

GESTIONE FARMACOLOGICA DOPO FRATTURA FEMORALE ATIPICA: RACCOMANDAZIONI ECTS

Rispetto alle classiche fratture da fragilità su base osteoporomalacica del III superiore del femore, le fratture atipiche di femore (*atypical femur fractures, AFF*) **sotto-trocanteriche/diafisarie**, comprese fra la linea passante per il margine inferiore del piccolo trocantere e la linea sovra-condiloidea del femore, sono molto più rare (0.4-0.6% di tutte le fratture di femore).

Le AFF rappresentano, insieme all'osteonecrosi mascellare/mandibolare, un possibile **effetto collaterale**, raro ma temibile, **della terapia cronica con amino-bisfosfonati: incidenza** stimata 1.8/100mila persone/anno nei pazienti in terapia da meno di 2 anni e 113/100mila persone/anno in quelli in terapia da più di 8 anni. Sebbene si ritenga che nella patogenesi di queste fratture possa essere coinvolto il ridotto *turn-over* osseo indotto dalla terapia anti-riassorbitiva, le AFF sono descritte anche in pazienti *naive* per bisfosfonati.

Nel 2014 la *Task Force* dell'*American Society of Bone and Mineral Research* (1) ha ridefinito i **criteri per la definizione delle AFF** (tabella): per la diagnosi sono necessari almeno 4 dei 5 criteri maggiori ma non è necessario nessuno dei criteri minori. In assenza dei suddetti criteri, le fratture sotto-trocanteriche/diafisarie sono da definirsi tipiche (ad esempio fratture da trauma ad alta energia, fratture peri-protesiche, fratture patologiche secondarie a tumori primitivi/secondari dell'osso o a malattie dello scheletro come morbo di Paget e displasia fibrosa).

Criteri per la definizione di AFF	
Maggiori	<ol style="list-style-type: none"> 1. La frattura è associata con trauma minimo o assente. 2. La linea di frattura origina dalla corticale laterale ed è sostanzialmente trasversale, sebbene possa diventare obliqua nella sua progressione mediale attraverso il femore. 3. Le fratture complete interessano entrambe le corticali e possono essere associate con uno <i>spike</i> mediale, le fratture incomplete interessano solo la corticale laterale. 4. La frattura non è comminuta o minimamente comminuta. 5. Al sito di frattura è presente un ispessimento localizzato (periostale o endostale) della corticale laterale.
Minori	<ol style="list-style-type: none"> 1. Incremento generalizzato dello spessore corticale della diafisi femorale. 2. Sintomi prodromici uni o bilaterali, come fastidio/dolore all'inguine o alla coscia. 3. Frattura completa o incompleta bilaterale. 4. Ritardo di consolidamento.

È di recente pubblicazione (2) una revisione sistematica dell'*European Calcified Tissue Society* (ECTS) sul **rischio di AFF nei pazienti trattati con denosumab, raloxifene e teriparatide**, che fornisce anche raccomandazioni cliniche sulla gestione farmacologica dopo AFF, da intendersi come "*expert opinion*" vista l'assenza di RCT.

Evidenze su denosumab e raloxifene

Il **rischio assoluto di AFF** in corso di terapia con denosumab o raloxifene è in generale **molto basso** e interessa soprattutto i pazienti con pregresso trattamento con amino-bisfosfonati o con una pregressa AFF.

Non ci sono dati sufficienti per stabilire un effetto di denosumab e raloxifene **sulla guarigione ossea**.

Evidenze su teriparatide

Può verificarsi una AFF durante o dopo terapia con teriparatide, sia come prima presentazione sia come seconda frattura al femore controlaterale, ma **solo in pazienti con precedente trattamento con amino-bisfosfonati**.

Gli studi osservazionali hanno dimostrato che, entro 6 mesi dall'inizio della terapia con teriparatide, vanno incontro a guarigione:

- il 90% delle AFF incomplete sottoposte a chirurgia;
- il 43% delle AFF incomplete non sottoposte a chirurgia;
- il 76% delle AFF complete (chirurgiche).



Inoltre, la guarigione nelle AFF complete (chirurgiche) non trattate con teriparatide si verifica solo nel 51% dei casi. Quindi, sebbene non ci siano i presupposti per una raccomandazione “evidence-based” sull’uso di teriparatide per accelerare la guarigione delle AFF, i dati suggeriscono un **potenziale di teriparatide per il consolidamento delle AFF** (complete e incomplete) **sottoposte a chirurgia**, ma non per le AFF incomplete non sottoposte a chirurgia.

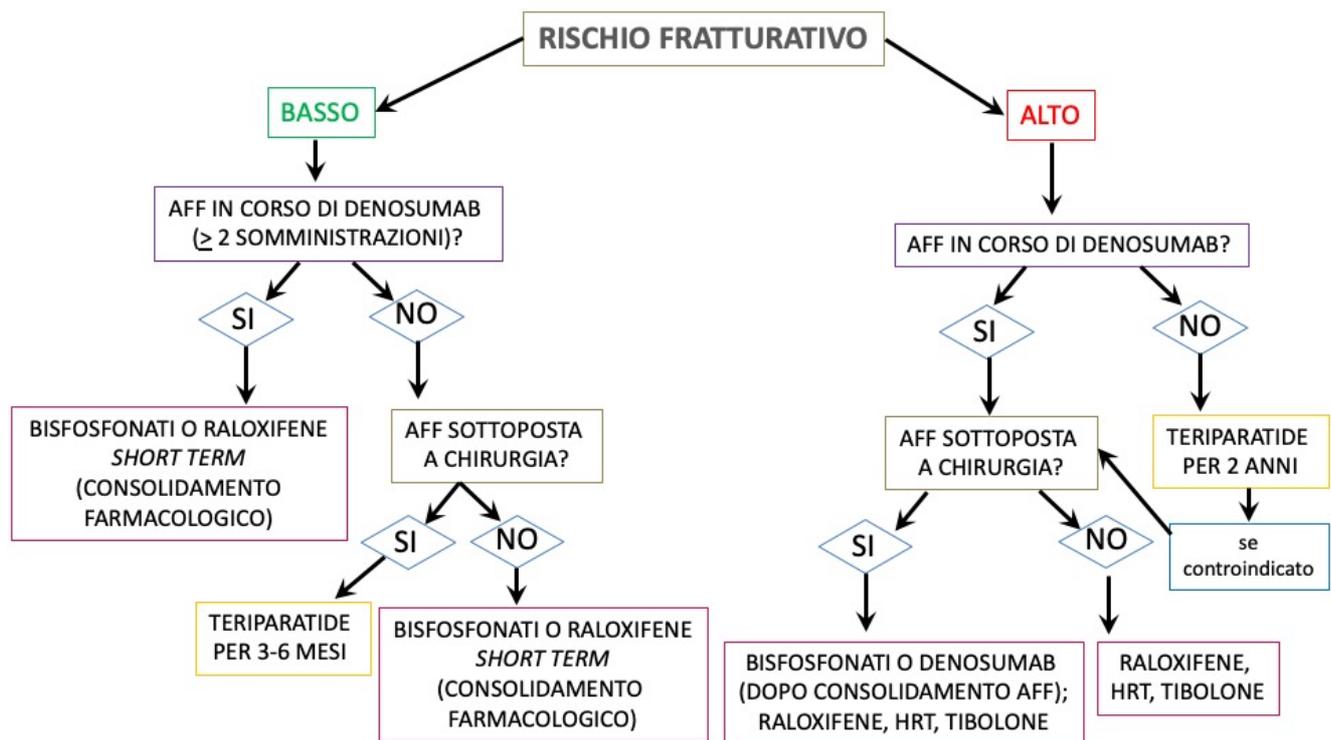
Evidenze su abaloparatide e romosozumab

Non ci sono casi documentati di AFF in corso di terapia con l’anabolizzante abaloparatide, mentre sono descritti 3 casi in corso di studi clinici con romosozumab (che ha azione mista anabolica e anti-riassorbitiva).

Raccomandazioni cliniche (“expert opinion”)

Di fronte alla comparsa di una AFF, gli autori suggeriscono:

- **sospendere l’eventuale terapia in corso con amino-bisfosfonato o denosumab** (la prosecuzione può determinare peggioramento della frattura e/o la comparsa di una frattura controlaterale);
- **rivalutare il rischio per fratture da fragilità**, scegliendo l’opzione più indicata secondo il rischio (figura); (NdA: in Italia sono da considerarsi ad alto rischio i pazienti che rientrano in nota 79 e quelli che non sono in nota 79 ma hanno DEFRA > 10-20%);
- nei successivi 2 anni **monitorare** con radiogrammi femorali bilaterali **il processo di guarigione ossea della frattura** e la possibile comparsa di una seconda AFF controlaterale (anche in corso di terapia con teriparatide);
- se è in corso terapia con **denosumab**, non potendo eseguire terapia sequenziale con teriparatide per la nota perdita di massa ossea (3), viene suggerito di proseguire con una **terapia anti-riassorbitiva più blanda**.



Omessi i riferimenti a romosozumab e abaloparatide (non in uso in Italia) e a calcitonina (obsoleta)

Dopo i 2 anni di terapia con teriparatide, valutare le seguenti opzioni terapeutiche:

- bisfosfonato o denosumab in caso di chiodo intra-midollare bilaterale;
- raloxifene;
- terapia ormonale sostitutiva (HRT) o tibolone;
- in caso di basso *turn-over*, si può considerare di non eseguire la terapia sequenziale, con attento monitoraggio dei marcatori di *turn-over* osseo e della BMD.

Considerazioni finali

L'argomento è di importante rilevanza clinica, in quanto, in caso di comparsa di AFF in corso di terapia anti-riassorbitiva, si pone l'annosa questione se sospendere definitivamente la terapia, allo scopo di favorire il consolidamento della frattura e al tempo stesso ridurre la possibile comparsa di un'ulteriore AFF, oppure proseguire la terapia nei pazienti osteoporotici che permangono ad alto rischio di fratture da fragilità. La decisione deve necessariamente tenere conto della rivalutazione del rischio di frattura da fragilità (vertebrale e femorale) del paziente al momento dell'evento fratturativo:

- in caso di **alto rischio fratturativo**, è utile da un lato accelerare il consolidamento dell'AFF e dall'altro proseguire la terapia anti-fratturativa;
- in caso di **basso rischio fratturativo**, lo scopo è accelerare il consolidamento dell'AFF, potendo sospendere nel breve termine la terapia anti-osteoporosi.

Bibliografia

1. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* [2014, 29: 1-23](#).
2. Van de Laarschot DM, McKenna MJ, Abrahamsen B, et al. Medical management of patients after atypical femur fractures: a systematic review and recommendations from the European Calcified Tissue Society. *J Clin Endocrinol Metab* [2020, 105: 1682-99](#).
3. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. *Lancet* [2015, 386: 1147-55](#).