



come Osteoporosi

.....
Il DECALOGO per i Medici Italiani
.....

A cura di

Giancarlo Isaia

Patrizia D'Amelio

Marco Di Monaco

Marco Di Stefano

GiangiacomO Osella

Raffaele Pellerito

Andrea Pizzini

Andrea Rocchetta

Premessa


L'esigenza di fornire ai Medici Italiani, che a vario titolo gestiscono i Pazienti osteoporotici, uno strumento agile e di facile consultazione ci ha indotto a formulare questo Decalogo che prende analiticamente in considerazione 10 distinti argomenti, a ciascuno dei quali abbiamo cercato di fornire una risposta sintetica, articolata ed esaustiva.

Sono certo che il nostro sforzo troverà il consenso dei Medici che non sempre hanno ricevuto, durante il loro curriculum sia presso il Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia e sia presso i Corsi di Specializzazione un'adeguata formazione in questo specifico settore che, considerando la notevole prevalenza epidemiologica della malattia, deve essere sempre più affrontato con un'attenzione particolare al corretto rapporto costi-benefici. Se da un lato infatti assistiamo talora ad un inappropriato ricorso a trattamenti farmacologici non sempre necessari in pazienti a basso rischio fratturativo, di ben altre e più consistenti dimensioni appare il fenomeno del mancato trattamento di Pazienti già fratturati, ovvero ad elevato rischio di andare incontro ad ulteriori fratture. Recenti dati hanno infatti evidenziato che a circa il 70% dei pazienti che sono andati incontro ad una frattura di femore non viene poi prescritta alcuna terapia adeguata e che la restante quota presenta una scarsa persistenza al trattamento con elevatissimi indici di abbandono del trattamento. Occorre pertanto che tutti i Medici che a vario titolo si occupano della gestione del Paziente con fratture da fragilità, e non soltanto i "Bone Specialist", prendano piena coscienza di una tale negativa e per certi aspetti drammatica situazione e di conseguenza si attivino per porvi rapidamente rimedio, divenendo pienamente consapevoli che una corretta terapia antirassorbitiva o anabolica è in grado di ridurre di oltre il 50% l'incidenza delle fratture da fragilità.

La **SIOMMMS** (Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro), che ho l'onore di presiedere, ha concesso il proprio patrocinio a questa pubblicazione in quanto essa si colloca pienamente in uno degli obiettivi della Società, quello cioè di raggiungere una soddisfacente e generalizzata appropriatezza terapeutica nel trattamento dell'osteoporosi, fornendo il "farmaco giusto" al "paziente giusto".

Auspichiamo veramente che questo Decalogo possa contribuire a raggiungere questo obiettivo strategico affinché anche nel nostro Paese, nonostante le difficoltà operative incontrate ogni giorno da una Sanità eccessivamente regionalizzata e per questo alquanto disomogenea, i pazienti osteoporotici ricevano un elevato standard di trattamento diagnostico e terapeutico al quale certamente conseguiranno a medio e lungo termine innegabili benefici clinici ed economici.

Prof Giancarlo ISAIA - *Presidente SIOMMMS*

- 
- 1.** *La Dimensione*
 - 2.** *La Diagnosi*
 - 3.** *Gli algoritmi di valutazione del rischio fratturativo*
 - 4.** *Integrazione con vitamina D e calcio*
 - 5.** *La Terapia*
 - 6.** *Gli eventi avversi*
 - 7.** *L'attività fisica*
 - 8.** *Le forme secondarie*
 - 9.** *Dopo la dimissione*
 - 10.** *Take home messages*

1. La Dimensione

L'Osteoporosi è una patologia metabolica dello scheletro che spesso passa inosservata fin quando non si verifica una frattura da fragilità.

• *Prevalenza*

In Europa, circa il 30% delle donne in postmenopausa sono affette da osteoporosi e più del 40% di queste presenterà fratture osteoporotiche nel corso della vita. Il 15-30% degli uomini svilupperà almeno una frattura da fragilità.

• *Incidenza delle fratture*

Le fratture osteoporotiche sono attualmente considerate un grosso problema per la sanità pubblica: dato il progressivo invecchiamento della popolazione, la prevalenza di fratture osteoporotiche è in crescita esponenziale: un nostro recente studio ha mostrato una prevalenza del 34% di fratture osteoporotiche maggiori in una coorte di 4000 donne italiane.

• *Mortalità e morbilità*

I pazienti che riportano una frattura osteoporotica di femore hanno un rischio di morire entro un anno del 15-25% o di perdere la loro indipendenza nel 50% dei casi. Una frattura vertebrale raddoppia il rischio di avere una frattura di femore entro un anno e quintuplica il rischio di avere una nuova frattura vertebrale in assenza di trattamento adeguato. Inoltre è noto come la presenza di fratture vertebrali influisca negativamente sulla qualità di vita del paziente e ne aumenti la mortalità, con incremento dei relativi costi socio-sanitari.

• *Costi*

In Italia nel 2005 si sono verificati 85.762 ricoveri per fratture di femore in persone di età superiore ai 65 anni e i costi dovuti all'ospedalizzazione ammontavano a 467 milioni di Euro (+25.2% rispetto al 2001), i costi di riabilitazione hanno raggiunto nel 2005 i 532 milioni di Euro (+27.0% rispetto al 2001). Oltre alla spesa sanitaria diretta è importante sottolineare che, in Italia, circa 18.000 anziani all'anno diventano invalidi per le conseguenze di una frattura di femore.

2. La Diagnosi

La Densitometria effettuata con tecnica DXA è la tecnica di elezione nella valutazione della massa ossea.

Esistono evidenze che la DXA fornisce la migliore stima per il rischio di frattura in donne in postmenopausa. Le valutazioni densitometriche a livello di radio, colonna e femore prossimale sono in grado di predire il rischio di ogni tipo di frattura per quello specifico sito. L'accuratezza della densitometria, che è necessario venga effettuata elettivamente da personale esperto operante presso centri qualificati, si riduce in presenza di numerose condizioni interferenti che devono essere considerate da chi 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 densitometria femorale è preferibile dopo questa età. L'indagine densitometrica va eseguita solo su base individuale, in considerazione dell'età e della presenza di fattori di rischio. In pratica essa è indicata in presenza di almeno una delle seguenti condizioni cliniche:

- *Menopausa precoce (prima di 45 anni)*
- *Terapie croniche (attuata o prevista): **vedi Paragrafo 8***
- *Donne in postmenopausa con anamnesi familiare materna positiva per fratture non dovute a traumi efficienti e verificatesi prima dei 75 anni di età.*
- *Donne in postmenopausa con indice di massa corporea $< 19 \text{ Kg/m}^2$*
- *Riscontro radiologico (o ultrasonografico) di osteoporosi*
- *Possibili condizioni di osteoporosi secondaria: **vedi Paragrafo 8***

- *Per le donne in menopausa, presenza di 3 o più dei seguenti fattori di rischio:*
 - *Età superiore a 65 anni; anamnesi familiare per severa osteoporosi;*
 - *Periodi superiori a 6 mesi di amenorrea premenopausale;*
 - *Inadeguato apporto di calcio ($< 1200 \text{ mmg/die}$);*
 - *Fumo > 20 sigarette/die;*
 - *Abuso alcolico ($> 60 \text{ g/die}$ di alcool).*

- *Per gli uomini di età superiore ai 60 anni, presenza di 3 o più dei seguenti fattori di rischio:*
 - *Anamnesi familiare per severa osteoporosi; magrezza (indice di massa corporea $< 19 \text{ Kg/m}^2$);*
 - *Inadeguato apporto di calcio ($< 1200 \text{ mmg/die}$);*
 - *Fumo > 20 sigarette/die;*
 - *Abuso alcolico ($> 60 \text{ g/die}$ di alcool).*

- *Precedenti fratture non dovute a traumi efficienti o riscontro radiologico di fratture vertebrali.*

La valutazione delle variazioni della massa ossea può essere utile per monitorare l'efficacia delle terapie o per individuare soggetti che stanno perdendo osso ad una velocità eccessiva. In considerazione del coefficiente di precisione della metodica DXA, la ripetizione dell'indagine è raramente giustificata prima di 2 anni e sono comparabili solo le indagini eseguite con lo stesso strumento in centri dotati di controlli di qualità interni.

Le fratture vertebrali possono essere diagnosticate con la Morfometria, che consiste nella misurazione dell'altezza anteriore, media e posteriore dei corpi vertebrali e che può essere condotta sui radiogrammi a livello lombo-dorsale acquisiti con la radiologia tradizionale (MRX), oppure con la metodica DXA (MXA).

L'osteoporosi può essere secondaria a molte patologie. Il laboratorio è da considerarsi un utile complemento nella diagnostica dell'osteoporosi in quanto può consentire la diagnosi differenziale con altre malattie che possono determinarne una forma secondaria. Vedi "Dimissioni"

3. Gli algoritmi di valutazione del rischio fratturativo

Il trattamento dell'osteoporosi deve essere finalizzato alla riduzione del rischio di frattura. 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; vi è ormai consenso sul fatto che i valori densitometrici da soli non vanno considerati sufficienti per identificare la soglia di trattamento, ma vanno correlati con altri dati clinici e con fattori di rischio; infatti il rischio di frattura, espresso dal solo dato densitometrico, ignora altri importanti fattori di rischio clinici che concorrono a determinare il rischio fratturativo, indipendentemente dalla BMD, come l'età, la terapia cortisonica, il fumo, la magrezza, precedenti fratture, la familiarità.

La stima del rischio e quindi della soglia di intervento farmacologico deve pertanto basarsi sia sul valore densitometrico che su fattori di rischio clinico.

Nel WHO Technical Report del 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 del rischio di frattura a 10 anni denominato FRAX® (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>). In una seconda fase, le tabelle del WHO Tecnical Report sono state ri-analizzate al fine di identificare algoritmi basati sulle stesse variabili continue del FRAX; sono inoltre stati identificati 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. La disponibilità degli algoritmi e dei fattoriali ha consentito lo sviluppo di un nuovo strumento di stima del rischio di frattura denominato "Derived Fracture Risk Assessment" o DeFRA (<http://defra-osteoporosi.it>). L'ampio utilizzo degli algoritmi consente l'immediata possibilità di garantire un razionale ed omogeneo approccio diagnostico e terapeutico dell'osteoporosi.

4. Integrazione con Vitamina D e Calcio

● Perché

a) Perché l'apporto di Calcio con la dieta (vedi tabella) e la sintesi endogena di Vitamina D non sono di regola sufficienti a garantire il fabbisogno raccomandato ad evitare un bilancio negativo del calcio e il conseguente Iperparatiroidismo secondario.

b) Perché vi è una vera e propria epidemia di Ipovitaminosi D (< 30 ng/ml oppure < 75 nmol/L).

c) Perché Calcio + Vitamina D (a differenza del solo Calcio o della sola Vitamina D) hanno dimostrato di essere in grado di ridurre significativamente il rischio relativo di fratture in genere, e soprattutto di quelle non vertebrali nella popolazione anziana con elevata carenza.

d) Perché l'intervento di integrazione con Calcio e Vitamina D ha costi irrisori e benefici che superano di gran lunga i rischi.

Età	mg/giorno
Lattanti < 1 anno	600
da 1 a 6 anni	800
da 7 a 10 anni	1000
da 11 a 17 anni	1200
da 18 a 29 anni	1000
uomini da 30 a 59 anni	800
donne da 30 a 49 anni	800
uomini > 60 anni	1000
donne > 50 anni	1200-1500

Tabella 1: Livelli raccomandati di assunzione giornaliera di calcio per la popolazione italiana (Società Italiana di Nutrizione Umana - Revisione 1996)

● Quando

a) L'apporto adeguato di Calcio e Vitamina D (e quindi il ricorso a supplementi se questo non è garantito) è importante ad ogni età, ma soprattutto durante l'età infantile e l'accrescimento, nella donna dopo la menopausa (ma anche in gravidanza e allattamento) e nell'età avanzata.

b) La correzione del deficit di Calcio e Vitamina D è d'obbligo in associazione ai farmaci di provata efficacia antifratturativa in quanto agisce in modo sinergico nel migliorare la massa ossea e nel ridurre il rischio di frattura.

● Quanto

a) La quantità di Calcio e Vitamina D da fornire come supplementi dipende da quanto è carente l'apporto alimentare di tali nutrienti e la sintesi di Vitamina D endogena.

b) Il dosaggio della 25-idrossi-Vitamina D può in casi dubbi essere utile per decidere se (e quanto) supplementare; tuttavia, per quanto riguarda la Vitamina D, un certo grado di carenza è da considerare sostanzialmente la regola e non l'eccezione nella popolazione anziana, almeno in Italia.

c) La quantità di Vitamina D da usare come integratore era classicamente considerata fino a pochi anni fa pari a circa 800 UI al giorno ma le linee guida più recenti raccomandano dosi non inferiori a 800 UI e più spesso almeno doppie (1200 - 2000 UI al giorno).

d) I supplementi di calcio devono tenere conto dell'apporto alimentare e dell'assenza di ipercalcemia e/o ipercalciuria. Vi può essere un lieve aumento del rischio di calcolosi renale con l'uso di supplementi di calcio (se sommando il supplemento all'apporto alimentare si superano le dosi raccomandate); al contrario l'apporto di calcio con la sola dieta risulta protettivo nei confronti del rischio litogeno, mentre non vi è al momento evidenza sicura di un aumento del rischio cardiovascolare.

● Come

a) Per la Vitamina D è preferibile utilizzare il Colecalciferolo (Vitamina D3 non idrossilata). Il Calcitriolo (l'ormone metabolicamente attivo o 1,25 - diidrossi- Vitamina D3) va riservato ai casi di insufficienza renale moderata o grave, in quanto meno maneggevole (più a rischio di indurre ipercalcemia), ad emivita più breve (e quindi con necessità di dosi giornaliere) e più costoso.

b) La via di somministrazione preferenziale è quella orale (ricorrendo a quella intramuscolare solo in casi particolari (es. malassorbimento, disfagia).

c) La farmacocinetica del Colecalciferolo permette come alternativa alle dosi giornaliere l'impiego di dosi settimanali, mensili ma anche trimestrali e annuali. Per il Calcitriolo (25 OHD) si consiglia la somministrazione settimanale o al massimo quindicinale.

d) In presenza di un deficit severo è consigliabile somministrare Colecalciferolo a dosi elevate concentrate nelle prime settimane (fino a dosi cumulative comprese fra 300.000 e 1.000.000 di UI in 1-4 settimane.

e) Una volta corretto il deficit le dosi di prevenzione/mantenimento varieranno fra 800 e 2000 UI/die da somministrare come equivalenti settimanali o mensili.

f) Per quanto riguarda il calcio la formulazione più comunemente impiegata nel campo dell'osteoporosi è quella del calcio carbonato spesso in associazioni precostituite con il colecalciferolo.

5. La Terapia

L'**Obiettivo terapeutico** è centrato sui dati di incremento della densità minerale ossea e sulla riduzione delle fratture. La tabella sinottica relativa è tratta dalle Linee Guida SIOMMMS 2012.

La **Prescrivibilità** è invece quanto espresso in termini regolatori dall'AIFA

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

Farmaco	Obiettivo terapeutico				Prescrivibilità				
	BMD	Fx - vert	Fx - non vert	Fx - femorali	Nota 79	PT	SPEC	MMG	Hosp
alendronato	1	1	1	1	Si		Si	Si	
clodronato 800mg/die/os	1	1	1		No		Si	Si	
etidronato	1	1			No		Si	Si	
ibandronato	1	1	1*		Si		Si	Si	
risedronato	1	1	1	1	Si		Si	Si	
zoledronato	1	1	1	1			Si		Si

* = Evidenza derivata da studi post hoc o da meta-analisi

Altre terapie

Farmaco	Obiettivo terapeutico				Prescrivibilità				
	BMD	Fx - vert	Fx - non vert	Fx - femorali	Nota 79	PT	SPEC	MMG	Hosp
teriparatide	1	1	1		Si	Si	Si		Si
stronzio ranelato	1§	1	1	1*	Si RRL		Si		
raloxifene	1	1			Si		Si	Si	
bazedoxifene	1	1			Si		Si	Si	
denosumab	1	1	1	1	Si	Si	Si		Si

§ = influenzata dal maggior peso molecolare dello stronzio

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

Osteoporosi maschile									
Farmaco	Obiettivo terapeutico				Prescrivibilità				
	BMD	Fx - vert	Fx - non vert	Fx - femorali	Nota 79	PT	SPEC	MMG	Hosp
alendronato	1	2			Si		Si	Si	
risedronato	1	2			Si		Si	Si	
zoledronato	1	2					Si		Si
teriparatide	1	2			Si	Si	Si		Si
stronzio ranelato	1	2			Si RRL		Si		
denosuMab	1	2*					Si		Si
*solo negli uomini in terapia ablativa per cancro alla prostata									

Durata del trattamento

Farmaco	Durata minima consigliata	Durata massima consigliata
Alendronato	3-5 anni	A seconda del rischio fratturativo individuale rivalutato periodicamente
Alendronato + vit D		
Ibandronato		
Risedronato		
Zoledronato		
Stronzio ranelato		
Raloxifene		
Bazedoxifene		
Denosumab	2 anni	2 anni
Teriparatide		

6. Gli eventi Avversi

Farmaco	Controindicazioni	Principali eventi avversi e loro incidenza stimata
Bisfosfonati orali (Alendronato Alendronato + vit D Ibandronato Risedronato)	Patologie dell'esofago che ne ritardano lo svuotamento (come stenosi o acalasia) Impossibilità a stare seduti 30' Ipocalcemia	*Osteonecrosi mandibolare (<1:10.000) *Fratture atipiche (1:2.000 / <1:10.000)
Bisfosfonati e.v. (Zoledronato Ibandronato)	Ipocalcemia	*Osteonecrosi mandibolare (<1:10.000) *Fratture atipiche (1:2.000 / <1:10.000) Febbre, mialgie, artralgie (30%) Fibrillazione atriale con zoledronato (1:200)
Stronzio ranelato	Trombosi venosa profonda o tromboembolia polmonare o di altri distretti (anche pregresse) Elevato rischio di malattia tromboembolica venosa (trombofilie congenite o acquisite compresa l'immobilizzazione anche temporanea) Sindromi coronariche acute (anche pregresse) Angina pectoris (stabile o instabile) Ipertensione arteriosa non controllata Segni o sintomi (anche pregressi) di vasculopatia, anche monodistrettuale (es. TIA) In presenza di altri significativi fattori di rischio per eventi cardiovascolari è prescrivibile dopo attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio	Infarto miocardico (1:500) Trombosi venose e tromboembolia polmonare (1:500) Sindrome di Dress (<1:10.000)
SERM (Raloxifene Bazedoxifene)	Trombosi venosa profonda o tromboembolia polmonare o retinica (anche pregresse), immobilizzazione anche temporanea Insufficienza epatica, colestasi Sanguinamento uterino di ndd, carcinoma dell'endometrio	Trombosi venose e tromboembolia polmonare (1:500) Stroke fatale con raloxifene (0.7:1.000)
Denosunab	Ipocalcemia	Osteonecrosi mandibolare e fratture atipiche (incidenza non definibile al momento) Infezioni cutanee (3:1000)
Teriparatide	Ipercalcemia Malattie metaboliche dell'osso diverse dall'osteoporosi Elevazione di fosfatasi alcalina di ndd Precedente terapia radiante dello scheletro Tumori maligni dello scheletro o metastasi ossee Prescrivibile con cautela in caso di urolitiasi in fase attiva	Ipercalcemia (10%) Vertigini (9%) Crampi (3%) Iperuricemia (3%)

*Per osteonecrosi mandibolare e fratture atipiche, siccome l'incidenza è minima nei primi anni di trattamento con bisfosfonati e cresce successivamente, dopo 3-5 anni di terapia continuativa si deve considerare la possibilità di una "vacanza terapeutica" (solo nei soggetti a rischio di frattura meno elevato; in quelli a rischio maggiore è opportuno proseguire senza interruzioni almeno fino a dieci anni continuativi).

7. L'attività fisica

Una sola settimana di allettamento può far perdere la quantità di massa ossea che va perduta in un intero anno per invecchiamento. E' un esempio di come periodi anche brevi di immobilizzazione inducano alterazioni gravi dello scheletro e debbano essere quando possibile evitati. Al contrario, programmi di attività fisica possono avere effetti favorevoli sulla massa ossea, anche se gli studi controllati dimostrano che la loro entità è modesta e varia per sede scheletrica, età e caratteristiche degli esercizi. In particolare, nelle donne in post-menopausa l'attività fisica in carico e di impatto previene circa l'1% della perdita di densità minerale ossea annuale, almeno a livello del rachide, mentre gli esercizi finalizzati a migliorare la forza di specifici gruppi muscolari producono risultati densitometrici contrastanti. Un unico trial ha mostrato che esercizi di rinforzo dei muscoli estensori spinali riducono significativamente il rischio di fratture vertebrali a dieci anni di follow-up. Viceversa, il rischio di fratture vertebrali aumenta a seguito di esercizi in flessione del rachide in carico, che sono quindi controindicati in presenza di osteoporosi.

Negli anziani, l'esercizio fisico sia da solo, sia nel contesto di interventi multidisciplinari, previene le cadute. In particolare risultano efficaci esercizi personalizzati di rinforzo muscolare e di rieducazione all'equilibrio ed alla deambulazione. Le altre componenti di intervento multidisciplinare includono le modificazioni ambientali, la revisione della terapia per i farmaci che possono favorire le cadute (come ansiolitici o neurolettici) oltre a provvedimenti specifici quali l'impianto di un pace maker cardiaco e la prima chirurgia per cataratta.

8. Le forme secondarie

In presenza di un quadro clinico e/o strumentale compatibile con Osteoporosi va sempre esclusa la presenza di forme secondarie in quanto esse differiscono dalle Osteoporosi primitive per trattamento e monitoraggio.

Le condizioni più frequentemente causa di Osteoporosi secondaria sono:

- Malattie endocrino-metaboliche (ipogonadismo, ipercortisolismo, iperparatiroidismo, ipertiroidismo);
- Malattie ematologiche (malattie mielo e linfoproliferative, mieloma multiplo);
- Malattie gastro-intestinali (morbo celiaco, malattie infiammatorie intestinali, malassorbimenti intestinali);
- Malattie reumatiche (artrite reumatoide, spondilite anchilosante, artrite psoriasica, LES, sclerodermia);
- Malattie renali (ipercalciuria idiopatica renale, insufficienza renale cronica);
- Altre condizioni (BPCO, anoressia nervosa, emocromatosi, trapianto d'organo, alcolismo, tossicodipendenza, immobilizzazione prolungata).

Esami di screening di I livello (vedi Paragrafo 9).

Sono da eseguire sempre in presenza di frattura da fragilità o in caso di riscontro densitometrico di Osteoporosi (T-score $-2,5$ SD con tecnica DXA) poiché permettono di escludere la maggior parte delle forme secondarie. In presenza di un sospetto clinico e in base ad esso si può ricorrere anche a esami di II livello (es. TSH, TEST AL DESAMETAZONE 1 mg, TESTOSTERONE TOTALE, etc).

Il trattamento delle Osteoporosi secondarie deve comprendere il trattamento della condizione sottostante.

I farmaci più frequentemente causa di Osteoporosi sono:

Corticosteroidi: l'aumento del rischio di frattura è direttamente proporzionale al dosaggio ed è già significativo dopo alcune settimane di terapia. Per tale motivo le linee guida raccomandano un trattamento farmacologico di prevenzione con bisfosfonati in soggetti con età > 50 anni, a prescindere dai valori di BMD, in cui sia previsto un trattamento > 3 mesi con dosi > 5 mg/die di prednisone o dosi equivalenti. Inoltre nei pazienti in terapia con tali dosi da almeno 12 mesi e che presentano fratture vertebrali (almeno una di grado severo o due di grado moderato) è indicato l'utilizzo di Teriparatide. I farmaci con l'indicazione alla prevenzione e al trattamento dell'Osteoporosi indotta da corticosteroidi e le modalità di prescrivibilità e rimborsabilità sono riportati nella tabella sottostante.

Farmaco	Prescrivibilità	Classe
Alendronato	MMG – Specialista	A Nota 79
Risedronato	MMG – Specialista	A Nota 79
Zoledronato (e.v.)	Specialista ospedaliero	H
Teriparatide	Specialista autorizzato con PT	A Nota 79

Farmaci utilizzati nel carcinoma della mammella e della prostata:

* **Inibitori dell'aromatasi** (anastrozolo, letrozolo, exemestane, etc): provocano una diminuzione della massa ossea e aumentano l'incidenza di fratture da fragilità; l'effetto è ancora più importante se combinati agli agonisti del GnRH. Le linee guida europee consigliano di effettuare una valutazione densitometrica (DXA; al basale e annuale) in tutte le donne in trattamento con Inibitori dell'aromatasi.

***Terapia di deprivazione androgenica** (leuprolide, goserelina, bicalutamide, etc): se assunta per un periodo di almeno 6 mesi è associata ad un aumentato rischio di fratture da fragilità. I dati disponibili in letteratura suggeriscono di eseguire una valutazione densitometrica (DXA) prima e dopo un anno di terapia e una valutazione delle fratture vertebrali misconosciute (morfometria RX o DXA) in tutti i pazienti.

In presenza di fratture da fragilità o di altre condizioni contemplate dalla Nota 79 è indicato trattare i pazienti con terapia antiassorbitiva. Negli altri casi la valutazione del rischio di frattura e la scelta di un eventuale trattamento deve essere effettuata in centri specializzati nel trattamento delle malattie metaboliche dell'osso. In alcuni casi il costo della terapia potrà ricadere sul paziente.

N.B. La terapia anabolica è controindicata in pazienti con metastasi ossee ed è sconsigliata in pazienti con neoplasie attive o recenti.

9. Dopo la Dimissione

• Che cosa deve fare il MMG

Dopo la dimissione di un Paziente che è stato ricoverato per una Frattura da fragilità il MMG deve considerare se è stato affrontato il problema della diagnosi delle Osteoporosi secondarie e se questo non è stato fatto deve richiedere gli ematochimici indicati dalle Linee guida indispensabili prima di ogni intervento terapeutico:

Gli esami di 1° livello da eseguirsi sempre per la ricerca delle forme secondarie sono:	
VES, Emocromo, QPE, Albumina, Fosfatasi alcalina totale, Calcemia e Fosforemia, Creatininemia, Calciuria 24 ore	
	N.B. la calcemia può essere falsata dai livelli di albumina; la formula di correzione è la seguente:
Calcemia Corretta = Calcemia totale + [0.8 (4 - Albuminemia)]	
	N.B. nella formula la Calcemia è espressa in mg/dl e l'Albuminemia in g/dl.

Se gli esami sono alterati è necessario procedere con ulteriori approfondimenti, eventualmente anche mediante una consulenza Specialistica. Successivamente vanno valutati gli interventi necessari da effettuare per ridurre il rischio di cadute del Paziente. L'ideale, nel paziente con difficoltà motorie, è eseguire una visita Domiciliare Collegiale e Programmata presso il domicilio del Paziente dimesso con:

- Medico di Famiglia
- Rappresentante del Distretto / Caposala Cure Domiciliari
- Fisiatra / Fisioterapista / Terapista Occupazionale

Questo permetterà di valutare le esigenze del Paziente e di intervenire sui fattori che possono essere rischio di nuova caduta con specifici interventi ed eventuale prescrizione di ausili.

Fattori individuali di rischio per cadute	Fattori ambientali di rischio per cadute
<ul style="list-style-type: none"> • Deterioramento delle capacità funzionali • Storia di precedenti cadute • Alterazioni deambulazione, equilibrio e forza muscolare • Deterioramento cognitivo e deficit della funzione visiva • Malattie croniche neurologiche, articolari, cardiovascolari • Urgenza minzionale • Farmaci agenti sul SNC, antipertensivi, alcool 	<ul style="list-style-type: none"> • Superfici scivolose • Ostacoli (scale, gradini, mobili, tappeti, cavi elettrici) • Illuminazione eccessiva o insufficiente • Bagno senza appigli • Calzature troppo larghe, con suole lisce e tacchi alti • Animali domestici • Interruttori poco accessibili • Letti o sedili troppo alti/bassi • Sedie poco stabili e prive di braccioli

Successivamente si deve procedere alla valutazione della corretta terapia farmacologica integrata con Vitamina D e la valutazione della corretta supplementazione di Calcio anche ricorrendo all'Anamnesi Alimentare:

- Latte e yogurt contengono 120mg di calcio per 100ml
- I formaggi stagionati contengono circa 1000mg di calcio per 100g
- I formaggi freschi contengono circa 500mg di calcio per 100g
- La quota di calcio contenuta negli altri alimenti è circa di 250mg complessivamente
- L'eventuale consumo di un'acqua minerale ad alto tenore calcico, va conteggiato a parte (le acque più ricche di calcio arrivano a contenerne circa 350mg per litro)

E' Indispensabile per questi Pazienti, come raccomandato dalla Nota 79 dell'Aifa, la prescrizione di un farmaco di questa classe che garantisca la massima tollerabilità, efficacia e compliance.

10. Take Home Messages

Da quanto è stato riportato in questo documento, appare con estrema chiarezza che l'osteoporosi rappresenta una malattia del tutto asintomatica, almeno nelle sue prime fasi, per poi diventare, fortunatamente in una minoranza dei pazienti, una situazione estremamente grave ed in grado di condizionare pesantemente la loro qualità di vita. Per questo motivo è anzitutto essenziale definire il profilo di rischio individuale di frattura, ricorrendo alla DXA, ma soprattutto integrandola con gli algoritmi che ormai non possono più mancare nella pratica clinica del Medico, sia di base che specialista.

• *Come, e cosa, comunicare ai Pazienti*

Una volta definito il profilo individuale del rischio fratturativo, occorre attivare una terapia che, sulla base di dati scientifici derivati da Trial clinici randomizzati ed in doppio cieco, sia stata dimostrata efficace nella riduzione delle fratture, avendo cura di avvertire il paziente che tale trattamento va condotto per molti anni, che la presenza di eventuali effetti collaterali non deve necessariamente dar luogo alla sospensione del farmaco, quanto piuttosto ad una sua variazione, ma soprattutto che non ci si deve attendere a tempi brevi un clamoroso risultato sui sintomi soggettivi, soprattutto sul dolore, che spesso riconosce cause diverse dall'osteoporosi. Il colloquio esplicativo con i Pazienti, da effettuare prima dell'inizio del trattamento, è particolarmente utile per ridurre la quota di abbandono del farmaco che, secondo i dati della letteratura, si aggira attorno al 50% entro pochi mesi e che viene imputato per lo più ad effetti collaterali, oppure alla mancata percezione di un beneficio di salute.

• *Come, e cosa, comunicare con i Colleghi*

La funzione di un Centro specializzato per le malattie metaboliche dell'osso non è certamente quella di gestire in prima battuta i pazienti che presentino una riduzione del BMD, quanto di intervenire, su richiesta dei Colleghi di Medicina Generale, Ortopedici, Fisiatri, Endocrinologi o Reumatologi, nei casi in cui sia necessario un approfondimento diagnostico, particolarmente in ordine alla presenza di una Osteoporosi secondaria, ovvero l'attivazione di particolari terapie (Bisfosfonati per via e.v., Teriparatide o Denosumab) che la normativa vigente affida a centri specialistici; al riguardo occorre considerare che in Italia non è previsto nell'ordinamento universitario, alcun corso di Specializzazione specifico e pertanto, poiché una buona pratica clinica in questo particolare settore della Medicina presuppone conoscenze interdisciplinari che vanno dall'endocrinologia, alla ortopedia, alla fisiatria ed alla reumatologia, è necessario che il "Bone Specialist" acquisisca tali conoscenze frequentando con profitto corsi di aggiornamento o congressi del settore, senza accontentarsi di utilizzare le conoscenze acquisite durante il corso di specializzazione frequentato spesso molti anni prima. Questo è un punto essenziale che può determinare un basso livello qualitativo dell'assistenza e le cui criticità mi permetto di sunteggiare:

1) Mancata esecuzione degli esami biochimici specifici di I livello: è frequente osservare Pazienti plurifratturati, di femore o di vertebre, trattati chirurgicamente, con vertebroplastica o con presidi ortesici, senza che sia mai stato verificato lo stato metabolico fosfo-calcico; la conseguenza di tale inappropriata condotta consiste nell'impossibilità di diagnosticare le non rare forme di Osteoporosi secondaria ed in un conseguente ritardo nell'attivazione di un trattamento efficace.

2) *Eccessivo ricorso alla vertebro e alla cifoplastica*: occorre al riguardo rammentare che queste procedure vanno considerate trattamenti invasivi, non scevre da effetti collaterali, e finalizzate essenzialmente alla gestione della sintomatologia dolorosa. Purtroppo non è raro osservare la cementificazione di vertebre del tutto integre secondo un astratto concetto di “prevenzione” di ulteriori fratture, peraltro non supportato da dati scientifici sufficientemente pregnanti e validati.

3) *Attivazione di trattamenti inappropriati*: non di rado vengono utilizzati farmaci non validati all'EBM, con schemi posologici variabili, somministrati spesso in modo “intermittente” o stagionale secondo soggettivi schemi posologici chiaramente privi dei presupposti di efficacia terapeutica. Inoltre la supplementazione con Calcio e Vitamina D non sempre viene attuata: ciò è particolarmente grave nel nostro Paese, dove è stata ampiamente dimostrata una larghissima prevalenza di Ipovitaminosi D, soprattutto, ma non solo, negli anziani che, se persiste nel tempo, è in grado di attenuare l'effetto dei farmaci e contribuire al fallimento dell'obiettivo terapeutico.

4) *Eccessiva enfattizzazione degli effetti collaterali*: il timore dell'osteonecrosi della mandibola (ONJ), che è un' importante, ma rara, complicanza del trattamento con Bisfosfonati o Denosumab, viene non di rado addotto per rifiutare interventi implantologici o di chirurgia orale, ovvero per sospendere il trattamento anti-riassorbitivo, senza che peraltro, nel paziente non oncologico, sia stato completamente dimostrato un effetto negativo in tal senso.

Come si vede, non mancano i problemi da affrontare per raggiungere l'obiettivo di una buona pratica clinica nel campo delle malattie dell'osso e dell'osteoporosi in particolare: occorre assolutamente rimuovere e superare queste condotte improprie e per questo è necessario che tutti i Medici che a vario titolo gestiscono Pazienti con osteoporosi improntino la loro condotta clinica ad una rigorosa osservanza delle Linee Guida e dei protocolli diagnostici e terapeutici supportati e diffusi dalle Società scientifiche, a prescindere dalla loro formazione specialistica e dal loro curriculum professionale.

Bibliografia

Linee guida SIOMMMS 2013 per la diagnosi, prevenzione e terapia dell'osteoporosi.

Osteoporos Int. 2012 Nov;23(11):2567-76. doi: 10.1007/s00198-011-1870-0. Epub 2012 Jan 20.

Guidance for the prevention of bone loss and fractures in postmenopausal women treated with aromatase inhibitors for breast cancer: an ESCEO position paper.

Rizzoli R, Body JJ, DeCensi A, Reginster JY, Piscitelli P, Brandi ML; European Society for Clinical and Economical aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO).

J Urol. 2010 Sep;184(3):918-23.

Fracture types and risk factors in men with prostate cancer on androgen deprivation therapy: a matched cohort study of 19,079 men.

Alibhai SM, Duong-Hua M, Cheung AM, Sutradhar R, Warde P, Fleshner NE, Paszat L.

J Clin Densitom. 2012 Jul-Sep;15(3):351-4. Epub 2012 Apr 26.

The role of distal third radius dual energy X-ray absorptiometry (DXA) and central DXA in evaluating for osteopenia and osteoporosis in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer.

Sieber PR, Rommel FM, Theodoran CG, Russinko PJ, Woodward CA, Schimke L.

J Bone Miner Res. 2013 Feb;28(2):325-32. doi: 10.1002/jbmr.1771.

Vertebral fractures and trabecular microstructure in men with prostate cancer on androgen deprivation therapy.

Greenspan SL, Wagner J, Nelson JB, Perera S, Britton C, Resnick NM.

Osteoporos Int. 2013 Oct;24(10):2571-9. doi: 10.1007/s00198-013-2343-4. Epub 2013 Apr 6.

Changes in bone mineral density in men starting androgen deprivation therapy and the protective role of vitamin D.

Alibhai SM, Mohamedali HZ, Gulamhusein H, Panju AH, Breunis H, Timilshina N, Fleshner N, Krahn MD, Naglie G, Tannock IF, Tomlinson G, Warde P, Duff Canning S, Cheung AM.

Prima della prescrizione, consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto.

OSTE-1125307-0000-FSV-DA-07/2016 Data Dep. AIFA 30/07/2014 Esemplare fuori commercio. Omaggio ai signori medici.

www.contattamsd.it info@contattamsd.it www.univadis.it www.msd-italia.it