

AGGIORNAMENTO IN TEMA DI

# BISFOSFONATI

ORGANO UFFICIALE DEL GIBIS  
GRUPPO ITALIANO PER LO STUDIO DEI BISFOSFONATI

PRIMO PIANO

## Le fratture femorali (subtrocanteriche e diafisarie) atipiche

*A. Giusti*

**VOL. XIII NUMERO SPECIALE 1**  
**MARZO 2012**



GRUPPO ITALIANO  
PER LO STUDIO DEI BISFOSFONATI

Gruppo Italiano per lo studio dei BISfosfonati

**CONSIGLIO DIRETTIVO**

PRESIDENTE

**Prof. Silvano Adami**

*Professore Ordinario  
di Reumatologia  
Centro Ospedaliero Clinicizzato  
Università di Verona  
37067 Valeggio sul Mincio (VR)*

CONSIGLIERI

**Dott. Francesco Bertoldo**

*Ricercatore Universitario  
Dipartimento di Scienze Biomediche  
e Chirurgiche  
Policlinico G. B. Rossi  
P.zza L. A. Scuro  
37134 Verona*

**Dott. Daniele Costi**

*Dipartimento di Medicina Interna  
e Scienze Biomediche  
Università di Parma  
Via Gramsci, 14  
43100 Parma*

**Dott. Luigi Di Matteo**

*Dirigente medico II livello  
U.O. Reumatologia ASL Pescara  
65100 Pescara*

**Prof. Paolo Filipponi**

*Responsabile del Centro  
di Riferimento Regionale  
dell'Umbria per l'Osteoporosi  
e per le Malattie Metaboliche  
dello Scheletro  
06019 Umbertide (PG)*

**Prof. Bruno Frediani**

*Responsabile Centro Osteoporosi  
Sezione di Reumatologia  
Università di Siena  
53100 Siena*

**Dott. Sandro Giannini**

*Clinica Medica I  
Dipartimento di Scienze Mediche  
e Cliniche  
Università di Padova  
Via Giustiniani, 3  
33128 Padova*

**Dott. Giuseppe Girasole**

*Dirigente medico I livello  
U. O. Reumatologia  
Ospedale "La Colletta"  
Via del Giappone, 10  
16011 Arenzano (GE)*

**Prof. Giovanni Iolascon**

*Ricercatore  
Dipartimento di Chirurgia  
Ortopedica, Traumatologica  
e Riabilitazione  
Seconda Università di Napoli  
Via De Crecchio, 4  
80138 Napoli*

**Prof. Claudio Marcocci**

*Professore Associato  
di Endocrinologia  
Dipartimento di Endocrinologia  
e Metabolismo  
Università di Pisa  
Via Paradisa, 2  
56124 Pisa*

**Prof. Domenico Maugeri**

*Professore Associato di Geriatria  
Centro per la Prevenzione  
e Cura dell'Osteoporosi  
Azienda Ospedaliera "Cannizzaro"  
Via Messina, 829  
95125 Catania*

**Prof. Giovanni Minisola**

*Direttore dell'Unità Operativa  
Complessa di Reumatologia  
Azienda Ospedaliera  
"San Camillo - Forlanini"  
Via Portuense, 332  
00148 Roma*

**Dott. Ignazio Olivieri**

*Direttore del Dipartimento  
di Reumatologia della Regione Basilicata  
Ospedale San Carlo  
di Potenza  
e Ospedale Madonna delle Grazie  
di Matera  
Contrada Macchia Romana  
85100 Potenza*

**Dott. Maurizio Rossini**

*Ricercatore di Reumatologia  
Centro Ospedaliero Clinicizzato  
Università di Verona  
37067 Valeggio sul Mincio (VR)*

**Dott. Leonardo Sartori**

*Ricercatore  
Clinica Medica I  
Dipartimento di Scienze Mediche  
e Cliniche  
Università di Padova  
Via Giustiniani, 3  
33128 Padova*

**Dott. Alfredo Scillitani**

*Divisione di Endocrinologia  
Casa Sollievo della Sofferenza  
San Giovanni Rotondo  
71013 Foggia*

**COLLEGIO DEI REVISORI DEI CONTI**

**Dott. Franco Beghè**

*Dirigente medico I livello  
Ospedale di Imperia  
U.O. Medicina Interna  
Corso Garibaldi, 90  
18100 Imperia*

**Dott. Corrado Guidi**

*Geriatra  
Comune di Lucca  
55100 Lucca*

**Dott. Ferdinando Silveri**

*Reumatologo  
Direttore Medico I livello  
Clinica Reumatologica  
dell'Università di Ancona  
60035 Ospedale di Jesi (AN)*

**COORDINATORI REGIONALI**

**C. Cisari** (Valle d'Aosta e Piemonte)  
**M. Bevilacqua** (Lombardia occidentale)  
**C. Trevisan** (Lombardia orientale)  
**D. Gatti** (Triveneto occidentale)  
**A. Venturin** (Triveneto orientale)  
**A. Barone** (Liguria)  
**N. Malavolta** (Emilia Romagna)  
**M. Benucci** (Toscana)  
**M. Sfrappini** (Marche)  
**S. Cristallini** (Umbria)  
**S. Lello** (Lazio)  
**M. Pozzone** (Abruzzo)  
**L. Nocerino** (Molise e Campania)  
**G. Lapadula** (Puglia)  
**R. La Forgia** (Basilicata)  
**G. Varcasia** (Calabria)  
**R. Torre** (Sicilia occidentale)  
**G. D'Avola** (Sicilia orientale)  
**G. Perpignano** (Sardegna)

A CURA DEL GIBIS

Segreteria GIBIS  
tel. 050.598047 - fax 050.598688  
e-mail: gibis@gibis.org  
www.gibis.org  
Recapito postale: GIBIS - Gruppo  
Italiano per lo studio dei BISfosfonati  
P.za S. Umobono, 30  
56126 Pisa  
C.F. 302301050; P.I. 01585410507

# COLOPHON

## BOARD SCIENTIFICO

**Prof. Gaetano Crepaldi**  
*Responsabile Clinica Medica I*  
*Dipartimento di Scienze Mediche*  
*e Cliniche*  
 Università di Padova  
 Via Giustiniani, 3 – 33128 Padova

**Prof.ssa Ombretta Di Munno**  
*Professore Associato*  
*di Reumatologia*  
*Dipartimento di Medicina Interna*  
*Sezione di Reumatologia*  
 Università di Pisa  
 Via Roma, 67 – 56126 Pisa

**Prof. Ernesto Palummeri**  
*Direttore del Dipartimento*  
*di Gerontologia*  
 Ente Ospedaliero – Ospedali “Galliera”  
 Corso Mentana, 10 – 16128 Genova

**Prof. Aldo Pinchera**  
*Professore Ordinario di Endocrinologia*  
*Direttore Dipartimento*  
*di Endocrinologia e Metabolismo*  
 Università di Pisa  
 Via Paradisa, 2 – 56124 Pisa

**Prof. Luigi Sinigaglia**  
*Dirigente medico I livello*  
 Azienda Ospedaliera  
 Istituto Ortopedico “Gaetano Pini”  
 Piazza Cardinal Ferrari, 1  
 20122 Milano

## EDITORE

Springer-Verlag Italia Srl  
 Via P. C. Decembrio, 28  
 20137 Milano  
 Tel. 02 542597.1 – Fax 02 55193360  
 e-mail: springeritaly@springer.com

Springer fa parte  
 di Springer Science+Business Media

©Springer-Verlag Italia, Milano, 2012  
 springer.com

## DIRETTORE RESPONSABILE

Bruno Pieroni

## COORDINAMENTO REDAZIONALE

Anna Riccardi, Elena Bernacchi,  
 Paola Gregori

Registrazione del Tribunale di Milano  
 n. 84 del 07/02/2000

Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere riprodotta o archiviata in un sistema di recupero o trasmessa in qualsiasi forma o con qualsiasi mezzo elettronico, fotocoproduzione, memorizzazione o altro, senza il permesso scritto da parte dell'Editore. L'Editore non si assume nessuna responsabilità di prodotto, negligenza o altrimenti, oppure uso od operazione di qualsiasi metodo, prodotto, istruzione o idea contenuti nel materiale di cui trattasi. A causa del rapido progresso della scienza medica, l'Editore raccomanda la verifica indipendente delle diagnosi e del dosaggio dei medicinali.

Questo numero di *Aggiornamento in Tema di Bisfosfonati* è stato stampato in 6.000 copie

## STAMPA

Lazzati Industria Grafica  
 21011 Casorate Sempione (VA)

I dati sono trattati elettronicamente e utilizzati dall'editore Springer-Verlag Italia Srl per la spedizione della presente pubblicazione e di altro materiale medico-scientifico. Ai sensi dell'art. 13 L. 675/96 è possibile in qualsiasi momento e gratuitamente consultare, modificare e cancellare i dati o semplicemente opporsi al loro utilizzo scrivendo a: Springer-Verlag Italia Srl, Responsabile Dati, Via P. C. Decembrio, 28 - 20137 Milano

# INDICE



<b>Profilo di sicurezza dei bisfosfonati</b> .....	3
Silvano Adami	

## PRIMO PIANO

<b>Le fratture (subtrocanteriche e diafisarie) atipiche</b> .....	5
Andrea Giusti	

Le affermazioni e le dichiarazioni espresse negli articoli sono quelle degli Autori e non necessariamente quelle dell'Editore. Nonostante sia posta grande cura nella compilazione degli articoli, non sempre è possibile evitare qualche errore (nell'elaborazione dei dati). Ciò premesso, e anche in vista dei rapidi sviluppi della scienza medica, si raccomanda al lettore di condurre indipendentemente le proprie indagini e/o ricerche, per quanto riguarda i metodi diagnostici, le somministrazioni delle dosi ecc. L'Editore declina ogni responsabilità per (la correttezza di) tale materiale e non garantisce né assicura o appoggia alcun prodotto o servizio pubblicizzato in questa pubblicazione per il quale, inoltre, si ritiene sollevato da qualsiasi responsabilità per eventuali rivendicazioni inoltrate dai produttori.

## *PROFILO DI SICUREZZA DEI BISFOSFONATI*

I bisfosfonati sono stati utilizzati per la terapia dell'osteoporosi da centinaia di milioni di persone in questi ultimi 15 anni. Il loro profilo di sicurezza appare rimarchevole e oggi noto in ogni dettaglio. Rispetto agli studi registrativi iniziali, le successive valutazioni di farmacovigilanza hanno fatto emergere due eventi avversi inattesi: la comparsa della cosiddetta osteonecrosi mandibolare (*osteonecrosis of the jaw*, ONJ) e fratture atipiche subtrocanteriche del femore.

La fisiopatologia della ONJ è stata in parte chiarita con l'osservazione che essa compare anche in soggetti con osteopetrosi a basso *turnover* e in corso di terapia con denosumab, un altro potente inibitore del *turnover* osseo, con un meccanismo d'azione affatto diverso da quello dei bisfosfonati. È stato anche osservato che un breve ciclo terapeutico con teriparatide, che stimola invece il *turnover* osseo, previene e cura la ONJ. Tutte queste osservazioni indicano che la soppressione del *turnover* osseo (specie utilizzando le elevatissime dosi di bisfosfonati o denosumab impiegate in oncologia) a livello delle ossa del cavo orale può facilitare l'insorgenza di osteomieliti, in caso ovviamente di esposizione del tessuto osseo ad agenti patogeni.

Conoscendo la fisiopatologia della ONJ è oggi possibile virtualmente azzerare il rischio nei pazienti in trattamento per osteoporosi, con l'adozione dei seguenti accorgimenti:

- incoraggiare i pazienti in trattamento con antiriassorbitivi a seguire le corrette norme di igiene dentaria
- in caso di interventi cruenti odontoiatrici con esposizione del tessuto osseo (estrazioni o impianti dentari), fare profilassi antibiotica per almeno 10 giorni, associata a intensa anti-sepsi locale
- quando sono previsti interventi odontoiatrici estesi e ripetuti, sospendere preventivamente per almeno 6 mesi la terapia con bisfosfonati e seguire le norme del punto precedente
- qualora non fosse possibile sospendere i bisfosfonati (grave osteoporosi, impossibilità di procrastinare l'intervento odontoiatrico ecc.) può essere presa in considerazione la terapia con teriparatide per 2-3 mesi.

Le fratture atipiche femorali sono state collegate alla terapia antiriassorbitiva circa 10 anni fa. La clinica, l'epidemiologia, la fisiopatologia e l'impatto farmaco-economico sono descritti nell'eccellente *review* di Andrea Giusti in questo fascicolo di *Aggiornamenti in Tema di Bisfosfonati*.

Gli elementi salienti oggi noti sono:

- le fratture atipiche possono verificarsi anche in pazienti non in trattamen-

to con antiassorbitivi, sebbene questi ultimi ne aumentino il rischio relativo di 10-15 volte

- l'incidenza di queste fratture in pazienti in trattamento con bisfosfonati è rara, per cui la maggior parte dei clinici non ha mai avuto occasione di vederne un caso
- assumendo un eccesso di rischio pari a 15, il rapporto vantaggi/svantaggi della terapia con bisfosfonati per fratture da fragilità rimarrebbe superiore a 100
- i casi sinora riportati hanno spesso riguardato persone con una storia di pregresse fratture delle ossa lunghe, ma con valori di BMD normali. È ipotizzabile che l'eccesso di rischio legato alla terapia con bisfosfonati si annulli se vengono considerati solo pazienti in cui i farmaci siano stati prescritti in maniera appropriata. Ciò spiegherebbe perché nei *trial* registrativi con i vari bisfosfonati e con denosumab, che hanno coinvolto più di 40.000 pazienti, non è mai stato segnalato un aumento delle fratture atipiche rispetto al gruppo di controllo.

In conclusione, la miglior conoscenza dei due eventi avversi severi collegati alla terapia con bisfosfonati (ONJ e fratture atipiche) permette di affermare che oggi essi appaiono, oltre che rari, prevedibili e prevenibili.

I dati di efficacia della terapia con alendronato, accanto al suo costo, continuano a fare di quest'ultimo il farmaco di prima scelta e di riferimento per la terapia dell'osteoporosi.

**Silvano Adami** – Presidente del GIBIS

## LE FRATTURE FEMORALI (SUBTROCANTERICHE E DIAFISARIE) ATIPICHE

**Andrea Giusti**

*Dipartimento di Gerontologia e Scienze Motorie, E.O. Ospedali Galliera, Genova*

### INTRODUZIONE

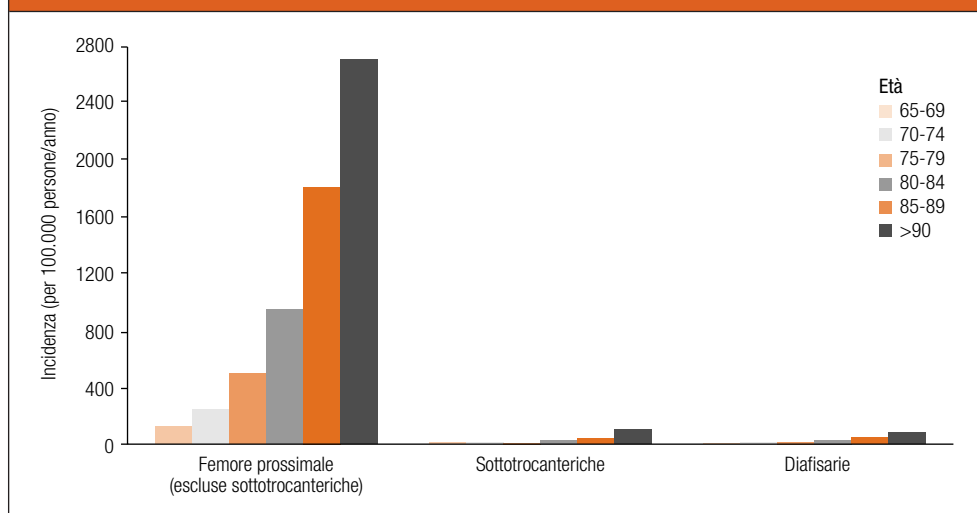
Le fratture di femore si realizzano più frequentemente a livello del collo e della regione pertrocanterica (femore prossimale) (Fig. 1a,b), e la loro incidenza aumenta tipicamente in modo esponenziale con l'età, come per altre fratture osteoporotiche da fragilità [1-3]. Le fratture sottotrocanteriche (ST) e diafisarie (DF) sono localizzate distalmente al piccolo trocantere (Fig. 1c,d), rappresentano circa il 5-10% di tutte le fratture del femore negli adulti/anziani (Figg. 2,3), e, analogamente alle fratture prossimali, mostrano un incremento esponenziale con l'aumentare dell'età, caratteristico delle fratture da fragilità [1-4].

Dal 2005 un numero crescente di segnalazioni ha descritto casi di fratture femorali localizzate distalmente al piccolo trocantere (sottotrocanteriche o diafisarie) in pazienti in terapia con bisfosfonati (BF), potenti farmaci antiassorbitivi largamente utilizzati nel trattamento dell'osteoporosi in relazione alla loro

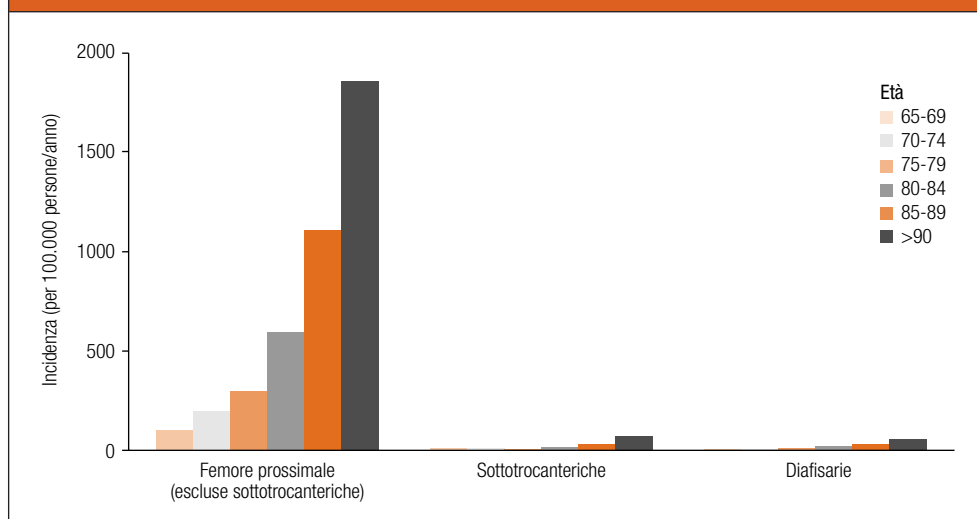
**FIGURA 1. A FRATTURA OSTEOPOROTICA DEL COLLO DEL FEMORE. B FRATTURA OSTEOPOROTICA PERTROCANTERICA. C FRATTURA OSTEOPOROTICA DIAFISARIA SPIRALE. D FRATTURA OSTEOPOROTICA SOTTOTROCANTERICA-DIAFISARIA SPIRALE**



**FIGURA 2. INCIDENZA (PER 100.000 PERSONE/ANNO) DI FRATTURE DEL FEMORE PROSSIMALE, SOTTOTROCANTERICHE E DELLA DIAFISI FEMORALE IN DONNE AMERICANE. L'INCIDENZA È RIPORTATA PER FASCE DI 5 ANNI DI ETÀ, A PARTIRE DA 65 ANNI (MOD. DA [3])**



**FIGURA 3. INCIDENZA (PER 100.000 PERSONE/ANNO) DI FRATTURE DEL FEMORE PROSSIMALE, SOTTOTROCANTERICHE E DELLA DIAFISI FEMORALE IN UOMINI AMERICANI. L'INCIDENZA È RIPORTATA PER FASCE DI 5 ANNI DI ETÀ, A PARTIRE DA 65 ANNI (MOD. DA [3])**

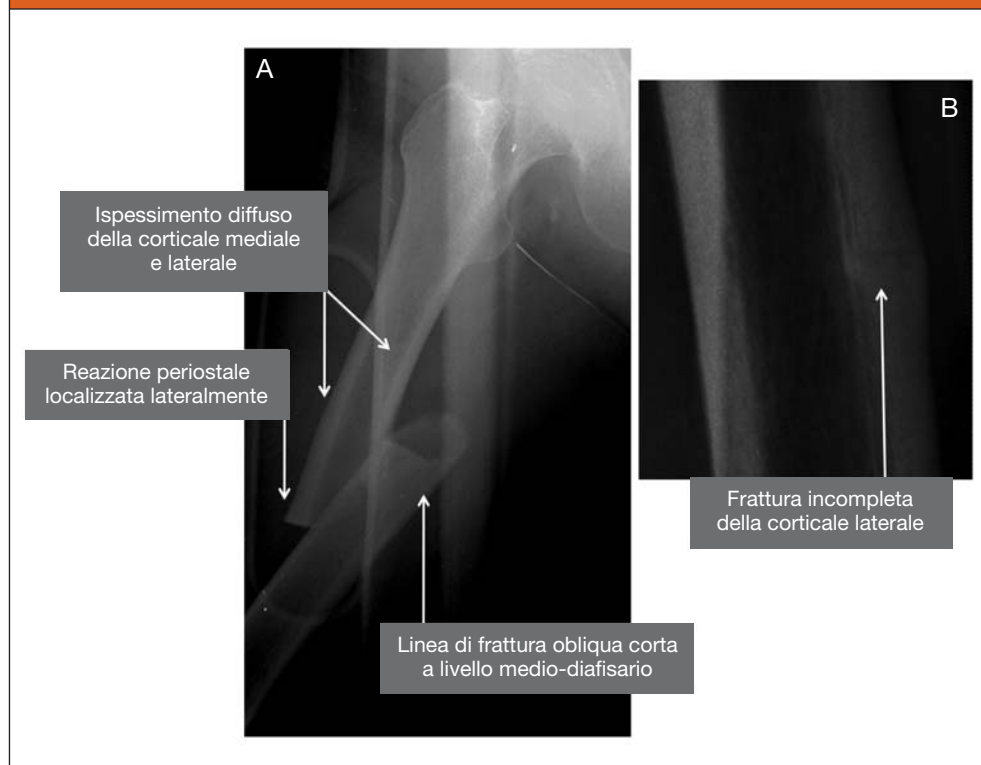


comprovata efficacia nel ridurre il rischio di frattura vertebrale, non vertebrale e di femore [4-7]. Queste fratture sono state inizialmente denominate “atipiche” in relazione, prevalentemente, alle loro caratteristiche radiologiche (Fig. 4), che le distinguono dalle classiche o tipiche fratture ST/DF dei pazienti anziani osteoporotici (Fig. 1c,d).

Le fratture atipiche ST/DF del femore si presentano spontaneamente o dopo un trauma minimo in qualsiasi parte del femore a partire da appena sotto il picco-



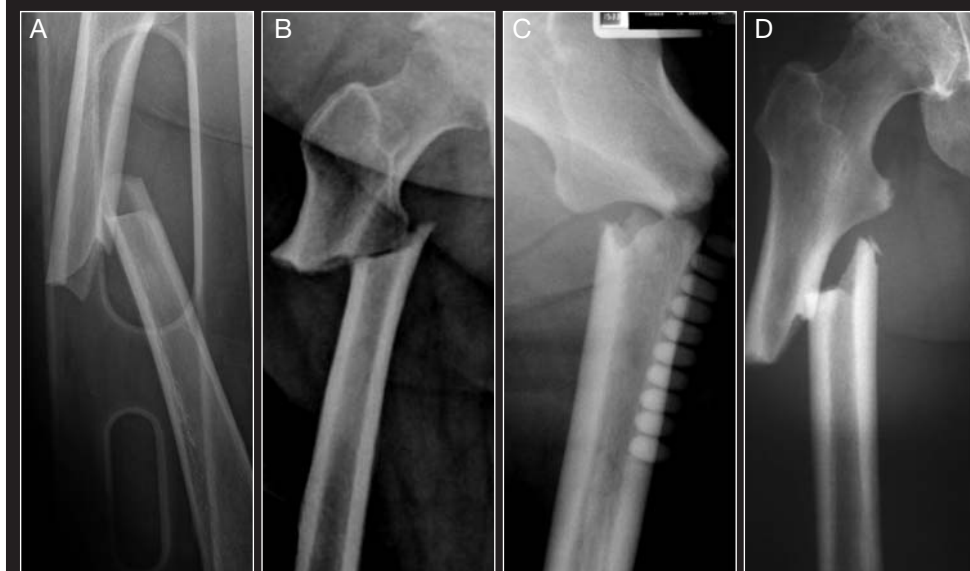
**FIGURA 4. FRATTURE ATIPICHE. A FRATTURA DIAFISARIA ATIPICA COMPLETA; SI NOTINO LA LINEA DI FRATTURA OBLIQUA CORTA, LA REAZIONE PERIOSTALE LATERALE E IL DIFFUSO ISPESSESSIMENTO DELLA CORTICALE. B FRATTURA ATIPICA INCOMPLETA, ANCHE DETTA DA STRESS, LOCALIZZATA NELLA CORTICALE LATERALE; SI NOTI LA REAZIONE PERIOSTALE LATERALE CON CENTRALMENTE UNA LINEA RADIOTRASPARENTE**



lo trocantere fino a sopra la linea sovracondiloidea e possono essere fratture complete che si estendono dalla corticale laterale a quella mediale (Fig. 4a), oppure incomplete (Fig. 4b) che interessano solo la corticale laterale (frattura da stress) [4-7]. Radiologicamente sono caratterizzate da una linea di frattura obliqua corta o trasversale e non sono comminute (Figg. 4a,5), a differenza delle classiche fratture ST/DF da osteoporosi che presentano una linea di frattura obliqua lunga, longitudinale o, talvolta, spirale (Fig. 1 c,d) [4,5]. In numerosi *case report* sono descritti anche un diffuso ispessimento della corticale mediale e laterale della diafisi femorale e la presenza di una reazione periostale a livello laterale (Fig. 4a). Queste ultime due caratteristiche, tuttavia, non sono state sistematicamente rilevate e pertanto non sono attualmente considerate tra i criteri maggiori per la definizione radiologica e la diagnosi di una frattura ST/DF atipica (Tab. 1), secondo il *report* recentemente pubblicato dalla *task force* dell'American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) [4].

Queste caratteristiche radiologiche che distinguono le fratture ST/DF atipiche da quelle tipiche dei pazienti anziani osteoporotici erano già note da lungo tempo in letteratura in pazienti affetti da particolari malattie metaboliche ossee (Fig. 5d), come l'ipofosfatemia e l'ipofosfatemia legata al cromosoma X [4,5,8]. Anche per questo motivo, nella definizione operativa per la diagnosi di

**FIGURA 5. ESEMPI DI FRATTURE SOTTOTROCANTERICHE O DIAFISARIE ATIPICHE DEL FEMORE IN PAZIENTI TRATTATI CON BISFOSFONATI E NON. A FRATTURA DIAFISARIA ATIPICA IN PAZIENTE TRATTATA CON ALENDRONATO. B FRATTURA SOTTOTROCANTERICA ATIPICA IN PAZIENTE TRATTATA CON ALENDRONATO. C FRATTURA SOTTOTROCANTERICA ATIPICA IN PAZIENTE CHE NON HA MAI ASSUNTO BISFOSFONATI. D FRATTURA SOTTOTROCANTERICA NON COMMUNATA CON CARATTERISTICHE RADIOLOGICHE DI ATIPIA ANALOGHE A QUELLE DELLE FRATTURE ATIPICHE ATTRIBUITE AI BISFOSFONATI IN UNA PAZIENTE AFFETTA DA IPOFOSFATASIA. SI NOTINO LA CORTICALE ISPESSENTA, LA LINEA DI FRATTURA OBLIQUA CORTA, LA REAZIONE PERIOSTALE LATERALE**



**TABELLA 1. CRITERI MAGGIORI E MINORI PER LA DIAGNOSI E LA DEFINIZIONE DI UN CASO DI FRATTURA SOTTOTROCANTERICA/DIAFISARIA ATIPICA, PROPOSTI DALLA TASK FORCE DELL'ASBMR (MOD. DA [4])**

Caratteristiche/Criteri maggiori
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Localizzazione in una qualsiasi parte del femore a partire da appena sotto il piccolo trocantere fino a sopra la linea sovracondiloidea</li> <li>• Trauma assente o minimo (per esempio caduta da stazione eretta o minore)</li> <li>• Configurazione trasversale o obliqua corta</li> <li>• Frattura non comminuta</li> <li>• Presentazione come frattura completa che si estende dalla corticale laterale a quella mediale (eventualmente con <i>spike</i> mediale), oppure come frattura incompleta che interessa solo la corticale laterale</li> </ul>
Caratteristiche/Criteri minori
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reazione localizzata periostale nella corticale laterale</li> <li>• Aumento generalizzato dello spessore (ispessimento) della corticale diafisaria (laterale e mediale)</li> <li>• Sintomi prodromici come dolore/fastidio a livello della coscia</li> <li>• La frattura e i sintomi si possono presentare bilateralmente</li> <li>• Ritardo e difficoltà nel consolidamento</li> <li>• Presenza di altre condizioni morbose (ipovitaminosi D, ipofosfatasi, artrite reumatoide)</li> <li>• Uso di particolari farmaci (bisfosfonati, glucocorticoidi, inibitori di pompa protonica)</li> </ul>

**Note.** Sono specificamente escluse le fratture del femore prossimale con estensione della linea di frattura oltre il piccolo trocantere, le fratture sottotrocanteriche/diafisarie in pazienti con lesione neoplastica primitiva o secondaria, le fratture peri-protesiche. Per la definizione di un caso di frattura atipica è necessaria la presenza di tutti i criteri maggiori, mentre nessuno dei criteri minori, incluso l'uso di bisfosfonati, è indispensabile.

una frattura ST/DF atipica, il concomitante uso di un BF non è considerato come un criterio determinante, mentre viene identificata una serie di condizioni patologiche o terapie farmacologiche potenzialmente correlate con queste fratture (Tab. 1).

### EPIDEMIOLOGIA DELLE FRATTURE ST/DF ATIPICHE

I dati epidemiologici relativi alle fratture atipiche sono scarsi e perlopiù derivanti da studi retrospettivi o analisi *post-hoc* dei *trial* internazionali multicentrici, randomizzati e controllati [9-16]. Il limite principale di questi studi deriva dal fatto che in molti casi gli Autori non avevano la possibilità di accedere alle radiografie e verificare le caratteristiche radiologiche (linea di frattura obliqua corta, assenza di comminuzione) che distinguono le fratture ST/DF atipiche da quelle tipiche dei pazienti anziani osteoporotici [3,13-16]. Va ribadito infatti che la definizione di una frattura ST/DF atipica di femore risiede proprio in quelle caratteristiche radiologiche illustrate nella Figura 4a, come anche recentemente stabilito dalla *task force* dell'ASBMR [4]. Pertanto, in assenza di un codice ICD-9 o ICD-10 specifico per le fratture ST/DF atipiche, in molti degli studi osservazionali condotti su grandi *database* le fratture ST/DF atipiche non erano differenziabili da quelle tipiche, e non era pertanto definibile la loro reale prevalenza, incidenza ed eventuale associazione con l'uso dei BF [13-16].

I pochi studi in cui la revisione sistematica delle radiografie ha permesso di agguadare la natura atipica o meno delle fratture ST/DF hanno chiarito due aspetti fondamentali relativi alle fratture ST/DF atipiche [7,10-12]:

- i pazienti con frattura atipica sono più frequentemente in terapia con BF rispetto ai pazienti con frattura osteoporotica ST/DF tipica (Tab. 2); tuttavia fratture femorali con caratteristiche di atipia possono avvenire anche in pazienti che non hanno mai assunto bisfosfonati (Fig. 5c)
- le fratture atipiche sono rare in termini di incidenza e prevalenza nella popolazione generale e/o trattata con i BF.

Due studi condotti su ampie casistiche hanno stimato un'incidenza di fratture atipiche in pazienti in trattamento con bisfosfonati compresa tra 3 e 10 casi su 10.000 pazienti/anno [10,17]. Va sottolineato che tali dati fanno riferimento principalmente a due BF orali, alendronato e risedronato, che sono i farmaci di questa classe da più tempo presenti sul mercato e pertanto più diffusi. Gli stes-

**TABELLA 2. PREVALENZA DI CONSUMO DI BISFOSFONATI (AL MOMENTO DELLA FRATTURA) IN PAZIENTI CON FRATTURA SOTTOTROCANTERICA O DIAFISARIA ATIPICA E NON ATIPICA (MOD. DA [7,10-12])**

Referenza	Pazienti con frattura atipica	Pazienti con frattura non atipica	OR (IC 95%)
Lenart BA et al 2009 [7]	77% (10/13)	18% (5/28)	15,3 (3,1-76,9)
Schilcher J et al 2011 [10]	78% (46/59)	10% (26/263)	33,3 (14,3-77,8)
Giusti A et al 2011 [11]	40% (4/10)	4% (2/53)	17,0 (2,6-113,3)
Girgis CM et al 2010 [12]	85% (17/20)	2% (3/132)	NR

**Note.** La prevalenza è espressa come percentuale di pazienti in terapia con bisfosfonati. Tra parentesi è riportato il numero assoluto di pazienti in terapia con BF/il numero totale di pazienti con frattura atipica o non atipica. Le *odds ratio* (OR) e gli intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) sono quelli riportati dagli Autori.

si studi hanno inoltre calcolato che l'incidenza delle ST/DF atipiche nella popolazione generale (non trattata con BF) è di circa 0,1-0,2 casi per 10.000 persone/anno. Questo valore di incidenza sale a 1,6 casi per 10.000 persone/anno quando si considera la popolazione generale di età superiore a 65 anni [17].

Nel complesso, le fratture atipiche (associate o meno all'uso di bisfosfonati) rappresentano circa l'1% di tutte le fratture di femore [11]. Se si considerano le fratture atipiche in pazienti che stanno assumendo BF la percentuale scende allo 0,4%. Ciò ovviamente implica che circa la metà delle fratture ST/DF atipiche avvenga in pazienti mai esposti ai BF [11].

In uno degli studi sopracitati [10] gli Autori, oltre a indagare l'incidenza di fratture ST/DF atipiche, hanno anche valutato il rischio di frattura atipica in funzione della durata della terapia con BF, stabilendo se e come tale rischio si riduce nel tempo dopo sospensione del trattamento. Sebbene appaia chiara la relazione tra uso di bisfosfonati e fratture ST/DF atipiche, è altresì evidente come il rischio aumenti e diventi rilevante in relazione alla durata della terapia e, dato estremamente importante, si riduca significativamente già dopo un anno dalla sospensione della terapia (dopo questo tempo il rischio è quasi sovrapponibile a quello della popolazione generale).

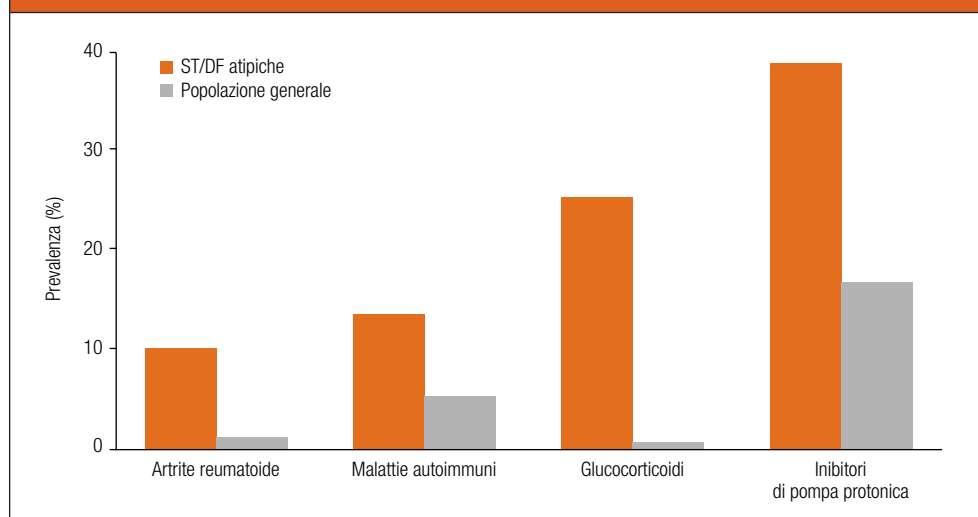
### **FISIOPATOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO**

Sin dalle prime segnalazioni, le fratture atipiche di femore sono state sistematicamente correlate all'uso prolungato di bisfosfonati [18,19]. Per tale motivo, nonostante alcune linee di evidenza abbiano dimostrato come queste fratture possano verificarsi anche in soggetti non esposti a bisfosfonati e pertanto possano essere correlate anche ad altri fattori di rischio [4,5,12], le ipotesi fisiopatologiche recentemente proposte sono basate sull'effetto farmacologico di tali molecole [20].

Già nella prima descrizione pubblicata nel 2005 [19] era stato ipotizzato che un'eccessiva soppressione del *turnover* scheletrico prodotta dall'uso prolungato di bisfosfonati (eventualmente associati anche ad altri farmaci quali estrogeni, SERM e glucocorticoidi) potesse rappresentare il meccanismo fisiopatologico principale responsabile delle fratture atipiche. Si suppone che l'eccessiva soppressione del *turnover* possa ridurre la robustezza dell'osso attraverso diversi meccanismi, tra cui alterazione (incremento) della densità e dell'omogeneità della mineralizzazione, incremento della maturità del collagene e del *cross-linking* ed eccessivo accumulo di microdanni, non riparati a causa della (supposta) eccessiva soppressione del *turnover* [20]. Sebbene l'ipotesi dell'eccessiva soppressione del *turnover* rappresenti quella più accreditata, alcuni studi non hanno confermato, in biopsie ossee eseguite in pazienti con frattura ST/DF atipica e in terapia con BF, un *turnover* scheletrico eccessivamente soppresso, rilevando invece parametri normali [5]. Inoltre l'ipotesi che il prolungato uso dei BF, alle dosi approvate per il trattamento dell'osteoporosi, possa produrre un'eccessiva soppressione del *turnover* non trova ancora riscontro nelle evidenze disponibili [5,21,22].

In questo contesto il riconoscimento di fratture ST/DF atipiche in pazienti mai esposti a bisfosfonati, l'identificazione di alcune condizioni patologiche e terapie farmacologiche, rilevate con una certa frequenza nei pazienti con ST/DF atipica (Fig. 6) [5, 23-26] e l'individuazione di altri potenziali fattori di rischio correlati a queste fratture (Tab. 3) [12] hanno suggerito che, sebbene svolgano un

**FIGURA 6. CONDIZIONI CLINICHE E TERAPIE FARMACOLOGICHE RILEVATE CON UNA PREVALENZA MAGGIORE NEI PAZIENTI CON FRATTURE ST/DF ATIPICHE RISPETTO ALLA POPOLAZIONE GENERALE. I DATI DI PREVALENZA NELLA POPOLAZIONE GENERALE SONO STATI DERIVATI DA [23-26]**



**TABELLA 3. FATTORI DI RISCHIO ASSOCIATI ALLE FRATTURE SOTTOTROCANTERICHE E DIAFISARIE ATIPICHE (MOD. DA [12])**

Fattore di rischio	Odds ratio	IC 95%
Anamnesi positiva per pregressa frattura osteoporotica	3,2	2,1-17,1
Terapia con corticosteroidi in atto da più di 6 mesi	5,2	1,3-31,0
Artrite reumatoide attiva	16,5	1,4-142,3
25(OH)vitamina D <16 ng/ml	3,5	1,7-18,7

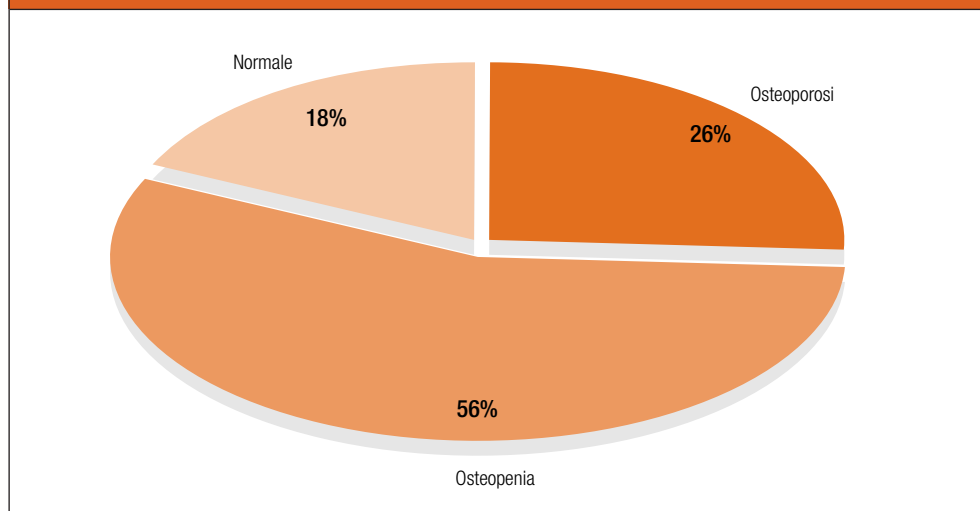
ruolo prioritario, i bisfosfonati possano non essere l'unico fattore coinvolto nella patogenesi delle ST/DF atipiche.

Già nel 2010 Nieves e coll. avevano postulato l'esistenza di una sottopopolazione di pazienti più sensibile all'effetto antiriassorbitivo dei BF che, a seguito di una più o meno prolungata esposizione a questi farmaci, potrebbe sviluppare condizioni favorevoli alle fratture ST/DF atipiche [6]. Detta sensibilità potrebbe derivare da fattori intrinseci del paziente (osteoclasti intrinsecamente vulnerabili, ridotta capacità osteo-formativa presente già prima dell'uso di BF) o da fattori esterni, perlopiù farmacologici (glucocorticoidi, inibitori di pompa protonica) o patologici (artrite reumatoide, ipovitaminosi D). Sebbene questa ipotesi sia una semplice supposizione, non supportata dalle attuali evidenze, come mostra anche la Tabella 3, alcuni fattori BF-indipendenti sono stati chiaramente correlati al rischio di fratture ST/DF atipiche [5,6,12].

### PRESENTAZIONE E DECORSO CLINICO

Sia le caratteristiche cliniche dei pazienti sia la presentazione e il decorso delle fratture ST/DF atipiche sono stati ampiamente caratterizzati [4,5]. Si tratta spesso di pazienti relativamente giovani, e comunque più giovani rispetto ai

**FIGURA 7. PREVALENZA, AL MOMENTO DELLA FRATTURA, DI OSTEOPOROSI ( $T\text{-SCORE} \leq -2,5$ ), OSTEOPENIA ( $-2,5 < T\text{-SCORE} \leq -1$ ) O DENSITÀ MINERALE OSSEA NORMALE ( $T\text{-SCORE} > -1$ ) IN PAZIENTI CON FRATTURA ST/DF ATIPICA (MOD. DA [5])**



soggetti che incorrono nella classica frattura di femore da osteoporosi, che assumono un bisfosfonato da più di 3-5 anni. I soggetti con ST/DF atipica presentano frequentemente un valore di densità minerale ossea nel range dell'osteopenia o della normalità, con un *T-score* superiore a  $-2,5$  (Fig. 7), il *cut-off* per la diagnosi di osteoporosi definito dall'OMS [5].

La frattura si può presentare spontaneamente o a seguito di un trauma lieve, e sovente il paziente lamenta un dolore/fastidio subacuto a carico della coscia o dell'anca, esacerbato dal carico, giorni/settimane prima che la frattura avvenga (o sia diagnosticata). A volte un dolore acuto durante attività banali come salire le scale o camminare determina l'improvviso deficit funzionale di un arto con conseguente caduta a terra; altre volte una caduta dalla posizione eretta (o minore) produce la frattura.

La frattura può essere bilaterale e la controlaterale può essere completa (Fig. 4a) oppure incompleta (Fig. 4b).

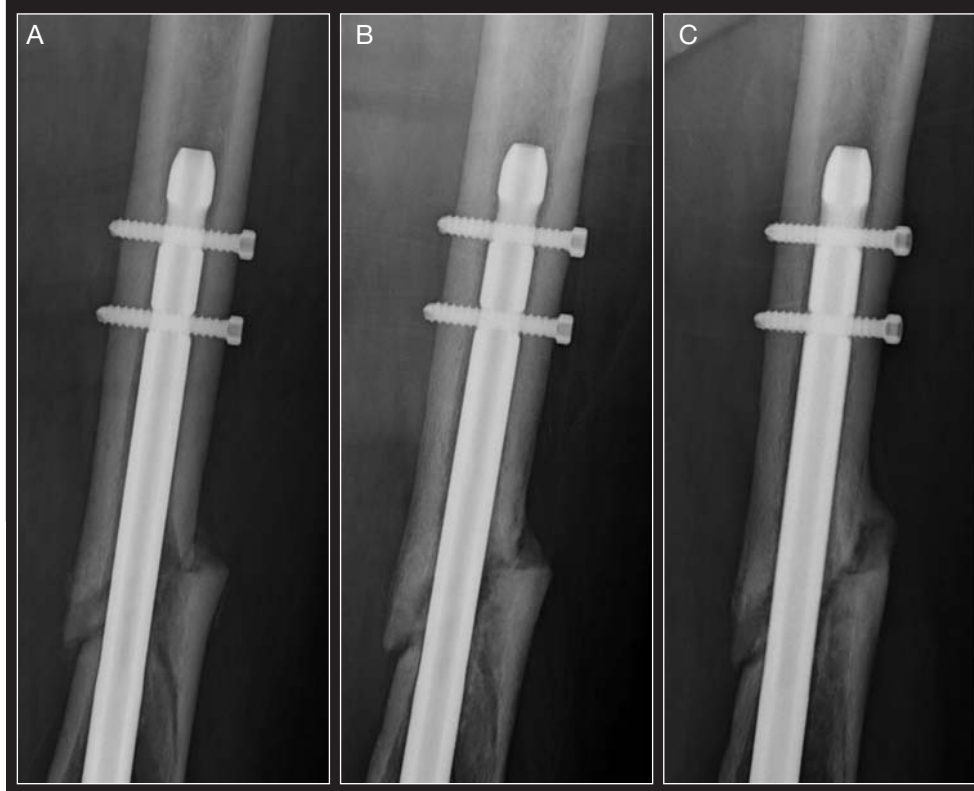
Il decorso clinico dopo l'intervento chirurgico può essere caratterizzato da ridotto consolidamento (Fig. 8), decritto come mancata formazione del callo osseo, assenza di ponti inter-ossei che connettono i due segmenti ossei e persistenza della linea di frattura [5,27]. A distanza di pochi mesi o anni dalla frattura si può inoltre presentare una frattura controlaterale, che anche in questo caso può essere completa oppure incompleta.

### **PREVENZIONE DELLE FRATTURE OSTEOPOROTICHE CON BISFOSFONATI E FRATTURE ATIPICHE**

Di fronte alla crescente consapevolezza del potenziale rischio di fratture ST/DF atipiche in pazienti in terapia con BF, la comunità internazionale si sta domandando se il rapporto rischio/beneficio sia ancora a favore dell'uso dei bisfosfonati.

Sulla base delle evidenze disponibili, la risposta è affermativa: in altre parole, utilizzare i bisfosfonati in pazienti osteoporotici a rischio di frattura produce più

**FIGURA 8. ESEMPIO DI PARZIALE CONSOLIDAMENTO DI UNA FRATTURA DIAFISARIA ATIPICA IN PAZIENTE IN TERAPIA CON BISFOSFONATO PER VIA ORALE. A RADIOGRAFIA DELLA FRATTURA 7 GIORNI DOPO L'INTERVENTO CHIRURGICO. B RADIOGRAFIA DELLA FRATTURA 3 MESI DOPO L'INTERVENTO CHIRURGICO (LIEVE CALLO OSSEO, INIZIALI PONTI INTER-OSSEI, LINEA DI FRATTURA VISIBILE). C RADIOGRAFIA DELLA FRATTURA 6 MESI DOPO L'INTERVENTO CHIRURGICO (PIÙ MARCATI I PONTI INTER-OSSEI E IL CALLO, LINEA DI FRATTURA SEMPRE VISIBILE)**

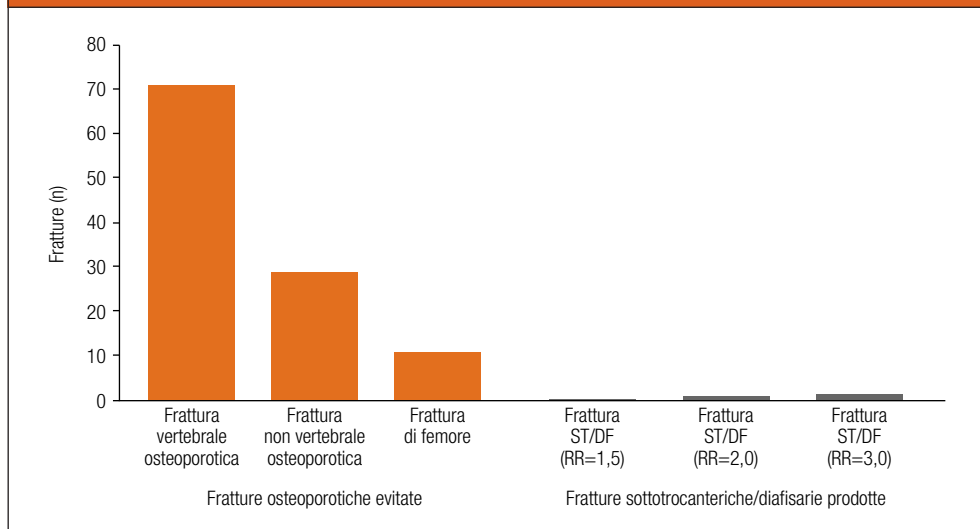


benefici, in termini di fratture da osteoporosi prevenute, che rischi, in termini di “eventuali” fratture ST/DF atipiche prodotte.

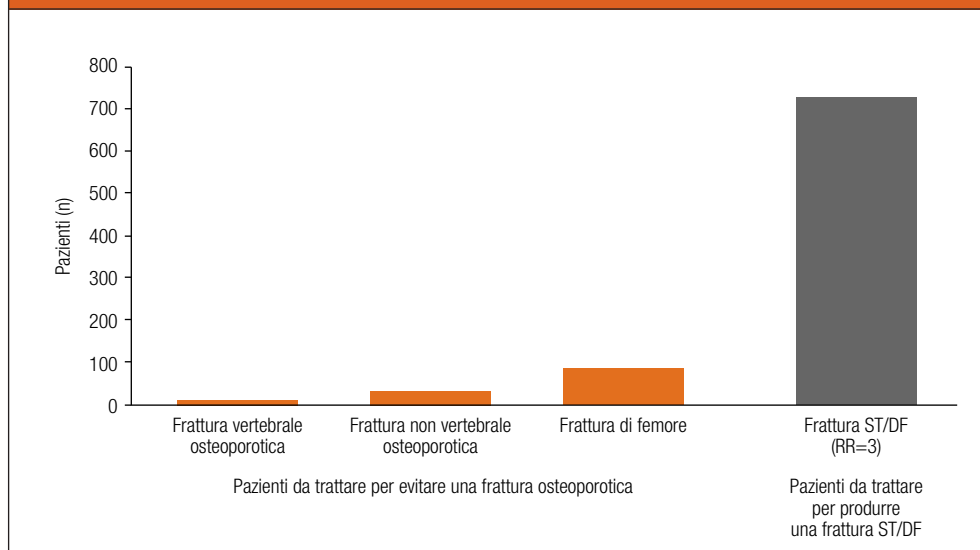
Analisi specifiche sul rapporto rischio/beneficio dei bisfosfonati sono state pubblicate negli ultimi due anni, sulla base dei dati epidemiologici disponibili sulle fratture ST/DF atipiche e dei dati di efficacia dei bisfosfonati nella riduzione del rischio di frattura, derivanti dai grandi studi internazionali randomizzati e controllati [9,17,28-30]. Le Figure 9-11 riassumono i risultati di queste analisi. Ovviamente va rilevato che queste stime sono basate sui pochi dati disponibili relativi all'epidemiologia e al rischio di fratture ST/DF atipiche in corso di terapia con BF, i cui limiti sono già stati descritti precedentemente. Pertanto, come suggerito da Black e coll. [9], dovranno essere prodotte ulteriori analisi rischio/beneficio sulla base di studi disegnati *ad hoc*.

Dalle evidenze disponibili appare chiaro come, sebbene esista un “pericolo” di fratture ST/DF atipiche in corso di terapia con BF, tale rischio sia estremamente basso e non possa giustificare atteggiamenti volti al minore utilizzo dei bisfosfonati nella pratica clinica in pazienti a rischio di frattura, considerati gli enormi benefici in termini di fratture osteoporotiche evitate.

**FIGURA 9. NUMERO DI FRATTURE OSTEOPOROTICHE (VERTEBRALI, NON VERTEBRALI E DI FEMORE) CHE SAREBBERO EVITATE E NUMERO DI FRATTURE SOTTOTROCANTERICHE/DIAFISARIE CHE SAREBBERO "IPOTETICAMENTE" PRODOTTE SE 1000 DONNE CON OSTEOPOROSI POST-MENOPAUSALE E RISCHIO DI FRATTURA BASALE SIMILE ALLE POPOLAZIONI ARRUOLATE NEGLI STUDI FIT E HORIZON-PFT VENISSERO TRATTATE PER TRE ANNI CON ALENDRONATO O ZOLEDRONATO. SONO RIPORTATE TRE STIME DIFFERENTI PER QUANTO RIGUARDA LE FRATTURE SOTTOTROCANTERICHE/DIAFISARIE BASATE SU UN RISCHIO RELATIVO (RR) DI FRATTURA SOTTOTROCANTERICA/DIAFISARIA, IN DONNE TRATTATE CON BF RISPETTO A DONNE NON TRATTATE, PARI A 1,5, 2,0 O 3,0 (MOD. DA [9])**

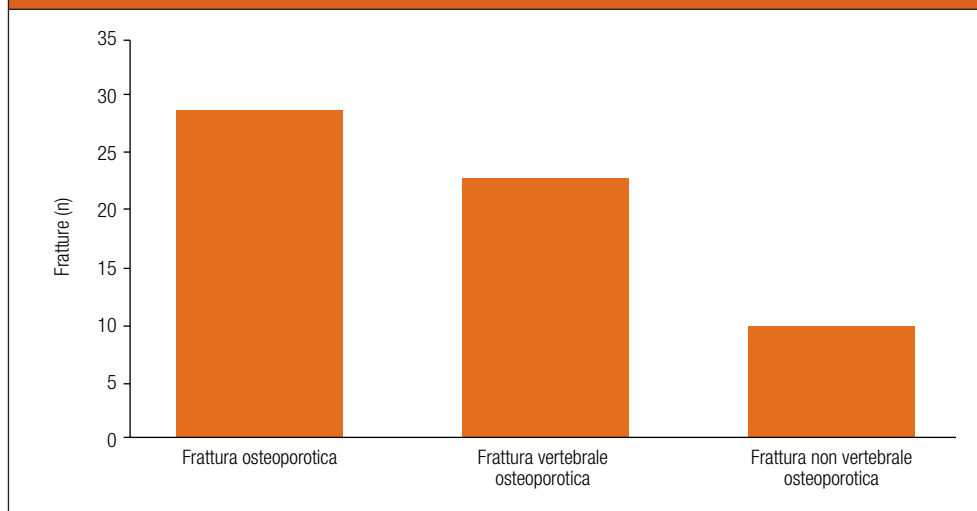


**FIGURA 10. NUMERO DI PAZIENTI DA TRATTARE PER 3 ANNI CON ALENDRONATO O ZOLEDRONATO PER PREVENIRE UNA FRATTURA OSTEOPOROTICA (VERTEBRALE, NON VERTEBRALE O DI FEMORE) E PER PRODURRE UNA "IPOTETICA" FRATTURA SOTTOTROCANTERICA/DIAFISARIA, ASSUMENDO UN RISCHIO RELATIVO (RR) DI FRATTURA SOTTOTROCANTERICA/DIAFISARIA, IN DONNE TRATTATE CON BF RISPETTO A DONNE NON TRATTATE, PARI A 3 (MOD. DA [9])**





**FIGURA 11. NUMERO DI FRATTURE OSTEOPOROTICHE (DI QUALUNQUE TIPO, VERTEBRALI E NON VERTEBRALI) CHE SAREBBERO EVITATE NEL PRODURRE UNA “IPOTETICA” FRATTURA SOTTOTROCANTERICA/DIAFISARIA ATIPICA. SCENARIO: DONNE AFFETTE DA OSTEOPOROSI POSTI-MENOPAUSALE CON RISCHIO DI FRATTURA OSTEOPOROTICA BASALE SIMILE ALLA POPOLAZIONE ARRUOLATA NELLO STUDIO FIT, TRATTATE PER 3 ANNI CON ALENDRONATO. LE STIME SONO CALCOLATE ASSUMENDO UN’INCIDENZA DI FRATTURE SOTTOTROCANTERICHE/DIAFISARIE ATIPICHE PARI A 0,2-1,6 CASI PER 10.000 PAZIENTI/ANNO NELLA POPOLAZIONE GENERALE E A 3-10 CASI PER 10.000 PAZIENTI/ANNO NELLA POPOLAZIONE TRATTATA CON BISFOSFONATI (MOD. DA [17,28])**



Considerando nel loro complesso i dati disponibili relativi all'incidenza di fratture in corso di terapia antiassorbitiva, viene spontaneo evidenziare come, nei pazienti trattati con farmaci antiassorbitivi, il rischio di incorrere in un' inadeguata risposta clinica alla terapia (definita come l'occorrenza di una nuova frattura vertebrale o non vertebrale radiologicamente documentata dopo almeno un anno di terapia e dovuta a scarsa *compliance*, ipovitaminosi D o malattia severa) sia superiore al rischio di incorrere in una frattura ST/DF atipica (Fig. 12) [10,17,31].

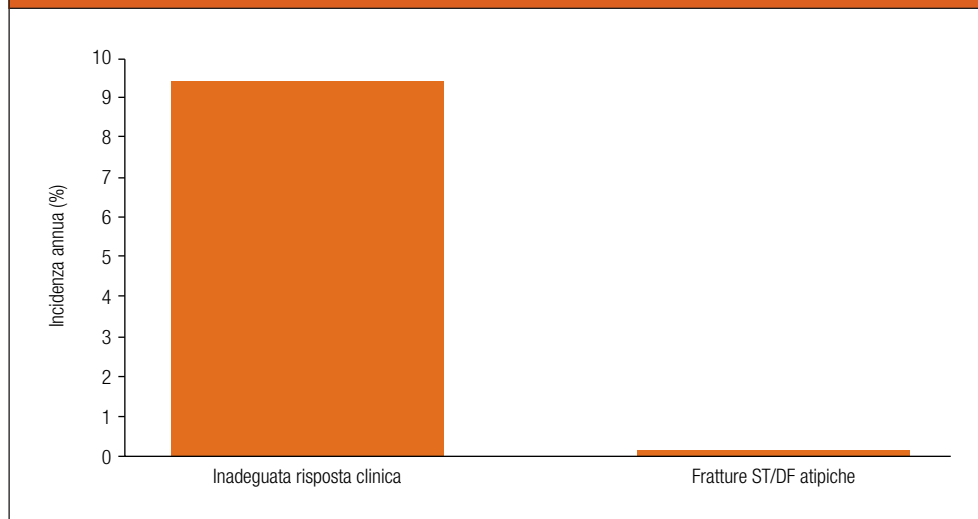
#### **APPROCCIO AL PAZIENTE IN TERAPIA CON BISFOSFONATI E MANAGEMENT DEL PAZIENTE CON FRATTURA ATIPICA**

Le evidenze sul comportamento da tenere nei pazienti in terapia con BF (per prevenire le fratture ST/DF atipiche) e/o nei pazienti con frattura atipica accertata sono scarse. Le poche indicazioni che si possono dedurre dalla letteratura internazionale derivano prevalentemente dal parere di *opinion leader* [22,32-34] e, per quanto riguarda la durata "ottimale" del trattamento con BF, dai grandi studi multicentrici internazionali [35-39].

Nei soggetti in terapia con BF, così come in tutti i pazienti con osteoporosi/fratture, è sempre necessario identificare e modificare (quando possibile) tutti i fattori di rischio potenzialmente associati alle fratture, atipiche e non (quali ipovitaminosi D, fattori di rischio per cadute).

Per quanto possa sembrare ovvio, dovrebbe essere attuata una periodica rivalutazione della terapia e considerata la necessità di proseguire il trattamento con

**FIGURA 12. INCIDENZA ANNUA DI INADEGUATA RISPOSTA CLINICA A FARMACI ANTIRIASSORBITIVI (ALENDRONATO, RISEDRONATO E RALOXIFENE) E INCIDENZA ANNUA DI FRATTURE ST/DF ATIPICHE IN PAZIENTI TRATTATI CON UN BISFOSFONATO ORALE. L'INADEGUATA RISPOSTA CLINICA È DEFINITA COME L'INSORGENZA DI UNA NUOVA FRATTURA VERTEBRALE O NON VERTEBRALE DA FRAGILITÀ RADIOLOGICAMENTE ACCERTATA DOPO ALMENO UN ANNO DI TERAPIA. PER L'INCIDENZA ANNUA DI FRATTURE ATIPICHE È RIPORTATA LA STIMA PIÙ ELEVATA DESCRITTA IN LETTERATURA (MOD. DA [10,17,31])**



il BF, in funzione del rischio individuale di frattura del paziente. L'obiettivo di tale approccio dovrebbe essere quello di prescrivere periodi di "vacanza terapeutica" dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

Sebbene ciò non sia mai stato dimostrato, la sospensione temporanea della terapia dopo un certo periodo di trattamento (per esempio, 5 anni) potrebbe minimizzare, se non annullare, gli eventuali rischi di eventi avversi prodotti dal protratto utilizzo dei BF. Tale approccio, già da tempo suggerito, è almeno in parte supportato dai dati delle estensioni a lungo termine (6-10 anni) degli studi internazionali randomizzati e controllati (che hanno portato all'approvazione dei BF), nelle quali è stata dimostrata la persistenza del beneficio dei BF anche dopo la loro sospensione, in specifici sottogruppi di pazienti [35-39].

Nel paziente in cui si sia accertata una frattura ST/DF atipica in corso di terapia con un BF è assolutamente indicato valutare il femore controlaterale (radiografia, eventualmente associata a scintigrafia ossea) per escludere la bilateralità della frattura o un'eventuale frattura incipiente incompleta (frattura da stress) controlaterale (Fig. 4b), considerata l'elevata frequenza di fratture bilaterali [5,40,41].

Analogamente, in un soggetto in terapia con un BF che lamenti la persistenza di un dolore alla coscia con le caratteristiche precedentemente descritte (senso di fastidio o dolore esacerbato dal carico e localizzato a livello della coscia o dell'anca) va effettuata una valutazione strumentale per identificare una frattura incompleta incipiente [5,40].

Nel caso in cui si identificasse una frattura incompleta incipiente (in un paziente con frattura completa o con dolore tipico), occorre avvalersi della consulenza di uno specialista ortopedico/traumatologo per valutare la necessità di un'even-

tuale “stabilizzazione” chirurgica, sebbene questo approccio non sia supportato da sostanziali evidenze [40,41].

Per quanto riguarda, invece, la sospensione della terapia in atto con il BF in un paziente con una frattura ST/DF atipica completa o incompleta, non esistono al momento forti evidenze che supportino tale pratica allo scopo di ridurre/annullare il rischio di frattura controlaterale (o di progressione nel caso di una frattura incipiente incompleta) o migliorare il consolidamento della frattura atipica. Di fatto, tale approccio è assolutamente consigliabile, dopo aver eseguito un’ampia valutazione del rapporto rischio/beneficio, presupponendo che la frattura atipica è stata, almeno in parte, causata proprio dalla terapia con il BF [40].

L’utilizzo di agenti anabolizzanti (come teriparatide), per prevenire il “completarsi” di una frattura incompleta incipiente o per facilitare il consolidamento di una frattura ST/DF atipica completa, pur non essendo supportato da evidenze di elevato livello, potrebbe essere consigliato in soggetti selezionati, sulla base di alcune esperienze positive pubblicate sotto forma di *case report* [42,43].

Infine, se fosse accertato che i pazienti che sviluppano una frattura atipica in corso di trattamento con bisfosfonati sono un piccolo sottogruppo di soggetti particolarmente sensibili a questo inaspettato evento, l’approccio ideale dovrebbe essere quello di individuare precocemente questi pazienti al momento della prima prescrizione di un BF. Una volta identificati, questi soggetti potrebbero essere sottoposti a protocolli di trattamento a breve termine, alla gestione/eliminazione di altri fattori di rischio prevalenti (cadute, ipovitaminosi D) o semplicemente essere trattati con agenti farmacologici differenti.

## CONCLUSIONI

Le fratture ST/DF atipiche di femore sono un evento raro che può presentarsi sia in pazienti in terapia con BF sia in soggetti mai esposti a questi farmaci, che presentano altre condizioni morbose o fattori di rischio.

Sulla base dei dati disponibili, il rapporto rischio/beneficio nell’uso dei BF nella prevenzione delle fratture da fragilità è decisamente a favore del beneficio, considerato l’elevato numero di fratture che si eviterebbero nel produrre una “ipotetica” frattura ST/DF atipica.

Nel prossimo futuro sarà assolutamente necessario intraprendere studi e analisi su ampi *database* per meglio identificare le caratteristiche dei pazienti con frattura ST/DF atipica, determinare il ruolo e il peso dei BF nella patogenesi di queste fratture e riconoscere gli altri fattori di rischio, definire principi di comportamento strettamente basati sulle evidenze (monitoraggio, sospensione della terapia, sostituzione della terapia con un farmaco anabolizzante) nei pazienti in terapia con BF da 5 anni o più e nei pazienti con frattura ST/DF atipica accertata.

## Bibliografia

1. Arneson TJ, Melton LJ 3rd, Lewallen DG, O’Fallon WM (1988) Epidemiology of diaphyseal and distal femoral fractures in Rochester, Minnesota, 1965-1984. *Clin Orthop* 234:188-194
2. Baron JA, Karagas M, Barrett J et al (1996) Basic epidemiology of fractures of the upper and lower limb among Americans over 65 years of age. *Epidemiology* 7:612-618
3. Nieves JW, Bilezikian JP, Lane JM et al (2010) Fragility fractures of the hip and femur: incidence and patient characteristics. *Osteoporos Int* 21:399-408

4. Shane E, Burr D, Ebeling PR et al; American Society for Bone and Mineral Research (2010) Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 25:2267-2294
5. Giusti A, Hamdy NA, Papapoulos SE (2010) Atypical fractures of the femur and bisphosphonate therapy: A systematic review of case/case series studies. *Bone* 47:169-180
6. Nieves JW, Cosman F (2010) Atypical subtrochanteric and femoral shaft fractures and possible association with bisphosphonates. *Curr Osteoporos Rep* 8:34-39
7. Lenart BA, Neviaser AS, Lyman S et al (2009) Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study. *Osteoporos Int* 20:1353-1362
8. Whyte MP (2009) Atypical femoral fractures, bisphosphonates, and adult hypophosphatasia. *J Bone Miner Res* 24:1132-1134
9. Black DM, Kelly MP, Genant HK et al; HORIZON Pivotal Fracture Trial Steering Committee (2010) Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med* 362:1761-1771
10. Schilcher J, Michaëlsson K, Aspenberg P (2011) Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med* 364:1728-1737
11. Giusti A, Hamdy NA, Dekkers OM et al (2011) Atypical fractures and bisphosphonate therapy: a cohort study of patients with femoral fracture with radiographic adjudication of fracture site and features. *Bone* 48:966-971
12. Girgis CM, Sher D, Seibel MJ (2010) Atypical femoral fractures and bisphosphonate use. *N Engl J Med* 362:1848-1849
13. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R (2009) Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register-based national cohort study. *J Bone Miner Res* 24:1095-1102
14. Vestergaard P, Schwartz F, Rejnmark L, Mosekilde L (2011) Risk of femoral shaft and subtrochanteric fractures among users of bisphosphonates and raloxifene. *Osteoporos Int* 22:993-1001
15. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R (2010) Cumulative alendronate dose and the long-term absolute risk of subtrochanteric and diaphyseal femur fractures: a register-based national cohort analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 95:5258-5265
16. Wang Z, Bhattacharyya T (2011) Trends in incidence of subtrochanteric fragility fractures and bisphosphonate use among the US elderly, 1996-2007. *J Bone Miner Res* 26:553-560
17. Girgis CM, Seibel MJ (2011) Population and treatment-based incidence estimates of atypical fractures. *Med J Aust* 194:666
18. Odvina CV, Levy S, Rao S et al (2010) Unusual mid-shaft fractures during long-term bisphosphonate therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 72:161-168
19. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS et al (2005) Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 90:1294-1301
20. Compston J (2011) Pathophysiology of atypical femoral fractures and osteonecrosis of the jaw. *Osteoporos Int* 22:2951-2961
21. Miller PD (2003) Efficacy and safety of long-term bisphosphonates in postmenopausal osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother* 4:2253-2258
22. Papapoulos SE (2008) Bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis. In: Rosen CJ (Ed.) *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, 7th edn. American Society for Bone and Mineral Research, Washington, DC:237-241
23. Gold DT, Bonnick SL, Amonkar MM et al (2008) Descriptive analysis of concomitant prescription medication patterns from 1999 to 2004 among US women receiving daily or weekly oral bisphosphonate therapy. *Gend Med* 5:374-384
24. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA (2006) Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 36:182-188
25. Eaton WW, Rose NR, Kalaydjian A et al (2007) Epidemiology of autoimmune diseases in Denmark. *J Autoimmun* 29:1-9
26. Fardet L, Petersen I, Nazareth I (2011) Prevalence of long-term oral glucocorticoid prescriptions in the UK over the past 20 years. *Rheumatology (Oxford)* 50:1982-1990
27. Corrales LA, Morshed S, Bhandari M, Miclau T 3rd (2008) Variability in the assessment of fracture-healing in orthopaedic trauma studies. *J Bone Joint Surg Am* 90:1862-1868
28. Girgis C, Sher D, Seibel M (2010) Atypical femoral fractures are associated with bisphosphonate use. *J Bone Miner Res* 25[Suppl. 1]:23
29. Black DM, Delmas PD, Eastell R et al; HORIZON Pivotal Fracture Trial (2007) Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 356:1809-1822
30. Black DM, Thompson DE, Bauer DC et al; Fracture Intervention Trial (2000) Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 85:4118-4124
31. Adami S, Isaia G, Luisetto G et al; ICARO Study Group (2008) Osteoporosis treatment and fracture incidence: the ICARO longitudinal study. *Osteoporos Int* 19:1219-1223
32. Watts NB, Diab DL (2010) Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 95:1555-1565
33. Laster AJ, Tanner SB (2011) Duration of treatment in postmenopausal osteoporosis: how long to treat and what are the consequences of cessation of treatment? *Rheum Dis Clin North Am* 37:323-336
34. Miller PD, Derman RJ (2010) What is the best balance of benefits and risks among anti-resorptive therapies for postmenopausal osteoporosis? *Osteoporos Int* 21:1793-1802
35. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE et al; FLEX Research Group (2006) Effects of continuing or stopping

- alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 296:2927-2938
36. Ensrud KE, Barrett-Connor EL, Schwartz A et al; Fracture Intervention Trial Long-Term Extension Research Group (2004) Randomized trial of effect of alendronate continuation versus discontinuation in women with low BMD: results from the Fracture Intervention Trial long-term extension. *J Bone Miner Res* 19:1259-1269
  37. Schwartz AV, Bauer DC, Cummings SR et al; FLEX Research Group (2010) Efficacy of continued alendronate for fractures in women with and without prevalent vertebral fracture: the FLEX trial. *J Bone Miner Res* 25:976-982
  38. Black D, Reid I, Cauley J et al (2010) 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* 25[Suppl. 1]:22-23
  39. Cosman F, Cauley J, Eastell R et al (2011) Who is at highest risk of new vertebral fractures after 3 years of annual zoledronic acid and who should remain on treatment? *J Bone Miner Res* 26[Suppl. 1]:79
  40. Rizzoli R, Akesson K, Boussein M et al (2011) Subtrochanteric fractures after long-term treatment with bisphosphonates: a European Society on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, and International Osteoporosis Foundation Working Group Report. *Osteoporos Int* 22:373-390
  41. Somford MP, Draijer FW, Thomassen BJ et al (2009) Bilateral fractures of the femur diaphysis in a patient with rheumatoid arthritis on long-term treatment with alendronate: clues to the mechanism of increased bone fragility. *J Bone Miner Res* 24:1736-1740
  42. Carvalho NN, Voss LA, Almeida MO et al (2011) Atypical femoral fractures during prolonged use of bisphosphonates: short-term responses to strontium ranelate and teriparatide. *J Clin Endocrinol Metab* 96:2675-2680
  43. Gomberg SJ, Wustrack RL, Napoli N et al (2011) Teriparatide, vitamin D, and calcium healed bilateral subtrochanteric stress fractures in a postmenopausal woman with a 13-year history of continuous alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 96:1627-1632







GRUPPO ITALIANO  
PER LO STUDIO DEI BISFOSFONATI

[www.gibis.org](http://www.gibis.org)