

Nota 79, Osteoporosi

Commento di **Stefano Giovannoni**

Responsabile Nazionale Area reumatologica, SIMG

Classe A, limitatamente alle seguenti indicazioni:

- profilassi secondaria di fratture osteoporotiche post-menopausa in donne con pregresse fratture vertebrali o del femore non dovute a traumi efficienti.

La frattura di un corpo vertebrale deve essere documentata da un esame radiologico che evidenzi una riduzione di 4 mm o più (15%) dell'altezza globale del corpo vertebrale.

Principi attivi (secondo le indicazioni autorizzate – vedi scheda tecnica): Acido alendronico; Acido risendronico; Ralossifene.

- Profilassi secondaria di fratture osteoporotiche in uomini con pregresse fratture vertebrali o del femore non dovute a traumi efficienti. La frattura di un corpo vertebrale deve essere documentata con i criteri sopra riportati.

Principio attivo: Acido alendronico.

- Profilassi secondaria di fratture osteoporotiche in donne o uomini trattati per almeno 6 mesi pari a o superiori a 7,5 mg/die di prednisone o dosi equivalenti di altri corticosteroidi, con pregresse fratture vertebrali o del femore non dovute a traumi efficienti.

Principi attivi: Acido alendronico; Acido risendronico.

In tutte le indicazioni è raccomandata la somministrazione associata di calcio e vitamina D.

Il Registro USL è abolito.

Motivazioni e criteri applicativi

Profilassi secondaria di fratture osteoporotiche post-menopausa. Per ognuno dei tre farmaci è documentata l'efficacia nel ridurre l'incidenza di fratture post-menopausali. L'entità di questo effetto, espressa nel numero di donne da trattare per 3 anni, per evitare una frattura vertebrale (NNT) è compreso fra 10 e 20; l'effetto è più modesto per le fratture non vertebrali e per quelle del femore. L'utilità di questi farmaci per la prevenzione di fratture in donne con osteoporosi ma senza fratture pregresse è fortemente limitata dalla minore frequenza di fratture (NNT 100) e dalle riserve

sull'accuratezza della densitometria minerale ossea come singolo indicatore del rischio di fratture. Va ricordato inoltre che per la prevenzione delle fratture, particolarmente per quelle del femore, sono necessari anche provvedimenti non farmacologici come l'esercizio fisico, un ambiente che minimizzi il rischio di traumi, ecc. ed un adeguato apporto dietetico di calcio e vitamina D.

Profilassi secondaria di fratture osteoporotiche in uomini. L'efficacia nel prevenire le fratture osteoporotiche è stata valutata in un trial controllato e randomizzato per il solo alendronato, al quale pertanto si riferisce la nota. Nel trial il trattamento preveniva solo le fratture vertebrali. Tuttavia, il numero dei pazienti del trial (241) non era calcolato per valutare gli effetti del trattamento sulle fratture osteoporotiche, fra cui quelle vertebrali sono le meno frequenti, pertanto non si può escludere un risultato falso negativo.

Profilassi secondaria di fratture osteoporotiche in donne o uomini trattati per più di 6 mesi con più di 7,5 mg/die di prednisone. Effetti favorevoli dei bifosfonati sulla densità minerale ossea sono stati rilevati in più trial randomizzati.

L'efficacia per la prevenzione delle fratture vertebrali (ma non delle fratture non vertebrali) è stata dimostrata in un trial randomizzato per il risedronato, e più recentemente per l'alendronato, mentre un trial con etidronato aveva ottenuto una riduzione di fratture statisticamente non significativa. In questi e in altri studi, l'esposizione ai corticosteroidi che induce il rischio di osteoporosi clinicamente significativa e di fratture osteoporotiche è generalmente stimata in 7,5 mg/die o più di prednisone o equivalenti per 6 o più mesi. È importante l'osservazione che gli effetti favorevoli dei bifosfonati sulle fratture e sulla densità minerale ossea sono più evidenti nelle donne post-menopausa.

Mentre alendronato e risedronato appartengono entrambi alla classe dei bifosfonati, il raloxifene è un modulatore dei recettori estrogenici. Esso associa agli effetti sull'osso quello di ridurre fattori aterogeni come il colesterolo e le lipoproteine LDL; non è ancora noto se quest'effetto su indicatori biochimici si traduca in una riduzione di eventi cardiovascolari (infarto del miocardio, altri).

I tre farmaci della nota non sono privi di effetti indesiderati: l'alendronato può causare o accentuare esofagite particolarmente in donne con reflusso gastro-esofageo o alterata motilità esofagea, o che assumono FANS, o che sono incapaci di seguire le raccomandazioni del foglietto illustrativo (compressa presa a digiuno con abbondante acqua, posizione eretta o seduta per almeno trenta minuti dopo). Secondo i dati riportati in alcuni piccoli trial pubblicati in abstract e un trial comparativo su 515 donne, il risedronato risulterebbe meglio tollerato. È tuttavia necessario tener presente che i danni esofagei da alendronato non emergono dai trial, ma dalla più estesa e meno controllata esperienza post-commercializzazione. Gli effetti indesiderati del raloxifene sono correlati al suo meccanismo d'azione: effetti minori sono le vampate di calore, crampi alle gambe, edema periferico. L'effetto indesiderato più serio, peraltro comune agli estrogeni, è rappresentato dall'incidenza di tromboembolia venosa, che era dell'1% nelle donne trattate, e dello 0,3% nelle donne che ricevevano un placebo.

La nota riconferma l'utilizzo dei bifosfonati nella sola prevenzione secondaria delle fratture osteoporotiche post-menopausali, quindi in donne che hanno già avuto fratture vertebrali (spesso asintomatiche) o in altre sedi, in rapporto a traumi modesti e quindi di ipotizzabile natura osteoporotica. Per questa indicazione sono indicati l'alendronato ed il residronato, con l'aggiunta di un modulatore recettoriale degli estrogeni, il ralossifene.

Le novità sono: l'estensione della nota ai soggetti di sesso maschile, per il solo alendronato e sempre in prevenzione secondaria, e l'estensione per alendronato e residronato ai soggetti, uomini e donne, che abbiano fatto per almeno 6 mesi terapia con cortisonici per un dosaggio pari o superiore a 7,5mg die di prednisone (sempre in presenza di pregresse fratture).

Per quanto riguarda quest'ultima indicazione, la nota è troppo vaga: non specifica per quanto tempo debba essere protratto il trattamento (se la terapia steroidea è ormai conclusa, la noxa osteopenizzante è ormai cessata!); non prende in considerazione l'età del paziente quando ha assunto il cortisone e il tempo eventualmente trascorso dalla cessazione della terapia (la contemporanea presenza di schiacciamento vertebrale superiore a 4 mm, potrebbe essere occasionale o riferibile alla terapia steroidea fatta 20 anni prima, non più in grado, però, di incidere sulla fragilità ossea). Queste considerazioni devono essere fatte per donne ancora in età fertile e per gli uomini; per le donne in menopausa, in presenza di fratture, la prescrivibilità è garantita anche senza pregressa terapia cortisonica.

Da notare che anche la vitamina D è in grado di ridurre le fratture da osteoporosi steroidea.

La mancata indicazione di questi farmaci nella prevenzione primaria delle fratture è correttamente evidenziata nell'elevato numero di persone da trattare per evitare l'evento frattura (NNT di circa 100) – spesso asintomatica a livello vertebrale – e dallo scarso potere predittivo della densitometria ossea come singolo indicatore di rischio (è attualmente l'unico esame in grado di esprimere “un numero”). Infatti, mentre la densitometria presenta un'alta specificità (la maggior parte dei pazienti identificati a basso rischio di frattura non si fratturerà), possiede però una bassa sensibilità (solo la metà, e forse meno, dei soggetti identificati a rischio in realtà si fratturerà).

Viene evidenziato come la prevenzione delle fratture debba essere primariamente un processo non farmacologico, legato allo stile di vita e all'attenzione ai rischi di caduta.

Viene inoltre molto opportunamente raccomandata la somministrazione associata di calcio e vitamina D, per correggere eventuali concomitanti condizioni malaciche – negli anziani quasi sempre presenti – e per ricordare che i bifosfonati sono farmaci ipocalcemizzanti.

Sono chiaramente espressi anche gli effetti collaterali dei bifosfonati a livello esofageo. Per ridurne l'incidenza è molto opportuno che il medico insegni le modalità per una corretta assunzione e ne verifichi l'apprendimento: assunzione a digiuno, almeno 20-30 minuti prima della prima colazione, con abbondante acqua e senza coricarsi per almeno 30 minuti dopo l'assunzione: la non comprensione, la non accettazione o l'impossibilità – es. allettamento – di seguire queste regole dovrebbero controindicare l'uso del farmaco.

Molto condivisibile l'abolizione del registro USL.



top