



PREVENZIONE DELLE FRATTURE OSSEE

Che cosa c'è di nuovo

L'intensa attività di ricerca sulla prevenzione delle fratture osteoporotiche richiede una revisione continua delle evidenze disponibili. Dalla pubblicazione del precedente Pacchetto Informativo su osteoporosi e fratture ossee (n. 2/2007) sono emerse novità riguardanti sia la decisione di **chi** sottoporre a trattamento preventivo, sia la scelta di **quali interventi** proporre.

L'affidabilità delle usuali metodiche di indagine per identificare i candidati al trattamento è stata fortemente messa in dubbio dalle recenti conferme secondo cui il maggior numero di fratture si verifica nella realtà in soggetti con T-score superiore a -2,5.

Se l'obiettivo dell'intervento sanitario è la riduzione del rischio di frattura, il **valore predittivo della densitometria ossea** viene quindi sostanzialmente **ridimensionato**.

Accanto alle nuove conferme sull'efficacia della **vitamina D** associata al calcio nella riduzione del rischio di frattura, sono emersi dati contrastanti su potenziali rischi cardiovascolari dell'impiego del solo calcio orale nel post-menopausa.

Dopo le dimostrazioni di efficacia di alendronato, risedronato e ibandronato nella prevenzione delle fratture in soggetti ad alto rischio, sono ora disponibili nuovi dati di efficacia su altri **bisfosfonati**.

Anche in questi casi è della massima importanza valutare attentamente i risultati e le caratteristiche delle popolazioni in cui



sono stati conseguiti per non generalizzare (erroneamente) l'effetto protettivo a condizioni per le quali non è stato dimostrato. Un esempio di questo è rappresentato dai nuovi dati sul clodronato orale, che risulta efficace nella prevenzione delle fratture non femorali esclusivamente in una popolazione di donne oltre 75 anni con un profilo di rischio elevato.

Il **profilo di rischio** dei diversi farmaci, soprattutto quelli di nuova immissione sul mercato, è stato meglio definito grazie ai dati di farmacovigilanza. Sono così emersi eventi avversi rari ma gravi legati al loro utilizzo.

Il presente Pacchetto Informativo ha l'obiettivo di integrare, con i dati recenti (2007-2008) più significativi, le conclusioni del pacchetto precedente, che mantengono comunque sostanzialmente inalterata la loro validità.

Nelle pagine successive ...

Densitometria ossea e prevenzione del rischio di frattura	2-3
Efficacia di calcio e vitamina D	4-5
Bisfosfonati	
• Nuove evidenze e conferme	6-9
• Sicurezza dei bisfosfonati	
Stronzio Ranelato. Nessuna novità sull'efficacia, segnalati eventi avversi gravi	10
Prevenzione delle cadute. Quale ruolo per il medico di famiglia?	11
Considerazioni conclusive e dati di prescrizione	12
Bibliografia	Risguardo

Densitometria ossea e previsione del rischio di frattura

Dal passato ai risultati più recenti: luci e ombre

Le conclusioni del "Pacchetto" precedente

Le Linee Guida, basate su dati relativamente limitati, raccomandano la misurazione routinaria della densità minerale ossea (BMD) nelle donne di età >65 anni; nelle donne con età inferiore solo in presenza di altre condizioni di rischio.

Non è raccomandata la ripetizione di routine dell'esame prima di 18 mesi ne' in donne non in trattamento ne' in donne in trattamento allo scopo di verificare l'efficacia della terapia.

Aspetti non ancora definiti

Non risultava chiaro il valore predittivo del dato della BMD isolato dal contesto clinico.



Nelle strategie di medicina preventiva, l'obiettivo è la riduzione del rischio di un evento. L'ampia esperienza maturata anche nell'area della prevenzione cardiovascolare ha mostrato come il rischio sia massimo nei pazienti che hanno già subito un evento, mentre, pur impiegando strumenti di previsione multifattoriali, risulti più difficile la valutazione individuale del rischio in persone che non hanno subito eventi.

L'identificazione delle persone a rischio di frattura si è rivelata difficile e la densitometria è stata ritenuta metodica di elezione per individuare le persone da sottoporre ad un trattamento preventivo.



Osteoporosi: la definizione WHO

Nel 1994 un ristretto gruppo di lavoro associato con l'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO, World Health Organization) ha prodotto la definizione di osteoporosi ed osteopenia; tali definizioni (come si può vedere in dettaglio nell'inserito allegato al Pacchetto Informativo n.2/2007) fanno riferimento a limiti numerici ricavabili dalla BMD.

Per ammissione degli autori stessi, tali limiti erano arbitrari, identificati per **finalità epidemiologiche e non diagnostiche**.¹

Osteoporosi: da fattore di rischio a malattia?

In realtà i criteri dell'WHO sono stati utilizzati per la ricerca, ma anche estesi alla pratica clinica per la quale non erano stati concepiti in origine.

A seguito di nuove e più accurate analisi sul potere predittivo della densitometria (in parte già presentate nel Pacchetto Informativo n.2/2007), è in corso una radicale revisione delle strategie di prevenzione delle fratture.

Tre importanti documenti²⁻⁴ comparsi sul BMJ nel gennaio 2008 e su JAMA nel marzo 2008 (vedi immagini qui sotto) denunciano apertamente la trasformazione di un fattore di rischio, quale la demineralizzazione ossea, in malattia vera e propria e focalizzano l'attenzione sull'importanza di altri fattori, quali ad esempio la prevenzione delle cadute, che permetterebbe la riduzione delle fratture.

È auspicabile che le nuove conoscenze portino ad una revisione delle Linee Guida esistenti.

Drugs for pre-osteoporosis: prevention or disease mongering?

After looking at data used to support treatment of women with slightly lowered bone mineral density, **Pablo Alonso-Coello and colleagues** argue that proponents have done more good than harm.

Shifting the focus in fracture prevention from osteoporosis to falls

Preventing fractures in older people is important. But **Teppo Järvinen and colleagues** argue that we should be putting our efforts into stopping falls not treating low bone mineral density.

COMMENTARY JAMA, March 26, 2008—Vol 299, No. 12 (Reprinted)

Osteoporosis and Fractures Missing the Bridge?

Densitometria ossea: quale futuro?

Da un'analisi di alcuni studi recenti⁵⁻⁹ si può osservare come **il maggior numero di fratture si verifichi in realtà in soggetti con BMD non indicativa per osteoporosi** (vedi tabella 1).

In pratica: l'esecuzione di una **densitometria ossea non consente di identificare la maggior parte delle persone che subiranno una frattura** in un periodo medio-breve.

I cinque studi descritti in *tabella 1* mostrano che una elevata percentuale di pazienti che hanno subito una frattura da trauma lieve non sono osteoporotici.

Basandosi sulla BMD, l'impiego dei trattamenti rischia quindi di espandersi all'area della **osteopenia** e quindi a una ulteriore porzione delle donne oltre la menopausa.^{3,5}

Al di là dei risvolti economici e dei potenziali eventi avversi derivanti da un trattamento rivolto alla maggior parte della popolazione, va sottolineato che le uniche prove di efficacia dei trattamenti provengono da pazienti già fratturati o con BMD molto bassa.¹⁰⁻¹⁵

Tabella 1. Fratture da trauma lieve in soggetti con densitometria non indicativa per osteoporosi (T-score > -2,5 corrispondente alle aree verde o gialla del referto DEXA - vedi inserto allegato al Pacchetto Informativo n.2/2007). Risultati di diversi studi.

Studio	N. soggetti (età media al baseline in aa)	Durata (anni)	N. fratture osservate (sede)	Distretto esaminato dalla DEXA	% di soggetti con fratture senza osteoporosi
SOF ⁵	9.704 (72)	10	2901 (tutte)	tutti	85% *
NORA ⁶	149.524 (65)	1	2.259 (tutte)	Falangi, calcagno	82%
OFELY ⁷	671 (62)	10	158 (tutte)	femore, vertebre	56% **
DUBBO ⁸	2.117 (circa 70)	15	537 (tutte)	femore, vertebre	61%
WHI ⁹	10.750 (non disponibile)	6	80 (femore)	femore, vertebre	75%

* Rischio di frattura non attribuibile a osteoporosi (vedi figura 1 pag. 11).

** % di fratture non associate a osteoporosi.

Quando la densitometria può risultare utile

Negli studi clinici i trattamenti in prevenzione primaria delle fratture hanno fornito risultati favorevoli solo in donne di età avanzata, in popolazioni con BMD molto bassa e/o con più di un fattore di rischio.

Il solo dato del T-score è quindi scarsamente rilevante, così come nel caso della valutazione del rischio cardiovascolare lo è l'ipercolesterolemia lieve in un giovane non fumatore senza familiarità cardiovascolare.

In base ai dati epidemiologici e degli RCT sui farmaci, l'esecuzione di una densitometria dovrebbe essere subordinata alla presenza di fattori di rischio associati. La nota AIFA 79 identifica i seguenti fattori di rischio come indicazioni al trattamento, se associati a T-score < -3: fratture osteoporotiche in familiari di 1° grado, menopausa precoce, ipogonadismo non trattato, patologie gravi dell'assorbimento intestinale, connettiviti, basso peso, tabagismo, trattamenti con eparina o anticonvulsivanti ed ipertiroidismo protratto.

Quando la densitometria non aggiunge nulla alla valutazione clinica

La maggior parte delle evidenze a favore dell'efficacia dei trattamenti preventivi viene da pazienti che avevano già subito eventi: una **pregressa frattura** da trauma modesto rappresenta infatti una indicazione definita ad un trattamento preventivo anche in caso di una BMD normale.

Anche la previsione di un **trattamento corticosteroideo** protratto (>3 mesi) rappresenta un'indicazione definita al trattamento.

Salvo casi selezionati, per entrambe le condizioni indicate, la densitometria non aggiunge nulla alla valutazione clinica ne' per la decisione di iniziare un trattamento ne' per il monitoraggio del trattamento stesso.

In conclusione: che cosa c'è di nuovo

- La densitometria da sola è dotata di basso potere predittivo sul rischio di frattura.
- La misurazione della BMD dovrebbe essere eseguita esclusivamente in presenza di riconosciuti fattori di rischio per frattura, se il quadro clinico non rappresenta di per sé indicazione ad un trattamento preventivo.

Efficacia di calcio e vitamina D

Le conclusioni del "Pacchetto" precedente



Combinando i risultati di tutti gli RCT (sia con aggiunta di calcio che senza):

- la vitamina D (vit.D) si è dimostrata efficace nel ridurre il rischio di fratture femorali e non vertebrali, soprattutto in popolazioni anziane e istituzionalizzate;
- l'efficacia è stata dimostrata per dosi di 700-800 UI/die di vit.D.

Aspetti non ancora definiti

- Non risultava del tutto chiaro il ruolo dell'aggiunta del calcio alla vit.D nel determinarne i benefici; tale ruolo è peraltro difficilmente definibile perché fortemente legato all'apporto dietetico individuale.

Due nuove metanalisi: la vitamina D funziona meglio in associazione col calcio

Due nuove revisioni sistematiche con metanalisi (vedi tabella 2) hanno maggiormente approfondito il ruolo della vit.D assunta da sola o in associazione al calcio, nella prevenzione delle fratture in donne e uomini con più di 50 anni, focalizzandosi in particolare sul ruolo del calcio.

Queste metanalisi hanno considerato molti degli RCT analizzati nelle revisioni presentate nel precedente pacchetto (n.2/2007), ai quali si è aggiunto un RCT di ampia numerosità.

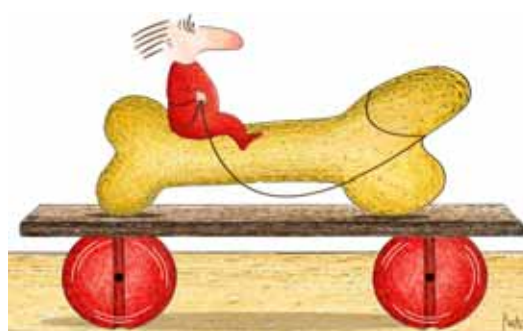


Tabella 2. Le nuove revisioni sistematiche pubblicate nel 2007 sull'impiego di calcio e vitamina D.

Revisione	Principali risultati	Conclusioni e rilevanza clinica
<p>Boonen et al. 2007¹⁷ (54.592 pazienti con o senza precedenti fratture)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Valuta 4 RCT contro placebo (9.083 pazienti) in cui la vit.D era somministrata da sola a dosaggi di 400-800 UI/die • Valuta 6 RCT contro placebo (45.509 pazienti) nei quali la vit.D era somministrata in associazione al calcio (in 5 dei 6 RCT il dosaggio della vit.D era di 700-800 UI/die) 	<ul style="list-style-type: none"> • Non emergono differenze statisticamente significative tra vit.D e placebo • L'associazione tra vit.D e calcio induce una riduzione relativa del rischio di fratture femorali del 18% e di fratture non vertebrali del 12% • Il valore di NNT è di 1 frattura femorale evitata ogni 276 persone trattate e di 1 frattura non vertebrale evitata ogni 72 trattati per un periodo da 2 a 7 anni
<p>Tang et al. 2007¹⁸ (52.625 pazienti con o senza precedenti fratture)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Valuta 17 RCT contro placebo nei quali il calcio era somministrato senza vit.D (9 RCT) o con vit.D (8 RCT) 	<p>Integrando le varie prove disponibili (presentate in questo e nel Pacchetto Informativo n.2/2007), si rafforza la conclusione che: l'associazione del calcio alla vit.D migliora i risultati nella prevenzione delle fratture</p> <p>In entrambe le revisioni i risultati sono più favorevoli per:</p> <ul style="list-style-type: none"> • i dosaggi di calcio ≥ 1200 mg e di vit.D ≥ 800 UI/die • gli studi in cui la compliance ai trattamenti è elevata ($>80\%$) • le popolazioni oltre 70 anni e/o istituzionalizzate

Quale ruolo per calcio e vitamina D

Calcio e rischio di eventi cardiovascolari: dati contrastanti

Nessun RCT ha finora avuto come obiettivo principale la valutazione della sicurezza cardiovascolare dei supplementi di calcio. Solo alcune analisi fatte a posteriori (post hoc), su dati di RCT disegnati per valutare l'efficacia del calcio nella prevenzione delle fratture, si sono occupate dei rischi cardiovascolari. Sono di seguito presentati i risultati di due tra le principali analisi post hoc sulla sicurezza cardiovascolare del calcio utilizzato nella prevenzione delle fratture.

RCT statunitense

L'analisi post hoc dello studio WHI, RCT di grandi dimensioni condotto negli Stati Uniti su 36.282 donne in post-menopausa con età media di 62 anni, non ha evidenziato un maggiore rischio cardiovascolare.¹⁹

Dopo 7 anni di trattamento, non ci sono state differenze statisticamente significative nella frequenza di infarti fatali e non fatali tra l'associazione di 1 g di calcio carbonato e 400 UI/die di vit.D rispetto al placebo (2,7% vs 2,6%).



Calcio e vitamina D: importanti per l'efficacia dei bisfosfonati

Uno studio osservazionale realizzato in Italia ha analizzato i dati relativi a 880 donne in post-menopausa con pregresse fratture vertebrali e non vertebrali trattate con bisfosfonati. Obiettivo: valutare per un periodo da 1 a 5 anni, i fattori associati all'insorgenza di nuove fratture in donne che assumono bisfosfonati con compliance di almeno il 50%.²¹

La frequenza annuale di nuove fratture si è dimezzata nelle donne che hanno assunto supplementi di calcio e vit.D con compliance > 50% della dose prescritta.

RCT neozelandese

L'analisi post hoc di un RCT²⁰ condotto in Nuova Zelanda su 1.471 donne in post-menopausa, con età media di 74 anni, ha evidenziato:

- un possibile aumento di alcuni esiti cardiovascolari (tra cui l'infarto) se si considerano solo gli esiti riportati dai pazienti;
- se invece si considerano anche gli eventi riportati nei database ospedalieri, i risultati non sono statisticamente significativi.

Altri dubbi sulle conclusioni fornite dagli autori dello studio sui possibili rischi derivano: dalla valutazione dei dati fatta a posteriori; dalle dimensioni relativamente limitate del campione esaminato; dallo sbilanciamento tra i gruppi confrontati rispetto ad alcuni fattori di rischio cardiovascolare.

Rischio cardiovascolare: cosa concludere?

- Le analisi post hoc possono essere utili per generare ipotesi di ricerca, ma non sono sufficienti per produrre risultati conclusivi. Nel caso specifico, sarebbero auspicabili RCT disegnati per valutare specificamente la sicurezza cardiovascolare.
- Le casistiche e la metodologia dei due studi presentati sono differenti: l'RCT statunitense è più ampio e la popolazione è più giovane, l'RCT neozelandese presenta importanti limiti metodologici.
- Le evidenze disponibili, quindi, non consentono di trarre considerazioni definitive su eventuali rischi cardiovascolari dei supplementi di calcio.

In conclusione: che cosa c'è di nuovo

- L'associazione del calcio ($\geq 1,2$ g/die) alla vit.D migliora i risultati nella prevenzione delle fratture: la vit.D da sola potrebbe non bastare.
- La supplementazione di calcio e vit.D è importante anche nelle donne in post-menopausa con pregresse fratture, in trattamento con bisfosfonati, per garantire l'efficacia di questi ultimi.
- Non esistono evidenze consolidate che la somministrazione di calcio incrementi gli eventi cardiovascolari.

Bisfosfonati

Nuove evidenze e conferme

Le conclusioni del "Pacchetto" precedente



- Esistono evidenze di buona qualità sull'efficacia di alendronato, ibandronato e risedronato nella prevenzione **secondaria** delle fratture **vertebrali**.
- Alendronato e risedronato si sono dimostrati efficaci anche nella prevenzione **secondaria** delle fratture **non vertebrali** e di femore.
- Il solo **alendronato** ha prove di efficacia in prevenzione **primaria** e solo per le fratture vertebrali.
- L'efficacia sulle fratture nei pazienti trattati con corticosteroidi è stata documentata per risedronato ed alendronato.

Aspetti non ancora definiti

- I dati per stabilire l'efficacia in prevenzione primaria di ibandronato e risedronato erano insufficienti.
- I dati di efficacia del clodronato intramuscolo sulla prevenzione delle fratture erano insufficienti.
- Non esistendo studi comparativi pubblicati non era possibile individuare differenze tra le varie molecole sulla prevenzione delle fratture.
- Le prove di efficacia nella riduzione del rischio di frattura con le somministrazioni settimanali o mensili erano insufficienti.



Fra i molti studi comparsi nel 2007-2008, pochi sono quelli adeguati per metodologia, numerosità e durata. Tra essi è opportuno citare i dati riguardanti gli effetti di una modalità di somministrazione intermittente di acido zoledronico e di una modalità continua orale del clodronato.

Sono state inoltre pubblicate due revisioni sistematiche sull'efficacia di alendronato e risedronato nella prevenzione delle fratture col risultato di precisare meglio i dati a disposizione sui vari tipi di frattura nelle diverse condizioni cliniche.

Clodronato orale: efficace sulle fratture cliniche ma non sul femore

Per la formulazione iniettabile del clodronato non esistono ad oggi dati di efficacia sulla riduzione del rischio di fratture.

Nel corso del 2007 sono stati pubblicati i risultati di un RCT¹² in cui questo farmaco viene somministrato per via orale e confrontato col placebo in una popolazione di donne selezionate esclusivamente in base all'età (≥ 75 anni). In questa popolazione, che comunque era a rischio elevato (all'arruolamento il 38% di donne aveva già presentato una frattura), la somministrazione orale giornaliera di 800 mg di clodronato ha ridotto significativamente il numero di fratture "cliniche" (tutte le sedi).

Il rischio di frattura di femore non è però diminuito (vedi tabella 3). Lo studio supporta quindi l'efficacia del farmaco ma con modalità di trattamento differenti da quelle attualmente in uso.

Tabella 3. Principali risultati della somministrazione di clodronato (800 mg/die per os) o placebo per 3 anni. L'assunzione di calcio e vit.D non era controllata.

Popolazione	Fratture cliniche %			Fratture di femore %		
	placebo	clodronato	NNT	placebo	clodronato	NNT
Popolazione complessiva 5.579 donne ≥ 75 anni (media 79,6) 38,4% già fratturate	12,1	9,5	38	2,0	2,1	NS
Donne non osteoporotiche T-score $\geq -2,5$ (80,5%)	7,0	5,5	66	non calcolato	non calcolato	
Donne osteoporotiche T-score $< -2,5$ (19,5%)	17,6	12,4	19	non calcolato	non calcolato	

Il clodronato risulta inefficace nella prevenzione delle fratture di femore in donne di età ≥ 75 anni trattate per 3 anni.

Bisfosfonati

Nuove evidenze e conferme

Acido zoledronico. Una somministrazione annuale ev

L'acido zoledronico (AZ) dispone di prove di efficacia in somministrazione circa mensile nella riduzione del rischio di fratture in pazienti neoplastici con metastasi ossee e nella malattia di Paget ossea.²² L'elevata potenza consente l'utilizzo di basse dosi che possono essere infuse ev in 15 minuti.²³ Questa caratteristica, aggiunta alla lunga durata dell'effetto terapeutico, ha portato a valutarne l'efficacia nella prevenzione delle fratture con una somministrazione annuale in donne in post-menopausa.²⁴

Gli studi HORIZON e HORIZON HF

Nel 2007 sono stati pubblicati i risultati di due RCT in cui la monosomministrazione annuale ev di 5 mg di AZ è stata valutata vs. placebo sul rischio di fratture sia vertebrali che cliniche in popolazioni a rischio elevato. Lo studio **HORIZON**¹³ ha arruolato donne in post-menopausa a **rischio di fratture molto elevato** (il 64% aveva già presentato una frattura e solo l'1% aveva un T-score > -1,5). Lo studio **HORIZON HF**¹⁷ ha arruolato in prevenzione secondaria donne e uomini, sottoposti ad **osteosintesi di femore** (entro 30 gg.), solo l'11% aveva un T-score > -1,5.

Principali risultati (vedi tabella 4)

La somministrazione ev di 5 mg di AZ/anno in monodose per 3 anni:

- ha ridotto il rischio di fratture **vertebrali morfometriche** nelle donne in post-menopausa che non assumevano estrogeni o altre terapie (strato 1);
- ha ridotto il rischio di **fratture cliniche** in generale e di fratture di femore nella popolazione complessiva di donne in post-menopausa;
- ha ridotto la **mortalità** totale, il rischio di fratture **vertebrali e cliniche** in generale nei pazienti sottoposti ad osteosintesi di femore;
- non ha ridotto significativamente il rischio di frattura di femore dopo osteosintesi.

Alcune osservazioni

Il rischio di fratture vertebrali tra le due popolazioni è piuttosto diverso: 10,9% nello studio HORIZON e solo 3,8% nello studio HORIZON HF: la spiegazione risiede nella presenza nel secondo studio di uomini (a minor rischio) e nel computo delle sole fratture cliniche.

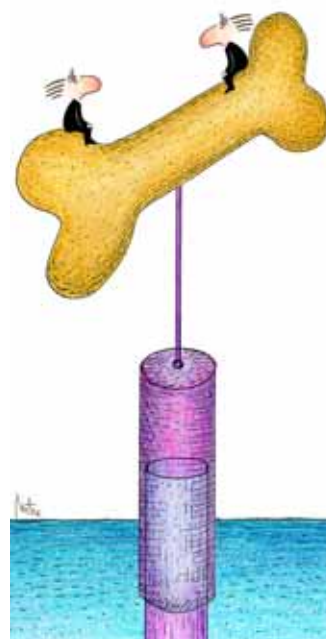


Tabella 4. Principali risultati degli studi HORIZON e HORIZON HF. Effetti della somministrazione di acido zoledronico (5 mg/anno in monodose ev). A tutti i soggetti venivano somministrati calcio e vitamina D in dosi variabili.

Popolazione	Fratture a 3 anni								
	Fratture vertebrali %			Fratture femorali %			Fratture cliniche % (qualsiasi frattura)		
	placebo	ac. zoledronico	NNT	placebo	ac. zoledronico	NNT	placebo	ac. zoledronico	NNT
HORIZON 7.736 donne, età media 73 anni, T-score medio - 3,4	10,9*	3,3*	13	2,5	1,4	91	12,8	8,4	23
HORIZON HF 2.127 pazienti dopo osteosintesi di femore, donne 77%, età media 75 anni, T-score medio - 2,7	3,8	1,7	48	3,5	2,0	NS	13,9	8,6	19

* Nello studio HORIZON il computo riguarda le fratture vertebrali **morfometriche** (cioè anche asintomatiche, rilevate radiologicamente) ed è riferito **solo** al sottogruppo di 5.675 donne che non assumevano altre terapie aggiuntive per osteoporosi (definito Strato 1).

E la sicurezza?

Oltre agli eventi avversi tipicamente legati all'assunzione di bisfosfonati in dosi elevate, nel solo studio HORIZON, è stato descritto un aumento significativo (50 casi vs. 20 nel gruppo di controllo) degli episodi di **fibrillazione atriale sintomatica**.

Il problema non è stato rilevato negli studi in pazienti oncologici e nei pazienti trattati dopo osteosintesi (vedi pagina 9).

Bisfosfonati

Conferme e nuove evidenze

Alendronato e risedronato: conferme dalle revisioni Cochrane

Attenzione a non confondere prevenzione primaria e secondaria

Due distinte revisioni Cochrane pubblicate nel 2008 hanno analizzato le evidenze disponibili sugli effetti protettivi di alendronato¹⁰ e risedronato¹¹ nei confronti delle fratture ossee.

I risultati confermano quanto già noto:

- entrambi i farmaci sono efficaci in prevenzione secondaria;
- l'efficacia in **prevenzione primaria** è stata dimostrata per il solo **alendronato** e solo nei confronti delle **fratture vertebrali**.

L'analisi degli eventi avversi mostra per alendronato e risedronato un'incidenza non diversa da quella del placebo, ma non dovrebbe essere trascurato il fatto che l'ambito sperimentale dei trial clinici controllati non è il "setting" ideale per lo studio degli eventi rari, meglio individuabili con una attenta azione di farmacovigilanza.



Tabella 5. Risultati di 2 revisioni Cochrane (2008) sull'efficacia di alendronato e risedronato nella prevenzione delle fratture. I dati sono espressi in NNT (numero di pazienti da trattare per evitare una frattura rapportati a 5 anni di trattamento) calcolati per il livello di rischio delle popolazioni più rappresentate negli studi.

		Fratture a 5 anni						
		Prevenzione Secondaria			Prevenzione Primaria			
	N.studi	N.pazienti	fratture vertebrali (NNT)	fratture non vertebrali (NNT)	fratture femorali (NNT)	fratture vertebrali (NNT)	fratture non vertebrali (NNT)	fratture femorali (NNT)
alendronato	11	12.068	31	22	48	31	NS	NS
risedronato	7	14.049	36	25	99	NS	NS	NS

Ibandronato: nessun nuovo dato sulle fratture

I dati di efficacia sulle fratture dell'ibandronato sono limitati allo studio BONE¹⁴ pubblicato nel 2004 e già presentati nel precedente Pacchetto Informativo (n.2/2007).

Studi successivi hanno documentato solo le preferenze dei pazienti, o gli effetti sulla densità minerale ossea di somministrazioni intermittenti confrontati alla somministrazione giornaliera (studio MOBILE) oppure hanno analizzato sottogruppi di pazienti già inclusi nello studio BONE (studi post hoc).²⁵⁻²⁸

Resta il fatto che gli unici **dati di efficacia** disponibili per l'ibandronato nella prevenzione delle fratture sono relativi a quelle vertebrali ed esclusivamente in **prevenzione secondaria**, cioè in donne che già avevano subito una frattura.

In conclusione: che cosa c'è di nuovo sui bisfosfonati

- Il **clodronato orale** in dose di 800 mg/die è in grado di diminuire il rischio di fratture non femorali in donne di ≥ 75 anni a rischio elevato. I dati non sono automaticamente trasferibili alla somministrazione intramuscolare.
- L'acido zoledronico in una somministrazione ev annuale riduce il rischio di fratture vertebrali, non vertebrali e femorali. **Il suo profilo di rischio è meno definito rispetto ai prodotti meglio studiati.**
- Alendronato e risedronato sono risultati efficaci solo in pazienti ad alto rischio.
- In prevenzione primaria le uniche prove di efficacia sono disponibili per l'alendronato nella prevenzione delle fratture vertebrali morfometriche.
- Dall'aprile 2007 è scaduto il brevetto per tutte le formulazioni a base di alendronato.

Sicurezza dei bisfosfonati

Eventi avversi rari ma potenzialmente gravi

La presenza di una pregressa frattura è l'indicazione consolidata al trattamento dell'osteoporosi con bisfosfonati (prevenzione secondaria); la prevenzione primaria in persone sane resta invece un'area dove il rapporto rischio-beneficio dei trattamenti non è chiaramente definito.

Come è noto, gli studi registrativi, condotti in popolazioni relativamente ristrette e selezionate, evidenziano quasi esclusivamente gli eventi avversi (EA) più frequenti, ma non necessariamente i più gravi; questi sono decisamente più rari e sono individuabili solo dopo l'immissione in commercio dei farmaci, con un loro uso più ampio.

A questa logica non sfuggono i farmaci per l'osteoporosi, i cui EA più gravi sono stati descritti solo dopo la commercializzazione, attraverso le reti di farmacovigilanza.

Una maggiore frequenza di EA correlati ai trattamenti per l'osteoporosi è stata segnalata in pazienti con età avanzata, nei politrattati e con l'utilizzo intermittente di alte dosi.²⁹

Tabella 6. Classificazione della frequenza degli eventi avversi utilizzata dall'EMA.

Categoria EA	Frequenza
Molto comune	≥10%
Comune	≥1% - 10%
Non comune	≥0,1% - 1%
Raro	≥0,01% - 0,1%
Molto raro	< 0,01%

EA evidenziati dagli studi

Gli **EA gastro-esofagei lievi** dei bisfosfonati sono molto comuni (20-25% dei trattati - vedi tabella 6), ma vengono minimizzati dall'assunzione corretta del farmaco (250 mL d'acqua ed ortostatismo per almeno 2 ore dopo l'assunzione).^{10,11,29}

Fino al 30% dei pazienti trattati per via ev o con elevate dosi orali intermittenti lamentano per 2-4 giorni **sintomi di malessere generale** (febbre, mialgie, cefalea, ecc.), che possono essere anche molto severi, ma tendono ad attenuarsi nelle somministrazioni successive.

Fibrillazione atriale grave: l'evento è stato descritto nello studio Horizon¹³ nell'1,3% delle donne trattate con acido zoledronico ev rispetto allo 0,5% delle donne trattate con placebo, con un NNH (dall'inglese, *Number Needed to Harm*) di 125, cioè un caso in più di fibrillazione atriale grave ogni 125 pazienti trattate con acido zoledronico per 3 anni.

Si tratta verosimilmente di un effetto di classe ed è in corso una nuova revisione dell'FDA sul profilo di sicurezza dei bisfosfonati per questo evento, anche se non confermato da altri RCT e da uno studio caso-controllo recentemente pubblicato.³⁰

EA rari e molto rari segnalati dalla farmacovigilanza

Perforazione esofagea³¹ ed esofagite grave³² sono stati descritti inizialmente (circa 1 caso per 9.000 trattati) ma la loro segnalazione si è ridotta con l'assunzione corretta dei farmaci.

Disturbi oculari: uveiti, scleriti e anche cecità, sono stati segnalati raramente; vanno tenuti in considerazione per interrompere immediatamente il trattamento in caso di insorgenza.³³

Osteo-artro-mialgie croniche: la segnalazione di casi correlati all'impiego di bisfosfonati ha indotto l'FDA a diffondere nel gennaio 2008 una nota che invita a sospendere i trattamenti associati a dolori osteo-artro-mialgici per i quali è richiesto l'uso protratto di analgesici.³⁴

Osteonecrosi della mandibola: EA molto raro, ma riportato sempre più frequentemente sia in pazienti neoplastici trattati con alte dosi di bisfosfonati ev,³⁵ che per trattamenti orali in caso di osteoporosi, con una prevalenza stimata di 7 casi ogni milione di trattati.³⁶

Bisfosfonati e cure odontoiatriche: che cosa è importante sapere

Nel 2006 l'Associazione dei Dentisti Americani ha prodotto una Linea Guida Pratica sulla gestione odontoiatrica dei pazienti che ricevono trattamenti con bisfosfonati:³⁶

- Non esistono test in grado di prevedere l'insorgere di osteonecrosi mandibolare (OM).
- Il rischio di OM si può ridurre ma non azzerare. Sono fattori di rischio aggiuntivi: trattamenti con estrogeni o cortisonici, età > 65 anni, uso prolungato di bisfosfonati.
- Una corretta igiene orale è utile nel ridurre il rischio di OM.
- In caso di malattie dentali multiple si deve curare un dente per volta, lasciando trascorrere almeno 2 mesi prima di una nuova procedura, mantenendo la disinfezione continua del cavo orale con clorexidina.
- In caso di infezioni odontoiatriche sono consigliate terapie di 14 gg con amoxicillina 500 mg x 3 ± metronidazolo 250 mg x 3, se allergici ai beta-lattamici, clindamicina 300 mg x 3 per 14 gg o azitromicina 250 mg/die per 10 gg.
- Interventi chirurgici maxillo-facciali sono da riservare a casi selezionati, previo consenso informato del paziente.



Stronzio ranelato

Nessuna novità sull'efficacia, segnalati eventi avversi gravi



Le conclusioni del "Pacchetto" precedente

- Lo stronzio ranelato si è dimostrato efficace nella prevenzione primaria e secondaria delle fratture vertebrali e non vertebrali soprattutto in donne di età avanzata (> 70 anni).
- Tra gli eventi avversi gravi è stato evidenziato un aumento di flebotrombosi (circa 15 casi su 10.000).

Aspetti non ancora definiti

Gli RCT di adeguata metodologia e numerosità disponibili erano solo due. Risultava dunque auspicabile rafforzare le loro conclusioni con l'ausilio di altri studi.



Sicurezza: RCT e farmacovigilanza

I dati dagli RCT

I due principali RCT disponibili evidenziano, nei pazienti che assumono stronzio ranelato, l'aumento statisticamente significativo rispetto al placebo di alcuni eventi avversi già segnalati nel precedente Pacchetto (n.2/2007) quali **diarrea** (6,5% vs 4,7%) e **tromboembolismo venoso** (2,2% vs 1,5%). Ciò significa che un caso in più di diarrea e un caso in più di tromboembolismo venoso si verificano rispettivamente ogni 56 e 143 persone trattate con il farmaco (in inglese, *Number Needed to Harm* o *NNH*). In particolare i casi di **embolia polmonare** passano dallo 0,4% allo 0,8%, ovvero un caso in più ogni 250 persone trattate. Viene inoltre segnalato un aumento di **cefalea** (3,9% vs 2,9%, $NNH = 100$).³⁷

Segnalazioni di eventi avversi gravi dalla farmacovigilanza

Attraverso il sistema della farmacovigilanza sono stati segnalati 16 casi (2 dei quali mortali) di un rash cutaneo con eosinofilia e reazioni sistemiche (noto con la sigla **DRESS**).

Si tratta di un evento molto raro ma grave e potenzialmente fatale. Si verifica dalle 3 alle 6 settimane dopo l'inizio del trattamento con rash accompagnato da febbre, linfadenopatie, leucocitosi ed interessamento di fegato, reni e polmoni.

L'Agenzia Europea per la Valutazione dei Medicinali (EMA) ha emanato un comunicato nel quale si raccomanda di aggiornare il foglietto informativo dei prodotti a base di stronzio ranelato, segnalando il rischio di reazioni di ipersensibilità, tra cui DRESS e Sindrome di Stevens Johnson. Si raccomanda inoltre di sospendere immediatamente l'assunzione del farmaco in caso di rash cutaneo.³⁸

Efficacia: nessuna novità

Non sono stati pubblicati nuovi RCT sull'efficacia dello stronzio ranelato (SR) nella prevenzione delle fratture. Le pubblicazioni più recenti sono essenzialmente frutto di rielaborazioni dei dati già raccolti nei due studi SOTI e TROPOS già descritti nel precedente Pacchetto Informativo (n.2/007).

Due recenti revisioni sistematiche^{39,40} confermano i dati sull'efficacia del farmaco di altre revisioni precedenti^{41,42} e presentati nel precedente Pacchetto Informativo (n.2/2007). Mediamente, dopo 3 anni, le donne trattate con SR hanno evidenziato un rischio assoluto di fratture vertebrali ridotto del 9% circa ed un rischio di fratture non vertebrali ridotto del 2% circa.

L'efficacia dello SR nella prevenzione delle fratture è stata sinora dimostrata solo in donne di età avanzata (la maggior parte delle donne studiate aveva più di 70 anni): non esistono invece dati sulla prevenzione delle fratture in popolazioni di donne più giovani o negli uomini.

In conclusione: che cosa c'è di nuovo

- I pazienti che assumono stronzio ranelato dovrebbero essere informati della possibilità di eventi avversi molto rari ma potenzialmente letali.
- In assenza di RCT di confronto tra le terapie disponibili, sarebbe preferibile orientarsi sui principi attivi maggiormente studiati ed utilizzati nel tempo (ad esempio l'alendronato) per i quali è disponibile una migliore conoscenza dei possibili eventi avversi e del rapporto benefici-rischi.

Prevenzione delle cadute

Quale ruolo per il medico di famiglia ?

La prevenzione delle fratture è spesso incentrata sulla prevenzione/trattamento dell'osteoporosi.

In realtà tra i determinanti delle fratture **la bassa BMD non è il più importante**. In figura 1 si illustrano i risultati dello Studio SOF, che fornisce dati rilevanti perché basati sull'osservazione nel lungo periodo di 9.704 donne caucasiche con età media di 72 anni, il 38% delle quali con precedenti fratture. È stato stimato che solo il 15% circa delle fratture cliniche da trauma lieve nei 10 anni di osservazione sono attribuibili all'osteoporosi (T-score < -2,5). Questa percentuale sale al 25% considerando anche le donne con T-score tra -1,5 e -2,5. Tali dati trovano conferma in altri studi (vedi tabella 1),⁵⁻⁹ che evidenziano come la maggioranza delle persone con fratture da trauma lieve non ha una BMD indicativa

di osteoporosi.

Quasi sempre le fratture sono determinate da cadute, ma raramente si pone sufficiente attenzione alla prevenzione di queste. Bisogna considerare che evitando le cadute si limiterebbe il numero delle fratture nell'intera popolazione anziana, a prescindere dal valore della BMD.

La Linea Guida italiana del 2007 sulla prevenzione delle cadute riporta che ogni 1000 anziani che cadono, 50-100 si fratturano il femore e da 4 a 7 muoiono per le conseguenze di queste fratture.⁴³

Sia la Linea Guida italiana (PNLG) che quella inglese (NICE) evidenziano il **ruolo fondamentale del medico di famiglia** nel promuovere interventi utili per prevenire le cadute negli anziani (vedi tabella 7).^{43,44}



Figura 1. Proporzione di fratture cliniche attribuibili a osteoporosi/osteopenia* in donne ≥ 65 anni.⁵



Fratture cliniche attribuibili a osteoporosi (T-score < -2,5)



Fratture cliniche attribuibili a BMD osteopenico (T-score compreso tra -1,5 e -2,5)*



Fratture cliniche non attribuibili a demineralizzazione (T-score > -1,5)

* Tale intervallo non include tutte le donne osteopeniche secondo la definizione WHO: T score per osteopenia compreso fra -1 e -2,5 (vedi Insero del n.2/2007).

Prevenire le cadute o assumere farmaci?







Per fratturarsi è quasi sempre necessario cadere. Solo una piccola parte delle fratture è prevenibile con terapie farmacologiche per l'osteoporosi.

In **prevenzione secondaria** (pregresse fratture), una terapia di 3-4 anni eviterebbe le nuove fratture a non più del 10-12% dei pazienti.

In **prevenzione primaria** gli studi sono stati condotti soprattutto in popolazioni ad alto rischio, con T-score < -2,5 ed il solo alendronato ha convincenti prove di efficacia. La riduzione di fratture dimostrata non supera il 3% dei trattati (per 3-4 anni).

È quindi ipotizzabile che in una popolazione come quella del SOF non più del 6% delle donne avrebbe evitato le fratture assumendo farmaci per un periodo adeguato. È ragionevole pensare che **molte fratture cliniche potrebbero essere evitate semplicemente prevenendo le cadute**.

Tabella 7. Fattori di rischio di caduta e importanti interventi preventivi da parte del medico di medicina generale.

Fattori di rischio	Interventi raccomandati dalla Linea Guida Italiana (PNLG) ⁴³
Poli-farmacoterapie 	Rivalutare la necessità e le dosi di farmaci che possono interferire con l'equilibrio quali benzodiazepine, antidepressivi, antipertensivi e altri farmaci cardiovascolari .
Problemi di vista 	Prescrivere periodicamente esami della vista , soprattutto se si sospettano alterazioni.
Alterazioni della mobilità, precedenti cadute	Intervistare periodicamente gli anziani per registrare eventuali cadute recenti e per conoscerne la frequenza, le caratteristiche e il contesto. Controllare la capacità del paziente di stare eretto, girarsi, sedere e camminare, inviandolo a uno specialista se necessario.
Paura di cadere 	Interrogare gli anziani per capire se abbiano paura di cadere . In tal caso, indagare la ragione di questa paura per individuarne le cause fisiche e/o psichiche.
Depressione, deficit cognitivi 	Predisporre una valutazione specialistica per i pazienti per i quali si sospettano tali problemi.
Rischi domestici 	Ribadire la necessità di: maniglie e corrimani ; buona illuminazione degli ambienti; eliminazione dei tappeti e dell'uso della cera per pavimenti; rimozione degli eventuali ostacoli che possono far inciampare.
Isolamento sociale 	Segnalare ai servizi sociali situazioni di isolamento e difficoltà economiche.

Considerazioni conclusive

La strategia della prevenzione delle fratture si è arricchita di nuovi elementi.

- **Densitometria ossea (BMD)**

La dimostrazione che la maggioranza delle fratture si verifica in soggetti con BMD non indicativa di osteoporosi ha indotto a concludere per un basso valore predittivo della densitometria ossea, da sola, nella identificazione dei soggetti a rischio.

Viene invece ribadita l'importanza di fattori clinico-anamnestici, quali una pregressa frattura osteoporotica, una terapia cortisonica cronica, una storia familiare di fratture, disturbi intestinali dell'assorbimento, diagnosi di connettivite.

- **Apporto di calcio e vit. D**

Due metanalisi riaffermano l'importanza di dosi adeguate sia di vit.D (800 UI/die), sia di calcio (>1,2g/die) nella prevenzione delle fratture.

Viene confermata la necessità della supplementazione calciovitaminica per garantire l'efficacia dei bisfosfonati.

- **Bisfosfonati**

L'acido zoledronico in somministrazione ev annuale si è dimostrato efficace nella prevenzione di fratture

vertebrali e non vertebrali in soggetti a rischio elevato; per definire il suo profilo di rischio sono necessari ulteriori studi ed un impiego più ampio

Il clodronato somministrato per os in donne di età ≥ 75 anni si è dimostrato efficace nella prevenzione delle sole fratture non femorali.

Tra i farmaci disponibili l'alendronato è il più studiato e l'unico con prove di efficacia in prevenzione primaria. La recente perdita del brevetto inoltre gli attribuisce un rapporto costo-efficacia molto favorevole.

- **Eventi Avversi**

L'individuazione, attraverso la farmacovigilanza, di rari ma gravi eventi avversi per stronzio ranelato (grave dermatite con tossicità sistemica) e per i bisfosfonati (disturbi oculari, necrosi mandibolare), suggerisce attenzione nell'uso clinico, in particolare per le molecole più recenti.

- **Cadute**

Poiché la maggior parte delle fratture si verifica in soggetti non osteoporotici la prevenzione delle cadute limiterebbe il numero di fratture in misura maggiore rispetto alla prevenzione farmacologica.

Dati di prescrizione

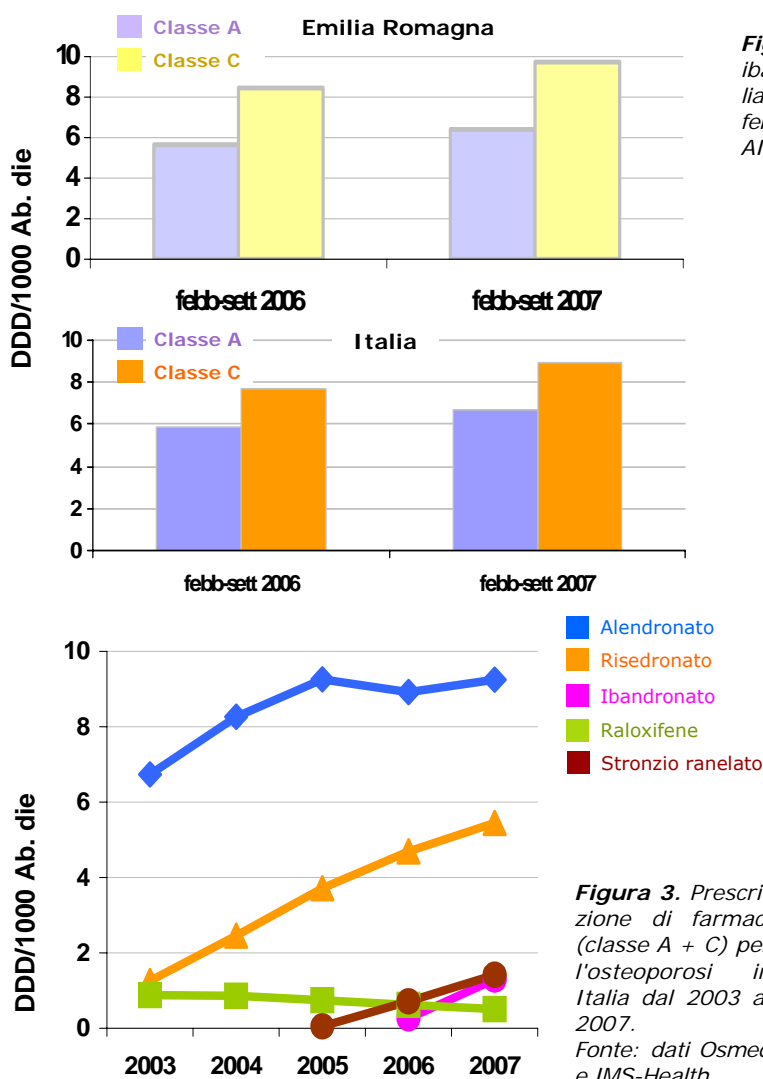


Figura 2. Prescrizione di bisfosfonati (alendronato, ibandronato e risedronato) per classe A e C in Emilia Romagna e in Italia nel periodo febb-sett 2006 e febb-sett 2007 (cioè pre e post revisione della nota AIFA 79). Fonte: dati Osmed e IMS-Health.

Questa pubblicazione va citata come:

Maestri E, Formoso G, Capelli O, Magnano L, Magrini N, Marata AM. Prevenzione delle fratture ossee. Che cosa c'è di nuovo. *Pacchetti Informativi sui Farmaci* 2008; 2:1-12

Pacchetti Informativi sui Farmaci n. 2 / 2008

Periodico di informazione medica dell'Azienda USL di Modena
CeVEAS - Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria - viale Muratori, 201 - 41100 Modena - Tel 059 435200 - Fax 059 435222

Direttore responsabile: Nicola Magrini
Vicedirettori: Anna Maria Marata, Giulio Formoso
Editing e grafica: Barbara Paltrinieri
Elaborazione dati: Anita Chiarolanza
Disegni: Mitra Divshali
Stampa: Premiato Stabilimento Tipografico dei Comuni - Santa Sofia (Fo)

Questa copia è stata chiusa in redazione il 26/03/2008. Tiratura 9.700 copie.
Inviato ai medici di medicina generale.
Disponibile on-line all'indirizzo www.ceveas.it

Registrazione al Tribunale di Modena n.1787 del 27/02/2006

ISSN 1972-3245



BIBLIOGRAFIA

1. WHO Study Group. Technical Report Series 843. Geneva: WHO, 1994
2. Alonso-Coello P. et al Drugs for pre.osteoporosis: prevention or disease-mongering. *BMJ* 2008; 336:126-9
3. Järvinen TLN et al. Shifting the focus in fracture prevention from osteoporosis to falls. *BMJ* 2008; 336:124-6
4. Cheung AM et al. Osteoporosis and Fractures Missing the Bridge? *JAMA*: 2008; 299:1468-70
5. Stone KL et al. BMD at Multiple Sites and Risk of Fracture of Multiple Types: Long-Term Results From the Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res* 2003; 18:1947-54
6. Siris ES et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med* 2004; 164:1108-12
7. Sornay-Rendu E et al. Identification of Osteopenic Women at High Risk of Fracture: The OFELY Study. *J Bone Miner Res* 2005; 20:1813-19
8. Nguyen G et al. Risk Factors for Fracture in Nonosteoporotic Men and Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:955-62
9. Robbins J et al. Factors Associated With 5-Year Risk of Hip Fracture in Postmenopausal Women. *JAMA* 2007; 298:2389-2398
10. Wells GA et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; Issue 1
11. Wells GA et al. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1
12. McCloskey EV et al. Clodronate Reduces the Incidence of Fractures in Community-Dwelling Elderly Women Unselected for Osteoporosis: Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Study. *J Bone Miner Res* 2007; 21:135-41.
13. Black DM et al. Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356:1809-22.
14. Chesnut C et al. Effects of Oral Ibandronate Administered Daily or Intermittently on Fracture Risk in Postmenopausal Osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19:1241-1249
15. Lyles KW et al. Zoledronic Acid and Clinical Fractures and Mortality after Hip Fracture. *N Engl J Med* 2007; 357:1799-809.
16. AFSSAPS Recommendation de Bonne Pratique. Traitement médicamenteux de l'ostéoporose cortisonique. *Rev Mal Respir* 2004; 21:185-189
17. Boonen S et al. Need for Additional Calcium to Reduce the Risk of Hip Fracture with Vitamin D Supplementation: Evidence from a Comparative Metaanalysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1415-1423
18. Tang BMP et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370:657-66
19. Bolland MJ. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *BMJ* 2008; 336
20. Hsia J et al. Calcium/Vitamin D Supplementation and Cardiovascular Events. *Circulation* 2007; 115:846-54
21. Adami S et al. Fracture Incidence and Characterization in Patients on Osteoporosis Treatment: The ICARO Study. *J Bone Miner Res* 2006; 21:1565-70
22. Reid IR et al. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. *N Engl J Med* 2005; 353:898-908
23. Green JR et al. Preclinical pharmacology of CGP 42'446, a new, potent, heterocyclic bisphosphonate compound. *J Bone Miner Res* 1994; 9:745-51
24. Reid IR et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2002; 346:653-61
25. Ettinger MP et al. Safety and tolerability of oral daily and intermittent ibandronate are not influenced by age. *J Rheumatol* 2005; 32:1968-74

BIBLIOGRAFIA

26. Felsenberg D et al. Oral ibandronate significantly reduces the risk of vertebral fractures of greater severity after 1, 2, and 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 2005; 37:651-54
27. Miller PD et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res* 2005; 20:1315-22
28. Chesnut CH et al. Ibandronate produces significant, similar anti-fracture efficacy in North American and European women: new clinical findings from BONE. *Curr Med Res Opin* 2005; 21:391-401
29. Strampel W et al. Safety considerations with bisphosphonates for the treatment of osteoporosis *Drug Saf.* 2007; 30: 755-63.
30. Toft Sørensen H et al. Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: population based case-control study. *BMJ* Mar 2008. Disponibile sul sito: <http://www.bmj.com>
31. Famularo G et al. Fatal esophageal perforation with alendronate. *Am J Gastroent* 2001; 96:3212-13
32. De Groen PC et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 1996; 335:1016-21
33. Canadian Adverse Reaction Newsletter. Volume 13 - Issue 4 - October 2003. Disponibile al sito: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v13n4_e.html (ultimo accesso 25 marzo 2008)
34. FDA ALERT [1/7/2008] Information on Bisphosphonates. Disponibile al sito: http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/bisphosphonates.htm (ultimo accesso 25 marzo 2008)
35. Boonyapakorn T et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: Prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. *Oral Oncol* 2008; Feb 15. Disponibile al sito: <http://www.sciencedirect.com>
36. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy Expert panel recommendations American Dental Association Council on Scientific Affairs. *JADA* 2006; 137:1144-50
37. EMEA. Protelos. European Public Assessment Report. Revision 3 - Published 20/02/08. Disponibile al sito: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/protelos/protelos.htm> (ultimo accesso 25 marzo 2008)
38. AIFA. Nota informativa importante su PROTELOS/OSSEOR (anelato di stronzio). 23/11/2007. Disponibile al sito: http://www.agenziafarmaco.it/REGISTRAZIONE_FARMACO/registrazione_farmaco004.html (ultimo accesso 25 marzo 2008)
39. Stevenson M et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of strontium ranelate for the prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. *Health Technol Assess* 2007; 11:1-134
40. Winzenberg T et al. Strontium ranelate: does it affect the management of postmenopausal osteoporosis? *Aust Fam Physician* 2007; 36:631-32
41. O'Donnell S et al. Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3
42. Tournis S et al Strontium ranelate: a novel treatment in postmenopausal osteoporosis. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1092:403-07
43. Bonfanti E et al. Prevenzione delle cadute da incidente domestico negli anziani. Linea Guida PNLG 13. 2007
44. NICE. The assessment and prevention of falls in older people. Clinical Practice Guideline 2004; 21

