

GIORNALE ITALIANO di ORTOPEDIA e TRAUMATOLOGIA

Fondato da Giorgio Monticelli nel 1974



ORGANO UFFICIALE DELLA
SOCIETÀ ITALIANA DI ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA

Direttore Scientifico: F. Pipino (Monza)

Direttore Responsabile: P.A. Pacini (Pisa)

Comitato di Redazione: P. Bartolozzi (Verona), P. Cherubino (Varese), C. D'Antimo (Belluno), L. Del Sasso (Milano), C. Fabbriani (Roma), A. Ferretti (Roma), A. Gigante (Ancona), M. d'Imporzano (Milano), R. Magri (Napoli), M. Manca (Lido di Camaiore, LU), A. Masini (Roma), A. Piccioli (Roma), R. Rossi (Torino), V. Zottola (Como)

Coordinatore Comitato Scientifico: M. d'Imporzano (Milano)

Comitato Scientifico: N. Baldini (Bologna), F. Bizzarri (L'Aquila), D. Capitani (Milano), A. Castagna (Milano), G.C. Coari (La Spezia), A. Costanzo (Roma), F. Da Rin (Cortina d'Ampezzo, BL), O. Donzelli (Bologna), R. Frairia (Torino), M.I. Gusso (Firenze), F. Laurenza (Roma), S. Mapelli (Milano), R. Marsano (Milano), T. Mascitti (Seriata, BG), R. Mora (Pavia), F. Munari (Modena), G.E. Pajardi (Milano), F. Postacchini (Roma), L. Promenzio (Roma), E. Romanini (Roma), P. Rossi (Torino), F.M. Senes (Genova), U. Tarantino (Roma), P. Tranquilli Leali (Sassari), D. Vittore (Bari), G. Zinghi (Bologna), C. Zorzi (Negrar, VR)

Referenti

Editoriali: F. Pipino (Genova)

Linee Guida: A. Piccioli (Roma)

Notiziario S.I.O.T.: E. Cristofari (Roma)

Congresso S.I.O.T.: Comitato di Presidenza

Pagina sindacale: M. Saccomanno (Brindisi)

Medicina legale: G.M. Calori (Milano)

Novità legali e giuridiche: E. Macri (Roma)

Redazione: L. Andreazzi • Tel. 050 3130285 • Fax 050 3130300 • landreazzi@pacinieditore.it • giot@pacinieditore.it

Consiglio Direttivo S.I.O.T. biennio 2010-2012

Presidente: M. d'Imporzano

Vice-Presidenti: P. Cherubino, A. Masini

Consiglieri: C. D'Antimo, C. Fabbriani, A. Ferretti, A. Gigante, R. Magri, M. Manca, R. Rossi, V. Zottola

Past-President: P. Bartolozzi

Garante: L. Del Sasso

Segretario: A. Piccioli

Segretario Generale e Tesoriere: E. Cristofari

Edizione e stampa

Pacini Editore S.p.A.

Via A. Gherardesca 1 • 56121 Pisa

Tel. +39 050 313011 • Fax +39 050 3130300

info@pacinieditore.it • www.pacinimedica.it

PACINI
EDITORE
MEDICINA

WWW.GIOT.IT

VOL. XXXVIII • Fasc. 3 (S1) • GIUGNO 2012

Registrato presso il Tribunale di Roma — n. 14690 del 1972

Servizio scientifico offerto alla Classe Medica da MSD Italia srl.

Questa pubblicazione riflette i punti di vista e le esperienze degli autori e non necessariamente quelli della MSD Italia srl. Ogni farmaco menzionato deve essere usato in accordo con il relativo riassunto delle caratteristiche del prodotto fornito dalla ditta produttrice.

Rivista stampata su carta TCF (Total Chlorine Free) e verniciata idro

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni. Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, e-mail segreteria@aidro.org e sito web www.aidro.org



Finito di stampare nel mese di Luglio 2012
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A.
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300 • www.pacinimedica.it

L'OSTEOPOROSI IN ORTOPEDIA RUOLO DELL'ALENDRONATO

INTRODUZIONE

Il progressivo invecchiamento della popolazione occidentale sta determinando un aumento della prevalenza delle fratture da fragilità: si calcola che oltre il 40% delle donne americane ed europee in post-menopausa presentino una o più fratture da fragilità durante la loro vita. Il costo sociale di tali fratture è estremamente elevato: la qualità e la durata della vita sono notevolmente ridotte dopo una frattura osteoporotica, tanto che si ritiene che solo il 15% dei pazienti sia capace di tornare a camminare senza aiuto dopo una frattura di femore e il 24% muoia entro un anno dalla frattura¹. Anche i costi economici sono estremamente elevati: negli Stati Uniti il costo delle fratture osteoporotiche si aggira intorno ai 20 miliardi di dollari l'anno ed è destinato ad aumentare di circa il 50% nel 2025². Secondo recenti dati presentati all'European Congress on Osteoporosis & Osteoarthritis, tenutosi a Valencia nel marzo 2011, in Italia la spesa annua per le fratture da fragilità è pari a circa 6,7 miliardi di euro ed è la seconda in Europa dopo quella registrata in Germania.

Sono passati ormai oltre 15 anni dall'introduzione in commercio dell'alendronato (negli Stati Uniti, l'approvazione dell'FDA è del 1995), che per molti versi ha rappresentato un evento cruciale nella storia della terapia dell'osteoporosi. A questo punto è possibile fare un bilancio delle conoscenze che sono state accumulate in questi anni sull'efficacia clinica di questo farmaco, che tra l'altro rappresenta il bisfosfonato che dispone della maggiore mole di studi a supporto, anche di lunga durata, tanto da rappresentare il gold standard con cui si devono confrontare le nuove molecole che vengono sviluppate per il trattamento dell'osteoporosi.

In questo articolo sono riassunti i principali dati riguardanti l'efficacia anti-fratturativa a breve e a lungo termine, gli studi che hanno indagato le modificazioni strutturali dell'osso a seguito della terapia e, più recenti, i dati a supporto dell'uso del farmaco per migliorare la tenuta dei mezzi di sintesi utilizzati negli interventi chirurgici sull'osso osteoporotico.

EPIDEMIOLOGIA

I dati sulla incidenza delle fratture osteoporotiche in Italia derivano da uno studio effettuato del Gruppo di Studio di Epidemiologia della Società Italiana di Ortopedia e Medicina (ORTO-MED)^{3,4}. L'analisi dei dati derivanti dalle dimissioni ospedaliere ha dimostrato che nel 2008 si sono verificate in Italia oltre 90.000 fratture di femore, con un aumento pari al 18,1% nel periodo compreso tra il 2002 e il 2008. Circa il 60% di queste fratture si sono verificate in donne di età superiore ai 75 anni. L'incidenza complessiva delle fratture femorali per 100.000 abitanti era pari a 283,5, con notevoli differenze per età e

U. TARANTINO, I. CEROCCHI*

U.O.C. Ortopedia e Traumatologia B,
Dipartimento di Chirurgia, Policlinico Tor Vergata, Roma;
* Università di Roma Tor Vergata - Dottorato di Ricerca
in Malattie dell'Apparato Locomotore

Indirizzo per la corrispondenza:

Umberto Tarantino
U.O.C. Ortopedia e Traumatologia B,
Dipartimento di Chirurgia, Policlinico Tor Vergata
viale Oxford 81, 00133 Roma
E-mail: umberto.tarantino@uniroma2.it

sesso. Per quanto riguarda le fratture vertebrali, si stima che nel 2008 si siano verificati oltre 61.000 casi, con un aumento di incidenza tra il 2002 e il 2008 del 6,3% e un'incidenza di 189 fratture per 100.000 abitanti, un valore che si raddoppia tra i 75 e i 95 anni di età. Le fratture che interessano le altre sedi sono meno frequenti: si stimano oltre 57.000 fratture omerali e 94.000 fratture di avambraccio e polso, con un'incidenza per 100.000 abitanti rispettivamente di 178 casi (che diventano oltre 600 nelle donne di età compresa tra 75 e 95 anni) e di 298 casi (con un'incidenza maggiore nelle donne con oltre 55 anni). Complessivamente, questi dati mostrano un progressivo aumento dell'incidenza delle fratture da fragilità in Italia negli ultimi anni, suggerendo la necessità di intraprendere opportune strategie di prevenzione per contenere i costi sociali ed economici di tale patologia.

ASPETTI FARMACOECONOMICI

Il peso economico delle fratture osteoporotiche è stato analizzato in diversi lavori, che derivano prevalentemente dall'analisi della realtà anglosassone^{5,6}, anche se non mancano i dati relativi ad alcuni paesi europei. Un recente articolo di Piscitelli et al.⁷ ha analizzato i costi sostenuti dal sistema sanitario italiano per il trattamento delle fratture di femore. Il costo di una terapia con bisfosfonati per un anno, comprensivo della supplementazione con calcio e vitamina D, ammonta a circa 500 euro per paziente. Complessivamente, si può stimare che il costo complessivo della terapia farmacologica per la prevenzione secondaria delle fratture femorali nel 2005 sia stato pari a quasi 3.300.000 euro, in progressivo aumento (pari a circa il 28%) nel periodo compreso tra il 2000 e il 2005. L'aumento

dei costi è in realtà dovuto soltanto all'incremento dell'incidenza delle fratture femorali. Tali dati si basano su precedenti studi, che dimostrano che soltanto il 13,1% dei pazienti con fratture femorali riceve un adeguato trattamento farmacologico e che solo il 40% dei pazienti continua la terapia per almeno un anno ⁷. In questo senso, si può stimare che circa il 60% dei costi possa essere considerato inefficace dal punto di vista terapeutico. I costi diretti dovuti alla ospedalizzazione e quelli relativi alla terapia riabilitativa sono molto superiori al costo del trattamento farmacologico e possono essere stimati, per l'anno 2005, in circa 467.500.000 e 531.986.400 euro, rispettivamente. In sostanza, il costo sostenuto dal sistema sanitario nazionale per la terapia farmacologica antifratturativa costituisce per solo lo 0,3% dei costi complessivi sostenuti per i pazienti con frattura di femore. Anche ipotizzando, come sarebbe auspicabile, che tutti i pazienti ricoverati in Italia per frattura di femore siano sottoposti a trattamento antifratturativo per almeno un anno, il costo del trattamento farmacologico ammonterebbe solo al 3,5% dei costi totali sostenuti dal sistema sanitario per tale patologia. Lo studio evidenzia la necessità di migliorare le strategie di prevenzione secondaria, aumentando il numero dei pazienti ricoverati per frattura di femore che vengono sottoposti a trattamento farmacologico e migliorando l'aderenza al trattamento stesso da parte dei pazienti.

EFFICACIA ANTIFRATTURATIVA

Esistono numerosi studi clinici controllati che hanno dimostrato l'efficacia antifratturativa dell'alendronato ⁸⁻¹¹.

Uno degli studi principali è costituito dal *Fracture Intervention Trial* ¹¹. In questo studio multicentrico randomizzato controllato con placebo sono state arruolate 3658 donne di 55-80 anni, in menopausa da almeno 2 anni e affette da osteoporosi:

1631 con una diagnosi di osteoporosi basata sulla definizione della WHO (T score $-2,5$ o inferiore, rilevato a livello del collo femorale) e 2027 con fratture vertebrali. Le donne sono state trattate con placebo o con una dose giornaliera iniziale di 5 mg di alendronato per 2 anni; tale dose è stata aumentata a 10 mg/die alla seconda visita annuale, a causa del fatto che altri trial avevano suggerito la maggiore efficacia del dosaggio di 10 mg, con una tollerabilità equivalente. Le donne con una frattura vertebrale esistente sono state trattate per 3 anni, le altre per 4 anni. Le donne che basalmente avevano un apporto dietetico basale di calcio inferiore a 1 g/die sono state trattate anche con una dose giornaliera di 500 mg di calcio elementare (sotto forma di sale carbonato) e 250 IU di vitamina D.

Il rischio relativo di frattura era ridotto dal trattamento con alendronato in maniera simile nelle pazienti con o senza fratture vertebrali basali. Combinando insieme i due gruppi di pazienti, rispetto al gruppo trattato con placebo le pazienti sottoposte a terapia con alendronato avevano un ridotto rischio di sviluppare fratture vertebrali radiologiche (RR 0,52, IC 95% 0,42-0,66, $p < 0,001$), vertebrali cliniche (RR 0,55, IC 95% 0,36-0,82, $p = 0,003$), femorali (RR 0,47, IC 95% 0,26-0,79, $p = 0,005$) e qualsiasi frattura clinica (RR 0,70, IC 95% 0,59-0,82, $p < 0,001$). La riduzione del rischio di frattura clinicamente evidente era statisticamente significativa già a partire da 12 mesi dopo l'inizio del trattamento (Fig. 1).

Questi dati dimostrano che l'alendronato è in grado di ridurre il rischio di frattura, sia in donne che già presentano che in quelle che non hanno mai avuto una frattura vertebrale; la riduzione del rischio è già evidente precocemente nel corso del trattamento.

Non vi sono studi clinici controllati che abbiano confrontato direttamente l'efficacia antifratturativa dell'alendronato rispet-

FIGURA 1.
Dimostrata efficacia antifratturativa (da Black et al., 2000 ¹¹, mod.).

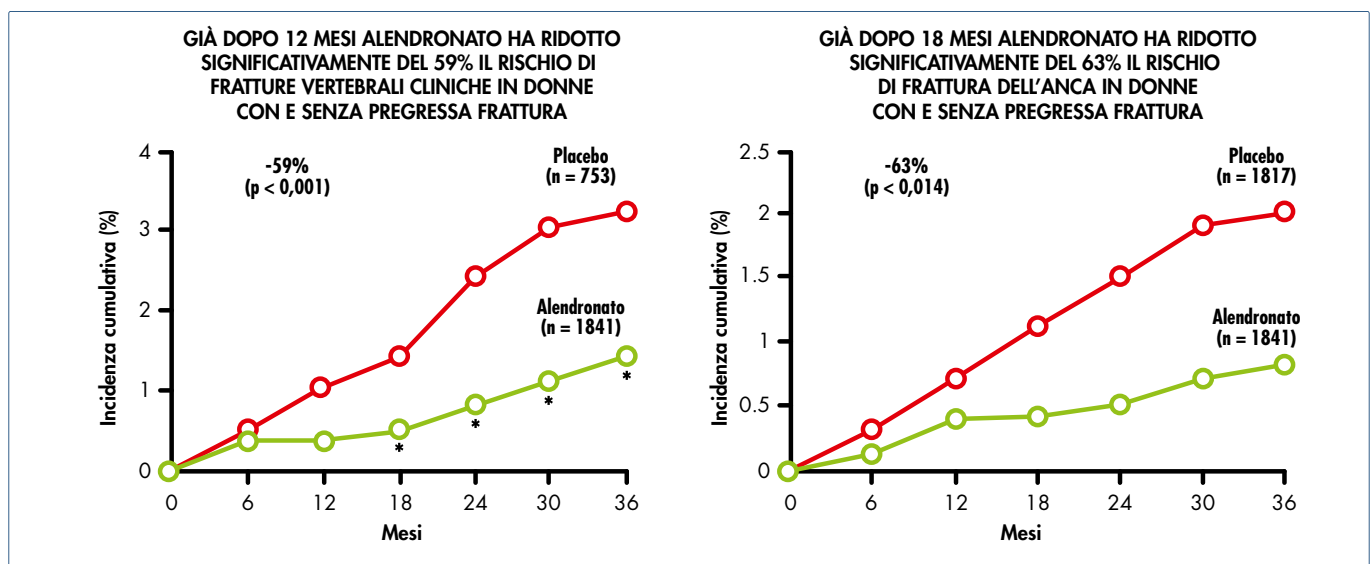
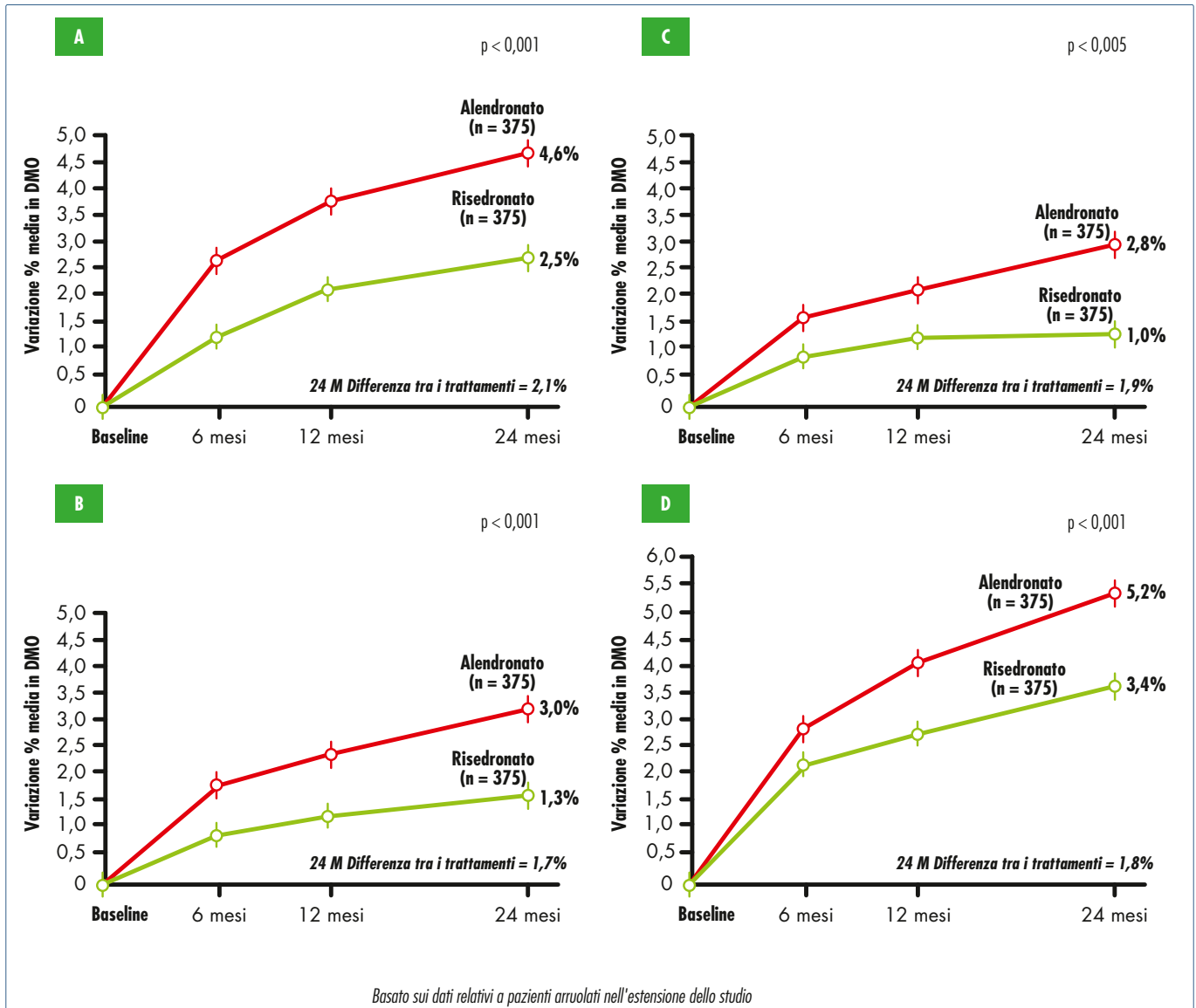


FIGURA 2.

Variazione percentuale media da baseline. Variazione percentuale media da baseline a 24 mesi \pm SE. A) Trocantere DMO; B) Anca totale DMO; C) Collo femorale DMO; D) Colonna lombare DMO (da Bonnick et al., 2006¹², mod.).



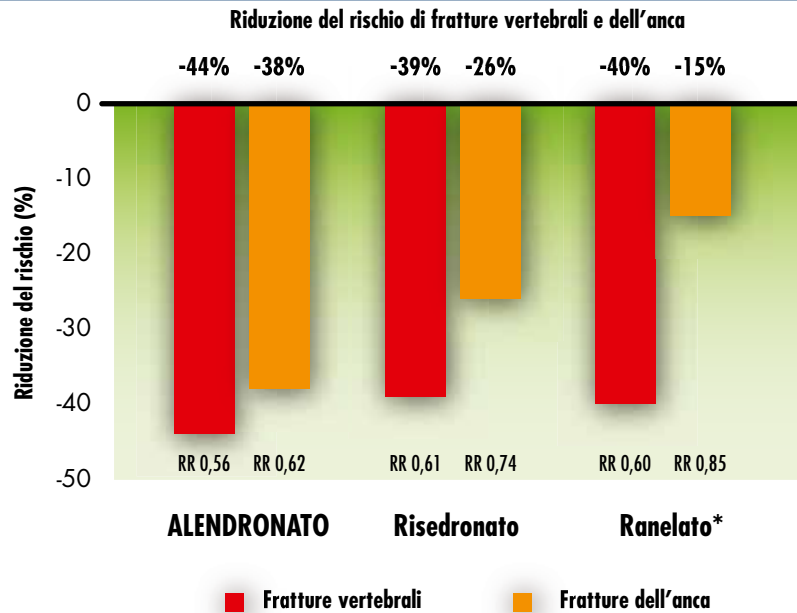
to agli altri bisfosfonati, se non utilizzando marcatori surrogati di efficacia. In uno studio di estensione a 2 anni del *Fosamax Actonel Trial*, condotto su oltre 1800 pazienti con osteoporosi postmenopausale, la terapia con alendronato (alla dose settimanale di 70 mg) si è dimostrata più efficace di quella con risedronato (alla dose settimanale di 35 mg) nel determinare un aumento della densità minerale ossea in tutti i segmenti esaminati ($p < 0,001$) (Fig. 2)¹², oltre che nel ridurre i livelli dei marcatori biochimici di turnover osseo, in assenza di differenze nella tollerabilità del farmaco.

Esistono anche numerose meta-analisi che hanno confermato l'efficacia anti-fratturativa dell'alendronato, sia a livello verte-

brale, che delle sedi non vertebrali e del femore^{13,14}. Una Cochrane Review di 11 trial¹⁵, che comprendevano oltre 12.000 pazienti trattati con alendronato alla dose di 10 mg al giorno, ha dimostrato una significativa riduzione del rischio di fratture vertebrali, pari al 45% (RR: 0,55; IC 95%: 0,45-0,67), sia in prevenzione primaria che secondaria. La riduzione del rischio delle fratture non vertebrali, pur non raggiungendo la significatività statistica in prevenzione primaria, era significativa in prevenzione secondaria (RR: 0,77; IC 95%: 0,64-0,92), compresa una riduzione del rischio del 53% per le fratture femorali (RR: 0,47; IC 95%: 0,26-0,85) e del 50% per le fratture del polso (RR: 0,50; IC 95%: 0,34-0,73).

FIGURA 3.

Maggiore riduzione del rischio di fratture vertebrali e dell'anca vs. risedronato e ranelato. Le Linee Guida NICE (da National Institute for Health and Clinical Excellence, 2008¹⁶, mod.).



RR = rischio relativo

* Da un'analisi post hoc su un sottogruppo di donne di età ≥ 74 anni con un T-score di $-2,4$ DS, è risultata una riduzione del rischio per le fratture dell'anca di 0,64 (IC al 95% da 0,412 a 0,997, un RCT, n = 1977).

Secondo i dati del *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), contenuti nelle "Technology appraisals" n. 160 (per la prevenzione primaria) e n. 161 (per la prevenzione secondaria), ambedue dell'ottobre 2008 e riviste nel gennaio 2011, sulla base dei dati della letteratura disponibili (Fig. 3)¹⁶ l'alendronato dovrebbe essere raccomandato come l'opzione terapeutica di prima scelta, sia nella prevenzione primaria che in quella secondaria delle fratture da osteoporosi nelle donne in post-menopausa. I trattamenti alternativi con altri farmaci possono essere presi in considerazione solo nelle donne che hanno controindicazioni all'assunzione dell'alendronato o sono intolleranti al farmaco.

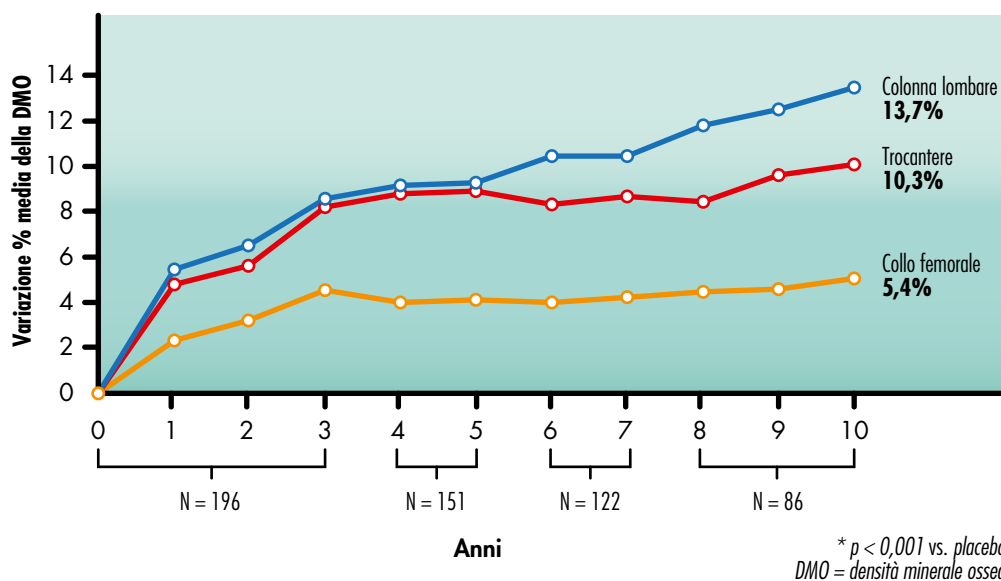
Una valutazione dell'andamento temporale dell'efficacia clinica dell'alendronato è stata effettuata in uno studio multicentrico randomizzato in doppio cieco, condotto dall'*Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group*¹⁷. Nella fase iniziale di 3 anni, è stato confrontato l'effetto dell'alendronato rispetto al placebo; successivamente, le donne che erano state trattate con alendronato hanno continuato la terapia alla dose giornaliera di 5 o 10 mg per altri 7 anni; un sottogruppo di pazienti è stato trattato con alendronato alla dose di 20 mg/die per i primi 2 anni, alla dose di 5 mg/die per i successivi 3 anni e con placebo per i successivi ulteriori 5 anni. I risultati dello studio hanno evidenziato che le donne trattate con alendronato

alla dose giornaliera di 10 mg per 10 anni hanno presentato un aumento della densità minerale ossea del 13,7% a livello della colonna lombare, del 10,3% a livello del trocantere e del 5,4% a livello del collo femorale (Fig. 4). Le pazienti trattate con una dose giornaliera di 5 mg hanno avuto risultati inferiori. La sospensione dell'alendronato ha determinato una graduale perdita dell'effetto sulla densità ossea e sui marcatori biochimici di rimodellamento osseo. I risultati di questo studio dimostrano che l'efficacia terapeutica dell'alendronato si è mantenuta nel corso di 10 anni di trattamento e che il farmaco è risultato ben tollerato anche per un periodo così prolungato di terapia.

I risultati degli studi a lungo termine suggeriscono che il trattamento con alendronato dovrebbe essere protratto nei pazienti a rischio maggiore, in particolare in quelli a rischio elevato, in cui andrebbe assolutamente prolungato per almeno 10 anni consecutivi¹⁸.

QUALITÀ DELL'OSSO

Una delle modificazioni strutturali dell'osso osteoporotico, oltre alla riduzione della massa complessiva, è costituita da un'alterazione della microarchitettura dell'osso trabecolare; a questo proposito, è opportuno ricordare che si ritiene che il numero e lo spessore delle trabecole, che sono correlati con

FIGURA 4.Miglioramento mantenuto nel tempo della DMO* (da Bone et al., 2004¹⁷, mod.).

il volume dell'osso, costituiscano fattori importanti nel determinare la resistenza dell'osso ai traumi e quindi il rischio di frattura. In uno studio¹⁹ che ha utilizzato l'istomorfometria bidimensionale e la micro-CT nel valutare le modificazioni della microarchitettura trabecolare in corso di trattamento con alendronato per 3 anni su 88 campioni di osso, è stato dimostrato che la terapia è in grado di determinare, a livello dell'ileo, un significativo aumento del volume osseo (frazione del volume osseo: con istomorfometria $17,1 \pm 5,5\%$ rispetto a $13,4 \pm 5,5\%$, $p = 0,0043$; con micro-CT $19,4 \pm 6,2\%$ rispetto a $16,2 \pm 6,3\%$, $p = 0,0412$) e del numero ($1,46 \pm 0,32$ rispetto a $1,31 \pm 0,33$ per mm; $p = 0,0346$) e dello spessore ($127 \pm 29 \mu\text{m}$ rispetto a $109 \pm 28 \mu\text{m}$; $p = 0,0090$) delle trabecole rispetto al placebo (Fig. 5).

In uno studio più recente²⁰, che utilizza dati provenienti dall'estensione a 10 anni del Fracture Intervention Trial, la biopsia ossea transiliaca integrata dalla "quantitative back-scattered electron imaging" (qBEI) e dalla "scanning small-angle X-ray scattering" (sSAXS) è stata utilizzata per determinare la distribuzione della densità di mineralizzazione ossea. Tutte le metodiche di studio hanno dimostrato che il trattamento con alendronato per 5 anni seguito da 5 anni di placebo produceva risultati simili (per contenuto di calcio medio e di picco, eterogeneità della mineralizzazione, percentuale di aree ossee scarsamente mineralizzate e altamente mineralizzate) a quelli ottenuti con il trattamento con alendronato per un periodo di 10 anni. Inoltre, ambedue i tipi di trattamento determinavano, in pazienti con osteoporosi postmenopausale, il raggiungimento di parametri di mineralizzazione ossea non significativa-

mente differenti rispetto a quelli osservati in una popolazione sana. I risultati di questo studio sono a supporto della raccomandazione che il trattamento con alendronato debba essere mantenuto per almeno 5 anni; ad ogni modo, la prosecuzione del trattamento per periodi più prolungati, fino a 10 anni, non è associata ad effetti negativi sulla mineralizzazione della matrice ossea.

TENUTA DEI MEZZI DI SINTESI

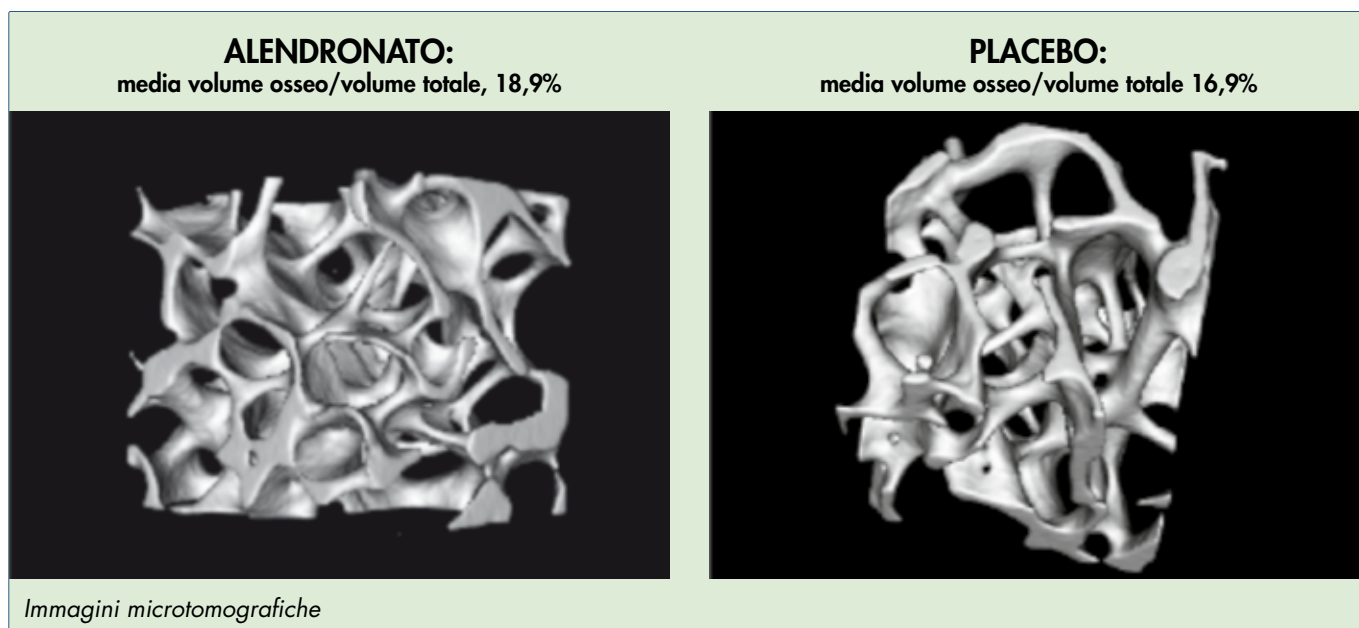
Diversi studi hanno dimostrato l'efficacia dei bisfosfonati nel migliorare la tenuta dei mezzi di sintesi nell'osso osteoporotico. In uno lavoro di Moroni et al.²¹, il trattamento post-operatorio per 3 mesi con alendronato ha migliorato in maniera significativa la fissazione di perni nell'osso spongioso in donne affette da osteoporosi postmenopausale, suggerendo l'opportunità di sottoporre tali pazienti a terapia con alendronato nel trattamento delle fratture pertrocanteriche per migliorare la fissazione delle viti nella testa femorale (Fig. 6). È comunque necessario precisare che alendronato non è indicato nel trattamento delle fratture pertrocanteriche per migliorare la tenuta dei mezzi di sintesi.

In un altro studio²², effettuato su ratti ovariectomizzati, il trattamento con alendronato e vitamina D per 12 settimane aumentava la densità minerale dell'osso spongioso e migliorava la fissazione di impianti protesici nell'artroplastica dell'anca (Fig. 7, 8).

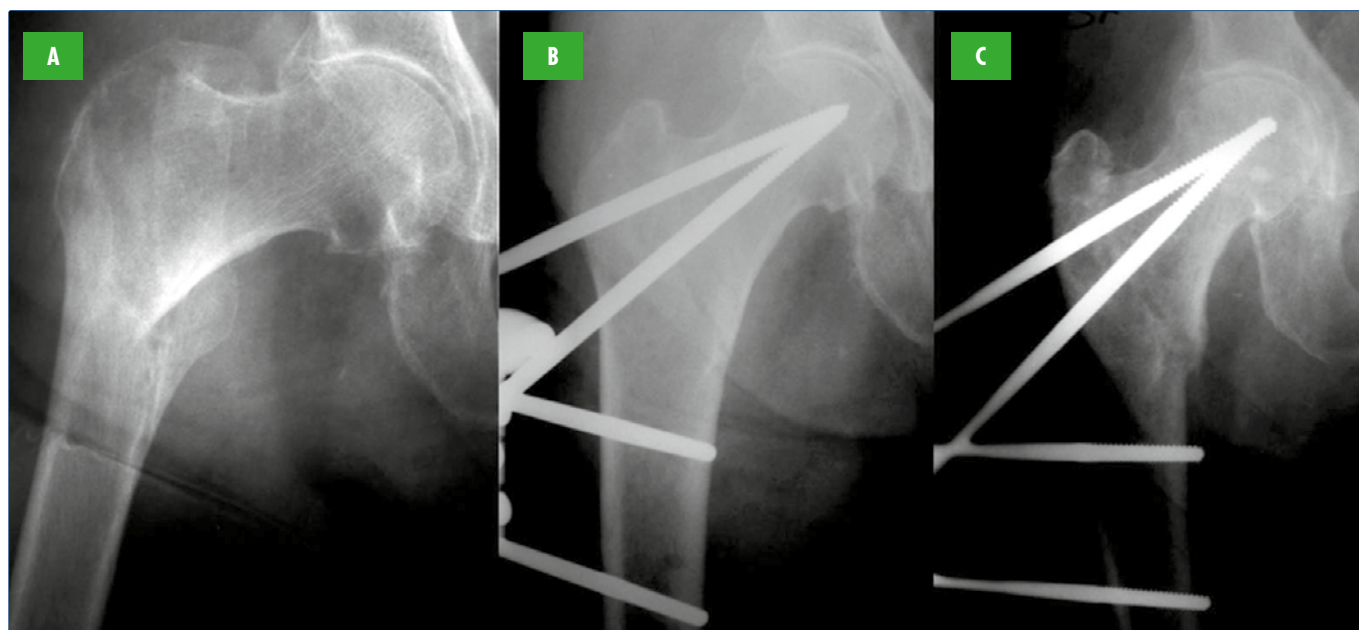
Uno studio di Arabmotlagh et al.²³ ha valutato l'effetto a distanza di 6 anni della somministrazione di alendronato alla

FIGURA 5.

Mantenimento della microarchitettura trabecolare dopo 3 anni di trattamento (da Recker et al., 2005¹⁹, mod.).

**FIGURA 6.**

Alendronato ha raddoppiato la presa dei pin nell'osso trabecolare (da Moroni et al., 2007²¹, mod.).



Una frattura pertrocanterica in una donna di 89 anni che è stata trattata con fissazione esterna. A. Radiografia preoperatoria. B. Radiografia effettuata immediatamente dopo l'intervento. C. Radiografia effettuata tre mesi dopo la rimozione della fissazione.

FIGURA 7.

Con Alendronato + Vitamina D si è verificato un miglioramento della qualità dell'osso trabecolare dopo impianto di artroprotesi (da Nakamura et al., 2008²², mod.).



FIGURA 8.

Densità minerale dell'osso spongioso (da Nakamura et al., 2008²², mod.).

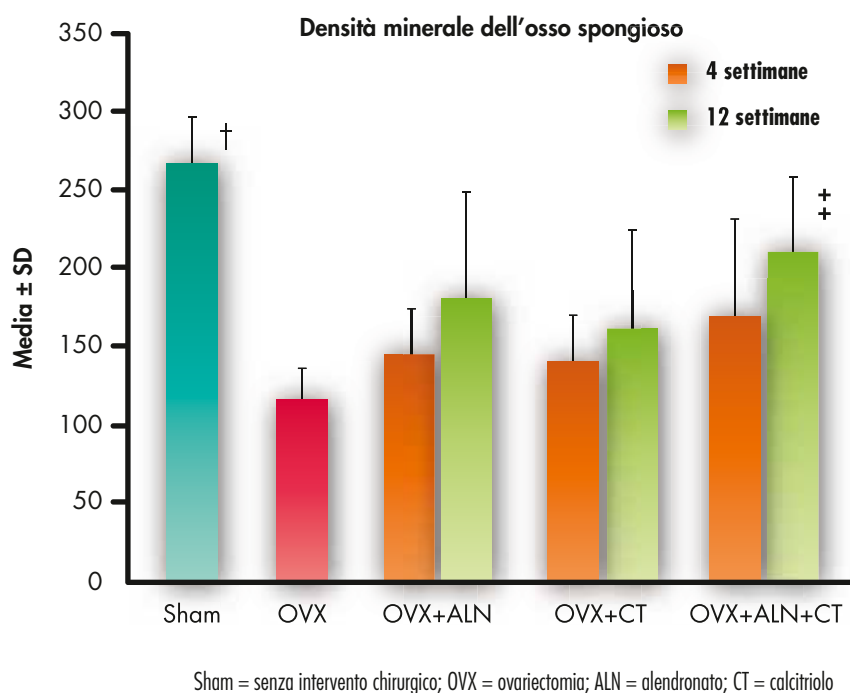


TABELLA I.

L'efficacia di alendronato nel ridurre significativamente il riassorbimento periprotetico si è mantenuta per un periodo di 6 anni dopo l'intervento di artroprotesi.

		ROI 6	ROI 7
Gruppo di controllo	1 anno (± SD; p)	-7,2 (± 9,4; p = 0,04)	-28,6 (± 13,4; p < 0,01)
	6 anni (± SD; p)	-8,7 (± 11,8; p = 0,01)	-31,5 (± 14,5; p < 0,01)
	p	0,4	0,3
Alendronato 10 mg/10 settimane	1 anno (± SD; p)	-2,6 (± 8,8; p = 0,6)	-22,8 (± 9,4; p < 0,01)
	6 anni (± SD; p)	-2,2 (± 13,3; p = 0,6)	-22,6 (± 10,9; p < 0,01)
	p	0,8	0,4
	p	0,05	0,02
Alendronato 20 mg/5 settimane (dosaggio non indicato nel Riassunto Caratteristiche del Prodotto)	1 anno (± SD; p)	-4,3 (± 14,2; p = 0,02)	-20,9 (± 13,6; p = 0,01)
	6 anni (± SD; p)	-1,5 (± 11,9; p = 0,6)	-21,6 (± 12,9; p = 0,01)
	p	0,04	0,3
	p	0,04	0,03

ROI = regione di interesse

dose di 10 mg per 10 settimane o di 20 mg per 5 settimane (dosaggio non indicato nel Riassunto Caratteristiche del Prodotto) dopo un intervento di artroplastica dell'anca, al fine di ridurre la normale perdita di massa ossea nelle porzioni prossimali del femore. I risultati dimostrano che gli effetti di prevenzione della demineralizzazione ossea ottenuti con ambedue gli schemi di trattamento (in particolare alla dose di 20 mg) dopo 12 mesi venivano mantenuti anche a distanza di 6 anni (Tab. I).

Un recente studio clinico osservazionale²⁴ su quasi 42.000 pazienti sottoposti ad artroplastica dell'anca o del ginocchio, di cui oltre 1900 erano in trattamento con bisfosfonati da almeno 6 mesi prima dell'intervento di revisione protesica, ha rilevato un forte effetto protettivo dell'uso dei bisfosfonati sulla sopravvivenza protesica, con una probabilità di essere sottoposto a un intervento di revisione della protesi pari al 54% rispetto ai pazienti non trattati e un tempo medio di durata della protesi all'incirca doppio (Fig. 9). Gli autori avanzano l'ipotesi che tale risultato possa essere ascrivibile a un effetto protettivo dei bisfosfonati sulla risposta infiammatoria cronica che accelera la perdita di osso nella regione periprotetica.

I risultati di questi studi sembrano suggerire l'importanza, anche da parte dell'ortopedico, di individuare e trattare adeguatamente per l'osteoporosi i pazienti che si presentano con fratture da fragilità^{25,26}.

RIDUZIONE DELLA MORTALITÀ

Un recente studio clinico²⁷ ha randomizzato 220 pazienti sottoposti a intervento chirurgico per frattura di femore a un trattamento consueto (prevenzione delle cadute e supplementazione di calcio e vitamina D) o a un trattamento basato sulla valutazione della densità minerale ossea; tra questi ultimi, 101 sono stati sottoposti a trattamento con bisfosfonati, per lo più con alendronato (68%). I pazienti trattati con bisfosfonati presentavano una riduzione della mortalità dell'8% per ogni mese di uso del farmaco (p = 0,001) e di circa il 60% per ogni anno di trattamento (Fig. 10).

CONCLUSIONI

Complessivamente, questi e altri studi simili dimostrano che la terapia anche per brevi periodi (3 mesi) con alendronato consente di aumentare la densità dell'osso spongioso della testa del femore e di ridurre la demineralizzazione periprotetica, favorendo la tenuta dei mezzi di sintesi e consentendo quindi di ottenere migliori risultati nei trattamenti di chirurgia ortopedica dell'anca nei pazienti in cui è indicato²¹. È possibile che l'uso dei bisfosfonati possa non solo prolungare la sopravvivenza delle protesi di anca e ginocchio, ma possa addirittura ridurre la mortalità dei pazienti con frattura di femore. Ulteriori studi sono necessari per confermare questa ipotesi e chiarire i meccanismi fisiopatologici sottostanti.

FIGURA 9.

Stime del modello Kaplan-Meier e Weibull per la revisione degli eventi dopo artroplastica primaria totale di anca, ginocchio e articolazione (da Prieto-Alhambra et al., 2011²⁴, mod.).

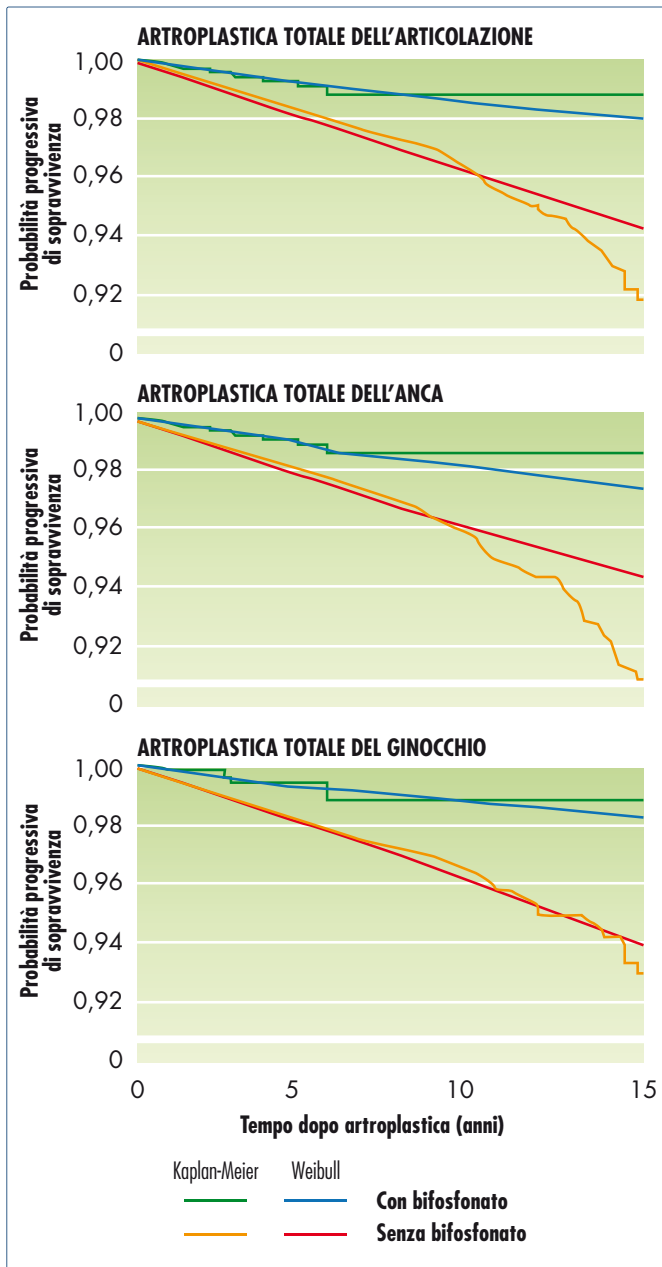
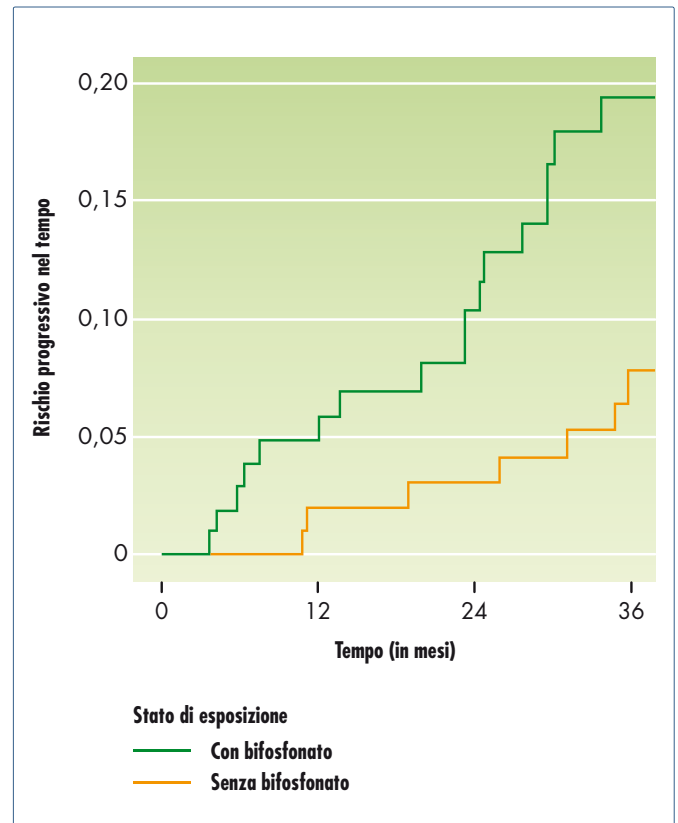


FIGURA 10.

Il trattamento con bisfosfonati orali è associato a una riduzione del 63% della mortalità (da Beaupre et al., 2011²⁷, mod.).



Bibliografia

- ¹ Reginster JY, Burlet N. Osteoporosis: a still increasing prevalence. *Bone* 2006;38(Suppl. 1):54-9.
- ² Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, et al. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005-2025. *J Bone Miner Res* 2007;22:465-75.
- ³ Piscitelli P, Brandi ML, Chitano G, et al. Epidemiology of fragility fractures in Italy. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2011;8:29-34.
- ⁴ Piscitelli P, Tarantino U, Chitano G, et al. Updated incidence rates of fragility fractures in Italy: extension study 2002-2008. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2011;8:54-61.
- ⁵ Dolan P, Torgerson DJ. The cost of treating osteoporotic fractures in the United Kingdom female population. *Osteoporos Int* 1998;8:611-7.
- ⁶ Pike C, Birnbaum HG, Schiller M, et al. Direct and indirect costs of non-vertebral fracture patients with osteoporosis in the US. *Pharmacoeconomics* 2010;28:395-409.
- ⁷ Piscitelli P, Chitano G, Greco M, et al. Pharmaco-economic issues in the treatment of severe osteoporosis. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2010;7:61-4.
- ⁸ Liberman UA, Weiss SR, Bröll J, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1437-43.
- ⁹ Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998;280:2077-82.
- ¹⁰ Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA, et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. Fosamax International Trial Study Group. *Osteoporos Int* 1999;9:461-8.
- ¹¹ Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4118-24.
- ¹² Bonnick S, Saag KG, Kiel DP, et al. Comparison of weekly treatment of postmenopausal osteoporosis with alendronate versus risedronate over two years. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;92:2631-7.
- ¹³ Cranney A, Wells G, Willan A, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. II. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002;23:508-16.
- ¹⁴ Papapoulos SE, Quandt SA, Liberman UA, et al. Meta-analysis of the efficacy of alendronate for the prevention of hip fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2005;16:468-74.
- ¹⁵ Wells GA, Cranney A, Peterson J, et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD001155.
- ¹⁶ National Institute for Health and Clinical Excellence. Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and strontium ranelate for the primary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women (amended). Issue date: October 2008 (amended January 2010 and January 2011).
- ¹⁷ Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350:1189-99.
- ¹⁸ Watts NB, Diab DL. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1555-65.
- ¹⁹ Recker R, Masarachia P, Santora A, et al. Trabecular bone microarchitecture after alendronate treatment of osteoporotic women. *Curr Med Res Opin* 2005;21:185-94.
- ²⁰ Roschger P, Lombardi A, Misof BM, et al. Mineralization density distribution of postmenopausal osteoporotic bone is restored to normal after long-term alendronate treatment: qBEL and sSAXS data from the Fracture Intervention Trial long-term extension (FLEX). *J Bone Miner Res* 2010;25:48-55.
- ²¹ Moroni A, Faldini C, Hoang-Kim A, et al. Alendronate improves screw fixation in osteoporotic bone. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89:96-101.
- ²² Nakamura Y, Hayashi K, Abu-Ali S, et al. Effect of preoperative combined treatment with alendronate and calcitriol on fixation of hydroxyapatite-coated implants in ovariectomized rats. *J Bone Joint Surg Am* 2008;90:824-32.
- ²³ Arabmollah M, Pilz M, Warzecha J, et al. Changes of femoral peri-prosthetic bone mineral density 6 years after treatment with alendronate following total hip arthroplasty. *J Orthop Res* 2009;27:183-8.
- ²⁴ Prieto-Alhambra D, Javaid MK, Judge A, et al. Association between bisphosphonate use and implant survival after primary total arthroplasty of the knee or hip: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2011;343:d7222.
- ²⁵ Dreinhöfer KE, Anderson M, Féron JM, et al. Multinational survey of osteoporotic fracture management. *Osteoporos Int* 2005;16(Suppl 2):S44-53.
- ²⁶ Tarantino U, Cerocchi I, Scialdoni A, et al. Bone healing and osteoporosis. *Aging Clin Exp Res* 2011;23(2 Suppl):62-4.
- ²⁷ Beaupre LA, Morrish DW, Hanley DA, et al. Oral bisphosphonates are associated with reduced mortality after hip fracture. *Osteoporos Int* 2011;22:983-91.