

PDTA per la gestione del paziente con osteoporosi.

Ed. 00 Rev.	00	
Data		
Redazione	Dott.ssa Giuseppa Pagano Mariano -UOSD Reumatologia	Giuseppa Pagano Mariano
	Dott. Pietro Arciello - UOC Radiologia	Pietro Arciello
	Dott. Bruno Modafferi - UOC Laboratorio Analisi	Bruno Modafferi
Convalida	Direttore U.O.S.D. Dott.ssa Giuseppa Pagano Mariano	Giuseppa Pagano Mariano
Verifica	Responsabile U.O.S.D. Governo Clinico e Risk Management	[Signature]
	Direttore U.O.C. Ricerca e Governo dell'Eccellenza e della Qualità	[Signature]
	Direttore Medico di Presidio	[Signature]
Approvazione	Direttore Sanitario Aziendale	[Signature]

## Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale per la Gestione dell' Osteoporosi

### Coordinatori

Dott.ssa Giuseppa Pagano Mariano Resp. UOSD Reumatologia GOM

Dott. Pietro Arciello                    UOC Radiologia  
Dott. Bruno Modafferi                UOC Laboratorio

Case Manager UOSD Reumatologia : Praticò Carmela

### Epidemiologia

L'osteoporosi rappresenta oggi uno dei maggiori problemi di sanità pubblica e privata in tutto il mondo, soprattutto per il grande impatto socio-sanitario delle fratture conseguenti alla malattia.

L'osteoporosi è una malattia sistemica dello scheletro caratterizzata da alterazioni quantitative e qualitative della massa ossea che si accompagnano ad aumento del rischio di frattura .

La conseguenza clinica più rilevante della patologia osteoporotica è quindi rappresentata dalla frattura, che insorge a seguito di traumi (es. cadute) anche lievi, ma anche spontaneamente.

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

Le fratture osteoporotiche incrementano per gravità e numero col progredire della malattia. e fratture osteoporotiche rappresentano una delle principali cause di disabilità nella popolazione anziana ed uno dei maggiori costi per il SSN .

Inoltre, il rischio di morte per frattura del femore è simile a quello per tumore mammario .

La probabilità che una donna in età post-menopausale vada incontro ad una qualsiasi frattura è di circa il 40%, di cui il 17% è rappresentato da fratture del femore, il 16% da fratture di una vertebra e la restante parte da fratture di altri segmenti ossei (polso, pelvi, omero prossimale).

Secondo l'OMS e la International Osteoporosis Foundation (IOF) la presenza di una

frattura da fragilità ossea vertebrale o non vertebrale, configura sempre una condizione di osteoporosi severa.

Nel corso della vita, circa il 40% della popolazione incorre in una frattura di femore, vertebra o polso, in maggioranza dopo i 65 anni.

Si stima che in Italia l'osteoporosi colpisca circa 5.000.000 di persone, di cui l'**80%** sono **donne in post menopausa**. Secondo i dati ISTAT relativi all'anno 2020, l'8,1% della popolazione italiana (il 13,5% delle femmine e il 2,3% dei maschi) ha dichiarato di essere affetto da osteoporosi, con prevalenza che aumenta progressivamente con l'avanzare dell'età, in particolare nelle donne dopo i 55 anni, fino a raggiungere il 32,2% oltre i 74 anni (il 47% delle femmine e il 10,3% dei maschi).

## KEY NUMBERS

- Si stima che l'osteoporosi colpisca 200 milioni di donne in tutto il mondo, in prevalenza donne in età peri/postmenopausale
- 75.000.000 di persone: questa è l'incidenza dell'osteoporosi in USA, Europa e Giappone.
- Nelle donne > 45 anni l'impatto dell'osteoporosi richiede un'ospedalizzazione più prolungata rispetto a molte altre malattie compresi diabete, infarto e tumore del seno.
- Molte evidenze suggeriscono che la diagnosi e la terapia non sono sempre appropriate per molte donne con fragilità ossea.
- Il 15-18% di tutte le fratture è dovuto a osteoporosi (1 ogni 3 secondi nel mondo).
- Il 61% delle fratture sono a carico delle donne; rapporto D/U pari a 1,6.
- 600.000 donne/180.000 uomini subiscono ogni anno una frattura dell'anca. Per il 2050 è previsto un aumento del rischio pari a +310% negli uomini e +240% nelle donne.
- 1 su 6 donne ha probabilità di avere 1 frattura nel corso della vita (1 su 9 un cancro al seno).
- 1 su 3 donne dopo i 50 anni subisce 1 frattura da osteoporosi (1 uomo su 5).
- Una prima frattura è associata a un aumento del rischio di fratture di ogni tipo >86%.
- + 17-37% è l'aumento del rischio di frattura e di ospedalizzazione per scarsa aderenza alla terapia.
- <50% è la riduzione del rischio di frattura grazie a un intervento efficace.

Una ricerca dell'International Osteoporosis Foundation (IOF), condotta in 11 paesi, ha evidenziato la frequente mancanza di consapevolezza del loro rischio nelle donne in postmenopausa, l'assenza di dialogo sulla malattia con il proprio

medico e una diagnosi/trattamento spesso tardivi, quasi sempre dopo la prima frattura.

### **Oggetto e scopo**

Il presente documento ha come obiettivo la definizione di un modello organizzativo e clinico-assistenziale –PDTA–, in grado di offrire ai pazienti i più appropriati percorsi finalizzati alle migliori decisioni diagnostiche e terapeutiche.

**Gli obiettivi specifici del Percorso sono in sintesi:**

### **Campo d'applicazione**

Un'adeguata strategia di screening per individuare i pazienti con rischio di fratture, è un aspetto decisivo e relativamente agevole da realizzare nel PDTA del singolo paziente; nella maggior parte dei soggetti è sufficiente :

- un'attenta valutazione clinico-anamnestica da parte del reumatologo
- supporto del laboratorio (esami I° e II° livello)
- esame MOC DXA
- esame Rx/DXA morfometria vertebrale

### **Destinatari del percorso**

Il PDTA per la diagnosi e terapia dell'osteoporosi riguarda tutti i pazienti affetti da:

- osteoporosi primitive che includono le varietà giovanile, postmenopausale, maschile e involutiva o senile
- osteoporosi secondarie causate da un ampio numero di patologie e di farmaci.

---

### **Responsabilità**

#### **Responsabile del percorso**

Il **Medico Reumatologo** è responsabile dell'applicazione a livello aziendale/dipartimentale del PDTA e del suo monitoraggio.

## **Fasi del PDTA**

### **Accesso**

#### ***Specialista reumatologo UOSD Reumatologia***

Compito dello specialista reumatologo della UOSD di Reumatologia è quello di confermare/escludere il sospetto diagnostico ed effettuare una diagnosi possibilmente integrando con ulteriori esami ematochimici o strumentali.

Accedono tutti i pazienti inviati dal:

- medico di medicina generale
- dagli specialisti del territorio
- dagli specialisti interni del GOM

Viene effettuato iter diagnostico e di accesso codificato presso il **Centro Osteoporosi** ubicato presso l'UOSD di Reumatologia (Resp. Dott.ssa Giuseppa Pagano Mariano) (Case Manager UOSD Reumatologia: Praticò Carmela)

### **Diagnostica**

- MOC DXA :UOSD di Reumatologia
- UOC Radiologia : morfometria della colonna dorso-lombare – TC
- UOC laboratorio: esami di I° e II° livello

### **Strutture coinvolte**

Il PDTA si applica presso le seguenti Strutture:

- Reumatologia (responsabile del percorso)
- Med. Interna
- Radiologia
- Nefrologia
- Fisiatria
- Ematologia
- Diabetologia/Endocrinologia
- Oncologia
- Ortopedia
- Neurochirurgia
- Laboratorio

**Compito del medico di medicina generale e degli specialisti consiste nella identificazione dei soggetti a rischio di osteoporosi/fratture, per i quali è più forte l'indicazione al trattamento**

Questi soggetti devono essere inviati al *Centro Osteoporosi Unit* della UOSD di Reumatologia

**Identificazione dei soggetti a rischio**

Molteplici fattori 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 **Bone Mineral Density (BMD)** e di fattori parzialmente o totalmente indipendenti dalla BMD (caratteristiche del tessuto osseo non valutabili con la BMD e fattori extraossei).

Molti fattori di rischio agiscono con più meccanismi contemporaneamente.

## Fattori di rischio per osteoporosi e/o fratture osteoporotiche

• Et�
• Sesso femminile
• Basso indice di massa corporea
• Pregressa frattura da fragilit� (in particolare vertebre, comprese le fratture morfometriche, polso, femore e omero)
• Familiarit� per frattura di femore/vertebre
• Fumo (in atto)
• Alcool (3 o pi� unit�/die)
• Carenza di vitamina D
• Menopausa prima dei 45 anni
• Ridotta attivit� fisica
• Immobilizzazione protratta
• Ridotto introito di calcio
• Eccessivo introito di sodio
• Malattie associate ad osteoporosi
• Trapianti
• Farmaci

## Fattori di rischio per cadute

♦ Fattori individuali
- Anamnesi positiva per cadute precedenti
- Condizioni con compromissione di
<i>Forza e massa muscolare (sarcopenia)</i>
<i>Funzionalità arti inferiori</i>
<i>Equilibrio</i>
<i>Capacità visiva</i>
- Deterioramento cognitivo
- Aritmie
- Farmaci (farmaci attivi sul SNC, antipertensivi, alcol)
- Deficit muscolare da ipovitaminosi D
♦ Fattori ambientali
- Ostacoli, illuminazione, superfici, calzature

## Farmaci osteopenizzanti

Classe farmacologica	Principio attivo	Possibile meccanismo d'azione
Glucocorticoidi*	Idrocortisone, prednisone, desametasone	Inibizione attività osteoblastica/apoptosi osteocitaria
Inibitori dell'aromatasi*	Letrozolo, anastrozolo, exemestano	Ipergonadismo con alto turnover
SSRI*	Citalopram, fluoxetina, paroxetina	Inibizione proliferazione osteoblastica, attivazione RANKL
Inibitori pompa protonica*	Esomeprazolo, omeprazolo, lansoprazolo	Riduzione assorbimento intestinale di calcio
H2 inibitori	Ranitidina, cimetidina	Riduzione assorbimento di calcio
Tiazolidinedioni*	Rosiglitazone, pioglitazone	Inibizione neoformazione e differenziazione osteoblastica
Ormoni tiroidei (eccesso)*	Levotiroxina	Aumento del turnover osseo
Anticoagulanti*	Eparina, warfarin	Riduzione dell'attività di osteocalcina
Anticonvulsivanti*	Fenobarbital, acido valproico, oxacarbazepina, fenitoina	Interferenza con metabolismo vitamina D
GNH*	Leuprolide, Goserelin	Ipergonadismo con alto turnover
Diuretici dell'ansa	Furosemide	Effetto calciturico
Agenti antiretrovirali	Efavirenz, nevirapina, Tenofovir, Inibitori delle proteasi	Interferenza con metabolismo vitamina D Deplezione renale di fosfato Inibizione osteoblastogenesi/incremento RANKL
Inibitori della calcineurina*	Ciclosporina A (alte dosi), tacrolimus	Elevazione turnover osseo. Aumento espressione RANKL
Nutrizione parenterale		Incerto



## Percorso diagnostico/terapeutico

### Valutazione clinica dell'Osteoporosi

- Verifica soggetti a rischio
- Valutazione del rischio di frattura
- Diagnosi di forme secondarie

### Valutazione trattamento

- Decisione riguardo il trattamento

### Valutazione clinica dell'Osteoporosi

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.

Anamnesi: raccolta di informazioni sulla storia clinica del paziente e la corretta valutazione dei fattori di rischio.

Il riscontro anamnestico di pregresse fratture da fragilità e la familiarità per fratture. 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.

Indagare la presenza di comorbidità, l'assunzione di farmaci che possano interferire con il metabolismo osseo e, nelle donne, l'anamnesi ginecologica e l'età della menopausa.

Esame obiettivo: valutazione della 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.

### Valutazione strumentale dell'Osteoporosi

#### 1. 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 g/cm<sup>2</sup> 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 Standard Deviazione (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).

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:

Categoria diagnostica	T-score	Rischio di frattura
Normale	$> -1$	Basso
Osteopenia	Da $-1$ a $-2,5$	Medio (2-5)
Osteoporosi	$< -2,5$	Alto ( $> 5$ )
Osteoporosi severa (presenza di frattura osteoporotica)	$< -2,5$ + frattura osteoporotica	Molto alto ( $> 10$ , almeno 2 volte superiore a quello dell'osteoporosi)

Report of a WHO study group World Health Organ Tech Rep Ser. 1994;843:1-129;  
Kanis J.A. et al.; Osteoporosis Int 1994; 4: 368-381

La diagnosi di osteoporosi non può essere formulata sulla base del solo dato densitometrico, ma richiede sempre anche un'adeguata valutazione clinica. La soglia diagnostica in T-score, 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.

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.

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.

## **Raccomandazioni per la ripetizione dell'esame densitometrico durante il follow-up**

L'esame densitometrico potrà essere ripetuto durante il follow-up del paziente affetto da osteoporosi. Tuttavia, bisognerà tenere conto di alcuni principi fondamentali:

- L'esame deve essere ripetuto preferibilmente presso lo stesso centro, con lo stesso apparecchio pena la scarsa attendibilità delle variazioni rilevate nel controllo evolutivo;
- La ripetizione dell'esame non deve avvenire prima di 18-24 mesi a causa della variabilità minima intrinseca alla metodica. Esami eseguiti ad intervalli minori (salvo rari casi di osteoporosi ad alto turnover) non evidenziano variazioni reali della massa ossea;
- La ripetizione dell'esame nel follow-up è giustificata nei seguenti casi:
  - Paziente con osteopenia, in assenza di terapia farmacologica, per valutare l'efficacia dei provvedimenti non farmacologici intrapresi;
  - Paziente in terapia farmacologica per valutare l'eventuale mancata risposta densitometrica;
  - Pazienti in terapia farmacologica per valutare la possibilità di sospensione della terapia protratta per un adeguato periodo.
  - Fattori di rischio per l'erogazione delle prestazioni di densitometria ossea (Allegato 1)

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, il 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.

## Radiologia Convenzionale

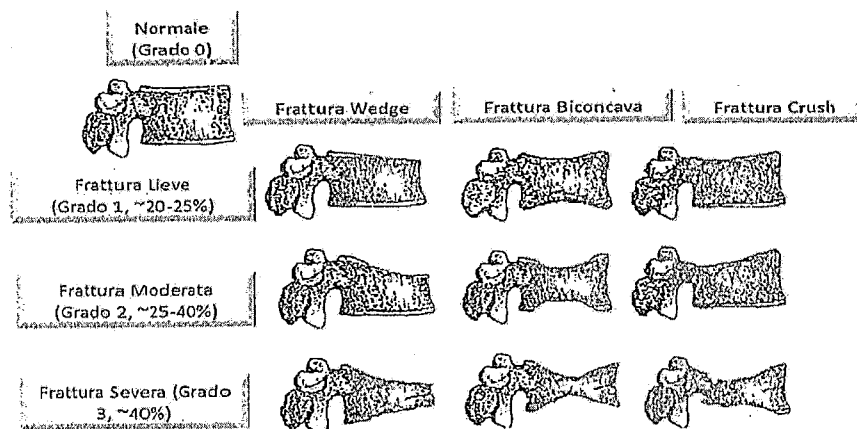
L'indagine radiologica tradizionale permette la diagnosi di fratture da osteoporosi nelle sedi interessate (colonna vertebrale, coste, bacino, femore prossimale, omero prossimale, radio ultradistale e calcagno).

Le fratture di femore e di polso sono sempre evidenti clinicamente, le fratture della colonna possono decorrere in modo "subclinico" in circa il 50% dei casi. Queste ultime, nel lungo termine, condizionano comunque alterazioni meccaniche e posturali della colonna con riduzione di altezza, cifosi ingravescente e disabilità

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.

Le fratture vertebrali possono essere classificate in diversi gradi sulla base dei riscontri radiologici (morfometria vertebrale con tecnica DXA o radiografica) secondo il metodo di Genant che consente una gradazione visiva della frattura vertebrale osteoporotica in lieve, moderata o grave

### Valutazione visiva della frattura vertebrale



### Metodo Genant: approccio semi-quantitativo

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 TC non trova indicazione nella valutazione routinaria dell'osteoporosi ma può risultare in alcuni casi un'utile indagine complementare alla RM.

La RM vertebrale permette di evidenziare la presenza di fratture recenti (Bone Marrow Oedema).

### **Corretta richiesta morfometria colonna dorso-lombare**

- In presenza di sintomatologia sospetta per frattura vertebrale: dolore vertebrale intenso, che peggiora con la stazione eretta, anamnestico o in corso
- In assenza di sintomatologia:
  - donne tra 65 e 69 anni e uomini tra 70 e 79 anni con T-score  $< -1.5$
  - donne in post-menopausa e uomini di 50 anni e oltre con specifici fattori di rischio (Marcata riduzione dei valori densitometrici T-score  $< -3$ , terapia con cortisonici equivalente a  $>5$  mg di prednisone o equivalenti al giorno per  $> 3$  mesi, ipo/ipertiroidismo)

### **Diagnosi di laboratorio**

Rivestono un ruolo fondamentale nella diagnostica dell'osteoporosi in quanto:

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

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

La normalità degli esami di I° livello 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

- **Markers di neoformazione ossea:** l'osteocalcina, l'isoenzima osseo della fosfatasi alcalina (B-ALP) e i propeptidi del collagene di tipo I (PICP e PINP),
- **Markers di riassorbimento osseo:** piridinolina urinaria (PYR), la desossipiridinolina urinaria (DPYR) ed i livelli sierici dei telopeptidi terminali del collagene di tipo I (NTx, CTx).

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 ed è stato proposto il loro utilizzo anche per valutare l'aderenza dei pazienti al trattamento farmacologico. Presentano un'ampia variabilità analitica e biologica: pertanto non trovano indicazione nella valutazione routinaria dei singoli pazienti.

## Valutazione complessiva del rischio di frattura : Algoritmi

Specifici algoritmi consentono di effettuare una valutazione integrata di BMD e dei più importanti fattori di rischio, parzialmente o totalmente indipendenti dalla BMD, 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.

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".

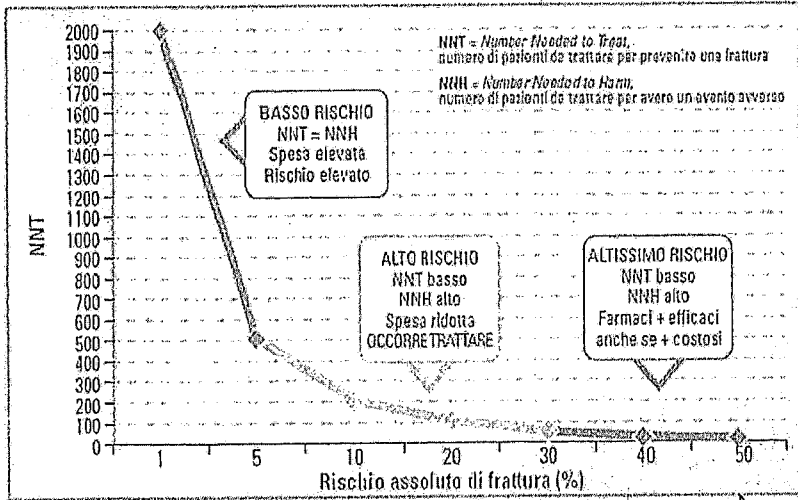
Uno degli algoritmi oggi più utilizzati è il FRAX® (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>), (FRAX® Calculation Tool (multilanguage platform): <https://frax.shef.ac.uk/FRAX/>) che presenta tuttavia dei limiti intrinseci dovuti soprattutto all'utilizzo di variabili solo dicotomiche.

Disponibile una nuova versione del FRAX.

FRAXplus (versione Beta). FRAXplus®: <https://www.fraxplus.org/frax-plus>

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 valuta 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).

L'applicazione degli algoritmi garantisce un razionale e più omogeneo approccio diagnostico e soprattutto terapeutico dell'osteoporosi e consente una migliore gestione dei soggetti anche in termini economici (spesa sanitaria).



← Bassorischio

Altorischio →



La prevenzione si attua 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.

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.

#### 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

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. Necessaria frequente necessità di una supplementazione, specie in età senile, con vitamina D (colecalfiferolo o ergocalciferolo, ovvero D3 o D2), che, se associata ad un corretto introito di calcio, negli anziani si è rivelata utile nella prevenzione primaria delle fratture.

#### 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

Due ampi studi clinici randomizzati:

- studio americano VITAL (LeBoff M et al, NEJM 2022)
- studio europeo DO-HEALTH (Bischoff-Ferrari HA et al, JAMA 2020)

hanno concluso che la supplementazione con dosi di vitamina D più che adeguate (2000 UI die di colecalciferolo) e per diversi anni (oltre 5 anni nel primo studio e 3 anni nel secondo) non è in grado di modificare il rischio di frattura nella popolazione sana, senza fattori di rischio per osteoporosi.

Questi risultati si sono confermati anche tra i soggetti con livelli più bassi di vitamina 25(OH)D.

Nota AIFA 96 "Prevenzione e trattamento della carenza di Vit D"

I risultati evidenziati nei due studi hanno prodotto l'inserimento e nel testo della Nota 96 di alcune precisazioni migliorative su proposta di clinici o società scientifiche.

Nota 96 (determina AIFA n. 48/2023 pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 43 del 20 febbraio 2023

<p>Farmaci inclusi nella Nota AIFA:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• colecalciferolo</li><li>• colecalciferolo/sali di calcio</li><li>• calcifediolo</li></ul>	<p>La prescrizione a carico del SSN dei farmaci inclusi nella Nota con indicazione "prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D" nell'adulto (<math>\geq 18</math> anni) è limitata alla prevenzione e al trattamento della carenza di vitamina D nei seguenti scenari clinici:</p> <p><b>A. indipendentemente dalla determinazione della 25(OH)D</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• persone istituzionalizzate</li><li>• persone con gravi deficit motori o allettate che vivono al proprio domicilio</li><li>• donne in gravidanza o in allattamento</li><li>• persone affette da osteoporosi da qualsiasi causa, non candidate a terapia remineralizzante (vedi Nota 29)</li></ul> <p><b>B. previa determinazione della 25(OH)D (vedi Allegato 1)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• persone con livelli sierici di 25(OH)D <math>&lt; 12</math> ng/mL (o <math>&lt; 30</math> nmol/L) e sintomi attribuibili a ipovitaminosi (astenia intensa, mialgie, dolori diffusi o localizzati, frequenti cadute immotivati)</li><li>• persone asintomatiche con rilievo occasionale di 25(OH)D <math>&lt; 12</math> ng/mL (o <math>&lt; 30</math> nmol/L)</li><li>• persone con 25(OH)D <math>&lt; 20</math> ng/mL (o <math>&lt; 50</math> nmol/L) in terapia di lunga durata con farmaci interferenti col metabolismo della vitamina D</li><li>• persone con 25(OH)D <math>&lt; 20</math> ng/mL (o <math>&lt; 50</math> nmol/L) affette da malattie che possono causare malassorbimento nell'adulto</li><li>• persone con 25(OH)D <math>&lt; 30</math> ng/mL (o <math>75</math> nmol/L) con diagnosi di iperparatiroidismo (primario o secondario)</li><li>• persone con 25(OH)D <math>&lt; 30</math> ng/mL (o <math>75</math> nmol/L) affette da osteoporosi di qualsiasi causa o osteopatie accertate candidate a terapia remineralizzante per le quali la correzione dell'ipovitaminosi dovrebbe essere propedeutica all'inizio della terapia *</li></ul> <p>* Le terapie remineralizzanti dovrebbero essere iniziate dopo la correzione della carenza di vitamina D.</p>
---	--

## INTERVENTI FARMACOLOGICI

### 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.

Il rischio di frattura va sempre ricavato dalla corretta applicazione degli algoritmi (FRAX/DEFRA)

### Strategia Treat-to-target

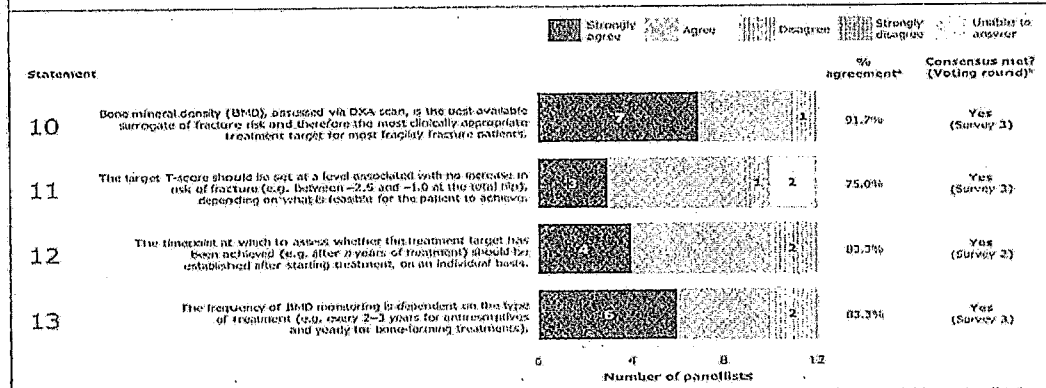
Molte fratture si verificano nelle donne con punteggi  $T$  superiori a  $-2,5$ , e per questi e altri individui, potrebbe essere appropriato ottenere un **punteggio  $T$  di  $-2,0$  o superiore**

Un Consenso tra un *panel* di esperti europei ha stabilito che il valore compreso tra  $-1$  e  $-2.5$  (**statement 11**), **quel valore che viene definito osteopenia, rappresenta un punteggio target** e un primo passo logico, da ottenere dopo intervento terapeutico, nei soggetti **che presentano una densità minerale ossea nell'intervallo osteoporotico** (rif Fig n.)



## Is a treat-to-target strategy in osteoporosis applicable in clinical practice? Consensus among a panel of European experts

T. Thomas<sup>1</sup> · E. Casado<sup>2</sup> · P. Geusens<sup>3,4</sup> · W. F. Lems<sup>5</sup> · J. Timoshanko<sup>6</sup> · D. Taylor<sup>7</sup> · L. C. Hofbauer<sup>1\*</sup>



**11** The target T-score should be set at a level associated with no increase in risk of fracture (e.g. between -2.5 and -1.0 at the total hip), depending on what is feasible for the patient to achieve.

### FARMACI ANTIOSTEOPOROTICI

I farmaci disponibili in Italia per la cura dell'osteoporosi possono essere distinti in due categorie:

- anti-riassorbitivi (o anticatabolici)
- anabolici.

La loro rimborsabilità da parte del SSN è regolata dalla Nota 79

(Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. Serie Generale n.75 del 30-03-2017 –

(Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. Serie Generale n. 201 del 29.08.2022)

e per alcuni di essi (Denosumab, Ranelato di Stronzio, Teriparatide e romosozumab )

è necessario il Piano Terapeutico rilasciato da medici specialisti autorizzati.

(*Centro Osteoporosi Unit* – UOSD di Reumatologia)

(Allegato 2)

## CIFOPLASTICA E VERTEBROPLASTICA

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

- vertebroplastica, in cui il cemento viene iniettato ad alta pressione con maggior rischio di fuoriuscita e di embolia polmonare,
- 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

Raccomandazioni alle metodiche

- 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.

Le strutture coinvolte devono inviare al coordinatore del percorso (UOSD di Reumatologia) i pazienti individuati a rischio di fratture.

## 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

### I. 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 (attuata 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 (1)
    - Radioterapia in età pediatrica (2)
- (1) La Chemioterapia è prevista quale criterio di accesso nell'età adulta solo se associata a 3 o più criteri minori
- (2) 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'anoressia 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 ipercalcemia 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 mg/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 < 19 kg/m<sup>2</sup>)
3. Inadeguato apporto di calcio (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

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

Condizione	Trattamento (scelta <sup>1</sup> )	II scelta	III scelta
1-2 fratture <sup>h</sup>	Alendronato (+ vit.D), Ibandronato, Zoledronato <sup>h</sup>	Denosumab <sup>g</sup> , Ibandronato, Raloxifene, Bazedofosfen	Stroncio ranelato <sup>f</sup>
≥ 3 fratture	Teriparatide <sup>g</sup>	Denosumab <sup>g</sup> , Zoledronato <sup>h</sup>	Alendronato (+ vit.D), Ibandronato, Ibandronato, Stroncio ranelato <sup>f</sup>
≥ 1 frattura + T-score colonna o femore <sup>h</sup> < -4			
≥ 1 frattura + trattamento > 12 mesi con prednisone o equivalente ≥ 5 mg/die			
Nuova frattura vertebrale o femorale nonostante trattamento in note 1/5 di almeno 1 anno			

o non vertebrali o non femorali

T-score colonna o femore ≤ -3	Alendronato (+ vit.D), Ibandronato, Zoledronato <sup>h</sup>	Denosumab <sup>g</sup> , Ibandronato, Raloxifene, Bazedofosfen	Stroncio ranelato <sup>f</sup>
-------------------------------	--	---	--------------------------------



- Prevenzione primaria in donne in menopausa o uomini di età  $\geq 50$  anni a rischio elevato di frattura a causa di almeno una delle condizioni sottelencate:

Condizione	I scelta <sup>2</sup>	II scelta	III scelta
Trattamento in atto o previsto per $\geq 3$ mesi con predizione equivalente $\geq 5$ mg/die	Alandronato (1 vitD), Risedronato, Zoledronato <sup>d</sup> ,	Denosumab	
Trattamento in corso di blocco ormonale adjuvante in donne con carcinoma mammario o uomini con carcinoma prostatico	Alandronato (e vitD), Risedronato, Zoledronato <sup>d</sup> , Denosumab <sup>2</sup>		
T-score colonna o femore <sup>e</sup> $\leq -4$			
T-score colonna o femore <sup>e</sup> $\geq -3$ + almeno una delle seguenti condizioni: 1) Fragilità per frattura di vertebre o femore 2) Comorbilità a rischio di frattura (artrite reumatoide o altra connettiviti, diabete, broncopneumopatia cronica ostruttiva, malattia infiammatoria cronica intestinale, AIDS, parkinson,	Alandronato (e vitD), Risedronato,	Denosumab <sup>1</sup> , Zoledronato <sup>d</sup> , Risedronato, Raloxifene, Bazedofosifene	Stroncio ranelato <sup>1</sup>

Indicazioni multiple, grave disabilità motoria)			
a	Il passaggio dalla prima scelta del trattamento alla successiva 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	Al 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 o 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 esistono 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), da 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 (2,5). 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.

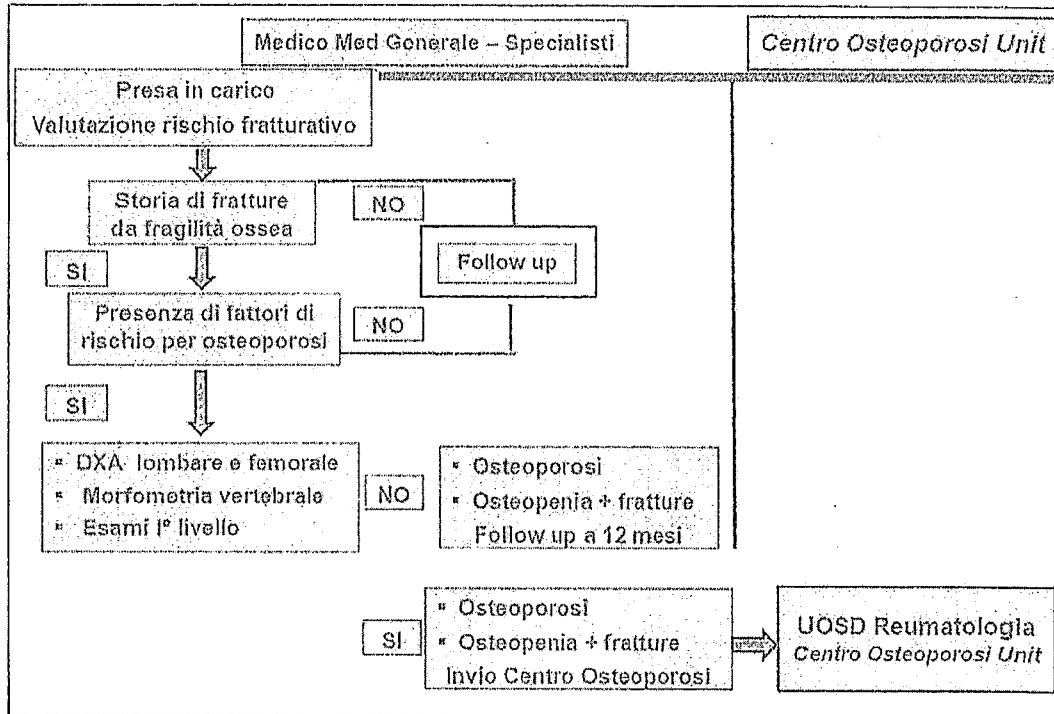
### Rimborsabilità Romosozumab – Nota 79

29-08-2022 Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. Serie Generale n.201

#### Fratture non vertebrali e non femorali

+ T-score colonna o femore $\leq$ -3	Alendronato ( $\pm$ vit.D), Risedronato, Zoledronato <sup>d</sup> ,	Denosumab <sup>e</sup> , Ibandronato, Raloxifene, Bazedoxifene	
Pazienti di sesso femminile con T-score colonna o femore $<$ -2,5 + anamnesi $\geq$ 2 fratture non vertebrali + rischio di frattura a 10 anni (determinato con calcolatore validato) elevato $\geq$ 20% + impossibilità a seguire altri trattamenti efficaci (intolleranza, inefficacia o scadenza del periodo di impiego autorizzato)	Romosozumab <sup>f</sup> per max 12 mesi, seguito da farmaci antiassorbilivi (bisfosfonati o denosumab)		

### Allegato 3



Fratture vertebrali o di femore

Condizione	Trattamento I scelta <sup>a</sup>	II scelta	III scelta
1-2 fratture <sup>b</sup>	Alendronato ( $\pm$ vit.D), Risedronato, Zoledronato <sup>d</sup>	Denosumab <sup>e</sup> , Ibandronato, Raloxifene, Bazedoxifene	
$\geq 3$ fratture	Teriparatide <sup>a</sup>	Denosumab <sup>e</sup> , Zoledronato <sup>d</sup>	Alendronato ( $\pm$ vit.D), Risedronato, Ibandronato
$\geq 1$ frattura + T-score colonna o femore $\leq -4$			
$\geq 1$ frattura + trattamento $> 12$ mesi con prednisone o equivalenti $\geq 5$ mg/die			
Nuova frattura vertebrale o femorale nonostante trattamento in nota 79 da almeno 1 anno			
Pazienti di sesso femminile con T-score colonna o femore $< -2,5$ ( $< -2,0$ se $\geq 2$ fratture vertebrali moderate o gravi oppure se frattura femorale nei 2 anni precedenti) + anamnesi $\geq 1$ fratture vertebrali moderate o gravi oppure $\geq 2$ fratture vertebrali lievi oppure frattura femorale + rischio di frattura a 10 anni (determinato con calcolatore validato) elevato $\geq 20\%$ + impossibilit� a seguire altri trattamenti efficaci (intolleranza, inefficacia o scadenza del periodo di impiego autorizzato)	Romosozumab <sup>f</sup> per max 12 mesi, seguito da farmaci anti-rassorbitivi (bisfosfonati o denosumab)		

## Bibliografia

- Ström O et al – Osteoporosis: burden, health care provision and opportunities in the EU Arch Osteoporos, Springer 2011
- Osteoporosis in the UK at... a Breaking Point Report, 2011
- E Hernlund et al – Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). Arch Osteoporos (2013) 8:136
- Svedbom A, Hernlund E, Ivergård M, et al Osteoporosis in the European Union: A compendium of country-specific reports. Arch Osteoporos 2013 8:137
- Thomas et al - Osteoporos Int 2020
- Johansson H, Siggeirsdóttir K, Harvey NC et al-. Osteoporos Int 2017
- Laura et al - Bone Reports 15 (2021)
- Felicia Cosman et al - Osteoporosis International (2022) McClung MR et al – al Skeletal responses to romosozumab after 12 months of denosumab. JBMR Plus. 2021
- Teerapat Tutawor et al –Osteoporosis International (2023)
- Christian Horst Tonk et al - Int. J. Mol. Sci. 2022
- L. P. B. Elbers et al - Drugs (2021)
- Endocrine. 2019;64(3):441–55. 6. Tsourdi E, Ziilkens MC, Meier C, Body JJ, Gonzalez Rodriguez E, Anastasilakis AD, Abrahamsen B, McCloskey E, Hofbauer LC, Gualafabens N, Obermayer-Plutsch B, Ralston SH, Eastell R, Pepe J, Palermo A, Langdahl B. Fracture risk and management of discontinuation of denosumab therapy: a systematic review and position statement by ECTS. J Clin Endocrinol Metab.



