



Osteoporosi: prevenzione e rischio frattura

*Sabato 26 ottobre 2013
ore 8.30- 13.45*

*Sala Girardi – PIME
Via Mosè Bianchi 94 – Milano*

n. Evento 1834 – 76419 Crediti n. 5

Osteoporosi: prevenzione e rischio frattura

*Sabato 26 ottobre 2013
Sala Girardi – PIME
Via Mosè Bianchi 94 – Milano
ore 8.30-13.45*

Coordinatori

Dott. Roberto Capelli

Direttore S.C. di Ortopedia e Traumatologia – A.O. Fatebenefratelli e Oftalmico – Milano

Dott. Valter Galmarini

S.C. di Ortopedia e Traumatologia
Responsabile centro di osteoporosi e delle malattie metaboliche dell'osso
A.O. Fatebenefratelli e Oftalmico – Milano

Programma

- 8.30-9.00 *Registrazione Partecipanti*
- 9.00-9.15 *Saluto del Presidente dell'Ordine dei Medici Chirurghi e Odontoiatri di Milano
o di altro Consigliere da lui delegato e del Direttore Generale dell'Azienda
Ospedaliera Fatebenefratelli e Oftalmico – Milano*
- 9.15-9.30 *Dott. Roberto Capelli - Dott. Valter Galmarini
Introduzione*

Prima sessione

Osteoporosi: cenni di epidemiologia e fisiopatologia

Modgratore

Dott. Giorgio Gandolini

Responsabile Centro di Reumatologia e malattie del metabolismo minerale ed osseo
IRCCS S. Maria Nascente Don Gnocchi – Milano

- 9.30-9.50 *Dott.ssa Emanuela Raimondo*
S.C. di Ortopedia e Traumatologia
Responsabile Ambulatorio malattie metaboliche dell'osso
A.O. San Paolo – Milano
*Epidemiologia dell'osteoporosi e della frattura osteoporotica:
l'importanza della prevenzione delle fratture nella riduzione dei costi economici
dell'osteoporosi*
- 9.50-10.10 *Dott. Maurizio Bevilacqua*
Direttore U.O. di Endocrinologia A.O. Sacco – Milano
*Fisiopatologia del tessuto osseo e biomeccanica dell'osso
e della frattura da osteoporosi*

Seconda sessione

Osteoporosi: dalla diagnosi alla terapia

Modgratorę

Dott. Maurizio Bevilacqua

- 10.10-10.30 *Dott. Matteo Longhi*
Direttore U.O. di Reumatologia – Istituto Ortopedico Galeazzi – Milano
*Tecniche diagnostiche radiologiche, BMD e markers del metabolismo osseo
nella diagnosi e nel follow up*
- 10.30-10.50 *Dott. Giorgio Gandolini*
Il trattamento farmacologico: cenni di terapia secondo EBM
- 10.50-11.20 *Dott. Giovanni Arioli*
Direttore U.O. di Riabilitazione specialistica e Reumatologia
A.O. "C. Poma" – Mantova
Osteoporosi: possibili sinergie tra terapia farmacologica ed esercizio fisico
- 11.20-11.40 *Discussione*
- 11.40-12.00 *Intervallo*

Terza sessione

La gestione chirurgica e riabilitativa del paziente con fratture osteoporotiche

Modgratorę

Prof. Luca Pietrogrande

Direttore S.C. di Ortopedia e Traumatologia – A.O. San Paolo – Milano

- 12.00-12.20 *Dott. Stefano Guerrasio*
S.C. di Ortopedia e Traumatologia Università degli Studi Milano Bicocca
Trattamento chirurgico della frattura del femore osteoporotico: quali opzioni?
- 12.20-12.40 *Dott. Valter Galmarini*
Rapporto ortopedico osteoporosi
- 12.40-13.00 *Dott.ssa Franca Coppadoro*
Direttore S.C. di Medicina Riabilitativa – A.O. Fatebenefratelli e Oftalmico –
Milano
**Fattori predittivi di caduta nel paziente osteoporotico
e trattamento riabilitativo delle fratture del femore**
- 13.00-13.15 *Dott. Roberto Capelli - Dott. Valter Galmarini*
Discussione interattiva con tutti i relatori
- 13.15-13.45 *Conclusioni e compilazione schede di valutazione e di verifica*

Introduzione

Roberto Capelli Valter Galmarini

S.C. di Ortopedia e Traumatologia
A.O. Fatebenefratelli e Oftalmico – Milano

L'osteoporosi è patologia diffusa e ad elevato impatto economico, tutt'oggi forse ancora sottostimata sia nella popolazione in generale, che nella classe medica, sebbene nell'ultimo ventennio molte sono state le nuove acquisizioni che hanno permesso di procedere speditamente sulla strada del continuo miglioramento diagnostico e terapeutico. Le fratture del collo del femore, in particolare, costituiscono un serio problema soprattutto per l'anziano (sempre in costante incremento la durata e l'aspettativa di vita); la disabilità conseguente all'evento appare importante ad 1 anno ed il tasso di mortalità risulta significativamente incrementato, oltre il 20%, rispetto a quello della popolazione di pari fascia di età.

Già da anni è presente nella Nostra Struttura un ambulatorio dedicato; negli ultimi anni abbiamo significativamente implementato sia l'attività che la disponibilità di nuovi percorsi di cura, grazie alla collaborazione dei Colleghi Fisiatri.

In particolare viene posta attenzione per seguire e monitorare coloro che sono stati operati per fratture di femore prossimale (protesi e/o sintesi).

Il percorso parte già al momento del ricovero, per sensibilizzare il paziente, ed una volta dimesso deve essere proseguita dal Medico di Base con cui è da implementare la collaborazione al fine di correggere i fattori di rischio del paziente e adattare la terapia per una migliore compliance, sempre tenendo conto delle eventuali comorbidità.

A questo percorso si frappone come ostacolo principale la difficoltà che il paziente può avere per tornare nel tempo a fare nuove visite ed indagini, prima fra tutte quella radiografica del femore operato.

Riteniamo utile fornire in dimissione alcune annotazioni terapeutiche, in conformità a quanto previsto dalla nota AIFA 79, al fine di ridurre il rischio di nuove fratture da fragilità nei mesi successivi all'evento trattato. L'impegno costante del medico, sia specialista ospedaliero sia di medicina generale, deve condurre nel tempo il paziente osteoporotico sempre di più ad essere conscio della sua patologia, dei rischi ad essa correlati ed alla inevitabile necessità di affrontare in modo corretto e possibilmente completo un percorso (lungo!) che possa consentire il migliore outcome funzionale.

Epidemiologia dell'osteoporosi e della frattura osteoporotica: l'importanza della prevenzione delle fratture nella riduzione dei costi economici dell'osteoporosi

Emanuela Raimondo Luca Pietrogrande

S.C. di Ortopedia e Traumatologia
A.O. San Paolo – Milano

L'osteoporosi è la più comune malattia metabolica dello scheletro interessando circa 200 milioni di soggetti nel mondo.

La sua prevalenza è sempre stata sottovalutata in quanto patologia silente fino al momento dell'insorgenza della frattura. Le tipiche fratture da osteoporosi sono quelle del femore, delle vertebre e del polso, anche se è stato dimostrato che nei pazienti con densità ossea ridotta tutti i tipi di frattura sono frequenti.

Le fratture da osteoporosi sono una delle maggiori cause di disabilità e gravate da elevati costi sia diretti (ricovero, intervento) che indiretti (riabilitazione, famiglia).

Una frattura prevalente, di qualsiasi segmento scheletrico, aumenta del 50-100% la probabilità di incorrere in una nuova frattura in una diversa sede (Ettinger MP, Arch Intern Med, 2003).

In Italia l'aspettativa di vita media è tra le maggiori al mondo, con il 20% della popolazione oltre i 65 anni e circa il 6% oltre gli 80.

Le donne caucasiche hanno una maggiore probabilità di incorrere in una frattura osteoporotica rispetto alle donne appartenenti ad altre etnie.

Il rischio di riportare una frattura da osteoporosi per una donna caucasica di 50 anni nel corso della vita è del 15%, maggiore del rischio di tumore al seno (10%) e di quello dell'endometrio (2.6%) (Johnell O, Kanis J et al., Osteoporos Int, 2005).

La prevalenza di osteoporosi studiata con DEXA femorale aumenta drasticamente con l'aumentare degli anni; da una prevalenza del 5% a 50 anni si passa al 50% a 85 anni (World Health Organisation, 2003). Mentre la prevalenza di osteoporosi è sovrapponibile nei diversi paesi del mondo, l'incidenza varia in modo sensibile.

La NOF (Fondazione Statunitense per l'Osteoporosi) ha valutato che nel 2002 i 7.8 milioni di donne osteoporotiche e i 21.8 milioni di donne osteopeniche, sopra i 50 anni, diventeranno complessivamente nel 2020 41 milioni.

La prevalenza dell'osteoporosi nel maschio negli USA è inferiore rispetto alla donna (2 milioni osteoporotici e 12 milioni osteopenici), ma la NOF ha stimato nel 2012 oltre 3 milioni di maschi osteoporotici e 17 milioni osteopenici, in quanto l'aspettativa di vita sta crescendo più nel sesso maschile rispetto a quello femminile.

Anche lo studio ESOPO ha rivelato come in Italia oltre i 60 anni più del 75% delle donne abbia un rischio elevato di frattura perché ha valori densitometrici bassi (t-score < -1,0) corrispondenti ad uno stato di fragilità ossea.

I dati riguardanti la prevalenza delle fratture osteoporotiche derivano dai grandi studi epidemiologici internazionali. L'Epidemiology of Vertebral Osteoporosis Study (EVOS) su circa 16.000 cittadini europei di ambo i sessi, ha riscontrato la presenza di deformità vertebrali valutabili come frattura nel 12% degli uomini e nel 14% delle donne tra 65 e 70 anni di età e nel 18% e 25% rispettivamente nella fascia compresa tra 76 e 79 anni. Lo Study of Osteoporotic Fractures (SOF), ha rilevato che la riduzione di una deviazione standard per età (z score) aumentava il rischio fratturativo di sette volte nei confronti del controllo.

Il MEDiterranean Osteoporosis Study (MEDOS) ha mostrato un'incidenza per frattura del femore di 30/100.000 casi a 55 anni di età e di 2.000/100.000 a 85 anni. Il report della International Osteoporosis Foundation (IOF) del novembre del 2002 ha diffuso cifre impressionanti circa le fratture osteoporotiche: l'incidenza cumulativa annuale è di 1.500.000 casi, mentre il numero degli episodi di infarto miocardico è di 513.000 e di ictus di 228.000.

I dati sulla prevalenza delle fratture in Italia sono incompleti anche a causa della mancanza in anni passati di una completa informatizzazione dei dati.

Quelli più recenti sono del 2005 quando sono risultati 85.762 ricoveri per frattura di femore (17.597 uomini e 66.674 donne) di pazienti sopra i 65 anni di età, in aumento del 12,9% rispetto al 2001. In particolare l'aumento è stato molto marcato nella percentuale di uomini ultra-settantacinquenni fratturati, arrivando al +19.0%.

Per quanto riguarda le fratture vertebrali il Ministero della Salute riconosce un numero che supera in Italia 100.000 casi all'anno.

La Lega Internazionale per l'Osteoporosi (IOF) ha elaborato recentemente una stima dell'impatto economico complessivo delle fratture osteoporotiche che, limitatamente alle spese ospedaliere, raggiunge 12 miliardi di euro all'anno negli Stati Uniti e 3,5 miliardi in Europa. L'insieme di questi dati deve far prevedere una disponibilità di posti letto per pazienti con frattura del femore e del corpo vertebrale che, partendo da 2.500 all'anno del 2000, lieviterà a 3.000 nel 2010, sino a raggiungere 5.500 nel 2050.

Ma i costi indiretti dell'osteoporosi sono difficilmente quantificabili - anche se si può convenire che siano molto elevati, specie per quanto riguarda la riabilitazione dei pazienti fratturati - poiché le fratture non hanno tutte la stessa rilevanza clinica; per esempio quelle del polso non lasciano in genere reliquati, invece le rotture del femore impongono il ricovero e comportano un incremento della mortalità del 15-20% entro l'anno successivo all'evento. È possibile invece valutare, sia pure con approssimazione per difetto, i costi diretti relativi all'ospedalizzazione.

È intanto opportuno premettere che le giornate di degenza per frattura del femore sono più numerose di quelle per infarto miocardico e per broncopneumopatia cronica ostruttiva (+ 25 e + 40%, rispettivamente), con una spesa complessiva in Europa valutabile in circa 3,5 miliardi di euro all'anno.

Nonostante questi numeri i farmaci per la cura dell'osteoporosi non appaiono ai vertici della spesa farmaceutica, rappresentandone solo il 2.6%. Per fare un esempio i farmaci in nota 79 hanno determinato una spesa di 252 milioni di euro, quelli per la sola atorvastatina 369 milioni, simili ai 219 milioni per il lansoprazolo.

Un aspetto importante da sottolineare è la compliance dei farmaci, in quanto è stato stimato che in Italia almeno 65 milioni di euro per farmaci erogati dal SSN sono sprecati in terapie troppo brevi per essere efficaci.

Oltre all'aumento dell'età media della popolazione è stata prevista una maggiore incidenza di fratture del femore per l'aumento dei fattori di rischio per osteoporosi o per cadute, per il progressivo peggioramento dello stato di salute della popolazione anziana e per l'effetto sulle generazioni future di alcune modificazioni genetiche, come la crescita in altezza della popolazione che determina un aumento della lunghezza dell'asse del femore, fattore di rischio per frattura.

Nella patogenesi della frattura da osteoporosi bisogna però considerare vari fattori se si pensa che solo l'1% delle cadute determina una frattura del femore: modalità di caduta, ostacoli ambientali, tipo di superficie su cui avviene il trauma, geometria del femore, costituzione fisica, spessore del tessuto adiposo che riveste il femore, agilità, sarcopenia e abitudini di vita.

Il turn-over osseo come base per la comprensione delle fratture osteoporotiche

Maurizio Tiziano Bevilacqua Diana Certan

S.S.D di Endocrinologia e Diabetologia - Ospedale I. Sacco - Milano

Sebbene macroscopicamente lo scheletro possa sembrare un organo statico, in realtà è un tessuto estremamente dinamico a livello microscopico. La capacità dell'osso di sostenere i carichi enormi nella vita quotidiana dipende da una costante riparazione di microlesioni meccaniche che si sviluppano sia nell'osso spugnoso (osso presente nelle vertebre, nel bacino e nell'estremità metafisarie delle ossa lunghe) che nell'osso corticale, presente nelle diafisi delle ossa lunghe e attorno all'osso spugnoso come uno strato sottile nelle vertebre e nel bacino. Il rimodellamento osseo è basato sull'azione concentrata tra l'assorbimento e formazione cellulare al fine di sostituire l'osso vecchio con nuovo tessuto osseo, e quindi garantire l'integrità dello scheletro. Questa successione deve essere strettamente regolata sia da fattori locali che sistemici, perché significative deviazioni da un equilibrio neutro tra assorbimento e formazione inducono una perdita ossea accelerata o un guadagno osseo con possibili conseguenze disastrose che possono portare a fratture o a sindromi da compressione.

Il rimodellamento osseo vede implicati gli osteoclasti, gli osteoblasti e gli osteociti all'interno della cavità ossea. Il rimodellamento osseo spongioso avviene sulla superficie delle trabecole e dura circa 200 giorni nell'osso normale. Il ciclo di rimodellamento può essere più breve, e cioè di 100 giorni in caso di tireotossicosi e iperparatiroidismo primario, e superare i 1000 giorni in bassi livelli di turnover osseo come nel mixedema e dopo il trattamento con bifosfonati.

Il rimodellamento inizia con il riassorbimento osteoclastico, la cui profondità varia tra i 60µm nei soggetti giovani e di 40µm in soggetti più anziani.

Il periodo di riassorbimento ha una durata media di 30-40 giorni ed è seguita dalla formazione ossea su un periodo di 150 giorni.

Nell'osso normale la durata del ciclo di rimodellamento corticale è più breve che nell'osso spugnoso con una media di 120 giorni. La superficie totale di osso spugnoso è completamente rinnovata su un periodo di 2 anni.

Contrariamente ai siti di rimodellamento nell'osso spugnoso, che sono vicini al midollo rosso, noto per contenere cellule osteoprogenitrici, i siti di rimodellamento nell'osso corticale sono distanti dal midollo rosso. Pertanto, si è ipotizzato che i meccanismi di rimodellamento osseo siano diversi nell'osso spugnoso rispetto all'osso corticale, e cioè che le cellule necessarie per il rimodellamento osseo nell'osso spugnoso vengano direttamente dal midollo rosso alle superfici ossee mentre le cellule necessarie per il rimodellamento osseo corticale arrivino attraverso il sistema vascolare.

Gli osteoblasti sono cellule mesenchimali derivanti dal mesoderma e da cellule progenitrici della cresta neurale e la loro formazione comporta la differenziazione dai progenitori in preosteoblasti, in osteociti e infine in 'bone-lining' cells.

Un gran numero di fattori paracrini, autocrini, endocrini influenza lo sviluppo e la maturazione degli osteoblasti come: proteine morfogenetiche ossee (BMP), fattori di crescita (FGF e IGF), fattori angiogenici (endotelina-1), ormoni (PTH), agonisti della prostaglandina e osteocalcina. La completa differenziazione degli osteoblasti si caratterizza per la funzione della fosfatasi alcalina e del collagene di tipo I, entrambe importanti per la sintesi di matrice ossea e per la successiva mineralizzazione della stessa. Gli osteoblasti maturi producono anche alcuni regolatori della mineralizzazione della matrice come l'osteocalcina, l'osteopontina, l'osteonectina e il RANKL che è necessario per la differenziazione degli osteoclasti e per l'espressione del recettore per il PTH (PTH_{1R}).

Il principale regolatore della differenziazione degli osteoclasti è il sistema RANKL/RANK/OPG. La differenziazione degli osteoclasti da RANKL è inibita dal recettore "decoy" osteoprotegerin (OPG), che è prodotto anche dagli osteoblasti. Gli estrogeni aumentano i livelli di OPG e riducono l'espressione della proteina RANKL negli osteoblasti, favorendo così la formazione ossea. La perdita ossea postmenopausale è legata alla riduzione dei livelli di estrogeni che inducono un aumento del riassorbimento. Nell'iperparatiroidismo primario l'effetto è contrario, cioè elevati livelli di proteina RANKL e ridotti livelli di OPG.

Le fratture minimali delle malattie delle ossa sono sempre il risultato di fragilità ossea. La fragilità ossea è il risultato di una ridotta quantità di osso, associata ai cambiamenti di sostanza e delle proprietà strutturali delle ossa.

Una migliore comprensione del contributo di ciascun componente della composizione materiale e della struttura ossea e di come questi interagiscono per mantenere la resistenza ossea viene dallo studio delle malattie metaboliche dell'osso: disturbi del collagene (osteogenesi imperfetta e la malattia di Paget osseo); contenuto di minerali, composizione e distribuzione (fluorosi e osteomalacia); malattie ad elevato rimodellamento (osteoporosi post-menopausale, iperparatiroidismo e ipertiroidismo) e basso rimodellamento (osteopetrosi, picnodisostosi) ed altre malattie (osteoporosi idiopatica maschile, osteoporosi indotta da corticosteroidi) producono anomalie nella composizione materiale e della struttura che portano alla fragilità ossea.

L'osteoporosi è la più comune malattia delle ossa e il suo significato clinico sta nella alta suscettibilità alle fratture. Le fratture osteoporotiche possono verificarsi in qualsiasi parte del corpo umano, ma i siti con la più alta prevalenza sono la colonna vertebrale e il femore , quest'ultimo specialmente nella popolazione oltre 70 anni.

Bmd, markers del metabolismo osseo e tecniche radiologiche nella diagnosi e nel follow-up dell'osteoporosi

Matteo Longhi

Direttore U.O. Di Reumatologia - Irccs Istituto Ortopedico Galeazzi - Milano

L'osteoporosi secondo la definizione della l'organizzazione Mondiale della Sanità è "una patologia caratterizzata da una **bassa massa ossea** e un **deterioramento della microarchitettura** del tessuto osseo che determina un **aumento della fragilità ossea** e **aumento del rischio di fratture**. La misura del contenuto minerale dell'osso ci fornisce dati indispensabili per la diagnosi, la prognosi (rischio di frattura) ed il monitoraggio della terapia della osteoporosi. La massa ossea in termini di densità scheletrica (**BMD**) può essere valutata con varie tecniche che generalmente vengono definite **densitometria ossea** (nota anche come MOC-Mineralometria Ossea Computerizzata). La massa ossea valutata con l'indagine densitometrica rimane il miglior predittore del rischio di fratture osteoporotiche. La metodica che rappresenta lo standard di riferimento unanimemente riconosciuto per la valutazione della massa ossea è la **DXA** (dual energy X-ray absorptiometry), che permette di valutare il BMC (Bone Mineral Content, g/cm di segmento osseo) e la BMD per unità areale (g/cm²). Può essere effettuata total body o in siti specifici, tra i quali **colonna lombare** e **femore prossimale** sono quelli più accreditati dalla maggior parte degli organismi internazionali e dalle linee guida per la diagnosi di osteoporosi. Nella refertazione densitometrica oltre ai valori di BMD, vengono solitamente espressi 2 altri parametri: **T-score** : indica di quante deviazioni standard (DS) il valore di BMD ottenuto si scosta dalla media dei valori di BMD rilevati all'età del picco di massa ossea calcolata nella popolazione giovane (20-29 anni) e sana della medesima razza e sesso. Per la diagnosi di osteoporosi è applicabile preferibilmente alle donne in postmenopausa e maschi > 50 anni; **Z-score**: indica di quante DS il valore di BMD si scosta dalla media dei valori di BMD calcolati in una popolazione di riferimento di pari età e sesso. E' preferibile applicarlo a donne in premenopausa ed a maschi < 50 anni e particolarmente per i soggetti che non hanno raggiunto il picco di massa ossea.

In base ai valori di T score l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha definito:

- **Soggetto normale:** T-score ≥ -1
- **Osteopenia:** T-score <-1 and >-2.5
- **Osteoporosi:** T-score <-2.5
- **Osteoporosi conclamata:** T-score <-2.5 + frattura da fragilità

Per ogni DS (circa 10%) il rischio di frattura incrementa di 1,5-3 volte. La misura nel sito specifico stima più accuratamente il rischio di frattura nel sito medesimo.

La misurazione necessita di accuratezza e precisione (strumenti idonei e calibrati - personale addestrato) e l'interpretazione dei risultati deve tener conto dei possibili effetti confondenti quali per esempio osteofiti nella artrosi o calcificazioni vascolari oppure errori di posizionamento o di calibrazione dello strumento.

Le linee guida internazionali raccomandano l'indagine densitometrica in tutte le donne oltre i 65 anni di età. Per donne di età inferiore o nei maschi l'indagine è raccomandata solo in presenza di fattori di rischio, oltre che in presenza di patologie o terapia osteopenizzanti.

Fattori di rischio clinici più comuni con livelli di evidenza

Fattori di rischio	per bassa massa ossea	per frattura
Massa ossea*	---	1a
Età	1a	1a
Fratture da fragilità dopo 40 anni	2	1a
Familiarità per fratture	2	2
Terapia cronica steroidea	1a	1a
Menopausa precoce (< 45 anni)	1a	2
Peso	1a	2
Ridotto apporto di calcio	1a	1a
Ridotta attività fisica	2	2
Fumo	2	1a
Abuso di alcolici	2	3
Fattori rischio cadute	---	1a

La perdita di massa ossea nelle donne in postmenopausa è dello 0.5-2% annuo e la maggior parte delle terapie incrementano la BMD dell'1-6% all'anno. Questi dati, commisurati alle variazioni minime rilevabili dalla tecnica corretta per gli errori di misura, cioè il LSC (least significant change), permettono di calcolare la tempistica utile per il monitoraggio che in media è di 1,5- 2 anni: DXA vertebrale: 1 anno; DXA femorale: 1,5-2 anni; Densitometrie periferiche o QUS: > 2 anni. La DXA vertebrale è la più sensibile alle modificazioni longitudinali e sarebbe preferibile nel monitoraggio, fatto salvo le considerazioni sulle possibili interferenze interpretative. Sopra i 65 anni di età è preferibile la DXA femorale. L'intervallo di tempo può essere più breve in condizioni particolari fortemente osteopenizzanti quali iperparatiroidismo, terapia cortisonica, immobilizzazione protratta etc.

Tra le tecniche alternative alla DXA, la **ultrasonografia quantitativa (QUS)** esprime parametri ultrasonometrici per caratterizzare il tessuto osseo: la velocità di propagazione (SOS Speed of Sound, espressa in m/s) e l'attenuazione dell'onda (BUA Broadband Ultrasound Attenuation, espressa in Db/mhz).

È stato dimostrato che la velocità è più strettamente legata alla densità minerale dell'osso, mentre l'attenuazione del fascio risulta legata in modo più significativo alle caratteristiche morfologiche, porosità del campione. L'orientamento trabecolare influenza perciò fortemente sia le proprietà meccaniche che la propagazione degli ultrasuoni ed i parametri QUS sono predittori delle proprietà meccaniche dell'osso indipendentemente dalla densità.

Oggi vengono utilizzati due parametri più complessi che risultano dalla combinazione dei primi: **Amplitude Dependent Speed of Sound (AD-SoS)** e **Stiffness**, o Quantitative Ultrasound Index (QUI). Questi ultimi si sono dimostrati più utili, nella diagnosi di osteoporosi, per identificare i soggetti con bassa densità minerale ossea e quindi ad alto rischio di frattura. I risultati dell'Indice Stiffness espressi come T-score non sono sovrapponibili al T-score ottenuto con la DXA. I risultati ultrasonografici sono in grado di predire indipendentemente il rischio di frattura in donne osteoporotiche ed in maschi (fratture femorali, vertebrali, non vertebrali). DXA e QUS non necessariamente danno risultati concordanti e quest'ultima non può essere utilizzata per la definizione diagnostica di osteoporosi. L'eterogeneità degli apparecchi rende difficile la correlazione dei dati ottenuti con diversi strumenti. La QUS è sicuramente utile quando non eseguibile DXA e per indagini epidemiologiche e screening di primo livello. La **tomografia assiale computerizzata (QCT)** rispetto alla DXA fornisce la densità volumetrica (g/cm^3) e fornisce informazioni dettagliate sulla componente trabecolare o corticale dell'osso, con possibilità di ricostruzione tridimensionale dell'immagine. I limiti di questa indagine sono costituiti dai costi, tempi di scansione e la dose di radiazioni. Esistono anche apparecchi dedicati allo studio di segmenti periferici (pQCT ed HR-pQCT), ma la diffusione e l'impiego di queste tecniche è ancora limitato.

Gli esami ematochimici sono raccomandabili soprattutto in pazienti con forme osteoporosi che od osteopenie molto superiori a quanto atteso per l'età e possono essere dirimenti per una diagnosi differenziale di altre malattie che possono determinare un quadro clinico o sensitometrico simile all'osteoporosi e possono permettere l'identificazione delle forme di osteoporosi secondarie e di conseguenza

permetterne un trattamento etiologico ove possibile (non si dimentichi che nel maschio circa i 2/3 dei casi di osteoporosi sono dovuti a forme secondarie).

Esami di primo livello: VES, emocromo completo, protidemia frazionata, calcemia, fosforemia, fosfatasi alcalina totale, creatinemia, calciuria delle 24 ore. Se gli esami di primo livello risultano normali possono essere escluse con una percentuale del 90% le forme secondarie o altre patologie.

Esami di secondo livello: Calcio ionizzato, TSH, PTH 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 antitransglutaminasi, esami specifici per patologia associate (es. triptasi, ferritina etc.). Data l'elevata frequenza di ipovitaminosi D, si discute nel mondo scientifico se non sia opportuno spostarla tra gli esami di primo livello, visto anche il costo contenuto dell'esame.

I **markers del turnover osseo** possono indicare la velocità della perdita ossea o la presenza di altre malattie scheletriche. In numerosi studi si sono dimostrati in grado di predire indipendentemente dalla BMD il rischio di frattura. Sono utili nel monitoraggio della risposta alla terapia, anche in tempi rapidi per alcuni farmaci, e nella valutazione della aderenza al trattamento nel singolo individuo, come anche in studi su ampie popolazioni. La loro diffusione è condizionata dalla ampia variabilità di misurazione nei diversi data-base internazionale, nonché nella variabilità interindividuale e circadiana nel medesimo individuo, che ne rendono difficile al momento una standardizzazione unanimemente condivisa. Il loro dosaggio non appare al momento giustificato nella valutazione clinica di routine.

L'identificazione delle fratture vertebrali risulta difficile poiché nell'26-50 % dei casi sono asintomatiche. Il dolore, quando presente, non ha caratteristiche di specificità, può essere di breve durata e risponde agli analgesici. **La presenza di una frattura lieve o moderata aumenta di 5 volte il rischio di una nuova frattura vertebrale e di 3 volte il rischio di una frattura femorale.**

La diagnosi di frattura vertebrale può essere fatta con metodo semiquantitativo valutando visivamente le immagini radiografiche del rachide identificando una frattura osteoporotica lieve, moderata o grave secondo i criteri di Genant nonché la tipologia delle deformità: a cuneo anteriore (soprattutto le toraciche), a lente biconcava (soprattutto le lombari), a cuneo posteriore (rare).

La morfometria vertebrale è la misurazione delle altezze dei corpi vertebrali al fine di accertare una nuova frattura sulla base di una riduzione di una delle altezze (anteriore, media e posteriore rispettivamente) del corpo vertebrale di almeno il 20% e di descriverne il grado di severità. La morfometria vertebrale può essere eseguita con radiologia convenzionale (MRX) o con la metodica DXA negli apparecchi di ultima generazione (MXA).

La RM spinale trova indicazione in presenza di più fratture vertebrali per distinguere le fratture recenti da quelle datate in base alle alterazioni di segnale indicative di edema midollare (nelle sequenze T2 e STIR) e nell'identificare i possibili futuri cedimenti in vertebre ancora morfologicamente normali. La TC spinale può essere un esame integrativo alla RM se sussistono dubbi sulla reale natura osteoporotica della frattura, poiché permette di studiare con maggior dettaglio l'osso e quindi di formulare una diagnosi differenziale ad esempio con angiomi, secondarismi ossei, lesioni litiche ed altre patologie.

Note bibliografiche

1. Linee Guida SIOMMMS per la diagnosi, prevenzione e terapia dell'osteoporosi 2012
2. Rabar et al Guidelines Development Group. Risk assessment of fragility fractures: summary of NICE guidance. *BMJ* 2012
3. Kanis et al European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2012

Il Trattamento farmacologico: cenni di terapia secondo ebm

Giorgio Gandolini

Responsabile Centro di Reumatologia e malattie del metabolismo minerale ed osseo
IRCCS S. Maria Nascente Don Gnocchi – Milano

L'osteoporosi "è una malattia sistemica dello scheletro caratterizzata da riduzione e alterazioni qualitative della massa ossea che si accompagnano ad aumento del rischio di frattura. Sono considerate 'primitive' le forme postmenopausali e senili. Le osteoporosi 'secondarie' sono determinate da un ampio numero di patologie e farmaci"¹. L'osteoporosi rappresenta una malattia di rilevanza sociale, la cui incidenza aumenta con l'età sino ad interessare la maggior parte della popolazione ultraottantenne; la prevalenza stimata in Italia è di circa 3,5 milioni di donne ed 1 milione di uomini¹.

Per il trattamento dell'osteoporosi postmenopausale in Italia sono disponibili numerosi farmaci: bisfosfonati (acido alendronico, ibandronico, risedronico, zoledronico), raloxifene e bazedoxifene, ranelato di stronzio, teriparatide e ormone paratiroideo, denosumab. Alendronato risedronato (ad uso orale) e zoledronato (ad uso endovenoso) sono registrati per il trattamento dell'osteoporosi maschile e dell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi; per la forma idiopatica maschile è anche registrato teriparatide così come nell'osteoporosi severa od in presenza di nuove fratture vertebrali o femorali durante trattamento con bisfosfonati.

BIFOSFONATI: nel trattamento delle patologie scheletriche benigne, come l'osteoporosi, i bisfosfonati vengono utilizzati in formulazioni orali con dosaggi bassi e protratti. *Farmacocinetica:* i bisfosfonati sono caratterizzati da uno scarso assorbimento intestinale (0,5-0,7% della dose somministrata), notevolmente ostacolato da cibi e bevande (ad esclusione dell'acqua) in particolare se contenenti calcio (latte e derivati). Per questo motivo si raccomanda di assumere i bisfosfonati con acqua e di attendere almeno 1-2 ore prima di assumere cibo. *Meccanismo d'azione:* i bisfosfonati agiscono principalmente inibendo il riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti e sono in grado di aumentare i meccanismi di differenziazione delle cellule osteoblastiche².

L'effetto finale consiste nella riduzione nel turnover del tessuto osseo con conseguente aumento della sua densità e della resistenza alle fratture. *Studi clinici, meta-analisi, linee-guida*: in letteratura sono reperibili differenti studi che valutano l'effetto dei bisfosfonati nella prevenzione delle fratture^{3,4,5,6}, la maggior parte dei quali riguarda la prevenzione secondaria in soggetti con pregresse fratture. **Alendronato**: la revisione sistematica Cochrane³ dei risultati di 11 studi controllati randomizzati (RCT) condotti complessivamente su 12.068 pazienti, ha evidenziato l'efficacia di alendronato nella prevenzione secondaria delle fratture vertebrali [Number Needed to Treat (NNT)=31], non vertebrali (NNT=22) e del femore (NNT=48) e in quella primaria solo delle fratture vertebrali (NNT=31). Per quanto riguarda la durata del trattamento con alendronato, uno studio che ha randomizzato 1.099 donne in post-menopausa trattate da 5 anni o verso la sua sospensione o verso la sua prosecuzione fino a 10 anni²⁴, ha evidenziato un rischio complessivo di fratture sovrapponibile tra i due gruppi ma un rischio di fratture vertebrali clinicamente evidenti statisticamente superiore nel gruppo in trattamento per 5 anni (5,3% rispetto a 2,4%). **Risedronato**: nella revisione sistematica Cochrane⁵ sui risultati di 7 RCT che hanno incluso in totale 14.049 pazienti, risedronato è risultato efficace nella prevenzione secondaria, ma non in quella primaria, delle fratture vertebrali (NNT=36), non vertebrali (NNT=25) e del femore (NNT=99). **Acido zolendronico**: Zoledronato (5mg/i.v./anno) è stato registrato per il trattamento dell'osteoporosi sulla base di uno studio che documenta in maniera chiara un effetto sul rischio di fratture vertebrali, non vertebrali e di femore⁵. **Ibandronato**: i risultati di un RCT⁷ condotto su 2.929 donne con pregressa frattura, hanno evidenziato l'efficacia del farmaco nella prevenzione secondaria delle fratture vertebrali (NNT=21).

Sono state prodotte diverse Linee Guida nazionali e internazionali sull'uso dei bisfosfonati^{1,8,9,10}. La durata ottimale della terapia con bisfosfonati dell'osteoporosi non è stata ancora definita e l'opportunità di proseguire il trattamento deve essere rivalutata periodicamente in ogni paziente in funzione del rapporto rischio/beneficio, soprattutto dopo 5 o più anni d'uso. Sono indicate la sospensione per 1 o 2 anni nei pazienti in terapia da più di 5 anni a basso rischio di frattura e la prosecuzione sino a 10 anni in pazienti ad elevato rischio di frattura.

L'impiego di bisfosfonati nella pratica clinica può associarsi alla comparsa di alcuni problemi di tollerabilità¹¹, in grado di ridurre la compliance al trattamento o portare alla rivalutazione del rapporto rischio-beneficio in specifici gruppi di pazienti.

Tra i disturbi più frequenti si segnalano quelli a carico del tratto gastrointestinale superiore¹². Lievi disturbi gastro-esofagei sono stati riportati nel 20-25% dei trattati con formulazioni orali di bisfosfonati; l'incidenza di queste reazioni è stata significativamente ridotta mediante la diffusione nella pratica clinica di indicazioni specifiche sulla corretta assunzione di questi medicinali, che comporta la somministrazione dopo digiuno prolungato (di solito la mattina), l'ingestione di almeno 250 ml di acqua e il mantenimento della posizione eretta per le 2 ore successive, in modo da minimizzare l'azione chimica irritativa diretta sulla mucosa esofagea. I disturbi gastrointestinali rappresentano comunque ancora una delle principali cause di scarsa aderenza¹³ e persistenza¹³ del trattamento con bisfosfonati¹⁴. Fino ad un terzo dei soggetti trattati con BF, soprattutto per via parenterale ma anche con elevate dosi orali, può manifestare sintomi di malessere generale (cosiddetta "sindrome acuta simil-influenzale") quali astenia, febbre, cefalea, mialgia e artralgia, che in genere si risolvono in 1-3 giorni. Questi episodi sono più frequenti e severi alla prima somministrazione e si attenuano o scompaiono in quelle successive; nei rari casi in cui la sindrome è molto accentuata e protratta può essere consigliata una terapia steroidea per 2-3 giorni. In alcuni studi è stata descritta l'associazione tra bisfosfonati, in particolare alendronato e zolendronato, e comparsa di fibrillazione atriale grave^{5,15}. Una revisione di dati effettuata dalla FDA nel 2008¹⁶ e successive importanti meta analisi non sono giunte a risultati concordanti^{17,18,19}.

E' tuttavia importante porre attenzione e monitorare l'eventuale insorgenza di fibrillazione atriale durante la terapia con bisfosfonati, valutando i rischi e i benefici caso per caso, soprattutto in soggetti con una storia di fibrillazione atriale o una predisposizione a svilupparla per altri fattori (tra cui diabete mellito, coronaropatie e scompenso cardiaco, sesso femminile, età avanzata). Un aumentato rischio di fratture femorali atipiche è stato riportato con i bisfosfonati^{20,21}, analogamente a quanto di recente segnalato per denosumab. Le fratture femorali atipiche sono fratture delle regioni subtrocanteriche e diafisarie del femore che possono verificarsi con traumi minimi o senza traumi. Questi eventi sono caratterizzati da specifici reperti radiografici, che includono una frattura semplice trasversale o obliqua con "beaking" corticale e ispessimento corticale diffuso della parte prossimale della diafisi femorale. L'osteonecrosi della mandibola e della mascella (ONJ)²² è una reazione avversa riportata sempre più frequentemente nell'ultimo decennio durante il trattamento con bisfosfonati soprattutto per via parenterale ma anche orale, oltre che con denosumab.

L'ONJ è una osteomielite dei mascellari senza segni di guarigione per almeno 8 settimane, in pazienti in terapia con bisfosfonati o denosumab, non sottoposti a trattamenti radianti al cavo orale e in assenza di metastasi ossea in tale sede. L'incidenza di ONJ varia dal 1,2 al 9,9% nel trattamento endovenoso e generalmente dipende dalla dose e dal tempo di esposizione del paziente ai bisfosfonati.

Nella famiglia dei bisfosfonati, gli aminobisfosfonati e soprattutto quelli più potenti che vengono somministrati per via orale o endovenosa sono maggiormente correlati allo sviluppo di ONJ (es. alendronato, ibandronato, pamidronato, e acido zoledronico). Attualmente, l'esatto meccanismo che porta alla reazione non è noto ma la letteratura internazionale riporta, come fattori patogenetici primari per l'insorgenza dell'ONJ, l'alterata capacità di rimodellamento osseo e riparazione indotta da questi farmaci nonché l'ipovascolarizzazione ad essi associata. Diversi fattori concomitanti possono favorire l'insorgenza di ONJ: terapia antitumorale (chemioterapia, cortisonici, radioterapia), patologie debilitanti (es. infezioni, coagulopatie), traumatismi e alterazioni a livello del cavo orale (intervento chirurgico come estrazione dentaria, traumatismo per decubito protesico, scarsa igiene orale, parodontopatie croniche).

Tali fattori 'locali' aumentano il rimodellamento osseo nelle sedi in cui si accumulano maggiormente i bisfosfonati, che a loro volta bloccano il processo riparativo osteoclasto-mediato e favoriscono lo sviluppo di un ascesso fino all'osteomielite.

La prevenzione della ONJ si basa su misure come accurata igiene orale, terapia parodontale, astensione da procedure chirurgiche durante il trattamento, monitoraggio del soggetto. La terapia dell'ONJ prevede l'uso di antibiotici, colluttori con clorexidina, ossigeno iperbarico, terapia chirurgica (rimozione del tessuto necrotico).

DENOSUMAB: Denosumab è un anticorpo monoclonale umanizzato in grado di neutralizzare il RANKL, una citochina che, interagendo con il recettore di membrana RANK di pre-osteoclasti e osteoclasti maturi, ne blocca reclutamento, maturazione e sopravvivenza. La sua somministrazione sottocute (60 mg ogni 6 mesi) determina riduzione del riassorbimento osseo e mantenimento o aumento della massa ossea.

A differenza dei bisfosfonati, l'effetto di denosumab si riduce rapidamente alla sospensione del trattamento, è più selettivo per l'osso ed è uniforme su tutte le sedi scheletriche, quali vertebre (-67%), femore (-40%) ed in generale per siti non-vertebrali. Il farmaco è indicato per il trattamento dell'osteoporosi in donne in post menopausa ad aumentato rischio di fratture e per il trattamento della perdita ossea associata a terapia ormonale ablativa in uomini con cancro alla prostata ad aumentato rischio di fratture (quest'ultima indicazione non è attualmente rimborsabile dal SSN).

Denosumab è in nota 79 ed è inserito nel Registro dei Farmaci per la cura dell'osteoporosi con diagnosi e piano terapeutico compilato da centri specialistici.

Gli studi clinici con il farmaco hanno evidenziato una maggiore incidenza di infezioni gravi (in particolare di cute, orecchio e tratto urinario). Negli studi di estensione post-registrativa sono emersi casi di osteonecrosi

mandibolo-mascellari (ONJ), probabilmente correlabili alla riduzione del turnover osseo, analogamente ai bisfosfonati. Medesima patogenesi sembrano avere le fratture femorali atipiche, segnalate anche per denosumab. In accordo con l'EMA, l'AIFA ha infatti recentemente pubblicato una nota informativa importante inerente denosumab sul rischio di fratture femorali atipiche in soggetti trattati con Prolia (febbraio 2013)²³.

Le raccomandazioni per gli operatori sanitari riguardano la necessità di sensibilizzare i pazienti a riportare l'insorgenza di nuovi o insoliti dolori alla coscia, all'anca o all'inguine (possibili sintomi di frattura femorale incompleta), di valutare il femore controlaterale in trattati che hanno subito una frattura della diafisi femorale e di considerare l'opportunità di interrompere la terapia nei singoli soggetti con sospetta frattura femorale atipica.

RANELATO DI STRONZIO: è efficace nel ridurre il rischio di fratture vertebrali, non vertebrali e di femore in donne con osteoporosi post-menopausale. La componente attiva del farmaco è rappresentata dallo stronzio che si adsorbe in maniera labile ai cristalli di idrossiapatite dell'osso. Il meccanismo d'azione del farmaco è legato all'interazione con il Calcium Sensing Receptor (CaSR), con la partecipazione del sistema OPG-RANKL. Il ranelato di stronzio è stato valutato in due trials clinici della durata di 5 anni, che hanno coinvolto più di 7000 donne. I risultati a 3 anni hanno evidenziato una riduzione rispettivamente del 41%, 16% e 36% del rischio di fratture vertebrali, non-vertebrali e di femore. I risultati a 5 anni hanno confermato i risultati osservati nei primi tre anni. Lo stronzio ranelato è in nota 79 ed è inserito nel Registro dei Farmaci per la cura dell'osteoporosi con diagnosi e piano terapeutico compilato da centri specialistici con piano terapeutico.

Nell'ambito della rivalutazione periodica del profilo rischio-beneficio in fase post-marketing, in data 25/03/2013 il comitato per i prodotti medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA (Agenzia Europea dei Medicinali) ha raccomandato una restrizione d'uso dei medicinali contenenti stronzio ranelato conseguente all'analisi di dati relativi ad un aumentato rischio di gravi effetti cardiaci²³. L'EMA ha raccomandato che i prodotti a base di stronzio ranelato siano usati nelle donne in post-menopausa e in uomini solamente per il trattamento dell'osteoporosi severa ad alto rischio di fratture.

Misure aggiuntive riguardano la restrizione d'uso (o la sua sospensione) in pazienti con una presente o pregressa storia di malattia cardiaca ischemica, arteriopatia periferica, malattia cerebrovascolare, o con ipertensione non controllata.

Le raccomandazioni dell'EMA si sono basate sull'aumento del rischio di attacco cardiaco con stronzio ranelato rispetto al placebo (1,7% vs 1,1%; rischio relativo di 1,6) emerso in studi randomizzati su circa 7500 donne in post-menopausa con osteoporosi. Uno squilibrio nel numero di gravi eventi cardiaci è stato osservato in altri due studi condotti rispettivamente in uomini con osteoporosi e in pazienti con osteoartrite.

Non è stato evidenziato alcun incremento del rischio di mortalità. In data 2/04/2013 l'AIFA ha pubblicato una nota informativa importante concordata con l'EMA inerente il rischio di comparsa di tromboembolismo venoso (TEV) e di severe reazioni cutanee con l'uso di stronzio ranelato²³. La revisione europea ha riguardato tutti i dati disponibili sul rischio di TEV provenienti da studi clinici, studi epidemiologici e dati post-marketing ed ha rivalutato il rischio di reazioni di ipersensibilità, come il rash farmacologico con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrolisi epidermica tossica (NET).

La nota informativa ha introdotto come nuove controindicazioni il TEV in corso o pregresso (inclusa trombosi venosa profonda ed embolia polmonare) e l'immobilizzazione temporanea o permanente (dovuta ad esempio ad un intervento chirurgico o ad un allettamento prolungato) ed ha aggiornato le avvertenze per raccomandare cautela nella prescrizione a pazienti di età superiore ad 80 anni a rischio di TEV e per raccomandare ai medici di vigilare sul tempo di insorgenza e sui segni e sintomi di gravi reazioni cutanee di ipersensibilità.

SERMs: il raloxifene ed il bazedoxifene sono gli unici SERM approvati in Italia per l'osteoporosi, con efficacia antifratturativa vertebrale nelle donne all'inizio della menopausa. Riduce l'incidenza del carcinoma mammario, ma aumenta il rischio tromboembolico e di ictus.

TERIPARATIDE: rientra nella classe dei farmaci con azione anabolizzante sull'osso. E' prescrivibile solo in casi di due fratture di femore e/o vertebrali ed in quelle condizioni definite come "osteoporosi severa" e comunque su diagnosi e piano terapeutico compilato da centri specialistici.

TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA (TOS): gli estrogeni, soli o in combinazione con progestinici o il tibolone, in menopausa aumentano la massa ossea.

Lo studio WHI ha dimostrato che la terapia con estrogeni coniugati riduce il rischio di ogni tipo di frattura osteoporotica, ma presenta rischi importanti cardiovascolari, oncologici e di altra natura. Pertanto la terapia o la prevenzione dell'osteoporosi non costituiscono più un'indicazione per prescrivere una TOS.

Adeguati livelli ematici di vitamina D (per la grande maggioranza della popolazione sono livelli di 50 nmol/l, cioè 20 ng/ml) e l'integrazione con gli alimenti del corretto fabbisogno di calcio in funzione dell'età sono essenziali per la salute dell'osso, il benessere dell'organismo in toto e perché i farmaci specifici per il trattamento dell'osteoporosi possano esplicare la loro piena efficacia. Appare fondamentale promuovere un adeguato apporto di tali sostanze attraverso un'alimentazione complessivamente salutare e uno stile di vita che comprenda attività fisica, meglio se all'aria aperta. Qualora ciò non fosse possibile, si può avviare anche una supplementazione, a dosi fisiologiche. Infatti, sia per il calcio sia per la Vit. D, recenti studi hanno dimostrato che apporti eccessivi o concentrati nel tempo (in bolo) possono risultare associati ad aumento del rischio cardiovascolare, delle fratture e/o della mortalità, confermando il concetto attualmente condiviso che "più non è necessariamente meglio".

La precisa soglia di intervento per la prevenzione farmacologica è ancora oggetto di discussione e il T score della Densità Minerale Ossea (BMD) da solo non è sufficiente. Un'anamnesi di fratture osteoporotiche e la terapia cronica con cortisone ad alte dosi giustificano comunque una terapia farmacologica.

Bibliografia

1. SIOMMS. Linee Guida per la diagnosi, prevenzione e terapia dell'osteoporosi, 2012. http://www.siomms.it/index.php?option=com_content&view=article&id=93&Itemid=71
2. Fromigue O et al. Bisphosphonates influence the proliferation and the maturation of normal human osteoblasts. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 539-46.
3. Wells (a) GA et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; Issue 1.
4. Wells (b) GA et al. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1.
5. Black DM et al. Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356:1809-22.
6. Boonen S et al. Need for Additional Calcium to Reduce the Risk of Hip Fracture with Vitamin D Supplementation:Evidence from a Comparative Metaanalysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:1415-23.
7. Chesnut CH et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19:1241-49
8. Bergert FW et al. Pharmacotherapy guidelines for the aged by family doctors for the use of family doctors: part C--Special pharmacology. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2009; 47: 141-52
9. NICE. Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, strontium ranelate and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women Amended January 2011. www.nice.org.uk
10. Preventive Services Task Force Screening for Osteoporosis: Recommendation Statement, *Clinical Guidelines Annals of Internal Medicine*, January 17, 2011
11. Strampel W et al. Safety considerations with bisphosphonates for the treatment of osteoporosis. *Drug Safety* 2007; 30: 755-763.
12. Levin TR et al. Costs of acid-related disorders to a health maintenance organization. *Am J Med* 1997; 103: 520-8.
13. Cramer JA et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health* 2008; 11: 44-7.
14. Tosteson AN et al. Early discontinuation of treatment for osteoporosis. *Am J Med* 2003; 115: 209-16.

15. Heckbert SR et al. Use of alendronate and risk of incident atrial fibrillation in women. *Arch Intern Med* 2008; 168: 826-31.
16. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm136201.htm>)
17. Loke YK et al. Bisphosphonates and atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2009; 32: 219-28.
18. Mak A et al. Bisphosphonates and atrial fibrillation: Bayesian meta-analyses of randomized controlled trials and observational studies. *BMC Musculoskel Disord* 2009;10: 113-20
19. Camm JA. Review of the cardiovascular safety of zoledronic acid and other bisphosphonates for the treatment of osteoporosis. *Clin Ther* 2010; 32: 426-36.
20. Shane E. et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society of Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2010; 25: 2267-94.
21. Whitaker M et al. Bisphosphonates for osteoporosis — where do we go from here? *N Engl J Med.* 2012; 366: 2048-51.
22. Ripamonti CI et al. Osteonecrosi della Mandibola: prevenzione e trattamento di una grave reazione avversa da farmaci. <http://www.farmacovigilanza.eu/it/node/977> (settembre 2012)
23. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/elenco-dei-segnali>
24. Black DM et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the FLEX extension: a randomized trial. *JAMA* 2006; 296: 2927-38.

Osteoporosi: possibili sinergie tra terapia Farmacologica ed esercizio fisico

Giovanni Arioli

Direttore U.O. di Riabilitazione specialistica e Reumatologia
A.O. "C. Poma" – Mantova

Esercizio fisico ed osso

La patologia osteoporotica ed in particolare le fratture ad essa correlate, rappresentano un problema medico e sociale in costante aumento, che comporta notevoli costi per il nostro SSN. Sono, quindi, necessari interventi preventivi, individuando precocemente i fattori di rischio associati ad eventuali alterazioni metaboliche dell'osso, che permettano di proporre trattamenti farmacologici orientati a ridurre l'incidenza di fratture. In questo contesto, dovrebbero essere considerate anche le possibili sinergie terapeutiche tra la terapia farmacologica e l'esercizio fisico (1), che ha dimostrato di essere un importante fattore in grado di modificare il *Modeling* ed il *Remodeling* nelle diverse età della vita. L'esercizio fisico (EF) dovrebbe essere effettuato rispettando le regole che ne aumentano il potenziale effetto osteogenetico e permettono di ridurre il rischio di frattura. Per comprenderne i vantaggi va ricordato che l'EF possiede sia effetti anabolici, che effetti anti-catabolici.

In effetti, l'azione anabolica che si sviluppa nei processi di *Modeling*, permette la formazione di osso prevalentemente nel periodo dell'accrescimento, mentre l'azione anti-catabolica che si manifesta nell'osso ormai maturo, ne riduce il riassorbimento.

Interessante, è sottolineare che probabilmente l'effetto anti-catabolico dell'esercizio fisico sembra essere condizionato da una riduzione dell'osteoclastogenesi e conseguente attività osteoclastica, determinata da una riduzione del "receptor activator of nuclear factor Kappa B ligand" (RANKL) e da un aumento dell'osteoprotegerina (OPG), rilasciata dagli osteociti ed osteoblasti. (2-4)

Inoltre, possiamo rilevare che il vantaggio dell'associazione tra un trattamento farmacologico ed un programma di esercizi fisici, terapeutamente orientati ad ottenere un miglioramento della componente funzionale di un'articolazione (ROM) o il potenziamento di una particolare componente muscolare, non può essere considerato

utile, solamente nell'ipotesi di un possibile effetto sinergico o, addirittura additivo, nel migliorare la qualità dell'osso, ma dovrebbe essere considerato utile anche per l'efficacia, non trascurabile, nel ridurre il rischio di frattura conseguente ad un trauma da caduta. (5)

Esperienze nell'associazione tra terapia farmacologica ed esercizio fisico

Le esperienze relative all'associazione fra trattamento farmacologico ed EF si basano sul presupposto che l'effetto anabolico ed anti-catabolico dell'EF possa migliorare sensibilmente l'efficacia terapeutica dei farmaci anti-riassorbitivi ed anabolici.

(Tabella 1)

D'altra parte alcuni autori tra i quali Tamaki, già nel 1998, avevano ottenuto risultati interessanti con l'associazione tra bisfosfonati (etidronato) ed esercizio fisico nel ratto femmina ovariectomizzato. (6)

Qualche anno più tardi, anche Fuchs et al. nel 2007, sempre nel ratto femmina ovariectomizzato, rilevarono un effetto positivo con l'associazione tra alendronato ed EF, effettuato con pedana mobile, osservando una maggiore resistenza alle sollecitazioni meccaniche nel segmento mediale femorale. (7)

Lo stesso Fuchs ed al. nel 2008, sperimentarono l'associazione tra alendronato ed EF, con risultati interessanti, per quanto concerne un possibile effetto sinergico utilizzando le due modalità terapeutiche. (8)

Tuttavia, in altri lavori che prevedevano l'associazione tra un bisfosfonato (alendronato) ed EF, effettuati non sul ratto, ma su donne in post-menopausa, le conclusioni relativamente ad una possibile sinergia terapeutica, erano risultate dubbie e contraddittorie, ad esempio Chilibeck et al., (9) non riuscirono a dimostrare, per l'esercizio fisico di resistenza, alcun significativo effetto osteogenetico, mentre, Uusi-Rasi et al., sempre in donne in post-menopausa, trattate con alendronato, osservarono che il farmaco anti-riassorbitivo aveva aumentato la massa ossea della tibia distale, e parimenti anche l'esercizio fisico (effettuato mediante "saltelli") aveva ottenuto un risultato positivo, aumentando la sezione polare nel segmento distale della tibia. (10)

Interessanti, sono pure i lavori di Braith et al. 2003 e 2007 che, avendo studiato l'associazione tra alendronato ed esercizio fisico in soggetti trapiantati di polmone e cuore, affetti da un'osteoporosi meta-steroidica, avevano rilevato un miglioramento della BMD nei soggetti che avevano seguito un trattamento in combinazione, rispetto ai soggetti trattati con il solo alendronato. (11-12)

EFFECTS OF EXERCISE AND PHARMACEUTICAL AGENTS ON
TISSUE-LEVELS PROCESSES RESPONSIBLE FOR BONE HEALTH

Intervention	Modeling Formation	Remodeling Resorption	Formation
Exercise	↑	↓	↑
Anti- resorptive Ag.	—	↓	—
Anabolic Ag.	↑	—	↑

Tabella 1- Effetti dell'esercizio fisico e della terapia farmacologica sul tessuto osseo (da Fuchs RK e Warden SJ, modificato) (8)

In seguito, questi risultati hanno stimolato l'attenzione dei ricercatori orientandoli ad evidenziare non solo conferme sul possibile effetto additivo o sinergico dell'associazione tra la terapia farmacologica con antiriassorbitivi ed EF, ma anche sui possibili effetti positivi ottenuti con l'associazione tra farmaci ad azione anabolica, come il PTH, e l'esercizio fisico.

In effetti, studi preclinici su animali, hanno permesso di rilevare che l'associazione tra queste due modalità terapeutiche sembrava essere promettente, in riferimento ad una possibile sinergia terapeutica. In particolare, appare suggestiva l'ipotesi che il PTH possa determinare una maggiore sensibilizzazione della risposta osteogenetica degli osteoblasti al carico meccanico, probabilmente con un aumento della mobilizzazione del calcio intracellulare. (13-16)

Inoltre, da altri studi è emerso un ulteriore aspetto interessante, infatti, sembra che la somministrazione del PTH, già nelle fasi che precedono immediatamente l'EF in carico, possa in qualche modo aumentare l'effetto osteogenetico, favorendo così una sinergia tra le due modalità terapeutiche. (17-21)

Segnaliamo, infine, che in altri lavori l'associazione tra esercizio fisico, SERMS ed Estrogeni non ha dimostrato significativi vantaggi, sia per la scarsa numerosità del campione, come ad esempio è avvenuto nel caso dei SERMS (22), sia per i "bias" metodologici dei protocolli d'indagine che hanno reso dubbi e scientificamente non condivisibili i risultati ottenuti. (23, 1)

Conclusioni

In conclusione, possiamo affermare che l'EF ha dimostrato in numerosi *trials*, anche recenti (24-35), una sensibile efficacia nel migliorare la BMD dell'osso in accrescimento ed un effetto certamente positivo nel migliorare la "*Bone quality*" nell'osso maturo, agendo rispettivamente sui processi di *Modeling* e *Remodeling*. (2-4)

Interessante, si è dimostrato, in alcuni studi, così come ha evidenziato Fuchs in una review del 2008 (8), l'effetto positivo di un'associazione tra il trattamento farmacologico e l'EF in carico, questo effetto positivo è stato rilevato nell'animale e nella donna in fase post-menopausale, per quanto concerne i farmaci anti-riassorbitivi.

Anche con i farmaci ad effetto anabolico sono emersi, da valutazioni precliniche su animali, dati interessanti e promettenti, relativamente ad un possibile effetto sinergico, in particolare quando l'esercizio viene effettuato in stretto rapporto con la somministrazione del farmaco (PTH). (13-21)

Da segnalare pure un recente lavoro di Schafer A.L. et al., in cui l'associazione paratormone (1-84) e ibandronato, in donne postmenopausali, determinando la comparsa di modifiche microstrutturali al radio ed alla tibia, ha permesso di rilevare una maggiore efficacia terapeutica farmacologica sull'osso tibiale dovuta presumibilmente all'effetto del carico a cui questo osseo è sottoposto. (36)

Tuttavia, sono necessarie ulteriori valutazioni, con lavori condotti in maniera metodologicamente corretta, e con un adeguato numero di soggetti, per poter chiarire con quali schemi e con quali protocolli terapeutici è possibile ottenere risultati soddisfacenti. In effetti, non sono stati ancora chiariti e definiti, la tipologia dell'esercizio fisico (in carico, attività aerobica con rinforzo muscolare, cammino, danza, "tai chi"), la sua intensità con il conseguente dispendio di energia (a bassa ed alta intensità) e la tempistica relativa alla sua effettuazione, sia per quanto concerne la durata dell'attività fisica, sia per quanto concerne il numero delle sedute di trattamento settimanale (per quanti minuti 45/60 e per quante sedute alla settimana 2/3).

Tutti questi parametri sono, ovviamente, necessari per poter individuare con quale programma di attività fisica è possibile ottenere un sensibile miglioramento della BMD, della “Bone quality” ed, eventualmente, della riduzione del numero delle fratture vertebrali, non vertebrali e femorali.

Bibliografia

1. Lespessailles E, Prouteau S. Is there a synergy between physical exercise and drug therapies for osteoporosis? *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 191-5.
2. Kim CH, You L, Yellowley CE, Jacobs CR. Oscillatory fluid flow-induced shear stress decreases osteoclastogenesis through RANKL and OPG signaling. *Bone*. 2006; 39(5): 1043-7.
3. Tan SD, de Vries TJ, Kuijpers-Jagtman AM, Semeins CM, Everts V, Klein-Nulend J. Osteocytes subjected to fluid flow inhibit osteoclast formation and bone resorption. *Bone*. 2007; 41(5): 745-51.
4. You L, Temiyasathit S, Lee P, Kim CH, Tummala P, Yao W, et al. Osteocytes as mechanosensors in the inhibition of bone resorption due to mechanical loading. *Bone*. 2008; 42(1): 172-9.
5. Jarvinen TL, Sievanen H, Khan KM, Heinonen A, Kannus P. Shifting the focus in fracture prevention from osteoporosis to falls. *BMJ*. 2008; 336 (7636): 124-6.
6. Tamaki H, Akamine T, Goshi N, Kurata H, Sakou T. Effects of exercise training and etidronate treatment on bone mineral density and trabecular bone in ovariectomized rats. *Bone* 1998; 23(2): 147-53.
7. Fuchs RK, Shea M, Durski SL, Winters-Stone KM, Widrick J, Snow CM, Individual and combined effects of exercise and alendronate on bone mass and strength in ovariectomized rats. *Bone*. 2007; 41(2): 290-6.
8. Fuchs RK e Warden SJ. Combination therapy using exercise and pharmaceutical agents to optimize bone health. *Clin. Rev. Bone Miner Metab*. 2008; 6: 37-45.
9. Chilibeck PD, Davison KS, Whiting SJ, Suzuki Y, Janzen CL, et al. Effect of strength training combined with bisphosphonate (etidronate) therapy on bone mineral, lean tissue and fat mass in post-menopausal women. *Can J Physiol Pharmacol*. 2002; 80: 941-50.
10. Uusi Rasi K, Kannus P, Cheng S et al. Effect of alendronate and exercise on bone and physical performance of post-menopausal women: a randomised controlled trial. *Bone* 2003; 33: 132-43
11. Braith RW, Conner JA, Fulton MN, Lisor CF, Casey DP, Howe KS, et al. Comparison of alendronate vs alendronate plus mechanical loading as prophylaxis for osteoporosis in lung transplant recipients: a pilot study. *J Heart Lung Transplant*. 2007; 26(2): 132-7.

12. Braith RW, Magyari PM, Fulton MN, Aranda J, Walker T, Hill JA. Resistance exercise training and alendronate reverse glucocorticoid-induced osteoporosis in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2003; 22(10): 1082-90.
13. Ryder KD, Duncan RL. Parathyroid hormone modulates the response of osteoblast-like cells to mechanical stimulation. *Calcif Tissue Int*. 2000; 67(3): 241-6.
14. Ryder KD, Duncan RL. Parathyroid hormone enhances fluid shear-induced (Ca²⁺)_i signaling in osteoblastic cells through activation of mechanosensitive and voltage-sensitive Ca²⁺ channels. *J Bone Miner Res*. 2001; 16(2): 240-8.
15. Miyauchi A, Notoya K, Mikuni-Takagaki Y, Takagi Y, Goto M, Miki Y, et al. Parathyroid hormone-activated volume-sensitive calcium influx pathways in mechanically loaded osteocytes. *J Biol Chem*. 2000; 275(5): 3335-42.
16. Zhang J, Ryder KD, Bethel JA, Ramirez R, Duncan RL, PTH-induced actin depolymerization increases mechanosensitive channel activity to enhance mechanically stimulated Ca²⁺ signaling in osteoblasts. *J Bone Miner Res*. 2006; 21(11): 1729-37.
17. Chow JW, Fox S, Jagger CJ, Chambers TJ. Role for parathyroid hormone in mechanical responsiveness of rat bone. *Am J Physiol*. 1998; 274(1Pt1) : E146—54.
18. Hagino H, Okano T, Akhter MP, Enokida M, Teshima R. Effects of parathyroid hormone on cortical bone response to in vivo external loading of the rat tibia. *J Bone Miner Metab*. 2001; 19(4):244-50.
19. Kim CH, Takai E, Zhou H, von Stechow D, Muller R, Demster DW, et al. Trabecular bone response to mechanical and parathyroid hormone stimulation: the role of mechanical microenvironment. *J Bone Miner Res*. 2003; 18(12): 2116-25.
20. Li J, Duncan RL, Burr DB, Gattone VH, Turner CH. Parathyroid hormone enhance mechanically induced bone formation, possibly involving L-type voltage-sensitive calcium channels. *Endocrinology*. 2003; 144(4): 1226-33.
21. Ma Y, Jee WS, Yuan Z, Wei W, Chen H, Pun S, et al. Parathyroid hormone and mechanical usage have a synergistic effect in rat tibial diaphyseal cortical bone. *J Bone Miner Res*. 1999; 14(3): 439-48.
22. van Heideken Wagert P, Littbrand H, Johansson A, Nordstrom P, Guistafson Y. Jumping exercises with and without raloxifene treatment in healthy elderly woman. *J Bone Miner Metab* 2002; 20: 376-82.
23. Ly Cy, Jee Ws, Chen JI, et al. Estrogen and exercise have a synergistic effect in preventing bone loss in the lumbar vertebra and femoral neck of the ovariectomized rat. *Calcif Tissue Int* 2003; 72: 42-9.
24. Daly RM, Bass S L. Lifetime sport and leisure activity participation is associated with greater bone size, quality and strength in older men. *Osteoporos Int*. (2006) 1: 1258-1267.

- 25.** Pascale S. and Klein RF. Non pharmacological approaches to improve bone health and reduce osteoporosis *Current Opinion in Rheumatology* 2008, 20: 213-217.
- 26.** Sinaki M, Pfeifer M, Preisinger E, Itoi E, Rizzoli R, Boonen S, Geusens P, Minne HW. The role of exercise in the treatment of osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep.* 2010 Sep;8(3):138-44.
- 27.** Martyn-St James M, Carroll S. Effects of different impact exercise modalities on bone mineral density in premenopausal women: a meta-analysis *J Bone Miner Metab.* 2010 May;28(3):251-67.
- 28.** Bembien DA, Bembien MG Dose-response effect of 40 weeks of resistance training on bone mineral density in older adults *Osteopor. Int.* 2011 Jan; 22(1): 179-86 .
- 29.** Howe TE, Shea B, Dawson LJ, Downie F, Murray A, Ross C, Harbour RT, Caldwell LM, Creed G.. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Jul 6;(7).
- 30.** Suzuki T. Exercise for prevention of osteoporosis and other lifestyle-related diseases. *Clin Calcium.* 2011 May;21(5):722-9.
- 31.** Tolomio S, Ermolao A, Lalli A, Zaccaria M. The effect of a multicomponent dual-modality exercise program targeting osteoporosis on bone health status and physical function capacity of postmenopausal women. *J Women Aging.* 2010 Oct;22(4):241-54.
- 32.** Korpelainen R, Keinänen-Kiukaanniemi S, Nieminen P, Heikkinen J, Väänänen K, Korpelainen J. Long-term outcomes of exercise: follow-up of a randomized trial in older women with osteopenia. *Arch Intern Med.* 2010 Sep 27;170(17):1548-56.
- 33.** Tournis S, Michopoulou E, Fatouros IG, Paspatis I, Michalopoulou M, Raptou P, Leontsini D, Avloniti A, Krekoukia M, Zouvelou V, Galanos A, Aggelousis N, Kambas A, Douroudos I, Lyritis GP, Taxildaris K, Pappaioannou N. Effect of rhythmic gymnastics on volumetric bone mineral density and bone geometry in premenarcheal female athletes and controls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jun;95(6):2755-62. Epub 2010 Apr 7.
- 34.** Howe T E, Shea B, Dawson L J, Downie F, Murray A, Ross C, Harbour R T, Caldwell L M, Creed G. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Musculoskeletal Group.* Published Online: 6 JUL 2011.
- 35.** .No authors listed-Bone up on bone health. A practical guide to preserving your bone density. *Mayo Clin Health Lett.* 2011 Feb; Suppl:1-8.
- 36.** Schafer A L , Burghardt A J, Sellmeyer D E, Palermo L, Shoback D M , Majumdar S, D M Black. Postmenopausal women treated with combination parathyroid hormone (1-84) and ibandronate demonstrate different microstructural changes at the radius vs. tibia: the PTH and Ibandronate Combination Study (PICS) *Osteoporos Int* 2013; Epub a head of print.

L'ortopedico e il trattamento dell'osteoporosi

Valter Galmarini Katuscia Bai ()*

U.O.C. di Ortopedia e Traumatologia (*) U.O.C. di Medicina Riabilitativa
A.O. Fatebenefratelli e Oftalmico - Milano

Con l'aumento progressivo dell'aspettativa di vita della popolazione emerge l'importanza, in termini di incidenza, costi, morbilità e mortalità delle fratture da osteoporosi dell'anziano. Questa patologia è però tutt'oggi sottostimata e poco recepita come un'emergenza sanitaria sia dalla popolazione generale che dalla classe medica.

La gestione della frattura del collo del femore può essere un ottimo esempio per un inquadramento della frattura da fragilità.

Difficilmente il paziente, per mancanza di tempo più che di sottostima dell'osteoporosi, viene inquadrato all'arrivo in PS, momento in cui durante gli accertamenti radiografici legati al trauma, sarebbe ideale richiedere anche una radiografia del rachide dorsale e lombare, utile per aprire interessanti possibilità terapeutiche.

Di conseguenza il paziente viene studiato durante la degenza, anche prima dell'intervento chirurgico. Durante il giro in reparto è indicata una seppur minima raccolta dei fattori di rischio per osteoporosi, delle terapie in corso o pregresse, delle comorbidità e dei farmaci assunti che potrebbero essere causa di forme secondarie di osteoporosi, tutti elementi con valenza sull'approccio terapeutico.

Ma da un lato spesso i pazienti sono anziani, poco lucidi e le informazioni fornite sono lacunose, dall'altro l'attività di reparto è così frenetica e sempre più burocratizzata che a volte il paziente viene dimesso senza un inquadramento per la patologia osteoporotica.

In ogni caso la valutazione complessiva del nostro paziente avviene sempre al momento della prima visita in un ambulatorio dedicato.

Nella lettera di dimissione viene inserita la frase sotto indicata, che vuole anche stimolare l'attenzione del Medico di famiglia e dei Colleghi delle strutture riabilitative dove questi pazienti vengono inviati nella quasi totalità dei casi: *“a condizioni cliniche stabilizzate utile controllo presso l'Ambulatorio di Osteoporosi e Malattie metaboliche dell'osso (UOC Ortopedia e Traumatologia) o presso l'Ambulatorio di Osteoporosi e frattura del collo*

del femore (UOC Medicina Riabilitativa) o presso altro ambulatorio di Osteoporosi vicino al domicilio del paziente, sentito il curante, per impostare terapia antiosteoporotica del caso - come previsto dalle linee guida locali e nazionali - portando lettera di dimissioni ed esami di primo livello per l'inquadramento del quadro metabolico osseo.

Consigliamo: 25OH vitamina D, PTH, calcemia, fosforemia, ALP, creatininemia, emocromo con formula, calciuria sulle urine delle 24 ore - se possibile -, previa prenotazione al Numero Verde. Inizialmente si consiglia di proseguire con colecalciferolo in attesa di impostare terapia antiosteoporotica”.

La finalità di questi esami è quella di escludere in quasi il 90% forme di osteoporosi secondaria.

Al primo appuntamento ambulatoriale dopo 45-60gg viene eseguito:

- controllo clinico e radiografico dell'anca operata,
- anamnesi accurata dei fattori di rischio per osteoporosi,
- valutazione degli esami richiesti,
- MOC sul femore controlaterale (valutare caso per caso, in quanto non sempre viene richiesta nei pazienti molto anziani),
- rx rachide dorso-lombare in laterale con morfometria, se non eseguita prima della frattura o durante il ricovero,

e viene imposta una terapia, in nota 79, tenendo ben presente le comorbidità e gli effetti collaterali dei farmaci.

E' noto che tutti i pazienti anziani hanno gravi carenze di vitamina D, per la scarsa esposizione al sole, per la ridotta sintesi a livello cutaneo, per uno scarso assorbimento e perché escono poco di casa o sono istituzionalizzati (Lim SK et al., ISCD, Annual Meeting 2005; Simonelli C et al. , Curr. Med Res Opinion 2005). La vitamina D inoltre rafforza le difese anti-infettive e migliora la forza muscolare, riducendo la fisiologica sarcopenia.

Per correggere questo deficit già durante il ricovero e in dimissione utilizziamo boli di colecalciferolo.

Riguardo ai altri farmaci a disposizione per il trattamento dell'osteoporosi, anche se alcuni lavori ipotizzano per i bisfosfonati un ritardo nella formazione iniziale del callo osseo, non confermati da altri che invece ne esaltano l'azione osteoformativa, possono esistere oggettive difficoltà ad una corretta assunzione di questa categoria di farmaci per os, essendo soggetti spesso allettati.

Nel periodo post-operatorio immediato non va utilizzato il ranelato di stronzio essendo pazienti a rischio tromboembolico, una delle principali controindicazioni del farmaco.

Una vasta letteratura però concorda sul fatto che l'ortopedico, che per primo si trova di fronte al paziente con frattura da fragilità, spesso si pone solo i problemi chirurgici legati alla scarsa tenuta dei mezzi di sintesi e alla stabilità primaria delle protesi. L'ortopedico infatti non sempre coglie l'importanza di indagare le possibili cause e i fattori di rischio che, compromettendo la resistenza dell'osso, possono aver favorito la genesi della frattura. La conseguenza è un'inevitabile sottostima del problema preventiva, diagnostica e terapeutica (Harrington JT et al., *Arthritis Rheum* 2002; Kiebzak et al., *Arch Intern Med.* 2002)

Uno studio europeo basato sui dati del 2003 ha evidenziato che fino al 95% dei pazienti veniva dimesso dall'ortopedico senza che venisse studiata la causa della frattura e solo il 10% si assicurava che eseguissero una valutazione densitometrica.

Anche dai data base di compagnie assicurative si ricava la stessa informazione; fa riflettere la raccolta dati assicurativi del Belgio del 2008 in cui solo il 6% dei pazienti con frattura di femore riceveva una terapia medica (Rabenda, *J Bone Joint Surg* 2008).

Quando però la classe ortopedica viene adeguatamente sensibilizzata, come emerge dal lavoro di Franchin et al. (GIOT 2006), i risultati sono interessanti. In 20 Ospedali della Liguria e del Piemonte sono stati studiati i ricoveri per frattura del collo del femore, in pazienti oltre i 60 anni, nel biennio 2004-2005. Tra i 1481 pazienti 83% erano donne, 44% aveva un età compresa tra 80 e 89 anni, 67% aveva riportato una caduta accidentale e 60% erano fratture laterali. Nel 46% era stata precedentemente posta diagnosi di osteoporosi e ben il 36% aveva riportato una frattura da fragilità, di cui il 7% una frattura del collo del femore. Nonostante questi dati solo l'11% aveva avuto un trattamento anche solo con calcio o vitamina D; ma alla dimissione ben nell'80% dei pazienti era stata impostata una terapia per l'osteoporosi.

Protesi e osso

Sono interessanti e fonte di riflessione i lavori che sottolineano come grazie alla terapia farmacologica, dopo un impianto di protesi, si osserva un miglioramento dell'osteointegrazione, un prevenzione della perdita di massa ossea periprotetica ed una riduzione del loosening periprotetico.

Dopo 3-6 mesi dall'impianto di una protesi totale d'anca (PTA) si sono osservate perdite di massa ossea del 16%-30% collegate al disegno della protesi, al tipo di protesi e al setting (Yi Zeng et al., *Orthopedics* 2011).

In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, 51 soggetti sono stati sottoposti a intervento con PTA per artrosi (età 48-78); un gruppo aveva ricevuto alendronato per 4 mesi (20 mg per 2 mesi seguito da 10 mg per 2 mesi), un gruppo per 6 mesi (20 mg per 2 mesi seguito da 10 mg per 6 mesi) e un gruppo placebo. A 6 mesi nel gruppo placebo si è osservata una perdita ossea nella zona 8 di Gruen del 27% e nella zona 1 di oltre l'8%, mentre si è visto un trend positivo nei pazienti trattati con alendronato con incremento del 10% in zona 8 (Arabmotlag et al, J Orthop Res 2006).

In uno studio retrospettivo basato su una popolazione di coorte di 41.995 soggetti a cui era stata impiantata una protesi totale di anca o di ginocchio, 1912 pazienti usavano i bisfosfonati e 40.083 non li usavano. I risultati hanno mostrato circa il 50% revisioni chirurgiche in meno e un tempo medio di sopravvivenza dell'impianto doppio.

Fondamentale per l'ortopedico è la ricerca di una buona tenuta dei mezzi di sintesi nell'osso osteoporotico, come si può ottenere con rivestimenti in idrossiapatite; ma anche la terapia farmacologica può venire in aiuto, seppure gli studi sperimentali sono limitati.

Uno studio prospettico, randomizzato, controllato su 16 pazienti con frattura pertrocanterica stabilizzata con fissatore esterno e quattro viti (2 nel collo e 2 nella diafisi del femore) ha mostrato una maggiore torque di estrazione nei pazienti che erano stati trattati con 70 mg alendronato/sett. rispetto al gruppo di controllo (Moroni et al., The Journal of Bone & Joint Surgery 2007).

Ortogeriatria

In un periodo in cui sta nascendo l'ortogeriatria, ovvero un'unità in cui collaborano ortopedici e fisiatra, stiamo sperimentando da un anno la collaborazione di un internista, fisso in reparto, registrando indiscussi vantaggi per i pazienti: viene garantita una migliore assistenza all'anziano con ridotte sono le complicanze generali e locali (delirium, malnutrizione, ulcere cutanee croniche, sindrome da immobilizzazione), viene migliorata la gestione clinica pluridisciplinare: ortopedico, fisiatra, anestesista, viene favorita una precoce ripresa della precedente autonomia e, aspetto su cui riflettere, ridotta la mortalità durante la degenza.

Non ultimo si sono osservati vantaggi economico-gestionali che vanno dalla razionalizzazione della durata della degenza con riduzione della permanenza in reparto, alla contrazione delle spese farmaceutiche improprie, alla migliore identificazione di soluzioni assistenziali post-dimissione.

Conclusioni

E' evidente una insufficiente percezione del problema del reale numero e delle conseguenze delle fratture da fragilità sia da parte del medico ospedaliero, che si preoccupa prevalentemente del trattamento in acuto, che da parte del medico di base, che tiene poco conto dell'osteoporosi. Di conseguenza si ha una sottodiagnosi e un sottotrattamento con aumento del rischio di frattura.

A parziale giustificazione si riporta questa citazione di Stephen AB e Wallace WA.:
“con un numero talmente alto di fattori di rischio a cui riferirsi quando si vede un paziente con frattura osteoporotica è facile non pensare alla causa ma alla frattura” (The management of osteoporosis, J Bone Joint Surg 2001).

Fattori predittivi di caduta nel paziente osteoporotico e trattamento riabilitativo delle fratture del femore

Franca Coppadoro

U.O.C. di Medicina Riabilitativa - A.O. Fatebenefratelli e Oftalmico Milano

L'osteoporosi è una malattia sistemica dello scheletro caratterizzata da una diminuzione della massa ossea e dal deterioramento della macro e microarchitettura del tessuto osseo che porta ad un aumentato rischio di frattura.

Le sedi più comuni di fratture da fragilità sono: le vertebre, l'estremo distale del radio, l'estremo prossimale del femore, l'estremo prossimale dell'omero.

L'evento caduta è la maggior causa di frattura da fragilità.

La prevenzione delle fratture da fragilità sta essenzialmente nell'evitare le cadute.

Identificazione dei pazienti a rischio.

Valutazione del rischi di frattura da fragilità comprende vari livelli di analisi: clinico-anamnestici, radiografici, biochimici, strumentali, ambientali

Nella valutazione anamnestica e clinica del paziente vanno ricercati 2 obiettivi: 1) ricerca di fattori di rischio di fratture da fragilità, 2)ricerca di fattori di rischio per le cadute.

Ricerca anamnestica di fattori di rischio di fratture da fragilità.

Fattori di rischio maggiori e minori.

Ricerca anamnestica di **fattori di rischio per cadute**:

- fattori di rischio **intrinseci** (persona)
- fattori di rischio **estrinseci** (ambiente)
- Fattori di rischio intrinseci: età, patologie concomitanti, terapie, parametri antropometrici
- Fattori estrinseci: legati esclusivamente alle condizioni ambientali in cui vive il soggetto
- all'interno dell'abitazione (arredamento)
- all'esterno dell'abitazione (altezza e disposizione delle scale, dislivelli, aree in ombra o poco illuminate, ghiacciate, ecc.)

Quindi obiettivi del trattamento riabilitativo nell'osteoporosi:

- **primario**: ridurre il rischio di frattura: a) aumento della massa e miglioramento della struttura ossea, b) riduzione del rischio di cadute
- **secondari**: controllare le algie, migliorare la funzione articolare e muscolare, prevenire i danni da ipomobilità, migliorare la qualità di vita

Trattamento riabilitativo della frattura di femore.

Quando la caduta si verifica e il paziente si frattura, vanno messe in atto tutte quelle strategie necessarie per curare il paziente, ridurre la sua disabilità e riportare il paziente al massimo livello di autonomia possibile nella vita quotidiana

Le fratture da fragilità rappresentano un enorme carico sulla salute e sulla qualità della vita del paziente con osteoporosi. Le fratture di femore, in particolare, sono associate ad una più alta morbilità e mortalità e sono causa di grande spesa sanitaria nella popolazione anziana.

La frattura di femore prevede, dopo il trattamento chirurgico, un **periodo di riabilitazione**.

La mancata programmazione e attivazione della riabilitazione comporta l'allettamento del paziente, una sindrome da immobilizzazione, il manifestarsi di ulcere da pressione e il decadimento del paziente fino all'exitus.

Quindi l'obiettivo che ci si prefigge in questi pazienti è, se le condizioni cliniche generali del paziente lo permettono, quello di ottenere una verticalizzazione precoce e una deambulazione.

Il programma riabilitativo prevede una **valutazione fisiatrica** dopo l'intervento e la programmazione di un programma riabilitativo che inizia nel reparto di ortopedia e poi prosegue, anche in base alla situazione del paziente, in un reparto di riabilitazione specialistica o in una struttura con intensità di trattamento minore. Ovviamente nell'approccio riabilitativo del paziente operato va considerato il paziente nella sua globalità, e vanno tenute presenti eventuali comorbidità, spesso presenti, soprattutto se il paziente è anziano.

L'**equipe riabilitativa** è coordinata dal medico specialista in medicina Fisica e Riabilitazione, e comprende anche i tecnici della riabilitazione (fisioterapisti), gli infermieri della Struttura di Riabilitazione, eventualmente il tecnico ortopedico per la fornitura di ausili, su indicazione fisiatrica.

Gli obiettivi postoperatori sono: il controllo del dolore e dell'infiammazione, la prevenzione delle complicanze, il recupero dell'articolari, il recupero della forza e

controllo muscolare, il recupero di ortostatismo e cammino, il recupero della funzione respiratoria, il recupero della funzionalità.

Durante la visita fisiatrica viene effettuato un bilancio fisiatrico e viene programmato un trattamento fisiatrico

Trattamento riabilitativo

- Chinesiterapia delle prime settimane post-operatorie: cute, circolazione periferica, articolari, stabilità, ritrovare una funzione adeguata al progetto del paziente
- Consigli di igiene della vita quotidiana: crioterapia, bagni caldo-freddo, calze di prevenzione e/o bende/calze di contenzione, elevazione arti inferiori

Rieducazione propriamente detta

- Massaggio: drenaggio veno-linfatico, impastamenti
- Respirazione: ritmo e ampiezza
- Lavoro articolare
- Lavoro muscolare
- Riprogrammazione senso-motoria
- Rieducazione funzionale
- Valutazione dei problemi di cicatrizzazione e loro trattamento

Il carico sull'arto operato dipende dal tipo di intervento e viene indicato dall'ortopedico che ha operato il paziente.

Il paziente viene addestrato all'utilizzo di ausili.

Vengono dati al paziente dei consigli di **igiene posturale** su cosa può fare e cosa deve evitare, per prevenire complicanze.

Vengono date indicazioni per prevenire la cadute:

- eliminare i fattori di rischio
- effettuare interventi igienico-ambientali
- interventi sulla persona
- interventi sull'ambiente

La riabilitazione risulta essere un mezzo fondamentale, dopo la frattura di femore e l'intervento chirurgico, per riportare il paziente nella situazione di massima autonomia possibile e alla migliore qualità di vita possibile nella ripresa della vita quotidiana familiare, sociale, lavorativa, compatibilmente comunque con la menomazione avuta e la conseguente disabilità.

APPUNTI

APPUNTI