

GIUGNO 2010

NUMERO

2

REUMATOLOGIA PRATICA

PROBLEMATICHE CLINICHE OSTEO-ARTICOLARI

COLLEGIO REUMATOLOGI
OSPEDALIERI ITALIANI



LEGA ITALIANA MALATTIE
AUTOIMMUNI E REUMATICHE



SOCIETÀ ITALIANA
DI MEDICINA GENERALE



Con il patrocinio di



PACINI
EDITORE
MEDICINA

REUMATOLOGIA PRATICA

PROBLEMATICHE CLINICHE OSTEO-ARTICOLARI

GIUGNO 2010
NUMERO 2
VOLUME 5

Direttore Scientifico

Roberto Marcolongo

Direttore Editoriale

Bianca Canesi

Comitato Scientifico

Gerolamo Bianchi

Alessandro Bussotti

Pierlorenzo Franceschi

Bruno Frediani

Luigi Gatta

Stefano Giovannoni

Gianni Leardini

Arrigo Lombardi

Raffaella Michieli

Vittorio Modena

Claudio Vitali

Presidente CROI

Gianni Leardini

Presidente LIMAR

Roberto Marcolongo

Presidente SIMG

Claudio Cricelli

Presidente FADOI

Antonio Mazzone

Direttore Responsabile

Patrizia Alma Pacini

© Copyright by Pacini Editore S.p.A. - Pisa

Edizione

Pacini Editore S.p.A.

Via Gherardesca 1 • 56121 Ospedaletto (Pisa)

Tel. 050 313011 • Fax 050 3130300

Info@pacinieditore.it • www.pacinieditore.it

Marketing Dpt Pacini Editore Medicina

Andrea Tognelli - Medical Project - Marketing Director

Tel. 050 3130255 - atognelli@pacinieditore.it

Fabio Poponcini - Sales Manager

Tel. 050 3130218 - fpoponcini@pacinieditore.it

Manuela Mori - Customer Relationship Manager

Tel. 050 3130217 - mmori@pacinieditore.it

Ufficio Editoriale

Lucia Castelli

Tel. 050 3130224 - lcastelli@pacinieditore.it

Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Ospedaletto (Pisa)

UN FENOMENO POCO NOTO: LE MALATTIE PROFESSIONALI DEI MUSICISTI

R. Marcolongo 25

RAZIONALE D'USO DEI FARMACI BIOLOGICI: EVIDENZE E CRITICITÀ

R. Scrivo, F.M. Perrotta, A. Spadaro 28

STUDIO SULLE PRINCIPALI PATOLOGIE PODALICHE NEL PAZIENTE OBESO

T. Capitini 35

IL DOLORE CERVICALE NON SPECIFICO: EPIDEMIOLOGIA, EVOLUZIONE E PROGNOSI

M. Cazzola 41

ASPETTI CLINICI DELLA TERAPIA DELL'OSTEOPOROSI CON IBANDRONATO. L'IBANDRONATO: DALL'EFFICACIA ALLA PRATICA CLINICA

S. Giannini, S. Sella 48

COLLEGIO REUMATOLOGI
OSPEDALIERI ITALIANI



LEGA ITALIANA MALATTIE
AUTOIMMUNI E REUMATICHE



SOCIETÀ ITALIANA
DI MEDICINA GENERALE



PACINI
EDITORE
MEDICINA

NORME REDAZIONALI

Gli articoli dovranno essere accompagnati da una dichiarazione firmata dal primo Autore, nella quale si attesti che i contributi sono inediti, non sottoposti contemporaneamente ad altra rivista ed il loro contenuto conforme alla legislazione vigente in materia di etica della ricerca. Gli Autori sono gli unici responsabili delle affermazioni contenute nell'articolo e sono tenuti a dichiarare di aver ottenuto il consenso informato per la sperimentazione e per la riproduzione delle immagini. La Redazione accoglie solo i testi conformi alle norme editoriali generali e specifiche per le singole rubriche. La loro accettazione è subordinata alla revisione critica degli esperti, all'esecuzione di eventuali modifiche richieste ed al parere conclusivo del Direttore.

Il Direttore del Giornale si riserva inoltre il diritto di richiedere agli Autori la documentazione dei casi e dei protocolli di ricerca, qualora lo ritenga opportuno. Nel caso di provenienza da un Dipartimento Universitario o da un Ospedale il testo dovrà essere controfirmato dal responsabile del Reparto (U.O.O., Clinica Universitaria...).

Conflitto di interessi: nella lettera di accompagnamento dell'articolo, gli Autori devono dichiarare se hanno ricevuto finanziamenti o se hanno in atto contratti o altre forme di finanziamento, personali o istituzionali, con Enti Pubblici o Privati, anche se i loro prodotti non sono citati nel testo. Questa dichiarazione verrà trattata dal Direttore come un'informazione riservata e non verrà inoltrata ai revisori. I lavori accettati verranno pubblicati con l'accompagnamento di una dichiarazione ad hoc, allo scopo di rendere nota la fonte e la natura del finanziamento.

NORME GENERALI

Testo: in lingua italiana, dattiloscritto, con numerazione delle pagine a partire dalla prima e corredato di: 1) titolo del lavoro; 2) parole chiave; 3) riassunto; 4) titolo e didascalie delle tabelle e delle figure.

Gli Autori sono invitati ad inviare i manoscritti secondo le seguenti norme:

- **modalità di invio**
 - CD-ROM o DVD
 - è anche possibile utilizzare pen-drives USB o dischi esterni USB-Firewire
 - posta elettronica (lcastelli@pacinieditore.it)
 - FTP (concordare con il personale Pacini le modalità)
- **testo**
 - software: preferibilmente Microsoft Word, salvando i file in formato .RTF. Possono essere utilizzati anche altri programmi, anche open source, avendo accortezza di salvare sempre i file in formato .RTF. Non utilizzare in nessun caso programmi di impaginazione grafica quali Publisher, Pagemaker, Quark X-press, Indesign. Non formattare il testo in alcun modo (evitare stili, bordi, ombreggiature...); utilizzare solo gli stili di carattere come corsivo, grassetto, sottolineato. Non inviare il testo in formato .PDF
 - nome del/i file: il testo e le singole tabelle devono essere salvati in files separati
- **illustrazioni**
 - inviare le immagini in file separati dal testo e dalle tabelle
 - software e formato: inviare immagini preferibilmente in formato TIFF o EPS, con risoluzione minima di 300 dpi e formato di 100 x 150 mm. Altri formati possibili: JPEG, PDF. Evitare nei limiti del possibile .PPT (file di Powerpoint) e .DOC (immagini inseriti in file di .DOC)
 - nome del/i file: inserire un'estensione che identifichi il formato del file (esempio: .tif; .eps)

Le bozze dei lavori saranno inviate per la correzione al primo degli Autori salvo diverse istruzioni. Gli Autori si impegnano restituire le bozze corrette entro e non oltre 3 giorni dal ricevimento; in difetto i lavori saranno pubblicati dopo revisione fatta dalla Redazione che però declina ogni responsabilità per eventuali inesattezze sia del dattiloscritto che delle indicazioni relative a figure e tabelle.

Nella prima pagina devono comparire: il titolo (coinciso); le parole chiave; i nomi degli Autori e l'Istituto o l'Ente di appartenenza; il nome, l'indirizzo, il recapito telefonico e l'indirizzo e-mail dell'Autore cui sono destinate la corrispondenza e le bozze.

Nella seconda pagina comparirà: il riassunto (non più di 200 parole) e nelle ultime la bibliografia, le didascalie di tabelle e figure e l'eventuale menzione del Congresso al quale i dati dell'articolo siano stati comunicati (tutti o in parte).

Tabelle: devono essere contenute nel numero (evitando di presentare lo stesso dato in più forme), dattiloscritte una per pagina e numerate progressivamente con numerazione romana.

Bibliografia: va limitata alle voci essenziali identificate nel testo con numeri arabi ed elencate al termine del manoscritto nell'ordine in cui sono state citate. Devono essere riportati i primi 3 Autori, eventualmente seguiti da et. al. Le riviste devono essere citate secondo le abbreviazioni riportate su Index Medicus.

Esempi di corretta citazione bibliografica per:

articoli e riviste

Bianchi M, Laurà G, Recalcati D. *Il trattamento chirurgico delle rigidità acquisite del ginocchio*. Minerva Ortopedica 1985;36:431-8.

libri

Tajana GF. *Il condrono* Milano: Edizioni Mediamix 1991.

Krmpotic-Nemanic J, Kostovis I, Rudan P. *Aging changes of the form and infrastructure of the external nose and its importance in rhinoplasty*. In: Conly J, Dickinson JT, editors. *Plastic and reconstructive surgery of the face and neck*. New York: Grune and Stratton 1972, p. 84-8.

Ringraziamenti: indicazioni di grants o borse di studio, vanno citati al termine della bibliografia.

Le **note** contraddistinte da asterischi o simboli equivalenti, compariranno nel testo a piè di pagina.

Termini matematici, formule, abbreviazioni, unità e misure devono conformarsi agli standards riportati in Science 1954;120:1078.

I **farmaci** vanno indicati con il nome chimico. Solo se inevitabile potranno essere citati con il nome commerciale (scrivendo in maiuscolo la lettera iniziale del prodotto).

NORME SPECIFICHE PER LE SINGOLE RUBRICHE

Editoriali. Sono intesi come considerazioni generali e pratiche sui temi di attualità, in lingua italiana, sollecitati dal Direttore o dai componenti il Comitato di Redazione. Per il testo sono previste circa 15 cartelle da 2000 battute. Sono previste inoltre al massimo 3 figure e 5 tabelle. Bibliografia: massimo 15 voci.

Articoli sulle patologie. Non devono superare le 10 pagine dattiloscritte (2000 battute). Sono previste massimo 3 parole chiave, massimo 2 figure e 3 tabelle e non più di 30 voci bibliografiche. Gli articoli dovranno riportare al termine un quadro sinottico per riassumere gli elementi essenziali di utilità pratica. L'articolo se è scritto dallo specialista verrà inviato dalla redazione ad un medico di medicina generale per un commento (massimo una pagina di 2000 battute). Se l'articolo verrà elaborato da un medico di medicina generale il commento sarà a cura di uno specialista.

Articoli sui sintomi. Preferibilmente devono partire dalla illustrazione di un caso clinico. Non devono superare le 10 pagine dattiloscritte (2000 battute). Sono previste massimo 3 parole chiave, massimo 2 figure e 3 tabelle e non più di 30 voci bibliografiche. Gli articoli dovranno riportare al termine un quadro sinottico per riassumere gli elementi essenziali di utilità pratica. L'articolo se è scritto dallo specialista verrà inviato dalla redazione ad un medico di medicina generale per un commento (massimo una pagina di 2000 battute). Se l'articolo verrà elaborato da un medico di medicina generale il commento sarà a cura di uno specialista.

Casi clinici. Vengono accettati dal Comitato di Redazione solo lavori di interesse didattico e segnalazioni rare. La presentazione comprende l'esposizione del caso ed una discussione diagnostico-differenziale. Il testo (8 cartelle da 2000 battute) deve essere coinciso e corredato, se necessario, di 1-2 figure o tabelle al massimo di 10 riferimenti bibliografici essenziali. Il riassunto è di circa 50 parole.

Gli scritti di cui si fa richiesta di pubblicazione vanno indirizzati a: Pacini Editore S.p.A., Ufficio Editoriale, via Gherardesca 1, 56121 Ospedaletto (PI), e-mail: lcastelli@pacinieditore.it

Finito di stampare nel mese di giugno 2010 dalle Industrie Grafiche Pacini Editore S.p.A.

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, e-mail segreteria@aidro.org e sito web www.aidro.org. I dati relativi agli abbonati sono trattati nel rispetto delle disposizioni contenute nel D.lgs. del 30 giugno 2003 n. 196 a mezzo di elaboratori elettronici ad opera di soggetti appositamente incaricati. I dati sono utilizzati dall'editore per la spedizione della presente pubblicazione. Ai sensi dell'articolo 7 del D.lgs. 196/2003, in qualsiasi momento è possibile consultare, modificare o cancellare i dati o opporsi al loro utilizzo scrivendo al Titolare del Trattamento: Pacini Editore S.p.A. - Via A. Gherardesca 1 - 56121 Ospedaletto (Pisa).

UN FENOMENO POCO NOTO: LE MALATTIE PROFESSIONALI DEI MUSICISTI

Le alterazioni legate alle attività musicali sono indubbiamente antiche quanto la musica stessa, ma solo in tempi recenti sono state individuate e classificate in maniera chiara prospettando anche una serie di interventi terapeutici. Alcuni studi hanno accertato che, in particolare nei professionisti di un certo livello, i problemi, soprattutto di natura reumatologica, superavano la percentuale del 50%. Tuttavia, per la riluttanza di molti musicisti a rivelare questi problemi, è probabile che questa percentuale sia anche maggiore. Vi sono alcuni motivi per spiegare perché il fenomeno sia stato a lungo trascurato. I musicisti professionisti, soprattutto quelli ad alto livello, ritengono in genere che l'ammissione di problemi sanitari legati alla loro attività possa compromettere il loro rapporto d'impiego o addirittura la loro carriera in un settore così competitivo. Ha contribuito a tale riluttanza purtroppo anche l'atteggiamento di alcuni insegnanti per i quali bisogna suonare malgrado il dolore! Un altro motivo è rappresentato dalla mancanza di specifiche competenze a livello medico e dall'incertezza su chi sia lo specialista di riferimento. Il risultato è spesso una scarsa efficacia dei trattamenti che lascia insoddisfatti i pazienti.

Le sindromi muscolo-scheletriche sono le alterazioni più frequenti, rappresentate da tendiniti, tenosinoviti, epicondiliti, sindromi da intrappolamento, contratture muscolari, neuriti traumatiche, lombalgie, cervicalgie e spalle dolorose. La localizzazione di tali alterazioni varia naturalmente a seconda dello strumento suonato, creando una specificità sindrome-strumento come

ad esempio il collo del violinista, il crampo e la lombalgia dei pianisti, il pollice del clarinettista e il gomito del suonatore di contrabbasso. I problemi a carico del rachide cervicale e delle spalle sono abbastanza comuni soprattutto nei suonatori di strumenti a corda o ad arco.

Talora, ad esempio, i suonatori di viola per ottenere i desiderati toni bassi usano il più voluminoso strumento esistente con il risultato che spesso suonando strumenti sproporzionati per persone magari con fisico minuto ne deriva un eccessivo sforzo e tensione della zona della spalla. Anche i problemi della schiena sono comuni in molti professionisti e generalmente derivano da diversi fattori come lo stato di tensione, una cattiva postura o una non perfetta metodologia tecnica di esecuzione. Per quanto concerne il mal di schiena, va osservato che a livello di molte orchestre non sono note le modalità per un appropriato modo di sedere dei musicisti. I sintomi più frequenti accusati dai pazienti sono rappresentati da dolore, da solo o associato, debolezza, parestesie, intorpidimento, rigidità e tumefazione con conseguenti ripercussioni sulla facilità di destrezza musicale. Alcuni pazienti non hanno dolore, ma si lamentano solo di una riduzione dell'abituale destrezza e della mancanza di un completo controllo dello strumento mentre suonano. Le ripercussioni sul piano professionale possono essere serie a causa della perdita di velocità di esecuzione, riduzione del controllo dei movimenti più fini e perdita di forza.

I fattori che determinano l'insorgenza dei disturbi correlati all'uso di strumenti musicali sono molteplici. Un'attività veloce e ripetitiva dei movimenti è certamente un fattore di rischio soprattutto se collegata con la necessità della professione di lunghe sessioni di esercizi e prove e rigorosi programmi e orari di esecuzione. Altri fattori di rischio sono lo stress emozionale e fisico, certe disarmonie fisiche (grandezza delle mani,

ROBERTO MARCOLONGO

Già Professore Ordinario di Reumatologia
dell'Università di Siena

Presidente LIMAR (Lega Italiana Malattie
Autoimmuni e Reumatiche)

roberto_marcolongo@libero.it

lunghezza degli arti e del collo), le condizioni fisiche generali (stato di forma e nutrizione), la maggiore o minore estensibilità articolare, l'incurvamento di spalle e collo e il suaccennato impegno occupazionale. Un importante ruolo nell'origine dei vari disturbi è certamente riferibile alla postura assunta nel suonare. Si calcola che nel 90% dei casi l'insorgenza dei disturbi dipenda da un errato approccio allo strumento, da una carente percezione delle proprie capacità sensoriali o delle possibilità e limitazioni delle proprie articolazioni. Tra l'altro, una corretta posizione favorisce sia la percezione acustica, che la percezione globale del corpo, facilitando quindi il lavoro di apprendimento e di esecuzione. Se il musicista mantiene inutilmente contratti muscoli e articolazioni (come tenere il polso troppo rigido sul pianoforte, stringere la mascella mentre si suona il violino o premere eccessivamente sulle corde del violoncello) si instaura un circolo vizioso che partendo dalla contrattura porta all'infiammazione, al dolore e alla contrattura permanente.

In passato la medicina si è interessata ai musicisti principalmente per curarli, mentre oggi l'attenzione è accentrata sulla prevenzione dei disturbi anche attraverso l'ergonomia, ossia l'economia dell'attività lavorativa. Per applicarla occorre conoscere i parametri coinvolti nel lavoro svolto tenendo presente il risultato che si intende ottenere, gli strumenti con i quali ottenerlo e il modo migliore di usarli. In altre parole, l'esecuzione della musica dovrebbe idealmente presupporre la conoscenza dello strumento che si suona e la struttura e la funzione del corpo di chi suona. Recentemente, su un'idea di un medico italiano (Anna Maria Habermann) è stata brevettata una "panca" ergonomica in grado di determinare una postura corretta che può essere utile a molti musicisti (pianisti, ma anche a chi suona uno strumento a fiato) per il fatto che con il tronco più eretto si crea una maggiore distanza fra la pelvi e il diaframma cosicché si respira più correttamente e si può sostenere e controllare meglio l'emissione della colonna d'aria.

Inoltre, dato che il capo è allineato con il tronco, la glottide più libera e i canali semicircolari dell'orecchio intorno più recettivi per l'ascolto. È utile ricordare che alcuni problemi possono derivare non solo dal modo di suonare, ma da come il musicista trasporta il proprio strumento (ad esempio nel caso di un violoncello troppo pesante). Dal punto di vista clinico l'esame dei pazienti dovrebbe comprendere anche aree diverse da quelle dei disturbi riferiti. Spesso questi soggetti non hanno fatto una visita medica generale da anni. L'esame clinico può rivelare vari tipi di problemi, come sco-

liosi, diabete, artrosi o altro, responsabili o comunque contribuenti ai disturbi accusati e quindi alle difficoltà nel suonare. Sul piano degli accertamenti diagnostici, raramente gli esami radiologici sono necessari, mentre molto utile appare l'ecografia. Il trattamento medico dei disturbi è essenzialmente uguale a quello dei pazienti non musicisti per cui il riposo, gli analgesici e gli antinfiammatori costituiscono la terapia iniziale. Quando è presente una tendinite occorre mantenere a riposo la sede interessata fino alla guarigione completa perché qualsiasi prematura sollecitazione può causare una recidiva. La durata del periodo di riposo dipende dalla sede interessata e dalla gravità. In alcuni casi un riposo completo ed anche l'impiego di tutori può essere necessario nelle fasi acute, specialmente in condizioni come il tunnel carpale e il De Quervain. Nelle forme più lievi il riposo può non essere necessario, ma è invece importante una riduzione dello stress sulla zona interessata, diminuendo la durata degli esercizi o la loro intensità. Un punto importante da tenere presente è che questi pazienti sono molto diversi dalla categoria degli atleti che hanno carriere relativamente brevi e remunerazioni molto elevate, i musicisti professionisti in realtà possono svolgere la loro attività per tutta la vita, di conseguenza il trattamento deve essere mirato al recupero prolungato e completo della funzione compromessa.

Questi approcci metodologici purtroppo spesso cozzano contro il fatto che i musicisti sono malati difficili, ipersensibili e fragili, malati che pretendono di guarire subito per non rischiare forfait nella loro attività, malati in cui ogni minimo sintomo può lievitare sino a trasformarsi in situazioni ossessive. È importante accennare che oltre alle sindromi muscolo-scheletriche, alcuni musicisti soffrono di disturbi di altro genere. Ad esempio i suonatori di strumenti ad ancia (oboe, clarinetto, fagotto e sassofono) che portano l'imboccatura all'interno del cavo orale, possono soffrire facilmente di glossiti. Esistono problemi respiratori per i suonatori di flauto, clarinetto, oboe, fagotto, sassofono, tromba e trombone: sottoposti a fatiche continue e eccessive i polmoni perdono la loro elasticità con l'esito in enfisema. In questi casi la ginnastica respiratoria sarebbe importante. Fra i suonatori di ottoni (tromba e trombone) frequente è l'usura dell'articolazione mandibolare, mentre la forte pressione delle labbra contro il bocchino può provocare tagli, herpes, screpolature, flogosi e talora deformazioni dell'arcata dentaria. Una maggiore conoscenza dei problemi dei musicisti da parte dei medici è auspicabile per offrire più opportunità

a questo tipo particolare di pazienti, soprattutto allo scopo di evitare periodi alle volte lunghi di impotenza funzionale estremamente negativi per la loro attività. Non potendo realisticamente contare sulla possibilità di creare in Italia gli ospedali specializzati esistenti in USA, Australia e Gran Bretagna, le cosiddette *Music Clinics*, dove i medici sono tutti musicologi, condizione preziosa per capire turbe, punti deboli, ritrosie e nevrosi di chi fa musica, è importante comunque che il medico acquisisca una conoscenza più approfondita degli aspetti ergonomici e cinetici concernenti l'uso dei diversi strumenti musicali per stabilire una correlazione patogenetica con le alterazioni presenti, per correggere gli errori posturali e per impostare dei programmi di prevenzione e di cura personalizzati.

BIBLIOGRAFIA

- Brand KD. *Performance-related injuries in musicians: current concepts*. Rheumatology Forum 1990;8:1.
- Habermann AM. *Sedile ergonomico per pianisti utilizzabile da cembalisti, tastieristi, arpisti, suonatori di strumenti a fiato, cantanti*. 3ª Giornata Internazionale "Postura-Occlusione-Rachide. Approccio clinico e strumentale", Abano Terme giugno 1993.
- Habermann AM. *Elogio della panca "ergonomica"*. Pianotime 1993;10:57.
- Habermann AM. *Musica o medicina. Cenni di anatomia e di fisiopatologia per musicisti*. In: Atti Accademia Pianistica di Imola, 2 ottobre 1995.
- Morelli R. *Musicisti attenti a questi disturbi*. Starbene 1994;17:56.

RAZIONALE D'USO DEI FARMACI BIOLOGICI: EVIDENZE E CRITICITÀ

PAROLE CHIAVE

Farmaci biologici • Artrite reumatoide • Spondiloartriti

RIASSUNTO

L'uso dei farmaci biologici, capaci di inibire selettivamente mediatori solubili o cellulari implicati nella patogenesi delle malattie reumatiche infiammatorie croniche, ha offerto la possibilità di modificare sensibilmente la storia naturale di tali patologie offrendo, alla maggior parte dei pazienti, un marcato miglioramento della sintomatologia infiammatoria e della qualità di vita, nonché, nelle forme di artrite cronica, l'arresto della progressione del danno anatomico. Tuttavia, nel post-marketing sono emersi eventi avversi, talora gravi, non segnalati nel corso della fase di approvazione, che impongono un attento monitoraggio dei pazienti trattati.

INTRODUZIONE

L'efficacia clinica del blocco del TNF α rappresenta ormai un'acquisizione consolidata non solo nella terapia dell'artrite reumatoide (AR), ma anche in quella dell'artrite psoriasica (AP) e della spondilite anchilosante (SA). Ai farmaci antagonisti del TNF α e dell'interleuchina 1 (IL-1), disponibili da un decennio, si sono aggiunti più di recente nuovi agenti rivolti contro le cellule infiammatorie: rituximab (anticorpo monoclonale chimerico anti-CD20, che causa deplezione dei linfociti B) e abatacept (proteina di fusione che modula i segnali costimolatori necessari per l'attivazione dei linfociti T), entrambi indicati per il trattamento dell'artrite reumatoide. Altri farmaci sono prossimi alla messa in commercio, come tocilizumab (anticorpo monoclonale umanizzato anti-IL6) e golimumab, anch'esso inibitore del TNF α ; inoltre, nuove prospettive sembrano aprirsi per il lupus eritematoso sistemico e la sclerodermia, la cui complessità ha frenato per anni i tentativi di sperimentazione clinica nei pazienti affetti.

La Tabella I mette a confronto le caratteristiche dei farmaci biologici attualmente disponibili in commercio.

FARMACI BIOLOGICI ANTAGONISTI DEL TNF α NELL'AR

Efficacia clinica

Gli antagonisti del TNF α hanno rappresentato la prima applicazione dei farmaci biologici, così detti perché ottenuti con procedure di colture cellulari ed ingegneria genetica piuttosto che di sintesi o estrazione chimico/biochimica. I risultati dei trial clinici condotti nei pazienti affetti da AR, artrite idiopatica

giovane (AIG), AP e SA hanno dimostrato come il blocco del TNF α rappresenti una strategia terapeutica in grado di garantire un sostanziale miglioramento nel controllo dei segni e sintomi infiammatori e della qualità della vita nella maggior parte dei pazienti trattati. Inoltre, nei soggetti affetti da AR e AP, è stata dimostrata anche la capacità di inibire il danno strutturale responsabile della disabilità. I farmaci biologici anti-TNF α attualmente disponibili comprendono l'anticorpo chimerico umano/murino infliximab, l'anticorpo totalmente umano adalimumab, ed etanercept, una proteina di fusione solubile analoga del recettore p75 umano del TNF α .

Nei pazienti con AR i tre farmaci hanno mostrato, nel corso di studi clinici randomizzati e controllati, una rapida risposta terapeutica sia in monoterapia che in associazione con il metotrexate (MTX) nei soggetti non responsivi al trattamento con MTX, e anche nelle forme di AR precoce e aggressiva mai trattata con MTX. Questi dati hanno consentito di modificare radicalmente l'approccio terapeutico alla malattia: nella storia naturale dell'AR, la comparsa di lesioni erosive è estremamente precoce e può essere causa di deformità ossee permanenti. Tuttavia, fino a circa un decennio fa, gli obiettivi terapeutici si riducevano al

**ROSSANA SCRIVO, FABIO MASSIMO PERROTTA,
ANTONIO SPADARO***

**Cattedra di Reumatologia,
Sapienza Università di Roma**

Rossana Scrivo
rossanascrivo@hotmail.com

controllo del dolore e della flogosi e l'uso delle terapie di fondo (tra cui il MTX), in grado di rallentare la progressione del danno anatomico, era riservato alle fasi più avanzate, quando il danno medesimo era già instaurato, nel timore di una potenziale tossicità farmacologica. Gli schemi terapeutici attuali hanno capovolto questo atteggiamento, a vantaggio di un trattamento aggressivo sin dall'esordio, al fine di prevenire la comparsa di lesioni erosive. I risultati dei trial in cui sono stati impiegati i farmaci biologici hanno introdotto e poi rafforzato questa convinzione. Due studi, ATTRACT (*Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy*) e ASPIRE (*Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset*), hanno fornito informazioni rilevanti sull'efficacia e tollerabilità di infliximab: ATTRACT, di fase III, ha dimostrato che l'associazione infliximab/MTX in 482 pazienti con AR attiva e parzialmente responsiva al MTX risulta efficace, soprattutto se il trattamento viene iniziato precocemente, quando la progressione di malattia può essere inibita¹. Questi risultati hanno indotto ad intraprendere lo studio ASPIRE, disegnato per valutare l'efficacia del trattamento infliximab/MTX in confronto al solo MTX, in pazienti con AR iniziale aggressiva: l'analisi dei risultati ha consentito di confermare gli effetti positivi della terapia di combinazione instaurata precocemente sulla progressione radiografica del danno articolare².

Numerosi studi controllati hanno dimostrato che etanercept, rispetto al placebo o al MTX, riduce significativamente l'attività di malattia e il tasso di progressione radiografica del danno articolare. TEMPO (*Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic and Patient Outcomes*) è uno studio randomizzato controllato che ha confrontato la terapia di combinazione etanercept/MTX rispetto ad etanercept o MTX in monoterapia³. I risultati a tre anni hanno dimostrato non solo la superiorità, in termini di efficacia, della associazione etanercept/MTX, ma anche la possibilità di arrestare la progressione del danno strutturale valutata radiologicamente, riproponendo quindi i risultati ottenuti con la combinazione infliximab/MTX. Nell'AR severa di recente insorgenza gli effetti della terapia di associazione sembrano essere ancora più eclatanti: lo studio COMET (*Comparison of Methotrexate Monotherapy with a Combination of Methotrexate and Etanercept in Active, Early, Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis*) ha infatti dimostrato come sia possibile inibire il danno strutturale e ottenere la remissione clinica in

una percentuale considerevole dei pazienti trattati già entro il primo anno di terapia⁴.

La migliore efficacia della terapia di combinazione con MTX è stata dimostrata anche con adalimumab negli studi ARMADA (*Anti-TNF Research Study Program of the Monoclonal Antibody Adalimumab in Rheumatoid Arthritis*), condotto nei pazienti con malattia di lunga durata⁵, e PREMIER (*a Multicenter, Randomized, Double-Blind Clinical Trial of Combination Therapy with Adalimumab plus Methotrexate versus Methotrexate alone or Adalimumab alone in Patients with Early, Aggressive Rheumatoid Arthritis who had not had Previous Methotrexate Treatment*), in cui invece sono stati arruolati pazienti con AR di recente insorgenza⁶. In entrambi è stata dimostrata la possibilità di arrestare la progressione radiografica del danno strutturale nei pazienti trattati con la terapia di associazione.

L'uso dei tre anti-TNF α è stato correlato con un miglioramento della qualità della vita, con particolare riferimento alla disabilità, come dimostrato dalla riduzione statisticamente significativa, rispetto al basale, del punteggio del questionario HAQ (*Health Assessment Questionnaire*). Pertanto, nei pazienti con AR di grado da moderato a severo, i farmaci antagonisti del TNF α consentono di raggiungere gli obiettivi non ancora soddisfatti dai farmaci convenzionali: sebbene a tutt'oggi non sia stato pubblicato nessuno studio di confronto diretto, i tre agenti biologici mostrano un'azione rapida e una risposta terapeutica costante e duratura, riducono i segni e sintomi della malattia, migliorano significativamente la qualità di vita dei pazienti, inibiscono la progressione radiologica del danno strutturale.

Nel 2006 sono state pubblicate le raccomandazioni per l'uso degli agenti biologici anti-TNF α nell'AR da parte della Società Italiana di Reumatologia, elencate nella Tabella II⁷.

Eventi avversi

Infliximab, etanercept e adalimumab sono generalmente ben tollerati, anche se il loro utilizzo nel lungo termine ha destato preoccupazione per la comparsa di eventi avversi, rari ma talvolta gravi, che non erano stati osservati negli studi pre-marketing, probabilmente per il breve periodo di osservazione dei trial, la ridotta dimensione delle coorti di pazienti e la casistica rigidamente selezionata dai criteri di inclusione/esclusione.

I dati ottenuti dai registri nazionali e internazionali,

TABELLA I. Confronto tra i farmaci biologici attualmente in commercio.

AGENTE BIOLOGICO	STRUTTURA MOLECOLARE	MECCANISMO D'AZIONE	SOMMINISTRAZIONE	EMIVITA	ASSOCIAZIONE CON MTX
Infliximab (Remicade®)	Anticorpo monoclonale chimerico umano (75%)/murino (25%) anti-TNF α	Lega il TNF α solubile e di membrana e ne impedisce il legame con il recettore	AR: 3 mg/kg e.v. alle settimane 0, 2, 6 e poi ogni 8 settimane AP e SA: 5 mg/kg e.v. alle settimane 0, 2, 6 e poi ogni 6-8 settimane	9,5 giorni	Obbligatoria nell'AR
Etanercept (Enbrel®)	Proteina di fusione umana costituita da due subunità del recettore del TNF α (TNFRII/p75 + FcIgG1)	Lega il TNF α e la linfofosina α e ne impedisce il legame con il recettore	AR, AP, SA: 25 mg x 2/settimana s.c. o 50 mg/settimana s.c. AIG (\geq 4anni - <18 anni): 0.4 mg/kg x 2/settimana s.c.	4,8 giorni	Facoltativa
Adalimumab (Humira®)	Anticorpo monoclonale umano anti-TNF α	Lega il TNF α e ne impedisce il legame con il recettore	AR, AP, SA, AIG: (> 13 anni - < 18 anni): 40 mg ogni 2 settimane s.c.	10-14 giorni	Facoltativa
Anakinra (Kinereff®)	Antagonista ricombinante del recettore tipo I di IL-1	Lega il recettore IL-1RI e impedisce il legame di IL-1 con il recettore	AR: 100 mg/die s.c.	4-6 ore	Obbligatoria
Rituximab (Mabthera®)	Anticorpo monoclonale chimerico umano/murino diretto contro l'antigene CD20 dei linfociti B	Lega il CD20 sulla superficie dei linfociti B e ne determina la lisi anticorpo- e/o complemento mediata	AR: 2 infusioni e.v. da 1000 mg separate da un intervallo di 2 settimane (da ripetere ogni 6 mesi)	20,8 giorni	Obbligatoria
Abatacept (Orencia®)	Proteina di fusione umana costituita dal dominio extracellulare del recettore CTLA4 (<i>cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4</i>) legato alla porzione Fc modificata dell'IgG1 umana	Modula selettivamente la costimolazione dei linfociti T	AR: infusione e.v. a 0, 2, 4 settimane, poi ogni 4 settimane 500 mg se il peso del paziente è < 60 kg, 750 mg se è compreso tra 60 e 100 kg, 1000 mg se è > 100 kg	8-25 giorni	Obbligatoria

che raccolgono invece i dati derivati dalla pratica clinica quotidiana, hanno dimostrato un aumento della incidenza delle infezioni, seppure non statisticamente significativo, rispetto ai soggetti trattati con placebo. In particolare, ha suscitato preoccupazione il rischio che si possa sviluppare un'infezione tubercolare. Il TNF α è una citochina con effetti pleiotropici prodotta principalmente dai macrofagi attivati in seguito a stimoli di varia natura: dopo infezione da *Mycobacterium tuberculosis* (MT), la produzione di TNF α potenzia la capacità degli stessi macrofagi di uccidere i micobatteri e sostiene la formazione del granuloma, struttura infiammatoria che intrappola i micobatteri evitandone la disseminazione. Numerosi stu-

di hanno dimostrato come il granuloma sia protettivo per l'ospite e rappresenti l'espressione di una risposta infiammatoria efficace. È questo il motivo per cui i pazienti sottoposti a trattamento con farmaci biologici antagonisti del TNF α presentano un rischio più elevato di sviluppare la tubercolosi (TB) rispetto ai soggetti con patologie analoghe trattati con altri farmaci. I dati ottenuti dai *trial* clinici e dagli studi post-marketing indicano che, nei pazienti trattati con farmaci biologici antagonisti del TNF α , la mediana del periodo di latenza prima dell'insorgenza della TB varia da 40 giorni a 9 mesi per infliximab e adalimumab, e da 5 a 12 mesi per etanercept. La maggior parte di questi casi si configura quindi come riattivazione di

una infezione latente, piuttosto che come infezione *ex novo*, pertanto lo *screening* anti-tubercolare è raccomandato per tutti i pazienti candidati al trattamento con antagonisti del TNF α prima dell'inizio della terapia. Questa raccomandazione riveste un significato peculiare nei soggetti affetti da AR, in cui la terapia con gli antagonisti del TNF α è stata associata ad una presentazione atipica della TB, con forme disseminate o extra-polmonari che possono ritardare la diagnosi e favorire gravi sequele. Lo *screening* antitubercolare prevede l'esecuzione del test alla tubercolina (PPD) e della radiografia del torace: nel caso in cui una delle due prove o entrambe risultino positive, è necessario escludere una TB attiva prima di iniziare il trattamento farmacologico preventivo, che viene realizzato attraverso la somministrazione di farmaci specifici per un periodo di tempo definito.

In corso di terapia con anti-TNF α sono state segnalate anche infezioni da germi opportunistici, particolarmente quelli il cui contenimento è condizionato dalla formazione di un granuloma (*Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*), e da virus (soprattutto *herpes zoster* ed *herpes simplex*).

Non è stato riportato un aumento del rischio di linfomi o di tumori solidi in pazienti trattati con antagonisti del TNF α , mentre sembra più elevato il rischio di tumori cutanei.

Casi di malattia demielinizante sono stati osservati dopo trattamento con i tre agenti e, sebbene l'incidenza di sclerosi multipla nei pazienti trattati non differisca significativamente da quella della popolazione generale, si consiglia di escludere dal trattamento i pazienti con anamnesi familiare o personale di patologie di questo tipo.

Lo scompenso cardiaco congestizio di classe NYHA III o IV costituisce una controindicazione assoluta all'impiego di infliximab e adalimumab e un motivo di precauzione nell'impiego di etanercept per il sostanziale pericolo di peggioramento del quadro clinico e di morte del paziente.

L'incremento o la comparsa di autoanticorpi, quali ANA e anti-DNA, in assenza di manifestazioni cliniche, sono ben documentati in pazienti trattati con antagonisti del TNF α , ma i motivi per cui essi compaiono non sono stati pienamente chiariti. Tuttavia, il loro monitoraggio nel corso del trattamento non è necessario, dal momento che non è stato dimostrato il valore predittivo della sierconversione per lo sviluppo di *lupus* eritematoso sistemico o di un'altra manifestazione autoimmune.

Le reazioni all'infusione (infliximab) o quelle locali nel sito di iniezione (etanercept, adalimumab) sono frequenti, ma solo raramente di gravità tale da indurre alla sospensione del trattamento.

Infine, gli antagonisti del TNF α non dovrebbero essere usati in gravidanza: studi su animali non hanno evidenziato tossicità materna, embriotossicità o teratogenicità, mentre i dati sull'uomo sono controversi e comunque inficiati dal numero relativamente limitato di casi riportati in letteratura, dalle differenze relative al tipo e al dosaggio di anti-TNF α utilizzato, dalla possibile assunzione concomitante di farmaci teratogeni (MTX, leflunomide) e dal tempo di esposizione durante la gravidanza. La tossicità durante l'allattamento sembra essere trascurabile, poiché è molto probabile che questi farmaci vengano digeriti nel tratto gastroenterico del neonato. Tuttavia, in assenza di dati certi, si sconsiglia l'assunzione dei biologici anti-TNF α durante la gravidanza e l'allattamento.

ANAKINRA

L'efficacia di anakinra, un farmaco inibitore di IL-1, è stata valutata in diversi studi clinici su pazienti con AR non responsivi ai farmaci di fondo. Come già descritto per gli anti-TNF α , l'associazione anakinra/MTX si è rivelata più efficace nel miglioramento della risposta clinica, mentre il rallentamento della progressione radiografica è stato osservato soltanto con il dosaggio di 150 mg/die.

Le reazioni nel sito di iniezione sono un evento avverso molto frequente e, anche se considerate non gravi, sono state il motivo più frequente di interruzione della terapia negli studi clinici controllati.

RITUXIMAB

Rituximab è un anticorpo monoclonale chimerico che provoca deplezione dei linfociti B che esprimono il recettore CD20, attraverso meccanismi di citotossicità cellulo-mediata anticorpo dipendente, citotossicità complemento-mediata e inibizione della proliferazione cellulare con induzione dell'apoptosi⁸. L'efficacia di rituximab nei pazienti con AR è una testimonianza indiretta del ruolo patogenetico dei linfociti B nella sinovite reumatoide: infatti, è ormai accertato che le cellule B non sono soltanto responsabili della produzione di autoanticorpi, ma possono anche secernere citochine proinfiammatorie e presentare l'antigene ai linfociti T attivati.

La risposta a rituximab in pazienti con AR attiva e non responsiva ai farmaci di fondo è stata valutata nello studio DANCER, di fase II, randomizzato, controllato,

TABELLA II. Indicazioni terapeutiche dei farmaci biologici attualmente in commercio.

ETANERCEPT	INFLIXIMAB	ADALIMUMAB	ANAKINRA	RITUXIMAB	ABATACEPT
<ul style="list-style-type: none"> • AR attiva da moderata a severa non responsiva ai farmaci di fondo (incluso MTX), in monoterapia o associazione • AR grave attiva e progressiva in pazienti non precedentemente trattati con MTX • Artrite idiopatica giovanile (4-17 anni) • AP attiva e progressiva non responsiva ai farmaci convenzionali • SA attiva e severa non responsiva ai farmaci convenzionali • Psoriasi a placche da moderata a severa, non responsiva ad altre terapie sistemiche 	<ul style="list-style-type: none"> • AR attiva da moderata a severa non responsiva ai farmaci di fondo (incluso MTX), in associazione al MTX • AR grave attiva e progressiva in pazienti non precedentemente trattati con MTX • Malattia di Crohn attiva e grave non responsiva ai trattamenti convenzionali • AP attiva e progressiva non responsiva ai farmaci convenzionali • SA attiva e severa non responsiva ai farmaci convenzionali • Psoriasi a placche da moderata a severa, non responsiva ad altre terapie sistemiche • Malattia di Crohn fistolizzante attiva non responsiva ai trattamenti convenzionali • Colite ulcerosa da moderata a severa non responsiva ai trattamenti convenzionali 	<ul style="list-style-type: none"> • AR attiva da moderata a severa non responsiva ai farmaci di fondo (incluso MTX), in monoterapia o associazione • AR grave attiva e progressiva in pazienti non precedentemente trattati con MTX • Artrite idiopatica giovanile (13-17 anni) non responsiva ai trattamenti convenzionali • AP attiva e progressiva non responsiva ai farmaci convenzionali • SA attiva e severa non responsiva ai farmaci convenzionali • Psoriasi a placche da moderata a severa, non responsiva ad altre terapie sistemiche • Malattia di Crohn attiva e grave non responsiva ai trattamenti convenzionali 	<ul style="list-style-type: none"> • AR non adeguatamente responsiva al MTX, in associazione al MTX 	<ul style="list-style-type: none"> • AR attiva da moderata a severa non responsiva ai farmaci di fondo (incluso almeno un antagonista del TNFα), in associazione a MTX • Linfoma non Hodgkin in IIHV stadio chemo-resistente 	<ul style="list-style-type: none"> • AR attiva da moderata a severa non responsiva ai farmaci di fondo (incluso almeno un antagonista del TNFα), in associazione a MTX

in doppio cieco, in cui i pazienti sono stati trattati con l'associazione rituximab a diverse dosi (500 mg o 1000 mg ai giorni 1 e 15)/MTX o con placebo. Uno studio di fase III, REFLEX (*Randomized Evaluation of Long Term Efficacy of Rituximab*) è stato condotto su pazienti con AR attiva, che mostravano una inadeguata risposta o intolleranza ad uno o più farmaci inibitori del TNF α . In entrambi gli studi è stata dimostrata la superiorità clinica dell'associazione rituximab/MTX rispetto al solo MTX.

L'uso di rituximab non è associato ad un maggior ri-

schio di infezioni rispetto agli altri farmaci biologici. Nel corso del ritrattamento, inoltre, non è stato osservato un aumento degli episodi infettivi gravi, né lo sviluppo di infezioni opportunistiche concomitanti. Anche la frequenza di eventuali reazioni infusionali tendeva a diminuire con il ritrattamento.

Da segnalare una recente comunicazione della *Food Drug Administration* (FDA) riguardante alcuni casi mortali di leucoencefalopatia multifocale progressiva in soggetti trattati con rituximab per *lupus* eritematoso sistemico.

ABATACEPT

Abatacept è una proteina di fusione che blocca la costimolazione e quindi l'attivazione dei linfociti T legando il recettore CD80/86 espresso sulle cellule presentanti l'antigene⁹. Nello studio AIM (*Abatacept in Inadequate Responders to Methotrexate*) l'efficacia di abatacept rispetto a placebo è stata valutata in pazienti con risposta inadeguata al MTX; nello studio ATTAIN (*Abatacept Trial in Treatment of Anti-TNF Inadequate Responders*), invece, l'efficacia è stata valutata in pazienti con risposta inadeguata agli inibitori del TNF α . Nei pazienti trattati con abatacept è stato osservato un miglioramento statisticamente significativo rispetto al placebo relativamente alla risposta clinica, alla qualità di vita e alla progressione del danno strutturale valutato radiograficamente. In particolare, nello studio ATTAIN, abatacept ha dimostrato un'efficacia crescente nel tempo, misurata tramite la percentuale di pazienti che ha raggiunto una bassa attività di malattia e la remissione.

I pazienti candidati al trattamento con abatacept devono sottoporsi allo *screening* per la tubercolosi e per epatite da virus B. È stata inoltre riportata una maggiore frequenza di infezioni e di reazioni infusionali rispetto ai soggetti trattati con placebo.

SWITCHING

Il 25-40% dei pazienti trattati con anti-TNF α non risponde in maniera adeguata o sviluppa eventi avversi tali da indurre alla sospensione della terapia. In tal caso bisogna prendere in considerazione la possibi-

lità di aumentare il dosaggio, di aggiungere un farmaco di fondo o di cambiare agente biologico, anche nell'ambito della stessa classe farmacologica. I risultati degli studi pubblicati suggeriscono che la causa di sospensione del primo anti-TNF α spesso provoca anche il fallimento del secondo o terzo anti-TNF α e che la probabilità di successo con i trattamenti seguenti aumenta se il primo farmaco è stato interrotto per evento avverso piuttosto che per inadeguata risposta clinica. Pertanto, se il fallimento del primo anti-TNF α è stato sospeso per mancanza o perdita di efficacia, sarebbe preferibile scegliere un farmaco con meccanismo d'azione diverso, come abatacept o rituximab, piuttosto che passare ad un altro anti-TNF α .

USO DEI BIOLOGICI NELLE SPONDILOARTRITI

La disponibilità dei farmaci biologici è risultata determinante anche nelle spondiloartriti, di cui fanno parte l'AP e la SA, caratterizzate da una scarsa responsività ai cortisonici e ai farmaci di fondo tradizionali¹⁰. Come per l'AR, non esistono studi di confronto diretto tra i tre antagonisti del TNF α , tuttavia infliximab, etanercept e adalimumab hanno dimostrato, nell'AP non responsiva ai trattamenti convenzionali, di ridurre significativamente il numero delle articolazioni dolenti e tumefatte con inibizione del danno strutturale e di migliorare sensibilmente le lesioni psoriasiche. Tali risultati sono stati ottenuti utilizzando gli agenti biologici in monoterapia, mentre non è chiaro se l'associazione con MTX possa garantire effetti più vantaggiosi come è stato descritto nei pazienti con AR.

TABELLA III. Raccomandazioni della Società Italiana di Reumatologia per l'uso dei farmaci biologici antagonisti del TNF α nell'AR⁷.

Pazienti con AR in fase attiva (DAS > 3,7 o DAS28 > 5,1 non responsivi al MTX (almeno 15 mg/settimana per almeno 12 settimane)
La risposta clinica dovrebbe essere valutata ogni 3 mesi
Il fallimento della risposta ad un antagonista del TNF α non preclude la possibilità di provare un altro farmaco della stessa classe
La possibilità che si riattivi un'infezione tubercolare latente deve essere considerata un effetto di classe
Gli antagonisti del TNF α sembrano essere sicuri nei pazienti con infezione cronica da HCV
I pazienti trattati con antagonisti del TNF α mostrano una incidenza più elevata di linfoma non Hodgkin rispetto alla popolazione generale. Tuttavia bisogna considerare che l'AR attiva e severa (quella che generalmente viene trattata con i biologici antagonisti del TNF α) rappresenta di per sé un fattore di rischio per tale condizione
Alte dosi di infliximab (10 mg/kg) sembrano essere associate con un aumento del rischio relativo di peggioramento dell'insufficienza cardiaca congestizia e di mortalità, particolarmente nei pazienti con classe NYHA III-IV
È stata osservata una aumentata incidenza di ANA e anti-DNA dopo terapia con antagonisti del TNF α , tuttavia non c'è evidenza che i pazienti che sviluppano tali anticorpi presentino un rischio aumentato di ammalarsi di <i>lupus</i> iatrogeno

Inoltre, non sono noti i possibili effetti degli agenti antagonisti del TNF α quando prescritti nell'AP di recente insorgenza.

Nella SA non responsiva ai FANS è stata dimostrata una rapida riduzione dell'attività di malattia con miglioramento significativo della funzionalità motoria e della mobilità assiale ed una riduzione del consumo di FANS. Non sono ancora chiari gli effetti sulla progressione del danno strutturale.

CONCLUSIONI

Le terapie biologiche rappresentano un'opzione terapeutica innovativa e importante nell'AR, nell'AP e nella SA, oltre che per un crescente numero di patologie infiammatorie croniche al di fuori delle indicazioni terapeutiche autorizzate (sindrome di Behçet, febbre mediterranea familiare, vasculiti, sindrome SAPHO, malattia di Still dell'adulto, ecc.). Generalmente questi farmaci sono ben tollerati e solo raramente sono stati descritti eventi avversi gravi, tuttavia è necessaria una attenta sorveglianza dei pazienti durante il trattamento in attesa di acquisire dati di sicurezza sull'utilizzo a lungo termine.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, et al. *Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group.* N Engl J Med 2000;343:1594-602.
- 2 St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, et al. *Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset Study Group. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial.* Arthritis Rheum 2004;50:3432-43.
- 3 van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, et al.; TEMPO Study Investigators. *Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial.* Arthritis Rheum 2006;54:1063-74.
- 4 Emery P, Breedveld FC, Hall S, et al. *Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomized, double-blind, parallel treatment trial.* Lancet 2008;372:375-82.
- 5 Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. *Long term efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: ARMADA 4 year extended study.* Ann Rheum Dis 2006;65:753-9.
- 6 Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. *The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment.* Arthritis Rheum 2006;54:26-37.
- 7 Valesini G, Montecucco C, Cutolo M. *Anti-TNF treatment for rheumatoid arthritis.* Clin Exp Rheumatol 2006;24:413-23.
- 8 Gürçan HM, Keskin DB, Stern JN, et al. *A review of the current use of rituximab in autoimmune diseases.* Int Immunopharmacol 2009;9:10-25.
- 9 Korhonen R, Moilanen E. *Abatacept, a novel CD80/86-CD28 T cell co-stimulation modulator, in the treatment of rheumatoid arthritis.* Basic Clin Pharmacol Toxicol 2009;104:276-84.
- 10 Mease PJ. *Spondyloarthritis update: new insights regarding classification, pathophysiology, and management.* Bull NYU Hosp Jt Dis 2008;66:203-9.

STUDIO SULLE PRINCIPALI PATOLOGIE PODALICHE NEL PAZIENTE OBESO

PAROLE CHIAVE

Progetto Monica • Protocollo • Limitazione funzionale •
"Scienza nuova" • Specialista

RIASSUNTO

Il demone dell'eccesso di calorie e la conseguente obesità affliggono i nostri giorni. L'obesità incide in modo grave sulla salute fisica e psichica delle persone e sui bilanci del Sistema Sanitario Nazionale, determinando costi diretti, indiretti e personali. L'eccedenza di peso colpisce a ogni età ed è al contempo un problema economico, politico-sociale, medico-psicologico e biologico. Per affrontare questa pandemia è fondamentale costruire una medicina "nuova" che consideri tutte le molteplici sfaccettature di tale condizione patologica. Da questa prospettiva, e dalle evidenze raccolte nella pratica clinica quotidiana, nasce il nostro studio.

INTRODUZIONE

Il progetto Monica (*Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease Study*), realizzato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), ha contribuito a fornire dati attendibili grazie ai quali è stato possibile affermare che negli ultimi venti anni sia il peso corporeo medio della popolazione adulta sia la prevalenza dei casi di sovrappeso-obesità sono notevolmente aumentati in paesi come l'Europa occidentale, gli USA, la Cina e l'Australia.

Le linee guida Americane (*Health People 2010*) raccomandano fortemente il calo ponderale e si pongono come obiettivo la riduzione degli adulti obesi dal 23 al 15% entro il 2010. L'obesità non è un problema estetico: fa ammalare e uccide; il demone dell'eccesso di calorie e la conseguente obesità affliggono i giorni nostri portando questa condizione morbosa alla soglia del 15% limite critico di là dalla quale, secondo l'OMS, un fenomeno patologico deve essere definito epidemico.

Sarà quindi indispensabile costruire una "medicina nuova" dell'obesità capace di tener conto di aspetti e dimensioni con molteplici sfaccettature ed è proprio da questa necessità che nasce il nostro lavoro.

MATERIALI E METODI

Lo studio di tipo non randomizzato è stato condotto su un saggio campione di 310 pazienti. I soggetti presi in esame sono stati studiati per un anno e si sono sottoposti allo studio dopo nostra richiesta di reclutamento. Il protocollo di studio iniziale era così articolato:

1. cartella anamnestica;
2. esame obiettivo;
3. esami strumentali;
4. iconografia;
5. calcolo ABI (*Ankle-Brachial-index*);
6. calcolo IMC (indice di massa corporea);
7. compilazione completa della cartella podologica informatizzata.

Cartella anamnestica

L'anamnesi patologica pregressa e recente è stata estesa anche alla famiglia dei pazienti coinvolti e ci ha consentito la registrazione della storia dell'infermità attuale o *chief-complaint*. Per la raccolta dei dati si è impiegato circa 25-30 minuti e ci ha consentito di ricercare tutti i parametri della sindrome metabolica. I dati raccolti sono stati inseriti nella cartella podologica informatizzata.

Esame obiettivo

L'esame obiettivo condotto è stato suddiviso in tre momenti:

1. ispezione accurata della cute, e degli annessi cutanei, di tutto il piede spazi interdigitali compresi;
2. ispezione delle lamine ungueali e delle aree periungueali;
3. valutazione delle escursioni articolari di tutto il piede; mobilizzando ogni singola articolazione.

TAKIS CAPITINI

Professore Scienze Podologiche,
Sapienza Università di Roma,
membro e consigliere AIP
(Associazione Italiana Podologi)
takis.capitini@hotmail.it

Esami strumentali

Attraverso l'utilizzo del doppler si è provveduto alla rilevazione della pervietà dei polsi arteriosi (pedidia e tibiale posteriore) di ambedue i piedi. Si è proceduto poi alla misurazione pressoria tra arteria pedidia e brachiale (ABI) con l'ausilio del fonendoscopio e dello sfigmomanometro. In seguito con podoscopio con reticolato è stato valutato e misurato l'appoggio del piede in statica mentre la fase dinamica è stata valutata e misurata tramite il baropodometro elettronico.

Iconografia

L'iconografia è stata realizzata con una macchina digitale ad alta definizione sia durante l'esame obiettivo sia durante l'esame al podoscopio e baropodometrico.

ABI

Calcolare l'ABI è stato fondamentale per determinare uno dei criteri d'inclusione finale allo studio, infatti, non sono stati ammessi alla fase finale degli studi pazienti con qualsiasi problematica di pervietà dei vasi; anche minima.

IMC

L'IMC è stato calcolato secondo i criteri internazionali, tale indice è stato fondamentale per la "stadiazione" del grado di sovrappeso/obesità dei pazienti arruolati definitivamente allo studio.

CRITERI D'INCLUSIONE/ESCLUSIONE

Dei 310 pazienti appartenenti al saggio campione sono stati esclusi quelli con le seguenti caratteristiche:

- donne in gravidanza;
- bambini con età inferiore ai sei anni;
- pazienti con patologie acute in atto;
- pazienti dializzati;
- IMC < 25.

Rimanevano 37 pazienti ma 5 sono stati scartati perché avevano una sindrome metabolica incompleta. Sono stati quindi definitivamente arruolati 32 pazienti con le seguenti caratteristiche:

- IMC > 25;
- pervietà dei vasi;
- sindrome metabolica completa.

RISULTATI

La realizzazione di un protocollo specifico, che comprendesse anche mezzi diagnostici adeguati e congrui

con lo studio, ci ha consentito di trovare dati inerenti non solo le singole patologie di ogni singolo soggetto ma anche le loro correlazioni e compresenze. Il 21% dei pazienti mostrava piede piatto, il 15% ginocchio valgo, il 14% metatarsalgia e il 10% onicocriptosi (Fig. 1). Il paziente 1 mostrava la compresenza di 3 patologie; i pazienti: 2, 3, 4, 7, 9, 11, 12, 15, 19, 20, 23, 27, 28, 30, 31, 32 mostravano la compresenza di 2 patologie podaliche associate all'obesità con sindrome metabolica (Fig. 2).

DISCUSSIONE

All'inizio del XXI secolo la prevalenza e l'incidenza dell'obesità hanno assunto le caratteristiche di una pandemia. I dati provenienti dagli Stati Uniti percentuali impressionanti di eccesso ponderale, infatti, più del 70% dei maschi adulti sono sovrappeso/obesi con picchi preoccupanti oltre i 50 anni d'età. In Italia la prevalenza dell'obesità nella popolazione adulta si aggira intorno al 15% e varia da regione a regione (Fig. 3).

L'analisi dei dati emersi da questo studio mostra come ci sia una chiara correlazione tra il sovrappeso/obesità e l'insorgenza di alcune patologie podaliche. L'eccessivo peso corporeo determina uno "sfiancamento" del sistema dinamico piede che cede esitando in un piede piatto, tale condizione risulta ancora più evidente se è presente una lassità legamentosa pregressa oppure un'obesità infantile che persiste durante lo sviluppo. Un eccessivo peso determina necessariamente un eccessivo lavoro per le strutture del distretto anteriore del piede sia durante la fase statica sia durante la fase propulsiva; le forze quindi non vengono trasmesse da

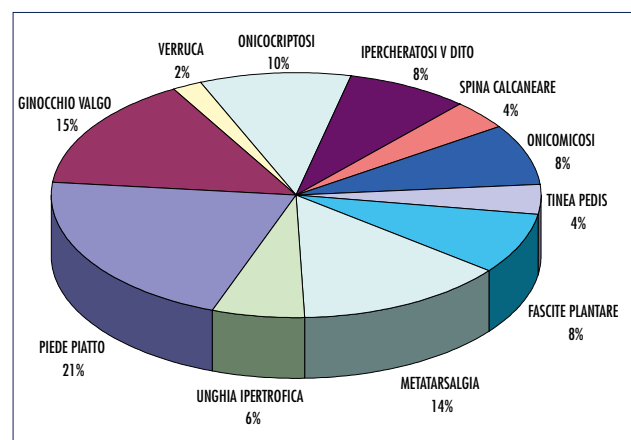


FIGURA 1. Diagramma delle percentuali delle patologie riscontrate nel gruppo di ricerca.

PAZIENTI	VERRUCA	ONICOCRIPTOSI	IPERCHERATOSI V DITO	SPINA CALCANEARE	ONICOMICOSI	TINEA PEDIS	FASCITE PLANTARE	METATARSALGIA	UNGHIA IPERTROFICA	PIEDE PIATTO	GINOCCHIO VALGO	TOTALE
1	1									1	1	3
2		1								1		2
3			1								1	2
4				1							1	2
5					1							1
6						1						1
7							1			1		2
8								1				1
9								1		1		2
10		1										1
11			1								1	2
12				1						1		2
13					1							1
14						1						1
15							1			1		2
16		1										1
17					1							1
18			1							1		2
19							1			1		2
20								1			1	2
21								1				1
22									1			1
23					1						1	2
24							1					1
25									1			1
26		1										1
27								1			1	2
28		1								1		2
29								1				1
30									1		1	2
31								1		1		2
32			1							1		2
Totale	1	5	4	2	4	2	4	7	3	11	8	51

FIGURA 2. Co-presenza delle patologie nel gruppo di ricerca.

un punto all'altro della fisiologica curva di forza del passo e "ristagnano" sulle teste metatarsali creando così il quadro clinico conosciuto come metatarsalgia (14%). La scarsa, talvolta scarsissima, capacità di movimento di questi soggetti determina l'insorgenza pato-

logie come l'onicocriptosi (10%) e la Tinea Pedis (4%), infatti, maggiore è la massa corporea e l'accumulo di grasso minore sarà la possibilità di arrivare ai piedi per tagliarsi correttamente le unghie o per asciugarsi bene il piede e gli spazi interdigitali.

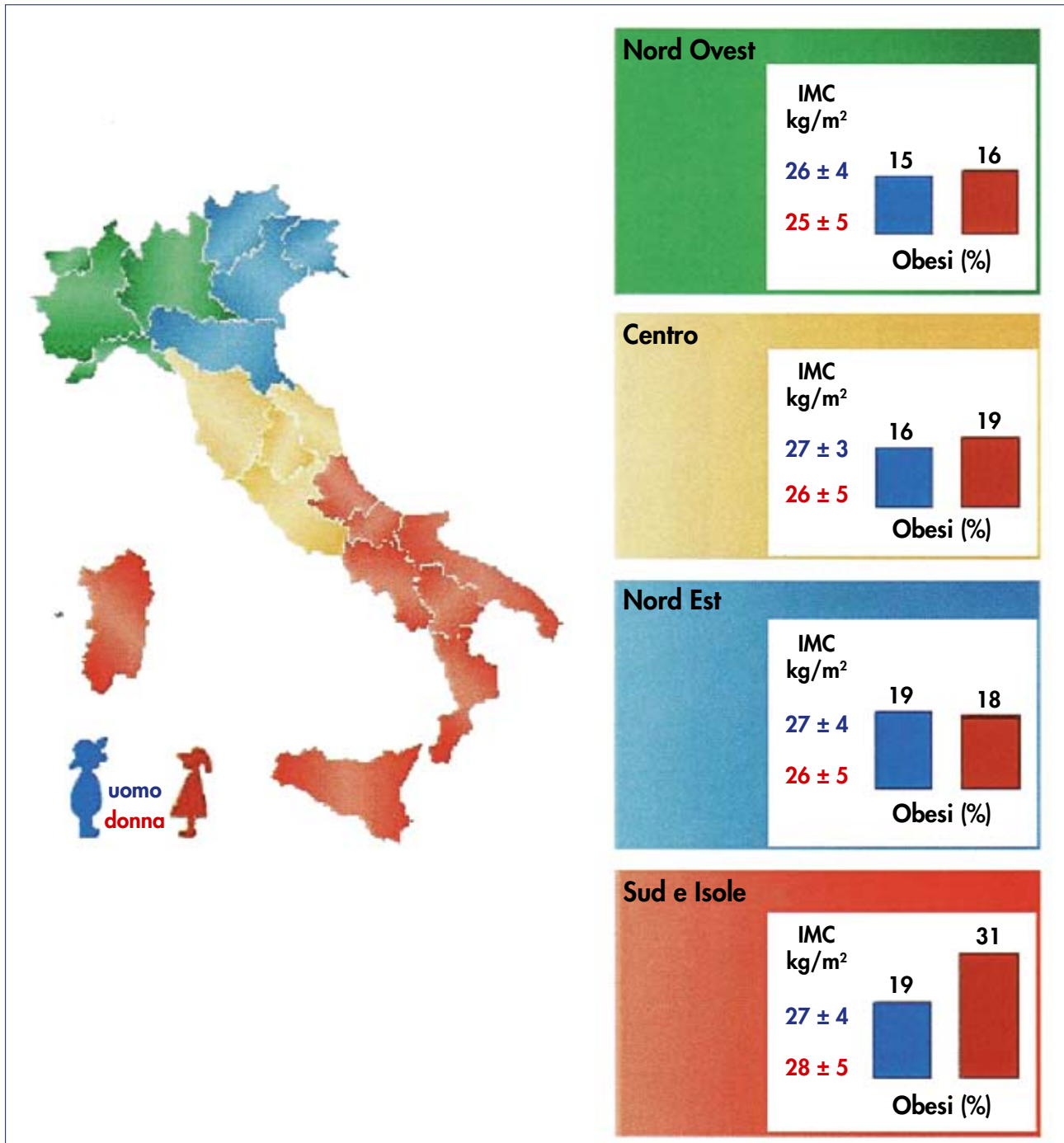


FIGURA 3. Grafico e diagrammi relativi a obesità e sovrappeso tra uomo e donna nelle diverse aree geografiche in Italia.

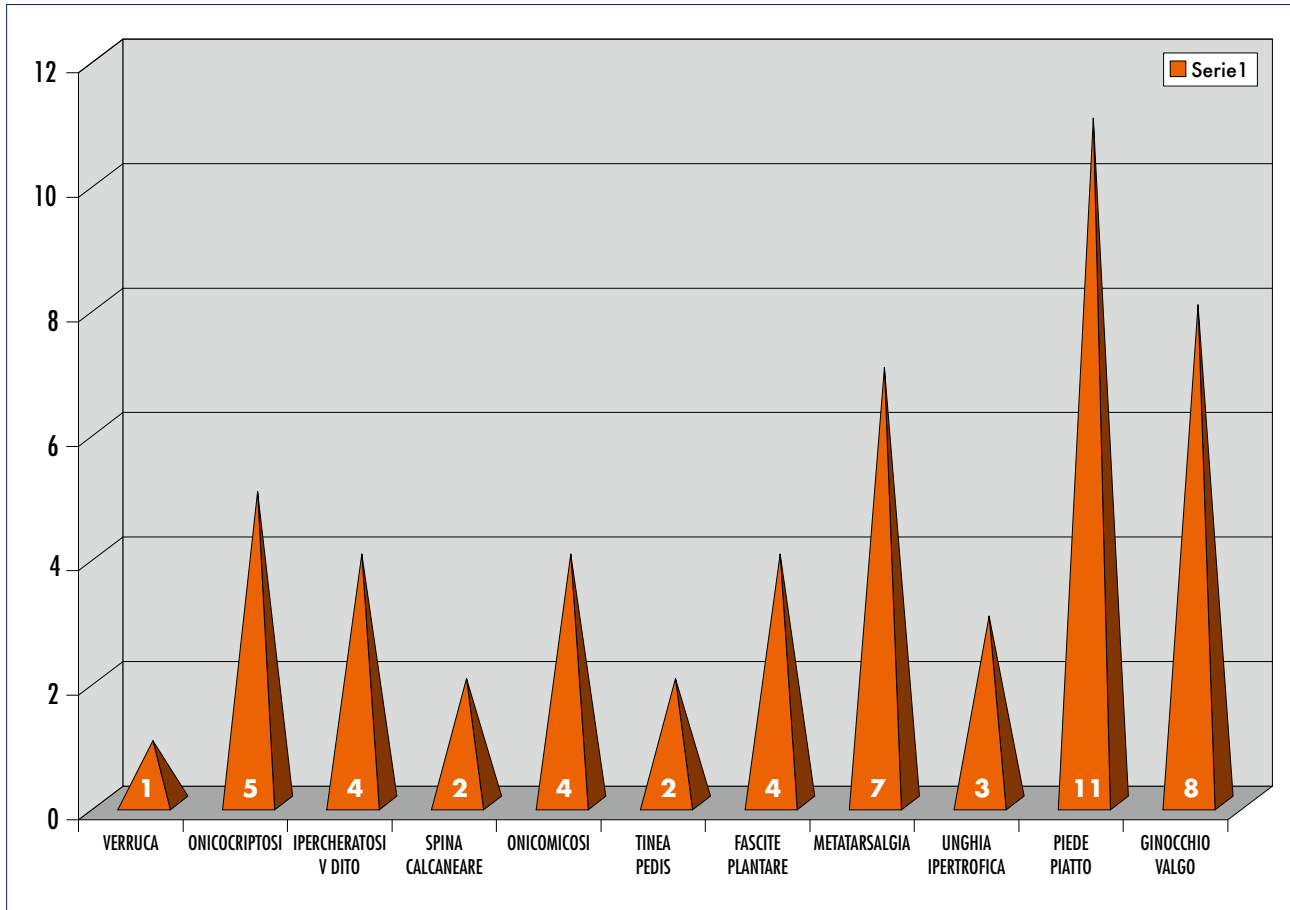


FIGURA 4. Incidenza delle patologie podaliche sui 32 pazienti del gruppo di ricerca. Si noti soprattutto la co-presenza di piede piatto, ginocchio valgo e metatarsalgia.

Il campione di studio finale potrebbe sembrare numericamente limitato ma è estremamente significativo e rappresentativo soprattutto se consideriamo che è stato condotto in una struttura non ospedaliera e non convenzionata con il SSN.

CONCLUSIONI

L'eccessivo peso corporeo, e la correlata massa, è da molto tempo riconosciuto dalla comunità scientifica come una status patologico estremamente pericoloso, complesso e articolato che non solo mette in serio pericolo la salute fisica di chi ne è affetto ma ne distrugge lentamente anche la psiche facendo precipitare vorticosamente verso il basso la sia loro qualità di vita sia le loro aspettative. Ciò che è meno conosciuto e la correlazione tra l'obesità e l'insorgenza di patologie podaliche; tale condizione è principalmente imputabile sia al fatto che le

scienze podologiche sono una "scienza nuova" sia alla concezione radicata nelle menti della collettività che i piedi sono "solo" delle estremità alle quali dedicare scarsa attenzione.

L'approccio a questa pandemia, perché come tale dovrebbe essere considerata, deve necessariamente essere quanto più possibile "ad personam" e soltanto ponendo il paziente al centro di corretto percorso terapeutico è possibile ottenere risultati positivi ed il podologo dovrebbe assolutamente essere annoverato tra gli specialisti da coinvolgere.

I risultati del nostro studio evidenziano chiaramente come ci sia una correlazione diretta tra obesità l'insorgenza e l'incidenza di specifiche patologie podaliche (Fig. 4). Auspichiamo che altri studi a riguardo siano effettuati in futuro prossimo, magari su vasta scala, in strutture appartenenti al SSN e coinvolgendo direttamente ogni singolo specialista.

Ringraziamo la dott.ssa Marianna Gragori per il suo prezioso contributo nella realizzazione di questo articolo.

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

Bardelli M, Guelfi M, Ceccarelli F. *Il piede diabetico*. Bologna: Aulo Gaggi Editore 2007.

Bosello O, Cuzzarolo M. *Obesità e sovrappeso*. Bologna: Il Mulino 2006.

Cavallini M. *Il piede diabetico visto dal chirurgo*. Roma: Dipartimento di Chirurgia "Pietro Valdoni" 2003.

Chiappara P, Pagliara L. *Metatarsalgie*. Bologna: Aulo Gaggi Editore 1991.

Jahss M. *Patologie del piede*. Roma: Verduci 1984.

Malerba F, Giannini S, Faldini A, et al. *Il piede piatto*. Bologna: Aulo Gaggi Editore 1993.

Marseglia A, Fernández Morato D, García Carmona FJ, et al. *Le infezioni fungine del piede. Diagnosi e trattamento*. Padova: Piccin 2008.

Neale D, Adams IM. *Comuni affezioni del piede*. Roma: Verduci Editore 1989.

Root ML. *La funzionalità del piede normale e patologico*. Padova: Piccin 2001.

www.ministerodellasalute.it

www.obesità.org

IL DOLORE CERVICALE NON SPECIFICO: EPIDEMIOLOGIA, EVOLUZIONE E PROGNOSI

PAROLE CHIAVE

Dolore cervicale • Epidemiologia • Fattori di rischio

RIASSUNTO

Il dolore cervicale è uno dei sintomi che più frequentemente determina la richiesta di visite da parte del medico di medicina generale e dei chiropratici e sta diventando una delle principali cause di disabilità in tutto il mondo.

Quando si utilizza il termine di "cervicalgia" per descrivere il dolore a carico del rachide cervicale, in genere, si sottintende l'assenza di patologie sottostanti, infiammatorie, infettive o neoplastiche, che ne possano rappresentare la causa. In quest'articolo, pertanto, ci limiteremo a trattare le cervicalgie "non specifiche" o "meccaniche" come variamente definite.

Incidenza, prevalenza e fattori di rischio modificabili e non modificabili sono assai variabili nelle diverse sottopopolazioni studiate. Nella popolazione generale il picco di incidenza si colloca tra i 40 ed i 49 anni, con una maggiore prevalenza nel sesso femminile; i fattori psicologici ed il fumo di sigaretta rappresentano i principali fattori di rischio indipendenti per sviluppare dolore cervicale, mentre il riscontro di alterazioni degenerative a carico dei dischi intervertebrali e delle articolazioni interapofisarie sembra essere ininfluenza. Modificare i fattori di rischio nell'ambiente di lavoro riduce l'incidenza del primo episodio di cervicalgia ma non le recidive. Non sono state trovate correlazioni, infine, tra intensità e modalità dei traumi ed insorgenza del corteo sintomatologico che caratterizza i colpi di frusta; il DC pre-esistente, l'età più avanzata, il sesso femminile e la presenza di segni neurologici obiettivi rappresentano, in questi casi, i principali fattori prognostici negativi per l'outcome.

INTRODUZIONE

Capire se il dolore cervicale (DC) tende a migliorare, recidivare o peggiorare (in altri termini comprendere quale potrà essere l'evoluzione) rappresenta un argomento importante di studio, non solo per le persone che ne sono affette e per il personale che le assiste, ma anche per i ricercatori e, in generale, la società produttiva. La conoscenza dell'evoluzione del DC aiuta i pazienti ad attuare strategie di coping costruttive per limitare i danni e la disabilità; permette, inoltre, di attuare provvedimenti che modifichino l'evoluzione naturale del DC. La conoscenza, in particolare, dei fattori di rischio modificabili, permette di attuare provvedimenti per eliminarli. L'identificazione dei fattori di rischio non modificabili, d'altra parte, è altrettanto utile perché permette di individuare, tra coloro affetti

da DC, quelli a maggior rischio per un decorso sfavorevole e sui quali sarà necessario intervenire precocemente ed intensamente.

EPIDEMIOLOGIA

La prevalenza annuale del DC, indipendentemente dall'intensità e dalla durata dei singoli episodi, è compresa tra il 12,1 ed il 71,5% nella popolazione generale adulta e tra il 21 ed il 42% nei bambini e negli adolescenti. Nella maggioranza degli studi la prevalenza riportata è compresa tra il 30 ed il 50%. In Europa dal 10 al 20% della popolazione generale soffre di cervicalgia cronica, con una maggior prevalenza nel sesso femminile e nell'età media.

In una percentuale inferiore di casi il DC si associa a disabilità temporanea: la prevalenza annuale stimata, in questo caso, è compresa tra il 2 e l'11% della popolazione generale¹.

Il DC è una delle cause principali di assenze dal lavoro; ogni anno una percentuale compresa tra l'11 ed il 14,1% dei lavoratori, indipendentemente dalla categoria occupazionale, riferisce di aver subito qualche limitazione nella propria attività lavorativa a causa del DC.

MARCO CAZZOLA

Responsabile Degenza Riabilitativa Ortopedica,
Azienda Ospedaliera "Ospedale di Circolo"
di Busto Arsizio, Presidio di Saronno
mcazzola@aobusto.it

I dati di prevalenza del DC tra i lavoratori hanno, comunque, una distribuzione assai eterogenea in relazione alla popolazione studiata ed al tipo di occupazione, andando dal 4,8% dei lavoratori maschi messicani nell'industria calzaturiera al 50,8% degli autisti californiani. Tra le professioni maggiormente a rischio vi sono, in ambito medico, i dentisti (prevalenza annua tra il 17 ed il 66%) e le infermiere loro assistenti (dal 23,6 al 62,7%). Ogni anno tra il 5,1 ed il 6% dei dentisti e tra il 3,9 e 5,1% delle infermiere riferisce una limitazione dell'attività lavorativa dovuta al DC.

Tra gli impiegati la prevalenza annuale di DC varia dal 17,7% negli addetti all'amministrazione in Norvegia al 43,2% degli operatori di call-center brasiliani fino al 63% delle impiegate svedesi.

La prevalenza di assenze dal lavoro dovute al DC, nella categoria dei metalmeccanici, varia dal 7,8% in Norvegia all'8,5% in Belgio ².

FATTORI DI RISCHIO PER LA CERVICALGIA

Il DC, come altre forme di dolore muscoloscheletrico, riconosce una genesi multifattoriale.

In tre studi di coorte è stato riscontrato che il rischio di DC aumenta con l'età, raggiungendo un picco tra i 40 ed i 49 anni e diminuendo successivamente. Per la cervicobrachialgia da ernia discale cervicale il picco di incidenza si colloca tra i 45 ed i 54 anni.

La relazione tra **sex** e DC dipende dalla definizione e dalle caratteristiche del dolore che si utilizzano. Per le cervicobrachialgie da ernia cervicale il rischio relativo (RR) sarebbe maggiore nel sesso maschile (RR: 1,41, 95% IC: 0,84-2,39), mentre nel sesso femminile sarebbe maggiore l'incidenza di DC di lieve intensità, non disabilitante (RR: 2,3, 95% IC: 1,27-3,87). Le donne hanno circa il doppio delle probabilità di accusare DC dopo un colpo di frusta (CF), probabilmente per una minore forza dei muscoli paravertebrali ¹.

Uno **scarso stato di salute autopercepito**, il riscontro anamnestico di episodi di lombalgia e di altre malattie dolorose a carico dell'apparato muscoloscheletrico rappresentano fattori prognostici indipendenti per sviluppare DC ¹.

Per quanto concerne i **parametri antropometrici** il *body mass index* (BMI) non costituirebbe un fattore prognostico negativo nella popolazione generale. In uno studio sugli impiegati americani è stato riscontrato che l'altezza inferiore al 20° percentile (< 1,58 per le donne ed 1,73 per gli uomini) correla con una minore incidenza di DC ¹. Il 15% dei soggetti che hanno avuto un **trauma in-**

diretto da incidente stradale lamenta DC. La preesistenza di DC rappresenta un fattore di rischio per l'insorgenza di DC acuto dopo l'incidente. Il CF a carico del rachide cervicale è più frequente per il conducente e per i passeggeri seduti sui posti anteriori; per quanto riguarda la dinamica degli incidenti, i frontali ed i tamponamenti sono quelli più frequentemente causa di CF. I sistemi attivi di protezione montati sui veicoli (ad esempio cinture con tensionatori automatici) riducono del 43% le richieste di cure per CF. Non ci sono dati sufficienti per stabilire un rapporto tra intensità del trauma e l'insorgenza della sintomatologia caratteristica dei CF. Il 90% di tutti gli incidenti automobilistici avviene a velocità inferiore a 14 miglia/h ed i soggetti che hanno avuto incidenti a bassa velocità, talora, accusano un dolore ed un grado di distress psicologico di intensità maggiore a coloro che hanno avuto una frattura. In studi sperimentali su volontari una velocità di 2,5 miglia/h al momento della collisione è sufficiente per indurre CF; velocità comprese tra 4 ed 8 km/h comportano l'insorgenza di CF in 1/3 del campione.

Non ci sono dati sufficienti per stabilire un rapporto tra posizione del capo al momento dell'incidente ed insorgenza di CF.

Di coloro che si recano in pronto soccorso dopo un CF il 37% riferisce la comparsa immediata del DC, dal 62 al 65% entro 12 ore ed il 90% entro 24 ore. Due terzi delle donne riferiscono un dolore di intensità tale da compromettere l'attività lavorativa per un periodo compreso tra 2 e 69 giorni dopo il trauma. Nella metà dei casi il dolore a carico degli arti superiori e l'ipostenia muscolare si verifica oltre una settimana dopo il trauma ³.

Per quanto concerne la **tipologia dell'occupazione** i lavoratori che utilizzano il computer sono quelli maggiormente a rischio di sviluppare DC. In USA è stata riportata un'incidenza annuale del 57,5%, in Svezia del 36% ed in Finlandia del 34,4% ². In uno studio Danese condotto sui lavoratori di 11 ditte il 15,4% degli uomini ed il 25,5% delle donne che non avevano mai accusato DC nell'anno precedente, hanno avuto DC per più di 8 giorni durante un anno di follow-up ⁴. I dentisti e gli infermiere sono tra i più colpiti da DC; il 10% dei dentisti svedesi, il 17% delle infermiere inglesi e il 19% di quelle olandesi riferiscono almeno un episodio di dolore cervicale all'anno. I dati circa il lavoro manuale non permettono di trarre conclusioni definitive; in Svezia è riportata una maggiore incidenza di DC tra i lavoratori manuali rispetto a quelli del

terziario, ma questo dato non è stata confermato nella popolazione francese ².

Il DC associato al riscontro di ernie cervicali è maggiore negli autisti (tassisti, autisti di bus, ferrovieri) essendo stata riportata un'incidenza di 0,33/1000/anno. Altri fattori di rischio per l'insorgenza di DC nei lavoratori sono riportati in Tabella I.

Le **caratteristiche psicologiche** rappresentano un fattore di rischio indipendente per sviluppare DC. Score elevati per disturbi psicosomatici in età giovanile, infatti, sono predittivi della comparsa di DC nei giovani adulti ⁵.

Non ci sono studi che abbiano valutato il ruolo di eventuali richieste o possibilità di ottenere **rimborsi assicurativi** sullo sviluppo di DC nella popolazione generale; uno studio statunitense ha dimostrato come le richieste di rimborso assicurativo per problemi legati al collo siano state di 40,1 su 10.000 lavoratori coperti da un'assicurazione governativa rispetto a 5,1 su 10.000 per i lavoratori di ditte private con una propria forma assicurativa.

I **fattori genetici** sono stati analizzati in tre studi condotti su gemelli omozigoti ^{6,8}. L'ereditarietà determinerebbe il 48% (95% IC: 29-67) di rischio di sviluppare

DC lifetime; nel 35% dei casi si tratterebbe di DC severo e disabilitante.

Tra i fattori ambientali il **fumo di sigaretta** è quello che ha mostrato il maggior grado di correlazione positiva con l'insorgenza di DC; ciò è stato dimostrato sia per l'esposizione, in età giovanile, al fumo passivo (RR: 1,37, 95% IC: 1,03-1,84), sia per quello attivo (RR: 2,1, 95% IC: 0,9-1,5) ¹.

Non sembrano esserci correlazioni significative tra DC ed **alterazioni degenerative** a carico delle articolazioni interapofisarie e dei dischi intervertebrali; in un solo studio la prevalenza di DC è risultata maggiore nei soggetti con manifestazioni artrosiche a carico dell'articolazione atlo-odontoidea ⁹.

Nonostante dati preliminari che supporterebbero l'**attività fisica** regolare come fattore protettivo nei confronti del DC nella popolazione generale, e l'esercizio fisico come una componente importante del trattamento del DC, gli studi prognostici che hanno valutato il livello di attività fisica iniziale non hanno dimostrato una correlazione con l'insorgenza, la persistenza o la ricorrenza del DC. In un solo studio l'attività sportiva che comporta esercizi dinamici a carico della muscolatura degli arti superiori si è dimostrata un fattore protettivo

TABELLA I. Fattori di rischio per l'insorgenza di dolore cervicale nei lavoratori ².

La posizione sedentaria prolungata
I lavori ripetitivi e di precisione
La postura in flessione prolungata del rachide cervicale
I lavori che comportano il mantenimento delle mani al di sopra del cingolo scapolare
I lavori che comportano il mantenimento di posture anomale (ad esempio frequenti lateroflessioni o estensioni del rachide)
I lavori che comportano uno sforzo fisico intenso (ad esempio personale infermieristico delle rianimazioni)
Gli ambienti di lavoro malsani (temperatura, illuminazione, rumore)
La posizione incongrua della tastiera del computer (non si dovrebbero superare i 121° di flessione del gomito) e del mouse (non si dovrebbero superare i 25° di flessione della spalla) e dello schermo (non dovrebbe essere più alto rispetto agli occhi ed a distanza inferiore a 10 cm)
L'utilizzo di sedie senza braccioli
Le richieste eccessive di prestazioni lavorative e lo stress psico-fisico conseguente
Lo scarso supporto dei colleghi
Il grado di soddisfazione lavorativa
L'anamnesi positiva per dolore muscoloscheletrico in generale, e non solo a carico del rachide cervicale
La personalità di tipo A (competitivi, ambiziosi)
L'anamnesi positiva per cefalea
L'anamnesi per sintomi depressivi
Lo stress psicologico, sia anamnestico che attuale

circa l'insorgenza di DC lifetime nelle ragazze¹⁰. Bisogna tuttavia considerare che la forma fisica ed il livello di esercizio sono difficilmente valutabili tramite questionari autosomministrati, il metodo più utilizzato negli studi longitudinali.

Nei lavoratori la **forma fisica** e la **forza muscolare** a carico dei muscoli paravertebrali e del cingolo scapolo-omerale sembra correlare inversamente con la prevalenza di DC; l'incidenza, infatti, aumenta dal 21 al 31% nei lavoratori che hanno una forza isocinetica ridotta a livello del cingolo scapolo-omerale e dal 15 al 22% di quelli con una resistenza ridotta a livello della muscolatura del collo².

In due studi non è stata trovata alcuna correlazione tra DC e tipo di zaini o borse utilizzati dai ragazzi in età scolare^{11 12}.

EVOLUZIONE E FATTORI PROGNOSTICI PER L'OUTCOME

Molte persone che soffrono di cervicaglia non hanno una risoluzione completa dei sintomi. Nella **popolazione generale** tra il 50 e l'85% dei soggetti che hanno avuto un primo episodio di cervicaglia hanno ancora dolore da 1 a 5 anni più tardi. Di coloro con un primo episodio di DC solo il 36,6% va incontro a risoluzione senza recidive entro un anno; il 37,3% non avrà nessun miglioramento, il 32,7% avrà un qualche grado di miglioramento ma senza risoluzione dei sintomi ed il 9,9% di coloro che, in condizioni basali, avevano un DC non disabilitante riportano un peggioramento con evoluzione verso un DC disabilitante¹³. Per quanto concerne l'**età anagrafica**, i pazienti tra 45 e 59 anni, rispetto a quelli di età inferiore a 30 anni, hanno 4 volte più possibilità di continuare ad avere DC nel follow-up. Dicotomizzando le classi di età in due gruppi (30-44 e 60-75 anni) è stato riscontrato che nel gruppo di età più avanzata la probabilità di avere un'evoluzione verso la cronicità raddoppia. Quando le classi di età sono state tricotomizzate in tre gruppi (fino a 44, 45-59, > 59), tuttavia, è stato il gruppo intermedio che ha evidenziato la prognosi peggiore, sia in termini di recidive, sia in termini di recupero, suggerendo che il rischio di accusare DC e di avere una scarsa possibilità di miglioramento sono caratteristici dell'età media. L'età più giovane (< 30 anni), al contrario, è un fattore prognostico favorevole per la risoluzione del DC¹³.

In generale una **condizione psicologica** già disturbata, una scarsa autostima, un comportamento anomalo di malattia, inteso come l'incapacità di assumere un

atteggiamento costruttivo nei confronti del proprio stato di salute, correlano con una prognosi peggiore¹⁴.

Lo **stato occupazionale** nella popolazione generale è stato valutato in un solo studio: coloro che non erano occupati al momento del primo episodio di DC avevano il 60% in più di possibilità, rispetto a coloro che risultavano occupati, di avere ancora DC con le stesse caratteristiche dell'episodio iniziale un anno più tardi.

Tra i **lavoratori** l'età non rappresenta un fattore prognostico né negativo né positivo per l'outcome, mentre il dolore muscoloscheletrico pre-esistente è predittivo per DC persistente o ricorrente (OR = 1,7-2,6). Le donne lavoratrici, indipendentemente dal tipo di occupazione, hanno un rischio modestamente aumentato, rispetto agli uomini, per un recupero più lento e per le recidive.

I lavoratori manuali e gli operai hanno una probabilità 6 volte maggiore di restare inabili al lavoro per più di 3 giorni rispetto ai colletti bianchi¹⁵.

Fattori lavorativi specifici, che hanno dimostrato essere fattori di rischio per l'insorgenza del primo episodio di cervicaglia, non correlano, al contrario, con il recupero funzionale; le variazioni delle richieste lavorative, le modifiche ergonomiche, la riduzione delle ore di lavoro e dei carichi di lavoro richiesti non rappresentano, infatti, fattori prognostici di miglioramento del DC nei lavoratori fino a 6 anni di follow-up. Lo stress psicologico ed un coping passivo sembrano essere i principali fattori prognostici negativi per il recupero funzionale, così come gli aspetti legali correlati a pratiche di rimborso assicurativo (Tab. II).

I lavoratori che effettuano un'**attività fisica regolare** ed attività sportive migliorano prima ed in maggior misura rispetto a coloro che non lo fanno.

Per quanto concerne il **CF** i dati della letteratura indicano che l'evoluzione è prolungata; negli adulti circa il 50% dei soggetti che hanno avuto un CF presentano ancora sintomi un anno dopo l'incidente, il 60% a tre mesi di distanza e, in studi longitudinali, i CF si sono dimostrati un fattore di rischio per l'insorgenza di DC cronico fino a 7 anni di follow-up. Queste percentuali, tuttavia, devono tener conto della prevalenza del DC nella popolazione generale (dal 20 al 40% riferisce DC nel mese precedente al trauma), ed è quindi possibile che in una quota dei soggetti che riferiscono ancora sintomi dopo un CF essi siano attribuibili alla normale prevalenza del DC e non al trauma di per sé¹⁶.

L'età più avanzata, bassi livelli di istruzione, l'impiego part-time, DC e lombare pre-esistenti e precedenti CF, sono tutti fattori prognostici negativi. Le persone di età

TABELLA II. Fattori prognostici di recupero dopo un episodio di cervicaglia (da *The Bone and Joint Decade 2000-2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. Spine 2008;33(Suppl 4)*).

POPOLAZIONE	POSITIVI	PROBABILMENTE POSITIVI	INDIFFERENTI	MANCANZA DI EVIDENZE
Popolazione generale	<ul style="list-style-type: none"> Giovane età Assenza di episodi precedenti Buono stato di salute fisica e psicologica Strategie attive di coping Buon supporto sociale 	<ul style="list-style-type: none"> Stato occupazionale 	-	<ul style="list-style-type: none"> Sesso Grado di allenamento fisico prima dell'episodio Alterazioni dei dischi intervertebrali
Lavoratori	<ul style="list-style-type: none"> Pratica abituale di un'attività fisica o sportiva Assenza di episodi precedenti 	<ul style="list-style-type: none"> Cambiare ambiente di lavoro Lavoro impiegatizio Grado di influenza nell'ambiente di lavoro 	<ul style="list-style-type: none"> Età Grado di sforzo fisico richiesto dall'attività lavorativa Fattori psico-sociali connessi all'ambiente lavorativo 	<ul style="list-style-type: none"> Sesso Obesità Fumo di sigaretta Alterazioni dei dischi intervertebrali Richiesta di risarcimento
Soggetti coinvolti in incidenti automobilistici	<ul style="list-style-type: none"> Assenza di episodi precedenti Scarsa sintomatologia all'esordio CF di grado I Trattamento non intensivo all'esordio Buono stato di salute fisica e psicologica Assenza di ansia e paura del movimento dopo il trauma (coping di tipo "adattivo") 	<ul style="list-style-type: none"> Assenza di patologie dolorose antecedenti Buono stato di salute antecedente Velocità di collisione inferiore Assenza di cause legali Assenza di rimborso del danno biologico da parte del sistema sanitario 	<ul style="list-style-type: none"> Fattori relativi alla modalità di collisione (direzione, posizione del collo, ecc.) 	<ul style="list-style-type: none"> Età Sesso Istruzione Alterazione dei dischi intervertebrali Forma fisica antecedente

> 50 anni hanno maggiore probabilità di accusare ancora sintomi a 6 mesi di distanza. La pre-esistenza di DC rappresenta un fattore fortemente predittivo di dolore ad un anno dall'incidente (OR = 4,5). La pre-esistenza di DC e cefalea triplica il rischio di soffrirne dopo un anno dall'incidente. Dopo 7 anni dal primo episodio di CF circa il 40% dei soggetti riferisce di soffrire di DC sempre o spesso, in confronto al 15% del gruppo di controllo che ha avuto un incidente stradale senza conseguenze a carico del rachide cervicale; sempre a 7 anni di follow-up i soggetti che hanno avuto un CF riferiscono, più frequentemente rispetto ai controlli, di avere altri sintomi quali astenia, disturbi del sonno e dolore muscoloscheletrico diffuso¹⁶. In 3 studi è stata valutata l'insorgenza di dolore muscoloscheletrico diffuso e fibromialgia (FM) dopo un CF¹⁷⁻¹⁹. Nello studio di Buskila¹⁷ il DC insorto dopo un incidente stradale aumenta il rischio di sviluppare

FM, ad un anno di distanza, di 3 volte rispetto alla popolazione di controllo. I traumi dei tessuti molli a carico del rachide cervicale, sia in seguito ad incidenti stradali sia per traumi occorsi durante l'attività lavorativa, sono predittivi di insorgenza di FM: il 21,6% della casistica studiata, infatti, rispettava i criteri per FM da 6 a 18 mesi dopo il trauma. Che sia il rachide cervicale la sede a livello della quale i traumi possono determinare l'insorgenza di FM e dolore muscoloscheletrico diffuso sarebbe dimostrato dal fatto che, tra i pazienti che hanno avuto incidenti con fratture a livello degli arti inferiori, solo l'1,7% sviluppa FM¹⁸. In un altro studio il 27% dei soggetti che avevano avuto un CF lamentava dolore muscoloscheletrico diffuso ad un anno di follow-up; ciò si osservava più frequentemente nelle donne ed in coloro che accusavano sintomi più intensi subito dopo il trauma, che erano in forma fisica peggiore e che presentavano sintomi depressivi¹⁹.

I sintomi depressivi possono comparire nel 42% dei soggetti dopo 6 settimane e sono ancora presenti nel 18% dopo un anno. Alterazioni psicologiche dopo un CF sono più frequenti, ad eccezione del disturbo post-traumatico da stress, rispetto ai politraumatizzati con fratture multiple. I disturbi dell'umore insorti entro un anno dal trauma hanno una frequenza doppia rispetto alla popolazione generale.

I sintomi associati ad un outcome peggiore sono la rapidità di insorgenza e l'intensità del dolore, l'irradiazione del dolore agli arti superiori e la cefalea, mentre i segni clinici che si sono dimostrati prognosticamente sfavorevoli per il recupero sono rappresentati, in ordine decrescente di importanza, dai segni neurologici deficitari, dall'intensità della rigidità e della limitazione dell'articolarietà del collo e dalla dolorabilità alla digitopressione (Tab. III) ²⁰. Dei pazienti che presentano segni neurologici all'esordio il 90% è ancora sintomatico ad un anno ed il 58% a 30 mesi di distanza dal trauma ¹⁶.

I pazienti che hanno avuto un CF nella terza decade di vita e che hanno effettuato una radiografia 10 anni dopo hanno un grado di artrosi cervicale compatibile con quella di soggetti di 15 anni più vecchi; nessuno studio, tuttavia, è riuscito a trovare un'associazione tra il grado di artrosi ed il dolore.

Gli aspetti psicologici giocano un ruolo prognostico importante:

- i soggetti con punteggi più alti alle scale che valutano lo stress hanno maggiore possibilità di sviluppare una cefalea cronica;
- l'umore depresso antecedente al trauma predice un recupero più lento del 32% rispetto ai non depressi;
- le strategie di coping passive, il catastrofismo ed il livello di ansia post-trauma correlano con l'evoluzione verso una forma dolorosa cronica e la disabilità lavorativa in seguito a CF ²¹.

Globalmente, di tutte le variabili considerate nell'analisi multivariata degli studi disponibili, le condizioni psicologiche pre-morbose e l'irradiazione del dolore agli arti superiori sono le variabili indipendenti che presentano una maggiore associazione con un outcome peggiore ¹⁶.

I fattori culturali e sociali influenzerebbero i tempi del recupero: in Lituania ed in Grecia i tempi di recupero sono risultati più rapidi rispetto ad altre Nazioni, come l'Inghilterra.

Indipendentemente dai fattori prognostici suddetti, il sesso femminile, in tutti gli studi, mostra un recupero più lento ed incompleto rispetto a quello maschile; è stato infatti dimostrato che le donne hanno il 19% di probabilità in più, rispetto agli uomini, di avere DC persistente. Anche l'utilizzo dei sistemi sanitari, con richiesta di visite specialistiche, sarebbe maggiore per le donne (3,5 visite per 1000, 95% IC: 3,0-4,0) che per gli uomini (2,6 visite per 1000, 95% IC: 2,1-3,0) ¹⁶.

TABELLA III. *Rischio relativo di cronicizzazione dei sintomi dopo colpo di frusta* ²¹.

SINTOMI E SEGNI PRECEDENTI AL TRAUMA	R.R. (RANGE NEI DIVERSI STUDI)
Dolore al collo	1,2-10
Disturbi psichiatrici	1,5-10
Pregressi colpi di frusta	1,1-3,7
SINTOMI E SEGNI POST-TRAUMA	
Insorgenza precoce del dolore (< 48 ore)	1,2-4,0
Intensità del dolore (VAS > 55)	3,2
Dolore severo all'esordio	1,5
Dolore irradiato	1,3-1,6
Dolorabilità alla pressione	1,7-2,0
Rigidità e < ROM	2,0-3,0
Cefalea nucale	1,2-3,3
Segni neurologici deficitari	2,1-3,3
Sintomi depressivi/patologie psichiatriche	2,0-3,2

VAS: scala analogica visiva; ROM: *range of motion*.

CONCLUSIONI

L'incidenza e la prevalenza del DC sono assimilabili a quelle della lombalgia, con importanti risvolti dal punto di vista economico e sociale. Nessun singolo fattore è sufficiente, da solo, a determinare DC che, al contrario, è il risultato dell'interazione tra variabili individuali, lavorative, sociali e culturali. È quindi improbabile che le strategie preventive che intervengano su uno o pochi fattori possano ridurre l'incidenza del DC. Come per la lombalgia anche per la cervicalgia le caratteristiche psicologiche, i sintomi depressivi ed un coping di tipo maladattativo rappresentano i principali fattori prognostici negativi per la cronicizzazione, l'amplificazione e la generalizzazione del dolore. Alla base di questi fenomeni, spesso, vi sono strategie anomale nell'affrontare la propria situazione, definite "comportamenti anomali di malattia" intesi come "modalità di malapprendimento nel percepire, valutare ed agire in rapporto al proprio stato di salute". Gli obiettivi principali da perseguire, pertanto, dovranno essere quelli, da un lato, di prevenire l'insorgenza del primo episodio di DC ma, soprattutto, di impedirne un'evoluzione sfavorevole verso la cronicizzazione, intervenendo non solo con strategie terapeutiche fisiche e farmacologiche ma anche, a livello personale, con un percorso psico-educazionale.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Hogg-Johnson S, van der Velde G, Carroll LJ, et al. *The burden and determinants of neck pain in the general population*. Spine 2008;33:S39-51.
- 2 Cotè P, van der Velde G, Cassidy D, et al. *The burden and determinants of neck pain in workers*. Spine 2008;33:S60-74.
- 3 Holm LW, Carroll LJ, Cassidy D et al. *The burden and determinants of neck pain in whiplash-associated disorders after traffic collisions*. Spine 2008;33:S52-9.
- 4 Korhonen T, Ketola R, Toivonen R, et al. *Work related and individual predictors for incident neck pain among office employees working with video display units*. Occup & Environ Med 2003;60:475-82.
- 5 Siivola SM, Levoska S, Latvala K, et al. *Predictive factors for neck and shoulder pain: a longitudinal study in young adults*. Spine 2004;29:1662-9.
- 6 Fejer R, Hartvigsen J, Kyvik KO. *Heritability of neck pain: a population-based study of 33.794 Danish twins*. Rheumatology 2006;45:589-94.
- 7 Hartvigsen J, Pedersen HC, Frederiksen H, et al. *Small effect of genetic factors on neck pain in old age: a study of 2.108 Danish twins 70 years of age and older*. Spine 2005;30:206-8.
- 8 McGregor SJ, Andrew T, Sambrook PN, et al. *Structural, psychological and genetic influences on low back and neck pain: a study of adult female twins*. Arthritis Rheum 2004;51:160-7.
- 9 Zapletal J, Herkster RE, Straver JS, et al. *Relationship between atlanto-odontoid osteoarthritis and idiopathic suboccipital neck pain*. Neuroradiology 1996;38:62-5.
- 10 Niemi S, Levoska S, Kemila J, et al. *Neck and shoulder symptoms and leisure time activities in high school students*. J Orthop Sports Phys Ther 1996;24:25-9.
- 11 van Gent C, Dols J, de Rover CM, et al. *The weight of schoolbags and the occurrence of neck, shoulder, and back pain in young adolescents*. Spine 2003;9:916-21.
- 12 Whitfield J, Legg SJ, Hedderley DI. *Schoolbag weight and musculoskeletal symptoms in New Zealand secondary schools*. Appl Ergon 2005;36:193-8.
- 13 Carroll LJ, Hogg-Johnson S, van der Velde G, et al. *Course and prognostic factors for neck pain in the general population*. Spine 2008;33:S75-82.
- 14 Hurwitz E, Goldstein MS, Morgenstern H, et al. *The impact of psychosocial factors on neck pain and disability outcomes among primary care patients. Results from the UCLA Neck Pain Study*. Disabil Rehabil 2006;28:1319-29.
- 15 Carroll LJ, Hogg-Johnson S, Pierre Cotè DC, et al. *Course and prognostic factors for neck pain in workers*. Spine 2008;33:S93-S100.
- 16 Carroll LJ, Holm LW, Hogg-Johnson S, et al. *Course and prognostic factors for neck pain in whiplash-associated disorders (WAD)*. Spine 2008;33:S83-92.
- 17 Buskila D, Neumann L, Vaisberg G, et al. *Increased rates of fibromyalgia following cervical spine injury. A controlled study of 161 cases of traumatic injury*. Arthritis Rheum 1997;40:446-52.
- 18 Holm LW, Carroll LJ, Cassidy JD, et al. *Widespread pain following whiplash-associated disorders: incidence, course, and risk factors*. J Rheumatol 2007;34:193-200.
- 19 Wynne-Jones G, Jones GT, Wiles NJ, et al. *Predicting new onset of widespread pain following a motor vehicle collision*. J Rheumatol 2006;33:968-74.
- 20 Carroll LJ, Cassidy JD, Cotè P. *The role of pain coping strategies in prognosis after whiplash injury: passive coping predicts slowed recovery*. Pain 2006;124:18-26.
- 21 Bannister G, Amirfeyz R, Kelley S, et al. *Whiplash injury*. J Bone Joint Surg 2009;91-B:845-50.

ASPETTI CLINICI DELLA TERAPIA DELL'OSTEOPOROSI CON IBANDRONATO L'IBANDRONATO: DALL'EFFICACIA ALLA PRATICA CLINICA

PAROLE CHIAVE

Ibandronato • Osteoporosi • Fratture • Aderenza
• Tollerabilità

RIASSUNTO

L'osteoporosi e le fratture ad essa correlate è una delle patologie più rilevanti dell'età anziana. Negli ultimi venti anni molte terapie sono state messe a punto per un'adeguata profilassi delle fratture da fragilità e, tra queste, quelle a base di bisfosfonati aminati sono certamente tra le più efficaci e sicure. L'ibandronato sodico è un aminobisfosfonato ampiamente studiato nella prevenzione delle fratture osteoporotiche. In molteplici studi è stata evidenziata la sua capacità di ridurre di oltre il 50% il rischio di fratture vertebrali e, per le dosi oggi disponibili in commercio, anche di fratture non vertebrali. Studi osservazionali di efficacia sembrano anche dimostrare un effetto positivo sulle fratture di femore simile a quello ampiamente documentato per alendronato e risedronato. Considerata la disponibilità sia della somministrazione orale mensile che endovenosa trimestrale, l'ibandronato è tra i farmaci con maggiore duttilità di impiego. La sua sicurezza e la possibilità di sfruttarne gli effetti sul dolore e, dove possibile, quelli atti a favorire una più adeguata osteointegrazione nella chirurgia protesica, ne fanno uno strumento clinico di grande interesse ed efficacia.

INTRODUZIONE

L'osteoporosi è una malattia caratterizzata da ridotta massa ossea ed alterazioni microstrutturali del tessuto scheletrico, tali da ridurre la resistenza e facilitare così l'insorgenza di fratture da fragilità. Oggi questa patologia è ritenuta una delle grandi sfide della medicina per diversi ordini di fattori. Le fratture da fragilità che occorrono soprattutto nei soggetti anziani, infatti, sono causa di un notevole eccesso di mortalità, stimato, in caso di frattura del femore, nel 20% solo nel primo anno dopo questo evento. Sia le fratture femorali che vertebrali sono, inoltre, gravate da notevole morbilità generale, con profonda riduzione del grado di autosufficienza e frequente necessità di istituzionalizzare in modo definitivo i pazienti. A fronte di questi dati, è ben noto come l'incidenza di fratture osteoporotiche sia molto aumentata negli ultimi anni e sia destinato, per effetto dell'invecchiamento della popolazione, ma anche per molteplici altre ragioni, a subire un'ulteriore accelerazione nei prossimi 30-40 anni. È quindi evidente come sia necessario un approccio preventivo e terapeutico adeguato ad arrestare la progressione di questa severa patologia. Negli ultimi 20 anni, molte terapie farmacologiche sono state clinicamente testate per verificarne la capacità di ridurre in modo significativo l'incidenza di

fratture vertebrali e non-vertebrali. Queste includono il calcio e la vitamina D, lo stronzio ranelato, i modulatori selettivi del recettore estrogenico, il paratormone ed il teriparatide e, con minori evidenze, la calcitonina. I bisfosfonati aminati, oggi disponibili per uso orale ed endovenoso, sono certamente i farmaci con le migliori evidenze di efficacia. Tra questi, l'ibandronato è uno dei farmaci che coniuga meglio efficacia d'azione, duttilità d'impiego e maneggevolezza.

L'IBANDRONATO NELL'OSTEOPOROSI: LE EVIDENZE DI EFFICACIA

Gli studi randomizzati e controllati vs. placebo (RCTs): ibandronato orale ed endovenoso

Le Autorità Sanitarie Regolatorie considerano gli effetti

SANDRO GIANNINI, STEFANIA SELLA
Clinica Medica 1, Dipartimento di Scienze
Mediche e Chirurgiche
Azienda Ospedaliera-Università di Padova

Sandro Giannini
sandro.giannini@unipd.it

sull'incidenza di nuove fratture vertebrali in un periodo di 3 anni come la misura primaria per valutare l'efficacia di un farmaco anti-osteoporotico. Per tale ragione la maggior parte degli RCTs, inclusi quelli sull'ibandronato, sono stati disegnati per questo end-point specifico. L'ibandronato è l'unico bisfosfonato orale per cui sia stata dimostrata in un RCT un'efficacia antifratturativa sia per la somministrazione quotidiana che per quella intermittente. Lo studio BONE¹, infatti, ha testato l'efficacia di ibandronato orale in somministrazione quotidiana (2,5 mg) ed intermittente (20 mg a giorni alterni per 12 dosi ogni 3 mesi). Questi due differenti regimi hanno ridotto in modo ampiamente significativo il rischio di nuove fratture vertebrali verso placebo in un periodo di 3 anni (-62%, $p < 0,001$ e -50%, $p < 0,001$, rispettivamente). *Un dato ulteriormente rilevante è costituito dalla stabilità dell'effetto di riduzione del rischio di nuove fratture vertebrali durante i tre anni di terapia, la cui incidenza rimaneva immutata confrontando i singoli anni di follow-up*¹ (Fig. 1). In questo studio non si osservava una significativa riduzione del rischio di fratture non-vertebrali per nessuno dei due schemi di somministrazione. Va tuttavia sottolineato che la popolazione inclusa era, anche per i sempre più stretti dettami di tipo etico, nel suo complesso a rischio non elevato di frattura (T-score basale medio del femore = -1,7 DS) rispetto ad altri RCTs condotti su aminobisfosfonati. Infatti, quando veniva selezionato un sottogruppo a rischio più significativo (T-score del collo femorale $< -3,0$ DS), l'ibandronato orale riduceva anche il rischio di fratture non vertebrali del 69% ($p < 0,02$) verso placebo. L'efficacia clinica dell'ibandronato nell'osteoporosi è stata testata anche per la sua formulazione endovenosa. In prima istanza è stato condotto un RCT per

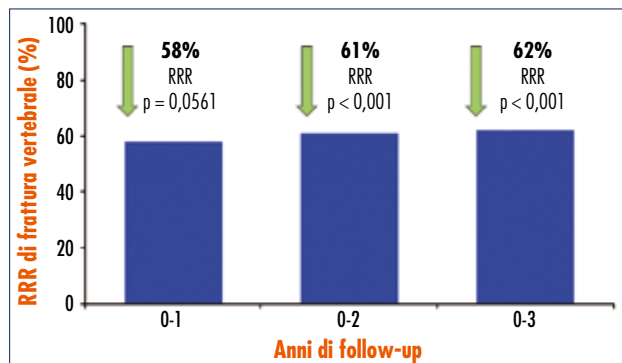


FIGURA 1. Stabilità dell'effetto antifratturativo dell'ibandronato durante i 3 anni di terapia.

valutare l'efficacia antifratturativa di ibandronato 1 mg o 0,5 mg e.v. ogni 3 mesi. Sebbene la riduzione del rischio di frattura fosse molto ampia rispetto a placebo, non si raggiungeva la significatività statistica. Tuttavia, un'attenta analisi che riguardava anche la relativamente modesta riduzione dei marcatori di rimodellamento osseo con i suddetti dosaggi, suggeriva che dovessero essere adoperati dosi più elevate per l'uso e.v. intermittente. Con oramai alle spalle i solidi dati di efficacia antifratturativa dell'ibandronato orale dello studio BONE, veniva concepito lo studio DIVA², che metteva a confronto gli effetti della somministrazione orale quotidiana (2,5 mg) con un regime intermittente endovenoso di 2 mg ogni 2 mesi o 3 mg ogni 3 mesi. L'endpoint, correttamente definito, era la non-inferiorità rispetto al dosaggio orale giornaliero, con dimostrata efficacia antifratturativa, in termini di guadagno di massa ossea. In realtà, entrambi i regimi endovenosi producevano maggiori guadagni di massa ossea rispetto alla somministrazione orale giornaliera, sia a livello della colonna vertebrale (6,4 e 6,3% vs. 4,8%, rispettivamente, $p < 0,001$) che del femore prossimale, dimostrando quindi la superiorità delle formulazioni e.v. verso il dosaggio orale quotidiano di 2,5 mg.

Gli studi randomizzati e controllati vs. placebo (RCTs): lo studio di "bridging"

Lo studio BONE è stato l'unico a dimostrare in un RCT che un bisfosfonato orale somministrato anche in modo intermittente è in grado di ridurre in modo significativo il rischio di nuove fratture osteoporotiche. È, tuttavia, ben noto che i bisfosfonati, per le proprie caratteristiche farmacocinetiche, possono essere efficacemente somministrati anche in schemi terapeutici non giornalieri. Considerata l'evidenza che la terapia giornaliera si associa ad un'aderenza nel complesso non soddisfacente e che una migliore aderenza al trattamento induce una maggiore efficacia terapeutica, sono stati effettuati diversi studi per verificare il potenziale impiego intermittente dei bisfosfonati. In nessuno di questi studi, detti di "bridging", l'incidenza di fratture è stata considerata come end-point primario e l'efficacia del regime intermittente è stata valutata sulla base delle modificazioni della densità ossea vertebrale, che dovevano essere equivalenti o non inferiori a quelle indotte dalla terapia orale giornaliera. Partendo da questi presupposti, la possibilità di somministrare in modo efficace l'ibandronato in una più comoda e meglio accettata formulazione orale mensile è stata testata nello studio MOBILE³. Nello stesso, la

dose orale giornaliera di 2,5 mg (con provata efficacia antifratturativa) veniva confrontata con le dosi orali di ibandronato 50 + 50 mg in due giorni consecutivi/mese, 100 mg una volta al mese e 150 mg una volta al mese. In questo studio di non-inferiorità, che aveva come end-point primario le modificazioni della densità ossea, la dose di 150 mg/mese induceva, dopo due anni di terapia, un aumento di massa ossea vertebrale (6,6 vs. 5,0%, rispettivamente, $p < 0,001$) e femorale (4,2 vs. 2,5%, $p < 0,05$, rispettivamente) superiore rispetto alla posologia quotidiana di 2,5 mg. La soppressione dei marker di riassorbimento osseo (CTX) era sostanzialmente simile nei tre gruppi. Un'estensione a 3 anni dello studio MOBILE ha continuato ad evidenziare risultati del tutto in linea con quanto osservato dopo il secondo anno. *Più recentemente, un'analisi dei dati dello studio MOBILE protratto fino a 5 anni ha dimostrato come ibandronato orale 150 mg al mese continuasse per tutto il follow-up ad aumentare la densità ossea vertebrale (+8,4% verso i valori basali), mantenendo il guadagno di massa ossea femorale osservato al secondo anno di terapia.* Da questi studi, risulta quindi evidente che, per un'appropriatezza e più stabile efficacia nella pratica clinica, nella terapia dell'osteoporosi fossero maggiormente giustificati i dosaggi orale di 150 mg una volta al mese e trimestrale di 3 mg per via endovenosa. Non sorprende, pertanto, che queste siano le formulazioni oggi disponibili in commercio, che fanno dell'ibandronato l'unico farmaco utilizzabile, con intuibili benefici, sia per via orale che parenterale.

L'ibandronato nelle meta-analisi

L'approccio meta-analitico può essere considerato altrettanto efficace rispetto agli RCTs per la valutazione degli end-point più robusti dei farmaci antifratturativi, con il vantaggio di consentire l'assemblaggio di dati provenienti da studi diversi, ovviando, nella maggioranza dei casi, alla mancanza del potere statistico necessario per rivelare un effetto in un singolo studio. Diverse meta-analisi sono state condotte sull'efficacia antifratturativa della somministrazione orale quotidiana di alendronato e risedronato, combinando studi in genere simili per quanto concerne il dosaggio del farmaco adoperato. In entrambi i casi, questi studi hanno confermato la notevole efficacia di questi farmaci nel ridurre il rischio di fratture vertebrali e non vertebrali.

Un approccio simile sarebbe risultato impossibile per l'ibandronato, i cui RCTs, come già detto, erano stati condotti con dosi e vie di somministrazione molto di-

verse tra di loro. È stato quindi introdotto il concetto di esposizione cumulativa annua (ACE) a questo bisfosfonato, basato sul dosaggio in mg per singola dose, sul numero delle dosi somministrate e sulla differente biodisponibilità del farmaco per os ed endovena. È stato, quindi possibile confrontare, includendo un numero molto ampio di pazienti, gli effetti di ACE più elevati ($> 10,8$ mg/anno), che corrispondono a quelli erogati dai dosaggi oggi in commercio (150 mg al mese per os e 3 mg ogni 3 mesi e.v.), con gli effetti dei dosaggi più bassi e con il gruppo placebo. La prima meta-analisi⁴ è stata condotta combinando i dati di 4 studi, condotti con somministrazioni orali od endovenose di ibandronato a diversi dosaggi, configurando così gruppi di trattamento con ACE più elevato ($\geq 10,8$ mg) e più basso (5,5 mg) confrontati verso placebo. Il Gruppo ad ACE elevato (ACE $\geq 10,8$ mg) mostrava una riduzione significativa sia nel rischio relativo delle fratture "key" (polso, omero, gamba, anca, pelvi e clavicola, 34,4%, $p = 0,032$) che di tutte le fratture non-vertebrali (29,9%, $p = 0,041$). La seconda meta-analisi⁵ è stata condotta includendo 8 studi sugli effetti di ibandronato e confrontando l'efficacia sulle fratture non-vertebrali di soggetti in terapia attiva, con ACE $> 10,8$ ("pooling" dei dati dello studio DIVA con quelli di dosi equivalenti per os e cioè delle 150 mg/mese dello studio MOBILE) vs. ACE di 5,5 mg. Questo confronto evidenziava una riduzione del 38% del rischio di fratture non-vertebrali nei pazienti con ACE $> 10,8$ mg vs. ACE 5,5 mg (HR 0,621; 95% IC 0,396-0,974, $p = 0,038$) (Fig. 2).

L'insieme degli studi di fase III eseguiti, come già detto, con dosi assai diverse e via via crescenti di ibandronato, ha consentito di condurre, infine, una terza e rilevante meta-analisi, su oltre 8000 pazienti in grado di dimostrare come, al crescere del dosaggio di ibandronato, si assistesse ad un progressivo incremento del guadagno di massa ossea e come l'aumento di densità vertebrale correlasse in modo positivo con la riduzione del rischio di frattura⁶.

Queste meta-analisi, pur con le limitazioni connesse alla loro tipologia, dimostrano come le dosi oggi in commercio di ibandronato siano in grado di ridurre significativamente anche il rischio di fratture non-vertebrali e come la misurazione della densità ossea sia un utile surrogato per verificare l'efficacia antifratturativa di questo farmaco.

Gli studi osservazionali di efficacia

Negli ultimi anni, molteplici studi osservazionali di efficacia sono stati pubblicati nel campo dell'osteoporosi.

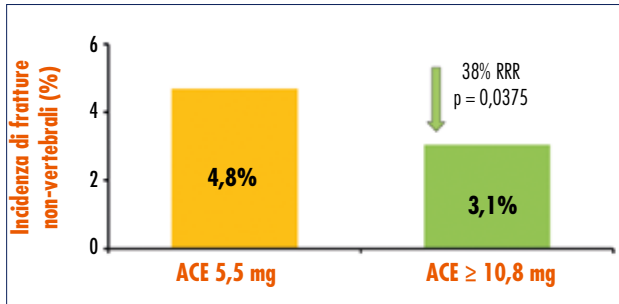


FIGURA 2. L'ibandronato con ACE $\geq 10,8$ mg riduce il rischio di fratture non-vertebrali rispetto ad ACE 5,5 mg dopo due anni di terapia.

Essi sono originati a partire da database amministrativi, ampiamente disponibili e molto avanzati in quelle nazioni dove le prestazioni sanitarie sono prevalentemente erogate con il supporto assicurativo. Questi studi, anche detti "real-world", pur soffrendo degli inevitabili bias, insiti in una raccolta di dati che ha scopi amministrativi e non di ricerca (Tab. I) e che non consentono di assegnare loro un "ranking" legato alla medicina basata sull'evidenza, possono comunque offrire un'interessante prospettiva per valutare con che esito i farmaci antiosteoporotici sono adoperati in soggetti spesso molto diversi da quelli inclusi negli RTCs. Dagli RTCs, infatti, sono spesso esclusi i pazienti con sostanziale comorbidità, i soggetti troppo giovani o eccessivamente anziani, quelli con malattia eccessivamente severa e i pazienti trattati con politerapie. Nella pratica clinica, al contrario, i pazienti che necessitano di un trattamento per l'elevato rischio di frattura, possiedono molte, se non tutte, queste caratteristiche. È stato infatti dimostrato che, in base ai criteri di inclusione ed esclusione dei principali RTCs condotti per il trattamento dell'osteoporosi, non oltre il 20% della popolazione di pazienti che afferrisce a centri specifici avrebbe potuto accedere a studi randomizzati e controllati di efficacia terapeutica. Inoltre, i progressi nella costruzione e gestione dei database amministrativi e la possibilità di eseguire analisi

statistiche più sofisticate che in passato, ha prodotto notevoli migliorie circa l'attendibilità dei risultati provenienti da questi studi. È stato infatti dimostrato come gli studi osservazionali eseguiti a partire dal 1985, producano una sovrapposibilità di risultati rispetto agli RTCs con il medesimo target che sfiora, ai nostri giorni, il 90% dei casi.

Nello studio VIBE ⁷, 7345 donne in terapia con ibandronato mensile sono state confrontate con 56.837 pazienti alle quali era stato prescritto un bisfosfonato settimanale (alendronato o risedronato). Il rischio di fratture non-vertebrali (RR 0,88; IC 0,71-1,09) e di femore (RR 1,06; IC 0,61-1,83) non differiva tra i pazienti in ibandronato mensile rispetto ai soggetti in bisfosfonato settimanale nel periodo di osservazione di 12 mesi. I pazienti in ibandronato mensile, tuttavia, dimostravano un rischio di fratture vertebrali inferiore rispetto ai bisfosfonati settimanali (RR 0,36; IC 0,18-0,75). I risultati delle analisi di sensibilità erano in accordo con quelli dell'analisi primaria.

L'ADERENZA ALLA TERAPIA E L'IBANDRONATO

L'aderenza nella terapia dell'osteoporosi

Una ridotta aderenza alla terapia è un fenomeno di notevole frequenza e rilevanza nella maggior parte delle malattie croniche, specie nei soggetti con comorbidità, che sono spesso costretti ad una polifarmacoterapia. L'osteoporosi non fa eccezione a questa ben nota situazione. Molti studi degli ultimi anni hanno evidenziato come l'aderenza a tutte le terapie per l'osteoporosi, nessuna esclusa, sia nel complesso assai modesta. Anche l'introduzione dei bisfosfonati settimanali, che pure ne ha comportato un significativo miglioramento, si associa ad un suo progressivo peggioramento. Infatti, se dopo un anno il 39% dei pazienti in trattamento giornaliero continuava ad assumere la terapia, questo valore saliva solo al 57% per i bisfosfonati somministrati su

TABELLA I. Principali vantaggi e svantaggi degli studi osservazionali di efficacia terapeutica.

VANTAGGI	SVANTAGGI
Dati in genere completi	Assenza di randomizzazione
Popolazione studiabile molto ampia	Diagnosi di malattia potenzialmente non corretta
Possibili le osservazioni longitudinali	Severità di malattia spesso non quantificata
Possibili i confronti tra gruppi	Comorbidità potenziale imprecisa per qualità e quantità
Possibili i confronti di effetti terapeutici	Aderenza alla terapia potenzialmente non quantificabile
Possibili le analisi di "sensibilità"	

base settimanale. Le conseguenze cliniche di questa ridotta aderenza sono state attentamente studiate. Il dato comune che caratterizza questi studi è il rilievo di una progressiva perdita di efficacia antifratturativa al diminuire dell'aderenza al trattamento. È stato possibile stimare che il rischio di frattura è del 20-40% più elevato in pazienti con una ridotta aderenza rispetto a soggetti che assumano il farmaco in modo corretto e costante e che l'efficacia antifratturativa comincia a manifestarsi solo al di sopra del 50% di aderenza alla terapia, aumentando progressivamente all'aumentare dell'aderenza⁸ (Fig. 3). Considerata l'evidenza e l'importanza di questi risultati, che dimostrano come l'efficacia terapeutica dei bisfosfonati possa essere ampiamente inficiata da una ridotta aderenza, molti studi hanno cercato di identificarne le principali cause. Tra esse vanno certamente annoverate le comorbidità del paziente, spesso costretto ad assumere già molti altri farmaci, la scarsa percezione della malattia, qualche volta frutto di carenza di adeguate informazioni sulla malattia, l'età, le condizioni socio-economiche ed il livello culturale. Tuttavia, tra queste ragioni, vanno certamente incluse, in particolare per i bisfosfonati, il timore di effetti collaterali di tipo gastroesofageo e il desiderio dei pazienti di assumere i farmaci meno frequentemente possibile, anche considerata la cronicità del trattamento. Deve quindi ritenersi possibile che una terapia mensile sia preferibile a quella settimanale allo scopo di garantire una migliore aderenza. Questa ipotesi è stata verificata in numerosi studi, sia di tipo osservazionale che prospettico. In un ampio studio di popolazione, la persistenza in terapia a 12 mesi è risultata del 47,5% per l'ibandronato mensile e del 30,4% per i bisfosfonati orali. Dopo aver aggiustato per diversi fattori confondenti, i pazienti in regime mensile avevano un rischio del 37% inferiore di non essere aderenti alla terapia (HR = 0,63 [0,56-0,72], Fig. 4)⁹. In due studi randomizzati e controllati è stata esaminata la preferenza dei pazienti che iniziavano una terapia per l'osteoporosi per il regime mensile con ibandronato rispetto a quello settimanale con alendronato. Più del 70% dei pazienti dichiarava di preferire il regime mensile ($p < 0,001$) ed oltre il 75% ($p < 0,001$) affermava che la periodicità mensile era più semplice da rispettare rispetto a quella settimanale con alendronato^{10,11}. Infine, considerata la comparsa di effetti avversi di tipo gastroesofageo durante la terapia con bisfosfonati come causa di mancata aderenza alla terapia, uno studio in aperto ha valutato la persistenza e la tollerabilità di ibandronato orale mensile o endovenoso trimestrale in soggetti che aveva-

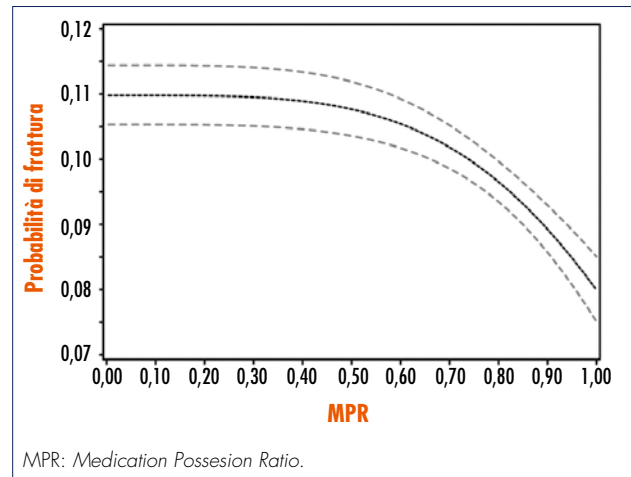


FIGURA 3. Probabilità di frattura a 2 anni sulla base della copertura farmacologica in pazienti trattati con bisfosfonati⁸.

no sospeso un bisfosfonato giornaliero o settimanale. Il 73% dei pazienti sceglieva di assumere la formulazione endovenosa e, alla fine dello studio, la persistenza in terapia era molto elevata (70% per la terapia orale ed 83% per quella e.v.). In entrambi i gruppi i pazienti riportavano un significativo miglioramento dei disturbi gastroesofagei, indotti dalla precedente assunzione di bisfosfonati giornalieri o settimanali.

SICUREZZA E TOLLERABILITÀ

Tollerabilità gastroesofagea

In tutti gli RCTs sull'efficacia dei bisfosfonati somministrati per via orale è stata valutata la tollerabilità gastroesofagea (GE) di questi farmaci. In nessun caso, in questi studi, è stato evidenziato un sostanziale aumento degli

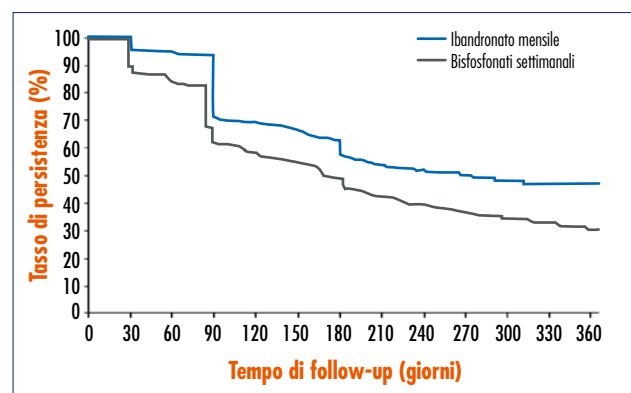


FIGURA 4. Analisi di Kaplan-Meier sul tasso di persistenza in trattamento con bisfosfonati⁹.

eventi GE rispetto al placebo. Tuttavia è ben noto che nella pratica clinica un numero non modesto di pazienti interrompe la terapia per la comparsa di tali sintomi, che nella "real life" può essere spiegata da possibili modalità improprie di assunzione di questi farmaci, dalla pre-esistenza di patologia GE potenzialmente silente e dalla potenziale tossicità GE dei bisfosfonati. In nessuno degli RCTs inerenti l'ibandronato è stata osservata una maggiore incidenza di effetti avversi GE rispetto al placebo, pur non essendo stati esclusi in questi studi i soggetti con pre-esistente patologia GE o in terapia con FANS. Questa osservazione era identica anche nello studio di "bridging", nonostante l'ibandronato orale venisse utilizzato a dosi uniche mensili di 100 o 150 mg. Questo dato non deve apparire strano poiché è noto che riducendo la frequenza di esposizione della mucosa gastroesofagea ai bisfosfonati, si controbilancia ampiamente il possibile effetto nocivo di questi farmaci ed è quindi possibile che somministrazioni più distanziate tra loro possano associarsi ad una minore incidenza di disturbi GE anche nella pratica clinica. Questa ipotesi è stata quindi testata sia in studi osservazionali che di tipo prospettico. In un ampio campione di pazienti americani che assumevano ibandronato mensile o un bisfosfonato settimanale, i pazienti in ibandronato avevano il 36% in meno di rischio di incorrere in un effetto GE severo (OR 0,64, IC 0,44-0,93) ed una probabilità assai minore di sospendere la terapia (Fig. 5) ¹². In uno studio prospettico su pazienti che già assumevano un bisfosfonato settimanale e che lo sostituivano con ibandro-

nato mensile, è stata valutata la tollerabilità GE. Circa il 60% in meno dei soggetti presentava disturbi GE dopo lo switch al bisfosfonato mensile (Fig. 6). Considerati questi dati molto incoraggianti, è ragionevole preferire l'impiego di ibandronato orale in pazienti ad alto rischio di disturbi GE o che ne abbiano già lamentato la comparsa dopo un bisfosfonato settimanale.

Sicurezza della formulazione endovenosa

La tossicità GE è un effetto locale piuttosto che sistemico. La presenza di controindicazioni alla terapia orale fornisce una valida indicazione alla terapia con ibandronato e.v. Come per altri aminobisfosfonati impiegati per via parenterale, l'ibandronato e.v. si associa, in una percentuale compresa tra il 10-15% dei pazienti alla cosiddetta sindrome simil-influenzale (reazione di fase acuta), che tuttavia tende a risolversi spontaneamente dopo 2-3 giorni e assai raramente richiede l'uso di antinfiammatori. Dopo più di 20 anni di impiego clinico dei bisfosfonati, non sono state riportate significative sequele cliniche di questa condizione.

Sicurezza renale

L'impiego dei bisfosfonati orali non modifica la funzione renale in pazienti con ClCr (clearance della creatinina) > 30 ml/min. Considerata l'elevata escrezione renale dei bisfosfonati ne è generalmente sconsigliato l'uso in pazienti con ClCr < 30 ml/min. Tuttavia, questo è prevalentemente motivato dall'assenza di sufficienti dati di sicurezza in questa tipologia di pazienti. In due analisi

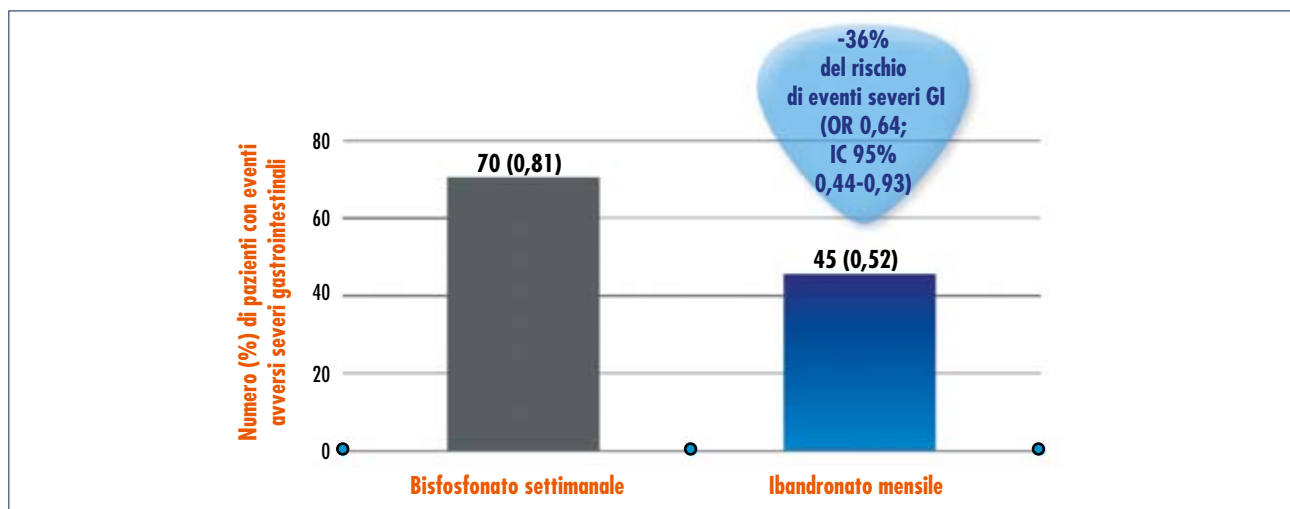


FIGURA 5. Comparazione del rischio di incorrere in un effetto severo gastroesofageo tra bisfosfonato settimanale e ibandronato mensile (da Blumentals WA, Harris ST, Cole RE, et al. Risk of severe gastrointestinal events in women treated with monthly ibandronate or weekly alendronate and risedronate. *Ann Pharmacother* 2009;43:577-85).

post-hoc, l'utilizzo di alendronato e risedronato in pazienti osteoporotici con $ClCr = 1.5$ ml/min non modificava in modo significativo la funzione renale. L'ibandronato non ha evidenziato alcun tipo di tossicità renale, anche in soggetti con funzione renale non ottimale, sia per quanto riguarda la somministrazione orale che endovenosa. L'impiego di bisfosfonati, ibandronato compreso, è tuttavia controindicato in pazienti con insufficienza renale terminale, in cui possono essere presenti gradi diversi di osteomalacia e malattia adinamica dell'osso.

Sicurezza ossea

Come per tutti gli altri farmaci in uso per la terapia dell'osteoporosi, anche per l'ibandronato la verifica clinica dell'efficacia antifratturativa è stata accompagnata da una valutazione micro-strutturale dello scheletro al fine di verificare il mantenimento o il miglioramento della competenza meccanica dell'osso e di escludere effetti negativi sulla qualità del tessuto scheletrico. Un sottogruppo di pazienti degli studi BONE (ibandronato per os) e DIVA (ibandronato e.v.) è stato sottoposto a biopsia ossea transiliaca. La valutazione istomorfometrica ha evidenziato l'assenza di difetti di mineralizzazione, una riduzione fino ai livelli premenopausali della

frequenza di attivazione delle unità di rimodellamento osseo ed un completo mantenimento della microarchitettura ossea. Per i pazienti dello studio BONE è stato poi possibile condurre una valutazione dei prelievi biotici anche attraverso micro-TAC, metodica che consente oggi indagini raffinate sulla qualità dell'osso. Questo studio¹³ evidenziava come, rispetto al placebo, i pazienti trattati con ibandronato presentassero un aumento della densità della connettività trabecolare ed una riduzione dello SMI (*Structural Model Index*, la cui riduzione è predittiva di un miglioramento nella microarchitettura ossea trabecolare). Questi dati confermano, pertanto, che l'efficacia antifratturativa dell'ibandronato ha un suo corrispettivo per quanto concerne la valutazione istologica della microarchitettura ossea, in totale assenza di alterazioni potenzialmente negative.

ALTRI ASPETTI DI RILEVANZA NELL'UTILIZZO CLINICO DELL'IBANDRONATO

Effetti sul dolore osseo

L'effetto analgesico dei bisfosfonati è noto da molto tempo ed in qualche caso esso viene sfruttato nella comune pratica clinica. Anche per l'ibandronato sono

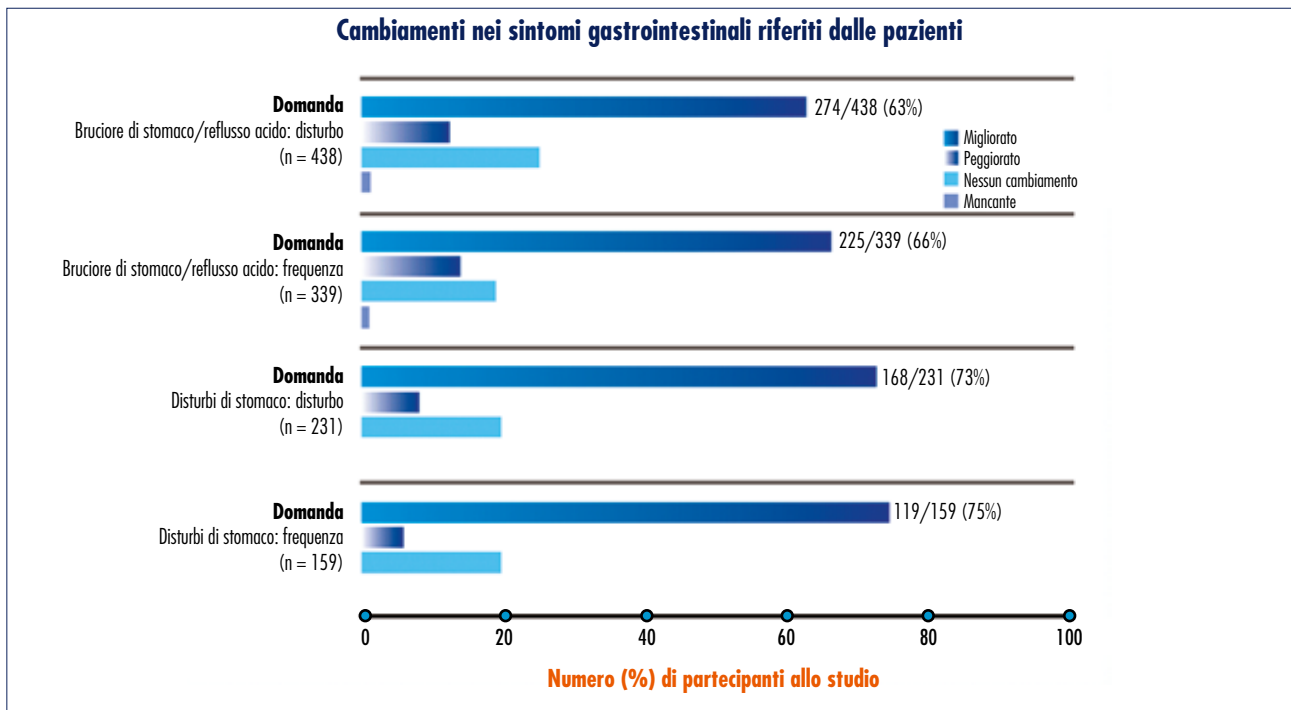


FIGURA 6. Comparazione della tollerabilità gastroesofagea tra bisfosfonato settimanale e ibandronato mensile (da Binkley N, Martens MG, Silverman SL, et al. Improved GI tolerability with monthly ibandronate in women previously using weekly bisphosphonates. *South Med J* 2009;102:486-92).

stati pubblicati, negli ultimi anni, dati interessanti al riguardo. In uno studio effettuato sui pazienti in trattamento con glucocorticoidi, l'ibandronato e.v. (2 mg ogni 3 mesi) era in grado di aumentare in modo significativo la densità ossea rispetto ai pazienti di controllo e di ridurre l'incidenza di fratture vertebrali. Il trattamento con ibandronato riduceva in modo ampiamente significativo anche l'entità della rachialgia e, dopo 3 anni di trattamento, un miglioramento della stessa si osservava nell'86% dei pazienti rispetto al 49% dei soggetti di controllo ($p < 0,001$)¹⁴. Molto interessante è il successivo rilievo che un miglioramento del dolore osseo ampiamente e clinicamente significativo fosse anche evidente per altre patologie scheletriche quali l'osteoporosi transitoria dolorosa localizzata (da edema midollare dell'osso) e l'iperostosi sternocostoclavicolare¹⁵. Dati altrettanto incoraggianti sono stati pubblicati per quanto riguarda la riduzione del dolore in pazienti con metastasi ossee. In questo contesto, un trattamento orale con dosi giornaliere elevate di ibandronato riduceva, in modo ampiamente significativo, il dolore da metastasi ossee da carcinoma mammario, mantenendo una qualità di vita significativamente migliore rispetto al placebo in 96 mesi di follow-up¹⁵. Un altro studio randomizzato e controllato in doppio cieco su donne affette da metastasi da carcinoma mammario valutava l'effetto su tutti gli eventi scheletrici di ibandronato 6 mg e.v. ogni 3-4 settimane per due anni. Il rischio di qualsiasi evento scheletrico era ridotto da ibandronato del 40% rispetto al placebo (HR 0,60, $p = 0,003$). In particolare, il dolore osseo (determinato con una scala da 0 = nessuno a 4 = intollerabile) era ridotto rispetto al placebo ($p < 0,001$) e mantenuto costantemente inferiore rispetto ai valori basali durante tutti i 24 mesi di follow-up. È quindi intuibile che ibandronato possa ampiamente ridurre il dolore osseo, in ragione della sua potente attività anti-osteoclastica, in pazienti affetti da patologie in grado di evocare un aumentato riassorbimento osseo. Tuttavia, un relativamente recente lavoro sperimentale sul ratto ha evidenziato come l'ibandronato sia in grado di intervenire anche sul dolore di tipo infiammatorio, riducendo le citochine infiammatorie TNF- ed IL-1, la sostanza P e la sua produzione a livelli dei gangli nervosi, inducendo anche una sostanziale e significativa riduzione dell'iperalgisia¹⁶. In conclusione, l'ibandronato sembra possedere un potente effetto analgesico, che non deriva solo dalla sua robusta azione a livello scheletrico, ma anche da effetti sulla natura infiammatoria dei sintomi.

Effetti sull'osteointegrazione

La necessità di stabilizzare gli impianti protesici al fine di ridurre il rischio di "loosening" della protesi stessa, ha condotto in un recente passato alla ricerca di terapie in grado di favorire l'osteointegrazione della protesi. Alcuni studi hanno dimostrato che la somministrazione di alendronato riduce in modo dose-dipendente il riassorbimento osseo peri-protesico. Questo risultato non sorprende alla luce del potente effetto anti-risassorbitivo di questo bisfosfonato. Analogamente, la somministrazione di dosi di ibandronato simili a quelle utilizzate per il trattamento dell'osteoporosi ha migliorato del 113-184% l'entità di osteointegrazione di protesi femorali, rispetto al placebo, in ratte rese osteopeniche mediante ovariectomia, prevenendo i problemi di attecchimento protesico che possono essere causati dall'osteoporosi¹⁷. Più di recente, in uno studio controllato verso soluzione salina condotto su ratti non osteopenici, è stato evidenziato come la somministrazione sottocutanea di ibandronato 5 mg/kg/die fosse in grado di accelerare l'osteointegrazione di un impianto femorale non cementato. L'ibandronato, infatti, accelerava il processo di osteointegrazione (*osteointegrated implant surface, OIS*), dimezzando (-53%) il tempo necessario per una migliore stabilizzazione protesica¹⁸. La trasferibilità all'uomo di questi risultati è stata valutata in uno studio in cui 50 pazienti affetti da gonartrosi e sottoposti a protesi cementata di ginocchio sono stati trattati localmente con 1 mg di ibandronato o soluzione salina. Uno studio radiologico in cieco del movimento protesico, condotto a 6,

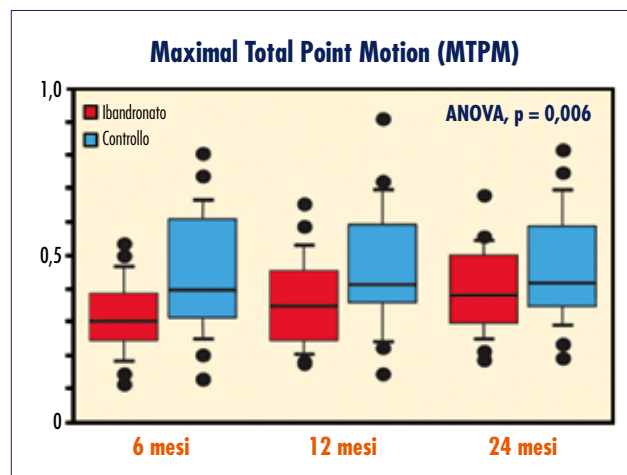


FIGURA 7. Box plot riportante i percentili 10th, 25th, 50th, 75th, e 90th e gli outliers per la Maximal Total Point Motion (MTPM) a 6, 12, e 24 mesi¹⁹.

12 e 24 mesi dimostrava come la migrazione proteica fosse molto più contenuta nel gruppo trattato con ibandronato rispetto al placebo (Fig. 7) ¹⁹.

CONCLUSIONI

L'ibandronato è un potente aminobisfosfonato, oggi prevalentemente adoperato nella terapia dell'osteoporosi. Esso unisce, oltre ad una provata efficacia nella profilassi delle fratture vertebrali e non vertebrali, una notevole tollerabilità e sicurezza di impiego. Grazie a queste caratteristiche ed alla possibilità di una duplice e comoda somministrazione, orale mensile ed endovenosa trimestrale, si conferma farmaco di grande duttilità, atto anche a garantire quell'aderenza alla terapia in grado di mantenerne l'efficacia terapeutica.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, et al. *Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis*. J Bone Miner Res 2004;19:1241-9.
- 2 Eisman JA, Civitelli R, Adami S, et al. *Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the DIVA study*. J Rheumatol 2008;35:488-97.
- 3 Reginster JY, Adami S, Lakatos P, et al. *Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study*. Ann Rheum Dis 2006;65:654-61.
- 4 Harris ST, Blumentals WA, Miller PD. *Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies*. Curr Med Res Opin 2008;24:237-45.
- 5 Cranney A, Wells GA, Yetisir E, et al. *Ibandronate for the prevention of nonvertebral fractures: a pooled analysis of individual patient data*. Osteoporos Int 2009;20:291-7.
- 6 Sebba AI, Emkey RD, Kohles JD, et al. *Ibandronate dose response is associated with increases in bone mineral density and reductions in clinical fractures: results of a meta-analysis*. Bone 2009;44:423-7.
- 7 Harris ST, Reginster JY, Harley C, et al. *Risk of fracture in women treated with monthly oral ibandronate or weekly bisphosphonates: The eValuation of IBandronate Efficacy (VIBE) database fracture study*. Bone 2009;44:758-65.
- 8 Siris ES, Harris ST, Rosen CJ. *Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases*. Mayo Clin Proc 2006;81:1013-22.
- 9 Cotté FE, Fardellone P, Mercier F, et al. *Adherence to monthly and weekly oral bisphosphonates in women with osteoporosis*. Osteoporos Int 2010;21:145-55.
- 10 Emkey R, Koltun W, Beusterien K, et al. *Patient preference for once-monthly ibandronate versus once-weekly alendronate in a randomized, open-label, cross-over trial: the Boniva Alendronate Trial in Osteoporosis (BALTO)*. Curr Med Res Opin 2005;21:1895-903.
- 11 Hadji P, Minne H, Pfeifer M, et al. *Treatment preference for monthly oral ibandronate and weekly oral alendronate in women with postmenopausal osteoporosis: A randomized, crossover study (BALTO III)*. Joint Bone Spine 2008;75:303-10.
- 12 Blumentals WA, Harris ST, Cole RE, et al. *Risk of Severe Gastrointestinal Events in Women Treated with Monthly Ibandronate or Weekly Alendronate and Risedronate*. Ann Pharmacother 2009;43:577-85.
- 13 Recker RR, Ste-Marie LG, Langdahl B, et al. *Oral ibandronate preserves trabecular microarchitecture: micro-computed tomography findings from the oral iBandronate Osteoporosis vertebral fracture trial in North America and Europe study*. J Clin Densitom 2009;12:71-6.
- 14 Ringe JD, Dorst A, Faber H, et al. *Intermittent intravenous ibandronate injections reduce vertebral fracture risk in corticosteroid-induced osteoporosis: results from a long-term comparative study*. Osteoporos Int 2003;14:801-7.
- 15 Ringe JD, Body JJ. *A review of bone pain relief with ibandronate and other bisphosphonates in disorders of increased bone turnover*. Clin Exp Rheumatol 2007;25:766-74.
- 16 Bianchi M, Franchi S, Ferrario P, et al. *Effects of the bisphosphonate ibandronate on hyperalgesia, substance P, and cytokine levels in a rat model of persistent inflammatory pain*. Eur J Pain 2008;12:284-92.
- 17 Kurth AH, Eberhardt C, Müller S, et al. *The bisphosphonate ibandronate improves implant integration in ovariectomized rats*. Bone 2005;37:204-10.
- 18 Eberhardt C, Habermann B, Müller S, et al. *The bisphosphonate ibandronate accelerates osseointegration of hydroxyapatite-coated cementless implants in an animal model*. J Orthop Sci 2007;12:61-6.
- 19 Hilding M, Aspenberg P. *Local peroperative treatment with a bisphosphonate improves the fixation of total knee prostheses: a randomized, double-blind radiostereometric study of 50 patients*. Acta Orthop 2007;78:795-9.