

Hot Topics nelle Malattie del Metabolismo Osseo



Prefazione alla quarta edizione

Questa quarta edizione del Syllabus, per la prima volta in versione online con l'obiettivo di un accesso più facile e più capillare, affronta temi di estrema attualità, ma con aspetti talvolta non ancora chiari e definiti. Ne sono un esempio la prevenzione e il trattamento dell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi nei soggetti giovani e nelle donne in età fertile e la durata della terapia con bisfosfonati; per entrambe le problematiche non esistono infatti raccomandazioni né tantomeno linee guida elaborate da società scientifiche, che siano supportate da evidenze rigorose, ma solo suggerimenti che derivano dall'opinione e dall'esperienza clinica di gruppi di esperti e in alcuni casi dalle agenzie regolatorie. Per altri argomenti invece, come il trattamento delle fratture vertebrali con la vertebro- e cifoplastica, esistono addirittura correnti di opinione in contrasto fra di loro, anche se talvolta il contrasto appare in realtà riconducibile solo a mancata esperienza; riguardo alla malattia di Paget e all'osteoporosi maschile, sono state invece elaborate recenti raccomandazioni, alla luce di più approfondite acquisizioni fisiopatologiche. Infine una possibile complicanza del trattamento con bisfosfonati quale l'osteonecrosi della mandibola, su cui si sono pubblicati fiumi di articoli, accompagnati da una campagna terroristica, per larga parte ingiustificata e pericolosa, è stata affrontata nei suoi aspetti patogenetici più recenti, con importanti acquisizioni sul profilo dell'impatto clinico.

Ci auguriamo pertanto che la lettura dei contributi di questo Syllabus possa non soltanto arricchire il patrimonio culturale di ognuno di noi, ma anche aiutarci di fronte a scelte spesso difficili, proprio perché non supportate da rigore scientifico e da criteri derivanti dalla medicina basata sull'evidenza, ma alle quali non possiamo comunque sottrarci nella nostra pratica quotidiana di medici.

Commissione editoriale della SIOMMMS
Filomena Cetani
Luca Dalle Carbonare
Marco Di Monaco
Elmo Mannarino
Lorenzo Ventura

Coordinatore Ombretta Di Munno





2

Torna all'indice

SOMMARIO

4	Terapia della malattia di Paget	pag.	3
	Filomena Cetani		
4	Novità in tema di osteonecrosi della mandibola (ONJ)	pag.	14
	Luca Dalle Carbonare e Francesco Bertoldo		
4	Terapia con bisfosfonati: per quanto tempo?	pag.	24
	Marco Di Monaco e Carlotta Castiglioni		
4	Prevenzione e trattamento dell'osteoporosi indotta		
	da glucocorticoidi nei soggetti giovani e nelle donne in età fertile	pag.	37
	Ombretta Di Munno, Andrea Delle Sedie, Maurizio Mazzantini		
4	Osteoporosi maschile	pag.	50
	Elmo Mannarino e Anna Maria Scarponi		
4	Vertebro-Cifoplastica: stato dell'arte	pag.	66
	Lorenzo Ventura, Alfredo Nardi, Umberto Tarantino		
4	Aumentata incidenza di fratture vertebrali dopo vertebroplastica?	pag.	80
	Maurizio Mazzantini e Ombretta Di Munno		

Torna all'indice



SOCIETÀ ITALIANA DELL'OSTEOPOROSI, DEL METABOLISMO MINERALE E DELLE MALATTIE DELLO SCHELETRO

MORBO DI PAGET

Filomena Cetani, Federica Saponaro, Chiara Banti Endocrinologia e Metabolismo dell'Osso, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa

Il morbo di Paget (MdP) è uno dei disordini del metabolismo osseo più frequente nella popolazione anziana dopo l'osteoporosi e colpisce circa il 2-4% degli adulti con età maggiore di 55 anni (1). La malattia ha una distribuzione geografica peculiare con una prevalenza più elevata in alcune regioni dell'Inghilterra ma è anche comune in Australia, Nuova Zelanda e Nord America riflettendo un'aumentata frequenza di ascendenti di origine britannica in questi paesi (2). Gli studi epidemiologici sul MdP hanno messo in evidenza una riduzione della prevalenza e della severità clinica negli ultimi 25-30 anni (3, 4). Ciò suggerisce l'intervento di fattori ambientali nella genesi di questa malattia o un aumento dell'immigrazione da regioni, ad esempio Asia, dove la malattia è rara. In Italia è stato condotto un recente studio nelle città di Torino e Siena attraverso valutazioni radiografiche, scintigrafiche e biochimiche (5). Esso ha consentito, di definire nella popolazione ultrasessantenne una prevalenza complessiva della malattia di poco più dell'1%, maggiore nel sesso maschile, senza differenze significative fra le due città e con un progressivo incremento con l'aumentare dell'età (da 0,7 a 2,4 % nelle diverse decadi), ma senza variazioni significative rispetto a quella osservata in studi precedentemente condotti in Italia. È stata anche osservata una sorprendente maggiore gravità della malattia in Campania sia per la forma sporadica che per quella familiare (6).

Da un punto di vita istologico, il MdP è caratterizzato da un marcato incremento dell'attività degli osteoclasti ed osteoblasti. Il processo di rimodellamento osseo è aumentato e disorganizzato risultando in un osso che è strutturalmente ridotto con un volume superiore alla norma e una scarsa efficienza biomeccanica e pertanto più soggetto alle fratture e alle deformità.

L'eziologia non è del tutto nota ma coinvolge fattori genetici ed ambientali. L'evidenza di una decisa familiarità in numerosi casi di MdP indica chiaramente il carattere ereditario della malattia che, in alcuni casi, appare trasmessa come carattere autosomico dominante (7,8). Mutazioni del gene *sequestosome-1* (*SQSTM1*) sono state identificate in circa ¼ di famiglie con MdP familiare e in circa il 5% dei pazienti senza storia familiare (9). La proteina p62, codificata dal gene *SQSTM1* capace di legare catene di ubiquitina è, insieme ad altre proteine citoplasmatiche, un modulatore della funzione del fattore di crescita nucleare NFkB, importante per il reclutamento dei pre-osteoclasti e per l'attivazione degli osteoclasti stessi. Tuttavia, non è ancora chiaro come le sue mutazioni causano le caratteristiche lesioni focali pagetiche. Recenti studi valutando l'intero genoma in un ampio numero di famiglie con MdP hanno identificato ulteriori 7 geni di suscettibilità per il MdP (10, 11). Per molti anni è stato postulato che una infezione virale da paramixovirus



o morbillo potesse rappresentare un fattore ambientale importante nella patogenesi del MdP, ma questa aspetto è del tutto controverso con risultati discrepanti tra i vari laboratori.

Uno studio recente indica che sia nei pazienti con MdP che in un modello animale il virus del morbillo può interagire con le mutazioni del gene SQSTM1 per produrre le tipiche lesioni pagetiche (12, 13) Altri possibili fattori ambientali includono traumi locali dell'osso o tossine ambientali (14).



Diagnosi

Aspetti clinici

La classica presentazione (come descritta da Sir James Paget nel 1887) come una malattia con dolore e deformità ossee non è comune. Oggigiorno, la malattia è rilevata occasionalmente a un esame radiologico oppure a esami biochimici di routine (come un aumento della fosfatasi alcalina). In genere, la malattia colpisce lo scheletro assiale tipo la pelvi, colonna lombo-sacrale, femore, tibia e cranio, ma qualunque osso può essere colpito e la malattia può essere localizzata ad uno (forma monostotica) o più distretti scheletrici (forma poliostotica). La presentazione clinica del MdP è riassunta nella Tabella 1 e le indagini appropriate sono indicati nella Tabella 2.

Tabella 1. Presentazione clinica del Morbo di Paget

- Rilievo occasionale di aumento della fosfatasi alcalina o radiologico
- Dolore osseo
- Artropatia
- Deformità
- Frattura
- Sordità
- Complicanze neurologiche
- Osteosarcoma

Tabella 2. Valutazione diagnostica del Morbo di Paget

- Fosfatasi alcalina
- Test di funzione epatica
- 25-idrossi vitamina D
- Scintigrafia ossea
- Esame radiografico mirato



Il dolore osseo è presente in una minoranza dei pazienti. Il dolore è sordo e costante ed è presente anche a riposo ed è scarsamente localizzato, mentre altri pazienti hanno un dolore localizzato di tipo meccanico, con esacerbazione durante il carico che determina microfratture e lesioni litiche localizzate. La deformità, quale la forma ad arco del femore e della tibia, può essere asintomatica o associata a dolore meccanico nell'arto affetto ma anche in quello controlaterale. Le complicanze neurologiche non sono frequenti, ed includono sordità neurosensoriale o trasmissiva o mista. La trasformazione maligna dell'osso pagetico in osteosarcoma è un evento raro con un rischio <1% durante tutta la vita.

Diagnostica per immagini

La diagnosi di MdP è tipicamente radiografica e basata su un ampio range di alterazioni. Nella fase precoce della malattia prevalgono le lesioni litiche con fessurazioni a V della corticale ed osteoporosi circoscritta. Successivamente, si sviluppano aree di sclerosi con la caratteristica presenza di aree di sclerosi e di osteolisi, ispessimento delle trabecole, espansione dell'osso, ispessimento della corticale con indistinguibilità tra corticale e midollare e deformità. La scintigrafia ossea è più sensibile della radiografia classica nel rilevare lesioni pagetiche ed è indicata in casi di MdP di nuova diagnosi per valutare la distribuzione e l'estensione della malattia (Figs. 1, 2). Questo permette l'identificazione delle ossa coinvolte con le potenziali complicanze, quali la base del cranio, colonna e ossa lunghe. L'esame radiografico mirato deve essere eseguito per confermare la diagnosi e per accertare la severità ed il rischio di complicanze locali (Fig.3). L'aspetto radiologico è caratteristico, tuttavia in alcuni casi è necessaria la diagnosi differenziale con le lesioni sclerotiche e/o litiche metastatiche. In questi casi la TAC o la RMN è generalmente diagnostica, e solo raramente si ricorre alla biopsia ossea (3). La biopsia ossea può essere utile in presenza di quadri radiologici non facilmente distinguibili da metastasi osteoaddensanti (ad es. il cancro prostatico o il Linfoma di Hodgkin) e nel sospetto che stia prendendo origine un osteosarcoma in un segmento colpito da MdP.



Figura 1. Scintigrafia ossea di un caso di Morbo di Paget poliostotico

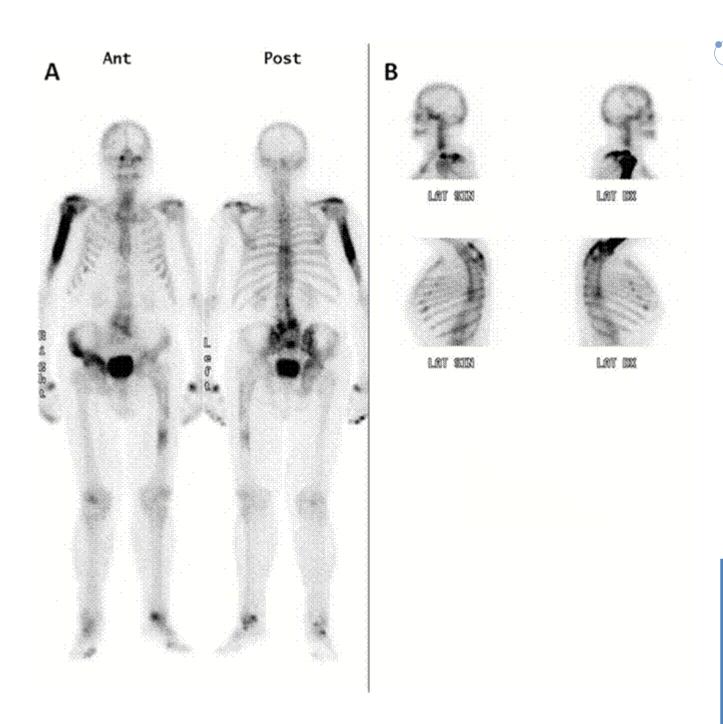
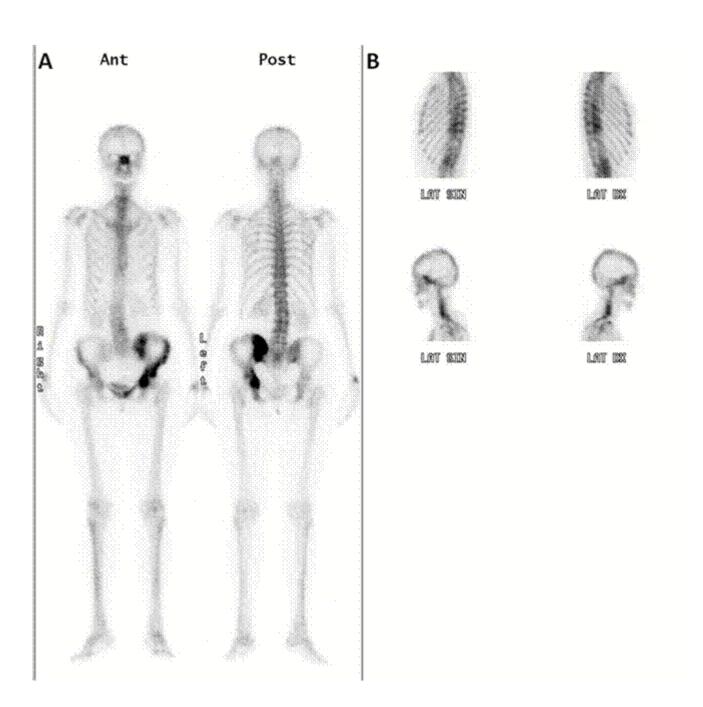


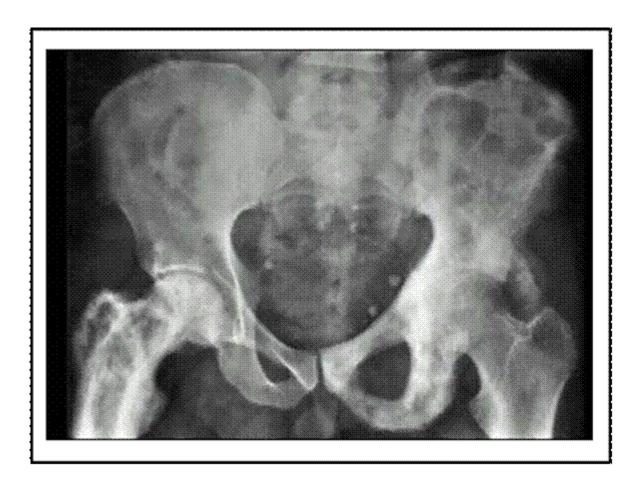


Figura 2. Scintigrafia ossea di un caso di Morbo di Paget monostotico









Esami di laboratorio

Il MdP è associato ad un aumento del turnover osseo e aumento dei marker. I marker di turnover osseo riflettono con sufficiente accuratezza l'attività globale della malattia. Di solito le concentrazioni sieriche di calcio, fosfato e PTH sono nella norma. In casi di malattia estesa si può rilevare una lieve ipercalcemia. La fosfatasi alcalina totale è l'indicatore clinico più importante dell'attività di malattia (15). I marker di riassorbimento osseo e l'osteocalcina sierica sono meno sensibili e accurati della fosfatasi alcalina (16). La fosfatasi alcalina è elevata nella maggior parte dei pazienti non trattati, ma può essere nell'intervallo di normalità in pazienti con malattia monostotica o limitata. Nel MdP monostotico e poco esteso solo la valutazione della fosfatasi alcalina ossea è dotata di sufficiente sensibilità. In forme molte limitate di MdP anche la fosfatasi alcalina ossea può essere normale.

La determinazione dei livelli sierici di 25-idrossi vitamina D è utile in quanto una concomitante osteomalacia può determinare dolore osseo ed aumento della fosfatasi alcalina, inoltre il un eventuale deficit di vitamina D dovrebbe essere corretto prima della terapia con bisfosfonati per ridurre il rischio di ipocalcemia.



Terapia

Gli analgesici e antiinfiammatori non steroidei possono essere utile per il trattamento del dolore ma la terapia principale è rappresentata dai bisfosfonati. E' stato dimostrato che i bisfosfonati riducono il turnover osseo, migliorano il dolore osseo, promuovono la guarigione delle lesioni osteolitiche e migliorano la qualità della vita nei pazienti con MdP. Tuttavia, non è noto se la terapia con bisfosfonati prevenga le complicanze a lungo termine della malattia.

Non tutti i pazienti con MdP richiedono la terapia con bisfosfonati. I pazienti con malattia sintomatica dovrebbero essere trattati giacché ci sono buone evidenze che rispondano alla terapia con bisfosfonati. In alcuni pazienti può essere difficile valutare se il dolore è nella sede pagetica o dipende da una condizione preesistente tipo osteoartrite. In questi casi la terapia è ragionevole se il dolore è localizzato nella sede pagetica. Il trattamento può inoltre essere eseguito nei pazienti asintomatici in cui la localizzazione della malattia (cranio, vertebre o ossa lunghe) li pone a rischio di future complicanze. Inoltre, può essere ragionevole trattare pazienti giovani, asintomatici, con una localizzazione del MdP nelle superfici articolari (quali a es. articolazione del femore) allo scopo di prevenire un'artrite secondaria. Il trattamento preoperatorio con bisfosfonati è raccomandato nei pazienti che vanno incontro a chirurgia di elezione (quale ad esempio sostituzione articolare) di ossa con malattia metabolica attiva per ridurre il sanguinamento perioperatorio. Le indicazioni per il trattamento del MdP sono indicate nella Tabella 3.

Tabella 3. Indicazioni al trattamento

- Dolore dell'osso pagetico
- Complicanze neurologiche
- Significative lesioni osteolitiche
- Coinvolgimento di ossa lunghe, vertebre o base cranica
- Prima della chirurgica della lesione pagetica
- Significativo coinvolgimento articolare (es. articolazione del femore)

I trattamenti di scelta sono l'alendronato (17), il risedronato e l'acido zoledronico (18). Il pamidronato endovena è stato nettamente superato dall'acido zoledronico, ed altri farmaci quali etidronato, tiludronato (19) e calcitonina sono oramai obsoleti.

Un importante studio clinico randomizzato in doppio cieco ha dimostrato la netta superiorità dell'acido zoledronico rispetto ad un ciclo di 2 mesi con risedronato per via orale, con normalizzazione della FA nell'89 e 58 % dei casi, rispettivamente, e un miglioramento del dolore osseo e della qualità della vita significativamente superiore nel gruppo trattato con acido zoledronico (18). I risultati di questo studio



hanno consentito la registrazione dell'acido zoledronico 5 mg per il trattamento del MdP sia da parte della FDA che EMEA. I pazienti in remissione di questo studio sono stati seguiti fino a 6.5 anni (20). La recidiva si è verificata nello 0.7% dei pazienti trattati con acido zoledronico e nel 20% di quelli trattati con risedronato. L'acido zoledronico per via endovenosa è probabilmente il trattamento di scelta, sebbene l'alendronato e il risedronato rimangono una buona opzione per i pazienti che preferiscono la terapia orale o per quelli dove non è disponibile la struttura ospedaliera per eseguire la terapia endovena. Quando si trattano pazienti con MdP si utilizzano dosi elevate per molti mesi e si sospendono quando si raggiunge la remissione. Il trattamento non deve essere continuato nel lungo termine.

Dal 2006 è disponibile in Italia un nuovo farmaco per il trattamento endovenoso del MdP. Si tratta dell'acido neridronico la cui efficacia clinica è già stata dimostrata da alcuni anni su pazienti affetti da osteogenesi imperfetta e che a dosaggi di 200 mg e.v suddivise in due infusioni singole da 100 mg risulta efficace nel trattamento della MdP (21). Sono stati pubblicati studi sporadici ed uno studio di fase 2 da cui emerge una curva dose effetto ancora lineare sino al dosaggio massimo di 100 mgx 2 e.v. La dose raccomandata nella maggior parte dei casi è di 2 infusioni e.v. di 100 mg ciascuna.

Un effetto collaterale comune del trattamento con bisfosfonati via endovenosa per è una malattia simil-influenzale transitoria, che si verifica in uno su 4 pazienti. Gli effetti collaterali gravi sono rari, ed includono insufficienza renale acuta e uveite, una storia di uveite è una controindicazione al trattamento. I bisfosfonati orali sono generalmente ben tollerati, ma devono essere assunti a stomaco vuoto, mezz'ora prima di mangiare, e separatamente da altri farmaci. Possono causare dispepsia e raramente ulcerazione dell'esofago.

La risposta al trattamento deve essere monitorata misurando la fosfatasi alcalina periodicamente (ogni 3-6 mesi) fino a quando non si normalizza, e poi annualmente dopo l'interruzione trattamento. La recidiva spesso si verifica molti anni dopo il trattamento iniziale, in questo caso un ulteriore trattamento dovrebbe essere offerto. La recidiva è di solito evidente con un aumento della fosfatasi alcalina ma la recidiva clinica (dolore ricorrente) e radiologica (recidiva o progressione delle lesioni osteolitiche) può precedere la recidiva biochimica. L'osteonecrosi della mandibola indotta da bisfosfonati è estremamente rara nel trattamento del MdP, con un rischio stimato di tra 1: 10 000 e 1: 100 000.

L'intervento chirurgico di tipo ortopedico nel MdP può rendersi necessario per decomprimere i nervi compressi o al fine di sostituire un'articolazione danneggiata.



Aspetti ancora aperti

1. Genetica del MdP. Questa analisi su larga scala consentirà di ottenere informazioni più precise sui casi di malattia geneticamente determinati e sull'esistenza di eventuali differenze cliniche in 11 relazione al tipo di mutazione. Contemporaneamente, sarà possibile individuare eventuali familiari non affetti, ma portatori della mutazione e quindi a rischio di sviluppare la malattia.



- 2. Complicanze cardiovascolari nella MdP: alcuni studi non recenti hanno evidenziato una associazione tra il MdP e sistema cardiovascolare. In particolare, è stata evidenziata una maggiore prevalenza di calcificazioni a livello valvolare cardiaco e di aterosclerosi carotidea. Ulteriori studi su un campione più numeroso di pazienti sono necessari per chiarire questo aspetto
- 3. Marcatori di rimodellamento osseo nel MdP: studi recenti hanno sottolineato l'importanza di altri marker ossei quali osteoprotegerina, il RANK e la catepsina K che potrebbero essere utilizzati nei pazienti con MdP



Bibliografia

- 1. Britton C, Walsh J. Paget disease of bone an update. Aust Fam Physician. 2012; 41:100-3.
- 2. S. Adami, P. Bartolozzi, M.L. Brandi. Linee guida per la diagnosi e la terapia del morbo di Paget. Italian guidelines for the diagnosis and treatment of Paget's disease of bone Reumatismo, 2007;59:153-168



- 3. Cooper C, Schafheutle K, Dennison E, Kellingray S, Guyer P, and Barker D. The epidemiology of Paget's disease in Britain: Is the prevalence decreasing? J Bone Miner Res 1999; 14: 192-7.
- 4. Doyle T, Gunn J, Anderson G, Gill M, Cundy T. Paget's disease in New Zealand: evidence for declining prevalence. Bone 2002;31:616–9.
- 5. Gennari L, Di Stefano M, Merlotti D, Giordano N, Martini G, Tamone C, Zatteri R, De Lucchi R, Baldi C, Vattimo A, Capoccia S, Burroni L, Geraci S, De Paola V, Calabro A, Avanzati A, Isaia G, Nuti R. Prevalence of Paget's disease of bone in Italy. J Bone Miner Res. 2005;20: 1845-50.
- 6. Rendina D, Gennari L, De Filippo G, Merlotti D, de Campora E, Fazioli F, Scarano G, Nuti R, Strazzullo P, Mossetti G. Evidence for Increased Clinical Severity of Familial and Sporadic Paget's Disease of Bone in Campania, Southern Italy. J Bone Miner Res. 2006 Dec;21:1828-35
- 7. Siris E, Ottman R, Flaster E, Doyle T. Familial aggregation of Paget's disease of bone. J Bone Miner Res 1991;6:495–500.
- 8. Seton M, Choi H, Hansen M, Sebaldt R, Cooper C. Analysis of environmental factors in familial versus sporadic Paget's disease of bone the New England Registry for Paget's Disease of Bone. J Bone Miner Res 2003;18:1519–24.
- 9. Rea S, Walsh J, Ward L, Magno A, Ward B, Shaw B. Sequestome 1 mutations in Paget's disease of bone in Australia: prevalence, genotype/ phenotype correlation, and a novel non-UBA domain mutation (P364S) associated with increased NF-B signalling without loss of ubiquitin binding. J Bone Miner Res 2009;24:1216–23.
- 10. Albagha O, Visconti M, Alonso N, Langston A, Cundy T, Dargie R. Genome-wide association study identifies variants at CSF1, OPTN and TNFRSF11A as genetic risk factors for Paget's disease of bone. Nat Genet 2010;42:520–4.
- 11. Albagha O, Wani S, Visconti M, Alonso N, Goodman K, Brandi M. Genome-wide association identifies three new susceptibility loci for Paget's disease of bone. Nat Genet 2011;43:685–9.
- 12. Ralston S, Langston A, Reid I. Pathogenesis and management of Paget's disease of bone. Lancet 2008;372:155–63.
- 13. Kurihara N, Hiruma Y, Yamana K, Michou L, Rousseau C, Morisette J. Contributions of the measles virus nucleocapsid gene and the SQSTM1/p62P392L mutation to Paget's disease. Cell Metab 2011;13:23–34.



- 14. Lever J. Paget's disease of bone in Lancashire and arsenic pesticide in cotton mill wastewater: a speculative hypothesis. Bone 2002;31:434–6.
- 15. Harinck H, Bijvoet O, Vellenga C, Blanksma H, Frijlink W. Relatio between signs and symptoms in Paget's disease of bone. Q J Med 1986;58:133–51.
- 16. Alvarez L, Guanabens N, Peris P, Monegal A, Bedini JL, Deulofeu R, et al. Discriminative value of biochemical markers of bone turnover in assessing the activity of Paget's disease. J Bone Miner Res 1995;10: 458-65.
- 17. Reid I, Nicholson G, Weinstein R, et al. Biochemical and radiological improvement in Paget's disease of bone treated with alendronate: a randomized, placebo-controlled trial. Am J Med 1996;101:341–8.
- 18. Reid I, Miller P, Lyles K, et al. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. N Engl J Med 2005;353:898–908.
- 19. Fraser W, Stamp T, Creek R, Sawyer J, Picot C. A double-blind, multicentre, placebo-controlled study of tiludronate in Paget's disease of bone. Postgrad Med J 1997;73:496–502.
- 20. Reid I, Lyles K, Su G, et al. A single infusion of zoledronic acid produces sustained remissions in Paget disease: data to 6.5 years. J Bone Miner Res 2011;26:2261–70.
- 21. Merlotti D, Rendina D, Gennari L, et al. Comparison of intravenous and intramuscular neridronate regimens for the treatment of Paget disease of bone. J Bone Miner Res. 2011 26:512-8.

Legenda delle figure

- **Fig.1. Scintigrafia ossea di un caso di Morbo di Paget poliostotico** (pannello A, proiezione anteroposteriore; pannello B, proiezione laterale). Sono evidenti numerose aree di iperaccumulo del tracciante indicanti le localizzazioni della malattia in attività al livello dell'omero dx, rachide, emibacino dx e ala iliaca sx del sacro e femore sx
- **Fig. 2. Scintigrafia ossea di un caso di Morbo di Paget monostotico (**pannello A, proiezione antero-posteriore; pannello B, proiezione laterale). E' presente un iperaccumulo del tracciante a livello dell'emibacino sx indicante la localizzazione della malattia in attività.
- **Fig. 3. Radiografia in proiezione antero-posteriore del bacino**. Sono evidenti le tipiche lesioni pagetiche a livello della pelvi sx e del femore dx.



AGGIORNAMENTO IN TEMA DI OSTEONECROSI DELLA MANDIBOLA (ONJ)

Luca Dalle Carbonare, Francesco Bertoldo

Dipartimento di Medicina, Medicina Interna, sez. D – Università di Verona

L'osteonecrosi della mandibola/mascella (ONJ) è una invalidante patologia a carattere progressivo e con scarsa tendenza alla guarigione, descritto in passato in associazione alla radioterapia e chemioterapia. Più recentemente è stata osservata una possibile associazione tra questo evento e l'uso di bisfosfonati (BF). L'ONJ colpisce nel 68% dei casi solo la mandibola, nel 28% la mascella ed entrambe nel 4% di casi. Un'altra caratteristica dell'ONJ è la sua persistenza dopo 6-8 settimane.

La lesione conclamata è generalmente descritta come un'area di tessuto osseo esposto nel cavo orale, talvolta suppurante, non sanguinante, che tende talvolta a fistolizzare verso la cute. La mucosa gengivale risulta ulcerata, arrossata ed edematosa. Da un punto di vista anatomopatologico appare come un quadro di osteomielite. Nell'ONJ sono stati isolati numerosi tipi di batteri generalmente appartenenti alla flora residente del cavo orale e germi comunemente isolati nelle malattie paradontali e negli ascessi dentali. Tra questi quello più diffuso è l'Actinomyces.

I segni e i sintomi di esordio sono piuttosto subdoli, infatti per un lungo periodo vi può essere solo la presenza di una piccola area di osso esposto senza alcun sintomo di accompagnamento. Tra i segni e sintomi che si associano all'ONJ vi sono talvolta parestesie e disestesia alla lingua ed alla mandibola/mascella, alitosi, trisma, disfagia.

Il quadro radiologico può essere negativo nelle forme iniziali o simulare un'infezione peridontale cronica. Nei casi conclamati la lesione appare alla radiografia tradizionale come un'area di rarefazione ossea, talvolta con aree radioopache corrispondenti a sequestri ossei. La TAC e la RMN possono essere utilmente utilizzate per la diagnosi e soprattutto per una corretta definizione dell'estensione della ONJ. La scintigrafia ossea con leucociti marcati indica una intensa captazione tipica delle osteomieliti ed è utilmente affiancabile alle metodiche di imaging.

Cenni di epidemiologia

Dal punto di vista epidemiologico sono numerose le valutazioni presenti in letteratura, per la maggior parte basate su case reports o case series (1, 2), sembra comunque che la maggior parte dei casi riguardi l'uso di zoledronato e pamidronato da soli o in combinazione in soggetti affetti da patologie neoplastiche, quali mieloma, carcinoma della prostata e della mammella. Solo il 5% sembra riguardare pazienti che assumono i BF per una patologia non neoplastica, quale l'osteoporosi.



Più recentemente, è stato riportato come si noti un incremento dell'ONJ nei pazienti neoplastici, soprattutto affetti da mileoma, in trattamento con BF endovena, mentre il fenomeno sia irrilevante nei pazienti osteoporotici e con neoplasia mammaria e prostatica in trattamento con BF orali (3). Eventi precipitanti riconosciuti sono estrazioni dentarie (presenti in oltre la metà dei casi), esostosi mandibolari, condizioni di parodontite e paradontosi, ed in generale una scarsa igiene orale o traumi locali. Interventi di implantologia sono pure considerati fattori precipitanti per ONJ, anche se alcuni reports hanno posto il dubbio su questo aspetto, soprattutto per i pazienti che assumono terapia orale (4-7). L'uso di glucocorticoidi e di farmaci citotossici sono frequenti nei pazienti che incorrono in questo problema. Anche il fumo e l'obesità (8), così come il diabete (9) sono ritenuti fattori di rischio.

Dal 2003 ad oggi sono state proposte diverse classificazioni dell'ONJ. Ruggiero e coll. (10) nel 2006 hanno elaborato una classificazione in 5 differenti stadi in rapporto alle caratteristiche cliniche ed alle opportunità terapeutiche, rivisitata nel 2009 nel position paper sull'ONJ-BF dell'American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) (11, Tabella 1).

Tabella 1: Stadiazione clinica e strategie terapeutiche (Da Ruggero et al, 2009)

Stadio	Caratteristiche Cliniche	Trattamento	
Pre-ONJBF (pazienti a rischio)	Assenza di osso esposto necrotico in pazienti che sono stati trattati con BF- Os oppure Ev.	Nessun trattamento richiesto; Bisogna istruire i pazienti. O, Trattamento sistemico, inclusi antidolorifici ed antibiotici.	
Stadio 0	Nessuna evidenza clinica di osso necrotico, ma sintomi e segni clinici e radiografici non specifici.		
Stadio 1	Osso esposto / necrotico in pazienti asintomatici e che non hanno evidenza di infezione.	Sciacqui orali antibatterici (Clorexidina 0.12%); Follow-Up trimestrali; Istruire i pazienti e rivedere le indicazioni per continuare la terapia con BF.	
Stadio 2	Osso esposto / necrotico associato ad infezione come evidenziato da dolore ed eritema nella regione di esposizione ossea con o senza drenaggio purulento.	Trattamento sintomatico con antibiotici ad ampio spettro; Sciacqui orali antibatterici; Controllo del dolore; Debridement superficiale per eliminare l'irritazione dei tessuti molli.	
Stadio 3	Osso esposto / necrotico in pazienti con dolore, infezione e uno o più tra le seguenti condizioni: frattura patologica, fistola extraorale, COS, estensione dell'osteolisi oltre l'osso alveolare (es. bordo inferiore e ramo mandibolare; processo zigomatico del mascellare e seno mascellare, pavimento nasale).	Sciacqui orali antibatterici; Terapia antibiotica e controllo del dolore; Debridement chirurgico oppure resezione.	



Patogenesi

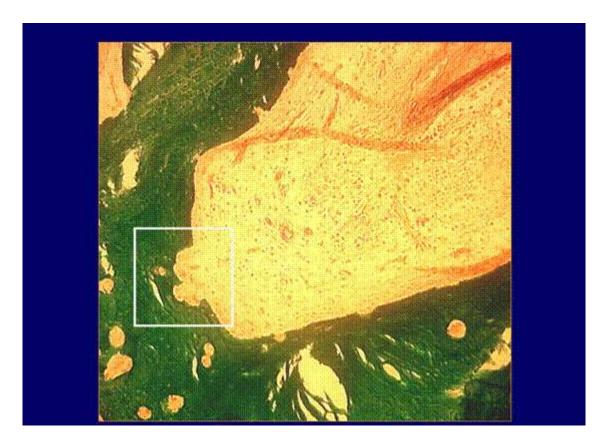
Negli ultimi anni sono state ipotizzate numerose ipotesi per spiegare il legame tra uso di BF e comparsa di ONJ. Tuttavia, la precisa sequenza patogenetica che associa l'impiego di tali farmaci e 16 l'insorgenza di ONJ non ancora è nota. Inizialmente è stato ipotizzato un meccanismo ischemico/ipossico basato su un potenziale effetto antiangiogenetico dei BF, ma in realtà il quadro anatomopatologico tende ad escludere questa possibilità (12). Il meccanismo patogenetico attualmente più accreditato considera il preferenziale accumulo di farmaco a livello delle ossa mascellari o mandibolari dovuto all'elevato turnover che le caratterizza. Secondo tale ipotesi, una volta raggiunte concentrazioni significative di farmaco a livello di tali sedi, verrebbe inibita l'attività osteoclastica deputata al mantenimento dell'integrità del tessuto osseo e ad innescare i processi riparativi in corso di patologia parodontica o estrazioni ed interventi invasivi a livello dell'osso alveolare. La compromessa riparazione esporrebbe la zona alla contaminazione batterica. Il processo esordirebbe, quindi, come una mucosite legata proprio all'elevata concentrazione di bisfosfonato nell'interfaccia osso alveolare/mucosa gengivale, con successiva progressiva ulcerazione della gengiva ed esposizione del tessuto osseo sottostante, che sarebbe quindi esposto alla contaminazione della flora batterica del cavo orale. Tale processo risulterebbe favorito in pazienti con una individuale suscettibilità alle infezioni, in particolare i pazienti immunocompromessi, neoplastici sottoposti a chemioterapia, o pazienti in trattamento cortisonico ad alte dose e nei diabetici.

Tale ipotesi presenta alcuni punti deboli, infatti seppur si osservi una riduzione del turnover osseo nei pazienti trattati con BF, tuttavia sono state osservate lacune di riassorbimento e osteoclasti vitali e attivi in mandibole colpite da ONJ (13-15). A titolo di esempio, nella figura 1, è rappresentata una sezione istologica di un paziente con ONI, in cui è ben visibile una zona con lacuna di riassorbimento riempita di osteoclasti attivi.

Torna all'indice





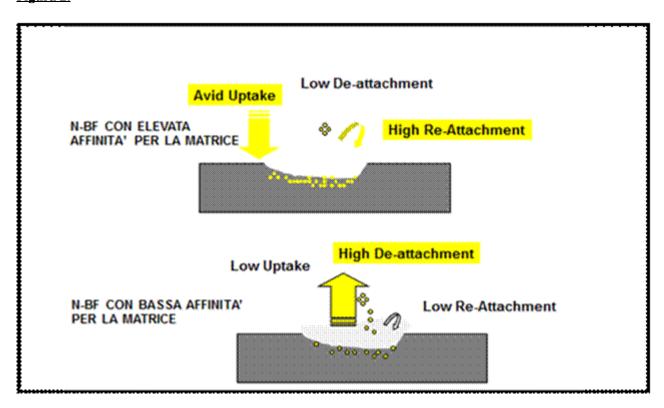


Inoltre, in condizioni caratterizzate da cronica riduzione del turnover scheletrico, quale l'ipoparatiroidismo non si sono mai osservate lesioni tipo ONJ e sono state dimostrate normali guarigioni della mucosa gengivale anche in pazienti con turnover scheletrico significativamente ridotto (1).

Un'ipotesi alternativa, proposta da Reid e collaboratori (16) considera la possibilità che i bisfosfonati incorporati nell'osso possano avere un'azione tossica anche sulle cellule del tessuto molle adiacente, inducendo le prime fasi del processo necrotico. Da questo punto di vista ci si aspetterebbe, peraltro, una maggior tossicità "non-ossea" dalle molecole con minore affinità per la matrice (vedi figura 2), che potrebbero potenzialmente penetrare maggiormente nei tessuti vicini, mentre sono pochi i casi di ONJ segnalati in pazienti trattati ad esempio con risedronato e nessuno con il clodronato.



Figura 2.



Anche il ruolo della dose cumulativa della molecola sembra non rappresentare un elemento sostanziale, se consideriamo l'ampio range di dosaggio e/o numero di somministrazioni cui compare il fenomeno necrotico (tabella 2).



Tabella 2. Dose cumulativa dei bisfosfonati e insorgenza dell'ONJ

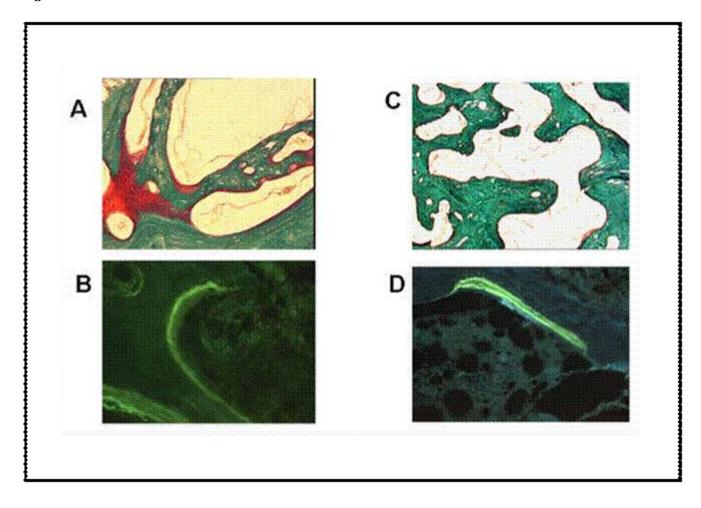
_		
Farmaco	Mesi (N)	Dose media mg (range)
Zoledronato	15.5- 23	62 (4-240)
Pamidronato	36.5-39.8	3,285 (630-8,640)
Ibandronato	42	210 mg (180-310)
Alendronato	32	9,060 (900-26,100)

Come si può osservare nella tabella, ad esempio per l'acido zoledronico, è stata segnalata la comparsa del fenomeno necrotico in un ampio range di somministrazioni e di conseguente dosaggio, nel caso considerato tra una (4 mg) e 60 (240 mg).

Recentemente, i risultati di uno studio istologico caso/controllo effettuato presso il nostro laboratorio, in collaborazione con le Unità Operative di Chirurgia Maxillo-Facciale di Padova e Verona hanno posto nuova luce sul possibile legame tra ONJ e BF. Infatti, l'analisi istomorfometrica dei campioni ossei di mandibola e mascella di pazienti affetti da ONJ ha evidenziato la presenza di un significativo deficit di mineralizzazione in tali pazienti. In particolare, è emerso come il 77% dei pazienti con ONJ arruolati nello studio presentassero un quadro istologico di osteomalacia (figura 3, 17).



Figura 3.



Al contrario, tale quadro era presente solo nel 5% dei pazienti in trattamento con BF, ma che non avevano sviluppato ONJ.

La presenza di un quadro osteomalacico, verosimilmente associato a significativa carenza di vitamina D, soprattutto nei pazienti oncologici, contribuisce a chiarire il legame tra uso di BF e genesi dell'ONJ. E' stato, infatti, segnalato come alte dosi di BF possano associarsi ad una alterazione della mineralizzazione (18). Questi risultati pongono, quindi, sotto nuova luce il ruolo dei BF nella patogenesi dell'ONJ e suggeriscono l'importanza della vitamina D nel mantenimento del benessere scheletrico anche in questo ambito. Alla luce di tali riscontri, il raggiungimento di livelli normali di vitamina D potrebbe essere posto fra i target principali per la prevenzione dell'ONJ nei pazienti a rischio.

Come già sottolineato nelle linee guida relative alla gestione della vitamina D presentate dalla SIOMMMS, risulta rilevante la necessità di utilizzare dosi sensibilmente più elevate di quelle usualmente suggerite per ottenere la normalizzazione dei livelli sierici di 25-OH vitamina D, in particolare nei pazienti neoplastici.



Figura 4.

Falore basale di 25(OH)D	Dose terapentica di risantina D	Dose giornaliera di montenimenta
<10 ng/m1 o 25 nmol/L	1.000.000	2.000
10-20 ng/m1o 25-50 nmol/L	600.000	1.000
20-30 ng/m1o 50-75 nmol/L	300.000	800

Un'adeguata supplementazione di colecalciferolo, secondo le modalità suggerite nelle linee guida (figura 4), insieme alle norme igieniche e profilattiche individuate per prevenire il fenomeno dell'ONJ, potrebbero contribuire a ridurre ulteriormente l'incidenza di tale fenomeno permettendo un uso più sicuro, razionale ed efficace della terapia antiriassorbitiva anche nei pazienti potenzialmente a rischio di ONJ, in particolare i pazienti neoplastici.



Bibliografia

- 1. Abu-Id MH, Warnke PH, Gottschalk J, et al. Bis-phossy jaws" high and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. J Cranio-Maxillofac Surg 2008;36:95–103.
- 2. Felsenberg D, Hoffmeister B, Amling M. Kiefernekrosen nach hoch dosierter Bisphosphonattherapie. Dtsch Ärztebl 2006;103:3078–81.
- 3. Tennis P, Rothman KJ, Bohn RL, et al. Incidence of osteonecrosis of the jaw among users of bisphosphonates with selected cancers or osteoporosis. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2012;21(8):810-7.
- 4. Fugazzotto PA, LightfootWS, Jaffin R, et al. Implant placement with or without simultaneous tooth extraction in patients taking oral bisphosphonates: postoperative healing, early follow-up, and the incidence of complications in two private practices. J Periodontol 2007;78:1664–9.
- 5. Bell BM, Bell RE. Oral bisphosphonates and dental implants: a retrospective study. J Oral Maxillofac Surg 2008;66:1022–4.
- 6. Grant BT, Amenedo C, Freeman K, et al. Outcomes of placing dental implants in patients taking oral bisphosphonates: a review of 115 cases. J Oral Maxillofac Surg 2008;66:223–30.
- 7. Jeffcoat MK. Safety of oral bisphosphonates: controlled studies on alveolar bone. Int J Oral Maxillofac Implants 2006;21:349–53.
- 8. Wessel JH, Dodson TB, Zavras AI. Zoledronate, smoking, and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: a case–control study. J Oral Maxillofac Surg 2008;66:625–31.
- 9. Khamaisi M, Regev E, Yarom N, et al. Possible association between diabetes and bisphosphonate-related jawosteonecrosis. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:1172–5.
- 10. Ruggiero S, Gralow J, Marx RE, et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of osteonecrosis of the jaw in patient with cancer. J of Oncology Practice 2006; 2: 7-14.
- 11. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw 2009 update. J Oral Maxillofac Surg. 2009 May;67(5 Suppl):2-12.
- 12. Fournier P, Boissier S, Filleur S, et al. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. Cancer Res 2002;62: 6538–44
- 13. Hansen T, Kunkel M, Weber A, et al. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. J Oral Pathol Med 2006;35:155–60.
- 14. Sedghizadeh PP, Kumar SKS, Gorur A, et al. Identification of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy. J Oral Maxillofac Surg 2008;66:767–75.
- 15. Dodson TB, Raje NS, Caruso PA, et al. A woman with a non healing ulcer of the jaw Gingival ulceration, inflammation, and acute osteomyelitis with actinomyces, all associated with necrosis of bone (bisphosphonate-related osteonecrosis of bone). N Engl J Med 2008;358:1283–91.



- 16. Reid IR, Bolland MJ, Grey AB. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? Bone 2007;41:318–20
- 17. Bedogni A, Saia G, Bettini G, et al. Osteomalacia: the missing link in the pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws? Oncologist. 2012;17(8):1114-9.
- 18. Adamson BB, Gallacher SJ, Byars J, et al. Mineralisation defects with pamidronate therapy for Paget's disease. Lancet 1993;342:1459-60.





TERAPIA CON BISFOSFONATI: PER QUANTO TEMPO?

Marco Di Monaco, Carlotta Castiglioni

Centro Specializzato in Malattie Metaboliche dell'Osso, Presidio Sanitario San Camillo, Torino

24

Torna all'indice

1. Introduzione

"La durata ottimale del trattamento con bisfosfonati dell'osteoporosi non è stata ancora stabilita" ¹. Questa premessa apre le brevi indicazioni fornite sul tema dalle recenti linee guida della Società Italiana dell'Osteoporosi, Metabolismo Minerale e Malattie dello Scheletro (SIOMMMS) ed è comune a tutta la letteratura sul tema. Pertanto, è scontato che il presente contributo non potrà fornire risposte certe alla domanda che quotidianamente si pone chi prescrive bisfosfonati sulla durata ottimale del trattamento nell'osteoporosi. Tuttavia, le linee guida italiane, similmente a diverse altre linee guida sull'osteoporosi prodotte negli ultimi 3-4 anni in diverse parti del mondo, forniscono alcune indicazioni di orientamento. Lo scopo del presente contributo è di sintetizzare e confrontare le raccomandazioni delle diverse linee guida e successivamente di approfondirne criticamente l'*evidence* a supporto.

2. Le raccomandazioni da Linee Guida

La Tabella 1 riporta le raccomandazioni sulla durata ottimale della terapia con bisfosfonati nell'osteoporosi incluse in linee guida pubblicate negli ultimi 4 anni ¹⁻⁸. Dall'elenco mancano alcune tra le linee guida più note, come quelle prodotte dalla European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) ⁹ e dalla National Osteoporosis Foundation (NOF) negli USA ¹⁰, perché non forniscono indicazioni specifiche in merito alla durata del trattamento.

Confrontando le diverse raccomandazioni, si rilevano alcuni elementi in comune che possiamo sintetizzare come segue:

- 1. Chi inizia il trattamento con bisfosfonati per l'osteoporosi ha indicazione a proseguirlo in modo continuativo per un periodo minimo di alcuni anni (per lo più vengono indicati 3-5 anni).
- 2. La rivalutazione periodica del rischio individuale di frattura porta a comportamenti distinti: in presenza di rischio persistentemente elevato, il trattamento viene proseguito, mentre viene interrotto (per una "vacanza" o "finestra" terapeutica) nei soggetti a rischio più basso. In ogni caso, sia per chi interrompe il trattamento, sia per chi lo prosegue, il rischio di frattura viene



rivalutato su base individuale ogni 12-24 mesi, con riformulazione dell'indicazione a trattamento o a "vacanza" sulla base dell'entità del rischio stimato.

3. Non ci sono dati certi a supporto della sostituzione del bisfosfonato con farmaci appartenenti ad altre classi quando c'è indicazione a proseguire la terapia a lungo termine.



4. L'orizzonte temporale massimo per qualunque indicazione *evidence based* è di 10 anni (oltre i quali si possono formulare solo indicazioni di tipo empirico).

3. Le raccomandazioni in dettaglio: quale evidence a supporto?

3.1 Raccomandazione n. 1: Chi inizia il trattamento con bisfosfonati per l'osteoporosi ha indicazione a proseguirlo in modo continuativo per alcuni anni (per lo più vengono indicati 3-5 anni).

Su questo punto l'accordo è unanime e il livello di *evidence* a supporto è massimo, perché disponiamo di numerosi trial randomizzati e controllati che concordemente dimostrano l'efficacia della terapia con bisfosfonati nella prevenzione delle fratture ed il loro rapporto rischio-beneficio favorevole nei soggetti inclusi nei trial.

Sottolineiamo questa prima raccomandazione perché, per quanto univoca e ben supportata dalla letteratura, è ampiamente disattesa: i dati sull'aderenza al trattamento continuano ad essere preoccupanti. Oltre la metà dei soggetti che iniziano una terapia con bisfosfonati la interrompe prima che sia trascorso un anno dall'inizio ed anche le persone che persistono nel trattamento presentano una compliance inadeguata con conseguenze gravi sull'efficacia in termini di prevenzione delle fratture ¹¹.

3.2 Raccomandazione n. 2: la rivalutazione del rischio individuale di frattura porta a comportamenti distinti: in presenza di rischio persistentemente elevato, il trattamento viene proseguito, mentre viene interrotto (per una "vacanza terapeutica") nei soggetti a rischio più basso.

3.2.a Razionale della prosecuzione del trattamento riservata ai soggetti a più alto rischio di frattura.

In termini generali, l'indicazione a proseguire il trattamento nei soggetti a rischio di frattura più elevato è l'applicazione del concetto universale secondo cui il rapporto rischio-beneficio di un farmaco è migliore nei soggetti a rischio più elevato per l'evento sfavorevole che il farmaco intende evitare (nel nostro caso le fratture). I benefici attesi dal farmaco sono infatti moltiplicati in presenza di un rischio assoluto di frattura elevato (a parità di riduzione percentuale del rischio di frattura, la riduzione assoluta dovuta al farmaco è maggiore quanto più elevato è il rischio assoluto), mentre i rischi di eventi avversi sono ampiamente



indipendenti dal rischio di frattura. Il rapporto rischio-beneficio diviene così tanto più favorevole quanto più è elevato il rischio assoluto di frattura nella popolazione trattata. La Tabella 2 mostra un esempio di questo concetto generale. Tuttavia, per verificare che il concetto generale si applichi realmente al trattamento con bisfosfonati nell'osteoporosi occorre valutare i dati disponibili su benefici e rischi del trattamento protratto, come mostrato di seguito.

26

3.2.b Benefici attesi dal trattamento con bisfosfonati oltre i 3-5 anni.

La migliore evidenza disponibile su questo punto deriva da due soli studi randomizzati e controllati che hanno tra loro disegno simile. Il primo è lo studio FLEX (Fracture Intervention Trial Long-term Extenxion)¹² nel quale 1099 donne trattate in precedenza con alendronato giornaliero per una media di 5 anni, venivano randomizzate a continuare l'alendronato per ulteriori 5 anni o ad interrompere il trattamento. Il secondo studio è l'estensione dell'HORIZON (Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly)13 che presenta un disegno analogo al FLEX con durate più brevi (3 anni di trattamento con zoledronato, seguiti previa randomizzazione da 3 anni di placebo o 3 anni di estensione del trattamento attivo) su un campione di 1233 donne. In entrambi gli studi, l'endpoint primario era costituito dalle variazioni di densità minerale ossea mentre le variazioni del rischio di frattura erano valutate come exploratory endpoint. Le analisi pre-programmate degli Autori davano risultati simili nei due studi: in entrambi i casi il gruppo che continuava nel trattamento attivo presentava una significativa riduzione del rischio di fratture vertebrali rispetto al gruppo che lo interrompeva. Nello studio FLEX la riduzione significativa del rischio era osservata per le fratture vertebrali "cliniche" (sintomatiche), con un rischio relativo pari a 0.45; IC 95% tra 0.24 e 0.85. Nello studio HORIZON, la riduzione significativa del rischio era osservata per tutte le fratture morfometriche rilevate ai controlli radiografici del rachide (odds ratio 0.51; IC 95% da 0.26 a 0.95). Alle analisi dei dati del FLEX pre-programmate dagli autori, si è aggiunta nel 2010 un'analisi post-hoc 14. Raggruppando i soggetti secondo diversi profili di rischio presenti dopo i primi 5 anni di trattamento, gli autori individuavano un sottogruppo a rischio elevato (donne senza fratture vertebrali prevalenti con T-score al collo femorale < -2.5 dopo i 5 anni di trattamento con alendronato). In questo sottogruppo veniva rilevata una significativa riduzione del rischio di fratture non-vertebrali negli ulteriori 5 anni di trattamento rispetto al gruppo di controllo che interrompeva l'alendronato dopo i primi 5 anni (rischio relativo 0.50; IC 95% da 0.26 a 0.96).

I risultati dei due trial supportano la conclusione che il trattamento di lungo periodo (oltre i 3-5 anni di durata) determini benefici clinici in termini di riduzione ulteriore del rischio di frattura. Tuttavia, gli stessi autori osservano come, a fronte di una riduzione del rischio relativo di frattura marcato (intorno al 50%) nel prolungamento di trattamento, il rischio assoluto di frattura dopo 5 anni di assunzione di alendronato (o 3 anni di zoledronato) è modesto anche in assenza di ulteriore terapia, probabilmente grazie alla "coda" di



efficacia legata alla lunga emivita ossea di questi 2 bisfosfonati. In altre parole, la grande maggioranza dei soggetti inclusi nello studio di estensione non avrebbe avuto fratture anche senza proseguire con il trattamento attivo oltre i 3-5 anni. Una espressione più precisa in termini clinici di questo concetto si trova in una rivalutazione dei dati dello studio FLEX, pubblicata di recente, inclusiva del Number Needed to Treat (NNT). Tenendo conto del solo beneficio più certo (riduzione del rischio di fratture vertebrali cliniche, derivato dall'analisi pre-programmata dei dati) gli autori calcolano un NNT di 34 per 5 anni per l'estensione del trattamento dal sesto al decimo anno 15: sarebbe necessario trattare con alendronato 34 pazienti per ulteriori 5 anni (dal sesto al decimo) per prevenire una frattura vertebrale. Secondo gli stessi autori il NNT si può ridurre selezionando i soggetti sulla base del rischio assoluto di frattura e in questa valutazione conserva un ruolo cruciale la densità minerale ossea dopo i 5 anni di terapia con alendronato. In particolare, estendendo il trattamento solo alle donne con T-score femorale ≤-2.5 al compimento del quinto anno di terapia, il NNT si riduce da 34 a 21 (e si riduce ulteriormente a 17 se si includono solo le donne con T-score femorale ≤-2.0 e almeno una frattura vertebrale prevalente). Se, in modo meno conservativo, si utilizzano i dati dell'analisi post-hoc 14, la riduzione del rischio assoluto di fratture non vertebrali nel gruppo ad alto rischio è particolarmente elevata (-13.32%), con un NNT molto favorevole (pari a circa 7.5) per i cinque anni di trattamento aggiuntivo: basterebbe cioè trattare 7-8 donne per ulteriori 5 anni per prevenire una frattura non vertebrale. Naturalmente il NNT si riferisce alle pazienti dello studio FLEX che hanno uno specifico profilo di rischio assoluto influenzato da età, comorbidità, familiarità, rischio di caduta... e non può essere estrapolato come tale ad altre popolazioni. Appare però generalizzabile il concetto che la selezione dei soggetti candidati all'estensione di trattamento sulla base di pregresse fratture e soprattutto del valore di densità minerale ossea DXA femorale (pur dopo 5 anni di trattamento con alendronato) consente di migliorare in modo marcato il NNT. E' proprio questa la principale fonte di evidence a supporto della raccomandazione numero 2 che individua nei soggetti con rischio più elevato (in particolare per bassa densità ossea e pregresse fratture) i soggetti in cui è indicato proseguire la terapia.

Va segnalato che i dati degli studi FLEX e HORIZON sono stati interpretati di recente in modo profondamente diverso, ed è stata posta in discussione la stessa presenza di un beneficio nel trattamento di lungo periodo: se si utilizza come *endpoint* il numero complessivo di fratture (cumulando fratture vertebrali e nonvertebrali), un beneficio sicuro sembra non sussistere nelle pazienti che effettuano l'estensione del trattamento ¹⁶. Questo approccio all'analisi dei dati è stato criticato dagli autori degli studi originali, perché non rispetta i criteri di analisi pre-programmati, che distinguevano come d'uso nell'osteoporosi le fratture vertebrali da quelle non-vertebrali ¹⁵. In ogni caso, anche la rivalutazione dei dati che mette in dubbio i benefici di lungo termine, conclude sull'opportunità di proseguire il trattamento nei soggetti a rischio più elevato (in particolare "older patients with a history of fracture and a bone mineral density remaining in the





osteoporotic range") ¹⁶: anche chi ha sollevato dubbi sull'efficacia dei bisfosfonati nel lungo periodo, ne ritiene indicato l'uso per più di 5 anni continuativi nei soggetti a rischio di frattura più marcato.

3.2.c Rischi del trattamento con bisfosfonati oltre i 3-5 anni.

Tra i possibili rischi legati all'uso protratto di bisfosfonati, ci soffermeremo sulle fratture "atipiche" femorali. Non discuteremo il possibile rischio di ostenecrosi mandibolare sia perché un altro contributo di questi *hot topics* è espressamente dedicato all'argomento, sia perché la necrosi mandibolare appare oggi prevenibile almeno in parte con semplici misure di profilassi ¹.

L'interesse di questa analisi si incentra sulla valutazione dell'entità eventuale del rischio di contrarre una frattura atipica per chi si sottopone a trattamento con bisfosfonati di lungo periodo. Al di là dei dati di fisiopatologia, e volendo considerare l'ipotesi più prudente che ammette la presenza del nesso di causa tra bisfosfonati e fratture atipiche, ci chiediamo quante siano le probabilità che si verifichi la frattura atipica femorale come evento avverso nel trattamento protratto con bisfosfonati. Nell'analizzare la letteratura terremo conto soprattutto degli studi che hanno incluso una valutazione mirata degli esami radiografici e non si sono limitati a considerare come sospette atipiche tutte le fratture sottotrocanteriche o diafisarie: la definizione di frattura atipica richiede infatti caratteristiche di *imaging* specifiche ¹⁷ che si riscontrano in meno del 10% del totale delle fratture sottotrocanteriche e diafisarie ¹⁸⁻²⁰.

Un primo modo per tentare di definire la reale rilevanza numerica delle fratture atipiche (potenzialmente da bisfosfonati) è quello di chiarirne la proporzione rispetto al numero complessivo di fratture femorali dell'anziano (potenzialmente prevenibili con i bisfosfonati). I dati in proposito sono molteplici e sostanzialmente concordanti. Si va da un rapporto minimo di 4.6 fratture atipiche ogni 1000 fratture di femore ¹⁸, ad un rapporto massimo di 16 per 1000 ²¹. Generalmente il rapporto è stimato inferiore a 10 per mille: osserviamo cioè meno di una frattura atipica per ogni 100 fratture femorali ^{22,23}. Il dato sembra molto rassicurante, perché una riduzione percentuale delle 99 fratture "tipiche" legata all'uso dei bisfosfonati parrebbe poter superare ampiamente i rischi eventuali di un aumento dell'incidenza dell'unica frattura "atipica". Un secondo approccio per definire la rilevanza numerica reale delle fratture atipiche è quello di indagarne l'incidenza in termini assoluti. Un ampio studio recente 20 rileva un'incidenza di 32 casi per milione/anno (considerando la popolazione di ultracinquantenni). Anche questo approccio fornisce dunque risultati rassicuranti, perché l'evento "frattura atipica" appare molto raro in termini assoluti (meno di un caso ogni 30.000 persone/anno). Del resto la conclusione che le fratture atipiche sono molto rare è in accordo con la revisione dei trial clinici con bisfosfonati, che considerando le fratture sottotrocanteriche e diafisarie nel loro complesso (non solo quelle atipiche), ne rilevano un'incidenza di 2.3 per 10.000 pazienti trattati con bisfosfonati/anno ²⁴. Tuttavia, gli approcci sin qui considerati, presentano un limite importante: valutano la situazione attuale, in cui il numero assoluto di pazienti trattati con bisfosfonati è modesto e la



loro aderenza al trattamento è scarsa. Nell'ipotesi più sfavorevole, che vede i bisfosfonati come causa prevalente nella genesi delle fratture atipiche, non si può escludere che un loro uso più diffuso e una aderenza (finalmente) adeguata possano determinare un aumento esponenziale del numero di fratture atipiche come potrebbe suggerire l'elevato odds ratio (tra 15 e 67) stimato per gli utilizzatori di bisfosfonati da diversi autori ^{18,20,25} .Un terzo approccio è necessario per stimare più correttamente il numero di fratture atipiche ascrivibili all'uso di bisfosfonati. Occorrono dati che comprendano nella stessa popolazione sia l'incidenza di fratture atipiche (verificate con rivalutazione degli esami radiografici), sia l'uso di bisfosfonati. Uno studio con queste caratteristiche è stato effettuato in Svezia e pubblicato di recente, con dati dell'anno 2008: gli autori hanno riscontrato osservando l'intera popolazione svedese 59 fratture atipiche nelle donne di età superiore a 55 anni (su un totale di 12.777 fratture di femore). Negli utilizzatori di bisfosfonati, l'eccesso di rischio di frattura atipica è stato calcolato in 0.5 per 1000 pazienti per anno, con un Number Needed to Harm (NNH) di 2000 18. Anche gli autori di quest'ultimo contributo concludono che il rischio così quantificato è di piccola entità e non inficia i benefici che si ottengono nella prevenzione delle fratture con l'uso di bisfosfonati nei soggetti ad alto rischio. Un altro studio con caratteristiche simili condotto in California tra il 2007 e il 2009, presentato per ora solo come abstract, sembra fornire risultati coerenti con le osservazioni svedesi ²⁶. Gli autori rilevano 102 fratture atipiche (di cui 97 in utilizzatori di bisfosfonati) su un totale di oltre 15.000 fratture di femore. Negli utilizzatori di bisfosfonati l'incidenza di fratture atipiche era pari a 2/100.000 nel secondo anno di trattamento e a 78/100.000 nell'ottavo anno.

In sintesi, l'uso protratto di bisfosfonati tra il sesto e il decimo anno in soggetti ad elevato rischio di frattura, pur con i limiti della migliore *evidence* disponibile, pare comportare un beneficio in termini di riduzione di rischio di fratture vertebrali con un NNT di circa 20 in soggetti a rischio elevato di frattura (e forse di fratture non vertebrali con un NNT di circa 7-8) a fronte di un NNH di 400 per fratture atipiche. Per ogni possibile frattura atipica potenzialmente indotta, verrebbero quindi evitate 20 fratture vertebrali (e 53 fratture non vertebrali). Nell'effettuare queste stime occorre però ancora considerare che il rischio di frattura atipica sembra crescere con l'aumentare della durata dell'esposizione ai bisfosfonati e che sembra ridursi drasticamente (-70% anno) con la loro sospensione ¹⁸, suggerendo così l'idea che possa essere preferibile per il trattamento protratto la presenza di "finestre" o "vacanze" terapeutiche.

A parziale conferma di un rapporto rischio-beneficio comunque molto favorevole dei bisfosfonati ci sono dati osservazionali sull'incidenza negli USA delle fratture di femore tra il 1996 e il 2007 ²⁷: parallelamente all'aumento d'uso dei bisfosfonati, gli autori osservano una riduzione del numero di fratture prossimali di femore globalmente considerate. Osservano anche un aumento dell'incidenza di fratture sottotrocanteriche e diafisarie ma in numero assoluto assai minore (una frattura sottotrocanterica – diafisaria in più, per ogni cento fratture prossimali in meno). Lo studio va però considerato con cautela, perché non può tenere conto

29



di vari fattori confondenti che possono avere contribuito alla riduzione del numero di fratture prossimali di femore tra il 1996 e il 2007 negli USA, indipendentemente dal maggiore utilizzo di bisfosfonati.

3.3 Raccomandazione n. 3: Non ci sono dati certi a supporto della sostituzione del bisfosfonato con farmaci appartenenti ad altre classi quando c'è indicazione a proseguire la terapia a lungo termine.

30

Non ci sono studi che dimostrino l'efficacia nella prevenzione delle fratture e/o la sicurezza in soggetti che sostituiscono un bisfosfonato con un farmaco di altra classe. Trascorsi quindi i primi 3-5 anni di trattamento con un bisfosfonato, non si può formulare una raccomandazione generale sulla opportunità di cambiare classe di farmaco. Del resto le raccomandazioni recenti degli enti regolatori si limitano ad indicare l'opportunità di rivalutazione del rischio di frattura dopo i primi anni di terapia. In particolare, per quanto riguarda il passaggio da un bisfosfonato allo stronzio ranelato, oltre all'assenza di dati sull'efficacia antifratturativa, un recente studio controllato ha mostrato come il pre-trattamento con bisfosfonati interferisca sulle variazioni di densità minerale ossea indotte dallo stronzio nell'arco di due anni di osservazione ²⁸. Lo studio aveva come *endpoint* le variazioni di densità minerale ossea. Nelle donne pretrattate con bisfosfonati, il passaggio a stronzio ranelato determinava un ritardo nell'incremento della densità minerale ossea lombare di circa sei mesi, un incremento ridotto durante tutto il periodo di osservazione di due anni a carico del femore e l'assenza di qualsiasi aumento significativo di densità minerale ossea a livello del calcagno. Lo studio non aveva potenza statistica adeguata per valutare l'incidenza di fratture e non essendo randomizzato esponeva al rischio di bias legato alle differenze iniziali tra i due gruppi. Tuttavia va segnalata un'incidenza significativamente maggiore di fratture vertebrali sia nel primo sia nel secondo anno di trattamento nei soggetti che effettuavano lo switch terapeutico.

3.4 Raccomandazione n. 4:L'orizzonte temporale massimo per qualunque indicazione evidence based è di 10 anni (oltre i quali si possono formulare solo indicazioni di tipo empirico).

L'assenza di dati impedisce ogni raccomandazione *evidence based* trascorsi dieci anni di terapia continuativa con bisfosfonati. Le indicazioni vengono formulate caso per caso nel singolo paziente, su base empirica. Alcune delle linee guida citate in Tabella 1 suggeriscono di proseguire anche dopo i dieci anni di terapia con lo schema proposto dopo i 3-5 anni: rivalutare il rischio e proseguire con il trattamento continuativo nei soggetti a rischio più elevato ²⁻⁴. Si tratta però solo di opinioni di esperti.



1. Limiti delle raccomandazioni e sintesi conclusiva

Tra i vari limiti delle raccomandazioni su riportate ne segnaliamo alcuni che ci paiono di particolare rilievo. Innanzitutto, esistono profonde differenze tra le molecole dei diversi bisfosfonati che indeboliscono ogni generalizzazione delle raccomandazioni all'intera classe. In particolare i dati di efficacia di lungo termine in studi controllati si riferiscono solo ad alendronato e zoledronato.

31

I dati di lungo termine sono complessivamente pochi e di modesta qualità nelle donne in postmenopausa, ma mancano completamente negli uomini, nelle donne giovani e nei soggetti trattati con glucococorticoidi ^{29,30}. Il comportamento ottimale appare dunque largamente empirico in questi pazienti.

Nella pratica clinica si incontrano comunemente soggetti a rischio di frattura particolarmente elevato, ben oltre i criteri di inclusione previsti dai trial clinici (es. età molto avanzata, fratture multiple, densità minerale ossea particolarmente ridotta). E' probabile che in questi soggetti il beneficio di un trattamento protratto superi ampiamente i rischi, ma non ci sono dati certi a supporto di questa affermazione.

E' sempre più comune incontrare pazienti che seguono negli anni terapie con farmaci di classe diversa, in varia sequenza e con vari intervalli. Talvolta si tratta di scelte del medico prescrittore. Molte volte le ragioni sono varie e poco controllabili: conflitto tra diversi prescrittori, variazioni nella comorbidità, iniziative del paziente, eventi avversi o più spesso paura degli eventi avversi, variazioni nelle indicazioni o nei criteri di rimborsabilità dei farmaci... Ad oggi, se si esclude la sequenza terapia anabolica – bisfosfonato, non ci sono prove a supporto dell'efficacia e della sicurezza di approcci sequenziali. Ogni tentativo di razionalizzazione terapeutica può risultare particolarmente difficile nelle più varie situazioni di fatto.

Una migliore caratterizzazione delle fratture atipiche in termini di fisiopatologia e di fattori di rischio clinici potrebbe consentire di differenziare le raccomandazioni sulla base dello specifico profilo di rischio nei singoli soggetti, ma ad oggi le informazioni di cui disponiamo sono troppo poche per sostenere adeguatamente un simile approccio ³¹.

Pur con i limiti indicati, le raccomandazioni su riportate sono quelle sostenute dalla migliore *evidence* disponibile e si possono sintetizzare come segue: l'uso continuativo di bisfosfonati per 3-5 anni dimostra efficacia certa nella prevenzione delle fratture, un buon profilo di sicurezza e un rapporto rischio-beneficio favorevole (ma a tutt'oggi l'aderenza dei pazienti è assolutamente inadeguata). Alcuni studi, ripresi dalle raccomandazioni di tutte le linee guida pubblicate negli ultimi anni, suggeriscono che il rapporto rischio-beneficio del trattamento protratto con bisfosfonati continui ad essere favorevole dopo i prime 3-5 anni di terapia nei soggetti ad alto rischio di frattura. Nessun dato supporta invece il passaggio routinario dal bisfosfonato ad un farmaco di altra classe. Trascorsi dieci anni di terapia continuativa non sono più formulabili raccomandazioni *evidence based*, per l'assenza di dati, ma per alcuni gruppi di esperti autorevoli è consigliabile continuare il trattamento senza "finestre" nei soggetti a rischio di frattura più elevato.

Torna all'indice



Tabella 1. Raccomandazioni da linee guida sulla durata ottimale del trattamento con bisfosfonati nell'osteoporosi. Il testo delle raccomandazioni non è stato tradotto per evitare distorsioni interpretative.

	m , 1 11 1 .	
Società scientifica che ha redatto le	Testo della raccomandazione	
linee guida		
e anno di pubblicazione		
Società Italiana dell'Osteoporosi,	La necessità di un trattamento continuativo deve essere rivalutata	
Metabolismo Minerale e Malattie dello	periodicamente in ogni singolo paziente in funzione dei benefici e rischi	
Scheletro 2012 ¹	potenziali della terapia, in particolare dopo 5 o più anni d'uso. Appare	
	raccomandabile una sospensione del trattamento di 12-24 mesi in	
	pazienti in terapia con bisfosfonati da più di 5 anni a basso rischio di	
	frattura. E' consigliabile invece la prosecuzione sino a 10 anni (durata	
	massima del trattamento sino ad ora indagata) in pazienti ad elevato	
	rischio di frattura, come quelli con T-score al femore <-2,5 oppure con	
	pregresse fratture vertebrali e T-score al femore inferiore a -2.	
American Association of Clinical	For treatment with bisphosphonates, if osteoporosis is mild, consider	
Endocrinologists 2010 ²	a "drug holiday" after 4 to 5 years of stability. If fracture risk is	
	high, consider a drug holiday of 1 to 2 years after 10 years of	
	treatment.	
Canadian Medical Association 2010 ³	Individuals at high risk for fracture should continue osteoporosis	
	therapy without a drug holiday	
	General practitioners should reconsider bisphosphonate therapy after	
The Royal Australian College of	5–10 years in postmenopausal women and older men with	
General Practitioners 2010 ⁴	osteoporosis who have had a good response to treatment, determined	
	through re-evaluation of BMD and fracture risk (ie. BMD above T-score	
	-2.5 and no recent fractures). If BMD remains low (eg. T-score <-2.5)	
	continue treatment in view of the expected bone loss, especially at the	
	hip, as soon as 1–2 years after stopping. Treatment should be restarted	
	if there is evidence of bone loss (eg. lumbar spine BMD decrease of 5%	
	or more) or with any additional fracture.	
Iberoamerican Society of Osteology	It is possible to interrupt continuous treatment with bisphosphonates	
and Mineral Metabolism 2009 ⁵	after 3-6 years in patients with low or moderate risk of fracture.	
National Osteoporosis Foundation of	Bisphosphonate treatment should continue for 4 to 5 years. The	
South Africa	fracture efficacy of more than four years of treatment with	
2010 6	bisphosphonates requires further evidence-based data. The	
2010	implementation of a drug holiday after five years of bisphosphonate	
	treatment is reasonable in those who are not at very high risk of	
	fracture, but must be individualized. In those with high fracture risk, a	
	choice must be made between continuing bisphosphonate treatment	
	and treating with non-bisphosphonate agent.	
American Academy of Family	Relatively low-risk women (i.e., no personal history of vertebral	
Physicians 2009 ⁷	fractures and only modestly reduced T-score) may consider an	
1 11/31010113 200 /	interruption in bisphosphonate treatment.	
Société française de rhumatologie	after 5 years (3 years for zoledronic acid), the treatment can be	
2012 8	stopped if the following criteria are met: no fracture during treatment,	
LUIL	no new risk factors, no significant BMD decline, and, in patients with a	
	history of severe osteoporotic fracture, a femoral T-score >-2.5 at	
	completion of the treatment period.	
	completion of the treatment period.	

Torna all'indice



SOCIETÀ ITALIANA DELL'OSTEOPOROSI, DEL METABOLISMO MINERALE E DELLE MALATTIE DELLO SCHELETRO

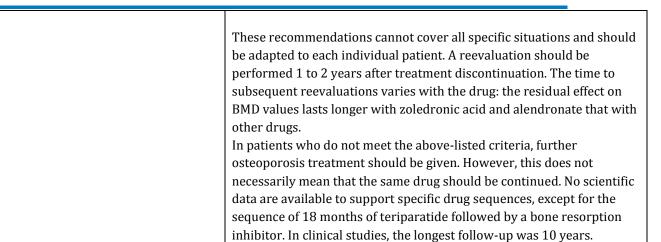


Tabella 2. Esempio applicativo della variazione del rapporto rischio-beneficio per lo stesso farmaco alla variazione del rischio assoluto di frattura nella popolazione trattata. A parità di incidenza di eventi avversi, e di efficacia del farmaco, il rapporto rischio beneficio è tanto più favorevole quanto più è elevato il rischio assoluto di frattura nella popolazione trattata.

	Effetto favorevole del	Evento avverso	Rapporto
	farmaco: dimezza il	legato al farmaco:	rischio / beneficio
	rischio di frattura	raro (1/10000)	
Popolazione ad alto rischio	NNT= 10	NNH=10000	ogni 1000 fratture
di frattura (rischio 20/100)			prevenute c'è un evento
			avverso
Popolazione a basso rischio	NNT=2000	NNH=10000	ogni 5 fratture prevenute
di frattura (rischio 1/1000)			c'è un evento avverso

NNT = Number Needed to Treat NNH = Number Needed to Harm



Bibliografia

- Società Italiana dell'Osteoporosi, Metabolismo Minerale e Malattie dello Scheletro (SIOMMMS). 2012.
 Linee guida per la diagnosi, prevenzione e terapia dell'osteoporosi. Disponibile all'indirizzo www.SIOMMMS.it
- 2. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE). 2010. Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. Endocrine Practice 16 S3, 1-37.
- 3. Canadian Medical Association (CMA). 2010. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. CMAJ DOI:10.1503/cmaj.100771.
- 4. The Royal Australian College of General Practitioners. 2010. Clinical guidelines for the prevention and treatment of osteoporosis in postmenopausal women and older men. www.racgp.org.au
- 5. Iberoamerican Society of Osteology and Mineral Metabolism (SIBOMM). 2009. Osteoporosis: prevention, diagnosis, and treatment. www.schomm.cl/files/Consenso OP SIBOMM 2009.pdf
- 6. National Osteoporosis Foundation of South Africa. 2010. Guideline for the diagnosis and management of osteoporosis. www.osteoporosis.org.za/downloads/NOFSAguide.pdf
- 7. American Academy of Family Physicians. 2009. Diagnosis and treatment of osteoporosis. Am Fam Physician. 79, 193-202.
- 8. Briot K, Cortet B, Thomas T et al. Société française de rhumatologie. 2012. 2012 update of French guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis. Joint Bone Spine 79, 304-313.
- 9. Kanis JA, Burlet N, Cooper C et al. on behalf of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). 2008. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int 19, 399-428.
- 10. National Osteoporosis Foundation. 2010. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC. www.nof.org/professionals/clinical-guidelines/
- 11. Crandall CJ, Newberry SJ, Gellad WG, et al. 2012. Treatment to Prevent Fractures in Men and Women with Low Bone Density or Osteoporosis: Update of a 2007 Report. Comparative Effectiveness Review No. 53. (Prepared by Southern California Evidence-based Practice Center under Contract No. HHSA-290-2007-10062-I.) Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; March 2012. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
- 12. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. 2006. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment. JAMA 296, 2927-38.



- 13. Black DM, Reid IR, Boonen S, et al. 2012. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). J Bone Miner Res 27, 243-54.
- 14. Schwarz AV, Bauer DC, Cummings SR, et al. 2010. Efficacy of continued alendronate for fractures in women with and without prevalent vertebral fracture: The FLEX trial. J Bone Miner Res 25, 976-82.
- 15. Black DM, Bauer DC, Schwartz AV, et al. 2012. Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis: For whom and for how long? N Engl J Med 366, 2051-3.
- 16. Whitaker M, Guo J, Kehoe T, Benson G. 2012. Bisphosphonates for osteoporosis: Where do we go from here?. N Engl J Med 366, 2048-51.
- 17. Shane E, Burr D, Ebeling PR, et al. 2010. <u>Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures:</u> report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res 25, 2267-94.
- 18. Schilcher J, Michaelsson K, Aspenberg P. 2011. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. N Engl J Med 364, 1728-37.
- 19. Thompson RN, Phillips JR, McCauley SH, et al. 2012. Atypical femoral fractures and bisphosphonate treatment: experience in two large United Kingdom teaching hospitals. J Bone Joint Surg Br 94, 385-90.
- 20. Meier RP, Perneger TV, Stern R, et al. 2012. Increasing occurrence of atypical femoral fractures associated with bisphosphonate use. Arch Intern Med 172, 930-6.
- 21. Feldstein A, Black D, Perrin N, et al. 2012. Incidence and demography of femur fractures with and without atypical features. J Bone Miner Res 27, 977-88.
- 22. Khosla S, Bilezikian JP, Dempster DW, et al. 2012. Benefits and risks of bisphosphonate therapy for osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 97, 2272-82.
- 23. Abrahamsen B, Einhorn TA. 2012. Beyond a reasonable doubt? Bisphosphonates and atypical femur fractures. Bone 50, 1196-200.
- 24. Black DM, Kelly MP, Genant HK, et al. 2010. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur N Engl J Med 362, 1761-71.
- 25. 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, 1353-62.
- 26. 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. American Society for Bone and Mineral Research Web site.
- $27. \ \underline{www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid=05caf316-b73e-47b8-a011-bf0766b062c0.$



- 28. 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, 553-60.
- 29. <u>Middleton ET</u>, <u>Steel SA</u>, <u>Aye M</u>, <u>Doherty SM</u>. 2012. The effect of prior bisphosphonate therapy on the subsequent therapeutic effects of strontium ranelate over 2 years. Osteoporos Int 23, 295-303.



- 30. Rizzoli R, Adachi JD, Cooper C. 2012. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis. Calcif Tissue Int 91, 225-43.
- 31. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, et al. 2012. Osteoporosis in Men: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 97, 1802-22.
- 32. Giusti A, Hamdy NA, Papapoulos SE. 2010. Atypical fractures of the femur and bisphosphonate therapy. A systematic review of case/case series studies. Bone 47, 169-80.



PREVENZIONE E TRATTAMENTO DELL'OSTEOPOROSI INDOTTA DA GLUCOCORTICOIDI NEI SOGGETTI GIOVANI E NELLE DONNE IN ETÀ FERTILE

Ombretta Di Munno¹, Andrea Delle Sedie², Maurizio Mazzantini²

¹U.O. Reumatologia, Università di Pisa, Pisa, Italia; ²U.O. Reumatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria (37) Pisana, Pisa, Italia

Si stima che, per i loro potenti effetti antinfiammatori e immunosoppressori [1, 2] i glucocorticoidi (GC) vengano utilizzati per oltre tre mesi nello 0,2-0,5% della popolazione generale [3], percentuale che raggiunge il 4,6% nelle donne in postmenopausa (post-MNP) [4].

Questo diffuso impiego ne ha messo in evidenza tutta una serie di effetti collaterali, di cui l'osteoporosi (OP) e le fratture (Fx), che si verificano nel 30-50% dei pazienti, appaiono essere a tutt'oggi i più seri e più frequenti [5-7].

Aspetti peculiari dell'OP indotta da GC (GIO), in larga parte ben definiti anche nella loro patogenesi, sono [7]: 1) riduzione di massa ossea (BMD), particolarmente rapida (5-15%) all'inizio del trattamento, che subisce un rallentamento dopo i primi sei mesi e può esser parzialmente reversibile alla sua interruzione; 2) rischio di Fx che aumenta anch'esso rapidamente nei primi mesi di trattamento e appare ridursi alla sua sospensione; 3) interessamento dell'osso corticale e trabecolare anche se il secondo appare essere più interessato del primo, con un rischio di Fx vertebrali particolarmente elevato; 4) severità dell'OP correlabile alla dose e alla durata del trattamento, ma con un eccesso di rischio di Fx documentato anche per dosi ≥2,5 mg/die di prednisone equivalente; 5) comparsa di Fx per valori di BMD più elevati di quelli che si riscontrano nell'OP postmenopausale.

L'impatto crescente della GIO in termini di morbidità, le acquisizioni fisiopatologiche sempre più approfondite, l'individuazione di algoritmi come il FRAX [8] e il DeFRA [9] per la valutazione del rischio individuale di Fx e non ultimo la disponibilità di nuovi farmaci, hanno recentemente indotto alcune società scientifiche come l'American College of Rheumatology (ACR) e l'International Osteoporosis Foundation (IOF) congiuntamente con l'European Calcified Tissue Society (ECTS) a elaborare nuove raccomandazioni per la prevenzione e trattamento della GIO [10,11].

Fra le raccomandazioni generali, da adottare in tutti i pazienti che debbano assumere GC per un periodo di almeno tre mesi, indipendentemente dal dosaggio utilizzato, indicate nella tabella I [7,10] un particolare rilievo viene dato alla supplementazione con calcio e vitamina D, sia di tipo nutrizionale che farmacologico, e quando possibile alla misurazione dei livelli sierici di 25(OH)D.



Tab I: Raccomandazioni $\,$ e valutazione dei pazienti che iniziano terapia con GC a qualunque dose per $\,$ $\,$ $\,$ 2 $\,$ 3 mesi.



Raccomandazione	Livello di evidenza
Attività fisica sotto carico	¢
Cessazion e del fumo	c
Evitare un eccessivo intake di alcool (>2 bicchieri al giorno)	.C
Consigli nutrizionali sull'intake di calcio e di vitamina D	:C
Valutazione del rischio di caduta	E
DXA basale	E
Livelli sierici di 25(OH)D	C
Altezza al basale	c
Valutazione delle fratture da fragilità prevalenti	¢
Eventuale Rx della colonna o valutazione delle fratture vertebrali nei soggetti che iniziano o già in trattamento con prednisone ≥5 mg/die o equivalenti	¢
Intake di calcio (supplementi più intake orale) 1200-1500 mg/die per qualunque dose e durata del GC	Α
Supplementazione di Vitamina D per qualunque dose e durata del GC	A A

Per quanto riguarda il trattamento farmacologico, i bisfosfonati (BPs) alendronato, risedronato e zoledronato sono considerati come i farmaci di prima scelta [10,11], mentre l'utilizzo del teriparatide (TPTD), il primo farmaco anabolico inserito nella GIO, viene riservato ai pazienti a rischio più elevato per la presenza di fattori clinici elencati nella tabella II [7, 10].



Tab II: Fattori clinici che possono aumentare la categoria di rischio individuale per la GIO

Basso indice di massa corporea (BMI)

Familiarità per Fx femorale

Fumo

≥3 bevande alcoliche al giorno

Alte dosi giornaliere di GC

Alta dose cumulativa di GC

Utilizzo di GC ev in boli

Riduzione significativa della BMD vertebrale

Questi sono dunque i farmaci suggeriti dalle tre società scientifiche (ACR, IOF-ECTS) e largamente condivisi anche da altre società e gruppi di esperti, per la prevenzione e trattamento della GIO nelle donne in post-MNP e negli uomini >50 anni. Anche il nostro Servizio Sanitario Nazionale (Nota 79) ha approvato l'utilizzo e la rimborsabilità di alendronato, risedronato e TPTD con alcune limitazioni (Tab III), mentre l'utilizzo dello zoledronato è stato approvato (fascia H) in donne in post-MNP e uomini in trattamento con GC a lungo termine, ad aumentato rischio di Fx [7].



Tab III: Nota 79 (G.U.15-06-2011)

Prescrizione a carico del SSN

Soggetti di età superiore a 50 anni in cui sia previsto un trattamento >3
mesi con dosi >5 mg/die di prednisone o dosi equivalenti di altri
corticosteroidi.

ac. alendronico, ac. risedronico, ac. alendronico + vit. D3.

- Soggetti di età superiore a 50 anni in trattamento da più di 12 mesi con dosi >5 mg/die di prednisone o dosi equivalenti di altri corticosteroidi e che si presentano con una frattura vertebrale severa o due fratture vertebrali moderate.
- La nota si applica su diagnosi e piano terapeutico, della durata di 6 mesi prolungabile di ulteriori periodi di 6 mesi per non più di altre tre volte (per un totale complessivo di 24 mesi), di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano

Teriparatide

Queste indicazioni sono anche quelle suggerite nelle Linee Guida per la Diagnosi, Prevenzione e Terapia dell'Osteoporosi, recentemente pubblicate dalla Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro (SIOMMMS)[12].

Più problematiche e ancora non condivise unanimemente sono invece le raccomandazioni per la prevenzione e il trattamento della GIO negli uomini più giovani (<50 anni) e nelle donne in età fertile, con atteggiamenti terapeutici che derivano spesso dall'opinione di singoli esperti e sono scarsamente supportati da una validazione scientifica rigorosa. Infatti, nonostante molte malattie, in particolare le malattie reumatiche autoimmuni e molte artropatie infiammatorie croniche, prediligano proprio uomini e donne giovani in età fertile, che utilizzano i GC per lunghi periodi e a dosaggi elevati, pochi sono gli studi clinici controllati (RCTs) condotti specificamente in questi soggetti, che spesso rappresentano non più del 7-20% dei soggetti arruolati [10]; da questo derivano evidenze meno solide sull'efficacia antifratturativa dei farmaci, rispetto a quella documentata in donne in post-MNP e uomini >50 anni.





Altri aspetti che rendono difficile arrivare a un consenso sono: l'evidenza che in generale le donne in pre-MNP sono meno suscettibili alle Fx delle donne in post-MNP, anche a parità di BMD [13];l'impossibilità di definire il rischio di Fx individuale con algoritmi come il FRAX o il DeFRA [8, 9, 14] che non sono applicabili a questa popolazione (donne in pre-MNP e uomini <50 anni); la scelta di parametri che ci permettano comunque di decidere o meno un trattamento osteoprotettivo (la BMD? la dose di GC? altri fattori di rischio clinici?).

41

Non meno rilevante è inoltre, una volta che si sia deciso per l'intervento farmacologico, quale tipo di farmaco utilizzare. I BPs, che rappresentano la terapia di prima scelta nella GIO, sono caratterizzati da una lunga emivita nell'osso; inoltre, poiché attraversano la placenta nell'animale e nell'uomo [15-17] possono rientrare in circolo durante la gravidanza e fissarsi allo scheletro del feto, se somministrati prima della gravidanza e anche se interrotti prima del suo inizio. In realtà i dati nell'uomo, che derivano per lo più da sporadici casi clinici e da pochi studi più ampi sull'esito della gravidanza in donne trattate con BPs prima e anche fino al terzo mese [18-20], non hanno evidenziato effetti avversi di rilievo, mentre da una rassegna della letteratura, che ha valutato 58 donne trattate con BPs fino all'inizio della gravidanza [21] è emerso un 20% di malformazioni congenite.

Il TPTD, la cui efficacia in uno studio di confronto verso alendronato nella prevenzione e trattamento della GIO è stata documentata anche nelle donne in pre-MNP [22,23], potrebbe rappresentare un ulteriore opzione che offre il vantaggio della breve emivita del farmaco; tuttavia in soggetti molto giovani, il cui scheletro non ha ancora raggiunto il picco di crescita (20-25 anni) e durante la gravidanza, l'uso di questo farmaco ad azione anabolica sul rimodellamento osseo appare controindicato [21, 24].

Recentemente anche denosumab (DEN), l'anticorpo monoclonale anti-RANKL completamente umano, è stato approvato nel trattamento dell'OP postmenopausale. Poiché nella fisiopatologia della GIO le interferenze dei GC col segnale RANK/RANKL/OPG, caratterizzate da aumentata espressione di RANKL e ridotta espressione del recettore inattivante OPG [25, 26], hanno un ruolo rilevante, l'inibizione di RANKL con l'anticorpo specifico, che in un recente modello murino di GIO si è già dimostrata efficace nel prevenire gli effetti negativi sullo scheletro [27], potrebbe rappresentare un ulteriore possibilità di trattamento anche in questa popolazione; infatti DEN è caratterizzato da una breve emivita (30 giorni) e da una altrettanto rapida "resolution of effect" [28, 29]. Non disponiamo di dati sull'impiego clinico di tale anticorpo nella GIO, ma in uno studio RCT verso placebo, in cui pazienti di ambo i sessi, con artrite reumatoide di tipo erosivo, erano trattati per 12 mesi con DEN [30], il farmaco ha determinato un incremento significativo della BMD femorale e lombare e una riduzione consistente dei marcatori di rimodellamento osseo anche nei pazienti in trattamento con GC [31]; al momento comunque DEN non ha indicazione nel trattamento della GIO.



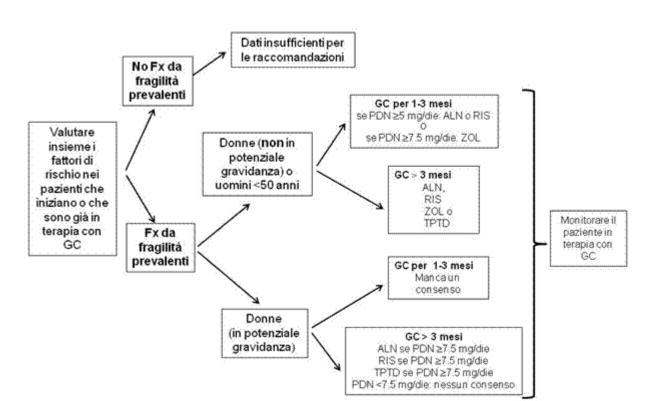
Pur tenendo conto delle numerose problematiche e degli aspetti ancora non risolti, l'impatto clinico della GIO anche in questa popolazione e l'evidenza, derivante da alcuni studi, di aumentata incidenza di Fx e ridotta BMD in donne in pre-MNP con malattie reumatiche autoimmuni [32-34], hanno indotto le tre società scientifiche (ACR, IOF-ECTS) a esprimersi in merito, seppur con raccomandazioni caratterizzate da un minor livello di evidenza, mentre la SIOMMMS, nelle recenti Linee Guida [12] limita le raccomandazioni ai soggetti con età >50 anni, a prescindere dai valori densitometrici, in trattamento con >5 mg/die di prednisone equivalente.



Sia l'ACR che il gruppo congiunto IOF-ECTS [10-11] confermano dunque le raccomandazioni generali elencate nella tabella I, con particolare riferimento alla supplementazione con calcio e vitamina D anche in questa popolazione più giovane. Per quanto riguarda invece il trattamento farmacologico, emergono alcune differenze. L'ACR [10] elabora raccomandazioni solo per uomini e donne che presentino una o più Fx e pertanto ad elevato rischio, mentre non ritiene che ci siano dati sufficienti per raccomandazioni in assenza di Fx. Nell'ambito poi dei soggetti a elevato rischio, differenzia le raccomandazioni per le donne in pre-MNP, ma senza aspettative procreative e per gli uomini <50 anni da quelle per le donne in pre-MNP, ma con aspettative procreative (Fig 1).



Fig 1: Algoritmo per il monitoraggio e il trattamento di donne in pre-MNP e uomini con età< 50 anni che iniziano o sono già in terapia con GC. PDN= prednisone



Nel primo gruppo alendronato, risedronato e zoledronato (quest'ultimo per dosaggi più elevati di GC) sono raccomandati anche se il trattamento con GC non supera i tre mesi; il TPTD viene raccomandato invece solo per trattamenti superiori a tre mesi, indipendentemente dalle dosi utilizzate. Nelle donne con aspettative procreative, alendronato, risedronato e TPTD sono raccomandati solo per trattamenti superiori a tre mesi e con un dosaggio ≥7,5mg/die di prednisone equivalente; in questo gruppo non è invece raccomandato l'uso dello zoledronato, caratterizzato da emivita più lunga rispetto agli altri BPs.

Anche il gruppo congiunto IOF-ECTS [11] conferma la mancanza di evidenze sul trattamento farmacologico di donne in pre-MNP e uomini<50 anni, e suggerisce di trattare tutti i soggetti con Fx pre-esistenti o quelli che assumono GC a elevato dosaggio, riservando un eventuale trattamento anche ai soggetti che presentino altri fattori di rischio clinici, come quelli elencati nella tabella II. Nelle raccomandazioni si sottolinea come tutti i BPs (alendronato, risedronato, etidronato e zoledronato) e il TPTD si siano dimostrati efficaci anche in questa popolazione, se pur rappresentata sempre da piccoli sottogruppi nell'ambito degli RCTs condotti nella GIO [22, 23, 35].



Per la mancanza di un consenso unanime e per le perplessità ancora esistenti nelle raccomandazioni dell'ACR [10], l'American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) ha incaricato un gruppo di clinici di commentare tali raccomandazioni, suggerendo anche eventuali alternative [36]. Anche in questo caso, mentre c'è un sostanziale accordo sull'approccio alla GIO negli uomini >50 anni e nelle donne in post-MNP, qualche differenza emerge quando si considerino i soggetti più giovani e le donne in pre-MNP. Il gruppo di clinici suggerisce di trattare con BPs e anche con TPTD, se i GC sono previsti per oltre tre mesi, tutti gli uomini <50 anni e le donne in pre-MNP senza aspettative procreative, ma viene suggerito di trattare anche in assenza di Fx se lo Z-score è \leq -2DS [37] o se emerge una importante riduzione della BMD.

Per quanto riguarda le donne in pre-MNP, ma con aspettative procreative, viene raccomandata comunque la contraccezione, e anche in assenza di Fx si suggerisce il trattamento se lo Z-score è \leq -2DS o se emerge una importante riduzione della BMD: se poi sono già presenti Fx, solo se i GC sono previsti per oltre tre mesi, si suggerisce il trattamento, dando la preferenza a farmaci a breve emivita come il TPTD e DEN, indipendentemente dalla dose di GC usati.

Il gruppo di clinici conclude comunque che i suggerimenti espressi mancano di una validazione scientifica rigorosa e si basano soprattutto su esperienze cliniche individuali nella gestione di tali pazienti.

Conclusioni

Nella GIO, caratterizzata da aumentata morbidità e mortalità conseguenti all'elevato rischio fratturativo, i BPs sono considerati i farmaci di prima scelta per la maggior parte dei pazienti; in alcuni casi la scelta può esser indirizzata al TPTD. È inoltre importante la contemporanea supplementazione con calcio e vitamina D, almeno in quei pazienti non adeguatamente supplementati.

Nei soggetti giovani e in particolare nelle donne in età fertile, che presentano peraltro un minor rischio fratturativo, una terapia osteoprotettiva con BPs, TPTD e in futuro anche con DEN, appare indicata solo nei soggetti a elevato rischio.

L'utilizzo dei BPs, soprattutto quelli a più lunga emivita, solleva qualche motivata perplessità nelle donne in età fertile, per la lunga permanenza nello scheletro di tali farmaci, con la possibilità di passaggio transplacentale.

Nelle tabelle IV e V sono riassunti suggerimenti che rappresentano una integrazione fra esperienza clinica in malattie che necessitano di trattamenti con GC anche in soggetti giovani, evidenze che derivano dai pochi studi RCTs al momento disponibili e recenti raccomandazioni prodotte dalle società scientifiche.





Tab IV: Trattamento della GIO nei soggetti giovani e nelle donne in età premenopausale (1)

45

- Nei soggetti più giovani (<50 anni) e nelle donne in età premenopausale con una ridotta massa ossea, il rischio fratturativo è più basso rispetto a quello di soggetti con la stessa massa ossea, ma di età più avanzata e/o in menopausa
- Poiche spesso gli studi controllati condotti nella GIO includono solo un numero limitato (7-22%) di soggetti giovani e donne in età premenopausale, manca una solida evidenza sull'efficacia antifratturativa dei trattamenti raccomandati negli uomini di età più avanzata e nelle donne in età postmenopausale
- Sono comunque da privilegiare ed adottare in tutti misure generali (con particolare attenzione ad una adeguata supplementazione con calcio e vitamina D), raccomandazioni sullo stile di vita, e nelle donne in età fertile la pianificazione di eventuali gravidanze



Tab V: Trattamento della GIO nei soggetti giovani e nelle donne in età premenopausale (2)



- La maggior parte delle linee guida e dei consensi di esperti raccomanda, nella decisione terapeutica, la valutazione del rischio fratturativo individuale, riservando il trattamento farmacologico a tutti i pazienti con:
 - 1.fratture preesistenti (ACR 2010, IOF-ECTS GIO GL Working Group)
 - 2. alte dosi di GC (IOF-ECTS GIO GL Working Group)
 - ma considerando la possibilità del trattamento anche in presenza di altri fattori clinici di rischio
- L'utilizzo dei bisfosfonati può indurre qualche perplessità nei pazienti più giovani e soprattutto nelle donne in età fertile per le caratteristiche di tali farmaci (passaggio transplacentare, persistenza prolungata nello scheletro)
- Nella scelta dei bisfosfonati dovrebbero preferirsi pertanto quelli a più breve emivita e minore affinità per lo scheletro (risedronato, alendronato)
- Nei pazienti che presentino un rischio fratturativo più elevato, può essere preso in considerazione anche un farmaco anabolico con breve emivita come il teriparatide; in futuro anche il denosumab, che al momento non ha alcuna indicazione nella GIO, per l'azione "onoff" che lo caratterizza, potrebbe rappresentare una ulteriore opzione



Bibliografia

- 1. Buttgereit F, Straub RH, Wehling M *et al.* Glucocorticoids in the treatment of rheumatic diseases: an update on the mechanisms of action. Arthritis Rheum 2004;50:3408-17.
- Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids—new mechanisms for old drugs. N Engl J Med 2005;353:1711-23.



- 3. Adler Ra, Curtis J, Weinstein RS *et al.* Glucocorticoid-induced osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Nelson DA, Rosen CJ, editors. Osteoporosis. Burlington, MA: Elsevier-Academic Press, 2008:1135-66
- 4. Díez-Pérez A, Hooven FH, Adachi JD *et al.* Regional differences in treatment for osteoporosis. The Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). Bone 2011;49:493–498.
- 5. Kanis JA, Johansson H, Oden A *et al*. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. J Bone Miner Res 2004;19:893-9.
- 6. Caplan L, Saag KG. Glucocorticoids and the risk of osteoporosis. Expert Opin Drug Saf 2009;8:33-47.
- 7. Di Munno O, Delle Sedie A. Prevenzione e trattamento dell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi nella realtà italiana e in quella internazionale. Reumatismo 2011;63:67-79
- 8. Kanis JA, on behalf of the World Health Organization Scientific Group (2008) Assessment of osteoporosis at the primary healthcare level. Technical Report, WHO Collaborating Centre for metabolic Bone Disease, University of Sheffield, UK. Available at http://www.shef.ac.uk/FRAX
- 9. http://www.defra-osteoporosi.it/
- 10. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK *et al.* American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Arthritis Care Res 2010:62:1515-26.
- 11. Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D *et al.* A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. Osteoporos Int 2012;23:2257-76.
- 12. http://www.siommms.it/downup/LINEE_GUIDA_DIAGNOSI_PREVENZIONE_TERAPIA_OSTEOPOROSI_2 012.pdf
- 13. Cohen A, Shane E. Treatment of premenopausal women with low bone mineral density. Curr Osteoporos Rep 2008;6:39–46.
- 14. Leib ES, Saag KG, Adachi JD *et al.* Official Positions for FRAX(®) clinical regarding glucocorticoids: the impact of the use of glucocorticoids on the estimate by FRAX(®) of the 10 year risk of fracture from Joint Official Positions Development Conference of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX(®). J Clin Densitom 2011;14:212-9.
- 15. Patlas N, Colomb G, Yaffe P *et al.* Transplacental effects of bisphosphonates on fetal skeletal ossification and mineralization in rats. Teratology 1999;60:68–73.



- 16. Graepel P, Bentley P, Fritz H *et al.* Reproduction toxicity studies with pamidronate. Arzneimittelforschung. 1992;42:654–667.
- 17. McKenzie AF, Budd RS, Yang C *et al.* Technetium-99mmethylene diphosphonate uptake in the fetal skeleton at 30 weeks gestation. J Nucl Med. 1994;35:1338–1341.



- 18. Levy S, Fayez I, Taguchi N *et al.* Pregnancy outcome following in utero exposure to bisphosphonates. Bone 2009;44:428–430 148.
- 19. Ornoy A, Wajnberg R, Diav-Citrin O. The outcome of pregnancy following pre-pregnancy or early pregnancy alendronato treatment. Reprod Toxicol 2006;22:578–579.
- 20. Hassen-Zrour S, Korbaa W, Bejia I *et al.* Maternal and fetal outcome after long-term bisphosphonate exposure before conception. Osteoporos Int 2010;21:709–710.
- 21. Losada I, Sartori L, Di Gianantonio E *et al.* Bisphosphonates in patients with autoimmune rheumatic diseases: Can they be used in women of childbearing age? Autoimmun Rev 2010;9:547-52.
- 22. Langdahl BL, Marin F, Dobnig H *et al.* Teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis in men, and premenopausal and postmenopausal women. Ann Rheum Dis 2009; 68(suppl.3): 145.
- 23. Langdahl BL, Marin F, Shane E *et al*. Teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: an analysis by gender and menopausal status. Osteoporos Int 2009;20:2095–2104.
- 24. Migliaccio S, Brama M, Malavolta N. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis: role of teriparatide. Ther Clin Risk Manag 2009;5:305–10.
- 25. Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL *et al.* Stimulation of Osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocrticoid-induced osteoporosis. Endocrinology 1999;140:4382-9.
- 26. Sasaki N, Kusano E, Ando Y *et al.* Glucocorticoid decreases circulating osteoprotegerin (OPG): possible mechanism for glucocorticoid induced osteoporosis. Nephrol Dial Transplant 2001;16:479-82.
- 27. Hofbauer LC, Zeitz U, Schoppet M *et al.* Prevention of glucocorticoid-induced bone loss in mice by inhibition of RANKL. Arthritis Rheum 2009;60:1427-37.
- 28. Baron R, Ferrari S, Russell RG. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. Bone 2011;48:677-92.
- 29. Miller PD, Wagman RB, Peacock M *et al.* Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: six-year results of a phase 2 clinical trial. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:394-402.
- 30. Cohen SB, Dore RK, Lane NE *et al.* Denosumab treatment effects on structural damage, bone mineral density, and bone turnover in rheumatoid arthritis: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. Arthritis Rheum 2008;58:1299-309.



Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro

- 31. Dore RK, Cohen SB, Lane NE *et al.* Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in patients with rheumatoid arthritis receiving concurrent glucocorticoids or bisphosphonates. Ann Rheum Dis 2010;69:872-5.
- 32. Sinigaglia L, Varenna M, Binelli L *et al.* Determinants of bone mass in systemic lupus erythematosus: a cross sectional study on premenopausal women. J Rheumatol 1999;26:1280–4.



- 33. Ramsey-Goldman R, Dunn JE, Cheng Fang H. Frequency of fractures in women with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1999;42:882–90.
- 34. Kumagai S, Kawano S, Atsumi T *et al.* Vertebral fracture and bone mineral density in women receiving high dose glucocorticoids for treatment of autoimmune diseases. J Rheumatol 2005;32:863–9.
- 35. Roux C, Reid DM, Devogelaer JP *et al.* Post hoc analysis of a single IV infusion of zoledronic acid versus daily oral risedronate on lumbar spine bone mineral density in different subgroups with glucocorticoid-induced osteoporosis. Osteoporos Int 2012;23:1083-90.
- 36. Hansen KE, Wilson HA, Zapalowski C *et al.* Uncertainties in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. J Bone Miner Res 2011;26:1989-96.
- 37. Leib ES, Lewiecki EM, Binkley N *et al.* Official positions of the International Society for Clinical Densitometry. South Med J 2004;97:107-10.



OSTEOPOROSI MASCHILE

Anna Maria Scarponi, Rosaria Del Giorno, Massimo Raffaele Mannarino, Matteo Pirro, Elmo Mannarino Dipartimento Medicina Clinica e Sperimentale-Università degli Studi di Perugia

50

L'osteoporosi maschile costituisce a tutt'oggi uno tra i maggiori e più sottostimati problemi di salute pubblica nel mondo. Analogamente a quanto accade per il sesso femminile il rischio di frattura nell'uomo aumenta in modo esponenziale con l'età, in particolare dopo i 70 anni (1).

In generale si può ritenere che l'osteoporosi sia meno diffusa nell'uomo per alcune ragioni. Nel soggetto adulto la densità minerale ossea (Bone Mineral Density – BMD) misurata mediante DXA risulta maggiore rispetto alle donne. In realtà non si tratta di un dato corretto in quanto la densità volumetrica dell'osso non differisce tra i due sessi o al più sembra maggiore per le donne giovani come recentemente dimostrato in uno studio di coorte (2). Il valore alla densitometria ossea, essendo un dato espresso con rapporto massa/superficie, risulta influenzato dalla maggiore larghezza dell'osso. E' proprio questo aspetto legato alla morfologia del segmento osseo che determina una riduzione del rischio di frattura (3). Benchè in entrambi i sessi si verifichi un assottigliamento della corticale ossea in età senile, nell'uomo si realizza un incremento compensatorio maggiore della sezione totale dell'osso per apposizione periostale che contribuisce a mantenere un effetto protettivo sulla incidenza di frattura (4-6). Nell'uomo inoltre non vi è un calo degli ormoni che contrastano il depauperamento osseo così rapido e precisabile come alla menopausa e quindi la malattia si manifesta più tardivamente.

Esistono ancora delle incertezze riguardo la definizione diagnostica dell'osteoporosi maschile. I criteri dell' Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) del 1994 si riferiscono alle donne in post-menopausa. E' noto infatti che l'osteoporosi viene definita in presenza di una densità minerale ossea riscontrata con tecnica densitometrica a raggi X (DXA) inferiore a -2,5 deviazioni standard (DS) rispetto al picco di massa ossea del giovane adulto (T-score) mentre si è in presenza di osteopenia se la BMD e compresa tra -1 e -2.5 DS (7) . Nel maschio questi parametri sono stati applicati senza una corrispondente evidenza scientifica. La Società Internazionale di Densitometria Clinica (ISCD) tuttavia riconosce la soglia dell'OMS per la diagnosi di osteoporosi anche nell'uomo (8).

La perdita minerale ossea che si verifica nel corso della vita è legata a varie ragioni. Analogamente a quanto accade per il sesso femminile sono interessati fattori ormonali e genetici ma anche cause modificabili o legate allo stile di vita come l'uso di farmaci, il fumo, l'attività fisica e l'alimentazione (9). Le forme di osteoporosi secondarie più frequenti sono elencate nella Tabella I.



Tabella 1. Principali cause di osteoporosi secondaria maschile. (Peter R. Ebeling Osteoporosis in men. NEJM 2008, 358; 1474-82)

- Ipogonadismo primario o secondario (terapia ormonale soppressiva per tumore alla prostata).
- r pogonadismo primario o secondario (terapia ormonale soppressiva per tumore ana prostata)
- Terapia steroidea.
- Alcolismo e fumo di sigaretta.
- ❖ Iperparatiroidismo, ipertiroidismo, M. di Cushing.
- Malattie infiammatorie intestinali, celiachia, sindromi da malassorbimento.
- Cirrosi biliare primitiva.
- Emocromatosi.
- Broncopneumopatia cronica ostruttiva.
- Ipercalciuria.
- Trapianto d'organo.
- Artrite reumatoide.
- Malattie neuro-muscolari
- Immobilizzazione
- Anticonvulsivanti.
- Inibitori pompa protonica.
- Mastocitosi

La morbilità, la mortalità e la perdita di indipendenza nelle attività della vita quotidiana a seguito di una frattura da fragilità sono maggiori negli uomini che nelle donne [10, 11]. Le fratture di femore rappresentano l'evento più drammatico ed invalidante: ad un anno solo il 20% degli uomini ritorna ad una condizione precedente la frattura [12] ed inoltre, entro tale termine, è stato documentato un netto incremento della mortalità rispetto alle donne: circa il 30% contro il 17% [13]. Tale triste primato è dimostrato anche per quanto riguarda la frattura vertebrale e di omero [14]. In generale questo dato riflette la maggior vulnerabilità del paziente maschio anziano nei confronti del sesso femminile, in gran parte legato alla presenza di uno stato di comorbilità. E' infatti dato accertato che la maggior quota di osteoporosi maschile sia rappresentata dalle cosiddette forme di osteoporosi secondaria, dal 30 al 60% dei casi, rispetto a quella cosiddetta primitiva o senile (15-17).

Analizzando criticamente i dati riguardanti la mortalità dopo una frattura da fragilità è giusto confrontare uomini e donne di pari età? La nostra risposta è: non molto.



Tenendo conto che l'aspettativa di vita è inferiore negli uomini rispetto alle donne, non è giustificato confrontare la mortalità dopo frattura dell'anca tra uomini e donne della stessa età. Tuttavia per una certa età tenendo conto dell'aspettativa di vita residua sesso-dipendente, l'aspettativa di vita dopo frattura dell'anca è inferiore negli uomini rispetto alle donne [13]. Molti studi clinici mostrano che la mortalità dopo una frattura dell'anca è maggiore negli uomini rispetto alle donne (14).

52

Il numero di fratture osteoporotiche negli uomini è in crescita esponenziale. Il numero complessivo di fratture è incrementato per l'aumento della popolazione anziana a causa dell'allungamento della vita. Pertanto, nei prossimi decenni, il numero di fratture osteoporotiche dovrebbe aumentare negli uomini. Di conseguenza, le fratture da fragilità negli uomini costituiranno una percentuale più alta di tutte le fratture osteoporotiche di quanto non lo siano ora [18-19].

I dati ad oggi disponibili indicano chiaramente che il rischio di frattura nel sesso maschile è notevolmente aumentato a seguito di una frattura conseguente ad un trauma a basso impatto [20]. Dai dati emersi dal *Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study* condotti su uomini e donne di età uguale o maggiore ai 60 anni e seguiti longitudinalmente per 16 anni, Center et al. (21) hanno sottolineato che dopo un frattura a basso impatto (causata da una caduta a bassa altezza) in ogni sito scheletrico (escluse le fratture del cranio e quelle conseguenti a neoplasia o malattia di Paget), il rischio relativo di fratture successive è pari al 1,95 (95% intervallo di confidenza [CI], 1,70 -2,25) nel sesso femminile e del 3.47 (95% CI, 2,68-4,48) negli uomini.

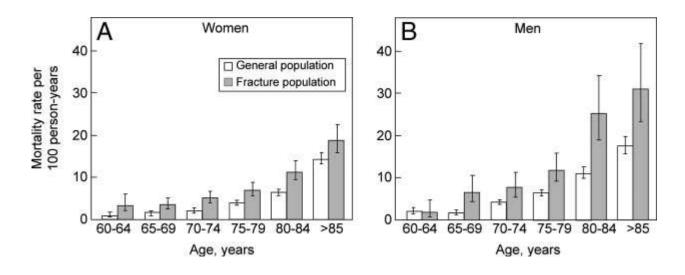
Mentre il rischio relativo è risultato più elevato negli uomini, il rischio assoluto di fratture successive è risultato simile tra maschi e femmine. Questi risultati indicano dunque che, come per le donne, un'attenta anamnesi sulle fratture pregresse ed una valutazione appropriata delle preesistenti fratture vertebrali, utilizzando sia la dual energy X-ray absorptiometry (DXA) [22-23] o radiografie della colonna vertebrale, è essenziale anche per gli uomini.

In uno studio successivo, il gruppo di Dubbo ha altresì dimostrato che tutte le fratture conseguenti a trauma a basso impatto sono state associate con un aumento della mortalità a 5-10 anni (Fig. 1). Per tutte le età, la mortalità dopo frattura era più alta per gli uomini rispetto alle donne, e questo si è dimostrato più evidente nei gruppi di età più avanzata. La successiva valutazione dei certificati di morte ha dimostrato che nessuna differenza vi era tra le cause di morte nel gruppo dei soggetti con storia di frattura rispetto alla popolazione generale, rispetto alle cause di morte per causa cardiaca, respiratoria, malattie cerebrovascolari, o cancro. Così, la causa precisa della mortalità in eccesso dopo la frattura in uomini (o donne) rimane a tutt'oggi poco definita.



FIG. 1. Tasso di mortalità nella popolazione generale dei partecipanti e nei pazienti con pregressa frattura in base all'età dal Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study in donne (A) e in uomini (B). 2245 donne e 1760 uomini di età maggiore o uguale a 60 anni. Of the fracture patients, 952 were women and 343 were men. *Error bars* indicate 95% CI. [D. Bliuc *et al.*: *JAMA* 301:513, 2009 American Medical Association.]



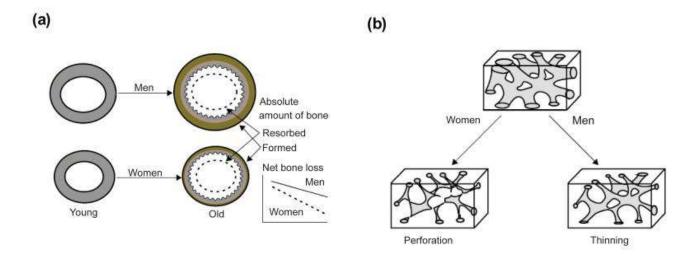


L''identificazione degli uomini ad alto rischio di frattura presenta, ad oggi, ancora alcuni limiti. Il progredire dell'età, la storia di fratture da fragilità, e la bassa densità minerale ossea (BMD) misurata mediante DXA sono importanti indicatori di rischio di frattura. Tuttavia, solo il 20% degli uomini che subiscono una frattura dell'anca o grandi fratture osteoporotiche hanno un'osteoporosi diagnosticata mediante DXA utilizzando il criterio sesso-specifico) di un T-score <-2,5: la metà rispetto a donne appartenenti alla stessa coorte [24-26]. Il declino progressivo dei livelli di androgeni non comporta, come accade per le donne alla menopausa, una fase di accelerato turnover osseo (27). La mancanza di questo momento di più rapido riassorbimento, secondo alcuni, permette un risparmio della architettura trabecolare che va incontro ad un assottigliamento progressivo ma senza fenomeni cosiddetti di "perforazione" trabecolare (28-30). Fig.2.



Fig.2. Le differenze di genere nel modello di corticale (a) e trabecolare (b) perdita di osso trabecolare e conseguente assottigliamento corticale negli uomini e maggiore porosità corticale e trabecolare perforazione nelle donne. (Pathogenesis of bone fragility in women and men. E Seeman *Lancet*, 359:1841–50. 2002)





Un brusco abbassamento dei livelli androgenici si verifica invece nell'ipogonadismo indotto da ormonoterapia nel trattamento del carcinoma prostatico con l'utilizzo di analoghi dell'LHRH (Human Luteinizing Hormone-Releasing Hormone gene) e di anti-androgeni. Anche gli estrogeni svolgono un ruolo non secondario nel mantenimento della integrità scheletrica. La aromatizzazione periferica degli androgeni in estrogeni si verifica in entrambi i sessi e questo spiega parte degli effetti del testosterone sull'osteoformazione. Una deficienza di questo processo di trasformazione comporta un aumento della perdita ossea. Studi clinici dimostrano che una concentrazione di estradiolo al di sotto dei 40 pmol/L è un'importante causa di perdita di massa ossea negli uomini di età più avanzata (31-34).

I criteri diagnostici di osteoporosi negli uomini sono oggetto di controverse discussioni.

La Società Internazionale per la Densitometria Clinica (ISCD) raccomanda un T-score sesso-specifico <-2.5 [35] per porre diagnosi di osteoporosi.

Al contrario, la Osteoporosis International Foundation (IOF) raccomanda una soglia corrispondente ad un T-score = -2.5 come nelle donne in premenopausa [36]. Esso corrisponde ad un T-score di circa -2.75 rispetto al picco di densità minerale ossea negli uomini giovani. La giustificazione per l'utilizzo di una soglia sesso specifica è che la soglia di rischio di frattura è simile in entrambi i sessi per lo stesso BMD assoluto, ma non per lo stesso T-score in base al sesso. Dunque, se utilizziamo la soglia raccomandato da ISCD, saranno



trattati un numero maggiore di uomini con un più basso rischio di frattura. Se al contrario, utilizziamo la soglia raccomandata dalle IOF, un numero inferiore di uomini saranno trattati e un minor numero di fratture saranno evitate.

Ciò significa che i criteri diagnostici della ISCD dovrebbero essere preferiti?: non necessariamente. A parte il rischio di frattura individuale, bisogna tener conto che vi sono variazioni da paese a paese nella disponibilità economica per la terapia e nella scelta del criterio per l'inizio dell'eventuale trattamento.

Un ulteriore problema è che altri parametri ossei non migliorano la possibilità di previsione delle fratture nel sesso maschile. I classici marcatori biochimici del turnover osseo (BTMs) non sono utili predittori del rischio di frattura nei modelli statistici di analisi multivariata aggiustati per la BMD [37-38].

I Parametri ultrasonografici predicono il rischio di frattura negli uomini in modo simile alla BMD, ma il loro uso nella pratica clinica non migliora la previsione del rischio di frattura rispetto all'utilizzo della sola BMD [39]. La Tomografia Computerizzata Quantitativa (QCT) prevede frattura dell'anca, ma non meglio rispetto alla DXA da sola [40]. I giovani uomini sani con fratture da fragilità presentano un minore volume di osso corticale valutato alla QCT periferica rispetto agli uomini senza fratture [41]. Tuttavia, queste analisi non sono state aggiustate per la BMD misurata con DXA. La Tomografia Computerizzata Quantitativa Periferica ad alta risoluzione (HR-pQCT) permette la valutazione della microarchitettura ossea a livello del radio distale e della tibia. Gli uomini con fratture vertebrali presentavano una corticale più sottile ed un valore di più basso valutato con HR-pQCT rispetto agli uomini senza fratture vertebrali, anche dopo aggiustamento per la BMD misurata con DXA [42]. Questi dati trasversali devono essere confermati negli studi prospettici. Diversi studi hanno valutato altri approcci che mirano a migliorare la previsione delle fratture negli uomini. L'algoritmo FRAX è un punto di riferimento significativo per la valutazione del rischio individuale di frattura [43]. Essa prende in considerazione diversi fattori di rischio, che determinano fragilità ossea, come ad esempio, la storia di fratture, la storia familiare di fratture dell'anca, la terapia cortisonica, etc. Un altro algoritmo è il nomogramma Garvan [44]. Esso tiene conto della storia di fratture e di cadute. Le cadute, soprattutto multiple, sembrano essere associate con un sostanziale aumento del rischio di frattura periferica negli uomini anziani [45]. Tuttavia, sia l'algoritmo di FRAX che il nomogramma Garvan sono stati introdotti solo di recente e pochi studi hanno valutato la loro utilità negli uomini [46-47]. Pochi dati sono disponibili nel suggerire la presenza di un'associazione tra le dimensioni ossee e il rischio di frattura.

La larghezza ossea è risultata associata a un maggior rischio di frattura indipendentemente dalla BMD [48]. La storia di una frattura pregressa è stata associata ad una minore area di sezione trasversale (CSA) misurata mediante con QCT [42]. Tuttavia, nessun metodo di misura della larghezza osso o CSA potrebbe essere consigliato attualmente nella pratica clinica. Diversi studi hanno dimostrato che l'asse del collo del

55



femore più lungo e più largo dell'angolo formato con il collo erano associati a un maggior rischio di frattura dell'anca, e di frattura del collo [30,31].

Tuttavia, queste associazioni sono risultate deboli e non coerenti nei diversi gruppi studiati.

I livelli sierici ed urinari di Telopeptide C-terminale del collagene di tipo I non sono utili nel prevedere il rischio di frattura dopo aggiustamento per densità minerale ossea negli uomini. La misurazione dei livelli sierici della forma non isomerizzata del CTX-I (α -CTX-I) e della forma beta-isomerizzata (β -CTX-I) ha mostrato che il maggiore è il rapporto α -CTX-I/ β -CTX-I maggiore è il rischio di fratture negli uomini [51]. Tuttavia, non è chiaro se il rapporto è aumentato α -CTX-I/ β -CTX-I riflette più alto tasso di turnover osseo o di un difetto intrinseco delle modifiche post-traduzionali di collagene osseo.

L'uso di tali misure non è stato dimostrato per migliorare la previsione della frattura o la gestione della terapia negli uomini con osteoporosi. Nella maggior parte delle coorti, la diminuzione dei livelli di 17β-estradiolo totale o biodisponibile erano associati a un maggior rischio di fratture da fragilità negli uomini [52-54]. Le analisi non sono state sistematicamente aggiustate per BMD. La diminuzione livelli sierici di 25-idrossicolecalciferolo è stato associata a un maggior rischio di frattura dell'anca in uomini americani di età > 65 anni e con maggiore rischio di fratture cliniche rispetto ad uomini svedesi di età> 65 [55-56]. Tuttavia, questa associazione è stata notevolmente attenuata dopo aggiustamento per BMD [55]. Un basso livello sierico di insulina-like growth factor I (IGF-I) era associato ad un più alto rischio di fratture negli uomini ostoporotici, anche dopo aggiustamento per BMD [57]. Il potenziale meccanismo alla base di questa associazione non è chiaro. Questa osservazione, tuttavia, è interessante perché le concentrazioni sieriche di IGF-I non erano correlate con la densità minerale ossea negli uomini più anziani [58,59]. Infine, l'aumento del livello di fattore di crescita dei fibroblasti 23 è stato associato a un maggior rischio di fratture non spinali negli uomini anziani, anche dopo aggiustamento per fattori confondenti come la BMD e la concentrazione dell'ormone paratiroideo [60].

Pochi studi sono disponibili nel verificare l'efficacia di un trattamento anti-osteoporotico nell'uomo rispetto agli studi disponibili nella popolazione femminile in post-menopausa. La maggior parte degli studi hanno valutato solo i cambiamenti nella densità minerale ossea misurata mediante DXA e nei livelli di BTMs indotta da trattamenti antiosteoporotici [61-65]. Quindi, l'efficacia dei farmaci anti fratturativi indagati negli uomini si deduce indirettamente da studi di *bridging* e mettendo successivamente a confronto i risultati con i dati ottenuti in precedenza nelle donne in post-menopausa. Al contrario, pochi studi hanno valutato l'efficacia delle terapie antifrattura antiosteoporotiche negli uomini [65-69]. Alcuni di questi studi erano indagini osservazionali e sperimentazioni farmaceutiche non randomizzate. L'effetto dei farmaci antiosteoporotici sul rischio di frattura negli uomini è stata valutata in modo specifico solo in pochi studi.

Come nel caso delle donne, i bisfosfonati sono i farmaci di prima scelta nella terapia dell'osteoporosi nell'uomo: alendronato, risedronato ed acido zolendronico sono approvati negli Stati Uniti dalla Food and



Drug Administration (FDA). L'utilizzo del teriparatide è stato approvato dall' FDA per gli uomini ad elevato rischio di frattura. (70).

Non ci sono studi negli uomini sulla durata ottimale del trattamento con bifosfonati. Da studi in donne, è probabile che la maggior parte degli uomini avrà bisogno di 5 anni di terapia con bifosfonati (71) prima di una 'drug holiday '. Un approccio, sulla base dell'esperienza clinica, piuttosto che elementi di prova, è quello di misurare la BMD mediante DXA dopo 5 anni di terapia con bifosfonati. Se vi è stato un miglioramento statisticamente significativo della densità minerale ossea e la diagnosi DXA dopo-terapia non è osteoporosi, 1- 2 anni di "drug holiday" potrebbe avere un senso clinico. Se la risposta al trattamento non è stata significativa o la DXA rimane nel range osteoporotico, viene indicata la continuazione della terapia per altri 2 anni con una ripetizione DXA successivamente. Negli uomini la ripetizione di una DXA a 2 anni dopo l'inizio della terapia migliora l'aderenza della terapia con bifosfonati [72].

Un'alternativa alla terapia con bisfosfonati è il teriparatide, il primo dei 34 aminoacidi dell'ormone paratiroideo. Questo peptide è approvato dalla FDA per gli uomini per la terapia per un massimo di 2 anni. In uno studio condotto in soggetti di sesso maschile, la densità minerale ossea è risultata aumentata a livello della colonna vertebrale e dell'anca (ma non nel radio) negli uomini trattati con teriparatide (73).

Non ci sono state differenze nell'incidenza di fratture cliniche tra il teriparatide ed il gruppo placebo, ma lo studio era troppo piccolo per dimostrare eventuali differenze. Poiché il teriparatide riduce l'incidenza di fratture nelle donne e poiché le variazioni dei marcatori di rimodellamento osseo (densità ossea e dei marcatori del turnover osseo) sono simili negli uomini e nelle donne su questo farmaco, si presume che il teriparatide riduca l'incidenza di fratture negli uomini. Teriparatide è solitamente riservato a quegli uomini con un più alto rischio di fratture [74]. Il

Denosumab è un anticorpo monoclonale contro il recettore del fattore nucleare-kB ligando (RANKL). In Europa, è approvato per gli uomini in terapia di deprivazione androgenica per cancro alla prostata, sulla base di un ampio studio randomizzato e controllato [75]. Nello studio, quasi 1500 uomini con bassa densità minerale ossea stati trattati con denosumab o placebo per 2 anni. Coloro che hanno ricevuto denosumab hanno avuto un aumento significativo della densità minerale ossea nella colonna vertebrale, anca, e interessante, quella del radio. Un altro farmaco anti osteoporosi disponibile in Europa, ma non negli Stati Uniti è il ranelato di stronzio. In uno studio in aperto, prospettico il ranelato di stronzio ha aumentato la densità ossea più dell' alendronato settimanale (76). Altri farmaci che sono stati utilizzati nelle donne sono calcitonina e calcitriolo, ma ci sono poche informazioni sulla loro utilità negli uomini, ed i farmaci non sono approvati dalla FDA per l'osteoporosi negli uomini.

Infine, il testosterone è stato utilizzato per aumentare la densità minerale ossea negli uomini più giovani con specifiche cause di ipogonadismo [77]. In uno studio randomizzato, controllato con placebo, in uomini anziani con bassi livelli sierici di testosterone, iniezioni di testosterone hanno aumentato i livelli della BMD





[78]. Il testosterone potrebbe influenzare il rischio di frattura, migliorando la massa muscolare e la funzione, con conseguente minor numero di cadute. Tuttavia, non ci sono studi di terapia di testosterone abbastanza grandi per dimostrare che il testosterone riduca il rischio di fratture.

Nonostante la disponibilità di farmaci efficaci nel ridurre il rischio di frattura, anche gli uomini, come le donne, con un aumentato rischio di frattura sono raramente trattati. Studi clinici dimostrano che circa il 50 per cento delle donne che avevano subito fratture da fragilità hanno iniziato un trattamento antiosteoporotico [58-60]. Al contrario, meno del 10 per cento degli uomini che hanno subito una frattura osteoporotica riceverà un trattamento anti-osteoporotico [74-76]. In alcuni studi, solo 1 su 20 uomini che hanno subito una frattura dell'anca (e sono stati ricoverati in ospedale per la frattura), ha effettuato una densitometria ossea o ricevuto un trattamento antiosteoporotico [81]. Anche gli uomini in terapia cronica con glucocorticoidi o terapia di deprivazione androgenica non sono sistematicamente studiati ed eventualmente trattati per la prevenzione delle fratture da fragilità [82].

Conclusioni

Nonostante i notevoli progressi nella comprensione dei meccanismi patogenetici e nelle opzioni terapeutiche disponibili nella gestione dell' osteoporosi maschile, a tutt'oggi restano importanti questioni irrisolte. Anche se l'algoritmo FRAX ha adottato in modo assoluto il valore della BMD del collo del femore ed il relativo T-score, il dibattito su se tale range possa essere valido anche per definire l'osteoporosi maschile resta un'area attiva di dibattito. Ciò influenza ovviamente la questione della reale prevalenza dell'osteoporosi maschile. Anche in termini di patogenesi è necessaria una migliore comprensione sui meccanismi ormonali e non ormonali che determinano la perdita di massa ossea negli uomini, in particolare sui meccanismi che determinano una più significativa perdita di osso trabecolare durante la vita adulta in relazione al ruolo dell' estradiolo oltre che del testosterone sierico. Ulteriori studi sono inoltre necessari sull'uso di altri farmaci tipo SERMs (Selective estrogen receptor modulators) e SARM (Selective androgen receptor modulators) in grado di ridurre la perdita di massa ossea ed il rischio di frattura nell'uomo.



Bibliografia

- 1. J. A. Baron, M. Karagas, J. Barrett et al., "Basic epidemiology of fractures of the upper and lower limb among americans over 65 years of age," Epidemiology, vol. 7, no. 6, pp. 612–618, 1996
- 2. Cummings SR, Cawthon PM, Ensrud KE, Cauley JA, Fink HA, Orwoll ES, Groups ftOFiMaSoOFR 2006

 BMD and risk of hip and nonvertebral fractures in older men: a prospective study and comparison with older women. J Bone Miner Res 21:1550–1556, 2006
- 3. 3Duan Y, Parfitt M, Seeman E. Vertebral bone mass, size andvolumetric bone mineral density in premenopausal women, and postmenopausal women with and without spine fractures. *J Bone Miner Res*; 14: 1796–1802, 1999
- 4. Mosekilde L. Consequences of the remodelling process for vertebral trabecular bone structure: a scanning electron microscopy study (uncoupling of loaded structures). *Bone Miner*; **10**: 13–35, 1990
- 5. Jordan GR, Loveridge N, Bell KL, Power J, Rushton JN, Reeve J. Spatial clustering of remodeling osteons in the femoral neck cortex: a cause of weakness in hip fracture? *Bone*; **26**: 305–13, 2000
- 6. Seeman E, Duan Y, Fong C, Edmonds J. Fracture site-specific deficits in bone size and volumetric density in men with spine or hip fractures. *J Bone Miner Res*; **16**: 120–27, 2001
- 7. Writing Group for the ISCD Position Development Conference, "Diagnosis of osteoporosis in men, premenopausal women, and children," *Journal of Clinical Densitometry*, vol. 7, no. 1, pp. 17–26, 2004
- 8. J. A. Kanis, E. V. McCloskey, H. Johansson, A. Oden, L. J. Melton, and N. Khaltaev, "A reference standard for the description of osteoporosis," *Bone*, vol. 42, no. 3, pp. 467–475, 2008
- 9. Peter R. Ebeling Osteoporosis in men. NEJM 2008, 358; 1474-82
- 10. P. Kiel, A. Eichorn, O. Intrator, R. A. Silliman, and V. Mor, "The outcomes of patients newly admitted to nursing homes after hip fracture," *American Journal of Public Health*, vol. 84, no. 8, pp. 1281–1286, 1994.
- 11. M. Fransen, M. Woodward, R. Norton, E. Robinson, M. Butler, and A. J. Campbell, "Excess mortality or institutionalization after hip fracture: men are at greater risk than women," *Journal of the American Geriatrics Society*, vol. 50, no. 4, pp. 685–690, 2002
- 12. D. Bliuc, N. D. Nguyen, V. E.Milch, T. V. Nguyen, J. A. Eisman, and J. R. Center, "Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women," *Journal of the AmericanMedical Association*, vol. 301, no. 5, pp. 513–521, 2009. A. Trombetti, F. Herrmann, P.Hoffmeyer, M. A. Schurch, J. P.
- 13. Bonjour, and R. Rizzoli, "Survival and potential years of life lost after hip fracture in men and agematched women," *Osteoporosis International*, vol. 13, no. 9, pp. 731–737, 2002.
- 14. W. D. Leslie, S.O'Donnell, S. Jean et al., "Trends in hip fracture rates in Canada," *Journal of the American Medical Association*, vol. 302, no. 8, pp. 883–889, 2009.



- 15. Ebeling PR. Osteoporosis in men: new insights into aetiology, pathogenesis, prevention and management. Drugs Aging.;13:421–434. 1998
- 16. Ebeling PR. Clinical practice: osteoporosis in men. N Engl J Med.;358:1474-1482, 2008
- 17. Nguyen TV, Eisman JA, Kelly PJ, Sambrook PN. Risk factors for osteoporotic fractures in elderly men. Am J Epidemiol.;144:255–263, 1996



- 18. A. Icks, B. Haastert, M. Wildner, C. Becker, and G. Meyer, "Trend of hip fracture incidence in Germany 1995–2004: a population-based study," *Osteoporosis International*, vol. 19, no. 8, pp. 1139–1145, 2008.
- 19. H. Hagino, K. Furukawa, S. Fujiwara et al., "Recent trends in the incidence and lifetime risk of hip fracture in Tottori, Japan," *Osteoporosis International*, vol. 20, no. 4, pp. 543–548, 2009
- 20. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, Eisman J, Fujiwara S, Garnero P, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A.A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. Bone 35:375–382, 2004
- 21. Center JR, Bliuc D, Nguyen TV, Eisman JA: Risk of subsequent fracture after low-trauma fracture in men and women. JAMA 297: 387–394, 2007
- 22. Lewiecki EM, Laster AJ Clinical applications of vertebral fracture assessment by dual-energy x-ray absorptiometry. J Clin Endocrinol Metab 91:4215–4222, 2006
- 23. Mackey DC, Lui LY, Cawthon PM, Bauer DC, Nevitt MC, Cauley JA, Hillier TA, Lewis CE, Barret-Connor E, Cummings SR; Study of Osteoporotic Fractures (SOF) and Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Groups: High-trauma fractures and low bone mineral density in older women and men. JAMA 298:2381–2388, 2007
- 24. P. Szulc, F. Munoz, F. Duboeuf, F. Marchand, and P. D. Delmas, "Bone mineral density predicts osteoporotic fractures in elderly men: the MINOS study," *Osteoporosis International*, vol. 16, no. 10, pp. 1184–1192, 2005
- 25. S. C. Schuit, M. van der Klift, A. E. Weel et al., "Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam study," *Bone*, vol. 34, no. 1, pp. 195–202, 2004
- 26. H. A. Fink, T. L. Blackwell, B. C. Taylor et al., "Distribution and rate of clinical fractures in older men without osteoporosis: the osteoporotic fractures in men (MrOS) study," *Journal of Bone and Mineral Research*, vol. 23, supplement 1, p. S79, article 1282, 2008.
- 27. Beil FT, Barvencik F, Gebauer M, Seitz S, Rueger JM, Ignatius A, Pogoda P, Schinke T, Amling M. Effects of estrogen on fracture healing in mice. J Trauma. 2010
- 28. Kolios L, Hoerster AK, Sehmisch S, Malcherek MC, Rack T, Tezval M, Seidlova-Wuttke D, Wuttke W, Stuermer KM, Stuermer EK. Do estrogen and alendronate improve metaphyseal fracture healing when applied as osteoporosis prophylaxis? Calcif Tissue Int. 86:23–32, 2010



- 29. Shackelford DP, Lalikos JF. Estrogen replacement therapy and the surgeon. Am J Surg. 179:333–336, 2000
- 30. Stuermer EK, Sehmisch S, Rack T, Wenda E, Seidlova-Wuttke D, Tezval M, Wuttke W, Frosch KH, Stuermer KM. Estrogen and raloxifene improve metaphyseal fracture healing in the early phase of osteoporosis: a new fracture-healing model at the tibia in rat. Langenbecks Arch Surg. 395:163–172, 2010
- 31. BL Riggs, S Kholsa, LJ Melton III A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type 1 and type 2 osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men J Bon Miner Res, pp. 763–77313,1998
- 32. A Falahati-Nini, BL Riggs, EJ Atkinson, WM O'Fallon, R Eastell, S Khosla. Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men. J Clin Invest, 106 pp. 1553–1560, 2000
- 33. P Szulc, F Munoz, B Claustrat et al. Bioavailable estradiol may be an important determinant of osteoporosis in men: the MINOS study Clin Endocrinol Metab, 86 pp. 192–199, 2001
- 34. S Khosla, LJ Melton III, EJ Atkinson, WM O'Fallon Relationship of serum sex steroid levels to longitudinal changes in bone density in young versus elderly men J Clin Endocrinol Metab, 86 pp. 3555–3561, 2001
- 35. Writing Group for the ISCD Position Development Conference, "Diagnosis of osteoporosis in men, premenopausal women, and children," *Journal of Clinical Densitometry*, vol. 7, no. 1, pp. 17–26, 2004
- 36. J. A. Kanis, E. V. McCloskey, H. Johansson, A. Oden, L. J. Melton, and N. Khaltaev, "A reference standard for the description of osteoporosis," *Bone*, vol. 42, no. 3, pp. 467–475, 2008.
- 37. P. Szulc, A. Montella, and P. D. Delmas, "High bone turnover is associated with accelerated bone loss but not with increased fracture risk in men aged 50 and over: the prospective MINOS study," *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 67, no. 9, pp. 1249–1255, 2008.
- 38. D. C. Bauer, P. Garnero, S. L. Harrison et al., "Biochemical markers of bone turnover, hip bone loss, and fracture in older men: the MrOS study," *Journal of Bone and Mineral Research*, vol. 24, no. 12, pp. 2032–2038, 2009.
- 39. D. C. Bauer, S. K. Ewing, J. A. Cauley, K. E. Ensrud, S. R. Cummings, and E. S. Orwoll, "Quantitative ultrasound predicts hip and non-spine fracture in men: the MrOS study," *Osteoporosis International*, vol. 18, no. 6, pp. 771–777, 2007.
- 40. D. M. Black, M. L. Bouxsein, L. M. Marshall et al., "Proximal femoral structure and the prediction of hip fracture in men: a large prospective study using QCT," *Journal of Bone and Mineral Research*, vol. 23, no. 8, pp. 1326–1333, 2008.



- 41. Y. Taes, B. Lapauw, V. Griet et al., "Prevalent fractures are related to cortical bone geometry in young healthy men at age of peak bone mass," *Journal of Bone and Mineral Research*, vol. 25, no. 6, pp. 1433–1440, 2010.
- *42.* P. Szulc, S. Boutroy, N. Vilayphiou, A. Chaitou, P. D. Delmas, and R. Chapurlat, "Cross-sectional analysis of the association between fragility fractures and bone microarchitecture in older men: the STRAMBO study," *Journal of Bone and Mineral Research*, vol. 26, no. 6, pp. 1358–1367, 2011.
- 43. http://www.shef.ac.uk/FRAX/.
- 44. N. D. Nguyen, S. A. Frost, J. R. Center, J. A. Eisman, and T. V. Nguyen, "Development of a nomogram for individualizing hip fracture risk in men and women," *Osteoporosis International*, vol. 18, no. 8, pp. 1109–1117, 2007.
- 45. S. Blaizot, P. D. Delmas, F. Marchand, R. Chapurlat, and P. Szulc, "Risk factors for peripheral fractures vary by age in older men-the prospective MINOS study," *Osteoporosis International*, vol. 22, pp. 1755–1764, 2011.
- 46. L. A. Fraser, L. Langsetmo, C. Berger et al., "Fracture prediction and calibration of a Canadian FRAX tool: a population based report from CaMos," *Osteoporosis International*, vol. 22, no. 3, pp. 829–837, 2011.
- 47. S. K. Sandhu, N. D. Nguyen, J. R. Center, N. A. Pocock, J. A. Eisman, and T. V. Nguyen, "Prognosis of fracture: evaluation of predictive accuracy of the FRAX algorithm and Garvan nomogram," *Osteoporosis International*, vol. 21, no. 5, pp. 863–871, 2010.
- 48. P. Szulc, F.Munoz, F. Duboeuf, F.Marchand, and P. D. Delmas, "Low width of tubular bones is associated with increased risk of fragility fracture in elderly men—the MINOS study," *Bone*, vol. 38, no. 4, pp. 595–602, 2006.
- 49. F. Rivadeneira, J. J. Houwing-Duistermaat, T. J. Beck et al., "The influence of an insulin-like growth factor I gene promoter polymorphism on hip bone geometry and the risk of nonvertebral fracture in the elderly: the Rotterdam study," *Journal of Bone and Mineral Research*, vol. 19, no. 8, pp. 1280–1290, 2004.
- 50. P. Pulkkinen, J. Partanen, P. Jalovaara, and T. J¨ams¨a, "BMD T-score discriminates trochanteric fractures from unfractured controls, whereas geometry discriminates cervical fracture cases from unfractured controls of similar BMD," *Osteoporosis International*, vol. 21, pp. 1269–1276, 2010.
- 51. D. C. Bauer, P. Garnero, S. Litwack Harrison et al., "Type I collagen isomerization (Alpha/Beta CTX Ratio) and risk of clinical vertebral fracture in men: a prospective study,"
- 52. E. S. LeBlanc, C. M. Nielson, L. M. Marshall et al., "The effects of serum testosterone, estradiol, and sex hormone binding globulin levels on fracture risk in older men," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 94, no. 9, pp. 3337–3346, 2009.



- 53. S. Amin, Y. Zhang, D. T. Felson et al., "Estradiol, testosterone, and the risk for hip fractures in elderly men from the framingham study," *American Journal of Medicine*, vol. 119, no. 5, pp. 426–433, 2006.
- 54. D. Mellstr'om, L. Vandenput, H. Mallmin et al., "Older men with low serum estradiol and high serum SHBG have an increased risk of fractures," *Journal of Bone and Mineral Research*, vol. 23, no. 10, pp. 1552–1560, 2008.



- 55. J. A. Cauley, N. Parimi, K. E. Ensrud et al., "Serum 25-hydroxyvitamin D and the risk of hip and nonspine fractures in older men," *Journal of Bone and Mineral Research*, vol. 25, no. 3, pp. 545–553, 2010.
- 56. H. Melhus, G. Snellman, R. Gedeborg et al., "Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and fracture risk in a communitybased cohort of elderly men in Sweden," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 95, no. 6, pp. 2637–2645, 2010.
- 57. C. Ohlsson, D. Mellstr¨om, D. Carlzon et al., "Older men with low serum IGF-1 have an increased risk of incident fractures: the MrOS Sweden study," *Journal of Bone and Mineral Research*, vol. 26, no. 4, pp. 865–872, 2011.
- 58. J. A. Langlois, C. J. Rosen, M. Visser et al., "Association between insulin-like growth factor I and bone mineral density in older women and men: the Framingham heart study," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 83, no. 12, pp. 4257–4262, 1998.
- 59. P. Szulc, M. O. Joly-Pharaboz, F. Marchand, and P. D. Delmas, "Insulin-like growth factor I is a determinant of hip bone mineral density in men less than 60 years of age: MINOS study," *Calcified Tissue International*, vol. 74, no. 4, pp. 322–329, 2004
- 60. M. A. Mirza, M. K. Karlsson, D. Mellström et al., "Serum fibroblast growth factor-23 (FGF-23) and fracture risk in elderly men," *Journal of Bone and Mineral Research*, vol. 26, no. 4, pp. 857–864, 2011.
- 61. S. Boonen, E. S. Orwoll, D. Wenderoth, K. J. Stoner, R. Eusebio, and P. D. Delmas, "Once-weekly risedronate in men with osteoporosis: results of a 2-Year, placebo-controlled, double-blind, multicenter study," *Journal of Bone and Mineral Research*, vol. 24, no. 4, pp. 719–725, 2009.
- 62. E. S. Orwoll, N. C. Binkley, E. M. Lewiecki, U. Gruntmanis, M. A. Fries, and G. Dasic, "Efficacy and safety of monthly ibandronate in men with low bone density," *Bone*, vol. 46, no. 4, pp. 970–976, 2010.
- 63. E. S. Orwoll, P. D.Miller, J. D. Adachi et al., "Efficacy and safety of a once-yearly i.v. infusion of zoledronic acid 5mg versus a once-weekly 70-mg oral alendronate in the treatment of male osteoporosis: a randomized,multicenter, double-blind, activecontrolled study," *Journal of Bone and Mineral Research*, vol. 25, no. 10, pp. 2239–2250, 2010.
- 64. G. P. Trovas, G. P. Lyritis, A. Galanos, P. Raptou, and E. Constantelou, "A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in men with idiopathic osteoporosis: effects on bone mineral density and bone markers," *Journal of Bone and Mineral Research*, vol. 17, no. 3, pp. 521–527, 2002.



- 65. E. S. Orwoll, W. H. Scheele, S. Paul et al., "The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1–34)] therapy on bone density in men with osteoporosis," *Journal of Bone and Mineral Research*, vol. 18, no. 1, pp. 9–17, 2003.
- 66. E. Orwoll, M. Ettinger, S. Weiss et al., "Alendronate for the treatment of osteoporosis in men," *The New England Journal of Medicine*, vol. 343, no. 9, pp. 604–610, 2000.



- 67. J. D. Ringe, A. Dorst, H. Faber, and K. Ibach, "Alendronate treatment of established primary osteoporosis in men: 3-Year results of a prospective, comparative, two-arm study," *Rheumatology International*, vol. 24, no. 2, pp. 110–113, 2004.
- 68. Z. M. Zhong and J. T. Chen, "Anti-fracture efficacy of risedronic acid in men: a meta-analysis of randomized controlled trials," *Clinical Drug Investigation*, vol. 29, no. 5, pp. 349–357, 2009.
- 69. J. M. Kaufman, E. Orwoll, S. Goemaere et al., "Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: treatment and discontinuation of therapy," *Osteoporosis International*, vol. 16, no. 5, pp. 510–516, 2005.
- 70. Khosla S, Amin S, Orwoll E. Osteoporosis in men. Endocr Rev 29:441–464. 2008
- 71. Black D.M., Schwartz A.V., Ensrud K.E., Cauley J.A., Levis S., Quandt S.A., et al. 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. 2006
- 72. Hansen K.E., Swenson E.D., Baltz B., Schuna A.A., Jones A.N., Elliott M.E.Adherence to alendronate in male veterans. Osteoporos Int 19: 349–356. 2008
- 73. Orwoll E.S., Scheele W.H., Paul S., Adami S., Syversen U., Diez-Perez A., et al. The effects of teriparatide [human parathyroid hormone (1–34) therapy on bone density in men with osteoporosis. J Bone Miner Res 18: 9–17. 2003.
- 74. Neer R.M., Arnaud C.D., Zanchetta J.R., Prince R., Gaich G.A., Reginster J.Y., et al. Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 344: 1434–1441. 2001
- 75. Smith M.R., Egerdie B., Toriz N.H. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. N Engl J Med 361: 756–765. 2009.
- 76. Ringe J.D., Dorst A., Farahmand P. Efficacy of strontium ranelate on bone mineral density in men with osteoporosis. Arzneimittelforschung 60: 267–272. 2010.
- 77. Behre H.M., Kliesch S., Leifke E., Link T.M., Nieschlag E.Long-term effect of testosterone therapy on bone mineral density in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab 82: 2386–2390. 1997
- 78. Amory J.K., Watts N.B., Easley K.A., Sutton P.R., Anawalt B.D., Matsumoto A.M., et al. Exogenous testosterone or testosterone plus finasteride increases bone mineral density in older men with low serum testosterone. J Clin Endocrinol Metab 89: 503–510. 2004



- 79. M. J. Panneman, P. Lips, S. S. Sen, and R. M. C. Herings, "Undertreatment with anti-osteoporotic drugs after hospitalization for fracture," *Osteoporosis International*, vol. 15, no. 2, pp. 120–124, 2004.
- 80. A. C. Feldstein, G. Nichols, E. Orwoll et al., "The near absence of osteoporosis treatment in older men with fractures," *Osteoporosis International*, vol. 16, no. 8, pp. 953–962, 2005.



- 81. G. M. Kiebzak, G. A. Beinart, K. Perser, C. G. Ambrose, S. J. Siff, and M. H. Heggeness, "Undertreatment of osteoporosisin men with hip fracture," *Archives of Internal Medicine*, vol. 162, no. 19, pp. 2217–2222, 2002
- 82. M. M. Chitre and W. Hayes, "3-year results of a member and physician intervention to reduce risk associated with glucocorticoid-induced osteoporosis in a health plan," *Journal of Managed Care Pharmacy*, vol. 14, no. 3, pp. 281–290, 2008.



VERTEBRO-CIFOPLASTICA: STATO DELL'ARTE

Lorenzo Ventura¹, Alfredo Nardi², Umberto Tarantino³

¹Università di Brescia, Servizio di Endocrinologia P.O.Montichiari, già responsabile SOS Reumatologia e

Malattie Metaboliche dello Scheletro Az.O. C. Poma Mantova

²gia Responsabile SOS Dipartimentale Patologia Osteo-Articolare USL 18 Rovigo

³Prof. Ordinario App. Locomotore Università Tor Vergata Roma

Parole chiave: VP: vertebroplastica; BKP: cifoplastica, VCFs: fratture vertebrali da compressione; TMC: terapia medica conservativa.

Considerazioni generali

A tutt'oggi non c'è chiarezza e persistono ancora molti dubbi sull'utilizzo della Vertebroplastica (VP) e della Cifoplastica (BKP), procedure di chirurgia mini-invasiva, impiegate nel trattamento delle fratture vertebrali da compressione (VCFs) dolorose.

Al contrario esiste un ampio consenso per il loro impiego nel trattamento delle fratture vertebrali dovute ad osteolisi neoplastiche.

L'incertezza relativa all'utilizzo della VP e BKP nel trattamento delle VCFs è sostanzialmente dovuta alla mancanza di dati EBM, di linee guida condivise, di raccomandazioni.

Nel trattamento delle VCFs dolorose molti medici sono favorevoli alla stabilizzazione intrasomatica miniinvasiva, alcuni preferendo la VP per i minori costi, altri la BKP sostenendone la superiorità e la maggior sicurezza, altri ancora optano per la terapia medica tradizionale conservativa (TMC).

Dalla pratica clinica si evince che non sempre vengono utilizzate le procedure diagnostiche più appropriate per identificare VCFs recenti, quindi suscettibili di trattamento, dalle non recenti, con il risultato che vengano inutilmente trattate fratture vertebrali consolidate, quindi delle deformità già stabilizzate.

Questo atteggiamento, oltre ad influire negativamente sulla biologia e sulla meccanica funzionale del rachide, talora ha ripercussioni sulla qualità di vita dei pazienti con VCFs.

Troppo spesso, purtroppo, risolto il sintomo dolore con l'intervento chirurgico, non viene assicurato ai pazienti il corretto approccio diagnostico-terapeutico dell'osteopatia da fragilità sottostante, né l'adeguato follow-up indispensabili per ridurre il rischio di rifrattura e di effetto domino.

In funzione di queste considerazioni si è ritenuto di dover rivedere quanto riportato in letteratura e fare il punto della attuale situazione per ridurre i dubbi e, possibilmente, aumentare le certezze.

Nella seconda parte del Syllabus si è voluto suggerire, per una più corretta ed appropriata gestione dei pazienti con VCFs, un approccio integrativo delle attuali indicazioni di stabilizzazione intrasomatica vertebrale con valutazioni di natura biomeccanica per ottimizzarne le indicazioni.



Premessa

La frattura vertebrale da fragilità (VCF) può essere definita come una deformità del corpo vertebrale che si instaura in condizioni di ridotta resistenza ossea. Essa può essere di riscontro occasionale ad una RX del rachide (frattura morfometrica) o manifestarsi acutamente con dolore e progressiva impotenza funzionale (frattura clinica).



Le VCFs nei pazienti con osteoporosi sono prevalenti, si associano a disabilità, alterazione della qualità della vita, aumento della morbidità e della mortalità ed inoltre, per la progressiva cifotizzazione del rachide, sono causa di dolore cronico, depressione, insonnia, alterazione della funzionalità polmonare, reflusso gastroesofageo e stipsi. Esse, inoltre, comportano costi elevati e di grande impatto sociale.

Le VCFs si riscontrano nel 20% della popolazione over 70 anni e nel 16% delle donne in menopausa.

Solo il 30% delle VCFs giunge, però, all'osservazione clinica e quindi alla diagnosi, per la comparsa di dolore spontaneo, acuto e ingravescente al rachide senza che vi sia stato un trauma efficiente. L'entità del dolore è variabile, solitamente tende a ridursi in 3-4 settimane, ed è condizionata da diversi fattori tra cui la sede, il numero e la gravità delle deformità. Il dolore in alcuni casi può cronicizzare o per mancata consolidazione della frattura (pseudoartrosi) o perché, a seguito dell'alterazione posturale, si instaura uno contrattuale persistente a carico della muscolatura paravertebrale.

I costi diretti ed indiretti relativi alle VCFs sono elevatissimi. Nel 2005 negli US i soli costi diretti riferiti a 550.000 VCFs sono stati stimati in un bilione di dollari. La spesa sanitaria, in relazione all'aumento dell'incidenza di VCFs conseguenti all'invecchiamento, che in Europa si calcola sarà nel 2015 del 22%, è destinata inevitabilmente ad aumentare.

Il trattamento standard delle VCFs dolorose in acuto è inizialmente di tipo medico conservativo (TMC), costituito da analgesici (narcotici, oppiodi, FANS), riposo a letto e uso di tutori.

La TMC, in genere efficace, può talvolta non sortire l'effetto desiderato per vari motivi quali:

- grave cifotizzazione
- effetti avversi dovuti all'uso prolungato di FANS e/o analgesici soprattutto negli anziani
- sedazione eccessiva ed alterazioni dell'equilibrio indotti dai narcotici con aumento del rischio di caduta e frattura
- stipsi
- allettamento eccessivo con ulteriore perdita di massa ossea
- aggravamento delle morbidità presenti
- TMC prolungata



Poiché nella gestione clinica delle VCFs l'obiettivo principale è il rapido ed efficace controllo del dolore, il ricorso alla chirurgia intrasomatica vertebrale mininvasiva (VP/BKP) rappresenta una valida alternativa alla TMC.

Le procedure di VP e BKP, particolarmente diffuse nei paesi sviluppati, consentono, infatti, di ottenere

- 68
- a) riduzione-stabilizzazione delle VCFs con potenziale recupero delle altezze e ripristino delle curve fisiologiche del rachide
- b) controllo immediato del dolore

Vertebroplastica

La VP consiste nell'iniezione percutanea ad alta pressione di materiale radiopaco (PMMA o polimetilmetacrilato) all'interno del corpo vertebrale attraverso un ago metallico, posizionato sotto guida Rx. L'intervento viene effettuato in anestesia locale ed il tempo stimato per il trattamento di una singola VCF è di 15/20 min.

Cifoplastica

La BKP, procedura più recente, viene eseguita solitamente in sedazione. Essa consiste nell'inserimento di un catetere a palloncino o di un dilatatore meccanico all'interno del corpo vertebrale attraverso una cannula metallica di dimensioni maggiori di quella utilizzata per la VP. Oltre all'effetto antalgico, la BKP consente di risollevare il corpo vertebrale ripristinandone la morfologia. Estratto il palloncino viene iniettato il PMMA a bassa pressione. Il tempo previsto per il trattamento di una singola VCF è di 35-40 min.

Indicazioni alla VP e BKP

Oltre al trattamento di lesioni osteolisiche dei corpi vertebrali a rischio di frattura e di fratture vertebrali dolorose per tumori osteolitici benigni (angiomi) o maligni (metastasi, mieloma, linfoma) le indicazioni al trattamento delle fratture vertebrali su base osteoporotica sono:

- a) VCFs dolorose refrattarie alla TMC*
- b) VCFs dolorose per osteonecrosi (Kummell's disease)
- c) VCFs in acuto nei pazienti con ipercifosi o con funzionalità respiratoria compromessa

*NB: si definisce fallimento della TMC la lieve o assente riduzione del dolore con la somministrazione di analgesici o la comparsa di effetti collaterali qualora protratta per almeno 4-6 settimane



Controindicazioni alla VP e BKP

Assolute:

- VCFs asintomatiche
- efficacia della TMC
- profilassi
- infezioni locali o sistemiche in atto
- frammento osseo espulso posteriormente causa di mielopatia
- tessuto neoplastico in canale spinale
- coagulopatia non risolvibile
- allergia al cemento od al mezzo di contrasto

Relative:

- radicolopatia da compressione non correlata al crollo vertebrale
- espulsione di frammento osseo posteriore asintomatica
- tessuto neoplastico asintomatico nel midollo spinale
- vertebra plana

Effetti avversi della VP e BKP

In base alla revisione di ampie casistiche e di lavori pubblicati si evidenzia che le procedure di chirurgia vertebrale mininvasiva possono essere ritenute sicure poiché caratterizzate da bassa incidenza di complicazioni gravi e di effetti avversi riconducibili alla

- a) <u>procedura</u> (infezioni, fratture a carico dei processi trasversi vertebrali, dei peduncoli, delle coste e insufficienza respiratoria)
- b) <u>fuga di cemento</u> extravertebrale (embolismo venoso, embolia polmonare, paralisi spinale, radicolopatia)

La fuga di cemento è più frequente nella VP (40%) rispetto alla BKP (8%) e sintomatica soltanto nel 3% delle VP e nel 1% delle BKP.

Costi della VP e BKP

La VP viene praticata in day surgery e non richiede sedazione. La BKP, che necessita di maggiore capacità tecnica e di sedazione in anestesia, richiede 24 ore di osservazione in regime di ricovero ordinario per cui ha costi maggiori.

In Italia, in assenza di linee guida/raccomandazioni, per motivi di natura soltanto economica legati alla rimborsabilità della procedura e al minor costo del kit operativo, è maggiore la diffusione della VP.





Infatti, con la VP il margine di guadagno per la struttura operativa, sulla base della rimborsabilità a seconda dei codici utilizzati, viene ad essere maggiore (DRG variabili da € 2.340 a 6.192).

Procedure diagnostiche pre VP e BKP



Le procedure diagnostiche sono esclusivamente radiologiche e consistono in:

- RX rachide per la diagnosi di frattura vertebrale e la valutazione del grado di deformità
- RM rachide per la diagnosi di frattura vertebrale recente (presenza di edema dell'osseo spongioso: ipointensità in sequenze T1 pesate e iperintensità in sequenze T2 pesate e STIR) soprattutto in presenza di fratture vertebrali multiple.
- TC rachide in caso di lesioni peduncolari, interruzioni corticali, frammenti ossei nel canale midollare per cedimento del muro posteriore in cui sia necessario uno studio più accurato.

Linee guida per VP e BKP

Non sono attualmente disponibili Linee Guida di Società Mediche Italiane relative alle procedure di chirurgia vertebrale mininvasiva per il trattamento delle VCFs mentre esistono solo indicazioni fornite dal Ministero della Salute e, di recente, anche dalle Linee Guida della SIOMMMS.

La SIR (Society of Interventional Radiology) ha pubblicato nel 2003 le Linee Guida per la VP, definendo indicazioni, controindicazioni e complicanze, che risultano essere universalmente accettate. Esse sono state in seguito recepite anche per la BKP.

Più recentemente, nel 2010, la American Academy of Orthophaedic Surgeons (AAOS) ha pubblicato "Clinical Practice Guidelines" per il trattamento delle VCFs. In esse si sostiene che, in base all'evidenza, il grado di raccomandazione è del tutto sfavorevole per la VP, scarsamente favorevole per la BKP e inconsistente per migliorare l'angolo di cifosi.

Report di tecnology assistance su VP

- 1) NICE (2003): l'efficacia della VP risulta controversa; utile secondo alcuni, non superiore alla TMC secondo altri. La possibilità che la VP possa aumentare l'incidenza di VCFs a carico delle vertebre contigue è condivisa.
- 2) <u>Center for Clinical Effectivenes (2002)</u>: non vi è evidenza clinica della superiorità della VP rispetto alla TMC
- 3) <u>Kaiser Foundation Health Plan and Southern California Permanence Medical Group Tecnological</u>
 <u>Evaluation Centre (2004)</u>: non vi sono in letteratura di dati di efficacia a favore della VP



4) <u>Institute for Clinical Systems Improvement (2003)</u>: la VP dovrebbe essere proposta solo in casi selezionati nei quali il dolore non è controllato dalla TMC e possibilmente nell'ambito di trials clinici controllati.

71

Evidenze cliniche sulla VP e BKP

Per valutare i benefici della VP è stata condotta nel gennaio 2005 la prima analisi di EBM su una banca dati Medline, versione PubMed, dalla quale sono stati estrapolati 238 studi dei quali solo 30 valutavano l'efficacia della VP in pazienti con VCFs.

Gli indicatori di efficacia degli studi erano rappresentati da:

- riduzione del dolore
- stato funzionale
- qualità della vita

Era presente soltanto uno studio controllato di confronto fra VP e TMC nel quale la riduzione del dolore, valutata con scala VAS a 24 ore, a 6 settimane, a 6 e 12 mesi dopo la terapia, ha dimostrato la superiorità della VP nel ridurre il dolore a 24h rispetto al gruppo di controllo. I risultati nel lungo termine, invece, erano simili nei due gruppi.

I rimanenti studi erano per lo più retrospettivi e mancavano del gruppo di controllo.

A fronte di tali evidenze si è reso necessaria, da parte della comunità scientifica, la conduzione di studi prospettici non randomizzati controllati e studi randomizzati controllati sia per VP che per BKP per fornire elementi sull'efficacia delle procedure basati su migliori criteri di EBM.

In tutti gli studi con queste caratteristiche, effettuati dopo il 2005, gli indicatori di efficacia erano rappresentati da:

- capacità di ridurre il dolore
- capacità di migliorare qualità di vita e funzione fisica
- possibilità di incrementare l'altezza del corpo vertebrale
- possibilità di migliorare l'indice di cifosi

Per quanto riguarda la sicurezza gli indicatori erano rappresentati da:

- valutazione delle complicazioni postchirurgiche minori e maggiori
- valutazione dell'incidenza di nuove VCFs a carico delle vertebre adiacenti

Con l'obiettivo di fornire ulteriori elementi di valutazione il Fracture Working Group (FWG), pool di esperti individuati dalla IOF, in un lavoro pubblicato nel 2011 su Osteoporosis Internazional, ha fornito un importante contributo.



Il FWG, per la mancanza di dati prospettici e randomizzati di comparazione fra VP e BKP, ha analizzato solo studi prospettici controllati e prospettici randomizzati nei quali venivano comparate separatamente l'efficacia e la safety di entrambe le procedure rispetto alla TMC. Il FWG, inoltre, ha valutato gli studi di confronto esistenti fra le due procedure.

72

In particolare, per quanto riguarda la VP sono stati analizzati gli studi randomizzati Vertos I e Vertos II in cui la VP veniva comparata con la TMC e i due studi randomizzati, pubblicati sul BMJ, che comparavano la VP con una cpprocedura sham. Questi ultimi due studi hanno sollevato un ampio dibattito nella comunità scientifica mettendo in discussione l'efficacia della VP sia per il controllo del dolore sia nel recupero della funzionalità, sconsigliandone l'uso. In questi studi, nell'analisi dei sottogruppi, si è registrato un apparente miglioramento del dolore rispetto alla TMC che, però, è stato attribuito ad un uso maggiore di oppioidi praticato nel gruppo trattato con VP.

Il FWG, per quanto riguarda la VP, ha rilevato, infine, che gli studi analizzati erano stati disegnati con scarsa numerosità del campione, che riguardo ai criteri di inclusione (età,numero dei soggetti fratturati, gravità e datazione delle VCFs) avevano caratteristiche basali diverse, che non vi era omogeneità nella valutazione imaging delle VCFs (RMN non utilizzata in tutti gli studi) ed infine che venivano considerate scale di valutazione del dolore e della qualità di vita diverse.

Tutte le caratteristiche sopra citate limitano la comparazione delle analisi degli studi.

In particolare, per quanto riguarda gli studi pubblicati sul BMJ, come confermato anche da altri autorevoli esperti, viene fatto notare come fossero stati arruolati pazienti con sintomatologia dolorosa variabile da 0 a 12 mesi, come la RM non fosse stata eseguita in tutti i pazienti prima della VP, come la procedura sham fosse criticabile in quanto l'infiltrazione con anestetico del legamento longitudinale posteriore rappresentava di per se stessa una procedura antalgica.

Per quanto riguarda il ripristino delle altezze dei corpi vertebrali solo uno studio ha considerato questo endpoint e dimostrata l'efficacia della VP limitatamente al trattamento delle VCFs in acuto.

Per quanto concerne gli aspetti di safety, il FWG ha rilevato che

- a) la procedura di VP era da ritenersi sicura
- b) le fughe di cemento, che variavano fra il 19% e il 43%, erano sintomatiche solo nel 1% dei casi
- c) non risultavano esserci fra i due gruppi sostanziali differenze nell'incidenza di nuove fratture a carico delle vertebre adiacenti

In sintesi, i risultati dell'analisi prodotta dal FWG indicano che la procedura di VP

- procura benefici sul dolore e sulla qualità di vita nel breve periodo
- ha un risultato sul dolore a 6 mesi sovrapponibile a quello della TMC
- è da ritenersi sicura



ed inoltre che

- non vi sono sufficienti studi per valutare il rapporto costo/beneficio tra VP e TMC
- sono necessari ulteriori studi con una migliore standardizzazione delle metodiche di inclusione e di valutazione per poter arrivare ad indicare quale possa essere il miglior trattamento antalgico da proporre nelle VCFs.

73

Il FWG, analogamente a quanto fatto per la VP, ha analizzato per la BKP, uno studio prospettico non randomizzato e lo studio randomizzato FRES (Fracture Reduction Evaluation Study) in cui sono stati presi in considerazione gli stessi indicatori di risultato e di safety utilizzati nella VP.

Rispetto alla VP, va segnalato, anche per il contributo delle aziende produttrici dei kit, come gli studi relativi alla BKP risultino avere un tempo di osservazione maggiore e dispongano di un campione di pazienti arruolati più numeroso ed omogeneo.

Lo studio prospettico non randomizzato condotto da Kasperk, effettuato su un gruppo omogeneo di 60 pazienti (40 BKP e 20 TMC) e protratto per 3 anni, ha potuto evidenziare che la BKP è stata in grado di ripristinare e mantenere l'altezza vertebrale nonché di ridurre la cifotizzazione ed il dolore per tutto il periodo di osservazione. La BKP, inoltre, ha dato prova di migliorare la qualità della vita, anche se non in modo significativo rispetto alla TMC, di associarsi ad una minore incidenza di frattura a carico delle vertebre adiacenti e di consentire un minor ricorso agli oppioidi.

Per quanto riguarda gli aspetti di safety, nello studio in oggetto la fuga di cemento nella BKP risultava essere minore (9,7%) e le complicanze inferiori rispetto alla VP. Ciò risulta facilmente comprensibile per le diverse modalità di esecuzione delle due procedure.

Il FRES, studio prospettico randomizzato controllato, ha arruolato 300 pazienti (149 BKP e 151 TMC). Il gruppo trattato con BKP era caratterizzato da un maggior numero di fratture al basale in cui la riduzione delle altezze era maggiore del 15% secondo Genant. Tutte le VCFs erano state valutate con RM ed il trattamento farmacologico con bisfosfonati risultava essere omogeneo fra i due gruppi (33% versus 32%).

La qualità della vita, end point primario dello studio, valutata con SF36, era statisticamente migliorata nella prima settimana dall'intervento per diventare sovrapponibile al gruppo in TMC a 6 mesi.

Il dolore nel gruppo trattato con BKP era significativamente ridotto già nella prima settimana e nel primo anno, il ricorso agli oppioidi risultava minore. La performance fisica era migliorata ad 1 mese e si manteneva costante nei successivi 3 anni.

Il gruppo trattato con TMC, se comparato al gruppo trattato con BKP, risultava avere 60 giorni di limitazione dell'attività fisica/anno.

L'incidenza di nuove VCFs è stata lievemente superiore nel gruppo con BKP (33% versus 25%) solo nel primo anno di osservazione.



In sintesi le conclusioni del FWG relativamente alla BKP confermano

- efficacia/sicurezza della procedura
- miglioramento della performance fisica e della qualità della vita
- capacità di ripristinare le altezze delle vertebre trattate ma senza dimostrare che ciò comporti un reale beneficio clinico



Per la BKP il FWG sottolinea la necessità di confermare i risultati con studi più approfonditi randomizzati controllati contro sham.

Robinson recentemente (2012) ha valutato i dati di letteratura secondo criteri di EBM ed ha concluso che

- vi è livello di evidenza Ib sulla non superiorità della VP nei confronti della TMC, dato che è in contraddizione con il livello IIb di evidenza, riguardante la riduzione del dolore ed il miglioramento della qualità di vita nel breve periodo a favore della VP
- la BKP non è superiore alla VP per quanto riguarda il dolore ma è superiore (livello IIb) per quanto concerne la riduzione dell'incidenza di fratture a carico delle vertebre adiacenti
- la BKP probabilmente non è cost-effective (livello IIb)
- la VP risulta cost- effective solamente nel breve periodo (livello IV)
- la VP e la BKP non sono proponibili come trattamento standard delle VCFs
- è necessario procedere con trials controllati verso sham per disporre di maggiori evidenze

Studi clinici di confronto fra VP e BKP

Il FWG ha analizzato 4 studi prospettici di confronto ed 1 randomizzato fra VP e BKP per VCFs verificatesi da 2 settimane a 6 mesi, in cui sono stati valuti i seguenti parametri:

- a) ripristino delle altezze
- b) angolo di cifosi
- c) effetto sul dolore (valutato con scala VAS)
- d) effetto sulla performance fisica valutata con ODI (non in tutti gli studi)
- e) fuga di cemento
- f) insorgenza di nuove VCFs

La popolazione arruolata è stata monitorata per un periodo variabile fra 13-24 mesi negli studi prospettici non randomizzati e per 6 mesi in quello randomizzato. Lo studio comparativo con il più alto numero di soggetti ha arruolato 310 pazienti con VCFs recenti destinati a VP (154) o a BKP (36) in relazione all'epoca di comparsa della frattura (1-3 mesi) e al grado di deformità del corpo vertebrale (se < 30% = VP; se > 30% = BKP). La selezione dei pazienti è avvenuta dopo il fallimento della TMC protratta per un mese. Lo studio randomizzato ha seguito 100 pazienti con VCFs da T12/L1 per un periodo di 6 mesi, avendo come unici outcomes il ripristino delle altezze e il trattamento del dolore.



Le conclusioni sono state:

- a) il ripristino delle altezze:
 - negli studi si è registrato un parziale ripristino delle altezze in entrambe le procedure, più evidente e marcato nella BKP, non correlato con il dolore e lo stato clinico del paziente
- 75

- b) l'effetto sul dolore:
 - non è stata rilevata differenza statisticamente significativa fra VP e BKP
- c) l'effetto sulla performance fisica:
 - sembra essere stata migliore nei pazienti trattati con BKP
- d) la fuga di cemento:
 - è stata maggiore nella VP, ma in entrambe le procedure non si sono verificate complicanze maggiori
- d) l'insorgenza di nuove VCFs:
 - sostanziale equivalenza fra VP e BKP

Dall'analisi di tutti i vari studi il WFG perviene alle seguenti conclusioni:

- 1. la eterogeneità e la non standardizzazione degli studi analizzati impedisce di trarre conclusioni definitive su quale possa essere l'opzione migliore nel trattamento delle VCFs dolorose;
- 2. è necessario disegnare in futuro studi che permettano la corretta comparazione degli stessi e consentano di arrivare a conclusioni EBM;
- 3. è necessario nella gestione delle VCFs un approccio multidisciplinare per stabilire chi avviare a VP o a BKP e chi a TMC. La diagnosi dell'osteopatia, lo stato del paziente, la gravità e la sede delle VCFs, sono i parametri che, unitamente al dolore, devono ogni volta essere presi in considerazione per non compromettere il risultato finale (qualità di vita, performance fisica);
- 4. è necessario proseguire con studi randomizzati e controllati, meglio disegnati e standardizzati, valutati per un periodo di tempo più lungo;
- 5. VP e BKP non devono esser considerate sostitutive al trattamento farmacologico;
- 6. è necessario garantire a tutti i pazienti trattati con VP e BKP un trattamento farmacologico antiosteoporotico e fornito un adeguato apporto di calcio e vitamina D;
- 7. va previsto per i pazienti con VCFs sottoposti a VP e BKP un adeguato follow-up

La letteratura più recente non è in grado di fornire nuovi elementi tali da modificare le conclusioni espresse dal FWG e dall'analisi di Robinson.



Considerazioni personali e proposte

L'analisi dei dati di letteratura conferma quanto emerge dalla pratica clinica. Essa dimostra come procedure quali la VP e la BKP siano efficaci sul dolore a breve termine, portino ad un immediato miglioramento della performance fisica, rendano i pazienti meno dipendenti dall'uso di farmaci antalgici, non siano gravate da importanti effetti collaterali e comportino costi sociali elevati.

76

Sono sicuramente necessari ulteriori studi a conferma ma riteniamo si debbano fare alcune considerazioni integrative per un appropriato iter diagnostico-terapeutico dei pazienti con VCFs da sottoporre a VP-BKP o TMC. Tali considerazioni riguardano alcune caratteristiche delle VCFs che analizzano aspetti non soltanto clinici ma anche di gravità delle alterazioni morfologiche per le conseguenze meccaniche derivanti dagli scompensi posturali.

In un immediato futuro, anche per il trattamento delle VCFs, non può essere consentito un approccio basato sull'esperienza individuale bensì adottando PDTA (Percorso-Diagnostico-Terapeutico - Appropriato) condiviso.

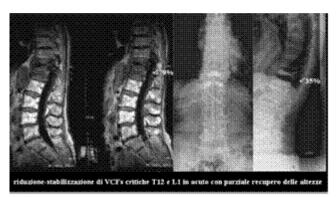
E' noto come l'applicazione di PDTA, oltre a rappresentare indicatori di efficienza clinico-organizzativa per la struttura, porti ad indiscussi benefici per il paziente, per la comunità scientifica e per le autorità regolatorie. I dati di letteratura e quanto maturato dalla nostra esperienza, ci portano ad individuare nell'attuale modus operandi le seguenti criticità:

- 1. procedure diagnostiche di imaging: disomogenee
- 2. differenziazione delle VCFs dolorose in relazione all'epoca dell'evento fratturativo: assente
- 3. valutazione delle conseguenze meccaniche sul rachide causate dalle VCFs: assente
- 4. cross-talk fra coloro che a vario titolo sono tenuti a gestire il paziente con VCFs: assente
- 5. informazione del paziente su rischi e benefici della VP/BKP rispetto alla TMC: assente o insufficiente
- 6. diagnosi dell'osteopatia da fragilità: assente
- 7. terapia farmacologica finalizzata a ridurre il rischio di rifrattura: assente o insufficiente
- 8. follow-up basato su end points concordati (dolore, stato funzionale, qualità di vita, nuove VCFs, aderenza alla terapia farmacologica): non attuato
- 9. registro nazionale sul ricorso all'utilizzo delle procedure mininvasive per le VCFs per l'analisi costi/benefici e costi/utilità: non disponibile



Focalizzando l'attenzione su alcune criticità riguardanti gli aspetti diagnostici, le ripercussioni meccaniche e la terapia farmacologica va evidenziato:

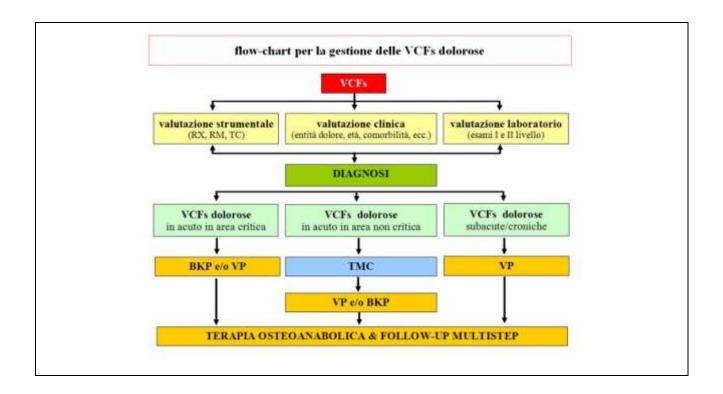
- l'obbligatorietà della RM in tutti i pazienti con VCFs candidati a VP o BKP
- la valutazione delle criticità delle VCFs in base a sede (T7-T8 e T12-L1) e grado di deformità





- l'opportunità di ridurre e stabilizzare le VCFs critiche in acuto per ridurre il momento di sollecitazione flessoria con beneficio sull'effetto domino
- la riduzione e stabilizzazione intrasomatica di VCFs dolorose in acuto in pazienti a rischio di allettamento
- l'impiego di materiali biocompatibili in sostituzione all'attuale PMMA in soggetti con lunga aspettativa di vita
- l'impiego sistematico in tutti i pazienti sottoposti a VP e BKP per VCFs di farmaci osteoanabolici in grado di aumentare la resistenza dei corpi vertebrali riducendo il rischio di effetto domino

Per quanto concerne il trattamento delle VCFs dolorose in aree non critiche, il primo intervento deve essere la TMC e soltanto in caso di fallimento si deve ricorrere alla VP o BKP.





Bibliografia essenziale

- 1. Galibert P et al; preliminary note on treatment of vertebral angioma by percutaneus acrylic vertebroplasty; Neurochirurgie.1987; 33:166-168
- 2. Robinson Y.,Olerud C. ;A systematic review of cement augmentation tecniques for osteoporotic vertebral compression fracture comparated to standard teraphy; Maturitas 2012 May; 72(1):
- 78

- 3. 42-9.Epub 012 Mar 16
- 4. Gangi A, Clark WA;, Have recent vertebroplaty trials changed the indications for vertebroplasty?. Cardiovasc Intervent Radiol. 2010 A; 33 (4): 677-80
- 5. Rollinghoff M et al;The present role of vertebroplasty and Kyfoplasty in the treatment of fresh vertebral compression fracutres; Minerva Chir 2010 Aug; 65(4):429-37
- 6. Liu JT et al; Ballon kyphoplastic versus vertebroplasty for treatment of osteoporotic vertebral compression fracture: a prospective, comparative, and randomized clinical trial; Osteoporosis int.2010 feb; 21(2):359-64
- 7. Staples MP et al; Effectiveness of vertebroplasty using individual patient data from two randomised placebo controlled trials: meta-analysis; BMJ 2011, Jul 12;243:d3952
- 8. Adams Ma, Dolan P; Biomechanicsof vertebral compression fractures and clinical application; Arch Orthop trauma surg.2011 Dec; 131 (12):1703-10
- 9. Barr J.D et al Practice guide line for the performance of percutaneus vertebroplasty
- 10. ACR 2004
- 11. Bliemel C et al Higer incidence of new vertebral fractures following percutaneus vertebroplasty and kiphoplasty-fact or fiction?; Acta Orthop Belg.2012 Apr; 78(2):220-9
- 12. Boonen et al; Baloon kyphoplasty and vertebroplasty in the management of vertebral compression fractures. Osteoporosis Int 2011 Dec; 22 (12): 2915-34
- 13. AAOS Clinical Practice Guidelines (2010) PDF; Treatment of Syntomaticoste Osteoporotic Compression Fractures
- 14. Masala et al ;Cost-effectiveness of percutanus vertebroplasty in osteoporotic vertebral fractures; Eur Spine J 17: 1242-50 (2008);
- 15. Strom et al; Cost-effectiveness of ballon kyphoplasty for syntomatic vertebral compression fractures in a UK setting; Osteoporosis Int 21:1599-1608 (2009)
- 16. Nardi A, Ventura L; Domino Effect: mechanic factors role; Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism 2011; 8(2): 38-42
- 17. Nardi A, Ventura L; The importance of mechanics in the pathogenesis of fragility fractures of the femur and vertebrae; Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism 2010; 7(2): 130-134



18. Prospective comparison of the therapeutic effect of teriparatide with that of combined vertebroplasty with antiresorptive agents for the treatment of new-onset adjacent vertebral compression fracture after percutaneous vertebroplasty Y.-Y. Tseng & C.-H. Su & T.-N. Lui & Y.-S. Yeh & S.-H. Yeh Osteoporos Int DOI 10.1007/s00198-011-1730-y



- 19. Comparison of the Therapeutic Effect of Teriparatide WithThat of Combined Vertebroplasty With Antiresorptive Agents for the Treatment of New-onset Adjacent Vertebral Compression Fracture After Percutaneous Vertebroplasty Chen-Hsing Su, MD,* Po-Hsun Tu, MD,w Tao-Chieh Yang, MD,w and Yuan-Yun Tseng, MDzy
- 20. J Spinal Disord Tech _ Volume 00, Number 00, "2011 www.jspinaldisorders
- 21. Analysis of recurrent fracture of a new vertebral body after percutaneous vertebroplasty in patients with osteoporosisos4_74 119..123 Hua Lin MD, Li-hua Bao MD, Xiu-fen Zhu MD, Cheng Qian MD, Xin Chen MD, Zu-bin Han MD Orthopaedic Surgery (2010), Volume 2, No. 2, 119–123



LA VERTEBROPLASTICA E LA CIFOPLASTICA NEL TRATTAMENTO DELLE FRATTURE VERTEBRALI DA OSTEOPOROSI

Maurizio Mazzantini, Ombretta Di Munno

U.O. Reumatologia, Dipartimento delle Malattie Muscolo-Scheletriche e della Cute, Azienda Universitario Ospedaliera Pisana



Introduzione

La frattura vertebrale è una delle maggiori conseguenze cliniche dell'osteoporosi. Ogni anno nella popolazione degli Stati Uniti vengono sono diagnosticate più di 700.000 fratture vertebrali secondarie all'osteoporosi. Il rischio di incorrere in una frattura vertebrale è stimato essere del 16% per le donne e del 5% per gli uomini. L'evento fratturativo si associa a un aumento di morbidità e mortalità in entrambi i sessi con un rischio che si incrementa parallelamente al numero dei corpi vertebrali fratturati - e la gran parte dei pazienti ha dolore cronico invalidante, una significativa riduzione della qualità di vita e delle capacità funzionali, riduzione di statura e sviluppo di deformità. Alla luce di questi effetti, la vertebroplastica (VP) e la cifoplastica (CP) hanno attirato un grande interesse come metodiche per ridurre il dolore e stabilizzare il corpo vertebrale. Entrambe sono procedure chirurgiche mini-invasive che si attuano per via percutanea. La VP consiste nell'iniezione di un cemento (usualmente il metilmetacrilato) all'interno di uno o più corpi vertebrali fratturati e dolenti, a finalità antalgica e di stabilizzazione. Inizialmente sorta per il trattamento degli angiomi vertebrali compressivi, e poi allargata al trattamento delle fratture patologiche da metastasi o da mieloma multiplo, trova oggi la sua più larga utilizzazione nelle fratture da osteoporosi. Il cemento è addizionato di una necessaria quantità di mezzo radiopaco, solfato di bario, per consentire una perfetta visualizzazione alla guida radiografica (Figura 1). La procedura di VP può essere inoltre perfezionata dall'introduzione preliminare nel corpo vertebrale di un palloncino, che opportunamente riempito, crea una cavità; il palloncino è quindi svuotato e rimosso, e la cavità così creata è riempita di cemento. Tale procedura è denominata CP, ed ha lo scopo di tentare di incrementare l'altezza del corpo vertebrale fratturato prima della fissazione con il cemento, offrendo il vantaggio di una minore possibilità di stravaso del cemento stesso. Le due metodiche non sono mutualmente esclusive: la CP ha un'alta possibilità di successo solo se realizzata precocemente (1-2 mesi), prima cioè che si attui una sclerosi dell'osso nella vertebra fratturata, cosa che si opporrebbe alla creazione al suo interno di una cavità artificiale e ad un tentativo di ripristino seppur parziale della integrità anatomica; la VP, al contrario, trova indicazioni anche in vertebre fratturate da lunga data, e offre vantaggi di tipo tecnico, quali l'impiego di aghi di minor calibro, tempi di procedura ridotti, inclusi tempi e dosi anestesiologiche. Le due procedure si differenziano poi per l'aspetto economico, essendo la CP più costosa.



Comunque, entrambe hanno avuto un'enorme diffusione, e sono considerate come un'opzione terapeutica per il trattamento del dolore, ma solo quando questo non sia altrimenti trattabile (1-3).

Indicazioni

81

Poiché gli studi disponibili in letteratura scientifica circa l'efficacia della VP e della CP nella riduzione del dolore sono in conflitto (4-15), esiste un consenso molto ampio (16, 17) nel continuare a limitare l'applicazione della VP e della CP alle seguenti condizioni:

- 1. dolore da fratture osteoporotiche refrattario al trattamento medico. Il fallimento della terapia medica è definito dalla circostanza in cui non si ha, o si ha minimo miglioramento del dolore dopo somministrazione di analgesici per almeno 3 settimane, oppure si ha l'ottenimento di un adeguato controllo del dolore, ma con dosi di analgesici maggiori che causano sedazione eccessiva o insostenibili effetti collaterali (ad esempio, confusione mentale e costipazione);
- 2. dolore da fratture vertebrali dovute a osteolisi operata da invasione da parte di tumori benigni o maligni;
- 3. dolore da fratture vertebrali associate a osteonecrosi (malattia di Kummel).

E' importante porre l'accento sul fatto che i pazienti con fratture vertebrali asintomatiche o scarsamente sintomatiche, così come i pazienti il cui dolore si riduce significativamente sotto terapia medica conservativa, in assenza di aventi avversi, non debbono essere considerati in alcun modo candidati alla VP o alla CP. Per quanto riguarda la selezione dei pazienti, è auspicabile l'intervento di un team multidisciplinare, costituito da un radiologo, un chirurgo vertebrale e dal medico proponente (reumatologo, oncologo), al fine di raggiungere caso per caso un consenso sui vantaggi della procedura e sulla scelta della procedura più opportuna. Inoltre, fondamentale importanza riveste la correlazione clinico-radiologica, necessaria per la identificazione della frattura vertebrale come vera causa della sintomatologia dolorosa: l'anamnesi, un accurato esame obiettivo, la radiologia tradizionale e l'esecuzione di una RM permettono quasi sempre di raggiungere questo scopo, evidenziando od escludendo altre comuni cause di dolore vertebrale cronico coesistenti con la frattura vertebrale – la loro presenza rende, infatti, meno efficace l'intervento di VP o CP. In particolare, c'è ormai un consenso universale nel ritenere la RM come esame strumentale indispensabile nella selezione dei pazienti da avviare alla VP o CP, perché unica metodica in grado di mostrare alterazioni di segnale dell'osso spugnoso del corpo vertebrale compatibili con frattura recente o ancora instabile.

Dopo l'esecuzione della procedura, a ogni paziente deve inoltre essere assicurata un'idonea terapia aggiuntiva (ad esempio, ulteriori terapie adiuvanti nel caso di pazienti neoplastici) ed un appropriato follow-up (18). Nel caso, certamente il più comune nella pratica clinica, del paziente con frattura vertebrale da fragilità, è poi fondamentale che sia fornito preliminarmente, o in tempi quanto più rapidi possibile, un inquadramento diagnostico accurato, se non già elaborato precedentemente: diagnosi clinica e strumentale



di osteoporosi, identificazione ed eventualmente cura della sua causa (osteoporosi primitiva *vs* osteoporosi secondaria) ed identificazione di una condizione di deficienza di vitamina D. Una volta giunti alla diagnosi di osteoporosi, è fondamentale che il paziente riceva quanto prima una terapia antifratturativa di dimostrata efficacia, in mancanza della quale il paziente rimarrà inevitabilmente esposto a un ancor più elevato rischio di fratture vertebrali, essendo noto che una frattura vertebrale incrementa di varie volte in rischio di altre fratture. Inoltre, in tutti i pazienti dovrebbe essere messo in atto un programma riabilitativo comprendente esercizi di rinforzo della muscolatura del tronco, sia dorsale, sia ventrale secondo la sede di frattura (19). Si comprende quindi bene che un'organizzata comunicazione e collaborazione tra esperti di diverse discipline, e una gestione attiva da parte del medico di medicina generale, sono fondamentali per trarre dalla VP e dalla CP il massimo beneficio. E' da rilevare con rammarico che ancora oggi la gestione di molti pazienti sottoposti a procedure di VP o CP è ampiamente lacunosa e non soddisfa per niente i criteri esposti in precedenza.

Efficacia clinica

Per molto tempo, l'impiego della VP e della CP è stato sostenuto da dati di efficacia sul dolore a breve e medio termine derivanti da numerosi studi non controllati e con disegno non randomizzato. Nel 2009 sono stati pubblicati i risultati di due studi randomizzati e controllati, in cui l'efficacia della VP sul dolore era comparata a quella di una falsa operazione (sham intervention), durante la quale all'analgesia spinale non faceva seguito l'introduzione nel corpo vertebrale di cemento. Nello studio di Buchbinder et al (5) furono arruolati 78 pazienti con fratture vertebrali subacute, databili fino a 12 mesi prima della inclusione nello studio, e con dolore clinicamente significativo; nello studio di Kallmess (6) furono arruolati 131 pazienti, con analoghe caratteristiche. I lavori hanno entrambi sorprendentemente evidenziato una completa sovrapponibilità dei risultati ottenuti dopo VP o dopo sham intervention: è, tuttavia, da dire che questi studi soffrono di lacune metodologiche. La mancanza di effetti aggiuntivi della VP rispetto alla semplice analgesia di superficie potrebbe dipendere, infatti, dai criteri di selezione dei pazienti: il dolore derivante da fratture più datate ha, infatti, meno probabilità di recedere dopo VP rispetto a quello da fratture recenti, entro le 6-8 settimane; inoltre il criterio della presenza di alterazioni di segnale alla RM all'interno del corpo vertebrale non è sempre stato rispettato, il che suggerisce che le vertebre sottoposte a VP potessero non rappresentare la vera origine del dolore; infine, la tecnica di sham intervention non può, a tutti gli effetti, essere paragonata alla terapia conservativa tradizionale del dolore da frattura vertebrale: manca, cioè, nei due studi un terzo gruppo di pazienti con fratture vertebrali, non sottoposti a VP, ma trattati in modo tradizionale. I risultati, pertanto, sono da considerare di limitata generalizzazione.

Torna all'indice



SOCIETÀ ITALIANA DELL'OSTEOPOROSI, DEL METABOLISMO MINERALE E DELLE MALATTIE DELLO SCHELETRO

Di segno opposto i risultati dello studio Vertos II (9), studio randomizzato in cui 202 pazienti con frattura vertebrale di insorgenza recente (< 6 settimane) sono stati assegnati a procedura di VP o a trattamento conservativo, dopo un'accurata correlazione clinico-radiologica, comprendente sempre come criterio di inclusione la presenza di alterazioni di segnale alla RM delle vertebre. In questo studio la VP ha determinato un maggior sollievo dal dolore rispetto al trattamento conservativo: la differenza nello score medio alla scala visuo-analogica dopo un mese è stata di -5.2 (IC 95% da -5.88 a -4.72) dopo VP e -2.7 (IC 95% da -3.22 a -1.98) dopo trattamento conservativo e dopo un anno di -5.7 (IC 95% da -6.22 a -4.98) dopo VP e -3.7 (IC 95% da -4.35 a -3.05) dopo trattamento conservativo; le differenze tra i due gruppi sono risultate significative (p<0,0001) dopo 1 mese e dopo 12 mesi. La conclusione di questo studio suggerisce che in un gruppo di pazienti con frattura vertebrale recente e dolore persistente la VP è efficace, con un effetto sul dolore immediato e persistente, almeno nel primo anno, e comunque superiore a quanto ottenuto con la terapia tradizionale.

Wardlaw et al (14) hanno valutato l'efficacia della CP nella riduzione del dolore derivante da fratture vertebrali acute (< 3 mesi di insorgenza) in 149 pazienti, paragonandola a quanto osservato in 151 pazienti sottoposti a trattamento tradizionale, con disegno randomizzato. La presenza di alterazione di segnale del corpo vertebrale fratturato tramite RM rappresentava, anche in questo caso, un fermo criterio d'inclusione. Il dolore vertebrale (VAS) e lo score rilevato nello Short-Form (SF)-36 - che valuta globalmente la qualità di vita - sono stati ottenuti basalmente e dopo 1, 3, 6 e 12 mesi. I risultati hanno mostrato che la procedura di CP era associata, a un mese di valutazione - *end point* primario dello studio -, ad un miglioramento medio dello SF-36 di 7.2 punti (IC 95% 5.7-8.8, da 26.0 punti basali a 33.4 ad 1 mese), mentre il trattamento conservativo era associato ad un miglioramento medio di 2.0 punti (IC 95% 0.4-3.6, da 25.5 a 27.4), con una differenza significativa tra i due gruppi di 5.2 punti (IC 95% 2.9-7.4, p<0.0001). La sintomatologia dolorosa è stata significativamente inferiore nel gruppo sottoposto alla KP a ogni tempo di valutazione, specialmente nei primi mesi. Naturalmente, la mancanza di una valutazione in cieco e una mancata standardizzazione del trattamento conservativo (tale condotta era lasciata libera nei centri partecipanti allo studio, in altre parole lasciata alla pratica abituale) limitano la portata di questi risultati.

Infine, del tutto recentemente, Blasco et al (15), hanno pubblicato i risultati di uno studio randomizzato e controllato, di 12 mesi di durata, eseguito in soggetti con frattura vertebrale di insorgenza entro 12 mesi e con segni di edema midollare alla RM, assegnati a procedura di VP (n=64) o a trattamento conservativo (n=61). Entrambi i gruppi hanno ricevuto una terapia antalgica standardizzata: calcitonina nasale e analgesici per il primo mese, successivo eventuale passaggio a oppiodi minori e maggiori, e, infine, impianto di catetere intratecale per somministrazione continua di fentanyl e bupivacaina nei casi non responsivi o intolleranti alla terapia sistemica. Entrambi i gruppi hanno mostrato un significativo miglioramento nello score del dolore, con risultati migliori (p=0.035) nel gruppo sottoposto a VP a 2 mesi di follow-up.

83



Per quanto riguarda la qualità di vita (valutata tramite questionario Qualeffo), il gruppo trattato con VP ha mostrato valori significativamente migliori a ogni tempo di valutazione, mentre il gruppo sottoposto a trattamento convenzionale ha mostrato un miglioramento significativo solo a partire dal 6 mese di follow-up. Un elemento degno di nota, ma non opportunamente evidenziato dagli Autori, è che l'impianto di catetere intratecale si è reso necessario in 3 pazienti sottoposti a VP e in 15 pazienti in trattamento conservativo (p=0.0015).



Effetti della vertebroplastica e della cifoplastica sull'incidenza di ulteriori fratture

Il consolidamento di un corpo vertebrale fratturato tramite l'iniezione di un cemento può causare un incremento delle forze meccaniche che si esercitano sui corpi vertebrali attigui, aumentando quindi il loro rischio di fratturarsi. Si è quindi supposto che possa verificarsi un incremento dell'incidenza di fratture dopo VP e CP, il che è riportato in letteratura, ma una diretta relazione casuale rimane non sufficientemente provata. Unica eccezione, nel senso di un sicuro rapporto causa-effetto, è il caso in cui la nuova frattura si verifica a seguito dello stravaso di cemento nel contesto dello spazio del disco intervertebrale (20). Vi sono studi (21-24) che riportano un'incidenza di fratture dopo VP e CP variabile dal 17% al 37% dopo 12-15 mesi. Anche se una diretta comparazione è impossibile, tale dato è molto superiore a quello osservato negli studi randomizzati controllati che hanno valutato l'efficacia antifratturativa dei due più impiegati farmaci per l'osteoporosi, l'alendronato ed il risedronato (studi condotti su una popolazione di pazienti con osteoporosi e fratture da fragilità trattate in modo conservativo): nella popolazione che ha assunto il farmaco l'incidenza cumulativa di nuove fratture vertebrali è risultata variabile dall'8% al 18.1% dopo 36 mesi. Una conferma parziale a tale ipotesi giunge da uno studio retrospettivo che ha paragonato un gruppo di pazienti che avevano subito una VP o una CP a un secondo gruppo trattato conservativamente (25). L'incidenza di nuove fratture vertebrali è stata significativamente più elevata nei soggetti trattati: dopo 90 giorni l'incidenza cumulativa è stata del 14.6% contro il 2.4% (OR, IC 95%: 6.8, 1.7-26.9), e dopo 360 giorni del 18.8% contro il 6.7% (OR, IC 95%: 2.9, 1.1-7.9). Uno studio longitudinale randomizzato, già citato (14), che ha interessato 138 soggetti sottoposti a CP e 128 controlli trattati conservativamente, ha riportato fratture vertebrali cliniche solo nel gruppo trattato chirurgicamente (21 pazienti, pari al 14%); l'incidenza di nuove fratture radiologiche dopo 12 mesi è stata superiore nel gruppo trattato con CP (33% vs 25%), ma non statisticamente significativa (25). Nello studio già citato di Blasco et al (15), sono state osservate 29 nuove fratture radiologiche in 17 dei 64 pazienti trattati con VP e 8 nei 61 pazienti trattati in modo conservativo; la VP si è associata, pertanto, a un rischio 2.78 volte più elevato di incorrere in una nuova frattura radiologica (OR 2.78; IC 95% 1.02-7.62, p=0.0462).



La grande maggioranza di queste nuove fratture si è verificata nelle vertebre adiacenti a quella trattata (82% nel gruppo trattato con VP contro il 27% nel gruppo trattato conservativamente; OR 16.0; IC 95% 1.03-835.12, p=0.01). Lo stravaso di cemento nel disco intervertebrale si è osservato più frequentemente nei pazienti con nuove fratture vertebrali (OR 7.17; IC 95% 1.69-30.42, p=0.08). Tuttavia, alcuni studi non hanno rilevato alcuna differenza tra pazienti trattati con VP e controlli, come lo studio di Klazen (9): dopo un follow-up medio di 11.4 mesi l'incidenza di nuove fratture vertebrali è stata paragonabile nei due gruppi: 18 nuove fratture in 15 dei 91 pazienti trattati con VP, e 30 nuove fratture in 21 degli 85 pazienti trattati in modo conservativo (p=0.44).

Minimizzare l'incidenza di nuove fratture è comunque una priorità nei pazienti trattati con VP o CP. Uno studio prospettico condotto da Mazzantini et al (26) ha avuto come scopo di valutare i fattori legati alla comparsa di nuove fratture vertebrali in 115 pazienti osteoporotici con fratture vertebrali da fragilità trattate con VP. Il follow-up medio è stato di 39 mesi. Complessivamente l'incidenza di nuove fratture (valutata radiologicamente a cadenza annuale) è stata del 27.8%. Chi ha subito nuove fratture aveva valori di BMD femorale basale significativamente inferiori rispetto a quanti non si fratturavano (T-score medio: -3.2±1.4 contro 1.9±1.0, rispettivamente; p=0.01) e livelli plasmatici di vitamina D significativamente più bassi sia alla valutazione basale (14±9 contro 38±20 ng/ml, p=0.001), sia dopo un anno di supplementazione farmacologica (22±12 contro 41±22 ng/ml, p<0.01). Nessuna differenza era invece identificabile per quanto riguarda la compliance alla terapia antifratturativa, in entrambi i gruppi superiore al 90%, con bisfosfonati orali. Tali risultati indicano la necessità di valutare con attenzione l'opportunità della VP in soggetti con BMD femorale marcatamente ridotta e di portare al più presto i livelli plasmatici di vitamina D sopra la soglia oggi considerata ottimale, cioé >30 ng/ml.

Note conclusive

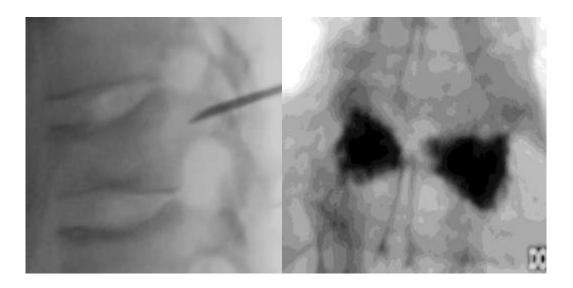
Al momento, la VP e la CP non appaiono metodiche di cui si possa raccomandare un uso estensivo; i dubbi sull'efficacia nel lungo termine sul rapporto costo/beneficio impongono che il loro impiego sia limitato ai pazienti che soffrano un dolore refrattario al trattamento medico, nel rispetto, appunto, delle linee guida oggi disponibili. Se fosse confermato che la VP e la CP provocano un aumento di fratture oltre l'atteso per la storia naturale della malattia, alcune conseguenze pratiche dovrebbero essere subito tratte. Primo, l'aumentato rischio dovrebbe essere discusso col paziente durante l'ottenimento del consenso informato (questa notazione dovrebbe a rigore essere già inclusa nell'illustrazione al paziente dei rischi e dei benefici). Secondo, potrebbe essere appropriato il trattamento preventivo delle vertebre a rischio, specialmente in casi di stravaso di cemento nel disco intervertebrale adiacente a vertebre sane.

85



Terzo, la procedura, le tecniche e il tipo di cemento dovrebbero essere rivalutati per minimizzare tale rischio, con una speciale attenzione al volume di cemento iniettato. In ogni caso, è cruciale che il paziente sia sottoposto a un'efficace terapia antifratturativa.

Figura 1, Vertebroplastica

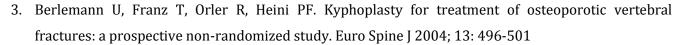


Sinistra: accesso transpeduncolare dell'ago nel corpo vertebrale lombare fratturato Destra: Il corpo vertebrale dopo riempimento con metilmetacrilato



Bibliografia

- 1. Hoffmann RT, Jacobs TF, Ertl-Wagner BB, Wallnofer A, Reiser MF, Helmberger TK. Vertebroplasty in osteoporotic vertebral compression. Radiologe 2003; 43: 729-734
- 2. Diamond TH, Bryant C, Browne L, Clark WA. Clinical outcomes after acute osteoporotic vertebral fractures: a 2-year non-randomized trial comparing percutaneous vertebroplasty with conservative therapy. Med J Aust 2006; 184: 113-117



- 4. Alvarez L, Alcaraiz M, Perz-Higueras A, *et al.* Percutaneous vertebroplasty: functional improvement in patients with osteoporotic compression fractures: Spine 2006; 31: 1113-1118
- 5. Buchbinder R, Osborne RH, Ebeling PR, et al. A randomized trial of vertebroplasty for painful osteoporotic vertebral fractures. N Engl J Med 2009; 361: 557-568
- 6. Kallmes DF, Comstock BA, Heagarty PJ, et al. A randomized trial of vertebroplasty for osteoporotic spinal fractures. N Engl J Med 2009; 361: 569-579
- 7. Diamond TH, Champion B, Clark WA. Management of acute osteoporotic vertebral fractures: a non-randomized trial comparing percutaneous vertebroplasty with conservative therapy. Am J Med 2003: 114: 257-265
- 8. Farrokhi MR, Alibai E, Maghami Z. Randomized controlled trial of percutaneous vertebroplasty versus optimal medical management for the relief of pain and disability in acute osteoporotic vertebral compression fractures. J Neurosurg Spine 2011; 14: 561-569
- 9. Klazen CA, Lohle PN, de Vries J, et al. Vertebroplasty versus conservative treatment in acute osteoporotic vertebral compression fractures (Vertos II): an open-label randomized trial. Lancet 2010; 376: 1085-1092
- 10. Rousing R, Andersen MO, Jespersen SM, Thomsen K, Lauritsen J. Percutaneous vertebroplasty compared to conservative treatment in patients with painful acute or subacute osteoporotic vertebral fractures: three-months follow-up in a clinical randomized study. Spine (Phila Pa 1976) 2009; 34: 1349-1354
- 11. Voormolen MH, Mali WP, Lohle PN, et al. Percutaneous vertebroplasty compared with optimal pain medication treatment: short-term clinical outcome of patients with subacute or chronic painful osteoporotic vertebral compression fractures. The VERTOS study. Am J Neuroradiol 2007; 28: 555-560
- 12. Wang HK, Lu K, Liang CL, et al. Comparing clinical outcomes following percutaneous vertebroplasty with conservative therapy for acute osteoporotic vertebral compression fractures. Pain Med 2012; 11: 1659-1665



- 13. Shi M-M, Cai X-Z, Lin T, Wang W. Is there really no benefit of vertebroplasty for osteoporotic vertebral fractures? A meta-analysis. Clin Orthop Related Res 2012; 470:2785-2799
- 14. Wardlaw D, Cummings SR, Van Meirhaeghe J, et al. Efficacy and safety of balloon kyphoplasty compared with non-surgical care for vertebral compression fracture (FREE): a randomised controlled trial. Lancet 2009; 373:1016–1024



- 15. Blasco J, Martinez- Ferrer A, Macho J, et al. Effect of vertebroplasty on pain relief, quality of life, and the incidence of new vertebral fractures: a 12-month randomized follow-up, controlled trial. J Bone Miner Res 2012; 27: 1159-1166
- 16. McGraw K, Cardella J, Barr JD, *et al.* Society of interventional radiology quality improvement guidelines for percutaneous vertebroplasty. J Vasc Interv Radiol 2003; 14: 827-831
- 17. Gangi A, Sabharval T, Irani FG, Buy X, Morales JP, Adam A. Quality assurance guidelines for percutaneous vertebroplasty. Cardiovasc Intervent Radiol 2006; 29: 173-178
- 18. National Institute of Clinical Excellence (NICE), 2003. Percutaneous vertebroplasty. Consultation document http://www.nice.org.uk/cms/ip/ipcat.aspx?o=56770
- 19. Huntoom EA, Schmidt CK, Sinaki M. Significantly fewer refractures after vertebroplasty in patients who engage in back-extensor-strengthening exercises. Mayo Clin Proc 2008; 83: 54-57
- 20. Lin EP, Ekholm S, Hiwatashi T, *et al.* Cement leakage into the disc increases the risk of new fracture of the adjacent vertebral body. Am J Neuroradiol 2004; 25: 175-180
- 21. Do HM, Kim BS, Marcellus ML, *et al.* Prospective analysis of clinical outcomes after cutaneous vertebroplasty for painful osteoporotic vertebral body fractures. Am J Neuroradiol 2005; 26: 1623-1628
- 22. Kobayashi K, Shomoyama K, Nakamura K, *et al.* Percutaneous vertebroplasty immediately relieves pain of osteoporotic vertebral compression fractures and prevents prolonged immobilization of patients. Eur Radiol 2005; 15: 360-367
- 23. Tanigawa N, Komemushi A, Kanja S, *et al.* Radiological follow up of new compression fractures following percutaneous vertebroplasty. Cardiovasc Intervent Radiol 2006; 29: 92-96
- 24. Voormolen MH, Lohle PN, Juttmann JR, *et al.* The risk of new osteoporotic vertebral compression fractures in the year after percutaneous vertebroplasty. J Vasc Interv Radiol 2006; 17: 71-76
- 25. Mudano AS, Bian J, Cope JU, *et al.* Vertebroplasty and kyphoplasty are associated with an increased risk of secondary vertebral compression fractures: a population-based cohort study. Osteoporos Int 2009; 20: 819-826
- 26. Mazzantini M, Carpeggiani P, d'Ascanio, *et al.* Long-term, prospective study of osteoporotic patients treated with percutaneous vertebroplasty after fragility fracture. Osteoporos Int 2011; 22: 1599-607