

OSTEOPOROSI POST-MENOPAUSALE: LINEE GUIDA DELL'ENDOCRINE SOCIETY

Coordinatore

Vincenzo Toscano

Editors

Marco Caputo & Renato Cozzi

COMMENTO ALLE RACCOMANDAZIONI

Chi trattare

1.1. Raccomandiamo di trattare con i farmaci per osteoporosi le donne in post-menopausa ad alto rischio di frattura, in modo particolare quelle che hanno già avuto una frattura, dato che i benefici della terapia superano i rischi.

Commento. Il trattamento farmacologico dell'osteoporosi può essere consigliato sia in prevenzione primaria (donne che non hanno avuto fratture) che in prevenzione secondaria (donne che hanno avuto fratture).

*Sussistono pochi dubbi che una paziente in **prevenzione secondaria** debba essere posta in trattamento, perché soffre già di osteoporosi clinicamente manifesta, posto che la/le fratture siano spontanee o riconducibili a traumi "inefficienti". Una volta escluse cause secondarie, queste pazienti devono iniziare un trattamento con un farmaco di validata efficacia.*

*Per la **prevenzione primaria**, la scelta se iniziare o meno un trattamento attivo per osteoporosi è più complessa, perché la malattia non è clinicamente manifesta e siamo in presenza di una densitometria ossea più o meno compromessa, con un profilo individuale di rischio più o meno elevato. La decisione finale scaturisce dalla valutazione integrata di questi due aspetti, cosa che viene agevolata se si utilizzano gli algoritmi (ad esempio FRAX e DeFRA). Se il rischio stimato di frattura supera determinate soglie (per il FRAX sono state suggerite le soglie del 3% di rischio a 10 anni per le fratture femorali e del 20% per tutte le fratture osteoporotiche maggiori), allora la paziente ha indicazione al trattamento farmacologico per osteoporosi.*

*Si raccomanda l'attenta lettura e lo scrupoloso rispetto della nota AIFA 79, sia perché le note hanno valore di legge, sia perché è un valido aiuto per la terapia farmacologica per osteoporosi, contenendo non solo i criteri per la rimborsabilità ma anche utili indicazioni per la scelta del farmaco e per la sostituzione del farmaco nel caso dei pazienti non responder. All'atto pratico, possiamo ritenere che **tutti i pazienti inclusi nella nota 79, ai quali il farmaco viene riconosciuto come rimborsabile, abbiano indicazione ad assumerlo**. Candidare a trattamento i pazienti indicati nella nota 79 rappresenterebbe già un miglioramento rispetto alla situazione attuale, nella quale è dimostrato che numerosi pazienti che dovrebbero essere trattati con i farmaci per l'osteoporosi in realtà non ricevono la terapia. Rimane sempre una quota non irrilevante di pazienti per i quali la valutazione clinica complessiva suggerisce l'opportunità di un trattamento farmacologico, ma che hanno un profilo di rischio non riconosciuto per la rimborsabilità del farmaco (tipicamente: pazienti in prevenzione primaria con T-score > -4 DS e senza fattori di rischio clinico).*

Bisfosfonati

2.1. Nelle donne in post-menopausa ad alto rischio di frattura, come trattamento iniziale per ridurre il rischio di frattura raccomandiamo l'uso di alendronato, risedronato, acido zoledronico, ibandronato.

*Commento. **Tutti** i farmaci citati sono **di comprovata efficacia**, con la limitazione che l'ibandronato non si è dimostrato efficace nel ridurre il rischio delle fratture femorali.*

Differenziando tra loro i vari bisfosfonati, lo zoledronato, essendo un farmaco a uso ospedaliero e per via della sua somministrazione ev annuale, viene di solito riservato alle situazioni a più alto rischio di frattura (prevenzione secondaria, densitometrie fortemente compromesse, trattamenti cortisonici in corso o programmati per cicli di almeno 3 mesi con dosi ≥ 5 mg/die di prednisone o equivalenti). Peraltro, in molte di queste situazioni possono essere ritenuti appropriati anche alendronato e risedronato.



Michele Zini¹ (Michele.CorradiniZini@ausl.re.it) & **Fabio Vescini²** (fabio.vescini@asuiud.sanita.fvg.it)

¹ SOC Endocrinologia, Malattie del Metabolismo e Nutrizione Clinica, Ospedale S Maria della Misericordia, Udine

² Endocrinologia, Arcispedale S. Maria Nuova IRCCS, Reggio Emilia

2.2. Nelle donne in post-menopausa che assumono bisfosfonati, si raccomanda che il rischio di frattura venga rivalutato dopo 3-5 anni. Se il rischio di frattura rimane elevato, il trattamento in corso deve essere proseguito; se invece il rischio è basso-moderato, si deve considerare la “vacanza terapeutica”.

*Commento. Il trattamento con bisfosfonati rimane **sicuro ed efficace anche per periodi lunghi di trattamento, valutabili in 5-10 anni continuativi**. Tuttavia, vi sono alcuni dati che sostengono che il rischio di fratture femorali atipiche (un effetto collaterale raro della terapia con bisfosfonati, la cui incidenza è dello 0.00003%/anno fino a 2 anni di terapia e arriva allo 0.0005%/anno per terapia di durata > 8 anni) sarebbe ridotto dal ricorso alla “drug holiday”, cioè dalla sospensione definitiva o temporanea (1-2 anni) del trattamento. Durante questo periodo, peraltro, non si perde l'effetto terapeutico, che per i bisfosfonati dura ancora a lungo dopo la sospensione (effetto “carry over”). La “drug holiday” è quindi entrata nella routine clinica per le pazienti a basso rischio in trattamento con bisfosfonati, mentre le pazienti ad alto rischio devono proseguire con il trattamento attivo, senza interromperlo, almeno fino alla durata massima.*

Denosumab

3.1. Nelle donne in post-menopausa con osteoporosi ad alto rischio di frattura, si raccomanda l'uso del denosumab come trattamento iniziale alternativo.

Commento. Il denosumab è un farmaco di sicura efficacia, di uso ambulatoriale, che favorisce l'aderenza al piano di cura, sia per la buona tollerabilità che per la comodità di somministrazione (via sottocutanea, una volta ogni 6 mesi). La nota 79 ne disciplina l'uso, collocandolo sempre in seconda scelta dopo i bisfosfonati o il teriparatide, tranne che nelle donne con carcinoma mammario o nei maschi, con carcinoma prostatico, sottoposti a blocco ormonale adiuvante.

3.2. e 3.3. Nelle donne che assumono denosumab il rischio di frattura deve essere rivalutato dopo 5-10 anni, dopodiché o si continua il denosumab o si cambia con altro farmaco (bisfosfonati, terapia ormonale sostitutiva, modulatori selettivi del recettore per gli estrogeni) per prevenire l'accelerata perdita di densità minerale ossea.

*Commento. A differenza dei bisfosfonati, il cui effetto terapeutico si mantiene anche per anni dopo la sospensione, **l'interruzione del denosumab è seguita da accelerazione della perdita di massa ossea**.*

*La **terapia sequenziale** più validata è denosumab → bisfosfonati, mentre è da evitare la successione denosumab → teriparatide. Altre terapie sequenziali razionali sono bisfosfonati → denosumab, teriparatide → denosumab, teriparatide → bisfosfonati.*

Teriparatide

4.1. Nelle donne in post-menopausa a rischio di frattura molto alto, come coloro che hanno avuto fratture vertebrali multiple o severe, si raccomanda l'uso di teriparatide per una durata fino a 2 anni di terapia. Dopo questo periodo di trattamento, si raccomanda il passaggio a farmaci anti-riassorbitivi per consolidare il guadagno di densità ossea.

*Commento. Il ricorso al teriparatide non è previsto in prevenzione primaria, ed è **limitato alla prevenzione secondaria in situazioni ad alto rischio** (≥ 3 fratture, nuova frattura incidente durante trattamento con altro farmaco, trattamento di lunga durata con cortisonici ad alte dosi, T-score ≤ -4 DS in paziente già fratturato), nelle quali è indicato dalla nota 79 come farmaco di prima scelta. Allo scadere della durata massima prevista (2 anni), si passa a farmaci anti-riassorbitivi, prevalentemente bisfosfonati o denosumab.*

Modulatori selettivi del recettore per gli estrogeni (SERM)

5.1. Nelle donne in post-menopausa a rischio di frattura, senza fattori di rischio per trombosi venosa profonda e per le quali non è possibile la somministrazione di bisfosfonati né di denosumab, o ad alto rischio di carcinoma mammario, si raccomanda di ricorrere a raloxifene o basedoxifene.

Commento. I SERM sono farmaci di validata efficacia nella riduzione del rischio di fratture vertebrali, ma con minori evidenze di protezione dalle fratture di femore. Sono posti nella nota 79 in 2° scelta in talune situazioni di prevenzione primaria e secondaria a basso rischio.

Terapia ormonale sostitutiva e tibolone

6.1. Sugeriamo il ricorso alla terapia estro-progestinica (o solo estrogenica in donne isterectomizzate) o al tibolone per prevenire le fratture nelle donne in post-menopausa a rischio di frattura che abbiano tutte le seguenti caratteristiche:

- età < 60 anni o in menopausa da < 10 anni;
- basso rischio di trombosi venosa profonda;
- nelle quali non sono utilizzabili bisfosfonati e denosumab;
- con sintomi vasomotori che impattano sulla qualità di vita o con ulteriori sintomi climaterici;
- senza controindicazioni all'estro-progestinico;
- senza pregresso infarto miocardico o ictus;
- senza carcinoma mammario;
- che desiderano la terapia ormonale sostitutiva.

Commento. La terapia ormonale sostitutiva, pur dotata di effetto anti-fratturativo, è gravata da una serie di effetti indesiderati che, di fatto, la rende riservata alle donne con le caratteristiche sopra elencate. Aggiungiamo che la terapia dovrebbe essere protratta per un periodo non troppo lungo (3-5 anni). Di fatto, oggi tibolone e terapia ormonale sostitutiva non sono utilizzati quando l'obiettivo primario sia la riduzione del rischio fratturativo.

Calcio e vitamina D

8.1. Nelle donne in post-menopausa con bassa densità minerale ossea, suggeriamo l'uso di calcio e vitamina D in aggiunta alla terapia per osteoporosi.

*Commento. Il ruolo del calcio e della vitamina D nella terapia dell'osteoporosi, che nel tempo è stato oggetto più di discussione e a volte di polemica che non di studi accurati e metodologicamente solidi, si è ormai chiarito. Non si può ritenere che l'apporto di calcio e vitamina D rappresenti un vero e proprio presidio farmacologico in grado di ridurre in modo rilevante il rischio di frattura. Tuttavia, **va assicurato un adeguato apporto di queste sostanze alle pazienti che assumono uno qualunque dei farmaci per l'osteoporosi.** Anzi, l'inizio dei farmaci per osteoporosi dovrebbe essere preceduto dal raggiungimento di adeguati livelli ematici di vitamina D, oggi ritenuti essere di almeno 30 ng/mL di 25-OH-vitamina D in questo setting di pazienti.*

Controllo densitometrico

11.1. Nelle donne che assumono farmaci per osteoporosi, si raccomanda la ripetizione della densitometria ossea con tecnica *dual-energy* sia sulla colonna che sul femore, ogni 1-3 anni, per valutare la risposta al trattamento.

Commento. Nonostante le rivalutazioni cliniche periodiche e l'andamento dei marcatori di rimaneggiamento osseo possano risultare utili per la sorveglianza dell'andamento della terapia per osteoporosi, di fatto l'unico dato strumentale che dimostra l'efficacia del trattamento è la ripetizione della densitometria ossea. Per ragioni legate alla precisione della misurazione, l'intervallo minimo è di 18-24 mesi dalla valutazione precedente, sia in chi è in semplice follow-up, sia nelle pazienti in trattamento.

Bibliografia

1. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, et al. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [2019, 104: 1595-622.](#)
2. AIFA. Nota 79. [2017.](#)
3. Vescini F, Attanasio R, Balestrieri A, et al. Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) position statement: drug therapy of osteoporosis. *J Endocrinol Invest* [2016, 39: 807-34.](#)
4. Cesareo R, Attanasio R, Caputo M, et al. Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and Italian Chapter of the American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Position Statement: clinical management of vitamin D deficiency in adults. *Nutrients* [2018, 10: E546.](#)