

OSTEOPOROSI E FRATTURE OSSEE

Strategie e trattamenti preventivi

Esiste un'attenzione sempre crescente al problema 'osteoporosi' che deriva dall'aumento della popolazione anziana a maggior rischio di frattura.

L'attenzione è amplificata da un apparato mediatico informativo che presenta una condizione fisiologicamente legata all'età come una malattia.

Il significato clinico dell'esito di una densitometria (osteoporosi) è meno importante del significato delle sue possibili conseguenze (fratture). Per questo l'obiettivo dell'intervento sanitario dovrebbe essere la **riduzione del rischio di frattura**, come antiipertensivi ed ipolipemizzanti mirano a ridurre il rischio di infarto e di ictus.

Un intervento che incrementa il contenuto minerale osseo non può essere definito realmente utile fino a quando non ne viene dimostrata l'efficacia nel prevenire le fratture.

In questo ambito trovano spazio numerose proposte terapeutiche la cui efficacia va valutata nei due scenari clinici di:

- **prevenzione primaria** in persone a rischio molto elevato
- **prevenzione secondaria** in pazienti che hanno già subito una o più fratture.

Il pacchetto ha principalmente l'obiettivo di valutare efficacia e sicurezza dei farmaci di più recente introduzione comunemente utilizzati in **prevenzione primaria**. Sono



inoltre considerati gli effetti degli stessi farmaci in prevenzione secondaria, per valutare se tali effetti siano più evidenti in persone che hanno già subito fratture.

Infine un cenno viene fatto alle strategie comportamentali, importantissime nonostante la scarsa attenzione generalmente ricevuta, e ai luoghi comuni da sfatare - come l'identificazione del dolore scheletrico con l'osteoporosi o la necessità di effettuare accertamenti nell'immediato periodo post-menopausale - che possono portare a decisioni gestionali inappropriate.

Nelle pagine successive ...

Stili di vita e osteoporosi	2-3
Supplementi di calcio orale. Vitamina D e derivati	4
Estrogeni e Raloxifene	5
Stronzio ranelato, calcitonina e fluoruri	6
Bisfosfonati	
• Evidenze in prevenzione primaria	7-9
• Alcune considerazioni pratiche	
Osteoporosi nell'uomo	10
Alcuni scenari	11
Conclusioni e dati di prescrizione	12
Nota AIFA 79	Risguardo
Bibliografia	Risguardo
Densitometria ossea	Inserito

Stili di vita e osteoporosi

Fratture: la prevenzione comincia da giovani

La salute dell'osso si costruisce soprattutto da giovani. Numerosi studi suggeriscono l'ipotesi che il conseguimento di un valido picco di massa ossea nell'età fertile è un importante fattore per limitare il rischio di frattura negli anni successivi.^{1,2}

Nonostante le evidenze a disposizione non siano giudicate "forti", la maggior parte delle Linee Guida fornisce raccomandazioni su alimentazione e stili di vita per la riduzione dei rischi di frattura.

Attività fisica

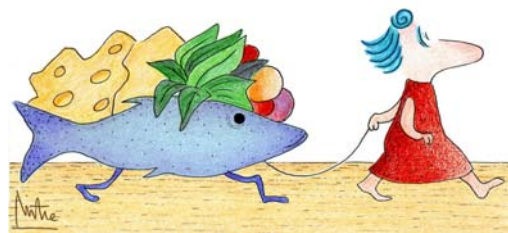
Studi osservazionali hanno mostrato migliori livelli di mineralizzazione (BMD sino al 10% in più) in coloro che svolgono programmi di attività fisica.³ L'esercizio fisico risultava addirittura più importante dell'apporto di calcio nel conseguimento di un picco di massa ossea più elevato.⁴

In post-menopausa camminare velocemente per 50-60 minuti 3-4 volte alla settimana porta ad un incremento del BMD lombare del 5,1% dopo 9 mesi e del 6,1% a 22 mesi.⁵ Uno studio in donne osteoporotiche di 65-70 anni ha evidenziato che un regolare esercizio di danza per un periodo di 3 ore/settimana era in grado di migliorare la densità minerale ossea (BMD) lombare e radiale.⁶

Inoltre l'attività fisica permette, migliorando il tono muscolare e l'efficienza articolare, di ridurre il rischio di cadute.³

Alimentazione

L'assunzione di **calcio** è essenziale nell'adolescenza e nella età giovane-adulta per conseguire un adeguato picco di massa ossea;² in queste età il rischio cardiovascolare è molto basso e non vi sono controindicazioni al consumo in quantità adeguate dei cibi contenenti calcio e **vitamina D** come formaggi e latticini. L'eliminazione dei latticini o le forti privazioni caloriche predispongono ad un rischio di frattura maggiore ed anticipato.³



Osteoporosi, che cosa sta cambiando: verso la previsione del rischio di frattura

La storia recente del "fenomeno osteoporosi" inizia col perfezionamento e la diffusione delle metodiche di misurazione della **densità minerale ossea** (BMD) che hanno di fatto trasformato un concetto anatomico in malattia. L'osteoporosi **non dovrebbe essere considerata una malattia**, ma piuttosto una "condizione di fragilità ossea con rischio aumentato di frattura", sottolineando l'importanza sia della BMD che della qualità dell'osso.⁹

Viene sempre più riconosciuto il concetto della **multifattorialità del rischio**, nel cui determinismo la bassa BMD non rappresenta che uno dei fattori.

La fragilità ossea riconosce anche altre cause: una grossa percentuale di fratture infatti si verifica in persone con BMD normale.¹⁰ In questi casi si ipotizzano fattori predisponenti che inducono alterazioni della microarchitettura ossea e ne causano una minore resistenza.

Questi fattori sono in parte noti. Tra quelli **maggiore**, alcuni sono stati inclusi nella recente revisione della Nota AIFA 79 (vedi risguardo):

- anamnesi di pregresse fratture vertebrali, an-

che in familiari di 1° grado;

- terapie (>3 mesi) con corticosteroidi sistemici (>5 mg di prednisone o equivalenti);
- età avanzata (oltre 65 anni);
- menopausa precoce, ipogonadismo protratto;
- patologie dell'assorbimento intestinale;
- propensione alle cadute.

Fattori **minori** sarebbero: tabagismo, elevata assunzione di alcol o caffè, artrite reumatoide, terapie protratte con eparina o anticonvulsivanti, ipertiroidismo, perdite di peso > 10%.¹¹

Questi elementi sono di difficile quantificazione ai fini pratici ma dovrebbero essere considerati nelle decisioni cliniche.

Negli Stati Uniti e nel Nord Europa sono stati allestiti calcolatori per la previsione del rischio di frattura ma - esistendo importanti influenze genetiche ed ambientali come per il calcolo del rischio cardiovascolare - questi strumenti non sono applicabili in altre aree geografiche.

Per la popolazione italiana è in fase di elaborazione una carta di rischio, che richiederà una validazione accurata.

Stili di vita e osteoporosi

Alimentazione: calcio e vitamina D

Calcio

Il fabbisogno di calcio è stato stimato in almeno 1 grammo al giorno. Dopo i 65 anni i National Institutes of Health consigliano un apporto di 1,5 g/die;¹³ fino all'assunzione di 2 g/die, non sono stati riscontrati problemi nemmeno in pazienti con urolitiasi.¹⁴

Latte e derivati. Rappresentano le fonti dietetiche di calcio per eccellenza (vedi tabella 1) ma forniscono un elevato quantitativo di calorie e di lipidi. Il latte scremato può essere utile per ridurre l'apporto di calorie o lipidi; per chi è intollerante al lattosio il "latte trattato con lattasi" è un'utile alternativa. Nel caso che l'apporto di latticini debba essere limitato per condizioni di rischio cardiovascolare è opportuno raggiungere il fabbisogno giornaliero con integratori.

Verdura e frutta. Il calcio contenuto nei vegetali è assimilabile in modo variabile in rapporto al contenuto in fitati ed ossalati, che ne riducono l'assorbimento legandosi al calcio. Quantità abbondanti di finocchi, insalata, lattuga, zucca, spinaci o crusca, indicate per un'alimentazione "sana", dovrebbero essere consumate lontane da cibi ricchi di calcio o dagli integratori. Invece pomodoro, peperoni, soia, radicchi rossi, cime di rapa poiché contengono meno acido fitico consentono un discreto assorbimento del calcio alimentare e possono essere il "contorno" di pesci e formaggi.

Pesce. E' una discreta fonte di calcio e di vitamina D (vedi tabella 2).⁷ Bisogna tuttavia fare attenzione a non mangiare pesce con contorno di vegetali ad alto contenuto di fitati che potrebbero ridurre l'assorbimento del calcio.

Alcolici. Il consumo eccessivo di alcolici è da evitare rappresentando un fattore di rischio per osteoporosi. L'alcol assunto in quantità moderate non è in relazione con effetti deleteri sullo scheletro: in uno studio osservazionale le donne che consumavano meno di 60 grammi di alcol alla settimana (corrispondenti a circa 1 bicchiere di vino al giorno) avevano una BMD del 6-10% superiore rispetto a donne che non assumevano alcolici.⁸

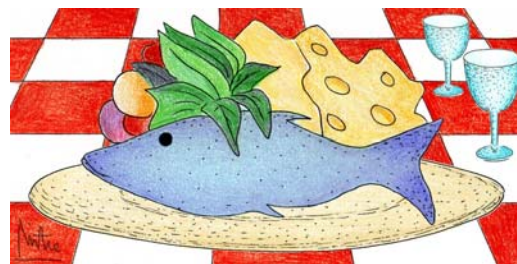


Tabella 1. Calcio in "portate standard" di alcuni alimenti e sua biodisponibilità relativa al contenuto in fosfati, ossalati o fitati. (Fonte INRAN⁹, Osteoporosis Australia Website¹², NIH¹³)

Alimento	Contenuto mg	biodisponibilità
Formaggio Grana 80 g	1000	elevata
Pecorino Stagionato 80 g	950	medio-alta
Mozzarella 120 g	600	intermedia
Latte intero 1¼ L	270	medio-alta
Latte scremato 1¼ L	280	medio-alta
Yoghurt 120 mL	200	medio-alta
Sardine in scatola 120 g	440	elevata
Sgombro in olio 100 g	185	elevata
Salmone conservato 100 g	220	elevata
Carni magre in genere 150 g	8 - 25	intermedia
Pane bianco 60 g	15	elevata
Pane integrale 60 g	15	intermedia
Pizza 250 g	250	elevata
Pasta 100 g	25	elevata
Radicchi, broccoli, cavoli 200 g	230—150	modesta
Noci, mandorle(5), nocciole(10)	100	medio-alta
Frutta fresca (1 medio)	15	modesta

Tabella 2. Vitamina D in "portate standard" di alcuni alimenti. (Fonte Osteoporosis Australia Website¹²)

Alimento	Contenuto UI	% fabbisogno giornaliero
Olio di fegato di merluzzo 1 cucch.	5.000	per 12 gg
Anguilla 150 g	5.000	per 12 gg
Sardina 120 g	1600	per 4 gg
Tonno 120 g	1200	per 3 gg
Salmone 120 g	950	per 2 gg
Sgombro 100 g	850	per 2 gg
Uovo 2	360	90 %

Vitamina D

La vitamina D (coleciferolo) viene sintetizzata dall'organismo a livello cutaneo per esposizione al sole. In condizioni di normale esposizione la fotosintesi provvede fino al 90% del fabbisogno giornaliero, stimato in 400 UI, limitando al 10-20% le necessità di apporto coi cibi.¹⁵ La maggiore produzione nei mesi estivi consente un accumulo di vitamina D nel tessuto adiposo da dove viene resa disponibile nei mesi invernali. È stato stimato che l'esposizione degli arti e del volto al sole per almeno 10 minuti al giorno sia adeguata per una sufficiente produzione cutanea di vitamina D.¹²

Il contenuto di vitamina D negli alimenti (vedi tabella 2) è relativamente stabile e viene alterato poco da conservazione e cottura.

Supplementi di calcio orale

Vitamina D e derivati

Il colecalciferolo (vitamina D) ha un ruolo determinante nell'assorbimento intestinale del calcio e nella mineralizzazione ossea. Per svolgere la propria azione sui recettori ossei ed intestinali è necessario che l'attivazione avvenga con una prima trasformazione a livello epatico (25 idrossilazione) e successivamente a livello renale (1 idrossilazione).

La ridotta esposizione al sole, il calo dei recettori intestinali per la vitamina D (vit.D) osservabile con l'invecchiamento¹⁶ e la dipendenza delle idrossilasi epatiche e renali dagli ormoni gonadici,¹⁷ rappresentano possibili spiegazioni della carenza della vit.D negli anziani.

Tabella 3. Le principali revisioni sistematiche pubblicate nel 2005 sull'impiego di vitamina D3.

Revisione	Principali risultati
Cochrane Review ¹⁹	La vit.D + calcio ha una moderata efficacia nel prevenire le fratture di femore e non vertebrali. Nessuna efficacia per la vit.D da sola. Non vi è alcun effetto sulle fratture vertebrali.
<ul style="list-style-type: none">• Valuta gli RCT che hanno confrontato dosi diverse di vit.D (con e senza calcio) con solo calcio, placebo, nessun intervento.• Di 38 RCT selezionati, circa la metà (46%) non era in cieco.	<ul style="list-style-type: none">• Bisogna trattare in media da 1 a 5 anni:<ul style="list-style-type: none">• 110 persone per evitare una frattura di femore;• 65 persone per evitare una frattura non vertebrale. La vit.D aumenta di circa 2 volte il rischio di ipercalcemia.
Jama ²⁰ 9820 pazienti	Un trattamento prolungato con vit.D a dosi di 700-800 UI/die ha una moderata efficacia nel prevenire fratture di femore e non vertebrali.
<ul style="list-style-type: none">• Valuta gli RCT che hanno confrontato vit.D (con e senza calcio) con solo calcio o placebo: include RCT in doppio cieco con follow-up di almeno un anno. Sono stati esclusi gli studi che utilizzavano i metaboliti attivi della vit.D (alfacalcidolo e calcitriolo).• Solo in 2 studi su 7 (29%) era specificato che la randomizzazione era adeguata.	<ul style="list-style-type: none">• Bisogna trattare in media per almeno 1 anno:<ul style="list-style-type: none">• 45 persone per evitare una frattura di femore;• 27 persone per evitare una frattura non vertebrale.

In conclusione

- La supplementazione di vit.D (colecalciferolo, ergocalciferolo) da sola (a dosi di 700-800UI/die), con l'eventuale aggiunta di calcio, si è dimostrata efficace nel ridurre il rischio di fratture (di femore e in generale fratture non vertebrali) in una popolazione anziana (età > 70 anni) istituzionalizzata.
- Non è dimostrata l'efficacia di dosi inferiori.
- La somministrazione di calcio, associata ad analoghi attivati della vit.D (calcitriolo, alfacalcidolo), può indurre un maggior rischio di ipercalcemia.

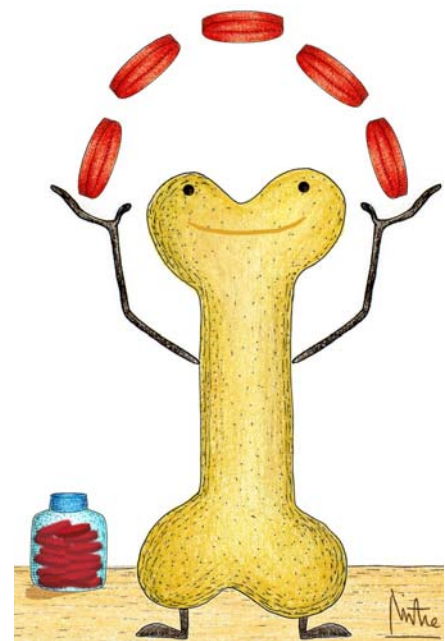
Calcio e vitamina D: sono efficaci?

La maggior parte dei grandi studi sull'efficacia dei diversi trattamenti nella prevenzione delle fratture prevedeva un apporto regolare di calcio e vit.D.

Sono disponibili numerosi RCT sulla prevenzione delle fratture: si nota una elevata variabilità di risultati per condizioni sperimentali non sovrapponibili e per la bassa frequenza degli eventi osservati.

Un RCT¹⁸ di grandi dimensioni (>35000 donne in post-menopausa) ha valutato dosi di vit.D relativamente basse (400 UI/die) e non ne ha dimostrato l'efficacia nella prevenzione delle fratture.

Due revisioni sistematiche pubblicate nel 2005 hanno valutato complessivamente i risultati di RCT sull'assunzione di vit.D, con e senza calcio, per la prevenzione delle fratture sia in donne in post-menopausa sia in uomini con più di 65 anni (vedi tabella 3). I risultati si riferiscono soprattutto a persone con più di 70 anni e istituzionalizzate.



Estrogeni e Raloxifene

Estrogeni: solo quando serve la terapia ormonale sostitutiva

Gli estrogeni rappresentano uno dei fattori determinanti per il conseguimento del picco di massa ossea durante l'età fertile. In menopausa dosi molto basse di estrogeni (0,3 mg di estrogeni coniugati equini o 25 mcg di estradiolo transdermico) si sono dimostrate efficaci per contenere la perdita minerale ossea.²¹

Le evidenze disponibili

Lo studio WHI^{22,22bis} è l'RCT di maggiori dimensioni che ha valutato l'efficacia degli estrogeni sul rischio di frattura in donne in menopausa su un periodo di 5,6 anni. La popolazione studiata includeva un 39% di donne con pregressa frattura. **I risultati principali** (vedi tabella 4) mostrano che bisogna trattare 40 donne con estro-progestinici per 5,6 anni per evitare una frattura; per evitare una frattura di femore, invece, occorre trattare 334 donne.

Tabella 4. Studio WHI: principali risultati del trattamento associato estrogeni+progestinici sulle fratture ossee.

Popolazione studiata	esiti	Esiti (%) a 5,6 anni		
		placebo	estrogeni + progestinico ^o	NNT*
16608 donne età media 63 aa storia di fratture: 39% media T-score: -0,91 ^o	frattura d'anca	0,9	0,6	334
	fratture in generale	11,1	8,6	40

^o estrogeni coniugati equini 0,625 mg/die + medrossiprogesterone acetato 2,5 mg/die

* NNT = numero di persone da trattare per evitare un evento

^o calcolato su un campione di 1024 donne

Raloxifene: attenzione alla tollerabilità

Il raloxifene è un composto sintetico con attività estrogenica sul tessuto osseo ed anti-estrogenica nei confronti del SNC, del tessuto mammario e dell'endometrio.

Le evidenze disponibili

Lo studio MORE²⁵ è lo studio di maggiori dimensioni che ha valutato l'effetto protettivo del raloxifene sulle fratture ossee in donne osteoporotiche con o senza pregresse fratture.

L'effetto è più evidente **in prevenzione secondaria**: per evitare una nuova frattura vertebrale occorre trattare 16 donne con 60 mg/die di raloxifene per 3 anni.

In prevenzione primaria, invece il numero di donne da trattare per evitare una frattura sale a 46 (vedi tabella 5).

Sulle fratture **non vertebrali non** è stato osservato alcun effetto protettivo.

Tabella 5. Risultati dello studio MORE sulle fratture vertebrali e non vertebrali nei diversi sottogruppi analizzati.

Fratture vertebrali (%) a 3 anni						
	Popolazione	placebo	raloxifene 60 mg/die	NNT	raloxifene 120 mg/die	NNT
prevenzione primaria	4524 donne età media 65aa T-score: -2,97	4,5	2,3	46	2,8	59
prevenzione secondaria	2304 donne età media 69aa 1 o più fratture T-score: -3,13	21,2	14,7	16	10,7	10

Fratture non vertebrali (%) a 3 anni				
	Popolazione	placebo	raloxifene 60 mg/die e 120 mg/die	NNT
totale donne studiate	7705 donne età media 67aa	9,3	8,5	-*

I dati sulle fratture vertebrali e non vertebrali sono stati forniti con analisi diverse. I dati di T score riportati sono valori medi.

* NNT non si calcola se la differenza non è statisticamente significativa

Eventi avversi. Da questo e da altri studi si è osservato che il raloxifene non aumenta il rischio di neoplasia mammaria o endometriale, ma induce un aumento dei casi di trombosi venosa profonda analogo a quanto osservato con estrogeni e tamoxifene. Nelle donne trattate è stato inoltre riscontrato un peggioramento dal 6,4% all'11,6% della sintomatologia vasomotoria.

In conclusione

Nonostante gli **estrogeni** siano in grado di ridurre il rischio di frattura sia in prevenzione primaria che secondaria, le Linee Guida concordano di NON raccomandare la prescrizione di estrogeni al solo scopo di diminuire il rischio di fratture ossee.

Il **raloxifene** è risultato efficace nella prevenzione delle sole fratture vertebrali e la tollerabilità è spesso scarsa.

Stronzio Ranelato. *Un farmaco promettente in attesa di conferme*

Lo stronzio ranelato (SR) induce un aumento della formazione di osso nuovo e contemporaneamente una riduzione del riassorbimento. I dati clinici sulle fratture provengono principalmente da due RCT, lo studio TROPOS e lo studio SOTI (vedi tabella 6), eseguiti in donne in post-menopausa.^{26,27}

Tabella 6. Principali risultati degli studi TROPOS e SOTI

Studio TROPOS					
Popolazione	esiti a 3 anni	placebo %	SR 2 g/die %	NNT	
Popolazione totale Prevenzione Primaria (45%) Secondaria (55%)	4932 donne età media 77aa T-score: -3,13	fratture non vertebrali "maggiori"	10,4	8,7	59
Alto Rischio Prevenzione Primaria (41%) Secondaria (59%)	1977 donne età media 80aa T-score: -3,55	fratture d'anca *	6,4	4,3	48
Pazienti con RX rachide ogni anno Prevenzione primaria	2416 donne T-score: non noto	fratture vertebrali *	14	7,7	16
Pazienti con RX rachide ogni anno Prevenzione Secondaria	1224 donne T-score: non noto	fratture vertebrali *	31,5	22,7	12
Studio SOTI					
Popolazione	esiti a 3 anni	placebo %	SR 2 g/die %	NNT	
Prevenzione Secondaria	1442 donne età media 69aa T-score: -2,8	fratture vertebrali totali	32,8	20,9	9
		fratture vertebrali sintomatiche	17,4	11,3	16

* Analisi post hoc.

Per fratture non vertebrali "maggiori" si intendono quelle più frequentemente correlate con le fratture osteoporotiche, che causano disabilità e dolore (femore, polso, pelvi, costole, sterno, clavicola, omero). I dati di T-score riportati sono valori medi.

L'elevato peso specifico dello SR modifica la risposta della MOC rendendola mal interpretabile: pertanto tale esame non è raccomandato per il monitoraggio della terapia.

Le evidenze disponibili

Gli studi TROPOS e SOTI hanno valutato l'effetto di 2 g/die di SR+ calcio e vit.D per 3 anni verso solo calcio e vit.D.

FRATTURE NON VERTEBRALI. Il trattamento con 2 g/die di SR riduce il rischio di fratture non vertebrali. Trattando per 3 anni 59 donne è possibile evitare una frattura.

FRATTURE VERTEBRALI. In prevenzione secondaria trattando per 3 anni 12 donne con pregressa frattura è possibile evitarne una nuova. In prevenzione primaria il numero di donne da trattare sale a 16.

Tollerabilità. Si è rilevato un 5-6% di pazienti che lamentavano diarrea soprattutto nei primi 6 mesi. Le donne trattate con SR hanno manifestato una incidenza significativamente più elevata di flebotrombosi e sue complicanze (0,71% vs 0,56%).

In conclusione

Lo stronzio ranelato è risultato efficace nella prevenzione primaria e secondaria di fratture vertebrali e non vertebrali esclusivamente in donne di età avanzata (circa 70 anni).

Sarebbe utile che i risultati positivi vengano confermati in altri studi, su altre casistiche, eventualmente a confronto con i bisfosfosfonati.

Calcitonina e Fluoruri. *Gli insegnamenti del passato*

Calcitonina

Negli anni '80, l'impiego della calcitonina ebbe una incredibile diffusione assorbendo enormi risorse in assenza di prove di efficacia.

Successivamente 4 RCT in donne in post-menopausa a rischio molto elevato hanno mostrato una riduzione del rischio di fratture vertebrali.²⁸⁻³¹

Non sono disponibili studi che dimostrino l'efficacia della calcitonina nella prevenzione primaria delle fratture non vertebrali o nel sesso maschile.

Le Linee Guida considerano la calcitonina come un'opzione di seconda o terza scelta, quando sono controindicati i trattamenti dotati di prove di efficacia di migliore qualità,^{11,32} oppure come un'opzione non sostenuta da adeguate evidenze scientifiche.³³

Fluoruri

Diversi studi hanno mostrato l'efficacia dei fluoruri nell'incremento della BMD sia a livello del tessuto spugnoso che corticale.^{34,35}

L'efficacia sulla prevenzione delle fratture è stata analizzata in una revisione Cochrane che ha valutato 11 RCT (1429 donne post-menopausali osteoporotiche) sia di prevenzione primaria che secondaria.³⁶

Le donne trattate mostravano un incremento della BMD lombare dell'8,1% dopo 2 anni e del 16,1% dopo 4 anni, senza una riduzione del rischio di frattura vertebrale e addirittura con un incremento delle fratture non vertebrali.

Bisfosfonati

Evidenze in prevenzione secondaria

L'etidronato è stato il primo bisfosfonato (BSF) disponibile, successivamente abbandonato per il riscontro di anomalie della mineralizzazione (osteomalacia) nell'uso prolungato. In tempi successivi sono state commercializzate molecole che consentivano l'uso cronico nell'osteoporosi. Esistono altri BSF che per le loro caratteristiche sono utilizzati principalmente in ambito oncologico.

Nel seguito ci occuperemo principalmente dei bisfosfonati attualmente impiegati nella prevenzione delle fratture osteoporotiche: alendronato, risedronato e ibandronato. **Il brevetto per l'alendronato in tutte le formulazioni scadrà nell'aprile 2007.**

Farmacocinetica. I BSF sono caratterizzati da uno scarso assorbimento intestinale (0,5-0,7% della dose somministrata).³⁷

L'assorbimento è fortemente ostacolato da cibi e bevande (ad esclusione dell'acqua), in particolare se contenenti calcio (latte e derivati). Per tale motivo viene consigliato di assumere i BSF solo con acqua, e di attendere almeno 1-2 ore prima di assumere cibo.

I BSF si depositano nello scheletro e vi permangono per anni: questo ne rende sconsigliabile l'impiego in donne in età fertile.

Come agiscono. Alendronato, risedronato ed ibandronato sono inibitori del riassorbimento osseo che si legano ai cristalli di idrossiapatite soprattutto a livello delle aree soggette a rimodellamento.³⁷ Essi inibiscono a livello degli osteoclasti la formazione di vescicole finalizzate al riassorbimento osseo e inducono apoptosi cellulare senza portare all'osteomalacia.

Prove di efficacia: informazioni rilevanti per la pratica clinica

Fra i molti studi disponibili, pochi sono quelli adeguati per metodologia, numerosità e durata, inclusi in una revisione sistematica,³⁸ che hanno valutato l'efficacia dei BSF nella prevenzione primaria e/o secondaria delle fratture; i singoli studi utilizzano somministrazioni giornaliere (vedi tabella 7).³⁸⁻⁴² Per l'ibandronato i dati derivano dallo studio BONE.⁴³

Il numero di pazienti da trattare (NNT) per prevenire una frattura risulta minore nei gruppi di soggetti:

- di età più anziana (oltre 70 anni);
- in trattamento protratto con corticosteroidi (vedi pag.11);
- che hanno già subito una frattura (prevenzione secondaria).

Tabella 7. I principali risultati degli RCT sull'efficacia dei bisfosfonati in prevenzione primaria e secondaria delle fratture.

	Prevenzione Secondaria				Prevenzione Primaria			
	NNT per evitare una frattura				NNT per evitare una frattura			
	studi	pazienti	vertebrale	non vertebrale	studi	pazienti	vertebrale	non vertebrale
alendronato 10 mg/die	8	6024	21	49	3*	4432	64	-**
risedronato 5 mg/die	4	4355	19	62	1	2648 ^{oo}	-**	-**
ibandronato 2,5 mg/die	1	2929	21/19 °	-**	0			

* I dati numericamente importanti vengono dallo studio FIT-2

° I due diversi NNT derivano da due analisi di sottogruppi diversi dello studio BONE

^{oo} Sottogruppo studio HIP

** NNT non si calcola se la differenza non è statisticamente significativa

ALCUNI COMMENTI

- La maggior parte degli studi è in **prevenzione secondaria** mentre nella pratica corrente i trattamenti preventivi sono più frequentemente prescritti a persone con fattori di rischio che non hanno mai subito fratture (**prevenzione primaria**).
- Gli studi in **prevenzione secondaria** mostrano una riduzione del rischio di nuove fratture per alendronato (10mg/die), risedronato (5mg/die) e ibandronato (2,5mg/die - 20mg a giorni alterni per 6 dosi ogni 3 mesi).
- L'efficacia in **prevenzione primaria** è dimostrata solo per alendronato e solo per fratture vertebrali.

Schemi terapeutici. Oggi sono ampiamente utilizzate le somministrazioni periodiche di alte dosi (alendronato 70 mg alla settimana, risedronato 35 mg alla settimana ed ibandronato 150 mg al mese). Gli studi clinici ad oggi disponibili hanno valutato l'efficacia di queste modalità di somministrazione esclusivamente su end-point surrogati (ad es. variazioni della BMD, parametri cinetici). Dopo oltre 5 anni dalla commercializzazione mancano dati sulla prevenzione delle fratture.

Bisfosfonati

Evidenze in prevenzione primaria

Nella pratica corrente i trattamenti preventivi sono più frequentemente prescritti a donne che non hanno mai subito una frattura.

Tutti i BSF studiati hanno dimostrato di migliorare la BMD ed il profilo dei marcatori biochimici di rimodellamento osseo. Gli studi che hanno valutato la prevenzione primaria delle fratture su migliaia di pazienti per diversi anni sono 2: lo studio FIT-2⁴¹ e lo studio HIP⁴², di seguito analizzati.

Alendronato: lo studio FIT-2

Lo studio FIT-2 rappresenta un braccio del più ampio studio FIT, che ha incluso un'ampia popolazione di donne che non avevano mai subito fratture, nelle quali è stata valutata l'efficacia del trattamento preventivo con alendronato.

Tabella 8. Principali risultati dello studio FIT-2. Risultati della somministrazione di alendronato (5 mg/die per i primi 2 anni, successivamente 10 mg/die); a tutte le pazienti venivano somministrati calcio e vit.D.

Popolazione età media 68aa	Fratture (%) a 4 anni					
	Fratture Cliniche [#]			Fratture vertebrali		
	placebo	alendronato	NNT	placebo	alendronato	NNT
Popolazione complessiva 4432 donne T-score:< -2	14,1	12,3	-**	3,8	2,1	60
Sottogruppo* ad alto rischio 16-31 31 donne T-score:<-2,5	19,6	13,1	15	5,8	2,9	35

*Analisi post-hoc

[#] Comprende tutte le fratture (anche vertebrali) identificate clinicamente

** NNT non si calcola se la differenza non è statisticamente significativa

ALCUNI COMMENTI

L'alendronato alla dose di 10 mg/die ha ridotto il solo rischio complessivo di fratture vertebrali: è necessario trattare 60 donne per 4 anni per prevenire una frattura vertebrale.

Solo le donne ad **alto rischio** (T score < - 2,5) hanno ottenuto una riduzione nel numero di fratture (vertebrali e non) clinicamente evidenti.

Risedronato: lo studio HIP

Lo studio HIP è l'RCT di maggiori dimensioni che ha valutato gli effetti del risedronato sulle fratture femorali anche in prevenzione primaria.⁴²

ALCUNI COMMENTI

Nella **prevenzione primaria** delle fratture di femore il risedronato alla dose di 2,5-5 mg/die **non si è dimostrato efficace**. Solo considerando la popolazione complessiva studiata (prevenzione secondaria per il 32%) il risultato si è dimostrato statisticamente significativo.

Questo trial è l'esempio di come, in studi con popolazione mista, composta da soggetti con e senza fratture pregresse, i risultati favorevoli nella popolazione complessiva, possano essere in realtà "trainati" dai migliori risultati in prevenzione secondaria.

Tabella 9. Principali risultati dello studio HIP.

Risultati della somministrazione di risedronato (2,5 mg o 5 mg/ die) A tutte le pazienti venivano somministrati calcio e vit.D.

Popolazione	Fratture femore (%) a 3 anni		
	placebo	risedronato	NNT
9331 donne (pop. complessiva)	3,9	2,8	91
• 5445 donne con età 70-79aa media T-score: - 3,7	3,2	1,9	77
• 1703 donne con fratture vertebrali al reclutamento *	5,7	2,3	29
• 2648 donne in prevenzione primaria*	1,6	1,0	- **
• 3886 donne con età > 80aa e almeno 1 fattore di rischio	5,1	4,2	- **

* dati basali sulle fratture vertebrali presenti solo per 4351 donne

** NNT non si calcola se la differenza non è statisticamente significativa

Ibandronato

L'ibandronato si è dimostrato efficace nella prevenzione secondaria delle fratture.⁴³ **Non esistono studi in prevenzione primaria.**

Bisfosfonati, dalle prove di efficacia alla pratica clinica

Alcune considerazioni pratiche

In generale, la decisione di iniziare un trattamento dovrebbe tenere conto delle evidenze disponibili. Nel caso specifico, per la prevenzione delle fratture osteoporotiche:

- esiste documentazione (vedi tabella 7) sulla utilità di alendronato, risedronato ed ibandronato nella riduzione del rischio di nuova frattura nei pazienti con **pregressa frattura osteoporotica (prevenzione secondaria)**;^{38, 43}
- nel caso di soggetti con bassa BMD che **non hanno subito fratture (prevenzione primaria)**, la documentazione attualmente disponibile è più esigua e non conclusiva; in particolare è stata ad oggi dimostrata l'efficacia del solo alendronato.

Per questo motivo, la nota AIFA 79 (vedi risguardo) indica di subordinare la decisione terapeutica ad una valutazione globale del rischio di frattura che consideri sia la BMD sia gli altri fattori di rischio riconosciuti.

In futuro la disponibilità di una carta del rischio o di un calcolatore validati per la popolazione italiana potranno rappresentare ulteriori strumenti per la decisione terapeutica.

La scelta del farmaco e della posologia

I grandi RCT hanno generalmente valutato l'efficacia dei BSF verso placebo in situazioni sperimentali diverse per cui non è possibile confrontarne i risultati e concludere per la superiorità di uno o dell'altro farmaco nella prevenzione primaria o secondaria delle fratture.

Non esistono RCT di confronto diretto; uno studio osservazionale retrospettivo che ha coinvolto più di 30.000 donne⁴⁵ ha valutato il rischio di fratture non vertebrali in due coorti di pazienti trattate settimanalmente con risedronato o alendronato. Dopo un anno di trattamento il rischio di fratture non vertebrali è stato rispettivamente del 2% e del 2,3%. Trattandosi di uno studio osservazionale non possiamo essere certi che le due coorti analizzate siano del tutto confrontabili e quindi che le minime differenze rilevate siano attendibili.

Va sottolineato che le somministrazioni settimanali o mensili,⁴⁶ oggi assai diffuse per una indiscutibile comodità di impiego, non sono supportate da RCT sulla prevenzione delle fratture, ma solo sull'incremento della BMD.

La somministrazione im di clodronato ha biodisponibilità poco prevedibile.³⁷ L'utilizzo di questo farmaco non è supportato da prove poiché non sono disponibili RCT sulla prevenzione delle fratture.

La durata del trattamento

La lunga persistenza dei BSF nell'osso ne consente un effetto protratto dopo la sospensione del trattamento. Uno studio della durata di 10 anni su 1099 donne in post-menopausa ha randomizzato pazienti trattate con alendronato per 5 anni a sospendere il trattamento o continuarlo per altri 5 anni.⁴⁴ Al termine dello studio:

- il rischio **complessivo** di fratture non differiva tra le pazienti che avevano sospeso la cura dopo 5 anni e quelle che l'avevano continuata per 10 anni.
- il rischio di **fratture vertebrali** clinicamente evidenti era statisticamente superiore nel gruppo che aveva assunto l'alendronato solo per 5 anni (5,3%) rispetto al gruppo che aveva continuato il trattamento per tutti i 10 anni (2,4%).

Tollerabilità

I BSF sono generalmente ben tollerati se somministrati in modo corretto (con circa 200 ml di acqua e rispettando l'ortostatismo per 1-2 ore).

Gli studi a lungo termine hanno mostrato che gli eventi avversi più rilevanti sono legati alla tossicità intestinale oppure alla comparsa di mialgie e sintomi simil-influenzali la cui frequenza (3%) è superiore con la somministrazione intermittente di alte dosi. Rare ma clinicamente rilevanti le segnalazioni di osteonecrosi della mandibola e reazioni oculari gravi.

In conclusione

I bisfosfonati sono, ad oggi, i farmaci con maggiore disponibilità di prove per la prevenzione delle fratture osteoporotiche. In prevenzione primaria le evidenze suggeriscono:

- di subordinare la decisione terapeutica ad una valutazione globale del rischio di frattura che consideri non solo la BMD ma anche gli altri fattori di rischio riconosciuti
- di assicurare un adeguato apporto di calcio e vitamina D.

In assenza di studi di confronto "testa a testa", non è possibile affermare la superiorità di un bisfosfonato rispetto all'altro anche se l'alendronato è ad oggi l'unico con prove di efficacia sulla prevenzione primaria delle fratture in pazienti ad alto rischio.



Osteoporosi nell'uomo

Analogamente a quanto osservato nella donna, anche nell'uomo si verifica un aumento del rischio di fratture con l'avanzare dell'età. Questo fenomeno è meno marcato rispetto al sesso femminile e si sviluppa in età più avanzate.

Indagini statunitensi individuano una prevalenza di osteoporosi nel 4-6% negli uomini > 50 anni (16% nelle donne) con un'incidenza annua di fratture di femore di 4-5 su 1000 uomini (18-25 su 1000 donne) oltre i 65 anni. Queste differenze sono attribuite ad un più elevato picco di massa ossea nell'uomo, nel quale la produzione di ormoni sessuali dura più a lungo che nella donna. È interessante ricordare che l'effetto degli androgeni sull'osso è mediato dalla trasformazione in estrogeni.⁴⁷

L'osteoporosi nell'uomo è solitamente rilevata clinicamente da una frattura spontanea, in altri casi consegue alla diagnosi di ipogonadismo, una delle cause più frequenti di osteoporosi secondaria nell'uomo.



Esistono cure efficaci per prevenire le fratture nell'uomo?

Riassumiamo i risultati dei 3 RCT disponibili sull'efficacia dei BSF nella prevenzione di fratture nell'uomo.⁴⁸⁻⁵⁰ Almeno metà dei pazienti inclusi nei 3 studi aveva già subito una frattura all'arruolamento. Non sono stati reperiti RCT solo in prevenzione primaria.

ALCUNI COMMENTI

Questi tre RCT hanno dimensioni sufficienti a valutare gli effetti dei farmaci sulla densità minerale ossea, ma non sulle fratture non vertebrali e sugli effetti collaterali.

La riduzione delle fratture vertebrali andrebbe confermata da studi di maggiori dimensioni.

E gli androgeni?

Quando l'osteoporosi è secondaria dovuta a ipogonadismo è indicata una terapia androgenica sostitutiva. Questa pratica, basata sul buonsenso clinico, non è tuttavia sostenuta da RCT sulle fratture ma solo da dimostrazioni di aumento della BMD e miglioramento degli indici di riassorbimento osseo.⁵¹

Tabella 10. Principali risultati degli studi sugli effetti di BSF sulle fratture nel maschio. Gli effetti sulle fratture non vertebrali sono risultati non significativi in tutti gli studi.

Studio e durata	Popolazione	Fratture vertebrali (%)		NNT
Orwoll (2000) 2 anni	<ul style="list-style-type: none"> • 241 uomini con osteoporosi primaria • età media 63aa • 50% pregresse fratture vertebrali 	alendronato 10 mg/die (146 pazienti)	placebo (95 pazienti)	20°
		3,1	8,1	
Ringe (2004) 3 anni	<ul style="list-style-type: none"> • 134 pazienti con osteoporosi primaria • età media 53aa • 54% pregresse fratture vertebrali 	alendronato 10 mg/die (68 pazienti)	placebo (66 pazienti)	8
		10,3	24,2	
Ringe (2006) 1 anno	<ul style="list-style-type: none"> • 316 pazienti con osteoporosi primaria o secondaria • età media 57aa • 52% pregresse fratture vertebrali 	risedronato 5 mg/die + calcio 1g + vit. D 800 UI (158 pazienti)	alfacalcidolo 1 µg + calcio 500 mg * oppure vit.D 1000 UI + calcio 800 mg** (158 pazienti)	14
		5,1	12,7	

° Valore significativo solo per la valutazione semiquantitativa degli esiti

* Terapia assegnata a tutti i pazienti CON precedenti fratture

** Terapia assegnata a tutti i pazienti SENZA fratture

In conclusione

Le fratture osteoporotiche si verificano nell'uomo con minore frequenza rispetto alla donna; anche nell'uomo il rischio di frattura aumenta con l'età.

Gli studi disponibili hanno mostrato l'efficacia dei bisfosfonati solo in popolazioni che includevano pazienti in prevenzione secondaria.

Alcuni scenari

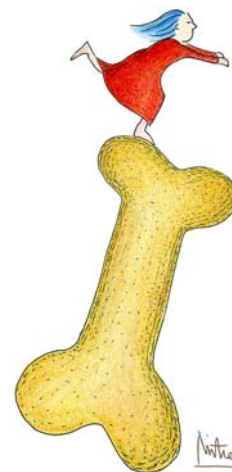
La donna subito dopo la menopausa

La campagna mediatica di sensibilizzazione all'osteoporosi ha creato il bisogno di eseguire accertamenti e terapie immediatamente dopo la menopausa, paventando rischi imminenti.

In realtà, dopo la menopausa inizia una riduzione della BMD, ma la velocità della demineralizzazione si riduce nel tempo. Per questo, con l'esclusione di alcune situazioni particolarmente a rischio, nei primi 10-15 anni dopo la menopausa non si registra un incremento dell'incidenza di fratture da fragilità. Le fratture sono più frequenti dopo i 65 anni.^{9,52}

Le Linee Guida sono concordi sull'inutilità dello screening densitometrico negli anni immediatamente successivi alla menopausa.^{11,52} Questa indagine, come l'analisi dei marcatori biochimici di elevato turn-over osseo (osteocalcina, idrossiprolinuria, telopeptide ecc.), dovrebbe essere riservata a donne che presentano quadri clinici particolari.¹¹

Le Linee Guida tendono a suggerire una valutazione densitometrica dopo i 65 anni.^{11,52}



Osteoporosi e farmaci

L'uso cronico di diversi farmaci può causare demineralizzazione aumentando il rischio di frattura. Il dato va considerato nell'analisi beneficio/rischio del trattamento e nel successivo monitoraggio del paziente. A eccezione delle terapie corticosteroidi (vedi riquadro), non esistono dati sull'efficacia di strategie preventive con BSF o altri farmaci.

All'inizio di una terapia cortisonica di lunga durata

I pazienti sottoposti a terapia corticosteroidica **sistemica** presentano un aumento del rischio di frattura anche con BMD non patologico.⁵³

Per la terapia **inalatoria** non è stato dimostrato un aumento di fratture dopo 3 anni di trattamento.⁵⁴

Le Linee Guida raccomandano che i pazienti candidati a una terapia corticosteroidica protratta oltre i 3 mesi vengano sottoposti sistematicamente a valutazione per eventuali condizioni di rischio per osteoporosi (carenza di calcio e/o vit.D, ipogonadismo, tireotossicosi o iperparatiroidismo).⁵⁵

La nuova nota AIFA 79 (vedi risguardo) inserisce in fascia A la prescrizione di alendronato e risedronato ai soggetti di età superiore a 50 anni nei quali sia previsto un trattamento per oltre 3 mesi con dosi >5 mg/die di prednisone o dosi equivalenti di altri corticosteroidi. Per l'ibandronato non sono presenti dati.

Nonostante le evidenze siano basate su pochi studi,^{56,57} un recente documento di consenso dell'Agenzia Sanitaria Francese (AFSSAPS),⁵⁵ definisce in modo più dettagliato le strategie preventive in caso di terapia cortisonica protratta.

Il trattamento con alendronato (5-10 mg/die) o risedronato (5 mg/die) è raccomandato in:

- **donne in menopausa**
- **maschi e donne pre-menopausa** quando il T score femorale < -1,5
- pazienti con pregresse **fratture** da fragilità.

Farmaci che possono aumentare il rischio di frattura

- Inibitori di pompa protonica (PPI)
- Anticonvulsivanti (difenilidantoina, carbamazepina, sodio valproato)
- Metotrexate
- LH RH analoghi
- Eparina (trattamenti > 50 gg.)
- Tiroxina a dosi TSH-soppressive
- Psicofarmaci in genere
- Caffeina
- Colestiramina
- Corticosteroidi sistemici
- Glitazoni

Inibitori di Pompa Protonica e fratture

Uno studio caso controllo effettuato in una popolazione britannica di età > 50 anni ha valutato l'incidenza di fratture di femore nei pazienti trattati con inibitori di pompa protonica.⁵⁹

L'analisi di 13556 casi di frattura ha evidenziato un rischio aumentato per i pazienti trattati con PPI per più di 1 anno (RR 1,44; 95% CI, 1,30-1,59). Il rischio aumenta all'aumentare della dose e della durata del trattamento.

Osteoporosi e fratture ossee

Considerazioni conclusive

Nella prevenzione delle fratture osteoporotiche è fondamentale il ruolo che rivestono gli **STILI DI VITA**.

In particolare viene riconosciuta l'importanza di:

- assicurare all'organismo un adeguato apporto di calcio alimentare soprattutto in età giovanile;
- considerare l'uso di integratori solo nei casi in cui l'assunzione di alimenti ricchi di calcio venga sconsigliata;
- considerare l'assunzione di vitamina D nelle persone istituzionalizzate, generalmente poco esposte ai raggi solari;
- mantenere - se possibile - un buon livello di attività fisica.

La bassa BMD è solo uno dei **FATTORI DI RISCHIO** per considerare la prescrizione di farmaci.

La nota 79 indica l'importanza di fattori quali storia familiare di fratture vertebrali, artrite reumatoide e altre connettiviti, pregressa frattura osteoporotica al polso, menopausa prima dei 45 anni di età, terapia cortisonica cronica.

Nella **PREVENZIONE PRIMARIA** delle fratture l'efficacia

dei trattamenti farmacologici è minore e meno studiata che in **PREVENZIONE SECONDARIA**.

Per quanto riguarda i farmaci considerati dalla Nota AIFA 79:

- i **bisfosfonati** sono i farmaci più studiati (anche se prevalgono gli studi in prevenzione secondaria);
- in assenza di studi di confronto "testa a testa", non è possibile affermare la superiorità di un bisfosfonato rispetto all'altro anche se l'alendronato è ad oggi l'unico con prove di efficacia sulla prevenzione primaria delle fratture in pazienti ad alto rischio;
- il **raloxifene** si è dimostrato efficace nella prevenzione primaria e secondaria delle sole fratture vertebrali provocando spesso un peggioramento della sintomatologia vasomotoria;
- lo **stronzio ranelato** si è dimostrato efficace in prevenzione primaria e secondaria: sono disponibili dati in donne di circa 70 anni.

L'efficacia dei farmaci nella prevenzione delle fratture nel sesso maschile è poco studiata.

Dati di prescrizione

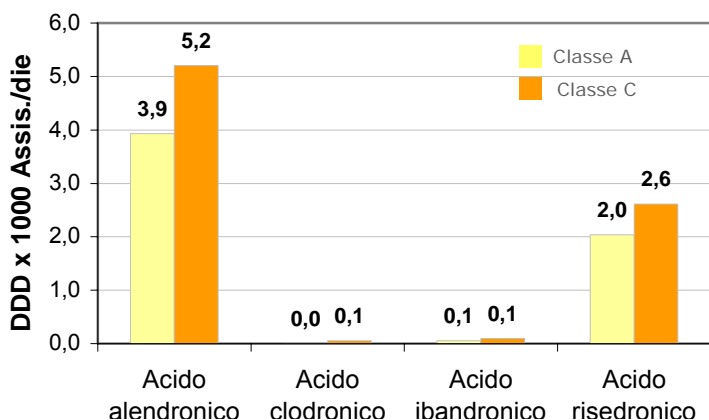


Figura 1. Prescrizioni di bisfosfonati in classe A e C in Italia nel 2006. (Dati Osmed e IMS-Health)

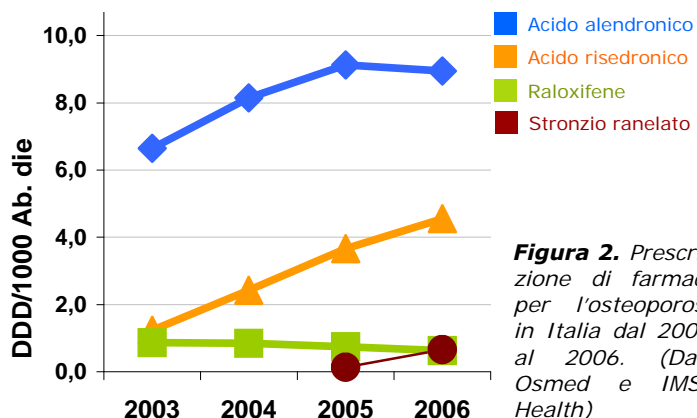


Figura 2. Prescrizione di farmaci per l'osteoporosi in Italia dal 2003 al 2006. (Dati Osmed e IMS-Health)

La prescrizione dei BSF è stata fino al 2006 in classe C in oltre la metà dei casi.

Dal 2003 al 2006, il BSF più prescritto è stato l'alendronato, ma le prescrizioni del risedronato sono in continua crescita.

Questa pubblicazione va citata come:

Maestri E, Magnano L, Basevi V, Formoso G, Magrini N, Marata AM. Osteoporosi e fratture ossee. Strategie e trattamenti preventivi. *Pacchetti Informativi sui Farmaci* 2007; 2: 1-12

La realizzazione di questo numero è stata possibile grazie a un finanziamento dell'Agenzia Italiana del Farmaco nell'ambito dei bandi di ricerca indipendente 2005 (contratto n. FARM59NWKf)

Pacchetti Informativi sui Farmaci n. 2 / 2007

Periodico di informazione medica dell'Azienda USL di Modena

CeVEAS - Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria - viale Muratori, 201 - 41100 Modena - Tel 059 435200 - Fax 059 435222

Direttore responsabile: Nicola Magrini
Vicedirettrici: Anna Maria Marata, Giulio Formoso

Editing e grafica: Barbara Paltrinieri

Elaborazione dati: Claudio Voci

Disegni: Mitra Divshali

Stampa: Premiato Stabilimento Tipografico dei Comuni - Santa Sofia (Fo)

Questa copia è stata chiusa in redazione il 09/03/2007
Tiratura 13000 copie. Inviato ai medici di medicina generale.
Registrazione al Tribunale di Modena n.1787 del 27/02/2006



Nota AIFA 79

La prescrizione a carico del Servizio Sanitario Nazionale è limitata alle seguenti condizioni di rischio.

pazienti	trattamenti
<ul style="list-style-type: none"> • soggetti di età superiore a 50 anni in cui sia previsto un trattamento > 3 mesi con dosi > 5 mg/die di prednisone o dosi equivalenti di altri corticosteroidi. 	<p><i>alendronato, risedronato, alendronato + vit.D3</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> • soggetti con pregresse fratture osteoporotiche vertebrali o di femore • soggetti di età superiore a 50 anni con valori di T-score < - 4 della BMD femorale o ultrasonografica del calcagno (o < -5 per ultrasuoni falangi) • soggetti di età superiore a 50 anni con valori di T-score < -3 della BMD femorale o ultrasonografica del calcagno (o < - 4 per ultrasuoni falangi) e con almeno uno dei seguenti fattori di rischio aggiuntivi: storia familiare di fratture vertebrali, artrite reumatoide e altre connettiviti, pregressa frattura osteoporotica al polso, menopausa prima dei 45 anni di età, terapia cortisonica cronica. 	<p><i>alendronato, risedronato, alendronato + vit.D3, ibandronato, raloxifene, ranelato di stronzio.</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> • 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 > 50% rispetto alle equivalenti altezze di corpi vertebrali adiacenti integri) o con 2 fratture vertebrali severe ed una frattura femorale prossimale. 	<p><i>teriparatide, ormone paratiroideo</i></p> <p>Si applica su diagnosi e piano terapeutico, di 6 mesi prolungabile di ulteriori periodi di 6 mesi per non più di due volte (per un totale di 18 mesi), di centri specializzati.</p>

BIBLIOGRAFIA

1. J.Cadogan. Et al.. Milk intake and bone mineral acquisition in adolescent girls: randomised, controlled intervention trial. *BMJ* 1997; 315: 1255-60
2. Stevenson JC, et al. Determinants of bone density in normal women: risk factors for future osteoporosis? *BMJ* 1989; 298: 924-928
3. Taaffe DR et al. Once weekly resistance exercise improves muscle strength and neuromuscular performance in older adults *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 1208-1214
4. Welten DC et al Weight bearing activity during youth is more important factor for peak bone mass than calcium intake *J Bone Miner Res* 1989; 7: 91-99
5. Dalsky GP et al Weight bearing exercise training and lumbar bone mineral content in postmenopausal women *Ann Intern Med* 1988; 108: 824-828
6. Kudlacek S et al The impact of a senior dancing program on spinal and peripheral bone mass. *Am J Phys Med Rehabil.* 1997; 76: 477-81
7. Istituto Nazionale Ricerca Alimentazione Nutrizione. Banca dati di composizione degli alimenti. Disponibile al sito web: http://www.inran.it/servizi_cittadino/per_saperne_di_piu/tabelle_composizione_alimenti (ultimo accesso 02/2007)
8. Rapuri PB et al. Alcohol intake and bone metabolism in elderly women. *Am J Clin Nutr.* 2000; 72: 1206-1213
9. NIH Consensus Development Panel. Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy *JAMA.* 2001; 285: 785-795
10. Ethel S. Siris et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures *Arch Intern Med.* 2004; 164: 1108-1112
11. Cheung AM et al. Prevention of osteoporosis and osteoporotic fractures in postmenopausal women: recommendation statement from the Canadian Task Force on Preventive Health Care *CMAJ* 2004; 170: 1165-1167
12. Osteoporosis Australia. Calcio, vitamina D and osteoporosi. Disponibile al sito web: <http://www.osteoporosis.org.au/files/Fact%20Sheets/OTH-7665-ITA.pdf> (ultimo accesso 02/2007)
13. NIH Consensus Conference. Optimal Calcium intake. *JAMA* 1994; .272, 1942-1948
14. F.L.Coe et al. Diet and calcium : the end of an era? *Ann Intern Med* 1997; 126: 553-555.
15. Ministero della Salute. Lineeguida per la prevenzione dell'osteoporosi disponibile al sito web: <http://www.ministerosalute.it/alimenti/nutrizione/linee.jsp> (ultimo accesso 02/2007)
16. Ebeling PR et al. Evidence of an age-dependent decrease in intestinal responsiveness to vitamin D: relationship between serum 1,25 (OH)2D and intestinal vitamin D receptor concentrations in normal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 176-183
17. Tsai KS et al. Impaired vita min D metabolism with aging in women. Possible role in pathogenesis of senile osteoporosis. *J Clin Invest* 1984; 73: 1668-1674
18. Jackson RDv et al. Calcium plus Vitamin D Supplementation and the Risk of Fractures *N Engl J Med* 2006; 354: 669-683
19. Avenell A et al. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involuntal and post-menopausal osteoporosis *The Cochrane Library* 2006, Issue 4
20. Bischoff-Ferrari HA Fracture Prevention With Vitamin D Supplementation *JAMA.* 2005; 293: 2257-2264

BIBLIOGRAFIA

21. Wells g et al. Meta-Analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women *End Rev* 2002; 23: 529-539
22. Cauley JA et al. Effects of Estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density. The Women's health initiative randomized trials *JAMA* 2003; 290: 1729-1738
- 22bis. Pacchetto Informativo CeVEAS. Trattamenti in Menopausa. N.11/2005
23. Lufkin EG et al Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogens *Ann Int Med* 1992; 117: 1-9
24. Hormone Therapy for the Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Women: Recommendations from the USPSTF. *Ann Intern Med.* 2005; 142:855-860
25. Ettinger B et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. Results from a 3 year randomized clinical trial. *JAMA* 1999; 282:637-645
26. 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: 2816-2822
27. Meunier PJ et al. The Effects of Strontium Ranelate on the Risk of Vertebral Fracture in Women with Postmenopausal Osteoporosis. SOTI. *NEJM* 2004; 350: 459-68
28. Ishida Y et al. Comparative efficacy of hormone replacement therapy, etidronate, calcitonin, alfacalcidol, and vitamin K in postmenopausal women with osteoporosis *Am J Med.* 2004; 117: 549-555
29. Chesnut CH 3rd, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med.* 2000; 109:267-76
30. Hizmetli S et al. The effect of different doses of calcitonin on bone mineral density and fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *Int J Clin Pract.* 1998; 52:453-5
31. Overgaard K Effect of salcatonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis: a dose-response study. *BMJ.* 1992; 305: 556-61
32. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2006 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2006; 13: 340-367
33. Seeman E et al. Treatment of osteoporosis: why, whom, when and how to treat. *MJA* 2004; 180: 298-303
34. Seibert JL et al. Monofluorophosphate increases lumbar bone density in osteopenic patients: a double-masked randomized study. *Osteoporos Int.* 1995; 5: 108-114
35. Lems WF et al. Effect of sodium fluoride on the prevention of corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int.* 1997; 7: 575-582
36. Haguenaer D et al. Fluoride for treating postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000 Issue 4 John Wiley & Sons, Chichester, UK
37. Lin JH Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties *Bone* 1996; 18: 75-85
38. HTA technology report. Bisphosphonates for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women: a meta-analysis; 1.69: October 2006
39. Black DM et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. FIT Research Group. *Lancet* 1996; 348: 1535-1541
40. Cummings SR et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the FIT. *JAMA.* 1998; 280:2077-2082
41. Watts NB et al Risedronate Prevents New Vertebral Fractures in Postmenopausal Women at High Risk *J Clin Endocrinol Metab* 88: 542-549, 2003
42. McClung M et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001; 344:333-340
43. Chesnut C et al. Effects of Oral Ibandronate Administered Daily or Intermittently on Fracture Risk in Postmenopausal Osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1241-1249
44. Black DM et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the FLEX extension: a randomized trial. *JAMA* 2006; 296: 2927-2938
45. Silverman SL et al. Effectiveness of bisphosphonates on nonvertebral and hip fractures in the first year of therapy: the REAL cohort study. *Osteoporos Int.* 2007; 18: 25-34
46. Emkey RD Improving compliance and persistence with bisphosphonate therapy for osteoporosis *Am J Med* 2006; 119: 18S-24S
47. Rochira V et al. Osteoporosis and male age-related hypogonadism: role of sex steroids on bone (patho) physiology *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 175-185
48. Orwoll E. et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000; 343:604-10
49. Ringe J D et al. Efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: results of a 1-year study. *Rheumatol Int.* 2006; 26: 427-431
50. Ringe JD et al. Alendronate treatment of established primary osteoporosis in men: 3-ys. results of a prospective, comparative, 2-arm study *Rheumatol Int.* 2004; 24: 110-113
51. Tracz MJ et al Testosterone use in men and its effects on bone health. A systematic review and meta-analysis of RCTs *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 2011-6
52. USPSTF Screening for osteoporosis in postmenopausal women 2002
53. van Staa TP et al. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2002; 13: 777-87
54. Calverley P MA et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease *N Engl J Med* 2007; 356: 775-89
55. AFSSAPS Recommendation de Bonne Pratique. Traitement médicamenteux de l'ostéoporose cortisonique *Rev Mal Respir* 2004; 21: 185-189
56. Adachi JD et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and fracture in patients on glucocorticoids. *Arthritis Rheum* 2001; 44:202-11
57. Reid DM et al. Risedronate increases bone density and reduces vertebral fracture risk within one year in men on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int.* 2001; 69: 242-7
58. Painter SE et al Secondary osteoporosis: a review of the recent evidence *Endocr Pract* 2006; 12: :436-45
59. Yang YX et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture *JAMA* 2006; 296: 2947-2953