

Facilitazione all'osteointegrazione di mezzi di sintesi con ormone paratiroideo (PTH) nell'osso osteoporotico

Enhanced osteointegration of osteosynthesis and human parathyroid hormone in osteoporotic bone

C. Angrisani
A. Del Prete
E. Tagliatela
S. Del Prete

RIASSUNTO

Gli autori hanno sperimentato l'uso della forma ricombinante 1-84 dell'Ormone Paratiroideo (Preotact), adottato *off label*, per verificare se stimolasse la osteointegrazione di mezzi di sintesi in pazienti con osteoporosi severa e con problemi di difficile evoluzione della calcificazione ossea a seguito di patologie associate come diabete, cardiopatie, malattie neurologiche, respiratorie, che oltre ad aumentare il rischio anestesiológico rendono difficile la integrazione dei mezzi di sintesi. Sulla base delle evidenze sperimentali esistenti nella letteratura mondiale è stato somministrato l'ormone paratiroideo (PTH) nella dose 100 microgrammi/die per via sottocutanea a sette pazienti arruolati tra quelli che mostravano evidenti elevati fattori di rischio per fragilità ossea, osteoporosi severa e con associate condizioni cliniche difficili. La somministrazione è stata effettuata per un periodo variabile tra 6 mesi a 18 mesi e grazie a controlli clinico-radiografici, scintigrafici, mineralometrici di BMD si è potuto assistere alla evoluzione favorevole del callo osseo e alla buona osteointegrazione degli impianti ortopedici usati per la osteosintesi in questi casi. Ciò autorizza pensare che l'ormone PTH, oltre alle indicazioni per cui viene già usato nella terapia dell'osteoporosi severa, potrebbe giocare anche un ruolo interessante di stimolo della osteointegrazione dei mezzi di sintesi in ortopedia e traumatologia.

Parola chiave: osteoporosi, osteointegrazione

SUMMARY

The authors refer of a particular use of full-length Parathyroid hormone (PTH) 1-84 which is a recombinant version of human PTH in the treatment of patients with osteoporosis and with problems in evolution of healing bone after a surgical act. This hormone PTH (1-84) is administrated 100 micrograms once-daily subcutaneous for the treatment of patients affected with osteoporosis and associated cardiologic or neurological or respiratory or metabolic diseases as diabete, in which the evolution of the healing bone and osteointegration of osteosynthesis is difficult. This hormonal therapy stimulates new bone formation and increases bone mass and it seems leading to a satisfactory osteointegration of orthopaedic synthesis in the seven cases showed by authors.

Key words: osteoporosis, osteointegration

U.O. Ortopedia e Traumatologia
Azienda A.O.R.N. Ospedale
civile "S. Sebastiano" Caserta

Indirizzo per la corrispondenza:
Carmine Angrisani, via Pareti,
32, 84015 Nocera Superiore
(SA). Tel. 333-3123981
E-mail:
carmine_angrisani@virgilio.it

*Ricevuto il 29 novembre 2009
Accettato il 24 marzo 2010*

INTRODUZIONE

L'osteoporosi rappresenta una delle cause più importanti di disabilità e mortalità tra gli anziani, in relazione soprattutto alla incidenza di fratture per traumi minori.

Il tessuto osseo di un paziente osteoporotico è essenzialmente demineralizzato soprattutto nel compartimento spongioso; accade che il processo osteoclastico è attivo ma la attività osteoblastica langue. Questo comporta un declino nell'abilità di riparare fratture con l'aumentare dell'età che influenza le scelte del chirurgo ortopedico riguardo ai mezzi di sintesi. L'osso cede laddove viene tentata la fissazione della frattura con mezzo di sintesi, perché c'è scarsa attività biologica e incapacità a permettere l'avvio di una buona integrazione all'interfaccia osso-impianto di sintesi, così che si assiste frequentemente al fallimento dell'impianto^{1,2}. Ogni giorno però il chirurgo ortopedico si confronta con la risoluzione dei problemi che un tale osso porta sul tavolo operatorio. Di fronte ad un osso fratturato osteoporotico egli dovrà pianificare e realizzare un intervento chirurgico di osteosintesi per ridare la possibilità al paziente di tornare alle sue occupazioni al più presto, prevenire il decadimento delle funzioni organiche e scongiurare complicanze di una frattura di femore o vertebrale che potrebbero portare a exitus il paziente. Bisogna scegliere il mezzo di sintesi più idoneo e capace di far presa in maniera soddisfacente nell'osso osteoporotico diverso dall'osso del giovane adulto, bisogna che si realizzi cioè una buona osteointegrazione del mezzo di sintesi nell'osso porotico^{3,4}. Il principio dell'osteointegrazione è noto sin dal 1965 grazie agli studi di Branemark. Egli fu il primo ad osservare che inserendo nell'osso vivo un materiale protesico in titanio questo veniva "integrato" grazie ad un processo biologico, che venne appunto chiamato osteointegrazione⁵. Tale scoperta è stata diffusamente sfruttata in ambito protesico, dall'inserzioni di protesi in titanio nel femore fino all'implantologia in campo odontoiatrico. L'osteoporosi severa oltre all'età avanzata è tra i fattori sfavorevoli alla osteointegrazione. Certamente in pazienti con osteoporosi l'impianto di protesi e/o di mezzi di sintesi rappresenta una sfida chirurgica. Quali sono i problemi relativi all'impianto in un osso osteoporotico? In verità, spesso trattasi di pazienti anziani con comorbidità, problemi di gestione, ridotta risposta metabolica, che possono avere una ridotta stabilità di fissazione degli impianti ortopedici per l'osso osteoporotico; pazienti che mostrano uno schiacciamento dell'osso spugnoso dopo la

riduzione della frattura (30%) o un cedimento dell'osso porotico sintetizzato con frequente comminazione; per tali categorie di pazienti c'è bisogno di minimizzare l'esposizione ossea, di trattare con attenzione i tessuti molli circostanti; sono pazienti che presentano un declino della capacità riparativa della frattura ma allo stesso tempo hanno necessità di recupero precoce della funzione. L'obiettivo della chirurgia ortopedica in questi casi è rappresentato dall'intersecarsi di tre esigenze fondamentali: osteosintesi stabile, riabilitazione idonea, recupero funzionale precoce⁶.

MATERIALI E METODI

Nella terapia dell'osteoporosi vengono usati una varietà di farmaci che attraverso diversi meccanismi di azione apportano un benefico effetto biologico sulla calcificazione e sulla prevenzione di ulteriori fratture dei vari segmenti ossei. Questi farmaci come ad esempio i bifosfonati (alendronato, risedronato e ibandronato) aiutano a mantenere inalterato il patrimonio calcico dell'osso perchè inibiscono il riassorbimento osseo. Nel nostro studio abbiamo usato l'ormone paratiroideo (PTH) nella forma ricombinante (catena 1-84) del PTH umano (Preotact)^{1,7,8}. Esso viene somministrato in dose di 100 microgrammi/die per via sottocutanea e ha come indicazioni la terapia dell'osteoporosi postmenopausale delle donne ad alto rischio di frattura perchè ha mostrato un effetto anabolico ed è in grado di stimolare anche una nuova formazione di osso quando somministrato una volta al giorno e per un periodo ininterrotto di diciotto mesi. L'indicazione terapeutica è contemplata nella nota 79 e tuttavia, a differenza dei bifosfonati suddetti che mantengono il patrimonio osseo del paziente senza influenzare la microarchitettura ossea, l'azione del PTH contempla l'attivazione di una adenilato ciclasi e una fosforilasi che aumentano i livelli intracellulari di AMP ciclico e calcio. PTH aumenta il tasso di rimodellamento osseo favorendo la comparsa di più osteoni, che sono le unità attive dell'osso. Con esso si verifica nuova formazione di osso e l'architettura ossea riasssemblata è più fitta e più densa di osteoni rispetto all'osso normale. A differenza delle indicazioni previste dalla nota 79 e riflettendo su quanto affermato anche da alcuni autori, come Skripitz e Asperberg, Compston e Silvermann in loro scritti⁹⁻¹¹ in cui ci si chiedeva se l'ormone paratiroideo potesse essere un farmaco utile per la chirurgia

ortopedica, e ricordando quali problemi la fissazione dei mezzi di sintesi pone nell'osso porotico, abbiamo voluto sperimentare l'effetto biologico del PTH in alcune condizioni cliniche di pazienti particolari, nel tentativo di cercare una possibile soluzione a problemi di difficile calcificazione in fratture operate in pazienti osteoporotici o con disturbi della evoluzione del callo osseo e/o con problemi di fallimento di un mezzo di sintesi. Pertanto, le indicazioni classiche del PTH¹²⁻¹³ sono quelle riportate nella nota CUF 79: osteoporosi severa. Tuttavia, noi abbiamo voluto "allargare" la applicazione della terapia con PTH nei confronti di situazioni cliniche che possiamo definire "difficili" e rappresentate da ritardo grave di consolidazione ossea, pseudoartrosi ossee, osteoporosi severa in pazienti con grave compromissione delle condizioni cliniche (rischio ASA 3-4), in pazienti dove il tipo di osso poteva lasciar prevedere qualche difficoltà oppure esistevano seri rischi di fallimento dei mezzi di sintesi o di difficile evoluzione callosa dell'osso operato. Abbiamo messo in terapia tali pazienti dopo avere illustrato loro la procedura e avere ricevuto il consenso al trattamento con tale ormone, tenendo bene a mente le controindicazioni all'uso di PTH, rappresentate da ipersensibilità all'ormone, precedente terapia radiante allo scheletro, gravi alterazioni del metabolismo fosfo-calcico, malattie metaboliche dell'osso (Iperparatiroidismo, Paget), insufficienza renale o epatica grave¹². Quindi, facendo un uso off label dell'ormone paratiroideo PTH (1-84), abbiamo arruolato 7 pazienti con patologia fratturativa, associate patologie (cardiache, epato-renali) e con rischio ASA elevato, oppure pazienti portatori di associate condizioni di difficile evoluzione della callificazione ossea (Diabete, Parkinson, Alzheimer) e abbiamo somministrato PTH 100 microgrammi /die sottocute (Preotact) per 6-18 mesi quale terapia di supporto dopo un intervento chirurgico. Il PTH, come noto, ha un effetto anabolico e la somministrazione, come dimostrato nei ratti ovariectomizzati, conduce a aumento della BMD dose-dipendente e delle trabecole ossee femorali, aumento della massa ossea rispetto ai controlli¹⁴⁻¹⁵. Dal 2007 fino ad oggi abbiamo trattato 7 pazienti, età media 77 anni (range 65-94), 5 femmine e 2 maschi, con una BMD T-score < -2,5 al collo femore o vertebrale, con almeno un fattore di rischio come età maggiore di 65, menopausa naturale o dopo isterectomia, in trattamento per osteoporosi o già trattate negli anni precedenti con farmaci come calcio, vitamine D, bifosfonati, o altro, o

pazienti osteoporotici fratturati non in terapia. Sono stati effettuati controlli clinici e radiografici a tali pazienti con Rx a 1, 3, 12 mesi, Scintigrafia Ossea a 2 mesi, M.O.C. femorale e/o paravertebrale, con valutazione della BMD, esami del sangue per calcemia, fosforemia, fosfatasi alcalina, ormone paratiroideo. È dimostrato che una iniezione sottocutanea giornaliera di PTH aumenta l'attività osteoblastica dal primo mese di terapia e ciò può evidenziarsi dalla modifica dei valori dei markers umorali di neoformazione ossea (fosfatasi alcalina)¹⁶⁻¹⁸. Il Follow-up medio di osservazione è di 16,9 mesi con range che oscilla tra 6 e 20 mesi. Il protocollo per la valutazione dei risultati prevede di effettuare una Rx grafia di controllo della calcificazione dell'osso fratturato 1, a 3, a 12 mesi, Scintigrafia Ossea ad 2 mesi. La riabilitazione verrà eseguita secondo protocolli consolidati nella esperienza fisioterapica. Riportiamo di seguito una sintesi dei casi clinici trattati e i risultati ottenuti con relative immagini.

CASI CLINICI

Caso 1: G.D. 79 aa., frattura sovracondiloidea femore in osteoporosi in terapia con bisfosfonati, Calcio e Vitamina D3; operato con placca e viti e uso di cemento. Dopo 1 mese rottura placca e evoluzione pseudoartrosica del callo osseo. È stato rioperato con placca e innesto spongioso, dopo l'intervento è stata associata una terapia con PTH e dopo 2 mesi già mostrava un callo osseo soddisfacente

Caso 2: G.L. 65 aa, frattura sovracondiloidea femore in osteoporosi, associata frattura vertebrale L1 per lieve trauma 5 anni prima; operato con placca e viti dopo 2 mesi si assiste a mobilizzazione della placca. Nuovo intervento con innesto osseo sintetico, terapia con PTH e a controllo Rx a tre mesi già presentava un buon callo osseo.

Caso 3: A.S. 79 aa, frattura femore in osteoporosi severa, già in terapia con risedronato 35 mg/settimana, frattura omero 15 anni prima. Operata con vite-placca DHS e dopo 2 mesi rottura vite, mobilizzazione placca e pseudoartrosi. Rimozione della placca. Consolidazione a 3 mesi dopo terapia con PTH e deambulazione con girello.

Caso 4: D.A. 79 aa, caduta accidentale, pregressa frattura polso dieci anni prima, frattura diafisaria femore, associata patologia cerebrale ischemica, operata con chiodi elastici endomidollari e terapia con PTH per 18 mesi. A 8 mesi callo esuberante.



Caso clinico 3

A.S. 79 aa, frattura femore in osteoporosi severa, già in terapia con risedronato 35 mg/settimana, frattura omero 15 anni prima. Operata di frattura femore con vite-placca. Mobilizzazione placca per rottura vite, pseudoartrosi. Consolidazione a 3 mesi dopo terapia con PTH e deambulazione con girello.

Caso 5: G.P. 94 aa, caduto a domicilio, diabete scompensato, cardiopatico in terapia anticoagulante, frattura persottotrocanterica, ASA 4, operato con fissatore esterno Pertroc. Callo osseo a 80 gg dopo terapia con PTH.

Caso 6: A.N. 69 aa, frattura sovraintercondiloidea femore dopo caduta sul ginocchio, isterectomia 20 anni prima,



Caso clinico 5

G.P. 94 aa, caduta a domicilio, diabete scompensato, cardiopatico in terapia anticoagulante, frattura persottotrocanterica, ASA 4, operato con fissatore esterno Pertroc, terapia con PTH 100 microgrammi/die.



Caso clinico 6

A.N. 69 aa, caduta su ginocchio, frattura sovra-intercondiloidea femore, isterectomia 20 anni prima, già in terapia per osteoporosi con bifosfonati, operata con fili K e vite cannulata, gesso, terapia con PTH per 12 mesi.

già in terapia per osteoporosi con bifosfonati, operata con fili Kirschner, vite cannulata, gesso; terapia medica con PTH per 12 mesi. Dopo 4 mesi già mostrava un callo osseo importante.

Caso 7: Di F.M.G. 85 aa. Paz. con patologia psichiatrica. Frattura femore per caduta a domicilio. Osteoporosi severa. Ha subito otto mesi prima intervento di sintesi con placca e viti. Evoluzione pseudoartrosica settica (osteomielite). Terapia antibiotica e O₂ terapia in camera iperbarica. 40 gg dopo rimozione della placca nuova caduta e rifrattura. Si applica gesso. Ma dopo 15 giorni la paziente mostrava intolleranza al gesso e allora veniva applicato fissatore esterno. Guarita l’infezione viene rioperata con chiodo Kuntscher e cerchiaggio Dalmais. Esegue terapia medica con PTH per 18 mesi per stimolare l’osteogenesi riparativa. Guarigione a 13 mesi.

RISULTATI

Abbiamo trovato risultati in linea con la bibliografia esistente e cioè un aumento della BMD vertebrale in media del 5% circa dopo un anno di terapia con PTH rispetto a placebo (o alendronato). Le fratture in oggetto che mostravano prima dell’inizio della terapia con PTH difficoltà a calcificare grazie all’uso di PTH somministrato per 6-18 mesi hanno mostrato una buona ripresa e evoluzione favorevole verso un callo osseo soddisfacente che ha permesso al paziente di guarire e ritornare a una condizione di vita soddisfacente. Abbiamo accertato ciò grazie alla Rx, all’uso di Scintigrafia Ossea con Tc99-difosfonato che individua in maniera precoce la formazione del callo osseo nella rima di frattura già nella fase matriciale^{19 20}. I risultati ottenuti per i pazienti controllati valutando parametri clinico-radiografici secondo il sistema HHS (Harris Hip Score) e cioè dolore, passo, uso di bastoni, alterazioni radiografiche, possono esprimersi come buoni e soddisfacenti per il medico.

DISCUSSIONE

Riguardo la fissazione dell'impianto nell'osso è realizzata con viti, placche, chiodi endomidollari, cerchiaggi metallici in trazione (hauban, Dalmais), facendo uso se necessario di innesto cortico-spongioso, cementi acrilici, fosfato calcico, apatite carbonata, omoinnesti, osso sintetico²¹. In questo modo si effettua una fissazione primaria ovvero meccanica del mezzo di sintesi nell'osso fratturato, conferendo ad esso la possibilità di iniziare subito i processi di riparazione. D'altro canto bisogna che questo mezzo estraneo all'organismo costituito per lo più in materiale metallico possa essere integrato nell'osso vicino così da realizzare una fissazione secondaria ovvero biologica con la deposizione di osso attorno la superficie del mezzo di sintesi. L'impianto può essere rigido o elastico ed è realizzato con materiale costitutivo tipo acciaio, titanio, leghe metalliche (titanio-molibdeno, cromo-cobalto) ecc. e la chirurgia di fissazione dello stesso in un osso porotico deve essere tempestiva, attuata con procedure semplici, con tecnica operatoria atraumatica, riduzione anatomica per le fratture articolari. Essa deve fare attenzione a ridurre le sollecitazioni all'interfaccia osso-impianto, errori di tecnica e indicazione (possibili), al cedimento osseo (30%), a rotture dei mezzi di sintesi (rare). Secondo Kaufer (1980) esistono dei fattori che influenzano la scelta di una osteosintesi come per esempio, la qualità del tessuto osseo, la geometria della frattura, il tipo di riduzione, il posizionamento dell'impianto, il materiale costitutivo dell'impianto. Esistono alcune soluzioni chirurgiche che aiutano a ridurre il fallimento per un tale tipo di osso come ad esempio, consentire una mobilitazione precoce, applicare una artroprotesi, migliorare gli impianti per l'osso osteoporotico, usare placche a stabilità angolare, scegliere viti rivestite di idrossiapatite, chiodi endomidollari dinamizzabili nelle fratture diafisarie, riempire le cavità con cemento. Analizziamo la fissazione dell'impianto nell'osso osteoporotico con i diversi mezzi di sintesi. Nella osteosintesi interna con viti e placche possiamo usare tubulo-placche a scivolamento DHS, placca di stabilizzazione trocanterica, placca P.C.C.P. di Gottfried ecc., in tutti i casi la tenuta di una vite dipende dalle dimensioni della vite, dalla lunghezza e diametro del filetto, dalle caratteristiche dell'osso²². Si sa che una vite corticale di diametro inferiore può essere meglio di una vite da spongiosa di diametro maggiore, la fissazione della vite può essere aumentata con polimetilmetacrilato (PMMA). Le placche vanno usate non

come strutture per pontare difetti, ma come strutture in trazione che richiedono una corticale intatta e partecipe del carico in posizione opposta alla placca; bisogna tenere presente lunghezza della placca, spaziatura delle viti, usare placche più lunghe con viti molto spaziate; se c'è comminazione estesa allora usare due placche per assicurare la stabilità; in fratture a rima corta obliqua o spirale la placca deve agire come placca anti-scivolamento e possono applicarsi anche viti a compressione, placche a basso profilo, LCP, placche a stabilità angolare, dove la testa della vite si blocca nella placca costituendo un fissatore interno^{23 24}. La osteosintesi interna con chiodi endomidollari è possibile per le fratture diafisarie di femore e tibia ed è il trattamento elettivo; è indicata anche per le fratture metafisarie; i chiodi (gamma, endovis, ecc.) sono posti più vicini all'asse meccanico dell'osso e subiscono minori sollecitazioni in flessione delle placche situate in superficie; le viti di bloccaggio distali possono allentarsi nell'osso osteoporotico e perciò vanno inserite secondo differenti piani di orientamento (es. sagittale e trasverso)²⁵. La osteosintesi interna con cerchiaggi metallici in trazione ha indicazioni per fratture trasverse di rotula, olecrano, malleolo mediale (tecnica di hauban); neutralizzano le forze in trazione esercitate attraverso la struttura da legamenti e tendini e coadiuvano la sintesi con placca e viti nelle fratture che potrebbero essere soggette a carichi in tensione (Dalmais)²⁶. La osteosintesi con endo-artroprotesi ha indicazioni per fratture collo del femore mediali o laterali e rappresenta una soluzione spesso definitiva per l'artrosi degenerativa o per quella post-traumatica in osteoporosi. L'osteointegrazione dell'impianto avviene grazie ai due requisiti suddetti e cioè, la fissazione meccanica e quella secondaria (biologica) che si realizza all'interfaccia osso-protesi ed è favorita da terapia anabolizzante, dal tipo di accoppiamento protesico (metallo-metallo, ceramica-ceramica); si realizza anche sfruttando le proprietà del metal back, l'azione del press-fit o del cemento all'interfaccia osso-protesi; protesi di rivestimento, steli a conservazione del collo. La osteosintesi interna con innesto osseo realizzata con innesto autologo (spongioso, cortico-spongioso da cresta iliaca), innesto omologo (osso di banca teste femorali, perone), innesto sintetico (fosfati di calcio, apatite carbonata, cemento acrilico PMMA), possiede indicazioni per fratture intertrocanteriche di femore, epifisi distale di radio, piatto tibiale, pilone tibiale con perdita di sostanza per comminazione o schiacciamento. La osteosintesi con fissatori esterni viene realizzata nelle fratture esposte o

in quelle complesse, o per soggetti in condizioni cliniche “difficili” con un rischio ASA 4, breve aspettativa di vita ed è possibile con uso di Fissatori esterni come il Pertroc, Hoffmann II, Castamann²⁷. Per favorire una idonea osteointegrazione è comunque importante non solo il tipo di impianto ma anche il materiale costitutivo e il tessuto osseo. Quest’ultimo in quanto tessuto vivente, è capace di rinnovarsi continuamente, assicurando un ancoraggio definitivo e quindi una stabilità secondaria, frutto di un processo di osteointegrazione²⁸. Tale processo richiede la nuova formazione dell’osso intorno all’impianto, resa possibile grazie al rimodellamento del tessuto osseo. Cosa possiamo fare per migliorare la densità minerale dell’osso osteoporotico e come possiamo ottenere una migliore qualità dell’osso osteoporotico, come aumentarne la resistenza ossea, come permettere ai mezzi protesici di osteointegrarsi al meglio e realizzare una prestazione ottimale in corso di osteoporosi?

Lo scopo del nostro lavoro si è incentrato su quest’ultimo ormone (PTH) che mostra una azione anabolica nei confronti dell’osteoporosi come evidenziano ricerche sperimentali. Esistono dei vantaggi nell’uso di PTH, quali la possibilità di evitare rischi di nuovo intervento chirurgico, abbreviare il tempo di consolidazione ossea, sfruttare l’effetto osteoinduttore del PTH e lo stimolo nel metabolismo osseo “difficile”.

Le iniezioni intermittenti (giornaliere) provocavano un aumento complessivo del volume di osso trasecolare e il numero di osteoclasti ritornava ai livelli basali. Nell’uomo la somministrazione a scopo terapeutico di piccole dosi di PTH porta a aumento della componente trabecolare ossea.

L’efficacia del PTH 1-84 nel trattamento dell’osteoporosi in donne in postmenopausa è stato valutato in due grandi trial randomizzati, in doppio cieco di fase III con almeno 1 anno di trattamento: studio TOP (*Treatment of Osteoporosis with Parathyroid Hormone*) studio PaTH (*Parathyroid Hormone and Alendronate*). Sono inoltre disponibili i risultati della fase di estensione in aperto dello studio TOP:studio OLES (*Open-Label Extension Study*).

È infine in corso un altro studio randomizzato: studio PEAK (*Preotact after a brEAK*).

LO STUDIO TOP^{29 30}

Si tratta dello studio registrativo di fase III, controllato versus placebo, sull’effetto di PTH 1-84 100 mcg/die sull’incidenza di nuove o peggiorate fratture vertebrali in donne con osteoporosi menopausale.

I soggetti del gruppo di trattamento con PTH 1-84 hanno avuto una riduzione pari al 61% del rischio relativo di una nuova frattura vertebrale a 18 mesi in confronto con le pazienti del gruppo placebo.

La riduzione più rilevante delle fratture è stata osservata fra le pazienti ad alto rischio di fratture sia con fratture pregresse che con un T-score al rachide lombare < -3, con una riduzione del 74% del rischio relativo (p<0,001).

Inoltre la somministrazione di PTH (1-84) 100 microgrammi/die sottocute ha effetti sul rimodellamento osseo in quanto aumenta il tasso di formazione di osso spongioso e di volume osseo nella cresta iliaca di donne in epoca post-menopausale, come dimostrato tramite esami istomorfometrici e tomografia micro computerizzata^{31 32}.

CONCLUSIONI

La terapia con PTH (1-84) sembra utile a coadiuvare l’attività dell’ortopedico, aumentare la velocità di formazione, la densità e lo spessore del callo osseo, favorire l’evoluzione del callo osseo anche in situazioni cliniche “difficili”, migliorare l’osteointegrazione degli impianti protesici e di mezzi di sintesi nel paziente anziano con osteoporosi severa. Questo studio sebbene sia limitato ancora a pochi casi sembra aprire nuove prospettive per la terapia ormonale dell’osteoporosi severa in condizioni difficili e pertanto merita di essere proseguito in attesa di arrivare a risultati definitivi e chiari anche in termini di prevenzione della malattia. Dall’attenzione che il mondo sanitario saprà conferire a questo equilibrio tra prevenzione (corretto management farmacologico) e riparazione (corretta scelta e applicazione dell’impianto ortopedico) dipende il raggiungimento dell’obiettivo della guarigione clinica e del precoce recupero funzionale del paziente anziano con osteoporosi⁴⁴.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Raisz LG. *Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts and prospects*. J Clin Invest 2005;115:3318-25.
- 2 Giannoudis PV, Schneider E. *An algorithm for the management of osteoporotic fractures*. J Bone Joint Surg 2006;88B:1272-8.
- 3 Browner BD, Jupiter JB, Levine AM, et al. *Traumatologia dell'apparato muscolo scheletrico*. Roma: Verduci Editore 1995.
- 4 Alho A. *Mineral and mechanism of bone fragility fractures: A review of fixation methods*. Acta Orthop Scand 1993;64:227-32.
- 5 Shubayev VI, Brånemark R, Steinauer J, et al. *Titanium implants induce expression of matrix metalloproteinases in bone during osseointegration*. J Rehabil Res Dev 2004;41:757-66.
- 6 Bianchi G, Bettelli G. *Fattori prognostici nelle fratture del femore prossimale nel paziente anziano*. Rivista di Ortopedia e Traumatologia 2002;44:55-8.
- 7 Potts JT. *Parathyroid hormone: past and present*. J Endocrinol 2005;187:311-25.
- 8 Whitfield JF, Morley P, Willick GE. *Parathyroid hormone its fragments and their analogs for the treatment of osteoporosis*. Treat Endocrinol 2002;1:175-90.
- 9 Skripitz R, Asperberg P. *Parathyroid hormone-a drug for orthopaedic surgery?* Acta Orthop Scand 2004;75:654-62.
- 10 Compston J, Silverman S, Mathisen A, et al. *Parathyroid hormone (1-84) is effective in patients with a wide range of clinical risk factors*. Annual European Congress of Rheumatology 2006, Jun 21-24, Amsterdam (abstract n. OP0126).
- 11 Cranney A, Papaioannou A, Zytaruk N, et al. for the Clinical Guidelines Committee of Osteoporosis Canada. *Parathyroid hormone for the treatment of osteoporosis: a systematic review*. Can Med Assoc J 2006;175:48.
- 12 Hodsman A, Papaioannou A, Cranney A. *Clinical practice guidelines for the use of parathyroid hormone in the treatment of osteoporosis*. Can Med Assoc J. 2006;175:52-9.
- 13 Moen DM, Scott JL. *Recombinant full-length parathyroid hormone (1-84)*. Drugs 2006;66:2371-81.
- 14 Ejersted C, Andreassen TT, Oxlund H, et al. *Human parathyroid hormone (1-34) and (1-84) increase the mechanical strength and thickness of cortical bone in rats*. J Bone Miner Res 1993;8:1097-101.
- 15 Samnegard E, Iwaniec UT, Cullen DM, et al. *Maintenance of cortical bone in human parathyroid hormone (1-84)-treated ovariectomized rats*. Bone 2001;28(3):251-60.
- 16 Greenspan SL, Hanley DA, Morris S, et al. *Bone turnover markers and BMD remain elevated in postmenopausal osteoporotic women through a full 24 months of treatment with human parathyroid hormone 1-84 (PTH) (abstract n. F389)*. 28th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research; Sept 2006:15-9, Philadelphia (PA).
- 17 Bogado CE, Zanchetta JR, Gordon CL, et al. *Treatment of postmenopausal osteoporotic women with parathyroid hormone (1-84) for 18 months decreases BMD but does not affect indices of bone strength at the distal radius*. J Bone Miner Res 2006;21(Suppl.1):F383.
- 18 Kraenzlin ME. *Biochemical markers of bone turnover and osteoporosis management*. IBMS Bone Key 2007;4:191-203.
- 19 Wojccek M. *Predictive value of follow up 3-phase bone scintigraphy for the results of ESWT treatment in non union*. J Orthopaedics 2006;3.
- 20 Etchebehere E, Pereira Neto C, Zuppi G, et al. *Three phase bone scintigraphy to guide metallic implant removal in fractured bones*. Alasbimn Journal 1999;XVI – Alasbimn Congress.
- 21 Tamburella GL, Di Giacomo G. *Sintesi rigide o elastiche nelle fratture della metafisi prossimale del femore*. Lo Scalpello 1994;8:81-7.
- 22 Ellis T, Bourgeault CA, Kyle RF. *Screw position affects dynamic compression plate strain in an in vitro fracture model*. J Orthop Trauma 2001;15:333-7.
- 23 Angrisani C, Del Prete S. *Dynamic osteosynthesis and minimally invasive surgery in the therapy of the lateral femoral fractures*. VII Congresso EFORT 2005, Lisbona.
- 24 Angrisani C, Greco P, Tagliatela E, et al. *Confronto tra metodiche di osteosintesi interna nella terapia delle fratture del femore prossimale*. Lo Scalpello 2000;14:161-4.
- 25 Tornkvist H, Hearn TC, Schatzker J. *The strength of plate fixation in relation to the number and spacing of bone screws*. J Orthop Trauma 1996;10:204-8.
- 26 An YH, Young FA, Kang Q, et al. *Effects of cancellous bone structure on screw pullout strength*. Orthopaedic Journal 2000;3:22-6.
- 27 Kourtzis N, Pafilas D, Kasimatis G. *Management of pertrochanteric fractures in the elderly patients with an external fixation injury*. Int J Care Injured 2001;32:S-D115-28.
- 28 Oumhamed Z, Garnotel R, Josset Y, et al. *Matrix metalloproteinases MMP-2, -9 and tissue inhibitors TIMP-1, -2 expression and secretion by primary human osteoblast cells in response to titanium, zirconia, and alumina ceramics*. J Biomed Mater Res A 2004;68:114-22.
- 29 Bogado CE, Zanchetta JR, Mango A, et al. *Effects of Parathyroid hormone 1-84 on cortical and trabecular bone at the hip as assessed by QCT: results at 18 months from the TOP study*. J Bone Miner Res 2005;20(Suppl.1):S22 (abstract n. 1083).
- 30 Hodsman AB, Hanley DA, Ettinger MP, et al. *Efficacy and safety of human parathyroid hormone-(1-84) in increasing bone mineral density in postmenopausal osteoporosis*. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:5212-20.
- 31 Fox J, Miller MA, Recker RR, et al. *Treatment of postmenopausal osteoporotic women with parathyroid hormone 1-84 for 18 months increases cancellous bone formation and improves cancellous architecture: a study of iliac crest biopsies using histomorphometry and micro computed tomography*. J Musculoschelet Neuronal Interact 2005;5:356-7.
- 32 Xin L, Ling Q, Bergenstock M, et al. *Partridge parathyroid hormone stimulates osteoblastic expression of MCP-1 to recruit and increase the fusion of pre/osteoclasts*. J Biol Chem 2007;282:33098-106.

- ³³ Egol KA, Koval KJ, Zuckerman JD. *Functional recovery following hip fracture in the elderly*. J Orthop Trauma 1997;11:594-9.
- ³⁴ Adami S, Giannini S, Giorgino R, et al. *The effect of age, weight and lifestyle factors on calcaneal quantitative ultrasound: the ESOPPO study*. Osteoporosis International 2003;14:198-207.
- ³⁵ Angrisani C, Del Prete S. *Terapia delle fratture laterali di collo femore con approccio chirurgico mini invasivo*. Rivista di Ortopedia e Traumatologia 2005;47.
- ³⁶ Cummings SR, Rubin SM, Black D. *The future of hip fractures in the United States*. Clin Orthop 1990;252:163-76.
- ³⁷ Eastell R. *Pathogenesis of postmenopausal osteoporosis*. In: Favus MJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Washington DC: American Society for Bone and Mineral Research 2006. p. 259-62.
- ³⁸ Eisman JA. *Genetics and Osteoporosis*. In: Favus MJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Washington DC: American Society for Bone and Mineral Research 2006. p. 249-54.
- ³⁹ Harvey N, Earl S, Cooper C. *Epidemiology of osteoporotic fractures*. In: Favus MJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Washington DC: American Society for Bone and Mineral Research 2006. p. 244-8.
- ⁴⁰ Heaney RP. *Nutrition and osteoporosis*. In: Favus MJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Washington DC: American Society for Bone and Mineral Research 2006. p. 255-7.
- ⁴¹ *Osteoporosis in the European Community: a call for action*. International Osteoporosis Foundation 2002.
- ⁴² Liu Y, De Groota K, Hunziker EB. *BMP-2 liberated from biomimetic implant coatings induces and sustains direct ossification in an ectopic rat model*. Bone 2005;36:745-57.
- ⁴³ Choi MG, Koh HS, Klues D, et al. *Effects of titanium particle size on osteoblast functions in vitro and in vivo*. Proc Natl Acad Sci U S A 2005;102:4578-83.
- ⁴⁴ Piscitelli P, Iolascon G, Gimigliano R, et al. *Incidence and costs of hip fractures vs. acute myocardial infarction in the Italian population: a 5 years survey*. Osteoporosis International 2007;18:211-9.
- ⁴⁵ Rossini M, Piscitelli P, Fitto F, et al. *Incidenza e costi delle fratture di femore in Italia*. Reum 2005;57:97-102.
- ⁴⁶ Schoube JT, Taylor BC, Ensrud K. *Assessing fracture risk: who should be screened?* In: Favus MJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Washington DC: American Society for Bone and Mineral Research 2006. p. 259-62.
- ⁴⁷ Silver JJ, Einhorn TA. *Osteoporosis and aging: Current update*. Clin Orthop 1995;316:10-20.
- ⁴⁸ Yuichiro A, Masahiko T, Manabu I, et al. *Enhancement of graft bone healing by intermittent administration of human parathyroid hormone in a rat spinal arthrodesis model*. 2007;41:775-85.
- ⁴⁹ Zetterberg C, Elmerson S, Anderson GBJ. *Epidemiology of hip fractures in Goteborg, Sweden 1940-1983*. Clinical Orthopaedics 1984;191:43-52.