Il risedronato nella prevenzione e nel trattamento delle fratture femorali

Risedronate in the prevention and treatment of hip fractures

G. Iolascon

RIASSUNTO

Il progressivo invecchiamento della popolazione italiana pone in primo piano il problema delle fratture osteoporotiche nell'anziano, in particolare le fratture del femore prossimale che sono associate ad una maggiore morbilità e mortalità.

In questo contesto l'ortopedico dovrebbe svolgere un ruolo di primo piano non solo dal punto di vista chirurgico ma anche andando ad indagare le possibili cause che, compromettendo la resistenza dell'osso, possono aver favorito la genesi della frattura. Egli deve inoltre affrontare una corretta terapia farmacologica in conformità alle linee guida, formulate dalle varie società scientifiche, sul trattamento dell'osteoporosi.

La cattiva qualità dell'osso osteoporotico può, inoltre, rendere ancora più complicato il trattamento delle fratture dell'estremo superiore del femore nel paziente anziano causando problemi di tenuta dei mezzi di sintesi nelle osteosintesi e di stabilizzazione primaria nelle protesizzazioni articolari con un incremento significativo del rischio di fallimento.

Nonostante esistano molte evidenze scientifiche sull'efficacia del trattamento farmacologico associato a quello ortopedico-chirurgico nella cura delle fratture da fragilità, ancora oggi l'ortopedico non persegue un corretto iter diagnostico-terapeutico per l'osteoporosi che viene spesso sotto-diagnosticata e quindi sotto-trattata.

Tra i farmaci anti-osteoporotici attualmente disponibili, il risedronato è certamente terapia di prima scelta sulla base non solo dei dati di efficacia antifratturativa ma anche di sicurezza e tollerabilità.

Parole chiave: risedronato, bisfosfonati, osteoporosi, fratture, femore

Dipartimento di Scienze Ortopediche, Traumatologiche, Riabilitative e Plastico-Ricostruttive, II Università di Napoli

Indirizzo per la corrispondenza:
Prof. G. Iolascon,
Via Montevergine 19,
80126 Napoli
Tel.: + 39 333 9800558
E-mail:
giovanni.iolascon@unina2.it

Ricevuto il 6 marzo 2008 Accettato il 12 marzo 2008

SUMMARY

Due to Italian population aging, osteoporosis fractures in the elderly are becoming increasingly alarming, and particularly hip fractures associated with higher mortality and morbidity. In this situation, orthopaedic surgeons can play an important role, not only in performing surgery but also in investigating the possible causes leading to bone strength reduction and fracture. Orthopaedic surgeons must be able to provide correct medical treatment, in compliance with the existing guidelines on osteoporosis treatment developed by various scientific societies.

Poor bone quality in osteoporosis patients may complicate treatment of proximal femoral fractures in elderly people and cause fixation and primary stability problems

in joint replacement surgery, with a significant increase in failure rate.

In spite of the scientific evidence available on the efficacy of medical treatment in combination with surgery for the management of fragility fractures, orthopaedic surgeons still fail to follow a correct diagnostic and therapeutic work-up and, as a consequence, osteoporosis is still under-diagnosed and under-treated.

Among the currently available drugs for osteoporosis, risedronate is certainly the treatment of choice, based on fracture prevention, safety and tolerability evidence.

Key words: risedronate, bisphosphonates, osteoporosis, fractures, femur

INTRODUZIONE

L'osteoporosi è una malattia sistemica dello scheletro caratterizzata da una compromissione della resistenza ossea che predispone l'individuo ad un aumentato rischio di fratture ¹.

Quando parliamo di resistenza ossea facciamo riferimento ad un parametro che tiene conto sia di una valutazione quantitativa, la riduzione della massa ossea, sia qualitativa (determinanti importanti sono la macro- e microarchitettura, il turnover osseo e le proprietà materiali dell'osso).

Le sedi dove più frequentemente si verificano fratture osteoporotiche sono i corpi vertebrali, l'estremità prossimale del femore ed altri siti extra-vertebrali (soprattuto il polso); l'incidenza di queste fratture, in particolare vertebre e femore, subisce un incremento esponenziale con l'aumentare dell'età.

FRATTURE DI FEMORE: UN PROBLEMA NON RISOLTO

Con il progressivo invecchiamento della popolazione italiana c'è da attendersi nei prossimi anni un trend in forte crescita soprattutto per quanto riguarda le fratture femorali (a livello mondiale si passerebbe da 1,66 milioni







Recommendations for Care of the Osteoporotic Fracture Patient to Reduce the Risk of Future Fracture Developed by the World Orthopedic Osteoporosis Organization (WOOO)

Tah	I Fattori	di rischio	nor Frattura	Osteonorotica*
I ab.	L FUIIOII	ai riscillo	ber Frantura	usieoporolica .

Non modificabili	Potenzialmente modificabili		
Storia personale di fratture in età adulta	Bassa BMD		
Storia di fratture in parenti di primo grado	Corrente uso di sigarette		
	Basso peso corporeo		
Razza caucasica o asiatica	Deficienza di estrogeni compresa la menopausa precoce (< 45 anni)		
Età avanzata	Utilizzo di glucocorticoidi orali		
Sesso femminile	Alcolismo		
	Lunghi periodi con deficiente apporto di calcio		
Demenza	Cadute ricorrenti		
Problemi di salute/Debolezza	Nessuna o poca attività fisica		
	Interruzione o non-compliance alla terapia antiriassorbitiva		
	Vista ridotta		

^{*} Adattato da: National Osteoporosis Foundation Physician's guide to Prevention and Treatment of osteoporosis. Belle Mead, NJ Excerpta Medica, Inc. 1998. Il corsivo delinea i fattori di rischio che sono fattori chiave per il rischio di frattura al femore, indipendenti dalla densità ossea.

di fratture di femore del 1990 a 6,26 milioni nel 2050) ² che sono responsabili delle conseguenze più gravi dell'osteoporosi, sia dal punto di vista clinico che dal punto di vista socio-economico.

Basti pensare che a seguito di una frattura femorale il 15%-25% dei pazienti muore entro un anno (con una mortalità in fase acuta intorno al 5%), circa il 20% evidenzia una disabilità deambulatoria permanente e solo il 30%-40% è in grado di tornare a svolgere le normali attività quotidiane³.

In una donna di 50 anni il rischio di morire nel resto della vita a causa di una frattura di femore è uguale al rischio di morire per un tumore al seno e maggiore del rischio di morire per un tumore all'endometrio ⁴.

Sebbene l'osteoporosi colpisca in misura maggiore il sesso femminile, occorre altresì ricordare che circa il 25%-30% di tutte le fratture femorali avvengono nell'uomo e che la mortalità ad un anno è doppia rispetto a quanto osservato nella donna ⁵.

Una stima dei costi totali nel 2002 delle fratture femorali in Italia negli anziani di età superiore ai 65 anni ha evidenziato una cifra superiore al miliardo di euro ⁶.

Senza considerare che dopo una frattura di femore nel 10,6% dei pazienti si verifica la frattura del femore controlaterale e che nel 38% dei casi questo avviene entro un anno dalla prima frattura ⁷.

A fronte di questi dati che dovrebbero spingere verso un approccio preventivo globale nei confronti dei soggetti maggiormente a rischio, appare invece chiaro come ancora oggi siamo lontani da un obiettivo di questo tipo.

Nonostante negli ultimi anni sia aumentata la proporzione di pazienti con frattura di femore che è stata trattata farmacologicamente, il dato rimane tuttavia molto basso (< 1/3 dei pazienti) ⁸⁹.

Alcuni studi canadesi pubblicati recentemente hanno messo in luce molto bene questo aspetto sottolineando come vi sia una percentuale estremamente bassa di pazienti con fratture di femore che viene trattata anche solo con una semplice integrazione di calcio e vitamina D, percentuale che si riduce ulteriormente se consideriamo i pazienti trattati con bisfosfonati ^{10 11}.

In questo contesto l'ortopedico può e deve rivestire un ruolo di primissimo piano in quanto è lo specialista che viene per primo a contatto con il paziente fratturato (di femore, di vertebra o di altra sede) e deve quindi non solo intervenire con un trattamento ortopedico o chirurgico ma anche garantire al paziente una corretta terapia farmacologica post-operatoria.

EFFICACIA E SICUREZZA DEL RISEDRONATO NELLE FRATTURE DI FEMORE

Negli ultimi anni sono state sviluppate numerose linee guida da parte di autorevoli organizzazioni e di società scientifiche nazionali ed internazionali con l'obiettivo di aiutare a scegliere il trattamento più idoneo per ridurre in maniera significativa il rischio di nuove fratture. Anche un'organizzazione di grande rilevanza in campo ortopedico come la *World Orthopedic Osteoporotic Organization* (WOOO) ha sottolineato la necessità di trattare tutti i pazienti con fratture da osteoporosi per prevenire il rischio di ulteriori fratture e di utilizzare, per questo scopo, farmaci di prima scelta quali risedronato e alendronato che hanno dimostrato di ridurre il rischio di fratture sia a livello vertebrale che non-vertebrale (ivi compreso il femore) ¹².

Il risedronato appare essere oggi la molecola che presenta i dati antifratturativi più importanti a livello femorale.

Lo studio HIP, pubblicato nel 2001 sull'autorevole rivista *New England Journal of Medicine*, ha avuto come *endpoint* primario quello di valutare l'efficacia del risedronato nelle fratture femorali. In questo studio, nel gruppo di pazienti definite osteoporotiche sulla base di un T-score del collo femorale < -2,5 DS (5445 pazienti di età compresa tra 70 e 79 anni) la terapia con risedronato ha dimostrato di ridurre il rischio di fratture femorali a tre anni del 40% che aumenta al 60% in quelle pazienti che presentavano una frattura vertebrale pregressa¹³.

Più recentemente, la grande efficacia di questa molecola è stata confermata anche in un ampio studio osservazionale di confronto tra risedronato e alendronato nella pratica clinica reale, lo studio REAL (*RisedronatE-ALendronate*). Questo studio, pubblicato nel 2007, ha arruolato oltre 33000 donne di età > 65 anni suddividendole in due coorti sulla base del trattamento con uno dei due farmaci a dosaggio settimanale.

Nel gruppo trattato con risedronato si è osservata una riduzione dell'incidenza di fratture di femore maggiore rispetto a quella osservata nel gruppo dei pazienti in terapia con alendronato (-43% dopo 12 mesi di trattamento) a conferma dell'efficacia e della rapidità d'azione del risedronato sulle fratture femorali ¹⁴.

È importante che una terapia farmacologica prolungata come quella per l'osteoporosi si avvalga di sostanze efficaci con un ottimo profilo di sicurezza e tollerabilità, in particolar modo per il paziente anziano.

Il risedronato sia nei vari studi clinici controllati che nella

pluriennale e consolidata pratica clinica ha sempre evidenziato un'ottima tollerabilità a livello gastrointestinale.

Anche per quanto riguarda l'aspetto di tollerabilità del farmaco, i risultati di uno studio osservazionale hanno evidenziato e confermato che i pazienti in trattamento con alendronato hanno un rischio di eventi gastrointestinali più elevato (+44% nei primi 4 mesi di trattamento) rispetto ai pazienti in terapia con risedronato ¹⁵.

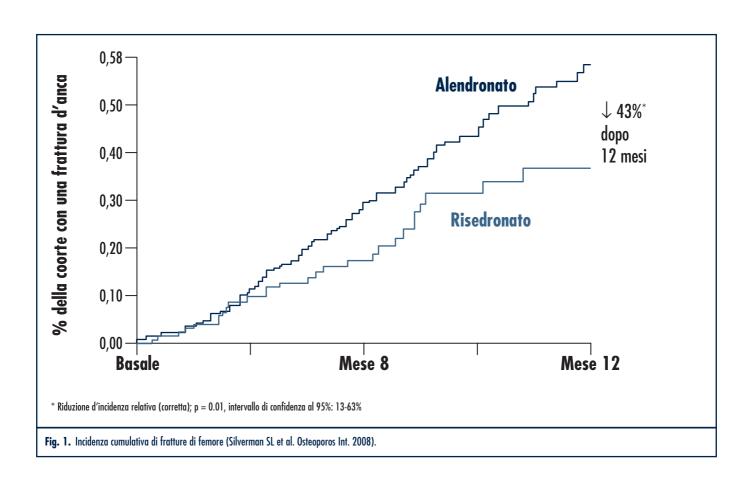
Una corretta ed adeguata terapia farmacologica può, inoltre, influire positivamente sul successo di un'osteosintesi o di una artroplastica. Nel primo caso migliorare la quantità e la qualità dell'osso significa assicurare una migliore tenuta del mezzo di sintesi con un ridotto rischio di *pull-out*. In caso di artroprotesi o di endoprotesi esiste una documentazione scientifica sempre più consistente che supporta l'ipotesi che l'uso di bisfosfonati riduca in maniera significativa il riassorbimento dell'osso periprotesico in particolare nelle zone 1 e 7 di Gruen, fondamentali per la stabilità primaria dell'impianto. Anche in presenza di un'osteolisi da detriti, i bisfosfonati possono giocare un ruolo utile nel ridurne la progressione.

In due studi recenti ^{22 23}, il risedronato ha dimostrato di ridurre il riassorbimento osseo periprotesico in pazienti con artroprotesi totali d'anca (valutazione della densità minerale ossea nelle sette zone di Gruen e marker di turnover osseo); perciò se somministrato nel periodo immediatamente post-operatorio è in grado di migliorare la sopravvivenza a lungo termine dell'impianto protesico. Recentemente, inoltre, è stato dimostrato anche un possibile effetto anabolico sugli osteoblasti ^{20 21} da parte di questa classe di composti che potrebbe essere di fondamentale importanza per una buona stabilizzazione primaria di un impianto protesico.

Possiamo quindi affermare che il risedronato e i bisfosfonati in genere possono migliorare la sopravvivenza di un impianto protesico e favorire la tenuta di un'osteosintesi.

BISFOSFONATI E CONSOLIDAZIONE OSSEA

In passato è stato ipotizzata un'eventuale interferenza dei bisfosfonati nel processo di consolidazione di



una frattura. A causa della loro capacità di ridurre il turnover osseo si è pensato che potessero alterare la formazione del callo osseo. Numerosi studi su animali non hanno riportato modificazioni del callo osseo in soggetti trattati con bisfosfonati a meno di non utilizzare dosi molto alte ²⁵ ²⁶. Oggi sono, invece, molte le evidenze che supportano l'ipotesi di un'azione favorente il callo osseo operata dai bisfosfonati

La consolidazione ossea è un fenomeno complesso che coinvolge tre meccanismi fisiologici propri del tessuto osseo: la riparazione, il modellamento ed il rimodellamento. L'iniziale risposta al trauma fratturativo è una risposta flogistica che stimola la presenza di cellule immunocompetenti e progenitori mesenchimali, queste ultime si differenziano in cellule cartilaginee producendo un callo fibrocartilagineo o molle che è circondato da un callo duro o periostale che origina da un'ossificazione diretta intramembranosa. La cartilagine è rimpiazzata progressivamente da tessuto osseo che va a formare il callo osseo endostale. Successivamente il callo sia periostale che endostale vengono modellati in un tessuto lamellare tipico dell'osso maturo. È da sottolineare che alcuni di questi eventi pur essendo in sequenza temporale presentano delle sovrapposizioni: laddove è iniziato un rimodellamento del callo periostale, quello endostale potrà essere in una fase ancora di trasformazione da cartilagino ad osseo.

Il diametro del callo periostale rappresenta il maggiore fattore di resistenza meccanica poiché è direttamente correlato al momento di inerzia, fattore determinante della resistenza ai carichi in flessione. Il callo periostale, come precedentemente descritto, è soprattutto in relazione all'attività osteoformatrice diretta del tessuto fibroso del callo ed è indipendente dal processo di trasformazione della cartilagine calcificata in osso. Molti studi su animali hanno dimostrato che I bisfosfonati incrementano la taglia del callo periostale con conseguente miglioramento delle proprietà meccaniche del callo stesso. Essi, quindi, non solo non influenzano negativamente la consolidazione ossea ma addirittura possono migliorare la qualità del callo precocemente ²⁷⁻³².

Condizioni caratterizzate da un intenso anabolismo e da un'ossificazione intramembranosa, come l'osteogenesi distrazionale, cotituiscono situazioni in cui i bisfosfonati possono esercitare una potente azione stimolante la quantità di callo e la rapida ossificazione, come evidenziato in esperimenti su conigli ^{33 34}.

PROTOCOLLO PER LO SPECIALISTA ORTOPEDICO

È importante, a nostro parere, che lo specialista ortopedico percepisca l'osteoporosi come un problema di sua competenza. Egli deve acquisire le necessarie competenze per essere in grado di valutare lo stato di salute dell'osso del paziente in modo da intervenire chirurgicamente in modo appropriato e deve saper gestire una terapia farmacologica che possa evitare il rischio di nuove fratture e al tempo stesso migliorare l'*outcome* del trattamento chirurgico. Un semplice protocollo che preveda alcuni semplici punti 12 24 diventa per l'ortopedico un'opportunità importante per riappropriarsi di una patologia che è sicuramente di sua competenza:

- identificare il paziente ortopedico che presenta una eventuale frattura da fragilità;
- procedere con la valutazione dell'osteoporosi (misurazione della densità ossea mediante tecnica DXA) che può essere effettuata dall'ortopedico stesso o da altro sanitario;
- avviare un adeguato trattamento farmacologico per evitare il rischio di ulteriori fratture (integrazione di base con almeno 1000 mg/die di calcio + 800 UI di vitamina D e farmaci antiriassorbitivi di prima scelta, ad es. risedronato, riconosciuti come utili e rimborsabili dal SSN);
- iniziare il trattamento farmacologico immediatamente dopo il trattamento chirurgico (o ortopedico in caso di fratture trattate incruentemente);
- educare il paziente ad un corretto stile di vita (informazioni su dieta ed esercizio fisico);
- coordinare l'assistenza con gli altri medici curanti (necessaria, in primis, una collaborazione tra ortopedico e medico di medicina generale in modo che il paziente possa essere seguito costantemente).

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Consensus development conference: Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. Am J Med 1991;90:107-10.
- ² Cooper C, Campion G, Melton LJ 3rd. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. Osteoporos Int 1992;2:285-9.
- ³ International Osteoporosis Foundation. Osteoporosis in the European Community: a call for action. IOF 2002.
- ⁴ Cummings SR, Black DM, Rubin SM. Lifetime risks of hip, Colles', or vertebral fracture and coronary heart disease among white postmenopausal women. Arch Intern Med 1989;149:2445-8.

- Johnell O, Kanis JA, Oden A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Petterson C, et al. *Mortality after osteoporotic fractures*. Osteoporos Int 2004;15:38-42.
- ⁶ Rossini M, Piscitelli P, Fitto F, Cambia P, Angeli A, Guida G, et al. *Incidenza e costi delle fratture di femore in Italia*. Reumatismo 2005;57:97-102.
- Boston DA. Bilateral fractures of the femoral neck. Injury 1982;14:207-10.
- ⁸ Gardner M Flik KR, Mooar P, Lane JM. Improvement in the undertreatment of osteoporosis following hip fracture. J Bone Joint Surg Am 2002;84:1342-8.
- Ocadarette SM, Katz J, Brookhart MA, Levin R, Stedman MR, Choudhry NK, et al. Trends in drug prescribing for osteoporosis after hip fracture, 1995-2004. J Rheumatol 2008;35:319-26.
- Bessette L, Ste-Marie LG, Jean S, Davison KS, Beaulieu M, Baranci M, et al. The care gap in diagnosis and treatment of women with a fragility fracture. Osteoporos Int 2008;19:79-86.
- ¹¹ Byszewski AM, Cranney A, Man-Son-Hing M, Azad N, Amos S. Evaluation of in-hospital management of fracture risk in older patients: a chart review study of tertiary prevention. Arch Gerontol Geriatr 2006;42:319-28.
- ¹² World Orthopedic Osteoporosis Organization (2004).
- ¹³ McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al. *Effect of risedronate on the risk of hip fracture* in elderly women. NEJM 2001;344:333-40.
- ¹⁴ Silverman SL, Watts NB, Delmas PD, Lange JL, Lindsay R. Effectiveness of bisphosphonates on nonvertebral and hip fractures in the first year of therapy: the risedronate and alendronate (REAL) cohort study. Osteoporos Int 2007;18:25-34.
- ¹⁵ Worley K et al ASBMR 2003, IOF 2003.
- ¹⁶ Seebach C, Kurth A, Marzi I. The influence of bisphosphonates on fracture healing. Orthopade 2007;36:136-40.
- ¹⁷ Canale T et al Campbell's Operative Orthopaedics (2002) Vol.1: 10th edizione.
- ¹⁸ Sun L, Berndt CC, Gross KA, Kucuk A. Material fundamentals and clinical performance of plasma-sprayed. hydroxyapatite coatings: a review. J Biomed Mater Res 2001;58:570-92.
- ¹⁹ Millet PJ, Alen MJ, Bostrom MP. Effects of alendronate on particle-induced osteolysis in a rat model. J Bone Joint Surg 2002;84-A:236-49.
- ²⁰ Reinholz GG, Getz B, Pederson L, Sanders ES, Subramaniam M, Ingle JN, et al. *Bisphosphonates directly regulate cell proliferation, differentiation, and gene expression in human osteoblasts*. Cancer Res 2000;21:6001-7.
- ²¹ Romanello M, Bivi N, Pines A, Deganuto M, Quadrifoglio F, Moro L, et al. *Bisphosphonates activate nucleotide receptors signaling and induce the expression of Hsp90 in osteoblast-like cell lines*. Bone 2006:39:739-53.

- ²² Kinov P, Tivchev P, Doukova P, Leithner A. Effect of risedronate on bone metabolism after total hip arthroplasty: a prospective randomised study. Acta Orthop Belg 2006;72:44-50.
- ²³ Yamasaki S, Masuhara K, Yamaguchi K, Nakai T, Fuji T, Seino Y. Risedronate reduces postoperative bone resorption after cementless total hip arthroplasty. Osteoporos Int 2007;18:1009-15.
- ²⁴ Bouxsein ML, Kaufman J, Tosi L, Cummings S, Lane J, Johnell O. *Recommendations for optimal care of the fragility* fracture patient to reduce the risk of future fracture. J Am Acad Orthop Surg 2004;12:385-95.
- ²⁵ Flora L, Hassing GS, Cloyd GG, Bevan JA, Parfitt AM, Villanueva AR. *The long-term skeletal effects of EHDP in dogs*. Metab Bone Dis Relat Res 1981;3:289-300.
- ²⁶ Bauss F, Schenk RK, Hort S, Muller-Beckmann B, Sponer G. New model for simulation of fracture repair in full-grown beagle dogs: model characterization and results from a long-term study with ibandronate. J Pharmacol Toxicol Methods 2004;50:25-34.
- ²⁷ Hyvönen PM, Karhi T, Kosma VM, Liimola-Luoma L, Hanhijärvi H. *The influence of dichloromethylene bisphosphonate on the healing of a long bone fracture, composition of bone mineral and histology of bone in the rat.* Pharmacol Toxicol 1994;75:384-90.
- ²⁸ Koivukangas A, Tuukkanen J, Kippo K, Jamsa T, Hannuniemi R, Pasanen I, et al. *Long-term administration of clodronate does not prevent fracture healing in rats*. Clin Orthop Relat Res 2003;(408):268-78.
- ²⁹ Li C, Mori S, Li J, Kaji Y, Akiyama T, Kawanishi J, et al. Long-term effect of incadronate disodium (YM-175) on fracture healing of femoral shaft in growing rats. J Bone Miner Res 2001;16:429-36.
- Madsen JE, Berg-Larsen T, Kirkeby OJ, Falch JA, Nordsletten L. No adverse effects of clodronate on fracture healing in rats. Acta Orthop Scand 1998;69:532-6.
- ³¹ Tarvainen R, Olkkonen H, Nevalainen T, Hyvönen P, Arnala I, Alhava E. Effect of clodronate on fracture healing in denervated rats. Bone 1994;15:701-5.
- ³² Goodship AE, Walker PC, McNally D, Chambers T, Green JR. *Use of a bisphosphonate (pamidronate) to modulate fracture repair in ovine bone*. Ann Oncol 1994;5 (Suppl. 7): S53-5.
- ³³ Little DG, Smith NC, Williams PR, Briody JN, Bilston LE, Smith EJ, Gardiner EM, et al. Zoledronic acid prevents osteopenia and increases bone strength in a rabbit model of distraction osteogenesis. J Bone Miner Res 2003;18:1300-7.
- ³⁴ Pampu AA, Dolanmaz D, Tüz HH, Karabacakoglu A. Experimental evaluation of the effects of zoledronic acid on regenerate bone formation and osteoporosis in mandibular distraction osteogenesis. J Oral Maxillofac Surg 2006;64:1232-6.