pazienti che non hanno seguito alcun trattamento non si è verificata alcuna variazione significativa della densità ossea, mentre nei pazienti trattati la massa ossea è aumentata significativamente (rispetto sia al valore iniziale che al gruppo di controllo) del 3-4% in un anno di terapia, con una crescita che si è confermata anche nel secondo anno di trattamento. Per

quanto riguarda le fratture, l'incidenza durante la terapia (1/77 pazienti per anno) è stata sensibilmente inferiore rispetto a quella verificatasi nel gruppo di controllo e nei 2 anni prima del trattamento (18/199 pazienti per anno) con una riduzione ai limiti della significatività (RR: 0,14; IC 95%: 0,02-1,09).

Il trattamento con neridronato si è accompagnato, sia nei soggetti pediatrici che in quelli adulti, a un rilevante miglioramento dei dolori ossei e della mobilità generale senza che si siano verificati eventi avversi degni di nota.

In conclusione l'uso di neridronato nell'osteogenesi imperfetta consente un sostanziale miglioramento nell'evoluzione di questa rara malattia genetica, che al momento non può avvantaggiarsi di alcun'altra terapia medica.

Recente, infine, è la pubblicazione di uno studio pilota relativo al trattamento di pazienti con osteoporosi postmenopausale. Lo studio ha coinvolto 78 donne in menopausa con valori densitometrici compatibili con osteoporosi (*T-score*  $< -2,5$ ). Le pazienti sono state randomizzate per ricevere o neridronato (50 mg disciolti in 50 ml di fisiologica e infusi in almeno 10 minuti, ogni 2 mesi) e calcio (500 mg/die) e vitamina D (400 U/die), oppure solo la supplementazione con calcio e vitamina D. Le variazioni densitometriche registrate dopo 2 anni (densità della colonna lombare  $+7,8\%$ , densità del femore  $+5,8\%$ ) risultano simili a quelle riportate con dosaggi quotidiani di alendronato per via orale di 10-20 mg e apparentemente superiori a quelle ottenute con altri aminobisfosfonati somministrati per via infusiva. La semplicità e il basso costo rendono la terapia con neridronato estremamente interessante anche nel campo dell'osteoporosi. È necessario, tuttavia, uno studio di *dose-finding* per definire la dose ottimale.

## ZOLEDRONATO

R. Nuti, R. Valenti, G. Martini et al.  
Dipartimento di Medicina Interna, Scienze  
Endocrino-Metaboliche e Biochimica  
Università degli Studi di Siena

Attraverso la modificazione della molecola base dell'acido bisfosfonico è stato possibile, negli ultimi anni, sintetizzare un numero notevole di molecole appartenenti alla classe dei bisfosfonati. Queste molecole con potenza antirassorbitiva relativa progressivamente crescente, in base alle caratteristiche chimiche e alla po-

tenza relativa, sono state raggruppate nei bisfosfonati attualmente disponibili e, più precisamente, in bisfosfonati di I, II e III generazione. I bisfosfonati di I generazione comprendono l'acido etidronico e clodronico, dove il radicale laterale (R2) dell'atomo di carbonio è rappresentato rispettivamente da un radicale alchilico e da un semplice atomo di cloro, dotati di una debole attività antiassorbitiva. La II generazione di bisfosfonati, dotata di attività antiassorbitiva maggiore rispetto ai precedenti, è rappresentata da molecole nelle quali il radicale R2 è costituito da gruppi aminoalchilici. Tra questi si ricordano (oltre a ibandronato e a olpadronato, non ancora in commercio in Italia): alendronato, disponibile in formulazione orale per la terapia dell'osteoporosi post-menopausale; pamidronato, per la terapia delle osteolisi tumorali con ipercalcemia, delle ripetizioni ossee e del mieloma multiplo; neridronato, attualmente disponibile in Italia per la terapia dell'osteogenesi imperfetta. Gli ultimi nati, i bisfosfonati di III generazione, sono caratterizzati dalla sostituzione del radicale R2 con un gruppo contenente un anello aromatico. In Italia sono attualmente disponibili risedronato, per la terapia dell'osteoporosi e per il trattamento dell'osteodistrofia di Paget, e zoledronato, il bisfosfonato in commercio dotato di attività antiosteoclastica maggiore, con una potenza relativa rispetto al capostipite della classe, etidronato, di oltre  $10^4$  volte. Zoledronato nel trattamento delle ipercalcemie di natura neoplastica si è dimostrato in grado, in misura maggiore rispetto ad altri bisfosfonati, quali ad esempio pamidronato,<sup>1,2</sup> di ridurre l'incidenza di episodi ipercalcemici in pazienti affetti da osteolisi neoplastiche. In questi pazienti, i dati disponibili in letteratura dimostrano chiaramente che zoledronato è in grado non solo di normalizzare i valori di calcemia, ma anche di ridurre l'incidenza delle altre complicanze legate alle osteolisi tumorali, quali le fratture patologiche e la compressione midollare, e di diminuire la frequenza del ricorso alla radioterapia e alla chirurgia riparativa.<sup>3-7</sup> La potente attività antiassorbitiva ha suggerito comunque anche la possibilità di un utilizzo di zoledronato nella terapia di altre patologie caratterizzate da un aumento del *turnover* osseo, quali l'osteodistrofia pagetica, o comunque da un *imbalance* tra attività riassorbitiva e neoapposizione ossea, come l'osteoporosi post-menopausale.<sup>8</sup> Nella malattia ossea di Paget, l'infusione endovenosa di zoledronato al dosaggio di 4 mg ha dimostrato di indurre una pronta normalizzazione del *turnover* osseo, come dimostrato dalla rapida diminuzione di parametri di rimodellamento osseo quali l'isoenzima osseo della fosfatasi alcalina e del telopeptide C-terminale del collagene di tipo II<sup>9</sup> anche nei pazienti precedentemente

trattati senza successo con altri bisfosfonati.<sup>10</sup> Nell'osteoporosi post-menopausale, i dati disponibili in letteratura suggeriscono un'ottima efficacia di zoledronato somministrato per via endovenosa a dosaggio variabile da 0,25 a 1 mg ogni 3 mesi, 2 mg ogni 6 mesi e 4 mg in singola dose annuale, sia in termini di normalizzazione del *turnover* osseo (dimostrata dalla riduzione dei valori dei parametri di rimodellamento osseo, come l'isoenzima osseo della fosfatasi alcalina, l'osteocalcina e il telopeptide C-terminale del collagene di tipo I sierico e urinario), sia per quanto concerne l'incremento dei valori di densità ossea misurata sia a livello del rachide lombare che del femore prossimale,<sup>11</sup> in misura analoga a quanto dimostrato da altri bisfosfonati quali alendronato e risedronato.<sup>12-18</sup> Per quanto concerne la sicurezza della somministrazione e la comparsa di effetti collaterali in seguito alla somministrazione del farmaco, le valutazioni effettuate nel corso degli studi hanno messo in evidenza la possibile comparsa di effetti collaterali di tipo per lo più transitorio quali artro-mialgie, febbre, sindrome influenzale e nausea, che di solito regrediscono rapidamente dopo pochi giorni dalla somministrazione del farmaco. Per quanto riguarda la qualità dell'osso neo-apposto, l'analisi istologica effettuata sulle biopsie praticate sui pazienti trattati con zoledronato ha evidenziato significative differenze per quanto concerne i dati relativi al riassorbimento osseo senza evidenti alterazioni suggestive di osteomalacia.<sup>11</sup> Inoltre, alcuni studi effettuati su conigli trattati con zoledronato hanno dimostrato anche un possibile miglioramento della qualità dell'osso neo-apposto, in particolare per quanto concerne la resistenza al carico del tessuto osseo rigenerato.<sup>19</sup> Per quanto riguarda la tossicità renale, numerosi studi hanno dimostrato che questa è legata sia alla dose, sia al tempo d'infusione.<sup>7,20</sup>

#### Bibliografia

1. Major PP, Coleman RE. Zoledronic acid in the treatment of hypercalcemia of malignancy: results of the international clinical development program. *Semin Oncol* 2001; 28: 17
2. Major P, Lortholary A, Hon J et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001; 19: 558-67
3. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M et al. Long-Term efficacy and safety of Zoledronic Acid compared with Pamidronate Disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast cancer. *Cancer* 1997; 98(8): 1735-44
4. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial. The Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3150-57
5. Saad F, Gleason DM, Murray R et al. A randomized placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refrac-

- tory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1458-68
6. Rosen L, Gordon D, Tchekmedyian S et al. Zoledronic acid (Zol) significantly reduces skeletal-related events (SREs) in patients with bone metastases from solid tumors. Abstract J, Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21: 295a
  7. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a Phase III, double-blind. Comparative trial. *Cancer J* 2001; 7: 377-87
  8. Fleish H. Bisphosphonates: Mechanism of action and clinical use. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA, Eds. Principles of bone biology. San Diego, CA: Academic 1996; 1037-52
  9. Garnero P, Christgau S, Delmas PD. The bisphosphonate Zoledronate decreases type II collagen breakdown in patients with Paget's Disease of Bone. *Bone* 2001; 28: 461-64
  10. Chung G, Keen RW. Zoledronate treatment in active Paget's disease. *Ann Rheum Dis* 2002; 62: 275-76
  11. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P et al. Intravenous Zoledronic Acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2002; 346 (9): 653-61
  12. Harris ST, Watts NB, Genant HK et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal Osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 1344-52
  13. Ravn P, Clemmesen B, Riis BJ, Christiansen C. The effect on bone mass and bone markers of different doses of ibandronate: a new bisphosphonate for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled dose-finding study. *Bone* 1996; 19: 527-33
  14. Garnero P, Shih WCJ, Gineyts E, Karpf DB, Delmas PD. Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1693-1700
  15. Devogelaer JP, Broll H, Currea-Rotter R et al. Oral alendronate induces progressive increases in bone mass of the spine, hip, and total body over 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 1996; 18: 141-50
  16. Chesnut CH III, McClung MR, Ensrud KE et al. Alendronate treatment of the postmenopausal osteoporotic woman effect of multiple dosages on bone mass and bone remodeling. *Ann J Med* 1995; 99: 144-52
  17. Liberman UA, Weiss SR, Bröll J et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1437-43
  18. Reid IR, Wattie DJ, Evans MC et al. Continuous therapy with pamidronate, a potent bisphosphonate, in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1595-99
  19. Bilston LE, Little DG, Smith NC et al. Zoledronic Acid improves the mechanical properties of normal and healing bone. *Clinical Biomechanics* 2002; 17: 716-18,
  20. Markowitz GS, Fine PL, Stack JI et al. Toxic acute tubular necrosis following treatment with Zoledronate (Zometa). *Kidney International* 2003; 64: 281-89

## **NUOVE EVIDENZE CLINICHE DI CLODRONATO NELLE MALATTIE METABOLICHE DELL'OSSO DI VARIA ORIGINE**

### **CLODRONATO PER VIA PARENTERALE NELLA TERAPIA DELL'OSTEOPOROSI IN ETÀ GERIATRICA**

*M. Barbagallo, L. J. Dominguez, A. Ferlisi et al.*  
Cattedra di Geriatria  
Università degli Studi di Palermo

L'osteoporosi nel malato in età geriatrica è caratterizzata da un'elevata complessità clinica che viene amplificata dalle difficoltà dell'approccio terapeutico, dalla gravità delle complicanze in una categoria di pazienti (*frail elderly*) a elevato rischio di non autosufficienza. Importanti aspetti specifici da considerare nella terapia farmacologica nell'anziano sono la comorbilità, la *compliance* e il rischio di effetti collaterali. L'adesione del paziente senile al trattamento è fortemente influenzata dal regime terapeutico, dalla frequenza e dalla via di somministrazione. In particolare, sia l'intolleranza gastrica, sia gli effetti indesiderati aumentano la loro incidenza con l'avanzare dell'età. La terapia farmacologica dell'osteoporosi in questo paziente si deve porre come obiettivi, oltre al ripristino della massa ossea, la minimizzazione degli effetti indesiderati, un adeguato effetto analgesico e, non ultimo, un ridotto impatto economico su un paziente che spesso ha risorse limitate. I bisfosfonati sono efficaci antiassorbitivi, utili nel trattamento dell'osteoporosi nell'anziano; tuttavia, quando somministrati per via orale, possono dare effetti collaterali a livello gastrico. Clodronato i.m. è stato proposto come alternativa potenziale per il paziente con osteoporosi con controindicazioni o intolleranza al trattamento con bisfosfonati per via orale. Scopo del presente studio è stato quello di verificare l'efficacia della somministrazione intramuscolare intermittente di clodronato (100 mg i.m. ogni settimana od ogni due settimane) in associazione con calcio e vitamina D mediante la valutazione della BMD con metodica DEXA al basale e a 12 mesi, e la valutazione del dolore mediante scala analogica VAS. Sono state arruolate 203 donne di età superiore a 65 anni, con osteoporosi

diagnosticata secondo i canoni dell'OMS ( $T\text{-score} \leq -2,5$  DS alla colonna o all'anca). Le pazienti sono state suddivise in tre gruppi: gruppo A (n=65) trattato solo con calcio e vitamina D; gruppo B (n=70) trattato con 100 mg di clodronato i.m. ogni due settimane, più calcio e vitamina D; gruppo C (n=68) trattato con 100 mg di clodronato i.m. ogni settimana, più calcio e vitamina D. I risultati dello studio indicano che in entrambi i gruppi trattati con clodronato i.m. si sono notati significativi incrementi della BMD sia a livello della colonna lombare che in tutti i siti femorali ( $p < 0,01$  in entrambi i gruppi, in tutti i siti esplorati). Nessuna variazione significativa è stata invece notata nei pazienti trattati con calcio e vitamina D. I risultati di questo lavoro dimostrano che un trattamento intermittente con clodronato i.m., una volta la settimana od ogni due settimane è efficace e ben tollerato e produce significativi aumenti della BMD, sia a livello femorale, sia vertebrale, oltre a ridurre il dolore. La ridotta incidenza di eventi avversi a livello gastroenterico, la possibilità di disporre di una formulazione parenterale e il costo ridotto fanno di clodronato una molecola estremamente interessante per la prevenzione e il trattamento dell'osteoporosi senile.

### **EFFICACIA ANTALGICA ANTINFIAMMATORIA ANTIOSTEOPOROTICA E ANTIFRATTURATIVA DI CLODRONATO**

*B. Frediani*  
Responsabile Centro Osteoporosi e Diagnostica  
Strumentale Osteoarticolare  
Istituto di Reumatologia, Università di Siena

I bisfosfonati stanno espandendo le loro possibilità d'impiego non solo nel tradizionale ambito delle patologie del metabolismo osseo, ma anche nelle patologie osteoarticolari. In questo contesto clodronato (CLO) è certamente il bisfosfonato più versatile.

Nel morbo di Paget osseo, CLO determina una remissione nel 60% dei pazienti e una normalizzazione del *turnover* nel 30% dei casi. Gli altri bisfosfonati, seppur utilizzati nei *non-responder*, non fanno di meglio, dal momento che il fenomeno della non risposta è comune a tutti i bisfosfonati sia nel Paget che nell'osteoporosi. In oncologia CLO ha una dimostrata efficacia antalgica nelle metastasi ossee da carcinoma della mammella e della prostata e nel mieloma. CLO però potrebbe anche interferire nello sviluppo delle metastasi ossee da carcinoma prostatico, ma soprattutto da carcinoma mammario. In quest'ultimo caso, CLO sembra prevenire anche le metastasi viscerali. Già agli albori dell'utilizzo dei bisfosfonati CLO risultò efficace nell'animale nel prevenire l'osteoporosi da ovariectomia e da immobilizzazione, attraverso la riduzione del *turnover*, senza che fossero rilevate turbe della mineralizzazione (osteomalacia), come invece accadeva per l'utilizzo di etidronato. Nell'uomo vari autori confermarono questi dati favorevoli, ma si dovette attendere sino all'inizio degli anni Novanta per dimostrare l'efficacia di CLO nell'osteoporosi post-menopausale in termini di aumento della massa ossea. Inizialmente furono studiati schemi ciclici trimestrali simili a quelli di etidronato, in cui la terapia con CLO veniva fatta precedere da calcitriolo ad alte dosi, non tanto per prevenire l'osteomalacia, ma per tentare una terapia ADFR. Ben presto, però, fu dimostrato che la terapia continuativa con CLO dava maggiori risultati sulla BMD. L'avvento della formulazione intramuscolare da 100 mg riportò in auge in Italia la terapia discontinua e pulsatoria. Dimostrammo per primi la maggiore efficacia della somministrazione settimanale rispetto a quella quindicinale. Altre scuole dimostrarono che la somministrazione di uguali dosi totali di CLO in vena a intervalli di tre mesi sortiva risultati ben inferiori rispetto alla somministrazione settimanale i.m. o quotidiana per via orale.

Gli studi di questi ultimi anni hanno confermato che CLO:

- 1) risulta più efficace se utilizzato a dosi superiori o uguali a 100 mg a settimana, che corrispondono a 800 o più mg/die, dando per confermato da studi recenti che l'assorbimento per via orale è quasi del 2%;
  - 2) è estremamente efficace anche nelle osteoporosi secondarie (da trapianto, da cortisonici);
  - 3) risulta molto efficace nelle osteoporosi localizzate come quella dell'algodistrofia e quella periprotetica;
  - 4) può essere utilizzato nei *non-responder* ad altri bisfosfonati anche dell'ultima generazione;
  - 5) ha un notevole effetto antalgico nei fratturati.
- L'efficacia antiosteoprotica di un farmaco, però, si va-

luta anche e soprattutto per l'effetto sulla riduzione dell'incidenza di fratture. Prima nella somministrazione endovenosa, poi nella somministrazione orale (800 mg/die) è stata dimostrata un'efficacia in tal senso per somministrazioni protrattesi da uno a tre anni, ma sino a pochi mesi fa non esistevano dati sulla prevenzione delle fratture con la formulazione *leader* in Italia che è quella intramuscolare. Recentemente abbiamo pubblicato i risultati di uno studio che dimostra la prevenzione delle fratture vertebrali in pazienti artritici all'inizio della terapia cortisonica, trattati per 4 anni con 100 mg di CLO a settimana e calcio + Vit. D, rispetto a un gruppo di controllo trattato con solo calcio + Vit. D. Questo è l'unico studio che dimostra in modo diretto l'efficacia antifratturativa di una formulazione *once-a-week*. Abbiamo dimostrato in laboratorio che CLO previene l'apoptosi degli osteoblasti umani indotta da cortisonici e che CLO stimola la proliferazione degli osteoblasti umani, la produzione della fosfatasi alcalina e la formazione dei nuclei di cristallizzazione.

Se ancora resta aperta la problematica di un eventuale effetto diretto dei bisfosfonati sugli osteoblasti, in questi ultimi anni è stato meglio chiarito il meccanismo di azione dei bisfosfonati a livello degli osteoclasti. Gli aminobisfosfonati inducono l'apoptosi degli osteoclasti interferendo sul metabolismo dell'acido mevalonico, come fanno anche le statine. CLO, invece, determina la produzione di un analogo dell'ATP, che secondo alcuni avrebbe invece un rapido effetto tossico sull'osteoclasta. L'effetto tossico non consentirebbe l'invio di segnali positivi per l'attività osteoblastica. Quest'ipotesi non è dimostrata. Fleish sostiene che anche CLO determina l'apoptosi degli osteoclasti, seppur con un meccanismo diverso e ciò è confermato da dati di microscopia elettronica sugli osteoclasti, nonché dalla reversibilità dell'azione di CLO in caso di aggiunta di ATP in colture di osteoclasti trattati con CLO. L'analogo dell'ATP è anche responsabile dell'effetto antimacrogagico e antinfiammatorio di CLO che caratterizza il CLO più degli aminobisfosfonati. CLO determina sempre riduzione dell'IL1, IL6, TNE, ossido nitrico, metalloproteasi, mentre gli aminobisfosfonati danno, a tal riguardo, risultati contraddittori, se non addirittura incremento delle citochine della flogosi, che sembrano essere molto legati alla risposta soggettiva dei pazienti. Essi, infatti, in caso di somministrazione parenterale di aminobisfosfonati possono anche avere reazioni di fase acuta (febbre, artralgie, artrite, sierositi) sul piano clinico. L'effetto antinfiammatorio e antiartritico è più spiccato se CLO è somministrato in liposomi monostrato, sia per via sistemica che intrarticolare ed è presente per grandi dosi (100-200 mg i.a.) che per piccole dosi (qualche mg).

Già trent'anni fa fu rilevato come animali trattati con CLO presentavano un'integrità della cartilagine e un miglioramento della mineralizzazione dell'osso subcondrale, che contrastava con l'effetto nefasto di etidronato (osteomalacia e neovascolarizzazione subcondrale) e, in seguito, un effetto condroprotettivo è stato dimostrato in corso di artrite, mentre mancano dati nell'artrosi. È in corso uno studio multicentrico *dose-finding* (CLO 0,5-1-2 mg), che mette a confronto CLO intrarticolare con acido ialuronico.

Altre patologie in cui CLO risulterebbe efficace sono l'osteonecrosi asettica, la stenosi acquisita del canale midollare, la sindesmofitosi della spondilite, così come altre forme di ossificazione e di calcificazione.

L'efficacia nell'osteoporosi, l'effetto antalgico e antinfiammatorio, la praticità d'impiego, il basso costo e l'ottimo rapporto costo/beneficio (che, ad esempio, rende *cost effective* una terapia antifratturativa con CLO già a 55 anni, ossia 10 anni prima di una terapia con aminobisfosfonati) fanno del padre dei bisfosfonati una molecola ancora *leader*, che tra l'altro ha aperto la strada alla messa a punto di altri bisfosfonati che, come neridronato, vengono somministrati per via intramuscolare in modo pulsatorio con intervalli di somministrazione ancora più pratici e ancora più efficaci.

## TERAPIA CHIRURGICA DELLE FRATTURE VERTEBRALI

### ISTOMORFOMETRIA OSSEA

*L. Dalle Carbonare*

Dipartimento di Scienze mediche e chirurgiche.  
Clinica medica I AO e Università di Padova

L'istomorfometria o istologia quantitativa è l'analisi su sezioni istologiche dei parametri di riassorbimento, neoformazione e struttura dell'osso. È la sola metodica che permette una valutazione dinamica dell'attività di neoapposizione ossea. Inoltre, con la recente introduzione di nuovi metodi di misura e dell'ausilio del computer, è possibile anche valutare la microarchitettura ossea.

La biopsia ossea per istomorfometria viene impiegata soprattutto per escludere o confermare la diagnosi di osteomalacia. Inoltre trova impiego nella valutazione dei danni ossei legati a particolari trattamenti (ad esempio, anti-convulsivanti) o in corso di altre patologie più rare che colpiscono il metabolismo osseo (osteogenesi imperfetta, mastocitosi sistemica). La biopsia ossea per istomorfometria costituisce, inoltre, un importante ausilio diagnostico nei casi in cui il quadro clinico, gli esami di laboratorio e gli accertamenti strumentali non siano consensuali. Infine, questa metodica risulta fondamentale per valutare la tollerabilità e l'efficacia di un trattamento a livello del tessuto osseo e di approfondire e chiarire i meccanismi fisiopatologici alla base delle sue azioni farmacologiche. Il campione osseo su cui viene effettuato lo studio istomorfometrico è prelevato a livello della cresta iliaca in anestesia locale. Per poter effettuare la valutazione dinamica dei parametri di neoformazione, il prelievo deve essere preceduto dalla somministrazione al paziente, secondo un preciso schema, di tetraciclina, un antibiotico riconoscibile alla lettura in fluorescenza una volta incorporato nell'osso. Dopo specifica fissazione, il campione viene incluso in resina di metil-metacrilato senza decalcificazione. Utilizzando un microtomo, vengono allestite sezioni colorate in maniera specifica per la valutazione al microscopio. La biopsia ossea è generalmente sicura e ben tollerata, anche se in alcuni casi viene segnalato lieve malessere o dolore nella sede di prelievo che scompare entro 24-48 ore. La maggior complicanza è la formazione di un ematoma. È inoltre segnalato qualche raro caso di nevralgia transitoria, di osteomielite e di frattura della cresta iliaca. Va co-

munque sottolineato che, nel complesso, queste complicanze non superano l'1%.

### VERTEBROPLASTICA PERCUTANEA

*P. Carpeggiani*

UO Neuroradiologia, AO Pisa

La vertebroplastica percutanea è una procedura terapeutica minimamente invasiva per il trattamento degli schiacciamenti vertebrali secondari a varie patologie (angiomi, metastasi, mieloma, osteoporosi) che consiste nell'iniezione, sotto guida radioscopica, di un biomateriale genericamente definito "cemento", direttamente nel corpo della vertebra. È una procedura ben tollerata anche da pazienti in condizioni generali scadute, richiede un breve ricovero (due giorni), o può essere anche effettuata in *day surgery*. La corretta indicazione al trattamento è condizione indispensabile per ottenere un'elevata percentuale di buoni risultati e contenere le complicanze e la selezione dei pazienti dev'essere accurata ed effettuata sia clinicamente che radiologicamente, identificando il livello da trattare là dove la concordanza clinico-radiologica è significativa. Questo, sulla base anche delle possibili complicanze potenzialmente molto gravi (1-2% per le fratture osteoporotiche; 3-10% per la patologia neoplastica). Perfezionata per il trattamento degli angiomi vertebrali - dove l'intervento chirurgico decompressivo è il trattamento d'elezione, sebbene possa essere complicato da gravi emorragie e, pertanto, viene generalmente preceduto da un'embolizzazione per via arteriosa - la vertebroplastica può essere impiegata in associazione alla chirurgia. Con l'utilizzo complementare di "colla" o di alcol per il trattamento della componente angiomatosa epidurale, si può ottenere un trattamento completo e definitivo anche in tali casi. Altre patologie in cui la vertebroplastica trova impiego sono l'osteoporosi, dove può ottenere un'immediata stabilizzazione e una significativa riduzione del dolore nel 70-90% dei casi, e le patologie neoplastiche. In pazienti con metastasi e selezionati tale metodica, infatti, permette di ottenere un controllo del dolore e la stabilizzazione vertebrale nel 70% dei casi; inoltre, il suo impiego è compatibile con tutte le altre modalità di trattamento ampliando così le opportunità terapeutiche applicabili.

## *DIAGNOSTICA STRUMENTALE E BIOUMORALE PROBLEMATICHE REGIONALI*

### I LIVELLI ESSENZIALI DI ASSISTENZA

*E. Cacace*

Reumatologia I, Policlinico Universitario, Cagliari

Per livelli essenziali di assistenza (LEA) s'intendono quelle prestazioni assistenziali garantite dal SSN, definite "essenziali" in quanto accettabili sul piano sociale nonché tecnicamente appropriate ed efficaci, perché fondate su prove di evidenza ed erogate nei modi economicamente più efficienti.

I LEA rispondono all'obiettivo di definire le condizioni di equità nell'accesso ai servizi da parte dei cittadini, a parità di necessità. Si tratta di un obiettivo tecnicamente molto complesso in quanto deve conciliare diversi fattori spesso in contrasto fra loro, come l'aumento (quantitativo e qualitativo) della domanda e il contenimento della spesa sanitaria, il mantenimento di possibilità d'accesso dei cittadini e il miglioramento della qualità dell'assistenza. Nell'attuale scenario politico-istituzionale si sta realizzando un vero decentramento dei poteri dallo Stato alle Regioni; come si legge nel Piano Sanitario Nazionale, "è competenza esclusiva dello Stato la determinazione dei livelli essenziali delle prestazioni concernenti i diritti civili e sociali che devono essere garantiti su tutto il territorio nazionale". In pratica, lo Stato formula i principi fondamentali ma non interviene su come questi saranno attuati, perché competenza delle Regioni. Mentre prima lo Stato organizzava e gestiva i servizi sanitari, ora tali attività sono appannaggio delle Regioni; in realtà lo Stato si impegna a garantire l'equità di tali servizi su tutto il territorio nazionale.

L'accordo dell'8 agosto 2001 sancito tra Stato e Regioni prevedeva l'individuazione, da parte della Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano, entro il 30-11-2001 dei LEA. La suddetta Conferenza ha approvato, nella seduta del 22-11-2001, il documento che è stato successivamente definito nel DPCM, firmato dal Presidente del Consiglio dei Ministri il 29 novembre 2001 e pubblicato nella Gazzetta Ufficiale l'8 febbraio 2002.

Negli allegati al DPCM del 29 novembre 2001 vi sono diverse novità: per alcune prestazioni viene esclusa la

rimborsabilità da parte del servizio sanitario regionale, mentre per altre è ammessa la rimborsabilità solo in alcune condizioni cliniche. Per queste ultime le diverse Giunte Regionali avrebbero dovuto successivamente individuare i criteri di erogazione.

Fra l'elenco delle prestazioni parzialmente escluse dai LEA, in quanto erogabili limitatamente alle condizioni per le quali vi sono evidenze di efficacia clinica, vi è la densitometria ossea o mineralometria ossea computerizzata (MOC).

Come noto, la diagnosi di osteoporosi si basa sulla valutazione della massa ossea mediante l'indagine densitometrica; esistono varie metodiche per lo studio della densità ossea: attualmente la metodica di riferimento è quella a raggi X a doppia energia (DXA).

Come per tutte le indagini diagnostiche, la densitometria ossea è un esame che va eseguito solo se il risultato ha implicazioni terapeutiche o comunque se il trattamento che si instaura, in seguito al risultato dell'indagine, può modificare il decorso della malattia: nel caso specifico, ridurre il rischio di fratture.

Secondo la Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro (SIOMMMS) la densitometria ossea è consigliata solo su base individuale, in considerazione dell'età e della presenza dei seguenti fattori di rischio come indicato dalle stesse Linee guida SIOMMMS 2002:

1. Menopausa precoce (<45 anni)
2. In previsione di prolungati (>3 mesi) trattamenti corticosteroidi (>5 mg di equivalente prednisonico/die)
3. Donne in post-menopausa con anamnesi familiare positiva per fratture non dovute a traumi efficienti e verificatesi prima dei 75 anni di età
4. Donne in post-menopausa con ridotto peso corporeo (<57 kg) o indice di massa corporea (BMI) <19
5. Progresso riscontro di osteoporosi
6. Condizioni associate a osteoporosi (malattie endocrine, ematologiche, dell'apparato gastroenterico, reumatiche, renali, ecc)
7. Precedenti fratture non dovute a traumi efficienti
8. Donne di età >65 anni, in menopausa da almeno 10 anni

Sempre secondo le Linee guida SIOMMMS 2002, un

eventuale controllo densitometrico risulta essere giustificato solo dopo un intervallo superiore a 12 mesi.

Quattordici Regioni più la Provincia autonoma di Trento hanno deliberato in merito ai LEA individuando le specifiche condizioni cliniche che determinano l'ammissibilità della densitometria ossea.

Per quanto riguarda le indicazioni relative alla menopausa con fattori di rischio :

- a) otto Regioni non specificano la durata minima dell'amenorrea, mentre le altre indicano in 6 mesi il tempo necessario per poter accedere alla densitometria;
- b) la familiarità per fratture è considerata un fattore di rischio che permette di accedere all'esame per la maggior parte delle Regioni; la Valle d'Aosta e l'Umbria specificano: familiarità materna per fratture del femore;
- c) il fattore di rischio "menopausa precoce" è accettato da tutte le Regioni, ma per sei di queste è necessario non assumere HRT per poter accedere alla densitometria;
- d) le patologie da malassorbimento e i disturbi alimentari sono indicati dalla maggioranza delle Regioni come fattore di rischio;
- e) il fumo, l'assunzione di alcolici e l'immobilizzazione prolungata sono indicati quali validi fattori che consentono l'accesso alla densitometria in circa un terzo delle delibere regionali.

Per quanto riguarda l'indicazione "altre indicazioni":

- a) cinque Regioni indicano per le donne un'età >65 anni come fattore di rischio che, quindi, consente l'esecuzione dell'esame, mentre la Campania indica non solo le donne ma anche i maschi, e per entrambi l'età di riferimento è quella <70 anni;
- b) altra indicazione è considerata l'osteoporosi secondaria. Tale condizione patologica è accettata da tutte le Regioni per entrambi i sessi, tranne per la Campania che approva l'esecuzione della densitometria solo per il sesso maschile.

In merito ai farmaci, cinque Regioni (Valle d'Aosta, Emilia Romagna, Liguria, Puglia e Sicilia) segnalano le terapie osteopenizzanti considerate un'indicazione alla densitometria: (cortisonici, eparina, tiroxina, GnRH, anti-epilettici, farmaci anti-virali, ecc).

Per quanto riguarda la terapia corticosteroidica, le Linee guida SIOMMMS 2002 indicano tra le varie condizioni cliniche per l'esecuzione della densitometria un trattamento con corticosteroidi a un dosaggio >5 mg di equivalente prednisonico/die per un periodo di tempo superiore a 3 mesi.

I corticosteroidi, farmaci che hanno quindi un potenziale effetto osteopenizzanti sono utilizzati con estrema frequenza per tempi lunghi e a dosaggi variabili in diverse patologie infiammatorie, specie autoimmuni. Su questo aspetto quasi tutte le Regioni, tranne Campania e Calabria, collocano i cortisonici fra i fattori di rischio e quindi motivo di indicazione alla densitometria, seppur con notevoli variazioni tra le varie Regioni per quanto riguarda posologia e durata del trattamento.

A tal proposito emerge il dato riguardante la Regione Lazio che considera la terapia corticosteroidica come fattore di rischio solo dopo un trattamento che dura da anni.

In conclusione, le condizioni individuate dal maggior numero di Regioni sono:

- Donne in post-menopausa con importanti fattori di rischio
- Donne in menopausa precoce o chirurgica
- Donne e uomini in trattamento prolungato con alcuni farmaci
- Donne e uomini in presenza di condizioni patologiche associate a osteoporosi.

Nell'ambito della Segreteria della Conferenza Stato-Regioni è stato istituito il "Tavolo di monitoraggio e verifica sui Livelli Essenziali di Assistenza" effettivamente erogati con il compito di analizzare i volumi di spesa, le modalità di accesso ai servizi da parte dell'utenza, le liste di attesa, ecc.

Il "Tavolo di monitoraggio e verifica sui LEA" ha rilevato una sostanziale condivisione da parte della maggioranza delle Regioni sui criteri di erogabilità della densitometria ossea e, per individuare un set minimo comune di indicazioni cliniche, ha inviato per competenza (aprile 2003) tale problematica al "Tavolo di manutenzione dei LEA".

È stata istituita infatti una Commissione (Tavolo di "manutenzione" dei LEA) con compiti di: *Valutare, nel tempo, i fattori scientifici, tecnologici ed economici che motivano il mantenimento, l'inclusione o l'esclusione delle prestazioni dai LEA, tenendo conto del progresso scientifico e tecnologico e delle evidenze scientifiche di un significativo beneficio in termini di salute.*

L'auspicio è che la patologia osteoporotica abbia una sua precisa collocazione nell'ambito dei LEA sia per quanto riguarda la diagnosi che la terapia.

Per diminuire il costo sociale, sociosanitario ed economico dell'osteoporosi è, infatti, essenziale la prevenzione (con misure sia farmacologiche che non) per impedire il suo sviluppo e la terapia per le persone già osteoporotiche, ad alto rischio di prima o ulteriore frattura ossea.

## DIAGNOSTICA STRUMENTALE E BIOUMORALE PROBLEMATICHE REGIONALI PARAMETRI BIOUMORALI

L. Di Matteo\* con la collaborazione di R. Zicoella,  
A. Verrocchio, I. Grasso, L. Di Battista  
\*Direttore UO Reumatologia – ASL PE  
Presidio Ospedaliero

Il dibattito sulla fisiopatologia dell'osso e sul determinismo dell'evento fratturativo nella storia naturale dell'osteoporosi analizza attualmente il ruolo di tre fattori ritenuti decisivi: la massa ossea, la qualità dell'osso, il *turnover* osseo.

I marcatori bioumorali riflettono la dinamica biologica del rimodellamento osseo, il cosiddetto *turnover* osseo; pertanto essi vanno validati quali elementi predittivi sia del rischio fratturativo connesso alla fragilità ossea e all'elevato *turnover*, sia dell'efficacia dei trattamenti anti-riassorbitivi, che deprimono il *turnover*, sia ulteriori elementi decisionali circa le strategie terapeutiche nei pazienti nei quali la valutazione della massa ossea, da sola, non costituisca fattore decisionale assoluto (fascia dell'osteopenia marcata).

Ma, allo stato, "pesanti" sono le riserve sull'utilizzo nella pratica clinica dei marcatori: i marcatori di riassorbimento (N-telopeptide; C-telopeptide) e di neoformazione (fosfatasi alcalina, osteocalcina, PINP e PICP), pur sensibili e concordanti, sono sprovvisti di assoluta specificità, presentano elevata variabilità e pertanto non hanno valenza fisiopatologica e clinica definitiva. Ne consegue che l'uso dei marcatori è ancora sostanzialmente confinato alla ricerca e agli studi clinici e non è estensibile alla *routine* della pratica clinica.

Una prima domanda si pone in via pregiudiziale è: quali caratteri deve possedere un parametro biochimico o bioumorale per assurgere al ruolo di *marker* e, di conseguenza, i parametri bioumorali dell'osso possono essere definiti *marker*?

Un parametro biochimico, testato in laboratorio, per essere definito *marker* deve riflettere l'andamento di un processo biologico al punto tale da :

a) dare informazioni specifiche su di un solo tessuto o evento biologico, come la troponina e la mioglobina per l'infarto, la creatinina per la funzione renale, ecc. I parametri bioumorali utilizzati nello studio del *turnover* non individuano prodotti biochimici di derivazione solo ossea, ma anche di altri tessuti come

- legamenti, cute ecc. Ciò limita di fatto la loro specificità;
- b) dare, da solo, informazioni certe a proposito di un processo metabolico (come la glicemia per il metabolismo degli zuccheri, il colesterolo LDL per l'aterogenesi). Nell'ambito del metabolismo dell'osso un parametro bioumorale, da solo, non è in grado di definire il profilo osteometabolico completo del singolo soggetto;
- c.) poter essere usato per la diagnosi di malattia. Nella malattia osteoporotica è noto che i parametri bioumorali risultano nella norma (altrimenti altre patologie devono essere prese in considerazione nella diagnosi differenziale) e, perciò, essi non possono essere mai diagnostici;
- d) essere riproducibile ( $CV\% = \text{media} \times 100\%$ ) nell'individuo e in laboratorio. I parametri bioumorali del metabolismo osseo, nonostante le tecniche di laboratorio si siano sempre più affinate, presentano notevoli variazioni nell'individuo, circadiane e stagionali, e interindividuali, tali da renderli suscettibili di ridotta aderenza e riproducibilità;
- e) essere evidente, da studi controllati, che il parametro è utile in quanto può essere predittivo di una malattia o delle sue complicanze (frattura) e/o della sua evoluzione (variazione della resistenza ossea). Circa questa prerogativa, i parametri bioumorali si dimostrano adeguati e affidabili;
- f) poter essere usato per il monitoraggio della malattia e del suo trattamento. Su questi due aspetti i parametri bioumorali si dimostrano altrettanto utili ed efficaci .

La risposta alla domanda posta, e svolta in sei punti, è che a tutt'oggi i parametri bioumorali non sono *marker* assoluti, e l'aggettivazione "cosiddetti *marker*" non appare del tutto riduttiva e impropria.

La seconda questione (che scaturisce dalla prima) riguarda i limiti dell'uso dei marcatori nella pratica clinica. Tali limiti sono giustamente posti dal fatto che il *range* di variabilità del *turnover* osseo è molto ampio e che ampia è la sovrapposizione tra la popolazione sana e quella malata. In condizioni fisiologiche il ritmo circadiano ne prevede abitualmente livelli elevati nella notte e relativamente bassi nel pomeriggio. L'ordine di variazione è del 15-20% per OC e PICP, di oltre il 50% per le piridinoline. Le variazioni dipendono dall'età del soggetto: nell'accrescimento l'aumento dei valori è di 5-10 volte; nelle femmine in post-menopausa è di 1-2 volte; negli anziani i livelli dei marcatori sono pure elevati, ma meno nei maschi.

L'interferenza della dieta è decisiva sui livelli di OC. La presenza di malattie concomitanti condiziona i livelli dei marcatori: le malattie cutanee dell'HOP; le patologie delle cartilagini delle piridinoline; l'acromegalia del NTX; l'insufficienza renale ed epatica di quasi tutti. Essi aumentano in caso di fratture (fino a oltre 6 mesi), di allettamento (soprattutto i *marker* di riassorbimento) si riducono in caso di esercizio fisico.

Alcune variabili sono fattori non modificabili come età, sesso, stato menopausale, malattie, farmaci, recente frattura; altri controllabili come il ritmo circadiano, le mestruazioni, l'esercizio fisico, gli effetti della dieta.

La domanda conseguente è se è possibile organizzare strategie operative per minimizzare la variabilità dei marcatori.

Per realizzare tale obiettivo sarebbe auspicabile che ogni laboratorio stabilisse dei propri parametri di riferimento, utilizzasse parametri differenti per l'infanzia, uomini, donne in pre- e post-menopausa, standardizzasse i tempi e le condizioni di raccolta dei preparati (sangue, urine ecc.).

Un'ulteriore questione è: come impiegare i marcatori nella diagnosi, prognosi e terapia dell'osteoporosi. La risposta può essere articolata in tre punti:

a) l'impiego dei marcatori nella diagnosi dell'osteoporosi è improprio. La mineralometria con la metodica DXA rappresenta il *gold standard* e ciò è condiviso unanimemente.

Se è vero che i marcatori basali sono usualmente più elevati nei pazienti con osteoporosi rispetto ai controlli normali e la BMD è molto spesso inversamente correlata con i livelli dei marcatori, le sostanziali sovrapposizioni tra soggetti normali e osteoporotici limitano fortemente il potere diagnostico dei marcatori.

b) Attualmente la BMD rappresenta un fattore predittivo assoluto del rischio di frattura, (anche se la BMD non è in grado di indicare l'entità della perdita di massa ossea). Alcuni studi – "studio EPIDOS", "studio Rotterdam" – dimostrano che anche i marcatori possono essere utilizzati per predire l'entità della futura perdita di massa ossea e, insieme alla BMD, predire meglio il rischio di frattura. Questi dati, però, se sono validati negli studi clinici su ampie casistiche, restano scarsamente applicabili al singolo individuo.

c) I marcatori riflettono la risposta del *turnover* e della massa ossea alla terapia antiassorbitiva: marcatori bassi correlano bene con una piccola perdita di massa ossea; marcatori elevati correlano con rapida perdita di massa ossea (senza trattamento); il trattamen-

to induce un significativo decremento dei marcatori di riassorbimento (3 mesi) e di neoformazione (6 mesi); la riduzione dei marcatori dopo la terapia correla con il miglioramento della BMD.

Quanto detto propone alcune evidenze e raccomandazioni nella pratica clinica: la BMD resta il fondamento della diagnosi e del monitoraggio della terapia; ma la BMD effettuata ogni 6-12 mesi non è in grado di evidenziare precocemente fallimenti del trattamento; i marcatori, prima ancora della BMD, sono indicativi di una responsività al trattamento (e ne incrementano la *compliance*).

Per effetto delle problematiche espone nei tre punti, l'uso dei marcatori nella pratica clinica è ancora ampiamente oggetto di perplessità e a tutt'oggi la maggior parte dei clinici non usano sistematicamente questi test.

Un'altra questione è se è proponibile l'uso nella pratica clinica di un solo marcatore ed, eventualmente, qual è più adatto a cogliere la dinamica del rimodellamento osseo.

Premesso che sul piano concettuale l'uso di un solo marcatore nello studio dell'osteoporosi non è accettabile, di fatto, questa opportunità va affrontata e verificata per la pratica clinica.

Piridinoline e desossipiridinoline sono tra loro correlate; NTX e CTX sono anch'essi tra di loro ben correlati, ma piridinoline e telopeptidi non sono tra loro ben correlati. Nei dosaggi della Pyr e DPP vengono comprese quote di legami crociati provenienti da altri tessuti diversi dall'osso; i telopeptidi appaiono più specifici; il dosaggio sierico del CTX mostra una risposta alla terapia antiassorbitiva comparabile a quella del dosaggio urinario; il dosaggio sierico del NTX appare meno sensibile di quello urinario; ciò suggerisce che non tutte le molecole dosate nel saggio NTX sul siero derivano dal metabolismo osseo; il saggio CTX è specifico per i frammenti del telopeptide C contenenti un legame  $\beta$ -aspartato; tale frammento è presente solo nella matrice ossea.

Quanto detto garantisce che vengano dosati del saggio CTX solo i frammenti di collagene derivati dalla degradazione del collagene osseo maturo e sembrano assicurare a questo marcatore la capacità di riflettere meglio degli altri il processo di riassorbimento osseo.

Tuttavia, variazioni dell'ordine del 20% sia delle piridinoline che del CTX in ciascun individuo, per esempio a seconda della stagione estiva o invernale, tendono già a minare la validità assoluta attribuita al CTX.

Nuovi marcatori, di formazione, come il PINP, meritano inoltre una loro verifica quando si introdurranno

no nella pratica clinica farmaci stimolanti la formazione ossea, come il PTH, e marcatori come la fosfatasi alcalina e quella ossea in particolare, si proporranno quali validi *marker* proprio nei trattamenti osteoformativi.

L'esistenza presumibile di un'estrema difformità circa l'utilizzo dei marcatori ha indotto il GIBIS a progettare una ricognizione della problematica nelle singole realtà regionali sia a scopo conoscitivo che propositivo.

Da una prima superficiale analisi dei dati raccolti dai Referenti Regionali si possono sottolineare alcuni punti:

- in alcune Regioni osteocalcina e fosfatasi alcalina sono gli unici marcatori testati routinariamente;
- in alcune regioni viene ancora utilizzata l'idrossiprolinuria;
- molte Regioni sono già attivate per il dosaggio di NTX e CTX;
- le piridinoline sono utilizzate più diffusamente;
- P1CP e PINP non sono a tutt'oggi impiegati nella routine;
- i costi dello stesso esame variano da Regione a Regione.

Queste valutazioni non sono che superficiali e incomplete, perché l'opera di ricognizione dei dati regionali è di fatto appena avviata.

Ci si può chiedere se questa difformità regionale circa l'impiego dei marcatori possa essere condizionata dai costi elevati degli esami di laboratorio che testano i marcatori.

L'esecuzione per un singolo paziente, di calcemia, fosforemia, calciuria e fosfaturia ha un costo medio di 8,28 euro. Il costo per la ASL è di circa sei volte (51,64 euro). L'esecuzione di fosfatasi alcalina ossea, osteocalcina, NTX, CTX, DPD, idrossiprolinuria ha un costo medio di 100,13 euro (il costo per la ASL è mediamente il doppio 200,00 euro). L'esecuzione di una MOC DXA (collo femore e colonna lombare) è di 36 euro per il paziente e di 63,00 euro per la ASL.

Un paziente osteoporotico che esegua correttamente al tempo 0 una MOC (36,00 euro) e testi due marcatori, fosfatasi alcalina ossea e CTX (28,13 euro), spende per la valutazione di base della sua malattia e della eventuale terapia 64,13 euro.

Se utilizza gli stessi marcatori a 3-6 mesi, per valutare l'efficacia del trattamento, aggiunge un costo di altri 28,13 euro e raggiunge un costo complessivo, per i marcatori di 56,62 euro + 36 euro della prima MOC = t0, 92,62 euro.

Se ripete una MOC a due anni aggiunge un costo di 36,00 euro per un totale di 128,62 euro in due anni, il che comporta un costo di circa 5,00 euro al mese!

Un soggetto che fumi 20 sigarette al giorno spende 3,00 euro/die, cioè 90,00 euro al mese, 2160,00 euro in due anni: un soggetto osteoporotico che monitorizzi adeguatamente la sua malattia spende (2 MOC + 2 volte i marcatori) 128,00 euro in due anni; 960,00 euro è il costo della terapia sempre in due anni, per un totale di 1088,00 euro, la metà esatta di quanto spende il soggetto fumatore!

La risposta alla domanda è che il costo dell'esecuzione dei due marcatori, 2 volte in due anni (56,62 euro per il paziente e 123,00 euro per la ASL) non sembra incidere in maniera decisiva sui costi socioeconomici.

#### Bibliografia essenziale

- Bettica P, Masino M, Cucinotta E et al. Comparison of the clinical performances of the immunoenzymatic assays for N-terminal and C-terminal type I collagen telopeptides and the HPLC assay for pyridinium crosslinks. *Eur J Chem Clin Biochem* 1997; 35: 63-8
- Bianchi G, Pedrazzoni M. La diagnosi strumentale e di laboratorio in "Aggiornamenti in tema di osteoporosi", ed. M. Passeri 2001, 67-90
- D'Amelio P, Isaia G. Il laboratorio e i markers. In: Le malattie del metabolismo minerale. Centro Scientifico Editore: Torino, 2000; pp31-41
- Delmas PD. Biochemical markers for the assessment of bone turnover. In: Osteoporosis: Etiology, diagnosis and management. Second edition. Edited by: Riggs and Melton LJ, Lippincott-Raven Publisher, Philadelphia, 1995
- Di Matteo L: Markers osteometabolici. In press: Progressi in Reumatologia
- Garnero P, Delmas PD. New developments in biochemical markers for osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1996; 59(Suppl 1): S2-S9
- Garnero P, Weichung JS, Gineyts E et al. Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late post-menopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1693-700
- Gonnelli S, Cepollaro C, Montagnani A et al. Bone alkaline phosphatase measured with a new immunoradiometric assay in patients with metabolic bone diseases. *Eur J Clin Invest* 1996; 26: 391-96
- Pedrazzoni M. Diagnostica dell'osteoporosi. In M. Passeri e S. Adami eds I bisfosfonati nella pratica clinica, acquisizioni e prospettive, ETS Pisa, 1994; pp 273-92
- Risteli L, Risteli J. Carboxyterminal propeptide of type I procollagen: a new direct indication of bone formation. *Ital J Min Electr Metab* 1992; 6:1
- Sinigaglia C, Varenna M, Binelli L et al. Laboratorio e Osteoporosi: problemi e prospettive. *Progressi in Reumatologia*, 2000; 1: 16-32
- Vieth R. Biochemistry of bone, and relevance to osteoporosis. (PP pdf). 29 Sep 2003 - Canadian Institutes for Health Research

## RISEDRONATO DELLA PRATICA CLINICA

### RISEDRONATO E FRATTURE DA FRAGILITÀ

P. Filippini

Centro per l'Osteoporosi e le Malattie Metaboliche dello Scheletro, Umbertide (PG)

Oltre 17.000 donne affette da osteoporosi post-menopausale sono state incluse nei vari protocolli volti a valutare l'efficacia di questo aminobisfosfonato ciclico nella prevenzione delle fratture da fragilità.

Quattro sono gli aspetti salienti che emergono da questi studi:

- l'efficacia nel prevenire tutti i tipi di fratture osteoporotiche, sia quelle vertebrali (Vt-Fr) che le non vertebrali (NON-Vt-Fr), ivi incluse quelle di femore
- l'efficacia nella prevenzione delle fratture indotte dai corticosteroidi
- la rapidità dell'effetto protettivo, già al suo massimo entro i primi 6 mesi di terapia. Un aspetto questo rilevante quando si consideri che il rischio di nuovi eventi fratturativi è estremamente elevato nei primi mesi dopo una frattura incidente
- gli effetti del farmaco non sembrano riconducibili

Risedronato e fratture: sintesi						
Ref.	Studio	N. pz	Vt-Fr basali (% pz)	↓ Vt-Fr (NNT)	↓ NON-Vt-Fr	
				1 anno	3 anni	5 anni
<b>Osteoporosi post-menopausale con ≥1 Vt-Fr</b>						
Harris	VERT-NA	245 8	80%	-65% (25)	-41% (20)	-39% (43)
Reginster	VERT- MN	122 6	100%	-61% (14)	-49% (10)	-33% (20)
<i>subsets</i>	↓ BMD					-59% (22)
	Vt-Fr basali multiple			NA = -74%	MN = -65%	
Hosking	VERT- MN	265	100%			-59% -37% (37)
<b>Fratture di femore</b>						
McClung	HIP	933 1	30%	-55%		-30% (91)
<i>gruppi</i>	70-79 anni + ↓ BMD	544 5				-40% (77)
	70-79 anni + ↓ BMD + ≥1 Vt-Fr					-60% (30)
	≥80 anni	388 6				-20%
<b>Osteoporosi da corticosteroidi</b>						
Cohen	prevenzione	224	34%	-71% (10)		
Reid	trattamento	290	30%	-70% (10)		

esclusivamente a un incremento della BMD, ma implicano modificazioni della matrice proteica e minerale che conferiscono all'osso una maggiore resistenza meccanica.

Risedronato (RIS) 5 mg/die per tre anni ha ridotto sensibilmente le Vt-Fr e quelle NON-Vt-Fr nelle 3784 donne in post-menopausa, portatrici di almeno una frattura vertebrale, incluse nei due studi VERT. Viene riportato il numero di pazienti necessario da trattare (NNT) poiché ha guadagnato sempre maggiore popolarità nel valutare l'efficacia di un farmaco.

Questi gli elementi più salienti emersi dagli studi VERT:

- dopo 3 anni la riduzione delle Vt-Fr è risultata di circa il 40-50% e di quelle NON-Vt-Fr di circa il 30-40%;
- tale effetto si mantiene anche dopo 5 anni di trattamento (-59%);
- la precocità dell'effetto è documentata da una riduzione delle Vt-Fr morfometriche di circa il 60-65% dopo un anno, ma, per quelle cliniche, il dato è già evidente dopo appena 6 mesi di terapia. Analoga tempestività d'azione sulle NON-Vt-Fr;
- l'efficienza del trattamento (NNT) risulta maggiore nelle donne con BMD più bassa ( $\downarrow$  NON-Vt-Fr = -59%) e in coloro che ospitano fratture multiple, ove una riduzione a un anno del 65-74% garantisce una maggiore protezione proprio nei pazienti a maggior rischio di nuovi eventi.

Oltre 9000 donne ultra-settantenni sono state arruolate in uno studio volto a valutare l'efficacia nel prevenire le fratture di femore (H-Fr): i due principali rami dello studio si distinguevano perché in uno di essi il criterio distintivo di inclusione era costituito dalla presenza di osteoporosi.

Questi i principali elementi emersi:

- 3 anni di RIS, 5 mg/die, hanno ridotto globalmente di circa il 30% l'incidenza di H-Fr;
- l'efficacia è risultata del 40% nelle pazienti con osteoporosi e del 60% nelle donne che presentavano anche una Vr-Fr;
- La  $\downarrow$  di H-Fr nelle donne arruolate senza previa determinazione della BMD è risultata del 20%, il che indica che non tutte le ottuagenarie hanno un'osteoporosi e che, quindi, si giovano di un trattamento con bisfosfonati.

## LE FRATTURE DA FRAGILITÀ

### IL PUNTO DI VISTA DEL GERIATRA

G. Pioli, A. Barone, A. Giusti, E. Palummeri  
Dipartimento anziani ASL 3 Genova

La più importante frattura da fragilità, per incidenza e conseguenze, è rappresentata dalla frattura del femore prossimale che già nella fase acuta intraospedaliera è gravata da una mortalità di circa il 5% che arriva, a un anno, al 25%. La mortalità precoce è legata non tanto alle procedure operatorie o anestesiolgiche ma allo scompensarsi di patologie preesistenti. In effetti, il fattore di rischio più significativo è stato identificato nella maggior parte degli studi dalla comorbilità. Complessivamente il 50% dei soggetti presenta nelle fasi acute problemi medici di cui i più frequenti sono alterazioni elettrolitiche e disidratazione, stato confusionale, alterazioni renali, cardiache e respiratorie, ipotensione. Le complicanze condizionano la durata e i costi della degenza e, in misura minore, anche gli *outcome* successivi.

Proprio la complessità della gestione pre- e post-operatoria precoce ha suggerito la nascita di *team* multidisciplinari e unità ortogeriatriche in grado di affrontare il paziente anziano con frattura di femore attraverso un piano globale che tenga conto dei preesistenti problemi medici, mentali e sociali. Le recenti linee guida (*New Zealand Guidelines Group 2003, Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2002*), inoltre, individuano una serie di problemi che devono essere oggetto di procedure standardizzate basate su evidenze scientifiche. Fra questi appaiono di particolare importanza per il risultato finale il tempo dell'intervento chirurgico (entro 48 ore), la profilassi della tromboembolia, la profilassi delle infezioni, la prevenzione delle piaghe da decubito, il mantenimento di un corretto bilancio idrico ed elettrolitico, la valutazione e l'eventuale correzione dell'apporto calorico e proteico, la prevenzione e la corretta gestione degli stati confusionali, la prevenzione dell'anemia e la gestione delle trasfusioni.

Di particolare rilievo è anche la mobilitazione precoce post-operatoria in grado di influenzare sia il risultato finale che la comparsa di numerose complicanze.

### IL PUNTO DI VISTA DELL'ORTOPEDICO

C. Trevisan  
Dirigente Medico di I Livello, Clinica Ortopedica  
Università degli Studi di Milano Bicocca, AO  
S. Gerardo, Monza

Le fratture prossimali del femore sono la complicanza più temuta dell'osteoporosi per la morbilità e la mortalità che comportano. Per questi motivi sono numerosi gli sforzi per la prevenzione delle fratture di femore con le politiche sanitarie di conservazione di un'adeguata massa ossea in età senile, con le terapie farmacologiche che riducano la perdita ossea nei soggetti osteoporotici e con la prevenzione delle cadute nell'anziano. Altrettanta attenzione va riservata, però, al trattamento dei pazienti una volta che questi si sono fratturati. Infatti, l'esito finale dipende anche dalle modalità con le quali il paziente viene gestito nella fase acuta di accoglienza, trattamento chirurgico e dimissione dall'ospedale.

Le criticità nella gestione dell'anziano con frattura di femore sono: la preparazione del paziente all'intervento, la scelta del momento più favorevole per l'intervento, il tipo di intervento chirurgico e una precoce e adeguata riabilitazione. Questi aspetti non hanno ancora un'organizzazione ottimale nella maggior parte degli ospedali.

La preparazione all'intervento richiederebbe un approccio multidisciplinare comprendente anestesista, chirurgo e internista, che raramente trova una soddisfacente strutturazione nella pratica clinica quotidiana. Il momento dell'intervento è definito più spesso da esigenze di tipo organizzativo-strutturali che non dalle necessità del paziente. Inoltre, non è ancora dimostrato che un intervento precoce sia superiore a un intervento meno precoce ma con adeguata preparazione del paziente.

In alcuni casi anche il tipo di intervento chirurgico non è di facile scelta e allo stato attuale rimangono zone di incertezza in alcune indicazioni come, ad esempio, la scelta - nelle fratture laterali - tra l'utilizzo di

un mezzo di sintesi molto solido, poco invasivo ma tecnicamente più impegnativo come il chiodo gamma e un mezzo di sintesi meno robusto, più invasivo ma tecnicamente più semplice come la vite e placca a scivolamento.

Anche i protocolli riabilitativi, con tempistiche e modalità, richiedono maggiori standardizzazioni.

In conclusione, rimane molto lavoro da fare per definire sulla base della miglior evidenza scientifica quali siano le procedure più efficaci per ottimizzare i risultati clinici in questa difficile categoria di pazienti.

trollo posturale e sui meccanismi difensivi, rappresentando un indispensabile complemento alla terapia farmacologica unica in grado di modificare la BMD.

## IL PUNTO DI VISTA DEL FISIATRA

*A. Venturin, L. Conte, S. Dalla Nora*

Medicina Fisica e Riabilitazione

AO Università di Padova

I soggetti con pregresse fratture da fragilità sono a rischio di nuove fratture. Queste sono correlabili alle modificazioni posturali, che si verificano nell'anziano, dovute all'ipercifosi toracica osteoporotica, a difficoltà deambulatorie e, a volte, al decadimento psichico e/o sindromi depressive.

L'atteggiamento che si instaura, per la paura di cadere, comporta ipotrofia muscolare, riduzione della funzione articolare, riduzione o scomparsa degli automatismi difensivi. Tutto ciò si aggiunge a un osso con qualità e densità alterate.

Il trattamento riabilitativo ha lo scopo di migliorare il tonotrofismo muscolare, l'articolarietà, il controllo posturale e neuromotorio, la coordinazione e l'equilibrio.

L'utilizzo di ortesi ha un ruolo di protezione e riduzione della sintomatologia algica; quelle più usate sono il bustino in tela armata, il bustino a tre punti di spinta e il bustino multifunzionale a pressione variabile.

In uno studio condotto su 33 donne osteoporotiche in trattamento riabilitativo per 12 mesi continuativi si sono potuti evidenziare una riduzione della sintomatologia algica, un aumento dell'articolarietà rachidea, una diminuzione della cifosi toracica e un miglioramento dell'assetto posturale con conseguente aumento della stabilità documentato strumentalmente. Nessuna modificazione significativa della BMD si è invece riscontrata a fine trattamento.

Sembra pertanto corretto pensare che il trattamento riabilitativo riduca il rischio di frattura o di ri-frattura vertebrale intervenendo sul miglioramento del con-

## COMUNICAZIONI A TEMA

### RILEVAZIONE DELLE FRATTURE VERTEBRALI MEDIANTE MORFOMETRO SPINE-X-ANALYZER NELL'OSTEOPOROSI POST-MENOPAUSALE

*P. Ballardini, M. Princivalle\*, E. Incasa et al.*  
UO di Medicina Interna; \*Servizio di Radiologia  
Ospedale del Delta, Lagosanto (FE)

È stato dimostrato come la presenza di una frattura vertebrale esponga le donne affette da osteoporosi post-menopausale a un rischio quintuplo di sviluppare una nuova frattura vertebrale entro l'anno. Ne consegue l'importanza della diagnosi delle deformità vertebrali per attuare una tempestiva prevenzione secondaria.

*Scopo della ricerca.* Abbiamo condotto uno studio per rilevare la prevalenza di fratture vertebrali in un gruppo di donne afferenti all'ambulatorio per la diagnosi e cura dell'osteoporosi del nostro ospedale, risultate affette da osteoporosi dopo un esame di ultrasonometria ossea del calcagno.

*Materiali e Metodi.* Utilizzando un apparecchio Achilles (Lunar) sono state individuate, nel periodo febbraio-maggio 2002, 20 pazienti ambulatoriali consecutive di età compresa fra i 60 e 70 anni, che presentavano un *T-score* inferiore a -2,5 e con anamnesi negativa per pregresse fratture vertebrali. Ognuna delle pazienti è stata quindi sottoposta a un esame radiologico della colonna D3-L4 con il quesito diagnostico specifico di frattura vertebrale. I radiogrammi sono stati quindi valutati mediante morfometro *Spine-X-analyzer* (CAM-Diagnostici). *Risultati.* Lo studio dei radiogrammi mediante morfometro ha permesso di rilevare la presenza di almeno una frattura vertebrale in 15 delle 20 pazienti osteoporotiche studiate (75%). All'indagine radiologica la diagnosi di frattura vertebrale era stata formulata in soli 5 casi (25%).

*Discussione.* Dai dati esposti si conferma come la diagnosi di frattura vertebrale osteoporotica sia spesso

sottostimata e questo dato viene maggiormente enfatizzato quando i radiogrammi sono valutati con morfometro. Viene inoltre evidenziato come l'indagine ultrasonometrica del calcagno condotta con Achilles abbia un elevato valore predittivo di frattura vertebrale.

### NERIDRONATO NEL TRATTAMENTO DELL'ALGODISTROFIA SIMPATICA RIFLESSA CONFRONTO IN APERTO CON CLODRONATO

*M. Muratore, F. Calcagnile, L. Cosentino et al.*  
UO di Reumatologia Ospedale "Galateo"  
San Cesario di Lecce

L'algodistrofia simpatica riflessa rappresenta una sindrome caratterizzata da presenza di dolore localizzato, grave limitazione funzionale, turbe vasomotorie locali, osteoporosi secondaria localizzata, possibili alterazioni distrofiche a carico della cute. Il dolore, prevalentemente di tipo meccanico, limita i movimenti impedendo il carico. Radiologicamente sono, in genere, apprezzabili aree di demineralizzazione ossea irregolarmente estese (*patchy osteoporosis*), la scintigrafia trifasica documenta l'elevato *turnover* osseo. Gran parte degli studi in letteratura hanno riportato risultati positivi a seguito dell'utilizzo di farmaci antiriassorbitivi potenti, quali i bisfosfonati. Abbiamo voluto utilizzare in pazienti affetti da algodistrofia riflessa neridronato (Abiogen Pharma), un aminobisfosfonato di recente commercializzazione, utilizzabile sia per via endovenosa che intramuscolare, già sperimentato nel trattamento di malattie ossee sia sistemiche (vari tipi di osteoporosi, osteogenesi imperfetta), che focali (morbo di Paget, ipercalcemie maligne).

*Materiali e Metodi.* Abbiamo arruolato consecutivamente 13 pazienti (10 di sesso femminile di età media di 46

anni (38-56) e 3 uomini di età media di 51 anni (48-54), tutti affetti da algodistrofia del piede (5 dx e 8 sx) con durata media della malattia di  $4,2 \pm 2,3$  mesi. La diagnosi è stata posta sulla base del quadro clinico, radiologico e scintigrafico.

Per valutare l'efficacia terapeutica di neridronato, i pazienti venivano randomizzati in due gruppi terapeutici: gruppo A, clodronato 300 mg/die (N=4) e.v. diluiti in 250 cc di fisiologica per dieci giorni mentre al gruppo B (N=9) il primo giorno è stato somministrato neridronato 100 mg, e.v. diluiti in 250cc; successivamente dopo una settimana di intervallo senza trattamento, si è proseguito con la seguente posologia: neridronato 25 mg/die, per via intramuscolare, per quattro giorni consecutivi.

La valutazione dell'efficacia è stata effettuata a T0 e dopo 30 giorni T1 mediante: scala analogica visuale del dolore (VAS) e *score* clinico in cieco (scala arbitraria 0-3), *marker* di *turnover* osseo n-Telopeptide (nTx normalizzati verso la creatinina), fosfatasi alcalina e osteocalcina, radiografia, densitometria a ultrasuoni dei due calcagni con densitometro Achilles Express della Lunar e la valutazione sia in dinamica sia in statica della pressione del carico d'appoggio podalico mediante esame podometrico con apparecchio "DINATTO 2,5". In condizioni normali la valutazione sia in statica che in dinamica dell'appoggio podalico dimostra un'equivalenza delle pressioni esercitate e della distribuzione dei carichi fra i due lati. In presenza di dolore di un piede l'analisi podometrica conferma un'alterazione dell'appoggio con una riduzione delle pressioni di carico dal lato del dolore sia in statica che in dinamica.

**Risultati.** In entrambi i gruppi il nTX, la fosfatasi alcalina e l'osteocalcina rilevavano la riduzione del *turnover* osseo a T1 anche se in maniera più significativa nel gruppo B, l'immagine radiografica documentava una riduzione della rarefazione ossea nei due gruppi, ma l'esame densitometrico con ultrasuoni del calcagno evidenziava un recupero della massa ossea nei soggetti in trattamento con neridronato (gruppo B) significativamente più elevato rispetto al gruppo A. La valutazione a 30 giorni dall'inizio del trattamento (T1) ha dimostrato, in particolare nel gruppo B, una significativa riduzione della VAS ben correlata, fra l'altro, con la ridistribuzione del carico podalico come espressione "oggettiva" della riduzione della sintomatologia dolorosa.

**Conclusioni.** Entrambi i farmaci si sono dimostrati efficaci nel trattamento dell'algodistrofia riflessa, ma il tempo del miglioramento della sintomatologia dolorosa con recupero della capacità funzionale/motoria, la riduzione dei *marker* del riassorbimento osseo e il recupero della massa ossea si è dimostrato in maniera statisticamente più significativo nei pazienti trattati con neridronato.

## IMPIEGO DEI RADIOFARMACI OSTEOTROPI NEI PAZIENTI CON METASTASI SCHELETRICHE

A. Baldoncini, V. Rossi, M. Agnolucci et al.  
UO Medicina Nucleare. H. San Donato (AR)  
Direttore: Dott. E. Pesciullesi

Il trattamento del dolore, acuto e cronico, rappresenta un problema molto importante nel paziente neoplastico. L'apparato scheletrico è frequentemente sede di lesioni metastatiche, in particolare, alcuni tumori (carcinoma prostatico, mammario e polmonare) sono responsabili di circa l'80% delle metastasi ossee. L'invasione da parte delle cellule tumorali si verifica attraverso una disseminazione per via ematogena, con interessamento dapprima del midollo osseo e successivamente della matrice circostante. L'infiltrazione periostale e un'aumentata pressione intraossea sono alla base della sintomatologia dolorosa. Nelle fasi avanzate, il dolore non è facilmente controllabile, neppure con la somministrazione di oppiacei. In tali condizioni è previsto un trattamento radiante esterno mirato. Quando i focolai neoplastici sono numerosi, la radioterapia appare poco agevole, da qui l'utilità di impiegare sostanze radioattive osteotrope che iniettate endovena si localizzano nei focolai scheletrici di intenso *turnover*, come documentato da esame scintigrafico.

**Scopo.** Valutare la palliazione del dolore osseo in pazienti oncologici gravi con numerose metastasi scheletriche, mediante l'impiego di radiofarmaci, beta-gamma emittenti.

**Materiali e Metodi.** Dal gennaio '96 al dicembre 2002, sono stati trattati 126 pazienti con localizzazioni ossee (*range* età 46-84 anni). I criteri di inclusione prevedevano: quadro ematologico permissivo (piastrine >60.000; g. bianchi >2400); presenza di metastasi ossee disseminate iperfissanti, osteoaddensanti; speranza di vita di oltre 6 mesi; scarsa risposta agli analgesici. Abbiamo impiegato i seguenti radiofarmaci: <sup>89</sup>Stronzio-cloruro (150 MBq), calcio-affine, pertanto segue analoghe vie metaboliche, depositandosi nei cristalli di idrossiapatite; <sup>186</sup>Renio (1295 MBq), simile al Tecnezio, non osteotropo, pertanto viene legato a un composto a base di fosforo, l'idrossietilenedifosfonato; <sup>153</sup>Samario (37 MBq/K g) chelato all'etilenediaminotetrametilendifosfonato. I traccianti utilizzati sono stati somministrati per via venosa senza nessun effetto collaterale di rilievo, precoce o tardivo.

**Risultati.** Per valutare l'efficacia del trattamento (riduzione del dolore come *end point* primario) sono stati

scelti vari criteri (scala analogica visiva, indice di Karnofski), tuttavia per rendere più agevole l'interpretazione dei risultati, si è preferito stratificare gli arruolati nelle seguenti tre categorie: a) risposta completa (63 pazienti pari al 50%) - scomparsa del dolore con impiego invariato o ridotto degli analgesici; b) risposta parziale (42 pazienti pari al 33%) - riduzione del dolore con assunzione degli analgesici invariata; c) nessuna apprezzabile risposta (21 pazienti pari al 17%). Quanto affermato nei punti a,b,c, è stato valutato in un arco temporale di 4 mesi.

**Conclusioni.** I risultati incoraggianti invitano a utilizzare questa procedura, fra l'altro non invasiva. È tuttavia fondamentale una corretta selezione dei pazienti, quindi, una collaborazione multidisciplinare, anche per sincronizzare l'impiego di alcuni bisfosfonati che trovano ampi consensi in questa patologia.

## VARIAZIONI DEI MARCATORI DI RIMODELLAMENTO OSSEO IN CORSO DI TERAPIA CON NERIDRONATO IN PAZIENTI CON OSTEOPOROSI DA CORTICOSTEROIDI

M. Benucci, M. Bulleri \*, F. Li Gobbi  
SA Reumatologia Nuovo Ospedale  
S. Giovanni di Dio ASL 10 Firenze  
\*Abiogen Pharma Centro Statistico

**Introduzione.** Dati della letteratura stimano che il 30-50% dei pazienti che assumono corticosteroidi (CIO) per un lungo periodo vanno incontro a fratture. Tale problematica colpisce soprattutto pazienti con disturbi immunologici come l'artrite reumatoide. Alcuni trial hanno evidenziato il ruolo dei bisfosfonati nel trattamento dell'osteoporosi da corticosteroidei con incremento della BMD dopo trattamento

**Materiali e Metodi.** Scopo del nostro studio è stato quello di verificare a breve termine gli effetti di neridronato su una popolazione di pazienti affetti da CIO. Abbiamo arruolato 62 pazienti affetti da artrite reumatoide, polimialgia reumatica, sindrome di Sjögren in trattamento con CS dose die  $6,44 \pm 2,49$ , età media  $68,89 \pm 9,45$ , mesi di terapia  $23,92 \pm 12,35$ . I pazienti sono stati divisi in un gruppo A di 26 pz. che assume-

vano calcio 1000 mg+800 UI vit. D/die e un gruppo B di 36 pz, il quale oltre alla stessa terapia assumeva neridronato 25 mg im ogni mese. I pazienti venivano valutati al basale e dopo sei mesi per i marker di rimodellamento osseo.

**Analisi Statistica.** Sono stati confrontati i dati delle due popolazioni con *t-Student* per campioni non appaiati. Inoltre sono stati valutate le percentuali di *drop-out* con T di Fischer.

**Risultati.** I dati a sei mesi hanno evidenziato per il gruppo B valori statisticamente significativi per la variazione dei seguenti marcatori : BGP incremento dell'84,1%  $p < 0,001$ ; OHPr - 41,64%  $p < 0,001$ , D-Pyr - 34,96%  $p < 0,001$ , NTX - 50,9%  $p < 0,001$ .

**Discussione.** I dati preliminari a sei mesi evidenziano un trend favorevole per l'aggiunta della terapia con neridronato 25 mg mese nei pazienti con CIO. Nel nostro lavoro abbiamo notato la presenza significativa di *drop-out* in 6 pazienti con sindrome di Sjögren. Naturalmente saranno i dati a un anno sulla BMD a suffragare questo studio preliminare.

## UTILITÀ DELLA MINERALOMETRIA A ULTRASUONI NELLA DIAGNOSTICA DELLE ARTROPATIE DISTALI

A. Verrocchio, L. Di Battista, I. Poni et al.  
UO di Reumatologia Presidio Ospedaliero  
di Pescara, Scuola di Specializzazione  
in Reumatologia Università degli Studi  
"G. D'Annunzio", Chieti/Pescara

A partire dagli anni Novanta gli ultrasuoni sono stati proposti come tecnica utile nella valutazione dello scheletro. Essi forniscono una valutazione del modulo elastico e della microarchitettura trabecolare del segmento esaminato (ultrasonometria quantitativa, QUS). I parametri ultrasonometrici utilizzati sono la velocità dell'onda (*Speed of Sound* - SOS), influenzata dalla densità e dall'elasticità ossea, e l'attenuazione del fascio ultrasonoro (*Broadband Ultrasound Attenuation*, BUA). Dalla combinazione matematica dei due si ottiene il parametro clinico denominato *Stiffness* che indica il rischio di frattura osteoporotica.

**Scopo dello studio.** Rilevare valori ultrasonometrici su

entrambi i calcagni di pazienti con o senza artropatia distale, per valutarne la concordanza delle due misurazioni e se eventuali discordanze fossero predittive di patologie distali coinvolgenti lo scheletro.

**Materiali e Metodi.** Abbiamo sottoposto a ultrasuonometria quantitativa (QUS) 374 pazienti, di cui 55 di sesso maschile e 319 di sesso femminile, utilizzando l'ultrasuonometro Lunar Achilles Express che misura le variabili dell'ultrasuono dell'osso del calcagno. L'esame è stato condotto su entrambi i piedi; il parametro utilizzato è stato il *T-score*.

**Risultati.** In 277 dei pazienti esaminati la differenza tra le due misurazioni era inferiore a 0,5 DS; in 69 la differenza era compresa tra 0,5 e 1 DS; solo in 28 era presente una differenza superiore a 1 DS. Di questi 28: 7 erano affetti da Sudeck del piede, 5 da artrite psoriasica, 4 da osteoporosi, 3 da artrite reumatoide, 3 da PMR, 2 da spondiloartrite, 2 da poliartrite, 1 da LES, 1 da angiomasiosi vertebrale.

**Conclusioni.** La QUS dimostra di essere concordante nella misurazione sui due calcagni nel 74% dei pazienti. In una percentuale del 7,4% le due ultrasuonometrie davano risultati differenti, ma ciò era giustificato dalla coesistenza di artropatie infiammatorie asimmetriche.

## TRATTAMENTO DEL MORBO DI SUDEK CON CLODRONATO EV

*L. Di Battista, A. Verrocchio, I. Grasso et al.*  
UO di Reumatologia Presidio Ospedaliero  
di Pescara, Scuola di Specializzazione  
in Reumatologia Università degli Studi  
"G. D'Annunzio", Chieti/Pescara

L'algodistrofia, nota anche come atrofia ossea di Sudek o RSDS (*Reflex Sympathetic Dystrophy Syndrome*), è una malattia che origina da un'alterazione neuro-vasomotoria, responsabile della distrofia dei tessuti molli e dell'incremento del riassorbimento osseo, da cui marcata osteoporosi distrettuale.

Abbiamo trattato 47 casi di algodistrofia primaria, in soggetti di entrambi i sessi, di età compresa tra i 16 e gli 83 anni.

Tutti presentavano i sintomi tipici: dolore di entità variabile, spesso intenso; tumefazione articolare impo-

nente; talora arrossamento e calore della cute soprastante; marcata impotenza funzionale dell'articolazione colpita.

Le articolazioni interessate erano, in ordine di frequenza: piede, anca, ginocchio, spalla, mano e vertebre.

L'età di malattia era mediamente di 2 mesi.

La diagnosi è stata validata dal quadro radiologico, scintigrafico e dalla RMN.

Tutti i pazienti sono stati trattati con clodronato 300 mg/die/e.v. per 10/12 giorni consecutivi e poi con clodronato 100 mg/sett./i.m. per 2/3 mesi e monitorati con i principali esami ematochimici e del metabolismo fosfo-calcico.

La terapia ha determinato un immediato miglioramento del quadro clinico; la risoluzione completa si è delineata mediamente in due mesi.

La terapia è stata ben tollerata: non si sono verificate sospensioni per effetti collaterali.

## I GLUCOCORTICOIDI IN REUMATOLOGIA: ANALISI DI UNA CASISTICA AMBULATORIALE

*P. Del Medico, S. Muti, F. Silveri*  
Clinica Reumatologica Università di Ancona

Allo scopo di valutare l'utilizzo di glucocorticoidi in reumatologia, sono stati studiati 1139 pazienti consecutivi ambulatoriali (322 maschi e 817 femmine) della Clinica Reumatologica dell'Università di Ancona, nel quadriembre settembre/dicembre 2001.

L'età media della casistica è risultata di 60 anni, con un range da 5 a 89 anni.

L'indagine è stata eseguita con questionario auto-somministrato. Sono state prese in esame le seguenti variabili: età, sesso, peso, altezza, età della menopausa, trattamento (attuale o pregresso) con steroidi, pregresse fratture, esame densitometrico, diagnosi di osteoporosi, assunzione di farmaci per l'osteoporosi, fumo di sigarette e attività fisica. Il questionario veniva somministrato al momento dell'accesso in ambulatorio, prima della visita specialistica.

Dall'analisi dei risultati è emerso che il 46% della casistica stava assumendo o aveva assunto glucocorticoidi. Suddividendo la casistica per decenni si è rilevato che nel 77% dei casi (404 pazienti) la prescrizione di glucocorticoidi è avvenuta in pazienti ultra 50enni.

Prendendo in esame esclusivamente la casistica femmi-

nile (817 pazienti), l'80% (654 pazienti) era in postmenopausa e, di queste ultime, il 47% stava assumendo o aveva assunto glucocorticoidi.

La densitometria ossea era stata eseguita in percentuale analoga nel gruppo in trattamento con glucocorticoidi rispetto al gruppo non in trattamento steroideo.

In questa indagine possiamo concludere:

- i glucocorticoidi rappresentano una categoria di farmaci ampiamente utilizzati in reumatologia;
- in 2/3 dei casi i glucocorticoidi vengono prescritti in pazienti in con un'età maggiore di 50 anni;
- la prescrizione di glucocorticoidi nella popolazione femminile è nettamente superiore rispetto a quella maschile;
- nell'80% dei casi le donne che assumono glucocorticoidi sono in post-menopausa, ossia in una condizione a più elevato rischio per fratture da fragilità;
- la profilassi anti-osteoporosi nei pazienti in trattamento steroideo veniva eseguita, in gran parte, in assenza del dato densitometrico.

## NERIDRONATO È EFFICACE ANCHE NEL TRATTAMENTO DI SOGGETTI ADULTI AFFETTI DA OSTEOPOROSI IMPERFETTA

R. Prizzi, F. Colapietro, D. Gatti et al.

Riabilitazione Reumatologica Valeggio S/M,  
Università di Verona

L'osteogenesi imperfetta è una patologia ereditaria che comporta un deficit quantitativo o qualitativo del collagene e che si caratterizza per una estrema fragilità ossea con conseguenti frequenti fratture.

Neridronato è un aminobisfosfonato già utilizzato nella cura del morbo di Paget e strutturalmente simile ad alendronato e pamidronato. Neridronato sulla base dei risultati preliminari di un *trial* clinico avviato nel nostro centro dal 1995 in pazienti affetti da osteogenesi imperfetta di età superiore ai 3 anni è stato recentemente registrato in Italia proprio per la cura di questa grave patologia ossea. I bisfosfonati sono i farmaci più promettenti nella cura dell'osteogenesi imperfetta e sono disponibili in particolare dati convincenti per quanto riguarda i soggetti in età pediatrica. Non esistono, invece, al momento dati relativi all'effetto della terapia medica con bisfosfonati in soggetti

adulti affetti da osteogenesi imperfetta.

In questo lavoro vengono presentati i risultati relativi a 46 pazienti adulti (23 maschi e 23 femmine) che hanno concluso i primi 2 anni dello studio.

I pazienti sono stati suddivisi in maniera randomizzata in un gruppo trattato con neridronato e in un gruppo di controllo senza trattamento con un rapporto di 2 a 1.

Il trattamento prevedeva un'infusione trimestrale di 100 mg di neridronato (infusi e.v in circa 30 minuti).

Dopo il primo anno anche nel gruppo di controllo è stato avviato lo stesso trattamento.

Lo studio prevede: analisi densitometrica e biochimica ogni 6 mesi, rx della colonna al basale e dopo 12 e 24 mesi di *follow-up*.

A livello densitometrico segnaliamo un significativo incremento della massa ossea spinale e femorale ( $2,98 \pm 4,61\%$  e  $4,34 \pm 3,91\%$ , rispettivamente) dopo 1 anno nel gruppo trattato a fronte di variazioni modeste e non significative nel gruppo di controllo.

Durante il secondo anno si è verificato un ulteriore incremento del 3,91% e dell'1,49% a livello lombare e femorale rispettivamente.

I *marker* del *turnover* (CTX e B-ALP) si sono ridotti (circa del 20%) in maniera significativa durante il trattamento. Nel gruppo trattato per due anni l'incidenza degli eventi fratturativi è risultata inferiore rispetto a quella che si è verificata considerando insieme l'anno precedente, l'arruolamento e il gruppo di controllo ( $p=0,03$ ; RR 0,14; IC 95% 0,02-1,09).

In conclusione il trattamento con neridronato è efficace anche nel trattamento di soggetti adulti affetti da osteogenesi imperfetta.

## L'IMPIEGO DI NERIDRONATO NELLA TERAPIA DELL'OSTEOPOROSI POST-MENOPAUSALE

V. Braga, J. Bakri, E. Battaglia et al.

Riabilitazione Reumatologica Valeggio S/M,  
Università di Verona

I bisfosfonati vengono utilizzati con successo nella terapia dell'osteoporosi, ma la somministrazione orale presenta alcuni ostacoli legati soprattutto alla *compliance*. L'assorbimento di questi farmaci appare alquanto limitato e la percentuale di sospensione della

terapia per via orale nella pratica clinica risulta molto più elevata di quanto rilevato negli studi clinici randomizzati. Questi limiti aprono la strada all'impiego ciclico dei bisfosfonati per via parenterale. Nel nostro centro è stato avviato un trial clinico dove abbiamo utilizzato neridronato, un potente bisfosfonato per via infusiva in pazienti affette da osteoporosi post-menopausale.

Il gruppo di studio comprendeva da 75 donne in menopausa con valori di densità espressa in termini di *T-score* inferiori ad almeno -2,5 a livello della colonna lombare. Le pazienti sono state raggruppate in maniera randomizzata ad assumere per due anni 50 mg di neridronato per via infusiva ogni due mesi con l'aggiunta di 1000 mg/die di calcio e 800 U/die di vitamina D (n= 40) o solamente supplementi di calcio e vitamina D (gruppo di controllo, n=35). Il trattamento è stato continuato per due anni ed è stato seguito successivamente da un periodo di *follow-up* di 1 anno con la sola somministrazione di calcio e vitamina D.

Neridronato è stato complessivamente ben tollerato: si è osservata infatti la comparsa di una reazione di fase acuta simil influenzale in circa il 13% dei pazienti, e comunque soltanto dopo la prima infusione.

A livello densitometrico nel gruppo trattato abbiamo osservato incrementi progressivi di BMD a livello della colonna lombare sino a raggiungere il 7,4% e al collo femorale sino al 5,8% alla fine del secondo anno. Durante il periodo di sospensione di neridronato questi aumenti di densità si sono mantenuti a livello di tutti i siti scheletrici misurati, nonostante il rialzo dei *marker* di *turnover*. Non si sono osservate variazioni significative invece nel gruppo di controllo.

I *marker* di *turnover* osseo (fosfatasi alcalina totale e ossea) si sono ridotti in maniera significativa e precoce già entro i primi 4 mesi (-15% e -25% rispettivamente;  $p < 0,001$  verso il basale e verso il gruppo di controllo) e hanno continuato a rimanere soppressi per tutto il periodo di trattamento. I valori di f-DPD misurato nelle urine sono diminuiti in maniera erratica.

Questi dati appaiono sorprendenti in quanto dimostrano che l'utilizzo di neridronato in maniera ciclica si rivela un trattamento efficace nell'osteoporosi menopausale con indubbi vantaggi per la tollerabilità e per la *compliance* dei pazienti. Gli aumenti densitometrici ottenuti inoltre non solo appaiono rilevanti dal punto di vista clinico, ma risultano anche superiori a quelli osservati con altri bisfosfonati.

## VALUTAZIONE CON ULTRASONOGRAFIA DELLA BMD IN MASCHI ADULTI CON EPILESSIA

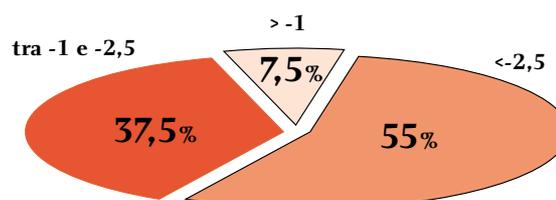
Mauro Guicciardi<sup>1</sup>. Emanuela Bartelucci<sup>2</sup>. Marcella Fasani<sup>1</sup>.  
Donatella Fiore<sup>1</sup>. Maria Rosaria Romagnuolo<sup>1</sup>. Marcello Celestini<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Fisica e Riabilitazione - ASL Roma/E  
Borgo S. Spirito, 3 - Roma  
<sup>2</sup>Opera Don Guanella - Roma

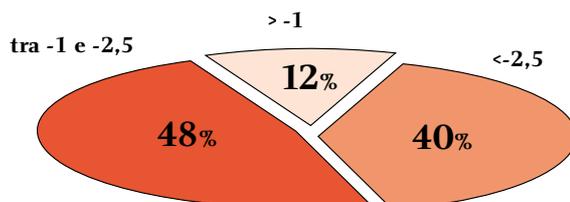
Gli anticonvulsivanti, in quanto forti induttori dell'attività microsomiale epatica, in particolare del citocromo P450, accelerano il catabolismo della vitamina D, lungo vie alternative, in cataboliti biologicamente inattivi; tali farmaci possono inoltre inibire direttamente l'assorbimento intestinale di calcio.

Su un campione di 40 soggetti di sesso maschile, di età media 47,5 anni (25-71), istituzionalizzati e da più di 20 anni sottoposti a politerapia con farmaci anticomiziali sono stati effettuati una visita, una MOC a ultrasuoni (Hologic-Sahara) e un dosaggio dei principali indici di *turnover* osseo. Si sono ottenuti i seguenti risultati: *T-score*  $< -2,5$  in 22 pz (55%); *T-score* tra -1 e -2,5 in 15 pz (37,5%) per un totale di 37 pz (92,5%) sotto la normalità. Estrapolando il sottogruppo dei soggetti deambulanti (25 pz) i risultati sono stati i seguenti: *T-score*  $< -2,5$  in 10 pz (40%); *T-score* tra -1 e -2,5 in 12 pz (48%) per un totale di 22 soggetti (88%) sotto la normalità. Ancor più significativi i ri-

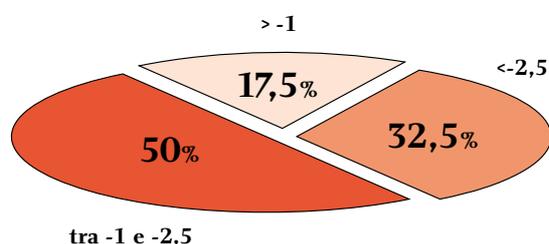
Valori *T-score* (MOC ultrasuoni) su totale pazienti (40 pazienti)



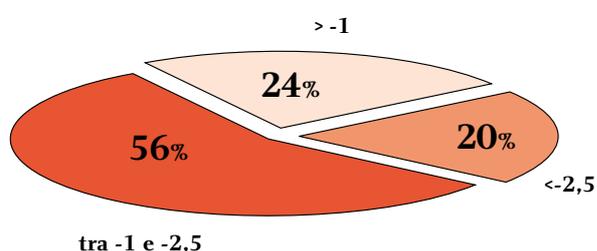
Valori *T-score* (MOC ultrasuoni) nei pazienti deambulanti (25 pazienti)



**Valori Z-score (MOC ultrasuoni) su totale pazienti (40 pazienti)**



**Valori Z-score (MOC ultrasuoni) nei pazienti deambulanti (25 pazienti)**



sultati dello Z-score (in rapporto cioè a una popolazione della stessa età): Z-score < -2,5 in 13 pz (32,5%); Z-score tra -1 e -2,5 in 20 pz (50%) per un totale di 33 pz (82,5%) sotto la normalità. Tale andamento rimane significativo anche estrapolando i dati per i 25 deambulanti: Z-score < -2,5 in 5 pz (20%); Z-score tra -1 e -2,5 in 14 pz (56%) per un totale di 19 pz (76%) sotto la normalità.

Tali risultati confermano gli effetti fortemente osteopenizzanti dei farmaci anticonvulsivi in una casistica di non frequente riscontro e sottolineano la necessità di una terapia antiosteoporotica nei soggetti che assumono questi farmaci. Lo studio è tuttora in corso e prevede l'ampliamento del campione a soggetti di sesso femminile e la rivalutazione dopo terapia con difosfonati, calcio e vitamina D.

**Conclusioni:** Fino a oggi l'esperienza dell'ultrasonografia nel maschio è limitata e sono scarsi i dati sulla predizione del rischio di frattura. Il nostro studio dimostra l'utilità di tale metodica per dimostrare una bassa BMD in pazienti istituzionalizzati che assumono farmaci anticonvulsivi. È importante che tutti gli specialisti, soprattutto i Fisiatri e i Neurologi, tengano presente l'eventualità di una osteoporosi in questi pazienti per prevenire le fratture tramite un programma che comprenda esercizio fisico, esposizione al sole, diete adeguate, terapia medica antirassorbitiva, riabilitazione per la prevenzione delle cadute.

**Bibliografia essenziale**

- Adami S, Braga E. Moderne opzioni nella prevenzione e nel trattamento dell'osteoporosi Abstract Book pagg. 31-42 Roma, gennaio 2001.

- Arioli G, Manfredini M, Rossini P et al. Prevenzione e terapia dell'osteoporosi. Fisioterapista 3:21-29,2001
- Bianchi G, Girasole G. Malattie metaboliche dello scheletro dell'anziano. Nuove acquisizioni alle soglie del terzo millennio. Hydros Books Parma 2000.
- Crepaldi G, Maggi S, Giannini S, Sartori L. L'osteoporosi nella pratica clinica. CIC Edizioni Internazionali. Roma 2001.
- Heller HJ, Sakhaee K. Anticonvulsant-induced bone disease: a pleomorphic monitoring and treatment. Arch Neurol 58:1352-3, 2001.
- Insall JN, Dorr LD, Scott RD, Scott WN. Rational of the knee Society Clinical Rating System. Clinical Orthop. And Rel Res, 248, 1989
- Koch HC, Kraft D, von Herrat D. Influence of diphenylhydantoin and phenobarbital on intestinal calcium transport in the rat. Epilepsia 13:829, 1972.
- Lottarini A, Camerota F, Martinez P. Osteoporosi iatrogena: un caso di crolli vertebrali multipli. Eur. Med.Phis 2001; 37; 703
- Marcocci C, Golia F. Osteoporosi secondarie. Progressi in reumatologia I, 2:41-47, 2000.
- Marcolongo R, Giordano N, Fioravanti A. Le malattie reumatiche: fisiopatologia e clinica. Edizioni Utet. Torino, 1991
- Mayoux - Benhamou MA, Revel M. Ostéoporose et rééducation, E.M.C. Paris Kinésith. 1999 Fasc. 26586 A 10
- Negrini S, Ortolani S, Gandolini G, Trevisan C. L'attività fisica nella prevenzione dell'osteoporosi. Vigevano 1993
- Onodera K, Takahashi A, Mayanagi H, Wakabayashi H, Kamei J, Shinoda H. Phenytoin-induced bone loss and its prevention with alfacalcidol or calcitriol in growing rats. Calcif Tissue Int 69:109-16, 2001.
- Osteoporosi "Il parere dello specialista" Collana Monografica diretta da M. Passeri - edizioni Medico Scientifiche - Pavia 1994.
- WHO Study GROUP. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal women. Technical report series 843, Geneva: Who, 1994

## INDICE DI MASSA CORPOREA E VARIAZIONI DENSITOMETRICHE SUL FEMORE PROSSIMALE DI DONNE IN POST-MENOPAUSA

A. Camilletti, P. Romagnì, C. Gatti et al.

Clinica di Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Ancona

Dati epidemiologici sembrerebbero aver documentato un ruolo protettivo dell'obesità nei confronti dell'osteoporosi e che i risultati densitometrici, relativi a siti scheletrici sottoposti a carico, correlano con l'indice di massa corporea. Scopo di questo studio era di valutare, in donne afferenti al nostro centro, se a valori crescenti di *body mass index* (BMI: kg/m<sup>2</sup>) corrispondevano variazioni significative della BMD (g/cm<sup>2</sup>) del collo del femore, un segmento osseo particolarmente sottoposto al carico del peso corporeo. In questo lavoro abbiamo valutato 482 donne con un'età compresa tra 60-69 (Età media: 65±2,9, BMI : 26,5±3,8 e

BMD:  $0,796 \pm 0,1$ ;  $r=0,4$ ,  $p<0,0001$ ) presentatesi per la prima volta presso il nostro centro per effettuare una densitometria ossea (DPX Lunar V 3.61, Madison, Wisconsin) a livello del femore prossimale. Dall'analisi statistica sono stati esclusi i soggetti che nella loro anamnesi personale presentavano fattori di rischio per osteoporosi (ipertiroidismo, iperparatiroidismo, amenorrea, ipercorticismo, malattie renali, ecc. e una BMI  $\leq 19$ ) e in trattamento o già trattati con farmaci antiosteoporotici. Le rimanenti 248 donne sono state poi suddivise in relazione al BMI in tre gruppi: normali ( $n=81$ , Età media:  $64,5 \pm 2,9$ , BMI:  $22,4 \pm 1,5$ , BMD:  $0,680 \pm 0,1$ ;  $r=0,3$ ,  $p<0,001$ ), sovrappeso ( $n=136$ , Età media:  $64,9 \pm 2,9$ , BMI:  $27,1 \pm 1,5$ , BMD:  $0,757 \pm 0,1$ ;  $r=0,2$ ,  $p<0,01$ ) e obesa ( $n=31$ , Età media:  $65,1 \pm 2,9$ , BMI:  $32,4 \pm 1,4$ , BMD:  $0,820 \pm 0,1$ ;  $r=0,3$ ,  $p<0,05$ ), che erano significativamente diversi tra loro in relazione alla BMI e alla BMD ( $p<0,0001$ ). Per evidenziare se anche variazioni più modeste della BMI (circa due punti di indice di massa corporea) potevano determinare incrementi significativi di BMD, abbiamo suddiviso in terzili il BMI di ciascun gruppo. Nessuna differenza significativa è stata evidenziata, nell'ambito di ciascun gruppo, tra la BMI e la BMD dei tre sottogruppi. Per concludere, i nostri dati evidenziano che le donne della sesta decade di vita sono prevalentemente in sovrappeso; che a livello del collo del femore prossimale solamente aumenti importanti di BMI (circa 5 punti = 12,5 kg) possono determinare incrementi significativi di BMD, verosimilmente per gli elevati livelli di estrogeni tessuto adiposo dipendenti, per artefatti artrosici e/o per stimoli meccanici; piccole variazioni di BMI (circa 2 punti = 5 kg) non determinano incrementi o diminuzioni significative della BMD e potrebbero non essere sufficienti, da soli, a determinare aumenti significativi della massa ossea nel *follow-up* densitometrico.

portati da analoghi studi in corso sulla molecola, a proporre loro un trattamento farmacologico dell'osteoporosi primaria con neridronato.

**Materiali e Metodi.** Nel corso del 2002, tra luglio e novembre, abbiamo arruolato 16 pazienti con pregressi insuccessi con i farmaci antiassorbitivi per via orale (13 pazienti) o con intolleranza verso di essi (3). Costituiscono un gruppo disomogeneo per sesso ed età: 14 donne e 2 uomini, di età compresa tra i 50 e i 75 anni. Essi aderivano, previa informazione e accettazione consapevole, all'utilizzo di un nuovo farmaco che già aveva mostrato un'efficacia clinica nel modificare sensibilmente i valori di BMD in donne in postmenopausa, trattate con somministrazioni bimensili per via endovenosa di neridronato 50 mg.

I pazienti prima dell'arruolamento venivano sottoposti a determinazione dell'*R-score* e a valutazione strumentale con esame QUS (Lunar Achilles Express in dotazione al nostro Ambulatorio per la diagnosi e cura delle Osteopatie Metaboliche), DeXA ed esami di laboratorio con i *marker* di primo livello per la diagnosi differenziale delle osteopatie metaboliche e, in alcuni casi, a misurazione della desossipiridinolina urinaria in *cross-link* e del paratormone. Il trattamento prescritto prevedeva la somministrazione di una fiala di neridronato 25 mg. i.m. mensile. I pazienti sono stati sottoposti a successivi controlli ematochimici: dosaggio della calcemia ogni 3 mesi e ogni 6 mesi alla rivalutazione di tutti gli esami di laboratorio già eseguiti al momento del reclutamento.

**Conclusioni.** Un solo paziente ha interrotto il trattamento per l'insorgenza di rash eritematosi importanti. In una paziente si è verificato un temporaneo incremento dei livelli di PTH ematico rientrati nella norma al controllo richiesto dopo tre mesi. La *compliance* è buona. Vi è una adesione completa al programma terapeutico e, inoltre, si è riscontrato un incremento iniziale dei valori dell'indice di Stiffness a sei mesi dall'inizio del trattamento.

## OSSERVAZIONI PRELIMINARI RELATIVE A 16 PAZIENTI IN TRATTAMENTO CON NERIDRONATO

O. L. Ragusa, D. Grua, P. Rosiello  
ASL6 Venaria Reale (TO)  
UO Medicina Fisica e Riabilitativa

**Introduzione.** L'inefficacia di precedenti trattamenti con farmaci antiassorbitivi o l'intolleranza a essi in alcuni pazienti ci hanno indotto, a partire dal luglio 2002, sup-

## EFFETTI DELLA MENOPAUSA PRECOCE SULLA BONE MINERAL DENSITY

C.M. Francucci<sup>1</sup>, C. Morbidelli<sup>2</sup>, L. Amoroso<sup>3</sup> et al.  
<sup>1</sup>Clinica di Endocrinologia Università di Ancona  
<sup>2</sup>Centro Osteoporosi INRCA Ospedale di Ancona  
<sup>3</sup>UO di Radiologia INRCA Ospedale di Ancona

La menopausa induce un rapido calo di massa ossea

principalmente dovuta a una carenza estrogenica. L'influenza dell'età della menopausa sulla perdita di massa ossea non è chiara. La menopausa precoce è generalmente considerata un importante fattore di rischio per osteoporosi perché le donne con menopausa precoce, se non trattate con terapia ormonale sostitutiva, vivono un periodo più lungo con esigue concentrazioni di estrogeni.

Scopo dello studio è stato quello di valutare, in donne sane e mai trattate per osteoporosi, se la menopausa precoce è un vero fattore di rischio per osteoporosi.

In questo lavoro noi abbiamo valutato 716 donne (età media  $60,8 \pm 8,5$ ; BMI  $25,2 \pm 3,7$  kg/m<sup>2</sup>; età della menopausa  $48,4 \pm 4,6$ ; anni dalla menopausa  $12,4 \pm 9$ ; e BMD  $0,886 \pm 0,143$  DS g/cm<sup>2</sup>) presentatesi per la prima volta per effettuare una DEXA (Hologic QDR 4500) a livello del rachide lombare (L2-L4). Dopo aver escluso dall'intero campione 38 donne con BMI <18,5, 78 donne con BMI  $\geq 30$ , 23 donne con età della menopausa >42 e <48 anni e 176 donne in menopausa chirurgica dopo 48 anni, abbiamo valutato 401 donne (età media  $61,5 \pm 8,1$ ; BMI  $24,7 \pm 2,4$ ; età della menopausa  $49,4 \pm 5$ ; anni dalla menopausa  $12 \pm 8,8$ ; e BMD  $0,879 \pm 0,141$  DS g/cm<sup>2</sup>).

Successivamente abbiamo confrontato la BMD di 25 donne in menopausa precoce spontanea (età  $61,4 \pm 10,2$ ; BMI  $25 \pm 2,2$ , età della menopausa  $40,4 \pm 1,9$ ; anni dalla menopausa  $20,9 \pm 10,2$  e BMD  $0,839 \pm 0,142$  g/cm<sup>2</sup>), con quella di 33 donne con menopausa chirurgica precoce (età  $58,6 \pm 10,6$ ; BMI  $25 \pm 2,5$ , età della menopausa  $37,3 \pm 5,1$ ; anni dalla menopausa  $21,2 \pm 10,6$ ; e BMD  $0,861 \pm 0,165$  g/cm<sup>2</sup>) e con quella di 343 donne con una menopausa tempestiva (età  $61,8 \pm 7,6$ ; BMI  $24,7 \pm 2,4$ ; età della menopausa  $51,2 \pm 1,9$ ; anni dalla menopausa  $10,5 \pm 7,6$  e BMD  $0,884 \pm 0,138$  g/cm<sup>2</sup>). Tra i tre gruppi non abbiamo trovato differenze significative tra età anagrafica ( $p=0,4$ ), BMI e BMD ( $p=0,2$ ), mentre vi era una significativa differenza riguardo all'età della menopausa e alla durata della post-menopausa ( $p<0,001$ ).

In conclusione, i nostri dati evidenziano che la menopausa precoce non è associata a una maggiore perdita di massa ossea rispetto a donne in menopausa tempestiva. Non vi è differenza significativa nella massa ossea tra donne con menopausa precoce spontanea e chirurgica. L'età cronologica (>60 anni) sembrerebbe avere sulla massa ossea un maggior peso rispetto all'intervallo della menopausa. L'incrementato rischio di frattura in donne con menopausa precoce può essere riconducibile, in presenza di una ridotta BMD, a una più prolungata durata a traumi di lieve entità.

## IL CONSENSO INFORMATO NELLA PRATICA CLINICA

D. Grua, O. L. Ragusa, P. Rosiello

ASL6 Venaria Reale (TO)

UO Medicina Fisica e Riabilitativa

*Introduzione.* L'informazione al paziente è una prestazione sanitaria essa stessa, parte integrante dell'atto medico e come tale è finalizzata alla tutela della salute. L'utilizzo di farmaci al di là delle indicazioni previste dal Prontuario Farmaceutico, ma per i quali esistono validati presupposti di efficacia, richiede un approccio puntuale e ben articolato.

*Materiali e Metodi.* Nel corso del 2002 abbiamo arruolato 16 pazienti *non-responders* nei confronti dei farmaci antirassorbitivi per via orale (13 pazienti) o con intolleranza verso di essi (3). Essi venivano informati della possibilità di utilizzare un nuovo farmaco che già aveva mostrato un'efficacia clinica nel modificare sensibilmente i valori di BMD e venivano arruolati solo dopo un consenso e quindi un'accettazione consapevole della terapia proposta.

*Razionale.* Particolare cura viene riservata alla prima fase, relativa all'informazione, serena e idonea in merito a diagnosi, prognosi, possibili cure, eventuali conseguenze delle mancate terapie. Le spiegazioni devono essere adeguate alla situazione socio-culturale del paziente; il tempo dedicato è variabile, spesso è necessario fornire le prime informazioni e attendere che il paziente, a volte dopo averne discusso con i familiari o il proprio medico di base, possa chiedere di chiarire i dubbi eventualmente rimasti. Si forniscono informazioni sugli eventuali rischi in relazione alla terapia proposta, sempre ricercando lo scopo finale per cui il paziente scelga l'iter terapeutico che ritiene idoneo o comunque accettabile. Solo a questo punto il paziente dichiara di accettare il trattamento. Il modulo viene conservato all'interno della cartella clinica e una copia è consegnata al paziente stesso.

*Conclusioni.* L'informazione medica costituisce il presupposto indispensabile della relazione medico-paziente. Abbiamo riscontrato che il fornire spiegazioni adeguate in tempi e visite successive permette al paziente di riflettere e di confrontarsi con familiari e medico di famiglia. Inoltre la disponibilità dei fisiatristi a supportare tutta la fase del trattamento tramite corsie privilegiate per visite di controllo o colloqui telefonici, la fitta rete di controlli seriativi previsti nel *follow-up* hanno determinato un'adesione in tutti i pazienti al protocollo di trattamento prescritto.

## NERIDRONATO NELL'OSTEOPOROSI DEL MASCHIO: VALUTAZIONE CON ULTRASONOMETRIA DEL CALCAGNO E DENSITOMETRIA FAN-BEAM

*F. Baldi, B. Frediani, C. Acciai et al.*  
Istituto di Reumatologia,  
Università degli Studi di Siena

Sono stati arruolati 60 uomini, di età compresa fra 35 e 79 anni (età media 61 anni) affetti da osteopenia o osteoporosi (*T-score* collo femorale minore di -1) primitive o secondarie a trattamento steroideo: a 30 pazienti è stato somministrato neridronato alla dose di 25 mg i.m./mese, mentre a 30 pazienti è stato somministrato calcio + vit. D (1000 mg+800 UI) giornalieri. L'SI è stato valutato a livello del calcagno con un apparecchio ad ultrasuoni Lunar-Achilles +, avendo cura di ripetere 2 volte l'esame al fine di migliorare la precisione della metodica, mentre la BMD è stata misurata con la tecnica ad assorbimetria a doppio raggio X *fan-beam*, Lunar-Expert, a livello lombare, del collo femorale e *total body*.

Abbiamo individuato un coefficiente di variazione normalizzato (nCV) dividendo il coefficiente di variazione a breve termine con il decremento annuale della BMD e dell'SI e abbiamo quindi calcolato la più bassa differenza significativa (LSD=2,8nCV).

Nel gruppo controllo SI e BMD diminuivano in maniera significativa, mentre nel gruppo trattato con neridronato SI e BMD aumentavano in maniera significativa.

A seconda delle diverse regioni scheletriche esaminate, dal 50 al 70% dei pazienti trattati con neridronato aveva

un aumento dei valori densitometrici più grandi dell'LSD. Non esistevano differenze significative nell'efficacia di neridronato negli osteopenici rispetto agli osteoporotici e nei cortisonasti rispetto ai non cortisonati.

In conclusione, possiamo affermare che: 1) neridronato è efficace nell'osteopenia e nell'osteoporosi del maschio primitiva e secondaria a cortisonici; 2) l'ultrasonometria del calcagno è una metodica di indagine utile quanto la densitometria a raggi X nel monitoraggio terapeutico.

## NERIDRONATO NEL TRATTAMENTO DELLA DISPLASIA FIBROSA POLIOSTOTICA (CASO CLINICO)

*D. Maugeri, C. Mamazza, M. Testa et al.*  
Dipartimento di Scienze della Senescenza,  
Urologiche e Neurourologiche, Università di Catania

I bisfosfonati sono oggi da considerare i farmaci più idonei nel trattamento dell'osteoporosi. Il loro meccanismo d'azione si esplica prevalente attraverso un giusto *reset* del *turnover* osseo che riprende a formare un osso di buona qualità e in grado, nuovamente, di resistere alle sollecitazioni biomeccaniche sia normali che impreviste.

Da circa 18 mesi l'armamentario dei bisfosfonati si è arricchito di una nuova molecola, il neridronato, che è stato approvato dalla CUF per il trattamento dell'osteogenesi imperfetta alla dose di circa 2 mg/kg di peso corporeo ogni 3 mesi in un'unica somministrazione per infusione lenta previa diluizione in 250-500 ml di soluzione fisiologica. I primi risultati ottenuti sono stati molto incorag-

**Tabella 1. MOC di base e a 12 mesi**

Sede della MOC	BMD g/cm <sup>2</sup>	Valore %	T-score
Radio ultradistale basale	0,305	72	- 2,90
Radio ultradistale a 12 mese	0,381	90	- 1,04
Radio medio distale basale	0,673	83	- 1,65
Radio medio distale a 12 mesi	0,703	87	- 1,27
Colonna lombare (L1-L4) basale	0,715	59	- 4,21
Colonna lombare (L1-L4) a 12 mesi	0,852	70	- 3,07

La MOC è stata eseguita con mineralometro DEXA della Lunar-DPX

**Tabella 2. Cause di fragilità ossea in età pediatrica**

- Osteogenesi imperfetta
- Osteogenesi giovanile idiomatica
- Osteopetrosi forma tardiva
- Ipofosfatasia infantile
- Malattia di Gaucher
- Sindrome di McCune-Albright
- Sindrome di Mazabraud
- Sindrome di Bruck

gianti, soprattutto se si considera il marcato e rapido incremento della BMD ottenibile in questi pazienti.

L'oggetto di questa nostra breve comunicazione riguarda un caso di displasia fibrosa poliostotica di un giovane di 17 anni che è pervenuto alla nostra osservazione nell'autunno del 2002 per eseguire una mineralometria ossea computerizzata.

Anamnesticamente la diagnosi della malattia era stata formulata, dopo prelievo biotipico da zona xgraficamente osteolitica pluriconcamerata a carico del collo femorale sin, dal servizio di Anatomia Patologica dell'Ospedale S. Orsola di Bologna in data 30.05.1990; il referto conclusivo riferiva che si trattava di "displasia fibrosa poliostotica con componente cartilaginea".

Dall'età di 4 anni, epoca in cui veniva diagnosticata questa rara forma di malattia fragilizzante delle ossa che viene compresa all'interno della sindrome di McCune-Albright - dovuta a una mutazione a mosaico di un gene situato sul cromosoma 20 in posizione q13.2 che colpisce solo certi gruppi di cellule del corpo alterandone le membrane cellulari e le loro funzioni - questo sfortunato giovane ha avuto circa 14 fratture che hanno riguardato i femori nelle immediate vicinanze delle regioni osteolitiche e che sono, con gli anni, diventate più numerose ed estese.

Gli interventi per contenere e risolvere le fratture sono stati molteplici, dal semplice bendaggio, alla gessatura con o senza staffe e a veri e complessi interventi ortopedici per correggere l'anatomia delle due anche che nel tempo è stata più volte scompagnata.

I valori dell'esame MOC eseguito in data 04.10.2002, riportati nella Tabella 1, confermavano la condizione di osteoporosi marcata. Si decideva, quindi, di intraprendere un ciclo di terapia antiriassorbitiva con neridronato alla dose di 25 mg per via intramuscolare ogni 30 giorni.

Ricontrollato a 1 anno (Tabella 1) si sono riscontrati incrementi importanti della BMD sia al livello del radio ultradistale (+18%), sia al livello del radio medio-distale

(+4%), sia al livello lombare (L1-L4) +11%.

Durante il ciclo di terapia, il paziente ha goduto di uno stato di salute confortevole, con una significativa riduzione della sintomatologia dolorosa, mentre non si è a oggi verificato alcun effetto indesiderato né si sono avute nuove fratture.

*Considerazioni conclusive*

Da un'analisi iniziale dei risultati ottenuti si evince che per quanto riguarda il controllo clinico della Displasia Fibrosa Poliostotica, che rientra fra le cause di fragilità ossea in età pediatrica (Tabella 2), nel senso miglioramento della qualità di vita del paziente e riduzione dell'incidenza di nuove fratture, neridronato sembra avere un impatto assolutamente favorevole, che nel nostro caso ha permesso al paziente di svolgere una vita pressoché normale, con tutte le limitazioni preesistenti al nostro trattamento (vedi la deambulazione stampelle-assistita), che sono la conseguenza di tutte le precedenti fratture occorse e della nuova situazione anatomica delle due anche, in cui il giusto domicilio articolare dei capi ossei (testa femore-acetabolo) è stato da tempo scompagnato in modo definitivo.

Il futuro di questo paziente, sempre se la terapia con neridronato continuerà a svolgere nel tempo quest'azione sia protettiva (assenza di nuove fratture), sia curativa con un auspicabile rientro verso la normalità del contenuto di massa ossea in generale, potrà forse essere migliore, nel senso che a sviluppo staturale concluso si potrà prendere in considerazione la risoluzione definitiva del problema anatomico: infatti, se il paziente verrà sottoposto a intervento di protesi bilaterale alle anche, questo potrà avere maggiore successo se l'osso su cui si opererà si sarà liberato in gran parte dalla condizione di fragilità in cui oggi ancora si trova.