

Trattamento dell'osteoporosi e sollievo dal dolore: una scoping review

Marie-Eva Pickering¹ | Rose-Marie Javier² | Sandrine Malochet¹ | Gisele Pickering³ | Jules Desmeules⁴

¹ Rheumatology Department, CHU Gabriel Montpied, Clermont-Ferrand, France

² Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur et Service de Rhumatologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France

³ Clinical Investigation Center, PIC/CIC, University Hospital, CHU, Clermont-Ferrand, France

⁴ Service de Pharmacologie et Toxicologie Cliniques, Centre multidisciplinaire de la douleur, Hôpitaux Universitaires de Genève, Geneva, Switzerland

Autore corrispondente:

Marie-Eva Pickering, Rheumatology Department, CHU Gabriel Montpied, Clermont-Ferrand 63000, France.
Email: mepickering@chu-clermontferrand.fr

Abstract

Background e obiettivo: È stato ipotizzato che i farmaci per la cura dell'osteoporosi (OP) possano contribuire alla riduzione del dolore durante la gestione dell'OP. Questo studio esplorativo intende mappare la letteratura sulla riduzione del dolore con i farmaci anti-OP nel corso del trattamento dell'OP.

Banche dati e trattamento dei dati: I database Medline, Pubmed e Cochrane sono stati consultati da due revisori con combinazioni di parole chiave. I criteri di inclusione erano studi di real life inglesi randomizzati e controllati e il dolore come endpoint e farmaci anti-osteoporosi. Sono stati esclusi case report, sondaggi, lettere di commento, abstract di congressi, studi su animali e letteratura non convenzionale. I dati predeterminati sono stati estratti da due revisori e le controversie sono state risolte attraverso la discussione.

Risultati: Sono stati identificati un totale di 130 articoli, sono state incluse 31 pubblicazioni, 12 studi clinici randomizzati e 19 studi osservazionali. La riduzione del dolore è stata valutata con diversi strumenti: Scala analogica visiva, Scala di valutazione verbale, Scala facciale o questionari sulla qualità della vita, tra cui Short form 8, 36, i questionari mini OP, OP giapponese, Qualeffo, Roland Morris Disability. I dati collettivi mostrano che i farmaci anti-OP possono mostrare un effetto analgesico che può essere legato alla modalità d'azione locale dei farmaci sull'osso e alla conseguente modulazione della sensibilizzazione al dolore.

La metodologia degli studi ha mostrato un'eterogeneità di end-point, comparatori, approcci statistici e durata del follow-up.

Conclusioni: Considerando i limiti della letteratura, sono necessari studi più rigorosi e studi più ampi sulla vita reale che tengano conto delle raccomandazioni pubblicate per la ricerca in reumatologia e in medicina del dolore.

L'identificazione dei responder, dei sottotipi di pazienti e delle dosi di effetto analgesico consentirebbe l'ottimizzazione e l'individualizzazione del sollievo dal dolore nei pazienti con OP.

Significato dell'articolo: Questo studio esplorativo mostra che i farmaci anti-OP possono migliorare il dolore e la qualità di vita dei pazienti con OP. L'eterogeneità nel disegno dello studio, nella scelta degli endpoint, nella metodologia, nei comparatori e nella durata del follow-up degli studi clinici randomizzati e degli studi real-life inclusi non consente finora di identificare un farmaco anti-osteoporosi predominante o un dosaggio ottimale per alleviare il dolore. Queste lacune devono essere colmate e giustificano ulteriori ricerche in futuro per ottimizzare il miglioramento del dolore nel corso del trattamento con farmaci OP.

1 | INTRODUZIONE

L'osteoporosi (OP) colpisce fino al 30% delle donne in postmenopausa, è ancora trascurata negli uomini ed è caratterizzata da un deterioramento della microarchitettura ossea, da una perdita della densità ossea minima e da un aumento del rischio di fratture. Il suo tasso di incidenza aumenterà nei prossimi decenni (Ebeling et al., 2022; Porter & Varacallo, 2021; Vilaca et al., 2022). L'OP può essere rivelata solo quando si verifica una frattura, con un dolore acuto (Cooper & Melton, 1992). Circa 1/3 di nuove deformazioni vertebrali radiologicamente visibili nelle donne in postmenopausa sono associate a una diagnosi clinica di frattura e per 2/3 di queste pazienti viene posta una diagnosi di dolore spinale o discale (Nevitt et al., 1998). La frattura di solito guarisce in alcune settimane, ma il dolore può diventare cronico con possibile sensibilizzazione periferica e centrale, aumento della morbilità e della mortalità (Marrinan et al., 2015; Pickering, 2021). Il dolore da OP può anche aggiungersi all'osteoartrite, al dolore lombare e al dolore osseo da cancro (Casiano et al., 2022; Knezevic et al., 2021; Mantyh, 2019) e rappresenta una sfida per i clinici, poiché i pazienti sono solitamente anziani, con comorbidità e trattamenti farmacologici multipli (Mitchell et al., 2018; Pickering et al., 2018).

L'osso (Figura 1) è innervato da fibre sensoriali a diversi livelli della struttura ossea: periostio, osso mineralizzato e midollo osseo, con una densità di fibre rispettivamente decrescente. Una frattura danneggia l'ordinata maglia di fibre dell'architettura ossea e altera il pH, portando all'acidosi locale, rafforzata dall'iperattività degli osteoclasti (Mattia et al., 2016). Le fibre A-delta e C sono a stimoli meccanici ed esprimono numerosi canali ionici, tra cui i canali ionici sensibili all'acido (ASIC1,3) e i canali TRPV1 (transient receptor potential vanilloid) che inducono il dolore (Scala et al., 2022). Il dolore non è sempre correlato alla gravità della perdita ossea; ciò può essere legato ai diversi sottotipi di osteoclasti (Kitaura et al.,

2020). Questi comunicano con altre cellule, immunitarie, stromali e infiammatorie (Mattia et al., 2016) attraverso la produzione di neuropeptidi (ad esempio il fattore di crescita nervoso [NGF]), sostanza P (Park et al., 2019; Suzuki et al., 2018) e con i nervi simpatici. Quindi, l'aumento dell'attività degli osteoclasti può rilasciare prodotti algogeni, ma recenti ricerche sugli animali sottolineano che la rara presenza di osteoclasti fisiologici non è sufficiente a indurre dolore scheletrico (de Clauser et al., 2021).

Anche gli osteociti, molto abbondanti nell'osso, sono coinvolti, in quanto le citochine legate agli osteociti, come il fattore di necrosi tumorale (TNF α), regolano la formazione degli osteoclasti potenziando il recettore attivatore del fattore nucleare κ B ligando (RANKL) e la sclerostina, e le citochine infiammatorie hanno effetti osteoclastogenici (Kitaura et al., 2020).

La sensibilizzazione al dolore periferico e centrale può svilupparsi in OP (Bailly et al., 2020; Mattia et al., 2016; Oostinga et al., 2020; Vellucci et al., 2018), con la fosforilazione e l'attivazione delle protein chinasi attivate dal mitogeno (MAPK) e di fattori di trascrizione genica. La sensitizzazione periferica deriva dall'attivazione dei recettori e dei canali ionici sui terminali nervosi periferici da parte di sostanze chimiche (istamina, bradichinina, acidi, serotonina) e neurotrasmettitori rilasciati dal sito della lesione, rendendo i terminali dei nocicettori più sensibili. La sensibilizzazione centrale comporta l'upregulation dei neurotrasmettitori, delle cellule gliali, l'attivazione dei recettori N-metil-D-aspartato (NMDAR) e la modulazione delle vie discendenti del dolore. La gestione del dolore in OP segue le raccomandazioni cliniche con analgesici e coadiuvanti con adattamenti alla popolazione anziana, poiché è noto che l'invecchiamento ha un impatto sull'esperienza del dolore e sulla farmacologia dei farmaci (Esses et al., 2020; Iwahashi et al., 2022; Pickering et al., 2016; Pickering & Chapurlat, 2020; Raja et al., 2020; Scholz et al., 2019).

I farmaci anti-OP approvati (Reid & Billington, 2022), attraverso diversi meccanismi di azione, mirano a

ridurre la perdita di massa ossea, a migliorare la densità ossea minima e sono raccomandati a lungo termine (Briot et al., 2018; Camacho et al., 2020; Kanis et al., 2019). È stato suggerito che i trattamenti anti-OP migliorino anche gli esiti non scheletrici (Billington & Reid, 2020) e che abbiano proprietà analgesiche proprie per alleviare il dolore. Questa scoping review mira a valutare le evidenze disponibili sulle proprietà analgesiche dei farmaci anti-OP, ricercando nella letteratura sul dolore, in particolare negli studi clinici randomizzati (RCT) e negli studi di vita reale, i suoi limiti e le lacune per le future opportunità di ricerca.

2 | METODI, BANCHE DATI E TRATTAMENTO DEI DATI

Lo studio esplorativo è stato condotto e riportato secondo le linee guida Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) (Tricco et al., 2018).

2.1 | Criteri di ammissibilità

Sono stati inclusi gli articoli di riviste peer-reviewed che riguardavano pazienti adulti che avevano utilizzato farmaci per la cura dell'osteoporosi come sostanza terapeutica per l'OP e nei quali era stato valutato il dolore. Il dolore è stato seguito come risultato primario o secondario, con qualsiasi tipo di valutazione dell'intensità del dolore o con un questionario generico. Sono stati inclusi studi clinici, studi osservazionali prospettici e retrospettivi. Sono stati esclusi case report, sondaggi, lettere di commento, abstract di convegni, studi ex-vivo e in-vitro e studi sugli animali. Sono stati esclusi i contesti oncologici o chirurgici. Non c'era un limite di età né un numero minimo per la popolazione, né un requisito specifico relativo agli anni di pubblicazione e gli studi dovevano essere disponibili in inglese.

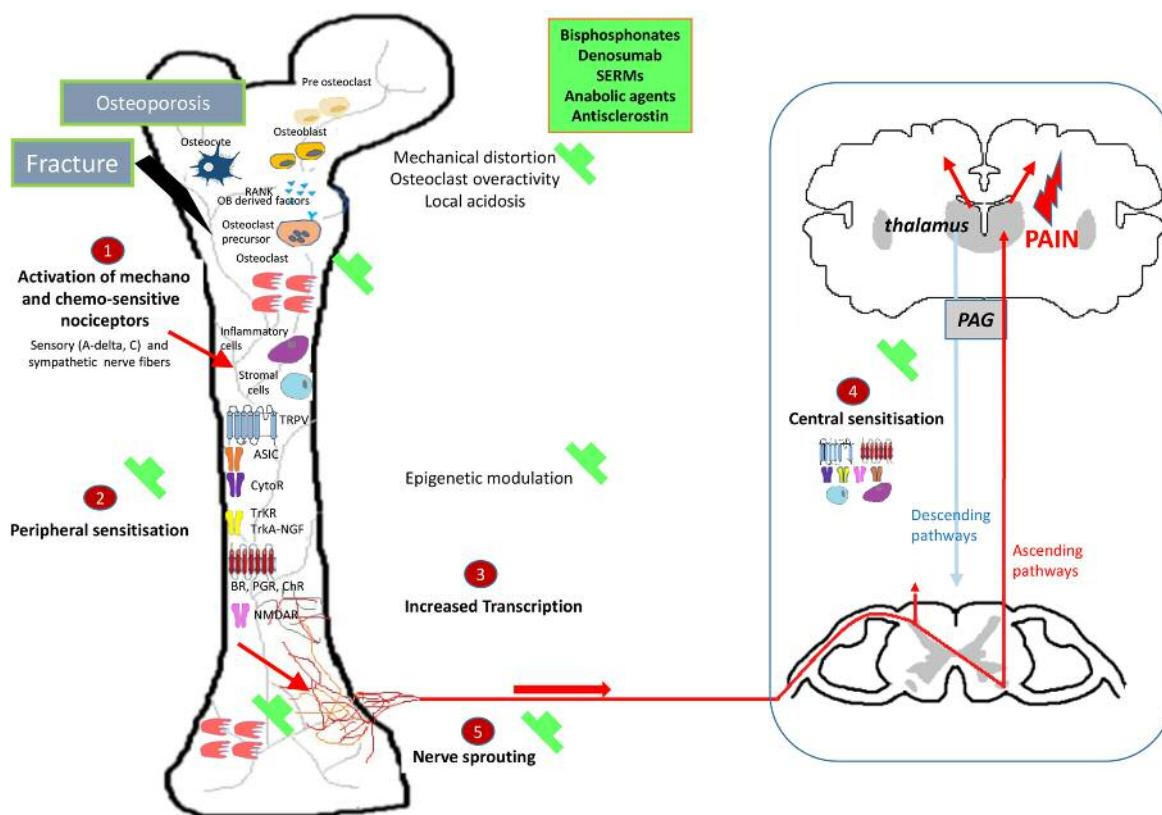


FIGURA 1 L'osso è innervato da fibre sensoriali (1) che esprimono numerosi canali ionici, tra cui i canali ASIC1,3 e TRPV1, che inducono dolore, soprattutto in caso di distorsione meccanica, trauma o acidosi locale. Osteoclasti e osteociti comunicano con altre cellule e partecipano alla produzione di prodotti algogeni. La sensibilizzazione periferica al dolore (2) può svilupparsi in OP, con un aumento della trascrizione (3). Con la cronicizzazione del dolore, la sensibilizzazione centrale (4) comporta l'upregulation dei neurotrasmettitori, delle cellule gliali, l'attivazione dei canali/recettori ionici e la modulazione delle vie del dolore discendenti, con un aumento della germinazione nervosa (5) e della modulazione epigenetica. I farmaci contro l'osteoporosi possono alleviare il dolore osseo in queste 5 fasi successive, dal dolore acuto a quello periferico, alla sensibilizzazione centrale e al dolore cronico. ASIC, canale ionico acid-sensing; TRPV, transient receptor potential vanilloide channel; Trk, tyrosine kinase receptor; NGF, nerve growth factor; BR, recettore della bradichinina; PGR, recettore delle prostaglandine; ChR, recettore delle chemochine; CytoR, recettore delle citochine; NMDAR, recettore del N-metil-D-aspartato; RANKL, recettore attivatore del fattore nucleare κB ligando.

2.2 | Fonti di informazione e strategia di ricerca

Per identificare gli articoli potenzialmente rilevanti, si è ricercato nelle seguenti banche dati online, fino ad aprile 2022: Medline database in PubMed e Cochrane database con le seguenti parole chiave: “osteoporosis AND pain”, “osteoporosis AND pain AND randomized clinical trials”, “osteoporosis AND antiosteoporotic drug AND pain”, e ogni farmaco per la cura dell’osteoporosi E dolore. La lista di riferimento di tutti gli articoli full-text selezionati dopo lo screening e l’elenco degli articoli che citano tali articoli sono stati esaminati manualmente alla ricerca di titoli non identificati con i metodi precedenti.

2.3 | Processo di selezione degli studi

Sono stati ottenuti gli abstract di tutti gli studi identificati durante le ricerche elettroniche e manuali. Due revisori (MEP, RMJ) hanno esaminato titoli e abstract o copie full-text in modo indipendente per eliminare gli articoli che chiaramente non soddisfacevano i criteri di eleggibilità. Qualsiasi disaccordo è stato risolto attraverso la discussione. Per tutti gli studi selezionati sono state raccolte copie full-text.

2.4 | Processo di classificazione e sintesi dei dati

I dati predeterminati (tra cui il disegno sperimentale, il tipo di studio, in aperto, in doppio cieco, la durata, i bracci, il sesso, il farmaco per la cura dell’osteoporosi, gli esiti primari e secondari, il metodo di valutazione del dolore) sono stati estratti da ogni studio in modo indipendente da due revisori (MEP e RMJ) e organizzati in tabelle di dati. La tabella di raccolta dei dati è stata testata dai due revisori durante un’estraneazione preliminare dei dati di 10 articoli. Il disaccordo è stato risolto attraverso la discussione tra i due revisori, mantenendo solo gli articoli che

soddisfacevano i criteri di inclusione. I duplicati sono stati identificati ed esclusi.

Non è stata effettuata alcuna valutazione della qualità degli articoli inclusi, in conformità con le linee guida disponibili sulla scoping review (Tricco et al., 2018).

3 | RISULTATI

Sono stati identificati 130 articoli (Figura 2). Novantanove articoli sono stati scartati (non conformi alle norme dei criteri di inclusione). Per quanto riguarda la nostra ricerca, 19 studi osservazionali prospettici o retrospettivi e 12 RCT (Tabelle 1 e 2) erano appropriati per questa revisione e includevano per lo più donne. La riduzione del dolore è stata valutata con diversi metodi: scale a 11 punti come Visual Analogue Scale (VAS, 0-10), Verbal Rating Scale (VRS, 0 nessun dolore - 10 [o 100] il peggiore possibile), Facial Scale Score (FSS, 0-10); o con la voce “dolore” in questionari sulla qualità di vita (QOL) come: short-form health survey (8) e (36) (SF-8, SF-36); Japanese Osteoporosis Quality Of Life (JOQOL), che consiste in 38 domande in 6 categorie (dolore, attività di vita quotidiana, attività ricreative e sociali, condizioni generali di salute, postura e figura, cadute ed effetti psicologici); mini-Osteoporosis quality of life (OQLQ), derivato dal questionario sulla qualità di vita OP a 30 voci, che comprende due domande in ciascuno dei cinque domini, due domande (dolore o dolore in posizione eretta) relative al dolore e analizzate individualmente; Il questionario Roland Morris Disability Questionnaire (RDQ) a 24 item, da 0 “nessuna disabilità” a 24 “massima disabilità”, per misurare la funzione fisica.

Alcune revisioni sull’impatto dei farmaci per l’osteoporosi nel dolore cronico (Langdahl, 2021; Paolucci et al., 2016; Vellucci et al., 2018) presentano una panoramica del trattamento del dolore cronico in OP e includono i farmaci per la cura dell’osteoporosi in tale contesto, in una strategia generale di trattamen-

to del dolore insieme agli analgesici classici e alle raccomandazioni per i trattamenti chirurgici.

In letteratura sono riportati dati su bifosfonati (BP), denosumab, modulatori selettivi del recettore degli estrogeni (SERM), agenti anabolizzanti e romosozumab. Per ogni classe di farmaci è stata fornita una sintesi del loro meccanismo d'azione e i risultati della scoping review.

3.1 | Bifosfonati

I BP sono i farmaci per la cura dell'OP più comunemente utilizzati per la prevenzione e il trattamento dell'OP in postmenopausa (Cremers et al., 2019; Kuźnik et al., 2020) e sono efficaci per preservare la densità minerale ossea soprattutto nelle pazienti con un elevato rischio di frattura. Sono analoghi strutturali del pirofosfato inorganico e la loro farmacologia è ben nota (Drake & Cremers, 2010; Fleisch, 1998; Russell et al., 2008). Il meccanismo d'azione dei BP sull'osso dipende, in primo luogo, dall'affinità e dalla forza di legame dei BP alla superficie ossea, in secondo luogo dall'effetto inibitorio sugli osteoclasti, che è dosaggio dipendente (Cremers et al., 2020), e dalla prevenzione dell'apoptosi di osteociti e osteoblasti (Bellido & Plotkin, 2011). Una volta legati ai cristalli di idrossiapatite, i BP vengono assorbiti dagli osteoclasti e seguono le cascate molecolari, bloccando la funzione degli osteoclasti nella via del mevalonato e inibendo enzimi chiave, la farnesil-pirofosfato sintetasi (FFPS) e la geranil-geranil-pirofosfato (GGPP) sintetasi, con conseguente inibizione dell'attività degli osteoclasti e apoptosi (Russell et al., 2008). L'alendronato, il pamidronato, il risedronato, l'ibandronato (acido ibandronico) ed il zoledronato (acido zoledronico) sono più potenti nell'inibire il riassorbimento osseo rispetto ai BP di vecchia generazione come etidronato, clodronato e tiludronato. Il zoledronato è il BP con la più alta affinità per i cristalli di idrossiapatite, la più potente inibizione di FFPS, la più alta proprietà antiriassorbente e viene solitamente somministrato per via endovenosa. I BP si accumulano nell'osso, sono generalmente ben tollerati e sicuri e vengono rilasciati gradualmente per diversi anni dopo l'interruzione del trattamento. L'uso a lungo termine dei BP (di solito meno di 5 anni) può portare ad alcuni effetti collaterali e la loro prescrizione dovrebbe essere rivalutata ogni anno (Kennel & Drake, 2009). I BP rappresentano l'80% del trattamento dell'OP in tutto il mondo, tuttavia, nella loro

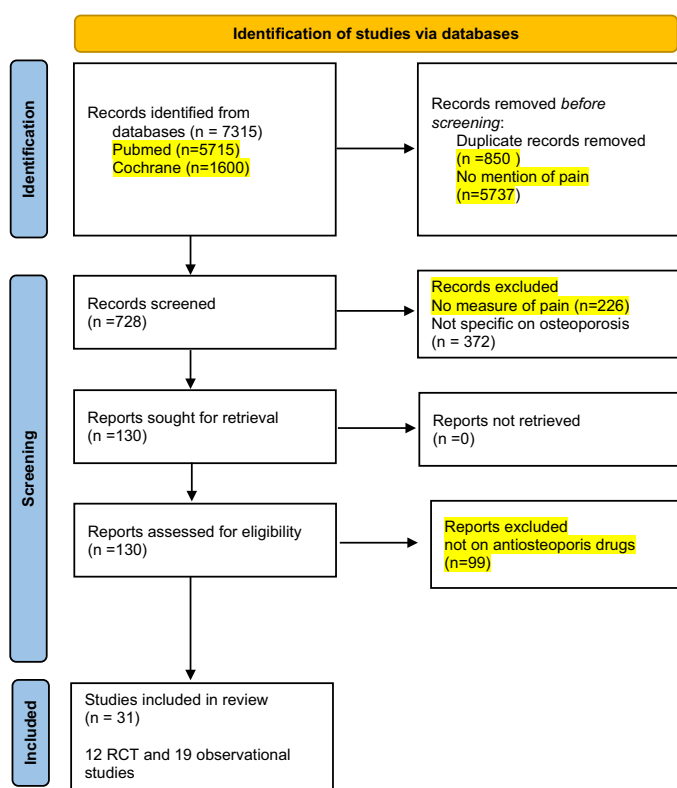


FIGURA 2 Diagramma di flusso PRISMA. Fonte: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. Per ulteriori informazioni, visitare: <http://www.prisma-statement.org/>

Tabella 1 Caratteristiche dei trial clinici randomizzati (continua)

	Study	Design	Sample	Treatment		Comparator	
Alendronate (A)	Iwamoto et al. (2011)	Open-label	n = 193 77.7 ± 7.2 years 100% women	97	Alendronate 35 mg/week	96	Elcatonin im 20 units/week
	Dursun et al. (2001)	Open-label	n = 151 72.9 ± 5.3 years 100% women	51	Alendronate 10 mg/day + calcium 1000 mg (ACa)	50	Calcitonin 100 IU intranasal + calcium 1000 mg (CCa)
	Kawate et al. (2010)	Open-label	n = 44 66.7 ± 9.1 years 100% women	25	Alendronate 5 mg/day	19	Alfacalcidol 0.5 µg/day
Risedronate (R)	Hongo et al. (2015)	Open-label	n = 45 70.8 ± 7.0 years 100% women	22	Risedronate 17.5 mg/week	23	Risedronate 17.5 mg/week + Elcatonin im 20 units/week
	Kushida et al. (2004)	Double-blind	n = 547 72.2 ± 6.9 years 95.8% women	273	Residronate 2.5 mg/day	274	Etidronate 200 mg/day
Zoledronate (Z)	Sambrook et al. (2011)	Double-blind	n = 562 73.4 ± 5.6 years 100% women	285	Zoledronate 5 mg/year iv	277	Placebo
Raloxifene (Ra)	Fujita et al. (2010)	Pilot Open-label	n = 24 67.1 ± 6.0 years 100% women	12	Raloxifene 60 mg + 1 µg/day alfacalcidol	12	AlfacalcidoL 1 µg/day
Teriparatide (T)	Genant et al. (2005)	Open-label	n = 1085 70 ± 7.0 years 100% women	541	Teriparatide 20 µg/day	544	Placebo
	Miller et al. (2005)	Double blind	n = 146 65 ± 9 years 100% women	73	Teriparatide 40 µg/day	73	Alendronate 10 mg
	Panico et al. (2011)	Open-label	n = 81 65 ± 9 years 100% women	42	Teriparatice 20 µg/day	39	Alendronate70 mg/week
	Hadji et al., 2012	Double-blind	n = 710 71.6 ± 8.1 years 100% women	360	Teriparatide 20 µg/day	350	Risedronate 35 mg/week
	Lyritis et al. (2010)	Open-label	n = 507 69.2 ± 7.2 years 100% women	305	Teriparatide 20 µg/day	100	Teriparatide for 1 year then + Raloxifene 60 µg/day 1 year (n = 100)
						102	teriparatide for 1 year then no treatment

Abbreviations: BMD, bone mineral density; FSS, Facial Scale Score; HRQL, health-related quality of life; JOQOL, Japanese Osteoporosis Quality of Life Questionnaire; mini-OQLQ, mini-Osteoporosis Quality of Life Questionnaire (OQLQ); QUALEFFO-41, questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis; RMDQ, Roland Morris Disability Questionnaire; SF-36, short form (36) health survey; SF-8, short-form (8) health survey; VAS, Visual Analogue Scale; VRS, Verbal Rating Scale.

Tabella 1 (segue)

Duration	Primary end point	Secondary end points	Results related to pain relief	Effect size (ES) or Relative risk (RR) (95% CI)
6 months	Back pain (FFS)	QOL (SF-8), bone turn over markers, incidence major fractures	Reduction in pain alendronate > elcatonin (both $p < 0.0001$). % changes in FFS at 6 months –55.0% for alendronate and –27.2% for elcatonin	ES = 0.96 (0.66, 1.26)
1 year	Bone mineral density (dual energy X-ray absorptiometry)	Pain (VAS), QOL (Nottingham health profile)	Pain and QOL improved significantly in both treatments	NS between treatments
4 months	Pain domain in (JOQOL)	Pain (VAS)	Improved pain-related QOL at 4 months for alendronate $p < 0.05$	ES = 0.77 (0.08, 1.48)
6 months	Back pain (VAS and RMD)	QOL (SF-36, JOQOL)	Improvement of pain when combined ($p < 0.05$)	ES = 0.20 (–0.44, 0.85)
96 weeks	Incidence of new fractures	QOL-bodily pain (SF-36)	Improvement of pain for both. Residronate $p < 0.01$; etidronate $p < 0.05$	NS between treatments
3 years	Incidence of new vertebral fractures	Incidence of non- vertebral fractures and Pain via mini OQLQ	For zoledronate only, improved pain at year 1 and 2 ($p < 0.01$) and standing pain ($p < 0.05$) year 1	ES = 0.18 (0.04, 0.32)
6 months	Back and knee pain–(EAM and VRS)	Mineral metabolism and bone status (BMD)	Improvement of pain with raloxifene only- EAM ($p < 0.01$), VRS ($p < 0.01$)	ES = 0.45 (–0.37, 1.27)
19 months	Risk of back pain	Risk of back pain associated with new vertebral fractures	With teriparatide, significant reductions back pain: 31% for moderate or severe back pain ($p = 0.016$), 57% for severe back pain ($p = 0.011$)	RR 0.74 (0.58–0.95) for any back pain; RR: 0.69 (0.51–0.94) for moderate severe pain; RR 0.43 (0.22–0.84) for severe pain
14 months	Risk of back pain		With teriparatide, reduced risk for any back pain (RR: 0.27) and for moderate/severe pain (RR: 0.19) up to 2.5 years	RR 0.27 (0.09, 0.82) for any back pain; RR: 0.19 (0.04, 0.86) for moderate or severe back pain
18 months	Biochemical markers of bone turnover, BMD	Pain domain in QOL (QUALEFFO-41)	Large reduction in pain (–22%) for teriparatide; pain decrease: 16 (10)mm $p < 0.001$ for T and 6 mm(10) $p < 0.001$ for alendronate	0.7 (0.25, 1.16)
18 months	≥30% reduction of back pain severity(VAS)	QOL (RDQ, QUALEFFO), Adverse events	≥30% reduction in worst back pain in 59% teriparatide and 57% risedronate at 6 months (no difference)	NS between treatments
2 years	Back pain (VRS)		Significant reduction back pain for teriparatide and combined; significant reduction regardless of the presence of recent vertebral fracture back for teriparatide. Pain decrease: 11.5 (10) mm ($p < 0.001$)	NS between treatments

Tabella 2 Caratteristiche dello studio real-life (continua)

	Study	Design	Sample	Treatment
Bisphosphonates	Hagino et al. (2019)	Prospective	n = 5614 73.8 ± 8.3 years 100% women	Bisphosphonates once weekly
Pamidronate	Bai et al. (2022)	Retrospective	n = 120 74.0 ± 3.2 years 50% women	Pamidronate (n = 68) 30 mg, 3 times a month OR Alendronate (n = 52) 70 mg once weekly
Alendronate (A)	Qian et al. (2022)	Prospective	n = 150 72.5 ± 8.4 years 79% women	Vertebroplasty (n = 62) OR Vertebroplasty + bisphosphonates (combined group) (n = 88): Alendronate 70 mg once weekly or Zoledronate 5 mg iv once yearly
Risedronate (R)	Ohtori et al. (2010)	Prospective	n = 27 70.6 ± 6.9 years 100% women	Risedronate 2.5 mg/day
	Nakamura et al. (2012)	Prospective	n = 1363 73.5 ± 8.9 years 100% women	Risedronate 17.5 mg/week for 12 weeks
	Soen et al. (2020)	Prosective	n = 542 75.9 ± 8.0 years 88.4% women	Risedronate 75 mg/month
Raloxifene (Ra)	Scharla et al. (2006)	Prospective	n = 3299 67.6 ± 9.3 years 100% women	Raloxifene posology: standard clinical practice (60 g once daily for 99.5% patients)
	Ohta et al. (2015)	Retrospective	n = 506 72.2 ± 7.4 years 100% women	Raloxifene (n = 354) OR Raloxifene+ vitamine D3 (n = 152) (combined group) posology: standard clinical practice
Teriparatide (T)	Jakob et al. (2012)	Prospective	n = 1581 71.2 ± 8.1 years 100% women	Teriparatide 20 mg once daily, s.c. OR Teriparatide + pretreatment with bisphosphonates (73.4%)
	Songpatanasilp et al. (2014)	Prospective	n = 562 68.8 ± 9.9 years 95.3% women	Teriparatide (n = 230) raloxifene or bisphosphonates (n = 322) both treatments (n = 10) posology: standard clinical practice
	Chen et al. (2021)	Retrospective	n = 112 70.2 ± 8.5 years 100% women	Teriparatide 20 µg/day

Tabella 2 (segue)

Duration	Primary end point	Secondary end points	Main results
2 years	Changes in QOL, including pain (JOQOL, EuroQOL), pain (MPQ, VAS)	Incidence of fractures identification of factors contributing to QOL changes	Significant improvement in JOQOL total score, and pain domain at M + 3, maintained til M + 24. Significant decrease in pain assessment at M3 and M6 (VAS)
1 year	BMD and Pain VAS		6 months and 1 year after, BMD values higher ($p < 0.001$) and pain score lower ($p < 0.001$) in pamidronate group
1 year	Pain VAS, BMD	Oswestry disability index Cobb Angle	Better pain relief, ODI and BMD in the combined group ($p < 0.05$)
4 months	BMD, low back pain (VAS), RMDQ, SF-36		No significant increase in BMD. Improvement on VAS score, RDQ, SF-36 ($p < 0.01$)
2 years	Changes in QOL (EQ-5D)	Factors affecting QOL changes safety (incident rate of adverse events)	Significant improvement in EQ-5D after 12 weeks of treatment ($p < 0.001$) Greatest improvement in the pain/discomfort item ($p < 0.001$) in multivariate analysis
3 years	Safety: adverse drug reactions efficacy: bone fractures, BMD and bone turnover markers	Proportion of patients with chronic low back pain (pain: yes or no). Drug compliance	Proportion of patients with low back pain decreased to end of study (100% at baseline, 30.77% at M36) Good compliance rate (83.24-95.38%) ADRs rate 10.52% Increase in spine BMD decrease in bone turn-over markers
6 months	Skeletal pain: physician assessment (proportion of patients with pain, yes/no); patient assessment (VAS), 5-point Likert scale	Use of analgesics Subjective assessment of sleep quality	Decrease in pain frequency and intensity, and use in analgesics (-50%). Median decrease in pain intensity: 46% Improvement in sleep quality (21.3% to 46.7% with good sleep quality)
24 weeks	QOL and pain assessed using SF-8, EQ-5D, JOQOL, VAS and pain frequency scores		Monotherapy or Combi therapy improved significantly QOL and reduced pain at week 8 and 24. Combi: greater improvements(at week 24 and LOCF) in JOQOL total score, activity of daily living, SF-8 domains (general health, role physical, mental health) and VAS pain ($p = 0.042$)
36 months	Fracture rates back pain (VAS, back pain questionnaire (frequency, severity, impact on patient activity in previous month) HRQoL (EQ-5D, VAS)		VAS improved for both groups ($p < 0.001$) and significantly more with BisPpretreatment versus no pretreatment ($p < 0.05$). Pre-treatment with BisP: significant reduction in the incidence of fractures (first 6 months of therapy) and improvement in HRQoL (maintained up to 18 months after T discontinuation)
12 months	Relative risk of new/worsening back pain at 6 months (VAS, EQ-5D)	Treatment adherence adverse events	Similar risk of new/worsening back pain at 6 months between T or antiresorptive treatments
18 months	Biochemical markers of bone turnover, BMD	Pain domain in QUALEFFO-41	Serious reduction in pain (-22%) for T; Pain decrease: 16 (10) mmm $p < 0.001$ for T and 6 mm(10) $p < 0.001$ for A

(Continues)

Tabella 2 (segue)

	Study	Design	Sample	Treatment
Denosumab (D)	Langdahl et al. (2009)	Prospective	n = 1648 71.5 ± 8.4 years 100% women	Teriparatide posology: standard clinical practice
	Langdahl et al. (2016)	Prospective	n = 1454 70.2 ± 9.8 years 90.6% women	Teriparatide posology: standard clinical practice
	Napoli et al. (2018)	Prospective	n = 1531 70.2 ± 9.8 years 90.7% women	Teriparatide 20 µg/day
	Tetsunaga et al. (2017)	Retrospective	n = 80 77.0 ± 9.7 years 87.5% women	Denosumab (n = 40) 60 mg/6 months alendronate (n = 40) 35 mg/week
	Petranova et al. (2014)	Prospective	n = 60 67.5 ± 9.0 years 100% women	Denosumab (n = 30) 60 mg/6 months or denosumab + glucocorticoides (n = 30)
	Hayashi et al. (2019)	Prospective	n = 152 76.3 ± 7.7 years 84% women	Denosumab 60 mg/6 months + Vit D 400 IU/day
	Özsoy-Ünübol et al., 2020	Retrospective	n = 138 65.2 ± 7.9 years 100% women	Denosumab (n = 50) zoledronate (n = 48) ibandronate (n = 40) posology: standard clinical practice
	Moretti et al. (2019)	Prospective	n = 140 65.2 ± 7.9 years 100% women	Denosumab 60 mg/6 months + calcium carbonate (500-1000 mg/day) + cholecalciferol 800 IU/day

Abbreviations: BMD, bone mineral density; BPI-SF, Brief Pain Inventory-Short Form; ED-5D, 5-level EuroQOL-5D; HRQL, health-related quality of life; JOQOL, Japanese Osteoporosis Quality of Life Questionnaire; MPQ, McGill Pain Questionnaire; OP, osteoporosis; QOL, quality of life; QUALEFFO-41, questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis; RMDQ, Roland Disability Questionnaire; SF-12, short-form (12) health survey; SF-36, short form (36) health survey; VAS, Visual Analogue Scale.

autorizzazione sul mercato nel 1994 e nei primi studi randomizzati dei Fracture Intervention Trials (studi FIT) (Black et al., 1996; Cummings et al., 1998), il dolore non è stato studiato come risultato primario o secondario. Per i BP, come per tutti gli altri farmaci, tutti gli studi che hanno esplorato il dolore sono studi successivi all'autorizzazione all'im-

missione in commercio. Sono stati pubblicati diversi studi prospettici osservazionali sui BP, uno dei quali ha mostrato un miglioramento generale del dolore con tutti i BP prescritti (Hagino et al., 2019). Sono stati pubblicati tre RCT sull'alendronato (35 mg/settimana). L'alendronato ha mostrato una mag-

giore riduzione del mal di schiena rispetto all'ecalcitonina; il dolore è stato valutato con la scala Face (1-10) con un miglioramento del 50% del punteggio a 6 mesi in 96 pazienti (Iwamoto et al., 2011). In un altro studio condotto su 151 soggetti, sia l'alendronato 10 mg/die che la calcitonina intranasale hanno migliorato significativamente il dolore (VAS) e i punteggi della QOL, rispetto all'integrazione isolata di calcio (Dursun et al., 2001).

Allo stesso modo, con un trattamento di 4 mesi in 19 pazienti, l'alendronato (5 mg/die), ma non l'alfa-calcidolo, ha migliorato l'intensità del dolore (VAS) e la QOL correlata al dolore (Kawate et al., 2010). In un recente studio retrospettivo, il pamidronato ha indotto un punteggio di dolore inferiore rispetto all'alendronato ($p < 0,001$) (Bai et al., 2022). Uno studio real-life su pazienti dopo vertebroplastica ha dimostrato che l'intervento chirurgico combinato con alendronato o zoledronato ha migliorato il sollievo dal dolore con una minore disabilità ($p < 0,05$) (Qian et al., 2022).

Per quanto riguarda il risedronato, uno studio osservazionale (17,5 mg/settimana) ha mostrato, utilizzando VAS, RDQ e SF-36, un miglioramento del dolore lombare in pazienti in OP in postmenopausa senza fratture vertebrali e una correlazione del dolore con il riassorbimento osseo (Ohtori et al., 2010). In un altro studio osservazionale della durata di 12 settimane (17,5 mg/settimana di risedronato) condotto su 1363 donne giapponesi, il miglioramento maggiore ha riguardato la dimensione "dolore/disagio" nella QOL (Nakamura et al., 2012). In uno studio post-marketing di 3 anni su risedronato 75 mg una volta al mese in 285 pazienti con lombalgia (presenza/assenza, ma non valutata tramite VAS o QOL), la percentuale di pazienti con dolore lombare è diminuita gradualmente del 30,77% a 36 mesi (Soen et al., 2020). Entrambi gli RCT con risedronato (Hongo et al., 2015; Kushida et al., 2004) hanno confermato un miglioramento del dolore. In 22 pazienti, per 6 mesi, il risedronato ha migliorato

il dolore (VAS e RDQ, outcome primario) solo se associato all'alcaltonina (Hongo et al., 2015). In 163 pazienti trattati per 96 settimane (incidenza di nuove fratture come esito primario), il risedronato e l'etidronato sono risultati entrambi in grado di alleviare il dolore (misurato attraverso l'item del dolore corporeo nella QOL) (Kushida et al., 2004).

Con lo zoledronato, dopo 1 e 2 anni di trattamento, il dolore e il dolore in piedi (dolore valutato con due domande del mini-OQLQ) sono migliorati, rispetto al placebo, soprattutto nei pazienti che hanno subito fratture cliniche incidenti durante lo studio (Sambrook et al., 2011).

3.2 | Denosumab

Il denosumab è un anticorpo attivatore del recettore del fattore nucleare κ -B ligando (RANKL): si tratta di un anticorpo umano IgG2 che si lega con alta affinità e inibisce il RANKL, uno dei principali regolatori della formazione e dell'attivazione degli osteoclasti (Anastasilakis et al., 2021; Matsumoto & Endo, 2021). Il denosumab viene somministrato per via sottocutanea, 60 mg ogni 6 mesi. È una molecola di grandi dimensioni, non è escreta dal rene, non è metabolizzata nel fegato e viene progressivamente degradato nel sistema reticoloendoteliale. Solitamente ben tollerato, come i BP, sono stati descritti rari eventi avversi come l'osteonecrosi della mascella e la frattura atipica del femore.

Denosumab è stato seguito in cinque studi prospettici o retrospettivi (Hayashi et al., 2019; Moretti et al., 2019; Özsoy-Ünüböl et al., 2020; Petranova et al., 2014; Tetsunaga et al., 2017), in un totale di 750 pazienti, con un miglioramento del dolore e del mal di schiena. Non sono stati eseguiti studi clinici randomizzati.

Duration	Primary end point	Secondary end points	Main results
18 months	Fragility fractures back pain (VAS) HRQoL(EQ-5D)		Reduction in the incidence of fragility fractures; reduction in back pain over an 18-month treatment period ($p < 0.001$). significant improvement in HRQoL
24 months	Incident clinical fractures HRQoL (EQ-5D) back pain (VAS)		Reduction in incident of fracture rate during 24 months of T treatment; significant improvement in HRQoL and reduction in back pain ($p < 0.0001$)
42 months	Back pain VAS		Significant reduction back pain for T and T + R; significant reduction regardless of the presence of recent vertebral fracture back for T. Pain decrease: 11.5 (10) mm ($p < 0.001$)
6 months	Duration of back pain	BMD, bone markers incidence of further vertebral fracture adverse events	Pain relief obtained significantly earlier with D in 3.3 weeks (D) versus 5.4 weeks (A). Higher changes in BMD at 6 months in D. No significant differences in NTX and P1NP.PCS scores significantly lower for D than A
12 months	Efficacy and safety: BMD fracture risk assessment tool (FRAX) bone pain (VAS) markers of bone turnover		Increase in BMD at lumbar spine and total hip reduced bone pain regardless to corticoid treatment
24 months	BMD distal radius Biochemical markers of bone turnover HRQOL: pain (VAS, EQ-5D)		Significant increase in BMD (3.4%), significant improvement in pain VAS and EQ-5D scores
24 months	Pain severity (VAS, BPI-SF) QOL (QUALEFFO-41)	Patient satisfaction (3 item questionnaire)	No significant difference in any of pain parameters. Similar QUALEFFO scores. D: more satisfied with their medication (DEN: 88%, ZOL: 43.75%, and IBN: 52.5%), its administration route (DEN: 84%, ZOL: 43.8%, and IBN: 57.5%), and the frequency of its administration (D: 84%, Z: 56.25%, and IBN: 52.5%) ($p = 0.0001$)
1 year	Back pain disability (SPI)	SF-12, EQ-5D BMD	Significant improvement in all outcomes assessed SPI ($p < 0.001$), SF-12 PCS ($p < 0.001$), SF-12 MCS ($p < 0.001$), EQ-5D-3L index ($p = 0.039$), and EQ-VAS ($p = 0.003$)

3.3 | SERM

I SERM (raloxifene) possono inibire il riassorbimento osseo e ridurre il verificarsi di nuove fratture vertebrali. Questi risultati derivano dall'inibizione del rilascio di RANKL, attraverso il legame con i recettori degli estrogeni, inibendo di conseguenza il reclutamento e l'attività degli osteoclasti. Il raloxifene, un agonista parziale del recettore degli estrogeni, è noto per inibire la proliferazione dell'epitelio mammario, preservando la densità minerale ossea e proteggendo

dal cancro al seno (Shieh & Tice, 2020). La risposta terapeutica del raloxifene varia ampiamente tra le pazienti; sono stati riportati pochi casi di osteonecrosi della mascella (Bindakhil et al., 2021). Con il raloxifene, studi prospettici (Scharla et al., 2006) e post hoc (Ohta et al., 2015) hanno mostrato un miglioramento del dolore. In un RCT (Fujita et al., 2010), il dolore alla schiena ed alle ginocchia è migliorato con il raloxifene, quando è stato misurato con il VRS ($p = 0,0017$) e l'elettroalgometria ($p = 0,0045$).

3.4 | Agenti anabolizzanti

Gli agenti anabolizzanti comprendono farmaci che agiscono sul recettore dell'ormone paratiroideo (PTH1), in particolare la teriparatide e l'abalo-paratide, due analoghi del PTH. Questi aumentano la formazione ossea, ma la stimolazione degli osteoclasti da parte degli osteoblasti porta a un riassorbimento osseo di rimbalzo. Viene assunto quotidianamente e può indurre effetti collaterali comuni come nausea, cefalea, vertigini e ipercalcemia (Kitaura et al., 2020).

Nei 6 studi osservazionali con teriparatide (Chen et al., 2021; Jakob et al., 2012; Langdahl, 2009; Napoli et al., 2018; Songpatanasilp et al., 2014) è stato osservato un miglioramento del dolore. Due studi real-life hanno mostrato una diminuzione del dolore da low-back pain in 1581 pazienti (Jakob et al., 2012) nell'arco di 36 mesi e in 562 pazienti (Songpatanasilp et al., 2014) per altri 6 mesi. Un recente studio retrospettivo (Chen et al., 2021) condotto su 112 donne nell'arco di un anno ha identificato la teriparatide come un trattamento conservativo per ridurre il mal di schiena, ma con più eventi collaterali rispetto al calcio e alla vitamina D. Lo studio osservazionale europeo Forsteo con teriparatide, e la sua estensione, hanno fornito diverse pubblicazioni importanti, due delle quali su oltre 1000 pazienti - che hanno mostrato dopo 18 mesi (Langdahl et al., 2009), 24 mesi (Langdahl et al., 2016) e in 300 pazienti dopo 42 mesi, un miglioramento significativo della QOL e del dolore da low-back pain (Napoli et al., 2018). Sebbene non sia idoneo per questa revisione, in quanto mancavano informazioni sulla valutazione del dolore, un RCT su 1637 donne in postmenopausa (Neer et al., 2001), incentrato sull'effetto della teriparatide per 21 mesi sulle fratture e sulla BMD, riporta che il dolore alla schiena nuovo o in peggioramento ha colpito il 23% delle donne nel gruppo placebo, ma solo il 17% e il 16% di quelle nei gruppi con ormone paratiroideo rispettivamente da 20 e 40

µg, ($p = 0,007$). Cinque RCT (Genant et al., 2005; Hadji et al., 2012; Lyritis et al., 2010; Miller et al., 2005; Panico et al., 2011) hanno tutti mostrato un miglioramento del dolore alla schiena rispetto al basale: la teriparatide è risultata superiore al placebo (Genant et al., 2005) e l'alendronato (Genant et al., 2005), 2005, Miller et al., 2005; Panico et al., 2011); ma non rispetto al risendronato (Hadji et al., 2012) o alla combinazione di teriparatide e raloxifene (Lyritis et al., 2010).

3.5 | Romosozumab

Il romosozumab è un nuovo farmaco per la terapia dell'OP. È un anticorpo umanizzato contro la sclerostina, una glicoproteina che inibisce la via canonica Wnt- β e di conseguenza la differenziazione, la proliferazione e la sopravvivenza degli osteoblasti. Ha una duplice azione di formazione e soppressione del riassorbimento osseo (Cosman et al., 2016) e viene somministrato mensilmente per via sottocutanea. Dati recenti ottenuti in un contesto reale dimostrano una buona tolleranza, anche se sono stati descritti effetti collaterali cardiovascolari, ma sono necessari ulteriori dati clinici (Kobayakawa et al., 2021).

Finora non sono stati pubblicati RCT per il romosozumab, a parte gli studi pre-marketing, e nessuno era specifico per il dolore.

4 | DISCUSSIONE

I dati collettivi ottenuti da RCT e studi osservazionali mostrano che i farmaci per la cura dell'OP possono ridurre il dolore nel contesto dell'OP. Tutti gli RCT e la maggior parte degli studi real-life richiamati in questa revisione hanno mostrato un miglioramento del dolore. Tuttavia, esiste un numero ridotto di RCT, pochissimi studi real-life a lungo termine e una serie di limitazioni negli studi clinici che devono essere affrontate.

Va notato che la popolazione degli studi è al 95%

femminile, essendo l'OP ovviamente una caratteristica della post-menopausa. L'OP negli uomini è tuttavia ancora trascurata (Vilaca et al., 2022) e questo aspetto deve essere studiato in futuro, a causa delle differenze di genere nella fisiopatologia del dolore.

Per quanto riguarda la localizzazione del dolore OP, la maggior parte degli studi si sono concentrati sul dolore alla schiena (molto pochi sul dolore articolare) che è probabilmente una delle manifestazioni più frequenti e complesse del dolore cronico. Il mal di schiena è legato alla morbidità e alla disabilità e ha un importante impatto personale e sociale. Nel corso degli anni, una serie di opzioni terapeutiche è stata adottata da medici e pazienti, che va dagli approcci farmacologici con analgesici, miorilassanti, procedure chirurgiche, all'esercizio fisico individualizzato adattato e alle tecniche non farmacologiche. In letteratura sono stati riportati numerosi fattori prognostici con esiti sfavorevoli nei pazienti anziani, ed è stato recentemente proposto un modello di previsione clinica per identificare i pazienti anziani a rischio di scarso recupero nelle cure primarie nel gruppo Back Complaints in the Elders (BACE) (van der Gaag et al., 2021). L'evoluzione del dolore alla schiena come endpoint principale degli studi sull'OP è pienamente giustificata in quanto svolge un ruolo fondamentale nella morbidità, a causa della sua prevalenza e del maggior carico di malattia che comporta nelle popolazioni che invecchiano quando si verificano fratture vertebrali.

Il mal di schiena è multifattoriale e può essere collegato contemporaneamente all'OP e ad altre comorbidità/malattie come l'osteoartrite, la fibromialgia, la sarcopenia o la fragilità, inducendo disabilità in alcuni pazienti (Yoshimura et al., 2019). Una grande varietà di malattie rientra nella diagnosi differenziale del mal di schiena. Sebbene l'OP e l'osteoartrosi siano malattie diverse, spesso sono entrambe presenti e possono essere entrambe responsabili, almeno in parte, del mal di schiena (Choi et al., 2021).

Una relazione complessa tra i due è stata dimostrata nelle ginocchia, dove la densità minerale ossea era significativamente bassa nell'OA moderata e grave (Choi et al., 2021; Geusens & van den Bergh, 2016). È quindi importante valutare all'inclusione clinica dei pazienti in uno studio la presenza di altre comorbidità, in particolare malattie reumatiche e la presenza di fratture pregresse.

Oltre alla localizzazione, all'intensità del dolore e alle comorbidità, un altro punto poco esplorato in letteratura è la caratterizzazione del tipo di dolore, in particolare la presenza di dolore neuropatico in quanto è una componente frequente del dolore cronico misto. Distinguere i segni e i sintomi del dolore nocicettivo (meccanico) dal dolore neuropatico (radicolopatia) o dal dolore nociplastico (disfunzionale) è un primo passo essenziale nella diagnosi del mal di schiena. Questa esplorazione con questionari adattati per il dolore neuropatico (Dworkin et al., 2005; Smith et al., 2020) può fornire ulteriori informazioni sull'OP e sul suo trattamento.

La metodologia, la progettazione, l'esecuzione e l'interpretazione degli studi e delle sperimentazioni cliniche sui trattamenti del dolore hanno specificità che coinvolgono tutti gli aspetti del dolore. Negli ultimi dieci anni sono state sviluppate progettazioni di ricerca e misure fondamentali sui risultati per i trial sul dolore al fine di migliorare la qualità degli studi e dei dati (Dworkin et al., 2005; Smith et al., 2020). Per studiare il mal di schiena, l'intensità del dolore e la funzione fisica ci sono infatti i due risultati più importanti. Le scale di valutazione numerica a 11 punti e la RDQ a 24 item per misurare la funzione fisica sono strumenti fondamentali per valutare il dolore in questa patologia con recupero a lungo termine, non essendo, ad ogni modo, valutati sistematicamente nella presente letteratura (van der Gaag et al., 2021). L'uso delle raccomandazioni IMMPACT negli studi clinici sul dolore (Dworkin et al., 2005; Smith et al., 2020) di farmaci utilizzati nell'OP

potrebbe ridurre la diversità dei risultati e degli strumenti adottati negli studi, rendendo più facile confrontare i risultati. Diversi risultati sono stati scelti dagli autori degli studi inclusi in questo studio esplorativo. La durata del follow-up varia da 4 mesi a 2 anni e il tasso di abbandono non viene sempre preso in considerazione. I comparatori non sono gli stessi in tutti gli studi randomizzati, compresi il placebo o i farmaci head-to-head per l'osteoporosi. Anche l'analisi statistica e la dimensione del campione sono eterogenee.

Il consumo concomitante di farmaci non viene sistematicamente preso in considerazione nell'analisi dei dati. Anche il consumo di analgesici nel tempo spesso manca in letteratura: l'analgesia di salvataggio e il follow-up del consumo di analgesici sono dati importanti, poiché i pazienti con dolore cronico con OP spesso assumono analgesici e adiuvanti per alleviare il dolore (Vellucci et al., 2018) e per comorbidità indipendenti legate all'età (paracetamolo, FANS, oppioidi ma anche antidepressivi, ansiolitici, antiepilettici). Il dolore è multidimensionale e complesso e comprende non solo percorsi sensoriali ma una serie di aspetti cognitivi, emotivi e motivazionali che conferiscono al dolore il suo carattere soggettivo: il consumo di antidepressivi è frequente nel contesto del dolore cronico e l'introduzione di farmaci nel corso di lunghi studi può influenzare i risultati relativi al dolore.

Considerando che i farmaci per la cura dell'OP possono alleviare il dolore, come mostrato in letteratura, sono stati suggeriti numerosi fattori esplicativi. La riduzione del dolore potrebbe essere dovuta alla ridotta incidenza di fratture ossee, ma non è così per tutti gli studi (Dursun et al., 2001). I marcatori di riassorbimento osseo sono risultati più ridotti in diversi studi (ad esempio per l'alendronato) e la riduzione del dolore è apparsa in tempi relativamente brevi dopo l'inizio del trattamento. I tempi di insorgenza degli effetti positivi del farmaco suggeri-

scono che gli effetti dei BP sul dolore osseo potrebbero non essere esplicitamente correlati a un effetto anti-osteoporotico e probabilmente essere associati a un altro meccanismo di riduzione del dolore. Uno studio recente (Deardorff et al., 2022) stima che il tempo per beneficiare della terapia con BP sia di 12,4 mesi per prevenire una frattura non vertebrale ogni 100 donne in postmenopausa con OP, e maggiori informazioni sul concomitante miglioramento del dolore sarebbero utili nella pratica clinica.

Il miglioramento del dolore e della qualità di vita correlata al dolore con i farmaci per la cura dell'osteoporotici è probabilmente legato alle loro proprietà locali e alla modulazione/soppressione dell'iperalgia infiammatoria e delle cascate molecolari innescate dagli osteoclasti attivi nell'OP, come dimostrato negli animali. Neuropeptidi, SP, citochine (Bellido & Plotkin, 2011), espressioni di TRPV1 e CGRP (Naito et al., 2017), espressione di TNFα e IL-6 (Miyamura et al., 2021), coinvolgendo anche sclerostina e Wnt (Nagao et al., 2020) hanno dimostrato di essere diminuiti con trattamenti anti-osteoporotici nell'ovariectomia o in modelli animali di OP a carico meccanico. La ridotta attività degli osteoclasti può anche portare ad una minore acidosi e ad una minore attivazione delle fibre afferenti con una ridotta sensibilizzazione al dolore periferico.

In questo contesto è stata studiata la modulazione epigenetica. I microRNA sono centrali nel metabolismo osseo e controllano l'attività di molti geni (Pickering et al., 2019). In un modello animale di OP postmenopausale (trattamento di ovariectomia), il trattamento antirassorbimento e anabolizzante (rispettivamente teriparade e zoledronato) ha avuto un impatto significativo sui livelli di miRNA nel tessuto osseo e nel siero. miR-203a è apparso come un elemento fondamentale poiché è sovraregolato nel modello e sottoregolato dopo la terapia anti-OP (Kocijan et al., 2020). Per quanto riguarda il dolore, è stato dimostrato un potenziale ruolo del miR-203

anche negli animali, nella regolazione dello sviluppo del dolore neuropatico (Li et al., 2015). I cambiamenti epigenetici potrebbero quindi essere coinvolti per agire sia sull'osso che sul dolore, e il miRNA comune a entrambe le entità sarebbe interessante da studiare ulteriormente.

La diversità dell'effetto analgesico dei farmaci anti-OP è stata sottolineata in letteratura e la farmacologia di questi farmaci è stata oggetto di interesse. In tale contesto, potrebbero esistere sottotipi di soggetti che rispondono ai farmaci e la loro identificazione consentirebbe un migliore follow-up.

All'interno della famiglia dei BP sono state sottolineate somiglianze e differenze farmacologiche che potrebbero influenzare l'efficacia dei BP sui processi del dolore (36). La farmacogenetica/genomica dei farmaci OP è stata studiata ma non nel contesto del sollievo dal dolore. La farmacogenetica dei BP si è concentrata sul loro evento avverso raro ma grave, l'osteonecrosi della mandibola, al fine di definire i pazienti inclini a questo effetto (Guo et al., 2020). La farmacogenomica del raloxifene (Lu et al., 2020) è stata studiata anche in 41 pazienti con OP in postmenopausa sottoposti a trattamento regolare con raloxifene ed è stata caratterizzata l'associazione genetica con la risposta della densità minerale ossea al raloxifene nella colonna lombare o nel sito del collo femorale. Sono stati identificati diversi geni che influenzano la risposta ossea al raloxifene. Uno di questi geni (GHRHR) è collegato all'ormone della crescita, la cui cascata di segnali è nota per essere un importante regolatore del dolore nella riparazione dei tessuti post-infortunio (Ford et al., 2019).

Va anche notato che i farmaci anti-OP possono talvolta causare dolore. Il dolore può anche seguire a fratture femorali atipiche, molto rare, ma che si verificano principalmente come frattura trasversale del femore sottotrocanterico negli studi con romosozumab e con denosumab. Con il primo trattamento per via endovenosa della pressione arteriosa (zoledronato o ibandronato per via endovenosa) è stata segna-

lata una risposta di fase acuta (malattia simil-influenzale) per 2-3 giorni in un terzo dei pazienti, incluso dolore muscoloscheletrico.

Esistono infatti una serie di limitazioni all'estrapolazione dagli studi inclusi che sono state sottolineate in questa revisione, principalmente a causa dell'eterogeneità dei metodi. Vanno menzionati anche i limiti di questa stessa revisione: la qualità metodologica degli studi inclusi non è stata valutata sistematicamente con maggiore dettaglio, non è stato utilizzato un vocabolario controllato, ma sono stati inclusi solo testi disponibili in inglese e la letteratura non convenzionale non è stata esaminata.

5 | CONCLUSIONE

I dati collettivi mostrano che i farmaci per la cura dell'OP possono mostrare un effetto analgesico che può essere collegato alla modalità di azione locale dei farmaci sull'osso e alla consecutiva modulazione della sensibilizzazione al dolore. Non è possibile finora identificare un farmaco per la cura dell'osteoporosi predominante o un dosaggio ottimale per la riduzione del dolore. Considerando, tuttavia, che la metodologia degli studi ha mostrato un'eterogeneità di endpoint, comparatori, approcci statistici o durata del follow-up, sono necessari studi più rigorosi e studi più ampi real-life, tenendo conto delle raccomandazioni pubblicate per la ricerca in reumatologia e nella medicina del dolore. L'identificazione dei pazienti che rispondono, dei sottotipi di pazienti e delle dosi con effetto analgesico consentirebbe l'ottimizzazione e l'individualizzazione del sollievo dal dolore nei pazienti con OP.

Funding information

The authors received no funding for this manuscript.

Conflict of interest statement

Marie-Eva Pickering, Rose-Marie Javier, Sandrine Malochet, Gisele Pickering and Jules Desmeules declare no conflict of interest related to this manuscript.

ORCID

Marie-Eva Pickering <https://orcid.org/0000-0001-6750-2038>.

Traduzione a cura di Lorenza Saini

Revisione di Caterina Aurilio

BIBLIOGRAFIA

- Anastasilakis, A. D., Makras, P., Yavropoulou, M. P., Tabacco, G., Naciu, A. M., & Palermo, A. (2021). Denosumab discontinuation and the rebound phenomenon: A narrative review. *Journal of Clinical Medicine*, 10(1), 152.
- Bai, Z., Wang, J., Kang, M., Guo, P., & Wang, D. (2022). Effects of pamidronate disodium combined with calcium on BMD values and severity of pain in elderly patients with osteoporosis based on mobile terminal platform for internet of things. *Disease Markers*, 16, 5069918. <https://doi.org/10.1155/2022/5069918>
- Bailey, F., Cantagrel, A., Bertin, P., Perrot, S., Thomas, T., Lansman, T., Grange, L., Wendling, D., Dovico, C., & Trouvin, A. P. (2020). Part of pain labelled neuropathic in rheumatic disease might be rather nociplastic. *RMD Open*, 6(2), e001326.
- Bellido, T., & Plotkin, L. I. (2011). Novel actions of bisphosphonates in bone: Preservation of osteoblast and osteocyte viability. *Bone*, 49(1), 50–55.
- Billington, E. O., & Reid, I. R. (2020). Benefits of bisphosphonate therapy: Beyond the skeleton. *Current Osteoporosis Reports*, 18(5), 587–596.
- Bindakhl, M., Shanti, R. M., & Mupparapu, M. (2021). Raloxifene-induced osteonecrosis of the jaw (MRONJ) with no exposure to bisphosphonates: Clinical and radiographic findings. *Quintessence International* (Berlin, Germany: 1985), 2–7.
- Black, D. M., Cummings, S. R., & Karpf, D. B. (1996). Fracture intervention trial research group. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet*, 1348(9041), 1535–1541. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)07088-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)07088-2)
- Briot, K., Roux, C., Thomas, T., Blain, H., Buchon, D., Chapurlat, R., Debiais, F., Feron, J. M., & Gauvain, J. B. (2018). 2018 update of French recommendations on the management of postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine*, 85(5), 519–530.
- Camacho, P. M., Petak, S. M., Binkley, N., Diab, D. L., Eldeiry, L. S., Farooki, A., Harris, S. T., Hurley, D. L., Kelly, J., Lewiecki, E. M., Pessah-Pollack, R., McClung, M., Wimalawansa, S. J., & Watts, N. B. (2020). American association of clinical endocrinologists/American college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis 2020 update. *Endocrine Practice: Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 26(Suppl 1), 1–46.
- Casiano, V. E., Sarwan, G., Dydyk, A. M., & Varacallo, M. (2022). Back pain. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing Retrieved August 8, 2022, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538173/>
- Chen, Z., Lin, W., Zhao, S., Mo, X., Yuan, W., & Cheung, W. H. (2021). Effect of teriparatide on pain relief, and quality of life in postmenopausal females with osteoporotic vertebral compression fractures, a retrospective cohort study. *Annals of Palliative Medicine*, 10(4), 4000–4007.
- Choi, E. S., Shin, H. D., Sim, J. A., Na, Y. G., Choi, W. J., Shin, D. D., & Baik, J. M. (2021). Relationship of bone mineral density and knee osteoarthritis (Kellgren-Lawrence grade): Fifth Korea National Health and nutrition examination survey. *Clinics in Orthopedic Surgery*, 13(1), 60–66.
- Cooper, C., & Melton, L. J. (1992). Vertebral fractures. *BMJ*, 304(6830), 793–794.
- Cosman, F., Crittenden, D. B., Adachi, J. D., Binkley, N., Czerwinski, E., Ferrari, S., Hofbauer, L. C., Lau, E., Lewiecki, E. M., Miyauchi, A., Zerbin, C. A., Milmont, C. E., Chen, L., Maddox, J., Meisner, P. D., Libanati, C., & Grauer, A. (2016). Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *The New England Journal of Medicine*, 375(16), 1532–1543.
- Cremers, S., Drake, M. T., Ebtino, F. H., Bilezikian, J. P., & Russell, R. G. G. (2019). Pharmacology of bisphosphonates. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 85(6), 1052–1062.
- Cremers, S., Ebtino, F. H., & Phipps, R. (2020). On the pharmacological evaluation of bisphosphonates in humans. *Bone*, 139, 115501.
- Cummings, S. R., Black, D. M., Thompson, D. E., Applegate, W. B., Barrett-Connor, E., Musliner, T. A., Palermo, L., Prineas, R., Rubin, S. M., Scott, J. C., Vogt, T., Wallace, R., Yates, A. J., & LaCroix, A. Z. (1998). Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: Results from the fracture intervention trial. *Journal of the American Medical Association*, 280(24), 2077–2082. <https://doi.org/10.1001/jama.280.24.2077>
- de Clauser, L., Santana-Varela, S., Wood, J. N., & Sikandar, S. (2021). Physiologic osteoclasts are not sufficient to induce skeletal pain in mice. *European Journal of Pain* (London, England), 25(1), 199–212.
- Deardorff, W. J., Cenzer, I., Nguyen, B., & Lee, S. J. (2022). Time to benefit of bisphosphonate therapy for the prevention of fractures among postmenopausal women with osteoporosis: A meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Internal Medicine*, 182(1), 33–41.
- Drake, M. T., & Cremers, S. C. L. M. (2010). Bisphosphonate therapeutics in bone disease: The hard and soft data on osteoclast inhibition. *Molecular Interventions*, 10(3), 141–152.
- Dursun, N., Dursun, E., & Yalcin, S. (2001). Comparison of alendronate, calcitonin and calcium treatments in postmenopausal osteoporosis. *International Journal of Clinical Practice*, 55(8), 505–509.
- Dworkin, R. H., Turk, D. C., Farrar, J. T., Haythornthwaite, J. A., Jensen, M. P., Katz, N. P., Kerns, R. D., Stucki, G., Allen, R. R., Bellamy, N., Carr, D. B., Chandler, J., Cowan, P., Dionne, R., Galer, B. S., Hertz, S., Jadad, A. R., Kramer, L. D., Manning, D. C., ... IMMPACT. (2005). Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain*, 113(1–2), 9–19.
- Ebeling, P. R., Nguyen, H. H., Aleksova, J., Vincent, A. J., Wong, P., & Milat, F. (2022). Secondary osteoporosis. *Endocrine Reviews*, 43(2), 240–313.
- Esses, G., Deiner, S., Ko, F., & Khelemsky, Y. (2020). Chronic post-surgical pain in the frail older adult. *Drugs & Aging*, 37(5), 321–329.
- Fleisch, H. (1998). Bisphosphonates: Mechanisms of action. *Endocrine Reviews*, 19(1), 80–100.
- Ford, Z. K., Dourson, A. J., Liu, X., Lu, P., Green, K. J., Hudgins, R. C., & Jankowski, M. P. (2019). Systemic growth hormone deficiency causes mechanical and thermal hypersensitivity during early postnatal development. *IBRO Reports*, 6, 111–121.
- Fujita, T., Fujii, Y., Munezane, H., Ohue, M., & Takagi, Y. (2010). Analgesic effect of raloxifene on back and knee pain in postmenopausal women with osteoporosis and/or osteoarthritis. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 28(4), 477–484.
- Genant, H. K., Halse, J., Briney, W. G., Xie, L., Glass, E. V., & Krege, J. H. (2005). The effects of teriparatide on the incidence of back pain in postmenopausal women with osteoporosis. *Current Medical Research and Opinion*, 21(7), 1027–1034.
- Geusens, P. P., & van den Bergh, J. P. (2016). Osteoporosis and osteoarthritis: Shared mechanisms and epidemiology. *Current Opinion in Rheumatology*, 28(2), 97–103.
- Guo, Z., Cui, W., Que, L., Li, C., Tang, X., & Liu, J. (2020). Pharmacogenetics of medication-related osteonecrosis of the jaw: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 49(3), 298–309.
- Hadjji, P., Zanchetta, J. R., Russo, L., Recknor, C. P., Saag, K. G., & McKiernan, F. E. (2012). The effect of teriparatide compared with risedronate on reduction of back pain in postmenopausal women with osteoporotic vertebral fractures. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 23(8), 2141–2150.
- Hagino, H., Soen, S., Sugimoto, T., Endo, N., Okazaki, R., Tanaka, K., Endo, N., Okazaki, R., Tanaka, K., & Nakamura, T. (2019). Changes in quality of life in patients with postmenopausal osteoporosis receiving weekly bisphosphonate treatment: A 2-year multicenter study in Japan. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 37(2), 273–281.
- Hayashi, S., Fukuda, K., Maeda, T., Chinzei, N., Kihara, S., Miura, Y., Sakai, Y., Hashimoto, S., Matsumoto, T., Takayama, K., Niikura, T., & Kuroda, R. (2019). Denosumab treatment improved health-related quality of life in osteoporosis: A prospective cohort study. *JBMR Plus*, 3(7), e10191.
- Hongo, M., Miyakoshi, N., Kasukawa, Y., Ishikawa, Y., & Shimada, Y. (2015). Additive effect of elcatonin to risedronate for chronic back pain and quality of life in postmenopausal women with osteoporosis: A randomized controlled trial. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 33(4), 432–439.
- Iwahashi, S., Hashida, R., Matsue, H., Higashi, E., Bekki, M., Iwanaga, S., Hara, K., Higuchi, T., Hirakawa, Y., Kubota, A., Imagawa, H., Muta, Y., Minamitani, K., Yoshida, T., Yokosuka, K., Yamada, K., Sato, K., & Shiba, N. (2022). The impact of sarcopenia on low back pain and quality of life in patients with osteoporosis. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 23(1), 142.
- Iwamoto, J., Makita, M., Sato, Y., Takeda, T., & Matsumoto, H. (2011). Alendronate is more effective than elcatonin in improving pain and quality of life in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 22(10), 2735–2742.
- Jakob, F., Oertel, H., Langdahl, B., Ljunggren, O., Barrett, A., Karras, D., Walsh, J. B., Fahrleitner-Pammer, A., Rajzbaum, G., Barker, C., Lems, W. F., & Marin, F. (2012). Effects of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis pre-treated with bisphosphonates: 36-month results from the European Forsteo Observational Study. *European Journal of Endocrinology*, 166(1), 87–97.
- Kanis, J. A., Cooper, C., Rizzoli, R., Reginster, J. Y., & Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). (2019). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 30(1), 3–44.
- Kawate, H., Ohnaka, K., Adachi, M., Kono, S., Ikematsu, H., Matsuo, H., Endo, N., Okazaki, R., Tanaka, K., & Nakamura, T. (2010). Alendronate improves QOL of postmenopausal women with osteoporosis. *Clinical Interventions in Aging*, 5, 123–131.
- Kennel, K. A., & Drake, M. T. (2009). Adverse effects of bisphosphonates: Implications for osteoporosis management. *Mayo Clinic Proceedings*, 84(7), 632–637.
- Kitaura, H., Marahleh, A., Ohori, F., Noguchi, T., Shen, W. R., Qi, J., Nara, Y., Pramusita, A., Kinjo, R., & Mizoguchi, I. (2020). Osteocyte-related cytokines regulate osteoclast formation and bone resorption. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(14), 5169.
- Knezevic, N. N., Candido, K. D., Vlaeyen, J. W. S., Van Zundert, J., & Cohen, S. P. (2021). Low back pain. *Lancet* (London England), 398(10294), 78–92.
- Kobayakawa, T., Suzuki, T., Nakano, M., Saito, M., Miyazaki, A., Takahashi, J., & Nakamura, Y. (2021). Real-world effects and adverse events of romosozumab in Japanese osteoporotic patients: A prospective cohort study. *Bone Reports*, 14, 101068.
- Kocian, R., Weigl, M., Skaliky, S., Geiger, E., Ferguson, J., Leinfellner, G., Heimel, P., Pietschmann, P., Grillari, J., Redl, H., & Hackl, M. (2020). MicroRNA levels in bone and blood

change during bisphosphonate and teriparatide therapy in an animal model of postmenopausal osteoporosis. *Bone*, 131, 115104.

Kushida, K., Fukunaga, M., Kishimoto, H., Shiraki, M., Itabashi, A., Inoue, T., Kaneda, K., Morii, H., Nawata, H., Yamamoto, K., Ohashi, Y., & Orimo, H. (2004). A comparison of incidences of vertebral fracture in Japanese patients with involutional osteoporosis treated with risedronate and etidronate: A randomized, double-masked trial. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 22(5), 469–478.

Kuźnik, A., Październiak-Holewa, A., Jewula, P., & Kuźnik, N. (2020). Bisphosphonates-much more than only drugs for bone diseases. *European Journal of Pharmacology*, 866, 172773.

Langdahl, B. L. (2021). Overview of treatment approaches to osteoporosis. *British Journal of pharmacology*, 178(9), 1891–1906.

Langdahl, B. L., Ljunggren, O., Benhamou, C. L., Marin, F., Kapetanios, G., Kocjan, T., Lespessailles, E., Napoli, N., Nikolic, T., Petto, H., Moll, T., & Lindh, E. (2016). Fracture rate, quality of life and back pain in patients with osteoporosis treated with teriparatide: 24-month results from the Extended Forsteo Observational Study (ExFOS). *Calcified Tissue International*, 99(3), 259–271. <https://doi.org/10.1007/s00223-016-0143-5>.

Langdahl, B. L., Rajzbaum, G., Jakob, F., Karras, D., Ljunggren, O., Lems, W. F., Fahrleitner-Pammer, A., Walsh, J. B., Barker, C., Kutahov, A., & Marin, F. (2009). Reduction in fracture rate and back pain and increased quality of life in postmenopausal women treated with teriparatide: 18-month data from the European Forsteo Observational Study (EFOS). *Calcified Tissue International*, 85(6), 484–493. <https://doi.org/10.1007/s00223-009-9299-6>.

Li, H., Huang, Y., Ma, C., Yu, X., Zhang, Z., & Shen, L. (2015). MiR-203 involves in neuropathic pain development and represses Rap1a expression in nerve growth factor differentiated neuronal PC12 cells. *The Clinical Journal of Pain*, 31(1), 36–43.

Lu, H. F., Chou, P. H., Lin, G. H., Chou, W. H., Wang, S. T., Adikusuma, W., Mugiyanto, E., Hung, K. S., & Chang, W. C. (2020). Pharmacogenomics study for raloxifene in postmenopausal female with osteoporosis. *Disease Markers*, 2020, 8855423.

Lyrer, G., Marin, F., Barker, C., Pfeifer, M., Farrerons, J., Brixen, K., del Pino, J., Keen, R., Nickelsen, T. N., & EUROFORS Study Group. (2010). Back pain during different sequential treatment regimens of teriparatide: Results from EUROFORS. *Current Medical Research and Opinion*, 26(8), 1799–1807.

Mantyh, P. W. (2019). Mechanisms that drive bone pain across the lifespan. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 85(6), 1103–1113.

Marrinan, S., Pearce, M. S., Jiang, X. Y., Waters, S., & Shanshal, Y. (2015). Admission for osteoporotic pelvic fractures and predictors of length of hospital stay, mortality and loss of independence. *Age and Ageing*, 44(2), 258–261.

Matsumoto, T., & Endo, I. (2021). RANKL as a target for the treatment of osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 39(1), 91–105.

Mattia, C., Coluzzi, F., Celidonio, L., & Vellucci, R. (2016). Bone pain mechanism in osteoporosis: A narrative review. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism: The Official Journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases*, 13(2), 97–100.

Miller, P. D., Shergy, W. J., Body, J. J., Chen, P., Rohe, M. E., & Krege, J. H. (2005). Long-term reduction of back pain risk in women with osteoporosis treated with teriparatide compared with alendronate. *The Journal of Rheumatology*, 32(8), 1556–1562.

Mitchell, S. A. T., Majuta, L. A., & Mantyh, P. W. (2018). New insights in understanding and treating bone fracture pain. *Current Osteoporosis Reports*, 16(4), 325–332.

Miyamura, G., Wakabayashi, H., Nagao, N., Kato, S., Nakagawa, T., Naito, Y., & Sudo, A. (2021). Prevention of bone loss and improvement of pain-related behavior in hind limb-unloaded mice by administration of teriparatide and bisphosphonate. *Modern Rheumatology*, 31(3), 733–742.

Moretti, A., de Sire, A., Curci, C., Toro, G., Gimigliano, F., & Iolascon, G. (2019). Effectiveness of denosumab on back pain-related disability and quality-of-life in patients with vertebral fractures. *Current Medical Research and Opinion*, 35(1), 151–155.

Nagao, N., Wakabayashi, H., Miyamura, G., Kato, S., Naito, Y., & Sudo, A. (2020). CTLA-4Ig improves hyperalgesia in a mouse model of osteoporosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(24), 9479.

Naito, Y., Wakabayashi, H., Kato, S., Nakagawa, T., Iino, T., & Sudo, A. (2017). Alendronate inhibits hyperalgesia and suppresses neuropeptide markers of pain in a mouse model of osteoporosis. *Journal of Orthopaedic Science: Official Journal of the Japanese Orthopaedic Association*, 22(4), 771–777.

Nakamura, T., Osawa, M., Itoh, M., Yamaguchi, H., Iinuma, N., Hayakawa, Y., Suzuki, H., Kamisaki, T., Iwayama, S., & Nishikawa, M. (2012). The effect of risendronate (17.5 mg/week) treatment on quality of life in Japanese women with osteoporosis: A prospective observational study. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 30(6), 715–721.

Napoli, N., Langdahl, B. L., Ljunggren, O., Lespessailles, E., Kapetanios, G., Kocjan, T., Nikolic, T., Eiken, P., Petto, H., Moll, T., Lindh, E., & Marin, F. (2018). Effects of teriparatide in patients with osteoporosis in clinical practice: 42-month results during and after discontinuation of treatment from the European Extended Forsteo® Observational Study (ExFOS). *Calcified Tissue International*, 103(4), 359–371. <https://doi.org/10.1007/s00223-018-0437-x>

Neer, R. M., Arnaud, C. D., Zanchetta, J. R., Prince, R., Gaich, G. A., Reginster, J. Y., Hodsmann, A. B., Eriksen, E. F., Ish-Shalom, S., Genant, H. K., Wang, O., & Mitlak, B. H. (2001). Effect of

parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *The New England Journal of Medicine*, 344(19), 1434–1441.

Nevitt, M. C., Ettinger, B., Black, D. M., Stone, K., Jamal, S. A., Ensrud, K., Segal, M., Genant, H. K., & Cummings, S. R. (1998). The association of radiographically detected vertebral fractures with back pain and function: A prospective study. *Annals of Internal Medicine*, 128, 793–800.

Ohta, H., Hamaya, E., Taketsuna, M., & Sowa, H. (2015). Quality of life in Japanese women with postmenopausal osteoporosis treated with raloxifene and vitamin D: Post hoc analysis of a postmarketing study. *Current Medical Research and Opinion*, 31(1), 85–94.

Ohtori, S., Akazawa, T., Murata, Y., Kinoshita, T., Yamashita, M., Nakagawa, K., Yamashita, M., Nakagawa, K., Inoue, G., Nakamura, J., Orita, S., Ochiai, N., Kishida, S., Takaso, M., Eguchi, Y., Yamauchi, K., Suzuki, M., Aoki, Y., & Takahashi, K. (2010). Risedronate decreases bone resorption and improves low back pain in postmenopausal osteoporosis patients without vertebral fractures. *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 17(2), 209–213.

Oosting, D., Steverink, J. G., van Wijck, A. J. M., & Verlaan, J. J. (2020). An understanding of bone pain: A narrative review. *Bone*, 134, 115272.

Ozsoy-Unübol, T., Akyüz, G., Mirzayeva, S., & Güler, T. (2020). Evaluation of pain, quality of life, and patient satisfaction in parenterally treated patients with postmenopausal osteoporosis. *Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, 66(3), 262–270.

Panico, A., Lupoli, G. A., Marciello, F., Lupoli, R., Cacciapuoti, M., Martinelli, A., Granieri, L., Iacono, D., & Lupoli, G. (2011). Teriparatide vs. alendronate as a treatment for osteoporosis: Changes in biochemical markers of bone turnover, BMD and quality of life. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 17(8), CR442–CR448.

Paolucci, T., Saraceni, V. M., & Piccinini, G. (2016). Management of chronic pain in osteoporosis: Challenges and solutions. *Journal of Pain Research*, 9, 177–186.

Park, J., Fertala, A., & Tomlinson, R. E. (2019). Naproxen impairs load-induced bone formation, reduces bone toughness, and diminishes woven bone formation following stress fracture in mice. *Bone*, 124, 22–32.

Petranova, T., Sheytanov, I., Monov, S., Nestorova, R., & Rashkov, R. (2014). Denosumab improves bone mineral density and microarchitecture and reduces bone pain in women with osteoporosis with and without glucocorticoid treatment. *Biotechnology, Biotechnological Equipment*, 28(6), 1127–1137.

Pickering, G., Zwahlen, S., & Kaasaleinen, S. (2018). Pharmacological treatment of pain in pain management in older adults (pp. 65–73). Springer.

Pickering, M. E. (2021). Cross-talks between the cardiovascular disease-sarcopenia-osteoporosis triad and magnesium in humans. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(16), 9102.

Pickering, M. E., & Chapurlat, R. (2020). Where two common conditions of aging meet: Osteoarthritis and sarcopenia. *Calcified Tissue International*, 107(3), 203–211.

Pickering, M. E., Chapurlat, R., Kocher, L., & Peter-Derex, L. (2016). Sleep disturbances and osteoarthritis. *Pain Practice: The Official Journal of World Institute of Pain*, 16(2), 237–244.

Pickering, M. E., Millet, M., Rousseau, J. C., Croset, M., Szulc, P., Borel, O., Sornay-Rendu, E., & Chapurlat, R. (2019). Selected serum microRNA, abdominal aortic calcification and risk of osteoporotic fracture. *PLoS One*, 14(5), e0216947.

Porter, J. L., & Varacallo, M. (2021). Osteoporosis. In *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing. Retrieved August 23, 2021, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441901/>

Qian, L., Chen, Q., Wang, D., Pan, Q., Jian, Q., & Ma, Y. (2022). Study on the Relationship between the Use of Bisphosphonates for Antiosteoporosis and Vertebral Re-Fracture after Vertebroplasty. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM*, 2022, 3223437. <https://doi.org/10.1155/2022/3223437>

Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., Keefe, F. J., Mogil, J. S., Ringkamp, M., Sluka, K. A., Song, X. J., Stevens, B., Sullivan, M. D., Tutelman, P. R., Ushida, T., & Vader, K. (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: Concepts, challenges, and compromises. *Pain*, 161(9), 1976–1982.

Reid, I. R., & Billington, E. O. (2022). Drug therapy for osteoporosis in older adults. *Lancet (London England)*, 399(10329), 1080–1092.

Russell, R. G. G., Watts, N. B., Ebetino, F. H., & Rogers, M. J. (2008). Mechanisms of action of bisphosphonates: Similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 19(6), 733–759.

Sambrook, P. N., Silverman, S. L., Cauley, J. A., Recknor, C., Olson, M., Su, G., Boonen, S., Black, D., Adachi, J. D., & HORIZON Pivotal Fracture Trial. (2011). Health-related quality of life and treatment of postmenopausal osteoporosis: Results from the HORIZON-PFT. *Bone*, 48(6), 1298–1304.

Scala, R., Maquod, F., Antonacci, M., Dibenedetto, J. R., Perrone, M. G., Scilimati, A., Casillo, K., Latorre, R., Conte, D., Bendahou, S., & Tricarico, D. (2022). Bisphosphonates targeting ion channels and musculoskeletal effects. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 837534.

Scharla, S., Oertel, H., Helsenberg, K., Kessler, F., Langer, F., & Nickelsen, T. (2006). Skeletal pain in postmenopausal women with osteoporosis: Prevalence and course during raloxifene treat-

ment in a prospective observational study of 6 months duration. *Current Medical Research and Opinion*, 22(12), 2393–2402.

Scholz, J., Finnerup, N. B., Attal, N., Aziz, Q., Baron, R., Bennett, M. I., Benoliel, R., Cohen, M., Cruccu, G., Davis, K. D., Evers, S., First, M., Giamberardino, M. A., Hansson, P., Kaasa, S., Korwisi, B., Kosek, E., Lavand'homme, P., Nicholas, M., ... Classification Committee of the Neuropathic Pain Special Interest Group (NeuPSIG). (2019). The IASP classification of chronic pain for ICD-11: Chronic neuropathic pain. *Pain*, 160(1), 53–59.

Shieh, Y., & Tice, J. A. (2020). Medications for primary prevention of breast cancer. *JAMA*, 324(3), 291–292.

Smith, S. M., Dworkin, R. H., Turk, D. C., McDermott, M. P., Eccleston, C., Farrar, J. T., Rowbotham, M. C., Bhagwagar, Z., Burke, L. B., Cowan, P., Ellenberg, S. S., Evans, S. R., Freeman, R. L., Garrison, L. P., Iyengar, S., Jadad, A., Jensen, M. P., Junor, R., Kamp, C., ... Wilson, H. D. (2020). Interpretation of chronic pain clinical trial outcomes: IMMPACT recommended considerations. *Pain*, 161(11), 2446–2461.

Soen, S., Arai, Y., Matsuda, S., Emori, K., Ikezaki, T., & Osawa, M. (2020). A 3-year postmarketing study on the safety and effectiveness of once-monthly risedronate in Japanese patients with osteoporosis. *Osteoporosis and Sarcopenia*, 6(4), 191–198.

Songpatanasilp, T., Mumtaz, M., Chhabra, H., Yu, M., & Sorsaburu, S. (2014). Back pain in patients with severe osteoporosis on teriparatide or antiresorptives: A prospective observational study in a multiethnic population. *Singapore Medical Journal*, 55(9), 493–501.

Suzuki, M., Millecamps, M., Ohtori, S., Mori, C., & Stone, L. S. (2018). Anti-nerve growth factor therapy attenuates cutaneous hypersensitivity and musculoskeletal discomfort in mice with osteoporosis. *Pain Reports*, 3(3), e652.

Tetsunaga, T., Tetsunaga, T., Nishida, K., Tanaka, M., Sugimoto, Y., Takigawa, T., Takei, Y., & Ozaki, T. (2017). Denosumab and alendronate treatment in patients with back pain due to fresh osteoporotic vertebral fractures. *Journal of Orthopaedic Science: Official Journal of the Japanese Orthopaedic Association*, 22(2), 230–236.

Tricco, A. C., Lillie, E., Zarin, W., O'Brien, K. K., Colquhoun, H., Levac, D., Moher, D., Peters, M. D. J., Horsley, T., Weeks, L., Hempel, S., Akl, E. A., Chang, C., McGowan, J., Stewart, L., Hartling, L., Aldcroft, A., Wilson, M. G., Garritty, C., ... Straus, S. E. (2018). PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. *Annals of Internal Medicine*, 169, 467–473.

Van der Gaag, W. H., Chiarotto, A., Heymans, M. W., Enthoven, W. T. M., van Rijkevorsel-Scheele, J., Bierma-Zeinstra, S. M. A., Bohnen, A. M., & Koes, B. W. (2021). Developing clinical prediction models for nonrecovery in older patients seeking care for back pain: The back complaints in the elders prospective cohort study. *Pain*, 162(6), 1632–1640.

Vellucci, R., Terenzi, R., Kanis, J. A., Kress, H. G., Mediat, R. D., Reginster, J. Y., Rizzoli, R., & Brandi, M. L. (2018). Understanding osteoporotic pain and its pharmacological treatment. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 29(7), 1477–1491.

Vilaca, T., Eastell, R., & Schini, M. (2022). Osteoporosis in men. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 10(4), 273–283.

Yoshimura, N., Muraki, S., Iidaka, T., Oka, H., Horii, C., Kawaguchi, H., Akune, T., Nakamura, K., & Tanaka, S. (2019). Prevalence and co-existence of locomotive syndrome, sarcopenia, and frailty: The third survey of research on osteoarthritis/osteoporosis against disability (ROAD) study. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 37(6), 1058–1066.

How to cite this article: Pickering, M.-E., Javier, R.-M., Malochet, S., Pickering, G., & Desmeules, J. (2024). Osteoporosis treatment and pain relief: A scoping review. *European Journal of Pain*, 28, 3–20. <https://doi.org/10.1002/ejp.2156>

Come citare l'articolo: Pickering, M.-E., Javier, R.-M., Malochet, S., Pickering, G., & Desmeules, J. (2024). Osteoporosis treatment and pain relief: A scoping review. *European Journal of Pain*, 28, 3–20. <https://doi.org/10.1002/ejp.2156>

Sei Socio dell'Associazione Italiana per lo Studio del Dolore?

Hai diritto all'abbonamento online all'European Journal of Pain



www.efic.org

