

STIMA DEL RISCHIO DI FRATTURA E SOGLIA DI INTERVENTO TERAPEUTICO

Coordinamento:

**Davide Gatti, Vania Braga, Filomena Cetani, Giovanni Iolascon,
Ombretta Viapiana**

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

Si stima che oltre 4 milioni di individui possano essere attualmente colpiti da questa malattia nel nostro Paese e che la proporzione dei pazienti con fratture da essa causate sia destinata a crescere a ritmo sostenuto nelle prossime decadi. Poiché nei prossimi 20 anni la percentuale della popolazione italiana al di sopra dei 65 anni d'età aumenterà del 25%, ci dovremo attendere un proporzionale incremento dell'incidenza dell'osteoporosi.

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

Questi dati epidemiologici e le stime per il futuro rendono indispensabile delineare un percorso diagnostico che favorisca l'adeguatezza di ogni intervento preventivo o terapeutico.

SOGLIA DIAGNOSTICA E SOGLIA TERAPEUTICA

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, igiene di vita) dovrebbero essere raccomandati a tutti. Al contrario, l'utilizzo di farmaci specifici è condizionato dalla valutazione del rapporto rischio/beneficio. Questo rapporto può essere facilmente dedotto per grandi gruppi omogenei di persone che hanno partecipato a *trial* clinici di grandi dimensioni, utilizzando parametri semplici come il *number needed to treat* (NNT) o il *number needed to harm* (NNH), ovvero il numero di persone che devo trattare per prevenire un de-

terminato evento o far emergere un particolare effetto collaterale.

Il problema risulta più complesso per il singolo individuo, per cui fino a ora si è fatto ricorso a compromessi e semplificazioni ritenute universalmente ragionevoli.

La misurazione della densità ossea (BMD) con tecnica DXA rappresenta al momento il miglior fattore predittivo per frattura. L'unità di misura più affermata è il *T-score*: BMD del picco di massa ossea (soggetti di 20-30 anni sani) meno BMD del soggetto, diviso per la deviazione standard (DS) del picco di BMD.

Nel 1993 un gruppo di esperti coordinato dalla OMS ha convenuto di adottare le seguenti definizioni:

1. la BMD normale è definita da un *T-score* compreso fra +2,5 e -1,0 DS
2. l'osteopenia è definita da un *T-score* compreso tra -1,0 e -2,5 DS
3. l'osteoporosi è definita da un *T-score* inferiore a -2,5 DS
4. l'osteoporosi conclamata è definita da un *T-score* inferiore a -2,5 DS con la contemporanea presenza di una o più fratture da fragilità.

In seguito a questo primo report dell'OMS, molte linee guida e autorità sanitarie hanno identificato la soglia di intervento "farmacologico" con un valore di BMD; per esempio *T-score* <-2,0 negli USA e <-2,5 in generale in Europa.

Va tuttavia sottolineato che la soglia diagnostica di osteoporosi espressa come *T-score* non può essere considerata valida anche come soglia terapeutica. Infatti il rischio di frattura espresso solo dal dato densitometrico ignora altri importanti fattori che concorrono a determinare il rischio fratturativo, indipendentemente dalla BMD, come l'età, la terapia cortisonica, il fumo, la magrezza, chiamati "fattori di rischio clinici".

Fattori di rischio come la storia di precedenti fratture osteoporotiche o la terapia cortisonica cronica per dosi >5 mg/die, prednisone-equivalenti, sono associati a un rischio di frattura così elevato che la decisione di avviare una terapia farmacologica può prescindere dai valori densitometrici. Questo concetto è sempre stato recepito dalla Nota 79 fino al 2006, per la cui applicabilità non serviva il dato densitometrico.

Pertanto nella stima del rischio e quindi della soglia di intervento farmacologico è necessario tenere conto sia del valore densitometrico che dei fattori di rischio clinico. La quantificazione di questo rischio fornisce un dato "istantaneo" che deve essere ristimato in termini di *life-time risk* o, più convenientemente, in *10 year fracture risk* (10YFR). Questo calcolo è piuttosto complesso perché si deve tener conto dell'attesa di vita per ogni età e del peggioramento dei fattori di rischio che inevitabilmente compariranno nei successivi 10 anni.

ALGORITMI PER LA STIMA DEL RISCHIO

In una recente pubblicazione dell'OMS (WHO *Technical Report* 2008) sono state riportate numerose tabelle in cui viene correlato il rischio di frattura (per siti multipli o per il femore) a 10 anni vs età, BMI (peso kg/altezza m²), *T-score* al collo femorale e altri fattori di rischio clinici più comuni. Elaborando questi dati è stato sviluppato un algoritmo predittivo utilizzabile gratuitamente denominato FRAX®, disponibile *on-line* all'indirizzo: www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?locationValue=11.

L'algoritmo non viene rivelato ed è coperto da brevetto. La parte dell'algoritmo che analizza la relazione tra rischio con età, *T-score* e BMI appare sostanzialmente

in linea con i risultati di numerosi studi epidemiologici. Essendo di gran lunga il miglior strumento sinora elaborato avrà sicuramente un'ampia diffusione. Ben diversa è la validità del FRAX® per quanto attiene il peso aggiuntivo sul rischio di fratture (gradienti o fattoriali) legato ai "fattori di rischio clinico". I limiti principali sono:

1. le variabili sono spesso dicotomiche (per esempio: cortisone SI/NO quando è nota l'importanza della dose, fumo SI/NO, eccetera)
2. sono escluse malattie chiaramente osteopenizzanti solo perché rare. Così viene inclusa l'artrite reumatoide, mentre non sono riportate patologie di pari impatto anche se più rare (iperparatiroidismo primitivo, connettiviti, morbo di Cushing, eccetera)
3. l'impatto della familiarità (per frattura di femore) appare sovrastimata per il rischio di frattura di femore. Questo fattore di rischio potrebbe essere mera espressione di una favorevole predisposizione genetica alla longevità (solo chi sopravvive oltre gli 80 anni ha elevate probabilità di fratturarsi il femore)
4. il FRAX® aggiusta il rischio per le principali etnie europee fattorizzando il rischio di frattura di femore svedese per quello riscontrato in altri paesi (per l'Italia circa 0,65 sia per fratture cliniche sia per quelle di femore). Tuttavia, quando la predizione del rischio viene utilizzata per l'identificazione della soglia di trattamento farmacologico non si può prescindere dalle norme nazionali che regolano la rimborsabilità dei farmaci. In Italia la Nota 79 identifica come soggetti ad alto rischio pazienti già incorsi in una frattura vertebrale o di femore o in terapia con dosi prednisone-equivalenti di cortisonici >5 mg/die. In algoritmi di stima del rischio questi ultimi pazienti sono in generale esclusi. Abbiamo peraltro visto come in questi casi il rischio sia sufficientemente elevato da poter prescindere da altri fattori di rischio.

Per ovviare a questi limiti, le tabelle del WHO *Technical Report* sono state rianalizzate al fine di identificare un algoritmo basato sulle stesse variabili continue del FRAX®: età, *T-score* del femore e BMI. Il rischio di frattura a 10 anni (10YFR) è stato aggiustato per la diversa incidenza di fratture tra Svezia (paese d'origine principale delle tabelle OMS) utilizzando lo stesso fattoriale del FRAX®. Gli algoritmi sviluppati sono stati testati in due ampie coorti di soggetti osteoporotici senza fattori di rischio "clinici" verso il FRAX®, con una coincidenza quasi totale dei risultati (R=0,98).

Dopo aver ottenuto questi algoritmi, un gruppo di esperti ha identificato dei nuovi fattoriali di rischio che includono variabili dicotomiche (pregresse fratture diverse da femore e colonna, presenza di artrite reumatoide o altre connettiviti) e graduate (fumo, dose di cortisonico).

Ciò ha dato origine a un nuovo strumento di stima del rischio di frattura denominato da ora *derived fracture risk assessment* o DeFRA®, accessibile a tutti.

L'ampio utilizzo di questo strumento di stima renderà possibile:

1. garantire immediatamente un razionale e omogeneo approccio diagnostico e terapeutico dell'osteoporosi
2. validare prospetticamente in poco tempo, con un modesto impegno individuale, l'algoritmo stesso.

Va comunque ricordato che l'algoritmo DeFRA® di stima del rischio deve essere utilizzato in maniera flessibile tenendo conto di due fattori:

1. un determinato rischio di frattura a 10 anni ha un significato enormemente diverso per una persona in perfetta salute di 50 anni rispetto a una con altri gravi problemi di salute
2. contrariamente al rischio di cancro o di infarto, il rischio di frattura è spesso percepito, entro certi limiti, come accettabile.

RACCOMANDAZIONI RIASSUNTIVE

1. La prevenzione dell'osteoporosi con interventi non farmacologici (corretto apporto di calcio, correzione del deficit di vitamina D, smettere di fumare, aumentare l'esercizio fisico) può essere raccomandata universalmente a prescindere da stime di rischio di frattura.
2. L'intervento farmacologico appare giustificato solo quando il rischio di frattura è sufficientemente elevato da garantire un favorevole rapporto costi-benefici. La Nota 79 interpreta, anche se in maniera eccessivamente conservativa, questa esigenza. L'algoritmo DeFRA[®], evoluzione del FRAX[®], sarà validato su una ampia casistica italiana. Esso tuttavia garantisce già da ora un approccio omogeneo e razionale al problema dell'identificazione individuale della soglia di intervento farmacologico.

SUPPLEMENTAZIONE CON VITAMINA D: LINEE GUIDA

Coordinamento:**Maurizio Rossini, Antonella Barone, Carlo Cisari, Fabio Vescini****FABBISOGNO DI VITAMINA D**

Il fabbisogno di vitamina D varia a seconda dell'età del soggetto e di alcune condizioni morbose. Nel corso degli ultimi anni si è assistito a un progressivo incremento dei livelli raccomandati di vitamina D. Nei primi anni del 2000 si consigliavano i seguenti apporti quotidiani minimi di vitamina D: 200 UI (pari a 5 µg) dal secondo mese di vita fino all'adolescenza; 400 UI (pari a 10 µg) in età adulta; 600 UI (15 µg) sopra i 70 anni. Attualmente negli anziani si raccomandano 800-1.000 e più UI/die di vitamina D. In condizioni di cronica o forzata ridotta esposizione solare, di età molto avanzata, di osteoporosi, di precarie condizioni nutrizionali o di malassorbimenti intestinali e in caso di somministrazione di alcuni farmaci (per esempio anticonvulsivanti o glucocorticoidi) possono essere necessarie quantità ancora maggiori di vitamina D. La concentrazione sierica del metabolita 25(OH)D è ritenuta il miglior indicatore della replezione di vitamina D e la presenza di iperparatiroidismo secondario è ritenuta un indicatore importante della sua inadeguatezza. È stato inoltre osservato che ai fini della prevenzione di una condizione di iperparatiroidismo secondario è più importante l'apporto di vitamina D rispetto a quello del calcio e che in presenza di livelli normali di vitamina D appare poco influente l'introito di calcio. Tuttavia un basso introito di calcio, condizione che si verifica spesso nell'anziano, aumenta il fabbisogno di vitamina D necessario per prevenire un iperparatiroidismo secondario. Studi recenti hanno messo in evidenza che il livello auspicabile di 25(OH)D, che finora era considerato superiore alle 50 nmol/l, debba in realtà essere innalzato a 75 nmol/l. Solo con questi livelli, raggiungibili nell'anziano con la somministrazione di almeno 800-1.600 UI/die di colecalciferolo, sarebbe infatti possibile evitare la stimolazione paratiroidea e conseguentemente l'aumento del *turnover* osseo, la riduzione della massa ossea e il maggiore rischio di fratture. Sarebbero inoltre auspicabili livelli superiori alle 80 nmol/l, meglio se tra 90 e 100 nmol/l di 25(OH)D, ai fini preventivi non solo nei confronti del rischio di osteoporosi ma anche di rischi extrascheletrici, quali per esempio il rischio di cadute, di neoplasie e di malattie cardiovascolari. Negli anziani, spesso in condizioni di scarso introito o assorbimento intestinale di calcio, per prevenire un iperparatiroidismo secondario possono essere necessari livelli sierici di 25(OH)D superiori alle 120 nmol/l. Non sono mai stati riportati effetti collaterali inde-

siderati con l'assunzione di dosi inferiori alle 10.000 UI/*die*. Per una prudenza probabilmente eccessiva si raccomanda tuttora di non superare le 2.000 UI

Attualmente negli anziani si raccomandano almeno 800-1.000 e più UI/*die* di vitamina D. Sono auspicabili livelli sierici di 25(OH)D superiori alle 75 nmol/l

di vitamina D al giorno; la somministrazione di vitamina D sino a questa soglia può essere prescritta anche senza aver preliminarmente controllato i livelli sierici di 25(OH)D. Si ritiene potenzialmente tossico solo un livello sierico di 25(OH)D superiore alle 375 nmol/l.

Numerosi studi hanno documentato l'utilità della somministrazione di vitamina D per la prevenzione del rischio di frattura, forse anche per la

capacità dimostrata di ridurre il rischio di cadute. La somministrazione di 800 UI/*die* di vitamina D in soggetti anziani e con deficit documentato si accompagna a una diminuzione significativa del 26% del rischio di fratture femorali (23% per quelle non vertebrali). La riduzione maggiore del rischio di frattura

si verifica nei soggetti nelle condizioni basali più carenziali e con i maggiori incrementi nei livelli sierici di 25(OH)D in seguito al trattamento. Non si è documentato alcun effetto significativo con dosi di vitamina D inferiori a 800 UI/*die*: in particolare il dosaggio di 400 UI/*die* non è risultato capace di ridurre significativamente nessun tipo di frattura osteoporotica.

La somministrazione di calcio e vitamina D in soggetti ultracinquantenni carenti, specie se anziani si associa a una riduzione del rischio di fratture sia vertebrali che non vertebrali. L'introito minimo giornaliero raccomandato per quanto riguarda la vitamina D è di almeno 800 UI

QUALE VITAMINA D SOMMINISTRARE

È necessario fare una netta distinzione tra le diverse forme di vitamina D o dei suoi metaboliti al fine di correggere il deficit vitaminico D e in termini di *safety*.

Esistono 2 diverse forme di vitamina D: l'ergocalciferolo (D_2), di origine vegetale, e il colecalciferolo (D_3), di origine animale. L'efficacia della somministrazione di un bolo di vitamina D_3 nell'aumentare i livelli sierici di 25(OH)D è risultata superiore a quella della vitamina D_2 e la somministrazione *per os* è preferibile a quella intramuscolare. La somministrazione di vitamina D è del tutto sicura in quanto solo la quantità necessaria all'organismo

momento per momento (rigidamente regolata secondo i livelli di PTH, calcemia e fosforemia) verrà idrossilata e quindi trasformata nell'ormone attivo (calcitriolo). Al contrario l'uso dei metaboliti già idrossilati in posizione 1 (ormone attivo) sfugge a tutti i meccanismi fisiologici di controllo già descritti e quindi può esporre al rischio di un sovradosaggio e quindi di intossicazione. Oltre a ciò va considerata la brevissima emivita del calcitriolo, dell'ordine di poche ore, che richiede la scomoda duplice somministrazione giornaliera. Di conseguenza la prevenzione della carenza di vitamina D con metaboliti attivi è del tutto ingiustificata oltre che pericolosa. Richiede il monitoraggio

La somministrazione di vitamina D *per os* è preferibile a quella i.m. e la vitamina D_3 è da preferire alla vitamina D_2 per la prevenzione e il trattamento del deficit di vitamina D. L'utilizzo a questo scopo dei metaboliti 1-idrossilati della vitamina D rappresenta un errore medico. L'impiego di questi ultimi è limitato a particolari condizioni

gio periodico della calcemia e della calciuria, requisito questo inadatto per strategie comunitarie di prevenzione dell'ipovitaminosi D o per la gestione di trattamenti a lungo termine di malattie croniche e sociali come l'osteoporosi. L'uso di questi metaboliti è ragionevole solo in pazienti con insufficienza renale medio-grave o con alcune forme di malassorbimento intestinale o con ipoparatiroidismo.

COME TRATTARE LA CARENZA-INSUFFICIENZA DI VITAMINA D

La farmacocinetica della vitamina D consente la somministrazione di boli settimanali (5.000 UI), mensili (25.000-50.000 UI), trimestrali (100.000 UI) o addirittura annuali (300.000-600.000 UI), con potenziali benefici in termini di *compliance* e di praticabilità per interventi preventivi sulla popolazione anziana. La somministrazione di boli annuali (circa 600.000 UI), di solito all'inizio dell'autunno, è stata adottata con successo per interventi di comunità negli anziani. Questo approccio offre il vantaggio di ottenere un'amplissima penetrazione dell'intervento di prevenzione. Tuttavia, è in generale preferibile un'azione specifica. Nell'ambito degli interventi di "comunità" (si interviene su tutti) in pazienti lungodegenti è preferibile ricorrere ad almeno 2 boli/anno (per un totale di 600.000-900.000 UI); un bolo di vitamina D (per esempio 600.000 UI) è proponibile in tutti gli anziani che si fratturano il femore e che non siano già in terapia con vitamina D. I boli unici tuttavia non sempre garantiscono livelli sierici di 25(OH)D costanti, sempre superiori alla soglia minima recentemente raccomandata di 75 nmol/l e preferibilmente tra le 90 e le 100 nmol/l. In particolare in caso di significativa carenza di

vitamina D (per esempio con livelli di 25(OH)D <20 ng/ml o 50 nmol/l) è raccomandabile la somministrazione di un bolo di vitamina D (da 100.000 a 600.000 UI) al fine di ripristinare rapidamente i depositi, seguita da una dose di mantenimento (da 800 a 1.600 UI/die oppure dosi equivalenti settimanali o mensili) da far variare nel corso dell'anno in caso di significativa esposizione solare nel periodo estivo. Nel trattamento dell'osteoporosi post-menopausale e senile appaiono adeguati approcci settimanali o mensili o trimestrali di somministrazione di vitamina D, i quali sembrano garantire la necessaria aderenza al trattamento, anche perché spesso coincidono con la strategia di somministrazione di alcuni antirassorbitivi.

Va ricordato che una delle principali cause di mancata risposta alla terapia dell'osteoporosi è

rappresentata dalla mancata correzione di un sottostante stato carenziale di calcio e soprattutto di vitamina D.

La farmacocinetica della vitamina D consente la somministrazione di boli settimanali, mensili, trimestrali o addirittura annuali, con potenziali benefici in termini di *compliance* e di praticabilità per interventi preventivi sulla popolazione anziana. In condizioni di grave carenza di vitamina D è opportuno iniziare il trattamento con un bolo di vitamina D, seguito da dosi di mantenimento giornaliere, settimanali o mensili

RACCOMANDAZIONI RIASSUNTIVE

1. Il deficit di vitamina D è estremamente diffuso, specie tra la popolazione anziana.
2. La forma preferibile di vitamina D da utilizzare è la D₃ (coleciferolo) da somministrare *per os*.
3. Il fabbisogno di vitamina D è superiore a quello stimato negli anni passati: specie negli anziani sono necessarie almeno 800-1.000 UI/*die* (o equivalenti settimanali o mensili) di vitamina D e sono auspicabili livelli sierici di 25(OH)D superiori a 75 nmol/l; dosaggi e livelli sierici superiori sono necessari in particolare in condizioni di scarso apporto o assorbimento intestinale di calcio.
4. La vitamina D sino a 2.000 UI/*die* (o equivalenti settimanali o mensili) può essere prescritta senza la necessità di controllare i livelli sierici di 25(OH)D o della calcemia.
5. La farmacocinetica della vitamina D consente la somministrazione, in alternativa a quella giornaliera, di boli settimanali, mensili, trimestrali o addirittura annuali, fornendo così maggiori garanzie in termini di aderenza al trattamento.
6. In condizioni di grave carenza di vitamina D è opportuno iniziare il trattamento con un bolo pari a 100.000-600.000 UI di vitamina D, seguito da dosi di mantenimento pari a 800-1.600 UI/*die* (o equivalenti settimanali o mensili) di vitamina D.
7. I metaboliti attivi della vitamina D (calcitriolo o altri prodotti 1-alfa-idrossilati) sono consigliabili solo in presenza di insufficienza renale medio-grave, grave malassorbimento intestinale o ipoparatiroidismo e richiedono il monitoraggio della calcemia e della calciuria. Anche in questi casi è consigliabile mantenere livelli adeguati di 25(OH)D nel siero, somministrando vitamina D.
8. La somministrazione di vitamina D è una condizione necessaria e talora sufficiente per la prevenzione e il trattamento dell'osteoporosi; la mancata correzione di un deficit di vitamina D può attenuare o vanificare l'efficacia terapeutica di qualsiasi altro trattamento.
9. Oltre ai noti effetti scheletrici e muscolari della vitamina D è oggi presumibile che la correzione della sua carenza possa comportare altri benefici sul rischio cardiovascolare, oncologico e sulle manifestazioni di malattie reumatiche, neurologiche e diabete.

BISFOSFONATI: QUANTO A LUNGO TRATTARE?

Coordinamento:

Paolo Filippini, Nazzarena Malavolta, Leonardo Sartori, Mario Sfrappini

DURATA DI UN TRATTAMENTO PER LA PREVENZIONE DELLE FRATTURE OSTEOPOROTICHE: PRINCIPI GENERALI

I bisfosfonati (BP) sono i farmaci maggiormente utilizzati per il trattamento dell'osteoporosi (OP), della malattia ossea di Paget e della patologia neoplastica dello scheletro. Formulati all'inizio per una somministrazione giornaliera, oggi la gran parte degli analoghi sono in commercio in formulazioni settimanali, mensili, trimestrali o annuali. È opportuno precisare che per alendronato (ALN), risedronato (RIS) e ibandronato (IBN) gli studi registrativi sono stati eseguiti mediante la somministrazione quotidiana e che gli effetti sulle fratture sono stati attribuiti anche alle formulazioni intermittenti mediante studi di bioequivalenza.

La questione relativa alla durata del trattamento riguarda soprattutto l'OP, poiché non si dispone di dati in grado di indicare quanto a lungo protrarre il trattamento nel singolo paziente per conseguire il massimo beneficio.

La risposta a questa domanda è in gran parte implicita in quella opposta, vale a dire a quale valore di soglia di rischio di frattura (costo/beneficio) è conveniente iniziare un trattamento. Questa soglia di intervento dipende da vari fattori, come la densità ossea (BMD) e la concomitanza di fattori di rischio per frattura indipendenti dalla massa ossea. Dipende anche da altri aspetti, non ultimo dalla sensibilità che le istituzioni preposte alla sanità pubblica pongono al problema osteoporosi e dalla disponibilità economica che ciascuna Nazione può e intende destinare alla prevenzione delle fratture da fragilità.

È ovvio che nel singolo caso l'interruzione della terapia dovrebbe essere scontata quando il paziente scende al di sotto della soglia di rischio selezionata. Nella pratica ciò accade allorché a determinare il superamento della soglia di rischio, e quindi a condizionare l'inizio di una terapia farmacologica, era stato il sopraggiungere di un fattore di rischio BMD-indipendente, ora non più attivo. Va presa in considerazione l'interruzione del trattamento nel caso di:

- sospensione di un trattamento corticosteroideo cronico a una posologia osteolesiva ($\geq 2,5$ mg/die prednisone o equivalente)
- guarigione da una malattia osteopenizzante (Iper-T4, morbo di Cushing)
- recupero del peso corporeo in un paziente molto magro
- interruzione del fumo.

Lo stesso vale ovviamente nel caso fortunato in cui si assista al recupero di una BMD associata a un basso rischio di frattura.

Al di fuori di queste condizioni, un trattamento volto a contrastare il rischio di sviluppare fratture da fragilità andrebbe programmato per tutta la vita, allo stesso modo di una terapia con statine o con anti-ipertensivi volti a ridurre il rischio cardiovascolare associato rispettivamente all'ipercolesterolemia o all'ipertensione arteriosa. I BP riducono il rischio di frattura abbassando il *turnover* osseo e determinando un incremento della BMD, quest'ultimo da riferire soprattutto a una migliore mineralizzazione del tessuto osseo neoprodotto.

BISFOSFONATI E PERSISTENZA DELL'EFFETTO FARMACOLOGICO

Una caratteristica che distingue i BP da altri farmaci utilizzati nella prevenzione delle malattie è che l'effetto farmacologico tende a persistere per lunghi periodi di tempo dopo l'interruzione del trattamento. Perciò, a differenza di quanto accade dopo la sospensione di una statina o di un farmaco anti-ipertensivo, che vede risalire i livelli del colesterolo o della PA, dopo l'interruzione della terapia con un BP il *turnover* osseo rimane basso e la BMD stabile per lunghi periodi di tempo. A ciò si associa il persistere dell'effetto protettivo sulle fratture tale da suggerire la possibilità di poter interrompere per periodi di tempo più o meno lunghi un trattamento cronico con BP.

Sembra che la persistenza dell'effetto sia da riferire all'accumulo del farmaco all'interno del tessuto osseo e che l'entità del fenomeno coinvolga i vari BP in misura differente, in funzione della loro affinità e stabilità di legame con i cristalli di idrossiapatite. Un eccessivo accumulo di farmaco dopo anni di terapia ininterrotta potrebbe causare una consistente e prolungata soppressione del *turnover*, peraltro non immediatamente reversibile alla sospensione del trattamento. Questo timore ha sollevato la questione, tutt'oggi insoluta, su quale debba essere la durata ottimale di una terapia con BP.

Gli aspetti che vorremmo analizzare sono i seguenti:

- Una volta raggiunto l'effetto protettivo massimo sulle fratture è utile proseguire il trattamento al pari di quanto accade per altre patologie croniche, come l'ipercolesterolemia o l'ipertensione arteriosa?
- Se è così, il prolungamento della terapia a lungo termine può avere effetti dannosi per il paziente tali da rendere poco vantaggiosa una terapia prolungata?
- Se invece non è così, è possibile prevedere fasi di interruzione della terapia?

È UTILE PROSEGUIRE IL TRATTAMENTO PER UN LUNGO PERIODO DI TEMPO?

L'effetto sul *turnover* e quindi sull'entità dei processi di riassorbimento (numero e profondità delle lacune) sembra costituisca il principale meccanismo d'azione, poiché l'effetto protettivo sulle fratture dei BP è molto rapido a instaurarsi ed è abitualmente completo entro i primi 12 mesi di terapia, quando ancora non si è ottenuto il massimo effetto sulla densità minerale ossea. Oltre tale periodo il proseguimento della terapia non consente di ottenere effetti aggiuntivi e sembra limitarsi al più al mantenimento del risultato ottenuto fino a quel momento.

Se l'effetto massimo viene già raggiunto al 1° o al 2° anno, che cosa accade

quindi se si interrompe la terapia dopo questo trattamento iniziale?

Questo aspetto è stato analizzato da Curtis: i suoi dati sembrano indicare come una breve sospensione della cura, dopo 2-3 anni di terapia continuativa, non comporti un incremento del rischio, ma prolungate sospensioni (>9 mesi) vanifichino i risultati raggiunti.

Anche i risultati di una estensione dello studio VERT-NA conducono alla stessa conclusione: l'interruzione per 1 anno di un trattamento con RIS 5 mg/die portato avanti per 3 anni evidenzia, nell'anno di interruzione, il mantenimento dell'effetto protettivo sulle fratture vertebrali. È interessante osservare come esso persista nonostante vi sia una ripresa del *turnover*. È ipotizzabile che il breve periodo di tempo in cui lo scheletro è stato di nuovo esposto a un elevato *turnover* non ha permesso un deterioramento critico della microarchitettura trabecolare. Sarebbe stato utile valutare l'andamento delle fratture vertebrali ancora per 1-2 anni, al fine di controllare se una maggiore durata dell'interruzione si fosse associata a una ripresa degli eventi fratturativi.

Dunque, almeno per quanto concerne RIS è possibile pensare a periodi di interruzione di 1 anno, dopo almeno 3 anni di terapia continuativa.

Periodi più lunghi di interruzione sembrano invece possibili con ALN. Lo studio FLEX ha analizzato l'effetto della sospensione di un trattamento cronico (circa 4 anni) con ALN rispetto al proseguimento della terapia lungo un periodo di osservazione di 5 anni. Nel gruppo passato al placebo (PBO), la BMD a livello lombare è rimasta stabile mentre si è osservata una tendenza alla riduzione in gran parte dei siti femorali. Anche in questo caso la sospensione ha determinato la tendenza a un incremento dei marcatori di *turnover* verso i livelli basali, senza tuttavia raggiungerli.

Le pazienti che hanno interrotto il trattamento non hanno mostrato una maggiore incidenza di fratture vertebrali morfometriche né di fratture non vertebrali. In una sub-analisi dello studio FLEX si è evidenziato come nel gruppo che ha interrotto ALN l'effetto protettivo si mantenga per lo più nelle pazienti con minore riduzione della BMD del collo femorale (>-2,5 DS) e senza fratture all'arruolamento.

Nella loro globalità i risultati sembrano indicare che l'interruzione di un trattamento cronico (della durata di almeno 3-5 anni) con BP consente di mantenere l'effetto protettivo sulle fratture per almeno 1 anno (RIS) o per periodi più lunghi (5 anni, ALN).

È necessario che vi sia stata una buona *compliance* del paziente con la terapia.

IL PROLUNGAMENTO DEL TRATTAMENTO PER UN LUNGO PERIODO DI TEMPO PUÒ AVERE EFFETTI DANNOSI SULLA RESISTENZA MECCANICA DELLO SCHELETRO?

Sia lo studio VERT sia il FIT hanno avuto estensioni temporali, il più delle volte disegnate per valutare gli effetti su *endpoint* secondari. Essi non sono utilizzabili al fine di valutare l'effetto di un trattamento prolungato sulle fratture, per la mancanza del gruppo di controllo trattato con PBO e per la modesta numerosità del campione residuo.

In nessuno di questi studi si è evidenziato un incremento degli eventi fratturativi, come sarebbe da attendersi se la somministrazione prolungata e ininterrotta di BP fosse in grado di deteriorare l'efficienza del rimodellamento osseo

e quindi la resistenza meccanica dello scheletro. Lo stesso studio FLEX, anche se non evidenzia un ulteriore vantaggio di altri 5 anni di terapia, oltre i 4 dello studio base, costituisce la dimostrazione che un trattamento di 9 anni con ALN non esercita effetti negativi sulla fragilità scheletrica.

Le segnalazioni allarmistiche di Odvina circa il potenziale tossico dell'ALN, basato su 9 casi in terapia cronica con ALN, nei quali si erano prodotte fratture scheletriche in sedi inusuali per l'OP idiopatica, dimostrano semplicemente che l'uso di farmaci potenti come i BP deve essere cauto, soprattutto nei soggetti nei quali vi è la concomitanza di altri fattori di rischio in grado di deprimere il rimodellamento osseo, come una malattia cronica o l'uso combinato di farmaci in grado di diminuire ulteriormente il metabolismo scheletrico.

Al contrario, i dati a lungo termine dello studio di fase III di Liberman sull'ALN dimostrano che 10 anni di terapia con ALN mantengono l'effetto protettivo di questo farmaco sulle fratture non vertebrali rispetto a un gruppo di pazienti nei quali il trattamento era stato interrotto dal 5° anno.

IN QUALI SOGGETTI È POSSIBILE IPOTIZZARE FASI DI INTERRUZIONE DI UN TRATTAMENTO CRONICO CON BP?

Con i limiti dovuti alla modestia dei dati disponibili in letteratura è possibile tracciare la seguente condotta terapeutica relativa all'uso dei BP nel trattamento dell'OP.

1. I soggetti in cui il trattamento era stato iniziato con una densità minerale ossea non molto ridotta, tale da non esporre a un elevato rischio di frattura, ma per la concomitanza di fattori di rischio indipendenti dalla BMD, la terapia può essere interrotta se il fattore di rischio è stato rimosso. Fatta eccezione per questi casi, un trattamento per la prevenzione delle fratture da fragilità deve intendersi cronico, al pari di quello per il controllo della PA o dell'ipercolesterolemia.
2. Tuttavia, poiché per alcuni BP (ALN e RIS) è stata evidenziata la persistenza di un effetto protettivo sulle fratture dopo un periodo di terapia continuativa della durata di almeno 3-5 anni, è possibile ipotizzare un periodo più o meno lungo di interruzione del trattamento.
3. Al termine di questo periodo di interruzione di trattamento va rivalutato il profilo di rischio del paziente. Possono essere candidati all'interruzione del trattamento per un periodo di 1 (RIS), 3-5 anni (ALN):
 - a. i soggetti che hanno una minore compromissione della BMD (BMD femore $>-2,5$ DS)
 - b. i soggetti che non avevano avuto prima dell'inizio della terapia pregresse fratture
 - c. i soggetti che nel frattempo non hanno sviluppato fattori di rischio di frattura indipendenti dalla BMD.
4. In alternativa è da valutare, al termine di 3-5 anni di terapia continuativa, l'efficacia antifratturativa di schemi ciclici (per esempio 6 mesi SI e 6 NO) che dovrebbero consentire oltretutto una maggiore *compliance* terapeutica.
5. Dai dati disponibili non sembra che la determinazione dei marcatori di *turnover* osseo possa costituire un indice affidabile dell'opportunità di riprendere un trattamento in soggetti nei quali questo era stato interrotto.

Lecture consigliate

- Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L et al (2000) Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 15:993-1000
- Ott SM (2005) Long-term safety of bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab* 90:1897-1899
- Penning-van Beest FJ, Erkens JA, Olson M et al (2008) Loss of treatment benefit due to low compliance with bisphosphonate therapy. *Osteoporos Int* 19:511-517
- Curtis JR, Westfall AO, Cheng H et al (2008) Risk of hip fracture after bisphosphonate discontinuation: implication for a drug holiday. *Osteoporos Int* 19:1613-1620
- Watts NB, Chines A, Olszynski WP et al (2008) Fracture risk remains reduced one year after discontinuation of risedronate. *Osteoporos Int* 19:365-372
- Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE et al (2006) Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 296:2927-2938
- Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS et al (2005) Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 90:1294-1301
- Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP (2004) Ten year's experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 350:1189-1199