

Il percorso ideale nella gestione
del paziente con osteoporosi severa:
dalla valutazione del rischio
all'approccio multidisciplinare

Focus on

in osteoporosi



FACULTY

Presidenti:

Gaetano Crepaldi, CNR, Istituto di Neuroscienze, sezione di Padova - Invecchiamento, Padova
Ranuccio Nuti, Policlinico Le Scotte - Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena

Board scientifico:

Giovanni Arioli, Azienda Ospedaliera Carlo Poma, Pieve di Coriano (MN)
Mario Barbagallo, Azienda Universitaria Policlinico, Palermo
Maurizio Bevilacqua, Azienda Ospedaliera Universitaria Luigi Sacco, Milano
Carlo Cisari, Azienda Ospedaliera Universitaria Maggiore della Carità, Novara
Manuel Diaz Curiel, Fundacion Jimenez Diaz - Universidad Autonoma Madrid (Spagna)
Ligia J. Dominguez, Azienda Universitaria Policlinico, Palermo
Paolo Falaschi, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Università di Roma "La Sapienza",
Seconda Facoltà di Medicina e Chirurgia, Roma
Carmelo Erio Fiore, Clinica Medica Luigi Condorelli, Catania
Cristiano Maria Francucci, Azienda Ospedaliera Universitaria Ospedali Riuniti "Umberto I - G.M. Lancisi - G. Salesi", Ancona
Giorgio Gandolini, Fondazione Don Gnocchi IRCCS, Milano
Stefano Gonnelli, Policlinico Le Scotte - Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena
Giovanni Iolascon, Università degli Studi Federico II, Napoli
Theophilos Karachalios, Henry Dunant Hospital, Athens (Grecia)
Giulia Letizia Mauro, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone, Palermo
Stefania Maggi, CNR, Istituto di Neuroscienze, sezione di Padova - Invecchiamento, Padova
Giovanni Minisola, Azienda Ospedaliera San Camillo - Forlanini, Roma
Maurizio Muratore, Ospedale Galateo, San Cesario di Lecce (LE)
Viviana Tavares, Serviço de Reumatologia, Hospital Garcia de Orta, Almada (Spagna)

Con la collaborazione di:

Michele Calitro, AO Ospedale Civile - ASL BAT, Canosa di Puglia (BA)
Giuseppe Cappiello, Ospedale Monte dei Poveri, Rutigliano (BA)
Salvatore Denaro, Ospedale A. Rizza, Siracusa
Emilio D'Erasmus, Policlinico Umberto I°, Roma
Salvatore De Serio, Fondazione Maugeri, Cassano delle Murge (BA)
Marco Invernizzi, Azienda Ospedaliera Universitaria Maggiore della Carità, Novara
Giancarlo Isaia, Azienda Ospedaliera Universitaria Molinette San Giovanni Battista di Torino
Domenico Maugeri, Università degli Studi, Catania
Luigi Moro, Università degli Studi, Trieste
Nicola Napoli, Università Campus Bio-Medico, Roma
Giovanni Battista Rini, Azienda Ospedaliera-Universitaria Policlinico Paolo Giaccone, Palermo
Giuseppe Termini, Presidio Ex P.O. "Aiuto Materno", Distretto 12, Palermo
David Topini, Casa di Cura Villa Immacolata, San Martino al Cimino (VT)
Massimo Ventura, Ospedale San Luigi, Orbassano (TO)

INDICE

Introduzione pag 4



CAPITOLO 1

Identificare i pazienti a rischio
e la soglia di intervento terapeutico pag 6



CAPITOLO 2

Verso la definizione di osteoporosi severa pag 8

Effetto anabolico efficace pag 9

Il PTH aiuta la formazione del callo osseo
e l'osteointegrazione della protesi pag 11

Un caso clinico pag 12

La persistenza dell'effetto protettivo: i dati degli studi clinici pag 13



CAPITOLO 3

Il percorso ideale del paziente con frattura di femore pag 15

La figura dell'ortopedico pag 16

I compiti del fisiatra pag 17

Il ruolo del geriatra pag 17

Alto rischio di rifrattura nel paziente con frattura del femore pag 18



CAPITOLO 4

L'importanza dell'aderenza alla terapia
nell'osteoporosi severa pag 21

Introduzione

Partendo da una definizione di osteoporosi severa che tenga conto anche di funzionalità, quadro clinico e qualità di vita del paziente, la strategia migliore da mettere in atto passa attraverso un approccio multimodale da applicare precocemente, in particolare nei pazienti incorsi in fratture di femore.

L'obiettivo è quello di interrompere il circolo vizioso che porta dalla frattura alla disabilità che a sua volta comporta un elevato rischio di ri-frattura. Per centrare questo obiettivo è di fondamentale importanza l'identificazione dei pazienti ad alto rischio di fratture da fragilità e l'instaurazione di un programma che comprenda riabilitazione, prescrizione di una terapia e *follow-up* sul territorio.

Molto spesso, infatti, gli scarsi risultati ottenuti dalle terapie si attribuiscono a un trattamento subottimale. Per questo motivo, e per l'efficacia dimostrata anche nei polifratturati la terapia anabolica si propone come la terapia di prima scelta per l'effetto protettivo e per la rapidità d'azione sul paziente ad alto rischio fratturativo (1-4).

Le modalità di gestione del paziente con osteoporosi severa, e le implicazioni terapeutiche, sono state presentate e discusse a Taormina durante il convegno Osteoporosi 2010, in una serie di relazioni approfondite in questa edizione di Focus on Osteoporosi.

Bibliografia

1. Greenspan SL et al. Ann Intern Med 2007; 146: 326-29
2. Miller PD et al. Osteoporos Int 2005; 16(Suppl. 4): S32
3. Romàn-Ivorra J et al. Ann RheumDis 2007; 66(suppl II): 532
4. Roux C et al. Calcif Tissue Int 2007; 80(suppl 1): S146

Identificare i pazienti a rischio e la soglia di intervento terapeutico

E' oggi in corso una rivalutazione della definizione di osteoporosi severa, alla luce dei dati epidemiologici ed economici più recenti (1, 2, 3) che mostrano un impatto sanitario sempre più importante ed evidenziano la necessità di identificare in modo accurato il soggetto a rischio, riducendo il sottotrattamento.

Il concreto incremento di mortalità, disabilità e compromissione dell'autonomia globale dell'individuo sono le condizioni che identificano la severità di una patologia come l'osteoporosi, nella quale non solo è stata dimostrata una riduzione dell'aspettativa di vita conseguente all'evento frattura, tanto più rilevante quanto è più avanzata l'età del paziente, ma è stata peraltro evidenziata una perdita di vita consistente anche nei pazienti più giovani (4).

Le conseguenze in termini di disabilità sono molteplici, da quelle legate alla presenza del dolore, alla diminuzione della mobilità, alla ridotta qualità della vita, al maggior rischio di frattura. La valutazione della severità di una patologia come l'osteoporosi ha come obiettivo principale l'identificazione del paziente ad alto rischio, e riconosce come tali anche la modulazione dell'intensità della cura (in termini di utilizzo di farmaci dotati di una più alta efficacia terapeutica) e l'ottenimento di una più alta motivazione del paziente a seguire il trattamento.

Per molto tempo l'individuazione del soggetto

Tra le condizioni che identificano la gravità dell'osteoporosi, aumento di mortalità, disabilità e la compromissione dell'autonomia globale dell'individuo

a rischio di osteoporosi è stata condotta esclusivamente sulla base della quantificazione della massa ossea mediante densitometria, alla luce dell'esistenza di un rapporto tra valori di DMO (densità minerale ossea) e rischio di fratture, ma oggi sembra necessario basare l'identificazione dei soggetti più a rischio valutando il dato densitometrico in associazione ad altri fattori di rischio, come l'età e la presenza di fratture prevalenti, così da definire la soglia d'intervento per la terapia ottimale dell'osteoporosi severa. In altre parole, si è cercato di identificare una soglia di intervento in termini di numero e severità delle fratture.

Di recente un gruppo di esperti italiani (5) ha perciò suggerito di definire l'osteoporosi severa e quindi la soglia d'intervento sulla base dei seguenti parametri:

- valutazione del T-score < -2.5 associato alla presenza di una frattura da fragilità oppure
- presenza di due o più fratture da fragilità, indipendentemente dal valore della massa ossea (Figura 1).

Alla definizione recentemente suggerita è opportuno aggiungere il giudizio clinico di severità in presenza di una frattura di femore

A questa definizione è plausibile poter aggiungere il giudizio clinico di severità in presenza di una frattura di femore.

Sappiamo quanto questo rappresenti, senza alcun dubbio, un giro di boa nella vita del paziente osteoporotico. Basti pensare che a seguito di una frattura femorale il 15-25% dei pazienti muore entro un anno (con una mortalità in fase acuta intorno al 5%), circa il 20% evidenzia una disabilità deambulatoria permanente e solo il 30-40% è in grado di tornare a svolgere le normali attività quotidiane (6).

In una donna di 50 anni il rischio di morire nel



Definizione di osteoporosi severa

Osteoporosi severa

BMD T score ≤ -2.5 SD con una frattura vertebrale moderata-severa
o
una frattura femorale
o
 ≥ 2 fratture vertebrali moderate-severe indipendentemente dai valori di BMD

resto della vita a causa di una frattura di femore è uguale al rischio di morire per un tumore al seno e maggiore del rischio di morire per un tumore all'endometrio (7).

Nel paziente ad alto rischio è importante, quindi, poter disporre di una terapia farmacologica che si rapidamente efficace e ben tollerata, e che presenti un'attività osteoanabolica dimostrata, in grado di ricostruire una parte di osso perduto, stimolando gli osteoblasti, come la terapia osteoanabolica basata sul PTH (8).

Bibliografia

1. Wainwright SA et al. JCEM 2005; 90(5): 2787-2793
2. Kanis JA et al. Bone 2009; 44: 734-743
3. Kanis JA et al. Osteoporos Int 2008; 19: 385-397
4. Vastergaard P et al, Acta Orthopaedica 2009; 80: 525-530
5. Nuti R et al. J Endocrinol Invest 2009; 32: 783-788
6. Cooper C et al. Am J Epidemiol 1993; 137: 1001-1005
7. Cummings SR et al. Arch Intern Med 1989; 149(11): 2445-2448
8. Jilka RL et al. Bone 2007; 40:1434-1446

Perché trattare un paziente con osteoporosi severa con farmaci anabolici

L'obiettivo principale dell'intervento terapeutico nell'osteoporosi severa consiste nel prevenire nuovi eventi nei pazienti che hanno già sviluppato fratture.

Per i pazienti ad alto rischio di fratture osteoporotiche sono da tempo disponibili i bisfosfonati, i quali bloccano la distruzione ossea da parte degli osteoclasti (le cellule ossee che rimuovono l'osso invecchiato o danneggiato) e sono quindi in grado di arrestare la progressione della malattia (1, 2, 3, 4, 5).

Nessuno di questi farmaci abolisce completamente il rischio di ri-frattura ed una parte di questi pazienti avrà una frattura mentre riceve il trattamento (1, 2, 6, 7).

E' ben documentato come la percentuale di inadeguata risposta terapeutica è proporzionale all'incremento della severità della patologia (più è alto il rischio, maggiore sarà la non risposta alla terapia) (8, 9).

Ad esempio nel *Fracture Intervention Trial* (10), uno studio clinico randomizzato, contro placebo, sull'efficacia dell'alendronato nella prevenzione del rischio di nuove fratture, si è visto che nel gruppo placebo, più della metà delle donne con 5 o più fratture al basale hanno sviluppato nuove fratture vertebrali, rispetto al solo 3,8% delle donne che non presentavano alcuna frattura al basale. In queste pazienti, l'utilizzo di alendronato non ha mostrato alcuna evidenza di apportare miglioramenti nel rischio di nuove fratture.

In particolare, in quelle pazienti che presentavano

Nel paziente ad alto rischio è importante poter disporre di una terapia farmacologica che sia rapidamente efficace e ben tollerata, e che presenti un'attività osteoanabolica dimostrata

al basale 3 o più fratture (42 pazienti in tutto, 4,5%), la percentuale di *Inadequate Clinical Response*, definita come presentazione di una o più nuove fratture, è stata del 7,7%.

Sembra quindi di poter dire che l'incidenza di fratture multiple è associata ad un trattamento anti-osteoporotico sub-ottimale.

In sostanza, quindi, la percentuale di non responder ad alendronato è direttamente correlata all'incidenza di fratture osservate nel gruppo di controllo (placebo) che a sua volta esprime il grado di severità dell'osteoporosi. Una certa quota di pazienti che non rispondono ai bisfosfonati, e in particolare quelli con osteoporosi più grave, continua, quindi, ad essere esposto ad un rischio eccessivo di nuovi eventi fratturativi con ripercussioni catastrofiche per i pazienti e negative anche in termini di costo-beneficio. Un dato peraltro confermato dallo studio italiano ICARO (11), effettuato su donne in post-menopausa con almeno una frattura da fragilità e con un T-score



Studio FLEX: incidenza di fratture secondo il gruppo di trattamento

della BMD femorale $\leq 3,0$. Circa l'8% delle pazienti con osteoporosi grave, infatti, andava incontro ad una nuova frattura per ogni anno di trattamento con bisfosfonati, un'incidenza maggiore rispetto a quella segnalata dai trial clinici (11, 12).

Il problema dei non-responder ad alendronato, che emerge come un trattamento sub-ottimale nei casi di osteoporosi severa, è stato ulteriormente evidenziato dallo studio *Fracture Intervention Trial Long-Term Extension* (FLEX) (13) condotto su 1099 donne, che erano già state sottoposte a 2,9 anni di terapia col farmaco nel corso dello studio FIT (13).

Queste pazienti sono state randomizzate a placebo o alendronato per 5 anni, insieme alla supplementazione con calcio (500 mg) e vitamina D (250 UI).

La pubblicazione del lavoro su JAMA ha rivelato che a livello della BMD del collo del femore, cioè la parte più sensibile dell'osso femorale, l'impiego di alendronato non determinava un sensibile beneficio in termini di acquisizione di massa ossea rispetto al non impiego del farmaco. Ma soprattutto, al termine dello studio FLEX non emergevano differenze dell'incidenza di nuove fratture sia a livello vertebrale che del femore (Figura 1) (13).

La mancata risposta al farmaco può essere attribuita a diversi fattori come ridotta *compliance*, difficoltà di assorbimento del principio attivo, bassi livelli di vitamina D (11, 14) e a presenza di un'osteoporosi caratterizzata da un basso turnover osseo.

E' stato suggerito al riguardo che la stessa terapia a lungo termine con bisfosfonati possa esitare in una sovra-soppressione del turnover osseo, limitando in questo modo il processo fisiologico di riparazione delle microfratture e, più in generale, compromettendo la resistenza dell'osso ai traumi

Fratture	Placebo, N (%) (n=437)	Pooled Alendronato, N (%) (n=662)	Rischio relativo (IC 95%)
Vertebrali			
Cliniche	25 (5,3)	16 (2,4)	0,45 (0,24-0,85)
Morfometriche	46 (11,3)	60 (9,8)	0,86 (0,60-1,22)
Cliniche			
Qualsiasi	93 (21,3)	132 (19,9)	0,93 (0,71-1,21)
Non spinali	83 (19,0)	125 (18,9)	1,00 (0,76-1,32)
Femore	13 (3,0)	20 (3,0)	1,02 (0,51-2,10)
Avambraccio	19 (4,3)	31 (4,7)	1,09 (0,62-1,96)

Black DM et al. JAMA 2006

Nei pazienti ad alto rischio l'incidenza di fratture multiple si associa ad un trattamento antiosteoporotico subottimale

e predisponendo un subset di pazienti al rischio di fratture atipiche (15).

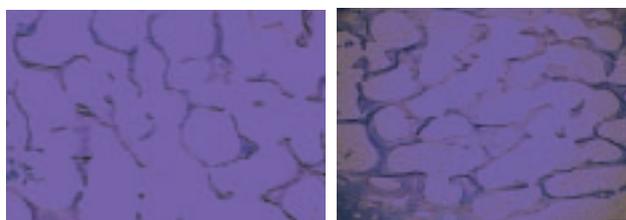
Una rapida identificazione dei non-responder si segnala, dunque, come una strategia di fondamentale importanza per riuscire a modificare il destino di molti pazienti.

Effetto anabolico efficace

Nei pazienti con osteoporosi grave, le terapie disponibili sino a qualche anno fa, i bisfosfonati, rallentavano la progressione della malattia, ma non riducevano ad un livello accettabile il rischio di nuove fratture (9). Questo risultato può essere conseguito con una nuova categoria di farmaci per l'osteoporosi, gli osteo-anabolici. Il paratormone 1-84 è in grado di ricostruire una parte dell'osso perduto, stimolando l'attività delle cellule che formano l'osso, gli osteoblasti (17-18). In virtù del meccanismo d'azione, la terapia osteoanabolica si propone come trattamento d'elezione nei casi in cui sia necessario ricostituire una massa ossea di buona qualità nei pazienti ad alto rischio

2

Aumento volume osso spugnoso e spessore trabecolare in donne trattate con PTH (1-84)



Placebo

Trattate con PTH (1-84)

Recker RR et al. Bone 2009

La terapia osteoanabolica si propone come trattamento d'elezione nei casi in cui sia necessario ricostituire una massa ossea di buona qualità nei pazienti ad alto rischio di frattura

di frattura, come nel caso dell'osteoporosi severa (19-20-21).

Un dato clinico importante emerge dalla valutazione dell'istomorfometria ossea, eseguita in 14 pazienti dello studio TRES (22). L'osso neoformato grazie al trattamento con PTH è di buona qualità, con assenza di accumulo di osteoide e sviluppo di fibrosi midollare. L'analisi istologica ha evidenziato, infatti, non solo un accrescimento del volume osseo ma anche un incremento dello spessore e del numero delle trabecole, che si riflette nella possibilità di ottenere un maggior numero di connessioni intratrabecolari (Figura 2) (22). L'azione del PTH sull'osso trabecolare rappresenta una proprietà esclusiva dei farmaci anabolici sul tessuto osseo, già evidenziata dal lavoro di Reeve (16), che mostrava un aumento medio del 70% di osso trabecolare dopo soli 6 mesi di trattamento con teriparatide (16). L'aumento delle connessioni trabecolari esprime il miglioramento della microarchitettura dello scheletro, fattore decisivo per intervenire alla radice sulla fragilità ossea.

Al momento gli unici farmaci disponibili ad azione anabolizzante sono a base di ormone paratiroideo, il quale è in grado di ricostruire una parte dell'osso perduto, stimolando l'attività delle cellule che formano l'osso, gli osteoblasti (17, 18).

Nell'analisi dei meccanismi molecolari alla base degli effetti anabolici sull'osso e le modificazioni cellulari e strutturali nell'osso trabecolare e corticale associate al guadagno di massa ossea, è necessario far riferi-

mento agli effetti pleiotropici della somministrazione di PTH intermittente, di segno opposto a quelli derivanti dalla somministrazione continua (23) come nel caso dell'iperparatiroidismo primitivo e secondario (24). Tra questi, uno di particolare rilevanza, modulato dal PTH 1-84, concerne la regolazione della massa ossea da parte del segnale Wnt (25).

Il metabolismo osseo è regolato da un complesso sistema ormonale con la partecipazione di meccanismi che agiscono sul differenziamento delle cellule mesenchimali in osteoblasti, sui pre-osteoblasti e sugli osteoblasti maturi (controllato da IGF-1 e GH) (26). Il sistema Wnt, composto da una famiglia di 19 ligandi glicoproteici, dà origine a pre-osteoblasti e osteoblasti "committed" che possono andare in apoptosi ma anche, attraverso il sistema dell'osteoprotegerina, attivare gli osteoclasti, mentre l'azione della sclerostina prodotta dagli osteociti blocca la differenziazione delle cellule in osteoblasti e osteociti. La sclerostina, prodotta dal gene SOST in tutti i tipi di cellule dell'osso, inibisce l'osteoblastogenesi antagonizzando Wnt e BMP e ha la funzione di limitare la formazione di osso una volta completata la mineralizzazione primaria (Figura 3) (23).

In questo contesto sono emerse evidenze in base alle quali il PTH determina una riduzione dei livelli di sclerostina (SOST) cui consegue l'effetto anabolico della somministrazione dell'ormone (28). Il gene SOST è pertanto il *target* della sommini-

strazione intermittente di PTH: di recente, è stato identificato come un potente fattore che contrasta la formazione ossea sia nei modelli murini sia nei pazienti affetti da patologie come la sclerosteosi e la malattia di Van Buchem (28). Lo studio in questione effettuato sui topi dimostra che la somministrazione intermittente di PTH (1-34) determina un'immediata riduzione dei livelli di mRNA della sclerostina con un effetto globale di attivazione degli osteoblasti e deattivazione osteocitaria.

Il PTH aiuta la formazione del callo osseo e l'osteointegrazione della protesi

Un'ulteriore indagine è stata condotta nei modelli sperimentali allo scopo di verificare l'effetto di PTH sul processo di guarigione delle fratture.

In 4-6 settimane nei ratti trattati con PTH(1-34) intermittente a basse dosi si osserva un significativo aumento del contenuto e della densità minerale ossea a livello del callo osseo con un effetto che massimizza il processo di guarigione della frattura (Figura 4) (29).

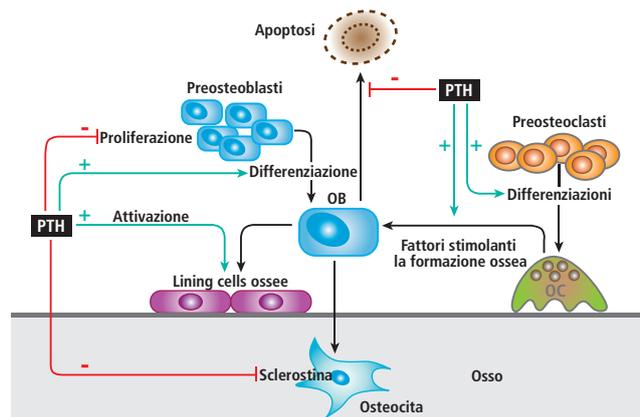
A questo effetto del PTH sulla neo-apposizione ossea, si aggiunge un'azione precoce sulla riparazione endocondrale mediata dal reclutamento dei condrociti e dalla stimolazione del loro tasso di differenziazione (30). In contemporanea a questi eventi cellulari si verifica un aumento dell'attività del sistema Wnt nei pazienti pre-trattati con PTH.

Tali osservazioni supportano la conclusione che i positivi effetti del PTH sulla riparazione ossea siano almeno in parte determinati dall'attivazione del *pathway* di segnalazione Wnt.

Un caso clinico

3 Effetti pleiotropici del PTH intermittente

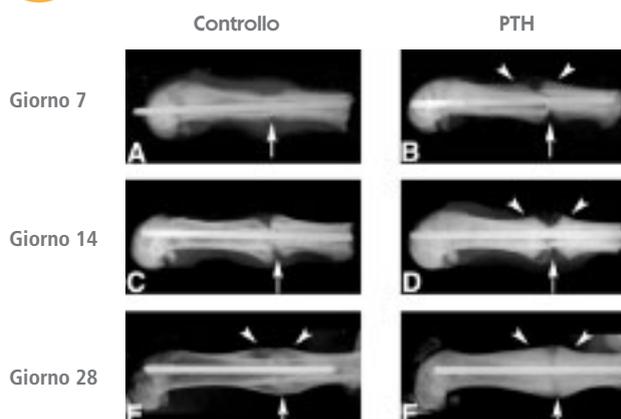
- Aumento del numero degli osteoblasti per attivazione delle lining cells¹
- Stimolazione della sintesi di collagene di tipo I²
- Incremento della differenziazione di progenitori in osteoblasti³
- Ritarda l'apoptosi degli osteoblasti⁴
- Incremento della sintesi di IGF-I⁵



¹Dobnig H et al. Endocrinology 1995
²Canalis E. Calcified Tissue Int 1993
³Nishida S et al. Bone 1994
⁴Jilka RL et al. JCI 1999
⁵McCarthy TL et al. Adv Expmed Biol 1993

Jilka RL et al. Bone 2007

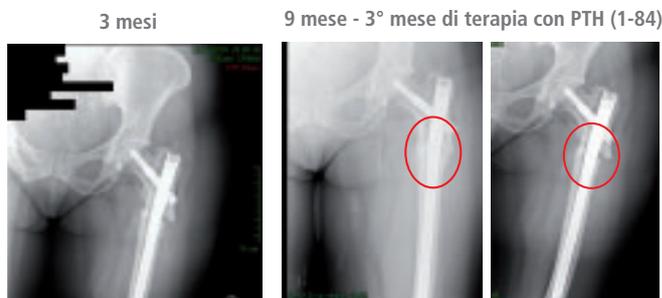
4 Effetto del PTH sul processo di guarigione delle fratture



Nakajima A et al. JBMR 2002

Tra i meccanismi alla base dell'effetto sull'osso, è di particolare rilevanza la regolazione della massa ossea da parte del segnale Wnt

5 Risultati ottenuti con PTH (1-84) nel post-intervento



6 Andamento dei marker di turnover osseo

	2008	2009 fratture	2009 PTH	3° mese - PTH
Ca ⁺⁺	1,21	1,25	1,24	1,24
CTX	120	257	334	657
OC	5	12	10	55

L'azione osteoanabolica del PTH (1-84) aiuta la formazione del callo osseo e l'osteointegrazione della protesi

in una frattura sub-trocanterica del femore che richiede l'impianto di un chiodo lungo bloccato. Al terzo mese dopo l'intervento non si nota formazione di callo osseo e al sesto mese viene instaurata una terapia con PTH (1-84). I risultati, in termini di callo osseo, sono già apprezzabili al nono mese, ovvero dopo 3 mesi di terapia con PTH (Figura 5).

E' il caso di una donna di 34 anni affetta da Turner parziale e beta-talassemica in terapia da 12 anni con alendronato e trattamento estro-progestinico sostitutivo (31). Nel 2008 l'esecuzione di una DEXA fa emergere un problema di T-score -1,7 a livello della colonna in seguito al quale la terapia viene interrotta mantenendo la supplementazione con vitamina D. Nel giugno 2009 la donna incorre

Per quanto concerne i marker di turnover, il CTX aumenta al momento della frattura poiché sono già attivi i sistemi di rimaneggiamento, e continua ad incrementare in corso di terapia mentre si nota anche un aumento dell'osteocalcina, precedentemente soppressa, dopo 3 mesi di somministrazione di PTH (Figura 6).

Bibliografia

- Black DM et al. Lancet. 1996 7; 348(9041): 1535-1541
- Harris ST et al. JAMA. 1999; 282(14): 1344-52
- Black DM et al. N Engl J Med. 2007; 356(18): 1809-22
- Cranney A et al. Endocr Rev. 2002; 23(4): 508-16
- McClung MR et al. N Engl J Med. 2001;344(5):333-40
- Reginster J et al. Osteoporos Int 2000; 11: 83-91
- Ettinger B et al. JAMA 1999; 282: 637-45
- Lindsay R et al. JAMA 2001; 285 (3): 320-3
- Nevitt MC et al. Bone 1999; 25 (5): 613-9
- Nevitt MC et al. Osteoporosis International 2006; 17: 273-280
- Adami S et al. Osteoporos Int 2008; 19: 1219-1223
- Adami S et al. J Bone Miner Res 2006; 21: 1565-1570
- Black DM. JAMA 2006; 296: 2927-2938
- Ishijima M et al. Calcif Tissue Int. 2009; 85(5): 398-404. Epub 2009 Oct 1
- Armamento-Villareal R et al. NEJM, 2006; 335: 2048-50
- Reeve J et al. Br Med J 1980; 280: 1340
- Canalis E. Calcified Tissue Int 1993
- Jilka RL et al. J Clin Invest 1999; 104(4): 439-46
- Miller PD et al. Osteoporos Int 2005; 16(Suppl. 4): S32
- Román-Ivorra J et al. Ann RheumDis 2007; 66(suppl II): 532
- Roux C et al. Calcif Tissue Int 2007; 80(suppl 1): S48
- Recker RR et al. Bone 2009; 44: 113-9
- Jilka RL et al. Bone 2007; 40:1434-1446
- Wysolmerski JJ et al. Williams Textbook of Endocrinology. 11a ed. St. Louis, WB Saunders; 2008: cap. 266
- Krishnan V et al. J Clin Invest 2006; 116: 1202-9
- Canalis E et al, N Engl J Med 2007;357:905-16
- Osteoporosi 2009, Report del Consensus Meeting, Ostuni 2-4 aprile 2009. Aging clinical and experimental research 2009, 21, suppl n°3, pag 7
- Keller H et al. Bone 2005; 37: 148-158
- Nakajima A et al. JBMR 2002; 17: 2038-47
- Kakar S et al. JBMR 2007; 22: 1903
- Bevilacqua M et al. American Society of Bone and mineral Research, ASBMR 31st Annual Meeting, 2009 - Denver, Colorado, USA, abs A09001551

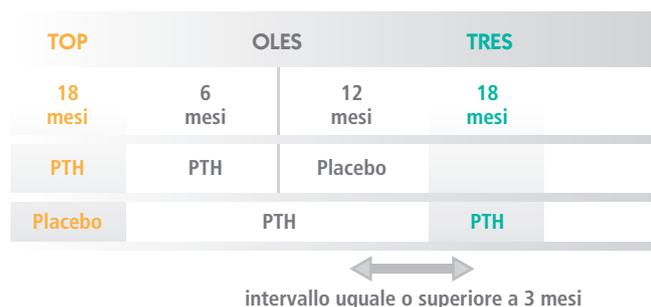
La persistenza dell'effetto protettivo: i dati degli studi clinici

Il meccanismo d'azione di PTH promuove un effetto anabolico documentato dalla sperimentazione clinica. Gli studi più importanti che hanno verificato l'efficacia di PTH (1-84) sono lo studio TOP (Treatment of Osteoporosis with Parathyroid Hormone) (1, 2) e le sue prosecuzioni, lo studio OLES (Open Label Extension Study) (3,) e TRES (Treatment Extension Study) (Figura 1) (4, 5).

Nello studio TOP (1, 2), 2532 donne con bassa BMD, con o senza fratture vertebrali, sono state avviate ad un trattamento di 18 mesi con PTH (1-84) oppure placebo. E' stato così possibile evidenziare che il paratormone riduce del 53% il rischio relativo di nuove fratture vertebrali nelle donne portatrici di fratture al basale e del 68% nelle pazienti che inizialmente non avevano fratture per un'incidenza annuale di fratture vertebrali pari allo 1,02% (Figura 2) (1).

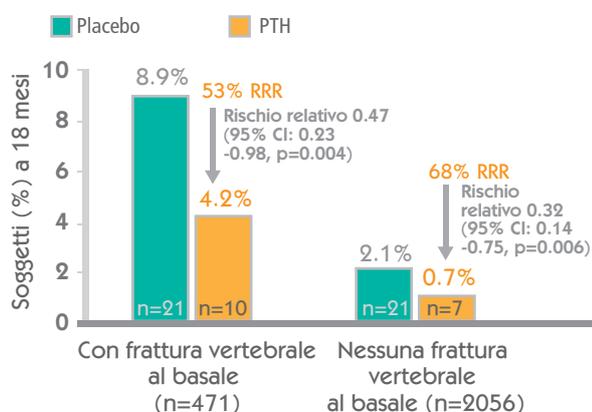
Il beneficio aumenta fino ad una riduzione del 75% del RR in presenza di bassi valori della BMD lombare mentre una condizione ad alto rischio fratturativo si associa ad una tendenza alla riduzione dell'incidenza di fratture vertebrali con PTH (1-84) rispetto a placebo (6,3% vs 10,9%) (2,6). Lo studio TOP è continuato nell'OLES con la somministrazione di PTH (1-84) per altri 18 mesi oppure di PTH per 6 mesi e placebo per l'anno successivo, a seconda che le pazienti provenissero dal gruppo placebo dello studio TOP o dal gruppo già sottoposto al trattamento

1 Disegno degli studi TOP- OLES- TRES con PTH (1-84)



Ulteriori 18 mesi di terapia con PTH (1-84)
103 donne hanno partecipato allo studio TRES
Interruzione mediana di 2 mesi tra lo studio OLES e lo studio TRES

2 Studio TOP: riduzione del rischio di nuove fratture vertebrali con/senza frattura al basale



Modificato da Greenspan SL et al. Ann Intern Med 2007

Gli studi TOP, OLES e TRES hanno dimostrato che PTH (1-84) ottiene la riduzione di nuove fratture vertebrali rispetto a placebo

con PTH (1-84) (3). La nuova indagine ha evidenziato la persistenza dell'effetto anabolico

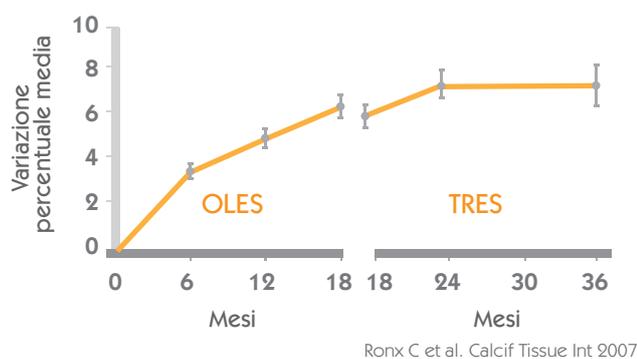
L'effetto osteoanabolico del PTH (1-84) è in grado di garantire una protezione dall'insorgenza di nuove fratture anche nei 12 mesi senza terapia

dopo 24 mesi complessivi testimoniata dall'aumento della BMD lombare e femorale.

Di notevole interesse ai fini pratici, è il fatto che l'incidenza annuale di nuove fratture (0,26%) rimane bassa non solo dopo gli ulteriori 6 mesi di terapia ma anche al termine dei 12 mesi di placebo (3). Infine, circa un centinaio di donne che avevano già partecipato agli studi TOP e OLES sono state arruolate nello studio TRES e sottoposte ad altri 18 mesi di trattamento con PTH (1-84).

La protezione persistente garantita da PTH (1-84) è comprovata dall'assenza di nuove fratture, contro 7 fratture osservate nei primi 18 mesi di terapia durante il periodo TOP, e da un ulteriore aumento della massa ossea lombare e soprattutto femorale (**Figure 3 e 4**) (3).

3 Studio TRES: variazione media percentuale dal basale OLES della BMD della colonna lombare (analisi ITT)



4 Studio TRES: variazione media percentuale dal basale OLES della BMD totale femorale (analisi ITT)



Bibliografia

- Greenspan SL et al. Ann Intern Med 2007; 146: 326-29
- Miller PD et al. Osteoporos Int 2005; 16 (Suppl. 4): S32
- Roux C et al. Calcif Tissue Int 2007; 80 (suppl 1): S146
- Recker RR et al. Bone 2009; 44: 113-9
- Zanchetta JR et al. Curr Med Res Opin. 2010; 26 (11): 2627-33. Epub 2010 Oct 5.
- Román-Ivorra J et al. Ann Rheum Dis 2007; 66 (suppl II): 532

Il percorso ideale del paziente con frattura di femore

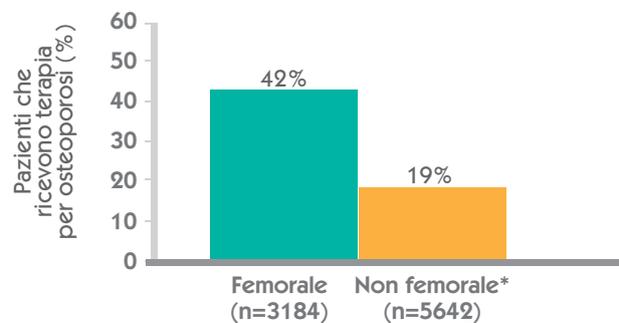
Molta strada resta da compiere per ottimizzare diagnosi e trattamento dell'osteoporosi grave tra i pazienti che riportano fratture da fragilità: a fronte della necessità di un approccio multidimensionale al problema, i chirurghi ortopedici sono i primi che prendono in carico questa tipologia di pazienti. E' necessario invece che gli ortopedici, oltre a praticare una buona chirurgia, si dispongano in tempi rapidi all'approfondimento del quadro clinico allo scopo di porre la diagnosi e impostare un'adeguata terapia. Vanno valutati, pertanto, i fattori di rischio di frattura e individuati i soggetti più esposti, a causa del loro stato di fragilità, a subire le conseguenze dell'evento fratturativo. Per lo stesso motivo andrebbe eseguita una rx della colonna dorso-lombare durante il ricovero in post-accu- zie ed, in base all'esito, eventualmente modificare l'impostazione terapeutica. Le fratture vertebrali, infatti, costituiscono un problema numericamente rilevante che condiziona l'outcome, aumenta il rischio di rifratture (a causa del difetto di postura e della propensione a cadere) e peggiora sensibilmente la qualità di vita (1-6).

La prognosi migliore sul lungo termine si ottiene quando l'ortopedico è disponibile a lavorare in team con tutte le figure che si fanno carico del paziente fratturato.

Nel caso delle fratture di femore, è necessario



La maggior parte delle pazienti non riceve una terapia nell'anno successivo alla frattura da osteoporosi



* Qualsiasi fratture, tranne a livello femorale comprendente: vertebrale, di radio e ulna, omero e pelvi

Natural Clinical Audit of Falls and Bone Health 2007

che il percorso diagnostico, terapeutico e riabilitativo preveda un'integrazione delle competenze di ortopedici, geriatri e fisiatra.

E' importante quindi che la terapia si instauri precocemente, optando per farmaci osteoporotici potenti, preferibilmente anabolici: i dati storici riportano che solo il 15% dei pa-

A lungo termine i risultati migliori vengono ottenuti nel paziente il cui percorso diagnostico, terapeutico e riabilitativo prevede l'integrazione delle competenze di ortopedico, geriatra e fisiatra

Benché le linee guida raccomandino la valutazione dell'osteoporosi nei pazienti con fratture, molti pazienti alla dimissione non ricevono terapie antiosteoporotiche

zienti fratturati riceve un trattamento adeguato, mentre le donne hanno il triplo di probabilità di ricevere una terapia rispetto agli uomini (19% vs 9%) (7-10). Lo scarso ricorso al trattamento permane anche se è ormai accertato che le fratture di femore aumentino il rischio di 2-5 volte di incorrere in una nuova frattura.

Nonostante la riconosciuta gravità delle fratture di femore, le ampie ricadute negative sulla salute del paziente e l'impatto economico, ancor oggi un'elevata percentuale viene dimessa dopo l'intervento chirurgico senza che si instauri un'opportuna terapia medica (Figura 1) (11).

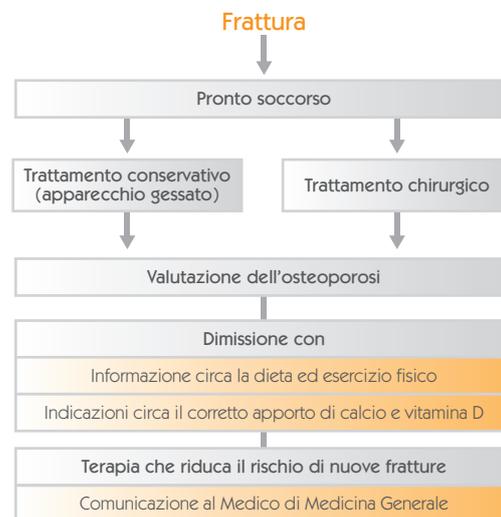
I dati dello studio BREAK "Osservatorio sulle fratture vertebrali", condotto in 28 centri specialistici italiani, non solo ha confermato un'elevata presenza di fratture vertebrali in soggetti ricoverati per fratture di femore, dimostrando una tendenza verso un maggior grado di disabilità nelle pazienti che presentano sia fratture di femore che vertebrali, ma ha anche mostrato che, malgrado si tratti di pazienti ad alto rischio, alla dimissione il 50% non riceve terapie per l'osteoporosi (12).

La figura dell'ortopedico

Le raccomandazioni della Commissione Osteoporosi SIOT (Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia), rilasciate nel 2007, insistono sulla necessità di valutare l'osteoporosi nei pazienti che si recano in pronto soccorso

2

Gestione delle fratture osteoporotiche



Raccomandazioni a cura della Commissione Osteoporosi SIOT 2007

per una frattura da fragilità: l'ortopedico può optare per il trattamento conservativo o chirurgico ma in ogni caso si deve procedere ad opportuni approfondimenti diagnostici, che tengano conto anche dei fattori prognostici dell'osteoporosi e di eventuali comorbidità. È necessario in questi casi, fornire al paziente informazioni su dieta, esercizio fisico, apporto di vitamina D e calcio ma anche instaurare una terapia in grado di ridurre il rischio frattura (Figura 2) (13).

L'ortopedico è anche chiamato a gestire situazioni cliniche legate all'età avanzata dei pazienti che incorrono in fratture di femore, con una serie di problematiche cliniche e gestionali: le complicanze post-operatorie riguardano il 19,6% dei pazienti, la degenza post-operatoria è di circa 12 giorni, così come l'effettuazione del carico dopo l'intervento (14).

In alcuni casi, come sottolineato anche da altre linee-guida, come quelle scozzesi (15), si può optare per una dimissione precoce, a patto che si sia instaurato un percorso riabilitativo-geriatrico con il supporto di un team multidisciplinary.

Nel percorso ideale, vanno identificate e trattate tutte le disabilità (fragilità ossea, autosufficienza e qualità della vita)"

disciplinare per la presa in carico dei pazienti ad alto rischio: una strategia indispensabile soprattutto negli anziani che richiedono una valutazione complessiva finalizzata all'individuazione delle fragilità e dell'eventuale deficit cognitivo e funzionale. Uno *statement*, apparso su JAMA nel 1998 (16), consiglia infatti il ricovero precoce in riabilitazione intensiva dopo l'intervento di artroplastica nei pazienti ad alto rischio di età superiore a 70 anni qualora vivano da soli o siano presenti 2 o più comorbidità, ma anche nei soggetti di qualsiasi età con 3 o più comorbidità (16).

In questi casi, caratterizzati da frequenti comorbidità, la riabilitazione favorisce un più rapido recupero funzionale ad un costo più contenuto (Figura 3) (16).

I compiti del fisiatra

La riabilitazione deve essere instaurata quindi in tempi rapidi (17,18) e deve puntare in primo luogo al recupero dell'autonomia. Il compito del fisiatra è contiguo a quello dell'ortopedico e prevede lo studio del paziente sotto diversi punti di vista. Il fisiatra valuta lo stato funzionale pre e post frattura, il tipo di frattura e la prognosi, le comorbidità ma anche lo stato cognitivo, il quadro socio-economico-familiare e la capacità del paziente a collaborare.

Una particolare attenzione alla presenza di fratture vertebrali precedentemente non diagnosticate è un passo fondamentale per un corretto inquadramento del soggetto anziano. Il fisiatra, inoltre, è parte in causa, insieme al-



Necessità di ricovero in riabilitazione intensiva per i soggetti ad "alto rischio"

Età > 70 aa e che vivono da soli
Età > 70 aa con 2 o più comorbidità
Soggetti di qualsiasi età con 3 o più comorbidità

Comorbidità
- coronaripatia o pregresso infarto miocardico
- ipertensione in trattamento farmacologico
- disabilità da stroke
- vasculopatie periferiche con claudicatio
- diabete in trattamento farmacologico
- asma in trattamento farmacologico
- neoplasia
- trattamento dialitico in corso
- malattie sistemiche
- disturbi psichiatrici in atto

JAMA1998; 279 (11): 847-52

l'ortopedico, nel processo decisionale relativo all'impostazione terapeutica, tenendo conto del fatto che bisogna assicurare un trattamento continuativo anche a domicilio con l'obiettivo di minimizzare i rischi di ri-frattura (19). Terapia medica, correzione del deficit di vitamina D e stile di vita (correzione della ridotta attività fisica e alimentazione inadeguata) sono i fronti sui quali si gioca la partita.

E' opportuno, infine, che il fisiatra si accerti delle capacità di accoglienza a casa del paziente dopo la dimissione e che selezioni i soggetti a maggior rischio di nuove cadute: in questi casi può rendersi necessaria l'adozione di un programma assistenziale che contenga i rischi ambientali e fornisca sostegno per il recupero completo.

Il ruolo del geriatra

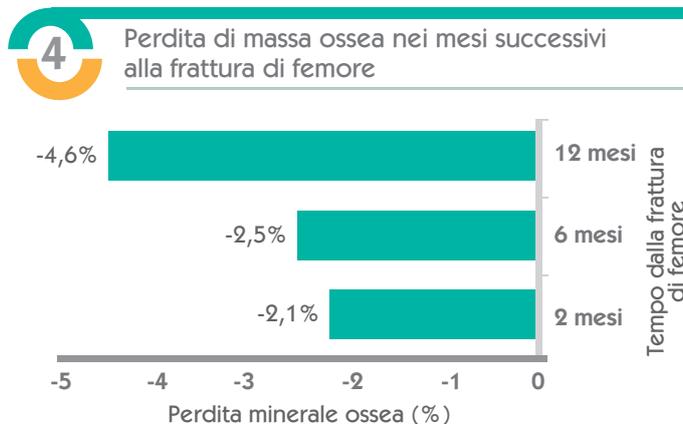
Nel modello organizzativo del percorso del fratturato di femore, il geriatra è una figura molto importante poiché effettua la valutazione clinica dell'anziano fratturato fin dalla fase pre-operatoria e realizza la collaborazione multidisciplinare e multiprofessionale con gli altri clinici coinvolti nel processo, con conseguente riduzione dei tempi dell'intervento, un minor rischio di complicanze post-operatorie, una più rapida ripresa funzionale e un bene-

E' importante la valutazione dell'aumentato rischio di rifrattura da osteoporosi nel periodo post-chirurgico

fico effetto sulla mortalità a breve e medio termine (20-21).

Il geriatra, spesso, è chiamato a gestire situazioni cliniche ad alto rischio, caratterizzate da quadri di osteoporosi severa associata a comorbidità, cui va riservata la massima intensità di cure possibile.

Consapevole dei rischi di rifratturazione, il geriatra è nella posizione più favorevole non solo per definire la prognosi (21, 22) e sostenere adeguate contromisure, in accordo con ortopedico e fisiatra, ma anche nella valutazione multi-dimensionale del paziente, attraverso un'attenta analisi della sua storia clinica. Di fondamentale importanza quindi, l'osservazione di eventuali variazioni della statura e del sintomo dolore, spesso associati alla progressione del numero di fratture vertebrali, e che possono richiedere un approfondimento morfometrico. Nel contesto geriatrico, inoltre, si valuta l'eventuale presenza di fragilità, fattore chiave nella determinazione dell'osteoporosi severa (23).



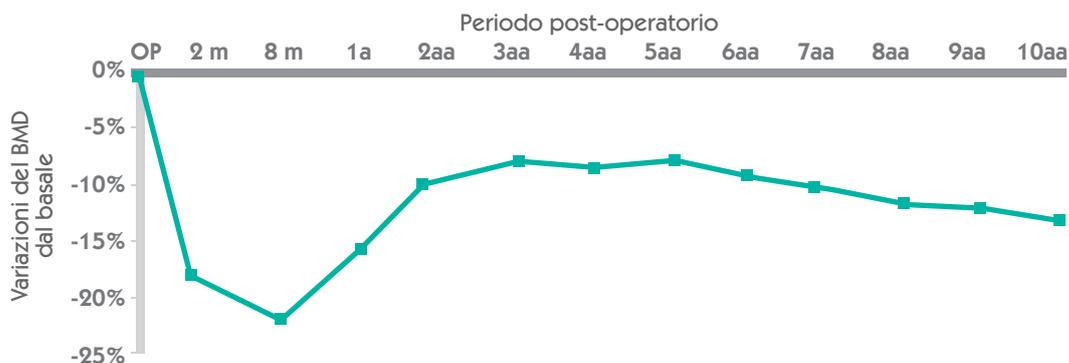
Luthje P et al. Arch Gerontol Geriatr 2009
Fox KM et al. Osteoporos Int 2000

Tutte le variabili che concorrono alla compromissione clinica del paziente con fragilità meritano dunque di essere indagate e, per quanto possibile, trattate. Tra queste la disabilità, il grado di autosufficienza e la qualità di vita del paziente. Le linee guida internazionali (24) concordano sulla necessità di un modello organizzativo basato sulla gestione integrata di competenze ortopediche, geriatriche e fisiatriche.

Alto rischio di rifrattura nel paziente con frattura di femore

Subito dopo la chirurgia per fratture di femore, il paziente è esposto ad un elevato rischio di

5 Variazioni della densità minerale ossea (BMD) a livello della colonna lombare



Karachalios TJ et al. Arthroplasty 2004

L'osteoporosi dopo la chirurgia è grave, può riguardare l'estremità controlaterale e va individuata precocemente

fratturarsi nuovamente, per esempio a livello della parte prossimale del femore ma anche in altri siti scheletrici.

Certamente il rischio è favorito dalla condizione di osteoporosi, di frequente riscontro nei pazienti fratturati, ma anche dalla restrizione della mobilità dopo la chirurgia o dal riposo a letto in caso di fratture vertebrali (25-28). Il dato certo è che questi pazienti vanno incontro a una ingente e rapida perdita di massa ossea nei mesi successivi all'evento (Figura 4) (29-31).

In uno studio di Karachalios, che ha previsto 10 anni di *follow-up* dopo artroplastica totale dell'anca, si osserva una riduzione della BMD lombare pari al 22% nel periodo post-operatorio (8 mesi) (Figura 5) (32).

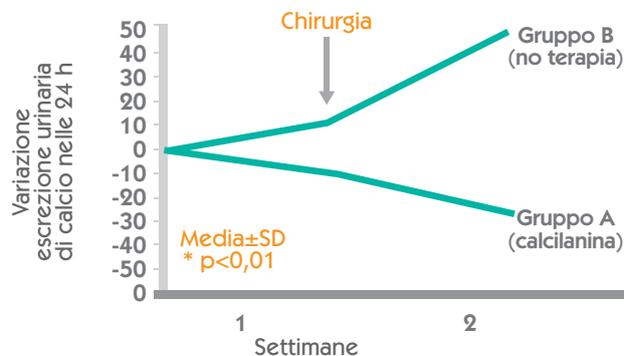
Durante le prime 2 settimane inoltre si verifica, nei pazienti operati, un considerevole aumento dell'escrezione urinaria di calcio (Figura 6) (33).

I risultati indicano che in 4 anni di osservazione nel gruppo placebo sono state registrate 7 nuove fratture osteoporotiche, di cui 5 a livello dell'anca controlaterale (34).

In base ai dati di Karlsson l'osteoporosi dopo la chirurgia (in questo caso osteotomia tibiale) è spesso grave (35% dei casi), può riguardare l'estremità controlaterale, è parzialmente reversibile, e raggiunge il livello di massa ossea più basso dopo 4 mesi dall'evento (29).

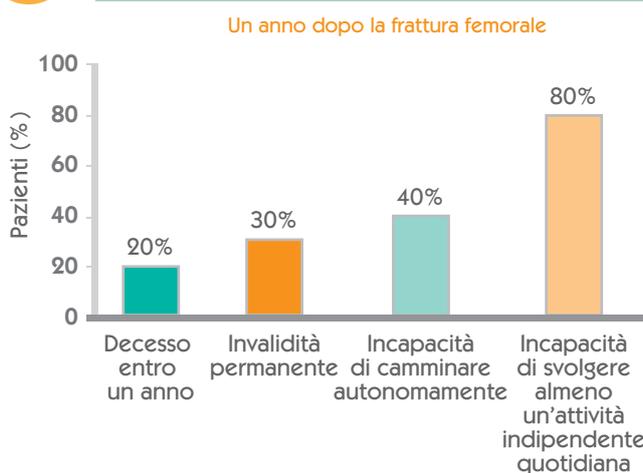
Sappiamo inoltre che i traumi causano il rilascio

6 Identificazione delle fratture peritrocanteriche: il ruolo dell'escrezione urinaria di calcio



Tsakalagos N et al. Osteop Int 1993
Tsakalagos, Lytis Osteop Int 2003 - Karachalios, Lytis, J Bone Miner Res 1998

7 Conseguenze della frattura femorale



Cooper C. Am J Med 1997

di fattori della famiglia delle interleuchine o TNF, con variazioni dell'assetto ormonale, dei corticosteroidi endogeni e il coinvolgimento dello stress ossidativo associato a una riduzione dell'attività osteoblastica (35).

L'intervento chirurgico è parte in causa: i pazienti avviati a chirurgia mostrano un aumento del glutatone ossidato, come prima linea difensiva contro l'ossidazione, e in generale una riduzione dell'attività antiossidante che tende a normalizzarsi entro 2 settimane (36).

Si comprende, quindi, come, a fronte dei de-

leteri meccanismi che si attivano in questi casi, sia necessario individuare precocemente i pazienti che stanno perdendo massa ossea e avviarli a terapia anabolica.

E' stato stabilito, infatti, che una precedente frattura aumenta il rischio di una nuova frattura di 2-5 volte e che il 6-15% dei soggetti con frattura di femore subiscono un nuovo evento, so-

prattutto a livello del femore controlaterale (35-36).

Lo *screening* mirato sul rischio fratturativo post-chirurgico si colloca a sua volta all'interno di una procedura assistenziale che permetta al paziente di recuperare qualità di vita e funzionalità compromesse dalla frattura e bloccare la progressione verso la disabilità (**Figura 7**) (37).

Bibliografia

- Black DM et al. J Bone Miner Res. 1999;14(5): 821-828
- Melton LJ et al. Osteoporos Int 1999; 10(3): 214-221
- Van Helden S et al. Osteoporos Int. 2006;17(3): 348-54
- Rapuri PB. Calcif Tissue Int. 2004 Feb; 74(2): 150-6. Epub 2003 Dec 5
- Hallberg I. BMC Musculoskeletal Disorders 2009; 10: 135
- Brenneman S et al. J Bone Miner Res 2006; 21: 809-816
- Eastell R et al. QJM 2001; 94(11): 575-597
- Bouxein ML et al. J Am Acad Ortho Surg 2004; 12: 385-95
- Freedman KB et al. J Bone Joint Surg 2000; 82: 1063-70
- Panneman et al. Osteoporos Int 2004; 15: 120-4
- National Clinical Audit of Falls and Bone Health Executive Summary, 2007 <http://www.rcplondon.ac.uk/clinical-standards/ceeu/Documents/fbhop-execsummary.pdf>
- Maggi S. Risultati dello studio BREAK, Analisi preliminari, Osteoporosi 2010, Taormina, 15-17 aprile 2010
- Raccomandazioni a cura della Commissione Osteoporosi della SIOT, <http://www.siot.it/pagine/attivita/pdf/OsteoporosiA.pdf>
- Iolascon G. Il percorso ideale delle fratture dell'estremo prossimale del femore
- Scottish Intercollegiate Guidelines Management of Osteoporosis <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/71/index.html>
- Munin MC et al. JAMA 1998; 279(11): 847-52
- Ridge RA et al. Ortho Nurs 2000; 19:71-82
- Weatherall M. NZ Med J 2001; 114: 547-9
- Crotty M et al. Clin Rehabil. 2002; 16(4): 406-13
- Briot K et al. Osteoporosi Int. Doi 10.1007/2008
- Falasci P. Il geriatra nella gestione della frattura di femore (Osteoporosi 2010, Taormina 2010)
- Ceder L. Disabil Rehabil. 2005; 27: 1073-80
- Röder F et al. Age Ageing 2003; 32: 74-80
- Management of hip fracture in older people - A National clinical guideline, Scozia 1997
- Obrant KJ et al. Clin Orthop 1984; 64: 482-484
- Sarangji PP et al. J Bone Joint Surg Br. 1993; 75(3): 450-2
- Eyres KS et al. J Bone Joint Surg Br. 1995; 77(3): 473-8
- Karlsson MK et al. Clin Orthop Relat Res. 1993; (287): 87-9
- Karlsson MK. Osteoporos Int. 2000; 11(3): 261-4
- Luthje P et al. Arch Gerontol Geriatr. 2009; 49(1): 153-7 Epub 2008 Aug 15
- Fox KM et al. Osteoporos Int 2000; 11(1): 31-35
- Karachalios T et al. J Arthroplasty. 2004; 19(4): 469-75
- Tsakalagos N et al. Osteoporos Int. 1993; 3(6): 337-40
- Karachalios T et al. J Bone Joint Surg [Br] 2004; 86-B: 350-8
- Symons MC. Free Radic Biol Med. 1996; 20(6): 831-835
- Karachalios T et al, J Bone Joint Surg, in press
- Cooper C. Am J Med. 1997; 103(2A): 12S-17S; discussion 17S-19S

CAPITOLO 4

L'importanza dell'aderenza alla terapia nell'osteoporosi severa

L'esperienza sin qui accumulata dimostra che, nel caso della terapia per l'osteoporosi, l'ottenimento di una buona aderenza, pur essendo riconosciuto come un fattore imprescindibile per il successo terapeutico, venga spesso disatteso nella pratica clinica quotidiana.

E' noto infatti che, nel caso delle terapie giornaliere o settimanali con bisfosfonati per via orale, la *compliance* si riduce nel tempo (1): non più del 50% dei pazienti raggiunge in un anno una copertura terapeutica in grado di assicurare una concreta riduzione del rischio frattura (2-4): si calcola, infatti, che tale obiettivo terapeutico possa essere raggiunto solo quando la *compliance*, valutata mediante MPR, sia uguale o superiore all'80% (5). Per quanto riguarda l'aderenza alla terapia nei pazienti con osteoporosi severa, i dati dei registri francese e inglese sottolineano l'importanza dell'educazione del paziente e dei programmi di *follow-up*.

L'importanza dei programmi di *follow-up* per il buon esito del trattamento con PTH ha trovato conferma anche in un'indagine italiana (6).

E' da sottolineare l'importanza di un'adeguata *compliance* e persistenza alle terapie per raggiungere un beneficio terapeutico significativo

I ricercatori hanno messo a punto un programma che prevedeva l'addestramento dei pazienti all'auto-iniezione, una verifica delle capacità del paziente nel somministrarsi correttamente la terapia, e una telefonata settimanale nel corso del primo mese, mensile nei successivi 5 mesi, e una volta ogni 3 mesi nell'anno seguente. Gli indici di persistenza sono risultati pari all'86% nel gruppo che è stato seguito attraverso il *follow-up* telefonico, contro il 77% osservato nei controlli. Inoltre, gli abbandoni nel gruppo sottoposto a *follow-up* si sono verificati soprattutto nel primo mese a seguito della comparsa di eventi avversi mentre nel gruppo di controllo la maggior parte delle interruzioni si è verificata al sesto e dodicesimo mese per il mancato rinnovo del piano terapeutico (6).

Restando nella realtà italiana, il rimborso della terapia anabolica dell'osteoporosi severa si ottiene mediante una prescrizione specialistica iniziale e successive conferme ogni sei mesi. Un'indagine effettuata tra i pazienti afferenti a 6 centri specialistici lombardi rivela che la persistenza può essere compromessa da una mancanza di coordinamento tra centri specialistici e medici di medicina generale.

Si è visto infatti che, a parte un aumento delle interruzioni nei primi due mesi, attribuibile a problemi di tollerabilità, si verificano due cluster di interruzione al sesto e dodicesimo mese, che, secondo gli autori dell'indagine, rispecchiano il mancato rinnovo della prescri-

zione specialistica (7).

Inoltre, a parità di *compliance*, la persistenza a 18 mesi riduce il rischio di frattura, a suffragare la tesi che all'associazione di *compliance* e persistenza corrisponda una risposta terapeutica adeguata.

In conclusione, i risultati degli studi sopra menzionati sottolineano l'importanza di un'adeguata *compliance* e persistenza alle terapie, attualmente non ottimali, allo scopo di raggiungere un beneficio terapeutico significativo e, quindi, ridurre il peso che l'osteoporosi e le fratture correlate inducono sugli individui e sui sistemi sanitari. Si ha, quindi, urgente bisogno di trovare strategie per migliorare l'aderenza. Una possibile strategia per cercare di migliorare l'aderenza alla terapia farmacologica nell'osteoporosi severa può essere sinteticamente così riassunta: posta la diagnosi di osteoporosi severa, si attiva il Piano Terapeutico, si informa il paziente sulla gravità di malattia e i benefici della terapia, documentando la gravità della condizione morbosa attraverso referti clinici, esami strumentali ed ematochimici. Quindi si informa il paziente sulle modalità di somministrazione e sulla durata del trattamento (importanza della *compliance* e della persistenza al trattamento), sia con un training dedicato all'addestramento all'uso della penna, e poi, ove possibile, lasciando ai pazienti un contatto di riferimento per la gestione di possibili pro-

Viene individuato un percorso in cui sono coinvolti medico e paziente, adeguatamente informato sulle terapie e sulle modalità di somministrazione, con una pianificazione di visite mediche e esami diagnostici

blemi legati all'uso dei dispositivi di somministrazione. Si individua successivamente, specie in ambito geriatrico, il principal care (familiare o suo vicario che si farà carico di verificare e garantire l'assunzione della terapia). Quindi si informa il paziente sui possibili effetti collaterali e la loro gestione e si programma, all'attivazione del Piano Terapeutico, il calendario delle visite mediche successive e delle indagini diagnostiche ritenute necessarie. In particolare, ad 1 mese si effettua il monitoraggio clinico e biochimico per verificare la tollerabilità al trattamento, con ripetizione delle stesse al terzo e al sesto mese, allorché viene rinnovato il Piano Terapeutico. Dopo un anno si procede ad una nuova valutazione clinica e all'ulteriore rinnovo del Piano Terapeutico. Infine, al 18° mese, si aggiunge alla visita clinica un'indagine densitometrica, termina la prescrizione con PTH e si imposta la terapia sequenziale successiva.

Bibliografia

1. Penning-van Beest FJ et al. Osteoporos Int 2008; 19: 111-7
2. Bartl R. Osteoporos Int 2005; 16 (suppl. 3): S45 (abstract P195)
3. Ettinger R. Arthritis Rheum 2004; 50: S513 (abstract 1325)
4. Cramer JA. J Bone Miner Res 2004; 19 (suppl. 1): S448 (abstract M434)
5. Siris SE et al. Mayo Clin Proc 2006; 81: 1013-22
6. Tamone C Isaia G et al. Osteoporos Int 2010; 21 (Suppl. 1): S370
7. Gandolini G et al. EULAR 2009, abstract 1491

FOCUS ON Periodico DI ATTUALITÀ in medicina - Anno XIV numero 3 - novembre 2010

Coordinamento Scientifico: Gaetano Crepaldi, Stefania Maggi

Comitato Scientifico: Corrado Blandizzi, Francesco Blasi, Giampiero Carosi, Alessandro Gringeri, Mirco Lusuardi, Sylvie Ménard, Mauro Moroni, Carlo Federico Perno, Claudio Robecchi, Giovanni Rosti, Elena Santagostino, Piercarlo Sarzi Puttini, Mario Scartozzi, Giuseppe Viale, Mauro Viganò, Massimo Volpe

Direttore Responsabile: Monica Luciani

Impaginazione: effetti srl

Direzione, redazione, amministrazione: via Gallarate, 106 - 20151 Milano tel 02/3343281

Stampa: Magicgraph (Busto Arsizio - Varese)

Pubblicazione registrata al Tribunale di Milano n. 426 del 2 ottobre 1993, FocusOn è edito da **effetti srl**

Un paziente affetto da osteoporosi severa ha gravi problemi di

DOLORE INVALIDITÀ ISOLAMENTO



RIPRISTINO FUNZIONALE

un percorso con il medico, per il paziente

