Il Manuale di Clinica Pratica

Titolo Osteoporosi post-menopausale
Data 18 febbraio 2006 alle 16:21:00
Autore R. Rossi

Ressa:
“A dotto’, me manca er calcio !”

Rossi:
Beh, i pazienti semplificano la questione, ma è comprensibile.
In realtà l'osteoporosi può essere definita come un disordine sistemico caratterizzato da una compromissione della robustezza dell'osso.

Ressa:
Che potremmo paragonare ad un muro con mattoni (osteociti) e malta (calcio). Parlaci della classificazione iniziale.

Rossi:
Abbiamo una forma primitiva (a sua volta divisa in una forma post-menopausale o tipo 1 e in una forma senile o tipo 2) e una secondaria a svariate condizioni patologiche (mieloma, talassemie,
malattie infiammatorie croniche intestinali, malassorbimento e celiachia
insufficienza renale cronica, BPCO, diabete tipo 1
iperparatiroidismo, ipertiroidismo, iperprolattinemia, ipogonadismo, morbo di Cushing
anoressia nervosa, artrite reumatoide, immobilizzazione prolungata, epatopatie, alcolismo,
farmaci).

Ressa:
Ricordo che i farmaci più spesso chiamati in causa sono: corticosteroidi, eparina, anticonvulsivanti, chemioterapici, antiacidi (alluminio)
Rossi:
Noi ci occuperemo prevalentemente dell'osteoporosi post-menopausale.
Nella donna la perdita di massa ossea inizia alcuni anni prima della menopausa; nel periodo post-menopausale tale perdita è circa dell'1-3% all'anno mentre in età senile è minore [1].
Tuttavia la perdita fisiologica che si verifica con l'invecchiamento non è l'unico determinante perché lo sviluppo della malattia dipende anche dalla massa ossea raggiunta dall'individuo. Infatti la massa ossea aumenta durante l'adolescenza e raggiunge l'acme attorno ai 30-35 anni.
Si possono verificare perciò fratture da osteoporosi anche se non vi è una perdita importante dopo la menopausa se la massa ossea raggiunta in età adulta non è adeguata. Tra i fattori implicati nel raggiungimento di una massa ossea ottimale ricordiamo: una dieta bilanciata con apporto ottimale di calcio e vitamina D, la regolare attività fisica, gli ormoni sessuali.

Ressa:
Vorrei rimarcare l’importanza di arrivare ai 30 anni al massimo della densità ossea possibile, le donne che raggiungono una “vetta” alta difficilmente scendono, nella menopausa, sotto una soglia critica. Credo che le urla di mia sorella, mentre trangugiava a forza l’olio di fegato di merluzzo, propinatoci da nostra madre (figlia di medico) fossero, quindi, ingenerose !
Come facciamo la diagnosi?

Rossi:
La diagnosi di osteoporosi si avvale della misurazione della densità minerale ossea (Bone Mineral Density o BMD); in età senile anche il riscontro di fratture vertebrali alla radiografia della colonna può essere un criterio diagnostico affidabile. In accordo con i criteri stabiliti dall'OMS, si diagnostica osteoporosi per valori di BMD inferiori a -2,5 DS rispetto al BMD di una donna adulta di razza bianca (T-score). Si parla di osteopenia per valori di T-score compresi tra -1 e -2,5 DS, mentre valori superiori a -1 DS sono considerati normali. Si può utilizzare anche lo Z-score, vale a dire la differenza di BMD rispetto a quella media di una popolazione di riferimento della stessa età, soprattutto se siamo di fronte a donne dopo i 65 anni. Se si usa lo Z-score si parla di osteoporosi per valori < -2 DS, mentre si identifica l'osteopenia per valori compresi tra -1 e -2 DS.Ressa:
Che metodica si usa per misurare la densità minerale ossea?

Rossi:
La tecnica più usata per misurare la BMD è la densitometria a doppio raggio fotonico (DXA); le misurazioni vengono effettuate a livello della colonna, del collo femorale e del polso.
Generalmente vale la regola che una densitometria effettuata a livello del collo femorale prevede meglio una frattura in quella sede piuttosto che una frattura vertebrale mentre una densitometria effettuata a livello lombare prevede con più accuratezza una frattura vertebrale che una di femore.
Per questo, se possibile, è preferibile esaminare entrambi i distretti.
Tuttavia nei soggetti < 65 anni si può limitare l'esame alla sola colonna mentre dopo i 65 anni è preferibile il collo femorale (negli anziani infatti le alterazioni artrosiche vertebrali possono rendere difficile l'interpretazione dell'esame).Ressa:

E’ chiaro che se una donna sotto i 65 anni ha una grossa artrosi vertebrale non le faccio certo eseguire una MOC vertebrale.
Le altre tecniche diagnostiche?

Rossi
Ultrasuonografia, DXA periferica, ecc. sono meno costose e abbastanza precise, tuttavia valutano solo lo scheletro periferico e non possono rimpiazzare, almeno per ora, la DXA standard nella previsione del rischio fratturativo [2]. Una meta-analisi suggerisce tuttavia che gli ultrasuoni applicati a livello del calcagno sono poco affidabili sia per confermare sia per escludere un'osteoporosi [37].

Ressa:
Ma perché diamo tanta importanza alla determinazione della BMD, tanto da averne fatto il principale criterio diagnostico?

Rossi:
In realtà non possiamo misurare direttamente la robustezza dell'osso, che dipende sia dalla sua densità (grammi di minerale per volume) che dalla sua qualità (che riflette l'architettura, il tournover, la presenza di microfratture e la mineralizzazione). La BMD non rappresenta che una misura surrogata della robustezza. D'altra parte essa rappresenta anche un discreto predittore del rischio fratturativo. Si è visto per esempio che nelle quasi 164.000 donne seguite dello studio NORA, un T-score < -2,5 DS era associato ad una percentuale di rischio per qualunque frattura osteoporotica di quattro volte superiore al rischio di donne con BMD normale, mentre il rischio era 1.8 per le donne con osteopenia [3]. Anche uno studio più recente conferma che una ridotta BMD è associata ad un aumento del rischio fratturativo non vertebrale, soprattutto nelle donne bianche [25].
Lo studio NORA ha evidenziato gli altri fattori predittivi di frattura: l'età avanzata, il numero di anni dalla menopausa, una storia personale o familiare di fratture (anca, colonna o polso), il fumo e l'uso prolungato di cortisonici. Vi sono anche studi che hanno dimostrato che donne con bassa BMD ma senza fattori di rischio aggiuntivi avevano una percentuale di fratture minore rispetto a donne con buona BMD ma fattori di rischio associati [4].Ressa:
La densitometria non è il Vangelo ma solo una componente nella valutazione complessiva, solo una donna su due con BMD sotto la “soglia di rischio di fattura” avrà una rottura, viceversa ho visto donne con MOC normali fratturarsi facilmente per traumatismi non particolarmente efficienti

Rossi:
Te l'ho detto: la densitometria non misura "tutta" la robustezza dell'osso. Il risultato della densitometria non deve mai essere considerato a sè stante, ma sempre interpretato alla luce dei dati ricavati dal paziente che abbiamo di fronte. Così in un soggetto a basso rischio (età giovane, non fattori di rischio associati) il rischio di fratture è basso e resta basso anche se la BMD è ridotta.
Al contrario una donna con pregresse fratture ha già un rischio elevato che quasi raddoppia se la BMD è ridotta. In entrambi i casi la conoscenza della BMD aggiunge poco alla valutazione clinica.
La densitometria può invece risultare utile se il rischio è intermedio (età avanzata e presenza di fattori di rischio): in questo caso l'esecuzione dell'esame può aiutare nel decidere l'eventuale trattamento perché una BMD ridotta porta il rischio a livelli elevati [5].

Ressa:
Quando richiedere una densitometria ossea?Rossi:
Non vi è accordo su quando e a quali pazienti richiedere una densitometria ossea.
Uno studio ha determinato sensibilità e specificità dei criteri raccomandati da varie linee guida per selezionare le donne da sottoporre a densitometria [6].
Tutti i metodi proposti hanno una buona sensibilità, ma la specificità è abbastanza bassa. Questo significa che qualsiasi sia il metodo che si sceglie per l'invio alla densitometria, ci saranno pochi falsi negativi ma molte donne con BMD normale saranno sottoposte all'esame.
Sotto riassumo uno di questi criteri, il criterio SCORE che prevede di richiedere il test per punteggi superiori o uguali a 6:

Razza non bianca: 5 punti
Presenza di artrite reumatoide: 4 punti
Storia di fratture (polso, femore, coste): 4 punti ciascuna
Età > 65 anni: 3 volte il primo numero dell'età
Mai usata TOS: 1 punto
Peso: sottrarre 1 volta il peso in libbre diviso 10 (1 Kg = 2,2 libbre)
Ho scelto il criterio SCORE che è dotato di elevata sensibilità ma ne esistono altri (come per esempio ABONE) che sono meno sensibili però con una specificità maggiore [6]. Comunque te li risparmio.
Ressa:
Odio queste tabelle a punti e non le uso mai.

Rossi:
Anche queste non devono essere prese come Vangelo. Al di là comunque dello strumento che il medico intende usare, credo si possa dire che può essere ragionevole richiedere una densitometria quando si prevede che il risultato dell'esame possa influenzare il comportamento terapeutico: donne in post-menopausa con fattori di rischio (fumo, peso corporeo < 57 kg, uso protratto per almeno 3 mesi di terapia steroidea, menopausa precoce < 45 anni, familiarità per fratture da fragilità ossea, ipertiroidismo, artrite reumatoide, iperparatiroidismo, anoressia nervosa pregressa o in atto, periodi di amenorrea prolungata). Le linee guida consigliano anche una densitometria verso i 60-65 anni. In questo caso comunque, più che ad uno screening generalizzato, sarebbe opportuno ricorrere ad una valutazione caso per caso,

anche se esiste uno studio di tipo osservazionale recente che dimostra che lo screening densitometrico in soggetti di 65 anni o più anziani si associa ad una riduzione del rischio di fratture dell'anca del 36%. Si tratta però di uno studio non randomizzato e i risultati potrebbero essere falsati da fattori confondenti [20]. Non è invece indicato richiedere l'esame se la diagnosi di osteoporosi è certa (pregresse fratture da fragilità ossea, schiacciamenti vertebrali con riduzione in altezza di almeno 4 mm).

Ressa:
Quando ripetere la densitometria?Rossi:
Se i criteri per la richiesta del test variano a seconda delle linee guida, nessuno ha stabilito se e quando bisognerebbe ripetere l'esame. A mio avviso, se la BMD è normale, la densitometria ossea non andrebbe ripetuta perché solo raramente col passare degli anni la massa ossea scenderà sotto la soglia di rischio (almeno in assenza di interventi aggravanti come una terapia steroidea, un rapido calo di peso o la comparsa di una malattia che predisponga all'osteoporosi come l'ipertiroidismo, l'artrite reumatodie, ecc.). Una valutazione dei dati dello studio SOF dimostra infatti che la ripetizione della densitometria dopo 8 anni da un test basale non aumenta il potere predittivo del rischio fratturativo, almeno in donne anziane sane [43].
In caso di osteopenia può essere opzionale ripetere l'esame dopo 5-6 anni.
Nelle donne in trattamento il monitoraggio è probabilmente inutile sia perché non si dovrebbe interrompere una terapia di dimostrata efficacia sulla base di una densitometria che mostri una perdita di BMD [7], sia perché non ci sono studi che hanno valutato l'utilità di una terapia alternativa nelle non responders e quindi se per ipotesi ci troviamo di fronte ad un test che peggiora in donne in trattamento non sappiamo cosa fare. Sappiamo però per esperienza che questo si scontra spesso con le richieste delle donne che "vogliono vedere" come sta andando la terapia, soprattutto se dietro tale richiesta vi è il consiglio specialistico.

Ressa:
Ma, al di là della densitometria, c'è un modo per predire il rischio di frattura valutando la presenza dei vari fattori di rischio?

Rossi:
E' stato messo recentemente a punto sfruttando i dati provenienti dallo studio Women's Health Initiative [48]: una specie di carta del rischio di frattura dell'anca nelle donne in post-menopausa. Sono stati considerati ben 11 fattori di rischio e l'algoritmo è liberamente disponibile al seguente indirizzo: http://hipcalculator.fhcrc.org/.
Anche l'OMS ha messo a punto una sua carta del rischio fratturativo sulla quale abbiamo scritto un articolo a cui si rimanda: http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=4157.

Ressa:
E gli esami di laboratorio? E' notorio che la diagnosi di osteoporosi primitiva non si fa con le analisi.

Rossi:
Alcuni esami di laboratorio possono essere richiesti qualora si sospetti una forma di osteoporosi secondaria. Secondo le linee guida, di fronte ad una frattura da fragilità ad una densitometria patologica andrebbe sempre esclusa una forma secondaria, che potrebbe essere passibile di trattamento e nella quale la somministrazione di calcio, per esempio, potrebbe essere controindicata (si pensi ad un iperparatitoidismo). Accertamenti utili possono essere: VES, calcemia, fosforemia, fosfatasi alcalina, elettroforesi proteica, creatininemia, emocromocitometrico, TSH ed FT4, antitransglutaminasi. In particolare in presenza di un aumento della calcemia e della fosfatasi alcalina dovranno essere escluse le metastasi ossee, il mieloma e l'iperparatiroidismo. Altri esami espressione di formazione ossea (fosfatasi alcalina osso-specifica e osteocalcina) o di riassorbimento (collegenotelopeptidi, ecc.) sono di utilità clinica limitata nella pratica corrente.
A proposito della calcemia ricordo che il calcio nel plasma esiste in forma ionizzata (circa 5-6mg%) e in forma legata all'albuminia. Se si dosa la sola calcemia totale bisogna correggere il valore trovato per l'albuminenia con la formula:
CALCEMIA + (4 - ALBUMINA) X 0,8
Così se troviamo una calcemia di 10,6 (valore ai limiti superiori della norma) e una albuminemia di 3 g in realtà la calcemia "corretta" sarà di 11,4, quindi saremo di fronte ad una ipercalcemia, che andrà indagata. Nel caso opposto se la calcemia è per esempio 10,8 ma l'albumina è di 5 g la calcemia "corretta" sarà di 10, quindi perfettamente normale.
L'alternativa è dosare direttamente il calcio ionizzato. Per altri particolari sull'ipercalcemia vedi il capitolo sulla colica renale.Ressa:
Ricordo anche che in alcuni casi di ipercalcemia da iperparatiroidismo primitivo il PTH non è aumentato ma si mantiene ai limiti superiori del range di normalità (cosiddetto normale-alto), e questo potrebbe indurci in errore.
Ma andiamo avanti.
Quale terapia per l'osteoporosi ? Io dico alle pazienti che le terapie mediche fanno poco e di puntare su "metodi naturali": attività fisica, sopratutto marcia all'aria aperta e / o ginnastica a corpo libero; il nuoto, contrastando la forza di gravità non da' quello "stress meccanico" sufficiente a stimolare la neogenerazione ossea, conserva ovviamente la capacità di aumentare il tono muscolare che è comunque utile nelle osteoporotiche. Poi dieta ricca di calcio e vit D3, sospensione del fumo e alla fine, ma proprio alla fine, i farmaci.

Rossi:
Giusto. Una strategia che, già nella donna giovane, innalzi il picco di massa ossea potrebbe essere una mossa vincente nel ridurre il rischio di osteoporosi dopo la menopausa. Le misure consigliate sono quelle che hai elencato: praticare attività fisica, non fumare, bere alcolici in maniera moderata, consumare una dieta ricca di calcio e vitamina D. L'apporto quotidiano di calcio consigliato è di 1200-1500 mg/die nell'adolescente e di 800-1000 mg/die negli adulti (una tazza di latte o yoghurt o una spessa fetta di formaggio contengono circa 300 mg di calcio). Comunque queste raccomandazioni non sono supportate da evidenze di letteratura e anzi sembra che la migliore salute dell'osso si ottenga privilegiando il calcio e le proteine di origine vegetale più che quelle di origine animale [41].

Per la prevenzione delle fratture è possibile ricorrere anche ad opzioni non farmacologiche come per esempio i protettori dell'anca che secondo qualche studio potrebbero ridurre il rischio nelle donne anziane [17] anche se la compliance rimane un problema e non tutti gli studi hanno dato risultati concordanti. In effetti una revisione sistematica mostra che essi non son efficaci negli anziani che vivono a casa e di utilità dubbia in quelli istituzionalizzati [34]. In effetti altri studi mostrano che essi non sono efficaci negli anziani che vivono a casa e di utilità dubbia in quelli istituzionalizzati [34,46].
Negli anziani sono importanti anche tutte le misure che riducono il rischio di frattura: non usare farmaci psicotropi se non strettamente necessari, riconsiderare l'uso di terapia ipotensive aggressive, specie se con effetto alfa-bloccante, ridurre i fattori di rischio ambientali (rimozione di tappeti e tappetini, buona illuminazione delle stanze, corrimano nei bagni, ecc.). Recentemente è stato dimostrato che la somministrazione di vitamina D riduce il rischio di cadute negli anziani [18]. Le fratture osteoporotiche, nelle donne anziane, costituiscono una delle maggiori cause di disabilità e di mortalità [8].Ressa:
Passiamo alle pasticchine!

Rossi:
Numerosi studi di tipo randomizzato e controllato si sono limitati a valutare l'effetto della terapia sulla densità minerale ossea (BMD). Si tratta però di un end-point surrogato: non necessariamente un aumento della BMD si traduce in una diminuita incidenza di fratture.
Vi sono per fortuna anche studi che anno valutato l'impatto dei farmaci sulle fratture. Revisioni e meta-analisi di questi studi hanno confermato quali sono i trattamenti che riducono il rischio fratturativo nelle donne con osteoporosi [9,10,11].
I bifosfonati agiscono contrastando il riassorbimento osseo provocato dagli osteoclasti: l'alendronato e il risedronato riducono il rischio relativo di fratture vertebrali e non vertebrali del 40-50% e sono considerati i farmaci di prima scelta nel trattamento dell'osteoporosi. L'etidronato è un bifosfonato di prima generazione che però non ha dimostrazioni derivate da trials clinici randomizzati e controllati di riduzione delle fratture non vertebrali, mentre le evidenze di riduzione delle fratture vertebrali non sono così forti come per alendronato e risedronato. Anche l'acido zoledronico, somministrato per via infusiva una volta all'anno, si è dimostrato in grado di ridurre le fratture in donne con osteoporosi post-menopausale [45].
Il raloxifene, un modulatore selettivo dei recettori degli estrogeni, riduce il rischio di fratture vertebrali del 36% ma non vi sono prove forti di una sua utilità sulle fratture non vertebrali [28].
La calcitonina per via nasale ha qualche evidenza (peraltro gli studi sono di difficile interpretazione per il numero elevato di drop outs) sulla prevenzione delle fratture vertebrali [11,12] ma non su quelle non vertebrali.
Lo studio WHI ha confermato che la terapia ormonale sostitutiva riduce il rischio di fratture vertebrali e non vertebrali del 34%, tuttavia in termini globali i rischi superano i benefici [13] per cui la TOS non dovrebbe essere considerata una terapia di scelta nel trattamento e nella prevenzione dell'osteoporosi (vedi anche capitolo sulla menopausa).
Il tibolone è uno steroide sintetico che aumenta la densità minerale ossea ma i dati sulla sua efficacia nella prevenzione delle fratture sono ancora incerti. Da un po' di tempo a questa parte, da quando la TOS ha perso parte del suo fascino per la pubblicazione dei risultati dello studio WHI, lo si vede usare sempre più spesso dai ginecologi (vedi anche capitolo sulla menopausa).Il calcio e la vitamina D in associazione possono ridurre il rischio di fratture non vertebrali, soprattutto in soggetti anziani [14,15]. Studi più recenti sembrano smentire l'efficacia della vitamina D nella prevenzione sia primaria che secondaria delle fratture degli anziani [23,24], tuttavia si tratta di lavori che sono stati criticati per la loro qualità metodologica. Una revisione sistematica degli studi esistenti conferma comunque che la vitamina D3 (alla dose di 700-800 UI, ma non di 400 UI/die) riduce il rischio di frattura d'anca del 26% e di fratture non vertebrali del 23%, sia in anziani istituzionalizzati che ambulatoriali [27,52]. Nelle donne anziane supplementi di calcio carbonato (600 mgx2/die) sembrano efficaci ma solo se assunti regolarmente [35].

Ressa:
Ho letto di uno studio in cui la somministrazione di supplementi di calcio e vitamina D in donne in post-menopausa non ha ridotto il rischio di fratture ed anzi aumentava l'incidenza di calcolosi renale [33]

Rossi:
E' vero, ma bisogna dire che le donne arruolate nello studio erano sane, quelle del gruppo controllo avevano un buon introito alimentare di calcio e vitamina D e molte, in entrambi i gruppi, erano in terapia ormonale sostitutiva. Tutto questo potrebbe aver "diluito" l'effetto della terapia, senza contare che le dosi di vitamina D3 somministrate erano di 400 UI/die, quindi troppo basse, stando ai dati che ho citato prima. E' probabile che l'efficacia di calcio e vitamina D sia insignificante quando somminiinistrati indiscriminatamente a tutte le donne in menopausa (anche se vale la pena di consigliare in ogni caso un adeguato apporto alimentare), mentre può aver più senso darli a gruppi selezionati: donne con osteoporosi o con fattori di rischio (anziane, con familiarità positiva per fratture, fumo, basso peso corporeo, scarso introito alimentare di calcio e vitamina D, scarsa esposizione alla luce solare, ecc.).
Secondo un'analisi della letteratura effettuata da Clinical Evidence l'utilità nelle prevenzione delle fratture osteoporotiche può essere affermata per il calcio e la vitamina D in associazione e probabilmente anche per i derivati della vitamina D, di utilità non provata sarebbe il calcio da solo mentre di utilità discutibile è la vitamina D. Secondo uno studio recente però il calcio da solo potrebbe avere una sua utilità nel ridurre le fratture in soggetti sani [50].
D'altra parte una metanalisi di 29 RCT (per oltre 63.000 paziente) mostra che supplementi di calcio e vitamina D sono efficaci nel ridurre il rischio fratturativo, soprattutto se vi è una buona compliance, nei soggetti > 70 anni e per dosi di calcio di almeno 1.200 mg/die e di vaitamina D di almeno 800 UI/die [47].Ressa:
Altri trattamenti?

Rossi:
Il paratormone umano ricombinante, somministrato per via iniettiva, aumenta la formazione di osso agendo sugli osteoblasti. Un trial clinico randomizzato e controllato ha dimostrato la sua efficacia nel ridurre il rischio di fratture vertebrali e non vertebrali del 50-65% [16] e in alcuni paesi è stato approvato per l'osteoporosi grave. Tuttavia lo studio era verso placebo. In un altro piccolo studio su donne con osteoporosi il farmaco è stato paragonato ad alendronato ed ha ridotto le fratture non vertebrali in maniera maggiore rispetto al controllo tuttavia lo studio è stato interrotto

anticipatamente [21] perché dati sperimentali avevano dimostrato un aumento di osteosarcoma nei ratti. Una revisione sistematica [40] conclude che teriparatide è efficace nel ridurre le fratture vertebrali e non vertebrali delle donne in post-menopausa, tuttavia, al momento, non sappiamo se sia più o meno efficace dei bifosfonati. In un altro studio su oltre 2.500 donne con bassa BMD il PTH ricombinante ha ridotto le fratture vertebrali a scapito di effetti collaterali come ipercalcemia, ipercalciuria e nausea [44].

Ressa:
Temo che poche persone accetteranno mai il PTH vista la via di somministrazione, e poi il costo è molto elevato.

Rossi:
Recentemente si è reso disponibile un nuovo farmaco, lo stronzio ranelato, il cui meccanismo d'azione è poco noto, probabilmente agisce in parte inibendo il riassorbimento e in parte stimolando la formazione di osso. I dati sembrerebbero promettenti sulla riduzione delle fratture vertebrali e non vertebrali, anche in donne anziane [29,30], ma alcuni bollettini hanno espresso giudizi non troppo entusiasti [32,36] sottolineando punti critici degli studi e la mancanza di confronti diretti con i bifosfonati, almeno per ora. Staremo a vedere: come sempre per un nuovo farmaco il futuro ci chiarirà meglio le idee.Ressa:
Ma, tra tutti gli interventi esaminati, qual è l'intervento di scelta?

Rossi:
Mancano studi di paragone tra le varie scelte terapeutiche
[49] e i paragoni indiretti effettuati tramite meta-analisi [11] non possono fornire dati affidabili. Le prove derivanti dagli studi disponibili dimostrano che le terapie funzionano soprattutto per le donne con precedenti fratture vertebrali e non vertebrali e per quelle ad elevato rischio per la presenza di osteoporosi conclamata.
Come per tutti i trattamenti è sempre necessario valutare il rapporto benefici/rischi.
E' prioritario quindi il trattamento di donne con precedenti fratture vertebrali oppure con pregresse fratture non vertebrali non dovute ad eventi traumatici (fratture da fragilità). Inoltre, come suggeriscono varie linee guida, può essere ragionevole trattare le donne di età superiore ai 65 anni con elevato rischio fratturativo per la presenza di osteoporosi, ma bisognerà valutare da caso a caso. Infatti abbiamo visto che anche se una bassa BMD si correla con il rischio di frattura, altri fattori vanno considerati quando si valuta la necessità di sottoporre a trattamenti prolungati soggetti senza precedenti fratture. In particolare la terapia va considerata se coesistono altri fattori di rischio, oltre ad una BMD inferiore a -2,5 DS (per esempio un peso corporeo inferiore a 57 kg, abitudine al fumo, menopausa precoce, precedente uso di terapia steroidea per periodi prolungati, artrite reumatoide, ecc.). Ci si può chiedere se vale la pena di trattare anche in presenza di sola osteopenia. Probabilmente il rapporto benefici/costi in questi casi è sfavorevole perché bisogna trattare un numero molto più elevato di donne per evitare una frattura. Un'analisi suggerisce per esempio che l'uso dell'alendronato nella semplice osteopenia ha un rapporto costo/efficacia sfavorevole [26].Ressa:
Esaminiamo i vari NNT

Rossi:
Sotto riporto un'idea approssimativa dell'impatto della terapia sulla riduzione delle fratture esemplificando alcuni NNT ricavati dagli studi più importanti. Siccome gli studi avevano una durata diversa sono ricorso all'artificio di rapportare l'NNT ad un anno di trattamento.
Questo artificio non ha giustificazione clinica (cioè non è detto che i farmaci funzionino già al primo anno di trattamento) ma serve unicamente per confrontare tra loro studi di durata diversa.

Studio FIT - farmaco: alendronato
donne con precedenti fratture: fratture vertebrali NNT= 111, fratture femorali NNT = 277
donne osteoporotiche senza precedenti fratture: fratture vertebrali NNT = 245, fratture femorali NNT= 2127

Studio VERT - farmaco: risedronato
donne con precedenti fratture vertebrali: fratture vertebrali NNT = 60, fratture non vertebrali NNT = 94

Studio MORE - farmaco: raloxifene
donne con osteoporosi: fratture vertebrali NNT = 64-85, fratture di femore: Non Significativo
l'effetto sulle fratture vertebrali è presente in tutte le donne dello studio ma è circa 4 volte superiore nelle donne con pregresse fratture rispetto alle donne senza fratture

Ressa:
In conclusione quali sono le scelte?

Rossi:
Di fronte ad una paziente con fratture vertebrali o con pregresse fratture da fragilità la scelta dovrebbe privilegiare i bifosfonati (alendronato e risedronato). Il raloxifene può essere una buona alternativa se i bifosfonati sono controindicati o non tollerati, considerando che, per ora, il farmaco ha dimostrato di ridurre le fratture vertebrali ma non quelle di femore; potrebbe essere prescritto anche in donne a rischio di cancro mammario perchè due studi hanno dimostrato un'efficacia del farmaco in prevenzione primaria [38,39].
Una terapia farmacologica può essere proposta anche nelle donne senza pregresse fratture con età superiore ai 60-65 anni e con multipli fattori di rischio e/o una diagnosi densitometrica di osteoporosi. Più difficile fornire raccomandazioni nelle donne più giovani, nelle quali l'uso degli estrogeni per periodi prolungati ha un profilo di rischio sfavorevole.
In tutti i casi, alla terapia devono essere associati calcio e vitamina D in quanto, in tutti gli studi clinici, questa combinazione veniva somministrata insieme ai farmaci.
Per il momento il paratormone rimane un trattamento con dati ancora preliminari e di seconda scelta, limitato ai pazienti

con osteporosi grave ed elevato rischio di fratture che non possono fare altri trattamenti [22].
A livello di popolazione potrebbe essere utile invece una strategia preventiva che si basa sulla somministrazione di vitamina D per os ad alte dosi negli anziani (per esempio una somministrazione annuale di 400.000 UI in occasione della vaccinazione antinfluenzale). In realtà esiste un unico studio recente (100.000 UI di vitamina D3 ogni 4 mesi per 5 anni) in cui sia stata dimostrata una riduzione delle fratture [31], ma il trial è stato criticato soprattutto perché la frequenza delle fratture era autoriferita dai partecipanti. Gli autori affermano che molti dei partecipanti erano medici che verosimilmente sono stati accurati nel riportare le fratture e queste non differivano rispetto a quelle riscontrate tra i partecipanti non medici, il che rende improbabile un bias diagnostico, ma ammettono che si tratta di un trial pilota troppo piccolo per trarre conclusioni. La strategia della somministrazione unica annuale di dosi elevate potrebbe comunque ridurre il rischio fratturativo magari di poco ma in molti soggetti a rischio medio-basso e quindi i risultati ottenibili sarebbero quantitativamente molto superiori a quelli che si possono avere con interventi mirati su pochi soggetti a rischio elevato, interventi tra l'altro molto più costosi. Peraltro le due modalità di approccio non sono tra loro in contrasto.

Ressa:
Quanto deve durare la terapia?

Rossi:
Non lo sappiamo. Gli studi che hanno valutato l'efficacia dei vari farmaci sulle fratture hanno avuto una durata di alcuni anni ma è stato dimostrato che l'effetto positivo dell'alendronato sulla BMD si mantiene fino a 10 anni [19]; alla sospensione la perdita ossea riprende ma sembra non in modo accelerato. Non sappiamo neppure se possa essere utile la terapia ciclica. Le opinioni degli esperti infatti su questi punti sono divergenti e solo studi futuri ci potranno dare una risposta.
Vi è solo uno studio [42], che è un proseguimento del FIT, che suggerisce che proseguire l'alendronato per 10 anni potrebbe ridurre il rischio di fratture vertebrali cliniche (ma non di quelle vertebrali morfometriche e di quelle non vertebrali), ma il dato richiede conferme.

Ressa:
Per finire: cosa dicono le linee guida più recenti?

Rossi:
Nel 2008 sono state pubblicate le linee guida dell'American College of Physicians [51] che sostanzialmente non si discostano da quanto abbiamo detto.

Ressa:
Ci sono novità dell'ultima ora?

Rossi:
Il desonumab è un anticorpo monoclonale che inibisce una citochina (detta RANKL) necessaria all'attività degli osteoclasti. Si è dimostrata in grado di aumentare la massa ossea e ridurre le frattute sia in uomini con cancro prostatico in terapia androgenosoppressiva sia in donne in post menopausa con osteoporosi [53,54]. Tuttavia mancano per ora studi di paragone con gli altri trattamenti e dati sulla sicurezza a lingo termine. Staremo a vedere quali saranno gli studi futuri.

BIBLIOGRAFIA

1. Borroni M et al. Ricerca e Pratica 1997; 4:158-167.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for clinical management of osteoporosis. Obest Gynecol 2004 Jan; 103:203-216.
3. Siris ES et al. JAMA. 2001;286:2815-2822.
4. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. N Engl J Med 1995; 332:767-773.
5. Marshall D et al. BMJ 1996; 312:1254-1259.
6. Candarette SM et al. JAMA 2001; 286:57-63.
7. Cummings SR et al.JAMA 2000; 283: 1318.
8. Cummings SR et al. Lancet 2002;359: 1761-7.
9. Delmas PD. Lancet 2002;359: 2018-26.
10. Hauselmann HJ, Rizzoli R. Osteoporos Int 2003;14: 2-12.
11. Cranney A et al. Endocr Rev 2002;23: 570-8.
12. Chesnut CH 3rd et al. PROOF Study Group. Am J Med 2000;109: 267-76.
13. Rossouw JE et al. JAMA 2002; 288: 321-333.
14. Dawson-Hughes B et al. N Engl J Med 1997;337: 670-6.
15. Chapuy MC et al. N Engl J Med 1992 ; 327 :1637-1642
16. Neer RM et al. N Engl J Med 2001;344: 1434-41.
17. Van Schoor NM et al. JAMA 2003;289: 1957-62.
18. Bischoff-Ferrari HA et al. JAMA 2004; 291:1999-2006.
19. Bone GH et al. N Engl J Med 2004 ; 350:1189-1199
20. Kern LM et al. Ann Intern Med 2005; 142: 173-181
21. Bodi JJ et al. J Clin Endocrinol Metabol 2002; 87:4528-35
22. Australian Prescriber 2004: 27:22
23. Porthouse J et al. BMJ 2005 Apr 30; 330:1003

24. Grant Am et al. The RECORD Trial Group. Lancet 2005 May 7; 365:1621-1628.
25.Cauley JA et al. Bone Mineral Density and the Risk of Incident Nonspinal Fractures in Black and White Women .JAMA. 2005 May 4; 293:2102-2108
26. Schousboe JT et al. Cost-Effectiveness of Alendronate Therapy for Osteopenic Postmenopausal Women. Ann Intern Med 2005 May 3; 142:734-741
27.Bischoff-Ferrari HA et al.. Fracture Prevention With Vitamin D Supplementation. A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials . JAMA. 2005 May 11; 293:2257-2264.
28. FPI's Clinical Inquiries. Raloxifene for prevention of osteoporotic fractures. Am Fam Physician 2005 Jul 1; 72:132
29. Meunier PJ et al. The effects of strontium ranelateon the risk of the vertebral fractures in women with post-menopausal osteoporosis. N Engl J Med 2004 Jan 29; 350:459-468
30. Reginster JY et al. Strontium ranelate reduce the risk of nonvertebral fracures in post-menopausal women with osteoporosis: TROPOS study. J Clin Endocrinol Metab 2005, published online Feb 22.
31. Trivedi DP et al. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomized double blind controlled trial. BMJ 2003 March 1; 326:469-472.
32. Dialogo sui Farmaci 2005; 6:296-297.
33. Jackson RD et al. for the Women's Health Initiative Investigators . Calcium plus Vitamin D Supplementation and the Risk of Fractures. N Engl J Med 2006 Feb 16; 354:669-683
34. Parker MJ et al. Effectiveness of hip protectors for preventing hip fractures in elderly people: systematic review . BMJ 2006 Mar 11; 332.571-574
35. Prince RL et al. Effects of Calcium Supplementation on Clinical Fracture and Bone Structure. Results of a 5-Year, Double-blind, Placebo-Controlled Trial in Elderly Women. Arch Intern Med. 2006 Apr 24;166:869-875.
36. Drug and Therapeutics Bulletin. Ed. Italiana, vol 44 n.4: 29-32
37. Nayak S et al. Meta-Analysis: Accuracy of Quantitative Ultrasound for Identifying Patients with Osteoporosis. Ann Intern Med 2006 Jun 6; 144: 832-841
38. Vogel VG et al. Effects of Tamoxifen vs Raloxifene on the Risk of Developing Invasive Breast Cancer and Other Disease Outcomes. The NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial. JAMA 2006 Jun 21; 2727-2741.
39. Barrett-Connor E et al. for the Raloxifene Use for The Heart (RUTH) Trial Investigators. Effects of Raloxifene on Cardiovascular Events and Breast Cancer in Postmenopausal Women. N Engl J Med 2006 Jul 13; 355:125-127
40. Cranney A et al. Parathyroid hormone for the treatment of osteoporosis: a systematic review . CMAJ 2006 Jul 4; 175:52-59
41. [url]http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2744[/url]
42. Black DM et al. for the FLEX research Group. Effects of Continuing or Stopping Alendronate After 5 Years of Treatment. The Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): A Randomized Trial. JAMA. 2006 Dec 27;296:2927-2938
43. Hillier TA et al. Evaluating the Value of Repeat Bone Mineral Density Measurement and Prediction of Fractures in Older Women. The Study of Osteoporotic Fractures . Arch Intern Med. 2007 Jan 22;167:155-160.
44. Greenspan SL et al. for the Treatment of Osteoporosis with Parathyroid Hormone Study Group. Effect of Recombinant Human Parathyroid Hormone (1-84) on Vertebral Fracture and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women with Osteoporosis. A Randomized Trial . Ann Intern Med 2007 Mar 6; 146:326-339
45. Black DM et al for the HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. N Engl J Med 2007 May 3; 356:1809-1822
46. Kiel DP et al. Efficacy of a Hip Protector to Prevent Hip Fracture in Nursing Home Residents. The HIP PRO Randomized Controlled Trial . JAMA. 2007 Jul 25;298:413-422.
47. Tang BMP et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. Lancet 2007 Aug 25; 370.657-666
48. Robbins J et al. Factors associated with 5-year risk of hip fracture in post.menopausal women. JAMA 2007 Nov 28; 298:2389-2398
49. MacLean C et al. Systematic Review: Comparative Effectiveness of Treatments to Prevent Fractures in Men and Women with Low Bone Density or Osteoporosis.Ann Intern Med 2008 Feb 5; 148: 197-213.
50. Bischoff-Ferrari HA et al. Effect of calcium supplementation on fracture risk: a double-blind randomized controlled trial. Am J Clin Nutr 2008 Jun; 87:1945-1951
51. Qaseem A et al. Pharmacologic Treatment of Low Bone Density or Osteoporosis to Prevent Fractures: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med 2008 Sept 16; 149: 404-415
52. Bischoff-Ferrari HA et al. Prevention of Nonvertebral Fractures With Oral Vitamin D and Dose Dependency. A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials
Arch Intern Med. 2009 Mar 23;169(6):551-561.
53. Smith MR et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. N Engl J Med 2009 Aug 20; 361:745.
54. Cummings SR et al. for the FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2009 Aug 20; 361:756.