

## Nota 79

<p>Bifosfonati:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ac. alendronico</li> <li>- ac. risedronico</li> <li>- ac. ibandronico</li> <li>- ac. alendronico + vitamina D3</li> <li>- raloxifene</li> <li>- ranelato di stronzio</li> <li>- teriparatide</li> <li>- ormone paratiroideo</li> </ul>	<p><i>La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni di rischio:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- soggetti di età superiore a 50 anni in cui sia previsto un trattamento &gt; 3 mesi con dosi &gt; 5 mg/die di prednisone o dosi equivalenti di altri corticosteroidi</li> </ul> <p><i>ac. alendronico, ac. risedronico, ac. alendronico + vitamina D3.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- soggetti con pregresse fratture osteoporotiche vertebrali o di femore</li> <li>- soggetti di età superiore a 50 anni con valori di T-score della BMD femorale o ultrasonografica del calcagno &lt; - 4 (o &lt; -5 per ultrasuoni falangi)</li> <li>- soggetti di età superiore a 50 anni con valori di T-score della BMD femorale o ultrasonografica del calcagno &lt; -3 (o &lt; - 4 per ultrasuoni falangi) e con almeno uno dei seguenti fattori di rischio aggiuntivi             <ul style="list-style-type: none"> <li>- storia familiare di fratture vertebrali</li> <li>- artrite reumatoide e altre connettiviti</li> <li>- pregressa frattura osteoporotica al polso</li> <li>- menopausa prima 45 anni di età</li> <li>- terapia cortisonica cronica</li> </ul> </li> </ul> <p><i>ac. alendronico, ac. alendronico + vitamina D3, ac. risedronico, ac. ibandronico, raloxifene, ranelato di stronzio.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- soggetti che incorrono in una nuova frattura vertebrale moderata-severa o in una frattura di femore in corso di trattamento con uno degli altri farmaci della nota 79 (alendronato, risedronato, raloxifene, ibandronato, ranelato di stronzio) da almeno un anno per una pregressa frattura vertebrale moderata-severa. Soggetti, anche se in precedenza mai trattati con gli altri farmaci della nota 79 (alendronato, risedronato, raloxifene, ibandronato, ranelato di stronzio), che si presentano con 3 o più fratture vertebrali severe (diminuzione di una delle altezze dei corpi vertebrali &gt; 50% rispetto alle equivalenti altezze di corpi vertebrali adiacenti integri) o con 2 fratture vertebrali severe ed una frattura femorale prossimale. La nota si applica su diagnosi e piano terapeutico, della durata di 6 mesi prolungabile di ulteriori periodi di 6 mesi per non più di altre due volte (per un totale complessivo di 18 mesi), di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano.</li> </ul> <p><i>teriparatide, ormone paratiroideo</i></p> <p>Prima di avviare la terapia con i farmaci sopraindicati, in tutte le indicazioni è raccomandato un adeguato apporto di calcio e vitamina D, ricorrendo, ove dieta ed esposizione solari siano inadeguati, a supplementi con sali di calcio e vitamina D3 (e non ai suoi metaboliti idrossilati). La prevenzione delle fratture osteoporotiche deve anche prevedere un adeguato esercizio fisico, la sospensione del fumo e la eliminazione di condizioni ambientali ed individuali favorenti i traumi. Non deve essere dimenticato, infine, che tutti principi attivi non sono privi di effetti collaterali per cui va attentamente valutato il rapporto vantaggi e rischi terapeutici. Inoltre la loro associazione è potenzialmente pericolosa e va pertanto evitata. Per l' applicazione della Nota 79 la valutazione della massa ossea con tecnica DXA o ad ultrasuoni deve essere fatta presso strutture pubbliche o convenzionate con il SSN.</p> <p>La prescrizione va fatta nel rispetto delle indicazioni e delle avvertenze della scheda tecnica dei singoli farmaci.</p>
---	--

### Background

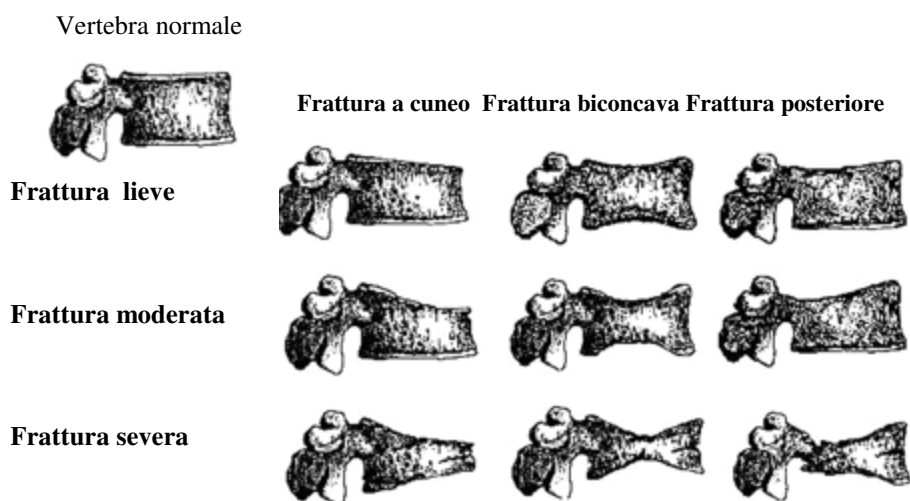
Il trattamento dell'osteoporosi deve essere finalizzato alla riduzione del rischio di frattura. I provvedimenti non farmacologici (adeguato apporto di calcio e vitamina D, attività fisica) o la eliminazione di fattori di rischio modificabili (fumo, rischi ambientali di cadute) non hanno controindicazioni e possono quindi essere raccomandati a chiunque. L'utilizzo di farmaci è sempre associato a potenziali rischi per cui il loro utilizzo deve essere riservato ai pazienti a rischio più elevato di frattura, che sono poi gli unici per i quali esiste una adeguata documentazione di efficacia.

L'utilizzo di farmaci è anche condizionato dal rapporto tra vantaggi e svantaggi la cui stima individuale è spesso complessa e deve tener conto di aspetti di farmaco-economia. Ciò appare particolarmente rilevante per l'utilizzo di teriparatide, da riservare ai pazienti più gravi e quindi a maggior rischio di nuove fratture.

La nota 79 prevede il trattamento farmacologico dell'osteoporosi a carico del SSN per pazienti con rischio di frattura sufficientemente elevato da giustificare gli inevitabili rischi connessi a trattamenti di lungo termine. I pazienti con pregresse fratture osteoporotiche sono quelli più a rischio di ulteriori fratture (> 20% a 10 anni). Va anche sottolineato che l'efficacia anti-fratturativa di tutti i prodotti in nota è stata prevalentemente dimostrata in pazienti con una storia pregressa di frattura vertebrale (studi FIT, VERT, BONE e SOTI). Una condizione di rischio analoga è stata anche documentata per i pazienti ultra-cinquantenni in trattamento cortisonico cronico. La documentazione di efficace nell'osteoporosi cortisonica per alcuni farmaci giustifica l'estensione della Nota 79 a donne e uomini in trattamento con dosi medio-elevate di corticosteroidi.

In altre condizioni (ad esempio bassa massa ossea) la definizione di una soglia di intervento è complicata dall'interagire di più fattori di rischio oltre che dalla minor documentazione di efficacia dei farmaci disponibili. Dall'analisi di studi epidemiologici di grandi dimensioni, condotti in Nord-Europa e negli USA, è stato possibile sviluppare algoritmi per una stima del rischio di frattura a 10 anni, basata sulla valutazione densitometrica (DXA) del femore o ultrasonografica delle falangi in combinazione con altri fattori di rischio. Una ragionevole semplificazione dei suddetti algoritmi consente di identificare due soglie densitometriche ossee a femore o falangi, al di sotto delle quali il rischio di frattura clinica vertebrale a 10 anni sia > 10%: <-4.0 o -3.0 di T score, in relazione alla presenza o meno di ulteriori importanti fattori di rischio.

La teriparatide per il suo profilo di sicurezza va riservato a pazienti con una osteoporosi severa e ad altissimo rischio di nuove fratture da fragilità. Questo livello di rischio è identificato dalla presenza di multiple fratture vertebrali severe o dalla comparsa di nuove fratture dopo un congruo periodo di terapia con altri farmaci. La nota prevede che un paziente può essere in nota 79 per teriparatide se ha una delle seguenti condizioni: (a) 3 fratture vertebrali severe; (b) 2 fratture severe e storia di una frattura femorale; (c) 2 fratture vertebrali moderate-severe se una delle due fratture è insorta in corso di terapia con altri farmaci della Nota 79; 1 frattura moderata-severa e storia di frattura di femore se una delle due fratture è insorta in corso di terapia con altri farmaci della Nota 79. La definizione di severità di frattura è quella descritta da Genant sulla base dei seguenti schemi:



### Evidenze disponibili

Per tutti i farmaci della Nota 79 è stata documentata l'efficacia sul rischio di fratture vertebrali post-menopausali con percentuali di riduzione del rischio comprese tra 30 e 60% e con un numero di donne da trattare per 3 anni per evitare una frattura vertebrale (*Number Needed to Treat*, NNT), compresa fra 10 e 20, tra i soggetti a più elevato rischio. In soggetti a minor rischio il NNT a 3 anni è superiore a 200. L'effetto sulle fratture di femore manca del tutto o risulta da sub-analisi o è marginale. Va ricordato che in soggetti anziani per la prevenzione delle fratture di femore sono disponibili più solide documentazioni di efficacia con la correzione dell'apporto di vitamina D. L'alendronato è disponibile in Nota 79 anche in associazione con vitamina D. L'unico studio comparativo condotto con questa associazione in soggetti non vitamino D- carenti, non dimostra alcun vantaggio rispetto alla formulazione standard.

Nel maschio l'efficacia terapeutica è stata valutata in un *trial* controllato e randomizzato per il solo alendronato, al quale pertanto si riferisce la nota. Il numero dei pazienti del *trial* (N= 241) non era calcolato per valutare gli effetti del trattamento sulle fratture osteoporotiche. L'efficacia per la prevenzione delle fratture è quindi in parte surrogata dai dati sulla massa ossea.

In soggetti in trattamento cortisonico effetti favorevoli dei bifosfonati sulla densità minerale ossea sono stati rilevati in più *trial* randomizzati. L'efficacia per la prevenzione delle fratture vertebrali (ma non delle fratture non vertebrali) è stata dimostrata in *trial* randomizzati per risedronato e l'alendronato. In questi e in altri studi, l'esposizione ai corticosteroidi in grado di aumentare in maniera clinicamente rilevante il rischio di fratture osteoporotiche, è generalmente stimata in 7,5 mg/die o più di prednisone o equivalenti. È importante l'osservazione che gli effetti favorevoli dei bifosfonati sulle fratture e sulla densità minerale ossea sono più evidenti in uomini ultra-cinquantenni ed in donne in post-menopausa.

Il trattamento con teriparatide riduce il rischio di frattura vertebrale a valori inferiori al 10% in 10 anni anche in soggetti ad alto rischio. Il suo utilizzo è limitato a questi ultimi pazienti per il suo ancora incerto profilo di sicurezza (vedi sotto). Tra le forme severe di osteoporosi va inclusa anche la Osteogenesi Imperfetta. Il neridronato è l'unico farmaco con indicazione e prescrivibilità a carico del SSN per questa patologia.

### Particolari avvertenze

Alendronato, risedronato ed ibandronato appartengono alla classe dei bifosfonati. I tre farmaci non sono privi di effetti indesiderati. Tra questi il più comune è la comparsa o accentuazione di esofagite particolarmente in persone con reflusso gastro-esofageo o alterata motilità esofagea o che assumono FANS o che sono incapaci di seguire le raccomandazioni del foglietto illustrativo (compressa presa a digiuno con abbondante acqua, rimanendo in posizione eretta o seduta per almeno trenta minuti). Questo effetto collaterale è apparentemente meno frequente con le formulazioni intermittenti (settimanale o mensile). La terapia con bisfosfonati è stata associata alla comparsa di osteonecrosi della mandibola. Questo grave effetto collaterale è stato osservato quasi esclusivamente tra pazienti che assumono dosi elevate di bisfosfonati per via venosa per il trattamento della ipercalcemia neoplastica e delle metastasi ossee. Le osservazioni tra pazienti che assumono le dosi indicate per l'osteoporosi rimangono sporadiche.

Il raloxifene è un modulatore dei recettori estrogenici. I suoi effetti sono simil-estrogenico su osso (riduzione del turnover) e fegato (riduzione di colesterolo e lipoproteine LDL) e anti-estrogenici su endometrio e mammella. Da studi specifici è emerso che raloxifene ha un effetto neutro sul rischio cardio-vascolare, mentre si associa ad un significativo aumento del rischio di ictus e trombo-embolismo venoso.

Il meccanismo d'azione del ranelato di stronzio è per il momento sconosciuto. Va ricordato che circa il 50-70% delle variazioni densitometriche sono legate ad un artefatto: l'elevato peso atomico dello stronzio che si deposita nel tessuto osseo.

La teriparatide stimola la neoformazione di osso soprattutto a livello della colonna. Il trattamento cronico provoca nei ratti la comparsa di osteosarcomi. Ciò giustifica sia la limitata durata dei trattamenti sia la necessità di limitare la prescrivibilità a centri specialistici particolarmente qualificati.

### Bibliografia

1. Adachi JD et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and fracture in patients on glucocorticoids. *Arthritis and Rheum* 2001;**44**:202-11.
2. Adami S et al. Fracture Incidence and Characterization in Patients on Osteoporosis Treatment: The ICARO Study *J Bone Min Res* 2006;**21**:1565-1570.
3. Barrett-Connor E et al. Raloxifene Use for The Heart (RUTH) Trial Investigators. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006;**355**:125-37.
4. Bischoff-Ferrari HA et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2005;**293**:2257-64.
5. Black DM et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996;**348**:1535-41.
6. 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
7. Cummings SR et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998;**280**:2077-82.
8. De Groen PC, et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 1996;**335**:1016-21.
9. Ettinger B, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999;**282**:637-45.
10. Harris ST et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and non vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 1999;**282**:1344-52.
11. Kanis JA et al. Ten-year probabilities of clinical vertebral fractures according to phalangeal quantitative ultrasonography. *Osteoporos Int* 2005;**16**:1065-70.
12. Lenchik L, Rogers LF, Delmas PD, Genant HK. Diagnosis of osteoporotic vertebral fractures: importance of recognition and description by radiologists. *Am J Roentgenol* 2004 ;**183**:949-58.
13. Lindsay R et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001;**285**: 320-3.
14. McClung M, et al. Effect of risedronate on hip fracture risk in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001;**344**:333-40

15. Meunier PJ et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;**350**:459-68.
16. Migliorati CA et al Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet Onco.* 2006 ;**7**:508-14.
17. Neer RM et al Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;**344**:1434-41.
18. Orwoll E et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000;**343**:604-10.
19. Reginster J et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteop Intern* 2000;**11**:83-91.
20. Reginster JY et al Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;**90**:2816-22.
21. Società Italiana di Reumatologia et al. Linee Guida per la diagnosi, prevenzione e terapia dell'osteoporosi. Sinossi. Edimes, Pavia, 2006.
22. Van Staa TP et al. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002;**13**:777-87
23. Wallach S et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calc Tissue Int* 2000;**67**:277-85.

Data aggiornamento **novembre 2006**

Prossimo aggiornamento previsto **giugno 2007**