

EFFICACIA DI ALENDRONATO NELLA GESTIONE DELLE FRATTURE DA FRAGILITÀ

Efficacy of alendronate in the management of fragility fractures

Riassunto

L'osteoporosi è considerata come una patologia in cui si verifica un'alterazione della qualità dell'osso. La conseguenza più drammatica è l'aumentata suscettibilità alle fratture. L'ortopedico, che è spesso il primo e l'unico specialista a trattare pazienti con frattura da fragilità, non può limitarsi al trattamento, chirurgico o conservativo della lesione, ma deve adottare un protocollo diagnostico e terapeutico basato sull'evidenza scientifica per un approccio corretto ai soggetti con osteoporosi e fratture. La terapia contro l'osteoporosi può agire sia nella prevenzione del primo evento fratturativo in soggetti osteoporotici, che al fine di ridurre il rischio di successive fratture. Studi clinici randomizzati e controllati hanno dimostrato un elevatissimo grado di efficacia e sicurezza a lungo termine per alendronato. In ambito ortopedico, si deve tener conto anche di aspetti pratici legati alla chirurgia. Alendronato ha dimostrato effetti positivi sulla fissazione dei mezzi di sintesi e sull'osteointegrazione, non pregiudicando né rallentando in maniera significativa i processi di guarigione. Inoltre, esso ha dimostrato di poter ridurre la mortalità legata alle fratture femorali. La terapia farmacologica non può prescindere da un'adeguata supplementazione di vitamina D, per garantirne l'efficacia. La disponibilità di alendronato e vitamina D in unica formulazione ad assunzione settimanale aumenta l'aderenza e potenzia l'efficacia anti-fratturativa e gli effetti positivi sul trofismo osseo e neuromuscolare.

Parole chiave: alendronato, bifosfonati, fratture da fragilità, osteoporosi

Summary

Osteoporosis is a disease in which bone quality is altered. Its most dramatic consequence is an increased susceptibility to fractures. The orthopaedic surgeon is often the first and only physician who treats fragility fracture patients, and he can't focus on the surgical or conservative treatment only, but he has to adopt an evidence-based diagnostic and therapeutic approach to osteoporotic fractured patients. Osteoporosis therapy can both prevent the first fracture in osteoporotic patients and reduce the risk of subsequent fractures. Randomized and controlled clinical trials showed a very high grade of long-term efficacy and safety for alendronate. In the orthopaedic field, even practical aspects related to surgery must be considered. Alendronate showed positive effects both on implant fixation and osteointegration, not impairing nor delaying the healing process. Moreover, it seems to reduce mortality after a hip fracture. Antiosteoporotic therapy, in order to prove effective, must be associated to adequate vitamin D supply. The availability of alendronate and vitamin D in one tablet administered weekly, is able to improve adherence and to increase the anti-fracture efficacy and the positive effects on bone and neuromuscular trophism.

Keywords: alendronate, bisphosphonates, fragility fractures, osteoporosis

**U. TARANTINO, I. CEROCCHI, A. SCIALDONI,
M. CELI, F.M. LIUNI, E. GASBARRA**

*Università di Roma "Tor Vergata", Fondazione Policlinico
Tor Vergata, U.O.C. Ortopedia e Traumatologia*

Indirizzo per la corrispondenza:

Umberto Tarantino, Fondazione PTV - U.O.C. Ortopedia
e Traumatologia, viale Oxford 81, 00133 Roma

Ricevuto il 21-2-2011

Accettato il 4-3-2011

INTRODUZIONE

L'osteoporosi è stata per decenni definita come perdita della massa ossea, e ritenuta conseguenza inevitabile e inesorabile dell'invecchiamento. Tuttavia, le acquisizioni dell'ultimo decennio hanno fatto sì che l'attenzione si spostasse su un concetto più ampio rispetto a quello di densità dell'osso. L'osteoporosi è, infatti, attualmente considerata come una patologia in cui si verifica un'alterazione della qualità dell'osso, intesa come l'insieme delle caratteristiche che consentono al tessuto osseo di resistere alla frattura. Senz'altro una di queste è rappresentata dalla densità minerale ossea (*Bone Mineral Density*, BMD), che varia fisiologicamente con l'età. Infatti, la massa ossea aumenta durante l'accrescimento, soprattutto in età puberale, per raggiungere un valore massimo (picco di massa ossea) intorno ai 30 anni di età. Successivamente la densità minerale ossea gradualmente decresce, e la bassa BMD costituisce uno degli aspetti dell'osteoporosi, ma non l'unico. Infatti le proprietà biomeccaniche dell'osso dipendono anche dal suo metabolismo, dalla microarchitettura tissutale e dal controllo ormonale sugli stessi. Il deficit estrogenico, in età post-menopausale, provoca infatti un aumento del tasso di rimodellamento (turnover) osseo, mentre in età senile si osserva un rallentamento dei processi metabolici e riparativi. In entrambi i casi si assiste a un accumulo dei microdanni, ovvero delle lesioni microscopiche che si verificano nell'osso corticale e trabecolare, in risposta a sollecitazioni ripetute. A un turnover lento consegue un rallentamento dei processi riparativi, con aumento della fragilità del tessuto. Il turnover accelerato, invece, comporta un deficit della mineralizzazione secondaria e della riparazione dei microdanni; questi processi non vengono completati per il rapido avvicinarsi dei cicli di rimodellamento. La conseguenza è in ogni caso una ridotta resistenza del tessuto. L'invecchiamento e l'osteoporosi influiscono anche sulle caratteristiche architetturali dell'osso, ovvero sull'organizzazione spaziale micro- e macroscopica, che consente allo scheletro di essere allo stesso tempo leggero e resistente. A livello corticale si assiste a un riassorbimento endostale, bilanciato da una scarsa apposizione periostale; ciò comporta un ridotto spessore della corticale stessa. A livello trabecolare le alterazioni sono ancora più grossolane, poiché è l'osso spongioso quello più attivo dal punto di vista metabolico. Le trabecole si assottigliano, si diradano e, spesso, si rompono. Le prime a essere colpite sono le trabecole orizzontali, che hanno la funzione di distribuire le forze cui sono sottoposte le trabecole verticali, e di sostenere queste ultime ¹.

La conseguenza più drammatica delle modificazioni ossee legate all'invecchiamento è l'aumentata suscettibilità alle fratture. La frattura da fragilità è definita come frattura che avviene in seguito a un trauma che non danneggerebbe un osso normale, ad esempio una caduta dalla posizione eretta o da un'altezza inferiore ². Nel 2005, in Italia, si sono regi-

strate circa 300.000 fratture da fragilità. Le sedi scheletriche più colpite sono generalmente quelle in cui l'osso trabecolare è più rappresentato, classicamente il femore prossimale (circa 87.000 fratture nel 2005), le vertebre (circa 56.000), l'omero prossimale (circa 39.000) e il radio distale (circa 73.000). In realtà queste fratture colpiscono anche altri siti scheletrici. Piuttosto frequenti sono a livello della caviglia (47.000), della rotula, del femore distale, della tibia prossimale, del calcagno e dei metatarsi ³. L'ortopedico, che è spesso il primo e l'unico specialista a trattare pazienti con frattura da fragilità, non può limitarsi al trattamento chirurgico o conservativo della lesione, ma deve indagare o segnalare la condizione di scarsa qualità dell'osso che ne è alla base. L'adozione di un protocollo diagnostico e terapeutico basato sull'evidenza scientifica è essenziale per un approccio corretto ai soggetti con osteoporosi e fratture.

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO E FRATTURE DA FRAGILITÀ

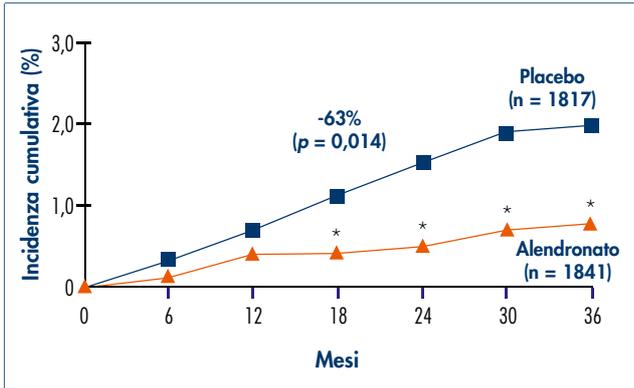
La terapia contro l'osteoporosi, nell'ambito delle fratture da fragilità, può agire su più fronti. Innanzitutto, essa svolge un ruolo fondamentale nella prevenzione secondaria, ovvero nella prevenzione del primo evento fratturativo in soggetti osteoporotici. In pazienti fratturati, una terapia adeguata è fondamentale al fine di ridurre il rischio di successive fratture. Infine, in entrambe le categorie di pazienti, la prevenzione della frattura, che può mettere a rischio il benessere e la vita del soggetto affetto, riduce indirettamente la morbilità e la mortalità associate all'evento traumatico. Tutti i farmaci attualmente utilizzati nel trattamento dell'osteoporosi riducono, con livello di efficacia differente, il rischio di frattura vertebrale e, in alcuni casi, non vertebrale.

ALENDRONATO E PREVENZIONE DELLE FRATTURE

Alendronato è stato il primo tra i bifosfonati a essere approvato negli Stati Uniti, nel 1995, per il trattamento dell'osteoporosi. Studi clinici randomizzati e controllati hanno dimostrato un elevatissimo grado di efficacia e sicurezza a lungo termine per alendronato. Nello studio FIT (*Fracture Intervention Trial*) è stata valutata l'efficacia del trattamento con alendronato (vs. placebo) nel ridurre il rischio di frattura. Esso ha dimostrato una riduzione significativa del rischio di frattura, vertebrale e non, sia in donne con pregresse fratture vertebrali, che in soggetti con osteoporosi che non avevano mai riportato fratture. L'efficacia era statisticamente significativa già dopo 12 mesi di trattamento. In particolare, in un gruppo di 3658 donne (1631 con osteoporosi a livello femorale in assenza di fratture vertebrali pregresse e 2027 con fratture vertebrali) la riduzione nel rischio di fratture si è dimostrata significativa per le fratture vertebrali (riduzione del rischio

FIGURA 1.

Incidenza cumulativa di fratture del femore in donne trattate con alendronato o placebo (da Black et al., 2000, adattato) ⁴.



del 59% a 12 mesi), per le fratture femorali (63% a 18 mesi) e per le fratture del polso (34% a 30 mesi) ⁴ (Fig. 1). In una meta-analisi del 2006 condotta da Liberman et al., è stata valutata l'efficacia anti-fratturativa di diversi anti-risorbitivi. Hanno dimostrato una riduzione significativa del rischio di frattura non-vertebrale alendronato (49%), terapia ormonale sostitutiva (25%) e risedronato (27%). In particolare, per gli stessi agenti, è stata documentata una riduzione del rischio di frattura femorale del 55% per alendronato, del 36% per la terapia ormonale sostitutiva e del 26% per risedronato ⁵. Nei soggetti che hanno già subito una frattura da fragilità, la prescrizione di un trattamento efficace è imprescindibile, poiché il primo evento fratturativo aumenta in maniera non trascurabile il rischio di ulteriori fratture. Ad esempio, la presenza di una frattura vertebrale aumenta di 2,3 volte il rischio di frattura femorale, di 4,4 volte il rischio di ulteriori fratture vertebrali e di 1,4 volte il rischio di frattura del polso ⁶. Nello studio FIT, alendronato ha ridotto il rischio di fratture vertebrali multiple a 3 anni, in donne con pregresse fratture, dell'87% ($p < 0,001$) ⁴. La mortalità, nei primi 3 mesi dopo una frattura del femore, aumenta di 5-8 volte. Il rischio relativo, successivamente, tende a diminuire, ma non torna mai al tasso di mortalità osservato nei gruppi controllo. Le donne caucasiche che riportano una frattura femorale all'età di 80 anni hanno una mortalità annuale superiore, rispetto a quella delle donne caucasiche sane della stessa età, dell'8, 11, 18 e 22%, rispettivamente, a 1, 2, 5 e 10 anni dalla frattura ⁷. Inoltre, l'aumento della mortalità permane fino a 5 anni per le fratture non femorali, mentre, come abbiamo visto, persiste anche a 10 anni in caso di frattura del femore ⁸. Uno studio con-

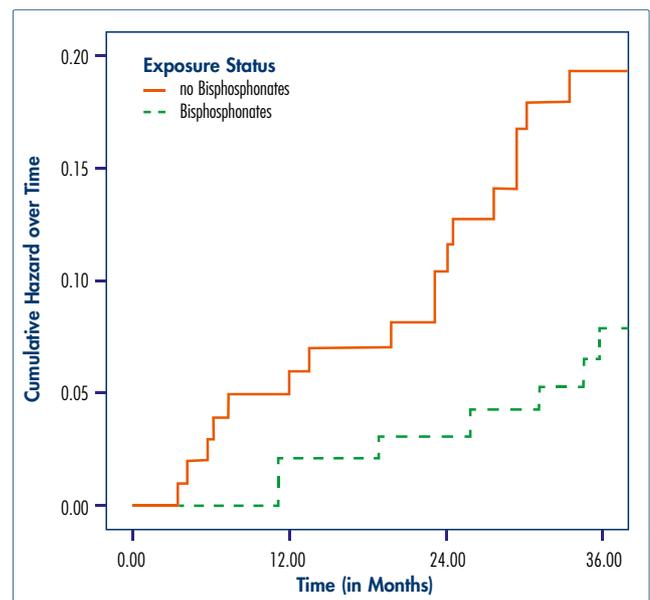
dotto su soggetti con frattura di femore ha dimostrato che i bifosfonati orali, in questi pazienti, possono ridurre la mortalità dell'8% per ogni mese e del 60% per ogni anno di utilizzo. Per questo effetto si possono ipotizzare tre spiegazioni. Innanzitutto, i bifosfonati potrebbero essere captati a livello dei vasi calcificati e ostacolare l'aterogenesi, mediante un'azione simile a quella delle statine. Inoltre, essi potrebbero modulare la risposta immune a infezioni gravi attraverso il loro effetto anti-infiammatorio sulle citochine e sull'asse monocito-macrofagico. Infine, i bifosfonati potrebbero essere in grado di mantenere o aumentare le riserve fisiologiche di un individuo, potenziandone la capacità di sopportare eventi acuti ⁹ (Fig. 2).

ALENDRONATO E CHIRURGIA ORTOPEDICA

Nei pazienti con frattura da fragilità, in ambito ortopedico, oltre ai fattori già discussi, si deve tener conto anche di aspetti pratici legati alla chirurgia. Con l'avanzare dell'età, il sistema cellulare nell'osso subisce profonde variazioni che influenzano: la capacità di divisione delle cellule mesenchimali, con conseguente riduzione del numero di osteoblasti e osteoclasti, della capacità responsiva di queste cellule alle molecole segnale, della capacità angiogenetica, dell'apporto di nutrienti e fattori regolatori nel sito di rimodellamento, e, infine, della mineraliz-

FIGURA 2.

Mortalità in soggetti con frattura femorale in relazione all'assunzione o meno di bifosfonati orali (da Beaupre et al., 2011, adattato) ⁹.



zazione del tessuto. Sono molti i parametri che possono influire sul *fracture healing*, come il fumo, l'utilizzo di FANS, antibiotici, anticoagulanti, stabilità della riduzione e gap osseo. Il ritardo nel processo di guarigione, nei soggetti osteoporotici, può avere molteplici interpretazioni. Tra i fattori che interferiscono con l'*healing* una delle più importanti è la stabilità meccanica a livello del sito di frattura, che è compromessa nell'osso osteoporotico. Anche l'apporto sanguigno è importante per la guarigione della frattura, ma, negli anziani, l'angiogenesi è alterata, a causa di variazioni nella cascata dell'emostasi, della riduzione nell'espressione di fattori di crescita, e di anomalie nelle cellule endoteliali¹¹. Inoltre, le proprietà biomeccaniche compromesse del tessuto osseo fanno sì che la più comune modalità di fallimento dei mezzi di sintesi, nell'osso osteoporotico, sia il fallimento dell'osso piuttosto che la rottura dell'impianto. Le forze trasmesse all'interfaccia osso-impianto possono superare la tolleranza dell'osso osteoporotico alle sollecitazioni. Quindi, per un buon risultato chirurgico, è fondamentale garantire una buona fissazione dell'osso all'impianto, migliorando non tanto le caratteristiche dell'impianto stesso, quanto la qualità del tessuto. Se ciò non avviene, il fallimento dei mezzi di sintesi si verifica prima che la frattura abbia avuto modo di riparare¹⁰. Inoltre, i soggetti sottoposti a sostituzione protesica dell'anca in seguito a frattura hanno un rischio maggiore di mobilizzazione dell'impianto rispetto ai soggetti artrosici¹¹. Pertanto, il miglioramento dell'osteointegrazione è un obiettivo importantissimo in questi pazienti. I farmaci contro l'osteoporosi possono aumentare l'efficacia della sintesi e la fissazione degli impianti, innanzitutto migliorando la qualità dell'osso e, quindi, il bone stock. Un'altra possibile azione, oggetto di numerosi studi sperimentali, è quella di modulare i processi di guarigione, rendendoli più rapidi ed efficienti, e riducendo, di conseguenza, il rischio di fallimento dell'impianto¹². Tuttavia, si potrebbe pensare a un possibile ritardo nella consolidazione delle fratture legato all'azione inibente dei bifosfonati sul rimodellamento osseo. Pertanto, l'effetto della terapia con bifosfonati sulla velocità dei processi di guarigione è stato valutato in soggetti con frattura da fragilità del radio distale, rispetto a controlli non trattati farmacologicamente. L'uso corrente di bifosfonati si associava a tempi di guarigione leggermente più lunghi (circa 6 giorni in più) rispetto ai soggetti che non assumevano bifosfonati al momento della frattura. La piccola differenza osservata nei tempi di guarigione è significativa dal punto di vista statistico, ma non rilevante dal punto di vista clinico. Un paziente può, infatti, essere clinicamente guarito (assenza di dolore e di mobilità dei frammenti) prima che la riparazione appaia completa dal punto di vista radiografico. Questi risultati suggeriscono che il trattamento con bifosfonati non debba essere inter-

rotto dopo una frattura del polso, poiché non ne altera il processo fisiologico di guarigione¹³.

Per quanto concerne, invece, l'osteointegrazione, uno studio recente ha valutato l'effetto di alendronato, somministrato per 6 mesi dopo sostituzione protesica dell'anca. Nonostante la sospensione del trattamento a 6 mesi dall'intervento, la densità minerale ossea periprotetica, valutata mediante DXA, era maggiore nei soggetti trattati con bifosfonati anche a 5 anni dall'intervento, rispetto ai soggetti che avevano assunto solo calcio. Questo suggerisce un effetto positivo di alendronato sull'osteointegrazione protesica (Fig. 3)¹⁴. La perdita ossea periprotetica precoce, infatti, potrebbe essere legata a un elevato riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti, e non da alterata distribuzione dei carichi o stress shielding. In questa fase, l'inibizione degli osteoclasti da parte dei bifosfonati potrebbe sopprimere in maniera efficace la perdita ossea periprotetica (Fig. 4)¹⁵. In un altro studio, alendronato ha inibito in maniera significativa la riduzione della densità minerale ossea a livello del femore prossimale, e il miglioramento era ancora evidente a un anno dall'intervento. Di conseguenza, anche lo stress shielding può essere prevenuto somministrando alendronato¹⁶. Infine, la tenuta dei mezzi di sintesi può risentire anch'essa della somministrazione di farmaci attivi sull'osso. L'effetto di alendronato, associato o meno a calcitriolo, sulla fissazione degli impianti è stato valutato anche in ratti ovarietomizzati. I risultati hanno suggerito che il trattamento con alendronato e vitamina D in combinazione, soprattutto se intrapreso prima dell'intervento, associato all'utilizzo di impianti rivestiti in idrossiapatite, può aumentare la stabilità degli impianti stessi in

FIGURA 3.

Andamento nel tempo della BMD periprotetica in soggetti in trattamento con alendronato o placebo (da Tapaninen et al., 2010, adattato)¹⁴.

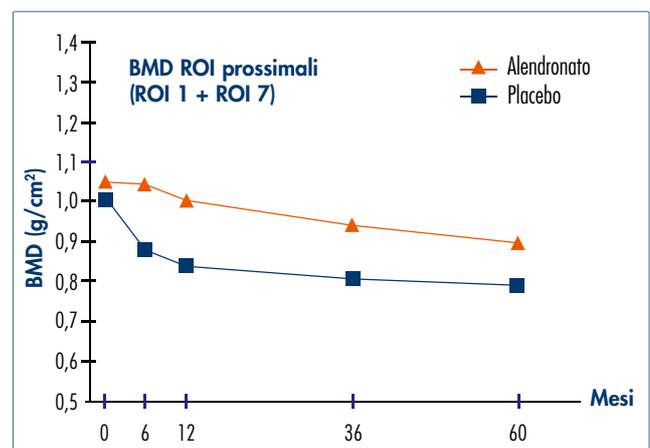
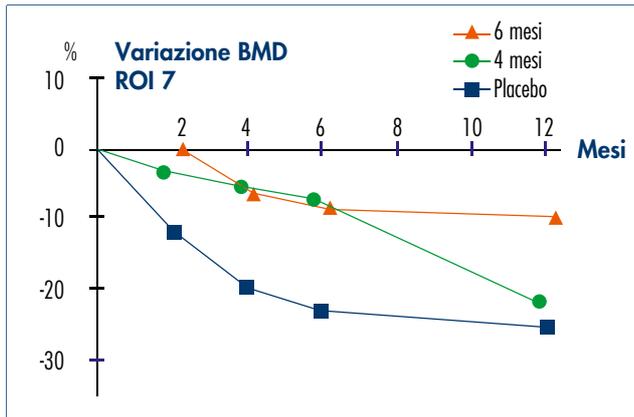


FIGURA 4.

Andamento della BMD periprotetica in soggetti trattati con alendronato per 4 e 6 mesi o con placebo (da Arabmotlagh et al., 2006, adattato) ¹⁵.



soggetti con osteoporosi postmenopausale ¹⁷. Il chirurgo ortopedico, quindi, deve conoscere e utilizzare tutti i possibili mezzi per migliorare i processi di guarigione e ottimizzare i risultati chirurgici, per garantire ai pazienti con frattura da fragilità una buona qualità di vita ¹⁸.

RISPOSTE ALLE DOMANDE PIÙ FREQUENTI SULL'UTILIZZO DI ALENDRONATO

In quali pazienti è più indicato il trattamento con bifosfonati?

Il rimodellamento osseo aumenta nelle donne in età perimenopausale. La menopausa induce un aumento del 37-52% dei marker di neoformazione e del 79-97% dei marker di riassorbimento. A 20 anni dalla menopausa, il tasso di rimodellamento si mantiene elevato, soprattutto nelle donne con minore densità minerale ossea ¹⁹. Pertanto, un farmaco antiriassorbitivo quale alendronato è particolarmente indicato nell'osteoporosi post-menopausale, e in particolare nei primi 10 anni dopo la menopausa, ma rimane efficace anche in età più avanzata, soprattutto nelle donne con densità minerale ossea molto bassa. Inoltre, studi clinici hanno dimostrato che, nei soggetti con elevato tasso di rimodellamento, il trattamento con bifosfonati è quello più appropriato, garantendo maggiori incrementi della densità minerale ossea ²⁰.

Quando iniziare la terapia con bifosfonati dopo una frattura da fragilità?

È stato ampiamente dimostrato come la pregressa as-

sunzione di bifosfonati in soggetti con frattura da fragilità non pregiudichi la guarigione della stessa. Pertanto, non è necessario sospendere la terapia antiriassorbitiva in atto, poiché essa non influisce in maniera significativa sui tempi di riparazione ¹⁸. Inoltre, in pazienti fratturati, il trattamento con bifosfonati può essere intrapreso immediatamente dopo la frattura, perché non ne impedisce né rallenta la guarigione ²¹.

Quanto deve durare un'adeguata terapia anti-osteoporotica con alendronato?

Alendronato è l'unico farmaco con *trials* clinici che documentano l'efficacia anti-fratturativa sulla densità minerale ossea, con mantenimento del profilo di sicurezza anche dopo oltre 10 anni di trattamento ²². Inoltre, poiché i bifosfonati si accumulano nel tessuto osseo ed esplicano un'azione antifratturativa residua anche dopo la sospensione del trattamento, si può ipotizzare una interruzione del trattamento stesso (cosiddetta "drug holiday") dopo 5-10 anni. La durata della terapia e della sospensione vanno stabilite sulla base del rischio di frattura e della farmacocinetica dell'agente utilizzato. Pazienti a minore rischio di frattura potrebbero interrompere il trattamento dopo 5 anni e non riprenderlo finché la densità minerale ossea resta stabile e non si verificano fratture. Nei soggetti a maggiore rischio di frattura il trattamento dovrebbe durare 10 anni ed essere interrotto per non più di un anno o due ²³.

Qual è la formulazione più adatta a migliorare l'aderenza alla terapia?

In uno studio condotto su pazienti in trattamento con bifosfonati orali è stato dimostrato come la somministrazione settimanale e quella mensile possano garantire un'aderenza maggiore alla terapia rispetto alla somministrazione giornaliera. Tuttavia, il differente impatto sul rischio di frattura della somministrazione mensile rispetto a quella settimanale rimane ancora da chiarire ²⁴.

Quali sono i benefici della somministrazione combinata alendronato + vitamina D?

Studi clinici hanno documentato la necessità di un adeguato ripristino dei livelli di 25(OH) vitamina D per massimizzare la risposta alla terapia anti-riassorbitiva sia in termini di densità minerale ossea che di efficacia anti-fratturativa. La somministrazione di alendronato e vitamina D in un'unica compressa garantisce un'efficacia provata nel ridurre il rischio di frattura vertebrale e femorale, e assicura al paziente un'adeguata supplementazione settimanale di vitamina D, con benefici legati al potenziamento dell'azione del farmaco e al miglioramento dello stato neuromuscolare ²⁵.

CONCLUSIONI

L'ortopedico assiste quotidianamente alle drammatiche conseguenze delle fratture da fragilità, sia dal punto di vista socio-economico che nella comune pratica clinica. L'approccio ortopedico non può prescindere dalla valutazione delle alterazioni strutturali che sono alla base dell'osteoporosi. Misure preventive e interventi terapeutici, farmacologici e non, devono essere messi in atto per ridurre il rischio di frattura e per affrontare le problematiche legate al trattamento chirurgico.

L'utilità dei farmaci anti-osteoporotici viene attualmente valutata anche alla luce dei potenziali effetti benefici sui processi di guarigione del tessuto osseo e sulla stabilità degli impianti.

Tra i farmaci antiassorbitori, alendronato è quello per cui sono disponibili dati più completi riguardanti efficacia e sicurezza a lungo termine. Alendronato, in studi sperimentali, ha dimostrato effetti positivi sia sulla guarigione delle fratture che sull'osteointegrazione. La somministrazione di alendronato non può prescindere da un'adeguata supplementazione di calcio ma, soprattutto, di vitamina D per garantirne l'efficacia. La disponibilità di alendronato e vitamina D in unica formulazione ad assunzione settimanale aumenta l'aderenza e migliora sia l'efficacia anti-fratturativa che gli effetti positivi sul metabolismo osseo.

Bibliografia

- ¹ Tarantino U, Cerocchi I, Celi M, et al. *Pharmacological agents and bone healing*. Clin Cases Miner Bone Metab 2009;4:144-8.
- ² Tarantino U, Cannata G, Lecce D, et al. *Incidence of fragility fractures*. Aging Clin Exp Res 2007;19(4Suppl):7-11.
- ³ Tarantino U, Capone A, Planta M, et al. *The incidence of hip, forearm, humeral, ankle and vertebral fragility fractures in Italy: results from a 3-year multicentric study*. Arthritis research & therapy 2010;12:R226.
- ⁴ Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al. *Fracture risk reduction with Alendronate in women with osteoporosis: The Fracture Intervention Trial*. J Clin Endocrinol Metabol 2000;85:4118-124.
- ⁵ Liberman UA, Hochberg MC, Geusens P, et al. *Hip and non-spine fracture risk reductions differ among antiresorptive agents: evidence from randomised controlled trials*. Int J Clin Pract 2006;60:1394-400.
- ⁶ Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, et al. *Assessment of fracture risk*. Osteoporos Int 2005;16:581-9.
- ⁷ Haentjens P, Magaziner J, Colon-Emeric CS, et al. *Meta-analysis: excess mortality after hip fracture among older women and men*. Ann Intern Med 2010;152:380-90.
- ⁸ Bliuc D, Nguyen DN, Milch VE, et al. *Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women*. JAMA 2009;301:513-21.
- ⁹ Beaupre LA, Morrish DW, Hanley A, et al. *Oral bisphosphonates are associated with reduced mortality after hip fracture*. Osteoporos Int Mar 2011;22:983-91.
- ¹⁰ Giannoudis PV, Schneider E. *Principles of fixation in osteoporotic fractures*. J Bone Joint Surg 2006;88:1272-8.
- ¹¹ Gjertsen JE, Lie SA, Fevang JM, et al. *Total hip replacement after femoral neck fractures in elderly patients*. Acta Orthopaedica 2007;78:491-7.
- ¹² Einhorn TA. *Can an anti-fracture agent heal the fracture?* Clin Cases Miner Bone Metab 2010;7:11-4.
- ¹³ Rozental TD, Vazquez MA, Chacko AT, et al. *Comparison of radiographic fracture healing in the distal radius for patients on and off bisphosphonate therapy*. J Hand Surg 2009;34A:595-602.
- ¹⁴ Tapaninen TS, Venesmaa PK, Jurvelin JS, et al. *Alendronate reduces periprosthetic bone loss after uncemented primary total hip arthroplasty. A 5-year follow-up of 16 patients*. Scand J Surg 2010;99:32-7.
- ¹⁵ Arabmoulagh M, Rittmeister M, Hennigs T. *Alendronate prevents femoral periprosthetic bone loss following total hip arthroplasty: prospective randomized double-blind study*. J Orthop Res 2006;24:1336-41.
- ¹⁶ Nishioka T, Yagi S, Mitsuhashi T, et al. *Alendronate inhibits periprosthetic bone loss around uncemented femoral components*. J Bone Miner Metab 2007;25:179-83.
- ¹⁷ Nakamura Y, Hayashi K, Abu-Ali S, et al. *Effect of preoperative combined treatment with alendronate and calcitriol on fixation of hydroxyapatite-coated implants in ovariectomized rats*. J Bone Joint Surg Am 2008;90:824-32.
- ¹⁸ Tarantino U, Cannata G, Cerocchi I, et al. *Surgical approach to fragility fractures: problems and perspectives*. Aging Clin Exp Res 2007;19(4 Suppl):12-21.
- ¹⁹ Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy MC, et al. *Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis*. J Bone Miner Res 1996;11:337-49.
- ²⁰ Papapoulos S, Makras P. *Selection of antiresorptive or anabolic treatments for postmenopausal osteoporosis*. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2008;4:514-23.
- ²¹ Goldhahn J, Little D, Mitchell P, et al. *Evidence for anti-osteoporosis therapy in acute fracture situations—recommendations of a multidisciplinary workshop of the International Society for Fracture Repair*. Bone 2010;46:267-71.
- ²² Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. *Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment. The Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial*. JAMA 2006;296:2927-38.
- ²³ Bone HG, Hosking D, Devogeleer JP, et al. *Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women*. N Engl J Med 2004;350:1189-99.
- ²⁴ Briesacher B, Andrade SE, Harrold LR, et al. *Adherence and occurrence of fractures after switching to once-monthly oral bisphosphonates*. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2010;19:1233-40.
- ²⁵ Grazio S, Morovic-Vergles J. *Alendronate and vitamin D (Fosavance): persistence, adherence and importance of vitamin D*. Reumatizam 2007;54:89-92.