

RACCOMANDAZIONI

Prevenzione primaria

- La prevenzione primaria si riferisce all'identificazione opportunistica dei casi, durante visite mediche effettuate per qualsiasi motivo a donne in post menopausa che sono a rischio di fratture per fragilità osteoporotica e che possono beneficiare del trattamento farmacologico. Tutto ciò non implica programmi specifici di screening.

- La linea d'indirizzo non considera la prevenzione primaria delle fratture osteoporotiche in donne con densità ossea (BMD) normale o con osteopenia (T-score tra -1 e -2.5) o in donne che assumono da lungo tempo corticosteroidi.

- Si assume che le donne che ricevono un trattamento, abbiano già avuto un'adeguata integrazione di calcio e di vitamina D. In caso contrario o dubbio, prima di iniziare qualsiasi trattamento farmacologico, dovrebbero essere valutati i risultati ottenuti con l'integrazione di calcio e vitamina D.

- L'alendronato è raccomandato come opzione primaria per la prevenzione primaria delle fratture osteoporotiche nei seguenti sottogruppi:

1. Donne tra i 65 e 69 anni e donne di 70 anni o più che hanno un fattore di rischio clinico indipendente per fratture* e a cui è stata diagnosticata una osteoporosi (T-score di -2.5 o minore).
2. Donne in postmenopausa di età inferiore ai 65 anni che hanno un fattore di rischio clinico indipendente per fratture* ed almeno un indicatore di basso BMD**

Quando si è deciso di intraprendere un trattamento con alendronato bisogna scegliere la preparazione più economica.

- Il risedronato e l'etidronato sono raccomandati in alternativa nei seguenti sottogruppi:

1. Donne che sono incapaci di seguire le istruzioni particolari legate alla assunzione di alendronato o che sono ad esso intolleranti o che presentano controindicazioni specifiche ad esso (disturbi del tratto gastrointestinale superiore così gravi da prevedere la sospensione del trattamento e che si manifestano anche se le istruzioni per l'assunzione dell'alendronato vengono seguite correttamente) e
2. Che hanno anche una combinazione di T-score, età e fattori di rischio clinico per fratture, così come indicato nella seguente tabella

T-score (DS) (pari a o inferiore) per cui è raccomandato l'uso del risedronato o dell'etidronato nei casi in cui non è possibile somministrare l'alendronato.

Numero di fattori di rischi clinici indipendenti per fratture			
Età (anni)	0	1	2
65-69	-	-3.5	-3.0
70-74	-3.5	-3.0	-2.5
75 o più	-3.0	-3.0	-2.5

La scelta tra risedronato e l'etidronato deve basarsi sulla valutazione del bilancio tra efficacia dei farmaci, tollerabilità e eventi avversi nei singoli pazienti.

* Per fattore di rischio clinico indipendente, in queste linee di indirizzo si intende: storia familiare di frattura del femore, assunzione di 4 o più unità di alcol al giorno, artrite reumatoide.

**Indicatori di basso BMD: basso indice di massa corporea (BMI), cioè minore di 22/kg/m², condizioni mediche quali spondilite anchilosante, morbo di Crohn, condizioni che costringono ad immobilità prolungata e menopausa prematura non trattata.

Prevenzione Secondaria

- Le presenti linee di indirizzo non considerano la prevenzione secondaria delle fratture osteoporotiche in donne con densità ossea (BMD) normale o con osteopenia (T-score tra -1 e -2.5) o in donne che assumono da lungo tempo corticosteroidi.

- L'alendronato è raccomandato come opzione primaria per la prevenzione secondaria delle fratture osteoporotiche nelle donne in postmenopausa che hanno una diagnosi confermata di osteoporosi (T-score di -2.5 o più basso); in donne di 75 anni o più, a seconda del giudizio del clinico, la scansione DEXA può non essere richiesta.

Quando si è deciso di intraprendere un trattamento con alendronato bisogna scegliere la preparazione più economica.

- Il risedronato e l'etidronato sono raccomandati in alternativa nei seguenti sottogruppi:

1. Donne che sono incapaci di seguire le istruzioni particolari legate alla assunzione di alendronato o che sono ad esso intolleranti o che presentano controindicazioni specifiche ad esso (disturbi del tratto gastrointestinale superiore così gravi da prevedere la sospensione del trattamento e che si manifestano anche se le istruzioni per l'assunzione dell'alendronato vengono seguite correttamente) e

2. Che hanno anche una combinazione di T-score, età e fattori di rischio clinico per fratture, così come indicato nella seguente tabella

T-score (DS) (pari a o inferiore) per cui è raccomandato l'uso del risedronato o dell'etidronato nei casi in cui non è possibile somministrare l'alendronato.

Numero di fattori di rischi clinici indipendenti per fratture			
Età (anni)	0	1	2
50-54	-	-3.0	-2.5
55-59	-3.0	-3.0	-2.5
60-64	-3.0	-3.0	-2.5
65-69	-3.0	-2.5	-2.5
70 o più	-2.5	-2.5	-2.5

La scelta tra risedronato e l'etidronato deve basarsi sulla valutazione del bilancio tra efficacia dei farmaci, tollerabilità e eventi avversi nei singoli pazienti.

* Per fattore di rischio clinico indipendente, in questa linea guida si intende: storia familiare di frattura del femore, assunzione di 4 o più unità di alcol al giorno, artrite reumatoide

**Indicatori di basso BMD: basso indice di massa corporea (BMI), cioè minore di 22/kg/m², condizioni mediche quali spondilite anchilosante, morbo di Crohn, condizioni che costringono ad immobilità prolungata e menopausa prematura non trattata.

-

NOTE CONCLUSIVE

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 più frequenti, ma non necessariamente i più gravi che sono individuabili solo dopo un uso più ampio dei farmaci.

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

Nella tabella seguente, vengono riportati i BP approvati in Italia nella terapia e nella prevenzione dell'osteoporosi e le prescrizioni relative

BP os	schema posologico	indicazioni scheda tecnica	rimborsabilità terapia	rimborsabilità prevenzione
Alendronato	10 mg/die	OP, OM, OC	nota 79	No **
	70 mg/settimana	OP	nota 79	No
Risedronato	5 mg/die	OP, OC (solo donne)	nota 79	No **
	35 mg/settimana	OP, OM	nota 79	No
	75 mg/2 cp mese	OP	nota 79	No
Ibandronato	150 mg/mese	OP	nota 79	No
Clodronato BP ev o im	400 mg x 2/die	OP	No	No
Ibandronato	3 mg/3 mesi e.v.	OP	fascia H	fascia H
zoledronato (Aclasta)	5 mg/un anno e.v.	OP, OM	fascia H	fascia H
Clodronato	100 mg o 300 mg i.m. o e.v.	OP	No	No

OP: Osteoporosi Postmenopausale, **OM:** Osteoporosi Maschile, **OC:** Osteoporosi da Corticosteroidi

**** Vedere bene testo nota 79** (profilassi prevista solamente per soggetti di età superiore a 50 anni in cui sia previsto un trattamento > 3 mesi con dosi > 5 mg/die di prednisone o dosi equivalenti di altri corticosteroidi) **e relative schede tecniche dei farmaci indicati.**

Si riporta, nelle pagine seguenti, il testo integrale della Nota 79 tratto dal sito dell'AIFA

Nota 79

La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni di rischio:

- **soggetti di età superiore a 50 anni in cui sia previsto un trattamento > 3 mesi con dosi > 5 mg/die di prednisone o dosi equivalenti di altri corticosteroidi**
 - ac. alendronico, ac. risedronico, ac. alendronico + vitamina D3
- **soggetti con pregresse fratture osteoporotiche vertebrali o di femore**
- **soggetti di età superiore a 50 anni con valori di T-score della BMD femorale o ultrasonografica del calcagno ≤ 4 ($0 \leq 5$ per ultrasuoni falangi)**
- **soggetti di età superiore a 50 anni con valori di T-score della BMD femorale o ultrasonografica del calcagno ≤ 3 ($0 \leq 4$ per ultrasuoni falangi) e con almeno uno dei seguenti fattori di rischio aggiuntivi**
 - *storia familiare di fratture vertebrali e/o di femore*
 - *artrite reumatoide e altre connettiviti*
 - *pregressa frattura osteoporotica al polso*
 - *menopausa prima dei 45 anni di età*
 - *terapia cortisonica cronica*
 - ac. alendronico, ac. alendronico + vitamina D3, ac. risedronico, ac. ibandronico, raloxifene, ranelato di stronzio
- **soggetti che incorrono in una nuova frattura vertebrale moderata-severa o in una frattura di femore in corso di trattamento con uno degli altri farmaci della Nota 79 (alendronato, alendronato+vit. D3, risedronato, raloxifene, ibandronato, ranelato di stronzio) da almeno un anno per una pregressa frattura vertebrale moderata-severa o una frattura di femore. Soggetti, anche se in precedenza mai trattati con gli altri farmaci della Nota 79 (alendronato, alendronato+vit. D3, risedronato, raloxifene, ibandronato, ranelato di stronzio), che si presentano cumulativamente con 3 o più pregresse fratture vertebrali severe o di femore o con 2 fratture vertebrali severe ed una frattura femorale prossimale**

La nota si applica su diagnosi e piano terapeutico, della durata di 6 mesi prolungabile di ulteriori periodi di 6 mesi per non più di altre due volte (per un totale complessivo di 18 mesi), di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano

- teriparatide, ormone paratiroideo
- **soggetti di età superiore a 50 anni in trattamento da più di 12 mesi con dosi > 5 mg/die di prednisone o dosi equivalenti di altri corticosteroidi e che si presentano con una frattura vertebrale severa o due fratture vertebrali moderate**

La nota si applica su diagnosi e piano terapeutico, della durata di 6 mesi prolungabile di ulteriori periodi di 6 mesi per non più di altre due volte (per un totale complessivo di 18 mesi), di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuate dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano

- teriparatide.

Prima di avviare la terapia con i farmaci sopraindicati, in tutte le indicazioni è raccomandato un adeguato apporto di calcio e vitamina D, ricorrendo, ove dieta ed esposizione solari siano inadeguati, a supplementi con sali di calcio e vitamina D3 (e non ai suoi metaboliti idrossilati). La prevenzione delle fratture osteoporotiche deve anche prevedere un adeguato esercizio fisico, la

sospensione del fumo e la eliminazione di condizioni ambientali ed individuali favorevoli i traumi. Non deve essere dimenticato, infine, che tutti principi attivi non sono privi di effetti collaterali per cui va attentamente valutato il rapporto vantaggi e rischi terapeutici. Inoltre la loro associazione è potenzialmente pericolosa e va pertanto evitata. Per l'applicazione della Nota 79, la valutazione della massa ossea con tecnica DXA o ad ultrasuoni deve essere fatta presso strutture pubbliche o convenzionate con il SSN.

La prescrizione va fatta nel rispetto delle indicazioni e delle avvertenze della scheda tecnica dei singoli farmaci.

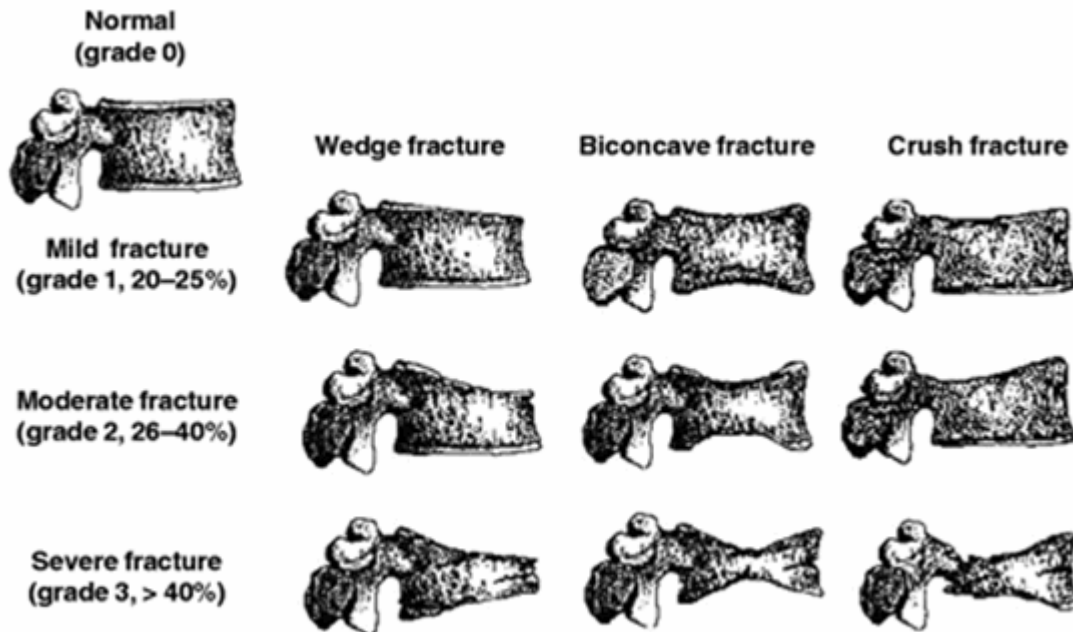
Background

Il trattamento dell'osteoporosi deve essere finalizzato alla riduzione del rischio di frattura. I provvedimenti non farmacologici (adeguato apporto di calcio e vitamina D, attività fisica) o la eliminazione di fattori di rischio modificabili (fumo, rischi ambientali di cadute) non hanno *controindicazioni* e possono quindi essere raccomandati a chiunque. L'utilizzo di farmaci è sempre associato a potenziali rischi per cui il loro utilizzo deve essere riservato ai pazienti a rischio più elevato di frattura, che sono poi gli unici per i quali esiste un'adeguata documentazione di efficacia. L'utilizzo di farmaci è anche condizionato dal rapporto tra vantaggi e svantaggi la cui stima individuale è spesso complessa e deve tener conto di aspetti di farmaco-economia. Ciò appare particolarmente rilevante per l'utilizzo di teriparatide, da riservare ai pazienti più gravi e quindi a maggior rischio di nuove fratture.

La Nota 79 prevede il trattamento farmacologico dell'osteoporosi a carico del Servizio Sanitario Nazionale per pazienti con rischio di frattura sufficientemente elevato da giustificare gli inevitabili rischi connessi a trattamenti di lungo termine. I pazienti con pregresse fratture osteoporotiche sono quelli più a rischio di ulteriori fratture (> 20% a 10 anni). Va anche sottolineato che l'efficacia anti-fratturativa di tutti i prodotti in nota è stata prevalentemente dimostrata in pazienti con una storia pregressa di frattura vertebrale (studi FIT, VERT, BONE e SOTI). Una condizione di rischio analoga è stata anche documentata per i pazienti ultra-cinquantenni in trattamento cortisonico cronico. La documentazione di efficacia nell'osteoporosi cortisonica per alcuni farmaci giustifica l'estensione della Nota 79 a donne e uomini in trattamento con dosi medio-elevate di corticosteroidi.

In altre condizioni (ad esempio bassa massa ossea) la definizione di una soglia di intervento è complicata dall'interagire di più fattori di rischio oltre che dalla minore documentazione di efficacia dei farmaci disponibili. Dall'analisi di studi epidemiologici di grandi dimensioni, condotti in Nord Europa e negli USA, è stato possibile sviluppare algoritmi per una stima del rischio di frattura a 10 anni, basata sulla valutazione densitometrica (DXA) del femore o ultrasonografica delle falangi in combinazione con altri fattori di rischio (<http://www.shef.ac.uk/FRAX> oppure algoritmo SIOMMMS: <http://SIOMMMS.it>: linee guida). Una ragionevole semplificazione dei suddetti algoritmi consente di identificare due soglie densitometriche ossee a femore o falangi, al di sotto delle quali il rischio di frattura clinica vertebrale a 10 anni sia > 10%: $\leq 4,0$ o $-3,0$ di T score, in relazione alla presenza o meno di ulteriori importanti fattori di rischio.

La teriparatide e l'ormone paratiroideo per il loro profilo di sicurezza vanno riservati a pazienti con una osteoporosi severa e ad altissimo rischio di nuove fratture da fragilità. Questo livello di rischio è identificato dalla presenza di multiple fratture vertebrali severe o dalla comparsa di nuove fratture dopo un congruo periodo di terapia con altri farmaci. La nota prevede che un paziente può essere in Nota 79 per teriparatide o paratormone se ha multiple pregresse fratture vertebrali moderate-severe o di femore o, limitatamente a teriparatide, se sono presenti fratture pregresse moderate-severe ed il paziente è in terapia steroidea cronica. La definizione di severità di frattura è quella descritta da Genant sulla base della schematizzazione riportata in figura 1.



Evidenze disponibili

Per tutti i farmaci della Nota 79 è stata documentata l'efficacia sul rischio di fratture vertebrali post-menopausali con percentuali di riduzione del rischio comprese tra 30 e 60% e con un numero di donne da trattare per 3 anni per evitare una frattura vertebrale (number needed to treat, NNT), compreso fra 10 e 20, tra i soggetti a più elevato rischio. In soggetti a minor rischio il NNT a 3 anni è superiore a 200. L'effetto sulle fratture di femore è ben documentato solo per alcuni farmaci. Va ricordato che nei soggetti anziani, per la prevenzione delle fratture di femore sono disponibili più solide documentazioni di efficacia con la correzione dell'apporto di vitamina D. È stato documentato che la carenza di vitamina D vanifica del tutto l'effetto dei farmaci per il trattamento dell'osteoporosi.

L'alendronato è disponibile in Nota 79 anche in associazione con vitamina D. L'unico studio comparativo condotto con quest'associazione, in soggetti non vitamina D- carenti, non dimostra alcun vantaggio rispetto alla formulazione standard.

Nel maschio l'efficacia terapeutica è stata valutata in trial controllati e randomizzati per alendronato e risedronato ai quali pertanto si riferisce la nota. Il numero dei pazienti del trial era modesto e non era calcolato per valutare gli effetti del trattamento sulle fratture osteoporotiche. L'efficacia per la prevenzione delle fratture è quindi in parte surrogata dai dati sulla massa ossea.

In soggetti in trattamento cortisonico effetti favorevoli dei bifosfonati sulla densità minerale ossea sono stati rilevati in più trial randomizzati. L'efficacia per la prevenzione delle fratture vertebrali (ma non delle fratture non vertebrali) è stata dimostrata in trial randomizzati per risedronato ed alendronato. In questi e in altri studi, l'esposizione ai corticosteroidi in grado di aumentare in maniera clinicamente rilevante il rischio di fratture osteoporotiche, è generalmente stimata in 7,5 mg/die o più di prednisone o equivalenti. È importante l'osservazione che gli effetti favorevoli dei bifosfonati sulle fratture e sulla densità minerale ossea sono più evidenti in uomini ultra-cinquantenni e in donne in post-menopausa. In un recente studio la terapia con teriparatide si è dimostrata superiore ad alendronato nel ridurre il rischio di frattura in soggetti in terapia cronica con cortisonici.

Il trattamento con teriparatide riduce il rischio di frattura vertebrale a valori inferiori al 10% in 10 anni anche in soggetti ad alto rischio. Il suo utilizzo è limitato a questi ultimi pazienti per il suo ancora incerto profilo di sicurezza (vedi sotto).

Tra le forme severe di osteoporosi va inclusa anche la osteogenesi imperfetta. Le forme severe di osteoporosi idiopatica ad esordio giovanile sono assimilabili alla osteogenesi imperfetta. Il neridronato è l'unico farmaco con indicazione e prescrivibilità a carico del Servizio Sanitario Nazionale per questa patologia.

Particolari avvertenze

Alendronato, risedronato e ibandronato appartengono alla classe dei bifosfonati. Questi farmaci non sono privi di *effetti indesiderati*. Tra questi il più comune, quando i farmaci sono assunti per os, è la comparsa o accentuazione di esofagite, particolarmente in persone con reflusso gastro-esofageo o alterata motilità esofagea o che assumono FANS o che sono incapaci di seguire le raccomandazioni del foglietto illustrativo (compressa presa a digiuno con abbondante acqua, rimanendo in posizione eretta o seduta per almeno trenta minuti). Questo effetto collaterale è apparentemente meno frequente con le formulazioni intermittenti (settimanale o mensile).

La terapia con bifosfonati è stata associata alla comparsa di osteonecrosi delle ossa del cavo orale. Numerose evidenze scientifiche hanno ormai dimostrato la correlazione tra l'osteonecrosi della mandibola/mascella (ONJ) e l'impiego terapeutico dei bifosfonati, nonché il meccanismo patogenetico molecolare che sottende l'insorgenza di questo effetto collaterale; negli ultimi anni, in particolare dal 2003 al 2007, sono stati segnalati 1113 casi di ONJ descritti in 65 articoli scientifici. L'aumento della segnalazione dell'osteonecrosi da bifosfonati, se da un lato mette in evidenza la sottostima e l'under reporting del fenomeno stesso, dall'altro rende ragione della crescente attenzione, da parte delle Autorità Regolatorie, nei riguardi di questa particolare classe di farmaci. Studi clinici hanno inoltre stimato che l'insorgenza dell'ONJ è associata non solo alla somministrazione endovenosa di bifosfonati ad alte dosi, ma anche a quella orale normalmente impiegata per il trattamento dell'osteoporosi, anche se con una incidenza inferiore. Alla luce di queste evidenze, le Autorità Regolatorie di diversi paesi hanno ritenuto necessario mettere a disposizione del personale medico e medico odontoiatrico, specifiche raccomandazioni al fine di poter gestire e contenere il fenomeno dell'osteonecrosi indotta da bifosfonati. Si raccomanda a tutti i pazienti in trattamento con bifosfonati una rigida ed attenta igiene orale e profilassi antibiotica in caso di interventi dentari cruenti (estrazioni, impianti, ecc.). È preferibile effettuare interventi di igiene dentaria (granulomi, infezioni, ecc.) prima di avviare la terapia con bifosfonati.

Inoltre, di recente, l'Advisory Committee della Food and Drug Administration ha pubblicato un warning circa l'eventuale insorgenza di dolore severo, talora disabilitante, a livello osseo, articolare o muscolare associato all'assunzione di bifosfonati. Tale sintomatologia differisce dalla sindrome acuta simil-influenzale (acute-phase reaction, APR) caratterizzata da febbre, raffreddore, dolore osseo, artralgia e mialgia che comunemente si osserva in seguito a somministrazione endovenosa dei bifosfonati iniettabili.

Il raloxifene è un modulatore dei recettori estrogenici. I suoi effetti sono simil-estrogenici su osso (riduzione del turn-over) e fegato (riduzione di colesterolo e lipoproteine LDL) e anti-estrogenici su endometrio e mammella. Da studi specifici è emerso che raloxifene ha un effetto neutro sul rischio cardiovascolare, mentre si associa ad un significativo aumento del rischio di ictus e tromboembolismo venoso.

Il meccanismo d'azione del ranelato di stronzio è ancora poco conosciuto: sembra che inibisca il riassorbimento osseo e contemporaneamente stimoli la formazione di tessuto osseo. La terapia con ranelato di stronzio si associa ad incremento del rischio di tromboembolismo venoso e a reazioni allergiche gravi (sindrome DRESS).

La teriparatide stimola la neoformazione di osso soprattutto a livello della colonna. Il trattamento cronico provoca nei ratti la comparsa di osteosarcomi. Ciò giustifica sia la limitata durata dei trattamenti, sia la necessità di limitare la prescrivibilità a centri specialistici particolarmente qualificati.

Bibliografia

1. Adachi JD, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and fracture in patients on glucocorticoids. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 202-11.
2. Adami S, et al. Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009; 20: 239-44. Epub 2008 Jun 13.
3. Adami S, et al. Fracture incidence and characterization in patients on osteoporosis treatment: The ICARO Study. *J Bone Min Res* 2006; 21: 1565-70.
4. Barrett-Connor E, et al. Raloxifene Use for The Heart (RUTH) Trial Investigators. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast *cancer* in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006; 355: 125-37.
5. Bischoff-Ferrari HA, et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293: 2257-64.
6. Black DM, et al. Randomised trial of effect of alendronate on *risk* of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348: 1535-41.
7. Chesnut CH, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture *risk* in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1241-9.
8. Cummings SR, et al. Effect of alendronate on *risk* of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998; 280: 2077-82.
9. De Groen PC, et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 1996; 335: 1016-21.
10. Ettinger B, et al. Reduction of vertebral fracture *risk* in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999; 282: 637-45.
11. Harris ST, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and non vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 1999; 282: 1344-52.
12. Kanis JA, et al. Ten-year probabilities of clinical vertebral fractures according to phalangeal quantitative ultrasonography. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1065-70.
13. Lenchik L, et al. Diagnosis of osteoporotic vertebral fractures: importance of recognition and description by radiologists. *Am J Roentgenol* 2004; 183: 949-58.
14. Lindsay R, et al. *Risk* of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001; 285: 320-3.
15. McClung M, et al. Effect of risedronate on hip fracture *risk* in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001; 344: 333-40.
16. Meunier PJ, et al. The effects of strontium ranelate on the *risk* of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 459-68.
17. Migliorati CA, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term *complication* of bisphosphonate treatment. *Lancet Onco* 2006; 7: 508-14.

18. Neer RM, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1434-41.
19. Orwoll E, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000; 343: 604-10.
20. Reginster J, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteop Intern* 2000; 11: 83-91.
21. Reginster JY, et al. Strontium ranelate reduces the *risk* of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2816-22.
22. Ruggiero SL, et al. Bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw. Background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Sur Oral Med Oral Path Oral Rad Endod* 2006; 102: 433-41.
23. Saag KG, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2028-39.
24. Società Italiana di Reumatologia. Linee Guida per la diagnosi, prevenzione e terapia dell'osteoporosi. Sinossi. Pavia: Edimes, 2006.
25. Van Staa TP, et al. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002; 13: 777-87.
26. Wallach S, et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calc Tissue Int* 2000; 67: 277-85.
27. WHO Study Group on Assessment of Fracture *Risk* and its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis. Assessment of fracture *risk* and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. 1994. Geneva, World Health Organization. Technical report series 843.
28. Edwards BJ, et al. *Pharmacovigilance* and reporting oversight in US FDA fast-track process: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Lancet Oncol* 2008; 9: 1166-72.
29. Silverman SL, et al. Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonates: a critical review. *Am J Med* 2009; 122: S33-45.
30. US Food and Drug Administration. Information for healthcare professionals: bisphosphonates (marketed as Actonel, Actonel + Ca, Aredia, Boniva, Didronel, Fosamax, Fosamax+D, Reclast, Skelid, and Zometa). January 7, 2008. <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/bisphosphonatesHCP.htm> (accesso verificato il 06/04/2009).