

# PRIMO PIANO

## LA CARTA DEL RISCHIO DI FRATTURA OSTEOPOROTICA NUOVA NOTA 79

**Maurizio Rossini,  
Ombretta Viapiana,  
Davide Gatti,  
Silvano Adami**

*Riabilitazione  
Reumatologica,  
Dipartimento di Scienze  
Biomediche  
e Chirurgiche,  
Università degli Studi  
di Verona*

### Introduzione

L'osteoporosi e la frattura osteoporotica hanno una patogenesi multifattoriale. Alcuni di questi fattori aumentano il rischio fratturativo mediante la riduzione della massa ossea, mentre altri lo aumentano con meccanismi totalmente indipendenti dalle condizioni dell'osso. Da questa evidenza deriva che la sola valutazione della massa ossea è adeguata per la diagnosi di osteoporosi (soglia diagnostica), ma non è sufficiente per identificare correttamente un soggetto a rischio per frattura né tantomeno per decidere se trattarlo o no (soglia terapeutica). Poiché la frattura è la principale manifestazione clinica dell'osteoporosi, l'identificazione e la quantificazione del rischio in tal senso rappresentano l'obiettivo medico prioritario, più importante della stessa diagnosi di osteoporosi, anche ai fini delle successive decisioni terapeutiche.

Una rassegna di 94 studi di coorte e 76 studi caso-controllo ha evidenziato circa 80 fattori correlati al rischio di frattura. Molto spesso, però, l'associazione è debole e nello studio citato solo il 15% dei fattori presenta un rischio relativo superiore a 2 [1]. Alcuni fattori di rischio influenzano il rischio di frattura determinando una riduzione della densità minerale ossea (*Bone Mineral Density*, BMD). Tuttavia, è esperienza comune che vi è sovrapposizione dei risultati delle indagini che valutano la BMD in soggetti con o senza fratture. Questo indica la presenza e la rilevanza clinica di altri fattori di rischio per frattura, scheletrici e non, indipendenti dalla BMD. Compito del medico è quindi quello di integrare i risultati delle indagini densitometriche con altre informazioni anamnestiche, obiettive e cliniche per meglio predire il rischio di frattura del suo singolo paziente ed eventualmente intraprendere e scegliere una strategia preventiva. In altre parole l'obiettivo è quello di giungere a una sorta di "Carta del rischio di frattura osteoporotica", in maniera analoga a quanto già fatto per i livelli di colesterolemia e di pressione arteriosa in relazione al rischio cardiovascolare, che fornisca al medico una valutazione del rischio specifico del suo paziente che vada oltre il risultato densitometrico.

Per fare tutto ciò sono necessari i seguenti passi, che rappresentano le basi della "Carta del rischio di frattura osteoporotica":

1. identificare attraverso gli studi epidemiologici disponibili i principali e più comuni fattori di rischio per frattura, densitometrici e non, e adottare pratiche standard per la rilevazione di tali fattori;
2. valutare il rischio nel singolo paziente in maniera assoluta, proiettandolo in un numero ragionevole di anni e considerando anche l'aspettativa di vita;

3. valutare in maniera integrata i vari fattori di rischio, ricavando un algoritmo o una *flow-chart*, la più accurata, ma anche la più pratica possibile;
4. interpretare i risultati e tradurli in raccomandazioni condivise, stabilendo delle soglie e creando un linguaggio comune sulla prevenzione attraverso gli stili di vita e sul trattamento farmacologico dei casi suscettibili;
5. costruire e adottare strumenti condivisi per l'autovalutazione dei risultati dell'applicazione della Carta del rischio alla propria popolazione di assistiti, attivando magari l'attitudine a partecipare a gruppi di lavoro per la raccolta dei dati, l'analisi e la valutazione dei risultati.

### **Qual è il ruolo e quali sono i limiti della densitometria nella valutazione del rischio di frattura?**

L'osteoporosi è una malattia sistemica dello scheletro caratterizzata da una ridotta massa ossea e da alterazioni qualitative (macro- e microarchitettura, proprietà materiali) che si accompagnano a un aumento del rischio di frattura. L'indagine densitometrica consente oggi di misurare in modo abbastanza accurato una delle principali caratteristiche della massa ossea rappresentata dalla BMD, che giustifica gran parte della resistenza meccanica dell'osso. Una bassa massa ossea all'indagine densitometrica viene correntemente riconosciuta come il più importante fattore predittivo del rischio di frattura. Il ruolo centrale della densitometria ossea è dimostrato dal fatto che per l'Organizzazione Mondiale della Sanità è possibile la diagnosi di osteoporosi anche in assenza di fratture da fragilità sulla base di un dato densitometrico. In pazienti con fratture non dovute a traumatismi efficienti, una diagnosi clinica di osteoporosi può essere formulata anche in assenza di specifiche indagini strumentali atte a valutare la massa ossea. In altri casi l'indagine è consigliata perché la malattia può essere silente, i fattori di rischio per ridotta massa ossea non sono sufficientemente sensibili per la diagnosi di osteoporosi o per la sua esclusione, oppure perché può essere appunto utile per quantificare meglio il rischio di frattura o per valutare il decorso della malattia e la risposta a un eventuale trattamento.

Il *gold-standard* per la diagnosi densitometrica di osteoporosi e per la stima del rischio di frattura è rappresentato dalla *Dual X-ray Absorptiometry* (DXA) del femore e della colonna lombare [2]. La valutazione densitometrica lombare è poco accurata nelle persone anziane per l'interferenza di osteofiti vertebrali, calcificazioni extra-scheletriche o, paradossalmente, di esiti di frattura. Per questo motivo, e per la maggiore capacità predittiva della frattura senile più temuta, la valutazione della densità femorale può essere preferibile dopo i 65 anni; va tuttavia considerato che la valutazione di questo sito non esclude una possibile forma di osteoporosi vertebrale, specie in condizioni di sovrappeso o di trattamento corticosteroidico. La valutazione densitometrica di siti periferici (polso, calcagno, falangi), anche se in maniera inferiore rispetto a quella assiale, è anch'essa predittiva di fratture in sedi scheletriche clinicamente più rilevanti; considerati i bassi costi e la praticità può essere utilizzata come indagine di screening o alternativa ove non disponibile la valutazione assiale. L'indagine ultrasonografica quantitativa (QUS), eseguita a livello di siti scheletrici periferici come il calcagno o le falangi, fornisce parametri che sono indici indiretti di massa e di integrità strutturale ossea. Alcuni di questi indici (talora combinati in uno cumulativo) sono predittivi del rischio di frattura in donne in menopausa in ma-

niera non inferiore alla DXA, anche se va ricordato che, sulla base degli studi attualmente disponibili, i livelli di evidenza, e quindi il grado di raccomandazione, restano migliori per la DXA [2]. Inoltre, dal momento che l'ultrasonografia non misura, se non indirettamente, la densità o il contenuto minerale osseo, non può essere usata per la diagnosi di osteoporosi secondo i criteri OMS. Viene tuttavia riconosciuto che un basso risultato ultrasonografico è predittivo di bassa massa ossea, meglio della sola valutazione dei fattori di rischio anamnestici, e può pertanto indicare l'opportunità di un esame DXA. Nell'impossibilità di una documentazione DXA, è consentito anche intraprendere un intervento terapeutico sulla base di uno scadente risultato ultrasonografico, purché siano concomitanti altri fattori di rischio per frattura [2].

Il *T-score* rappresenta il test diagnostico dell'osteoporosi proprio come la misurazione della pressione arteriosa serve per diagnosticare la presenza di ipertensione e quindi predire il rischio di ictus. Il valore densitometrico "di soglia diagnostica" (*T-score* DXA < -2,5) non identifica tuttavia una "soglia per le fratture" dal momento che esiste un gradiente continuo fra aumento del rischio di frattura e decremento della massa ossea. Questa relazione non è rettilinea, bensì esponenziale. In particolare quando la massa ossea scende a valori vicini al limite di -2,5 DS ogni ulteriore piccolo calo densitometrico si accompagna a sensibili incrementi del rischio di frattura verosimilmente per il verificarsi di alterazioni architetturali e qualitative dell'osso (ad esempio, perforazione delle trabecole). Anche per questo motivo, nella più recente definizione di osteoporosi, la massa ossea misurata con la densitometria viene considerata il determinante prevalente (60-80%), ma non unico, della resistenza meccanica dell'osso. Il rimanente 40-20% è correlato ad altre caratteristiche dell'osso (spesso definite qualitative) quali la microarchitettura, il metabolismo, la conformazione geometrica ecc. Attualmente solo alcuni indici laboratoristici di turnover osseo e un indice di resistenza delle ossa lunghe correlato al diametro e allo spessore corticale sono, nella clinica, parametri misurabili della qualità dell'osso indipendenti dalla densità minerale, ma il rapporto costi/benefici del loro utilizzo è ancora dubbio.

La bassa densità minerale ossea rimane dunque il criterio indispensabile per la diagnosi di osteoporosi in strategie di prevenzione primaria ed è per questo anche un parametro fondamentale su cui basare l'indicazione al trattamento farmacologico. Fino a ora, in effetti, il riferimento più comune su chi dovrebbe essere trattato era rappresentato dai valori densitometrici, utilizzando come soglia di intervento un valore di *T-score* sempre molto vicino alla definizione OMS di osteoporosi (*T-score* < -2,5). La maggior parte delle linee guida terapeutiche del passato si è effettivamente basata sulla BMD: in Europa l'intervento farmacologico ha sempre previsto la presenza di osteoporosi [3], mentre negli USA la soglia per la terapia è tuttora di -2,0 per soggetti anziani [4]. Il test diagnostico dell'osteoporosi, la densitometria ossea, ha infatti una discreta specificità, per cui il rischio di frattura è certamente elevato in pazienti con valori di BMD molto bassi. Tuttavia, il test è poco sensibile in quanto fratture possono verificarsi anche in soggetti con valori densitometrici discreti. In realtà in termini assoluti il numero maggiore di fratture si verifica proprio in soggetti con valori densitometrici non indicativi di osteoporosi in base alla classificazione OMS, a causa della prevalenza degli osteopenici nella popolazione generale. Va comunque ri-

cordato che la predittività della BMD per il rischio di frattura è considerevolmente superiore a quella dell'ipercolesterolemia e dell'ipertensione per i rischi, rispettivamente, di infarto e ictus.

La soglia diagnostica in *T-score* non coincide in effetti con la soglia terapeutica poiché altri fattori scheletrici ed extrascheletrici condizionano il rischio di frattura del singolo soggetto e la decisione di intraprendere o meno un trattamento. L'errore predittivo della densitometria ossea è legato al fatto che esistono altri importanti fattori di rischio di frattura oltre alla BMD, primo fra tutti l'età. L'esempio più ovvio emerge dall'analisi dell'incidenza annua di frattura per gruppi di età e BMD. Anche per un *T-score* compreso tra -2,5 e -3,0 l'incidenza annua di frattura è trascurabile in una donna di 55 anni e 5 volte maggiore in una donna di 75 anni.

Uno dei maggiori limiti delle vecchie linee guida sta proprio nell'identificare nella BMD l'unico determinante del rischio di frattura, quando è noto che una soglia di -2,5, ma anche di -2,0, non è in grado di identificare un'ampia quota di fratture [5-7].

### **Qual è il ruolo dei fattori di rischio per frattura indipendenti dalla densità minerale ossea?**

Semplici fattori di rischio clinici possono condizionare un rischio di frattura quanto la BMD o modificare il valore predittivo di quest'ultima. Sono stati identificati numerosi fattori di rischio per frattura, oltre alla scadente densità minerale ossea e indipendenti da quest'ultima (Tabella 1). La loro molteplicità riflette la patogenesi multifattoriale di una frattura, frutto della complessa interazione tra un trauma e la resistenza meccanica dell'osso, determinata solo in parte dalla densità minerale ossea.

I risultati ottenuti da un importante studio prospettico [8] eseguito su una popolazione di oltre 9700 donne di età uguale o superiore a 65 anni hanno evidenziato nelle analisi iniziali almeno 16 fattori di rischio per frattura di femore indipendenti dalla BMD. In una più recente rianalisi dei dati [5] l'età, una storia di frattura dopo i 50 anni, la familiarità per fratture (soprattutto quella femorale materna), il peso, il fumo e la capacità di alzarsi da una sedia mantengono un potere predittivo di rischio fratturativo dopo correzione per la massa ossea. Questi fattori sono i più frequenti e più facilmente identificabili nella pratica clinica.

**TABELLA 1. FATTORI DI RISCHIO PER FRATTURA, INDIPENDENTI DALLA DENSITÀ MINERALE OSSEA**

- |   |  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Età</li> <li>• Menopausa precoce</li> <li>• Precedenti fratture</li> <li>• Familiarità per fratture</li> <li>• Cadute frequenti</li> <li>• Ipovitaminosi D</li> <li>• Uso di farmaci (benzodiazepine, ipoglicemizzanti, ipotensivi, corticosteroidi)</li> <li>• Disturbi visivi</li> <li>• Ridotta attività fisica</li> <li>• Deficit muscolari</li> <li>• Disturbi dell'equilibrio</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deficit neurologici</li> <li>• Disabilità</li> <li>• Fumo</li> <li>• Magrezza</li> <li>• Abuso di alcol</li> <li>• Spessore dei tessuti molli</li> <li>• Lunghezza del collo femorale</li> <li>• Altezza giovanile</li> <li>• Aumento degli indici laboratoristici di turnover osseo</li> <li>• Iperomocisteinemia</li> </ul> |
|---|--|

Letà è il più importante fattore di rischio per frattura indipendente dalla massa ossea. È noto che l'incidenza delle fratture, sia negli uomini che nelle donne, aumenta esponenzialmente con l'avanzare dell'età e ciò non è giustificabile con la sola riduzione della massa ossea. A parità di densità minerale ossea gli individui più anziani si fratturano più spesso. La menopausa precoce aumenta sicuramente il rischio fratturativo mediante la riduzione della BMD, mentre è meno evidente che essa rappresenti anche un fattore di rischio indipendente per frattura. Tuttavia è intuitivo che essa si associ anche ad alcune alterazioni qualitative dell'osso che non sono valutabili e, quindi, non esprimibili dalla densitometria.

L'anamnesi positiva per precedenti fratture, soprattutto se vertebrali, è di per sé un fattore di rischio per successive fratture, anche non vertebrali, indipendentemente dai livelli di massa ossea e più predittiva di recidiva di questi [9]. L'anamnesi personale di frattura da fragilità dopo i 40 anni rappresenta uno dei fattori di rischio di maggiore rilevanza clinica [10-12]. In linea generale l'aumento del rischio è pari a circa 2 volte, ma il dato è variabile in rapporto all'età, al numero e alla sede delle precedenti e delle nuove fratture [13-15]. Il rischio aumenta anche in seguito a una frattura di Colles. Il rischio è ancora maggiore se il precedente anamnestico ha riguardato le costole, un gomito, un ginocchio o l'anca. In particolare la presenza di fratture vertebrali aumenta il rischio di nuove fratture vertebrali di almeno 4 volte, ma il rischio è correlato al numero di fratture presenti e può essere superiore alle 15 volte nei soggetti con fratture vertebrali multiple [16]. L'aumento del rischio si osserva precocemente, già e soprattutto nel primo anno [17]. Alterazioni anatomiche e disabilità da esiti permanenti o perché spie di alterazioni qualitative meccaniche dell'osso sono le possibili spiegazioni.

La familiarità per fratture è un fattore di rischio indipendente, specie per le fratture di femore, che pesa soprattutto tra i 50 e i 70 anni [18]. Tra i parenti di I grado la causa più importante di fratture è rappresentata dalla storia materna. Questa condizione di rischio legata alla familiarità persiste anche dopo averla corretta per i valori di densità minerale, a dimostrazione che probabilmente vengono geneticamente trasmesse anche anomalie geometriche o qualitative dell'osso.

È noto che esiste una relazione inversa tra il rischio di frattura, soprattutto di femore, e l'indice di massa corporea (*Body Mass Index*, BMI) e ciò è in gran parte giustificabile in termini di massa ossea [19]. In effetti in modelli di predizione del rischio di frattura l'inserimento della variabile BMD ridimensiona moltissimo il contributo indipendente del BMI, che rimane significativo solo per il femore e per valori uguali o inferiori a 20 kg/m<sup>2</sup>. Ciò potrebbe essere legato anche alla conseguente condizione di ridotto spessore dei tessuti molli adiacenti al collo femorale che limita l'assorbimento di energia durante la caduta e contribuisce a spiegare il ridotto rischio di frattura di femore nelle donne con habitus ginoide.

Per alcuni fattori il meccanismo d'azione è duplice: il fumo può aumentare il rischio di frattura, in particolare del femore, sia riducendo la massa ossea che indipendentemente da quest'ultima, dall'età e dal BMI [20], forse aggravando il rischio di cadute per i disturbi cardiovascolari e dell'equilibrio spesso connessi.

Una condizione di carenza di vitamina D svolge un ruolo sia nella patogenesi

si dell'osteoporosi senile che nel determinare un quadro di debolezza muscolare e, quindi, di rischio di caduta negli anziani [21]. Recentemente è stato riportato che anche una condizione di iperomocisteinemia, correlabile a una condizione di ipovitaminosi B, rappresenta un fattore di rischio per fratture osteoporotiche [22, 23], indipendentemente dagli effetti negativi sulla massa e sul turnover osseo [24].

Anche il trattamento corticosteroidico aumenta il rischio di frattura in maniera indipendente dagli effetti deleteri sulla massa ossea [25] e l'utilità della valutazione densitometrica in questi pazienti è dubbia [26]. A parità di condizione densitometrica il rischio di frattura di una donna in trattamento con corticosteroidi è più alto rispetto a quello di una pari età affetta da una frattura vertebrale osteoporotica, specie in post-menopausa [27].

Alcuni studi su casistiche estese indicherebbero che un aumento degli indici laboratoristici di turnover osseo, oltre che indicativo di aumentata perdita ossea, sarebbe di per sé associato a un maggior rischio di frattura [28], forse perché espressione indiretta di alterazioni qualitative dell'osso. Considerata la variabilità analitica e biologica degli attuali marker di turnover osseo è tuttavia dubbio che ciò possa applicarsi nella pratica clinica per la valutazione in questo senso del singolo individuo.

La ridotta attività fisica, sommariamente quantificata ad esempio con l'assunzione della stazione eretta per meno di 4 ore al giorno [11], è stata riconosciuta essere un fattore di rischio e quindi predittivo di frattura del femore, al di là dei suoi noti effetti deleteri sulla massa ossea. Ci sono numerose evidenze indirette che i deficit muscolari, in particolare agli arti inferiori o paravertebrali, comportano un aumentato rischio di frattura. In uno studio prospettico, donne che erano incapaci di alzarsi da una sedia senza l'uso delle mani erano doppiamente a rischio di frattura di femore. In un altro studio [29] la misura della circonferenza del polpaccio si è rivelata essere un indice attendibile di rischio di caduta e, quindi, di frattura. Deficit muscolari paravertebrali sono stati associati a elevati gradi di cifosi e a fratture vertebrali, indipendentemente dalla densità minerale spinale. La combinazione di una ridotta forza dei quadricipiti con disturbi dell'equilibrio, valutabili con semplici test ambulatoriali, caratterizza i pazienti a elevatissimo rischio di fratture non vertebrali.

Si noti come la maggior parte dei fattori di rischio indipendenti dalla massa ossea si associ all'evento frattura perché rappresenta un fattore predisponente le cadute o perché altera le risposte protettive. Occorre sottolineare che tipi diversi di fratture hanno fattori di rischio differenti. Ad esempio, le fratture appendicolari, determinate frequentemente da una caduta, hanno come fattori di rischio il deterioramento visivo e neuromuscolare e l'uso di farmaci psicotropi [8]. I fattori di rischio correlati alla caduta sembrano giocare un ruolo meno importante nei confronti delle fratture vertebrali, in quanto si stima che solo il 10-15% di queste fratture sia dovuto a cadute, mentre il 70-80% delle fratture non vertebrali ha una caduta perlomeno come concausa. Anche il tipo di caduta è importante nella predizione del sito di frattura. I soggetti poco mobili e ad andatura lenta tendono a cadere lateralmente o ad afflosciarsi a gamba ripiegata; in entrambi i casi la forza di impatto interessa spesso direttamente il grande trocantere, con conseguente rischio di frattura del collo femorale. I soggetti più mobili, ad andatura più rapida e più reattivi tendono invece a cadere in avanti, con



conseguente rischio di frattura del polso.

L'uso di sedativi, in particolare se a emivita lunga, aumenta il rischio di frattura di femore [11]: è stato stimato che circa il 10% delle fratture di femore sia attribuibile all'uso di questi farmaci.

Un'altra causa ben documentata, associata al rischio di fratture del femore, è rappresentata dai disturbi visivi, frequenti negli anziani [11, 29]. I disturbi monolaterali e la ridotta percezione dei contrasti sembrano essere in questo senso più importanti della ridotta acuità visiva. Questo rischio aggiuntivo dovrebbe indurci a essere più aggressivi nello screening e nel trattamento dei disturbi visivi.

Altri fattori predittivi di frattura del femore sono rappresentati da deficit mentali, disturbi neurologici e uso di barbiturici [11] così come da disabilità, in particolare se neuromuscolare, e dalla necessità di strumenti d'aiuto per la deambulazione. La semplice misura della velocità dell'andatura è ritenuta essere un indice attendibile di rischio di caduta. I deficit neuromuscolari rappresentano una condizione di rischio sia perché predisponenti alle cadute sia perché compromettenti le risposte protettive.

Infine, anche un semplice fattore anatomico scheletrico, la lunghezza del collo femorale, si correla direttamente con il rischio di frattura di femore, indipendentemente dalla densità minerale ossea [30]. Ciò, probabilmente insieme a una maggiore energia di caduta, potrebbe contribuire a spiegare perché le donne più alte si fratturano più facilmente il femore. L'altezza in età giovanile è infatti di per sé predittiva di un aumentato rischio di frattura di femore [11]. L'altezza attuale in soggetti anziani non è invece predittiva di rischio a causa di eventuali riduzioni di altezza dovute a fratture vertebrali che, come abbiamo visto, aumentano di per sé il rischio di frattura di femore.

Tutte le suddette cause aumentano il rischio di frattura indipendentemente dagli effetti sulla densità minerale ossea: è stato osservato che la presenza di 5 o più di queste cause aumenta il rischio di frattura del femore di 10 volte, a parità di densità minerale ossea, ed è per questo motivo che la soglia per l'intervento terapeutico può non coincidere con quella diagnostica densitometrica.

Alcuni di questi fattori sono modificabili mediante semplici cambiamenti dello stile di vita e la loro identificazione rappresenta già di per sé un intervento preventivo e terapeutico. Altri non sono modificabili e quindi compito del medico è quello di combinarli con i risultati densitometrici per valutare il rischio di frattura del singolo paziente.

### **Come meglio esprimere il rischio di frattura del singolo paziente?**

È comprensibile l'esigenza di esprimere il rischio, in particolare per le fratture più clinicamente rilevanti e più tipicamente osteoporotiche, quali quelle vertebrali e quelle femorali. Nel caso delle fratture vertebrali vanno considerate l'attuale disponibilità di dati epidemiologici, limitati a quelle manifestatesi clinicamente, e l'insufficienza di informazioni adeguate relative a quelle morfometriche.

Il rischio di frattura è espresso comunemente negli studi epidemiologici come rischio relativo. Ad esempio, alla diminuzione di una deviazione standard della BMD il rischio di frattura del femore aumenta di 2,6 volte. Questa espressione del rischio non è tuttavia ideale nella pratica clinica per una serie di motivi qui

elencati. Innanzitutto non esprime adeguatamente il rischio di complicanze nel singolo paziente: un conto è comunicare al paziente che è doppiamente a rischio rispetto a una persona sana, un altro è precisargli la probabilità che ha di fratturarsi nel corso della sua vita. Inoltre, è il rischio assoluto più che il rischio relativo che condiziona la scelta di decidere se trattare o meno il paziente e il calcolo del numero di pazienti da trattare per prevenire una complicanza fratturativa. Va poi considerato che, a parità di BMD, il rischio relativo scende con l'avanzare dell'età poiché aumenta la prevalenza dell'osteoporosi nella popolazione generale, e ciò potrebbe confondere medici e pazienti. Inoltre, l'espressione del rischio in termini relativi non consente di standardizzare i referti delle densitometrie eseguite con tecniche o in siti scheletrici diversi, poiché la performance nel predire il rischio di frattura è variabile come abbiamo visto. Infine, il rischio relativo di frattura può variare, anche di molto, considerando altri fattori di rischio concomitanti, come ad esempio l'età.

È pertanto preferibile esprimere il rischio di frattura in termini assoluti anziché relativi, quantificando inoltre non solo il rischio attuale, ma la probabilità di frattura nel corso della vita. Questo rischio assoluto dipende dal rischio relativo, dall'età e dall'aspettativa di vita (*lifetime risk*) e quindi tende ad aumentare fino a circa i 70 anni per poi decrescere, perché oltre questa soglia il rischio di morire pesa più dell'incremento del rischio di frattura. Facciamo l'esempio di due donne osteoporotiche con uguale BMD, ma l'una di 55 anni e l'altra di 75 anni di età: il rischio di frattura nel corso della vita della prima è decisamente superiore perché ha di fronte a sé più tempo di esposizione al rischio e per vedere progressivamente decadere la propria massa ossea in assenza di un intervento terapeutico.

L'espressione del rischio in termini di *lifetime risk* è utile per valutare i costi sociali dell'osteoporosi e gli effetti di strategie preventive. È tuttavia ancora poco adatto per valutare il rischio individuale poiché per giudicare l'opportunità o meno di un trattamento dell'osteoporosi necessariamente prolungato nel tempo entrano in gioco numerose variabili quali gli effetti collaterali extrascheletrici (vedi per esempio la terapia estrogenica sostitutiva), la persistenza e la compliance, i costi, la variabilità con l'età della predittivi-

**TABELLA 2. PROBABILITÀ (%) A 10 ANNI DI FRATTURA VERTEBRALE CLINICA IN DONNE SVEDESI IN RELAZIONE ALL'ETÀ ED AL T-SCORE DEL FEMORE**

Età (anni)	T-score						
	+1	0	-1	-2,0	-2,5	-3,0	-4,0
50	0,4	0,6	1,1	2,0	2,6	3,5	6,1
55	0,4	0,7	1,4	2,5	3,4	4,6	8,3
60	0,6	1,0	1,9	3,4	4,6	6,1	11,0
65	0,8	1,4	2,6	4,7	6,2	8,3	14,6
70	0,8	1,6	2,9	5,5	7,4	10,0	18,0
75	0,7	1,3	2,5	5,0	6,9	9,5	17,9
80	0,7	1,2	2,4	4,6	6,3	8,7	16,1
85	0,6	1,1	2,1	4,0	5,5	7,5	13,6

Mod. da Kanis JA et al, J Bone Miner Res, 2004



**TABELLA 3. PROBABILITÀ (%) A 10 ANNI DI FRATTURA DI FEMORE IN DONNE SVEDESI IN RELAZIONE ALL'ETÀ ED AL T-SCORE DEL FEMORE**

Età (anni)	T-score = -1	T-score = -2,5	T-score ≤ -2,5
45	0,4	1,4	2,2
50	0,5	1,7	2,9
55	0,7	2,9	4,9
60	1,1	4,4	7,8
65	1,5	5,9	11,3
70	2,0	8,8	18,3
75	2,3	11,1	24,6
80	2,5	11,5	27,9
85	2,1	10,0	25,8

Mod. da Kanis JA et al, J Bone Miner Res, 2004

**TABELLA 4. PROBABILITÀ (%) DI FRATTURA VERTEBRALE A 10 ANNI NELLE DONNE IN CONSIDERAZIONE DELL'ETÀ E DELL'AD-SoS (AMPLITUDE-DEPENDENT SPEED OF SOUND)**

Età (anni)	Z-score (DS)								
	-2,0	-1,5	-1,0	-0,5	0	0,5	1,0	1,5	2,0
50	3,3	2,6	2,0	1,5	1,2	0,9	0,7	0,5	0,4
55	4,8	3,7	2,8	2,2	1,7	1,3	1,0	0,8	0,6
60	7,3	5,6	4,4	3,4	2,6	2,0	1,5	1,2	0,9
65	9,5	7,3	5,7	4,4	3,4	2,6	2,0	1,5	1,2
70	10,9	8,5	6,6	5,1	3,9	3,0	2,3	1,8	1,4
75	12,5	9,7	7,6	5,9	4,5	3,5	2,7	2,1	1,6
80	13,4	10,5	8,2	6,4	4,9	3,8	3,0	2,3	1,7

Mod. da Kanis JA et al, Osteoporos Int, 2005

tà della BMD e di altri fattori di rischio concomitanti di frattura e, infine, l'incertezza sulla mortalità.

Per queste ragioni si è convenuto che il rischio di frattura debba essere espresso in termini assoluti e come probabilità di frattura in un determinato arco di tempo, ad esempio nei successivi 10 anni [31].

Sulla base dei risultati di studi epidemiologici internazionali sono attualmente disponibili tabelle che esprimono il rischio a 10 anni di fratture vertebrali cliniche (Tabella 2) o femorali (Tabella 3) sulla base dell'età e della BMD del femore [32] o di un parametro osteosonografico (*Amplitude-Dependent Speed of Sound*, AD-SoS) delle falangi (Tabella 4) [33]. Si noti tuttavia come in soggetti di 50-60 anni la limitazione della predittività del rischio a 10 anni non evidenzia il loro rischio in età senile.

### Come fare una valutazione integrata del rischio di frattura?

Abbiamo visto come sia necessario integrare, possibilmente in un unico modello, i risultati densitometrici con gli altri fattori di rischio per meglio definire il rischio di frattura del paziente. È evidente che la definizione di una soglia di in-

**TABELLA 5. PRECEDENTE PROPOSTA DI VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI FRATTURA**

		Rischio relativo a 5 anni di frattura di femore		Score
1. Età (/ 5 anni)		1,6	65-69	1
			70-74	2
			75-79	3
			80-84	4
			≥85	5
2. Frattura dopo i 50 anni	1,7			1
3. Frattura di femore nella madre	1,5			1
4. Peso < 57 kg	1,8			1
5. Fumo corrente	1,5			1
6. Uso delle braccia per alzarsi	2,5			2
7. Femore BMD				
<i>T-score</i>	da - 1 a - 2	2,7		2
	da - 2 a - 2,5	4,7		3
	< - 2,5	7,0		4
				tot
<i>Mod. da Black et al, Osteoporos Int, 2001</i>				

tervento è complicata dall'interazione di più fattori di rischio e non può essere individuata solo in un determinato livello densitometrico.

Nel 2001 è stato proposto un metodo di valutazione basato sulla somma di punteggi variamente attribuiti ai principali fattori di rischio sulla base del rischio relativo (Tabella 5), ma come vedremo per stimare nel modo più accurato possibile il rischio globale di frattura il metodo è necessariamente molto più complicato.

Ciascuna variabile deve essere valutata in un modello a variabili multiple per l'esistenza di interazioni con le altre variabili. L'inclusione di più fattori di rischio clinici moltiplica la probabilità di frattura, con un range crescente in maniera esponenziale: per esempio, in una donna di 65 anni e con un BMI di 24 kg/m<sup>2</sup> il rischio a 10 anni di frattura di femore in assenza di altri fattori di rischio è di 2,3%; l'inclusione di un fattore di rischio fa aumentare la probabilità a 3,1-5,7%; in presenza di 2, 3, 4 o 5 fattori di rischio le probabilità aumentano a 4,1-11,8%, 6,7-19,9%, 11,8-28% o 23-35,8%, rispettivamente.

Tutto ciò rende ragione della complessità degli algoritmi per il calcolo del rischio di frattura.

Recentemente, nell'ambito delle linee guida per la diagnosi, la prevenzione e la terapia dell'osteoporosi sottoscritte dalle principali Società Scientifiche Italiane competenti [2], sono stati proposti degli algoritmi per il calcolo del rischio di fratture vertebrali cliniche o di femore, ricavati dai dati epidemiologici disponibili. Questi ultimi, come i principi ispiratori della Carta del rischio di frattura osteoporotica, saranno anche alla base di un prossimo *report* di un'apposita Commissione dell'OMS [34].

Il primo passo è stato quello di identificare i principali fattori di rischio di frattura in termini di importanza, di prevalenza e di disponibilità di dati epidemiologici. Le più rilevanti sono risultate essere variabili continue come l'età, la BMD e il BMI e altre variabili dicotomiche quali la storia familiare di fratture, le eventuali pregresse fratture, il fumo di sigaretta, la terapia con corticosteroidi e l'eventuale concomitanza di artri-

**TABELLA 6. RISCHIO RELATIVO, CORRETTO PER L'ETÀ, DI FRATTURA DI FEMORE IN RELAZIONE A DIVERSI FATTORI DI RISCHIO, NON CONSIDERANDO O CONSIDERANDO LA DENSITÀ MINERALE OSSEA (BMD)**

Fattore di rischio	senza BMD		con BMD	
	RR	IC 95%	RR	IC 95%
Body mass index (20 vs 25 kg/m <sup>2</sup> )	1,95	1,71-2,22	1,42	1,23-1,65
Pregressa frattura dopo i 50 anni	1,85	1,58-2,17	1,62	1,30-2,01
Familiarità per frattura di femore	2,27	1,47-3,49	2,28	1,48-3,51
Fumo corrente	1,84	1,52-2,22	1,60	1,27-2,02
Uso di corticosteroidi	2,31	1,67-3,20	2,25	1,60-3,15
Abuso di alcol	1,68	1,19-2,36	1,70	1,20-2,42
Artrite reumatoide	1,95	1,11-3,42	1,73	0,94-3,20

*Mod. da Kanis JA et al, J Bone Miner Res, 2004*

te reumatoide (Tabella 6) [32]. Per la BMD è stata scelta la valutazione al collo del femore per la maggior disponibilità di dati (Tabelle 2 e 3) e per la migliore correlazione con il rischio di frattura [35,36].

L'applicazione di questi algoritmi è condizionata dall'ancora limitata disponibilità di dati epidemiologici: trattasi di dati raccolti prevalentemente in Nord Europa e negli Stati Uniti, e in particolare in Italia le informazioni disponibili sull'incidenza di fratture osteoporotiche e sulle principali variabili correlate sono ancora insufficienti. Va inoltre considerato che la maggior parte degli studi epidemiologici disponibili non tiene conto di eventuali carenze di calcio e vitamina D ed è generalmente stata condotta in Paesi con introiti decisamente superiori a quelli italiani.

In attesa della validazione di questi o altri algoritmi nella popolazione italiana, risulta per ora accettabile identificare soglie densitometriche al di sotto delle quali il rischio, per esempio, di frattura vertebrale clinica a 10 anni è superiore al 10%, diversificate a seconda della concomitanza o meno dei riconosciuti maggiori fattori di rischio per frattura indipendenti dalla massa ossea e non modificabili.

### **Come interpretare il livello di rischio di frattura osteoporotica?**

Il trattamento dell'osteoporosi deve essere finalizzato alla riduzione del rischio di frattura. I provvedimenti non farmacologici (dieta, attività fisica) o l'eliminazione di fattori di rischio modificabili (fumo, errata igiene di vita) non hanno controindicazioni e possono quindi essere raccomandati a chiunque. L'utilizzo di farmaci, invece, è sempre associato a potenziali rischi per cui il loro utilizzo deve essere riservato ai pazienti a rischio più elevato di frattura, che sono poi gli unici per i quali esiste un'adeguata documentazione di efficacia. Esso è anche condizionato dal rapporto tra vantaggi e svantaggi la cui stima su base individuale è sempre complessa. Un rischio di frattura a 10 anni del 10% ha un significato enormemente diverso, ad esempio, per una persona in perfetta salute di 50 anni e per un'altra con gravi problemi di salute e già in multiterapia; inoltre, contrariamente al rischio di cancro o di infarto, un moderato rischio di frattura può venir percepito da taluni come accettabile e tale da non giustificare una terapia cronica. Ancora, nella valutazione della soglia di rischio per l'intervento farmacologico vanno inclusi anche criteri di farmaco-economia come il *Number Needed to Treat* (NNT). D'altra parte, però, una soglia d'intervento basata

esclusivamente su concetti di farmaco-economia non tiene conto dell'intervallo terapeutico (rapporto rischi-benefici) ottimale di ogni singolo farmaco ed è sempre diversa da quella generica riportata nella scheda tecnica. Infine, la soglia di intervento farmacologico è intuitivamente quella in cui il rischio di frattura è superiore per incidenza e gravità a quello di effetti collaterali indesiderati a lungo termine. Ciò è più facilmente valutabile per farmaci che agiscono solo sull'osso, come i bisfosfonati, il teriparatide o lo stronzio ranelato, mentre questo tipo di valutazione è molto più complesso per farmaci come i SERM e la terapia ormonale sostitutiva, dovendo tener anche conto di una serie di effetti extra-scheletrici.

Considerato tutto ciò, l'interpretazione dei livelli di rischio e le relative indicazioni suggerite in Tabella 7 rispondono all'esigenza di tradurre i risultati in raccomandazioni condivise, stabilendo delle soglie e creando un linguaggio comune sulla prevenzione e sul

**TABELLA 7. CLASSIFICAZIONE ED INTERPRETAZIONE DEL RISCHIO DI FRATTURA VERTEBRALE CLINICA O DI FEMORE ED INDICAZIONI RELATIVE**

<b>% Rischio nei prossimi 10 anni</b>	<b>Classificazione</b>	<b>Interpretazione</b>	<b>Indicazioni</b>
> 10%	Livello V	La probabilità di andare incontro ad una frattura vertebrale clinica o di femore nei prossimi 10 anni è alta	Approfondimenti diagnostici. Valutazione Nota 79
7-10%	Livello IV	La probabilità di andare incontro ad una frattura vertebrale clinica o di femore nei prossimi 10 anni è medio-alta	Approfondimenti diagnostici. Valutazione eventuali trattamenti specifici oltre a calcio e vitamina D
4-7%	Livello III	La probabilità di andare incontro ad una frattura vertebrale clinica o di femore nei prossimi 10 anni è media	Eventuali approfondimenti diagnostici se altre indicazioni cliniche. Valutazione eventuale supplementazione con calcio e vitamina D
1-4%	Livello II	La probabilità di andare incontro ad una frattura vertebrale clinica o di femore nei prossimi 10 anni è medio-bassa	Correzione degli eventuali fattori di rischio modificabili
<1%	Livello I	La probabilità di andare incontro ad una frattura vertebrale clinica o di femore nei prossimi 10 anni è bassa	Rivalutazione non prima di 3 anni

trattamento farmacologico dei casi suscettibili. Non vanno pertanto applicate in maniera rigida, ma vanno ovviamente riconsiderate ed eventualmente riviste alla luce dello specifico quadro clinico e soprattutto degli eventuali fattori di rischio non contemplati.

Un rischio di frattura vertebrale clinica o di femore superiore al 10% nei successivi 10 anni è da ritenersi rilevante sia in termini individuali che di costi sociali, perché va anche considerato che ciò si associa a un rischio complessivo di fratture vertebrali o di qualsiasi frattura a 10 anni sicuramente superiore al 30% [37]. In particolare va incluso anche il rischio di fratture vertebrali meno gravi o solo radiologiche (morfometriche), in quanto anche queste ultime hanno un impatto clinico [38] e comportano un rischio di recidiva [39].

### **La valutazione integrata dei fattori di rischio per la prevenzione primaria delle fratture osteoporotiche in Nota 79**

Rischi di frattura vertebrale clinica o di femore superiori al 10% a 10 anni, ovvero rischi complessivi di qualsiasi tipo di frattura superiori al 30% a 10 anni, sono già ritenuti una soglia di intervento socialmente inconfutabile. Condizioni di rischio di questa entità sono quelle associate a precedenti fratture osteoporotiche di vertebra o di femore. In questi casi il rischio di frattura è così elevato che la decisione di avviare una terapia farmacologica può prescindere dai valori densitometrici. Per questi livelli di rischio si riconoscono già, dal 1998, i criteri di rimborsabilità della Nota 79.

La definizione della soglia di intervento farmacologico in prevenzione primaria risulta più complessa. In soggetti sopra i 50 anni rischi di frattura vertebrale clinica superiori al 10% nei successivi 10 anni sono sicuramente associati alla terapia cortisonica (almeno per dosi >5 mg/die, prednisone equivalenti, assunte continuativamente per più di tre mesi), e anche in questo caso è già forte l'indicazione ad avviare una terapia farmacologica, prescindendo, tra l'altro, dai valori densitometrici che, come abbiamo visto, appaiono in questa condizione poco rilevanti ai fini del rischio di frattura.

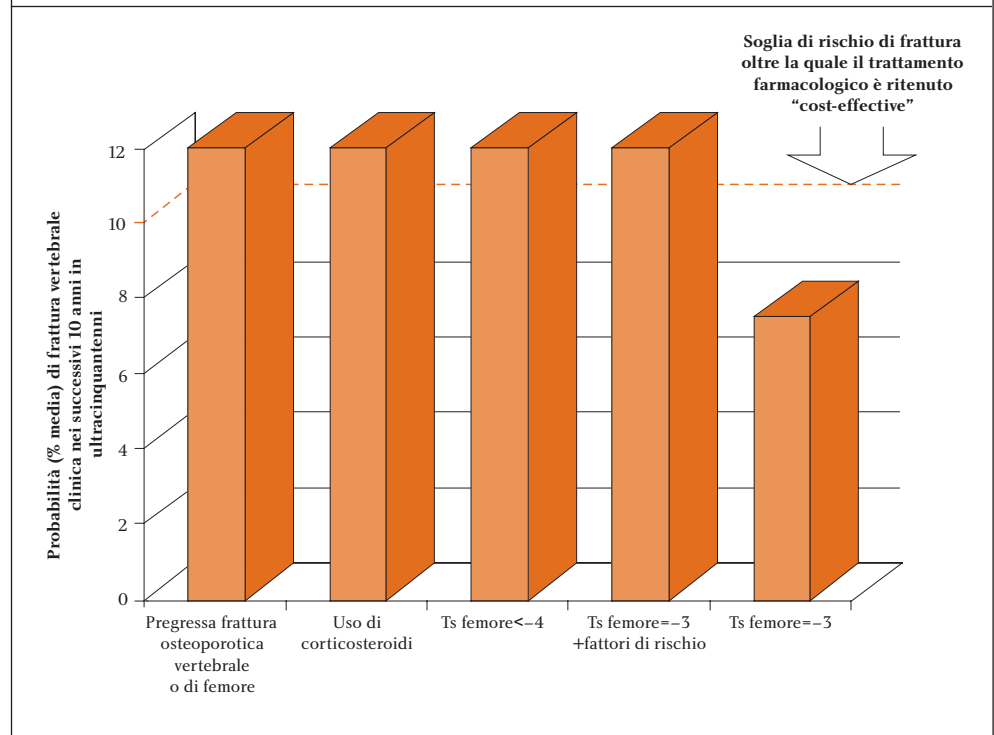
Rischi simili di fratture sono possibili, in soggetti ultracinquantenni, anche in presenza di fattori di rischio diversi dal trattamento corticosteroideo cronico o dalla pregressa frattura osteoporotica vertebrale o di femore e anche in tali casi appare giustificato in termini di bilancio costi/benefici l'applicazione della Nota 79.

Infatti rischi di questa entità si prevedono anche in pazienti di oltre 50 anni con T-score DXA femorale (o ultrasonografico calcaneale) <-4 (-5 per quello ultrasonografico falangeo) o <-3 (-4 per la valutazione ultrasonografica alle falangi) se concomita almeno un fattore di rischio per frattura aggiuntivo (Figura 1). Tra questi abbiamo visto come siano particolarmente indicativi e non modificabili una storia familiare di fratture vertebrali, la concomitanza di artrite reumatoide e altre connettiviti, una pregressa frattura del polso, la menopausa prima di 45 anni di età e ovviamente un trattamento cortisonico. In queste condizioni, come per i pazienti con pregresse fratture osteoporotiche di vertebra o femore, i costi e i rischi del trattamento farmacologico sono inferiori ai benefici in termini di riduzione del rischio di frattura e di costi socio-sanitari correlati, perché l'NNT, ovvero il numero di pazienti da trattare per evitare una frattura, è accettabile. Tutto ciò sta alla base dell'allargamento della Nota 79 alla prevenzione primaria della frattura osteoporotica sulla base della valutazione integrata dei fattori di rischio (Figura 2).

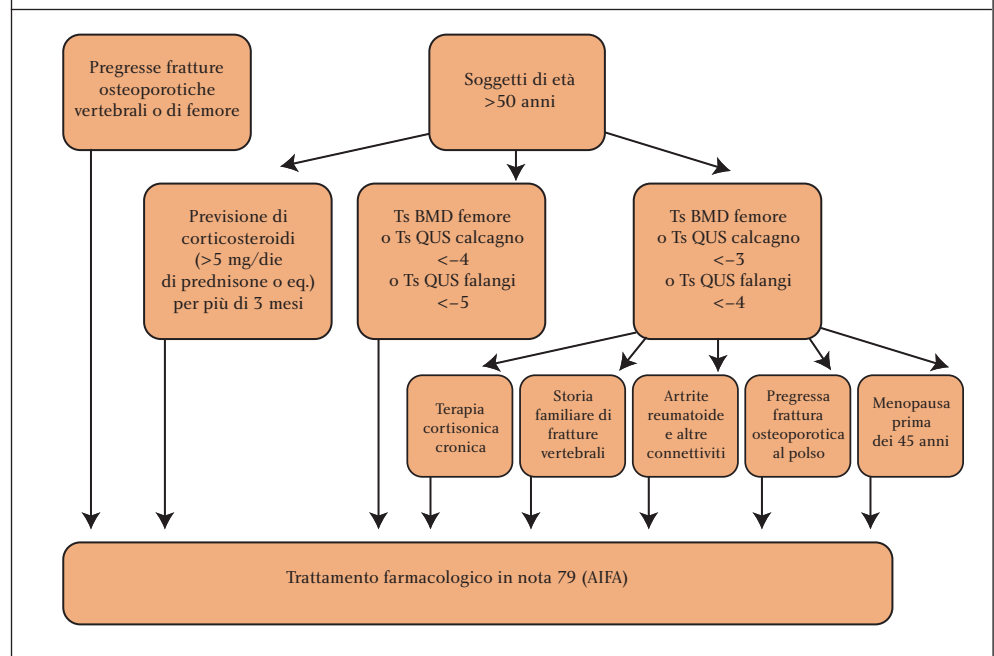
### **Limiti**

Gli algoritmi o la *flow-chart* proposti per la valutazione del rischio di frattura soffrono di ovvie limitazioni, legate soprattutto al fatto che sono stati ricavati in ba-

**FIGURA 1.**  
**BMD, ALTRI FATTORI E PROBABILITÀ DI FRATTURA**



**FIGURA 2.**  
**CARTA DEL RISCHIO DI FRATTURA OSTEOPOROTICA**





se all'attuale disponibilità di dati epidemiologici, ancora per alcuni versi carenti. Si noterà, ad esempio, che il solo valore densitometrico DXA considerato è quello relativo al collo del femore e ciò può comportare una sottostima dell'osteoporosi vertebrale, specie in soggetti in sovrappeso [40,41].

Alcuni fattori di rischio, come ad esempio la ridotta attività fisica, talora non correggibile, non vengono contemplati nonostante la loro importanza, a causa dell'insufficienza di specifici dati epidemiologici o della difficoltà nella loro quantificazione.

La maggior parte dei dati disponibili è stata ottenuta nelle donne ed è quindi in parte arbitrario, anche se ragionevole, estendere l'applicazione di questi metodi di valutazione del rischio di frattura ai maschi.

Inoltre nella *flow-chart* la variabile età è stata semplificata con la soglia di 50 anni: se da una parte ciò consente giustamente di considerare, in soggetti tra i 50 e i 60 anni, anche il rischio di frattura oltre i 10 anni successivi, dall'altra vengono ignorate le significative differenze del rischio di frattura, a parità di BMD, nei decenni successivi.

Comunque, in attesa di nuovi dati epidemiologici, della validazione degli algoritmi e di verifiche cliniche, la disponibilità di questi strumenti per la stima del rischio di frattura consente già di migliorare l'interpretazione clinica della refertazione densitometrica e di correggere l'attuale propensione a "curare" la BMD piuttosto che a prevenire le fratture da fragilità.

# NOTA 79

Suppl. ord. alla Gazzetta Ufficiale n° 7 del 10/01/2007

<p>Bifosfonati:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ac. alendronico</li> <li>- ac. risedronico</li> <li>- ac. ibandronico</li> <li>- ac. alendronico + vitamina D3</li> </ul> <p>Raloxifene</p> <p>Ranelato di stronzio</p> <p>Teriparatide</p> <p>Ormone paratiroideo</p>	<p>La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni di rischio:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• soggetti di età superiore a 50 anni in cui sia previsto un trattamento &gt; 3 mesi con dosi &gt; 5 mg/die di prednisone o dosi equivalenti di altri corticosteroidi</li> </ul> <p><i>ac. alendronico, ac. risedronico, ac. alendronico + vitamina D3</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• soggetti con pregresse fratture osteoporotiche vertebrali o di femore</li> <li>• soggetti di età superiore a 50 anni con valori di T-score della BMD femorale o ultrasonografica del calcagno &lt; - 4 (o &lt; -5 per ultrasuoni falangi)</li> <li>• soggetti di età superiore a 50 anni con valori di T-score della BMD femorale o ultrasonografica del calcagno &lt; -3 (o &lt; - 4 per ultrasuoni falangi) e con almeno uno dei seguenti fattori di rischio aggiuntivi             <ul style="list-style-type: none"> <li>- storia familiare di fratture vertebrali</li> <li>- artrite reumatoide e altre connettiviti</li> <li>- pregressa frattura osteoporotica al polso</li> <li>- menopausa prima 45 anni di età</li> <li>- terapia cortisonica cronica</li> </ul> </li> </ul> <p><i>ac. alendronico, ac. alendronico + vitamina D3, ac. risedronico, ac. ibandronico, raloxifene, ranelato di stronzio</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• soggetti che incorrono in una nuova frattura vertebrale moderata-severa o in una frattura di femore in corso di trattamento con uno degli altri farmaci della Nota 79 (alendronato, risedronato, raloxifene, ibandronato, ranelato di stronzio) da almeno un anno per una pregressa frattura vertebrale moderata-severa. Soggetti, anche se in precedenza mai trattati con gli altri farmaci della Nota 79 (alendronato, risedronato, raloxifene, ibandronato, ranelato di stronzio), che si presentano con 3 o più fratture vertebrali severe (diminuzione di una delle altezze dei corpi vertebrali &gt; 50% rispetto alle equivalenti altezze di corpi vertebrali adiacenti integri) o con 2 fratture vertebrali severe ed una frattura femorale prossimale. 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 due volte (per un totale complessivo di 18 mesi), di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuate dalle Regioni e dalle Provincie autonome di Trento e Bolzano.</li> </ul> <p><i>teriparatide, ormone paratiroideo</i></p> <p>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 solare siano inadeguati, a supplementi con sali di calcio e vitamina D3 (e non ai suoi metaboliti idrossilati). 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. Non deve essere dimenticato, infine, che tutti i principi attivi non sono privi di effetti collaterali per cui va attentamente valutato il rapporto vantaggi e rischi terapeutici. Inoltre la loro associazione è potenzialmente pericolosa e va pertanto evitata. Per l'applicazione della Nota 79 la valutazione della massa ossea con tecnica DXA o ad ultrasuoni deve essere fatta presso strutture pubbliche o convenzionata con il SSN.</p> <p>La prescrizione va fatta nel rispetto delle indicazioni e delle avvertenze della scheda tecnica dei singoli farmaci.</p>
---	---

### Background











Il trattamento dell'osteoporosi deve essere finalizzato alla riduzione del rischio di frattura. I provvedimenti non farmacologici (adeguato apporto di calcio e vitamina D, attività fisica) o la eliminazione di fattori di rischio modificabili (fumo, rischi ambientali di cadute) non hanno controindicazioni e possono quindi essere raccomandati a chiunque. L'utilizzo di farmaci è sempre associato a potenziali rischi per cui il loro utilizzo deve essere riservato ai pazienti a rischio più elevato di frattura, che sono poi gli unici per i quali esiste una adeguata documentazione di efficacia. L'utilizzo di farmaci è anche condizionato dal rapporto tra vantaggi e svantaggi la cui stima individuale è spesso complessa e deve tener conto di aspetti di farmaco-economia. Ciò appare particolarmente rilevante per l'utilizzo di teriparatide, da riservare ai pazienti più gravi e quindi a maggior rischio di nuove fratture.

La Nota 79 prevede il trattamento farmacologico dell'osteoporosi a carico del SSN per pazienti con rischio di frattura sufficientemente elevato da giustificare gli inevitabili rischi connessi a trattamenti di lungo termine. I pazienti con pregresse fratture osteoporotiche sono quelli più a rischio di ulteriori fratture (> 20% a 10 anni). Va anche sottolineato che l'efficacia anti-fratturativa di tutti i prodotti in Nota è stata prevalentemente dimostrata in pazienti con una storia pregressa di frattura vertebrale (studi FIT, VERT, BONE e SOTI). Una condizione di rischio analoga è stata anche documentata per i pazienti ultra-cinquantenni in trattamento cortisonico cronico. La documentazione di efficacia nell'osteoporosi cortisonica per alcuni farmaci giustifica l'estensione della Nota 79 a donne e uomini in trattamento con dosi medio-elevate di corticosteroidi.

In altre condizioni (ad esempio bassa massa ossea) la definizione di una soglia di intervento è complicata dall'interagire di più fattori di rischio oltre che dalla minor documentazione di efficacia dei farmaci disponibili. Dall'analisi di studi epidemiologici di grandi dimensioni, condotti in Nord-Europa e negli USA, è stato possibile sviluppare algoritmi per una stima del rischio di frattura a 10 anni, basata sulla valutazione densitometrica (DXA) del femore o ultrasonografica delle falangi in combinazione con altri fattori

di rischio. Una ragionevole semplificazione dei suddetti algoritmi consente di identificare due soglie densitometriche ossee a femore o falangi, al di sotto delle quali il rischio di frattura clinica vertebrale a 10 anni sia > 10%: <-4.0 o -3.0 di T score, in relazione alla presenza o meno di ulteriori importanti fattori di rischio.

La teriparatide per il suo profilo di sicurezza va riservata a pazienti con una osteoporosi severa e ad altissimo rischio di nuove fratture da fragilità. Questo livello di rischio è identificato dalla presenza di multiple fratture vertebrali severe o dalla comparsa di nuove fratture dopo un congruo periodo di terapia con altri farmaci. La Nota prevede che un paziente può essere in Nota 79 per teriparatide se ha una delle seguenti condizioni: (a) 3 fratture vertebrali severe; (b) 2 fratture severe e storia di una frattura femorale; (c) 2 fratture vertebrali moderate-severe se una delle due fratture è insorta in corso di terapia con altri farmaci della Nota 79; 1 frattura moderata-severa e storia di frattura di femore se una delle due fratture è insorta in corso di terapia con altri farmaci della Nota 79. La definizione di severità di frattura è quella descritta da Genant sulla base dei seguenti schemi:

Vertebra Normale	Frattura a cuneo	Frattura biconcava	Frattura posteriore
 Frattura lieve			
Frattura moderata			
Frattura severa			

### Evidenze disponibili

Per tutti i farmaci della Nota 79 è stata documentata l'efficacia sul rischio di fratture vertebrali post-menopausali con percentuali di riduzione del rischio comprese tra 30 e 60% e con un numero di donne da trattare per 3 anni per evitare una frattura vertebrale (*Number Needed to Treat*, NNT), compresa fra 10 e 20, tra i soggetti a più elevato rischio. In soggetti a minor

rischio il NNT a 3 anni è superiore a 200. L'effetto sulle fratture di femore manca del tutto o risulta da sub-analisi o è marginale. Va ricordato che in soggetti anziani per la prevenzione delle fratture di femore sono disponibili più solide documentazioni di efficacia con la correzione dell'apporto di vitamina D.

L'alendronato è disponibile in Nota 79 anche in associazione con vitamina D. L'unico studio comparativo condotto con questa associazione in soggetti non vitamino D-carenti, non dimostra alcun vantaggio rispetto alla formulazione standard.

Nel maschio l'efficacia terapeutica è stata valutata in un *trial* controllato e randomizzato per il solo alendronato, al quale pertanto si riferisce la Nota. Il numero dei pazienti del *trial* (N= 241) non era calcolato per valutare gli effetti del trattamento sulle fratture osteoporotiche. L'efficacia per la prevenzione delle fratture è quindi in parte surrogata dai dati sulla massa ossea.

In soggetti in trattamento cortisonico effetti favorevoli dei bifosfonati sulla densità minerale ossea sono stati rilevati in più *trial* randomizzati. L'efficacia per la prevenzione delle fratture vertebrali (ma non delle fratture non vertebrali) è stata dimostrata in *trial* randomizzati per risedronato e l'alendronato. In questi e in altri studi, l'esposizione ai corticosteroidi in grado di aumentare in maniera clinicamente rilevante il rischio di fratture osteoporotiche è generalmente stimata in 7,5 mg/die o più di prednisone o equivalenti. È importante l'osservazione che gli effetti favorevoli dei bifosfonati sulle fratture e sulla densità minerale ossea sono più evidenti in uomini ultra-cinquantenni ed in donne in post-menopausa.

Il trattamento con teriparatide riduce il rischio di frattura vertebrale a valori inferiori al 10% in 10 anni anche in soggetti ad alto rischio. Il suo utilizzo è limitato a questi ultimi pazienti per il suo ancora incerto profilo di sicurezza (vedi sotto).

Tra le forme severe di osteoporosi va inclusa anche la Osteogenesi Imperfetta. Il neridronato è l'unico farmaco con indicazione e prescrivibilità a carico del SSN per questa patologia.

### Particolari avvertenze

Alendronato, risedronato ed ibandronato appartengono alla classe dei bifosfonati. I tre farmaci non sono privi di effetti indesiderati. Tra questi il più comu-

ne è la comparsa o accentuazione di esofagite particolarmente in persone con reflusso gastro-esofageo o alterata motilità esofagea o che assumono FANS o che sono incapaci di seguire le raccomandazioni del foglietto illustrativo (compressa presa a digiuno con abbondante acqua, rimanendo in posizione eretta o seduta per almeno trenta minuti). Questo effetto collaterale è apparentemente meno frequente con le formulazioni intermittenti (settimanale o mensile). La terapia con bisfosfonati è stata associata alla comparsa di osteonecrosi della mandibola. Questo grave effetto collaterale è stato osservato quasi esclusivamente tra pazienti che assumono dosi elevate di bisfosfonati per via venosa per il trattamento della ipercalcemia neoplastica e delle metastasi ossee. Le osservazioni tra pazienti che assumono le dosi indicate per l'osteoporosi rimangono sporadiche.

Il raloxifene è un modulatore dei recettori estrogenici. I suoi effetti sono simil-estrogenici su osso (riduzione del turnover) e fegato (riduzione di colesterolo e lipoproteine LDL) e anti-estrogenici su endometrio e mammella. Da studi specifici è emerso che raloxifene ha un effetto neutro sul rischio cardio-vascolare, mentre si associa ad un significativo aumento del rischio di ictus e trombo-embolismo venoso.

Il meccanismo d'azione del ranelato di stronzio è per il momento sconosciuto. Va ricordato che circa il 50-70% delle variazioni densitometriche sono legate ad un artefatto: l'elevato peso atomico dello stronzio che si deposita nel tessuto osseo.

La teriparatide stimola la neoformazione di osso soprattutto a livello della colonna. Il trattamento cronico provoca nei ratti la comparsa di osteosarcomi. Ciò giustifica sia la limitata durata dei trattamenti sia la necessità di limitare la prescrivibilità a centri specialistici particolarmente qualificati.

### Bibliografia

1. Adachi JD et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and fracture in patients on glucocorticoids. *Arthritis and Rheum* 2001;44: 202-11.
2. Adami S et al. Fracture Incidence and Characterization in Patients on Osteoporosis Treatment: the ICARO Study. *J Bone Miner Res* 2006; 21:1565-70.
3. Barrett-Connor E et al. Raloxifene Use for The Heart (RUTH) Trial Investigators. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006 13;355:125-37.
4. Bischoff-Ferrari HA et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005 11;295:2257-64.
5. Black DM et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996;348:1535-41.

6. Chesnut CH et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19:1241-49.
7. Cummings SR et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998;280:2077-82.
8. De Groen PC et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 1996;335:1016-21.
9. Ettinger B et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 5-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999;282:637-45.
10. Harris ST et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and non vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 1999;282:1344-52.
11. Kanis JA et al. Ten-year probabilities of clinical vertebral fractures according to phalangeal quantitative ultrasonography. *Osteoporos Int* 2005;16:1065-70.
12. Lenchik L, Rogers LF, Delmas PD, Genant HK. Diagnosis of osteoporotic vertebral fractures: importance of recognition and description by radiologists. *Am J Roentgenol* 2004;183:949-58.
13. Lindsay R et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001;17:285: 320-3.
14. McClung M et al. Effect of risedronate on hip fracture risk in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001;344:333-40.
15. Meunier PJ et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2004; 29: 350: 459-68.
16. Migliorati CA et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet Oncol* 2006; 7:508-14.
17. Neer RM et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434-41.
18. Orwoll E et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000;343:604-10.
19. Reginster J et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteop Intern* 2000;11:83-91.
20. Reginster JY et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2816-22.
21. Società Italiana di Reumatologia et al. Linee Guida per la diagnosi, prevenzione e terapia dell'osteoporosi. Sinossi. Edimes, Pavia, 2006
22. van Staa TP et al. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002;13:777-87
23. Wallach S et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calc Tissue Int* 2000;67:277-85.

**Bibliografia**

1. Espallargues M, Sampietro-Colom L, Estrada MD, et al. Identifying bone-mass-related risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements: a systematic review of the literature. *Osteoporos Int* 2001; 12:811-22
2. CROI, SIMFER, SIMI, SIOMMMS, SIOT, SIR, SIRM. Linee guida per la diagnosi, prevenzione e terapia dell'osteoporosi. EDIMES, Pavia, 2006
3. Kanis JA, Delmas P, Burkhardt P, et al. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. *Osteoporos Int* 1997; 7:390-406
4. National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: cost effectiveness analysis and review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment. *Osteoporos Int* 1998; 8(suppl 4):S1-88
5. Black DM, Steinbuch M, Palermo L, et al. An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2001; 12:519-528
6. Siris E, Miller P, Barrett-Connor E, et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women. Results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *JAMA* 2001; 286: 2815-22
7. Stone KL, Seeley DG, Lui LY, et al. BMD at multiple sites and risk of fracture of multiple types: long-term results from the Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Min Res* 2003; 18:1947-54
8. Eddy et al. for The National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: Review of the evidence for prevention, diagnosis, and treatment and cost-effectiveness analysis. *Osteoporos Int* 1998; 8(suppl 4):S7-80
9. Ross PD, Davis JW, Epstein RS, et al. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann Intern Med* 1991; 114:919-23
10. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 2004; 35:375-82
11. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995; 332:767-73
12. Black DM, Arden NK, Palermo L, et al. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. *J Bone Miner Res* 1999; 14:821-8
13. Davis JW, Grove JS, Wasnich RD, et al. Spatial relationships between prevalent and incident spine fractures. *Bone* 1999; 24:261-4
14. Ismail AA, Cockerill W, Cooper C, et al. Prevalent vertebral deformity predicts incident hip though not distal forearm fracture: results from the European prospective osteoporosis. *Osteoporos Int* 2001; 12:85-90
15. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman P, et al. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 2000; 15:721-739
16. Nevitt MC, Ross PD, Palermo L, et al. Association of prevalent vertebral fractures, bone density, and alendronate treatment with incident vertebral fractures: effect of number and spinal location of fractures. The Fracture Intervention Trial Research Group. *Bone* 1999; 25:613-9
17. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001; 285:320-3
18. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. *Bone* 2004; 35:1029-37
19. De Laet C, Kanis JA, Oden A, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005; 16:1330-8
20. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005; 16:155-62
21. Venning G. Recent developments in vitamin D deficiency and muscle weakness among elderly people. *BMJ* 2005; 330:524-6
22. McLean RR, Jacques PF, Selhub J, et al. Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in older persons. *N Engl J Med* 2004; 350:2042-9
23. van Meurs JB, Dhonukshe-Rutten RA, Pluijm SM, et al. Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture. *N Engl J Med* 2004; 350:2033-41
24. Dhonukshe-Rutten RA, Pluijm SM, de Groot LC, et al. Homocysteine and vitamin B12 status relate to bone turnover markers, broadband ultrasound attenuation, and fractures in healthy elderly people. *J Bone Miner Res* 2005; 20:921-9
25. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002; 13:777-87
26. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004; 19:893-9
27. Adami S. Risk of fracture in corticosteroid induced osteoporosis. *Reumatismo* 2000; 52:73
28. Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *J Bone Miner Res* 1996; 11:1531-1538
29. Dargent-Molina P, Favier F, Grandjean H, et al. Fall-related factors and risk of hip fracture: the EPIDOS prospective study. *Lancet* 1996; 348:145-9
30. Faulkner KG, Cummings SR, Black D, et al. Simple measurement of femoral geometry predicts hip fracture: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 1993; 8:1211-7
31. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Ten-year risk of osteoporotic fracture and the effect of risk factors on screening strategies. *Bone* 2002; 30:251-8
32. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* 2005; 16:581-9
33. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Ten-year probabilities of clinical vertebral fractures according to phalangeal quantitative ultrasonography. *Osteoporos Int* 2005; 16:1065-70
34. Kanis JA. Update on fracture risk assessment: clinical and economic aspects. *Osteoporos Int* 2006; 17 (suppl 1): S2
35. Johnell O, Kanis JA, Oden A, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res* 2005; 20:1185-94
36. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. The use of multiple sites for the diagnosis of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2006; 17:527-34
37. Silverman SL, Delmas PD, Kulkarni PM, et al. Comparison of fracture, cardiovascular event, and breast cancer rates at 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52:1543-8
38. Nevitt MC, Ettinger B, Black DM, et al. The association of radiographically detected vertebral fractures with back pain and function: A prospective study. *Ann Intern Med* 1998; 128:793-800
39. Delmas PD, Genant HK, Crans GG, et al. Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: Results from the MORE trial. *Bone* 2003; 33:522-532
40. Rossini M, James G, Girardello S, et al. The body mass index affects the diagnostic accuracy of hip BMD in predicting vertebral fracture risk. *It J Miner Elect Metab* 2000; 14 (suppl.1):9
41. Rossini M, Viapiana O, Gatti D, Adami S. Obesità ed apparato osteoarticolare. In: *L'obesità*, Kurtis, Milano, cap. 8.6; in press