

LINEE GUIDA PER LA DIAGNOSI, PREVENZIONE E TERAPIA DELL'OSTEOPOROSI

1.0 INTRODUZIONI E METODOLOGIA

- 1.1 METODI
- 1.2 DEFINIZIONE
- 1.3 NOTE EPIDEMIOLOGICHE

2.0 FATTORI DI RISCHIO

- 2.1 GENETICA DELL'OSTEOPOROSI

3.0 OSTEOPOROSI SECONDARIE

- 3.1 IPERPARATIROIDISMO PRIMARIO
 - 3.1.1 Definizione, Epidemiologia
 - 3.1.2 Diagnosi e diagnosi differenziale
 - 3.1.3 Manifestazioni cliniche
 - 3.1.4 Terapia chirurgica
 - 3.1.5 Terapia medica
- 3.2 OSTEOPOROSI DA GLUCOCORTICOIDI
 - 3.2.1 Epidemiologia e clinica
 - 3.2.2 Terapia
- 3.3 OSTEOPOROSI DA ALTRI FARMACI
 - 3.3.1 Il Metotressato
 - 3.3.2 Analoghi del GnRH
 - 3.3.3 Inibitori aromatasi ed altri anti-ormoni
 - 3.3.4 Altri
- 3.4 OSTEOPOROSI DA TRAPIANTO D'ORGANO

4.0 DIAGNOSI

- 4.1 DIAGNOSI BIOUMORALE
- 4.2 DIAGNOSI STRUMENTALE
 - 4.2.1 Densitometria ossea
 - 4.2.1.1 Capacità predittiva del rischio di frattura*
 - 4.2.1.2 Monitoraggio**
 - 4.2.1.3 Indicazioni per la indagine densitometrica*
 - 4.2.2 Morfometria vertebrale
 - 4.2.3 RM spinale
 - 4.2.4 TC spinale

5.0 OSTEOPOROSI NEL MASCHIO

6.0 OSTEOTROFICI IMPERFETTI

7.0 TRATTAMENTO DELL'OSTEOPOROSI: INTERVENTI NON FARMACOLOGICI

- 7.1 ALIMENTAZIONE
 - 7.1.1 Apporto di Calcio
 - 7.1.2 Apporto di Vitamina D
 - 7.1.3 Altri nutrienti
- 7.2 ATTIVITA' FISICA
- 7.3 INTERVENTI SUL RISCHIO DI CADUTA
- 7.4 PROTETTORI

8.0 TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

- 8.1 SOGLIA DI INTERVENTO
- 8.2 BISFOSFONATI
- 8.3 DENOSUMAB
- 8.4 ALTRE TERAPIE NON ORMONALI
- 8.5 PARATORMONE
- 8.6 STRONZIO RANELATO
- 8.7 TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA

8.8 MODULATORI SELETTIVI DEL RECETTORE ESTROGENICO (SERM)
8.9 NUOVE PROSPETTIVE TERAPEUTICHE

9.0 VERTEBROPLASTICA E CIFOPLASTICA

10.0 TABELLE SINOTTICHE

1.0 INTRODUZIONI E METODOLOGIA

1.1 METODI

Questo documento include le linee guida diagnostiche e terapeutiche per le osteoporosi primitive (postmenopausale e senile) e secondarie. Esso rappresenta un compendio di un più ampio documento ove vengono riassunti e commentati tutti i lavori rilevanti pubblicati (source document).

Le raccomandazioni sono state messe a punto utilizzando un processo dimostrabile e riproducibile per la valutazione delle referenze bibliografiche, e sono il risultato di una valutazione ponderata del livello di evidenza (vedi tabelle).

Le raccomandazioni sono state prima elaborate da uno specifico Gruppo di Studio e, successivamente, emendate e condivise con un ampio numero di rappresentanze di medici di medicina generale ed esponenti di varie specialità mediche coinvolte nella diagnosi e prevenzione dell'osteoporosi (endocrinologia, reumatologia, ortopedia, fisioterapia, geriatria, ginecologia, nefrologia, medicina di laboratorio e radiologia) nonché statistici ed esperti di economia sanitaria.

LIVELLI DI EVIDENZA

Criteri usati per assegnare un livello di evidenza agli articoli

Studi di diagnostica

Livelli di evidenza	Criteri
1	i. Interpretazione indipendente dei risultati della verifica ii. Interpretazione indipendente dello standard diagnostico iii. Selezione delle persone sospettate (ma non accertate) di essere affette dalla malattia iv. Descrizione riproducibile della verifica e dello standard diagnostico v. Almeno 50 persone affette e 50 persone non affette
2	Presenta 4 criteri del Livello 1
3	Presenta 3 criteri del Livello 1
4	Presenta 1 o 2 criteri del Livello 1

Studi di trattamento e di intervento

Negli ultimi anni sono stati condotti studi registrativi di dimensioni considerevoli e numericamente superiori a meta-analisi precedenti. Per questa ragione si è ritenuto di non dover più introdurre come livello di evidenza superiore la meta-analisi di più studi.

Livelli di evidenza	Criteri
1	Disamina generale sistematica o meta-analisi di studi controllati randomizzati
2	Studio controllato randomizzato che non risponde ai criteri del Livello 1
3	Studio clinico non randomizzato o studio di coorte

I livelli di evidenza sopra-descritti saranno integrati da note individuali che terranno conto di una serie di analisi post-hoc che, pur nella loro intrinseca limitatezza, sono risultate particolarmente convincenti.

Studi prognostici

Livelli di evidenza	Criteri
1	i. Coorte iniziale di pazienti con l'affezione, ma senza le conseguenze dell'affezione stessa ii. Criteri riproducibili di inclusione ed esclusione iii. Controllo di almeno l'80% dei partecipanti iv. Adeguamento statistico per i fattori confondenti v. Descrizione riproducibile delle misurazioni dei risultati
2	Risponde al criterio i e presenta 3 dei 4 criteri del Livello 1

- 3 Risponde al criterio i e presenta 2 dei 4 criteri del Livello 1
 4 Risponde al criterio i e presenta 1 dei 4 criteri del Livello 1

Tabella 2: Gradi di raccomandazione per le linee guida della pratica clinica

Grado	Criteri
A	Richiede la presenza del livello di evidenza 1a o 1b più il consenso*
B	Richiede la presenza del livello di evidenza 2 o 2b più il consenso*
C	Richiede la presenza del livello di evidenza 3 di più il consenso
D	Qualsiasi livello più basso di evidenza più il consenso

* Un adeguato livello di evidenza è stato necessario, ma non sufficiente per assegnare un grado nella raccomandazione; è stato inoltre richiesto il consenso.

1.2 DEFINIZIONE

L'osteoporosi è una malattia sistemica dello scheletro caratterizzata da una ridotta massa ossea e da alterazioni qualitative (macro e microarchitettura, proprietà materiali) che si accompagnano ad aumento del rischio di frattura. Vengono definite primitive le forme di osteoporosi che compaiono dopo la menopausa (*postmenopausale*) o comunque con l'avanzare dell'età (*senile*).

L'indagine densitometrica consente oggi di misurare in modo abbastanza accurato e preciso la massa ossea ed in particolare la sua densità minerale (Bone Mineral Density o BMD) in g/cm² di superficie ossea proiettata. La BMD è responsabile della resistenza meccanica dell'osso per il 60-80% .

Per l'OMS la diagnosi densitometrica di osteoporosi si basa sulla valutazione con tecnica dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) della densità minerale, raffrontata a quella media di soggetti adulti sani dello stesso sesso (Picco di massa ossea). L'unità di misura è rappresentata dalla deviazione standard dal picco medio di massa ossea (T-score). È stato osservato che il rischio di frattura inizia ad aumentare in maniera esponenziale con valori densitometrici di T-score < -2.5 SD che, secondo l'OMS, rappresenta la soglia per diagnosticare la presenza di osteoporosi.

Definizione di osteoporosi

L'osteoporosi è una malattia sistemica dello scheletro caratterizzata da riduzione e alterazioni qualitative della massa ossea che si accompagnano ad aumento del rischio di frattura. Sono considerate "primitive" le forme postmenopausali e senili. Le Osteoporosi "secondarie" sono quelle determinate da un ampio numero di patologie e farmaci.

La densitometria ossea rappresenta, quindi, il test diagnostico di osteoporosi e di rischio di frattura, così come la misurazione della pressione arteriosa serve per diagnosticare la presenza di ipertensione e quindi il rischio di ictus.

Secondo l'OMS, nell'interpretare i risultati della BMD si conviene di adottare le seguenti definizioni:

1. La BMD normale è definita da un *T-score* compreso fra +2,5 e -1,0 (la BMD del paziente, si colloca cioè fra 2,5 DS (deviazioni standard) sopra la media e 1 DS sotto la media di un giovane adulto sano dello stesso sesso).
2. L'osteopenia (bassa BMD) è definita ad un *T-score* compreso tra -1,0 e -2,5 DS.
3. L'osteoporosi è definita da un *T-score* inferiore a -2,5 DS.
4. L'osteoporosi conclamata è definita da un *T-score* inferiore a -2,5 DS dalla contemporanea presenza di una o più fratture da fragilità.

Va precisato che si tratta solo di una diagnosi densitometrica che può essere tradotta in diagnosi clinica solo dopo una valutazione complessiva di diagnostica differenziale.

La soglia diagnostica in T-score, inoltre, non coincide con la soglia terapeutica, poiché altri fattori, scheletrici ed extrascheletrici, condizionano sia il rischio di frattura del singolo soggetto sia la decisione di intraprendere o meno un trattamento farmacologico.

Nel più recente Technical Report dell'OMS si è fatta strada un'ulteriore evoluzione della definizione di osteoporosi, focalizzata anche sul concetto di rischio di frattura nel tempo (vedi soglia di intervento)

1.3 NOTE EPIDEMIOLOGICHE

L'osteoporosi rappresenta una malattia di rilevanza sociale. La sua incidenza aumenta con l'età sino ad interessare la maggior parte della popolazione oltre l'ottava decade di vita. Si stima che in Italia ci siano oggi circa 3,5 milioni di donne ed 1 milione di uomini affetti da osteoporosi. Poiché nei prossimi 20 anni la percentuale della popolazione italiana al di sopra dei 65 anni d'età aumenterà del 25%, ci dovremo attendere un proporzionale incremento dell'incidenza dell'osteoporosi.

Il "life time risk" di andare incontro ad una frattura osteoporotica a carico del polso distale, dei corpi vertebrali o del femore prossimale è di circa il 15% per ogni sito specifico e del 40% per tutti i siti.

Nella popolazione italiana con oltre 50 anni d'età il numero di fratture di femore in un anno supera le 90.000. Alterazioni morfologiche vertebrali sono state riscontrate in oltre il 20% dei soggetti con oltre 65 anni d'età di entrambi i sessi.

Le fratture osteoporotiche hanno importanti implicazioni sociali ed economiche oltre che sanitarie. I pazienti con frattura del femore prossimale presentano entro un anno dalla frattura, un tasso di mortalità del 15-30%. Tra gli anziani le fratture osteoporotiche sono una delle maggiori cause di mortalità, la cui incidenza è sostanzialmente sovrapponibile a quella per ictus e carcinoma mammario e superiore di 4 volte a quella per carcinoma endometriale. Il 50% delle donne con frattura di femore presenta, inoltre, una consistente riduzione del livello di autosufficienza che, in circa il 20% dei casi, comporta l'istituzionalizzazione a lungo termine.

2.0 FATTORI DI RISCHIO

L'osteoporosi e la frattura osteoporotica hanno una patogenesi multifattoriale. Alcuni di questi fattori aumentano il rischio fratturativo mediante la riduzione della massa ossea mentre altri lo aumentano con meccanismi totalmente indipendenti dalla BMD. Tra i numerosi fattori associati in maniera indipendente al rischio di osteoporosi e fratture solo alcuni presentano un importante livello di evidenza come la ridotta massa ossea, una precedente frattura da fragilità, l'età e la familiarità per fratture da fragilità. Da questa evidenza deriva che la sola valutazione della massa ossea è adeguata per la diagnosi di osteoporosi (*soglia diagnostica*) ma non è sufficiente per identificare correttamente un soggetto a rischio di frattura (*soglia terapeutica*). Inoltre, poiché i vari fattori di rischio presentano un effetto cumulativo nella determinazione del rischio fratturativo, la loro completa identificazione è fondamentale per una corretta valutazione dell'entità del rischio assoluto di un soggetto.

Si possono identificare fattori di rischio per osteoporosi relativi a:

1. Acquisizione del picco di massa ossea
2. Densità – massa ossea in età senile
3. Aspetti strutturali scheletrici (macro e microarchitettura, qualità materiali)

Assumono un significato clinico diagnostico solo i fattori di rischio facilmente identificabili e quantificabili. Per le finalità di queste linee guida vengono esaminati solo i fattori di rischio connessi alla massa ossea di soggetti adulti. Poiché dal punto di vista clinico l'osteoporosi si traduce in un aumento del rischio di frattura vanno considerati anche i fattori di rischio indipendenti dalla quantità-qualità ossea e quasi sempre connessi alla propensione a cadere.

Osteoporosi primitive: individuazione dei soggetti a rischio

L'osteoporosi e la frattura osteoporotica hanno una patogenesi multifattoriale. Alcuni fattori aumentano il rischio fratturativo mediante la riduzione della massa ossea (BMD) (sesso femminile, inadeguato apporto di calcio con la dieta, scarsa attività fisica, menopausa precoce) altri aumentano il rischio o le conseguenze di cadute (disabilità, abuso di benzodiazepine, fattori ambientali, abuso alcolico) altri ancora agiscono sia sulla massa ossea che sul rischio di cadute (età, fumo, basso peso corporeo, carenza di vitamina D).

Peraltro i fattori genetici giustificano circa il 30% del rischio di osteoporosi. Tuttavia l'utilizzo di polimorfismi genetici per l'individuazione di soggetti geneticamente a rischio appare al momento inustificato

Fattori di rischio di fratture osteoporotiche

Sesso femminile
Menopausa prematura
Età*
Amenorrea primaria o secondaria
Ipogonadismo maschile primitivo o secondario
Etnia europea o asiatica
Storia di fratture atraumatiche*
Bassa densità minerale ossea (BMD)
Trattamento cortisonico*
Elevato turnover osseo*
Familiarità per frattura di femore*
Scarsa acuità visiva*
Basso peso corporeo*
Malattie neuromuscolari*
Fumo di sigaretta*
Eccessivo consumo di alcoolici
Immobilizzazione protratta
Basso apporto di calcio

Carenza di vitamina D

*Queste caratteristiche aumentano il rischio di frattura anche indipendentemente dalla densità minerale ossea.

I fattori di rischio di frattura osteoporotica con livelli di evidenza possono quindi essere classificati in due categorie.:

1. fattori di rischio per ridotta massa ossea: vengono in genere utilizzati per identificare i soggetti da sottoporre a screening densitometrico.
2. fattori di rischio per frattura osteoporotica indipendenti dalla massa ossea: possono essere utilizzati per ragioni prognostiche e quindi per definire la soglia di intervento terapeutico.

Fattori di rischio clinici più comuni con livelli di evidenza

Fattori di rischio	per bassa massa ossea	per frattura
Massa ossea*	---	1a
Età	1a	1a
Fratture da fragilità dopo 40 anni	2	1a
Familiarità per fratture	2	2
Terapia cronica steroidea	1a	1a
Menopausa precoce (< 45 anni)	1a	2
Peso	1a	2
Ridotto apporto di calcio	1a	1a
Ridotta attività fisica	2	2
Fumo	2	1a
Abuso di alcolici	2	3
Fattori rischio cadute	---	1a

* Il valore diagnostico delle metodiche di misura della massa ossea è discusso in dettaglio separatamente.

2.1 GENETICA DELL'OSTEOPOROSI

Il patrimonio genetico sembra essere il maggior determinante della variabilità interpersonale della massa ossea. La propensione all'osteoporosi, al pari di molte altre condizioni morbose, è attribuibile all'effetto complessivo e combinato di molti polimorfismi genetici.

Attualmente, polimorfismi di geni che codificano il collagene tipo 1 (COL1A1), il recettore estrogenico (ER) e quello della vitamina D (VDR), vengono proposti come possibili determinanti genetici del rischio osteoporotico.

Ognuno di questi polimorfismi spiega solo meno del 30% della varianza della massa ossea ed ancor meno del rischio di sviluppare osteoporosi. L'uso diagnostico e prognostico della determinazione di polimorfismi genetici appare pertanto ancora ingiustificato.

3.0 OSTEOPOROSI SECONDARIE

L'osteoporosi postmenopausale-senile va sempre distinta dalle forme di osteoporosi secondaria. Numerose sono le condizioni potenzialmente in grado di provocare la comparsa di osteoporosi (Tabella). Per le implicazioni diagnostico-terapeutiche strettamente connesse alla gestione dell'osteoporosi, verranno qui fornite indicazioni di gestione per alcune forme più tipiche o frequenti di osteoporosi secondaria.

Elenco delle condizioni associate ad osteoporosi:
❖ Malattie endocrine:
- Ipogonadismo
- Ipercortisolismo
- Iperparatiroidismo
- Ipertiroidismo
- Iperprolattinemia
- Diabete mellito tipo I
- Acromegalia
- Deficit GH
❖ Malattie ematologiche:
- Malattie mielo e linfoproliferative
- Mieloma multiplo

<ul style="list-style-type: none"> - Mastocitosi sistemica - Talassemia
❖ Malattie apparato gastro-enterico:
<ul style="list-style-type: none"> - Malattie croniche epatiche - Morbo celiaco - Malattie infiammatorie croniche gastro-intestinali - Gastrectomia - Intolleranza al lattosio - Malassorbimento intestinale - Insufficienza pancreatica
❖ Malattie reumatiche:
<ul style="list-style-type: none"> - Artrite reumatoide - LES - Spondilite anchilosante - Artrite psoriasica - Sclerodermia
❖ Malattie renali:
<ul style="list-style-type: none"> - Ipercalciuria idiopatica renale - Acidosi tubulare renale - Insufficienza renale cronica
❖ Altre condizioni:
<ul style="list-style-type: none"> - Broncopneumopatia cronica ostruttiva - Anoressia nervosa - Emocromatosi - Fibrosi cistica
❖ Malattie metaboliche del collagene (osteogenesi imperfecta, omocistinuria, Ehlers-Danlos, Marfan, ecc.)
❖ Trapianto d'organo
❖ Alcoolismo
❖ Fumo
❖ Tossicodipendenza
❖ Farmaci (oltre ai cortisonici): ciclosporina, diuretici dell'ansa, ormoni tiroidei a dosi soppressive in postmenopausa, anticoagulanti, chemioterapici, anticonvulsivanti, agonisti e/o antagonisti del GnRH)
❖ Immobilizzazione prolungata
❖ Grave disabilità

3.1 IPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

3.1.1 Definizione, Epidemiologia

L'iperparatiroidismo primario (IPTP) consiste in un'alterazione del metabolismo fosfo-calcico caratterizzata da una relativa e parzialmente incontrollata secrezione di paratormone (PTH) da parte di una o più paratiroidi iperfunzionanti. All'esplorazione chirurgica viene rinvenuto un adenoma singolo nell'80-85% dei casi, mentre nel 15-20% è presente un'iperplasia diffusa; più raramente vengono rinvenuti adenomi multipli o carcinomi. Nel 10% dei casi può trattarsi di forme familiari.

L'IPTP è una malattia molto frequente; l'incidenza è pari a circa 21 nuovi casi/100000/anno mentre la prevalenza varia dallo 0,3-0,5% della popolazione generale all'1-3% nella sottopopolazione delle donne in postmenopausa, con un rapporto donne-uomini di 3-4:1.

3.1.2 Diagnosi e diagnosi differenziale

La diagnosi di IPTP è eminentemente biochimica e si basa sulla presenza di ipercalcemia associata a livelli di PTH elevati o inappropriatamente elevati. Nelle forme lievi di IPTP i livelli calcemici possono oscillare intorno ai limiti di normalità. In questi casi è utile determinare la calcemia in più occasioni, correggendola per i valori dell'albuminemia ed eseguendo il prelievo in assenza di farmaci potenzialmente influenzanti la calcemia, come i diuretici, i sali di litio, i bisfosfonati. Il ricorso al dosaggio del calcio ionizzato è giustificato solo se eseguito in condizioni tecniche ottimali. Il dosaggio del PTH "intatto" discrimina molto bene tra forme PTH-dipendenti e forme PTH-indipendenti.

La localizzazione pre-operatoria non ha indicazione nella fase diagnostica. E' controversa la sua importanza una volta che è stata posta una chiara indicazione chirurgica, mentre viene ritenuta necessaria in caso di reintervento in pazienti con IPTP persistente

3.1.3 Manifestazioni cliniche

I casi di nefrolitiasi-nefrocalcinosi e di osteite fibroso-cistica, manifestazioni tipiche e più gravi della malattia, rappresentano meno del 10% dei casi.

La nefrolitiasi è presente in circa il 10% dei pazienti con ITP. La presenza di una franca ipercalcemia (>400 mg/24 ore) rappresenta il fattore di rischio più importante di calcolosi renale in corso di ITP ed il trattamento chirurgico riduce del 90% la ricorrenza della calcolosi.

La maggior parte dei pazienti non mostra alterazioni ossee radiograficamente rilevabili. Più frequente è il riscontro in corso di ITP di un impegno osseo meno marcato e caratterizzato dalla presenza all'indagine densitometrica di osteopenia con prevalente impegno dell'osso corticale. Il rischio di frattura è aumentato nelle forme più severe, mentre non è dimostrato nell'ITP lieve.

La correzione chirurgica dell'ITP comporta un rapido miglioramento del trofismo osseo specie a livello dei siti più ricchi in osso trabecolare.

In un paziente con osteoporosi è necessario escludere l'ITP; la determinazione della calcemia, infatti, costituisce un'indagine di primo livello nella valutazione del paziente osteoporotico.

3.1.4 Terapia chirurgica

Tutti i pazienti affetti da ITP sono potenzialmente candidati all'intervento chirurgico di paratiroidectomia (PTX) che costituisce il trattamento elettivo e definitivo dell'ITP anche nelle forme lievi e pauci-sintomatiche. Per le forme più lievi e non evolutive, queste linee guida recepiscono le più recenti raccomandazioni emerse da un simposio NIH.

Criteri per l'intervento di paratiroidectomia

- Nefrolitiasi, nefrocalcinosi, osteite fibroso-cistica
- Marcata ipercalcemia (>1 mg/dl rispetto al limite superiore di normalità)
- Ipercalciuria (>400 mg/24 ore)
- Clearance creatinina ridotta più del 30%
- Marcata riduzione della BMD in qualsiasi sito (T<-2,5)
- Età<50 anni
- Episodio di ipercalcemia acuta

La PTX è indicata anche in pazienti con scarsa compliance al follow-up, con malattie concomitanti che rendono difficile il follow-up o in caso di preferenza per l'intervento chirurgico.

I pazienti che non rispondono ai criteri per la PTX devono essere informati della necessità di sottoporsi ai seguenti controlli clinico-strumentali:

1. calcemia ogni anno
2. creatinina ogni anno
3. Densitometria ogni uno due anni (tutti e 3 i siti)

3.1.5 Terapia medica

Un trattamento medico (idratazione, diuretici dell'ansa, bisfosfonati e.v.) può essere necessario per il controllo delle ipercalcemie gravi in attesa dell'intervento chirurgico.

Il trattamento medico conservativo va preso in considerazione quando la soluzione chirurgica sia controindicata. La terapia con bisfosfonati può essere indicata solo in presenza di osteoporosi. Le donne in postmenopausa vanno valutate per un trattamento estrogenico sostitutivo.

I pazienti affetti da ITP debbono evitare l'assunzione di diuretici tiazidici, la disidratazione, l'immobilizzazione e dovrebbero avere un corretto apporto di calcio (1000-1200 mg/die) e di vitamina D (400-600 IU/die).

Il *cinacalcet* è un composto "calcio-mimetico" in grado di selettivamente inibire la secrezione paratiroidea. Questo farmaco è stato recentemente registrato (Mimpara®) per il trattamento medico dell'ITP. Il suo utilizzo al momento appare giustificato solo nelle forme più severe di ITP, laddove non sia possibile intervento chirurgico.

3.2 OSTEOPOROSI DA GLUCOCORTICOIDI

3.2.1 Epidemiologia e clinica

La terapia protratta con glucocorticoidi (GLC) si associa a vari effetti collaterali indipendenti dalla malattia di base. La complicanza più severa è probabilmente l'osteoporosi associata ad un aumento del rischio di frattura.

La perdita di densità minerale è particolarmente rapida a livello trabecolare nei primi 6-12 mesi di trattamento (fino al 15 % annuo). La perdita successiva a livello corticale è più lenta (3-5 % all'anno). La perdita di massa ossea è influenzata dalla malattia di base e risulta essere dose-dipendente. Circa 1/3 dei pazienti trattati con corticosteroidi sviluppa fratture da fragilità dopo 5 anni di trattamento. Il rischio di frattura è considerevolmente più elevato (sino a 20 volte) di quanto atteso dai valori densitometrici.

3.2.2 Terapia

Identificazione dei pazienti da sottoporre a valutazione e trattamento

Per la maggior parte delle linee guida la dose soglia di intervento è pari a 7,5 mg/die di prednisone. Va tuttavia ricordato che anche dosi comprese tra 2,5 e 7,5 mg di prednisone al giorno si associano ad un aumento significativo del rischio di frattura.

L'aumento del rischio di frattura è significativo dopo solo 3 mesi di terapia ma si riduce rapidamente alla sua sospensione.

La somministrazione nasale ed inalatoria di GLC comporta una riduzione della densità minerale ossea. Questi pazienti hanno un aumentato rischio di frattura, legato in parte alla patologia polmonare.

La soglia di T-score lombare per la scelta dei pazienti da sottoporre a prevenzione e trattamento dell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi si colloca tra -1.5 e -1.0, in funzione della malattia di base, età e presumibile durata della terapia.

Per questo linee guida il trattamento farmacologico di prevenzione dell'osteoporosi è da raccomandare in soggetti di età superiore a 50 anni, a prescindere dai valori densitometrici per dosi prednisone equivalenti > 5 mg/die.

Terapie con evidenza di efficacia

1. **calcio e vitamina D**: la supplementazione con 1.000 mg /die di Calcio e 500 UI di Vitamina D è in grado di prevenire la perdita di densità minerale ossea da GLC (**Livello 1b**). La assunzione di metaboliti idrossilati non sembra fornire vantaggi aggiuntivi rispetto alla vitamina D. Poiché negli studi che hanno evidenziato l'efficacia anti-fratturativa dei bisfosfonati i pazienti assumevano supplementi di calcio e vitamina D, tali supplementi debbono essere raccomandati, a tutti i pazienti in trattamento o in procinto di essere trattati con bisfosfonati (**Raccomandazione di grado A**).

2. **terapia ormonale sostitutiva (TOS)**: in numerosi studi clinici di piccole dimensioni è emerso che la terapia ormonale sostitutiva è in grado di prevenire la perdita d'osso in donne postmenopausali in GLC (**Livello 1b**). Pur in mancanza di studi controllati sull'incidenza di fratture appare ragionevole prendere in considerazione la terapia ormonale sostitutiva sia nella donna che nell'uomo con ipogonadismo. (**Raccomandazione di grado A**).

3. **bisfosfonati**: i risultati di studi randomizzati e controllati indicano che *alendronato, risedronato e acido zoledronico* sono efficaci sia nella prevenzione sia nel trattamento dell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi (**Livello 1a**). Pur in mancanza di studi dimensionati per evidenziare un effetto di prevenzione delle fratture, questo tipo di efficacia si può evincere da analisi o meta-analisi post-hoc (**Livello 2**). Nei casi selezionati la terapia con bisfosfonati è sicuramente da raccomandare (**Raccomandazione di grado A**).

4. **teriparatide**: in uno studio di confronto con alendronato, teriparatide è risultato più efficace in termini di variazioni densitometriche (*end-point primario*) ma anche di incidenza di nuove fratture vertebrali (*end-point secondario*). Sulla base di questo studio teriparatide è indicato per il trattamento dell'osteoporosi cortisonica. Il farmaco è prescrivibile a carico del SSN in nota 79 per pazienti con due fratture vertebrali moderate o una severa.

5. **altre terapie**: esistono studi clinici di piccole dimensioni per calcitonina e steroidi anabolizzanti. I livelli di evidenza di efficacia sono insufficienti anche per la prevenzione della perdita di massa ossea. Gli steroidi anabolizzanti sono talora utilizzati per l'effetto anche sulla massa muscolare.

3.3 OSTEOPOROSI DA ALTRI FARMACI

Numerosi agenti farmacologici (oltre ai glucocorticoidi) possono determinare una perdita di massa ossea in tempi più o meno rapidi. Il **trapianto di organi** (vedi sotto) comporta l'utilizzo di farmaci immuno-soppressori potenzialmente osteopenizzanti. La **ciclosporina A** è implicata nella perdita di massa ossea, ma il suo uso permette di effettuare terapie con dosaggio di glucocorticoidi più basso. Il micofenolato è un utile immunosoppressore che non sembra avere effetti sul metabolismo osseo.

3.3.1 metotressato

Il metotressato è un farmaco usato per il trattamento di numerose patologie neoplastiche e reumatologiche. Alle dosi utilizzate in oncologia sembra

Le osteoporosi secondarie

L'osteoporosi postmenopausale-senile va sempre distinta dalle forme secondarie di osteoporosi. Le principali condizioni potenzialmente in grado di provocare la comparsa di osteoporosi sono:

- Malattie endocrino metaboliche (ipogonadismo, ipercortisolismo, iperparatiroidismi, ipertiroidismo, anoressia mentale).
- Malattie mielo e linfoproliferative
- Condizioni associate a malassorbimento intestinale
- Malattie reumatiche (artrite reumatoide e psoriasica, LES)
- Malattie renali (ipercalciuria idiopatica, insufficienza renale cronica)
- Malattie metaboliche del collagene (osteogenesi imperfetta)
- Trapianto d'organo.

L'osteoporosi può conseguire all'uso di molti farmaci. Tra questi il più rilevante è rappresentato dall'uso di dosi medio elevate di glucocorticoidi. Possono avere un ruolo rilevante anche gli immunosoppressori e la terapia cronica con enarina.

avere un effetto fortemente osteopenizzante. Alle dosi utilizzate in reumatologia l'effetto è controverso anche perché il suo uso consente spesso la riduzione della terapia corticosteroidica, che esercita effetti deleteri più accentuati.

3.3.2 analoghi del GnRH

Gli analoghi del GnRH (Gonadotropin-releasing hormone), somministrati in maniera non pulsatile per il trattamento dell'endometriosi, di leiomiomi uterini e del carcinoma prostatico, sopprimono la produzione di gonadotropine e determinano una condizione di ipogonadismo ipogonadotropo. Ciò si associa ad una importante perdita di massa ossea peraltro reversibile con l'interruzione della terapia. Non esistono dati sull'incidenza di fratture

3.3.3 farmaci utilizzati nella terapia del carcinoma della mammella e della prostata

Il marcato ipogonadismo indotto in donne con carcinoma della mammella e in maschi con carcinoma della prostata dalla terapia ormonale adiuvante induce un'importante accelerazione della perdita di massa ossea ed aumenta il rischio fratturativo in entrambi i sessi.

Le donne con menopausa precoce indotta dal trattamento per carcinoma della mammella (chemioterapia/soppressione ovarica), le donne in postmenopausa in trattamento adiuvante con **inibitori dell'aromatasi** ed i maschi in blocco androgenico per carcinoma della prostata vanno indagati circa il loro profilo di rischio fratturativo. Per le donne con carcinoma della mammella che mantengono un'adeguata funzione ovarica dopo il trattamento per la neoplasia e per le donne in postmenopausa con oltre i 45 anni d'età che non richiedono terapia ormonale o in trattamento adiuvante con tamoxifene, non sono necessarie raccomandazioni o procedure diverse da quelle indicate per la popolazione sana di pari età. Gli aminobisfosfonati e anche il denosumab, che presenta dati molto interessanti in questo setting di pazienti, rappresentano due categorie di farmaci di prima scelta. Non vi sono, però, studi specifici sul loro effetto antifratturativo in questi pazienti. Inoltre nessun bisfosfonato presenta oggi l'indicazione per la prevenzione o terapia di questa specifica forma di osteoporosi. Tuttavia non c'è, oggi, motivo per considerare questo particolare tipo di osteoporosi una condizione biologicamente diversa dall'osteoporosi postmenopausale. L'utilizzo di bisfosfonati si è dimostrato efficace nella prevenzione della perdita di massa ossea nella donna con carcinoma della mammella. Lo zoledronato (4mg ogni 6 mesi) rappresenta il bisfosfonato con evidenze più forti soprattutto se utilizzato all'inizio della terapia con inibitori dell'aromatasi o della soppressione ovarica. Vi sono dati suggestivi di efficacia nella prevenzione anche per risedronato ed ibandronato.

Nel maschio con carcinoma della prostata il risedronato ma soprattutto l'acido zoledronico (4mg/anno) si sono dimostrati efficaci nel prevenire ed aumentare la BMD in corso di blocco androgenico.

3.3.4 altri

La somministrazione di **medrossiprogesterone acetato depot** determina una inibizione della secrezione di gonadotropine con soppressione della produzione ovarica di estrogeni. Donne che fanno uso di tale molecola hanno bassi livelli di estrogeni circolanti con conseguente perdita di massa ossea.

L'uso cronico di **anticonvulsivanti**, specialmente fenitoina e barbiturici, riduce i livelli circolanti di 25 idrossivitamina D₃. Inoltre, farmaci quali la fenitoina e la carbamazepina hanno un effetto diretto sul metabolismo osseo. Il rischio di frattura del femore in donne sottoposte a terapia cronica con antiepilettici è doppio rispetto a quello delle donne che non fanno uso di tali molecole.

La somministrazione di **tiroxina** a dosi soppressive l'ormone tireostimolante (TSH) causa un incremento del riassorbimento osseo ed un aumento del rischio di fratture.

I **diuretici dell'ansa** sono farmaci che possono stimolare la calciuresi e quindi potenzialmente osteopenizzanti. I diuretici tiazidici hanno l'effetto opposto sulla escrezione di calcio urinario ed il loro uso cronico è stato associato ad una riduzione del rischio di fratture osteoporotiche.

L'**eparina** esercita un effetto negativo diretto sul metabolismo osseo con apparente aumento del rischio di frattura. Questo effetto negativo non compare con l'uso di eparina a basso peso molecolare.

L'uso di **chelanti del fosforo** a base di alluminio ad alte dosi e per periodi prolungati può contribuire allo sviluppo di malattia adinamica dell'osso, osteomalacia e aumento del rischio di frattura nei pazienti con malattia renale cronica.

Orlistat è una molecola che interferisce con l'assorbimento dei grassi a livello intestinale e potenzialmente può ridurre l'assorbimento di vitamina D o altre vitamine liposolubili.

L'uso di alcuni farmaci **retrovirali** è stato associato ad un peggioramento del trofismo osseo.

3.4 OSTEOPOROSI DA TRAPIANTO D'ORGANO

Le fratture da fragilità sono tra le più frequenti complicanze dei trapianti d'organo. L'osteoporosi può essere presente in molti pazienti già prima del trapianto a causa degli effetti negativi della malattia di base sul tessuto osseo. Dopo il trapianto, la percentuale di pazienti con osteoporosi cresce in modo drammatico. La perdita di massa ossea è massima nel primo anno dall'intervento, ma può persistere, sebbene ad un ritmo più lento, anche nei periodi successivi. Le fratture scheletriche interessano il 10% dei soggetti sottoposti a trapianto renale e circa il 30% dei soggetti sottoposti a trapianto di fegato, polmone e cuore. Il principale fattore di rischio per frattura è costituito dalla terapia immunosoppressiva e cortisonica in particolare, che viene somministrata inizialmente a dosi molto elevate e, nella

maggioranza dei pazienti, per una durata indefinita. Altri rilevanti fattori di rischio sono l'età, il sesso femminile (almeno nel lungo termine). Fattori intrinseci alla malattia d'organo possono essere determinanti nello sviluppo dell'osteoporosi.

Raccomandazioni

Una densitometria ossea va eseguita in tutti i soggetti sottoposti a trapianto d'organo nell'immediato post-operatorio e quindi con cadenza annuale (**Raccomandazione di grado A**). Un radiogramma del rachide per verificare la presenza di fratture dei corpi vertebrali va eseguito ogni anno almeno per i primi 2-3 anni dal trapianto (**Raccomandazione di grado A**)

Per nessun farmaco ci sono sufficienti evidenze sull'efficacia anti-frattura nell'osteoporosi da trapianto. Alendronato, pamidronato, ibandronato e zolendronato hanno mostrato di aumentare la massa ossea, in assenza di eventi avversi di rilievo e, in particolare, senza indurre alcuna alterazione della funzione renale (**A**).

4.0 DIAGNOSI

4.1 DIAGNOSI BIOUMORALE

Una idonea valutazione ematochimica è raccomandata, soprattutto nei pazienti con forme di osteoporosi o anche di osteopenia molto superiori a quanto atteso per l'età.

Il laboratorio è da considerarsi un utile complemento nella diagnostica dell'osteoporosi in quanto:

- può consentire la diagnosi differenziale con altre malattie che possono determinare un quadro clinico o densitometrico simile a quello dell'osteoporosi;
- può individuare possibili fattori causali, consentendo una diagnosi di osteoporosi secondaria e quindi, dove possibile, un trattamento etiologico

Iter diagnostico per escludere forme secondarie di osteoporosi

L'osteoporosi può essere secondaria a molte patologie. La normalità degli esami di I livello esclude nel 90% dei casi altre malattie o forme di osteoporosi secondaria.

La scelta delle indagini per escludere forme secondarie di osteoporosi è spesso irrazionale (molti esami costosi del tutto inutili) e non efficacemente concentrata sulle forme secondarie

La normalità dei semplici esami bioumorali di I° livello esclude nel 90% dei casi altre malattie o forme di osteoporosi secondarie (**Raccomandazione di grado A**). Talvolta per sospetti clinici mirati bisogna procedere con indagini di laboratorio di II° livello più specifiche (Vedi Tabella)

* *Markers specifici del turnover osseo*

I markers specifici del turnover osseo, dosabili nel siero o nelle urine, si dividono in markers di neoformazione (isoenzima osseo della fosfatasi alcalina, osteocalcina, propeptidi del procollagene di tipo I) ed in markers di riassorbimento osseo (piridinolina, desossipiridinolina, telopeptidi N o C terminali del collagene di tipo I).

Nei soggetti adulti l'aumento dei markers di turnover scheletrico al di sopra dei valori di normalità indica un'accelerata perdita di massa ossea o l'esistenza di altre patologie scheletriche primitive o secondarie. In studi di popolazione, particolarmente nelle donne anziane in postmenopausa, i markers di turnover osseo possono essere utili per stimare il rischio di frattura [**Livello 2**], anche indipendentemente dalla BMD. I markers sono indici complessivi di turnover osseo e possono rivelarsi utili nel monitoraggio della terapia. Vi sono evidenze che indicano l'utilità dell'impiego dei markers di turnover osseo nel verificare la risposta terapeutica e la compliance al trattamento. Da questo punto di vista, il vantaggio dei markers rispetto alla densitometria è la riduzione dei tempi di attesa necessari per verificare, nel singolo individuo, l'efficacia della terapia anti-riassorbitiva o con PTH.

Le utilizzazioni tipiche dei markers (*valutazione del rischio di frattura e monitoraggio terapeutico*) sono condizionate dall'ampia variabilità di dosaggio e biologica. Ulteriori studi sono necessari per confermare il loro uso nei singoli pazienti. Con il miglioramento delle tecniche di dosaggio ed una migliore comprensione della variabilità biologica è presumibile un loro sempre più ampio utilizzo nella gestione routinaria del paziente osteoporotico. Al momento, tuttavia, i markers di turnover osseo non possono essere utilizzati per una valutazione clinica routinaria.

Il dosaggio dei marker del turnover osseo non appare al momento giustificato nella valutazione clinica routinaria.

Esami di I° Livello

- VES
- Emocromo completo
- Protidemia frazionata
- Calcemia
- Fosforemia
- Fosfatasi alcalina totale
- Creatininemia

- Calciuria 24h

Esami di II° Livello

- Calcio ionizzato
- TSH
- Paratormone sierico
- 25-OH-vitamina D sierica
- Cortisolemia dopo test di soppressione overnight con 1 mg di desametasone
- Testosterone totale nei maschi
- Immunofissazione sierica e/o urinaria
- Anticorpi anti-transglutaminasi
- Esami specifici per patologie associate (es.: ferritina, triptasi, ecc.)

4.2 DIAGNOSI STRUMENTALE

4.2.1 Densitometria ossea

La massa ossea in termini di densità scheletrica (BMD) può essere valutata con varie tecniche genericamente definibili come densitometria ossea (o Mineralometria Ossea Computerizzata, MOC). L'indagine densitometrica consente oggi di misurare, in modo abbastanza accurato e preciso, la massa ossea e rimane il miglior predittore del rischio di fratture osteoporotiche.

La refertazione densitometrica di osteoporosi si basa sul confronto fra il valore di BMD del soggetto esaminato, espresso in deviazioni standard (DS), ed il valore medio di BMD di giovani adulti sani (picco di massa ossea) dello stesso sesso. Il valore di BMD può anche essere espresso in raffronto al valore medio di soggetti di pari età e sesso (Z-score). Va ricordato che per l'OMS la soglia per diagnosticare la presenza di osteoporosi (T-score < -2.5 DS) è applicabile, oggi, soltanto ai valori densitometrici ottenuti con tecnica DXA (vedi sotto).

Valutazione del trofismo osseo: tecnica DXA

Il trofismo scheletrico viene oggi valutato con diverse tecniche. La *Densitometria ossea valutata con tecnica DXA* è da considerarsi la tecnica di elezione nella valutazione della massa ossea. Questa tecnica consente di misurare la BMD in tutti i siti scheletrici.

Una buona stima del rischio di frattura in donne in postmenopausa può essere ottenuta dalle valutazioni DXA a livello di radio, calcagno, colonna e femore prossimale. La valutazione densitometrica "total body" non ha sufficienti documentazioni di predittività del rischio di frattura. Per ogni variazione di una deviazione standard (circa il 10%) il rischio di frattura in ogni sito aumenta di 1.5-3 volte. In generale ogni sito misura più accuratamente il rischio di frattura per quel sito. Tuttavia i valori densitometrici da soli non risultano al momento sufficienti per identificare una soglia di trattamento; essi vanno correlati con altri dati clinici e con fattori di rischio.

Tecniche di valutazione del trofismo osseo

a) DXA. La densitometria ossea valutata con tecnica DXA è da considerarsi la tecnica di elezione nella valutazione della massa ossea. La densitometria ossea è oggi eseguita quasi esclusivamente con la tecnica a doppio raggio X (DXA). Questa tecnica consente di valutare il Bone Mineral Content (BMC, g/cm di segmento osseo) ed la Bone Mineral Density (BMD, g/cm² di segmento osseo) virtualmente su ogni segmento scheletrico. I siti più frequentemente misurati sono la colonna lombare, il femore prossimale, il radio prossimale e distale, il calcagno ed il "total body". Per ogni riduzione di una DS (circa il 10%) il rischio di frattura in ogni sito aumenta di 1,5-3 volte. In generale la misura di un sito stima più accuratamente il rischio di frattura per quel sito. L'accuratezza del risultato densitometrico è diminuita da numerose possibili condizioni interferenti che devono essere considerate da chi referta o esegue la misurazione. La valutazione densitometrica lombare è spesso poco accurata dopo i 65 anni per l'interferenza di manifestazioni artrosiche, calcificazioni extra-scheletriche o fratture vertebrali. Per queste ragioni la valutazione densitometrica femorale viene ad essere preferibile dopo questa età.

Valutazione del trofismo osseo: ultrasonografia e TAC

Oltre alla DXA sono disponibili altre due tecniche di valutazione della massa ossea: *l'Indagine ultrasuonografica (QUS)* fornisce due parametri (velocità ed attenuazione) che sono indici indiretti di massa e integrità strutturale ossea ed è misurata prevalentemente in due siti, le falangi ed il calcagno; *la Tomografia computerizzata quantitativa (QCT)* consente di misurare, oltre che BMC e BMD, anche la densità vera (g/cm³ di tessuto) a livello di substrutture ossee (ad esempio componente trabecolare o corticale) e l'area sezionale.

La QCT non ha ancora sufficiente documentazione in termini di predittività del rischio di frattura perciò il suo utilizzo diagnostico non è attualmente giustificato.

b) QCT La tomografica computerizzata quantitativa (*Quantitative Computerized Tomography*) consente di misurare, oltre a BMC e BMD, anche la densità vera (g/cm³ di tessuto) a livello di substrutture ossee, ad esempio componente trabecolare o corticale, e l'area sezionale. La tecnica DXA è stata sinora preferita alla QCT vertebrale per precisione,

tempi di scansioni più brevi, calibrazione più stabile, minore dose di radiazioni e minori costi. Esiste anche una strumentazione QCT dedicata allo studio di segmenti ossei periferici (p-QCT) ma la diffusione e le esperienze cliniche con questa metodica sono ancora limitate.

c) **QUS** E' stato ampiamente dimostrato che i parametri ultrasonografici sono in grado di predire il rischio di fratture osteoporotiche (*femorali, vertebrali, non vertebrali*) in maniera non inferiore alla DXA lombare o femorale sia nelle donne che negli uomini. L'uso combinato dei parametri ultrasonografici e dei fattori di rischio migliora la predizione del rischio di frattura. Risultati discordanti fra valutazione ultrasonografica e DXA non sono infrequenti e non indicano necessariamente un errore, ma, piuttosto, che i parametri QUS sono predittori indipendenti del rischio di frattura. Anche per questa ragione la QUS non può essere utilizzata per la diagnosi di osteoporosi secondo i criteri OMS (T-score < -2.5). Un limite importante della QUS è rappresentato dall'eterogeneità delle apparecchiature che danno valori non sempre correlabili fra loro. La QUS è particolarmente utile quando non è possibile una valutazione DXA lombare o femorale e può essere raccomandata per indagini epidemiologiche e screenings di primo livello, considerandone i costi relativamente bassi, la facile trasportabilità e l'assenza di radiazioni.

4.2.1.1 Capacità predittiva del rischio di frattura

Esistono evidenze di I livello che la DXA fornisce la migliore stima per il rischio di frattura in donne in postmenopausa. Il rischio relativo di frattura aumenta di 1,5-3 volte per ogni deviazione standard di riduzione del valore della densità minerale ossea (unità di T score) (vedi tabella). Le valutazioni densitometriche a radio, calcagno, colonna e femore prossimale sono in grado di predire il rischio di ogni tipo di frattura, anche se ogni sito densitometrico predice meglio il rischio di frattura per quello specifico sito. La valutazione densitometrica "total body" non ha ancora sufficienti documentazioni in termini di predittività del rischio di frattura. Alcuni indici ultrasonografici dell'osso sono risultati predittivi del rischio di frattura sia nelle donne in menopausa che negli uomini ultrasessantacinquenni in maniera non inferiore alla DXA. Pertanto, nell'impossibilità di una valutazione DXA, un basso valore ultrasonografico in presenza di altri fattori di rischio clinici per frattura, è ritenuto adeguato per definire la soglia di intervento terapeutico, mentre un valore ultrasonografico elevato in assenza di fattori di rischio indica una bassa probabilità di fratture osteoporotiche senza necessità di ulteriori indagini..

Accuratezza diagnostica di siti di misurazione della massa ossea per la predizione del rischio di frattura. Il valore esprime l'aumento del rischio relativo (con intervallo di confidenza al 95%) per ogni calo del valore di una deviazione standard (T- score).

Siti di misurazione della densità ossea	Rischio Relativo di frattura			
	Avambraccio	Femorale	Vertebrale	Tutte
DXA Radio prossimale	1.8 (1.5-2.1)	2.1 (1.6-2.7)	2.2 (1.7-2.6)	1.5 (1.3-1.6)
DXA Radio distale	1.7 (1.4-2.0)	1.8 (1.4-2.2)	1.7 (1.4-2.1)	1.4 (1.3-1.6)
DXA Femore	1.4 (1.4-1.6)	2.6 (2.0-3.5)	1.8 (1.1-2.7)	1.6 (1.4-1.8)
DXA Lombare	1.5 (1.3-1.8)	1.8 (1.2-2.2)	2.3 (1.9-2.8)	1.5 (1.4-1.7)
DXA Calcagno	1.6 (1.4-1.8)	2.0 (1.5-2.7)	2.4 (1.8-3.2)	1.5 (1.3-1.8)
Ultrasuoni calcagno*		2.2 (1.8-2.7)	1.8 (1.5-2.2)	1.5 (1.4-1.7)

* L'ultrasonografia ossea non rappresenta una misura diretta della densità ossea

4.2.1.2 Monitoraggio

La valutazione delle variazioni della massa ossea nel tempo possono essere utili sia per monitorare l'efficacia di alcune terapie sia per individuare soggetti che stanno perdendo osso ad una velocità eccessiva. La perdita annua di massa ossea nelle donne in postmenopausa è dello 0.5-2% e la maggior parte delle terapie incrementano la BMD dell'1-6% all'anno. Queste variazioni vanno commisurate con il cosiddetto "least-significant change" (LSC) ovvero con la variazione minima rilevabile dalla tecnica utilizzata non attribuibile all'errore della misura. Il LTD può variare a seconda del sito e tecnica dal 2 al 4% per cui un controllo dell'indagine è generalmente giustificato solo dopo 1,5-2 anni e comunque mai prima di un anno. Sono comparabili solo le indagini densitometriche eseguite con lo stesso strumento in centri sottoposti a controlli di qualità.

Individuazione dei soggetti a cui eseguire la densitometria ossea

Questa indagine è ritenuta utile nelle donne oltre i 65 anni. Nei maschi e nelle donne di età inferiore l'indagine può essere di utilità solo in presenza di determinati fattori di rischio o condizioni come: menopausa precoce (< 45 anni), magrezza (<57 kg), tabagismo, uso di farmaci osteopenizzanti, condizioni morbose potenzialmente in grado di provocare osteoporosi.

Eventuale controllo densitometrico non giustificato prima di

DXA VERTEBRALE	1 anno
DXA FEMORE	1,5-2 anni
DENSITOMETRIE PERIFERICHE a raggi X o ad US (polso, calcagno, falangi)	> 2 anni

La densitometria della colonna lombare è più sensibile alle modificazioni longitudinali ed è quindi preferita nel monitoraggio della massa ossea, purchè vadano escluse eventuali condizioni concomitanti che ne compromettono la precisione. Le densitometrie periferiche (a raggi X o a ultrasuoni) e la DXA totalbody sono attualmente poco utili per il monitoraggio terapeutico perché per evidenziare variazioni significative nel singolo paziente, si richiedono intervalli di tempo troppo lunghi.

Anche se alcuni studi hanno dimostrato un significativo incremento dei parametri ultrasonografici, in particolare quelli del calcagno, in pazienti trattati con farmaci antiassorbitori, non esiste a tutt'oggi la possibilità di raccomandare l'ultrasonografia ossea per il monitoraggio terapeutico del singolo individuo.

L'indicazione all'esecuzione di un esame successivo è proporzionale all'entità del rischio di frattura precedentemente rilevato, tenendo conto che il fine più importante dell'indagine è la predizione del rischio di frattura. L'intervallo di tempo può essere quindi più breve in determinate condizioni fortemente osteopenizzanti (ad esempio, terapia corticosteroidica ad alte dosi, neoplasie maligne, iperparatiroidismi primitivi e secondari, immobilizzazione prolungata).

Tecniche di misurazione della massa ossea con livelli di evidenza e raccomandazione d'uso.

Sito /tecnica	Rischio Frattura vertebrale	Rischio Frattura non vertebrale	Monitoraggio terapeutico	Raccomandazione Impiego diagnostico
BMD colonna/DXA	1a	1a	1b	A
BMD collo femore/DXA	1a	1a	1b	A
BMD polso/DXA	1a	1a	1b	A
BMD calcagno/DXA	1b	1a	2	A/B
Ultrasuoni calcagno	1a	1b	2	A/B
Ultrasuoni (altri)	2	1b	3	B

4.2.1.3 Indicazioni per la indagine densitometrica

Secondo tutte le linee guida internazionali l'indagine densitometrica è raccomandata a tutte le donne oltre i 65 anni. Per donne di età inferiore o nei maschi l'indagine è raccomandata solo in presenza di fattori di rischio. Questi ultimi includono le forme secondarie di osteoporosi (patologie osteopenizzanti e farmaci, vedi sopra) oltre a magrezza (<57 kg), menopausa precoce e disturbi nutrizionali.

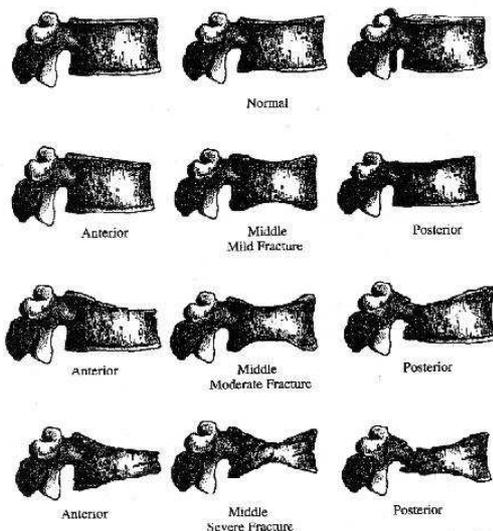
Monitoraggio dell'indagine densitometrica

La valutazione delle variazioni della massa ossea può essere utile per monitorare l'efficacia di alcune terapie o per individuare soggetti che stanno perdendo osso ad una velocità eccessiva. In considerazione della imprecisione delle metodiche, la ripetizione dell'indagine è raramente giustificata prima di 2 anni per l'indagine DXA. La QUS è ancora ritenuta non idonea al monitoraggio del trofismo osseo.

4.2.2 Morfometria vertebrale

(Identificazione delle fratture vertebrali da fragilità)

Le fratture vertebrali da fragilità possono essere diagnosticate con il metodo semiquantitativo (SQ) (vedi figura) o quantitativo, ossia con la morfometria vertebrale.



Il metodo SQ si basa su una prima fase di valutazione visiva delle immagini radiografiche del rachide per la diagnosi differenziale delle deformità vertebrali e, quindi, sulla gradazione visiva della frattura vertebrale osteoporotica in lieve, moderata o grave (criteri di Genant).

La morfometria vertebrale è la misurazione delle altezze dei corpi vertebrali al fine di accertare la presenza di una nuova frattura vertebrale sulla base di una riduzione di una delle altezze del corpo vertebrale di almeno il 20% e di descriverne il grado di severità (criteri di Genant).

La morfometria viene effettuata sulle immagini del rachide dorso-lombare in proiezione laterale eseguite con la radiologia convenzionale (MRX) o con la metodica DEXA (MXA).

In ogni caso la morfometria vertebrale non può prescindere da una precedente analisi qualitativa delle radiografie per poter escludere cause di deformità diverse dall'osteoporosi.

Metodo di valutazione	Sensibilità	Specificità	Impiego diagnostico	"Follow-up"
Semiquantitativo Rx	+++	+++	A	A
Semiquantitativo DXA	++-	+--	C	C
Morfometria Rx (MRX)	+++	+--	B	A
Morfometria DXA (MXA)	++-	+--	B	B

4.2.3 RM spinale

Il ricorso alla RM nella diagnosi strumentale delle fratture vertebrali da fragilità trova indicazione quando le fratture interessano più vertebre in quanto consente di distinguere, attraverso la presenza di alterazioni del segnale in T2 e STIR dovuto all'edema osseo, le fratture recenti da quelle vecchie ed individuare quelle vertebre, ancora non deformate, ma nelle quali può essere imminente il cedimento strutturale.

4.2.4 TC spinale

L'indagine mediante TC nelle fratture vertebrali da osteoporosi andrebbe sempre eseguita a completamento di quanto rilevato alla RM allorché sussistano dubbi su una diversa natura della lesione ossea. Con la TC, infatti, è possibile, studiare nel dettaglio la frattura vertebrale ottenendo informazioni sull'eventuale dislocazione di frammenti ossei nel canale midollare o sulla presenza di lesioni osteolitiche (*angiomi, metastasi, ecc.*) che abbiano favorito il cedimento strutturale.

5.0 OSTEOPOROSI NEL MASCHIO

L'osteoporosi rappresenta un problema di salute pubblica anche nei maschi. Circa il 20% di tutte le fratture di femore si verifica nel sesso maschile e l'incidenza di fratture vertebrali è circa la metà rispetto a quelle nella femmina. Tuttavia mortalità e morbilità per frattura vertebrale e di femore sono più elevate rispetto alla femmina. La forma più comune di osteoporosi nel maschio è quella secondaria, prevalentemente ad ipogonadismo, alcoolismo, mieloma multiplo, iperparatiroidismo, malassorbimento ed uso di corticosteroidi. In soggetti maschi con pregresse fratture da fragilità l'indagine densitometrica serve a confermare il dubbio diagnostico di osteoporosi. In maschi senza frattura la misurazione della massa ossea mediante tecnica DXA rimane il metodo di scelta per la definizione di rischio di frattura

(Livello 1). Una valutazione mediante DXA della massa ossea è giustificata nei maschi in qualunque età se in presenza di un fattore di rischio maggiore, oppure dopo i 60 anni se in presenza di un fattore di rischio maggiore o di 2 o più fattori di rischio minori. **(Livello 2).** Attualmente i criteri densitometrici per la diagnosi di osteoporosi nel maschio non si basano su livelli di evidenza pari a quelli per la femmina. Per il momento si utilizza come cut-off diagnostico il T-score < -2.5 DS rispetto al soggetto giovane adulto maschio **(Livello 2)**. Per l'utilizzo della tecnica ad ultrasuoni (QUS) i dati relativi alla popolazione maschile sono simili a quelli ottenuti nella popolazione femminile, ma non sono ancora conclusivi **(Livello 2)**. L'utilizzo della QUS per monitorare gli effetti della terapia non è consigliato. **(Livello 3)**. L'alendronato e il risedronato sono in grado di aumentare la massa ossea a livello vertebrale e femorale e di ridurre il rischio di fratture vertebrali nell'osteoporosi primitiva ed in quella indotta da glucocorticoidi **(Livello 1)**. Non vi sono dati sulle fratture non vertebrali **(Livello 1)**. Il teriparatide è in grado di incrementare significativamente la BMD al rachide e al femore e di ridurre le fratture vertebrali medio-severe **(Livello 1)**. Nell'osteoporosi da glucocorticoidi risulterebbe ugualmente efficace alla terapia con alendronato, anche se non ancora registrato in Italia per questa indicazione. Non vi è evidenza di trattamenti che nel maschio riducano il rischio di fratture non vertebrali.

Raccomandazioni generali

- ❑ L'osteoporosi maschile è frequentemente secondaria (circa due/terzi nei maschi contro un/terzo nelle donne) per cui vanno sempre escluse condizioni patologiche associate all'osteoporosi.
- ❑ E' raccomandato il controllo della BMD nei maschi con almeno un fattore di rischio maggiore o di età superiore ai 60 con fattori di rischio minori **(Raccomandazione di grado A)**.
- ❑ I principali fattori di rischio sono sovrapponibili a quelli riscontrati nel sesso femminile, ossia presenza di fratture da fragilità, storia familiare di frattura osteoporotica, terapia corticosteroidica e patologie osteopenizzanti **(Raccomandazione di grado A)**.
- ❑ Si suggerisce di utilizzare come cut-off diagnostico densitometrico DXA per la definizione di osteoporosi nel maschio il livello il T-score < -2.5 DS rispetto al soggetto giovane adulto maschio **(Raccomandazione di grado B)**. Vi è sempre maggior evidenza che ad un simile valore assoluto di BMD corrisponda un simile rischio di frattura per cui è possibile un'evoluzione di questo punto.
- ❑ Vi è sempre maggior evidenza che l'effetto antifratturativo dei bisfosfonati (*alendronato, risedronato, acido zoledronico*) e di teriparatide sia nel maschio simile a quello meglio documentato nella femmina **(Raccomandazione di grado A)**.
- ❑ In Italia per l'osteoporosi maschile idiopatica e secondaria a corticosteroidi sono registrati due amino-bisfosfonati orali, l'alendronato ed il risedronato, ed uno endovena, l'acido zoledronico **(Raccomandazione di grado A)**. Per la forma idiopatica maschile è, inoltre, registrato il teriparatide (20 mcg sc/die) per le forme di osteoporosi severa (come definito dalla Nota 79) od in presenza di nuove fratture vertebrali o femorali in corso di trattamento con bisfosfonati **(grado A)**. Per tutte queste terapie va garantita un'adeguata supplementazione di calcio (1000 mg/die) e vitamina D (colecalfiferolo 800-1000 UI /die)

LIVELLI DI EVIDENZA

OSTEOPOROSI MASCHILE: VALUTAZIONE DELLA MASSA OSSEA E DIAGNOSI DI OSTEOPOROSI

SITO/TECNICA	RISCHIO FRATTURA VERTEBRALE	RISCHIO FRATTURA NON VERTEBRALE	MONITORAGGIO TERAPIA	RACCOMANDAZIONE IMPIEGO DIAGNOSTICO
BMD Colonna/DXA	1a	1a	1b	A
BMD collo femore/DXA	1a	1a	1b	A
BMD calcagno DXA	2b	2b	ND	B
US calcagno	1b	1b	3	B

6.0 OSTEOGENESI IMPERFETTA

Il termine Osteogenesi Imperfetta (OI) raggruppa una serie di patologie ereditarie a trasmissione quasi sempre autosomica dominante, caratterizzate nell'80-90% dei casi da mutazioni a carico di uno dei due geni responsabili della produzione del collagene tipo I (COL1A1 e COL1A2), con conseguenti alterazioni qualitative e quantitative. L'incidenza stimata è di 1 caso ogni 25.000 nati ma, in realtà, la patologia nelle forme meno severe è probabilmente sottodiagnosticata. L'OI può, infatti, avere un'espressione clinica molto variabile. Sono state sinora identificati 8 tipi, anche se molti casi sporadici non sono sempre facilmente inquadrabili. Il tipo I è il più comune e si caratterizza per la presenza di sclere blu. L'incidenza di fratture è particolarmente aumentata prima della pubertà e dopo la menopausa nelle donne. Molte forme di osteoporosi ad esordio giovanile possono essere inquadrare nosologicamente come forme di osteogenesi imperfetta. Il tipo 3 di OI (con la sua variante tipo 4) è la seconda forma per frequenza ed è caratterizzata

da fratture ricorrenti specie delle ossa lunghe con conseguenti deformità anche severe che condizionano la qualità e l'attesa di vita.

Non esiste un trattamento eziologico per la OI, tuttavia la terapia con bisfosfonati si è dimostrata in grado di migliorare il decorso della malattia in termini di variazioni densitometriche, incidenza di fratture e qualità di vita.

Il neridronato è l'unico farmaco registrato per il trattamento della OI. Le dosi raccomandate sono di 2mg/kg sino ad un massimo di 100 mg, infusi endovena ogni 3 mesi. Va ricordato come la Nota 79 reciti che "le forme severe di osteoporosi idiopatica ad esordio giovanile sono assimilabili alla Osteogenesi Imperfetta".

7.0 TRATTAMENTO DELL'OSTEOPOROSI: INTERVENTI NON FARMACOLOGICI

La prevenzione dell'osteoporosi consiste nelle misure tese ad impedire o rallentare la comparsa dell'osteoporosi. Per trattamento si intendono invece i provvedimenti rivolti ai soggetti già osteoporotici, con o senza fratture preesistenti, ad elevato rischio di prima o ulteriore frattura. I provvedimenti non farmacologici di prevenzione e trattamento sono tuttavia sovrapponibili.

Prevenzione dell'osteoporosi

La prevenzione dell'osteoporosi consiste nelle misure tese ad impedire o rallentare la comparsa dell'osteoporosi e si attua mediante la correzione dei fattori di rischio. Interventi non farmacologici (dieta, attività fisica, adeguato apporto di calcio con la dieta) o la eliminazione di fattori di rischio modificabili (fumo, abuso di alcool, rischi ambientali di cadute) possono essere consigliati a tutti. Una dieta adeguata con giusto apporto di vitamina D, ma anche equilibrata con corretto apporto di proteine, carboidrati e lipidi possono essere utile per ottimizzare il picco di massa ossea anche in età giovanile. L'utilizzo di farmaci per la prevenzione dell'osteoporosi non è quasi mai giustificata.

7.1 ALIMENTAZIONE

7.1.1 apporto di calcio L'introito medio giornaliero di calcio nella popolazione italiana risulta insufficiente, specie in età senile. Ancora più drammatica è l'incidenza di ipovitaminosi D specie tra gli anziani.

Queste carenze alimentari contribuiscono ad aumentare il rischio di osteoporosi, fratture osteoporotiche e morbilità generale. Il fabbisogno quotidiano di calcio varia a seconda dell'età e di determinate condizioni.

FABBISOGNO DI CALCIO	mg/die
1-5 anni	800
6-10 anni	800-1200
11-24 anni	1200-1500
25-50 anni	1000
In gravidanza o allattamento	1200-1500
Donne in postmenopausa in trattamento estrogenico // Uomini di 50-65 anni	1000
Donne in postmenopausa senza trattamento estrogenico // Uomini di età superiore ai 65 anni	1500

Le dosi consigliabili di supplementi di calcio vanno commisurate al grado di carenza alimentare (in generale tra 500 e 1000 mg/die).

La sola supplementazione con calcio si è dimostrata capace di produrre modesti incrementi densitometrici in soggetti con apporto carente ed in menopausa da oltre 5 anni.

Con la somministrazione di solo calcio (con un introito giornaliero complessivo di 1200 mg o più) è stata riportata una lieve riduzione del rischio di fratture, in particolare negli anziani, ma la documentazione più convincente di efficacia è disponibile quando somministrato in associazione con vitamina D, la quale riduce anche il rischio di cadute. L'efficacia della supplementazione con calcio e vitamina D nel prevenire le fratture è inoltre proporzionale alla severità e frequenza della carenze nell'ambito della popolazione trattata.

Va ricordato che il rischio di calcolosi renale può aumentare con l'assunzione di supplementi di calcio mentre si riduce con una dieta ricca di calcio. Inoltre, il profilo di sicurezza dei supplementi di calcio è stato messo in discussione per un ipotetico incremento del rischio cardio-vascolare.

Si raccomanda pertanto di tentare sempre di garantire un apporto adeguato di calcio con la dieta ricorrendo ai supplementi solo quando ciò non risulti possibile e solo sino al raggiungimento del fabbisogno giornaliero (**Livello 2; Raccomandazione grado A**).

7.1.2 Apporto di Vitamina D

In Italia la supplementazione con vitamina D (vitamina D₂ o D₃) si è rivelata utile persino in prevenzione primaria tra gli anziani (**Livello 1 A; Raccomandazione grado A**). La dose di vitamina D consigliata viene espressa come posologia giornaliera. Tuttavia, a parità di dose cumulativa, la vitamina D può anche essere somministrata con boli settimanali o mensili.

Il ricorso a boli annuali è stato messo in discussione da un recente studio condotto in Australia, per cui si raccomanda che i boli di vitamina D non superino mai le 100-300 mila UI.

La vitamina D va normalmente somministrata per via orale, limitando l'utilizzo della via intramuscolare ai pazienti con severe sindromi da malassorbimento. L'impiego dei metaboliti idrossilati della vitamina D trova attualmente indicazione solo in presenza di severa insufficienza epatica (25OHvitamina D) o renale (metaboliti 1-idrossilati). Ciò anche in rapporto alla mancanza di studi di correlazione dose-effetto con l'impiego di questi metaboliti.

Le dosi di vitamina D da utilizzare dipendono se dobbiamo trattare una condizione carenziale o prevenirla.

Prevenzione dell'insufficienza di vitamina D

Per prevenzione dell'insufficienza si intende la dose di vitamina D da consigliare a soggetti in cui il deficit vitaminico D sia già stato corretto e la supplementazione sia finalizzata a prevenirla la recidiva. Nella tabella sono elencati dei criteri orientativi. Infatti, in presenza di precarie condizioni nutrizionali, sindromi da malassorbimento intestinale o di somministrazione di alcuni farmaci (ad esempio anticonvulsivanti o glucocorticoidi) possono essere necessarie dosi superiori.

Il dosaggio dei livelli sierici della 25(OH)D può essere ritenuto un buon indicatore del fabbisogno giornaliero. Tuttavia, l'ampio intervallo terapeutico della supplementazione con vitamina D rende questo dosaggio non sempre giustificato dal punto di vista economico.

Trattamento della carenza e insufficienza di vitamina D

L'obiettivo della terapia della carenza e dell'insufficienza di vitamina D è di ripristinare normali livelli sierici e quindi dei depositi di 25(OH)D, in tempi brevi. La dose cumulativa da somministrare nel giro di alcune settimane può variare in funzione della gravità della carenza e della massa corporea. Il valore di 25(OH)D rilevato al momento dell'identificazione dello stato carenziale o di insufficienza può essere ritenuto un buon indicatore del fabbisogno (Tabella).

Dopo aver acquisito la correzione dello stato carenziale deve seguire una dose di mantenimento, per evitare di ritornare nelle condizioni di insufficienza o carenza (vedi prevenzione).

La dose indicata nella tabella dovrà essere somministrata in dose refratte nell'arco di 1-3 mesi; ad esempio ricorrendo a dosi giornaliere di 5-10.000 UI (o corrispondenti settimanali).

Nei soggetti carenti o persistentemente a rischio per carenza può essere opportuno un controllo della 25(OH)D sierica dopo 3-6 mesi.

Queste raccomandazioni traggono origine dalle conoscenze riguardo la prevalenza della carenza di vitamina D in Italia e dalla nozione che numerosi studi, ma non tutti, ritengono che il limite di 30 ng/mL, sia il valore ottimale da raggiungere. Appare inoltre chiaro dagli studi presenti in letteratura, che ciò che può rappresentare un pericolo sono le grosse fluttuazioni dei livelli di vitamina D, piuttosto che le concentrazioni raggiunte in assoluto. Pertanto una volta raggiunto il livello desiderato di vitamina D anche con dosi iniziali massive, è opportuno continuare la somministrazione con dosi costanti nel tempo.

Tabella V - Stima della dose terapeutica e di quella di mantenimento in funzione dei livelli di 25(OH)D in soggetti che non hanno ricevuto supplementi nell'ultimo anno.

Valore basale di 25(OH)D	Dose terapeutica cumulativa di vitamina D	Dose giornaliera di mantenimento
<10 ng/ml o 25 nmol/l	1.000.000	2.000
10-20 ng/ml o 25- 50 nmol/l	600.000	1.000
20-30 ng/ml o 50-75 nmol/l	300.000	800

7.1.3 Altri nutrienti

L'aumento dell'apporto proteico in soggetti con inadeguato introito riduce il rischio di fratture del femore in entrambi i sessi (**Livello 3**).

Un adeguato apporto proteico è necessario per mantenere la funzione del sistema muscolo-scheletrico, ma anche per ridurre il rischio di complicanze dopo una frattura osteoporotica.

7.2 ATTIVITA' FISICA

E' noto che periodi anche brevi di immobilizzazione sono assai deleteri

Il ruolo di un corretto apporto di calcio e vitamina D

L'introito medio giornaliero di calcio nella popolazione è insufficiente, specie in età senile e ciò si associa ad aumentato rischio di osteoporosi e di fratture osteoporotiche.

Nel caso in cui l'apporto di calcio e vitamina D siano insufficienti, i supplementi sono in grado di ridurre significativamente il rischio di frattura. I supplementi di calcio vanno consigliati solo quando il fabbisogno giornaliero non può essere conseguito con la dieta.

Se viene riscontrata carenza di vitamina D debbono essere somministrati 300.000 – 1.000.000 UI nell'arco di 1-3 mesi cui seguirà una dose giornaliera (o equivalente settimanale o mensile) di 800 – 2000 UI in funzione dell'età, delle abitudini di vita e delle patologie concomitanti.

Un adeguato apporto di calcio e vitamina D rappresenta la premessa ineludibile per qualsiasi trattamento farmacologico specifico. La carenza di calcio e/o vitamina D è la causa più comune di mancata risposta alla terapia farmacologica dell'osteoporosi.

L'uso dei metaboliti attivi della vitamina D non è indicato per la prevenzione dell'ipovitaminosi D, presenta maggiori rischi di ipercalcemia ed ipercalciuria ed è giustificato solo in casi selezionati (grave insufficienza renale od epatica, grave malassorbimento intestinale, ipoparatiroidismo).

per la massa ossea ed è quindi importante mantenere un minimo grado di attività fisica.

Più incerto appare il ruolo di un programma di attività fisica sulla prevenzione dell'osteoporosi. L'impatto di tali programmi appare variare in funzione della frequenza, durata, intensità del programma, dell'età di inizio. Inoltre il suo impatto è specifico per la sede scheletrica sottoposta a carico.

Un'attività fisica agonistica esasperata in giovani donne può comportare alterazioni ormonali e nutrizionali che possono essere deleterie per l'osso. I tipi di attività fisica sono classificabili fondamentalmente in due categorie:

1. attività aerobica o d'impatto o comportanti carico (es. jogging, calcio, pallacanestro, pallavolo, baseball, sport con la racchetta, ginnastica)
2. attività di resistenza o di forza (pesistica, body building, nuoto, bicicletta o cyclette, uso di strumenti per esercizi statici).

Gli studi, per lo più caso-controllo e non randomizzati, che hanno valutato gli effetti dell'attività fisica sulla densità minerale ossea vanno distinti a seconda dell'età. In ragazzi prepuberi o in giovani adulti solo gli esercizi che comportano carico scheletrico risultano efficaci (**livello 2A**). Al momento non ci sono sufficienti evidenze per raccomandare tali esercizi né in prevenzione primaria né secondaria. In donne in postmenopausa l'attività fisica con carico è in grado di prevenire l'1% della perdita minerale ossea annuale. Il beneficio maggiore è stato riportato sulla colonna vertebrale e con gli esercizi d'impatto (**Livello 1**).

Sono disponibili solo studi epidemiologici di correlazione tra attività fisica e minor rischio di frattura.

Incoraggiare una anche modesta attività fisica tra gli anziani può contribuire a ridurre il rischio di cadute e quindi di frattura. La raccomandazione di svolgere un minimo di attività fisica (camminare più di 30 minuti al giorno), malgrado l'inadeguatezza della documentazione di efficacia sulla massa ossea, appare condivisibile per l'effetto sul rischio di caduta e per quello indiretto sui livelli di vitamina D.

7.3 INTERVENTI SUL RISCHIO DI CADUTA

Buona parte delle fratture, specie di femore, sono da collegare a cadute, i cui fattori di rischio (disabilità motoria, disturbi dell'equilibrio, patologie neuromuscolari, deficit visivi, patologie cardiovascolari, cadute anamnestiche, trattamenti farmacologici, deficit cognitivi) sono spesso modificabili in un contesto di interventi multidisciplinari.

L'attività fisica, in particolare esercizi personalizzati di rinforzo muscolare e di rieducazione all'equilibrio ed alla deambulazione, hanno mostrato di ridurre negli anziani sia il rischio di cadute (**Livello 1A**) che di traumi correlati (**Livello 2A**). Un impatto positivo hanno anche test di valutazione individuale delle condizioni di rischio di caduta associati a raccomandazioni sulla loro prevenzione (**Livello 2A**). Ad esempio il minor uso di psicofarmaci si è associata ad una diminuzione del rischio di cadute. Una strategia di prevenzione delle cadute in soggetti anziani che includa un adeguato apporto di vitamina D, esercizi fisici ed educazione sui rischi domestici è altamente raccomandabile (**Raccomandazione di grado A**).

7.4 PROTETTORI

Una strategia alternativa o meglio integrativa per ridurre il rischio di frattura è quella di attenuare la forza d'impatto sul segmento scheletrico utilizzando dei "protettori". L'uso di questi protettori ha dato risultati non univoci per cui per ora il loro impiego è consigliato solo in casi specifici (altissimo rischio di caduta).

8.0 TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

8.1 SOGLIA DI INTERVENTO

Il trattamento dell'osteoporosi deve essere finalizzato alla riduzione del rischio di frattura. I provvedimenti non farmacologici (dieta, attività fisica) o la eliminazione di fattori di rischio modificabili (fumo, igiene di vita) dovrebbero essere raccomandati a tutti. Al contrario l'utilizzo di farmaci specifici è condizionato dalla valutazione del rapporto rischio/beneficio. Questo rapporto può essere facilmente dedotto per grandi gruppi omogenei di persone che hanno partecipato a trial clinici, utilizzando parametri semplici come "Number Needed to Treat" (NNT) o il "Number Needed to Harm" (NNH): ovvero il numero di persone che debbo trattare per prevenire un determinato evento o far emergere un particolare effetto collaterale.

Il problema risulta più complesso per il singolo individuo, per cui sino ad ora si è fatto ricorso a compromessi e semplificazioni ritenute universalmente ragionevoli. I valori del T-score della BMD, sono stati utilizzati dalla OMS per stabilire soglie diagnostiche (presenza di osteoporosi per T-score < -2.5) ed ampiamente utilizzati anche come soglia di intervento farmacologico; ad esempio: <-2.0 negli USA e <-2.5 in generale in Europa.

L'utilizzo della soglia diagnostica ai fini della identificazione della soglia di intervento non appare accettabile. Infatti il rischio di frattura, espresso solo dal dato densitometrico, ignora altri importanti fattori che concorrono a determinare il rischio fratturativo, indipendentemente dalla BMD, come l'età, la terapia cortisonica, il fumo, la magrezza, ecc., chiamati in generale "fattori di rischio clinici".

Fattori di rischio come la storia di precedenti fratture osteoporotiche o la terapia cortisonica cronica per dosi > 5 mg/die, prednisone equivalenti, sono associati ad un rischio di frattura così elevato che la decisione di avviare una terapia

farmacologica può prescindere dai valori densitometrici. Questo concetto è sempre stato recepito dalla Nota 79 sino al 2006, che, infatti, non prevedeva l'acquisizione del dato densitometrico.

La stima del rischio e quindi della soglia di intervento farmacologico debbono basarsi sia sul valore densitometrico che su fattori di rischio clinico. La quantificazione di questo rischio fornisce un dato "istantaneo" che deve essere ristimato in termini di "life-time risk" o, più convenientemente, in "10 year fracture risk" (10YFR). Questo calcolo è reso complesso dalla necessità di tener conto della attesa di vita e del peggioramento dei fattori di rischio (sia BMD sia fattori di rischio clinico) che in gran parte dei casi tenderanno a comparire o ad aggravarsi nei successivi 10 anni.

In un recente pubblicazione della OMS (WHO Technical Report

2008) sono state riportate numerose tabelle in cui veniva correlato il rischio di frattura (per siti multipli o per il femore) a 10 anni verso età, BMI (peso Kg/ altezza m²), T score al collo femorale, ed altri fattori di rischio clinici più comuni. Elaborando questi dati è stato sviluppato un algoritmo predittivo di libero utilizzo via internet denominato FRAX®, disponibile "on line" su: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/>)

L'algoritmo non viene rivelato ed anzi è coperto da brevetto. La sezione dell'algoritmo che analizza la relazione tra rischio con età, T-score e BMI, è sostanzialmente in linea con i risultati di numerosi studi epidemiologici. Più critica, invece, appare la validità del FRAX per quanto attiene il peso aggiuntivo sul rischio di fratture (gradienti o fattoriali) legati ai "fattori di rischio clinico". I limiti principali sono:

1. Le variabili sono spesso dicotomiche (es: cortisone SI/NO quando è nota l'importanza della dose; fumo SI/NO, ecc)
2. Sono escluse malattie chiaramente osteopenizzanti solo perché rare. Così viene inclusa l'artrite reumatoide, mentre non vengono riportate patologie di pari impatto anche se più rare (iperparatiroidismo primitivo, connettiviti, M. Cushing, ecc)
3. L'impatto della familiarità appare sovra-stimata per il rischio di frattura di femore. Questo fattore di rischio potrebbe essere mera espressione di una favorevole predisposizione genetica alla longevità (solo chi sopravvive oltre gli 80 anni ha elevate probabilità di fratturarsi il femore).
4. Il FRAX aggiusta convenientemente il rischio per le principali etnie fattorizzando il rischio di frattura di femore Svedese per quello riscontrato in altri paesi (per l'Italia ca. 0.65 sia per fratture cliniche sia per fratture di femore). Quando la predizione del rischio viene utilizzata per l'identificazione della soglia di trattamento farmacologico, non si può prescindere dalle norme nazionali che regolano la rimborsabilità dei farmaci. In Italia la Nota 79 identifica come soggetti ad alto rischio pazienti già incorsi in una frattura vertebrale o di femore o in terapia con dosi di cortisonici > 5 mg (prednisone equivalente)/die: in algoritmi di stima del rischio applicati alla popolazione italiana questi pazienti non dovrebbero essere inclusi. Va anche ricordato come in questi casi il rischio sia sufficientemente elevato da poter prescindere da altri fattori di rischio, inclusa la BMD.

Per ovviare a questi limiti, le tabelle del WHO Technical Report sono state ri-analizzate (per un totale di 364 set di casi) al fine di identificare un algoritmo basato sulle stesse variabili continue del FRAX: età, Tscore del femore e BMI. Il rischio di frattura a 10 anni è stato aggiustato per la diversa incidenza di fratture tra Svezia (paese d'origine principale delle tabelle WHO) utilizzando lo stesso fattoriale del FRAX: per l'Italia pari a 0.65.

Queste variabili sono state inserite in modelli di analisi multivariata (step-wise e step-down) come numeri naturali, esponenti, logaritmi e potenze, inserendo solo i valori che davano un contributo significativo alla correlazione. Gli algoritmi così ottenuti sono riportati nelle tabelle.

STIMA DEL RISCHIO INCLUDENDO L'INDAGINE DXA

In Rischio di frattura di femore a 10 anni = 0.121 età² -0.000455età³-1.512Tscore -0.162 Tscore² -0.0045 Tscore³ - 7.538

In Rischio di fratture cliniche a 10 anni =(-0.001 età³ /1000) +0.050età-0.246 Tscore+0.032Tscore² +0.003 Tscore³ +0.012 BMI -1.75

STIMA DEL RISCHIO SENZA INDAGINE DXA

In Rischio frattura di femore a 10 anni = 0.218 età -0.008 età³/1000 -0.082 bmi -9.227

In Rischio fratture cliniche a 10 anni = $-0.003 \text{ età}^3 / 1000 + 0.099 \text{ età} - 0.026 \text{ BMI} - 2,925$

Il valore ottenuto va convertito in numero naturale e moltiplicato per ciascun fattoriale in base ai fattori di rischio presenti

L'Algoritmo si riferisce a donne con un normale apporto di calcio e vitamina D (livelli sierici di 25OH vitamina D > 12 ng/ml).

Si assume che la paziente non abbia avuto pregresse fratture vertebrali o di femore e non sia in terapia cortisonica cronica (Nota 79). L'algoritmo può essere utilizzato solo per valori di T score <0.0 ed una età <90 anni

Gli algoritmi così ottenuti sono stati testati in due ampie coorti di soggetti osteoporotici senza fattori di rischio "clinici" verso il FRAX con una coincidenza quasi totale dei risultati (R=0.98).

In una seconda fase, un gruppo di esperti ha identificato dei nuovi fattoriali di rischio che includono variabili dicotomiche (pregresse fratture diverse da femore e colonna; presenza di artrite reumatoide o altre connettiviti) e graduate (fumo, dose di cortisonico), basandosi sui dati riportati nella letteratura (vedi capitolo sui fattori di rischio di queste linee guida).

Nelle tabelle sono elencati i fattoriali di rischio utilizzati da FRAX e nel nuovo algoritmo.

La disponibilità degli algoritmi e dei fattoriali ha consentito lo sviluppo un nuovo strumento di stima del rischio di frattura denominato da ora "Derived Fracture Risk Assessment" o DeFRA (disponibile on-line: <http://defra-osteoporosi.it>).

FATTORIALI DI RISCHIO DeFRA

Fattori di rischio	Frattura di femore	Fratture Cliniche
Storia familiare Frattura femore	1.6	1.2
Fuma <10 sigarette	1.3	1.0
Fuma >10 sigarette	1.9	1.5
Cortisonici (>5 mg Prednisone EQ)*	4.5	4.0
Immunosoppressori e Ipertiroidismo iatrogeno	1.3	1.3
Cortisonici < 5mg >2 mg Prednisone Eq	2	1.7
Alcool (>3 unità die)	1.5	1.2
Una pregressa frattura vertebrale o di femore	2.2	2.2
Più pregresse fratture vertebrali o di femore	4.0	4.0
Pregresse fratture non traumatiche (non femore o vertebre*)	1.4	1.4
Artrite Reumatoide e altre connettiviti	1.3	1.2

*Algoritmo non applicabile

*= connettiviti, terapie immunosoppressive, ipertiroidismo iatrogeno.

	Fattoriali FRAX con BMD		Fattoriali FRAX senza BMD	
	Fratture femore	Fratture cliniche	Fratture femore	Fratture cliniche
Precedente frattura	1.55	1.5	2.1	2
Familiarità	2.12	1.64	2.1	1.7
Fumo	1.63	1.15	1.4	1.15
Trattamento cortisonico	1.80	1.58	2,1	1.7
Artrite Reumatoide	1.42	1.28	1.7	1.4
Osteoporosi secondaria	1	1	1.7	1.4
Alcool	1.50	1.25	1.4	1.2

L'ampio utilizzo del DeFRA consentirà l'immediata possibilità di garantire un razionale ed omogeneo approccio diagnostico e terapeutico dell'osteoporosi.

DeFRA deve essere considerato uno strumento in continuo divenire. Infatti sia l'algoritmo che i fattori di rischio clinico potranno essere modificati in itinere sulla base proprio dei dati raccolti con il DeFRA o derivanti da nuovi dati o meta-analisi della letteratura scientifica.

Va ricordato che gli algoritmi di stima del rischio debbono essere sempre utilizzati in maniera flessibile tenendo conto di vari aspetti:

1. Farmaco-economia. Una soglia di intervento basata su concetti di farmaco-economia non tiene conto dell'intervallo terapeutico (rapporto rischi –benefici) ottimale di ogni singolo farmaco ed è sempre diversa da quella indirettamente emergente, ad esempio dalle “indicazioni” riportate sul foglietto illustrativo.
2. Valutazione individuale. Un determinato rischio di frattura a 10 anni ha un significato enormemente diverso per una persona in perfetta salute di 50 anni e per un'altra con altri gravi problemi di salute.
3. Valutazione soggettiva. Contrariamente al rischio di cancro o di infarto il rischio di frattura può venir percepito da taluni, se non molto elevato, come accettabile.
4. Farmaco proposto. La soglia di intervento farmacologica è più facilmente valutabile per farmaci che agiscono solo sull'osso come bisfosfonati, PTH o lo stronzio ranelato. La soglia meno conservatrice è intuitivamente quella in cui il rischio di frattura è superiore per incidenza e gravità a quello di effetti collaterali a lungo termine. La soglia di intervento per farmaci come la terapia ormonale sostitutiva (TOS) o i SERMs è assai più complessa dovendo tener conto di una serie di effetti extra-scheletrici sia in positivo che in negativo.

Finalità del trattamento dell'osteoporosi e individuazione dei soggetti da trattare farmacologicamente

Il trattamento dell'osteoporosi deve essere finalizzato alla riduzione del rischio di frattura.

I provvedimenti non farmacologici (dieta, attività fisica) o la eliminazione di fattori di rischio modificabili (fumo, igiene di vita) debbono essere raccomandati a tutti.

L'utilizzo di farmaci specifici appare giustificato quando il rischio di frattura a 10 anni è particolarmente elevato, come ad esempio in pazienti con precedenti fratture osteoporotiche o in terapia cortisonica (almeno per dosi > 5 mg/die, prednisone equivalenti assunti cronicamente). In questi ultimi due casi il rischio di frattura è così elevato che la decisione di avviare una terapia farmacologica può prescindere dai valori densitometrici. In altri casi si deve ricorrere agli algoritmi di stima del rischio, già disponibili anche se soggetti ad un continuo processo di validazione

8.2 BISFOSFONATI

I bisfosfonati sono composti sintetici in grado di fissarsi elettivamente sulle superfici ossee sottoposte a rimodellamento. In queste sedi sono in grado di bloccare l'attività osteoclastica con un meccanismo d'azione diverso in funzione della presenza o meno di un gruppo aminico. Tutti i bisfosfonati sviluppati sinora per il trattamento delle malattie focali scheletriche o dell'osteoporosi riducono in maniera dose-dipendente il turnover osseo con incrementi proporzionali della densità ossea. I bisfosfonati sono assorbiti solo per il 0.5 – 5% dal tratto gastro-intestinale.

I bisfosfonati registrati attualmente in Europa per il trattamento dell'osteoporosi sono: etidronato, clodronato, alendronato, risedronato, ibandronato e zoledronato.

L'etidronato ed il clodronato nelle donne in menopausa aumentano la densità vertebrale e mantengono stabile quella a livello del collo femorale (**livello 1**). Il clodronato si è dimostrato efficace nel ridurre le fratture cliniche alla dose di 800 mg/die per os. Il dosaggio più comunemente utilizzato in Italia è di 100 mg/settimana i.m.. Assumendo un assorbimento intestinale del clodronato pari al 2% questo dosaggio sarebbe equivalente a quello con comprovata attività anti-fratturativa, anche se mancano studi comparativi fra forma orale e i.m. rispetto agli incrementi della BMD ed alla riduzione del turnover che confermano tali presupposti farmacocinetici.

Il dosaggio utilizzato e raccomandato di etidronato è sempre stato sub-ottimale per evitare difetti di mineralizzazione ossea. *Etidronato e clodronato* rappresentano, quindi, farmaci di seconda scelta che hanno trovato utilizzo specie nella prevenzione primaria per il loro minor costo.

L'alendronato e il risedronato sono in grado di aumentare la densità ossea vertebrale in 3 anni rispettivamente del 10% e 6%. Entrambi hanno una ampia documentazione di efficacia per la prevenzione delle fratture vertebrali e non vertebrali (incluse quelle di femore) ridotte di circa il 40-50% in 3 anni. Il *risedronato e l'alendronato* si sono confermati efficaci anche nel ridurre le fratture vertebrali nell'osteoporosi cortisonica (vedi tabella sinottica).

L'ibandronato è stato registrato sulla base di studi condotti utilizzando un dosaggio di 2.5 mg/die. A questo dosaggio il farmaco è efficace nel ridurre solo il rischio di fratture vertebrali. L'ibandronato è stato tuttavia successivamente commercializzato ad un dosaggio di 150 mg/mese o 3 mg I.V./ 3 mesi, ovvero a dosaggi cumulativo-biodisponibili doppi rispetto a quelli utilizzati negli studi registrativi. Questo dosaggio si è rivelato in grado di ridurre il rischio di fratture non-vertebrali quando raffrontato a 2.5 mg/die/os.

Lo *zoledronato* (5 mg/i.v./anno) è stato registrato per il trattamento dell'osteoporosi sulla base di uno studio che documenta in maniera chiara un effetto sul rischio di fratture vertebrali, non vertebrali e di femore. In uno studio ancillare il farmaco si è dimostrato in grado di ridurre il rischio di nuove fratture cliniche quando somministrato 2

settimane dopo una frattura di femore. Con zoledronato è stata anche dimostrata, per la prima volta, una riduzione della mortalità globale.

Alendronato, risedronato e zoledronato sono stati registrati per il trattamento dell'osteoporosi maschile.

Il *Neridronato* è l'unico bisfosfonato indicato per il trattamento dell'Osteogenesi Imperfetta. Appare legittimo assimilare all'Osteogenesi Imperfetta ogni forma di osteoporosi idiopatica ad esordio giovanile senza dover far ricorso a costosissimi e poco accessibili valutazioni genetiche.

Profilo di sicurezza dei bisfosfonati

- Tollerabilità gastro-intestinale: gli amino-bisfosfonati (ma non clodronato ed etidronato) quando assunti per os possono causare erosioni esofagee anche severe. La disponibilità di formulazioni a dosaggio settimanale o mensile, accanto alla stretta osservanza delle norme di assunzione del farmaco, ha ridotto drasticamente l'incidenza di questi effetti collaterali.
- Osteonecrosi delle ossa del cavo orale (Osteonecrosis of the Jaw (ONJ)): la terapia con bisfosfonati per malattie maligne (metastasi ossee, ipercalcemia maligne, ecc) a dosi decine di volte superiori a quelle utilizzate per la terapia dell'osteoporosi, si associa ad un aumentato rischio (sino al 1%) di sviluppo di una sindrome definita osteonecrosi delle ossa del cavo orale (Osteonecrosis of the jaw: ONJ). In realtà è stato successivamente osservato trattarsi di una osteomielite quasi sempre legata ad una infezione da Actinomiceti. Questo effetto collaterale dei bisfosfonati si verifica molto più raramente in pazienti in trattamento per l'osteoporosi con un rischio aumentato in concomitanza ad interventi sul cavo orale con esposizione del tessuto osseo. Una regolare igiene orale in questi pazienti è una efficace e sufficiente misura di prevenzione dell' ONJ. Tuttavia, qualora si rendesse necessario un intervento odontoiatrico invasivo di qualsiasi natura, deve essere consigliato l'utilizzo di antisettici locali e antibiotici (es: amoxicillina-ac.clavulanico e metronidazolo) nei giorni antecedenti l'intervento e nei 5-6 giorni successivi. Una breve sospensione del bisfosfonato (per esempio 2 settimane prima e 2 settimane dopo l'intervento) è probabilmente non necessaria, ma comunque ininfluenza sull'esito della terapia per l'osteoporosi. La SIOMMMS e l'ANDI (Associazione Nazionale Dentisti Italiani) hanno definito un documento di consenso "Raccomandazioni relative all'osteonecrosi della mascella/mandibola associata a terapia con bisfosfonati in pazienti con osteoporosi", che è stato sottoscritto da varie Società Scientifiche. Il documento è disponibile sul sito della Società (www.siomms.it).
- Fratture sub-trocanteriche (o stress-fracture): in pazienti in trattamento da anni con bisfosfonati è stata segnalata la comparsa di fratture atipiche (trasversali) sub-trocanteriche femorali. L'incidenza è molto bassa ma chiaramente collegata alla durata della terapia.
-
- Risposta di fase acuta: la somministrazione di amino-bisfosfonati i.v. (ma anche di bisfosfonati orali a dosi elevate) si può associare ad un quadro clinico simil-influenzale della durata di 1-3 giorni e caratterizzato da febbre e dolori muscolo-scheletrici diffusi. Questi episodi sono più frequenti e severi dopo la prima somministrazione del farmaco. Nei rari casi in cui la sindrome è molto più accentuata e protratta può essere consigliabile per 2-3 giorni la terapia steroidea.

Durata della terapia

La durata ottimale del trattamento con bisfosfonati dell'osteoporosi non è stata ancora stabilita. La necessità di un trattamento continuativo deve essere rivalutata periodicamente in ogni singolo paziente in funzione dei benefici e rischi potenziali della terapia, in particolare dopo 5 o più anni d'uso. Appare raccomandabile una sospensione del trattamento di 12-24 mesi in pazienti in terapia con bisfosfonati da più di 5 anni a basso rischio di frattura. E' consigliabile invece la prosecuzione sino a 10 anni (durata massima del trattamento sino ad ora indagata) in pazienti ad elevato rischio di frattura, come quelli con T-score al femore <-2,5 oppure con pregresse fratture vertebrali e T-score al femore inferiore a -2.

8.3 DENOSUMAB

Denosumab è un anticorpo monoclonale umanizzato in grado di neutralizzare il RANKL, una citochina che, interagendo con il recettore RANK sulla membrana di pre-osteoclasti e osteoclasti maturi, ne condiziona reclutamento, maturazione e sopravvivenza. La sua somministrazione sotto-cute comporta l'abbattimento quasi completo prima del riassorbimento osseo osteoclastico e poi della attività neoformativa. Si tratta, quindi, di un anti-riassorbitivo che si associa a risultati molto simili a quelli osservati con i bisfosfonati. Le differenze più rilevanti rispetto a questi ultimi sono: a) l'effetto che cessa immediatamente alla scomparsa dal circolo del farmaco; b) l'effetto che è molto più selettivo per cui non sono attesi effetti su altri organi od apparati; c) l'azione uniforme su tutte le strutture scheletriche a prescindere dal turnover osseo che si traduce in una maggior attività farmacologica a carico dell'osso corticale.

Gli studi registrativi sono stati condotti utilizzando 60 mg di denosumab sotto-cute ogni 6 mesi. Questa dose garantisce la soppressione quasi totale del turnover osseo anche se dopo 1-2 anni esso tende a rinormalizzarsi in prossimità del sesto mese. Gli incrementi densitometrici sono superiori a quelli osservati con i più potenti bisfosfonati, specie a carico delle strutture ossee corticali. L'efficacia anti-fratturativa è stata documentata per vertebre (-67%) e femore (-40%) ed in generale per siti non-vertebrali.

Gli studi clinici non hanno evidenziato effetti collaterali rilevanti. Negli studi di estensione post-registrativa sono stati osservati casi di osteonecrosi mandibolo-mascellari (ONJ). Ciò ha indotto a far risalire la patogenesi della ONJ alla riduzione del turnover osseo. Per questa stessa ragione è verosimile attendersi dagli studi di farmacovigilanza anche la segnalazione di rari casi di fratture femorali atipiche (vedi bisfosfonati). Nel corso degli studi clinici è emerso un trend

per una maggior incidenza di infezioni specie a carico della cute. Ciò è stato ritenuto non cruciale da EMA e FDA anche se ha giustificato l'imposizione di una scheda di farmacovigilanza da parte di AIFA. AIFA, inoltre, ha imposto

Denosumab

Denosumab blocca reclutamento e sopravvivenza degli osteoclasti interagendo con il sistema RANK-RANKL. La somministrazione di 60 mg sotto-cute ogni 6 mesi comporta i maggiori effetti densitometrici sinora osservati, specie a livello dell'osso corticale. L'efficacia anti-fratturativa è ben documentata per tutti i siti scheletrici. Denosumab aumenta il rischio di ONJ ed è sottoposto ad un regime di stretta farmaco-vigilanza per l'incidenza di infezioni.

drastici limiti alla rimborsabilità del farmaco (coesistenza di pregresse fratture vertebrali e/o femorali + età > 70 anni + BMD femorale T score < -3.0 con fattori di rischio). Questi limiti superano sorprendentemente quelli posti per la rimborsabilità di teriparatide e PTH 1-84.

Sulla base di uno studio registrativo con evidenza di efficacia anti-fratturativa, denosumab è stato anche registrato per la terapia dell'osteoporosi da deprivazione androgenica per il trattamento del carcinoma prostatico.

La nota di rimborsabilità AIFA fa riferimento alla sola osteoporosi postmenopausale per cui si può ritenere che le limitazioni di rimborsabilità attengano a quest'ultima indicazione e non alla terapia dell'osteoporosi da deprivazione androgenica.

8.4 ALTRE TERAPIE NON ORMONALI

Hanno documentazioni dirette o indirette di efficacia sulla massa ossea vari altri farmaci "non ormonali": calcitonina (sia parenterale che per spray nasale), ipriflavone, fluoruri, diuretici tiazidici.

Nessuno di questi farmaci è oggi registrato-rimborsato in Italia per il trattamento dell'osteoporosi.

Altri farmaci proposti per il trattamento dell'osteoporosi

I farmaci studiati nell'osteoporosi includono: calcitonina (sia parenterale che per spray nasale), ipriflavone, flavonoidi (o fitoestrogeni), fluoruri, diuretici tiazidici, calcitriolo.

Sulla base dei dati oggi disponibili nessuno di questi farmaci può essere raccomandato per il trattamento dell'osteoporosi o perché scarsamente studiati (calcitonina parenterale, vitamina K, calcitriolo, diuretici tiazidici) o perché rivelatisi poco efficaci (calcitonina spray nasale) o perché rivelatisi inefficaci (fluoro. fitoestrogeni).

8.5 PARATORMONE

La somministrazione sotto-cute di ormone paratiroideo stimola l'attività osteoblastica con un effetto

anabolizzante sull'osso. Sono stati registrati alla EMEA per la terapia dell'osteoporosi postmenopausale severa due farmaci: il frammento 1-34 (teriparatide) e la molecola intatta 1-84.

Gli incrementi osservati sui valori di BMD sono nettamente superiori a quelli ottenuti con i bisfosfonati solo sull'osso trabecolare. La BMD della colonna aumenta dopo 18 mesi rispettivamente di 9.7% con teriparatide e 6.5% con PTH 1-84.

Entrambi i farmaci riducono drasticamente il rischio di fratture vertebrali; uno studio idoneo a documentare l'effetto sul rischio di fratture non-vertebrali è stato condotto solo con teriparatide.

L'associazione PTH-bisfosfonati orali determina variazioni densitometriche inferiori a quelle ottenute con il solo ormone. L'associazione teriparatide-zoledronato 5 mg/anno, invece, sembra dare effetti aggiuntivi.

Per il loro elevato costo queste terapie sono riservate ai pazienti a più elevato rischio (3 fratture vertebrali o di femore) o "non-responsivi" ai farmaci anti-riassorbitivi (estrogeni, SERM o bisfosfonati). Teriparatide è prescrivibile a carico del

SSN per pazienti con due fratture vertebrali moderate o una severa in pazienti in terapia cortisonica cronica.

La terapia con entrambe le formulazioni si associa frequentemente a disturbi di minor entità (nausea, crampi agli arti inferiori) e ad aumentata incidenza di ipercalcemia, peraltro del tutto asintomatica.

Secondo Scheda Tecnica il trattamento con entrambi i farmaci non deve superare i 24 mesi e non può essere ripetuto nell'arco della vita. Questa limitazione pone ovvii problemi di gestione. Ad esempio, un paziente, che dopo un breve periodo avesse sospeso il trattamento per ragioni non connesse alla tollerabilità del farmaco, non potrebbe più essere trattato per il resto della sua vita? Queste linee guida ritengono che la

I farmaci che promuovono la neoformazione ossea

Il frammento 1-34 del paratormone (teriparatide) e la molecola intera 1-84) sono registrati per la terapia dell'osteoporosi postmenopausale grave (fratture severe multiple o non risposta agli anti-riassorbitivi). Teriparatide è anche indicato per l'osteoporosi cortisonica. La terapia con questi farmaci determina i maggiori incrementi della massa ossea trabecolare, mentre l'effetto sull'osso corticale è lievemente inferiore a quello dei bisfosfonati. Sono in grado di ridurre drasticamente il rischio di fratture vertebrali mentre l'effetto su quelli non vertebrali è stato documentato solo con teriparatide. La terapia con ranelato di stronzio (2 g./die) è stata recentemente approvata per la prevenzione delle fratture vertebrali e di femore. Il ranelato di stronzio riduce il rischio di fratture vertebrali e non vertebrali (incluso il femore in donne ad alto rischio) con evidenze di efficacia dimostrata in studi randomizzati e controllati di durata fino a 5 anni. Gli incrementi densitometrici (BMD) osservabili in corso di terapia con stronzio sono in parte legati al maggior peso dello stronzio incorporato nel tessuto osseo anche se è dimostrata una correlazione tra variazioni della BMD e riduzione del rischio di frattura vertebrale.

norma della scheda tecnica si riferisca alla durata complessiva di 24 mesi di trattamento col farmaco alla dose di una somministrazione giornaliera.

8.6 RANELATO DI STRONZIO

La terapia con ranelato di stronzio è efficace per ridurre il rischio di fratture vertebrali, non vertebrali e di femore in donne con osteoporosi postmenopausale. La componente attiva del farmaco è rappresentata dallo stronzio che si adsorbe in maniera labile ai cristalli di idrossiapatite dell'osso. Il meccanismo d'azione del ranelato di stronzio è legato all'interazione con il *Calcium Sensing Receptor* (CaSR), con la partecipazione del sistema OPG-RANKL. Il ranelato di stronzio è stato valutato in due trials clinici della durata di 5 anni, con analisi principale a 3 anni, che hanno coinvolto più di 7000 donne. I risultati a 3 anni hanno dimostrato che il farmaco ha ridotto rispettivamente del 41%, del 16% e del 36% il rischio di fratture vertebrali, non-vertebrali e di femore (in un sottogruppo ad alto rischio). I risultati a 5 anni hanno confermato i risultati osservati nei primi tre anni. Il farmaco incrementa modestamente i marker di neoformazione ossea (ca. 15%) e riduce nel contempo quelli di riassorbimento osseo (10-15%). Gli incrementi densitometrici osservabili in corso di terapia sono legati per circa il 50% al maggior peso dello stronzio. Recentemente è stata dimostrata una correlazione diretta tra BMD e riduzione del rischio di frattura vertebrale e dell'anca.

La terapia con ranelato di stronzio provoca una modesta alterazione dell'alvo e si associa ad un lieve aumento del rischio trombo-embolico, in particolare in pazienti anziani: il farmaco è controindicato in pazienti con tromboembolismo venoso (TEV) in corso o pregresso, in caso di immobilizzazione temporanea o permanente e va rivalutata la necessità di continuare il trattamento in pazienti di oltre 80 anni e a rischio di TEV. Sono stati segnalati rarissimi casi di gravi reazioni allergiche cutanee, talora associate a sintomi sistemici potenzialmente fatali (DRESS, Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms; Sindrome di Stevens-Johnson; Necrolisi epidermica tossica): in tali casi il farmaco va immediatamente sospeso e mai più ripreso (EMA/185175/2012).

8.7 TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA

La somministrazione di estrogeni, soli o in combinazione con progestinici (Terapia Ormonale Sostitutiva o TOS) o il tibolone sono in grado di aumentare la massa ossea. Lo studio WHI ha dimostrato che la terapia con estrogeni coniugati riduce il rischio di ogni tipo di frattura osteoporotica.

L'effetto positivo sulle fratture, a cui si aggiunge la riduzione del rischio di carcinoma colon-rettale, è controbalanciato dall'aumentato rischio di carcinoma della mammella, ictus, cardiopatia ischemica ed eventi trombo-embolici, con un rapporto rischio/beneficio sfavorevole specie per trattamenti di lunga durata e dove sussista la necessità della terapia combinata con progestinico (donne non-isterectomizzate). Per questi dati la terapia estrogenica o estrogeno-progestinica non ha più l'indicazione per la terapia o la prevenzione dell'osteoporosi. Per donne sofferenti di sindrome climaterica, soprattutto se ancora entro i 50-55 anni di età, la somministrazione temporanea (uno-tre anni) di estrogeni o di estrogeno-progestinici (a seconda che siano isterectomizzate o meno), può essere considerata in qualche modo fisiologica e quindi ancora proponibile, anche per la prevenzione dell'osteoporosi.

8.8 MODULATORI SELETTIVI DEL RECETTORE ESTROGENICO (SERMs)

I modulatori selettivi del recettore estrogenico (SERMs) sono composti sintetici in grado di legarsi al recettore per gli estrogeni e produrre effetti agonistici a livello osseo ed epatico e antagonistici a livello di mammella ed apparato genito-urinario.

In commercio sono disponibili tre SERM, il tamoxifene, il raloxifene ed il bazedoxifene; vari SERM sono inoltre in fase di studio.

Il tamoxifene ha effetti ossei, ma non è stato studiato adeguatamente per il trattamento dell'osteoporosi.

I SERM attualmente approvati in Italia per la prevenzione ed il trattamento dell'osteoporosi sono il raloxifene ed il bazedoxifene.

Il raloxifene previene la perdita ossea dei primi anni dopo la menopausa e determina un incremento del 2-3% della densità ossea in donne con osteoporosi.

L'efficacia antifratturativa del raloxifene è stata valutata in un solo studio di grandi dimensioni (MORE). Il raloxifene alla dose di 60 mg/die ha ridotto dopo 3 anni, l'incidenza di nuove fratture vertebrali sia nelle donne con fratture vertebrali preesistenti (30%) sia in quelle senza precedenti fratture (50%).

Nel corso dello studio MORE si è osservata una riduzione significativa dell'incidenza di carcinoma della mammella invasivo mentre incerto appare l'effetto sul rischio cardio-vascolare.

Il raloxifene non migliora i fenomeni vasomotori postmenopausali e può addirittura accentuarne l'incidenza.

Il Raloxifene

Il *raloxifene* è un legante del recettore estrogenico in grado di produrre effetti agonistici a livello osseo ed epatico ed antagonistici per mammella ed apparato genito-urinario.

L'efficacia antifratturativa del raloxifene è stata documentata per le fratture vertebrali, mentre manca la documentazione di efficacia per quelle non-vertebrali.

Il raloxifene, al pari di ogni terapia con estrogeni, si associa ad aumentato rischio di eventi tromboembolici e può accentuare i fenomeni vasomotori postmenopausali.

Gli effetti collaterali più comuni sono rappresentati da aumento dei fenomeni vasomotori e crampi agli arti inferiori. Il raloxifene, al pari della TOS, si associa ad aumentato rischio di eventi tromboembolici, per cui non è consigliabile in pazienti che hanno già avuto o sono a rischio di trombosi venosa.

Il bazedoxifene, SERM di terza generazione, si è dimostrato in grado di prevenire la perdita di massa ossea alla dose di 20 mg/die in donne normali o osteopeniche. In donne con osteoporosi, il rischio di fratture vertebrali è risultato ridotto in maniera statisticamente significativa in misura del 42 %. Il prolungamento dello studio a cinque anni, ha dimostrato la persistenza dell'effetto sulle fratture vertebrali (riduzione del rischio del 32 %). La valutazione post hoc in pazienti ad alto rischio ha permesso di dimostrare una significativa riduzione del rischio di fratture non vertebrali sia a tre che a cinque anni. Inoltre, il bazedoxifene ha mostrato un maggior effetto antiestrogenico a livello uterino in assenza di significativi effetti collaterali.

Il Bazedoxifene

Il bazedoxifene, SERM di terza generazione, si è dimostrato in grado di prevenire la perdita di massa ossea. Inoltre gli studi registrativi hanno documentato l'efficacia nel ridurre le fratture vertebrali a tre ed a cinque anni. In una popolazione particolarmente a rischio, il farmaco ha ridotto anche la incidenza delle fratture non vertebrali

Il bazedoxifene ha dimostrato un maggiore effetto antiestrogenico a livello uterino, in assenza di significativi effetti collaterali.

8.9 NUOVE PROSPETTIVE TERAPEUTICHE

La cathepsina K è un enzima chiave dell'attività osteoclastica e rappresenta pertanto un potenziale bersaglio terapeutico. L'odanacatib, un inibitore selettivo della cathepsina K ben tollerato, ha mostrato di essere in grado di ridurre del 50% il riassorbimento osseo senza peraltro compromettere in maniera rilevante la neoformazione ossea, determinando così significativi incrementi della BMD; è in corso uno studio internazionale di fase III per valutarne gli effetti sulle fratture.

L'inibizione farmacologica della sclerostina, noto inibitore fisiologico del sistema Wnt essenziale per la neoformazione, rappresenta un altro potenziale nuovo approccio nel trattamento dell'osteoporosi. In effetti in esperienze preliminari la somministrazione di anticorpi monoclonali neutralizzanti la sclerostina sembra in grado di determinare in tempi brevi significativi incrementi della BMD e della resistenza dell'osso e di accelerare la guarigione delle fratture.

9.0 VERTEBROPLASTICA O CIFOPLASTICA

Le fratture vertebrali si manifestano spesso con dolore improvviso e rapidamente ingravescente, non in relazione a traumi efficienti, dapprima continuo, avvertito anche a riposo, e successivamente al carico.

Il trattamento della frattura vertebrale in acuto prevede misure conservative quali riposo, busti o corsetti, analgesici minori e maggiori. Il dolore nella frattura vertebrale, di solito, inizia ad attenuarsi dopo 1-3 settimane e scompare del tutto dopo alcuni mesi. In diversi casi, tuttavia, il dolore può protrarsi per mesi in rapporto alla gravità e alla sede della vertebra fratturata, che ne condizionano l'evoluzione o la persistenza di instabilità (evoluzione pseudoartrosica).

L'iniezione di cemento (metilmetacrilato) all'interno del corpo vertebrale fratturato, che avviene per via transpeduncolare, si accompagna ad immediata risoluzione della sintomatologia dolorosa.

Le metodiche attualmente proponibili per stabilizzare o ridurre-stabilizzare le fratture vertebrali sono la vertebroplastica, in cui il cemento viene iniettato ad alta pressione con maggior rischio di fuoriuscita e di embolia polmonare, e la cifoplastica, in cui il cemento viene introdotto a bassa pressione con minor rischio di fuoriuscita, che consente anche di ridurre la deformità mediante l'introduzione di un palloncino che viene successivamente gonfiato all'interno del corpo vertebrale.

Entrambe le metodiche sono da proporre in presenza di fratture vertebrali che persistono dolorose a distanza di settimane, mentre la cifoplastica è da proporre qualora vi sia la necessità di ripristinare la morfologia del corpo vertebrale fratturato allorché vi sia il rischio che la riduzione dello spazio toracico comprometta le capacità vitali del paziente o che gli scompensi meccanici favoriscano un effetto domino. Il ricorso a tali procedure è, ovviamente,

Vertebro-cifoplastica in caso di frattura vertebrale

Per le fratture vertebrali accompagnate da dolore intollerabile è stata proposta l'iniezione di cemento (metilmetacrilato) all'interno del corpo collassato (vertebroplastica). Più recentemente è stata sviluppata una nuova tecnica di espansione del corpo vertebrale, (cifoplastica).

La vertebroplastica o la cifoplastica possono essere raccomandati solo per pazienti con un dolore intrattabile da settimane, visti i rischi connessi alle procedure ed agli incerti benefici nel lungo termine.

improponibile nei pazienti pauci o asintomatici. Va sottolineato che a tutt'oggi mancano studi controllati sia nel breve che nel lungo termine.

E' indispensabile che a tutti i pazienti con fratture vertebrali da fragilità trattate con vertebro e/o cifoplastica venga prescritto un idoneo trattamento farmacologico al fine di evitare che la presenza di cemento all'interno del corpo vertebrale, in condizioni di fragilità ossea sistemica, esponga le vertebre adiacenti ad un maggior rischio di frattura.

10.0 TABELLE SINOTTICHE: OSTEOPOROSI POSTMENOPAUSALE

Viene qui indicata solo la evidenza di tipo 1 associata a commenti caso per caso.

Bisfosfonati (per le formulazioni in commercio registrate per il trattamento dell'osteoporosi):

Livelli di evidenza

Intervento farmacologico	Obiettivo terapeutico			
	BMD	Fx -vert	Fx- non vert	Fx- Femorali
alendronato	1	1	1	1
clodronato 800 mg/die/os	1	1	1	
etidronato	1	1		
ibandronato	1	1	1*	
risedronato	1	1	1	1
zoledronato	1	1	1	1

* = Evidenza derivata da studi post hoc o da meta-analisi (vedi testo)

Altre terapie

Intervento farmacologico	Obiettivo terapeutico			
	BMD	Fx -vert	Fx- non vert	Fx- Femorali
teriparatide	1	1	1	
PTH 1-84	1	1		
stronzio ranelato	1 [§]	1	1	1*
terapia ormonale sostitutiva [°]	1	1	1	1
raloxifene	1	1		
bazedoxifene	1	1		
denosumab	1	1	1	1

§= influenzata dal maggior peso molecolare dello stronzio

* = Evidenza derivata da studi post hoc (vedi testo)

°= Per i suoi effetti collaterali non è più indicata per la terapia dell'osteoporosi

TABELLE SINOTTICHE: OSTEOPOROSI MASCHILE

Livelli di evidenza

Intervento farmacologico	Obiettivo terapeutico			
	BMD	Fx -vert	Fx- non vert	Fx- Femorali
alendronato	1	2		
risedronato	1	2		
zoledronato	1	2		
teriparatide	1	2		

TABELLE SINOTTICHE: OSTEOPOROSI CORTISONICA

Livelli di evidenza

Intervento farmacologico	Obiettivo terapeutico			
	BMD	Fx -vert	Fx- non vert	Fx- Femorali
alendronato	1	1 ^a		
risedronato	1	1 ^{ab}		
clodronato	1 ^c	2 ^c		
teriparatide	1	1		

a= non "primary end-point" ; b= Emerge solo da meta-analisi di 2 trials

c=studio randomizzato non in cieco, monocentrico, a 100 mg i.m. /settimana; non ha indicazione in scheda tecnica.