



**PROPOSTA DELL'ASL DI BRESCIA
DI UN PERCORSO PER L'APPROPRIATEZZA D'USO
DEI FARMACI PER LA TERAPIA DELL'OSTEOPOROSI
ovvero
PDT PER LA PREVENZIONE DELLE FRATTURE DEL FEMORE
DA TRAUMA POTENZIALMENTE INEFFICACE PER FRATTURA**

Validato dal Comitato Aziendale della Medicina Generale del 28 ottobre 2009

Validato dal Tavolo Tecnico dei Direttori Sanitari delle Strutture Accreditate del 5 ottobre 2009

Il sottotitolo del PDT intende rimarcare che il vero indicatore di patologia e di costo sociale è l'evento clinico "frattura di femore", alla cui prevenzione tende il riconoscimento dello stato di fragilità ossea. E' infatti importante rimarcare che:

- almeno la metà dei pazienti che incorrono nella frattura del femore ha un T score non inferiore alle 2.5 DS (cioè non è osteoporotico);*
- una caduta accidentale sviluppa un'energia 20 volte superiore a quella necessaria a determinare la frattura prossimale del femore;*
- solo se la caduta non è attenuata dai riflessi di protezione può causare la frattura;*
- una densità ossea minerale (BMD) con T score inferiore a -2,5 è stato calcolato sia responsabile del 15% dei fattori determinanti una frattura di femore.*

Dalle considerazioni sopra enunciate si evincono le motivazioni per le quali i bambini, con riflessi prontissimi, non si rompono mai il femore pur cadendo frequentemente e come mai tale problema si verifica in età avanzata.

In questo periodo della vita le persone generalmente svolgono una minima attività fisica settimanale a fronte di una prevalenza di ore della giornata trascorse in una quasi totale inattività (poltrone o letto). Questa minima stimolazione dell'apparato muscolo scheletrico determina una ipotrofia muscolare, a cui si associa una sempre più importante diminuzione della escursione articolare e della forza muscolare di vasti compartimenti muscolari non più utilizzati per la limitata escursione articolare.

Quando un anziano con le caratteristiche appena descritte per un qualsiasi motivo sposta il suo baricentro fuori dalla base di appoggio è molto probabile che cada, cosa che non si verificherebbe se i riflessi e i muscoli fossero in grado di sostenerlo e di riportare il baricentro all'interno della base d'appoggio.

Il problema osteoporosi, in sostanza, deve essere ricollocato e valutato sempre nel contesto clinico globale, nel senso che, come l'ipertensione, non si tratta di una malattia, ma di un fattore di rischio, in questo caso per frattura.

L'osteoporosi è una condizione in cui il rapporto tra il processo di riassorbimento osseo e la fase di neoformazione è caratterizzato da un bilancio negativo, con conseguente diminuzione della massa ossea e deterioramento della microarchitettura del tessuto osseo.

Questo determina un aumento della fragilità ossea e del rischio di fratture, che interessano prevalentemente il polso, le vertebre e il femore.

Questa condizione è strettamente correlata all'invecchiamento della popolazione, ai trattamenti farmacologici prolungati (es. cortisonici, alcuni diuretici, ecc...), agli stili di vita e nutrizionali.

Le donne in menopausa sono la popolazione a più alto rischio di andare incontro ad osteoporosi.

Nel background della nota AIFA 79, che regola la prescrizione a carico del SSN, viene sottolineata la raccomandazione relativa a trattamenti non farmacologici sia di tipo nutrizionale (controllo del peso, adeguato apporto di calcio e vitamina D) che di stile di vita (attività fisica, eliminazione dei fattori di rischio, prevenzione del rischio di caduta).

La nota riserva il trattamento farmacologico, a carico del SSR, a soggetti "oggettivamente" individuati secondo precisi criteri diagnostici e/o anamnestici, tenendo conto anche dei diversi livelli di gravità.

Pertanto, assume un ruolo discriminante una corretta diagnosi differenziale (osteomalacia - osteopenia - osteoporosi primaria, osteoporosi secondaria), nonché una corretta gradazione del rischio osteoporotico soprattutto in relazione ai fattori di rischio aggiuntivi.

L'indagine densitometrica permette di valutare in modo abbastanza accurato e preciso la massa ossea e consente di misurare la BMD; secondo l'OMS un T-score < -2,5 rappresenta la soglia per la diagnosi di osteoporosi.

L'utilizzo dei markers del turnover osseo non rappresenta invece una metodologia da utilizzare routinariamente nella gestione del paziente osteoporotico.

Tuttavia, l'accuratezza dell'esame densitometrico è condizionata da vari fattori (manualità dell'operatore, tipo di apparecchiatura), pertanto l'inquadramento clinico e l'eventuale terapia non vanno definite sulla base del solo risultato densitometrico, ma solo dopo una valutazione clinica complessiva, (es. pregresse fratture, o storia familiare di fratture di femore, età, menopausa precoce, fumo di sigaretta, peso corporeo, polipatie, densità ossea, ...).

Esistono degli algoritmi che tengono conto della combinazione dei diversi fattori (www.shelf.ac.uk/FRAX oppure www.siomms.it) che sono sintetizzati nelle indicazioni della nota AIFA 79, dalla quale emerge che la soglia di T-score sopra citata pur essendo utile per la determinazione della diagnosi non rappresenta la soglia per l'intervento farmacologico con oneri a carico del SSR.

Non è attualmente considerato utile lo screening densitometrico generalizzato, né si può considerare appropriata la richiesta di esami ematoclinici per sintomatologia algica diffusa e/o segni e sintomi attribuibili ad artrosi, rachialgia o lombosciatalgia, in assenza di altri fattori di rischio per osteoporosi.

C'è consenso nel consigliare la densitometria su base individuale, considerando l'età e l'eventuale presenza di fattori di rischio.

Alla luce di tali premesse, il presente documento, inteso come strumento professionale di riferimento per MMG e Medici Specialisti delle Strutture, sviluppa le seguenti aree tematiche:

- proposta di un modello operativo semplice e pragmatico, attuabile anche da un MMG che lavora senza il supporto di personale, per la prevenzione delle fratture di femore da trauma potenzialmente non efficace per frattura;
- vincoli prescrittivi per i farmaci per il trattamento dell'osteoporosi;
- criteri di erogabilità per la densitometria ossea;
- indicazioni per l'uso appropriato e in sicurezza dei medicinali utilizzati per il trattamento farmacologico dell'osteoporosi con lo scopo di ridurre il rischio di fratture ossee;

Il documento si conclude con una proposta riepilogativa per la prevenzione delle fratture e l'uso appropriato dei medicinali per il trattamento dell'osteoporosi.

PERCORSO PER LA PREVENZIONE DELLE FRATTURE DI FEMORE DA TRAUMA POTENZIALMENTE NON EFFICACE PER FRATTURA

La notevole diffusione della condizione di osteoporosi, lo scarso valore predittivo della stessa sull'evento fratturativo e la assoluta imprevedibilità di chi incorrerà in tale evento, se l'indicatore è la densità ossea, rendono questo criterio di selezione delle persona a rischio non sufficientemente sensibile.

Inoltre, non si reputa funzionale l'utilizzo sistematico, per tutte le persone con più di 50 anni, del calcolo del rischio di frattura con uno dei modelli attualmente proposti.

La prevenzione delle cadute

La caduta può derivare sia dal decadimento muscolare progressivo determinato dalla ridotta attività fisica sia da un evento improvviso.

La prima causa interessa trasversalmente le persone dopo la pensione, una categoria che si rivolge spesso al medico e sulla quale è efficace un counselling, effettuato ripetutamente, finalizzato al mantenimento del peso, allo svolgimento di attività fisica almeno ½ ora al giorno e possibilmente alla partecipazione a corsi di ginnastica cosiddetta di mantenimento.

Una ulteriore causa può essere individuata nell'uso di benzodiazepine, che possono causare ipotensione ortostatica; inoltre vanno trattate al meglio l'ipertensione, il diabete mellito ed in genere le condizioni di rischio cardiovascolare.

Suggerimenti per il counselling:

- **Alimentazione:** varia, controllo peso, apporto di calcio con dieta.
- **Attività fisica:** camminare a passo sostenuto tutti i giorni almeno mezz'ora(giornale, spesa ecc.); è vivamente consigliato fare attività fisica, yoga, ginnastica di mantenimento, cyclette, nuoto, ballo.
- **Bonifica ambientale:** pavimenti con troppa cera, tappeti se scendiletto senza retina antiscivolo, cassapanche e mobiletti nei corridoi o in zone di passaggio soprattutto se poco illuminate.
- **Calzature:** evitare l'uso di ciabatte, a favore di calzature che lasciano la caviglia.

Identificazione dei pazienti a rischio di caduta

- Soprattutto negli anziani prestare sempre attenzione a:
 - Rallentamento motorio,
 - Aumento di peso,
 - Calo visus;
- Indicatori di alto rischio di caduta:
 - Per alzarsi dalla sedia necessita di fare forza con le braccia sui braccioli,
 - Alterazioni o instabilità della deambulazione,
 - Ipovisus mal correggibile con lenti,
 - Abitazione poco illuminata e con ostacoli.
- Il rischio relativo aumenta in modo rilevante in presenza delle seguenti condizioni:
 - Trapianto d'organo,
 - Malattie Reumatiche,
 - Menopausa < 45 anni,
 - Terapia steroidea cronica o comunque superiore a 3 mesi.

Le procedure finalizzate ad aumentare l'attività fisica vanno attivate quando il medico riscontri un paziente:

- con comparsa di segni di disequilibrio, incertezza nei movimenti e nei cambi posturali,
- anziano dopo un episodio di allettamento superiore ai 4-5 giorni,

Suggerimenti per il counselling:

- **Attività fisica:**
 - attività fisica regolare (camminare, fare cyclette, ballare, nuotare),
 - Se opportuno consigliare bastone o tripode
- **Bonifica ambientale:**
 - eliminare ostacoli che possono far cadere,
 - posizionare passamani (scale) e maniglioni nel bagno.
 - Eliminare la vasca da bagno a favore di doccia con sedile e maniglioni
- **Calzature:** → evitare l'uso di ciabatte, a favore di calzature che lasciano la caviglia.

**VINCOLI PRESCRITTIVI PER I FARMACI
PER IL TRATTAMENTO DELL'OSTEOPOROSI - NOTA AIFA 79**

La prescrizione, a carico del SSN, dei farmaci per la terapia dell'osteoporosi è limitata a particolari condizioni di rischio che sono sintetizzate nella nota AIFA 79¹ (ultimo aggiornamento G.U. n. 180 del 05/08/2009)

bifosfonati: ac. alendronico ac. risedronico ac. ibandronico ac. alendronico + vitamina D3 ac. zolendronico raloxifene ranelato di stronzio teriparatide ormone paratiroideo (Piano Terapeutico)	La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni di rischio: - soggetti di età superiore a 50 anni in cui sia previsto un trattamento > 3 mesi con dosi > 5mg/die di prednisone o dosi equivalenti di alti corticosteroidi: Ac. alendronico, Ac. risedronico, Ac. alendronico+ vitamina D3 - soggetti con pregresse fratture osteoporotiche vertebrali o di femore soggetti di età superiore a 50 anni con valori di T-score della BMD femorale o ultrasonografica del calcagno < - 4 (o < -5 per ultrasuoni falangi) soggetti di età superiore a 50 anni con valori di T-score della BMD femorale o ultrasonografica del calcagno < -3 (o < -4 per ultrasuoni falangi) e con almeno uno dei seguenti fattori di rischio aggiuntivi ▪ storia familiare di fratture vertebrali e/o di femore ▪ artrite reumatoide e altre connettiviti ▪ pregressa frattura osteoporotica al polso ▪ menopausa prima 45 anni di età ▪ terapia cortisonica cronica Ac. alendronico, Ac. alendronico+ vitamina D3, Ac. risedronico, Ac. ibandronico, Ac. zolendronico, Raloxifene, Ranelato di stronzio - soggetti che incorrono in una nuova frattura vertebrale moderata-severa o in frattura di femore in corso di trattamento con uno degli altri farmaci della nota 79 (alendronato, alendronato+Vit D3, zolendronato, risedronato, raloxifene, ibandronato, ranelato di stronzio) da almeno un anno per una pregressa frattura vertebrale moderata-severa o una frattura di femore. Soggetti, anche se in precedenza mai trattati con altri farmaci della nota 79 (alendronato, alendronato+Vit D3, zolendronato, risedronato, raloxifene, ibandronato, ranelato di stronzio), che si presentano cumulativamente con 3 o più pregresse fratture vertebrali severe o di femore 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. Teriparatide, Ormone paratiroideo - soggetti di età superiore a 50 anni in trattamento da più di 12 mesi con dosi > 5 mg/die di prednisone o dosi equivalenti di altri corticosteroidi e che si presentano con una frattura vertebrale severa o due fratture vertebrali moderate. 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. Teriparatide 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 solare 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 i 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. La prescrizione va fatta nel rispetto delle indicazioni e delle avvertenze della scheda tecnica dei singoli farmaci.
---	--

CRITERI DI EROGABILITA' PER LA DENSITOMETRIA OSSEA

In Regione Lombardia²⁻⁶ sono state identificate precise condizioni di erogabilità a carico del SSR, per l'esecuzione dell'indagine densitometrica (erogabile ad intervalli di tempo non inferiore a 18 mesi), in presenza di uno dei seguenti **fattori di rischio maggiori**:

1. SOGGETTI DI OGNI ETÀ, DI SESSO MASCHILE E FEMMINILE

- a) *Precedenti fratture da fragilità (causate da trauma minimo) o riscontro radiologico di fratture vertebrali,*
- b) *Riscontro radiologico di osteoporosi,*
- c) *Terapie croniche (attuato o previste):*
 - corticosteroidi sistemici (per più di tre mesi a posologia $\geq$ a 5 mg/die di equivalente prednisonico),
 - levotiroxina (a dosi soppressive),
 - antiepilettici,
 - anticoagulanti (eparina),
 - immunosoppressori,
 - antiretrovirali;
 - sali di litio,
 - agonisti del GnRH,
 - chemioterapia in età pediatrica (in età adulta solo se associata a tre o più criteri minori).
 - radioterapia in età pediatrica (in età adulta solo se associata a tre o più criteri minori).
- d) *Patologie a rischio di osteoporosi*
 - Malattie endocrine con rilevante coinvolgimento osseo (amenorrea primaria non trattata, amenorrea secondaria per oltre un anno, ipogonadismi, iperparatiroidismo, ipertiroidismo, sindrome di Cushing, acromegalia, deficit di GH, iperprolattinemia, diabete melito tipo I);
 - Rachitismo-osteomalacia: sindromi da denutrizione compresa anoressia nervosa e le sindromi correlate, celiachia e sindromi da malassorbimento; malattie infiammatorie intestinali croniche severe, epatopatie croniche colestatiche, fibrosi cistica, insufficienza renale cronica, sindrome nefrosica; nefrotubolopatie croniche e ipercalciuria idiopatica; emopatie con rilevante coinvolgimento osseo (mieloma, linfoma, leucemia, talassemia, drepanocitosi, mastocitosi).
 - Artrite reumatoide (incluso Morbo di Still), spondilite anchilosante, artropatia psoriasica, connettiviti sistemiche, patologie genetiche con alterazioni metaboliche e displasiche dell'apparato scheletrico, trapianto d'organo; allettamento ed immobilizzazioni prolungate (maggiori di tre mesi); paralisi cerebrale, distrofia muscolare, atrofia muscolare e spinale.

2. LIMITATAMENTE ALLE DONNE IN MENOPAUSA

- a. *Anamnesi familiare materna di frattura osteoporotica in età inferiore ai 75 anni.*
- b. *Menopausa prima di 45 anni.*
- c. *Magrezza: indice di massa corporea < 19*

3. L'INDAGINE DENSITOMETRICA e' inoltre indicata in presenza di tre o più :

- **fattori di rischio minori per donne in menopausa:**
 - a. *Età > 65 anni*
 - b. *Anamnesi familiare per severa osteoporosi*
 - c. *Periodi di amenorrea premenopausale superiori a 6 mesi*
 - d. *Inadeguato apporto di calcio (< 1.200 mmg/die)*
 - e. *Fumo: > 20 sigarette/die*
 - f. *Abuso di alcool (> 60 gr./die)*
- **fattori di rischio minori per uomini:**
 - a. *Età > 60 anni*
 - b. *anamnesi familiare per severa osteoporosi*
 - c. *magrezza: indice di massa corporea < 19*
 - d. *inadeguato apporto di calcio (< 1.200 mmg/die)*
 - e. *fumo: > 20 sigarette/die*
 - f. *Abuso di alcool (> 60 gr./die)*

Le considerazioni sopra esposte possono essere utili per consentire una riflessione "critica" all'approccio clinico-terapeutico dell'osteoporosi in un contesto di costo-beneficio e nell'ottica di una oculata appropriatezza terapeutica e di livelli uniformi di assistenza, sempre raccomandato dall'AIFA.

INDICAZIONI PER L'USO APPROPRIATO E IN SICUREZZA DEI MEDICINALI PER IL TRATTAMENTO DELL'OSTEOPOROSI

I medicinali utilizzati nel trattamento farmacologico dell'osteoporosi, con lo scopo di ridurre il rischio di fratture appartengono a diverse categorie ATC:

- M05BA (Bifosfonati)
- M05BB (Bifosfonati - associazioni)
- M05BX (Altri farmaci che agiscono su struttura ossea e mineralizzazione)
- G03XC (Modulatori selettivi dei recettori estrogenici)
- H05AA (Ormoni paratiroidei ed analoghi)

Bifosfonati (classe ATC: M05BA)

I bifosfonati sono i farmaci più utilizzati nella terapia dell'osteoporosi (grafico 1 e 2). Questi medicinali costituiscono una terapia di provata efficacia nel trattamento dell'osteoporosi post-menopausale e dell'osteoporosi maschile attraverso una azione di inibizione del riassorbimento osseo. Al trattamento con bifosfonati è raccomandata la supplementazione di Calcio e vitamina D, è stato documentato che la carenza di vitamina D vanifica del tutto l'effetto dei farmaci per il trattamento dell'osteoporosi.¹ L'appropriatezza d'uso dei bifosfonati va considerata in relazione a:

1. condizioni di prescrizione a carico del SSR previste dalla nota 79,
2. indicazioni terapeutiche autorizzate,
3. rapporto costo-efficacia.

I bifosfonati possono essere a rischio di prescrizione impropria, infatti c'è una *asimmetria* tra le "prescrizioni" della nota 79 e le indicazioni autorizzate in scheda tecnica.

Da una valutazione comparata, emerge che:

1. Esistono indicazioni autorizzate diverse a seconda del dosaggio:
 - Ac. Alendronico 70 mg – *"Prevenzione e trattamento osteoporosi post menopausale. Riduce il rischio di fratture vertebrali e dell'anca"*.
 - Ac. Alendronico 10 mg – *"Trattamento osteoporosi nelle donne in età postmenopausale - Trattamento osteoporosi negli uomini - Trattamento e prevenzione osteoporosi indotta da glicocorticoidi in uomini e donne"*.
2. Alcuni bifosfonati non presentano in scheda tecnica indicazione nell'osteoporosi:
 - Ac. Etidronico – *"Morbo di Paget osseo"*(ndr: limitazioni d'uso in SSR nella nota AIFA 42)
3. Altri bifosfonati presentano in scheda tecnica indicazione nell'osteoporosi, ma il principio attivo non è riportato nella nota AIFA 79, ma nella nota AIFA 42:
 - Ac. Clodronico – *"Prevenzione e trattamento dell'osteoporosi post menopausale"*.

Tale *asimmetria* è comunque sottolineata dalla stessa nota 79 che nell'executive summary evidenzia che **"la prescrizione va fatta nel rispetto delle indicazioni e delle avvertenze della scheda tecnica dei singoli farmaci"**.

Per quanto riguarda il rapporto costo-efficacia, nel trattamento dell'osteoporosi va segnalata l'opportunità di fornire all'assistito, contestualmente al trattamento farmacologico, una prescrizione o almeno una informativa personalizzata relativa ai comportamenti nutrizionali e agli stili di vita (es. supplementazione di calcio con la dieta, smettere di fumare, praticare attività fisica, prevenzione delle cadute ecc...).

Questo aspetto si inquadra, dal punto di vista metodologico, all'interno di un processo educativo complessivo già attivo nell'Asl di Brescia relativamente al disease management del diabete e di prevenzione cardiocerebrovascolare, nonchè nel progetto *"dote sanitaria"* in fase di sperimentazione nell'anno 2009, che prevede la definizione di un *"patto di cura"* con l'assistito all'interno del progetto complessivo.

Sarebbe, altresì, opportuno che le informazioni/prescrizioni relative all'alimentazione e agli stili di vita fossero fornite anche agli assistiti "border-line" per i quali il processo di demineralizzazione è già in essere ma non si è superata la soglia di intervento farmacologico.

Una ulteriore segnalazione di tipo farmacoeconomico riguarda l'introduzione del prezzo di riferimento (prezzo massimo di rimborso del SSR tra medicinali equivalenti) per alcuni principi attivi per i quali è scaduta la copertura brevettuale (Ac. Clodronico, Ac. Alendronico).

Per questi medicinali si è verificata, nell'ASL di Brescia, una diminuzione dei consumi³, con spostamento delle prescrizioni verso principi attivi di nuova generazione ancora sottoposti a copertura brevettuale (tabella 1), sulle quali, si focalizza una maggiore attenzione da parte di tutti gli operatori coinvolti.

Tabella 1

ATC - Principio attivo	Valore lordo (€ x 1000) Anno 2006	Valore lordo (€ x 1000) Anno 2007	Valore lordo (€ x 1000) Anno 2008
ACIDO ETIDRONICO	4,3	4,2	3,5
ACIDO CLODRONICO	20,8	18,5	15,5
SODIO NERIDRONATO	39,4	41,9	44,8
STRONZIO RANELATO	98,4	165,4	264,8
ACIDO IBANDRONICO	44,6	245,2	403,3
ACIDO ALENDRONICO e COLECALCIFEROLO	414,1	604,7	483,1
ACIDO RISEDRONICO (scadenza brevetto Dic- 2010)	759,1	867,642	959,8
ACIDO ALENDRONICO	2.139,1	1.323,4	1.291,7
ACIDO ZOLENDRONICO	Registrato come farmaco ospedaliero (H-OSP2)		

I bifosfonati rappresentano circa il 95% dei consumi registrati nell'Asl di Brescia nel 2008. Di seguito si riporta la scala dei costi di questi medicinali, sia quelli soggetti alla nota 79 (utilizzati nella terapia dell'osteoporosi) che quelli soggetti alla nota 42 (utilizzati nella terapia del morbo di Paget e di altre lesioni osteolitiche), secondo lo schema ormai consolidato del prontuario delle dimissioni, con evidenziazione del costo della terapia di quattro settimane e dell'eventuale presenza in commercio di farmaci equivalenti a seguito della scadenza della copertura brevettuale. (Il documento completo è disponibile sul sito www.aslbrescia.it nella sezione operatori – farmaci).

Tabella 2

ATC	Principio attivo: Formulazione economicamente più conveniente	Costo 4 settimane di terapia (Euro)	Disponibilità di farmaco con prezzo di riferimento	Nota AIFA	Ipotesi schema posologico
M05BA	Bifosfonati				
MO5BA04	Acido Alendronico 70 mg cpr	19,36	SI	79	1 cpr/settimana
MO5BA04	Acido Alendronico 10 mg cpr	23,58	(1)	79	1 cpr/die
MO5BA01	Acido Etidronico 300 mg cps	26,36		42	1 cpr/die
MO5BA07	Risedronato 5 mg 28 cpr	32,00		79	1 cpr/die
MO5BA07	Risedronato 35 mg 4 cpr	36,34		79	1 cpr/settimana
MO5BA07	Risedronato 75 mg 2 cpr	37,62		79	2 cpr/mese
MO5BA06	Ibandronato 150 mg 1 cpr	43,70		79	1 cpr/mese
MO5BA02	Acido Clodronico 400 mg 10 cps	73,28	SI	42	1 cpr/die
(1)	Il costo di 4 settimane di terapia di Euro 23,58 è riferito alla specialità medicinale Alendros 14 cpr 10 mg. Per tutte le altre formulazioni da 14 cpr 10 mg in commercio (Adronat - Dronal - Fosamax - Genalen) il costo di 4 settimane di terapia è più alto ed è pari ad Euro 34,44.				
M05BB	Bifosfonati - associazioni				
MO5BB03	Acido Alendronico e colecalciferolo 70 mg/2800 UI 4 cpr	25,31		79	1 cpr/settimana
MO5BB03	Acido Alendronico e colecalciferolo 70 mg/5600 UI 4 cpr	25,31		79	1 cpr/settimana

Reazioni avverse e raccomandazioni nell'uso dei Bifosfonati

Da non trascurare, infine, che i bifosfonati non sono privi di effetti indesiderati, anche se le ADR (Adverse Drug Reaction) tra i pazienti in trattamento per osteoporosi sono sporadiche.

In particolare si sottolinea che i dati internazionali provenienti dai sistemi spontanei di segnalazione, riguardanti le reazioni avverse associate ai bifosfonati, suggeriscono che questa classe di farmaci può causare gravi eventi avversi, alcuni dei quali sono di seguito riportati:

- Osteonecrosi della mandibola,
- Disturbi oculari da bifosfonati,
- Sintomi simil-influenzali: affaticamento, reazioni gastrointestinali, anemia, dispnea ed edema,
- Danno renale da bifosfonati,
- Sinovite da acido alendronico presentatasi come sindrome del tunnel carpale,
- Dolore acuto a ossa, legamenti e muscoli da aledronato e risedronato

Si riportano le principali raccomandazioni per la gestione di pazienti in terapia con bifosfonati, da adottare nei pazienti che iniziano il trattamento o che sono in terapia:

- limitare l'uso di questi farmaci a stati ipercalcemici documentati, attuando un attento e continuo monitoraggio dei pazienti;
- prima di iniziare il trattamento in pazienti con concomitanti fattori di rischio, procedere ad un accurato esame odontoiatrico e con appropriate procedure dentistiche preventive;
- evitare interventi dentali invasivi durante la terapia;
- il trattamento dei casi conclamati deve essere attuato tempestivamente e orientato al controllo della sintomatologia dolorosa e dell'infezione ossea, mediante cicli prolungati o intermittenti di terapie antibiotiche specifiche, irrigazioni e periodiche procedure chirurgiche poco invasive (es.drenaggi);
- devono essere inviati ad un oculista i pazienti che accusano perdita della vista o dolore oculare;
- le congiuntiviti non specifiche raramente richiedono trattamento e di solito si riducono in intensità durante le successive esposizioni ai bifosfonati;
- più effetti avversi (es. episclerite associata a uveite) possono insorgere contemporaneamente e per risolvere l'infiammazione oculare è necessario sospendere il farmaco;
- per risolvere la sclerite, il trattamento con bifosfonati deve essere sospeso;
- necessità di un controllo regolare della funzione renale in corso di terapia con zoledronato, con particolare attenzione ai pazienti con precedente disfunzione renale;
- l'acido alendronico è un bifosfonato autorizzato per via orale alla dose di 5 mg/die per la prevenzione e alla dose di 70 mg/settimana o 10 mg/die per il trattamento dell'osteoporosi post-menopausale, esso dovrebbe essere considerato come una causa di sinovite o poliartrite in assenza di altre patologie;
- I medici dovrebbero segnalare come evento avverso un dolore grave o acuto alle ossa, ai legamenti e/o ai muscoli che inizia subito dopo l'uso del bisfosfonato;
- l'interruzione della terapia e la scomparsa del dolore dirimerebbero il dubbio fra dolore da osteoporosi e dolore indotto da bifosfonato.

Un documento completo relativo alla “Sicurezza d'uso dei bifosfonati” è disponibile sul sito www.aslbrescia.it nella sezione medici – farmacovigilanza – 24/11/2006.⁷

Raloxifene (classe ATC: G03XC01)

Il raloxifene appartiene al gruppo di farmaci definiti modulatori selettivi dei recettori per gli estrogeni (SERMs). Il Raloxifene è indicato nella prevenzione della perdita ossea postmenopausale. Il meccanismo d'azione prevede un legame con il recettore estrogenico e questo produce effetti antagonistici sulla mammella e sull'apparato genito-urinario ed agonistici sul tessuto osseo favorendo la riduzione del riassorbimento osseo.

I consumi di raloxifene, nell'ASL di Brescia, rappresentano circa 1% dei farmaci della nota 79 (cfr. grafico n. 1 e 2) e nel triennio 2006-2008 sono pressoché costanti e stabilizzati.

Reazioni Avverse e Raccomandazioni: il meccanismo d'azione simil-estrogenico del raloxifene determina un aumento del rischio di eventi tromboembolici e può accentuare i fenomeni vasomotori postmenopausali.

Stronzio ranelato (classe ATC: M05BX03)

La prima commercializzazione del Ranelato di Stronzio risale al settembre 2005. Si tratta di un medicinale utilizzato nella terapia dell'osteoporosi in donne in postmenopausa, con un meccanismo d'azione che anche se poco conosciuto, sembra in grado di ridurre la distruzione ossea e di stimolarne la neoformazione.

Nel triennio 2006-2008, nell'ASL di Brescia, si è registrato un notevole incremento del consumo di Ranelato di Stronzio (cfr. tabella n.1) con incrementi di spesa del 68,1% tra il 2006 e il 2007 e del 60,1% tra il 2007 e il 2008.

Reazioni Avverse e Raccomandazioni: nel Novembre 2007 l'AIFA ha predisposto una Dear Doctor Letter sulla sicurezza d'uso del Ranelato di Stronzio, che mette in evidenza che nei primi tre anni di commercializzazione sono stati segnalati 16 casi (di cui due mortali) di sindrome da ipersensibilità (sindrome DRESS), caratterizzata da rash cutaneo con eosinofilia e reazioni sistemiche. In presenza di tale sintomatologia è raccomandata l'interruzione della terapia e la consultazione del medico.⁴ (http://www.agenziafarmaco.it/allegati/nii_rivista_aifa.pdf)

Ormone paratiroideo e Teriparatide (classe ATC: H05AA)

Tra gli altri farmaci previsti dalla nota 79, la prescrizione a carico del SSR della Teriparatide e dell'Ormone paratiroideo è stata limitata a forme di osteoporosi particolarmente severe.

Con l'ultima revisione della NOTA 79 il trattamento con Teriparatide è stato riservato anche a soggetti di età superiore a 50 anni in trattamento prolungato (> 12 mesi) con corticosteroidi, comunque sempre in prevenzione secondaria.

Le evidenze scientifiche dimostrano che la teriparatide stimola la formazione ossea agendo sugli osteoblasti, incrementando l'assorbimento del calcio, determinando un aumento della densità ossea.

Il trattamento con Teriparatide favorisce sia l'aumento volumetrico ed il miglioramento della microarchitettura dell'osso trabecolare, che l'aumento dello spessore dell'osso corticale.

Pur in presenza di evidenze scientifiche, a causa dell'elevato costo e dei possibili effetti collaterali (es. ipercalcemia, osteosarcoma nei ratti ecc...) la teriparatide è stata individuata come farmaco di seconda scelta, quando altre iniziative terapeutiche sono fallite, e tale condizione deve emergere nella redazione del piano terapeutico, che tra l'altro ne prevede l'utilizzo per 6 mesi prolungabili fino ad un massimo di 18 mesi.

L'incidenza economica, nell'ASL di Brescia nel 2008, del trattamento dell'osteoporosi con farmaci della classe H05AA (Ormoni paratiroidei ed analoghi) è evidenziata dai grafici seguenti dai quali si evince che in termini economici l'incidenza è del 7,5%, (grafico 1)³ mentre il numero di confezioni incide soltanto per 0,4%, (grafico 2)³.

Reazioni Avverse e Raccomandazioni: la reazione avversa più comune è dolore alle braccia o alle gambe. Non va usato nei pazienti affetti da altre disfunzioni ossee: malattia di Paget, tumore osseo, metastasi ossee. Non va usato nei pazienti che hanno subito una radioterapia dello scheletro, affetti da ipercalcemia o con grave malattia renale.

Grafico 1

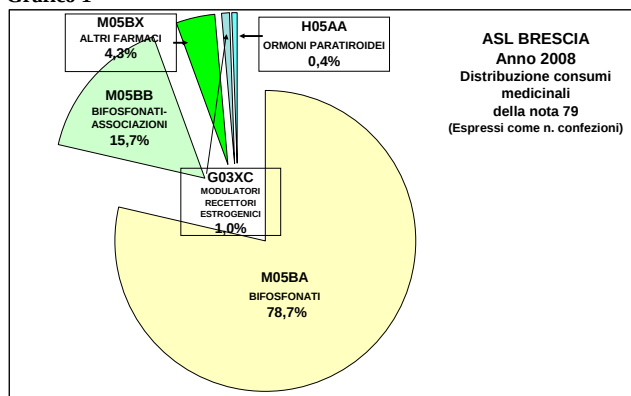
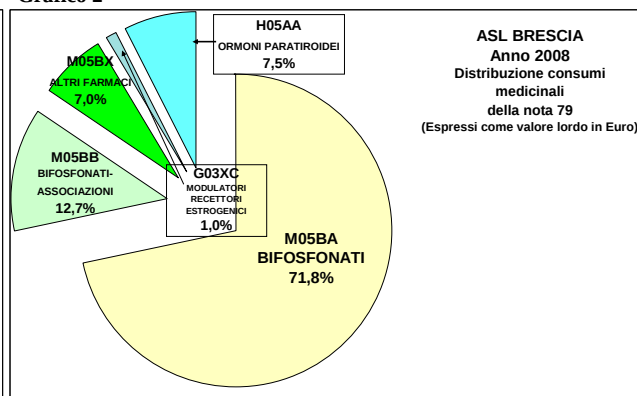


Grafico 2



PROPOSTA RIEPILOGATIVA DI PERCORSO PER LA PREVENZIONE DELLE FRATTURE E PER L'USO APPROPRIATO DEI MEDICINALI PER IL TRATTAMENTO DELL'OSTEOPOROSI

1. **Prescrivere/raccomandare comportamenti alimentari** (*controllo del peso, adeguato apporto di calcio e vitamina D*) e **stili di vita** (*attività fisica, eliminazione dei fattori di rischio, prevenzione del rischio di caduta*).
2. **Valutare un intervento di supplementazione con Calcio e/o vitamina D** (prescrivibile a carico del SSR) soprattutto nella popolazione anziana femminile, anche con formulazioni iniettabili che consentono somministrazioni ogni quattro-sei mesi.
3. **Individuare le persone "oggettivamente" a rischio di frattura** (secondo i criteri della nota 79, da trattare farmacologicamente).
4. **Trattare con bifosfonati nel rispetto dei vincoli della nota 79, delle indicazioni autorizzate, e della scala dei costi.**
5. **Trattare i soggetti clinicamente più complessi con altri farmaci sempre nel rispetto della nota 79.**

Bibliografia

1. Modifiche NOTA AIFA 79 – G.U. 180 del 05/08/2009
2. Assistenza Primaria Agosto-Settembre 2007 (http://www.aslbrescia.it/asl/media/documenti/notiziario_assistenza_primaria/2007_08_a2.pdf)
3. Fonte IMS Health- progetto SFERA
4. Nota informativa importante concordata con le autorità regolatorie europee e l'agenzia italiana del farmaco (AIFA) – Novembre 2007
5. Sinossi: Linee guida per la diagnosi, prevenzione e terapia dell'osteoporosi – EDIMES 2006 PAVIA
6. DGR Regione Lombardia 13796 del 25/07/2003
7. http://www.aslbrescia.it/asl/media/documenti/cure_primarie/z_farmacisti/farmacovigilanza/Relazioni/uso%20dei%20bifosfonati,%20informativa%20aggiornata%20al%20novembre%202006.doc