

Osteoporosi: attuali orientamenti diagnostici e terapeutici

Francesca ZUCCHI, Massimo VARENNA

Centro per la Diagnosi e il Trattamento dell'Osteoporosi e della Patologie Osteometaboliche
Dipartimento di Reumatologia. ASST Gaetano Pini. Milano

L'Osteoporosi (OP) viene oggi definita come una malattia sistemica dello scheletro caratterizzata da una ridotta massa ossea (bone mineral density, BMD) e da alterazioni qualitative (macro- e micro-architettura), con conseguente aumento della fragilità scheletrica e del rischio di fratture [1].

Vengono definite "primitive" le forme correlate all'avanzare dell'età ed allo stato menopausale, mentre si definiscono "secondarie" quelle determinate da patologie e farmaci in grado di influenzare negativamente il fisiologico metabolismo osseo e la struttura del tessuto scheletrico.

La diagnosi di OP si basa, secondo le indicazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, sul dato strumentale ottenibile mediante valutazione della BMD, ma il significato clinico di questa patologia risiede nell'incremento del rischio di frattura, nel determinismo del quale il dato densitometrico è sicuramente il parametro più importante, ma necessita di essere integrato dall'indagine di diverse altre possibili variabili cliniche.

L'indagine densitometrica eseguita con tecnica *dual-energy X-ray absorptiometry* (DXA) a livello lombare e del femore prossimale è lo strumento riconosciuto come metodica ottimale per la misurazione della BMD e l'unità di misura è rappresentata dal numero di deviazioni standard rispetto al picco di massa ossea (T score). Se, convenzionalmente, un valore inferiore a -2,5 viene definito Osteoporosi, gli studi epidemiologici mostrano un aumento progressivo ad andamento esponenziale del rischio di frattura per valori densitometrici progressivamente inferiori, con un rischio di frattura che aumenta di 1,5-3 volte per riduzioni di ogni sin-

gola deviazione standard della BMD. Come precedentemente accennato, dal punto di vista diagnostico il dato strumentale non può prescindere dalla valutazione clinica del paziente. Esistono ad esempio patologie scheletriche che determinano una riduzione della BMD, ma che sono correlate a meccanismi patogenetici peculiari diversi da quelli dell'OP (come ad esempio l'Osteomalacia) e che necessitano di un approccio terapeutico specifico diverso da quello dell'OP.

A tal proposito, alcuni esami di laboratorio sono indispensabili per la corretta valutazione clinica del paziente con valori di BMD ridotti, sia per la diagnosi differenziale che per l'identificazione delle forme secondarie (**Tabella I**)

Tabella I. Esami di I e II livello (Linee Guida SIO-OMWMS, Rossini et al. Reumatismo 2016)

Esami di I livello
VES
Emocromo completo
Prodidemia frazionata
Calcemia
Fosforemia
Fosfatasi alcalina totale
Creatinina
Calciuria delle 24 h
Esami II livello
Calcio ionizzato
TSH
Paratormone sierico
25-OH-vitamina D sierica
Cortisolemia dopo test di soppressione overnight con 1 mg di desametasone
Testosterone totale nei maschi
Immunofissazione sierica e/o urinaria
Anticorpi anti-transglutaminasi (+ Ig totali e con dieta libera contenente glutine)
Esami specifici per patologie associate (es.: ferritina e % di saturazione della transferrina, triptasi, ecc.)

Sebbene la BMD rappresenti il principale fattore determinante la resistenza meccanica scheletrica, sono ad oggi ben noti numerosi altri fattori in grado di influenzare il rischio di frattura, alcuni dei quali anche in modo indipendente dalla BMD come ad esempio l'età, la presenza di una pregressa frattura da fragilità e la familiarità per fratture da fragilità [2,3].

In ultimo, è indispensabile considerare per ciascun paziente una stima del rischio di caduta, correlata a numerose altre variabili, quali ad esempio le condizioni generali del paziente, le comorbidità, le terapie cronicamente in atto ed i fattori ambientali in grado di influenzare il rischio di caduta.

Esiste quindi una notevole differenza tra la diagnosi strumentale di OP, mediante la valutazione della BMD, e la stima del rischio di frattura, che deve essere necessariamente tenuta in considerazione per stabilire la soglia di intervento farmacologico.

A tal proposito, nell'ultimo decennio hanno visto la luce numerosi strumenti diagnostici, i cosiddetti Algoritmi, proposti con il preciso intento di fornire una stima quantitativa del rischio di frattura del singolo paziente. Sulla base dei risultati di studi epidemiologici, tali algoritmi forniscono un dato numerico in termini di percentuale di rischio di frattura, integrando tutte le variabili cliniche che, indipendentemente, concorrono ad influenzare le probabilità che il paziente vada incontro ad una frattura da fragilità. Il più diffuso a livello mondiale è il FRAX [4] e la misura della credibilità che ha acquisito è data dal fatto che molte Linee Guida nazionali ed internazionali individuano la soglia del trattamento farmaco-

logico sulla stima del rischio di frattura calcolata per il tramite di tale strumento

Le fratture riconosciute come correlate alla riduzione della BMD, definite fratture da fragilità e cioè non correlate ad un trauma efficiente, sono quelle del femore prossimale, dei somi dorsali e lombari e del radio distale. A queste vanno aggiunte fratture che si verificano in altre sedi ma che presentano un'elevata incidenza nei soggetti affetti da OP, ovvero le fratture di omero prossimale, del bacino e le fratture costali.

È stato stimato che in Europa nel 2010 circa 22 milioni di donne e 5,5 milioni di uomini siano risultati affetti da OP, con 3,5 milioni di nuove fratture da fragilità all'anno, di cui 610.000 a livello femorale e 520.000 a livello vertebrale [5]. In termini di proiezioni future, l'aumento dell'età media della popolazione riscontrabile in tutte le nazioni non solo europee, ma a livello mondiale, non può che determinare un aumento di tale problematica sanitaria la quale, va ricordato, rappresenta un capitolo di spesa estremamente rilevante in termini di economia sanitaria.

Negli Stati Uniti nel 2005 sono state diagnosticate oltre 2 milioni di fratture da fragilità, da cui è derivata una spesa sanitaria stimata di circa 17 miliardi di dollari [6].

Si stima che in Italia ci siano circa 3,5 milioni di donne e 1 milione di uomini affetti da OP e che nella popolazione italiana di età maggiore di 50 anni il numero di fratture di femore in un anno siano oltre 90.000 [5]. Ad avvalorare quanto precedentemente riportato, vi è il dato che negli anni compresi tra il 2008 al 2016 il costo annuale correlato all'OP nel nostro Paese è stato stimato in 2.2 miliardi di Euro [7]. Tale stima non si riferisce solo ai costi diretti, correlati cioè alla gestione dell'evento fratturativo, ma anche ai costi indiretti. Infatti, le fratture da fragilità, ed in particolare la frattura di femore, sono gravate da un significativo deterioramento dello stato funzionale e ciò comporta un ulteriore incremento delle spese di gestione sanitaria di tali pazienti. La riduzione del livello di autosufficienza dopo una frattura femorale conduce in circa il 20% dei casi alla ne-

cessità di una ospedalizzazione a lungo termine e solo il 40% dei pazienti con frattura di femore è in grado di ritornare ad un livello di autosufficienza sovrapponibile a quello antecedente la frattura [8].

Infine, è noto che i pazienti con frattura femorale presentano entro un anno dalla frattura un tasso di mortalità che varia dal 15 al 30%. Tra i soggetti anziani le fratture da fragilità rappresentano una delle più frequenti cause di mortalità, sovrapponibile in termini di incidenza alla mortalità per ictus e per cardiopatia ischemica [9].

È chiaro quindi come l'OP e le fratture ad essa correlate rappresentino una realtà sanitaria, sociale ed economica di notevole rilevanza, destinata ad aumentare nel tempo. Tutte le strategie terapeutiche impiegabili nell'ambito dell'OP, volte a ridurre il rischio di frattura, devono necessariamente essere traguardate anche in un'ottica di costo/beneficio che tiene conto di tutte le ricadute connesse alla patologia osteoporotica.

La terapia dell'osteoporosi

Nonostante siano disponibili da molti anni diversi strumenti terapeutici di comprovata efficacia, in grado cioè di ridurre l'incidenza delle fratture da fragilità, esiste ancora una larga fascia di popolazione ad alto rischio che non viene posta in trattamento non solo in prevenzione primaria (cioè pazienti che non hanno mai avuto una frattura da fragilità), ma anche in prevenzione secondaria, cioè pazienti con già una o più fratture pregresse. Alcuni studi epidemiologici hanno ad esempio evidenziato che solo il 23% delle donne ultrasessantacinquenni con una frattura da fragilità viene indirizzata alla valutazione densitometrica o viene posta in trattamento farmacologico [10].

Inoltre, la diffusione nell'ultimo decennio non solo in ambito medico-scientifico, ma anche in quello mediatico-divulgativo di un ingiustificato scetticismo dovuto ad effetti collaterali, peraltro estremamente rari, di alcuni farmaci largamente e da molto tempo in uso per il trattamento dell'OP, ha causato un esagerato allarmismo, con conseguente ri-

duzione dell'aderenza terapeutica, fondamentale, come in ogni ambito clinico, per il raggiungimento dell'obiettivo terapeutico.

Il primo approccio terapeutico per il trattamento dell'OP è il riconoscimento di condizioni che possono essere corrette o eliminate, i cosiddetti fattori di rischio modificabili quali ad esempio il fumo, l'abuso di alcolici, la vita sedentaria e tutte le condizioni ambientali che aumentano il rischio di caduta.

Calcio e Vitamina D

L'analisi dell'introito calcico dietetico (rappresentato sostanzialmente da latte e derivati) e gli esami di laboratorio sono obbligatori per verificare l'adeguatezza o meno dell'apporto di calcio e lo stato vitaminico D.

L'apporto insufficiente di calcio, con un conseguente bilancio calcico negativo, e l'ipovitaminosi D possono determinare un iperparatiroidismo secondario, con conseguente aumento del turnover scheletrico e riduzione della BMD. Studi controllati randomizzati hanno evidenziato che la supplementazione con calcio e vitamina D nella popolazione anziana è in grado di ridurre il rischio di frattura e che l'effetto terapeutico è tanto più evidente quanto più rilevanti sono le situazioni carenziali. Il fabbisogno giornaliero di calcio nelle donne ultracinquantenni e nei maschi ultrasessantenni è di 1200 mg al dì [11]. Nei casi in cui l'introito calcico dietetico non raggiunga il livello ottimale e non è possibile incrementarne l'introito alimentare, è indispensabile intervenire con la supplementazione farmacologica.

La vitamina D ha come scopo principale quello di aumentare l'assorbimento intestinale del calcio e la National Osteoporosis Foundation ne raccomanda nei soggetti ultracinquantenni un'assunzione quotidiana di 800-1000 UI al dì. In relazione all'elevata prevalenza di ipovitaminosi D nella maggior parte dei grandi anziani, molte linee guida ne raccomandano la supplementazione in tutti i soggetti, senza necessariamente avere il riscontro di una carenza agli esami di laboratorio. La molecola di riferimento è il Colecalciferolo.

lo, mentre i composti idrossilati vengono riservati per condizioni cliniche particolari.

Livelli adeguati di calcio e vitamina D rappresentano la premessa fondamentale per qualsiasi trattamento farmacologico dell'OP.

Bisfosfonati

I Bisfosfonati (BPs) sono una famiglia di molecole in grado di fissarsi a livello delle superfici scheletriche sottoposte a rimodellamento osseo dove hanno la capacità di interferire con l'attività degli osteoclasti, riducendone l'attività riassorbitiva, rientrando quindi nella categoria di farmaci definiti antiassorbitivi.

La loro potenza relativa, la modalità con cui inibiscono gli osteoclasti e le modalità di somministrazione variano tra le diverse molecole.

In Italia, quali farmaci efficaci per la terapia dell'OP e prescrivibili in regime di rimborsabilità sono disponibili l'Alendronato, il Risedronato, l'Ibandronato e lo Zoledronato.

L'Alendronato e il Risedronato, utilizzabili nella formulazione per os, hanno un'ampia documentazione in letteratura circa la loro capacità di incrementare la BMD e di ridurre il rischio di fratture sia nei pazienti con fratture vertebrali prevalenti sia in pazienti senza fratture ma con OP a livello femorale [12-14]. La loro efficacia è stata dimostrata anche per la prevenzione ed il trattamento dell'OP metasteroidea, secondaria cioè all'assunzione cronica di corticosteroidi, per il trattamento dell'OP maschile e per la prevenzione ed il trattamento dell'OP indotta da terapia con blocco ormonale adiuvante nei soggetti con neoplasia della mammella e della prostata.

L'Ibandronato è disponibile sia in somministrazione per os che e.v. e mostra una comprovata efficacia nel ridurre il rischio di fratture vertebrali mentre i dati relativi alla prevenzione delle fratture non vertebrali sono risultati meno evidenti.

Lo Zoledronato, somministrato solo per via endovenosa a cadenza annuale, ha mostrato la capacità di ridurre dopo tre anni di terapia l'incidenza delle fratture vertebrali del 70% e delle fratture femorali del 40% in pazienti con fratture vertebrali

prevalenti [15]. L'efficacia perdura pressoché inalterata per ulteriori tre anni dopo la sospensione della terapia. È l'unico bisfosfonato per cui sia stata dimostrata la capacità di determinare una riduzione della mortalità nei pazienti trattati e possiede l'indicazione anche per il trattamento dell'OP metasteroidea e maschile.

Globalmente, tutti i BPs sono dotati di un buon profilo di tollerabilità e sicurezza.

Quando somministrati per os possono causare erosioni esofagee, se non assunti con le modalità corrette. La somministrazione refratta attualmente in uso ha notevolmente aumentato la tolleranza gastrointestinale, rispetto alle formulazioni giornaliere utilizzate in passato.

Non comportano rischi rilevanti per la funzionalità renale; solo per valori di filtrato glomerulare inferiore a 30-35 ml/min è necessaria una corretta valutazione del rapporto rischio/beneficio ed eventuale riduzione della posologia.

A seguito della descrizione in pazienti oncologici che si erano sottoposti ad intervento chirurgico odontoiatrico con esposizione di tessuto osseo in trattamento con BPs e.v. per il trattamento della malattia metastatica di un aumento di incidenza di una patologia denominata Osteonecrosi della Mandibola (*Osteonecrosis of the Jaw, ONJ*), sono stati successivamente descritti casi anche in pazienti in trattamento con BPs per OP. L'ONJ dal punto di vista patogenetico è una osteomielite cronica causata dai germi presenti a livello del cavo orale. In corso di terapia con BPs per il trattamento dell'OP tale complicanza sembra essere correlata ad una terapia di lunga durata (più di tre anni) e dalla concomitante presenza di altri fattori di rischio quali un diabete non controllato, la concomitante terapia con corticosteroidi o immunosoppressori, il fumo e l'abuso di alcolici. È comunque un evento avverso molto raro (con un'incidenza di un paziente ogni 10.000-100.000 all'anno e con una prevalenza stimata tra lo 0.02% e l'1% [16,17]). Un'adeguata profilassi antibiotica e l'uso di collutori antisettici ne riduce significativamente l'incidenza. Alcuni studi caso-controllo hanno poi segnalato un'associazione

significativa tra l'insorgenza di fratture del femore definite "atipiche" [18] e il trattamento a lungo termine con BPs con un'incidenza variabile nei diversi studi da 2 a 113 casi per 100.000 soggetti/anno [19-22]. Sono fratture che si verificano spontaneamente o in seguito ad un trauma minimo a livello della diafisi femorale, tra la regione subtrocanterica e quella sovracondiloidea; possono essere complete con rima di frattura obliqua o trasversa non comminuta, o incomplete, coinvolgenti solo la corticale laterale. Sebbene siano descritte prevalentemente nei pazienti in trattamento a lungo termine con BPs, tali fratture sono state riscontrate anche in altre condizioni quali l'ipofosfatemia ed il trattamento con corticosteroidi.

Anche alla luce di tali segnalazioni, viene ad oggi consigliata una periodica rivalutazione del rischio/beneficio del trattamento a lungo termine con BPs, considerando, nei pazienti in cui è possibile, l'eventualità di una "vacanza terapeutica", ovvero una sospensione del trattamento [23].

Ad oggi la durata ottimale dell'uso di BPs per l'osteoporosi non è nota. Al momento mancano prove sufficienti che dimostrino in modo inequivocabile l'utilità dell'interruzione del trattamento con BPs.

In circa il 30% dei pazienti sottoposti per la prima volta a terapia con amino-bisfosfonati per via endovenosa (Zoledronato e Ibandronato) può insorgere una sindrome similinfluenzale, denominata *acute phase reaction*, caratterizzata da febbre, mialgie e/o artralgie, malessere generale e più raramente manifestazioni gastrointestinali (come dolore addominale, nausea e vomito) o oculari (congiuntivite, panoftalmite). Generalmente i sintomi vengono controllati con l'assunzione di paracetamolo o FANS.

Denosumab

Il Denosumab è un anticorpo monoclonale in grado di inibire il RANKL, molecola che, tramite il legame con il suo recettore RANK, è in grado di inibire il reclutamento, la maturazione, l'attività e la sopravvivenza degli osteoclasti. Rientra quindi, come i BPs,

nella categoria di farmaci denominata antiassorbitivi. La prescrizione in regime di rimborsabilità da parte del SSN e vincolata alla presenza di una serie di caratteristiche cliniche che ne consente l'utilizzo nei pazienti a rischio di frattura non tolleranti/non responsivi al trattamento con BPs. Viene somministrato per via sottocutanea a cadenza semestrale. Trova indicazione anche nei soggetti di sesso maschile, nel trattamento dell'OP metasteroidea e nella prevenzione e trattamento dell'OP indotta da terapia con blocco ormonale adiuvante nei pazienti affetti da carcinoma della mammella e della prostata per i quali rappresenta un farmaco di prima scelta. In tre anni di assunzione è in grado di ridurre il rischio di fratture vertebrali di circa il 68%, di quelle femorali di circa il 40% [24]. L'effetto sull'incremento della BMD risulta continuativo nel tempo senza raggiungere una fase di plateau come invece si osserva con la terapia con BPs. Un'ulteriore differenza con i BPs è che l'effetto terapeutico di Denosumab si esaurisce nell'arco di 6 mesi; di conseguenza la sospensione della terapia provoca una precoce ripresa del turnover scheletrico con riduzione della BMD ed un rapido aumento del rischio di frattura. Pertanto, se il farmaco viene sospeso è indispensabile l'introduzione di un trattamento alternativo.

Denosumab presenta un ottimo profilo di sicurezza e non sono necessarie variazioni della posologia in relazione a riduzione della funzionalità renale. È possibile che il trattamento riduca i valori di calcemia che quindi devono essere periodicamente controllati. Negli studi di estensione post-registrativi sono stati descritti rari casi di ONJ e di fratture "atipiche". Negli studi clinici è stata evidenziata un modesto aumento d'incidenza di infezioni, soprattutto a livello cutaneo, non ritenuta tuttavia rilevante da EMA e FDA.

Teriparatide

Teriparatide è il frammento attivo (1-34) dell'ormone paratiratoideo ed ha proprietà anaboliche cioè in grado di stimolare la neoformazione ossea, prevalentemente nei primi 12 mesi di

terapia. Gli incrementi di BMD osservati a livello della componente trabecolare sono superiori a quelli di tutti gli altri farmaci. È in grado di ridurre il rischio di fratture vertebrali del 65% e di fratture non-vertebrali di circa il 50% in 21 mesi di terapia [25]. La prescrizione tramite il Sistema Sanitario Nazionale è consentita mediante piano terapeutico in pazienti che già presentano in anamnesi fratture vertebrali e femorali (prevenzione secondaria) per un massimo di 24 mesi al termine dei quali deve essere introdotta una terapia con un antiassorbitivo. Viene somministrato quotidianamente per via sottocutanea. Trova indicazione anche nei soggetti di sesso maschile e per il trattamento dell'OP metasteroidea.

È generalmente dotato di un buon profilo di tolleranza e sicurezza. Gli effetti collaterali più comuni sono rappresentati da nausea, vertigini, crampi muscolari e manifestazioni cutanee in sede di iniezione. È controindicato nei pazienti con pregressa neoplasia a rischio di localizzazioni scheletriche secondarie e nei soggetti affetti da Malattia di Paget dell'osso. L'assunzione di Teriparatide può essere associata ad un transitorio rialzo dei valori di calcemia, con valori che generalmente rimangono nei limiti della norma. In alcuni studi è stata evidenziata anche un aumento dell'escrezione urinaria del calcio e un incremento dell'uricemia ed è quindi sconsigliato l'utilizzo nei pazienti con storia di nefrolitiasi o gotta.

Modulatori Selettivi dei Recettori Estrogenici (SERMs)

Sono composti sintetici in grado di legarsi ai recettori per gli estrogeni con effetto agonistico a livello osseo ed epatico e parzialmente antagonistico a livello della mammella e dell'apparato genito-urinario. I SERMs attualmente approvati in Italia sono il Raloxifene e il Bazedoxifene. Raloxifene ha mostrato la capacità di ridurre la perdita di massa ossea nelle donne postmenopausali e di ridurre il rischio di frattura solo a livello vertebrale del 30% in donne con fratture vertebrali prevalenti e del 55% nelle donne senza pregresse fratture in tre anni di trattamento [26]. Gli effetti collaterali

più comuni sono rappresentati da un aumento dei fenomeni vasomotori postmenopausali e dai crampi agli arti inferiori. Inducono inoltre un aumento del rischio di eventi tromboembolici, soprattutto nei primi due anni di terapia e per questo motivo non è consigliato l'utilizzo nei pazienti ad elevato rischio.

In Italia la prescrizione in regime di rimborsabilità da parte del Sistema Sanitario Nazionale dei farmaci approvati per il trattamento dell'OP è correlata ad una stima del rischio di frattura ed avviene mediante la nota AIFA 79 che suddivide le terapie disponibili in farmaci da considerare di prima, seconda e terza scelta (**Figura 1**).

La prescrivibilità per la supplementazione di Vitamina D è invece regolamentata dalla Nota 96, che individua categorie di pazienti particolarmente a rischio di ipovitaminosi D o con riscontro documentato di ipovitaminosi desumibile dagli esami di laboratorio.

Ad eccezione della terapia con Teriparatide possibile per soli 24 mesi, non esistono ad oggi dati che consentano una stima certa della durata ottimale delle terapie per l'OP. È sicuramente indicato un monitoraggio clinico, strumentale e di laboratorio nel tempo dei pazienti in trattamento e il costante aggiornamento del rapporto rischio/beneficio per ogni singolo paziente. Mentre è largamente condivisa la strategia di interrompere dopo 5 anni il trattamento con farmaci a persistente efficacia dopo la sospensione (BPs) in soggetti mai fratturati e con valori densitometrici al di fuori del range patologico, più dibattuta è la gestione a lungo termine dei pazienti con pregresse fratture da fragilità o di coloro che presentano persistenti valori densitometrici in un ambito patologico.

In conclusione è possibile affermare che i dati di letteratura ad oggi disponibili evidenziano inconfutabilmente come i benefici derivanti dall'utilizzo dei farmaci approvati per la terapia dell'OP, consistenti nella comprovata capacità di ridurre il rischio di fratture da fragilità e le gravi conseguenze in termini di disabilità e mortalità ad esse connesse, superano ampiamente il rischio dei rari eventi avversi ad essi correlati.

Figura 1 Nota 79 AIFA (<https://aifa.gov.it>)

· Prevenzione secondaria in soggetti con pregresse fratture osteoporotiche vertebrali o di femore

Condizione	Trattamento I scelta	II scelta	III scelta
1-2 fratture	Alendronato (± vitD) Risedronato Zoledronato	Denosumab Ibandronato Raloxifene Bazedoxifene	Stronzio Ranelato
≥ 3 fratture	Teriparatide	Denosumab Zoledronato	Alendronato (± vitD) Risedronato Ibandronato Stronzio Ranelato
≥ 1 frattura + T score colonna o femore ≤ -4			
≥ 1 frattura + trattamento ≥ 12 mesi con prednisone o equivalenti ≥ 5 mg/die			
Nuova frattura vertebrale o femorale nonostante trattamento in nota 79 da almeno 1 anno			

Non vertebrali e non femorali

+ T score colonna o femore ≤ -3	Alendronato (± vitD) Risedronato Zoledronato	Denosumab Ibandronato Raloxifene Bazedoxifene	Stronzio Ranelato
---------------------------------	--	--	-------------------

· Prevenzione primaria in donne in menopausa o uomini di età ≥ 50 anni a rischio elevato di frattura a causa di almeno una delle condizioni sottoelencate

Condizione	I scelta	II scelta	III scelta
Trattamento in atto o previsto per > 3 mesi con prednisone equivalente ≥ 5 mg/die	Alendronato (± vitD) Risedronato Zoledronato	Denosumab	—
Trattamento in corso di blocco ormonale adiuvante in donne con carcinoma della mammella o uomini con carcinoma prostatico	Alendronato (± vitD) Risedronato Zoledronato <u>Denosumab</u>	—	—
T score colonna o femore ≤ -4 T score colonna o femore ≤ -3 + almeno una delle seguenti condizioni: 1) Familiarità per frattura di vertebre o femore 2) Comorbidità a rischio di frattura (artrite reumatoide o altre connettiviti, diabete, broncopneumopatia cronica ostruttiva, malattia infiammatoria cronica intestinale, AIDS, Parkinson, sclerosi multipla, grave disabilità motoria)	Alendronato (± vitD) Risedronato	Denosumab Zoledronato Ibandronato Raloxifene Bazedoxifene	Stronzio Ranelato

Bibliografia

1. Consensus Development Conference (1993) Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 94:646-650.
2. World Health Organization (1994) Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 843:1-129.
3. Kanis JA On behalf of the WHO Scientific Group (2008) Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. WHO Collaborating Centre, University of Sheffield, Sheffield. UK, Technical Report.
4. Kanis JA, Johnell O, Oden A et al (2008) FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 19(4):385-397.
5. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M et al (2013) Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Association (EFPIA). *Arch Osteoporos* 8:136.
6. Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH et al (2007) Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2000-2005. *J Bone Miner Res* 22(3):465-475.
7. Marcellusi A, Rotundo MA, Nardone C et al (2020) Osteoporosis: economic burden of disease in Italy. *Clin Drug Invest* 40:449-458.
8. Office of the Surgeon general (US) (2004) Bone health and osteoporosis: a report of the Surgeon general. Office of the Surgeon general (US), Rockville (MD). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/book/NBK45513/>.
9. Rossini M, Adami S, Bertoldo F et al (2016) Linee guida per la diagnosi, la prevenzione ed il trattamento dell'osteoporosi. *Reumatismo* 68(1):1-42.
10. National Committee for Quality Assurance. HEDIS & performance measurement. Proposed changes to existing measure for HEDIS® 1 2015: osteoporosis management in women who had a fracture (OMW). Washington, DC. Available at www.ncqa.org/HEDISQualityMeasurement.aspx.
11. Institute of medicine (US) Committee to review dietary reference intakes for vitamin D and calcium (2011). In: Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL et al (eds) Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. National Academies Press (US), Washington (DC). Available from: <http://ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/>.
12. Black DM, Cummings SR, Karpf DB et al (1996) Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 348(9041):1535-1541.
13. Cummings SR, Black DM, Thompson DE et al. (1998) Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures; results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 280(24):2077-2082.
14. Black DM, Thompson DE, Bauer DC et al (2000) Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT

- Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 85(11):2927-2938.
15. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al for the HORIZON Pivotal Fracture Trial (2007) Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 365(18):1809-1822.
 16. Khosla S, Burr D, Cauley J et al (2007) Bisphosphonates-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. ASBMR Task Force on Bisphosphonates-associated ONJ. *J Bone Miner Res* 22:1479-1491.
 17. Felsenberg D (2006) Osteonecrosis of the jaw—a potential adverse effect of bisphosphonates treatment. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2:662-663.
 18. Shane E, Burr D, Ebeling PR et al (2010) Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research 25(11):2267-2294.
 19. Girgis CM, Seibel MJ (2011) Population and treatment-based incidence estimates of atypical fractures. *Med J Aust* 194:666.
 20. Dell RM, Adams AL, Greene DF et al (2012) Incidence of atypical nontraumatic diaphyseal fractures of the femur. *J Bone Miner Res* 27:2544-2550.
 21. Meier RP, Perneger TV, Stern R et al. (2012) Increasing occurrence of atypical femoral fractures associated with bisphosphonate use. *Arch Intern Med* 172:930-936.
 22. Gedmintas L, Solomon DH, Kim SC (2013) Bisphosphonates and risk of subtrochanteric, femoral shaft, and atypical femur fracture: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Miner Res* 28(8):1729-1737.
 23. Varenna M, Bertoldo F, Di Monaco M et al (2013) Safety profile of drugs used in the treatment of osteoporosis: a systematic review of the literature. *Reumatismo* 65(4):143-166.
 24. Cummings SR, San Martin J, McClung MR et al (2009) Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 361(8):756-765.
 25. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR et al (2001) Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 344(19):1434-1441.
 26. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH et al (1999) Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from 3-years randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 282(7):637-645.