

# Commissione Intersocietaria per l'Osteoporosi



SOCIETÀ ITALIANA DELL'OSTEOPOROSI, DEL METABOLISMO MINERALE E DELLE MALATTIE DELLO SCHELETRO



## Linee Guida sulla gestione dell'Osteoporosi e delle Fratture da fragilità

Obiettivo del presente documento, derivante dall'armonizzazione e dall'aggiornamento delle Linee Guida già pubblicate distintamente dalla SIMFER, dalla SIOMMMS/SIR e dalla SIOT, è fornire, sulla base di specifici livelli di evidenza e gradi di raccomandazione derivanti da pubblicazioni scientifiche, indicazioni pratiche per la gestione dell'osteoporosi e per la diagnosi, la prevenzione ed il trattamento delle fratture da fragilità. Il documento è stato redatto dalla Commissione Intersocietaria per l'Osteoporosi ed è stato formalmente approvato dalle Società Scientifiche Italiane aderenti al progetto (SIE, SIGG, SIMFER, SIMG, SIMI, SIOMMMS, SIR, SIOT)

### 1.0 DEFINIZIONE

L'osteoporosi è una malattia sistemica dello scheletro caratterizzata da una riduzione della massa ossea e da alterazioni qualitative scheletriche (macro e microarchitettura, proprietà materiali, geometria, microdanni) tali da provocare un aumento della fragilità ossea e del rischio di frattura. La malattia si suddivide in due forme: a) le osteoporosi primitive che includono le varietà giovanile, postmenopausale, maschile e involutiva o senile; b) le osteoporosi secondarie causate da un ampio numero di patologie e di farmaci.

Le fratture da fragilità possono presentarsi in quasi tutti i segmenti scheletrici, ma sedi preferenziali sono il corpo vertebrale, l'estremo prossimale del femore e dell'omero e l'estremo distale del radio (frattura di Colles). Il trauma da caduta è la causa di gran lunga più frequente delle fratture che colpiscono le ossa dello scheletro appendicolare (femore, omero, radio), mentre è più difficile determinare il momento causale delle fratture da fragilità del corpo vertebrale, spesso non diagnosticate

Nella valutazione del paziente, vi sono alcune caratteristiche clinico-anamnestiche da tenere in considerazione come spie per il sospetto di frattura vertebrale: trauma recente, uso prolungato di corticosteroidi, età avanzata, presenza di deformità strutturali al rachide, perdita di altezza > 6 cm, distanza tra le ultime coste e le creste iliache <2 dita. Si raccomanda pertanto di valutare attentamente la presenza di dolore dorso-lombare, di una eventuale perdita di altezza progressiva oppure di una ipercifosi dorsale, da cui possono derivare alterazioni delle funzioni dell'apparato

respiratorio e/o gastrointestinale.

## 1.1 OSTEOPOROSI PRIMITIVE

### a) Osteoporosi giovanile

Il termine di osteoporosi giovanile è comunemente usato per indicare le forme di osteoporosi che si riscontrano nell'infanzia e nell'adolescenza: queste patologie sono per lo più dovute a mutazioni genetiche che possono comportare alterazioni quantitative o qualitative della componente connettivale dell'osso (come nella *osteogenesis Imperfetta*, che peraltro si caratterizza anche per alterazioni extra-scheletriche), oppure ad un'alterata attività osteoblastica con interessamento soprattutto dell'osso trabecolare (come in una forma autosomica dominante causata da *inadeguata attivazione del segnale Wnt- $\beta$  catenina*). Può essere anche secondaria a leucemie, immobilizzazione prolungata, malattie infiammatorie croniche; oppure conseguente alla somministrazione cronica di farmaci quali antiepilettici e glucocorticoidi. Quando non si riescono ad identificare possibili cause della perdita ossea e delle fratture da fragilità si parla di osteoporosi idiopatica giovanile.

In accordo con le Pediatric Official Positions della International Society for Clinical Densitometry (ISCD), la diagnosi di osteoporosi nell'infanzia viene posta sulla base dell'anamnesi di una o più fratture vertebrali da fragilità, oppure in presenza di una storia clinica caratterizzata da almeno due fratture a carico delle ossa lunghe prima dei dieci anni, oppure da tre o più fratture a carico delle ossa lunghe prima dei diciannove anni, in assenza di patologie distrettuali, di traumi ad alta energia e di una Densità Minerale Ossea (Bone Mineral Density, BMD) Z-score  $\leq 2,0$  Deviazioni Standard (SD) a livello del rachide lombare o della scansione *Total Body Less Head (TBLH)*.

### b) Osteoporosi post-menopausale

L'osteoporosi post-menopausale è la più frequente forma di osteoporosi primitiva ed è dovuta al deficit estrogenico legato alla menopausa che determina un'accelerazione della perdita ossea dovuta all'età. Essa è caratterizzata da una rapida perdita di massa ossea a livello dell'osso trabecolare con perforazione delle trabecole ossee mentre l'osso corticale è parzialmente risparmiato. Tale perdita è responsabile di fratture da fragilità a carico soprattutto delle vertebre e del radio distale. E' inoltre generalmente caratterizzata da un elevato turnover osseo, con espansione del midollo osseo e prevalente aumentato riassorbimento endostale, ma anche da una inibizione della formazione ossea periostale. La BMD mediante tecnica DXA (*Dual X ray Absorptiometry*) è unanimemente considerata il più importante predittore delle fratture osteoporotiche ed è indicata, ai sensi del D.M. del 12/01/2017 (**Allegato 1**) che regola i Livelli Essenziali di Assistenza (LEA), nelle donne di qualunque età, in presenza di un fattore di rischio maggiore (ad esempio, precedenti frattura da fragilità causate da trauma minimo, anamnesi familiare materna di frattura osteoporotica in età inferiore ai 75 anni, menopausa prima dei 45 anni, indice di massa corporea (BMI)  $< 19 \text{ Kg/m}^2$ , terapia protratta con glucocorticoidi) e, limitatamente alle donne in menopausa, in presenza di almeno 3 o più dei seguenti fattori di rischio minori:

1. Età superiore ai 65 anni
2. Anamnesi familiare per severa osteoporosi
3. Periodi superiori ai 6 mesi di amenorrea premenopausale
4. Inadeguato apporto di calcio ( $< 1200 \text{ mg/die}$ )

5. Fumo >20 sigarette/die
6. Abuso alcolico (>60 g/die di alcool)

### c) Osteoporosi maschile

L'osteoporosi rappresenta un problema di salute pubblica anche nei maschi; infatti, oltre il 20% di tutte le fratture di femore si verifica nel sesso maschile e l'incidenza di fratture vertebrali è circa la metà rispetto quella riportata nelle donne. 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 (**Tabella 1**). Anche nei maschi la BMD con tecnica DXA è il metodo di scelta per la definizione del rischio di frattura ed è indicata, secondo i LEA (**Allegato 1**), in qualunque età se in presenza di un fattore di rischio maggiore (ad esempio, frattura da fragilità, terapia steroidea protratta) o in presenza di 3 o più dei seguenti fattori di rischio minori per gli uomini di età superiore ai 60 anni

1. Anamnesi familiare per severa osteoporosi
2. Magrezza (indice di massa corporea < 19 kg/m<sup>2</sup>)
3. Inadeguato apporto di calcio (<1200 mg/die)
4. Fumo >20 sigarette/die
5. Abuso alcolico (>60 g/die di alcool)

Anche se i criteri densitometrici per la diagnosi di osteoporosi nel maschio non si basano su livelli di evidenza pari a quelli per la femmina, attualmente, il cut-off diagnostico densitometrico accettato per la definizione di osteoporosi maschile è un livello di T-score < -2,5 SD rispetto al soggetto giovane adulto maschio.

## 1.2 OSTEOPOROSI SECONDARIE

L'osteoporosi primitiva va sempre distinta dalle forme di osteoporosi secondaria (**Tabella 1**).

Per le particolari implicazioni diagnostico-terapeutiche strettamente connesse alla gestione dell'osteoporosi secondaria, verranno qui fornite indicazioni relative ad alcune delle forme più tipiche o frequenti.

- a) Osteoporosi da glucocorticoidi.** La cronica esposizione ai glucocorticoidi, sia per aumentata sintesi endogena (Sindrome di Cushing), che per assunzione esogena (trattamento di patologie infiammatorie o autoimmuni) è un'importante causa di osteoporosi e di fratture. I glucocorticoidi, infatti, stimolano il riassorbimento e, soprattutto, riducono la neoformazione ossea, inibendo proliferazione e differenziazione degli osteoblasti e favorendo l'apoptosi di osteoblasti e osteociti. La perdita di massa ossea causata dai glucocorticoidi inizia precocemente ed è più pronunciata nei primi 6-12 mesi, soprattutto a livello trabecolare (le fratture vertebrali, in particolare, si possono manifestare precocemente dopo l'inizio della terapia cortisonica). Le fratture da fragilità occorrono in una percentuale compresa fra il 30 e il 50% dei pazienti entro i primi 5 anni di terapia cronica con glucocorticoidi e la loro probabilità è ulteriormente aumentata se coesistono altri fattori di rischio, in particolare l'età avanzata, pregresse fratture e, nella donna, la menopausa. L'incidenza di fratture è correlata alla dose e alla durata della terapia con glucocorticoidi ed è anche influenzata dalla patologia di base per la quale quest'ultima è prescritta (es. artrite reumatoide, malattie infiammatorie intestinali). Sebbene le dosi più basse siano meno dannose di quelle più elevate, è controversa l'esistenza di una dose soglia al di sotto della quale non si verifichi un danno osseo. L'impatto negativo sulla salute dell'osso esercitato dai glucocorticoidi somministrati per via

inalatoria è argomento ancora molto controverso: sicuramente il loro impiego è molto meno dannoso per l'osso, rispetto alla via sistemica, sebbene dosi >800 mcg/die di budesonide (o equivalenti), soprattutto se protratte nel tempo, possono essere associate ad accelerata perdita di massa ossea e ad aumento del rischio di fratture. È importante ricordare che nell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi il rischio fratturativo è molto più elevato rispetto a quello atteso in base ai valori densitometrici del paziente e che si riduce rapidamente dopo sospensione della terapia.

**Tabella 1 Cause di osteoporosi secondaria**

<p><b>Malattie Endocrine e Metaboliche</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Iperparatiroidismo</li> <li>● Ipogonadismo</li> <li>● Tireotossicosi</li> <li>● Ipercorticosurrenalismo</li> <li>● Diabete Mellito</li> <li>● Iperprolattinemia</li> <li>● Deficit di GH</li> <li>● Acromegalia</li> </ul> <p><b>Malattie ematologiche</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Leucemie</li> <li>● Mieloma multiplo</li> <li>● Mastocitosi sistemica</li> <li>● Talassemia</li> </ul> <p><b>Malattie Gastrointestinali</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Celiachia</li> <li>● Gastrectomia e Bypass gastrico</li> <li>● Malassorbimento intestinale</li> <li>● Malattie infiammatorie intestinali</li> <li>● Epatopatie Croniche</li> <li>● Cirrosi biliare primitiva</li> </ul> <p><b>Malattie genetiche</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Osteogenesi imperfetta</li> <li>● Sindrome di Ehler-Danlos</li> <li>● Malattia di Gaucher</li> <li>● Glicogenosi</li> <li>● Ipofosfatasia</li> <li>● Emocromatosi</li> <li>● Omocistinuria</li> <li>● Fibrosi Cistica</li> <li>● Sindrome di Marfan</li> </ul>	<p><b>Malattie Reumatiche</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Artrite reumatoide</li> <li>● LES</li> <li>● Spondilite Anchilosante</li> <li>● Artrite Psoriasica</li> <li>● Sclerodermia</li> </ul> <p><b>Malattie Renali</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Insufficienza Renale Cronica</li> <li>● Ipercalciuria Idiopatica</li> <li>● Acidosi Tubulare renale</li> </ul> <p><b>Altre malattie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Anoressia nervosa</li> <li>● Fibrosi Cistica</li> <li>● BPCO</li> <li>● Malattia di Parkinson</li> <li>● Sclerosi Multipla</li> </ul> <p><b>Da Farmaci</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Glucocorticoidi</li> <li>● L-Tiroxina a dosi soppressive</li> <li>● Eparina e anticoagulanti orali (AVK)</li> <li>● Anticonvulsivanti</li> <li>● Inibitori dell'Aromatasi</li> <li>● Antiandrogeni</li> <li>● Antagonisti del GnRH</li> <li>● Immunosoppressori</li> <li>● Antiretrovirali</li> <li>● Tiazolinedioni</li> <li>● Inibitori di Pompa Protonica (PPI)</li> <li>● Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)</li> </ul> <p><b>Da Trapianto di organi</b></p>
---	---

**b) Osteoporosi da farmaci.** Numerose classi di farmaci sono state associate ad osteoporosi ed a fratture da fragilità. Molte di queste associazioni derivano da dati emersi da studi epidemiologici e retrospettivi ed in molti casi il livello di evidenza è piuttosto basso. Oltre alla terapia steroidea, è ormai ben noto come gli inibitori

dell'aromatasi e del GnRH siano associati ad un aumentato rischio di fratture da fragilità. Per gli inibitori di pompa protonica (PPI) è stato dimostrato un significativo aumento del rischio di fratture vertebrali e di fratture femorali soprattutto se utilizzati per più di 12 mesi. Per gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) l'associazione con fratture di femore è presente entro il primo anno di utilizzo per entrambi i sessi, soprattutto dopo i 70 anni. In uno studio retrospettivo in cui l'alendronato veniva assunto in associazione con i SSRI, veniva segnalata una associazione significativa con il rischio di fratture osteoporotiche maggiori.

La levotiroxina (quando somministrata a dosi soppressive) è risultata associata ad un aumentato rischio di fratture. L'uso di pioglitazone e rosiglitazone è fortemente associato ad un significativo incremento (3- 4 volte) del rischio di fratture di femore e di omero in donne in postmenopausa. Per alcuni anticonvulsivanti di prima generazione (carbamazepina, fenobarbital, fenitoina) vi è ampia letteratura sull'associazione con una bassa massa ossea e con un rischio di frattura femorale da 2 a 6 volte maggiore, nei pazienti epilettici, soprattutto se utilizzati in politerapia. L'uso a lungo termine di eparina non frazionata comporta un aumento dal 2.5% al 5% del rischio di frattura mentre non vi sono dati sull'eparina a basso peso molecolare, mentre l'effetto del warfarin sul rischio di osteoporosi e fratture è piuttosto controverso.

- c) Osteoporosi da trapianto di organi.** Le fratture da fragilità hanno una prevalenza stimata che si aggira intorno al 10-15% dei soggetti in attesa di trapianto d'organo solido (rene, cuore, fegato e polmone), a causa degli effetti negativi che la malattia di base esercita 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. Dopo il trapianto, l'incidenza di fratture vertebrali da fragilità è massima nei primi tre anni ed interessa circa il 30-40% dei pazienti. Il principale fattore di rischio per frattura è costituito dalla terapia immunosoppressiva, 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 comuni a tutti i tipi di trapianto (almeno nel lungo termine) sono l'età ed il sesso femminile. Anche fattori intrinseci alla malattia d'organo possono essere determinanti nello sviluppo della fragilità ossea: l'esempio più rappresentativo di questa specificità è rappresentato dalla persistenza, anche a lunghissimo termine, di forme severe di iperparatiroidismo secondario che interessa fino al 50% dei soggetti portatori di trapianto renale, anche quando ben funzionante.

## 2.0 NOTE EPIDEMIOLOGICHE

L'impatto epidemiologico dell'osteoporosi è molto elevato: si ritiene che in Italia ne siano affetti circa 3,5 milioni di donne ed 1 milione di uomini e, 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 della malattia. Nella popolazione ultracinquantenne il numero di fratture di femore per anno supera le 90.000, e, per quelle di vertebra nel 2010 sono stati riportati più di 70.000 accessi al Pronto Soccorso, ma, considerando che molte non vengono diagnosticate, si ritiene che il loro numero complessivo sia di almeno 10 volte superiore.

E' opportuno ricordare che le fratture osteoporotiche, vertebrali e femorali, aumentano il rischio

relativo di mortalità: per quelle di femore esso è di circa 5-8 volte nei primi 3 mesi dall'evento, diminuendo nei successivi 2 anni, ma resta comunque elevato anche al follow-up a 10 anni; in termini assoluti l'incidenza è fino al 9% ad un mese dall'evento fratturativo e del 36% ad un anno, sostanzialmente sovrapponibile a quella per ictus e carcinoma mammario e superiore di 4 volte a quella per carcinoma endometriale. Il 50% delle donne con una frattura del femore presenta, inoltre, una consistente riduzione del livello di autosufficienza che, in circa il 20% dei casi, comporta l'istituzionalizzazione a lungo termine.

La frattura di Colles inoltre rappresenta un marker precoce e sensibile di fragilità scheletrica, predisponendo il paziente ad ulteriori fratture, in particolare a quella d'anca.

L'impatto economico di una patologia così diffusa è naturalmente molto elevato: è stato stimato che in Italia il costo per il trattamento delle fratture da osteoporosi superi i 7 miliardi di euro all'anno, di cui "soltanto" 360.000 per la prevenzione farmacologica secondaria; in particolare le fratture dell'estremo prossimale del femore contribuiscono al 60% dei costi, quelle vertebrali al 4%, quelle del polso al 1%, mentre il restante 35% è rappresentato da un gruppo misto di fratture. A ciò, ovviamente, deve essere aggiunto il costo delle terapie farmacologiche e della spesa sociale (giornate lavorative perse, invalidità, ecc.).

Le fratture da fragilità causano disabilità complessa, significativa morbidità, riduzione della qualità di vita e limitazione funzionale. Il paziente con osteoporosi necessita di una presa in carico globale, con un intervento multi ed interdisciplinare da svolgersi in team e con un progetto riabilitativo individuale costituito da programmi orientati ad aree specifiche di intervento. Basandosi sulla nuova International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF), è stato definito il tipico spettro di problemi dei soggetti osteoporotici relativi al funzionamento (equilibrio osteo-metabolico, funzioni motorie, postura, equilibrio, coordinazione motoria, mobilità, deambulazione, qualità di vita). Le categorie ICF più rilevanti per i pazienti osteoporotici sono state recentemente definite ed implementate in uno specifico "ICF Core Set for Osteoporosis".

### 3.0 FATTORI DI RISCHIO

La patogenesi della frattura deve tenere conto dei molteplici fattori che influenzano sia la resistenza ossea e sia la frequenza ed il tipo di trauma. Il rischio di frattura osteoporotica è determinato da una combinazione di fattori che agiscono prevalentemente attraverso una riduzione della BMD e di fattori parzialmente o totalmente indipendenti dalla BMD (caratteristiche del tessuto osseo non valutabili con la BMD e fattori extraossei). La distinzione non è ovviamente rigida e molti fattori di rischio agiscono con più meccanismi contemporaneamente. Nei soggetti con più fattori di rischio il rischio di frattura è superiore a quello di soggetti con un singolo fattore di rischio, compresa un'isolata riduzione della BMD. Di conseguenza, la valutazione della BMD è adeguata per la diagnosi di osteoporosi (soglia diagnostica) ma l'identificazione di soggetti ad alto rischio di frattura in cui è appropriato un trattamento farmacologico specifico (soglia terapeutica) richiede la combinazione di BMD e fattori di rischio indipendenti.

- a) **Età.** L'incidenza di fratture osteoporotiche aumenta esponenzialmente con l'età. Il rischio di frattura correlato all'avanzare dell'età è solo parzialmente mediato dalla riduzione della BMD, ma dipende in gran parte da altri fattori, quali alterazioni qualitative della struttura ossea, aumento della frequenza di cadute e rallentamento delle risposte protettive. Pertanto, a parità di BMD, il rischio di frattura è più elevato negli anziani rispetto ai giovani.



- b) Familiarità per fratture da fragilità.** La familiarità per fratture, in particolare di quelle di femore, influenza il rischio di frattura in modo indipendente dalla BMD e ne rappresenta il più valido indicatore prognostico
- c) Fratture pregresse.** In entrambi i sessi una pregressa frattura da fragilità è un importante fattore di rischio per ulteriori fratture, indipendentemente dalla BMD. Tutte le pregresse fratture atraumatiche aumentano il rischio di nuove fratture, anche se in misura diversa a seconda della sede, ed anche in relazione al loro numero. Particolare rilevanza prognostica va data alle fratture vertebrali (comprese le fratture morfometriche), di polso, di femore e di omero. Soggetti con 3 o più fratture vertebrali hanno un rischio di nuove fratture circa 10 volte superiore a chi non ha avuto fratture e 2-3 volte superiore a chi ha avuto una sola frattura. Per ciò che concerne le fratture vertebrali lievi, esse rappresentano un fattore di rischio per ulteriori fratture vertebrali, mentre incerto è il loro valore prognostico negativo per le fratture non vertebrali.
- d) BMD.** La riduzione della BMD è un importante fattore di rischio di frattura: essa dipende dal picco di massa ossea raggiunto all'apice dello sviluppo corporeo e dalla perdita ossea correlata a menopausa e invecchiamento ed è influenzata da fattori genetici e nutrizionali, abitudini di vita, varie patologie e trattamenti farmacologici. Numerosi studi epidemiologici prospettici, per la maggior parte effettuati misurando la BMD con tecnica DXA nelle sedi assiali (collo del femore, femore prossimale totale e vertebre lombari), hanno accertato che ogni riduzione di una SD della BMD aumenta il rischio di frattura di 1.5-3 volte.
- e) Fumo.** Il fumo di sigaretta rappresenta un fattore di rischio indipendente per fratture vertebrali e periferiche.
- f) Immobilità.** E' considerato un fattore di rischio moderato.
- g) Comorbidità.** Numerose condizioni patologiche si associano a un aumento del rischio di frattura. In molte di queste condizioni si ritiene che il rischio sia mediato dalla riduzione della BMD. Tuttavia, spesso entrano in gioco meccanismi diversi, tra cui infiammazione cronica, alterazioni della qualità ossea, compromissione dello stato generale di salute, complicanze specifiche, riduzione della mobilità, riduzione della massa e della funzione muscolare (sarcopenia), aumento del rischio di caduta e carenza di vitamina D, assai frequente in Italia soprattutto nella popolazione anziana. Le malattie più frequentemente associate ad un aumentato rischio di frattura sono: artrite reumatoide, malattie infiammatorie intestinali, ipogonadismi non trattati (ipopituitarismi, annessiectomia o orchietomia bilaterali, da deprivazione androgenica nei maschi con Ca prostatico, da chemioterapia o terapie ormonali adiuvanti nelle donne con Ca mammario), trapianti d'organo, BPCO, diabete mellito di tipo 1 e 2, immobilità prolungata (malattia di Parkinson, ictus, distrofia muscolare, traumi spinali).
- h) Fattori di rischio per cadute.** Sono di fondamentale importanza soprattutto nei soggetti più anziani. I più importanti di essi sono: sordità, disturbi del visus, patologie neuromuscolari, malattia di Parkinson, demenze, malnutrizione, abuso di alcol, ipovitaminosi D. Vanno inoltre rimossi i fattori ambientali in grado di favorire le cadute come le barriere architettoniche, i tappeti, i pavimenti scivolosi, la scarsa illuminazione degli ambienti, ecc

### 3.1 Valutazione complessiva del rischio di frattura

E' possibile attraverso specifici algoritmi effettuare una valutazione integrata di BMD e dei più importanti fattori di rischio, parzialmente o totalmente indipendenti dalla BMD, tale da consentire una stima più accurata del rischio di fratture da fragilità nel medio termine (5-10 anni successivi), e quindi l'identificazione di soggetti in cui un trattamento farmacologico è più appropriato.

Nella definizione dei fattori di rischio clinici indipendenti dalla BMD inclusi in questi algoritmi si è tenuto conto di una serie di studi e di metanalisi che ne hanno identificato la rilevanza, ma anche della facilità nell'identificazione e quantificazione. La grande importanza di alcuni fattori di rischio clinico indipendenti dalla BMD (diabete mellito, deprivazione androgenica, uso di inibitori dell'aromatasi) ha infine determinato anche un loro maggiore peso nella definizione dei criteri per la rimborsabilità dei farmaci per l'osteoporosi in Italia (Nota 79, AIFA). Attualmente, per la valutazione integrata dei molteplici fattori di rischio, si possono usare algoritmi matematici che quantizzano il rischio in termini di "10 year fracture risk". Uno degli algoritmi oggi più utilizzati è il FRAX® (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>), che presenta tuttavia dei limiti intrinseci dovuti soprattutto all'utilizzo di variabili solo dicotomiche. Per migliorare l'accuratezza del FRAX® in Italia ne è stata ricavata una versione definita "Derived Fracture Risk Assessment" o DeFRA (<http://defra-osteoporosi.it>), che fornisce una stima del rischio analoga al FRAX® sulla base delle sole variabili continue (età, BMI, BMD), ma più accurata in quanto va a valutare altri fattori di rischio clinici in maniera più dettagliata (es. sede e numero delle pregresse fratture) e completa (es. altri farmaci osteopenizzanti, altre comorbilità, BMD vertebrale e non solo femorale). I dati presenti in Health Search, un database della medicina generale che ha registrato i dati di circa 1 milione di pazienti di età compresa fra i 50 e gli 85 anni, hanno consentito di verificare che l'incidenza in 5 anni (x 1000 persone/anno) delle fratture osteoporotiche è 11,56 (IC 95% 11,33 – 11,77) tra le femmine, e 4,91 (IC 95% 4,75 – 5,07) tra i maschi. I fattori predittivi per le fratture da fragilità si sono dimostrati in linea con quelli dell'algoritmo FRAX®, portando allo sviluppo di uno score oggi denominato FraHS, inserito nelle cartelle usate dai medici di medicina generale e quindi di uso immediato su tutta la popolazione.

## 4.0 DIAGNOSI

La diagnosi di osteoporosi e la valutazione del rischio di fratture da fragilità si basano sull'anamnesi, l'esame obiettivo, gli esami di laboratorio e gli esami strumentali.

L'**anamnesi** prevede la raccolta di informazioni sulla storia clinica del paziente e la corretta valutazione dei fattori di rischio. Di particolare importanza il riscontro anamnestico di pregresse fratture da fragilità e la familiarità per fratture. È noto come le fratture di femore nei genitori aumentano significativamente soprattutto il rischio di fratture del femore e, anche se in misura minore, di tutte le fratture osteoporotiche. Infine vanno attentamente indagate la presenza di comorbilità, l'assunzione di farmaci che possano interferire con il metabolismo osseo e, nelle donne, l'anamnesi ginecologica e l'età della menopausa.

L'**esame obiettivo** deve valutare la postura del paziente ed in particolare se si è verificato un aumento della cifosi dorsale e/o una riduzione dell'altezza che potrebbero indicare la presenza di uno o più cedimenti vertebrali.



#### 4.1 Diagnosi strumentale

La diagnosi strumentale dell'osteoporosi e delle fratture da fragilità comprende la valutazione della BMD mediante la metodica DXA, la *Quantitative Computerized Tomography* (QCT), l'indagine ultrasonografica (QUS) e la radiologia convenzionale, limitatamente alla diagnosi di fratture.

##### a) **Densitometria ossea computerizzata a raggi X**

La densitometria a raggi X (DXA) consente di misurare in modo accurato e preciso la massa ossea ed in particolare la densità minerale (BMD) in  $\text{g/cm}^2$  di superficie ossea proiettata.

Per l'OMS la diagnosi densitometrica di osteoporosi si basa sulla valutazione con tecnica 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 SD dal picco medio di massa ossea (T-score). Il valore di BMD può anche essere espresso in raffronto al valore medio di soggetti di pari età e sesso (Z-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. 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 SD sopra la media e 1 SD sotto la media di un giovane adulto sano dello stesso sesso).
2. L'osteopenia (bassa BMD) è definita da un *T-score* compreso tra -1,0 e -2,5 SD.
3. L'osteoporosi è definita da un *T-score* uguale o inferiore a -2,5 SD.
4. L'osteoporosi severa è definita da un *T-score* inferiore a -2,5 SD e dalla contemporanea presenza di una o più fratture da fragilità.

L'indagine densitometrica è considerata il miglior predittore del rischio di fratture osteoporotiche, anche se va precisato che la diagnosi di osteoporosi non può essere formulata sulla base del solo dato densitometrico, ma richiede sempre anche un'adeguata valutazione clinica; essa viene erogata dal SSN, ai sensi del D.M. del 12/01/2017 (*GU Serie Generale n.65 del 18-3-2017 -Suppl. Ordinario n.15*) che regola i livelli essenziali di assistenza (LEA) (**Allegato 1**)

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.

Poiché le fratture da osteoporosi clinicamente più rilevanti avvengono a livello vertebrale e femorale, i siti più frequentemente misurati sono la colonna lombare ed il femore prossimale. L'esame densitometrico può essere effettuato a livello del rachide lombare (L1-L4), del solo collo femorale o del femore prossimale totale e, per la definizione densitometrica, deve essere considerato il valore di T-score più basso tra questi 3 siti.

L'accuratezza del risultato densitometrico è diminuita dalla possibile presenza di condizioni interferenti che devono essere considerate da chi referta o esegue la misurazione. Ad esempio, una vertebra fratturata o con addensamenti focali post-artrosici va esclusa dall'analisi densitometrica ed almeno due vertebre lombari adiacenti devono comunque essere valutabili. Per questo motivo la valutazione densitometrica lombare è spesso poco accurata dopo i 65 anni per l'interferenza di manifestazioni artrosiche, calcificazioni extra-scheletriche o fratture vertebrali e di conseguenza, dopo questa età, è preferibile la valutazione densitometrica femorale.

La misurazione periferica a livello dell'avambraccio è riservata a particolari circostanze ed in particolare in pazienti in cui la valutazione lombare e/o femorale non sia praticabile o non accurata, che siano gravemente obesi o affetti da iperparatiroidismo primario.

Recentemente, sono stati sviluppati in ambito della DXA software che consentono di valutare, oltre alla densitometria, alcuni parametri geometrici correlati alla resistenza dell'osso, come l'HSA (Hip Structural Analysis) ed il TBS (Trabecular Bone Score). Con l'HSA vengono valutati gli indici di resistenza e i parametri geometrici del femore prossimale; tra questi i più rappresentativi sono la *cross sectional area*, la *cross sectional moment of inertia*, il *section modulus* e la *buckling ratio*. Il TBS è un software che elabora il grado di disomogeneità della scansione densitometrica vertebrale, fornendo informazioni indirette sulla microarchitettura trabecolare. Gli studi finora pubblicati dimostrano che il TBS consente di migliorare, rispetto alla misura della sola BMD, la capacità di predire il rischio di frattura. Esso avrebbe un ruolo particolarmente significativo nella classificazione dei soggetti a rischio per frattura da fragilità con valori di BMD nel range normale o di osteopenia. Questa applicazione è stata approvata dalla FDA, ma la sua utilità nella pratica clinica non è ancora ben definita.

#### **b) Ultrasonografia Ossea**

L'indagine ultrasuonografica (Quantitative US, 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 della mano ed il calcagno. È dimostrato che i parametri ultrasonografici sono in grado di predire il rischio di fratture osteoporotiche (femorali e vertebrali) in maniera non inferiore alla DXA lombare o femorale, sia nelle donne in post-menopausa che negli uomini. Questa tecnica non rappresenta una misura diretta della densità ossea e pertanto risultati discordanti fra QUS e DXA non indicano necessariamente un errore, ma, piuttosto, che i parametri QUS sono predittori indipendenti del rischio di frattura essendo influenzati da altre caratteristiche del tessuto osseo. Anche per questa ragione la QUS non può essere utilizzata per la diagnosi di osteoporosi secondo i criteri OMS (T-score < -2,5 SD). Un limite importante della QUS è rappresentato dall'eterogeneità delle apparecchiature che forniscono valori non sempre correlabili fra di loro; essa tuttavia può essere utile quando non è possibile una valutazione DXA lombare o femorale e può essere raccomandata per indagini epidemiologiche e screening di primo livello, considerandone i costi relativamente bassi, la facile trasportabilità e l'assenza di radiazioni.

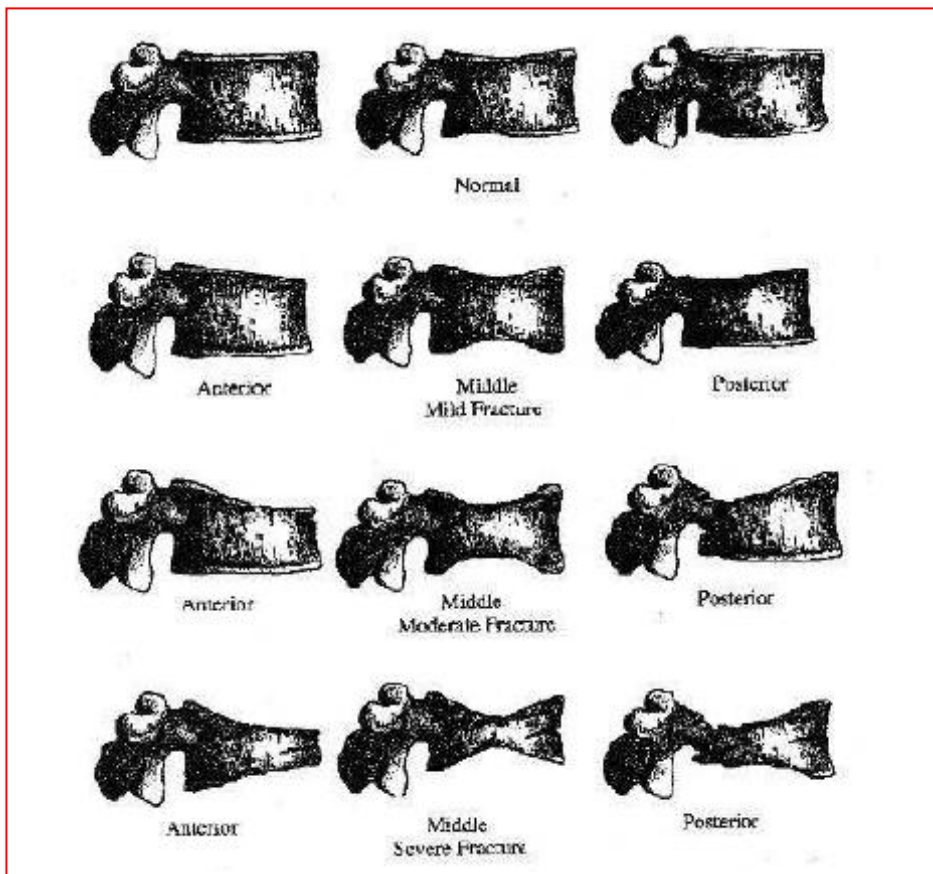
#### **c) Radiologia Convenzionale**

L'indagine radiologica tradizionale permette la diagnosi di fratture da osteoporosi nelle sedi più comunemente interessate (colonna vertebrale, coste, bacino, femore prossimale, omero prossimale, radio ultradistale e calcagno). In particolare, lo studio radiologico e la morfometria vertebrale, semiquantitativa o quantitativa, permettono l'identificazione e la corretta classificazione delle deformità vertebrali che non sempre sono espressione di fratture vertebrali da fragilità osteoporotica. La valutazione delle radiografie, a seconda dell'altezza vertebrale che viene a essere ridotta, consente di identificare 3 tipi di fratture vertebrali: a cuneo anteriore, biconcava e collasso totale. Per renderne più precisa l'identificazione esistono più metodi in grado di fornire una valutazione più o meno quantitativa delle deformazioni dei somi vertebrali. Tali metodi si possono classificare in 2 gruppi: a) metodi visivi semiquantitativi (SQ) e b) metodi morfometrici quantitativi. Il metodo SQ si basa su una prima fase di valutazione visiva delle immagini 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) (**Figura 1**).

La *Morfometria vertebrale* è un metodo quantitativo per la diagnosi delle fratture vertebrali basato sulla misura delle altezze vertebrali e viene effettuata sulle immagini del rachide dorso-lombare in proiezione laterale acquisite con la radiologia convenzionale (MRX) oppure con la metodica DXA (MXA), mediante utilizzo del software per la VFA (*Vertebral Fracture Assessment*) che consente, con una bassa dose di esposizione radiante per il paziente (50  $\mu$ Sv, circa 1/100 rispetto ad una radiografia tradizionale) l'acquisizione in una singola immagine dell'intero rachide dorsale e lombare con contestuale misurazione delle altezze dei corpi vertebrali limitatamente al tratto T4-L4. La morfometria vertebrale va applicata alle immagini per valutare la gravità della frattura vertebrale in precedenza diagnosticata con il metodo SQ e per valutare nel follow-up del paziente la eventuale insorgenza di una nuova frattura e/o il peggioramento di una frattura preesistente. 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

**Figura 1** Valutazione delle deformità vertebrali sulla base di criteri di Genant



#### d) RM spinale

Il ricorso alla RM nella diagnosi strumentale delle fratture vertebrali da fragilità trova indicazione quando queste 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 più datate ed individuare quelle vertebre, ancora non deformate, ma nelle quali può essere imminente il cedimento strutturale.

#### e) TC spinale

Con la TC vertebrale è possibile studiare nel dettaglio la componente ossea della vertebra fratturata, ottenendo informazioni, ad esempio sull'eventuale dislocazione di frammenti ossei nel canale midollare; in caso di frattura traumatica. La TC non trova indicazione nella valutazione routinaria dell'osteoporosi ma può risultare in alcuni casi un'utile indagine complementare alla RM.

#### 4.2 Diagnosi di laboratorio

Gli esami di laboratorio di primo e di secondo livello (**Tabella 2**) rivestono un ruolo fondamentale nella diagnostica dell'osteoporosi in quanto:

- 1) Possono consentire la diagnosi differenziale con altre malattie metaboliche dello scheletro anch'esse caratterizzate da una BMD ridotta;
- 2) Possono permettere di diagnosticare forme di osteoporosi secondaria;
- 3) Possono orientare nelle scelte farmacologiche e fornire elementi utili per valutare l'aderenza alla terapia.

**Tabella 2 Esami di laboratorio**

Esami di primo Livello	Esami di secondo Livello
<ul style="list-style-type: none"><li>• VES</li><li>• Emocromo</li><li>• Proteine totali + Elettroforesi proteica</li><li>• Calcemia <sup>(1)</sup></li><li>• Fosforemia</li><li>• Fosfatasi alcalina totale</li><li>• Creatininemia</li><li>• Calciuria delle 24h</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Calcio ionizzato</li><li>• Ormone Tireotropo (TSH)</li><li>• Paratormone (PTH)</li><li>• 25-OH-vitamina D</li><li>• Cortisolemia dopo test di soppressione overnight con 1 mg di desametasone</li><li>• Free Androgen Index (nei maschi)</li><li>• Immunofissazione sierica ed urinaria</li><li>• Anticorpi antitransglutaminasi</li><li>• Esami specifici per patologie associate (es: ferritina e % di saturazione della transferrina, triptasi, ecc.)</li></ul>

<sup>(1)</sup> Calcemia corretta (mg/dl):  
 $Calcemia\ totale\ (mg/dl) + 0,8[4 - albumina\ in\ g/dl]$

Gli esami di I° livello rappresentano un elemento imprescindibile nel percorso diagnostico dell'osteoporosi. Infatti, la loro normalità consente di escludere nel 90% dei casi altre malattie metaboliche dello scheletro o forme di osteoporosi secondaria. Gli esami di II° livello sono fondamentali per individuare forme secondarie di osteoporosi e la loro scelta deve essere basata sulla valutazione anamnestica e clinica dei singoli pazienti.

#### I Marker del turnover osseo

I marker del turnover osseo, utilizzati principalmente per ottenere informazioni sull'entità dei processi di neoformazione e di riassorbimento osseo, sono indicatori complessivi del rimodellamento scheletrico e presentano un'ampia variabilità analitica e biologica: pertanto non trovano indicazione nella valutazione routinaria dei singoli pazienti. In studi di popolazione, particolarmente nelle donne in postmenopausa, possono essere utili per stimare il rischio di

frattura, anche indipendentemente dalla BMD ed inoltre sono stati ampiamente utilizzati in trial clinici per monitorare l'efficacia ed il meccanismo d'azione dei nuovi farmaci. Quelli comunemente utilizzati nella valutazione della neoformazione ossea sono l'osteocalcina, l'isoenzima osseo della fosfatasi alcalina (B-ALP) e i propeptidi del collagene di tipo I (PICP e PINP), mentre i più comuni marker del riassorbimento sono la piridinolina urinaria (PYR), la desossipiridinolina urinaria (DPYR) ed i livelli sierici dei telopeptidi terminali del collagene di tipo I (NTx, CTx). Una loro alterazione significativa può permettere di orientare la diagnosi verso specifiche malattie primitive o secondarie dello scheletro (malattia ossea di Paget, osteomalacia, ipofosfatasi, metastasi ossee, ecc). Poiché è possibile riscontrare cambiamenti significativi dei marker già dopo poche settimane dall'inizio del trattamento, è stato proposto il loro utilizzo anche per valutare l'aderenza dei pazienti al trattamento farmacologico.

### **Valutazione genetica**

I polimorfismi dei geni che codificano per il collagene di tipo 1 (COL1A1), il recettore estrogenico (ER) e quello della vitamina D (VDR), sono stati 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 frattura. Pertanto lo screening routinario dei polimorfismi genetici non trova indicazione né per la valutazione del rischio fratturativo né per le scelte terapeutiche. L'analisi genetica, è invece consigliata nei rari casi nei quali la clinica e gli esami di laboratorio facciano sospettare una malattia ossea monogenica (ad es ipofosfatasi, malattia di Gaucher, osteoporosi giovanile da mutazioni del COL1A1).

## **5.0 INTERVENTI NON FARMACOLOGICI NELLA PREVENZIONE E NEL TRATTAMENTO DELL'OSTEOPOROSI**

La prevenzione dell'osteoporosi consiste nell'attivazione di misure tese ad impedire o rallentare la comparsa della malattia. 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 da fragilità. La prevenzione si attua innanzitutto e generalmente mediante la correzione dei fattori di rischio. Gli interventi non farmacologici e l'eliminazione di fattori di rischio modificabili (fumo, abuso di alcool, rischi ambientali di cadute) devono essere consigliati a tutti.

### **5.1 Approccio nutrizionale**

#### **Calcio**

Un adeguato introito di calcio incrementa la densità della matrice ossea nei bambini e negli adolescenti, la mantiene negli adulti e ne rallenta la perdita nelle donne in post-menopausa. La principale fonte di calcio è rappresentata dal latte e dai suoi derivati, e, seppur in misura minore, dalla frutta secca (mandorle), da alcune verdure (cavolo, spinaci, rape) e dai legumi. L'introito medio giornaliero di calcio nella popolazione italiana risulta insufficiente, specie in età senile. Questa carenza alimentare può contribuire alla negativizzazione del bilancio calcico e ad una condizione di iperparatiroidismo secondario. Il fabbisogno quotidiano di calcio varia a seconda dell'età e di determinate condizioni (**Tabella 3**)

La supplementazione di calcio è indicata soprattutto in gravidanza e durante l'allattamento, ad integrazione dell'apporto calcico e degli integratori assunti con la dieta, e da sola si è dimostrata capace di produrre modesti incrementi densitometrici in donne con apporto dietetico carente ed in menopausa da oltre 5 anni. Con la somministrazione di solo calcio è stata riportata, ma non da tutti, una lieve riduzione del rischio di frattura, in particolare negli anziani, ma la documentazione



più convincente di efficacia antifratturativa è disponibile quando somministrato in associazione con vitamina D. L'efficacia di un adeguato introito di calcio, così come per la vitamina D, è proporzionale alla severità ed alla frequenza della carenze della popolazione esaminata.

**Tabella 3 Fabbisogno di Calcio in diverse età e 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 > 65 anni	1200

Va ricordato che il rischio di calcolosi renale non ossalica può aumentare con l'assunzione di supplementi di calcio, mentre si riduce con una dieta ricca di calcio e che il profilo di sicurezza dei supplementi di calcio è stato messo in discussione per un possibile incremento delle calcificazioni vascolari e del rischio cardio-vascolare: anche se le pubblicazioni più recenti non hanno confermato il rapporto tra intake calcico e patologie cardiovascolari, per la supplementazione calcica si raccomanda di seguire le seguenti indicazioni:

- 1) Stimare sempre l'apporto alimentare mediante breve questionario prima della prescrizione;
- 2) Tentare sempre di garantire un apporto adeguato di calcio con alimenti e acque ricche in calcio;
- 3) Ricorrere ai supplementi solo quando la correzione dietetica non sia sufficiente, indicandone l'assunzione ai pasti e per la dose minima necessaria a soddisfare il fabbisogno, eventualmente suddividendola in più somministrazioni (ad esempio, 500 mg a pranzo e 500 mg a cena).

### **Vitamina D**

La vitamina D è contenuta quasi esclusivamente nei grassi animali, pesce, fegato, latte e derivati, mentre trascurabile è la quota di vitamina D in alcuni grassi vegetali; circa il 20% della vitamina D circolante deriva dall'alimentazione, mentre in gran parte essa è prodotta dalla sintesi endogena a livello cutaneo conseguente all'esposizione solare ai raggi UVB, peraltro sempre più inefficiente con l'avanzare dell'età. Ne consegue la frequente necessità di una supplementazione, specie in età senile, con vitamina D (colecalfiferolo o ergocalciferolo, ovvero D<sub>3</sub> o D<sub>2</sub>), che, se associata ad un corretto introito di calcio, negli anziani si è rivelata utile nella prevenzione primaria delle fratture. Gli effetti della supplementazione con vitamina D sulla BMD sono mediamente modesti, proporzionali al grado di carenza e documentati prevalentemente solo in sede femorale. L'effetto anti-fratturativo della vitamina D è modesto e documentato solo per il femore e per le fratture non vertebrali, non per quelle vertebrali, e sembra mediato anche dalla riportata riduzione del rischio di caduta; in ogni caso un adeguato apporto di calcio e di vitamina D rappresenta la premessa per qualsiasi trattamento farmacologico specifico in quanto la carenza di calcio e/o vitamina D è una delle cause più comuni di mancata o ridotta risposta alla terapia farmacologica dell'osteoporosi. E' stata anche riportata una lieve ma significativa riduzione della mortalità con l'uso negli anziani di colecalfiferolo o D<sub>3</sub>, ma non vi sono attualmente evidenze certe di benefici extra-scheletrici, nonostante vi sia un forte razionale fisiopatologico. Le attuali indicazioni sul come vadano interpretati i vari livelli di 25(OH)D sono riportate nella **Tabella 4**.

Le condizioni di rischio per ipovitaminosi D sono ben note e vi è un ampio intervallo terapeutico di sicurezza con la supplementazione con vitamina D, grazie ai meccanismi fisiologici di regolazione della sua idrossilazione. Il dosaggio dei livelli sierici della 25(OH)D è ritenuto il miglior indicatore



dello stato vitaminico D, anche se, considerato il suo costo non indifferente, non è sempre giustificato dal punto di vista economico, specie negli anziani nei quali una condizione di ipovitaminosi D è notoriamente molto diffusa. Non ne è raccomandata pertanto una valutazione di routine e tantomeno di screening, che è invece da riservarsi ai casi dubbi, con comorbidità o a rischio per severa ipercalcemia. Se si usano le dosi usualmente raccomandate (< 4000 UI/die) non è ritenuto indispensabile il dosaggio del 25(OH)D neppure ai fini del monitoraggio. Ove si ritenga opportuno, un dosaggio ematico di 25(OH)D può essere effettuato al raggiungimento dello steady state (indicativamente 3-6 mesi dopo l'inizio della supplementazione) per verificare che la dose sia adeguata e per consentire eventuali adattamenti posologici. L'obiettivo da raggiungere è una concentrazione di 25(OH)D circolante tra i 30 ed i 50 ng/ml (75-125nmol/l), stabile nel tempo.

**Tabella 4 Interpretazione dei livelli plasmatici di 25(OH)D**

<i>nmol/l</i>	<i>ng/ml</i>	<i>Interpretazione</i>
<25	<10	Grave carenza
25-50	10-20	Carenza
50-75	20-30	Insufficienza
75-125	30-50	Range ideale
125-375	50-150	Possibili effetti collaterali
>375	>150	Intossicazione

#### **Supplementazione di vitamina D**

La carenza di vitamina D è talmente comune in Italia nella popolazione anziana in generale e nei soggetti a rischio di frattura da fragilità che può essere considerata di regola presente, anche se non si dispone di un dosaggio plasmatico di 25(OH)D. Ove, come spesso avviene, non sia possibile correggere tale carenza con la dieta o con un'adeguata e non rischiosa esposizione alla luce solare, si deve ricorrere a supplementi di colecalciferolo, preferibilmente con una posologia giornaliera o settimanale, evitando i metaboliti idrossilati in posizione 1 (calcitriolo e alfacalcidolo) che, superando la tappa regolatoria endogena possono esporre il paziente a rischio di ipercalcemia. L'approccio più fisiologico della supplementazione con vitamina D è quello giornaliero; tuttavia al fine di migliorare l'aderenza al trattamento il ricorso a dosi equivalenti settimanali o mensili è giustificato da un punto di vista farmacologico.

Qualora si ritenga opportuno ricorrere alla somministrazione di dosi elevate (boli), si raccomanda che queste non superino le 100.000 UI, perché per dosi superiori si è osservato un aumento degli indici di riassorbimento osseo, ed anche un aumento paradossale delle fratture e delle cadute.

Per ottenere più rapidamente livelli sierici adeguati di 25(OH)D va preferita la D<sub>3</sub> rispetto alla D<sub>2</sub> ed è preferibile ricorrere alla via orale, limitando l'utilizzo della via intramuscolare ai pazienti con severe sindromi da malassorbimento.

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. La somministrazione settimanale di 50.000 UI di colecalciferolo per 2-3 mesi è in grado di riportare i valori nell'ambito della norma nei casi di grave carenza. A ciò deve seguire una dose di mantenimento fino a 2.000 UI giornaliere o dosi equivalenti somministrate settimanalmente o mensilmente. Tali dosi vanno ridotte conseguentemente nel caso i valori basali siano, per esempio, nell'ambito della insufficienza.

Sull'impiego alternativo di metaboliti idrossilati della vitamina D (calcifediolo, 1-alfa calcidiolo, calcitriolo) mancano a tutt'oggi adeguate valutazioni comparative dosi-equivalenti rispetto alla vitamina D e documentazioni di efficacia antifratturativa analoghe a quelle disponibili per il

colecalfiferolo e trovano una indicazione razionale in presenza di specifiche condizioni. In particolare: a) il calcifediolo [25(OH)D<sub>3</sub>], che induce un più rapido incremento dei livelli di 25(OH)D, per la diversa farmacocinetica ed il minor volume di distribuzione rispetto al colecalfiferolo, può essere indicato in caso di deficit di 25-idrossilazione (es. severa insufficienza epatica, ipogonadismo maschile, mutazioni inattivanti del gene codificante l'enzima 25-idrossilasi), di obesità, di malassorbimento intestinale; b) il calcitriolo [1-25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>] è indicato in condizioni di deficit dell'enzima 1-alfa-idrossilasi (es. insufficienza renale medio-grave, ipoparatiroidismo e mutazioni del gene codificante l'enzima 1-alfa-idrossilasi) e di malassorbimento intestinale.

I metaboliti 1-idrossilati della vitamina D possono indurre ipercalcemia ed ipercalciuria, che vanno pertanto ricercate mediante il monitoraggio periodico del calcio sierico ed urinario. Anche in questi casi va tuttavia garantito un apporto di colecalfiferolo o D3 in considerazione delle sue note attività autocrine e paracrine e dei suoi potenziali effetti extrascheletrici. In caso di uso di calcitriolo e di 1- $\alpha$  calcidiolo va garantito un apporto di colecalfiferolo utile al raggiungimento delle concentrazioni circolanti raccomandate di 25(OH)D<sub>3</sub>.

### **Altri nutrienti**

L'aumento dell'apporto proteico in soggetti con inadeguato introito riduce il rischio di fratture del femore in entrambi i sessi. 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. Infatti, un adeguato intake proteico (1.0-1.2 gr/Kg/ die con almeno 20-25 gr di proteine nobili per pasto) associato ad esercizi fisici contro resistenza (esercizi di rinforzo muscolare) è in grado di aumentare la massa e la forza muscolare. Anche altri micronutrienti quali zinco, silicio, vitamina K, Vitamina E, vitamina B6, vitamina B12, magnesio sembrerebbero avere un ruolo protettivo sull'osso e sul muscolo.

### **5.2 Attività fisica**

E' noto che periodi anche brevi di immobilizzazione influenzano negativamente la massa ossea ed è quindi importante mantenere un livello di attività fisica adeguato, tenendo presente che 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 a basso o alto impatto (es. jogging, calcio, pallacanestro, pallavolo, baseball, sport con la racchetta, ginnastica).
- 2) attività di rinforzo muscolare (pesistica, body building, nuoto, bicicletta o cyclette, uso di strumenti per esercizi statici).

Una delle forme più comuni di training aerobico è rappresentata dalla deambulazione, una forma di esercizio molto ben accettata dalle persone anziane, perché innocua, autogestita e facilmente praticabile. Meta-analisi non hanno tuttavia messo in evidenza la presenza di effetti significativi della deambulazione sulla BMD lombare e femorale. Nelle donne in postmenopausa il training aerobico e in particolare il cammino ad elevata intensità e velocità, intervallato da jogging, salita delle scale, stepping è in grado di limitare la riduzione della densità ossea. Il training multicomponente che includa esercizi in carico ad impatto moderato-alto, di rinforzo muscolare e di equilibrio hanno effetto positivo sia sul femore che sul rachide lombare. Il training con pedane vibranti ha efficacia dubbia nel miglioramento della densità ossea in siti specifici come il collo del femore e il rachide. Sono disponibili studi epidemiologici che hanno evidenziato una correlazione tra attività fisica e minor rischio di frattura.

La prescrizione dell'esercizio fisico nel paziente anziano e osteoporotico va sempre preceduta da un'attenta visita medica, utile a definire l'intensità di esercizio proponibile in base alla forza

muscolare, all'equilibrio, alla deambulazione, allo stato di funzionalità cardio-vascolare, alle eventuali comorbidità. Incoraggiare anche una 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, magari all'aria aperta), 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 25 (OH)D.

### **5.3 Prevenzione delle Cadute**

Buona parte delle fratture, specie di femore, sono causate da cadute, i cui fattori di rischio (disabilità motoria, disturbi dell'equilibrio, patologie neuromuscolari, deficit visivi, patologie cardiovascolari, cadute pregresse 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, è in grado di ridurre negli anziani sia il rischio di cadute che di traumi correlati. Un impatto positivo hanno anche i test di valutazione individuale delle condizioni di rischio di caduta associati a raccomandazioni sulla loro prevenzione come, ad esempio, il minor uso di psicofarmaci che è associato ad una riduzione 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.

Una strategia alternativa o meglio integrativa per ridurre il rischio di frattura femorale è quella di attenuare la forza d'impatto sul segmento scheletrico utilizzando i "protettori femorali". L'uso di queste ortesi ha dato risultati non univoci per cui per ora il loro impiego è consigliato solo nei pazienti istituzionalizzati ad altissimo rischio di caduta.

Importante è la valutazione dell'ambiente domestico, ove possono esservi ostacoli o pericoli modificabili quali scarsa illuminazione, fili o tappeti a terra, scarpe inadeguate e presenza di animali domestici.

### **5.4 Approcci integrati per la prevenzione secondaria delle fratture**

La prevenzione secondaria delle fratture da fragilità finalizzata ad evitare la rifrattura risulta essere molto complessa e tutte le strategie adottate nel corso degli anni hanno dato risultati deludenti. Infatti, i dati OSMED recentemente pubblicati dall'AIFA indicano che in Italia circa l'80% dei pazienti con frattura (femorali o vertebrali) da fragilità, oppure in trattamento cronico con glucocorticoidi, non riceve né un corretto inquadramento diagnostico né un adeguato trattamento farmacologico e che una consistente porzione di pazienti dopo un anno presenta un'aderenza alla terapia non superiore al 50%. Si è pertanto sentita l'esigenza di sviluppare nuovi modelli integrati e multidisciplinari, come le Cogestioni Ortogeriatriche, le Fracture Unit e le *Fracture Liaison Service*. Si tratta di modelli flessibili basati sul miglioramento della comunicazione tra i diversi specialisti coinvolti nella gestione dei pazienti con fratture da fragilità e sul coinvolgimento del medico di medicina generale nel percorso terapeutico e riabilitativo. Il punto di forza di questi modelli multidisciplinari consiste nella possibilità di essere implementati nell'ambito di sistemi clinico-organizzativi estremamente diversi. Per il loro buon funzionamento è fondamentale il ruolo di infermieri con specifica competenza nell'ambito dell'osteoporosi e delle fratture da fragilità (Infermiere Case Manager o *Bone Care Nurses*). Si tratta di infermieri che devono non solo garantire la presa in carico del paziente con frattura da fragilità durante tutto il percorso ospedaliero favorendo una corretta comunicazione fra il team ortopedico, i vari specialisti coinvolti ed il medico di medicina generale, ma anche iniziare fin dal ricovero un programma educativo sul paziente fratturato e sui *caregiver* teso a garantire la corretta assunzione dei farmaci, a migliorare l'aderenza al trattamento ed a prevenire le cadute.

## 6.0 INTERVENTI FARMACOLOGICI

### 6.1 Soglie di intervento farmacologico

Il trattamento dell'osteoporosi deve essere finalizzato alla riduzione del rischio di frattura nei soggetti a rischio elevato ed i valori del T-score DXA, utilizzati dalla OMS per stabilire le soglie diagnostiche, non possono essere accettati per l'identificazione della soglia di intervento farmacologico. Infatti, il rischio di frattura va sempre ricavato dall'integrazione del dato densitometrico con altri importanti fattori clinici che concorrono a determinarlo, indipendentemente dalla BMD, come l'età, la terapia cortisonica, il fumo, la magrezza, ecc. Ciò può essere rapidamente ottenuto utilizzando algoritmi matematici che quantizzano il rischio in termini di "10 year fracture risk" quali il FRAX® o il DeFRA e che sono particolarmente importanti nel paziente non fratturato.

La storia di precedenti fratture osteoporotiche, il blocco ormonale adiuvante in uomini con carcinoma prostatico e in donne con carcinoma mammario e la terapia cronica con glucocorticoidi, per dosi prednisone equivalenti  $\geq 5$  mg/die, sono associati ad un rischio di frattura così elevato che la decisione di avviare una terapia farmacologica può prescindere dall'acquisizione dei valori densitometrici.

### 6.2 FARMACI ANTIOSTEOPOROTICI

I medicinali disponibili in Italia per la cura dell'osteoporosi possono essere distinti in due categorie: gli anti-riassorbitivi (o anticatabolici) e gli anabolici. Tutti i farmaci appartenenti a queste due categorie sono risultati in grado di ridurre significativamente il rischio di fratture vertebrali, mentre la capacità di ridurre il rischio di fratture non vertebrali e femorali è stata dimostrata solo per una parte di essi; la loro rimborsabilità da parte del SSN è regolata dalla Nota 79 (*Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. Serie generale n.115 del 20-05-2015*) (**Allegato 2**) e per alcuni di essi (Denosumab, Ranelato di Stronzio e Teriparatide) è necessario il Piano Terapeutico rilasciato da medici specialisti autorizzati. In ogni caso è necessario che il medico persegua l'obiettivo di assicurare un'adeguata aderenza terapeutica mediante un'opportuna informazione ai pazienti e la scelta accurata del farmaco prescritto.

#### 6.2.1 Farmaci Anticatabolici

##### Bisfosfonati

I bisfosfonati (BF) sono composti sintetici analoghi del pirofosfato in grado di fissarsi elettivamente sulle superfici ossee sottoposte a rimodellamento. In queste sedi sono in grado di bloccare l'attività osteoclastica, di ridurre il turnover osseo e di aumentare la densità ossea con un meccanismo d'azione diverso in funzione della presenza o meno di un gruppo aminico. I BF sono assorbiti solo per lo 0.5–5% dal tratto gastro-intestinale e sono controindicati nei pazienti con ipocalcemia, malattie gastrointestinali, insufficienza renale (CCr<30 ml/min), gravidanza e allattamento.

L'etidronato ed il clodronato sono bisfosfonati privi di gruppo aminico e nelle donne in menopausa aumentano la densità vertebrale e mantengono stabile quella a livello del collo femorale. L'etidronato non trova indicazione nei pazienti osteoporotici ed il clodronato si è dimostrato efficace nel ridurre le fratture cliniche alla dose di 800 mg/die per os. L'efficacia antifratturativa del clodronato per via i.m. al dosaggio più comunemente utilizzato in Italia (100 mg/settimana o

200 mg ogni 2 settimane) non è stata definitivamente dimostrata e di conseguenza esso va considerato come farmaco di seconda scelta per il trattamento dell'osteoporosi.

L'alendronato e il risedronato hanno una ampia documentazione di efficacia per la prevenzione delle fratture vertebrali e non vertebrali (incluse quelle di femore). L'efficacia antifratturativa è stata dimostrata con la somministrazione quotidiana dei due farmaci e può essere traslata alla somministrazione refratta (70 mg/settimana per alendronato e 35 mg/settimana o 75 mg per 2 gg/mese per risedronato) sulla base di una equivalenza delle diverse formulazioni nel determinare incrementi della BMD. Di recente si sono rese disponibili in Italia anche formulazioni di alendronato in forma liquida.

L'ibandronato è stato registrato sulla base di studi condotti utilizzando un dosaggio di 2.5 mg/die. A questo dosaggio esso si è dimostrato efficace nel ridurre solo il rischio di fratture vertebrali ed è stato 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 utilizzato negli studi registrativi.

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 una riduzione del rischio di fratture vertebrali, non vertebrali e di femore dopo tre anni di trattamento. In uno studio ancillare è stata anche dimostrata una riduzione della mortalità globale.

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

Il neridronato è l'unico bisfosfonato indicato per il trattamento dell'osteogenesi Imperfetta ed in Italia è attualmente indicato anche per la terapia dell'algodistrofia (sindrome dolorosa regionale complessa di tipo I) sulla base di dati ottenuti in un trial randomizzato e controllato.

Per quanto riguarda gli **eventi avversi** dei BF, essi vanno distinti in:

- a) Reazione 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 caratterizzato da febbre e dolori muscolo-scheletrici diffusi, più frequenti e severi dopo la prima somministrazione del farmaco. La relativa sintomatologia è ben controllabile con paracetamolo per os e solo raramente è necessario somministrare cortisonici.
- b) Fratture atipiche sub-trocanteriche: si tratta di fratture atipiche (trasversali) da insufficienza (stress fractures) la cui diagnosi richiede la soddisfazione di precisi criteri classificativi. L'incidenza di queste fratture è molto bassa (da 3,2 a 50 casi per 100.000 persone-anno) ma chiaramente collegata alla durata della terapia. Sulla base dei dati disponibili e data la rarità di questi eventi, il rapporto rischio/beneficio nell'uso dei BF nella prevenzione delle fratture da fragilità è chiaramente a favore del beneficio. Al fine di minimizzare il rischio di frattura subtrocanterica nei pazienti sottoposti a terapia con BF può essere utile: a) considerare dei periodi di "vacanza terapeutica", previa attenta valutazione del rapporto rischio beneficio; b) correggere e monitorare altri fattori di rischio per frattura atipica (uso cronico di glucocorticoidi, ipovitaminosi D, uso cronico di inibitori di pompa protonica, presenza di malattie scheletriche diverse dall'osteoporosi).
- c) ONJ (OsteoNecrosis of the Jaw) o osteomielite dei mascellari. Tale evento è molto raro nei pazienti che utilizzano i BF per il trattamento dell'osteoporosi (1:10.000 pazienti trattati), ma aumenta se gli stessi si sottopongono ad interventi sul cavo orale con esposizione del tessuto osseo. Nei pazienti che iniziano terapia con BF per l'osteoporosi non è necessaria una visita odontoiatrica con eventuale bonifica prima dell'inizio. In caso di intervento odontoiatrico invasivo (estrazione) si consiglia l'utilizzo di antisettici locali (clorexidina collutorio 0.20%) e antibiotici (amoxicillina eventualmente in associazione con metronidazolo) nei 2 giorni antecedenti l'intervento e per 6-8 giorni successivamente,



soprattutto se sono presenti fattori di rischio individuali (diabete, immunosoppressione, utilizzo di steroidi, fumo, alcol), mentre una breve sospensione del bisfosfonato non è necessaria.

#### *Durata della terapia con bisfosfonati.*

In considerazione degli eventi avversi associati alla terapia a lungo termine con BF, la necessità di continuare il trattamento dovrebbe essere riconsiderata ad intervalli regolari. Sulla base dei dati disponibili una rivalutazione del rischio dovrebbe essere fatta dopo 5 anni di trattamento con alendronato, ibandronato e residronato e dopo 3 anni di trattamento con zoledronato. Appare raccomandabile una sospensione del trattamento di 12-24 mesi in pazienti in terapia con BF orali 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 femorale <-2,5 oppure con pregresse fratture vertebrali e T-score al femore inferiore a -2,0. Nei pazienti in trattamento con zoledronato che risultino ad alto rischio è indicato continuare terapia con zoledronato per ulteriori 3 anni.

#### **Denosumab**

Denosumab è un anticorpo monoclonale umano 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. 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 e determina un incremento della BMD superiore a quello ottenibile con i BF sia a livello dell'osso trabecolare che di quello corticale con conseguente riduzione delle fratture da fragilità in tutti i siti scheletrici. Denosumab è risultato efficace nel ridurre il rischio di fratture in donne con carcinoma mammario trattate con inibitori dell'aromatasi ed in uomini con carcinoma prostatico in trattamento con antiandrogeni. Nei casi più gravi di osteoporosi severa la terapia di combinazione denosumab/teriparatide ha determinato un più marcato incremento della BMD. Simili vantaggi in termini di incremento della BMD sono stati ottenuti con la terapia sequenziale teriparatide-denosumab. A differenza dei BF l'interruzione del trattamento con denosumab è seguito da un brusco incremento del turnover osseo e da una rapida perdita della BMD. Pertanto, se si valuta la sospensione del denosumab, è generalmente consigliabile l'avvio al più presto di una terapia con BF e di potenza adeguata.

Il trattamento con denosumab può talora provocare ipocalcemia che pertanto va corretta e prevenuta con un adeguato apporto di calcio e vitamina D. Negli studi di estensione post-registrativa sono stati osservati rari casi di osteonecrosi mandibolo-mascellari e di fratture femorali atipiche.

#### **Terapia ormonale sostitutiva (TOS)**

Nelle donne in menopausa i trattamenti con estrogeni, da soli o in combinazione con progestinici, e con tibolone sono in grado di ridurre il turnover osseo e di incrementare la massa ossea. L'efficacia anti-fratturativa degli estrogeni è stata confermata da alcuni trial randomizzati e da importanti studi osservazionali (in particolare lo studio WHI). Nonostante l'effetto positivo sulle fratture, a cui si aggiunge una riduzione del rischio di carcinoma colon-rettale, questi farmaci comportano un aumento del rischio di carcinoma della mammella, di ictus e di eventi tromboembolici. Pertanto la TOS non trova più 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 di estrogeni o di estro-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.

### **Modulatori selettivi del recettore per gli estrogeni (SERMs)**

I SERMs sono composti sintetici in grado di legarsi al recettore per gli estrogeni e produrre effetti agonisti a livello osseo ed epatico e antagonisti a livello di mammella ed apparato genito-urinario. I SERMs attualmente approvati in Italia per la prevenzione ed il trattamento dell'osteoporosi sono il raloxifene ed il bazedoxifene. Nello studio registrativo MORE il raloxifene (60 mg/die) ha ridotto l'incidenza di nuove fratture vertebrali (ma non di quelle non-vertebrali e femorali) e di carcinoma mammario invasivo, accentuando in alcune pazienti i fenomeni vasomotori.

Il bazedoxifene (20 mg/die) ha ridotto significativamente il rischio di fratture vertebrali e non vertebrali (ma non di quelle femorali) nelle donne ad alto rischio di frattura trattate per 3-5 anni. Rispetto al raloxifene il bazedoxifene presenta un maggior effetto antiestrogenico a livello uterino in assenza di significativi effetti collaterali. I SERMs, al pari della TOS, si associano ad aumentato rischio di eventi tromboembolici, per cui non sono consigliabili in pazienti che hanno già avuto o sono a rischio di trombosi venosa.

## **6.2.2 Farmaci Anabolici**

### **Teriparatide**

La somministrazione di ormone paratiroideo ed in particolare del suo frammento attivo 1-34 (teriparatide) stimola sia la neoformazione che il riassorbimento osseo, con un effetto prevalente sulla neoformazione (finestra anabolica) che è evidente soprattutto nei primi 12 mesi di trattamento. Gli incrementi osservati sui valori di BMD sono nettamente superiori a quelli ottenuti con i BF solo sull'osso trabecolare, con un aumento della BMD vertebrale che a 18 mesi sfiora il 10%. Tuttavia il trattamento con teriparatide determina anche un miglioramento di alcune caratteristiche geometriche dell'osso corticale correlate alla resistenza alle fratture.

Il teriparatide (20 µg/die s.c.), si è dimostrato in grado di ridurre, nelle donne in post-menopausa, le fratture vertebrali e non vertebrali ed attualmente la sua somministrazione non può superare complessivamente i 24 mesi. Alla sospensione del trattamento si assiste ad un rapido calo densitometrico che rende pertanto consigliabile l'avvio al più presto di una terapia con anti-riassorbitivi. Per il suo elevato costo esso è rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale nella prevenzione secondaria in pazienti affetti da osteoporosi ad elevato rischio di frattura oppure "non-responsivi" ai farmaci anti-riassorbitivi. La terapia con teriparatide si associa frequentemente a disturbi di minor entità (nausea, crampi agli arti inferiori) e ad aumentata incidenza di ipercalcemia, peraltro solitamente asintomatica. Teriparatide è controindicato nei pazienti con iperparatiroidismo, malattia ossea di Paget, grave insufficienza renale, malattie tumorali primitive o metastatiche dello scheletro o pregressa radioterapia sullo scheletro.

## **6.2.3 Farmaci a doppia azione**

### **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. Il farmaco incrementa modestamente i marker di neoformazione ossea e riduce nel contempo quelli di riassorbimento. Gli incrementi densitometrici osservabili in corso di terapia sono legati per circa il 50% al maggior peso molecolare dello stronzio rispetto al calcio. Poiché il trattamento con ranelato di stronzio è

stato associato anche ad un aumento del rischio di infarto del miocardio e di eventi tromboembolici, esso è controindicato in pazienti con cardiopatia ischemica, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare, accertata, in atto o pregressa, o ipertensione arteriosa non controllata. Sono stati segnalati rarissimi casi di gravi reazioni allergiche cutanee, talora associate a sintomi sistemici potenzialmente fatali quali la DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) e la necrolisi epidermica tossica. L'uso di ranelato di stronzio è attualmente ristretto al trattamento dell'osteoporosi severa nelle donne in postmenopausa o negli uomini adulti ad alto rischio di fratture, per i quali il trattamento con altri medicinali approvati per la terapia dell'osteoporosi non sia possibile

## **7.0 CIFOPLASTICA E VERTEBROPLASTICA**

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, utilizzo di 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 biomeccanica

L'iniezione di materiale sintetico simile al cemento per via trans peduncolare all'interno del corpo vertebrale fratturato può accompagnarsi 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 previa l'introduzione di un palloncino che viene successivamente gonfiato all'interno del corpo vertebrale consentendo spesso una parziale riduzione della deformità

La vertebroplastica o la cifoplastica possono essere raccomandate solo a pazienti con un dolore intrattabile da settimane, in considerazione dei possibili rischi connessi alle procedure ed agli incerti benefici nel lungo termine. Il ricorso a tali procedure non è pertanto indicato nei pazienti pauci o asintomatici.

E' comunque 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.

## **Allegato 1**

### ***DECRETO DEL PRESIDENTE DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI 12 gennaio 2017***

*Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502. (17A02015) (GU Serie Generale n.65 del 18-3-2017 - Suppl. Ordinario n. 15)*

### **Fattori di rischio per l'erogazione delle prestazioni di densitometria ossea**

L'indagine densitometrica è indicata in presenza di uno dei seguenti **Fattori di rischio maggiori**

#### **1. Per soggetti di ogni età di sesso femminile e maschile:**

- a. Precedenti fratture da fragilità (causate da trauma minimo) o riscontro radiologico di fratture vertebrali
- b. Riscontro radiologico di osteoporosi
- c. Terapie croniche (attuate o previste)
  - Cortico-steroidi sistemici (per più di 3 mesi a posologie  $\geq$  5 mg/die di equivalente prednisonico).
  - Levotiroxina (a dosi soppressive).
  - Antiepilettici.
  - Anticoagulanti (eparina).
  - Immunosoppressori.
  - Antiretrovirali.
  - Sali di litio.
  - Agonisti del GnRH.
  - Chemioterapia in età pediatrica <sup>(1)</sup>
  - Radioterapia in età pediatrica <sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> La Chemioterapia è prevista quale criterio di accesso nell'età adulta solo se associata a 3 o più criteri minori

<sup>(2)</sup> La Radioterapia è prevista quale criterio di accesso nell'età adulta solo se associata a 3 o più criteri minori

#### **d. Patologie a rischio di osteoporosi:**

- Malattie endocrine con rilevante coinvolgimento osseo (amenorrea primaria non trattata, amenorrea secondaria per oltre un anno, ipogonadismi, iperparatiroidismo, ipertiroidismo, sindrome di Cushing, acromegalia, deficit di GH, iperprolattinemia, diabete mellito tipo 1).
- Rachitismi/osteomalacia.
- Sindromi da denutrizione, compresa l'anorexia nervosa e le sindromi correlate
- Celiachia e sindromi da malassorbimento
- Malattie infiammatorie intestinali croniche severe
- Epatopatie croniche colestatiche
- Fibrosi cistica
- Insufficienza renale cronica, sindrome nefrosica, nefrotubulopatie croniche e ipercalciuria idiopatica.
- Emopatie con rilevante coinvolgimento osseo (mieloma, linfoma, leucemia, talassemia, drepanocitosi, mastocitosi)
- Artrite reumatoide (incluso Morbo di Still), spondilite anchilosante, artropatia psoriasica, connettiviti sistemiche.
- Patologie genetiche con alterazioni metaboliche e displasiche dell'apparato scheletrico.

- Trapianto d'organo.
- Allettamento e immobilizzazioni prolungate (>3 mesi).
- Paralisi cerebrale, distrofia muscolare, atrofia muscolare e spinale.

## **2. Limitatamente a donne in menopausa**

- a. Anamnesi familiare materna di frattura osteoporotica in età inferiore a 75 anni.
- b. Menopausa prima di 45 anni.
- c. Magrezza: indice di massa corporea < 19 kg/m<sup>2</sup>

L'indagine densitometrica è, inoltre, indicata in presenza di

### **3 o più fattori di rischio minori per le donne in menopausa:**

1. Età superiore a 65 anni.
2. Anamnesi familiare per severa osteoporosi.
3. Periodi superiori a 6 mesi di amenorrea premenopausale.
4. Inadeguato apporto di calcio (<1200 mmg/die).
5. Fumo > 20 sigarette/die
6. Abuso alcolico (>60 g/die di alcool).

### **3 o più fattori di rischio minori per gli uomini di età superiore a 60 anni**

1. Anamnesi familiare per severa osteoporosi.
2. Magrezza (indice di massa corporea < a 19Kg/m<sup>2</sup>).
3. Inadeguato apporto di calcio (<1200 mmg/die).
4. Fumo >20 sigarette/die
5. Abuso alcolico (>60 g/die di alcool)

## Allegato 2

30-03-2017 Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. Serie generale n.75

### NOTA 79

La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni di rischio di frattura osteoporotica:

- **Prevenzione secondaria in soggetti con pregresse fratture osteoporotiche**
  - **vertebrali o di femore**

Condizione	Trattamento I scelta <sup>a</sup>	II scelta	III scelta
1-2 fratture <sup>b</sup>	Alendronato (± vit.D), Risedronato, Zoledronato <sup>d</sup> ,	Denosumab <sup>e</sup> , Ibandronato, Raloxifene, Bazedoxifene	Stronzio ranelato <sup>f</sup>
≥ 3 fratture	Teriparatide <sup>g</sup>	Denosumab <sup>e</sup> , Zoledronato <sup>d</sup>	Alendronato (± vit.D), Risedronato, Ibandronato Stronzio ranelato <sup>f</sup>
≥ 1 frattura + T-score colonna o femore <sup>c</sup> ≤ -4			
≥ 1 frattura + trattamento > 12 mesi con prednisone o equivalenti ≥ 5 mg/die			
Nuova frattura vertebrale o femorale nonostante trattamento in nota 79 da almeno 1 anno			

- **non vertebrali e non femorali**

+ T-score colonna o femore ≤ -3	Alendronato (± vit.D), Risedronato, Zoledronato <sup>d</sup> ,	Denosumab <sup>e</sup> , Ibandronato, Raloxifene, Bazedoxifene	Stronzio ranelato <sup>f</sup>
---------------------------------	--	---	--------------------------------

- **Prevenzione primaria in donne in menopausa o uomini di età ≥ 50 anni a rischio elevato di frattura a causa di almeno una delle condizioni sottoelencate:**

Condizione	I scelta <sup>a</sup>	II scelta	III scelta
Trattamento in atto o previsto per > 3 mesi con prednisone equivalente ≥ 5 mg/die	Alendronato (± vitD), Risedronato, Zoledronato <sup>d</sup> ,	denosumab	.....
Trattamento in corso di blocco ormonale adiuvante in donne con carcinoma mammario o uomini con carcinoma prostatico	Alendronato (± vitD), Risedronato, Zoledronato <sup>d</sup> , Denosumab <sup>e</sup>	.....	.....
T-score colonna o femore <sup>c</sup> ≤ -4	Alendronato (± vit.D), Risedronato,	Denosumab <sup>e</sup> , Zoledronato <sup>d</sup> , Ibandronato Raloxifene, Bazedoxifene	Stronzio ranelato <sup>f</sup>
T-score colonna o femore <sup>c</sup> ≤ -3 + almeno una delle seguenti condizioni: 1) Familiarità per fratture di vertebre o femore 2) Comorbilità a rischio di frattura (artrite reumatoide o altre connettiviti, diabete, broncopneumopatia cronica ostruttiva, malattia infiammatoria cronica intestinale, AIDS, parkinson,			

sclerosi multipla, grave disabilità motoria)			
a	Il passaggio dalla prima scelta del trattamento alla successive richiede la presenza di intolleranza, incapacità di assunzione corretta, effetti collaterali o controindicazioni al farmaco della classe precedente o, nel caso del teriparatide, la fine del periodo di trattamento massimo consentito. Da valutarsi la modifica della scelta terapeutica anche in caso di frattura osteoporotica vertebrale o di femore nonostante trattamenti praticati per almeno un anno con i farmaci della classe precedente.		
b	Ai fini dell'applicazione della nota la diagnosi di frattura vertebrale si basa sul criterio di Genant (riduzione di almeno una delle altezze vertebrali di almeno il 20%).		
c	Per l'applicazione della Nota 79, la valutazione densitometrica deve essere fatta a livello di colonna lombare e/o femore con tecnica DXA presso strutture pubbliche o convenzionate con il SSN.		
d	Lo zoledronato è prescrivibile e somministrabile solo in strutture ospedaliere pubbliche o convenzionate.		
e	Per il denosumab la nota si applica su diagnosi e piano terapeutico, rinnovabile, della durata di 12 mesi da parte di medici specialisti (internista, reumatologo, geriatra, endocrinologo, ginecologo, ortopedico, nefrologo, oncologo e specialista in medicina fisica e riabilitativa), Universitari o delle Aziende Sanitarie.		
f	Per il ranelato di stronzio la nota si applica su diagnosi e piano terapeutico, rinnovabile, della durata di 12 mesi da parte di medici specialisti (internista, reumatologo, geriatra, endocrinologo), Universitari o delle Aziende Sanitarie. Il ranelato di stronzio va riservato ai pazienti affetti da osteoporosi severa per i quali non esistano alternative terapeutiche.		
g	Per il teriparatide la nota si applica su diagnosi e piano terapeutico, della durata di 6 mesi prolungabile di ulteriori periodi di 6 mesi per non più di altre tre volte (per un totale complessivo di 24 mesi), di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano.		

## CONSIDERAZIONI GENERALI

- Prima di avviare la terapia con i farmaci sopraindicati, in tutte le indicazioni è raccomandato un adeguato apporto di calcio e vitamina D, ricorrendo, ove dieta ed esposizione solari siano inadeguati, a supplementi con sali di calcio e vitamina D3 (e non ai suoi metaboliti idrossilati) (1). E' stato documentato inoltre che la carenza di vitamina D può vanificare in gran parte l'effetto dei farmaci per il trattamento dell'osteoporosi (2,3). La prevenzione delle fratture osteoporotiche deve anche prevedere un adeguato esercizio fisico, la sospensione del fumo e la eliminazione di condizioni ambientali ed individuali favorenti i traumi.
- La prescrizione va fatta nel rispetto delle indicazioni e delle avvertenze della scheda tecnica dei singoli farmaci.
- Non deve essere dimenticato, infine, che tutti principi attivi non sono privi di effetti collaterali per cui va attentamente valutato il rapporto vantaggi e rischi terapeutici.



## ***Commissione Intersocietaria per l'Osteoporosi***

**SIE** (Società Italiana di Endocrinologia)  
*ML Brandi e S Migliaccio (Segretario)*

**SIMFER**  
(Società Italiana di Medicina Fisica e Riabilitativa)  
*G Checchia e G Iolascon*

**SIMI**  
(Società Italiana di Medicina Interna)  
*CE Fiore e S Minisola*

**SIOT** (Società Italiana di Ortopedia)  
*G Sessa e U Tarantino*

**SIGG** (Società Italiana di Gerontologia e Geriatria)  
*P Falaschi e S Maggi*

**SIMG** (Società Italiana di Medicina Generale e delle  
cure primarie)  
*R Michieli e A Toselli*

**SIOMMMS**  
(Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo  
Minerale e delle Malattie dello Scheletro)  
*L Dominguez e GC Isaia (Coordinatore)*

**SIR** (Società Italiana di Reumatologia)  
*O Di Munno e M Rossini*

Coordinatore del gruppo di Lavoro per la revisione e l'armonizzazione delle Linee Guida: *R Nuti (SIMI)*