

15. SAFETY: LE FRATTURE ATIPICHE

Annamaria Verrocchio, Ciro Lauriti, Luigi Di Matteo

Unità Operativa Complessa di Reumatologia

Ospedale Civile Pescara, ASL Pescara

Introduzione

I bisfosfonati (BF), molecole capaci di modulare il *turnover* osseo, sono divenuti negli ultimi 25 anni farmaci di prima scelta per il trattamento dell'osteoporosi, condizione che affligge più della metà delle persone di età superiore a 50 anni [1].

Sono ampiamente utilizzati per ridurre il riassorbimento osseo, aumentare la densità minerale ossea (BMD), migliorare la qualità dell'osso e, di conseguenza, ridurre il rischio di fratture in soggetti con bassa BMD ($T\text{-score} \leq -2,5$) o fratture prevalenti.

Alendronato e risedronato, i BF più comunemente utilizzati in tutto il mondo, possiedono un'efficacia dimostrata in studi randomizzati controllati con placebo [2,3]. Inoltre i dati a 10 anni con alendronato e a 8 anni con risedronato indicano un buon margine di sicurezza e tollerabilità nella maggior parte dei pazienti. Infine, fino a poco tempo fa era in discussione se inserire tra gli eventi avversi anche l'associazione con le fratture femorali subtrocanteriche o diafisarie (le cosiddette "fratture atipiche") [4,5]. Negli ultimi anni, infatti, sono stati segnalati vari casi che suggeriscono tale associazione [6-15]. Vengono definite "atipiche" quelle fratture che interessano sedi raramente coinvolte dalle classiche fratture osteoporotiche, si verificano in assenza di trauma, sono caratterizzate da dolore prodromico alla coscia o all'inguine e presentano un caratteristico *pattern* radiologico. È stato ipotizzato che alla loro base vi possa essere una ipersoppressione del *turnover*, protratta nel tempo, nonostante la densità ossea incrementata [16]. Ciò è biologicamente plausibile se si considera che i BF si accumulano nelle ossa, creando un importante serbatoio, e il loro rilascio persiste per mesi o anni dopo l'interruzione del trattamento [17].

Le fratture atipiche possono essere considerate effetti indesiderati non comuni, di numerosità piuttosto bassa, anche se sottostimata in quanto gli studi condotti sino a ora non sono stati predisposti per rilevare eventi avversi di così minima incidenza [18].

Nel tentativo di definire con esattezza le caratteristiche delle fratture osservate, la loro epidemiologia e l'eziopatogenesi, sono stati effettuati numerosi studi retrospettivi, metanalisi e analisi accurate di *case report*. La revisione di sicurezza effettuata dall'Agenzia Europea dei Medicinali lo scorso aprile ha concluso che le rare fratture atipiche del femore sono un effetto di classe dei BF e che, benché i benefici ottenibili con questi farmaci nel trattamento e nella prevenzione delle malattie delle ossa continuino a superare i rischi, un'avvertenza del rischio di fratture ati-

piche del femore deve essere aggiunta alle informazioni del prodotto di tutti i medicinali contenenti BF (documento disponibile sul sito www.ema.europa.eu).

Rassegna bibliografica

■ Task force dell'American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR)

La segnalazione, negli ultimi anni, di numerosi casi di fratture atipiche ha suscitato nella comunità scientifica largo interesse, tanto che l'ASBMR ha nominato una *task force* multidisciplinare nel tentativo di comprendere appieno il problema [19]. La *task force*, composta da 28 esperti in discipline diverse, ha provveduto a una revisione della letteratura da gennaio 1990 ad aprile 2010, focalizzando alcuni punti essenziali (riportati a seguire).

Definizione di frattura atipica

Per identificare oggettivamente le fratture atipiche è stata stilata una lista di criteri a cui fare riferimento (Tabella 1, Figure 1 e 2 A,B): i maggiori devono essere tutti presenti, i minori anche non totalmente. Tra questi ultimi è compresa l'associazione

Tabella 1. Frattura atipica del femore: criteri maggiori e minori^a [19]

Criteria maggiori^b

- Localizzata ovunque lungo il femore (da appena sotto il piccolo trocantere a poco al di sopra della linea sovracondilare)
- Non associata a trauma oppure solo a trauma minimo (per es. caduta da un'altezza pari o inferiore alla posizione eretta)
- Orientamento trasversale o breve e obliquo
- Nessuna evidenza di frammentazione (non comminuta)
- Frattura completa che coinvolge entrambe le corticali e può essere associata a *spiking* mediale oppure frattura incompleta che coinvolge solo la corticale laterale

Criteria minori

- Reazione periostale localizzata della corticale laterale^c
- Incremento generalizzato dello spessore della corticale diafisaria
- Sintomi prodromici come dolore sordo o fastidioso all'inguine o alla coscia
- Fratture bilaterali e sintomi
- Guarigione ritardata
- Comorbidità (carenza di vitamina D, artrite reumatoide, ipofosfatasia)
- Impiego di farmaci (bisfosfonati, glucocorticoidi, inibitori di pompa protonica)

^aSono state specificamente escluse le fratture del collo del femore, quelle intertrocanteriche con estensione a spirale sottotrocanterica, quelle patologiche associate a tumori ossei primari o metastatici e quelle periprotetische.

^bTutti i criteri maggiori devono essere presenti al fine di poter definire una frattura come atipica. Non è invece richiesto alcun criterio minore, benché a volte siano stati associati a queste fratture.

^cSpesso riportato in letteratura come *beaking* o *flaring*

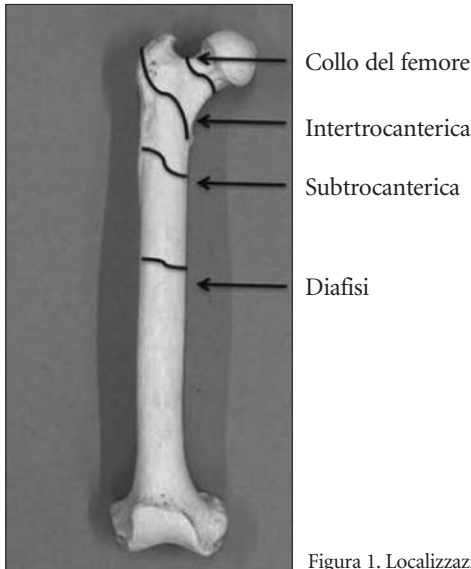


Figura 1. Localizzazione delle comuni fratture di femore e anca [19]

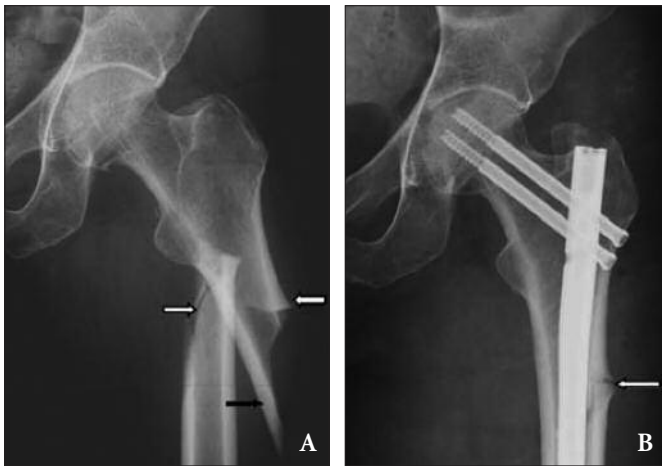


Figura 2. Radiografia in antero-posteriore di una frattura femorale diafisaria atipica prima (A) e dopo (B) riparazione chirurgica [19]

ne con BF, così da consentire di stabilire la frequenza di fratture proprio nei pazienti che assumono BF rispetto ai non trattati.

Patogenesi

La revisione degli studi preclinici da parte del gruppo di Shane [19] fornisce alcuni spunti in merito alla possibile patogenesi delle fratture atipiche (Tabella 2).

I BF, riducendo il rimodellamento osseo, prevengono il deterioramento della microarchitettura, incrementano densità ossea, resistenza e mineralizzazione e aumentano i *cross-link* nel collagene maturo a vantaggio di forza e resistenza [20-25]. Allo stesso tempo, favoriscono l'accumulo di *microdamage* [26,27] e aumentano la

Tabella 2. Possibili meccanismi patogenetici associati a fratture femorali sottotrocanteriche atipiche [19]

- Alterazioni del normale *pattern* di *cross-linking* del collagene
- Variazione nella maturazione dei *cross-link* formati dai processi enzimatici
- Accumulo di *advanced glycation end product*
- Accumulo di *microdamage*
- Aumento della mineralizzazione
- Riduzione dell'eterogeneità della mineralizzazione
- Variazione nel tasso di *turnover* osseo
- Ridotta vascolarizzazione ed effetti antiangiogenici

formazione di AGE (*advanced glycation end product*), che rendono più fragile il tessuto, riducendo quindi la sua capacità di assorbimento degli urti [28-30], caratteristica molto rilevante in evenienza di caduta. La riduzione del rimodellamento modifica anche la BMDD (*bone mineralization density distribution*, misura del grado di eterogeneità e mineralizzazione del tessuto osseo): il tessuto, più omogeneo, sarà meno efficiente nel rallentare o bloccare i *crack* iniziali nella matrice ossea, permettendo loro di crescere più rapidamente fino alla dimensione critica e alla possibile frattura [31,32].

Inoltre la riparazione dell'osso intracorticale risulta compromessa senza che sia impedita la formazione del callo osseo [33], il quale non si trasforma in osso maturo, ma tende a evolvere verso una frattura completa. La riduzione dell'angiogenesi indotta dai BF, infine, contribuisce a ritardare la guarigione delle fratture [34].

Epidemiologia e clinica delle fratture diafisarie e sottotrocanteriche

Il numero totale dei casi analizzati dalla *task force* è stato di 310. Nella maggior parte di essi mancavano importanti informazioni anamnestiche e cliniche, pertanto è nata la necessità di stabilire una gerarchia nei dati da riportare per la segnalazione futura di casi di fratture atipiche (Tabella 3).

Le fratture sottotrocanteriche e diafisarie costituiscono il 7-10% [35] di tutte quelle di femore e solo nel 17-29% dei casi (a seconda delle casistiche) [36,37] possono essere definite atipiche.

Poiché numerosi casi continuano a essere segnalati e molti vengono ritenuti aneddotici e non pubblicati, è probabile che attualmente vi sia una sottostima del problema.

È possibile, inoltre, che la rilevazione dei dati da registri e non dall'osservazione diretta dei pazienti e delle immagini radiologiche abbia generato confusione tra fratture atipiche e non [36,38,39].

Nonostante le limitazioni, tuttavia, dalla casistica si evince che le fratture atipiche si riscontrano sia in pazienti trattati con BF (prevalentemente alendronato, ma anche risedronato, pamidronato, zoledronato) a lungo termine (per osteoporosi o neoplasie maligne), sia in quelli non trattati.

Tabella 3. Fratture femorali atipiche: gerarchia della qualità dei dati anamnestici e clinici [19]

La qualità delle evidenze deve essere valutata per i seguenti aspetti fondamentali:

1. Caratteristiche del paziente

- a. Età
- b. Sesso

2. Descrizione della frattura atipica sottotrocanterica e della diafisi femorale

- a. Localizzazione nella diafisi femorale da appena sotto il piccolo trocantere a poco al di sopra della linea sovracondilare della metafisi distale del femore
- b. A orientamento trasversale o breve e obliquo
- c. Basso livello di trauma
- d. Non comminuta
- e. Presenza di ispessimento corticale con o senza callo periostale

3. Pregressa esposizione a bisfosfonati

- a. Farmaci specifici
- b. Dosaggi specifici
- c. Durata e aderenza alla terapia prima della diagnosi di frattura

4. Indicazione alla terapia con bisfosfonati

- a. Patologia (osteoporosi, osteopenia, mieloma...)
- b. Storia pregressa di frattura da trauma minore

5. Condizioni di comorbilità

- a. Carenza di vitamina D (<20 ng/ml)
- b. Altre:
 - artrite reumatoide
 - malattie che necessitano di trattamento con corticosteroidi
 - diabete
 - cancro
 - ipofosfatasia

6. Terapie concomitanti

- a. Identificazione dei farmaci (glucocorticoidi, inibitori di pompa protonica, altri farmaci antiirassorbitivi, come estrogeni, raloxifene, calcitonina, denosumab)
- b. Dosaggi assunti e durata della terapia prima della frattura sottotrocanterica

7. Accertamenti

- a. Densitometria ossea
- b. *Marker* di *turnover* osseo
- c. Istomorfometria ossea con valutazione del *turnover* osseo

Merita attenzione, invece, il basso numero di casi di fratture atipiche riportate in corso di terapia con BF ad alte dosi in soggetti neoplastici. Se si considera attendibile questa osservazione è possibile ipotizzare che la durata del trattamento abbia maggiore rilevanza rispetto al dosaggio relativamente al potenziale rapporto di causalità per fratture atipiche. Queste presentano caratteristiche radiologiche e cliniche peculiari che, anche se non tutte contemporaneamente presenti, le distinguono dalle altre fratture femorali da cause diverse [40-43].

Le biopsie della cresta iliaca o nella sede di frattura, come anche i marcatori biochimici del *turnover*, quando disponibili, non si sono rivelati dirimenti.

Diagnosi

In caso di un paziente in terapia con BF, con storia di dolore alla coscia o all'inguine, quale prima linea di approccio deve essere immediatamente effettuata una radiografia convenzionale in antero-posteriore e in latero-laterale, sufficiente per identificare fratture incomplete o complete [44] con le note caratteristiche (Figure 2 A,B e 3). Nel caso di radiografia negativa o dubbia, ma concreto sospetto clinico, è opportuno eseguire una scintigrafia ossea [45,46], che dovrebbe evidenziare un aumentato *uptake*, solitamente nella corticale laterale, uni o bilateralmente (Figura 4). Deve inoltre essere posta diagnosi differenziale con tumori maligni, infarto osseo e osteomielite. Allo stesso modo, una risonanza magnetica (Figura 5) è in grado di identificare l'area di iperemia e neoformazione periostale propria di una frattura atipica in evoluzione [47].

Prevenzione e gestione medica

Oggi si ritiene che non sia opportuno trattare soggetti osteoporotici a basso rischio fratturativo, mentre a quelli con rischio moderato vengono consigliati farmaci alternativi (raloxifene o teriparatide), utilizzando invece senza riserve i BF nei casi di evidenza di rapida perdita di massa ossea, in particolare in caso di forme secondarie di osteoporosi.

Permangono comunque ancora dubbi in merito alla durata del trattamento [48]. Sulla base degli studi con alendronato e risedronato [49-51] si ritiene che il beneficio antifratturativo perduri per almeno 5 anni, periodo dopo il quale si consiglia una rivalutazione annuale: il trattamento proseguirà se il rischio fratturativo si mantiene elevato, altrimenti potrà essere interrotto. Non esistono dati in grado di indicare in modo sicuro il "momento" di un'eventuale ripresa della terapia, tuttavia quest'ultima andrà sicuramente presa in considerazione nel caso di pazienti con fattori di rischio incrementati.

Particolare attenzione deve essere inoltre posta all'identificazione di segni prodromici, quali dolore alla coscia o all'inguine, avviando in questi casi l'*iter* diagnostico più congruo.

Nel caso in cui vengano evidenziate fratture atipiche femorali sottotrocanteriche o diafisarie complete o incomplete è necessario interrompere prontamente la terapia con BF, valutare lo stato della vitamina D ed eventualmente indirizzare il paziente verso procedure chirurgiche.



Figura 3. Radiografia in antero-posteriore del femore sinistro che mostra una frattura trasversale associata a diffusa neoformazione ossea periostale (freccia arancione) e un ispessimento corticale focale, caratteristici di una frattura femorale diafisaria atipica [19]

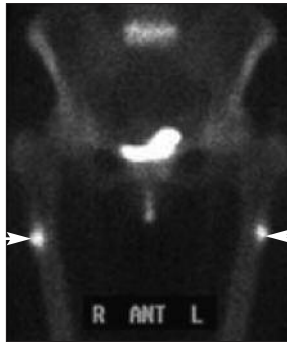


Figura 4. Scintigrafia ossea che mostra un aumento focale della captazione del radionuclide nella corticale laterale del femore in due diversi pazienti [19]



Figura 5. Esame RNM che mostra un decremento di segnale nelle sequenze T1 pesate e un incremento in quelle T2 pesate (frecce) nel femore destro [19]

Alcuni autori suggeriscono che teriparatide potrebbe migliorare o accelerare la guarigione di queste fratture ma, benché alcuni studi su animali sembrano incoraggianti, non lo sono abbastanza quelli su pazienti con frattura di Colles [52-55].

In mancanza di chiare evidenze viene tuttavia consigliato l'uso di teriparatide in assenza di guarigione dopo 4-6 settimane da un intervento chirurgico per frattura.

Commento

Arduo compito della *task force* è stato quello di analizzare tutto il materiale a disposizione per stabilire quanto si conosca a proposito delle fratture femorali atipiche e della loro relazione con i BF; definirne con esattezza le caratteristiche perché possano essere identificate in maniera chiara e oggettiva (anche in caso di studi successivi); cercare di chiarirne l'incidenza, la fisiopatologia e l'eziologia; identificare pratiche diagnostiche non invasive e fornire suggerimenti per la gestione medica e chirurgica dei pazienti osteoporotici, fratturati e non.

Il gruppo di Shane, pur non pervenendo a risposte definitive, ha chiarito numerosi punti e fornito interessanti indicazioni a cui potrebbe essere utile e opportuno fare riferimento, in attesa che vengano condotti ulteriori studi.

■ BF e fratture femorali diafisarie e sottotrocanteriche

Sulla base dell'ipotesi che fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie potessero essere associate all'uso a lungo termine dei BF, Black e coll. [56] hanno condotto un'analisi secondaria utilizzando i risultati di tre grandi studi clinici randomizzati con BF: Fracture Intervention Trial (FIT), FIT Long-Term Extension (FLEX) [2] e Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly (HORIZON) Pivotal Fracture Trial (PFT) (Figura 6).

Sono state prese in considerazione tutte le fratture diafisarie e sottotrocanteriche di femore verificatesi nel corso dei tre studi citati, escludendo invece quelle periprotetische, patologiche e determinate da traumi ad alta energia (Tabella 4).

Quando disponibili, sono state esaminate le radiografie per identificare la presenza di rime di frattura trasversali od oblique rispetto alle spirali, l'ispessimento anormale della corticale (focale o generalizzato), il *beaking* corticale, lo *spiking* mediale, nonché eventuali rilievi analoghi nel femore controlaterale.

In mancanza di radiografie, le caratteristiche atipiche sono state ricercate nei referti radiologici. Di 283 fratture di femore, solo 12 potevano ritenersi atipiche (2 sole radiografie disponibili) e riguardavano 10 donne.

Se si considerano le 12 fratture sui 51.287 pazienti/anno dei tre studi, il tasso combinato di incidenza è pari a 2,3 per 10.000 pazienti/anno.

Nella Tabella 5 si riportano le caratteristiche delle 10 pazienti fratturate.

Dall'esame dei dati dei tre vasti studi randomizzati e placebo-controllati si evince che il rischio di fratture femorali sottotrocanteriche o diafisarie associate alla terapia con BF è estremamente basso, tuttavia la significatività è scarsa per il limitato numero di casi. In particolare, se si fa riferimento allo studio FLEX, lo studio di estensione più ampio e di maggior durata sull'uso di BF a lungo termine, non si osserva un aumento significativo delle fratture atipiche nelle donne in trattamento con alendronato per 10 anni *vs* quelle che avevano sospeso la terapia.

Ne deriva che le donne in trattamento con alendronato non presentano un rischio di frattura maggiore di quello derivante proprio dalla loro osteoporosi, soprattutto in considerazione del fatto che solo un quarto delle fratture sottotrocanteriche e diafisa-

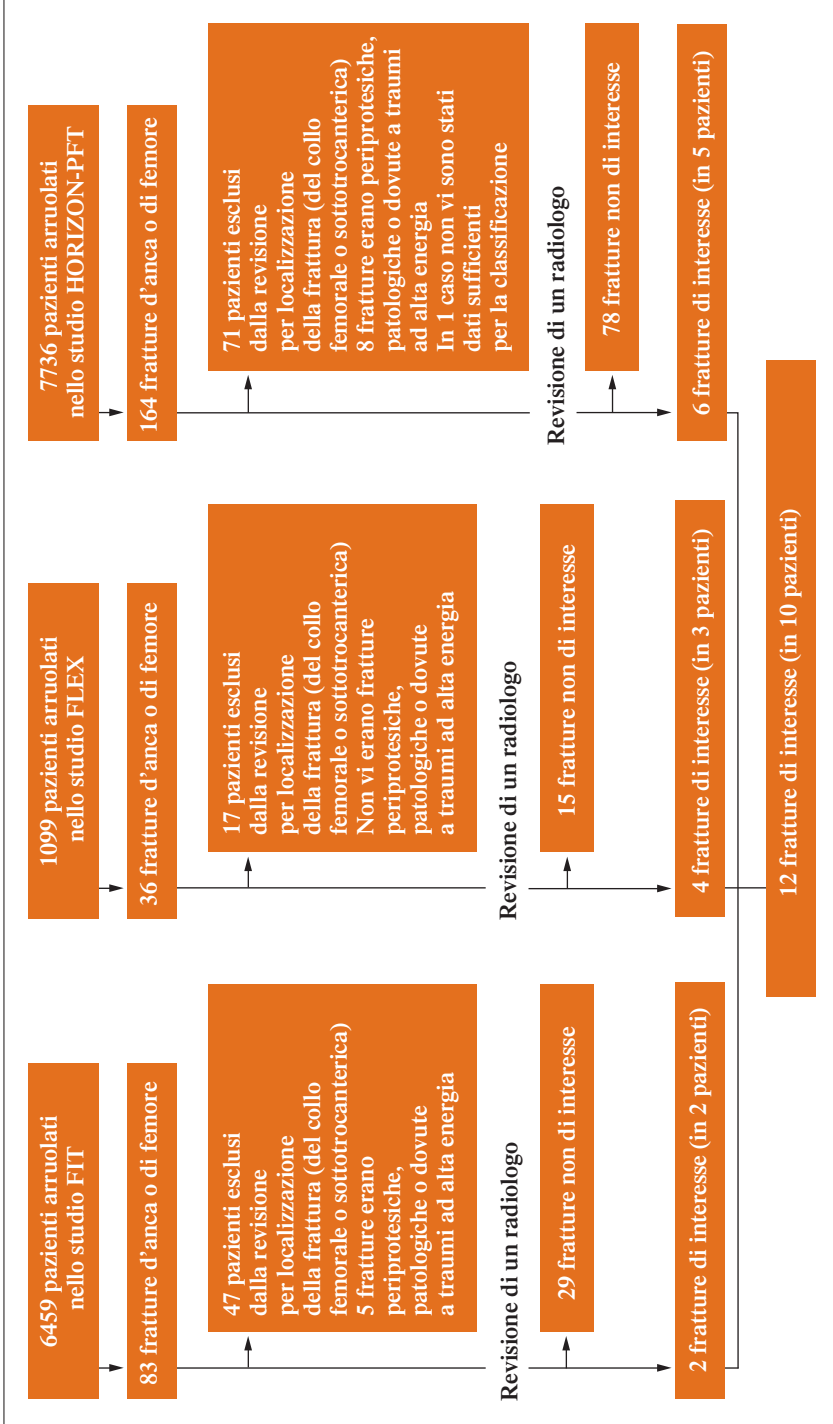


Figura 6. Procedura di revisione delle fratture d'anca e di femore in tre studi clinici [56]. FIT=Fracture Intervention Trial; FLEX=FIT Long-Term Extension; HORIZON-PFT=Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly Pivotal Fracture Trial

Tabella 4. Review della localizzazione di frattura in tre studi randomizzati sui bisfosfonati* [56]					
Variabile	Fracture Intervention Trial (FIT)			p	Relative hazard (IC 95%)
	Alendronato (n=3236)	per 10.000 pazienti/anno	Placebo (n=3223)		
Fratture analizzate	15		15		
Risultati della revisione					
Intertrocanteriche	12 (0,4)	9,8	12 (0,4)	9,8	1,00 (0,45-2,22)
Intertrocanteriche e sottotrocanteriche	1 (<0,1)	0,8	1 (<0,1)	0,8	1,00 (0,06-15,93)
Sottotrocanteriche o della diafisi femorale	1 (<0,1)	0,8	1 (<0,1)	0,8	1,03 (0,06-16,46)
Metafisi distale	1 (<0,1)	0,8	1 (<0,1)	0,8	1,00 (0,06-15,95)
Collo del femore ^e	16 (0,5)	13,1	31 (1,0)	25,5	0,51 (0,28-0,94)
Variabile	HORIZON Pivotal Fracture Trial			p	Relative hazard (IC 95%)
	Acido zoledronico (n=3875)	per 10.000 pazienti/anno	Placebo (n=3861)		
Fratture analizzate	n (%)		n (%)		
Risultati della revisione					
	35		47		

Intertrocanteriche	22 (0,6)	20,5	39 (1,0)	36,3	0,57 (0,34-0,95)	0,03
Intertrocanteriche e sottotrocanteriche	5 (0,1)	4,7	4 (0,1)	3,7	1,26 (0,34-4,68)	0,73
Sottotrocanteriche o della diafisi femorale	3 (0,1)	2,8	2 (0,1)	1,9	1,50 (0,25-9,00)	0,65
Metafisi distale	1 (<0,1)	0,9	3 (0,1)	2,8	0,34 (0,03-3,23)	0,34
Collo del femore [#]	21 (0,5)	19,6	45 (1,2)	41,9	0,47 (0,28-0,79)	0,004
FIT Long-Term Extension (FLEX)						
Variabile	Alendronato/ alendronato (n=662)		Alendronato/ placebo (n=437)		Relative hazard (IC 95%)	p
	n (%)	per 10.000 pazienti/anno	n (%)	per 10.000 pazienti/anno		
Fratture analizzate	11		6			
Risultati della revisione						
Intertrocanteriche	10 (1,5)	31,6	5 (1,1)	23,7	1,34 (0,46-3,91)	0,60
Intertrocanteriche e sottotrocanteriche	0	NA	0	NA	NA	NA
Sottotrocanteriche o della diafisi femorale	2 (0,3)	6,3	1 (0,2)	4,7	1,33 (0,12-14,67)	0,82
Metafisi distale	0	NA	0	NA	NA	NA
Collo del femore [#]	10 (1,5)	31,5	7 (1,6)	33,2	0,95 (0,36-2,49)	0,91

*Sono state escluse le fratture determinate da traumi ad alta energia come da protocolli degli studi originali. IC=intervallo di confidenza; NA= Non applicabile. †I dati relativi alle fratture del collo femorale derivano dalla classificazione effettuata negli studi originali ma non sono stati rivalutati in questa analisi. Nel corso dello studio HORIZON-PFT è stata inserita un'ulteriore categoria per le fratture sottotrocanteriche, accorpate con quelle del collo femorale nella tabella

rie è rappresentato da fratture atipiche [57,58]. I tre studi esaminati evidenziano inoltre un notevole decremento di incidenza di fratture vertebrali e non, comprese quelle di femore, in donne con osteoporosi: trattando 1000 donne osteoporotiche per 3 anni infatti si prevengono circa 100 fratture, contro un rischio stimato di 2,3 fratture sottotrocanteriche o diafisarie ogni 10.000 pazienti/anno (Tabella 6).

È stata inoltre suggerita l'ipotesi della concomitanza di altri fattori di rischio, quali assunzione contemporanea di steroidi, inibitori di pompa protonica o il precedente trattamento con calcitonina [40,59], tuttavia nessuno di questi è stato ancora studiato in modo sistematico.

Tabella 5. Caratteristiche di 10 pazienti con 12 fratture

Paziente n.	Studio	Farmaco valutato	Età (anni)	Giorni dalla randomizzazione alla frattura	Compliance [#]
1	FIT	Placebo	75	962	>75%
2	FIT	Alendronato	69	1682	>75%
3	HORIZON	Acido zoledronico	65	454	100%
4	HORIZON	Placebo	78	1051	100%
5	HORIZON	Acido zoledronico	65	732	100%

Commento

Il lavoro di Black e coll. è sicuramente molto interessante, ma sfortunatamente giunge a conclusioni che non possono essere realmente assunte per le limitazioni che gli stessi autori riconoscono, lasciando così spazio a sole ipotesi.

Dei 14.000 soggetti che avevano partecipato agli studi considerati, infatti, solo 1000 avevano assunto BF per più di 4 anni e il 40% delle fratture si è verificato proprio in questi soggetti.

L'esiguità della casistica, nonostante la vasta popolazione esaminata e la scarsa

sottotrocanteriche o diafisarie del femore [56]			
Livello di trauma [§]	Terapie concomitanti (prima o durante lo studio)	Marker di metabolismo osseo (range di riferimento) [†]	Altro
Caduta da un gradino, dalle scale, dal marciapiede	Nessuna	CTX-I 0,408 ng/ml (0,110-0,628) PINP 43,2 ng/ml (16,3-78,2) BALP 14,5 ng/ml (5,1-15,3)	
Sconosciuto	Nessuna	CTX-I 0,067 ng/ml (0,110-0,628) PINP 9,4 ng/ml (16,3-78,2) BALP 7,5 ng/ml (5,1-15,3)	
Minimo	Raloxifene (prima e durante lo studio)	NA	Dolore all'anca riportato come evento avverso alla visita precedente; frattura trasversale alla radiografia
Caduta da un gradino, dalle scale, dal marciapiede	Nessuna	NA	Dolore all'anca riportato come evento avverso alla visita precedente
Minimo	Nessuna	NA	Frattura spinale alla radiografia

(continua)

(segue)

Tabella 5. Caratteristiche di 10 pazienti con 12 fratture

Paziente n.	Studio	Farmaco valutato	Età (anni)	Giorni dalla randomizzazione alla frattura	Compliance [#]
6	HORIZON	Placebo	72	321	100%
7 2 fratture	HORIZON	Acido zoledronico	71	934	100%
8 1° frattura 2° frattura	FLEX	Alendronato/ alendronato	79	1250 1369	Stop terapia 3 anni prima della frattura
9	FLEX	Alendronato/ placebo	80	1257	Stop terapia 3 anni prima della frattura
10	FLEX	Alendronato/ alendronato	83	1006	>75%

NA=Non applicabile. [#]Il livello di *compliance* è stato valutato sulla base del conteggio delle pillole negli studi FIT e FLEX; nello studio HORIZON tutti i 5 pazienti hanno ricevuto 3 infusioni di acido zoledronico (*compliance* pari al 100%).

[§]Il livello di trauma è stato classificato come segue: minimo (caduta da un'altezza pari o inferiore alla posizione eretta); caduta da un gradino, dalle scale o dal marciapiede; caduta da un'altezza superiore alla posizione eretta; trauma minimo diverso dalla caduta; trauma moderato o grave diverso dalla caduta e fratture patologiche

sottotrocanteriche o diafisarie del femore [56]

Livello di trauma [§]	Terapie concomitanti (prima o durante lo studio)	Marker di metabolismo osseo (<i>range</i> di riferimento) [†]	Altro
Caduta da un gradino, dalle scale, dal marciapiede	Iniezioni di calcitonina (prima e durante lo studio)	NA	
Minimo	Bisfosfonati (>4 anni) e HRT (entrambi prima dello studio)	NA	Dolore osseo riportato come evento avverso alla visita precedente; fratture simultanee di entrambi i femori
Minimo	Alendronato per 6 anni (in FIT prima di FLEX)	NTX 14,0 pmol/ μ mol (9,2-51,8) BALP 12,0 ng/ml (5,1-15,3)	
Trauma minimo diverso dalla caduta			
Minimo	Alendronato per 6 anni (in FIT prima di FLEX)	NTX 54,0 pmol/ μ mol (9,2-51,8) BALP 9,5 ng/ml (5,1-15,3)	
Minimo	Alendronato per 5 anni (in FIT prima di FLEX)	NTX 110,0 pmol/ μ mol (9,2-51,8) BALP 5,5 ng/ml (5,1-15,3)	

Tabella 6. Confronto tra il numero di pazienti che dovrebbero essere trattate per 3 anni con bisfosfonati per prevenire 1 frattura e il numero ipotetico associato all'incremento di fratture sottotrocanteriche o diafisarie [56]

Tipo di frattura e rischio relativo ipotetico	Pazienti che necessiterebbero di trattamento*	Eventi per 1000 pazienti trattate#
n		
Tipo di fratture		
Qualsiasi frattura		100
Qualsiasi frattura non vertebrale	35	29
Solo anca	90	11
Frattura vertebrale (morfometrica)	14	71
Rischio relativo ipotetico di frattura sottotrocanterica o diafisaria [§]		
1,5	2899	0,3
2,0	1449	0,7
3,0	725	1,4

*La stima del numero di pazienti che necessiterebbero di un trattamento con acido zoledronico o alendronato per prevenire 1 frattura deriva dai tassi di frattura, rispetto a placebo, ottenuti nello studio HORIZON-PFT per l'acido zoledronico e nello studio FIT (per pazienti con una frattura vertebrale oppure con $T\text{-score} < -2,5$ a livello dell'anca) per l'alendronato.

#Il numero di eventi per 1000 pazienti trattati per 3 anni si riferisce a fratture che potrebbero essere prevenute con un trattamento con bisfosfonati (in "tipo di fratture") e a fratture associate al trattamento con bisfosfonati (in "rischio relativo ipotetico").

§Il rischio relativo ipotetico corrisponde al rischio di frattura sottotrocanterica o diafisaria femorale in donne trattate con bisfosfonati rispetto a quelle trattate con placebo. Sulla base dei risultati dello studio è stato stimato che il tasso di fratture sottotrocanteriche o diafisarie in donne con osteoporosi non trattate potrebbe essere di 2,3 per 10.000 pazienti/anno, tasso in linea con quanto ottenuto in uno studio su un registro di popolazione danese e di uno recente basato su popolazione.

qualità dei casi derivante dalla carenza di dati anamnestici, clinici e radiologici, dunque, inficia fortemente la credibilità scientifica dei risultati, sostenendo invece la necessità di ulteriori studi, come del resto indicato anche dagli stessi autori.

■ Caso clinico

Sellmeyer presenta un caso clinico emblematico [60] in quanto costituisce la sintesi delle problematiche inerenti il paziente osteoporotico, la terapia, il rapporto rischio/beneficio dei farmaci utilizzati e le strategie a cui ricorrere per evitare o correggere eventi avversi.

“Una donna di 58 anni, osteopenica, intraprendeva trattamento con bisfosfonato e lo manteneva per 10 anni”.

Per minimizzare il rischio di eventi avversi da BF è necessario ottimizzare la selezione dei pazienti. Per evitare terapie incongrue, la World Health Organization ha messo a disposizione un modello multivariato che sfrutta la BMD e i fattori di rischio per frattura per calcolare il rischio di frattura, in particolare di femore, a 10 anni [61,62].

I dati dello studio FLEX suggeriscono che la sospensione del trattamento dopo 5 anni consente di mantenere lo stesso rischio di frattura per i successivi 5 anni, a eccezione delle fratture vertebrali [49]. Di conseguenza la decisione di sospendere il trattamento deve essere presa in funzione del singolo individuo e basata sul calcolo del rischio in quel particolare momento. Dopo 5 anni di trattamento e la definizione del rischio è stato suggerito un periodo di *drug holiday* della durata di 12 mesi o più, con revisione annuale [17,62].

“La donna accusava dolore alla coscia con impotenza funzionale, seguito dopo un mese da frattura sottotrocanterica atraumatica, riparata con posizionamento di protesi endomidollare”.

In base ai dati della letteratura è verosimile ritenere che la riduzione del rimodellamento indotto dai BF abbia determinato l'accumulo dei *microcrack* che si verificano costantemente in risposta alle sollecitazioni indotte dalle attività quotidiane: questi *damage* potrebbero aver incrementato la fragilità scheletrica [25,26,31,32].

“Due mesi dopo l'intervento veniva sospeso il trattamento con bisfosfonato e intrapresa terapia con teriparatide. Dopo 6 mesi non vi era evidenza di riparazione della frattura, per quanto teriparatide avesse riportato i valori dei marcatori di neoformazione ai livelli pre-menopausali dopo 2 mesi. Dopo un anno era ancora presente la linea di frattura” (Figura 7).

Non sono molti i dati a disposizione che potrebbero aiutare nella scelta di un

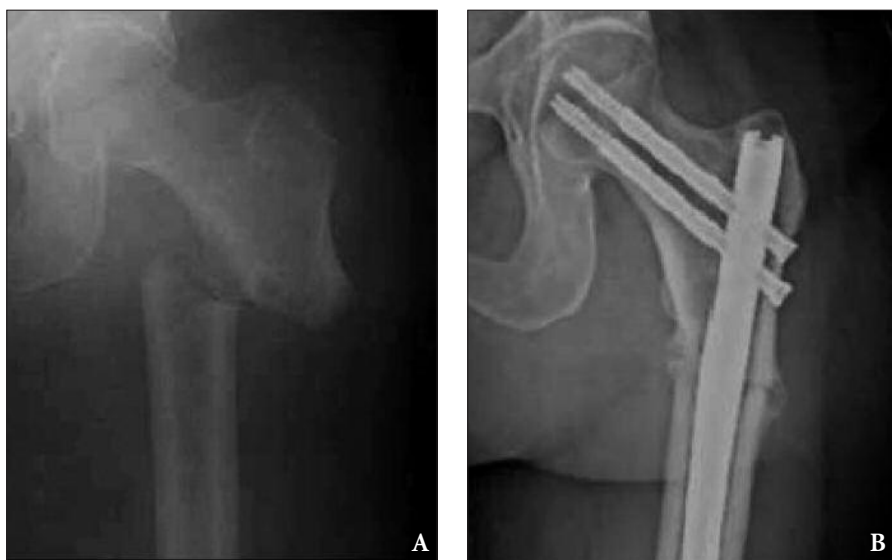


Figura 7. Frattura femorale sottotrocanterica iniziale (A) e dopo 1 anno (B) [60]

trattamento per quei pazienti che presentano danni legati a una soppressione del *turnover* indotta da BF. È noto che teriparatide aumenta il *turnover* sia nei soggetti mai trattati sia in quelli che hanno assunto BF, pertanto esiste un razionale fisiologico nella scelta di questo farmaco, benché manchino dati scientifici sulla sua efficacia nel caso specifico [52-55].

Teriparatide necessita di circa 6 mesi per determinare un incremento della massa ossea in soggetti che hanno assunto BF [63] e tale incremento tende a regredire se non si prosegue il trattamento con un farmaco antiriassorbitivo.

Infine, non esistono dati sulle fratture atipiche, tuttavia per il momento si ritiene che teriparatide possa rappresentare un'opzione plausibile.

Bibliografia

1. Rahmani P, Morin S (2009) Prevention of osteoporosis-related fractures among postmenopausal women and older men. *CMAJ* 181:815-820
2. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE et al (2006) Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 296:2927-2938
3. Harris ST, Watts NB, Genant HK et al (1999) Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 282:1344-1352
4. Solomon DH, Rekedal L, Cadarette SM (2009) Osteoporosis treatments and adverse events. *Curr Opin Rheumatol* 21:363-368
5. Abrahamsen B (2010) Bisphosphonate adverse effects, lessons from large databases. *Curr Opin Rheumatol* 22:404-409
6. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS et al (2005) Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 90:1294-1301
7. Husada G, Libbeerecht K, Peeters T, Populaire J (2005) Bilateral middiaphyseal femoral stress fractures in the elderly. *Eur J Trauma* 35:68-71
8. Schneider JP (2006) Should bisphosphonates be continued indefinitely? An unusual fracture in a healthy woman on long-term alendronate. *Geriatrics* 61:31-33
9. Cheung RK, Leung KK, Lee KC, Chow TC (2007) Sequential non traumatic femoral shaft fractures in a patient on long-term alendronate. *Hong Kong Med J* 13:485-489
10. Lee P, van der Wall H, Seibel MJ (2007) Looking beyond low bone mineral density: multiple insufficiency fractures in a woman with post-menopausal osteoporosis on alendronate therapy. *J Endocrinol Invest* 30:590-597
11. Demiralp B, Ilgan S, Ozgur Karacalioglu A et al (2007) Bilateral femoral insufficiency fractures treated with inflatable intramedullary nails: a case report. *Arch Orthop Trauma Surg* 127:597-601
12. Visekruna M, Wilson D, McKiernan FE (2008) Severely suppressed bone turnover and atypical skeletal fragility. *J Clin Endocrinol Metab* 93:2948-2952
13. Somford MP, Draijer FW, Thomassen BJ et al (2009) Bilateral fractures of the femur diaphysis in a patient with rheumatoid arthritis on long-term treatment with alendronate: clues to the mechanism of increased bone fragility. *J Bone Miner Res* 24:1736-1740
14. Sayed-Noor AS, Sjoden GO (2009) Case reports: two femoral insufficiency fractures after long-term alendronate therapy. *Clin Orthop Relat Res* 467:1921-1926
15. Ing-Lorenzini K, Desmeules J, Plachta O et al (2009) Low-energy femoral fractures associated with the long-term use of bisphosphonates: a case series from a Swiss university hospital. *Drug Saf* 32:775-785
16. Schneider JP (2009) Bisphosphonates and low-impact femoral fractures: current evidence on alendronate-fracture risk. *Geriatrics* 64:18-23
17. Watts NB, Diab DL (2010) Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 95:1555-1565
18. Abrahamsen B (2010) Adverse effects of bisphosphonates. *Calcif Tissue Int* 86:421-435
19. Shane E, Burr D, Ebeling PR (2010) Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 25:2267-2294

20. Saito M, Marumo K (2010) Collagen cross-links as a determinant of bone quality: a possible explanation for bone fragility in aging, osteoporosis, and diabetes mellitus. *Osteoporos Int* 21:195-214
21. Wang X, Shen X, Li X, Agrawal CM (2002) Age-related changes in the collagen network and toughness of bone. *Bone* 31:1-7
22. Allen MR, Gineys E, Leeming DJ et al (2008) Bisphosphonates alter trabecular bone collagen cross-linking and isomerisation in beagle dog vertebra. *Osteoporos Int* 19:329-337
23. Tang SY, Allen MR, Phipps R et al (2009) Changes in nonenzymatic glycation and its association with altered mechanical properties following 1-year treatment with risedronate or alendronate. *Osteoporos Int* 20:887-894
24. Hernandez CJ, Tang SY, Baumbach BM et al (2005) Trabecular microfracture and the influence of pyridinium and non-enzymatic glycation-mediated collagen cross-links. *Bone* 37:825-832
25. Vashishth D, Gibson GJ, Khoury JI et al (2001) Influence of nonenzymatic glycation on biomechanical properties of cortical bone. *Bone* 28:195-201
26. Allen MR, Iwata K, Phipps R, Burr DB (2006) Alterations in canine vertebral bone turnover, microdamage accumulation, and biomechanical properties following 1-year treatment with clinical treatment doses of risedronate or alendronate. *Bone* 39:872-879
27. Allen MR, Burr DB (2007) Three years of alendronate treatment results in similar levels of vertebral microdamage as after one year of treatment. *J Bone Miner Res* 22:1759-1765
28. Vashishth D (2009) Advanced glycation end-products and bone fractures. *IBMS BoneKEy* 6:268-278
29. Tang SY, Zeenath U, Vashishth D (2007) Effects of non-enzymatic glycation on cancellous bone fragility. *Bone* 40:1144-1151
30. Viguet-Carrin S, Roux JP, Arlot ME et al (2006) Contribution of the advanced glycation end product pentosidine and of maturation of type I collagen to compressive biomechanical properties of human lumbar vertebrae. *Bone* 39:1073-1079
31. Donnelly E, Meredith DS, Gladnick BP et al (2010) Reduced matrix heterogeneity with bisphosphonate treatment in postmenopausal women with proximal femoral fractures. *ASBMR 2010 Annual Meeting, Toronto, Canada*
32. Chapurlat RD, Arlot M, Burt-Pichat B et al (2007) Microcrack frequency and bone remodeling in postmenopausal osteoporotic women on longterm bisphosphonates: a bone biopsy study. *J Bone Miner Res* 22:1502-1509
33. MacDonald MM, Schindeler A, Little DG (2007) Bisphosphonate treatment and fracture repair. *IBMS BoneKEy* 4:236-251
34. Fournier P, Boissier S, Filleur S et al (2002) Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res* 62:6538-6544
35. Nieves JW, Bilezikian JP, Lane JM et al (2010) Fragility fractures of the hip and femur: incidence and patient characteristics. *Osteoporos Int* 21:399-408
36. Dell R, Greene D, Ott S et al (2010) A retrospective analysis of all atypical femur fractures seen in a large California HMO from the years 2007 to 2009. *ASBMR 2010 Annual Meeting, Toronto, Canada*
37. Neviaser AS, Lane JM, Lenart BA et al (2008) Low-energy femoral shaft fractures associated with alendronate use. *J Orthop Trauma* 22:346-350
38. Wang Z, Bhattacharyya T (2011) Trends in incidence of subtrochanteric fragility fractures and bisphosphonate use among the US elderly, 1996-2007. *J Bone Miner Res* 26:553-560
39. McKiernan FE, Ton Q, Neviaser A, Lane JM (2010) Searching for atypical subtrochanteric femoral shaft fractures. *ASBMR 2010 Annual Meeting, Toronto, Canada*
40. Somford MP, Draijer FW, Thomassen BJ (2009) Bilateral fractures of the femur diaphysis in a patient with rheumatoid arthritis on long-term treatment with alendronate: clues to the mechanism of increased bone fragility. *J Bone Miner Res* 24:1736-1740
41. Wernecke G, Namduri S, Dicarlo EF et al (2008) Case report of spontaneous, nonspinal fractures in a multiple myeloma patient on long-term pamidronate and zoledronic acid. *HSS J* 4:123-127
42. Kumm DA, Rack C, Rutt J (1997) Subtrochanteric stress fracture of the femur following total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 12:580-583
43. Cheung RK, Leung KK, Lee KC, Chow TC (2007) Sequential non-traumatic femoral shaft fractures in a patient on long-term alendronate. *Hong Kong Med J* 13:485-489
44. Deutsch AL, Coel MN, Mink JH (1997) Imaging of stress injuries to bone. *Radiography, scintigraphy, and MR imaging. Clin Sports Med* 16:275-290

45. Das De S, Setiobudi T, Shen L (2010) A rational approach to management of alendronate-related subtrochanteric fractures. *J Bone Joint Surg Br* 92:679-686
46. Zwas ST, Elkanovitch R, Frank G (1987) Interpretation and classification of bone scintigraphic findings in stress fractures. *J Nucl Med* 28:452-457
47. Shin AY, Morin WD, Gorman JD et al (1996) The superiority of magnetic resonance imaging in differentiating the cause of hip pain in endurance athletes. *Am J Sports Med* 24:168-176
48. Schneider JP (2006) Should bisphosphonates be continued indefinitely? An unusual fracture in a healthy woman on long-term alendronate. *Geriatrics* 61:31-33
49. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE et al (2006) Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 296:2927-2938
50. Mellstrom DD, Sorensen OH, Goemaere S et al (2004) Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 75:462-468
51. Sorensen OH, Crawford GM, Mulder H et al (2003) Long-term efficacy of risedronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience. *Bone* 32:120-126
52. Alkhiary YM, Gerstenfeld LC, Krall E et al (2005) Enhancement of experimental fracture-healing by systemic administration of recombinant human parathyroid hormone (PTH 1-34). *J Bone Joint Surg Am* 87:731-741
53. Rubery PT, Bukata SV (2010) Teriparatide may accelerate healing in delayed union of Type III odontoid fractures: a report of 3 cases. *J Spinal Disord Tech* 23:151-155
54. Chintamaneni S, Finzel K, Gruber BL (2010) Successful treatment of sternal fracture nonunion with teriparatide. *Osteoporos Int* 21:1059-1063
55. Aspenberg P, Genant HK, Johansson T et al (2010) Teriparatide for acceleration of fracture repair in humans: A prospective, randomized, double-blind study of 102 postmenopausal women with distal radial fractures. *J Bone Miner Res* 25:404-414
56. Black DM, Kelly MP, Genant HK et al (2010) Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med* 362:1761-1771
57. Lenart BA, Neviaser AS, Lyman S et al (2009) Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study. *Osteoporos Int* 20:1353-1362
58. Salminen S, Pihlajamäki H, Avikainen V et al (1997) Specific features associated with femoral shaft fractures caused by low-energy trauma. *J Trauma* 43:117-122
59. Odvina CV, Levy S, Rao S et al (2010) Unusual mid-shaft fractures during long term bisphosphonate therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 72:161-168
60. Sellmeyer DE (2010) Atypical fractures as a potential complication of long-term bisphosphonate therapy. *JAMA* 304:1480-1484
61. National Osteoporosis Foundation (2010) Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. National Osteoporosis Foundation, Washington, DC
62. Dawson-Hughes B, Tosteson AN, Melton LJ 3rd et al (2008) Implications of absolute fracture risk assessment for osteoporosis practice guidelines in the USA. *Osteoporos Int* 19:449-458
63. Ettinger B, San Martin J, Crans G, Pavo I (2004) Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. *J Bone Miner Res* 19:745-751