

BISFOSFONATI

ORGANO UFFICIALE DEL GIBIS
GRUPPO ITALIANO PER LO STUDIO DEI BISFOSFONATI

L'osteoporosi nel paziente beta-talassemico

A. Giusti

Aggiornamento sulla malattia ossea di Paget

L. Gennari

Fratture femorali atipiche e bisfosfonati

O. Di Munno, M. Mazzantini, A. Delle Sedie

VOL. XIII N° 3
NOVEMBRE 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
Pzza 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 Filippini
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 Maueri
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
Pza S. Uomobono, 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. 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, fotoriproduzione, 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 trattati. A causa del rapido progresso della scienza medica, l'Editore raccomanda la verifica indipendente delle diagnosi e del dosaggio dei medicinali.

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



L'osteoporosi nel paziente beta-talassemico	3
Andrea Giusti	
Aggiornamento sulla malattia ossea di Paget	24
Luigi Gennari	
Fratture femorali atipiche e bisfosfonati	44
Ombretta Di Munno, Maurizio Mazzantini, Andrea Delle Sedie	

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.

L'OSTEOPOROSI NEL PAZIENTE BETA-TALASSEMICO

Andrea Giusti

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

INTRODUZIONE

Le beta-talassemie sono un gruppo di emoglobinopatie ereditarie prodotte da un difetto di sintesi delle catene beta dell'emoglobina adulta, caratterizzate da eritroblastolisi e anemia.

Gli individui affetti da beta-talassemia major (TM) manifestano i primi segni e sintomi clinici di malattia tra 6 e 24 mesi, con la comparsa di pallore, ittero, epato-splenomegalia e sintomi anemia-dipendenti. In questi pazienti i regimi trasfusionali e il sovraccarico di ferro determinano un'elevata incidenza di patologie croniche e complicazioni cliniche (pubertà ritardata, ipogonadismo, diabete, malattie endocrine, fibrosi/cirrosi epatica, malattie cardiache) con conseguente riduzione dell'aspettativa di vita [1].

La nascita di centri specialistici per il *management* multidisciplinare di questi pazienti, il miglioramento delle terapie trasfusionali e l'introduzione in commercio di farmaci ferro-chelanti più efficaci hanno determinato negli ultimi decenni un significativo incremento della sopravvivenza e dell'aspettativa di vita dei pazienti affetti da talassemia major [2].

In questo contesto, nei pazienti affetti da TM, malattie croniche proprie dell'età senile tendono a presentarsi con elevata frequenza in età più precoce rispetto alla popolazione generale.

Sin dal primo *report*, pubblicato nel 1925, nei pazienti con talassemia major sono state descritte alterazioni e anomalie del tessuto osseo [3]. Cooley e Lee descrissero la presenza di peculiari deformità cranio-facciali prodotte da un ingrandimento abnorme di questi segmenti scheletrici [3]. Alterazioni della colonna quali scoliosi e deformità vertebrali, nonché osteopenia e osteoporosi sono oggi considerate frequenti complicazioni della beta-talassemia major [4-7]. Di recente è stato rilevato come probabilmente il significativo incremento della sopravvivenza dei pazienti affetti da talassemia major, e quindi il loro "invecchiamento", abbia determinato un'aumentata prevalenza/incidenza di osteoporosi e fratture osteoporotiche in questi soggetti [4].

Sebbene l'esordio e il decorso clinico della beta-talassemia intermedia (TI) siano differenti in termini di severità rispetto alla TM, i dati epidemiologici evidenziano un aumentato rischio di osteoporosi e fratture osteoporotiche anche nei soggetti affetti da TI [1,4].

OSTEOPOROSI E FRATTURE NEL PAZIENTE BETA-TALASSEMICO

I dati relativi alla prevalenza di osteoporosi/osteopenia nei pazienti beta-talassemici non sono del tutto omogenei, in relazione sia ai differenti criteri utilizzati per definire l'osteoporosi (*Z-score* con diversi *cut-off*) sia alle caratteristiche delle popolazioni esaminate (eterogenee per età, genere, terapie croniche, caratteristiche cliniche). Gli studi pubblicati descrivono una prevalenza intorno al 50% circa di ridotta densità minerale ossea (BMD) nei pazienti beta-talassemici in terapia [4,8], con lavori che tuttavia riportano frequenze fino a 80-90% [9-11].

Le differenze osservate nella prevalenza dell'osteoporosi sono in parte attribuibili alle diverse caratteristiche (prevalentemente demografiche) delle popolazioni esaminate, come dimostra anche un recente studio statunitense [8]. Vogiatzi e coll. hanno stimato una prevalenza media pari al 46% circa di ridotta BMD (definita dalla presenza di uno *Z-score* <-2) a livello della colonna in una popolazione di 361 individui affetti da beta-talassemia, rilevando però frequenze differenti in base all'età. Nei 236 pazienti affetti da talassemia major, per esempio, la prevalenza, che era pari all'8,8% nei soggetti di età compresa tra 6 e 10 anni, saliva rispettivamente al 43,6% e al 60,5% nei pazienti di età 11-19 anni e >20 anni (Fig. 1). Un *trend* simile era evidente anche nei soggetti affetti da talassemia intermedia [8].

I dati della letteratura sembrerebbero anche evidenziare una significativa differenza, in termini di prevalenza di osteoporosi, tra i pazienti affetti da TM e quelli affetti da TI (Fig. 2), con una maggiore frequenza di ridotta densità minerale ossea nei soggetti affetti da talassemia major, pur non essendo trascurabile la prevalenza nella talassemia intermedia [8,11].

Oltre ai già citati fattori (età adulta e talassemia major), altre variabili cliniche sono state correlate a una maggiore prevalenza di osteoporosi o ridotta BMD nei pazienti beta-talassemici: il basso peso corporeo, la pubertà ritardata e l'ipogo-

FIGURA 1. VARIAZIONE DELLA PREVALENZA DI RIDOTTA DENSITÀ MINERALE OSSEA IN FUNZIONE DELL'ETÀ IN UNA POPOLAZIONE DI 236 SOGGETTI AFFETTI DA TALASSEMIA MAJOR (MOD. DA [8])

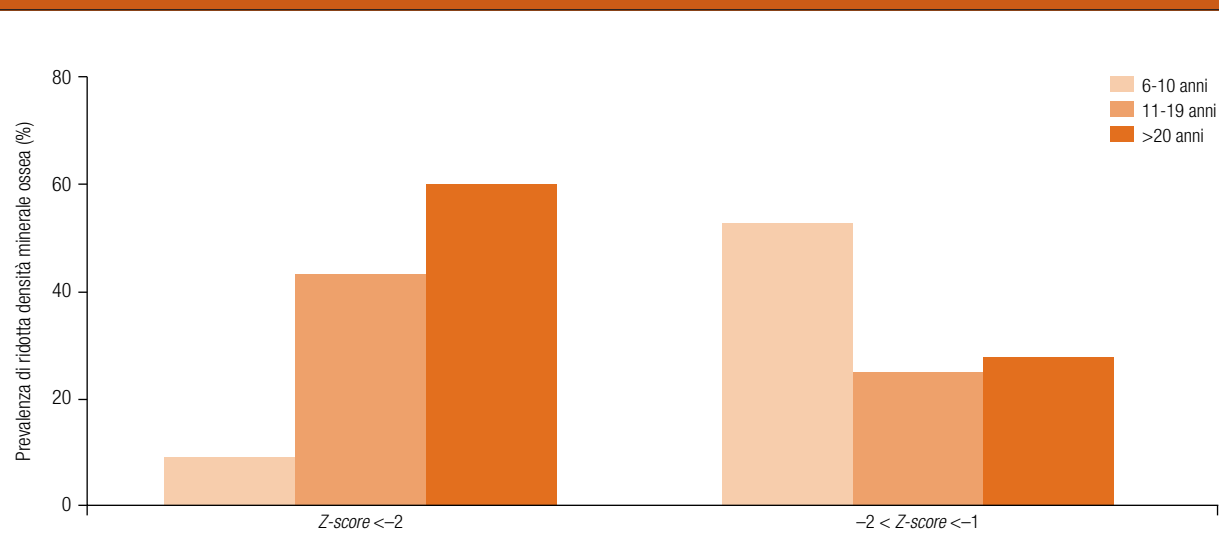
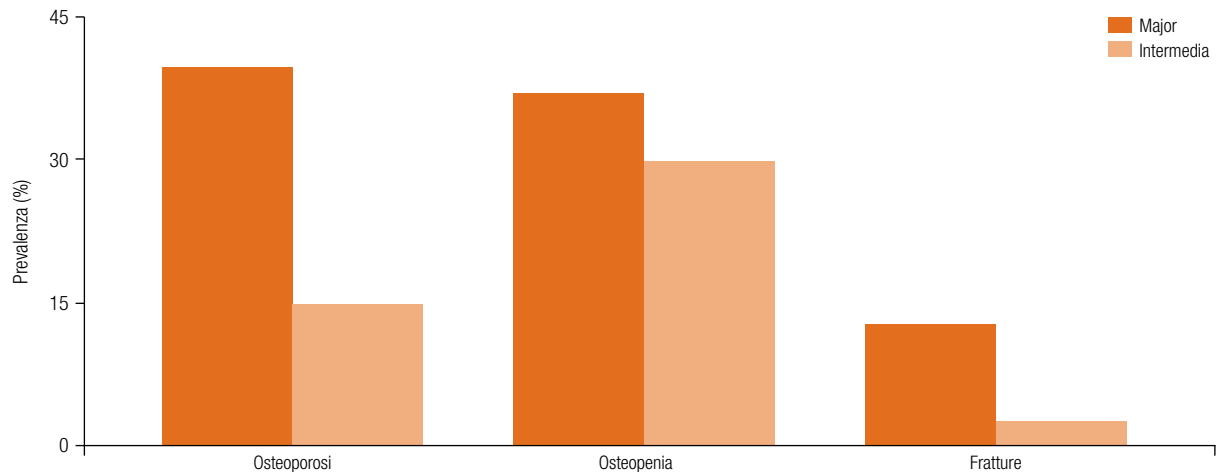


FIGURA 2. PREVALENZA DI OSTEOPOROSI (Z -SCORE $<-2,5$), OSTEOPENIA ($-1 <Z$ -SCORE $<-2,5$) E FRATTURE IN 150 PAZIENTI AFFETTI DA BETA-TALASSEMIA MAJOR (N=70, ETÀ MEDIA 13 ANNI, 54% MASCHI) E BETA-TALASSEMIA INTERMEDIA (N=80, ETÀ MEDIA 12 ANNI, 53% MASCHI). $P < 0,05$ NEL CONFRONTO TRA I DUE GRUPPI. SI NOTI COME CIRCA L'80% DEI PAZIENTI AFFETTI DA TM E IL 45% DEI PAZIENTI AFFETTI DA TI PRESENTINO VALORI DENSITOMETRICI INDICATIVI DI OSTEOPENIA/OSTEOPOROSI (MOD. DA [11])



nadismo, gli anni di terapia con deferoxamina e l'ipovitaminosi D [8-9,12]. Le variabili correlate ai regimi trasfusionali e alle terapie ferro-chelanti non sembrerebbero invece essere così determinanti. Studi recenti, infatti, confermerebbero la presenza di osteoporosi (con frequenze del 40-50%) anche nei pazienti trattati con le terapie ferro-chelanti più efficaci e sottoposti ad adeguati regimi trasfusionali, capaci di mantenere livelli ottimali di emoglobina [5,9,12]. In altre parole, il mantenimento di valori di emoglobina più elevati e l'introduzione di nuove terapie ferro-chelanti non sembrerebbero aver modificato significativamente la comorbilità scheletrica nei pazienti beta-talassemici nel corso dell'ultimo decennio.

I dati sulle fratture nei pazienti affetti da beta-talassemia (major e intermedia) sono perlopiù derivati da pochi studi condotti su piccole popolazioni, prevalentemente in Nord America [8,11,13-15]. In generale (Fig. 3), la prevalenza di fratture nei pazienti beta-talassemici descritta in letteratura è compresa tra il 38% e il 44% [6,8,13-14], con solo due studi che hanno riportato frequenze inferiori [11,15]. Come nel caso della densità minerale ossea, anche per le fratture una prevalenza maggiore, con picco a 30 anni, è stata descritta nei pazienti adulti (rispetto agli adolescenti) affetti da talassemia major (rispetto alla talassemia intermedia). In alcuni lavori la frequenza di fratture sembrerebbe lievemente maggiore negli uomini (ipogonadismo, attività a rischio di traumi), particolarmente nelle fasce di età più giovanili [8,13].

In circa la metà dei casi, le fratture sarebbero la conseguenza di una semplice caduta dalla stazione eretta nel corso di attività quotidiane, mentre più raramente risulterebbero da attività a più elevato rischio (per esempio, incidenti con vei-

FIGURA 3. PREVALENZA DI FRATTURE IN PAZIENTI AFFETTI DA BETA-TALASSEMIA (MAJOR E/O INTERMEDIA). TRA PARENTESI È RIPORTATA LA NUMEROSITÀ DEI CAMPIONI ESAMINATI (MOD. DA [8,11,13-15])

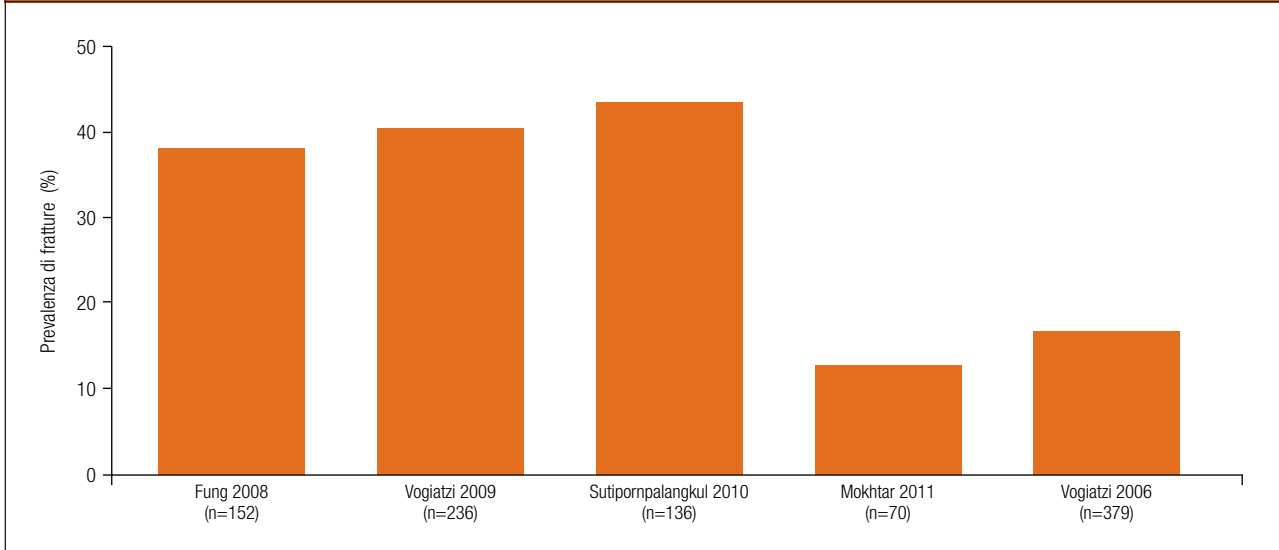
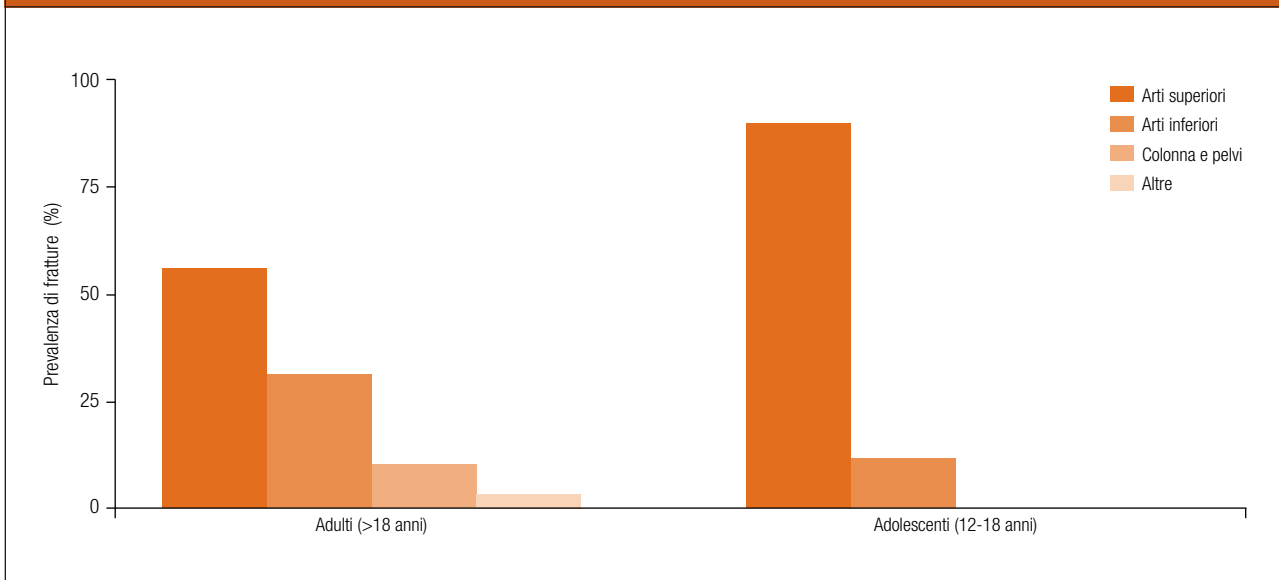


FIGURA 4. PREVALENZA DI FRATTURE IN FUNZIONE DELLA SEDE (ARTI SUPERIORI, ARTI INFERIORI, COLONNA E PELVI, ALTRE SEDI DI FRATTURA), IN GIOVANI ADULTI (ETÀ >18 ANNI) E ADOLESCENTI (ETÀ 12-18 ANNI) AFFETTI DA BETA-TALASSEMIA (MOD. DA [13])



coli). Le fratture nei pazienti beta-talassemici sono più frequentemente localizzate agli arti superiori (50-60% dei casi) e inferiori (30% circa), mentre la colonna (dorsale e lombare) e il bacino sarebbero coinvolti in una percentuale minore di casi, compresa tra 10 e 15% [6,8,13-14] (Fig. 4). Negli adolescenti questo trend appare ancora più accentuato, con una quasi assoluta prevalenza di frat-

ture a carico degli arti superiori (spalla, omero, avambraccio prossimale e distale). Le fratture ricorrenti non sembrerebbero un evento frequente (circa il 10% dei pazienti).

Nonostante la bassa prevalenza di fratture vertebrali sia nella TM (3,6-7,6%) sia nella TI (2,4%), è descritta con elevata frequenza la presenza di dolore lombare e dorso-lombare nei pazienti beta-talassemici [6-8]. Vogiatzi e coll., per esempio, riportano una frequenza di dolore alla colonna del 32,2% nella talassemia major e dell'11,6% nella talassemia intermedia, da correlare verosimilmente non solo alla presenza di osteoporosi e/o fratture, ma anche ad altre deformità/condizioni patologiche (quali le ernie discali).

Sono state considerate numerose variabili quali potenziali fattori di rischio per frattura nei pazienti affetti da beta-talassemia. Ovviamente i risultati di questi studi vanno interpretati con cautela e tenendo conto della ridotta numerosità dei campioni esaminati. Lipogonadismo, le altre complicanze endocrinologiche da sovraccarico di ferro (come il diabete), le cardiopatie, la ridotta densità minerale ossea, l'ipovitaminosi D, il consumo eccessivo di alcool, l'abitudine al fumo di sigaretta e l'infezione da virus dell'epatite C si sono dimostrati potenziali fattori di rischio per frattura nei pazienti beta-talassemici in alcuni, ma non in tutti i lavori pubblicati [5-6,8,13]. Come già rilevato, le variabili correlate alle trasfusioni e alle terapie ferro-chelanti sembrerebbero svolgere un ruolo minore in tal senso [8,13,15].

FISIOPATOLOGIA DELL'OSTEOPOROSI NELLA BETA-TALASSEMIA

La patogenesi dell'osteoporosi nel paziente beta-talassemico è multifattoriale e complessa [4-7] e coinvolge sia fattori genetici sia fattori acquisiti (Tab. 1). Per molti anni si è ritenuto che la disfunzione dell'attività degli osteoblasti (prodotta da numerosi di questi fattori) fosse il principale meccanismo patogenetico alla base dell'osteoporosi nella beta-talassemia [4]. Recentemente molteplici studi hanno sottolineato anche l'importanza degli osteoclasti, rilevando un elevato riassorbimento osseo in pazienti affetti da talassemia major [4]. In questo contesto, un ruolo rilevante sarebbe svolto dal sistema RANK/RANKL/OPG [4]. L'interazione dei molteplici fattori acquisiti (primitivi e secondari) e genetici produrrebbe pertanto un quadro caratterizzato da aumentata attività degli osteo-

TABELLA 1. PRINCIPALI FATTORI GENETICI E ACQUISITI POTENZIALMENTE COINVOLTI NELLA PATOGENESI DELL'OSTEOPOROSI NELLA BETA-TALASSEMIA

Genetici	Polimorfismo Sp1 del gene del collagene tipo Ia1 (COLIA 1)
	Polimorfismi BsmI e FokI del recettore della vitamina D (VDR)
Acquisiti	Eritropoiesi inefficace ed espansione del midollo osseo
	Diabete
	Ipogonadismo
	Deficienza di GH e IGF-I
	Sovraccarico di ferro (tossicità diretta del ferro)
	Tossicità della deferoxamina
	Deficienza di calcio e vitamina D (e altre deficienze)
	Ridotta attività fisica

clasti e da ridotta attività degli osteoblasti, con conseguente bilancio osseo negativo.

Fattori genetici

I fattori genetici potenzialmente implicati nella patogenesi dell'osteoporosi nella beta-talassemia sono stati indagati solo parzialmente [4-6]. Questi fattori pertanto sono usualmente considerati predisponenti [4].

Il polimorfismo Sp1 del gene del collagene tipo Ia1 (COLIA 1), nelle forme eterozigoti e omozigoti, è stato associato, nei pazienti affetti da talassemia major, alla presenza di osteoporosi severa e alle fratture vertebrali e di femore [16-20]. Wonke e coll. hanno anche dimostrato come nei soggetti di sesso maschile la presenza della mutazione Sp1 sia associata a quadri più severi rispetto alle pazienti di sesso femminile [16]. Gli stessi Autori hanno anche suggerito come i pazienti maschi affetti da talassemia major con polimorfismo Sp1 possano rispondere meno efficacemente alla terapia con bisfosfonati.

I polimorfismi BsmI e FokI del recettore della vitamina D (VDR) sono stati associati a ridotti valori di densità minerale scheletrica a livello sia lombare sia femorale e a bassa statura in pazienti pre-puberali e puberali affetti da talassemia major [21-23]. Il rilievo di pazienti TM con osteoporosi severa senza gli alleli identificati e, all'opposto, l'individuazione di soggetti portatori di tali alleli con densità minerale ossea conservata hanno portato a considerare la presenza di questi polimorfismi del recettore della vitamina D solo come un indicatore di rischio addizionale per osteoporosi nei pazienti beta-talassemici [4].

Fattori acquisiti

L'espansione del midollo osseo prodotta dalla beta-talassemia, il sovraccarico di ferro, deficit ormonali legati alle endocrinopatie, la tossicità da deferoxamina, carenze di calcio e vitamina D e la ridotta attività fisica sono i principali fattori acquisiti ritenuti responsabili dell'osteoporosi nella beta-talassemia [4-7].

L'espansione del midollo osseo prodotta dall'eritropoiesi inefficace è un reperto tipico e caratteristico dei pazienti affetti da talassemia major, storicamente considerato una delle cause principali delle alterazioni qualitative e quantitative del tessuto osseo nella TM. L'espansione del midollo determina un'interruzione meccanica nella produzione di nuovo osso (neoformazione), con conseguente assottigliamento corticale e incremento della fragilità [24,25].

Le complicanze endocrinologiche (ipogonadismo, ridotti livelli di IGF-I, diabete) prodotte dal sovraccarico di ferro rappresentano un altro fattore rilevante nella fisiopatologia ossea del paziente beta-talassemico.

L'emosiderosi delle cellule ipofisarie e la deposizione di ferro a livello ovarico e testicolare possono produrre quadri di ipogonadismo. La carenza di estrogeni e di testosterone hanno quindi effetti deleteri sul tessuto minerale scheletrico dei pazienti beta-talassemici, così come accade nella popolazione generale [4].

L'asse GH-IGF, che frequentemente è deficitario nella TM, avrebbe un ruolo importante nella fisiopatologia dell'osteoporosi nella beta-talassemia [4,5,26,27]. Sia GH sia IGF-I sono infatti ormoni essenziali tanto nello sviluppo e nell'accrescimento dello scheletro quanto nel mantenimento della densità ossea [27]. I pazienti beta-talassemici tendono ad avere livelli circolanti di IGF-I e della pro-

teina legante (IGFBP-III) significativamente più bassi rispetto agli individui sani. Queste alterazioni sono ritenute corresponsabili (unitamente ad altri meccanismi) dell'incremento del riassorbimento osseo e della diminuzione della neoformazione ossea negli individui affetti da talassemia major [28,29].

Anche il diabete, che si stima interessi circa il 6-10% dei pazienti beta-talassemici, sembrerebbe coinvolto nella patogenesi dell'osteoporosi nella beta-talassemia [30-32].

Sebbene le disfunzioni endocrine rappresentino i fattori probabilmente più rilevanti nella catena di eventi che produce osteoporosi nel paziente beta-talassemico, anche il sovraccarico di ferro e la terapia ferro-chelante con deferoxamina hanno un ruolo potenziale [4,5]. La deposizione diretta di ferro a livello del tessuto minerale osseo sarebbe responsabile della compromissione della maturazione della matrice osteoide e dell'inibizione della mineralizzazione, con conseguente comparsa di osteomalacia focale [25]. Tali eventi sarebbero il risultato diretto dell'incorporazione del ferro nei cristalli di idrossiapatite. Su questo substrato già patologico interverrebbe l'effetto inibitorio della deferoxamina sulla sintesi di DNA, sulla differenziazione dei precursori osteoblastici, sulla proliferazione degli osteoblasti e sulla formazione di collagene [33,34]. La deferoxamina sarebbe anche responsabile dell'apoptosi degli osteoblasti, specialmente quando usata a dosi elevate.

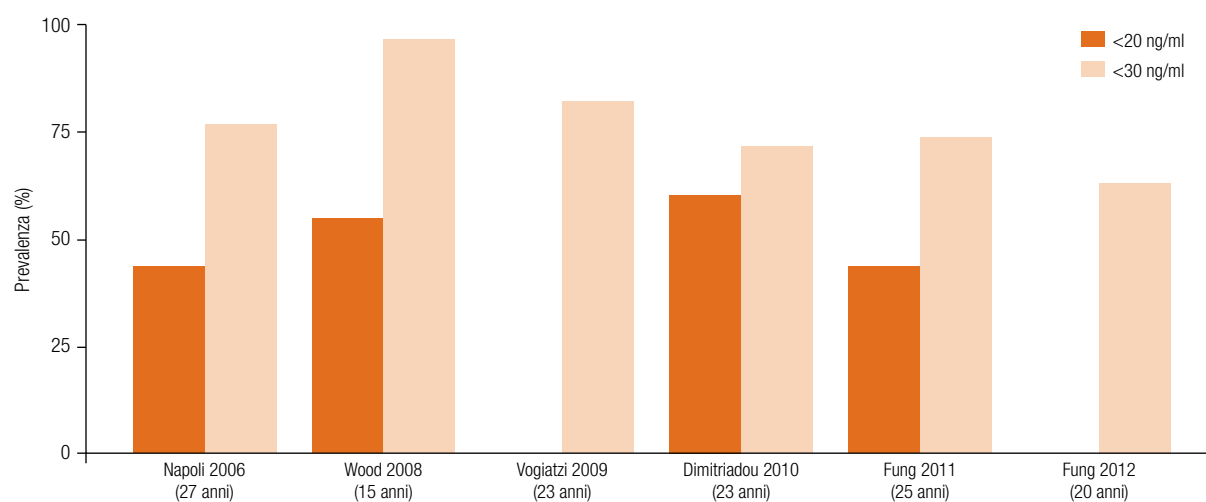
È noto come l'attività fisica sia un fattore importante nel mantenimento dell'integrità muscolare e scheletrica. In particolare, l'immobilità prolungata o l'eccessivo allettamento sono condizioni in grado di produrre di per sé quadri di osteoporosi anche gravi [35]. L'effetto deleterio della sedentarietà sulla massa ossea e sul tessuto muscolare non dovrebbe pertanto essere ignorato nei pazienti beta-talassemici (così come nella popolazione generale), anche in considerazione del fatto che, sia per motivi sociali (iperprotezione dei genitori) sia per le complicanze proprie della beta-talassemia, questi pazienti spesso non sono sufficientemente incoraggiati a mantenere i livelli di attività motoria desiderabili [4,5].

LA VITAMINA D NELLA BETA-TALASSEMIA

Numerosi studi epidemiologici hanno evidenziato, negli ultimi anni, un'elevata prevalenza di ipovitaminosi D in pazienti affetti da beta-talassemia major e intermedia [36-41]. La frequenza di deficienza (<20 ng/ml) o di insufficienza (>20 ng/ml e <30 ng/ml) di 25-idrossivitamina D [25(OH)D] è risultata variabile in funzione delle popolazioni studiate (Fig. 5). I lavori pubblicati hanno stimato una prevalenza di insufficienza compresa tra il 70 e il 90% e una frequenza di deficienza (<20 ng/ml) del 40-60% circa. Considerando l'età media di questi individui (15-27 anni), il dato appare ovviamente allarmante. Le stime sulla popolazione generale sana di età giovane adulta indicherebbero, infatti, frequenze più basse di ipovitaminosi D [42]. L'altro dato preoccupante giunto recentemente all'attenzione della comunità scientifica internazionale è quello che riguarda la prevalenza di iperparatiroidismo secondario da carenza di vitamina D nei pazienti affetti da talassemia major, che due studi recenti hanno stimato essere del 30-40% [43,44].

Le cause dell'elevata prevalenza di ipovitaminosi D negli individui affetti da be-

FIGURA 5. PREVALENZA DI VALORI SIERICI DI 25-IDROSSIVITAMINA D <20 NG/ML E <30 NG/ML IN PAZIENTI AFFETTI DA BETA-TALASSEMIA MAJOR E INTERMEDIA. IL VALORE TRA PARENTESI INDICA L'ETÀ MEDIA IN ANNI DELLA POPOLAZIONE CONSIDERATA. NEGLI STUDI DI VOGIATZI (2009) E FUNG (2012) NON ERA RIPORTATA LA PREVALENZA DI DEFICIENZA DI VITAMINA D [25(OH)D <20 NG/ML] (MOD. DA [36-41])



ta-talassemia sono state solo in parte chiarite. Oltre ai già noti (in quanto comuni alla popolazione generale non talassemica) potenziali fattori di rischio per carenza di vitamina D, quali l'età, l'indice di massa corporea, il basso apporto con la dieta e la scarsa esposizione ai raggi solari, sarebbero state individuate altre variabili dipendenti dalla beta-talassemia potenzialmente associate all'ipovitaminosi D: alti valori di ferritina, sovraccarico di ferro epatico, epatopatia cronica, etnia asiatica e tipo di regime trasfusionale [37,40,41,44,45].

Recentemente, in particolare, grande rilevanza è stata attribuita al ruolo del danno epatico secondario (sovraccarico di ferro) e alla conseguente difettosa 25-idrossilazione [36,44].

Negli anni più recenti, grande attenzione è stata posta al problema dell'ipovitaminosi D nel paziente affetto da beta-talassemia, in relazione alle potenziali implicazioni sul piano della funzione cardiaca. Studi preliminari, non confermati, avrebbero infatti rilevato una correlazione tra la carenza di vitamina D, il sovraccarico marziale a livello cardiaco e la frazione di eiezione del ventricolo sinistro in pazienti affetti da talassemia major [37,39,46]. Al riguardo va sottolineato che gli stessi Autori del primo articolo, pubblicato nel 2008 [37], che aveva evidenziato una relazione tra vitamina D e cardiomiopatia da eccesso di ferro nella TM hanno successivamente pubblicato un secondo studio con risultati almeno in parte contrastanti [46].

L'APPROCCIO CLINICO E STRUMENTALE

L'approccio al paziente beta-talassemico a rischio osteoporotico o con osteoporosi accertata non differisce da quello al paziente "sano" non talassemico [47,48]. Valutazione anamnestica ed esame obiettivo devono essere rivolti a raccogliere

informazioni utili a definire il rischio individuale di frattura e a rilevare eventuali fattori di rischio modificabili. Nell'ambito di queste valutazioni, andrà posta attenzione nell'identificare quei fattori di rischio correlati alla beta-talassemia (quali malattie endocrine, sovraccarico di ferro) che sono stati descritti precedentemente.

Anche il ruolo della densitometria ossea, delle indagini di laboratorio e di eventuali altre indagini strumentali non è dissimile da quello nel paziente sano non talassemico [47,48].

La prima densitometria ossea dovrebbe essere eseguita nell'adolescenza e, anche in funzione del risultato, dovrebbero essere programmati controlli annuali [5-7]. Nei bambini e negli adolescenti, per minimizzare l'esposizione radiologica, può essere indicata una "preliminare" valutazione con metodica a ultrasuoni [47-50]. Una radiografia della colonna dorso-lombare può essere utile nella valutazione di eventuali deformità vertebrali da riferirsi a fratture morfometriche; ma si dovrà tener conto che nei pazienti affetti da beta-talassemia possono essere rilevate altre deformità vertebrali non correlate all'osteoporosi [5].

La Tabella 2 riporta i principali esami di laboratorio usualmente valutati nella pratica clinica [47,48]. Questi esami sierologici sono da considerare un utile complemento per identificare fattori correggibili (per esempio, ipovitaminosi D) ed eventuali condizioni cliniche che possono avere un ruolo nella patogenesi dell'osteoporosi e delle fratture. Ovviamente altri test di laboratorio possono e devono essere richiesti in condizioni particolari in cui si sospettino patologie specifiche (diabete, epatopatia virale).

Definire il ruolo dei marcatori specifici di *turnover* scheletrico è più complesso. Il dosaggio dei *marker* di neoformazione (isoenzima osseo della fosfatasi alcalina, osteocalcina, propeptidi del procollagene di tipo I) e dei *marker* di riassorbimento osseo (piridinolina, desossipiridinolina, telopeptidi N o C terminali

TABELLA 2. ESAMI DI LABORATORIO UTILI NELLA VALUTAZIONE DEL PAZIENTE AFFETTO DA BETA-TALASSEMIA A RISCHIO OSTEOPOROTICO O CON OSTEOPOROSI ACCERTATA

Tutti i pazienti (maschi e femmine)	VES
	Emocromo completo
	Protidemia frazionata
	Calcemia
	Fosforemia
	Fosfatasi alcalina totale
	Creatininemia (eventualmente con <i>clearance</i>)
	Calciuria 24 ore
	TSH
	25-idrossivitamina D
	PTH
	Transaminasi
Maschi	Testosterone totale
	Testosterone libero
	Globulina legante ormoni sessuali

del collagene tipo I) non è giustificato nella valutazione clinica di routine. Essendo indici complessivi di *turnover* scheletrico, possono tuttavia rivelarsi utili nel monitoraggio della terapia per verificare la risposta terapeutica e la *compliance* al trattamento, se usati in ambito specialistico [48].

Aspetti più specifici di cui tener conto nella presa in carico del paziente beta-talassemico che viene inviato presso un centro specialistico competente nella valutazione delle malattie metaboliche ossee sono: l'età dei pazienti (talvolta bambini o adolescenti), per le ovvie implicazioni correlate alle prestazioni radiologiche e all'interpretazione dei risultati di indagini strumentali e bioumorali nei bambini; e la natura multifattoriale di osteoporosi e fratture nella beta-talassemia, che ovviamente supporta la necessità di interventi multidisciplinari con il coinvolgimento di molteplici specialisti (ematologo, endocrinologo, ortopedico) [2].

MISURE GENERALI DI PREVENZIONE

Le misure preventive riguardano prevalentemente interventi sullo stile di vita. Deve essere incoraggiata un'adeguata attività fisica. L'esercizio fisico ha effetti benefici sul sistema muscolo-scheletrico e svolge un ruolo rilevante anche nella prevenzione delle complicanze della beta-talassemia (come il diabete), a loro volta implicate nella patogenesi dell'osteoporosi [4-6].

I pazienti beta-talassemici devono essere incoraggiati a seguire una vita sana, astenendosi dal fumare e dall'introdurre eccessive quantità di alcolici, e a mantenere un'alimentazione varia e completa.

Uno studio recente ha evidenziato come i pazienti beta-talassemici presentino un *intake* dietetico di calcio e di vitamina D al di sotto della media [40]. Fung e coll. hanno infatti dimostrato che più del 50% dei pazienti affetti da beta-talassemia ha un apporto inadeguato di calcio nella dieta; per l'*intake* di vitamina D, il dato era ancora più allarmante, con circa il 95% dei pazienti con apporto inadeguato [40]. Come nella popolazione generale, supplementi di calcio e colecalciferolo sono consigliabili in tutti i pazienti, sulla base sia dell'apporto dietetico sia dei valori sierici di 25(OH)D [45,47,48].

Nei pazienti con accertata deficienza o insufficienza di vitamina D dovranno invece essere considerate strategie più complesse, con una dose terapeutica cumulativa e una dose giornaliera o settimanale di mantenimento di colecalciferolo [45]. Sebbene siano stati condotti pochi studi *ad hoc* in soggetti beta-talassemici per valutare la risposta a protocolli di supplementazione/terapia con colecalciferolo, sulla base di quanto pubblicato non è attesa, nei pazienti affetti da beta-talassemia, una risposta diversa rispetto ai soggetti sani non talassemici [41,51]. Protocolli con boli intermittenti di colecalciferolo (per esempio, 50.000 UI ogni tre settimane) hanno infatti dimostrato di normalizzare i livelli sierici di 25(OH)D in pazienti beta-talassemici con carenza o insufficienza [41].

Sicuramente saranno necessari studi su campioni più ampi per confermare questi risultati preliminari, per definire le dosi di mantenimento (giornaliera o settimanale) di colecalciferolo e per valutare l'efficacia di questi protocolli sul lungo termine.

Anche la gestione ottimale della beta-talassemia e delle sue complicanze ha un ruolo importante nell'ambito delle strategie di prevenzione dell'osteoporosi e delle fratture. Adeguati regimi trasfusionali possono inibire l'espansione incon-

trollata del midollo, la ferro-chelazione può ridurre la tossicità del ferro e le complicanze da sovraccarico (quali diabete e ipogonadismo) e infine una diagnosi precoce e il trattamento di queste stesse complicanze possono ritardare la comparsa di osteoporosi [4-9].

LA TERAPIA FARMACOLOGICA

Sebbene nella gestione del paziente beta-talassemico con osteoporosi siano stati valutati, sperimentati e impiegati diversi approcci terapeutici (terapia ormonale sostitutiva, calcitonina, bisfosfonati, teriparatide, calcio e vitamina D), attualmente la terapia con evidenze più solide e di maggior efficacia è quella che vede l'impiego di bisfosfonati [4-6,41,50-70].

Sono descritti in letteratura casi sporadici di pazienti trattati con calcitonina (14 casi) o teriparatide (1 caso). Sebbene questi *report* di casi singoli o serie di casi abbiano evidenziato potenziali benefici della terapia con calcitonina o teriparatide, la totale assenza di studi randomizzati e controllati non supporta l'utilizzo di queste molecole nella pratica clinica [55,56].

La terapia ormonale sostitutiva (TOS) ha evidenziato, sia nella donna (estrogeni) sia nell'uomo (gonadotropina corionica, testosterone), di migliorare/stabilizzare la densità minerale ossea nei pazienti ipogonadici con talassemia major [4,52]. Tuttavia dati recenti hanno dimostrato come, anche impiegando i migliori protocolli trasfusionali e di ferro-chelazione, in associazione con la terapia ormonale sostitutiva, e supplementazione di calcio e vitamina D, i pazienti beta-talassemici continuano comunque a perdere massa ossea, sviluppando precocemente osteopenia e osteoporosi [4,53,54].

Numerosi studi hanno indagato l'efficacia dei bisfosfonati nel *management* del paziente beta-talassemico con osteoporosi e a rischio di frattura [57-70]. Molti di essi sono stati condotti su piccoli campioni di pazienti e solo alcuni erano randomizzati e controllati (Tab. 3). La maggior parte degli studi ha arruolato pazienti affetti da talassemia major e intermedia, mentre cinque di essi hanno considerato solo soggetti con talassemia major [50,58,59,67,70].

I risultati dei *trial* randomizzati e controllati hanno permesso di stabilire l'efficacia dei bisfosfonati su *endpoint* surrogati quali la riduzione del *turnover* scheletrico e l'incremento della densità minerale ossea, con un buon livello di evidenza (Tab. 3). Pamidronato, clodronato, alendronato, zoledronato e neridronato sono stati valutati a diversi dosaggi in questi studi clinici.

È importante sottolineare che nei lavori sperimentali i pazienti trattati con bisfosfonati venivano mantenuti a un livello medio di emoglobina superiore a 9-9,5 g/dl, erano supplementati con calcio e vitamina D (colecalfiferolo o alfa-calcidolo) e venivano sottoposti, se ipogonadici, a terapia ormonale sostitutiva. È quindi necessario che queste condizioni vengano rispettate anche in situazioni non sperimentali, nella pratica clinica quotidiana.

Pamidronato (PAM) per via endovenosa (e.v.) è stato indagato in quattro studi non randomizzati condotti su piccoli campioni di pazienti affetti da beta-talassemia [59,66,68-70]. La dose di pamidronato impiegata variava tra 15 e 90 mg al mese. In questi studi pamidronato ha dimostrato di ridurre il *turnover* scheletrico e di migliorare la densità minerale ossea lombare e femorale. La terapia con pamidronato era efficace sugli *outcome* surrogati indipendentemente dal tipo di

TABELLA 3. STUDI SULL'EFFICACIA DEI BISFOSFONATI NEL TRATTAMENTO DEI PAZIENTI BETA-TALASSEMICI CON OSTEOPOROSI

Autore e anno (nazione)	Tipo di studio	Durata	Terapia	N (% maschi)	Età media	Risultati principali
Voskaridou 2003 (Grecia) [66]	Non RC	12 mesi	PAM 30 mg o 60 mg al mese (Ca+D)	26 (23%)	36 anni	↑ BMD-L ↓ Turnover
Leung 2009 (Hong Kong) [70]	Non RC	36 mesi	PAM 15 mg e 30 mg al mese (Ca+alfa-D)	39 (41%)	18-22 anni	↑ BMD-L e -CF
Chatterjee 2009 e 2012 (UK) [68,69]	Non RC	36 mesi	PAM 1 mg/kg al mese (TOS)	34 (53%)	26-28 anni	↑ BMD-L e -CF ↓ Turnover
Pennisi 2003 (Italia) [50]	RC	24 mesi	CLO 300 mg ogni 3 settimane (Ca+D, TOS)	30 (100%)	27 anni	= QUS e BMD ↓ Turnover
Perifanis 2004 (Grecia) [61]	Non RC	12 mesi	ZOL 1 mg ogni 3 mesi (Ca+D)	29 (45%)	27 anni	↑ BMD-L
Voskaridou 2006 (Grecia) [63]	RC	36 mesi	ZOL 4 mg ogni 3-6 mesi (Ca, TOS)	66 (33%)	44 anni	↑ BMD-L ↓ Turnover, dolore
Otrock 2006 (Libano) [64]	Non RC	12 mesi	ZOL 4 mg ogni 3 mesi (Ca+D, TOS)	18 (67%)	23 anni	↑ BMD-L e -CF ↓ Turnover, dolore
Gilfillan 2006 (Grecia) [62]	RC	24 mesi	ZOL 4 mg ogni 3 mesi (Ca+D)	23 (74%)	28 anni	↑ BMD-L e -CF ↓ Turnover
Skordis 2008 (Cipro) [59]	Non RC	24 mesi	ALN 70 mg settimanale o PAM 90 mg al mese (Ca+alfa-D)	53 (42%)	34 anni	↑ BMD-L e -CF
Morabito 2002 (Italia) [67]	RC	24 mesi	ALN 10 mg/die o CLO 100 mg ogni 10 giorni (Ca+D, TOS)	25 (14%)	25-28 anni	↑ BMD-L e -CF ↓ Turnover
D'Eufemia 2010 (Italia) [58]	Non RC	12 mesi	NER 30 mg al mese	12 (42%)	24 anni	= BMD-L
Forni 2012 (Italia) [57]	RC	12 mesi	NER 100 mg ogni 3 mesi (Ca+D)	118 (43%)	33 anni	↑ BMD-L ↓ Turnover, dolore

Abbreviazioni: alfa-D, alfa-calciolo (al posto dei supplementi di colecalciferolo); ALN, alendronato; BMD, densità minerale ossea; Ca, supplementi di calcio; CF, collo del femore; CLO, clodronato; D, supplementi di colecalciferolo; L, lombare; NER, neridronato; PAM, pamidronato; QUS, parametri ultrasonografici; RC, randomizzato e controllato; TOS, terapia ormonale sostitutiva; ZOL, zoledronato.

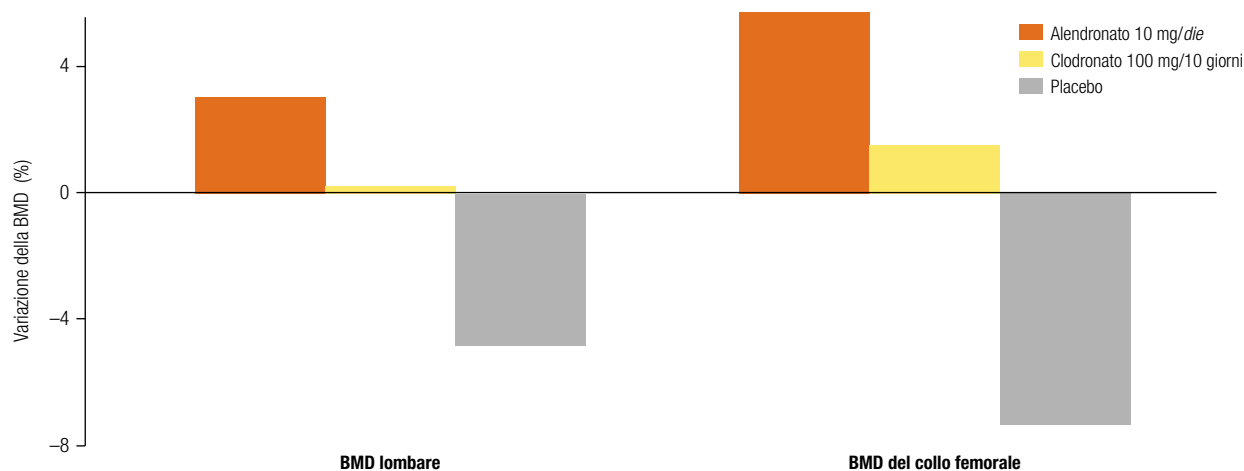
In tutti gli studi sono stati arruolati pazienti affetti da talassemia major e intermedia, a eccezione degli studi condotti da Leung (2009), Pennisi (2003), Skordis (2008), D'Eufemia (2010) e Morabito (2002) che hanno arruolato solo pazienti affetti da talassemia major [50,58,59,67,70].

talassemia (major o intermedia) e dal genere [68,69].

Due lavori randomizzati e controllati hanno valutato l'effetto di clodronato (CLO) sul turnover scheletrico, sulla densità minerale ossea e sui parametri ultrasonografici [50,67]. Nel primo di questi lavori clodronato veniva somministrato alla dose di 300 mg e.v. ogni 3 settimane [50], nel secondo era utilizzato nella formulazione per via intramuscolare alla dose di 100 mg ogni 10 giorni [67]. Nei pazienti trattati con clodronato (entrambi i dosaggi) si rilevava una significativa riduzione dei marcatori di rimodellamento osseo e il mantenimento/stabilizzazione della densità minerale scheletrica rispetto ai soggetti trattati con placebo, che invece hanno mostrato un significativo peggioramento della BMD (Fig. 6). Non si rilevavano tuttavia miglioramenti significativi della densità minerale ossea o dei parametri ultrasonografici nei pazienti in terapia con clodronato.

Alendronato (ALN) per via orale alla dose di 10 mg al giorno o 70 mg alla settimana è stato valutato in due studi, uno solo dei quali randomizzato e controllato [59,67]. Nel lavoro di Morabito e coll. [67], alendronato giornaliero (10 mg) ha dimostrato di produrre un significativo decremento del turnover scheletrico e un significativo incremento della BMD (lombare e femorale) rispetto al placebo.

FIGURA 6. VARIAZIONE PERCENTUALE MEDIA DELLA DENSITÀ MINERALE OSSEA (BMD) A LIVELLO LOMBARE E DEL COLLO FEMORALE DOPO 24 MESI DI TERAPIA CON ALENDRONATO ORALE 10 MG AL GIORNO, CLODRONATO INTRAMUSCOLARE 100 MG OGNI 10 GIORNI OPPURE PLACEBO [67]. L'INCREMENTO NEI PAZIENTI TRATTATI CON ALENDRONATO ERA STATISTICAMENTE SIGNIFICATIVO RISPETTO AL PLACEBO ($P = 0,011$ PER LA BMD LOMBARE, $P = 0,001$ PER LA BMD FEMORALE) (MOD. DA [67])

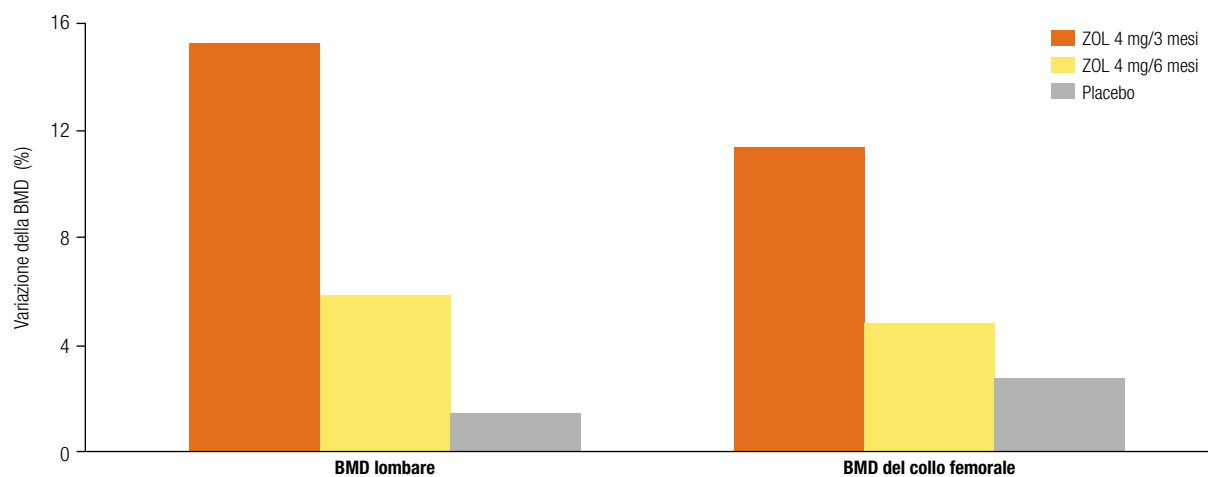


bo (Fig. 6). Anche nello studio non randomizzato di Skordis e coll. [59] alendronato (70 mg settimanale) ha prodotto un miglioramento della densità minerale ossea a livello lombare, che risultava tuttavia solo ai limiti della significatività statistica rispetto al valore basale.

Il bisfosfonato probabilmente più indagato nel *management* del paziente beta-talassemico con osteoporosi è stato zoledronato (ZOL). Nei quattro studi clinici pubblicati, di cui due randomizzati e controllati, zoledronato è stato impiegato ai dosaggi di 1 mg ogni 3 mesi, 4 mg ogni 3 mesi oppure 4 mg ogni 6 mesi [61-64]. Va notato che il regime terapeutico di zoledronato approvato per la prevenzione delle fratture nell'osteoporosi post-menopausale, maschile e da glucocorticoidi è di 5 mg ogni 12 mesi e che pertanto i dosaggi sperimentati nella beta-talassemia sarebbero "atipici" e più elevati [71-76]. Di ciò si deve tener conto nella pratica clinica, in quanto non sono state valutate la sicurezza e la tollerabilità a lungo termine di questi dosaggi (dosi cumulative di 8 mg o 16 mg all'anno) nei pazienti osteoporotici.

Zoledronato ha dimostrato di ridurre significativamente il *turnover* scheletrico e di incrementare la densità minerale ossea già dopo un anno di terapia [61-64,77]. Nello studio randomizzato e controllato di Voskaridou e coll. (quello con la popolazione arruolata più ampia, di 66 pazienti) zoledronato è stato utilizzato (vs placebo) con due regimi differenti: 4 mg ogni 3 mesi oppure 4 mg ogni 6 mesi [63,77]. Rispetto al placebo, zoledronato produceva un incremento significativamente maggiore della densità minerale scheletrica. L'effetto di zoledronato era più rilevante a livello della BMD lombare con il dosaggio più elevato (4 mg ogni 3 mesi). La dose di 4 mg ogni 6 mesi produceva invece un incremento non statisticamente significativo (rispetto al valore basale) della BMD (Fig. 7). In

FIGURA 7. VARIAZIONE PERCENTUALE MEDIA DELLA DENSITÀ MINERALE OSSEA (BMD) A LIVELLO LOMBARE E DEL COLLO FEMORALE DOPO 12 MESI DI TERAPIA CON ZOLEDRONATO (ZOL) 4 MG OGNI 6 MESI E.V., ZOLEDRONATO 4 MG OGNI 3 MESI E.V. OPPURE PLACEBO. L'INCREMENTO MEDIO RISPETTO AL VALORE BASELE NON ERA SIGNIFICATIVO NEI PAZIENTI TRATTATI CON 4 MG OGNI 6 MESI, MENTRE RISULTAVA SIGNIFICATIVO A LIVELLO LOMBARE (P = 0,028) NEI PAZIENTI TRATTATI CON 4 MG OGNI 3 MESI. I PAZIENTI TRATTATI CON LA DOSE PIÙ ELEVATA (4 MG OGNI 3 MESI) PRESENTAVANO INCREMENTI SIGNIFICATIVAMENTE MAGGIORI RISPETTO AL PLACEBO (MOD. DA [63])



questo studio zoledronato dimostrava anche di ridurre significativamente i marcatori di riassorbimento e il dolore osseo.

Per valutare l'effetto di zoledronato a più lungo termine, dopo sospensione della terapia (vacanza terapeutica), Voskaridou e coll. hanno effettuato un'estensione dello studio fino a 36 mesi [77]. I pazienti che avevano ricevuto la terapia con zoledronato (ogni 3 o 6 mesi) per un anno hanno sospeso il trattamento nel corso del secondo e terzo anno, mentre i pazienti del gruppo placebo ricevevano zoledronato 4 mg ogni 3 mesi per il secondo anno e nuovamente placebo per il terzo (Fig. 8). Come mostrato nella figura, l'effetto di zoledronato persisteva anche dopo la sospensione, fino a 3 anni. Dopo 36 mesi dall'inizio dello studio l'incremento medio della densità minerale ossea risultava significativo (rispetto al basale) per i tre gruppi di trattamento a livello sia lombare sia femorale (Fig. 8). Come illustrato nella Tabella 3, il principale limite degli studi sui bisfosfonati nella beta-talassemia è rappresentato dalla numerosità dei pazienti arruolati, che pregiudica fortemente l'interpretazione dei risultati.

Anche per superare questa limitazione, Forni e coll. hanno condotto uno studio randomizzato e controllato per valutare l'efficacia su *endpoint* surrogati (densità minerale ossea, *turnover* scheletrico e dolore) di un trattamento con neridronato 100 mg e.v. ogni 3 mesi in pazienti con osteoporosi associata a beta-talassemia [57]. I 118 pazienti arruolati sono stati randomizzati a terapia con neridronato (NER), calcio e vitamina D o alla sola supplementazione con calcio e vitamina D. Dopo 12 mesi, i pazienti trattati con neridronato dimostravano una riduzione significativa del *turnover* osseo (Fig. 9), già evidente a 3 mesi, e un in-

FIGURA 8. DENSITÀ MINERALE OSSEA LOMBARE (T-SCORE) AL BASALE E DOPO 12 E 36 MESI, NEI TRE GRUPPI DI TRATTAMENTO NELL'ESTENSIONE DELLO STUDIO CON ZOLEDRONATO. IL GRUPPO ZOL 4 MG/3 MESI - PLA - PLA HA RICEVUTO ZOLEDRONATO 4 MG OGNI 3 MESI PER UN ANNO E SUCCESSIVAMENTE DUE ANNI DI PLACEBO. IL GRUPPO ZOL 4 MG/6 MESI - PLA - PLA HA RICEVUTO ZOLEDRONATO 4 MG OGNI 6 MESI PER UN ANNO E SUCCESSIVAMENTE DUE ANNI DI PLACEBO. IL GRUPPO PLA - ZOL 4 MG/3 MESI - PLA HA RICEVUTO PLACEBO NEL CORSO DEL PRIMO E TERZO ANNO E ZOLEDRONATO 4 MG OGNI 3 MESI NEL CORSO DEL SECONDO ANNO. DOPO 36 MESI L'INCREMENTO MEDIO DELLA BMD LOMBARE RISULTAVA STATISTICAMENTE SIGNIFICATIVO RISPETTO ALL'INIZIO DELLO STUDIO, CON $P < 0,01$ PER TUTTI E TRE I GRUPPI (RISULTATI ANALOGHI ERANO RILEVATI ANCHE PER LA BMD DEL COLLO FEMORALE) (MOD. DA [63,77])

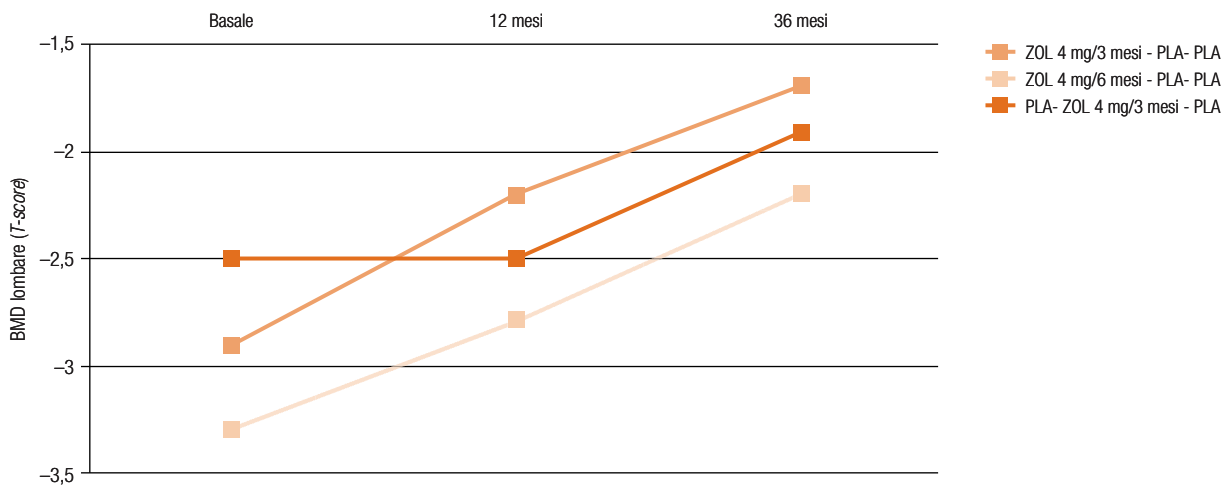


FIGURA 9. VARIAZIONE PERCENTUALE MEDIA DEL CTX (MARCATORE DI RIASSORBIMENTO OSSEO) DOPO 3, 6 E 12 MESI IN PAZIENTI TRATTATI CON NERIDRONATO, CALCIO E COLECALCIFEROLO, RISPETTO A PAZIENTI IN TERAPIA CON SOLO CALCIO E COLECALCIFEROLO (Ca+D). A 12 MESI $P < 0,05$ NEL CONFRONTO TRA I DUE GRUPPI (MOD. DA [57])

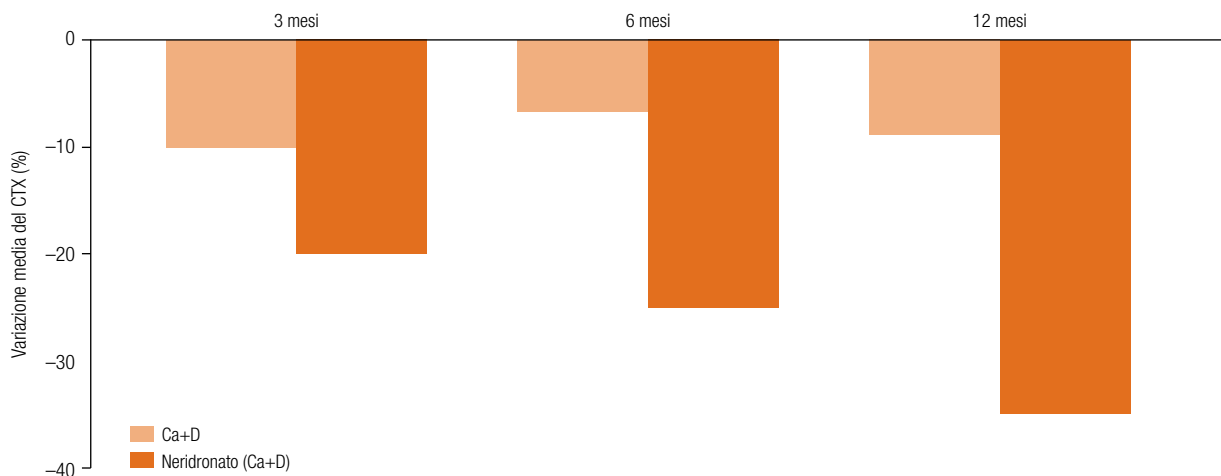
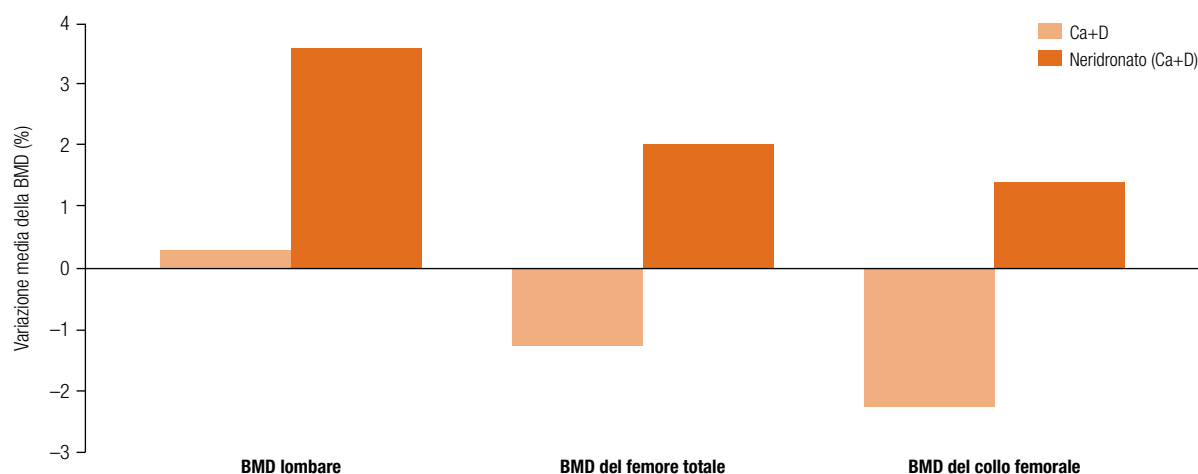


FIGURA 10. VARIAZIONE PERCENTUALE MEDIA DELLA DENSITÀ MINERALE OSSEA A LIVELLO LOMBARE E FEMORALE DOPO 12 MESI DI TERAPIA IN PAZIENTI TRATTATI CON NERIDRONATO, CALCIO E COLECALCIFEROLO, RISPETTO A PAZIENTI IN TERAPIA CON SOLO CALCIO E COLECALCIFEROLO (Ca+D). A 12 MESI $P < 0,05$ NEL CONFRONTO TRA I DUE GRUPPI (BMD LOMBARE E FEMORALE) (MOD. DA [57])



cremento significativo della densità minerale ossea a livello lombare e femorale rispetto ai soggetti che avevano ricevuto solo calcio e colecalciferolo (Fig. 10). L'effetto positivo di neridronato era indipendente dal genere, dal peso, dall'indice di massa corporea e dalla diagnosi di beta-talassemia (major o intermedia). Nel corso dello studio si è evidenziato anche un beneficio sul dolore lombare della terapia con neridronato, che ha determinato una significativa riduzione del consumo di farmaci analgesici (-50% nei pazienti trattati con neridronato, calcio e colecalciferolo; -30% nei pazienti trattati con solo calcio e colecalciferolo). Negli studi condotti per valutare l'efficacia dei bisfosfonati nella beta-talassemia non sono emerse criticità significative in termini di tollerabilità o sicurezza (Tab. 4). Gli eventi avversi osservati erano poco frequenti, erano attesi sulla base delle conoscenze derivanti da altri studi randomizzati e controllati [78-83], non erano severi ed erano per lo più transitori: reazione di fase acuta (febbre e dolori) dopo infusione endovenosa (zoledronato, neridronato e pamidronato), dolore/bruciore nel sito di iniezione intramuscolare (clodronato) e irritazione gastro-esofagea con i bisfosfonati orali (alendronato).

Anche dal punto di vista ematologico (anemia) i bisfosfonati hanno dimostrato un elevato profilo di tollerabilità e sicurezza.

In conclusione, i lavori clinici pubblicati negli ultimi 10 anni hanno chiaramente dimostrato il beneficio dei bisfosfonati nel trattamento dell'osteoporosi nel paziente affetto da talassemia major e intermedia. Sebbene non siano disponibili dati diretti sulla riduzione del rischio di frattura, i risultati di questi studi condotti su piccoli campioni di pazienti beta-talassemici hanno evidenziato come l'efficacia dei bisfosfonati su *endpoint* surrogati, quali l'incremento della densità minerale ossea e la riduzione del *turnover* scheletrico, sia sovrapponibile a

TABELLA 4. EVENTI AVVERSI DESCRITTI NEGLI STUDI CONDOTTI CON I BISFOSFONATI NELL'OSTEOPOROSI ASSOCIATA A TALASSEMIA

Evento avverso (bisfosfonato) (secondo la descrizione degli Autori)	Bisfosfonato	Controllo/placebo	Referenza
Irritazione gastro-esofagea (alendronato)	1/9 (11%)	0 (0%)	Morabito 2002
Dolore nel sito di iniezione intramuscolare (clodronato)	7/8 (88%)	-	Morabito 2002
Dolore articolare (zoledronato)	9/18 (50%)	-	Otrock 2006
	4/44 (9%)	0 (0%)	Voskaridou 2006
Febbre (zoledronato)	3/18 (17%)	-	Otrock 2006
	9/44 (20%)	0 (0%)	Voskaridou 2006
Sintomi simil-influenzali con febbre (neridronato)	3/54 (6%)	0 (0%)	Forni 2012

FIGURA II. VARIAZIONE PERCENTUALE MEDIA DELLA DENSITÀ MINERALE OSSEA LOMBARE DOPO UN ANNO DI TERAPIA CON UN BISFOSFONATO (ZOL, ZOLEDRONATO; OPPURE NER, NERIDRONATO) O CON PLACEBO NEGLI STUDI CONDOTTI NELL'OSTEOPOROSI POST-MENOPAUSALE [71,79] E NELL'OSTEOPOROSI ASSOCIATA A BETA-TALASSEMIA [57,63]. DATI NON COMPARATIVI, TRATTI DA STUDI DIFFERENTI NON "TESTA A TESTA" (MOD. DA [57,63,71,78])



quanto descritto in letteratura per l'osteoporosi post-menopausale, da glucocorticoidi e maschile [71,78-83], dove è stata dimostrata direttamente anche l'efficacia di questi farmaci nella prevenzione delle fratture da fragilità (Figg. 11,12).

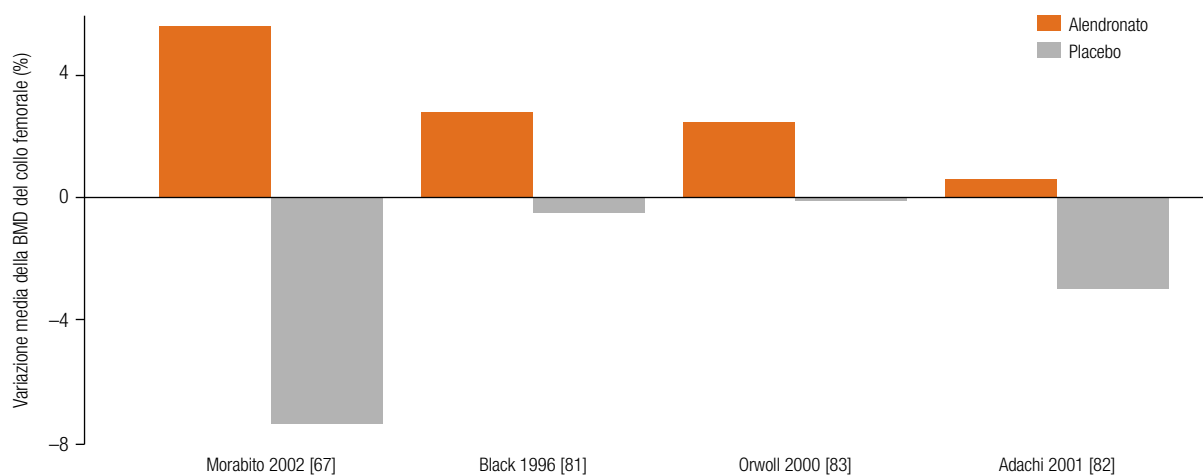
CONCLUSIONI

L'osteoporosi nel paziente beta-talassemico è una condizione clinica frequente, a insorgenza precoce nell'adulto/giovane adulto, che può produrre un significativo incremento del rischio di frattura.

La patogenesi è complessa e multifattoriale e solo in parte è stato chiarito il ruolo dei fattori genetici.

L'approccio al paziente deve essere multidisciplinare e deve tener conto del fat-

FIGURA 12. VARIAZIONE PERCENTUALE MEDIA DELLA DENSITÀ MINERALE OSSEA DEL COLLO FEMORALE DOPO DUE ANNI DI TERAPIA CON ALENDRONATO (10 MG AL GIORNO) O CON PLACEBO NEGLI STUDI CONDOTTI NELL'OSTEOPOROSI POST-MENOPAUSALE [81], NELL'OSTEOPOROSI MASCHILE [83], NELL'OSTEOPOROSI DA GLUCOCORTICOIDI [82] E NELL'OSTEOPOROSI ASSOCIATA A BETA-TALASSEMIA [67]. DATI NON COMPARATIVI, TRATTI DA STUDI DIFFERENTI NON "TESTA A TESTA" (MOD. DA [67,81-83])



to che molte delle complicanze della malattia di base possono avere un effetto deleterio sul sistema scheletrico già compromesso dalla beta-talassemia. Tutti i pazienti beta-talassemici affetti da ipogonadismo dovrebbero seguire una terapia ormonale sostitutiva associata a correzione del deficit di calcio e vitamina D.

I bisfosfonati rappresentano l'unica terapia farmacologica "non sostitutiva" con evidenze di efficacia. Il beneficio dei bisfosfonati nel ridurre il *turnover* scheletrico e incrementare la densità minerale ossea nei pazienti beta-talassemici sembrerebbe indipendente dal genere, dal peso, dall'indice di massa corporea e dal tipo di beta-talassemia (major e intermedia).

In futuro dovranno essere disegnati studi *ad hoc* per definire l'efficacia e la tollerabilità dei bisfosfonati sul lungo termine e le potenzialità dei nuovi farmaci anti-osteoporosi che si stanno rendendo disponibili sul mercato.

BIBLIOGRAFIA

1. Galanello R, Origa R (2010) Beta-talassemia. *Orphanet J Rare Dis* 5:11
2. Forni GL, Puntoni M, Boeri E et al (2009) The influence of treatment in specialized centers on survival of patients with thalassemia major. *Am J Hematol* 84:317-318
3. Cooley TB, Lee P (1925) A series of cases of splenomegaly in children with anemia and peculiar bone change. *Transactions of the American Pediatric Society* 37:29
4. Voskaridou E, Terpos E (2004) New insights into the pathophysiology and management of osteoporosis in patients with beta thalassaemia. *Br J Haematol* 127:127-139
5. Haidar R, Mhaidli H, Musallam KM, Taher AT (2012) The spine in -thalassemia syndromes. *Spine (Phila Pa 1976)* 37:334-339
6. Haidar R, Musallam KM, Taher AT (2011) Bone disease and skeletal complications in patients with thalassemia major. *Bone* 48:425-432
7. Terpos E, Voskaridou E (2010) Treatment options for thalassemia patients with osteoporosis. *Ann N Y Acad Sci* 1202:237-243

8. Vogiatzi MG, Macklin EA, Fung EB et al; Thalassemia Clinical Research Network (2009) Bone disease in thalassemia: a frequent and still unresolved problem. *J Bone Miner Res* 24:543-557
9. Jensen CE, Tuck SM, Agnew JE et al (1998) High prevalence of low bone mass in thalassaemia major. *Br J Haematol* 103:911-915
10. Merchant R, Udani A, Puri V et al (2010) Evaluation of osteopathy in thalassemia by bone mineral densitometry and biochemical indices. *Indian J Pediatr* 77:987-991
11. Mokhtar GM, Tantawy AA, Adly AA, Ismail EA (2011) Clinicopathological and radiological study of Egyptian -thalassemia intermedia and -thalassemia major patients: relation to complications and response to therapy. *Hemoglobin* 35:382-405
12. Shamshirsaz AA, Bekheirnia MR, Kamgar M et al (2007) Bone mineral density in Iranian adolescents and young adults with beta-thalassemia major. *Pediatr Hematol Oncol* 24:469-479
13. Fung EB, Harmatz PR, Milet M et al; Multi-Center Iron Overload Study Group (2008) Fracture prevalence and relationship to endocrinopathy in iron overloaded patients with sickle cell disease and thalassemia. *Bone* 43:162-168
14. Sutipornpalangkul W, Janechetsadatham Y, Siritanaratkul N, Harnroongroj T (2010) Prevalence of fractures among Thais with thalassaemia syndromes. *Singapore Med J* 51:817-821
15. Vogiatzi MG, Macklin EA, Fung EB et al (2006) Prevalence of fractures among the thalassemia syndromes in North America. *Bone* 38:571-575
16. Wonke B, Jensen C, Hanslip JJ et al (1998) Genetic and acquired predisposing factors and treatment of osteoporosis in thalassaemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab* 11[Suppl. 3]:795-801
17. Wonke B (1998) Bone disease in beta-thalassaemia major. *Br J Haematol* 103:897-901
18. Hamed HM, Galal A, Ghamrawy ME et al (2011) An SP1-binding site polymorphism in the COL1A1 gene and osteoporosis in Egyptian patients with thalassemia major. *Blood Coagul Fibrinolysis* 22:81-85
19. Guzeloglu-Kayisli O, Cetin Z, Keser I et al (2008) Relationship between SP1 polymorphism and osteoporosis in beta-thalassemia major patients. *Pediatr Int* 50:474-476
20. Arisal O, Deviren A, Fenerci EY et al (2002) Polymorphism analysis in the COL1A1 gene of patients with thalassemia major and intermedia. *Haematologia (Budap)* 32:475-482
21. El-Edel RH, Ghonaim MM, Abo-Salem OM, El-Nemr FM (2010) Bone mineral density and vitamin D receptor polymorphism in beta-thalassemia major. *Pak J Pharm Sci* 23:89-96
22. Ferrara M, Matarese SM, Francese M et al (2002) Effect of VDR polymorphisms on growth and bone mineral density in homozygous beta thalassaemia. *Br J Haematol* 117:436-440
23. Dresner Pollack R, Rachmilewitz E, Blumenfeld A et al (2000) Bone mineral metabolism in adults with beta-thalassaemia major and intermedia. *Br J Haematol* 111:902-907
24. De Sanctis V, Stea S, Savarino L et al (1998) Growth hormone secretion and bone histomorphometric study in thalassaemic patients with acquired skeletal dysplasia secondary to desferrioxamine. *J Pediatr Endocrinol Metab* 11[Suppl. 3]:827-833
25. Mahachoklertwattana P, Sirikulchayanonta V, Chuansumrit A et al (2003) Bone histomorphometry in children and adolescents with beta-thalassemia disease: iron-associated focal osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab* 88:3966-3972
26. Mahachoklertwattana P, Chuansumrit A, Sirisriro R et al (2003) Bone mineral density, biochemical and hormonal profiles in suboptimally treated children and adolescents with beta-thalassaemia disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 58:273-279
27. Geusens PP, Boonen S (2002) Osteoporosis and the growth hormone-insulin-like growth factor axis. *Horm Res* 58[Suppl. 3]:49-55
28. Soliman AT, El Banna N, Abdel Fattah M et al (1998) Bone mineral density in prepubertal children with beta-thalassemia: correlation with growth and hormonal data. *Metabolism* 47:541-548
29. Lasco A, Morabito N, Gaudio A et al (2002) Osteoporosis and beta-thalassemia major: role of the IGF-I/IGFBP-III axis. *J Endocrinol Invest* 25:338-344
30. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P et al (2005) Survival and complications in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci* 1054:40-47
31. Hamann C, Kirschner S, Günther KP, Hofbauer LC (2012) Bone, sweet bone—osteoporotic fractures in diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 8:297-305
32. Kurtoglu AU, Kurtoglu E, Temizkan AK (2012) Effect of iron overload on endocrinopathies in patients with beta-thalassaemia major and intermedia. *Endokrynol Pol* 63:260-263
33. De Sanctis V, Pinamonti A, Di Palma A et al (1996) Growth and development in thalassaemia major patients with severe bone lesions due to desferrioxamine. *Eur J Pediatr* 155:368-372
34. Chan YL, Pang LM, Chik KW et al (2002) Patterns of bone diseases in transfusion-dependent homozygous thalassaemia major: predominance of osteoporosis and desferrioxamine-induced bone dysplasia. *Pediatr Radiol* 32:492-497
35. Whedon GD (1984) Disuse osteoporosis: physiological aspects. *Calcif Tissue Int* 36[Suppl. 1]:146-150
36. Napoli N, Carmina E, Bucchieri S et al (2006) Low serum levels of 25-hydroxy vitamin D in adults affected by thalassemia major or intermedia. *Bone* 38:888-892
37. Wood JC, Claster S, Carson S et al (2008) Vitamin D deficiency, cardiac iron and cardiac function in thalassaemia major. *Br J Haematol* 141:891-894
38. Vogiatzi MG, Macklin EA, Trachtenberg FL et al; Thalassemia Clinical Research Network (2009) Differences in the prevalence of growth, endocrine and vitamin D abnormalities among the various thalassaemia syndromes in North America. *Br J Haematol* 146:546-556
39. Dimitriadou M, Christoforidis A, Economou M et al (2010) Elevated serum parathormone levels are as-

- sociated with myocardial iron overload in patients with beta-thalassaemia major. *Eur J Haematol* 84:64-71
40. Fung EB, Xu Y, Trachtenberg F et al; Thalassemia Clinical Research Network (2012) Inadequate dietary intake in patients with thalassemia. *J Acad Nutr Diet* 112:980-990
 41. Fung EB, Aguilar C, Micaily I et al (2011) Treatment of vitamin D deficiency in transfusion-dependent thalassemia. *Am J Hematol* 86:871-873
 42. Adami S, Bertoldo F, Braga V et al (2009) 25-hydroxy vitamin D levels in healthy premenopausal women: association with bone turnover markers and bone mineral density. *Bone* 45:423-426
 43. Merchant RH, Shirodkar A, Ahmed J (2011) Evaluation of growth, puberty and endocrine dysfunctions in relation to iron overload in multi transfused Indian thalassemia patients. *Indian J Pediatr* 78:679-683
 44. Pirinççiolu AG, Akpolat V, Köksal O et al (2011) Bone mineral density in children with beta-thalassaemia major in Diyarbakir. *Bone* 49:819-823
 45. Adami S, Romagnoli E, Carnevale V et al (2011) Guidelines on prevention and treatment of vitamin D deficiency. *Reumatismo* 63:129-147
 46. Noetzi LJ, Carson S, Coates TD, Wood JC (2011) Revisiting the relationship between vitamin D deficiency, cardiac iron and cardiac function in thalassemia major. *Eur J Haematol* 86:176-177
 47. Adami S, Bertoldo F, Brandi ML et al; Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro (2009) Guidelines for the diagnosis, prevention and treatment of osteoporosis. *Reumatismo* 61:260-284
 48. Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro (2012) Linee guida per la diagnosi, prevenzione e terapia dell'osteoporosi. http://www.siomms.it/index.php?option=com_content&view=article&id=95&Itemid=71.
 49. Sani FM, Sarji SA, Bilgen M (2011) Quantitative ultrasound measurement of the calcaneus in Southeast Asian children with thalassemia: comparison with dual-energy X-ray absorptiometry. *J Ultrasound Med* 30:883-894
 50. Pennisi P, Pizzarelli G, Spina M et al (2003) Quantitative ultrasound of bone and clodronate effects in thalassemia-induced osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 21:402-408
 51. Soliman A, Adel A, Wagdy M et al (2008) Calcium homeostasis in 40 adolescents with beta-thalassemia major: a case-control study of the effects of intramuscular injection of a megadose of cholecalciferol. *Pediatr Endocrinol Rev* 6[Suppl. 1]:149-154
 52. Anapliotou ML, Kastanias IT, Psara P et al (1995) The contribution of hypogonadism to the development of osteoporosis in thalassaemia major: new therapeutic approaches. *Clin Endocrinol (Oxf)* 42:279-287
 53. Lasco A, Morabito N, Gaudio A et al (2001) Effects of hormonal replacement therapy on bone metabolism in young adults with beta-thalassemia major. *Osteoporos Int* 12:570-575
 54. Carmina E, Di Fede G, Napoli N et al (2004) Hypogonadism and hormone replacement therapy on bone mass of adult women with thalassemia major. *Calcif Tissue Int* 74:68-71
 55. Canatan D, Akar N, Arcasoy A (1995) Effects of calcitonin therapy on osteoporosis in patients with thalassemia. *Acta Haematol* 93:20-24
 56. Trotta A, Corrado A, Cantatore FP (2010) Anabolic therapy of induced osteoporosis in beta-thalassaemia major: case report and literature review. *Reumatismo* 62:119-126
 57. Forni GL, Perrotta S, Giusti A et al (2012) Neridronate improves bone mineral density and reduces back pain in beta-thalassaemia patients with osteoporosis: results from a phase 2, randomized, parallel-arm, open-label study. *Br J Haematol* 158:274-282
 58. D'Eufemia P, Finocchiaro R, Celli M et al (2010) Taurine deficiency in thalassemia major-induced osteoporosis treated with neridronate. *Biomed Pharmacother* 64:271-274
 59. Skordis N, Ioannou YS, Kyriakou A et al (2008) Effect of bisphosphonate treatment on bone mineral density in patients with thalassaemia major. *Pediatr Endocrinol Rev* 6[Suppl. 1]:144-148
 60. Mamtani M, Kulkarni H (2010) Bone recovery after zoledronate therapy in thalassemia-induced osteoporosis: a meta-analysis and systematic review. *Osteoporos Int* 21:183-187
 61. Perifanis V, Vyzantiadis T, Tziomalos K et al (2007) Effect of zoledronic acid on markers of bone turnover and mineral density in osteoporotic patients with beta-thalassaemia. *Ann Hematol* 86:23-30
 62. Gilfillan CP, Strauss BJ, Rodda CP et al (2006) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous zoledronic acid in the treatment of thalassemia-associated osteopenia. *Calcif Tissue Int* 79:138-144
 63. Voskaridou E, Anagnostopoulos A, Konstantopoulos K et al (2006) Zoledronic acid for the treatment of osteoporosis in patients with beta-thalassaemia: results from a single-center, randomized, placebo-controlled trial. *Haematologica* 91:1193-1202
 64. Otrrock ZK, Azar ST, Shamseddeen WA et al (2006) Intravenous zoledronic acid treatment in thalassemia-induced osteoporosis: results of a phase II clinical trial. *Ann Hematol* 85:605-609
 65. Perifanis V, Vyzantiadis T, Vakalopoulou S et al (2004) Treatment of beta-thalassaemia-associated osteoporosis with zoledronic acid. *Br J Haematol* 125:91-92
 66. Voskaridou E, Terpos E, Spina G et al (2003) Pamidronate is an effective treatment for osteoporosis in patients with beta-thalassaemia. *Br J Haematol* 123:730-737
 67. Morabito N, Lasco A, Gaudio A et al (2002) Bisphosphonates in the treatment of thalassemia-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 13:644-649
 68. Chatterjee R, Shah FT, Davis BA et al (2012) Prospective study of histomorphometry, biochemical bone markers and bone densitometric response to pamidronate in -thalassaemia presenting with osteopenia-osteoporosis syndrome. *Br J Haematol* Sep 12. doi: 10.1111/bjh.12048 [Epub ahead of print]

69. Chatterjee R, Bajoria R (2009) Osteopenia-osteoporosis syndrome in patients with thalassemia: understanding of type of bone disease and response to treatment. *Hemoglobin* 33[Suppl.1]:136-138
70. Leung TF, Chu Y, Lee V et al (2009) Long-term effects of pamidronate in thalassemic patients with severe bone mineral density deficits. *Hemoglobin* 33:361-369
71. 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
72. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS et al; HORIZON Recurrent Fracture Trial (2007) Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 357:1799-1809
73. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K et al; HORIZON investigators (2009) Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 373:1253-1263
74. Orwoll ES, Miller PD, Adachi JD et al (2010) Efficacy and safety of a once-yearly i.v. Infusion of zoledronic acid 5 mg versus a once-weekly 70-mg oral alendronate in the treatment of male osteoporosis: a randomized, multicenter, double-blind, active-controlled study. *J Bone Miner Res* 25:2239-2250
75. Boonen S, Orwoll E, Magaziner J et al; HORIZON Recurrent Fracture Trial (2011) Once-yearly zoledronic acid in older men compared with women with recent hip fracture. *J Am Geriatr Soc* 59:2084-2090
76. Black DM, Reid IR, Boonen S et al (2012) The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res* 27:243-254
77. Voskaridou E, Christoulas D, Konstantinidou M et al (2008) Continuous improvement of bone mineral density two years post zoledronic acid discontinuation in patients with thalassemia-induced osteoporosis: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Haematologica* 93:1588-1590
78. Papapoulos SE (2011) Use of bisphosphonates in the management of postmenopausal osteoporosis. *Ann N Y Acad Sci* 1218:15-32
79. Adami S, Gatti D, Bertoldo F et al (2008) Intramuscular neridronate in postmenopausal women with low bone mineral density. *Calcif Tissue Int* 83:301-307
80. Cummings SR, Black DM, Thompson DE et al (1998) Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 280:2077-2082
81. Black DM, Cummings SR, Karpf DB et al (1996) Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 348:1535-1541
82. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD et al (2001) Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 44:202-211
83. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S et al (2000) Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 343:604-610

AGGIORNAMENTO SULLA MALATTIA OSSEA DI PAGET

Luigi Gennari

*Dipartimento di Medicina Interna, Scienze Endocrino-Metaboliche e Biochimica,
Università di Siena*

INTRODUZIONE

L'osteodistrofia di Paget è una patologia focale cronica del rimodellamento osseo, che può colpire uno (forma monostotica) o più (forma poliostotica) distretti scheletrici, i quali si presentano tipicamente ingrossati e deformati. Tale patologia è stata descritta per la prima volta in Inghilterra, nel 1877, da Sir James Paget, che la definì con il nome di "osteitis deformans" [1]. Tuttavia tale quadro morboso è certamente più antico, tanto che le sue alterazioni caratteristiche sono state riscontrate anche nei reperti scheletrici di uomini primitivi e soprattutto nelle ossa provenienti da cimiteri del periodo medioevale [2].

La malattia di Paget insorge generalmente in soggetti anziani o di media età. È infatti molto rara in soggetti al di sotto dei 30 anni e nella maggior parte dei casi viene diagnosticata dopo i 50 anni. La sua prevalenza è difficilmente quantificabile per il fatto che spesso, e particolarmente nelle sue fasi iniziali, essa decorre in modo asintomatico. Sulla base di reperti autoptici, si è stimato che possa colpire fino al 4% dei soggetti di età superiore a 50 anni e la probabilità che compaia aumenta con l'età, con un'incidenza di circa il 10% nei soggetti molto anziani [2]. Tale patologia risulta essere prevalente nel sesso maschile (rapporto maschio/femmina variabile tra 1,5 e 2). È inoltre più frequente in Europa (in particolare in Inghilterra dove raggiunge il 4-6%), Nord America (3% in soggetti di origine europea), Australia e Nuova Zelanda (circa il 4%), dove colpisce prevalentemente i discendenti dei colonizzatori britannici; rara in Africa, in Asia e nei Paesi Scandinavi [2-5]. Recenti studi sulla popolazione italiana hanno dimostrato una prevalenza intorno all'1% [6,7]. Esistono inoltre particolari aree geografiche a elevata prevalenza, come la regione del Lancashire in Inghilterra, il distretto di La Cabrera in Spagna e le aree rurali delle Province di Avellino e Caserta in Italia [2-7]. La razza bianca sembra essere maggiormente interessata dalla patologia pagetica. Negli Stati Uniti, per esempio, la malattia colpisce prevalentemente i soggetti di origine europea, mentre risulta meno frequente nei soggetti di colore e assai più rara negli Indiani nordamericani. Analogamente, in Australia e Nuova Zelanda, tale patologia interessa quasi esclusivamente i soggetti di razza bianca, mentre sembra che gli Aborigeni e i Maori ne siano indenni. Numerosi studi epi-

demiologici avrebbero inoltre documentato una graduale diminuzione della prevalenza della malattia di Paget nel corso degli anni, che si associa a un graduale declino della mortalità e della severità del quadro clinico. In Gran Bretagna, per esempio, uno studio sull'incidenza radiologica della malattia, ripetuto a distanza di 20 anni, ha mostrato una progressiva riduzione dei casi, che sono passati dal 5% del 1974 al 2% del 1994, con eguale tendenza nei due sessi [8]. Parallelamente a tali nuove evidenze epidemiologiche, nel corso degli ultimi anni sono stati fatti importanti progressi riguardo all'eziopatogenesi e al trattamento della malattia ossea di Paget.

EZIOPATOGENESI

La malattia di Paget è caratterizzata da un aumento del riassorbimento osseo seguito da una fase di aumentata neoformazione; si ritiene che ciò sia dovuto a un difetto a carico degli osteoclasti, che risultano aumentati per numero, dimensioni e quantità di nuclei per cellula [9]. I precursori di tali cellule, i pre-osteoclasti, risultano inoltre essere iper-responsivi alla vitamina D o a citochine osteoclasto-geniche (come il RANKL) e producono a loro volta elevate quantità di citochine, soprattutto l'interleuchina 6 [9]. Anche il microambiente midollare (tra cui le cellule stromali del midollo osseo) appare alterato e presenta una elevata capacità di indurre la proliferazione e la differenziazione degli osteoclasti.

Generalmente possiamo distinguere tre principali fasi nell'evoluzione della malattia:

- una fase osteolitica, dove prevale il riassorbimento osseo e un aumento della vascolarizzazione delle ossa coinvolte
- una fase osteosintetica, dove prevale la neoformazione ossea, ma l'osso che viene prodotto è strutturalmente anomalo
- una fase osteosclerotica.

La causa della malattia di Paget è tuttora sconosciuta. Sono state proposte due principali ipotesi, quella genetica e quella legata a fattori ambientali e/o infettivi [9,10]. Una possibile eziologia virale alla base di tale osteopatia è stata segnalata fin dagli inizi degli anni Settanta, allorché fu dimostrata per la prima volta la presenza di inclusi simil-virali negli osteoclasti dell'osso pagetico. Tali inclusi ricordano i capsidi virali della famiglia dei *Paramyxovirus*, della quale fanno parte anche il virus del morbillo e il virus respiratorio sinciziale, e sono stati riscontrati non solo nel citoplasma e nel nucleo degli osteoclasti, ma anche in altre cellule della linea eritroide e nelle cellule giganti plurinucleate di osteosarcoma originatesi da lesioni pagetiche. A supporto di tale ipotesi infettiva, varie indagini epidemiologiche hanno descritto un'aumentata prevalenza della malattia in soggetti residenti in aree rurali, e particolarmente un legame diretto tra l'incidenza della malattia e il contatto con animali (ad esempio per cause lavorative) o il possesso di animali domestici [7,11,12]. Più recentemente, Friedrichs e coll. hanno identificato l'intera sequenza del gene *MVNP* (codificante la proteina del nucleocapside virale del morbillo) in cellule provenienti dal midollo osseo di un paziente affetto da malattia di Paget e un frammento di circa 700 coppie di basi della sequenza del *MVNP* in altri 3 pazienti [13]. In uno studio effettuato in Inghilterra, Gordon e coll. hanno dimostrato che le biopsie ossee di 11 su 25 pazienti affetti dall'osteodistrofia di

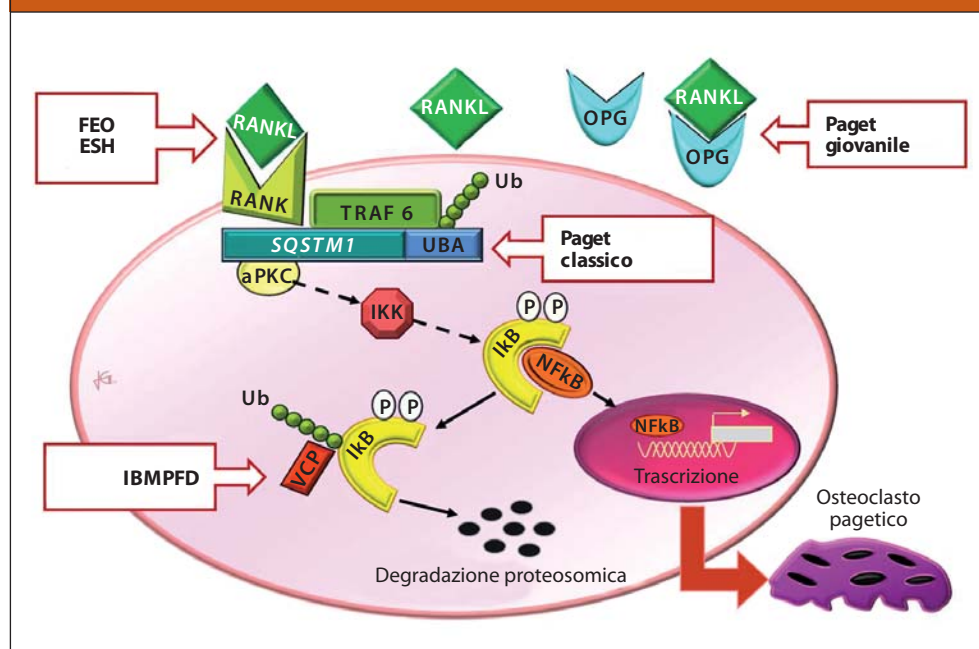
Paget esprimevano mRNA del virus da *distemper* canino (CDV), in accordo con le analisi di ibridazione *in situ* [14], e hanno successivamente amplificato tramite RT-PCR il gene del nucleocapside del CDV negli osteoclasti pagetici. Usando tecniche di PCR *in situ*, anche Mee e coll. hanno trovato trascritti di nucleocapside del CDV negli osteoclasti delle biopsie ossee di 12 pazienti affetti [15]. Considerati nel loro insieme, questi lavori dimostrano che vari paramixovirus, veicolati da diverse specie animali, potrebbero essere responsabili di alcune delle modificazioni cellulari ossee implicate nello sviluppo dell'osteodistrofia di Paget, come peraltro suggerito da recenti modelli sperimentali su colture cellulari o su ceppi murini [16-18]. Nonostante queste molteplici evidenze, comunque, altri studi non hanno confermato la presenza di inclusi virali in campioni biotipici o in colture cellulari provenienti da pazienti pagetici [19,20].

Parallelamente alle suddette evidenze, numerosi studi epidemiologici indicano comunque la presenza di una chiara predisposizione familiare in almeno il 15-30% dei pazienti, suggerendo il possibile coinvolgimento di fattori genetici [12,21-24]. A tale riguardo, è stato stimato che il rischio di malattia nei parenti di primo grado di soggetti affetti da osteopatia di Paget è sette volte maggiore rispetto ai soggetti che non manifestano familiarità per tale patologia [21]. La modalità di trasmissione sembra essere autosomica dominante, anche se l'esistenza di famiglie con pochi membri affetti suggerisce una penetranza incompleta e una variabile espressività del gene responsabile.

Le iniziali analisi di *linkage* su famiglie con documentata predisposizione alla malattia di Paget hanno evidenziato una certa eterogeneità genetica, indicando che, probabilmente, più di un gene è coinvolto nell'eziopatogenesi di questa osteopatia [23,24]. Sono stati infatti identificate sette potenziali regioni cromosomiche (*loci* di suscettibilità) riconducibili all'osteodistrofia di Paget. Il primo *locus* (PDB1) è stato identificato sulla base di uno studio di *linkage* ristretto al cromosoma 6, mentre i restanti *loci* (PDB2, PDB3, PDB4, PDB5, PDB6 e PDB7) sono stati identificati da ricerche "genome-wide", effettuate cioè su tutto il genoma. Nessuna delle ricerche condotte con analisi "genome-wide" ha confermato l'associazione con il *locus* PDB1 nella regione HLA del cromosoma 6 e attualmente questo è considerato come un falso positivo. Inoltre, in base a recenti studi, sembrerebbe che il *locus* PDB2 (18q.21) sia principalmente coinvolto non tanto nelle forme tipiche della malattia di Paget, quanto piuttosto nella sindrome dell'osteolisi espansile familiare (FEO), nel Paget giovanile e nell'iperfosfatasia scheletrica espansile (ESH) [23-25]. Si tratta di rari disordini scheletrici su base familiare che sono stati associati all'osteodistrofia di Paget tramite approcci clinici, radiologici o istologici [25]. Le caratteristiche cliniche di alcune di queste malattie, come l'ESH e la FEO, si sovrappongono a quelle classiche del Paget, ma esse risultano differenti e generalmente più aggressive per quanto riguarda sia la sintomatologia sia la distribuzione dei siti coinvolti.

Più recentemente, esperimenti di clonaggio posizionale all'interno di alcuni degli ipotetici *loci* di suscettibilità avrebbero individuato la presenza di mutazioni in almeno quattro differenti geni in una certa percentuale di pazienti affetti dalla malattia o dalle sindromi a essa correlate [23,24]. È interessante notare come i prodotti di questi geni siano coinvolti nella stessa via di segna-

FIGURA 1. LE PRINCIPALI MUTAZIONI ASSOCIATE ALLA MALATTIA OSSEA DI PAGET (FORMA CLASSICA) E ALLE SINDROMI A ESSA CORRELATE INTERAGISCONO TUTTE NELLA VIA DI SEGNALE DEL NF-κB



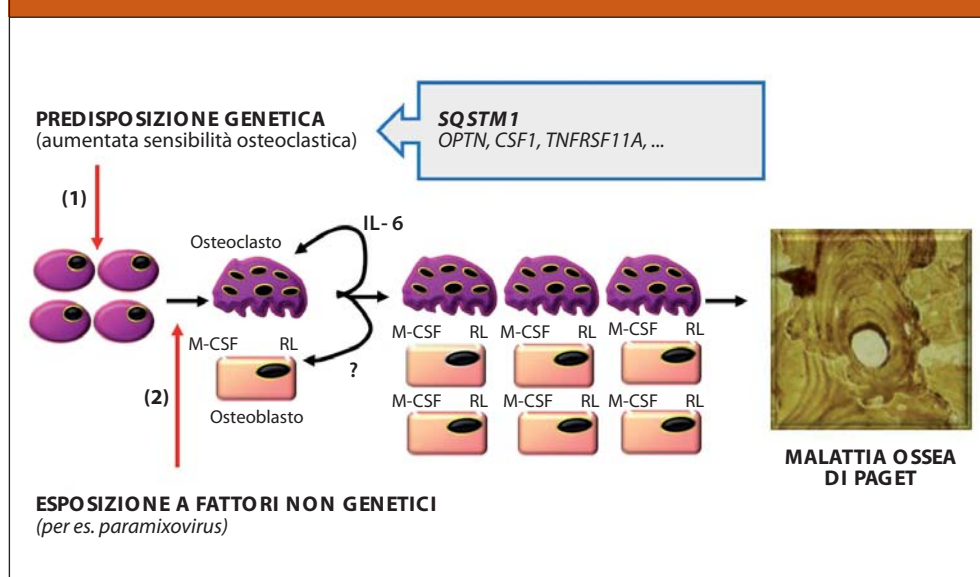
le del fattore nucleare κB (NF-κB) implicata nella proliferazione e nella differenziazione degli osteoclasti (Fig. 1). Mentre le mutazioni dei geni *TNFRSF11A* (che codifica per l'attivatore del recettore del NF-κB, RANK), *TNFRSF11B* (che codifica per l'osteoprotegerina, OPG) e *VCP* (codificante la proteina contenente valosina) sono state associate alle sindromi correlate alla malattia di Paget o alla sindrome IBMPFD (*Inclusion Body Myopathy, Paget's disease of bone, Fronto-temporal Dementia*), diverse mutazioni del gene *SQSTM1* sono state identificate come possibile causa della forma classica di osteodistrofia di Paget in circa il 5-15% dei pazienti, e soprattutto in coloro che presentavano una documentata familiarità per la malattia [23-27]. Tale gene, situato nel locus PDB3 sul cromosoma 5q35, codifica per una proteina denominata sequestosoma o p62, coinvolta nei processi di autofagia cellulare, ma anche come *scaffold* nella cascata del segnale del NF-κB [28-30]. La più comune tra le mutazioni del gene *SQSTM1* è rappresentata dalla sostituzione aminoacidica prolina-leucina nel codone 392 (P392L) a livello dell'esone 8 [26,27]. Si tratta generalmente di mutazioni in eterozigosi (presenti quindi in una sola elica del DNA), ma sono stati descritti rari casi di omozigosi, con entrambi gli alleli del gene *SQSTM1* mutati e generalmente associati a una maggiore gravità della malattia. La maggioranza di queste mutazioni riguarda la porzione terminale del gene, e in particolare il dominio legante l'ubiquitina (*UBA domain*) della proteina. In gran parte delle casistiche analizzate fino a oggi, è stato evidenziato che i pazienti con mutazione del gene *SQSTM1* hanno generalmente una forma più aggressiva della malattia rispetto ai pazienti senza mutazione, con un esordio anticipato e un maggior numero di ossa coinvolte [31-33]. Inoltre le analisi di correlazione genotipo-fenotipo hanno dimostrato che i pazienti con mutazioni

che determinano un blocco della trascrizione (*stop codon*), e quindi la mancata sintesi o la sintesi di una forma troncata della proteina, tendono ad avere una malattia più severa ed estesa rispetto ai pazienti con mutazioni *missense* (legate a un cambiamento di uno o più aminoacidi) [32].

Esiste comunque una notevole eterogeneità nelle manifestazioni cliniche della malattia anche in pazienti con la medesima mutazione, e persino all'interno della stessa famiglia [32]. In Italia a oggi sono state identificate ben 17 diverse mutazioni del gene *SQSTM1*, a differenza di altre nazioni in cui sono presenti solo alcune di esse (o addirittura una sola, la P392L, nel caso della popolazione del Canada) [32]. Inoltre tale eterogeneità nella distribuzione delle mutazioni sembra essere particolarmente manifesta nelle regioni dell'Italia meridionale, e soprattutto in Campania [32]. La presenza di particolari mutazioni che comportano maggiori difetti funzionali della proteina del sequestosoma (come per esempio la mutazione Y383X, descritta quasi esclusivamente in soggetti di origine campana) potrebbe in parte spiegare la maggior gravità della malattia e l'insorgenza precoce frequentemente osservate in pazienti provenienti da questa Regione. Rimane ancora da chiarire esattamente come questi cambiamenti portino a un'accelerata attività degli osteoclasti, ma studi su modelli sperimentali in cui è stato inattivato il gene *SQSTM1* hanno mostrato l'esistenza di difetti nell'osteoclastogenesi indotta da RANKL, enfatizzando l'importanza della p62 nella produzione e nell'attività degli osteoclasti [34,35]. È pertanto possibile che queste mutazioni danneggino la capacità della proteina p62 di veicolare le proteine legate all'ubiquitina all'interno della via NF-κB per essere degradate, mentre resta intatta la funzione *scaffold*. Questo potrebbe provocare una prolungata attivazione della via NF-κB e quindi un'aumentata osteoclastogenesi, condizione che potrebbe predisporre allo sviluppo della malattia di Paget. Un'ulteriore questione da chiarire è se le mutazioni del gene *SQSTM1* siano sufficienti a indurre lo sviluppo della patologia, o se sia comunque necessaria la presenza di fattori aggiuntivi quali un'infezione virale e/o ulteriori modificazioni genetiche. A tale riguardo, i risultati di recenti sperimentazioni sul modello animale avrebbero dimostrato che la presenza della mutazione del gene *SQSTM1* (per lo meno la P392L) è responsabile solamente di alcune modificazioni fenotipiche delle cellule osteoclastiche tipiche della malattia e che la completa trasformazione in osteoclasti pagetici avvenga al momento della contemporanea presenza di fattori infettivi quali i nucleocapsidi del virus del morbillo [35-38]. Pertanto, l'estrinsecarsi della malattia di Paget potrebbe essere indotto dall'interazione tra fattori virali e predisposizione genetica (Fig. 2). Infine, i risultati di alcune recenti indagini, effettuate su pazienti con forma classica di malattia di Paget risultati negativi per la mutazione del gene *SQSTM1*, avrebbero identificato la presenza di nuove regioni cromosomiche associate alla malattia [39,40]. È pertanto probabile che nuove alterazioni genetiche vengano associate alla patogenesi dell'osteodistrofia pagetica nel corso dei prossimi anni.

CLINICA E DIAGNOSI

L'osso pagetico è sede di intensa attività metabolica ed è riccamente vascolarizzato, ha un volume superiore alla norma e possiede una scarsa efficienza biomeccanica in quanto l'organizzazione architettonica è impropria e non

FIGURA 2. POSSIBILE MODELLO PATOGENETICO DELLA MALATTIA OSSEA DI PAGET


adeguata al carico meccanico. Questo comporta varie problematiche, quali una tendenza a comprimere le strutture che decorrono nel suo interno, una tendenza dell'osso a deformarsi, un maggiore rischio di fratture e una frequente associazione con forme di osteoartrosi secondaria ad anomalo carico articolare conseguente alle suddette deformità.

La malattia ossea di Paget può colpire, in maniera asimmetrica, tutti i distretti scheletrici [2]. Le sedi generalmente più colpite sono il bacino, il cranio e le vertebre. Recenti studi effettuati su un ampio campione di soggetti italiani affetti da tale osteopatia [12] hanno indicato il coinvolgimento, in ordine di frequenza, dei seguenti distretti scheletrici: pelvi (65%), rachide (35%), femore (30%), cranio (26%), tibia (22%), omero (11%), coste (8%), mandibola (2%), clavicola (1,5%), scapola (1%), falangi (1%). Si distinguono due forme della malattia:

- forma monostotica (25-40% dei casi), che interessa generalmente un osso lungo, solo nel 10% dei casi è sintomatica e presenta una buona risposta alla terapia
- forma poliostotica (60-75% dei casi), che interessa più di un distretto scheletrico e più frequentemente si associa a complicanze neurologiche e vascolari.

Clinicamente l'osteodistrofia pagetica può essere asintomatica fino al 60-80% dei casi; nei restanti casi si manifesta prevalentemente con dolore osseo (presente nell'80% delle forme sintomatiche), che varia notevolmente da paziente a paziente in relazione alla localizzazione e all'estensione della malattia [2,41,42]. Tale sintomo è essenzialmente legato alla deformazione dell'osso pagetico (che determina distorsione del periostio), alla compressione di strutture nervose, alla ipervascolarizzazione e all'insorgenza di microfratture od osteoartrosi. Le alterazioni posturali conseguenti alla patologia, associate a una anomala distribuzione di carico, possono associarsi a dolore muscolare. Possono inoltre essere presenti segni di flogosi locale quali termotatto positivo, tumefazione locale, possibile versamento articolare e deformità scheletrica (15-

FIGURA 3. TIPICA DEFORMAZIONE “A SCIABOLA” DELLA TIBIA PAGETICA IN UN PAZIENTE (A) E NELL’IMMAGINE ORIGINALE (B) DELLA DESCRIZIONE DELLA MALATTIA DA PARTE DI SIR JAMES PAGET NEL 1877

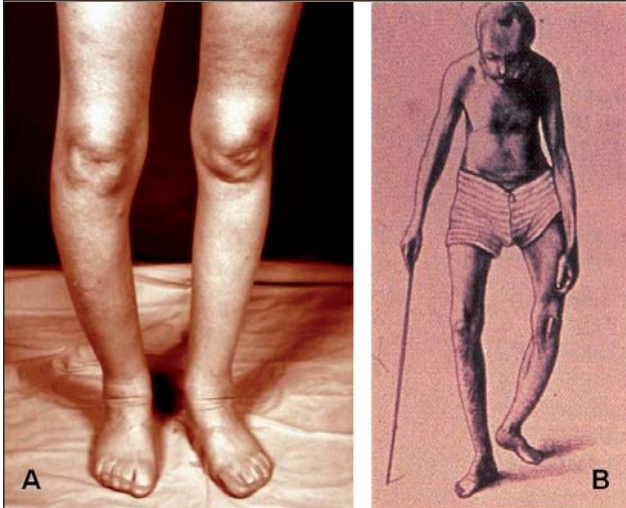


FIGURA 4. IMMAGINE RADIOLOGICA DI UNA FRATTURA DI Omero INTERESSATO DA OSTEODISTROFIA PAGETICA



20%) che può essere evidente al semplice esame obiettivo, manifestandosi per esempio con ipertrofia della volta cranica (“segno del cappello”), ipertrofia mascellare (“facies leonina”), incurvamento della tibia (“tibia a sciabola”) (Fig. 3), incurvamento del femore (“a bastone pastorale”). Microfratture e fratture, sia traumatiche sia da fatica, colpiscono nel 70-90% dei casi le ossa lunghe (Fig. 4); inoltre è frequente l’insorgenza di osteoartrosi secondaria che generalmente interessa l’anca (Fig. 5), il ginocchio e la spalla e si presenta con modesta reazione osteofitaria associata a calcificazioni periarticolari.

La malattia di Paget, soprattutto nelle forme poliostotiche e nelle fasi avanzate, può presentare numerose complicanze:

FIGURA 5. IMMAGINE RADIOLOGICA DI OSTEOARTROSI COXOFEMORALE IN PAZIENTE CON MALATTIA OSSEA DI PAGET POLIOSTOTICA. SONO EVIDENTI LE TIPICHE MANIFESTAZIONI DELLA MALATTIA A LIVELLO DEL FEMORE DESTRO E DELL’EMIBACINO SINISTRO



- complicanze neurologiche, quali sintomi da lesione dei nervi cranici per obliterazione dei forami cranici, sindromi midollari e radicolari, neuropatie di tipo centrale, cefalea, idrocefalo dovuto a invaginazione basilare, compressione su tronco encefalico, midollo spinale, nervi cranici e radici spinali, furto vascolare, sordità, ematoma epidurale [43]
- complicanze cardiovascolari, fino a un quadro di scompenso cardiaco a elevata gittata cardiaca, soprattutto quando la patologia interessa diversi distretti scheletrici, a causa dell’aumento del flusso ematico a livello del tessuto pagetico. In alcune casistiche è inoltre emersa un’elevata incidenza di calcificazioni vascolari, delle valvole cardiache e dell’arco aortico [44]
- complicanze metaboliche, quali iperuricemia e

- gotta, condrocalcinosi, ipercalcemia e/o ipercalciuria con nefrolitiasi e una maggiore prevalenza di iperparatiroidismo primitivo e secondario
- degenerazione neoplastica dell'osso pagetico (0,5-1% dei casi) con presenza di sarcomi ossei, fibrosarcomi, condrosarcomi e più raramente tumori a cellule giganti. Tale complicanza colpisce più frequentemente i pazienti affetti da una forma poliostotica. Nelle forme associate a osteosarcoma la sopravvivenza a cinque anni è del 3-8% [45]. I segni e sintomi che possono far sospettare la presenza di un osteosarcoma sono la comparsa di una tumefazione a rapida evoluzione nonché di fratture ripetute a livello della sede ossea interessata, l'accentuarsi e la persistenza del dolore e un brusco e importante aumento della fosfatasi alcalina.

Il dolore osseo e le caratteristiche deformità scheletriche rappresentano rispettivamente il sintomo e il segno più tipici delle forme sintomatiche di malattia di Paget. In assenza di sintomatologia specifica, il rilievo occasionale di un incremento della fosfatasi alcalina serica, non giustificato da altra patologia (quale per esempio una epatopatia), deve indurre alla ricerca di lesioni pagetiche dello scheletro [46]. Le tipiche manifestazioni radiologiche della malattia ossea di Paget possono essere secondarie all'attività osteolitica (rimodellamento, slargamento, osteoporosi circoscritta) o a quella osteosclerotica (alternanza di zone radio-opache e radio-trasparenti associate ad aspetto cotonoso per atrofia ipertrofica dell'osso spugnoso, ispessimento della corticale che assume un aspetto irregolare e striato) [46,47]. A livello delle ossa lunghe (Fig. 6), le aree litiche compaiono inizialmente a una estremità, dalla quale la lesione progredisce con un fronte di avanzamento a V rovesciata (avanzando approssimativamente di circa 1 cm all'anno), mentre a livello della teca cranica (Fig. 7) si realizzano quadri di osteoporosi circoscritta associata a ispessimento del tavolo esterno. A livello delle vertebre, invece, si assiste a un aumento del volume e della densità ossea con il caratteristico aspetto della "vertebra d'avorio" (Fig. 8). La scintigrafia ossea è utile nella valutazione dell'interessamento scheletrico della malattia e risulta di fondamentale importanza per evidenziare tutti i distretti ossei colpiti, compresi quelli asintomatici [48,49]. Viene utilizzato, come mezzo di contrasto, un bisfosfonato marcato con tecnezio (^{99}Tc), che si fissa selettivamente nei distretti ossei con spiccata attività osteoclastica o nei tessuti molli sede di infiammazione (Fig. 9). Rispetto alla radiologia classica presenta alcuni vantaggi, quali una maggiore sensibilità e una migliore valutazione dell'estensione delle lesioni scheletriche, e può essere utile per fornire indicazioni sull'attività di malattia; l'unico svantaggio è la scarsa specificità.

Dal punto di vista biochimico la malattia è associata a un incremento del *turnover* osseo, di solito con normali concentrazioni seriche di calcio, fosfato, paratormone e metaboliti della vitamina D. È comunque descritta un'aumentata incidenza di casi di iperparatiroidismo. Generalmente tutti i principali *marker* di rimodellamento osseo risultano elevati nelle forme poliostotiche di malattia di Paget [50]. Tra questi, quelli più sensibili e specifici risultano essere la fosfatasi alcalina totale e ossea, per quanto riguarda i *marker* di neoformazione ossea, e le piridinoline urinarie, le desossipiridinoline urinarie, l'NTx e il CTx (serici e urinari), per quanto riguarda i *marker* di riassorbimento osseo. Il dosaggio dell'idrossiprolina urinaria, sebbene meno specifico, rappresenta comunque una valida e accettabile alternativa soprattutto a cau-

FIGURA 6. IMMAGINI RADIOLOGICHE DI INTERESSAMENTO PAGETICO DELLA TIBIA. LE FRECCE INDICANO IL CARATTERISTICO FRONTE LITICO DI AVANZAMENTO



FIGURA 7. ESEMPI DI LOCALIZZAZIONE PAGETICA DEL CRANIO; IN (A) È APPREZZABILE IL TIPICO QUADRO DI OSTEOPOROSI CIRCOSCRITTA CON AREE OSTEOLITICHE E OSTEOSCLEROTICHE; IN (B) PREVALE L'EVIDENTE ASPETTO OSTEOSCLEROTICO DELLA MALATTIA

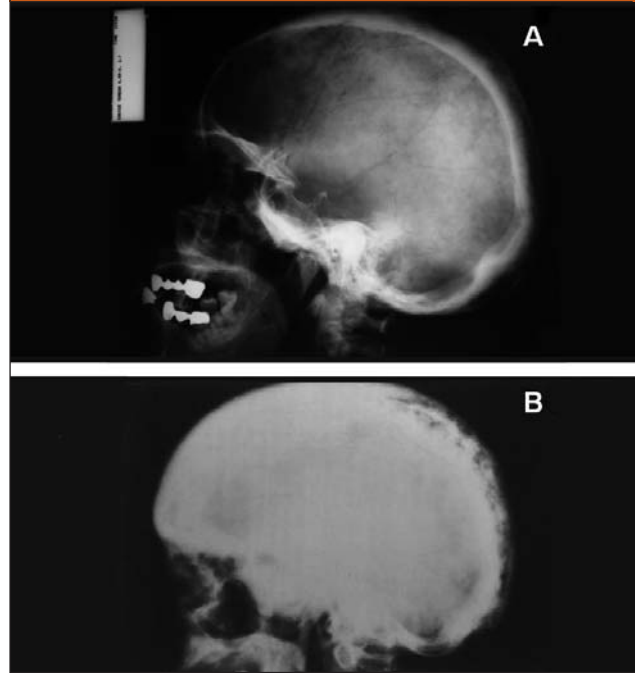
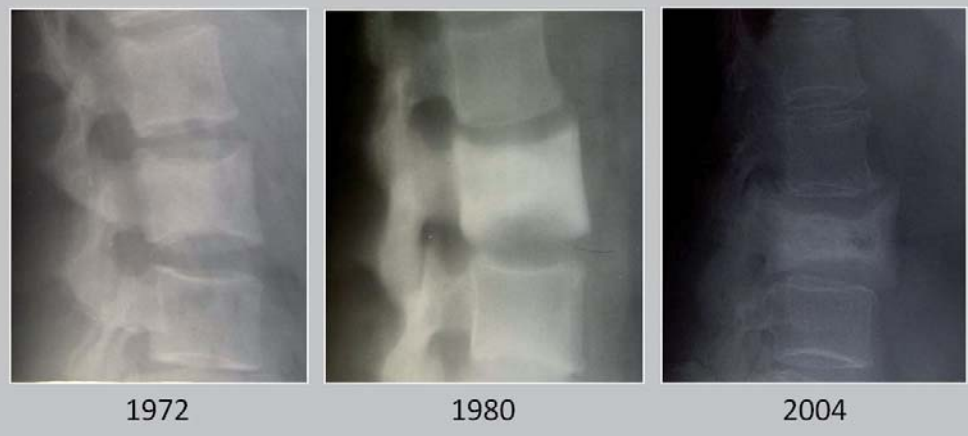
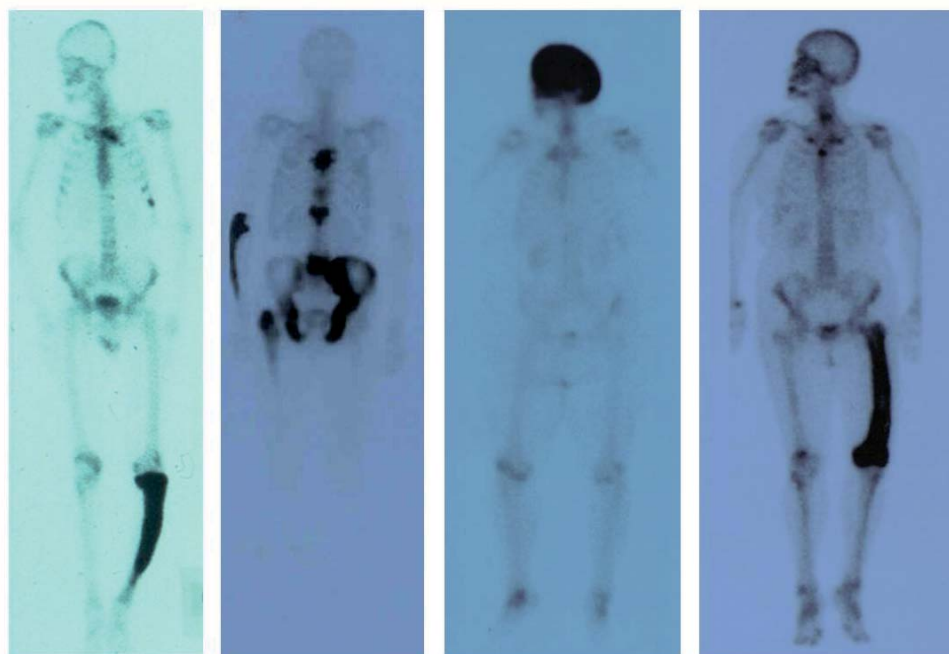


FIGURA 8. EVOLUZIONE TEMPORALE DELL'INTERESSAMENTO PAGETICO DI UN CORPO VERTEBRALE. LA VERTEBRA INTERESSATA APPARE PIÙ VOLUMINOSA E OSTEOSCLEROTICA (ASPETTO A "VERTEBRA D'AVORIO"). LA DIAGNOSI È STATA FATTA SOLAMENTE NEL 2004, AL MOMENTO DELLA COMPARSA DI UN CEDIMENTO VERTEBRALE A LIVELLO DELL'INTERESSAMENTO PAGETICO



sa del basso costo e della larga diffusione. Più problematica risulta invece essere la diagnostica ematochimica di alcune forme monostotiche di malattia di Paget, in cui i suddetti parametri biochimici possono risultare nei limiti del-

FIGURA 9. IMMAGINI SCINTIGRAFICHE DI CASI POLIOTOTICI E MONOTOTICI DOVE È EVIDENTE L'INTENSA AREA DI IPERCAPTAZIONE A LIVELLO DEI DISTRETTI OSSEI INTERESSATI



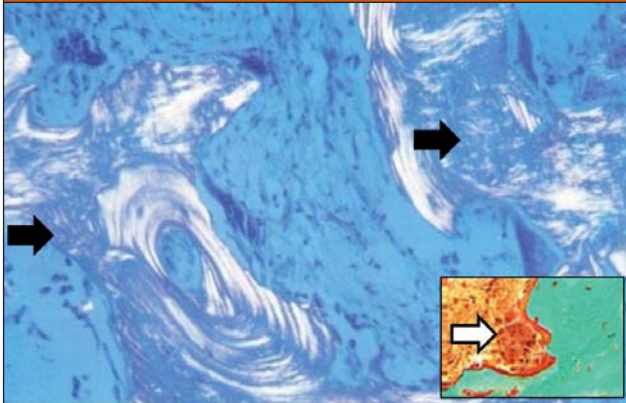
la norma. In tale caso la fosfatasi alcalina ossea sembra essere il biomarcatore più sensibile e accurato. In genere, il dosaggio di questi marcatori risulta utile per definire, in condizioni di base, l'attività di malattia e per valutare nel *follow-up* variazioni dell'attività di malattia indotte dal trattamento.

In gran parte dei casi, le caratteristiche cliniche, biochimiche e radiologiche della malattia di Paget sono sufficienti per una corretta diagnosi. I principali problemi di diagnostica differenziale si hanno in seguito al rilievo di singole lesioni radiologiche caratterizzate da alterazioni di tipo osteoaddensante od osteolitico (per esempio a carico di un corpo vertebrale) in assenza di un chiaro incremento volumetrico, le quali possono essere presenti anche in corso di patologia neoplastica scheletrica. In tali circostanze l'utilizzo di tecniche diagnostiche più avanzate quali la TC o la RMN può essere di ausilio per una corretta diagnosi. Qualora persista ancora il dubbio diagnostico è necessaria la biopsia ossea, capace di evidenziare la caratteristica struttura "a fibre intrecciate" del tessuto osseo (alterazione della normale architettura haversiana legata all'abnorme incremento del suo *turnover*) (Fig. 10), associata a scarsa mineralizzazione del tessuto neoformato e alla presenza dei tipici osteoclasti pagetici (aumentati di volume e con un elevato numero di nuclei per cellula) [51].

TERAPIA

Il trattamento della malattia di Paget si basa essenzialmente sulla terapia farmacologica con inibitori del riassorbimento osseo (quali la calcitonina sintetica di salmone o i bisfosfonati, che riducono l'attività osteoclastica) oppure

FIGURA 10. SEZIONE ISTOLOGICA OSSEA CHE MOSTRA IL TIPICO MOSAICO PAGETICO A FIBRE INTRECCIATE (FRECCHE NERE). NEL RIQUADRO SONO EVIDENZIABILI LE TIPICHE CARATTERISTICHE DELL'OSTEOCLASTO PAGETICO (FRECCIA BIANCA) CHE APPARE AUMENTATO DI VOLUME E CON UN ELEVATO NUMERO DI NUCLEI



farmaci analgesici (ibuprofene, naproxene, ASA, acetaminofene) utilizzati per il controllo della sintomatologia dolorosa [52-55]. La recente disponibilità di numerose classi di bisfosfonati, unitamente alla loro efficacia e relativa sicurezza, ha ridotto notevolmente l'interesse per gli altri farmaci precedentemente impiegati nella malattia ossea di Paget, quali mitramicina, actinomicina D e gallio nitrato [52,53]. In alcune circostanze è necessaria la terapia chirurgica per la cura delle deformità e della degenerazione osteoartrosica (artroprotesi, osteotomie) [56], per la sintesi delle fratture patologiche o per l'asportazione delle lesioni sarcomatose.

La terapia con inibitori del riassorbimento osseo è particolarmente indicata non solo in soggetti con dolore osteoarticolare e in coloro che presentano deformità ossee o complicanze articolari, ma anche in pazienti asintomatici con elevato

rischio di complicanze (per esempio con localizzazione pagetica a livello delle vertebre o delle ossa lunghe) nonché in coloro che dovranno essere sottoposti a interventi chirurgici di tipo ortopedico. In quest'ultima circostanza, infatti, la normalizzazione del rimodellamento osseo consente di ridurre l'iperafflusso sanguigno a livello dell'osso pagetico, limitando pertanto il rischio di sanguinamento durante l'intervento. Un'ulteriore indicazione al trattamento è rappresentata dalla prevenzione dell'ipercalcemia legata all'immobilizzazione in pazienti anziani con malattia di Paget in stadio avanzato.

La calcitonina, e soprattutto quella di salmone, ha rappresentato un caposaldo della terapia dell'osteodistrofia di Paget negli scorsi anni. Può essere impiegata a dosi di 50-100 UI/die per via intramuscolare o sottocutanea (giornalmente o tre volte alla settimana per 6-18 mesi), oppure di 200-400 UI/die per spray nasale. I suoi effetti benefici sul rimodellamento osseo e anche sulla riduzione della sintomatologia dolorosa (per un meccanismo analgesico diretto, indipendente dall'azione sul tessuto osseo) sono ben documentati. I più comuni effetti collaterali sono la nausea e il *flushing*. Inoltre il trattamento cronico con calcitonina è reso problematico dalla scarsa *compliance* dei pazienti e dalla possibile comparsa di resistenza al farmaco, essenzialmente legata a meccanismi di *down-regulation* dei recettori e/o a formazione di anticorpi. Oltre a ciò, dopo la sospensione del trattamento gli effetti della calcitonina non persistono a lungo e ciò, unitamente alla sua minore efficacia antiassorbitiva rispetto ai bisfosfonati, limita l'uso di questo farmaco nel trattamento cronico della malattia di Paget [55].

I bisfosfonati rappresentano attualmente la classe di farmaci di prima scelta nel trattamento della malattia ossea di Paget. A causa della loro struttura molecolare (analoga al pirofosfato) vengono catturati a livello del tessuto osseo e selettivamente concentrati nell'osso pagetico, che è caratterizzato da un *turn-over* elevato, andando a inibire l'attività osteoclastica. Nei pazienti pagetici trattati con bisfosfonati, analogamente a quanto accade per il trattamento di

altre patologie metaboliche dello scheletro, può risultare utile un'associazione terapeutica con composti a base di calcio e vitamina D al fine di prevenire l'ipocalcemia ed eventualmente un quadro di iperparatiroidismo secondario [55,57].

Etidronato è stato il primo bisfosfonato utilizzato per il trattamento dell'osteodistrofia di Paget. Questo farmaco somministrato per via orale (400 mg/die per 6 mesi, pari a circa 5 mg/kg/die) si è dimostrato capace di ridurre il *turnover* osseo del 40-60% circa in pazienti pagetici [58-60]. In alcuni pazienti, però, la risposta al trattamento è risultata incompleta [61]. Sono stati anche sperimentati dosaggi più elevati per periodi di tempo più brevi (10 o 20 mg/kg/die per 3 mesi). Tuttavia la somministrazione a lungo termine di etidronato, soprattutto a dosaggi elevati, può comportare difetti della mineralizzazione ossea fino a quadri di osteomalacia, con incremento del rischio di frattura [55,59,62]. Benché non approvato in molti Paesi per la terapia dell'osteodistrofia di Paget, clodronato per via orale, endovenosa o intramuscolare è stato utilizzato nel trattamento di alcuni casi di questa malattia [63]. Dosi orali di 1600 mg/die per 6 mesi o infusioni endovenose di 1500 mg in un'unica somministrazione (o 300 mg per 5 giorni consecutivi) si sono dimostrate in grado di indurre la normalizzazione della fosfatasi alcalina in una percentuale fino al 70% dei pazienti trattati. Come principale effetto collaterale tale farmaco, soprattutto se impiegato a elevati dosaggi, può indurre diarrea. Nel corso degli ultimi anni, numerosi studi hanno dimostrato come altri bisfosfonati, e soprattutto quelli appartenenti alla classe degli aminobisfosfonati quali pamidronato, risedronato, alendronato e più recentemente neridronato e zoledronato, siano nettamente superiori a etidronato e a clodronato nel ridurre l'attività di malattia, senza alterare la qualità dell'osso [55,57] (Tab. 1). Sia alendronato sia risedronato (rispettivamente 700 e 1000 volte più potenti rispetto a etidronato) sono composti somministrabili per via orale ampiamente utilizzati per la terapia dell'osteoporosi e sono stati impiegati con successo anche per sopprimere il *turnover* osseo nella malattia di Paget [64-68]. Il dosaggio e gli schemi terapeutici raccomandati differiscono però da quelli utilizzati nell'osteoporosi. Alendronato viene generalmente utilizzato alla dose di 40 mg/die per 6 mesi in molti Paesi. In uno studio comparativo tale dosaggio è risultato efficace nel ridurre i valori della fosfatasi alcalina nel 63%

TABELLA I. BISFOSFONATI IMPIEGATI NEL TRATTAMENTO DELLA MALATTIA DI PAGET

Bisfosfonato	Dosaggio	Normalizzazione ALP
Etidronato	400 mg/die per 6 mesi	20%
Tiludronato	400 mg/die per 3 mesi	35%
Clodronato	1600 mg/die per 6 mesi	>70%
Alendronato	40 mg/die per 6 mesi	60-80%
Risedronato	30 mg/die per 2 mesi	>70%
Pamidronato	Via orale (600 mg) o e.v. in dosaggi variabili	40-90%
Neridronato	200 mg e.v. in 2 gg o 25 mg i.m. settimanali per 2 mesi	>60%
Olpadronato	40 mg e.v. in 5-10 gg o 200 mg/die per os per 15 gg	80-90%
Ibandronato	2 mg e.v. in 1 giorno	>50%
Zoledronato	5 mg e.v. in 1 giorno	>90%

dei pazienti, contro il 17% di quelli in terapia con etidronato [64]. Risedronato è invece somministrato nel trattamento dell'osteodistrofia di Paget alla dose di 30 mg/*die* per 2 mesi. Questo schema di trattamento si è dimostrato capace di indurre la normalizzazione della fosfatasi alcalina nel 77% dei casi [67,68]. I principali inconvenienti di questi aminobisfosfonati somministrati per via orale sono legati alla possibile insorgenza di disturbi del tratto gastrointestinale e alla ridotta *compliance*, soprattutto agli schemi raccomandati per il trattamento della malattia di Paget (che richiedono dosaggi giornalieri e cumulativamente molto superiori a quelli utilizzati per l'osteoporosi) [55].

Pamidronato è un bisfosfonato scarsamente assorbibile a livello del tratto gastrointestinale e per questo motivo viene somministrato per via endovenosa. È circa 100 volte più potente di etidronato e ha rappresentato il primo aminobisfosfonato utilizzato per via endovenosa per il trattamento della malattia di Paget [69]. È infatti stato impiegato con successo nei pazienti con ridotta *compliance* o risposta terapeutica al trattamento per via orale con altri bisfosfonati, in chi presenta complicanze neurologiche e nei casi severi di malattia [70-76]. Deve essere diluito in soluzione salina allo 0,9% e somministrato in infusione lenta (non più di 20 mg/ora). Anche se non esiste uno schema terapeutico raccomandato, sono generalmente impiegate dosi giornaliere di 30 mg e.v. per tre giorni consecutivi, oppure 60 mg giornalieri per due o più giorni consecutivi. Una singola infusione può risultare efficace nell'indurre la remissione nelle forme di malattia monostotica lieve, mentre per le forme poliostotiche sono necessari almeno 2 o 3 cicli di infusioni (che possono essere ripetuti ogni 3 o 6 mesi). La sua efficacia si è dimostrata estremamente variabile in relazione alla gravità della malattia e allo schema terapeutico utilizzato. In molti casi di malattia moderata o severa sono necessari almeno 3 o 4 cicli terapeutici (ciascuno con dosi variabili tra 60 e 90 mg, frazionate in 2-3 giorni consecutivi) per raggiungere la normalizzazione degli indici di rimodellamento osseo, che possono poi rimanere nel *range* di normalità per diversi mesi (anche per più di un anno). Negli studi effettuati su pazienti che non avevano mai ricevuto precedenti trattamenti per la malattia l'efficacia di tali regimi terapeutici raggiungeva circa l'85% [70,77]. In alcune circostanze la terapia con pamidronato si è dimostrata efficace anche nella remissione della sintomatologia dolorosa, consentendo un miglioramento della motilità e della qualità della vita del paziente [71,73]. Inoltre in alcuni studi è stata dimostrata una risposta dose-effetto, suggerendo che dosaggi maggiori (per esempio pari a 360 mg annui, somministrati alla dose di 30 mg settimanali per le prime 6 settimane e 60 mg settimanali per le successive 3 settimane) sono probabilmente necessari per la remissione della malattia in alcuni pazienti con forme poliostotiche più gravi [74,78-80]. Questi dosaggi elevati, soprattutto se somministrati nell'arco di 6-9 settimane, sono però stati associati a incremento dello spessore della matrice osteoide e al rischio di osteomalacia (come evidenziato da studi biotici) in una considerevole percentuale di pazienti [81,82]. L'efficacia terapeutica di pamidronato si riduce inoltre in pazienti sottoposti a ripetuti cicli di terapia, fino a vere e proprie forme di resistenza, analogamente a quanto riportato per alcuni bisfosfonati di prima o seconda generazione (quali etidronato e clodronato) [83-86]. L'effetto collaterale più frequente legato alla somministrazione endovenosa di pamidronato è rappre-

sentato dalla cosiddetta “risposta di fase acuta”, caratterizzata da febbre, dolore muscolo-scheletrico e altri sintomi simil-influenzali della durata di alcuni giorni. Tale quadro può interessare fino al 30% circa dei pazienti sottoposti per la prima volta al trattamento, mentre si riduce al 6% e al 3% dei casi nei pazienti che effettuano un secondo o un terzo ciclo di terapia [57].

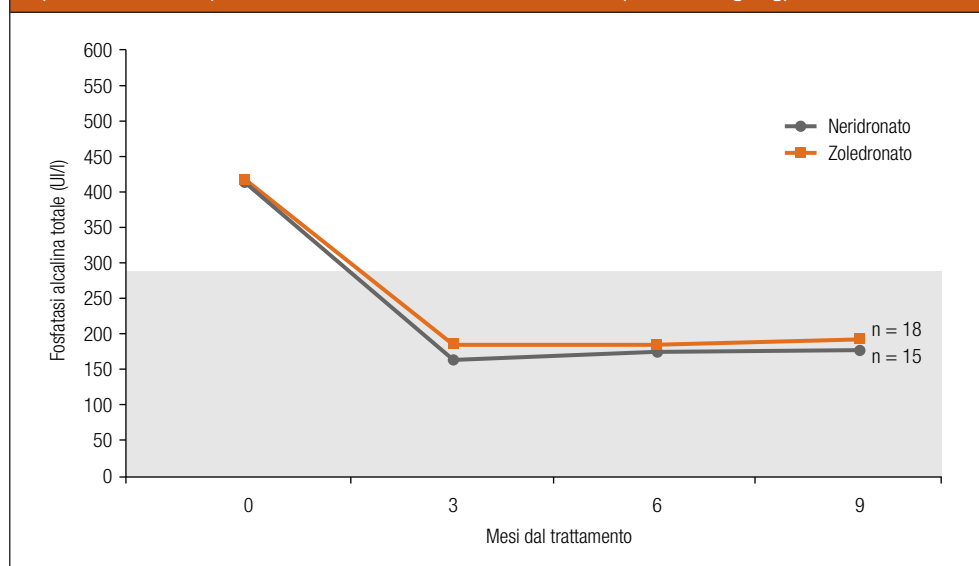
Più recentemente, sia neridronato (somministrato per via endovenosa o intramuscolare) sia il più potente aminobisfosfonato a oggi disponibile, zoledronato (somministrato per via endovenosa), hanno dimostrato una notevole efficacia terapeutica, superiore a quella di altri aminobisfosfonati, consentendo la remissione della malattia ossea di Paget per periodi più lunghi (generalmente superiori a uno o più anni).

Neridronato è un aminobisfosfonato registrato per il trattamento dell'osteogenesi imperfetta e più recentemente anche per la malattia ossea di Paget. Studi iniziali a breve termine avevano dimostrato che l'infusione endovenosa di tale aminobisfosfonato (a dosi variabili tra 25 e 200 mg) era in grado di indurre un decremento dose-dipendente dei marcatori di rimodellamento osseo in pazienti pagetici [87,88]. Sia in questi sia in studi successivi il dosaggio di 200 mg (somministrato in uno o due giorni consecutivi) si è dimostrato quello più efficace, consentendo la normalizzazione del rimodellamento osseo in circa il 70-90% dei pazienti, con periodi di remissione quasi sempre superiori a un anno [86-88]. Al contrario di quanto osservato con l'infusione di pamidronato, l'efficacia terapeutica di neridronato era indipendente dai valori pre-trattamento degli indici di rimodellamento osseo, dalla gravità della malattia e dall'utilizzo di precedenti regimi terapeutici con altri aminobisfosfonati [86,87]. Un recente studio comparativo ha inoltre dimostrato che la somministrazione di neridronato per via intramuscolare alla dose settimanale di 25 mg per 8 settimane (dosaggio cumulativo = 200 mg) ha un'efficacia nella soppressione del rimodellamento osseo analoga a quella della somministrazione endovenosa di 200 mg in pazienti con malattia ossea di Paget [89]. L'utilizzo della via di somministrazione intramuscolare (che può essere effettuata dal paziente a domicilio) rappresenta pertanto una valida alternativa all'infusione endovenosa, consentendo il trattamento e la remissione della malattia a lungo termine in pazienti immobilizzati o che comunque non intendono o non possono effettuare i cicli di infusione endovenosa in regime ospedaliero.

Zoledronato è il più potente aminobisfosfonato, in termini sia di affinità per la matrice ossea sia di capacità antiriassorbitiva, consentendo l'utilizzo di bassi dosaggi. Studi preclinici hanno dimostrato che questo farmaco è fino a 850 volte più potente di pamidronato in sistemi *in vitro* e *in vivo* e può essere somministrato per via endovenosa in un breve periodo di tempo (circa 15-30 minuti), con un effetto antiriassorbitivo più duraturo nel tempo e senza significativi effetti inibitori sulla mineralizzazione scheletrica [90-94]. La conferma definitiva dell'efficacia di tale aminobisfosfonato nel trattamento della malattia di Paget è emersa da uno studio comparativo nel quale è stata dimostrata la superiorità del trattamento con una singola infusione di zoledronato (5 mg in 15 minuti) rispetto a un ciclo terapeutico completo con risedronato per via orale (30 mg al giorno per 2 mesi) [95]. A sei mesi dall'inizio del-

lo studio il 96% dei pazienti trattati con zoledronato dimostrava una risposta terapeutica, contro il 74% osservato nel gruppo in terapia con risedronato. Inoltre l'effetto soppressivo sul rimodellamento osseo veniva raggiunto più precocemente e si manteneva più a lungo nel tempo con zoledronato rispetto a risedronato, tanto che la risposta terapeutica a 2 anni dal trattamento raggiungeva il 98% nei pazienti trattati con zoledronato rispetto al 57% dei pazienti trattati con risedronato [95,96]. Una successiva analisi a distanza dei pazienti inclusi in tale studio ha dimostrato che a 6 anni dal trattamento solo il 12,5% dei casi trattati con zoledronato aveva dimostrato una perdita dell'efficacia terapeutica, rispetto al 62% dei casi trattati con risedronato [97]. È interessante notare come l'efficacia terapeutica di risedronato fosse particolarmente ridotta nei pazienti che avevano effettuato precedenti regimi terapeutici con bisfosfonati, al contrario di quanto osservato nel gruppo di pazienti in trattamento con zoledronato; tale risultato dimostra l'effetto di questo aminobisfosfonato anche in soggetti con resistenza ad altri regimi terapeutici. Quest'ultima osservazione è stata ulteriormente confermata in uno studio che ha confrontato l'efficacia terapeutica di 3 diversi regimi di aminobisfosfonati per via endovenosa nella malattia ossea di Paget [86]. In tale studio infatti sia neridronato sia zoledronato sono risultati in grado di indurre una risposta terapeutica anche nel gruppo di pazienti che aveva mostrato una resistenza al trattamento con pamidronato (Fig. 11). Inoltre, in un altro studio, l'efficacia terapeutica di zoledronato e di neridronato in singola somministrazione si manteneva a lungo nel tempo, con normali livelli di marcatori del riassorbimento osseo in più del 60% dei pazienti a 3 anni di distanza dalla terapia. È interessante notare come una maggior percentuale di pazienti con re-

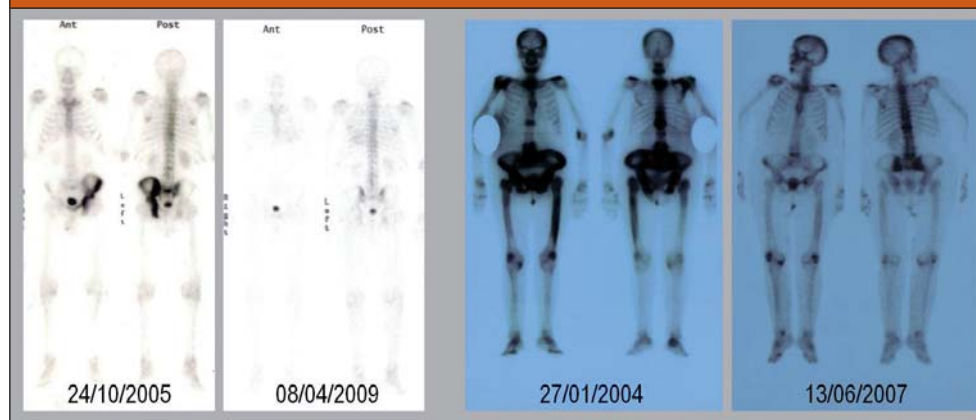
FIGURA 11. EFFICACIA TERAPEUTICA DI ZOLEDRONATO E NERIDRONATO PER VIA ENDOVENOSA IN PAZIENTI CHE NON AVEVANO RISPOSTO A 2 PRECEDENTI CICLI CON PAMIDRONATO NEI 6 MESI PRECEDENTI. ENTRAMBI I COMPOSTI SONO IN GRADO DI RIDURRE I LIVELLI DI FOSFATASI ALCALINA TOTALE ENTRO IL RANGE DI NORMALITÀ (AREA IN GRIGIO) PER TUTTA LA DURATA DELLO STUDIO (MOD. DA [86])



sistenza a pamidronato avesse una forma di malattia di Paget legata a mutazione del gene *SQSTM1*, suggerendo quindi che la presenza di tale mutazione possa richiedere un regime terapeutico più aggressivo [98]. Nessuna variazione nella risposta terapeutica è stata infatti osservata nel gruppo di pazienti trattati con neridronato o zoledronato, nei casi con o senza mutazione del gene *SQSTM1*. Analogamente a quanto descritto in precedenza per pamidronato, l'infusione endovenosa di neridronato e zoledronato è generalmente ben tollerata, ma può associarsi a risposta di fase acuta in un'analogia percentuale di casi. Inoltre tale complicanza sembra essere più frequente in soggetti con bassi livelli di vitamina D al momento del trattamento [89]. Al contrario, il rischio di altre complicanze a lungo termine della terapia con aminobisfosfonati come l'osteonecrosi della mandibola o le fratture atipiche di femore è probabilmente assai più limitato rispetto a quanto descritto in pazienti con osteoporosi, poiché nel caso di neridronato e soprattutto di zoledronato è sufficiente un'unica somministrazione per mantenere la remissione della malattia di Paget per lungo tempo (quindi nel caso di questi composti il dosaggio cumulativo utilizzato per la malattia di Paget risulta inferiore a quello indicato per il trattamento dell'osteoporosi) (Fig. 12).

Il trattamento del paziente pagetico dovrebbe essere iniziato il più presto possibile allo scopo di bloccare le anomalie del rimodellamento osseo tipiche della malattia e di prevenirne le complicanze [52-55]. Il monitoraggio dell'efficacia terapeutica si avvale essenzialmente della misurazione dei *marker* di rimodellamento osseo. In genere sarebbe opportuno programmare un primo controllo a circa tre mesi dall'inizio del trattamento determinando il valore della fosfatasi alcalina (meglio l'isoenzima osseo nel caso di forme monostotiche) o di altri *marker*; i controlli successivi andrebbero eseguiti almeno una-due volte l'anno. L'appropriata frequenza dei controlli durante il trattamento può inoltre dipendere dalla severità della malattia e dalle condizioni cliniche del paziente. Nei pazienti responsivi alla terapia la fosfatasi alcalina si riduce

FIGURA 12. IMMAGINI SCINTIGRAFICHE DI DUE PAZIENTI PRIMA E ALCUNI ANNI DOPO LA SOMMINISTRAZIONE DI UNA SINGOLA DOSE DI ACIDO ZOLEDRONICO, CHE TESTIMONIANO L'EFFICACIA A LUNGO TERMINE DEL TRATTAMENTO SULLE LESIONI SCHELETRICHE DELLA MALATTIA



generalmente oltre il 25% dopo i primi tre mesi e fino al 50% a distanza di 6 mesi. L'obiettivo del trattamento dovrebbe essere quello di ottenere la normalizzazione del *turnover*, ma questo purtroppo non è sempre possibile; tuttavia, se dopo 6 mesi il decremento della fosfatasi alcalina risulta inferiore al 50%, e ovviamente il suo livello rimane al di sopra del *range* di normalità, il successivo ciclo potrà utilizzare una posologia più elevata o, in alternativa, una molecola più potente. Una risposta insoddisfacente ottenuta per via orale dovrebbe suggerire il ricorso alla via parenterale. In generale la maggior parte dei pazienti recidiva a distanza variabile di tempo, da alcuni mesi a qualche anno, anche se a oggi più dell'80% dei pazienti trattati con zoledronato (alla dose di 5 mg) e circa il 40% di quelli trattati con neridronato (alla dose cumulativa di 200 mg) dimostra valori entro il *range* di normalità anche dopo uno o più anni dal trattamento. Un incremento della fosfatasi alcalina del 20-25% o più oltre il limite superiore del *range* di normalità indica la necessità di un ri-trattamento. In alternativa, la ricomparsa o l'accentuarsi della sintomatologia dolorosa può suggerire la necessità di un nuovo ciclo terapeutico anche in presenza di normali livelli degli indici di rimodellamento osseo. A tale riguardo, i risultati del recente *trial* comparativo tra i bisfosfonati per via endovenosa ha dimostrato un maggior controllo della sintomatologia dolorosa nei pazienti trattati con neridronato o zoledronato rispetto a quelli trattati con pamidronato [86].

In generale, l'obiettivo del trattamento è quello di conseguire la normalizzazione del *turnover* osseo e di mantenerla più a lungo possibile: quando ciò accade l'osso riacquista la sua fisiologica microarchitettura e questo garantisce il recupero dell'efficienza biomeccanica seriamente compromessa nell'osso pagetico in fase di attività. Alcuni anni fa solo i pazienti pagetici sintomatici erano avviati al trattamento, mentre oggi l'atteggiamento terapeutico è divenuto più aggressivo, soprattutto nei giovani, nei quali la maggiore aspettativa di vita rende più alto il rischio di sviluppare complicanze. Infatti i soggetti con interessamento di segmenti scheletrici che ospitano strutture nervose (cranio, colonna) hanno un elevato rischio di complicanze come sordità o sindromi da compressione radicolare o midollare o da furto vascolare, e perciò il trattamento deve essere tempestivo; ciò è vero anche quando siano coinvolte ossa che contengono importanti capi articolari (per esempio la pelvi) o segmenti sottoposti a carico meccanico quali il rachide e gli arti inferiori. Le vertebre, il femore e la tibia sono le ossa più a rischio di frattura; il callo osseo è inevitabilmente interessato dalla malattia pagetica e la guarigione è più lenta rispetto alla norma, con periodi di immobilizzazione prolungati e notevole incremento del rischio di ipercalcemia e ipercalciuria.

Bibliografia

1. Paget SJ (1877) On a form of chronic inflammation of bones (osteitis deformans). *Med Chir Trans* 60:29-54
2. Kanis JA (1992) Pathophysiology and treatment of Paget's disease of bone, 1st edn. Martin Dunitz, London
3. Detheridge FM, Guyer PB, Barker DJ (1982) European distribution of Paget's disease of bone. *Br Med J* 285:1005-1008
4. Barker DJ (1984) The epidemiology of Paget's disease of bone. *Br Med Bull* 40:396-400
5. Cooper C, Harvey NC, Dennison EM, van Staa TP (2006) Update on the epidemiology of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 21[Suppl. 2]:3-8

6. Gennari L, Di Stefano M, Merlotti D et al (2005) Prevalence of Paget's disease of bone in Italy. *J Bone Miner Res* 20:1845-1850
7. Gennari L, Merlotti D, Martini G, Nuti R (2006) Paget's disease of bone in Italy. *J Bone Miner Res* 21[Suppl. 2]:14-21
8. Cooper C, Schafheutle K, Dennison E et al (1999) The epidemiology of Paget's disease in Britain: is the prevalence decreasing? *J Bone Miner Res* 14:192-197
9. Roodman GD, Windle JJ (2005) Paget disease of bone. *J Clin Invest* 115:200-208
10. Ralston SH, Langston AL, Reid IR (2008) Pathogenesis and management of Paget's disease of bone. *Lancet* 372:155-163
11. Anderson DC, O'Driscoll JB (1986) Dogs and Paget's disease [letter]. *Lancet* 1:41
12. Merlotti D, Gennari L, Galli B et al (2005) Characteristics and familial aggregation of Paget's disease of bone in Italy. *J Bone Miner Res* 20:1356-1364
13. Friedrichs W, Reddy SV, Bruder JM et al (2002) Sequence analysis of measles virus nucleocapsid transcripts in patients with Paget's disease. *J Bone Miner Res* 17:145-151
14. Gordon MT, Anderson DC, Sharpe PT (1991) Canine distemper virus localised in bone cells of patients with Paget's disease. *Bone* 12:195-201
15. Mee AP, Dixon JA, Hoyland JA et al (1998) Detection of canine distemper virus in 100% of Paget's disease samples by in situ-reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Bone* 23:171-175
16. Kurihara N, Reddy SV, Mena C et al (2000) Osteoclasts expressing the measles virus nucleocapsid gene display a pagetic phenotype. *J Clin Invest* 105:607-614
17. Reddy SV, Kurihara N, Mena C et al (2001) Osteoclasts formed by measles virus-infected osteoclast precursors from hCD46 transgenic mice express characteristics of pagetic osteoclasts. *Endocrinology* 142:2898-2905
18. Kurihara N, Zhou H, Reddy SV et al (2006) Expression of measles virus nucleocapsid protein in osteoclasts induces Paget's disease-like bone lesions in mice. *J Bone Miner Res* 21:446-455
19. Birch MA, Taylor W, Fraser WD et al (1994) Absence of paramyxovirus RNA in cultures of pagetic bone cells and in pagetic bone. *J Bone Miner Res* 9:11-16
20. Helfrich MH, Hobson RP, Grabowski PS et al (2000) A negative search for a paramyxoviral etiology of Paget's disease of bone: molecular, immunological, and ultrastructural studies in UK patients. *J Bone Miner Res* 15:2315-2329
21. Siris ES, Ottman R, Flaster E, Kelsey JL (1991) Familial aggregation of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 6:495-500
22. Morales-Piga AA, Rey-Rey JS, Corres-González J et al (1995) Frequency and characteristics of familial aggregation of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 10:663-670
23. Daroszevska A, Ralston SH (2005) Genetics of Paget's disease of bone. *Clin Sci* 109:257-263
24. Ralston SH, Albagha OM (2011) Genetic determinants of Paget's disease of bone. *Ann N Y Acad Sci* 1240:53-60
25. Ralston SH (2008) Juvenile Paget's disease, familial expansile osteolysis and other genetic osteolytic disorders. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 22:101-111
26. Laurin N, Brown JP, Morissette J, Raymond V (2002) Recurrent mutation of the gene encoding sequestosome 1 (SQSTM1/p62) in Paget disease of bone. *Am J Hum Genet* 70:1582-1588
27. Hocking LJ, Lucas GJ, Daroszevska A et al (2002) Domain-specific mutations in sequestosome 1 (SQSTM1) cause familial and sporadic Paget's disease. *Hum Mol Genet* 11:2735-2739
28. Layfield R, Cavey JR, Najat D et al (2006) p62 mutations, ubiquitin recognition and Paget's disease of bone. *Biochem Soc Trans* 34:735-737
29. Layfield R (2007) The molecular pathogenesis of Paget disease of bone. *Expert Rev Mol Med* 9:1-13
30. Goode A, Layfield R (2010) Recent advances in understanding the molecular basis of Paget disease of bone. *J Clin Pathol* 63:199-203
31. Rea SL, Walsh JP, Ward L et al (2009) Sequestosome 1 mutations in Paget's disease of bone in Australia: prevalence, genotype/phenotype correlation, and a novel non-UBA domain mutation (P364S) associated with increased NF-kappaB signaling without loss of ubiquitin binding. *J Bone Miner Res* 24:1216-1223
32. Gennari L, Gianfrancesco F, Di Stefano M et al (2010) SQSTM1 gene analysis and gene-environment interaction in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 25:1375-1384
33. Visconti MR, Langston AL, Alonso N et al (2010) Mutations of SQSTM1 are associated with severity and clinical outcome in Paget disease of bone. *J Bone Miner Res* 25:2368-2373
34. Durán A, Serrano M, Leitges M et al (2004) The atypical PKC-interacting protein p62 is an important mediator of RANK-activated osteoclastogenesis. *Dev Cell* 6:303-309
35. Hiruma Y, Kurihara N, Subler MA et al (2008) A SQSTM1/p62 mutation linked to Paget's disease increases the osteoclastogenic potential of the bone microenvironment. *Hum Mol Genet* 17:3708-3719
36. Kurihara N, Zhou H, Reddy SV et al (2006) Experimental models of Paget's disease. *J Bone Miner Res* 21[Suppl. 2]: 55-57
37. Kurihara N, Hiruma Y, Yamana K et al (2011) Contributions of the measles virus nucleocapsid gene and the SQSTM1/p62(P392L) mutation to Paget's disease. *Cell Metab* 13:23-34
38. Singer FR (2011) The etiology of Paget's disease of bone: viral and genetic interactions. *Cell Metab* 13:5-6
39. Albagha OM, Visconti MR, Alonso N et al (2010) Genome-wide association study identifies variants at CSF1, OPTN and TNFRSF11A as genetic risk factors for Paget's disease of bone. *Nat Genet* 42:520-524
40. Albagha OM, Wani SE, Visconti MR et al; Genetic Determinants of Paget's Disease (GDPD) Consortium

- (2011) Genome-wide association identifies three new susceptibility loci for Paget's disease of bone. *Nat Genet* 43:685-689
41. Walsh JP (2004) Paget's disease of bone. *Med J Aust* 181:262-265
 42. Whyte MP (2006) Paget's disease of bone. *New Engl J Med* 355:593-600
 43. Poncet A (1999) The neurologic complications of Paget's disease. *J Bone Miner Res* 14[Suppl. 2]:88-91
 44. Laroche M, Delmotte A (2005) Increased arterial calcification in Paget's disease of bone. *Calcif Tissue Int* 77:129-133
 45. Deyrup AT, Montag AG, Inwards CY et al (2007) Sarcomas arising in Paget disease of bone: a clinicopathologic analysis of 70 cases. *Arch Pathol Lab Med* 131:942-946
 46. Lyles KW, Siris ES, Singer FR, Meunier PJ (2001) A clinical approach to diagnosis and management of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 16:1379-1387
 47. Resnick D, Niwayama G (1981) Paget's disease. In: Resnick D, Niwayama G (Eds.) *Diagnosis of bone and joint disorders*, vol. 2. W.B. Saunders, Philadelphia:1721-1754
 48. Ryan PJ, Fogelman I (1997) Bone scintigraphy in metabolic bone disease. *Semin Nucl Med* 27:291-305
 49. Fogelman I, Cook G (2002) Scintigraphy in metabolic bone disease. In: Favus MJ (Ed.) *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, 5th ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia:189-194
 50. Eastell R (1999) Biochemical markers of bone turnover in Paget's disease of bone. *Bone* 24(5 Suppl.):49-50
 51. Singer FR, Mills BG, Gruber HE et al (2006) Ultrastructure of bone cells in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 21[Suppl. 2]:51-54
 52. Siris ES (1999) Goals of treatment for Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 14[Suppl. 2]:49-52
 53. Siris ES, Lyles KW, Singer FR, Meunier PJ (2006) Medical management of Paget's disease of bone: indications for treatment and review of current therapies. *J Bone Miner Res* 21[Suppl. 2]:94-98
 54. Singer FR (2009) Paget disease: when to treat and when not to treat. *Nat Rev Rheumatol* 5:483-489
 55. Merlotti D, Gennari L, Martini G, Nuti R (2009) Current options for the treatment of Paget's disease of the bone. *Open Access Rheumatology: Research and Reviews* 1:107-120
 56. Parvizi J, Frankle MA, Tiegs RD, Sim FH (2003) Corrective osteotomy for deformity in Paget disease. *J Bone Joint Surg Am* 85:697-702
 57. Gennari L, Merlotti D, Mossetti G et al (2009) The use of intravenous aminobisphosphonates for the treatment of Paget's disease of bone. *Mini Rev Med Chem* 9:1052-1063
 58. Canfield RE, Rosner W, Skinner J et al (1977) Diphosphonate therapy of Paget's disease of bone. *J Clin Endocrinol Metab* 44:96-106
 59. Siris E, Canfield R, Jacobs T et al (1981) Clinical and biochemical effects of EHDP in Paget's disease of bone: patterns of response to initial treatment and to long-term therapy. *Metab Bone Dis Relat Res* 3:301-308
 60. Altman RD (1985) Long-term follow-up of therapy with intermittent etidronate disodium in Paget's disease of bone. *Am J Med* 79:583-590
 61. Papapoulos SE, Eekhoff EM, Zwiderman AH (2006) Acquired resistance to bisphosphonates in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 21[Suppl. 2]:88-91
 62. MacGowan JR, Pringle J, Morris VH, Stamp TC (2000) Gross vertebral collapse associated with long-term disodium etidronate treatment for pelvic Paget's disease. *Skeletal Radiol* 29:279-282
 63. Delmas PD, Chapuy MC, Vignon E et al (1982) Long term effects of dichloromethylene diphosphonate in Paget's disease of bone. *J Clin Endocrinol Metab* 54:837-844
 64. Siris ES, Weinstein RS, Altman R et al (1996) Comparative study of alendronate versus etidronate for the treatment of Paget's disease of bone. *J Clin Endocrinol Metab* 81:961-967
 65. Reid I, Nicholson GC, Weinstein RS et al (1996) Biochemical and radiologic improvement in Paget's disease of bone treated with alendronate: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Med* 101:341-348
 66. Adami S, Mian M, Gatti P et al (1994) Effects of two oral doses of alendronate in the treatment of Paget's disease of bone. *Bone* 15:415-417
 67. Miller PD, Adachi JD, Brown JP et al (1997) Risedronate vs. etidronate: Durable remission with only two months of 30 mg risedronate. *J Bone Miner Res* 12:S269
 68. Miller PD, Brown JP, Siris ES et al (1999) A randomized, double-blind comparison of risedronate and etidronate in the treatment of Paget's disease of bone. Paget's Risedronate/Etidronate Study Group. *Am J Med* 106:513-520
 69. Frijlink WB, Bijvoet OL, te Velde J, Heynen G (1979) Treatment of Paget's disease with (3-amino-1-hydroxypropylidene)-1,1-bisphosphonate (A.P.D.). *Lancet* 1:799-803
 70. Harinck HI, Papapoulos SE, Blanksma HJ et al (1987) Paget's disease of bone: early and late responses to three different modes of treatment with aminohydroxypropylidene bisphosphonate (APD). *Br Med J* 295:1301-1305
 71. Wimalawansa SJ, Gunasekera RD (1993) Pamidronate is effective for Paget's disease of bone refractory to conventional therapy. *Calcif Tissue Int* 53:237-241
 72. Gutteridge DH, Retallack RW, Ward LC et al (1996) Clinical, biochemical, hematologic, and radiographic responses in Paget's disease following intravenous pamidronate disodium: a 2-year study. *Bone* 19:387-394
 73. Trombetti A, Arlot M, Thevenon J et al (1999) Effect of multiple intravenous pamidronate courses in Paget's disease of bone. *Rev Rhum* 66:467-476

74. Gallacher SJ, Boyce BF, Patel U et al (1991) Clinical experience with pamidronate in the treatment of Paget's disease of bone. *Ann Rheum Dis* 50:930-933
75. Stone MD, Hawthorne AB, Kerr D et al (1990) Treatment of Paget's disease with intermittent low-dose infusions of disodium pamidronate (APD). *J Bone Miner Res* 5:1231-1235
76. Walsh JP, Attewell R, Stuckey BG et al (2008) Treatment of Paget's disease of bone: a survey of clinical practice in Australia. *Bone* 42:1219-1225
77. Walsh JP, Ward LC, Stewart GO et al (2004) A randomized clinical trial comparing oral alendronate and intravenous pamidronate for the treatment of Paget's disease of bone. *Bone* 34:747-754
78. Bombassei GJ, Yocono M, Raisz LG (1994) Effects of intravenous pamidronate therapy on Paget's disease of bone. *Am J Med Sci* 308:226-233
79. Stuckey BG, Gutteridge DH, Stewart GO et al (1994) Intravenous pamidronate in Paget's disease--response is dependent on radiographic and biochemical severity. *Semin Arthritis Rheum* 23:286
80. Cundy T, Wattie D, King AR (1996) High-dose pamidronate in the management of resistant Paget's disease. *Calcif Tissue Int* 58:6-8
81. Adamson BB, Gallacher SJ, Byars J et al (1993) Mineralisation defects with pamidronate therapy for Paget's disease. *Lancet* 342:1459-1460
82. Boyce BF, Adamson BB, Gallacher SJ et al (1994) Mineralisation defects after pamidronate for Paget's disease. *Lancet* 343:1231-1232
83. Gutteridge DH, Ward LC, Stewart GO et al (1999) Paget's disease: acquired resistance to one aminobisphosphonate with retained response to another. *J Bone Miner Res* 14:79-84
84. Lyles KW (2003) What is "resistance" in Paget's disease of bone? *Arthritis Rheum* 48:2097-2009
85. Joshua F, Epstein M, Major G (2003) Bisphosphonate resistance in Paget's disease of bone. *Arthritis Rheum* 48:2321-2323
86. Merlotti D, Gennari L, Martini G et al (2007) Comparison of different intravenous bisphosphonate regimens for Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 22:1510-1517
87. Filippini P, Cristallini S, Policani G et al (1998) Paget's disease of bone: benefits of neridronate as a first treatment and in cases of relapse after clodronate. *Bone* 23:543-548
88. Adami S, Bevilacqua M, Brogгинi M et al (2002) Short-term intravenous therapy with neridronate in Paget's disease. *Clin Exp Rheumatol* 20:55-58
89. Merlotti D, Rendina D, Gennari L et al (2011) Comparison of intravenous and intramuscular neridronate regimens for the treatment of Paget disease of bone. *J Bone Miner Res* 26:512-518
90. Green JR, Müller K, Jaeggi KA (1994) Preclinical pharmacology of CGP 42446, a new, potent, heterocyclic bisphosphonate compound. *J Bone Miner Res* 9:745-751
91. Green JR, Seltenmeyer Y, Jaeggi KA, Widler L (1997) Renal tolerability profile of novel, potent bisphosphonates in two short-term rat models. *Pharmacol Toxicol* 80:225-230
92. Arden-Cordone M, Siris ES, Lyles KW et al (1997) Antiresorptive effect of a single infusion of microgram quantities of zoledronate in Paget's disease of bone. *Calcif Tissue Int* 60:415-418
93. Buckler H, Fraser W, Hosking D et al (1999) Single infusion of zoledronate in Paget's disease of bone: a placebo-controlled, dose-ranging study. *Bone* 24[5 Suppl.]:81-85
94. Green JR, Rogers MJ (2002) Pharmacologic profile of zoledronic acid: A highly potent inhibitor of bone resorption. *Drug Dev Res* 55:210-224
95. Reid IR, Miller P, Lyles K et al (2005) Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. *N Engl J Med* 353:898-908
96. Hosking D, Lyles K, Brown JP et al (2007) Long-term control of bone turnover in Paget's disease with zoledronic acid and risedronate. *J Bone Miner Res* 22:142-148
97. Reid IR, Lyles K, Su G et al (2011) A single infusion of zoledronic acid produces sustained remission in Paget disease: data to 6.5 years. *J Bone Miner Res* 26:2261-2270
98. Merlotti D, Gennari L, Gianfrancesco F et al (2009) Long term effects of Intravenous bisphosphonates in Paget's disease of bone and interaction with SQSTM1 mutations. *J Bone Miner Res* 24[Suppl. 1]:S10 (abstract 1031)

FRATTURE FEMORALI ATIPICHE E BISFOSFONATI

Ombretta Di Munno¹, Maurizio Mazzantini², Andrea Delle Sedie²

¹U.O. Reumatologia, Dipartimento di Malattie Muscolo Scheletriche e della Cute, Università di Pisa;

²U.O. Reumatologia, Dipartimento di Malattie Muscolo Scheletriche e della Cute, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

INTRODUZIONE

I bisfosfonati (BF) rappresentano a tutt'oggi il trattamento di prima scelta dell'osteoporosi (OP) e, dal primo utilizzo terapeutico di alendronato (ALN) nel 1995 [1], le prescrizioni di tali farmaci sono arrivate a un miliardo l'anno, con 191 milioni di pazienti trattati nel 2008 [2]. L'ingresso nel mercato dei BF si è accompagnato, nella popolazione degli ultracinquantenni, a una diminuzione delle fratture (Fx), con particolare evidenza per quelle femorali tipiche del collo e della regione intertrocanterica (FFx) [3,4]; da indagini retrospettive, condotte in donne anziane nel periodo 1996-2006, risulta infatti una riduzione da 600 a 400 casi su 100.000 pazienti/anno [5], con un'incidenza che nel periodo 1996-2007 si è ridotta del 31,6% [6].

In concomitanza con la riduzione delle FFx è stato segnalato recentemente un numero crescente di Fx localizzate nella regione diafisaria e distalmente al piccolo trocantere [7,8], che per il 17-29% rientrano nella definizione di Fx fe-

FIGURA 1. FISIOPATOLOGIA DELLE ATF.

A REAZIONE PERIOSTALE NELLA CORTICALE LATERALE.

B DUE MESI DOPO: Fx COMPLETA DI FEMORE CON ISPESSENTAMENTO DELLA CORTICALE E SPERONE MEDIALE (MOD. DA [24])



morale atipica (ATF) (Fig. 1) secondo i criteri clinici e radiologici elencati dall'American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) (Tabb. 1,2) [9,10]. In considerazione del fatto che le prime segnalazioni di ATF si sono verificate in pazienti in terapia con BF, in particolare con ALN [11-15], e in apparente concomitanza con un incremento del loro utilizzo, passato dal 3,5% al 16,6% nel periodo 1996-2007 [6], tali farmaci sono stati ritenuti i principali responsabili della loro comparsa. Alla base di tale assunto sta l'ipotesi che la soppressione del *turnover* osseo (BT), fisiologicamente importante per la riparazione dei microdanni strutturali ossei, se eccessiva e prolungata a seguito dell'uso di BF [14-17] e di altri farmaci come i glucocorticoidi (GC) [15,18-20] possa compromettere la competenza meccanica dell'osso [21-24], favorendo la comparsa di ATF [25-27]. Recentemente è stato suggerito che la riduzione del BT possa compromettere le proprietà biomeccaniche dell'osso e contribuire così al verificarsi dell'ATF anche attraverso l'incremento della densità e dell'omogeneità della mineralizzazione e della maturità dei *cross-link* del collagene [24,28,29]. È importante rilevare che tali ipotesi patogenetiche non hanno ancora trovato riscontro dalle evidenze disponibili, essendo le ATF documentate anche in pazienti mai precedentemente trattati con BF [9,10,18,20,30,31]; inoltre non è stato mai segnalato un aumento di tali Fx, rispetto ai

TABELLA 1. ATF (SUBTROCANTERICHE E DIAFISARIE): CRITERI MAGGIORI PER LA DIAGNOSI E LA DEFINIZIONE, PROPOSTI DALLA TASK FORCE DELL'ASBMR (MOD. DA [9,10])

- Localizzazione in una qualsiasi parte del femore a partire da appena sotto il piccolo trocantere fino a sopra la linea sovracondiloidea
- Trauma assente o minimo (per esempio, caduta da stazione eretta o minore)
- Configurazione trasversale o obliqua corta
- Frattura non comminuta
- Presentazione come frattura completa che si estende dalla corticale laterale a quella mediale (eventualmente con *spike* mediale) oppure come frattura incompleta che interessa solo la corticale laterale

TABELLA 2. ATF (SUBTROCANTERICHE E DIAFISARIE): CRITERI MINORI PER LA DIAGNOSI E LA DEFINIZIONE, PROPOSTI DALLA TASK FORCE DELL'ASBMR (MOD. DA [9,10])

- Reazione localizzata periostale nella corticale laterale
- Aumento generalizzato dello spessore (ispessimento) della corticale diafisaria (laterale e mediale)
- Sintomi prodromici come dolore/fastidio a livello della coscia
- La frattura e i sintomi si possono presentare bilateralmente
- Riduzione e difficoltà nel consolidamento
- Presenza di altre condizioni morbose (ipovitaminosi D, ipofosfatasi, artrite reumatoide)
- Uso di particolari agenti farmacologici (bisfosfonati, glucocorticoidi, inibitori di pompa protonica)

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 e le fratture peri-protesiche. Per la definizione di un caso di frattura atipica è necessaria la presenza di tutti i criteri maggiori, mentre non è richiesto alcuno dei criteri minori, incluso l'uso di bisfosfonati.

TABELLA 3. INCIDENZA DI ATF (SUBTROCANTERICHE E DIAFISARIE): REPORT DELLA TASK FORCE DELL'ASBMR (MOD. DA [9])

Rassegna della letteratura (gennaio 1990-30 aprile 2010)

Numero totale di casi riportati: 310

286 casi verificatisi in associazione con trattamento con BF per OP e 5 in pazienti in trattamento con BF per forme tumorali (mieloma o carcinoma renale metastatico). In 19 casi l'utilizzo dei BF non è stato identificato

Terapia:

- la maggioranza dei casi (160/189) si è verificata dopo monoterapia orale con ALN
- 12 pazienti trattati con RIS orale (di questi, 1 aveva assunto successivamente ALN orale, mentre 2 erano stati trattati precedentemente con ALN e un altro era stato trattato precedentemente con PAM)
- 4 pazienti trattati con una combinazione di PAM e.v. seguito da ZOL e.v. (mieloma)
- 4 pazienti trattati con PAM sia orale sia e.v. (OP)
- 2 pazienti trattati con ZOL e.v. (carcinoma renale e OP)
- 2 pazienti trattati con ALN orale seguito da IBN orale
- 102 pazienti trattati con un BF orale non specificato

Durata della terapia con BF: 1,3-17 anni (la durata non è stata identificata in 1 paziente)

La durata mediana è risultata di 7 anni

gruppi di controllo, né negli studi registrativi (RCT) condotti con i più potenti BF [32-34] e con denosumab [35] né nelle estensioni di tali studi [36-40]. Infatti, anche se molte rassegne, inclusa quella dell'ASBMR (Tab. 3) [9,17], e molti studi caso-controllo [27,41] mettono in relazione l'insorgenza delle ATF con la durata del trattamento, questo aspetto rimane ancora molto controverso [20,42,43] e anche recentemente non confermato da un ampio studio di coorte che ha utilizzato *database* statunitensi del periodo 2000-2009 (Tab. 4) [44]. Più interessante sembra invece l'ipotesi che i soggetti che incorrono in tale tipo di Fx presentino alcune caratteristiche intrinseche, come ridotta attività osteoformativa e aumentato spessore della corticale diafisaria, siano

TABELLA 4. INCIDENZA DI TUTTE LE Fx DI FEMORE, INCLUSE QUELLE SUBTROCANTERICHE E DIAFISARIE, IN 8 ANNI DALL'INIZIO DELLA TERAPIA CON BF ORALI. MODELLO COSTANTE: ASSUNZIONE CHE LA DURATA DELLA TERAPIA CON BF ABBA UN EFFETTO COSTANTE SUL RISCHIO DI Fx. MODELLO SOGLIA: ASSUNZIONE CHE DIFFERENTI DURATE DELLA TERAPIA CON BF ABBIANO EFFETTI DIFFERENTI SUL RISCHIO DI Fx (MOD. DA [44])

Farmaco	Effetto del farmaco	HR associato a ogni anno addizionale in terapia		
		Tutte le Fx femorali	Fx subtrocanteriche/diafisi	Altre Fx femorali*
ALN, RIS e IBN combinati	Modello costante	0,91 (0,87-0,95)	0,99 (0,90-1,09)	0,84 (0,78-0,91)
	Modello soglia			
	<5 anni	0,88 (0,84-0,92)	0,97 (0,88-1,08)	0,86 (0,81-0,91)
	≥5 anni	0,98 (0,92-1,03)	1,04 (0,92-1,17)	0,95 (0,89-1,02)
Alendronato	Modello costante	0,90 (0,85-0,95)	0,98 (0,88-1,09)	0,87 (0,82-0,93)
	Modello soglia			
	<5 anni	0,86 (0,81-0,91)	0,95 (0,84-1,07)	0,83 (0,77-0,89)
	≥5 anni	0,99 (0,92-1,05)	1,05 (0,92-1,20)	0,96 (0,89-1,03)
Risedronato	Modello costante	0,93 (0,86-1,00)	1,02 (0,85-1,22)	0,91 (0,84-1,00)
	Modello soglia			
	<5 anni	0,93 (0,86-1,01)	1,05 (0,87-1,26)	0,92 (0,84-1,01)
	≥5 anni	0,89 (0,77-1,03)	0,89 (0,60-1,33)	0,90 (0,76-1,05)

*Fx di collo femorale e intertrocanteriche

TABELLA 5. FATTORI DI RISCHIO PER ATF (SUBTROCANTERICHE E DIAFISARIE) (MOD. DA [10])

Fattore di rischio	Odds ratio	IC95%
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
Livelli sierici di 25(OH)D <16 ng/ml	3,5	1,7-18,7

più giovani, siano più sensibili all'effetto dei BF, facciano uso di altri farmaci come GC o inibitori di pompa protonica (PPI) [15,17,19,20,45,46], abbiano malattie concomitanti come artrite reumatoide o ipofosfatasia oppure presentino una ipovitaminosi D (Tab. 5) [7,10,19,42,47-51]. In tali situazioni il rischio del verificarsi di una ATF può divenire meno remoto e richiedere pertanto opportuni accertamenti, in presenza di sintomi quali un dolore alla coscia esacerbato dal carico o semplicemente dal salire le scale [10,17,24] o l'evidenza, all'esame DXA, di un progressivo ispessimento della corticale subtrocantERICA (Fig. 2) [52].

Tutte le società scientifiche [9,53] e le agenzie regolatorie, incluse FDA [54] ed EMA [55], mettono comunque in risalto l'inconsistente impatto clinico delle ATF, che rappresentano l'1% di tutte le Fx femorali (ma l'incidenza scende allo 0,4% se si considerano solo i pazienti che assumono BF [42]), e confermano, in linea con i dati della letteratura al momento disponibili, il rapporto rischi/be-

FIGURA 2. EVOLUZIONE DELLE ATF OSSERVATE CON DXA. EVOLUZIONE PROGRESSIVA DELL'ISPESMENTO CORTICALE SUBTROCANTERICO DEL FEMORE SINISTRO FINO ALLA COMPARSA DELLA Fx. IN ALTO, IMMAGINE PANORAMICA; IN BASSO, PARTICOLARE (MOD. DA [52])

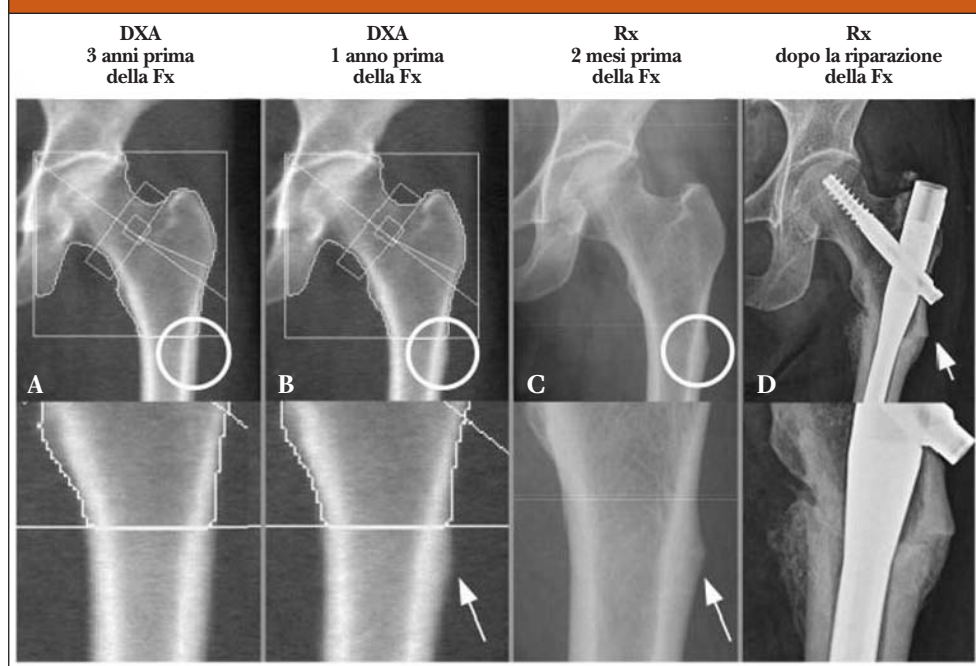


TABELLA 6. NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON L'AIFA (GENNAIO 2012): COMUNICAZIONE DIRETTA AGLI OPERATORI SANITARI SUL RISCHIO DI ATF ASSOCIATE ALL'USO DI BF

- Con la terapia dei bisfosfonati, in particolare nella terapia a lungo termine per l'osteoporosi, sono state segnalate raramente le fratture atipiche del femore.
- Le fratture atipiche del femore si verificano spontaneamente o dopo un trauma minimo e alcuni pazienti manifestano dolore alla coscia o all'inguine, spesso associato a evidenze di diagnostica per immagini di fratture da stress, settimane o mesi prima del verificarsi di una frattura femorale completa. È stata riportata una difficile guarigione di queste fratture.
- Le fratture atipiche del femore sono considerate un effetto di classe dei bisfosfonati e un'avvertenza relativa a questo rischio è stata aggiunta alle informazioni del prodotto di tutti i medicinali contenenti bisfosfonati.
- Il bilancio complessivo dei benefici e dei rischi dei singoli bisfosfonati nelle indicazioni terapeutiche autorizzate rimane favorevole.

TABELLA 7. NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON L'AIFA (GENNAIO 2012): COMUNICAZIONE DIRETTA AGLI OPERATORI SANITARI SUL RISCHIO DI ATF ASSOCIATE ALL'USO DI BF. RACCOMANDAZIONI PER I MEDICI

- Le fratture sono spesso bilaterali; pertanto nei pazienti in trattamento con bisfosfonati che hanno subito una frattura della diafisi femorale deve essere esaminato il femore controlaterale. Nei pazienti con sospetta frattura atipica femorale si deve prendere in considerazione l'interruzione della terapia con bisfosfonati in attesa di una valutazione del paziente basata sul rapporto beneficio-rischio individuale.
- Durante il trattamento con bisfosfonati i pazienti devono essere informati di segnalare qualsiasi dolore alla coscia, all'anca o all'inguine e qualsiasi paziente che manifesti tali sintomi deve essere valutato per la presenza di un'incompleta frattura del femore.
- La durata del trattamento con bisfosfonati per l'osteoporosi non è stata ancora stabilita. La necessità di un trattamento continuativo deve essere rivalutata periodicamente in ogni singolo paziente in funzione dei potenziali benefici e rischi della terapia con bisfosfonati, in particolare dopo 5 o più anni d'uso.

nefici del tutto favorevole per tali farmaci in termini di Ffx evitate [9,10,53,56-58]. Pertanto anche dalla comunicazione di gennaio 2012, diretta agli operatori sanitari e concordata con l'AIFA, di cui sono riportati i punti più salienti nelle Tabelle 6 e 7, non emerge alcuna raccomandazione a sospendere l'impiego dei BF, il cui rapporto di causa/effetto necessita al momento di più solide documentazioni [10,17,20,30,31]; viene invece suggerita, in pazienti osteoporotici in trattamento continuativo con BF da almeno 3-5 anni e che non presentino fattori di elevato rischio fratturativo (BMD molto ridotta, Fx recenti, uso di GC, età avanzata ecc.), la possibilità di interrompere il trattamento, sottoponendo peraltro tali pazienti a periodici controlli clinici e densitometrici [9,53,55,59]. Questa sorta di "vacanza terapeutica" permetterebbe di sfruttare gli effetti positivi su BT, BMD, incidenza di vari tipi di Fx che i BF, per la loro persistenza nello scheletro – più o meno prolungata in base a differenze di affinità per l'osso [16,60] – hanno dimostrato di mantenere anche dopo la sospensione [37,38,61-64]. Bisogna tuttavia tener presente che, se l'interruzione è prolungata, come dimostrano i gruppi placebo delle estensioni degli RCT, l'efficacia antifratturativa può non permanere (o permanere in modo differente per i vari BF) in quei pazienti che sono a elevato rischio fratturativo e per i quali il trattamento continuativo rappresenta di fatto l'opzione più sicura [63,64]. Inoltre, in ter-

mini di comparsa di eventi avversi, incluse le ATF, a seguito dell'uso prolungato di BF (aspetto che deve ancora trovare valide conferme [10,20,42,44]), bisogna considerare che tale uso è comunque di raro riscontro nella realtà clinica, caratterizzata di fatto da una scarsa aderenza a questi farmaci [8,65,66]; considerando quindi la rarità dell'evento ATF, l'impatto clinico di tali Fx a seguito dell'uso prolungato di BF appare un falso problema, almeno nel mondo reale [8,63].

Un aspetto ancora molto controverso e basato soprattutto su opinioni individuali è anche rappresentato da quando e quanto a lungo interrompere il trattamento con BF [10,67-69]. Nella recente revisione dell'efficacia a lungo termine dei BF effettuata dall'FDA [70] e in due articoli di recente pubblicazione a commento di tale revisione [71,72], che hanno esaminato i differenti effetti di ALN, risedronato (RIS) e zoledronato (ZOL) sulla riduzione di Fx nelle estensioni degli RCT [37-39], si arriva di fatto a concludere che una durata ottimale di trattamento non è identificabile. Sebbene non sembrano emergere sostanziali benefici dall'uso di BF oltre i 3 anni negli RCT e nelle loro estensioni, probabilmente i pazienti a elevato rischio fratturativo (più anziani, con Fx, con BMD persistentemente molto ridotta ecc.) necessitano di un trattamento continuativo e la possibilità di interrompere la terapia dopo 3-5 anni dovrebbe essere limitata ai pazienti a basso rischio, nei quali il monitoraggio clinico e densitometrico, dopo l'interruzione, appare comunque cruciale per evitare nuove Fx [71].

A tal proposito l'attuale disponibilità di algoritmi per la valutazione del rischio fratturativo individuale a 10 anni, come il FRAX [73] e il DeFRA [74], potrebbe fornire un valido aiuto non solo riguardo a quando iniziare un trattamento, ma anche a quando e per quanto a lungo sospenderlo.

Alla luce di dubbi e perplessità sull'argomento, ci è parso utile esaminare in dettaglio 2 articoli recenti: il primo [75] è un ampio studio caso-controllo condotto in Canada, che mette in evidenza non solo aspetti strettamente collegati al rapporto tra ATF e BF, ma anche aspetti più generali sull'efficacia antifratturativa di tali farmaci e sull'aderenza a essi; il secondo è invece uno studio condotto in Svezia [76], che ha la peculiarità di essere uno dei pochissimi studi sull'argomento che dispone di controlli radiografici e pertanto dà una accurata valutazione delle ATF secondo i criteri definiti dall'ASBMR [9].

USO DI BF E RISCHIO DI FRATTURE SUBTROCANTERICHE O DELLA DIAFISI FEMORALE IN DONNE ANZIANE [75]

Si tratta di uno studio di popolazione, caso-controllo, condotto su una coorte di donne di età ≥ 68 anni nella regione dell'Ontario (Canada), che avevano iniziato la terapia con BF orali (ALN, RIS, etidronato) nel periodo 1 aprile 2002-31 marzo 2008. La prima prescrizione rappresentava la data di ingresso nello studio e le pazienti potevano passare dall'uno all'altro dei 3 BF durante l'intero periodo di osservazione, che arrivava fino alla comparsa della prima Fx subtrocanterica o della diafisi femorale (ATF), al decesso o al 31 marzo 2009. Per lo studio sono stati utilizzati *database* relativi a prescrizioni e dispensazione dei farmaci e informazioni demografiche sulla popolazione provenienti dal Servizio Sanitario Canadese e dell'Ontario; per le donne ricoverate in ospedale per Fx, sono stati impiegati specifici codici di dimissione per le ATF, caratterizzati da una sensi-

bilità dell'81% e da un valore predittivo del 90%, precedentemente testati con uno studio di validazione specifico.

Dallo studio erano state escluse donne con malattie o interventi chirurgici che avrebbero potuto interferire con il metabolismo scheletrico o trattate nell'anno precedente con altri BF o con raloxifene, calcitonina, fluoruro di sodio.

I "casi" identificavano, nell'ambito delle donne che avevano iniziato i BF, quelle ospedalizzate per ATF nel periodo 1 aprile 2003-31 marzo 2009 utilizzando i codici specifici, che escludevano le Fx da traumi importanti, da incidenti, da cadute da altezze elevate. Per ogni caso venivano selezionati fino a 5 controlli non ospedalizzati per ATF, comparabili per età e data di ingresso nello studio.

In base all'esposizione complessiva ai BF, calcolata dai giorni totali di terapia previsti e dalle prescrizioni pervenute, tutte le partecipanti, casi e controlli, venivano suddivise in utilizzatrici di durata lunga, con ≥ 5 anni di terapia; intermedia, con 3-5 anni di terapia; o breve, con 100 giorni-3 anni di terapia. Tutte le donne erano confrontate con utilizzatrici transitorie (per meno di 100 giorni) che venivano considerate il gruppo di riferimento (GR).

L'obiettivo primario dello studio era rappresentato dall'associazione (OR) fra ospedalizzazione per una ATF e durata cumulativa della terapia con BF ≥ 5 anni; tale associazione veniva valutata anche per periodi più brevi di trattamento e il GR per tutte le valutazioni statistiche era rappresentato dalle utilizzatrici per meno di 100 giorni. Le utilizzatrici di lunga durata (≥ 5 anni), per meglio identificare l'incidenza di ATF, venivano seguite per 2 anni aggiuntivi.

L'obiettivo secondario era invece rappresentato dall'associazione (OR) fra uso di BF e Fx osteoporotiche tipiche del collo femorale e intertrocanteriche (FFx), utilizzando per tale valutazione codici fratturativi diversi; l'OR delle FFx veniva confrontato con quello emerso da RCT condotti con BF.

Risultati

Nel periodo di 7 anni dello studio, su una popolazione di 205.466 donne di ≥ 68 anni, ne sono state identificate 716 (0,35%) (casi) che sono incorse in una ATF dall'inizio della terapia con BF (Tab. 8) e confrontate con 3580 controlli; l'età mediana dei casi era di 83 anni e il periodo di osservazione era compreso fra 2,6 e 5,4 anni (mediana 4,0 anni). Come emerge dalla Tabella 8, l'utilizzo di BF per ≥ 5 anni risultava associato a un aumentato rischio di ospedalizzazione per ATF (OR aggiustato 2,74) verso (vs) l'uso <100 giorni, mentre sia la durata breve sia quella in-

TABELLA 8. TERAPIA CON BF E RISCHIO DI ATF IN RAPPORTO ALLA DURATA DEL TRATTAMENTO. *GRUPPO DI RIFERIMENTO (GR); IC: INTERVALLO DI CONFIDENZA (MOD. DA [75])

	Durata della terapia con bisfosfonati			
	Transitoria (GR), <100 giorni*	Breve durata, da 100 giorni a 3 anni	Durata intermedia, da 3 a 5 anni	Lunga durata, ≥ 5 anni
N (%) di pazienti				
Casi (n=716)	42 (5,9)	349 (48,7)	204 (28,5)	121 (16,9)
Controlli (n=3580)	218 (6,1)	1832 (51,2)	1070 (29,9)	460 (12,9)
<i>Odds ratio</i> (IC95%)				
Crudo	1,0 (riferimento)	1,00 (0,70-1,43)	1,08 (0,73-1,59)	1,74 (1,11-2,73)
Aggiustato	1,0 (riferimento)	0,90 (0,48-1,68)	1,59 (0,80-3,15)	2,74 (1,25-6,02)

TABELLA 9. TERAPIA CON BF E RISCHIO DI FFX IN RAPPORTO ALLA DURATA DEL TRATTAMENTO.
*GRUPPO DI RIFERIMENTO (GR); IC: INTERVALLO DI CONFIDENZA (MOD. DA [75])

	Durata della terapia con bisfosfonati			
	Transitoria (GR), <100 giorni*	Breve durata, da 100 giorni a 3 anni	Durata intermedia, da 3 a 5 anni	Lunga durata, ≥5 anni
N (%) di pazienti				
Casi (n=9723)	817 (8,4)	5587 (57,5)	2438 (25,1)	881 (9,1)
Controlli (n=48.564)	3434 (7,1)	27.086 (55,8)	13.148 (27,1)	4896 (10,1)
<i>Odds ratio</i> (IC95%)				
Crudo	1,0 (riferimento)	0,87 (0,80-0,94)	0,72 (0,65-0,79)	0,65 (0,58-0,74)
Aggiustato	1,0 (riferimento)	0,93 (0,81-1,07)	0,86 (0,73-1,00)	0,76 (0,63-0,93)

termedia non apparivano associate a un incremento significativo di tale rischio. Per quanto concerne l'obiettivo secondario (Tab. 9), nell'ambito delle 205.466 donne ne sono state identificate 9723 con Ffx, e l'utilizzo di BF per ≥5 anni risultava associato a una riduzione significativa del rischio (OR aggiustato 0,76) vs l'utilizzo <100 giorni; un ridotto rischio di frattura era presente anche per l'utilizzo di durata intermedia, ma non per quello breve. Valutando inoltre la percentuale di ATF associata all'uso di BF per ≥5 anni, questa risultava del 64%, indicando quindi che più di metà delle ATF nelle donne che assumevano tali farmaci era da attribuire all'uso prolungato degli stessi.

Per quanto riguarda l'incidenza di ATF in tutte le 52.595 donne che avevano assunto la terapia per almeno 5 anni (Tabb. 8,9), queste si erano verificate in 71 donne nell'anno successivo e in 117 entro i 2 anni successivi all'inizio del trattamento.

Gli Autori concludono dunque per un'associazione fra uso di BF per ≥5 anni e aumentato rischio di ATF in donne di ≥68 anni; mettono inoltre in rilievo la numerosità della casistica e la validità dei codici specifici utilizzati per identificare le ATF e adducono, come elemento di validazione indiretta dello studio, l'evidenza che l'uso prolungato di BF ha significativamente ridotto l'incidenza delle Ffx, con un valore di OR aggiustato di 0,76, valore molto simile agli OR riportati in RCT condotti con ALN e RIS.

Tuttavia gli stessi Autori rilevano come punti di debolezza dello studio:

- la mancanza di una verifica radiologica delle Fx, secondo i criteri proposti dall'ASBMR [9] (Tabb. 1,2), nonostante l'utilizzo di codici fratturativi validati
- la mancanza di informazioni, nelle donne arruolate, su stile di vita, fattori di rischio, integrazione con calcio e vitamina D ecc.
- il limite di età (≥68 anni) delle donne valutate nello studio.

Gli Autori sottolineano inoltre che, sebbene la percentuale di ATF attribuibili all'uso prolungato di BF sia risultata superiore alla metà di tutte le ATF (64%), il rischio assoluto emerso dopo 5 anni di trattamento è comunque molto basso: 0,13% e 0,22%, rispettivamente nell'anno e nei 2 anni successivi all'inizio.

Commento

Anche da questo studio, in linea con la quasi totalità dei dati attualmente disponibili, emerge un rischio assoluto molto basso (0,13-0,22%) di ATF in don-

ne in trattamento per ≥ 5 anni con BF, e il rilievo di 716 donne incorse in una ATF vs 9723 che sono invece incorse in una FFx, nello stesso arco di tempo, rappresenta un'ulteriore conferma della rarità dell'evento.

Ma altri due sono gli aspetti interessanti che sono emersi: il primo riguarda la riduzione del rischio di FFx (0,76) a seguito dell'uso prolungato di BF (≥ 5 anni), mentre l'uso inferiore a 3 anni non è risultato associato ad alcun effetto antifratturativo e quello compreso fra 3 e 5 anni è risultato al limite della significatività (Tab. 9). Questo aspetto sembra confermare che i BF mantengono la loro efficacia antifratturativa nel lungo termine, come già emerso nelle estensioni degli RCT, almeno quando si trattino donne osteoporotiche, con rischio fratturativo elevato. Un'interruzione del trattamento dopo 3-5 anni rappresenta quindi una possibile opzione, caratterizzata da un positivo profilo di efficacia antifratturativa e comparsa di effetti avversi (incluse le ATF), solo in quelle donne in cui il rischio fratturativo si è ridotto (aumento della BMD, riduzione del BT, assenza di nuove Fx), soprattutto se a seguito del trattamento stesso; la rivalutazione periodica di queste donne, eventualmente utilizzando l'algoritmo FRAX o DeFRA, è comunque importante ai fini di un'eventuale ripresa del trattamento con BF o altri farmaci antiosteoporotici.

Il secondo aspetto riguarda invece la scarsa percentuale di donne in trattamento prolungato che emerge anche da questo studio. Nelle Tabelle 8 e 9 si evidenzia infatti che la percentuale di donne in trattamento per ≥ 5 anni con BF si attesta fra un massimo di 16,9% (Tab. 8) e un minimo di 9,1% (Tab. 9), e oltre il 50% di esse risulta esposto a un trattamento di durata inferiore a 3 anni. Secondo gli Autori il fatto che solo l'11% delle donne fosse stato esposto a un uso prolungato di BF potrebbe aver determinato una sottostima della reale incidenza di ATF; a nostro avviso questa è comunque un'ulteriore conferma della bassa aderenza al trattamento con BF, che necessita di importanti e incisivi provvedimenti da parte di quanti si occupino di salute pubblica.

In conclusione, anche da questo studio non emerge l'indicazione a interrompere i BF in donne caratterizzate da un elevato rischio, ma solo il suggerimento di una rivalutazione dopo 3-5 anni, con la possibilità di un'interruzione limitatamente a quelle che risultino a basso rischio.

USO DI BF E RISCHIO DI FRATTURE ATIPICHE DELLA DIAFISI FEMORALE [76]

Lo studio ha come obiettivo la valutazione del possibile eccesso di rischio di ATF in associazione all'uso di BF. Si tratta di uno studio di coorte che ha utilizzato i dati del Registro Nazionale Svedese dei pazienti, individuando, nell'ambito dell'intera popolazione svedese di donne di età ≥ 55 anni (1,5 milioni), quelle (12.777) che nel 2008 erano incorse in una Fx femorale; di queste ultime risultava in trattamento con BF l'11% vs il 5% delle donne della popolazione complessiva.

Le pazienti con Fx femorali subtrocanteriche o della diafisi femorale erano 1271 su 12.777 e di 1234 di queste erano disponibili le radiografie digitalizzate (Rx). Gli Autori hanno classificato le Fx in 4 principali categorie, arrivando a identificare 59 donne con ATF, secondo criteri codificati. La durata della terapia con BF, valutata dal 2005 alla data della comparsa della Fx, e l'intervallo dalla sospensione della terapia sono stati suddivisi in <1 anno, 1-1,9 anni o ≥ 2 anni sia nelle pazienti con ATF (59), considerate come casi, sia nei controlli (263), questi ultimi rappresentati da donne che avevano riportato Fx nelle stesse sedi, ma

non classificabili come ATF; l'utilizzo di BF risultava essere pari a 78% e 10%, rispettivamente nei casi e nei controlli.

Nei casi e nei controlli venivano inoltre valutate le comorbilità e l'uso concomitante di altri farmaci, inclusi GC e PPI.

Risultati

Nella Tabella 10 vengono riportati l'incidenza e il rischio di ATF associati all'uso di BF rispetto all'assenza di trattamento, alla sua durata e all'intervallo dalla sua sospensione. Il rischio relativo (RR) corretto per l'età, associato all'uso di un qualunque tipo di BF (tutti BF orali) risultava 47,3, mentre il rischio assoluto era 0,0005, con un'incidenza di 5,5 casi su 10.000 pazienti/anno. Il rischio era più elevato nelle donne con durata più lunga di trattamento e si riduceva progressivamente del 70% per anno dall'interruzione; il rischio risultava comunque aumentato già nell'uso recente (entro un anno dall'inizio). Dalla Tabella 11, in cui si valutano l'incidenza e il rischio di tutte le Fx femorali nelle donne trattate e non trattate con BF, emerge che l'RR per tali Fx era più elevato (1,32) in coloro che utilizzavano BF (il 5% del totale), con un'incidenza di 151 Fx su 10.000 pazienti/anno vs 74 Fx su 10.000 pazienti/anno. L'incidenza di ATF nelle pazienti in terapia con tali farmaci risultava essere di 5,5 su 10.000 pazienti/anno, mentre l'incidenza di ATF nelle donne non trattate era di 0,09 su 10.000 pazienti/anno (RR 47,3); l'incidenza di ATF nelle pazienti trattate con BF era comunque 25 volte più bassa dell'incidenza delle Fx femorali totali nella popolazione in terapia con BF.

La Tabella 12 evidenzia invece la contemporanea assunzione di altri farmaci, inclusi GC e PPI, nelle donne con ATF (casi) e nei controlli, trattati e non trattati con BF: l'uso concomitante di altri farmaci, inclusi GC e PPI, non risultava associato a un'aumentata incidenza di ATF (dati non presentati).

Gli Autori concludono pertanto che, sebbene vi sia un'elevata prevalenza di donne che assumono BF fra quelle con ATF (78%), il rischio assoluto di tali Fx rimane comunque molto basso, soprattutto se confrontato con l'efficacia anti-fratturativa di tali farmaci. Gli Autori rilevano inoltre che l'elevata incidenza di

TABELLA 10. INCIDENZA E RISCHIO DI ATF IN RAPPORTO AL TRATTAMENTO CON BF, ALLA SUA DURATA E ALL'INTERVALLO DALLA SOSPENSIONE. IC: INTERVALLO DI CONFIDENZA (MOD. DA [76])

Variabile	Numero di donne	Casi di Fx atipica		Rischio relativo aggiustato per l'età (IC95%)	Rischio assoluto aggiustato per l'età (IC95%)
		Casi di Fx atipiche (n)	Incidenza cruda (n/10.000 pazienti-anno)		
Uso di bisfosfonati					
Mai	1.437.820	13	0,09	1,0 (riferimento)	
Sempre	83.311	46	5,5	47,3 (25,6-87,3)	0,0005 (0,0004-0,0007)
Durata della terapia con bisfosfonati					
<1 anno	15.672	3	1,9	18,4 (5,3-64,3)	0,0002 (0,0000-0,0004)
1-1,9 anni	21.406	4	1,9	17,0 (5,7-50,7)	0,0002 (0,0000-0,0004)
≥2 anni	46.233	39	8,4	67,0 (35,8-125,8)	0,0008 (0,0006-0,0011)
Tempo dall'ultima assunzione					
<1 anno	83.311	42	5,0	42,9 (22,9-80,4)	0,0005 (0,0004-0,0007)
1-1,9 anni	70.036	1	0,1	3,5 (1,0-11,9)	<0,0001 (0,0000-0,0000)
≥2 anni	75.583	3	0,4	3,2 (1,0-10,1)	<0,0001 (0,0000-0,0001)

TABELLA 11. INCIDENZA E RISCHIO DI Fx FEMORALI DI QUALUNQUE TIPO IN RAPPORTO AL TRATTAMENTO CON BF. IC: INTERVALLO DI CONFIDENZA (MOD. DA [76])

Variabile	Utilizzatrici di bisfosfonati (n=83.311)		Non utilizzatrici di bisfosfonati (n=1.437.820)		Rischio relativo aggiustato per l'età (IC95%)	Rischio assoluto aggiustato per l'età (IC95%)
	Casi di Fx (n)	Incidenza cruda (N/10.000 pazienti-anno)	Casi di Fx (n)	Incidenza cruda (N/10.000 pazienti-anno)		
Diagnosi dai registri						
Qualsiasi Fx di femore	1255	151	10.585	74	1,32 (1,25-1,40)	0,0036 (0,0028-0,0045)
Fx del collo femorale	599	72	5655	39	1,19 (1,09-1,29)	0,0011 (0,0005-0,0017)
Fx trocanterica	528	63	4136	29	1,41 (1,29-1,54)	0,0018 (0,0013-0,0024)
Fx subtrocanterica	128	15	794	5,5	1,80 (1,50-2,17)	0,0007 (0,0004-0,0009)
Fx diafisaria	105	13	324	2,3	3,83 (3,08-4,78)	0,0009 (0,0009-0,0012)
Fx diafisaria o subtrocanterica	233	28	1118	7,8	2,34 (2,03-2,70)	0,0016 (0,0012-0,0019)
Dopo classificazione radiografica						
Fx diafisaria o subtrocanterica con esclusione di Fx atipiche	26	3	237	1,6	1,27 (0,85-1,90)	0,0001 (0,0000-0,0002)
Fx diafisaria o subtrocanterica con inclusione di Fx atipiche	72	8,6	250	1,7	3,39 (2,61-4,39)	0,0006 (0,0004-0,0008)
Fx atipica	46	5,5	13	0,09	47,3 (25,6-87,3)	0,0005 (0,0004-0,0007)

Fx femorali totali nelle pazienti in terapia con BF rispetto a quelle non in terapia (151 vs 74) è presumibilmente conseguenza dell'OP, che non ci sono differenze fra i vari BF valutati (almeno tra quelli orali) e che non è emerso un aumentato rischio per le varie comorbilità e terapie concomitanti valutate, inclusi GC e PPI. Gli Autori si esprimono in favore dell'uso intermittente dei BF, proposto anche dall'ASBMR [9], tenuto conto che il rischio di ATF è 50 volte più elevato dopo 2 anni di uso continuativo e che si riduce del 70% per anno trascorso dall'ultima assunzione.

TABELLA 12. TERAPIE CONCOMITANTI CON L'USO DEI BF NELLE DONNE CON ATF (CASI) E IN QUELLE CON Fx FEMORALI, MA NON ATF (CONTROLLI), IN RAPPORTO AL TRATTAMENTO CON BF (MOD. DA [76])

Variabile	Casi (n=59)		Controlli (n=263)	
	Utilizzatrici di bisfosfonati (n=46)	Non utilizzatrici di bisfosfonati (n=13)	Utilizzatrici di bisfosfonati (n=26)	Non utilizzatrici di bisfosfonati (n=237)
Età (anni)	75,1±9,5	76,2±11,9	80,0±8,0	83,7±9,4
Farmaci usati, N (%)				
Glucocorticoidi	17 (37)	2 (15)	11 (42)	26 (11)
Estrogeni	12 (26)	3 (23)	5 (19)	42 (18)
Modulatori selettivi del recettore degli estrogeni (SERM)	0	0	0	0
Antidepressivi	6 (13)	3 (23)	11 (42)	79 (33)
Antiepilettici	4 (9)	1 (8)	2 (8)	19 (8)
Inibitori di pompa protonica	18 (39)	5 (38)	11 (42)	61 (26)

Commento

Questo studio pone l'accento sull'importanza della valutazione radiologica delle ATF secondo criteri specifici, per evitare, nell'ambito delle Fx femorali totali, errori di attribuzione di tali Fx all'uso dei BF; tale valutazione è invece spesso non contemplata, costituendo così un errore di fondo sulla reale incidenza di queste Fx. Viene confermata la rarità dell'evento ATF nella popolazione generale, mentre non trova conferma l'eccesso di rischio per l'uso concomitante di farmaci come GC e PPI, rilevato in altri studi.

A nostro avviso, l'aspetto più interessante che emerge è la rapida riduzione dell'eccesso di rischio (70% per anno) a seguito della sospensione dei BF, aspetto questo in contrasto con la prolungata persistenza nell'osso di tali farmaci e che merita ulteriori approfondimenti sul loro ruolo patogenetico. Come sottolineano gli stessi Autori, si potrebbe ipotizzare un più rapido effetto dei BF, con un immediato accumulo del farmaco, sulla superficie delle Fx, che renderebbe tali superfici particolarmente resistenti ai fenomeni di riassorbimento; con il prolungarsi della terapia, si avrebbe però un blocco crescente del rimodellamento, localizzato nelle aree soggette a *crack*, con conseguente comparsa di Fx da stress e ATF. Questa interpretazione sembra pertanto favorire l'uso intermittente (vacanza terapeutica) dei BF, che da un lato permetterebbe di sfruttare l'effetto "coda" antifratturativo che segue alla sospensione dei BF e dall'altro di ridurre il possibile rischio di ATF.

Bibliografia

1. Liberman UA, Weiss SR, Bröll J et al (1995) Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med* 333:1437-1443
2. IMS HEALTH, National Prescription Audit Plus TM, 2008
3. Leslie WD, O'Donnell S, Jean S et al; Osteoporosis Surveillance Expert Working Group (2009) Trends in hip fracture rates in Canada. *JAMA* 302:883-889
4. Brauer CA, Coca-Perrillon M, Cutler DM, Rosen AB (2009) Incidence and mortality of hip fractures in the United States. *JAMA* 302:1573-1579
5. 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
6. 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
7. Maravic M, Ostertag A, Cohen-Solal M (2011) Subtrochanteric/femoral shaft versus hip fractures: Incidences and identification of risk factors. *J Bone Miner Res* Sep 28 [Epub ahead of print]
8. Abrahamsen B (2012) Are long-term bisphosphonate users a reality? Dose years for current bisphosphonate users assessed using the Danish national prescription database. *Osteoporos Int* May 10 [Epub ahead of print]
9. 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
10. Giusti A (2012) Le fratture femorali (subtrocanteriche e diafisarie) atipiche. *Aggiornamento in Tema di Bisfosfonati* 13(NS 1):5-19
11. Ing-Lorenzini K, Desmeules J, Plachta O et al (2009) Low-energy femoral fractures associated with the long-term use of bisphosphonates: a case series from a Swiss university hospital. *Drug Saf* 32:775-785
12. Goh SK, Yang KY, Koh JS et al (2007) Subtrochanteric insufficiency fractures in patients on alendronate therapy: a caution. *J Bone Joint Surg Br* 89:349-353
13. Lenart BA, Lorich DG, Lane JM (2008) Atypical fractures of the femoral diaphysis in postmenopausal women taking alendronate. *N Engl J Med* 358:1304-1306
14. 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
15. Odvina CV, Levy S, Rao S et al (2010) Unusual mid-shaft fractures during long-term bisphosphonate therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 72:161-168
16. Russell RG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ (2008) Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int* 19:733-759

17. Abrahamsen B, Einhorn TA (2012) Beyond a reasonable doubt? Bisphosphonates and atypical femur fractures. *Bone* 50:1196-1200
18. 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
19. Girgis CM, Sher D, Seibel MJ (2010) Atypical femoral fractures and bisphosphonate use. *N Engl J Med* 362:1848-1849
20. 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
21. Burr DB, Turner CH, Naick P et al (1998) Does microdamage accumulation affect the mechanical properties of bone? *J Biomech* 31:337-345
22. Wasserman N, Yerramshetty J, Akkus O (2005) Microcracks colocalize within highly mineralized regions of cortical bone tissue. *Eur J Morphol* 42:43-51
23. Kwek EB, Goh SK, Koh JS et al (2008) An emerging pattern of subtrochanteric stress fractures: a long-term complication of alendronate therapy? *Injury* 39:224-231
24. Compston J (2011) Pathophysiology of atypical femoral fractures and osteonecrosis of the jaw. *Osteoporos Int* 22:2951-2961
25. Schilcher J, Aspenberg P (2009) Incidence of stress fractures of the femoral shaft in women treated with bisphosphonate. *Acta Orthop* 80:413-415
26. Aspenberg P, Schilcher J, Fahlgren A (2010) Histology of an undisplaced femoral fatigue fracture in association with bisphosphonate treatment. Frozen bone with remodelling at the crack. *Acta Orthop* 81:460-462
27. Lenart BA, Neviasser 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
28. Donnelly E, Meredith DS, Nguyen JT et al (2012) Reduced cortical bone compositional heterogeneity with bisphosphonate treatment in postmenopausal women with intertrochanteric and subtrochanteric fractures. *J Bone Miner Res* 27:672-678
29. Subramanian G, Fritton JC, Quek SY (2012) Osteonecrosis and atypical fractures - common origins? *Osteoporos Int* Mar 10 [Epub ahead of print]
30. 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
31. Kim SY, Schneeweiss S, Katz JN et al (2011) Oral bisphosphonates and risk of subtrochanteric or diaphyseal femur fractures in a population-based cohort. *J Bone Miner Res* 26:993-1001
32. Harris ST, Watts NB, Genant HK et al (1999) Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 282:1344-1352
33. 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
34. McClung MR, Geusens P, Miller PD et al (2001) Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 344:333-340
35. Cummings SR, San Martin J, McClung MR et al (2009). Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 361:756-765
36. 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
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. Mellström DD, Sörensen OH, Goemaere S et al (2004) Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 75:462-468
39. Black DM, Reid IR, Boonen S et al (2012) The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res* 27:243-254
40. Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C et al (2012). Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM extension. *J Bone Miner Res* 27:694-701
41. Dell R, Greene D, Ott SM et al (2010) A retrospective analysis of all atypical femur fractures seen in a large California HMO from the years 2007 to 2009. *J Bone Miner Res* 25[Suppl. 1]:61
42. 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
43. 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
44. Pazianas M, Abrahamsen B, Wang Y, Russell RG (2012) Incidence of fractures of the femur, including subtrochanteric, up to 8 years since initiation of oral bisphosphonate therapy: a register-based cohort study using the US MarketScan claims databases. *Osteoporos Int* Mar 20 [Epub ahead of print]
45. Fournier MR, Targownik LE, Leslie WD (2009) Proton pump inhibitors, osteoporosis, and osteoporosis-related fractures. *Maturitas* 64:9-13
46. Gold DT, Bonnick SL, Amonkar MM et al (2008) Descriptive analysis of concomitant prescription me-

- dication patterns from 1999 to 2004 among US women receiving daily or weekly oral bisphosphonate therapy. *Gend Med* 5:374-384
47. Lo JC, Huang SY, Lee GA et al (2012) Clinical correlates of atypical femoral fracture. *Bone* 51:181-184
 48. Napoli N, Jin J, Peters K et al (2012) Are women with thicker cortices in the femoral shaft at higher risk of subtrochanteric/diaphyseal fractures? The study of osteoporotic fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 97:2414-2422
 49. Feldstein AC, Black D, Perrin N et al (2012) Incidence and demography of femur fractures with and without atypical features. *J Bone Miner Res* 27:977-986
 50. Nieves JW, Cosman F (2010) Atypical subtrochanteric and femoral shaft fractures and possible association with bisphosphonates. *Curr Osteoporos Rep* 8:34-39
 51. 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
 52. Ahlman MA, Rissing MS, Gordon L (2012) Evolution of bisphosphonate-related atypical fracture retrospectively observed with DXA scanning. *J Bone Miner Res* 27:496-498
 53. Rizzoli R, Akesson K, Bouxsein 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
 54. US Food and Drug Administration Ongoing safety review of oral bisphosphonates and atypical subtrochanteric femur fractures. FDA Drug Safety Communication; 2010. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm204127.htm>. Accessed January 27,2011.
 55. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Bisphosphonates_31/WC500117118.pdf
 56. Pazianas M, Abrahamsen B (2011) Safety of bisphosphonates. *Bone* 49:103-110
 57. Recker RR, Lewiecki EM, Miller PD, Reiffel J (2009) Safety of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Am J Med* 122[2 Suppl.]:22-32
 58. Di Munno O, Delle Sedie A, Mazzantini M (2012) Eventi avversi dei bisfosfonati. *Aggiornamento in Tema di Bisfosfonati* 13:3-30
 59. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm203891.htm>
 60. Nancollas GH, Tang R, Phipps RJ et al (2006) Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone* 38:617-627
 61. Watts NB, Chines A, Olszynski WP et al (2008) Fracture risk remains reduced one year after discontinuation of risedronate. *Osteoporos Int* 19:365-372
 62. Eastell R, Hannon RA, Wenderoth D et al (2011) Effect of stopping risedronate after long-term treatment on bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab* 96:3367-3373
 63. Compston JE, Bilezikian JP (2012) Bisphosphonate therapy for osteoporosis: the long and short of it. *J Bone Miner Res* 27:240-242
 64. Boonen S, Ferrari S, Miller PD et al (2012) Postmenopausal osteoporosis treatment with antiresorptives: effects of discontinuation or long-term continuation on bone turnover and fracture risk-a perspective. *J Bone Miner Res* 27:963-974
 65. Siris ES, Harris ST, Rosen CJ et al (2006) Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc* 81:1013-1022
 66. Cramer JA, Gold DT, Silverman SL, Lewiecki EM (2007) A systematic review of persistence and compliance with bisphosphonates for osteoporosis. *Osteoporos Int* 18:1023-1031
 67. Seeman E (2009) To stop or not to stop, that is the question. *Osteoporos Int* 20:187-195
 68. 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
 69. 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
 70. Food and Drug Administration. Background document for meeting of Advisory Committee for Reproductive Health Drugs and Drug Safety and Risk Management Advisory Committee. September 9, 2011 (<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/DrugSafetyandRiskManagementAdvisoryCommittee/UCM270958.pdf>)
 71. Whitaker M, Guo J, Kehoe T, Benson G (2012) Bisphosphonates for osteoporosis--where do we go from here? *N Engl J Med* 366:2048-2051
 72. Black DM, Bauer DC, Schwartz AV et al (2012) Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis--for whom and for how long? *N Engl J Med* 366:2051-2053
 73. Kanis JA, on behalf of the World Health Organization Scientific Group (2008) Assessment of osteoporosis at the primary healthcare level. Technical Report, WHO Collaborating Centre for Metabolic Bone Disease, University of Sheffield, UK. Available at <http://www.shef.ac.uk/FRAX>
 74. <http://www.defra-osteoporosi.it/>
 75. Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Juurlink DN et al (2011) Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women. *JAMA* 305:783-789
 76. Schilcher J, Michaëlsson K, Aspenberg P (2011) Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med* 364:1728-1737



GRUPPO ITALIANO
PER LO STUDIO DEI BISFOSFONATI

www.gibis.org