

LINEE GUIDA SUL MANAGEMENT DEI PAZIENTI CON OSTEOPOROSI

Confronto analitico delle principali raccomandazioni

a cura di Emilio Maestri, Luca Vignatelli, Francesco Nonino

Ce.V.E.A.S. – Centro per la valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria - Azienda USL di Modena

Publicazione giugno 2009 - Ricerca bibliografica aggiornata a gennaio 2009

Spesso i professionisti sanitari si trovano di fronte all'esigenza di disporre rapidamente di una sintesi e di un confronto ragionato delle principali linee guida (LG) disponibili sulla scena internazionale. A questo proposito all'interno del Sistema Nazionale Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità si è deciso di realizzare una banca dati di sintesi e confronto delle principali LG internazionali riguardanti argomenti rilevanti. Nel triennio 2007-2009 è previsto lo sviluppo dei seguenti argomenti: diabete, ipertensione, esami pre-operatori, osteoporosi, ictus, dislipidemie, screening del cancro alla prostata, screening del cancro al polmone, broncopneumopatia cronica ostruttiva. Il progetto si è avvalso di una metodologia esplicita che prevede:

- una strategia sistematica per la ricerca delle LG
- criteri espliciti e strumenti validi per la loro classificazione e valutazione qualitativa
- una presentazione in forma tabulata per un confronto delle principali raccomandazioni.



INTRODUZIONE

Il presente documento ha come oggetto il confronto di una selezione delle più recenti linee guida riguardanti la diagnosi e/o il trattamento dell'osteoporosi. L'obiettivo, mediante una sintesi critica delle raccomandazioni, è di integrare e completare le sinossi della banca dati, individuando alcuni aspetti potenzialmente rilevanti per gli utilizzatori.

I punti principali su cui è stato svolto un confronto analitico sono: le tematiche ine-

renti la previsione del rischio di frattura, con particolare riguardo per il ruolo effettivo delle indagini strumentali, e gli elementi essenziali nella scelta di un trattamento farmacologico.

A completamento verranno riportate le principali caratteristiche metodologiche dei documenti inclusi. Verranno inoltre analizzati i risultati di importanti studi epidemiologici, non ancora inclusi nelle linee guida, ma che meritano estrema attenzione in un'ottica di riduzione del rischio di frattura.

METODI DI REPERIMENTO E SELEZIONE DELLE LINEE GUIDA

Le linee guida sono state reperite mediante una ricerca sistematica della letteratura con consultazione delle principali banche dati biomediche e di linee guida e disamina dei siti internet di agenzie sanitarie governative e società scientifiche. La selezione dei documenti è avvenuta sulla base dei seguenti criteri predefiniti: a) presenza di raccomandazioni esplicite e ben riconoscibili nel testo; b) presenza di almeno una delle seguenti caratteristiche metodologiche del documento: panel multidisciplinare, ricerca sistematica della letteratura, sistema di grading per la formulazione delle raccomandazioni; c) pubblicazione successiva all'anno 2001.

La valutazione della qualità metodologica delle linee guida è stata effettuata applicando la versione italiana dello strumento A-GREE (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation, asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_dossier/doss060.htm).

Il confronto delle linee guida è stato realizzato mediante tabelle sinottiche riguardanti sia la metodologia di produzione delle linee guida che i contenuti delle raccomandazioni, con eventuale traduzione del testo in italiano (vedi "Metodologia" sul sito del SNLG: www.snlg-iss.it).

Nel presente documento le principali raccomandazioni riguardanti le problematiche selezionate sopra citate sono state analizzate criticamente in relazione alle concordanze ed eventuali discordanze tra le raccomandazioni contenute nei diversi documenti, alla luce delle prove scientifiche utilizzate come base per la loro produzione.



RISULTATI

Dalle 847 voci bibliografiche reperite sono stati identificati numerosi documenti di consenso e 21 linee guida che presentavano i criteri minimi di validità (vedi "Metodologia" sul sito del SNLG: www.snlg-iss.it). Dall'analisi preliminare dei documenti disponibili emergono due rilievi molto importanti.

Il primo rilievo è rappresentato dalla presenza di documenti di consenso (AACE 20-03- Kanis 2008) che non si identificano come linee guida (mancando in particolare una revisione sistematica delle evidenze) ma che, per come sono proposti e pubblicati, suggeriscono la medesima affidabilità di vere e proprie linee guida, ponendosi come punti di riferimento per le decisioni dei clinici.

La seconda constatazione riguarda la tendenza a concentrare l'attenzione su un fattore di rischio (l'osteoporosi) più che sull'evento da evitare (la frattura), estendendo in modo fuorviante il concetto di patologia a quella che invece è una caratteristica intrinseca dell'invecchiamento fisiologico.

I 21 documenti selezionati sono stati valutati dal punto di vista della qualità metodologica con lo strumento AGREE (vedi paragrafo successivo), tuttavia la necessità di offrire agli utenti della Banca Dati Comparativa SNLG un confronto agevolmente leggibile delle raccomandazioni ha indotto a una ulteriore selezione e sono state incluse le 3 linee guida con le migliori caratteristiche di validità interna sulla base dello strumento AGREE:

1. **SIGN** – Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of osteoporosis. Guideline n. 71 2003.
2. **ACP-M** - American College of Physicians

(ACP). Screening for osteoporosis in men: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2008;148:680-684.

3. **ACP** - American College of Physicians (ACP). Pharmacologic treatment of low bone density or osteoporosis to prevent fractures: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2008;149:404-415.

A queste sono state aggiunte altre 3 linee guida che, pur non possedendo un livello soddisfacente di qualità metodologica, costituiscono un riferimento culturale per le specialità mediche coinvolte nella gestione del paziente con osteoporosi:

4. **USPSTF** - U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF). Screening for osteoporosis in postmenopausal women: recommendations and rationale. *Ann Intern Med.* 2002;137:526-528
5. **CAN TFPHC** - Canadian Task Force on Preventive Health Care. Prevention of osteoporosis and osteoporotic fractures in postmenopausal women: recommendation statement from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ* May 25, 2004; 170 (11)
6. **ASSR** - Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali (ASSR). Raccomandazioni mediche per la donna in menopausa. 2005

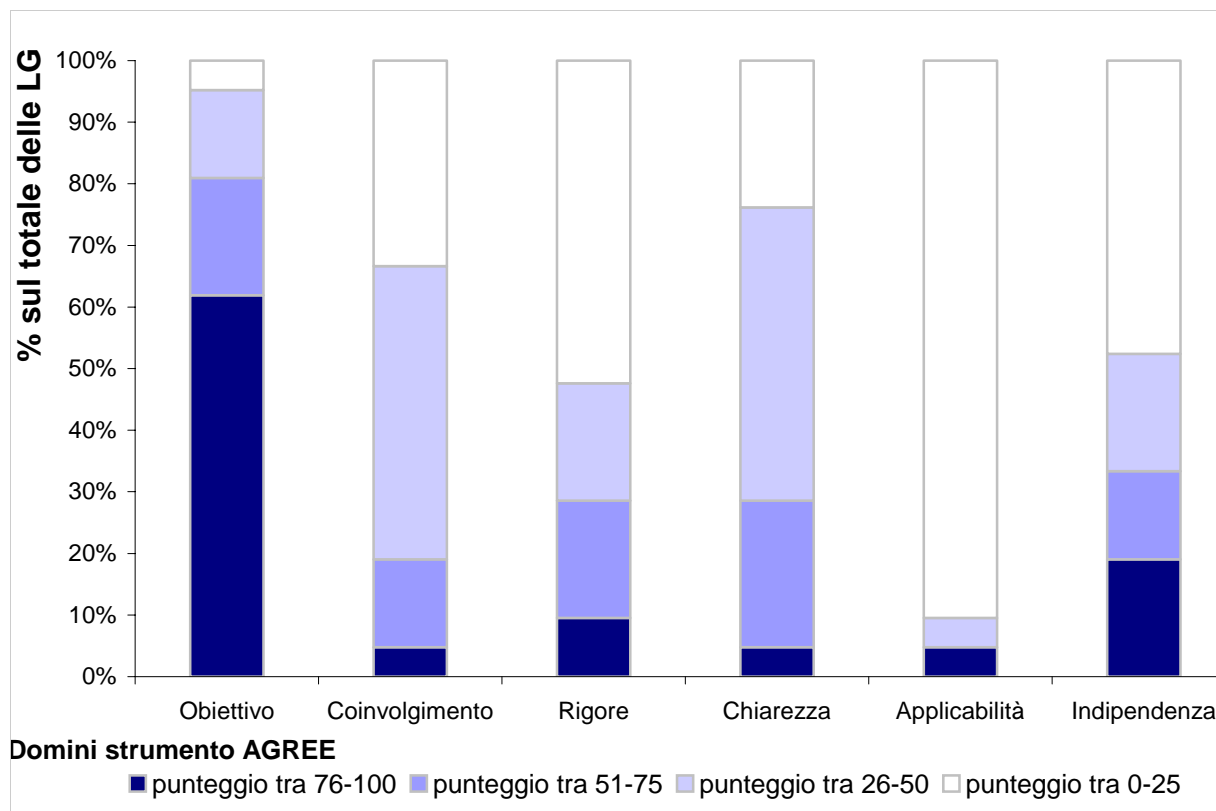


QUALITÀ METODOLOGICA DELLE LINEE GUIDA SULL'OSTEOPOROSI

Esaminando le 21 linee guida internazionali reperite, sorprende il generale basso livello della qualità metodologica. Valutando i documenti mediante lo strumento AGREE, si nota una marcata differenza tra la LG SIGN (che presenta punteggi qualitativi relativamente alti), e le altre LG i cui punteggi qualitativi sono notevolmente inferiori. (per i dettagli sui punteggi AGREE vedi www.snlg-iss.it/banca_dati_comparativa).

In particolare, a parte l'aspetto riguardante la chiarezza degli obiettivi e delle motivazioni che sono riportati in maniera soddisfacente dall'80% dei documenti, i restanti aspetti di qualità delle linee guida (coinvolgimento delle parti in causa, rigore della elaborazione, chiarezza e presentazione, applicabilità delle raccomandazioni, indipendenza editoriale) risultano avere valori inferiori alla metà del punteggio massimo ottenibile nel 70-95% dei documenti (vedi figura 1).

Figura 1. Sintesi della qualità delle linee guida secondo i punteggi dello strumento AGREE. Le colonne riguardano i 6 domini relativi alla qualità delle 21 linee guida selezionate. Sull'asse verticale è riportata la percentuale cumulata di linee guida che ricade in uno dei 4 livelli di punteggio divisi in quartili (punteggio tra 0-25; punteggio tra 26-50; punteggio tra 51-75; punteggio tra 76-100). Il punteggio minimo è 0 (nessun parametro del dominio è soddisfatto dalla linea guida), quello massimo è 100 (tutti i parametri del dominio sono soddisfatti).



CARATTERISTICHE GENERALI DELLE LINEE GUIDA SELEZIONATE

Le caratteristiche principali delle 6 LG su cui sono stati condotti i confronti analitici sono riportate qui di seguito.

USPSTF (2004)

La *U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)* è una unità di lavoro, composta da un panel di esperti in medicina generale e revisioni sistematiche, che ha il compito di produrre raccomandazioni riguardanti argomenti di screening e medicina preventiva, per conto della Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), agenzia finanziata del Department of Health and Human Services degli Stati Uniti d'America. Il presente documento, aggiornamento di una precedente edizione del 1996, riporta solo raccomandazioni riguardanti lo screening dell'osteoporosi nelle donne in menopausa.

È stato stilato da un gruppo multidisciplinare attraverso una revisione sistematica della letteratura ed utilizza un esplicito metodo di grading delle raccomandazioni (vedi tabella 1).

SIGN (2003)

Lo *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* è un organismo di produzione di linee guida che fa parte del sistema sanitario scozzese (NHS Scotland). Le linee guida qui analizzate affrontano molteplici aspetti della gestione dell'osteoporosi. Dal punto di vista metodologico il documento è caratterizzato da un chiaro procedimento sistematico di produzione da parte di un gruppo multidisciplinare, e da una notevole chiarezza nella presentazione delle raccomandazioni, formulate attraverso un esplicito metodo di grading (vedi tabella 1).

Tabella 1. Schema di *grading* delle raccomandazioni nelle LG confrontate

USPSTF	SIGN	CAN TFPHC	ASSR	ACP / ACP-M
Raccomandazioni con 4 gradi di forza di rango decrescente da A a D. I gradi A e B esprimono una esortazione (rispettivamente forte e debole); il grado C esprime un'equivalenza di bilancio tra prove a favore e prove contro l'intervento; il grado D sconsiglia l'intervento; infine il grado I esprime incertezza per mancanza di prove. Contribuiscono al grado di forza il disegno dello studio, la qualità degli studi, l'applicabilità dei risultati	Raccomandazioni con 4 gradi di forza decrescente (A, B, C, D) basati sul disegno di studio e sulla applicabilità dei risultati. Si aggiunge, come grado ulteriore, il cosiddetto Good Practice Points, che esprime una esortazione basata solo sul consenso del panel.	Raccomandazioni con 5 gradi di forza: i gradi A e B esprimono una esortazione a favore di un intervento (rispettivamente forte e debole); il grado C esprime un'equivalenza di bilancio tra prove a favore e prove contro l'intervento; i gradi D ed E sconsigliano l'intervento (rispettivamente in forma debole e forte); infine il grado I esprime incertezza per mancanza di prove. Contribuiscono al grado di forza il disegno dello studio e la qualità degli studi.	Raccomandazioni con 5 gradi di forza: i gradi A e B esprimono una esortazione a favore di un intervento (rispettivamente forte e debole); il grado C esprime un'equivalenza di bilancio tra prove a favore e prove contro l'intervento; i gradi D ed E sconsigliano l'intervento (rispettivamente in forma debole e forte). Contribuisce al grado di forza il solo disegno dello studio.	Le raccomandazioni hanno 2 gradi di forza (raccomandazione forte e raccomandazione debole). Lo spettro della forza è usato sia per esortare che per sconsigliare un intervento. E' previsto inoltre un grado di insufficienza delle prove. Contribuiscono ai gradi di forza sia la qualità delle prove che il bilancio tra benefici, svantaggi e oneri diretti ed indiretti degli interventi in esame.

CAN TFPHC (2004)

Il *Canadian Task Force on Preventive Health Care (CAN TFPHC)* è un organismo di produzione di raccomandazioni su interventi sanitari di prevenzione primaria e secondaria, finanziato dalla Public Health Agency del Canada. Dopo una interruzione delle pubblicazioni a partire dal 2005, il CAN TFPHC (fondato nel 19797) ha recentemente annunciato una ripresa dei lavori del gruppo prevista per la fine del 2009 (www.phac-aspc.gc.ca/cd-mc/ctfphc-gecssp-eng.php). Le linee guida analizzate hanno come oggetto la prevenzione primaria dell'osteoporosi e la prevenzione primaria e secondaria delle fratture in donne in menopausa. Dal punto di vista metodologico il documento risente della forma editoriale di pubblicazione che appare come sintesi di un documento più esteso, in realtà mai pubblicato (come risulta dal sito www.ctfphc.org). Pertanto non sono chiari gli aspetti della multidisciplinarietà degli autori e della sistematicità della ricerca di letteratura. Le raccomandazioni sono formulate attraverso un esplicito metodo di *grading* (vedi tabella 1).

ASSR (2003)

Le linee guida in oggetto sono parte di un documento più esteso, "*Raccomandazioni mediche per la donna in menopausa*", pro-

dotto dalla *Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali* (ex ASSR, ora AGENAS), ente nazionale "che svolge un ruolo di collegamento e di supporto decisionale per il Ministero del Welfare e le Regioni sulle strategie di sviluppo del Servizio Sanitario Nazionale". Il metodo utilizzato dagli autori delle linee guida – pur riferendosi al "Manuale metodologico - Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica", prodotto dal Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG, ex PNLG, www.pnlg.it/metodo) – presenta ampie lacune rispetto agli aspetti metodologici qualificanti (coinvolgimento delle parti in causa, rigore dell'elaborazione, indipendenza editoriale). Le raccomandazioni sono formulate attraverso un esplicito metodo di *grading* (vedi tabella 1).

ACP / ACP-M (2008)

La *American College of Physicians (ACP)* è la principale associazione di medici internisti degli Stati Uniti. In base alle priorità indicate dall'agenzia governativa AHRQ (vedi sopra), l'associazione produce linee guida secondo un programma di sviluppo indipendente denominato Clinical Efficacy Assessment Project (CEAP). Nel 2008 dallo stesso gruppo di autori sono stati pubblicati due documenti riguardanti l'osteoporosi: il primo sullo screening dell'osteoporosi nel maschio, il successivo sul trattamento

dell'osteoporosi per la prevenzione delle fratture. Dal punto di vista metodologico sono caratterizzate da una metodologia di stesura sistematica, tuttavia non risulta una chiara multidisciplinarietà degli autori. Le raccomandazioni sono formulate attraverso un esplicito metodo di grading (vedi tabella 1).



CONFRONTO DELLE RACCOMANDAZIONI

SCREENING

Quali persone dovrebbero essere sottoposte ad accertamento diagnostico per osteoporosi?

Delle 6 LG analizzate, 5 riportano raccomandazioni sulla esecuzione degli accertamenti diagnostici per osteoporosi; tra esse tre sono dirette specificamente ad una popolazione femminile (USPSTF, ASSR, CAN), una specificamente ad una popolazione maschile (ACP-M) ed una (SIGN) è rivolta a maschi e femmine.

Nelle LG USPSTF, ASSR, CAN, e ACP-M è sottolineata l'assenza di evidenze dirette in grado di documentare un effetto dello screening sulla riduzione del rischio di frattura.

Le tre LG USPSTF, CAN ed ASSR identificano nella donna l'età di 65 anni ed oltre come indicazione all'accertamento strumentale per osteoporosi, limitandolo tra 60 e 65 anni ai soggetti con rischi particolari, mentre la LG SIGN – senza formulare raccomandazioni definite - individuando una serie di fattori di rischio da valutare per sottoporre le persone ad accertamento, pone l'età oltre 60 anni ed il sesso femminile tra i maggiori fattori di rischio.

Quando espressa, la forza delle raccomandazioni è compresa tra un livello elevato ed un livello moderato.

La LG dedicata alla diagnosi di osteoporosi nel maschio riconosce un elenco di fattori di rischio da valutare nei maschi "più anziani" (senza indicare un'età precisa) e raccomanda l'esecuzione di un esame DEXA in presenza di questi fattori. Il grading delle raccomandazioni è definito "forte" anche se basato su prove di efficacia giudicate modeste.

Qual è il test diagnostico più raccomandabile?

Esiste concordanza assoluta nell'indicare la densitometria con tecnica DEXA come test

diagnostico di scelta. La sede vertebrale risulta essere maggiormente esposta ad interferenze da parte di fattori esterni per cui 2 LG (USPSTF e ASSR) consigliano di preferire l'esecuzione dell'esame in sede femorale.

Screening: in sintesi...

Le LG concordano sulla possibile utilità di sottoporre a DEXA le donne oltre i 65 anni, le donne con fattori di rischio per osteoporosi tra i 60 ed i 65 anni e gli uomini più anziani con fattori di rischio; mancano tuttavia evidenze dirette di un beneficio di queste azioni sulla riduzione del rischio di frattura.

DIAGNOSI

Esiste concordanza assoluta nella definizione dei criteri diagnostici per osteoporosi basati o sul dato clinico di una frattura da fragilità o sulla presenza di una demineralizzazione ossea con T score < - 2,5 come da categorizzazione densitometrica emanata dal Gruppo di lavoro OMS del 1994 [WHO 2004]. Vista l'importanza di identificare nella frattura il reale punto di convergenza del problema clinico, diviene fondamentale porsi un quesito pratico orientato a questo esito più che alla semplice diagnosi densitometrica di osteoporosi.

Quali sono i criteri e i parametri per la previsione del rischio di frattura?

Non tutte le fratture sono legate a demineralizzazione ossea, anche se essa è riconosciuta come importante fattore di rischio per frattura da tutte le LG considerate. La LG SIGN esprime chiaramente il concetto che essa non è che uno dei fattori di rischio e non la include nei fattori maggiori mentre il rischio di caduta è contemplato tra fattori di rischio principali (anche da LG CAN, ASSR ed ACP).

La LG dell'USPSTF, dichiaratamente dedicata alla problematica dello screening, riconosce alla densitometria in sede femorale il più elevato potere predittivo per una frattura in tale sede, mentre considera gli altri come fattori di rischio per osteoporosi (intesa semplicemente come demineralizzazione) e non specificamente per frattura.

Il sesso femminile e l'età oltre 75 anni sono unanimemente riconosciuti da tutte le LG come fattori importanti nel determinare il rischio di frattura.

La familiarità per fratture da fragilità è considerata un elemento di rischio per frattura dalle LG CAN, ASSR e SIGN (che raccomanda di considerare anche la registrazione di cifosi nei genitori o in sorelle).

Le LG CAN, ASSR, SIGN e ACP-M concordano nell'attribuire ad una pregressa frattura da fragilità un importante fattore predittivo di frattura, indipendente dalla demineralizzazione.

Il fumo di sigaretta è riconosciuto dalle LG CAN, ASSR, SIGN e ACP-M come importante fattore di rischio per frattura.

L'impiego di corticosteroidi è incluso tra i fattori di rischio per demineralizzazione e frattura da tutte le LG considerate con l'eccezione della LG USPSTF. La dose soglia per il rischio è considerata in > 5 mg di prednisone o equivalenti dalle LG ASSR, le restanti LG non indicano una dose soglia.

La durata di trattamento corticosteroidico considerata come fattore di rischio significativo è indicata in 3 mesi dalle LG ASSR, SIGN, CAN, le restanti LG non indicano una durata minima per l'espressione del rischio.

Le citazioni per altri trattamenti farmacologici come fattori di rischio hanno minori concordanze: SIGN indica genericamente le chemioterapie antitumorali, CAN riporta i trattamenti di lunga durata con anticonvulsivanti ed eparina, ASSR cita ciclosporina, diuretici dell'ansa, ormoni tiroidei a dosi soppressive in postmenopausa, anticoagulanti, chemioterapici, anticonvulsivanti, agonisti e/o antagonisti del GnRH.

La scarsa attività fisica è riconosciuta come fattore di rischio per osteoporosi dalle LG CAN, ASSR, SIGN e ACP-M ed ACP: il collegamento col rischio di frattura è traslato non essendovi evidenze dirette.

Le LG CAN, ACP-M, ASSR riconoscono all'uso eccessivo di bevande alcoliche (oltre 60 g di alcol al giorno) un ruolo nel rischio di frattura senza riconoscere interferenze con la demineralizzazione. La LG SIGN non indica l'assunzione di alcol tra le cause di demineralizzazione.

Le LG CAN, ASSR, SIGN, CAN e ACP-M riconoscono al basso peso o ad un calo di peso superiore al 10% un fattore predittivo per demineralizzazione ma non viene citato il rischio di frattura.

I fattori ormonali sono tenuti in considerazione da tutte le LG come determinanti del rischio di demineralizzazione e/o di frattura.

Nella donna la carenza di estrogeni (menarca tardivo, protratti periodi di amenorrea, menopausa precoce non trattata ed

impiego di LH-RH analoghi) è inclusa tra i fattori di rischio dalle LG SIGN, CAN ASSR ed ACP. Nel maschio ipogonadismo e terapie con deprivazione androgenica sono indicate tra i fattori di rischio per frattura dalle LG SIGN ed ACP-M.

Tireotossicosi ed iperparatiroidismo sono inseriti tra i fattori di rischio per la donna solo dalle LG CAN ed ASSR mentre la LG SIGN include solo l'iperparatiroidismo come potenziale fattore di rischio. La LG ACP-M cita ipertiroidismo ed iperparatiroidismo tra i fattori di rischio potenziali ma non dimostrati nel maschio.

La LG CAN, ASSR e SIGN non riconoscono all'andamento dei marcatori di turnover osseo alcun valore predittivo sul rischio di frattura e/o osteoporosi; l'argomento non è preso in considerazione nelle restanti LG.

Rischio di frattura: i grandi studi epidemiologici non ancora considerati nelle Linee Guida (SOF, NORA, OFELY, DUBBO, WHI)

La maggior parte degli studi epidemiologici si è focalizzata nel passato sul confronto tra il rischio di frattura di chi presenta bassa densità minerale ossea (Bone Mass Density, BMD) rispetto alla popolazione con valori densitometrici ritenuti "normali": i risultati indicano ovviamente un rischio che aumenta quanto più ci si allontana dai valori di riferimento, corrispondenti al picco di massa ossea dell'età adulta.

Analizzato da questo punto di vista, ad un basso T score corrisponde effettivamente un rischio di frattura aumentato rispetto a chi presenta una BMD normale, ma se modifichiamo i termini dell'analisi ed andiamo a valutare il numero assoluto di fratture: quante si verificano in soggetti con T score < -2,5 e quante in persone con valori densitometrici superiori?

Gli studi che hanno effettuato questa analisi hanno fornito risultati sorprendenti: il maggior numero di fratture non è stato osservato in donne con T score inferiore a -2,5 bensì in donne non osteoporotiche secondo la definizione OMS. Questo dato suggerisce che la demineralizzazione non rappresenta il fattore di rischio principale per fratture, e che esistono altri importanti fattori causali sui quali finora l'attenzione non si è sufficientemente focalizzata.

Sebbene gli studi qui citati differiscano tra essi riguardo alle popolazioni considerate, alle durate dei follow up e alle metodiche di indagine, appare in tutti evidente che il po-

tere predittivo della densitometria è modesto, in quanto sono le persone con T score non indicativo per osteoporosi a mostrare la maggiore proporzione di fratture (tra il 56% e l'85% del totale delle fratture).

La ricaduta pratica dei risultati di questi studi (vedi tabella 2) si traduce in un notevole ridimensionamento del ruolo della densitometria che, consentendo di individuare solo una minoranza delle persone destinate a fratturarsi, non appare come uno strumento idoneo né sufficiente a selezionare le persone a rischio. Queste potrebbero trarre maggiore beneficio da interventi preventivi efficaci di tipo non farmacologico, come ad esempio alcune norme pratiche finalizzate alla riduzione del rischio di caduta.

Diagnosi: in sintesi...

La diagnosi di osteoporosi si basa sul riscontro di una frattura da fragilità o su un dato di ridotta densità minerale ossea con T score < -2,5. Poiché solo una minoranza delle fratture si verifica in persone con T score < -2,5, la determinazione del rischio individuale di frattura appare clinicamente più rilevante rispetto alla determinazione della densità ossea mediante densitometria.

La presenza all'anamnesi di una pregressa frattura da fragilità ossea rappresenta il fattore predittivo più importante assieme alla presenza di un trattamento corticosteroidico di lunga durata. Numerosi altri elementi clinici oltre a sesso, età e peso possono essere utilizzati per creare un profilo di rischio individuale che dovrebbe prendere in considerazione anche la propensione della persona alla caduta, fattore causale determinante ed

ampiamente indipendente dalla resistenza dell'osso.

GESTIONE DELLE PERSONE A RISCHIO PER OSTEOPOROSI

Come impostare un programma di controllo nelle persone per le quali non è stato ritenuto necessario un trattamento?

Non sono disponibili studi che abbiano valutato l'intervallo ottimale per ripetere le valutazioni di screening.

Solo alcune LG contengono raccomandazioni sull'impiego della densitometria nella gestione delle persone per le quali non si ritiene utile una terapia. La LG USPSTF annota semplicemente che, per le limitazioni di accuratezza intrinseche del test, può essere necessario un minimo di 2 anni per rilevare con precisione un cambiamento nella BMD; tuttavia intervalli maggiori possono essere comunque adeguati nella ripetizione dello screening per identificare nuovi casi di osteoporosi nella donna. La ACPM raccomanda di valutare periodicamente gli uomini più anziani (senza specificarne l'età) e di sottoporre a DEXA i maschi con aumentato rischio per osteoporosi e candidati ad una terapia farmacologica.

Nessuna LG prende in considerazione l'età alla quale sospendere i controlli.

Come controllare i pazienti in terapia?

Tutte le LG concordano sulla assenza di evidenze tali da giustificare controlli periodici della densità ossea mediante densitometria durante trattamento farmacologico e suggeriscono tempistiche variabili.

Tabella 2. Fratture da trauma lieve in soggetti con densitometria non indicativa per osteoporosi (T-score>-2,5 corrispondente alle aree verde o gialla del referto DEXA). Risultati di diversi studi.

Studio	N. soggetti (età media al tempo base)	Durata (anni)	N. fratture osservate (sede)	Distretto esaminato	% di soggetti con fratture senza osteoporosi
SOF (2003)	9.704 (72 aa)	10	2901 (tutte)	Tutti	85%
NORA (2004)	149.524 (65 aa)	1	2.259 (tutte)	Falangi, calcagno	82%
OFELY (2005)	671 (62 aa)	10	158 (tutte)	Femore, vertebre	56%
DUBBO (2007)	2.117 (circa 70 aa)	15	537 (tutte)	Femore, vertebre	61%
WHI (2007)	10.750 (non disponibile)	6	80 (femore)	Femore, vertebre	75%

La LG ASSR riconosce che una valutazione delle variazioni della BMD è generalmente giustificata solo dopo 18-36 mesi e comunque mai prima di un anno dopo l'inizio della terapia. La LG SIGN raccomanda di non eseguire verifiche densitometriche prima di 2 anni a meno di situazioni particolari (chemioterapia), ricordando che l'esame dovrebbe essere ripetuto solo se il risultato modifica le scelte terapeutiche.

Nonostante il rachide lombare sia la sede che mostra i miglioramenti più evidenti, la maggiore possibilità di artefatti nella valutazione della BMD lombare rende preferibile l'esame in sede femorale.

Nessuna LG esprime raccomandazioni circa l'impiego dei marcatori di turn-over osseo.

Gestione delle persone a rischio per osteoporosi: in sintesi...

La ripetizione della densitometria appare raccomandabile nei soggetti a rischio nei quali non sia stato giudicato indicato un trattamento farmacologico e – con l'eccezione di casi particolari – il controllo non dovrebbe essere ripetuto prima di 2-3 anni.

Non esistono evidenze che giustifichino la verifica periodica della risposta al trattamento demineralizzante in relazione al rischio di frattura, e le LG non forniscono in tal senso raccomandazioni univoche.

TRATTAMENTO IN PREVENZIONE DELLE FRATTURE

In quali casi iniziare un trattamento farmacologico?

Le LG ACP e SIGN concordano nel raccomandare un trattamento farmacologico in uomini e donne con precedenti fratture da fragilità ossea e/o con T score inferiore a -2,5. Le LG ASSR e CAN-TFPHC fanno riferimento solo alle popolazioni femminili con lo stesso parametro di riferimento.

Le LG ACP, ASSR e SIGN raccomandano di iniziare un trattamento anche in pazienti che, per qualsiasi motivazione, dovessero intraprendere una terapia protratta con corticosteroidi anche se non presenti i suddetti criteri. In particolare la LG ASSR indica un livello "soglia" in trattamenti per almeno tre mesi con dosi di prednisone superiori ai 5 mg o equivalenti mentre la LG SIGN propone un algoritmo che differenzia

varie stratificazioni di rischio basate sull'età e sul livello di BMD, indicando il trattamento in caso di pregresse fratture e \o in caso di età maggiore di 65 anni e \o in caso di un T score < -1,5.

La LG ACP include nei criteri per il trattamento anche le terapie antiandrogeniche.

La LG ACP raccomanda un trattamento farmacologico anche in popolazioni a rischio intermedio che abbiano un T score compreso tra -1,5 e -2,5 o siano di età superiore ai 62 anni o in cura con glucocorticoidi ed abbiano altri fattori di rischio. Per i maschi vengono inclusi l'età oltre 70 anni, un BMI tra 20 e 25 kg/m², una perdita di peso del 10%, una vita sedentaria mentre per le donne sono citati anche il fumo, l'assunzione di alcol o caffè, la storia familiare di osteoporosi e l'assunzione carente di calcio e vitamina D.

Con quali farmaci iniziare un trattamento farmacologico?

Tutte le LG concordano nel raccomandare un bisfosfonati come farmaco di prima scelta; i dati disponibili al momento della produzione del documento naturalmente condizionano le indicazioni su quale molecola scegliere.

Non tutti i documenti (*vedi tabella 3*), tuttavia, considerano adeguatamente le differenze dei risultati ottenuti in prevenzione primaria ed in prevenzione secondaria, raccomandando in modo generico farmaci per i quali le evidenze sono disponibili solo in popolazioni di donne già fratturate o in popolazioni miste comprendenti una proporzione elevata di donne già fratturate.

Per alcuni farmaci sono disponibili evidenze sia nella prevenzione delle fratture vertebrali che nella prevenzione delle fratture non vertebrali e la maggior parte delle LG tende a raccomandare come prima scelta le molecole con prove di efficacia su tutti i distretti scheletrici.

Nella pratica corrente i bifosfonati sono generalmente somministrati a cadenza settimanale o mensile, sebbene le evidenze disponibili riguardo alla prevenzione delle fratture provengano in massima parte da studi che utilizzavano dosi giornaliere.

La sola LG CAN TFPHC fa specifica raccomandazione a preferire i trattamenti in monoterapia in prima scelta nella prevenzione delle fratture.

In tutti gli schemi terapeutici raccomandati dalle varie LG è prevista la somministrazione giornaliera di calcio (1- 1,2 g/ die) e vitamina D3 in dose di 400-800 UI.

Per quanto tempo protrarre i trattamenti farmacologici?

Non è chiaro per quanto tempo le donne con OPR debbano assumere la terapia.

La LG SIGN considera il trattamento per tutta la vita pur senza farne raccomandazione esplicita. La LG CAN, pur senza fare esplicite raccomandazioni, cita come la maggior parte degli studi produca dati sulle fratture a 5 anni o meno con dati di sicurezza sino a 10 anni. La LG ACP riporta esplicitamente che non è possibile fare raccomandazioni per la durata della terapia. La durata dei trattamenti non è oggetto di raccomandazioni nelle LG diagnostiche e nella LG ASSR.

Trattamento in prevenzione delle fratture: in sintesi...

Nelle persone ad elevato rischio di frattura è indicato un trattamento farmacologico.

Con l'eccezione dei pazienti che hanno già subito una frattura e dei candidati ad una terapia corticosteroidea protratta, non esiste concordanza tra le varie LG sui criteri per individuare le persone che beneficeranno di un trattamento farmacologico preventivo e soprattutto sull'entità del beneficio prospettabile.

Sono candidate le persone in cui si assommano più fattori di rischio, in particolare bassa BMD, terapie osteopenizzanti, età avanzata e basso peso corporeo.

I bisfosfonati rappresentano i farmaci di prima scelta e tra essi dovrebbero essere preferite le molecole maggiormente studiate e con documentazione di efficacia sia in prevenzione primaria che secondaria e su tutti i distretti scheletrici. L'alendronato è il farmaco dotato di queste caratteristiche.

Le documentazioni di efficacia riguardano trattamenti di durata fino a 5 anni.



CONCLUSIONI

Nell'ultimo decennio le società scientifiche e le agenzie sanitarie hanno rivolto una particolare attenzione al tema dell'osteoporosi, come testimonia l'elevato numero di LG (21) reperite dalla nostra ricerca sistematica. A fronte di questa ampia disponibilità si osserva tuttavia una serie di limitazioni, prevalentemente relative alla qualità dei documenti e alla interpretazione delle prove scientifiche.

È innanzitutto sorprendente notare come istituzioni autorevoli e di riferimento per il mondo clinico producano documenti di

Tabella 3. Trattamento farmacologico per la prevenzione delle fratture: confronto tra linee guida. I grado di forza citati corrispondono alla categorizzazione citata in ciascun documento.

	Tutte le fratture		Solo fratture vertebrali	
	Prevenzione primaria	Prevenzione secondaria	Prevenzione primaria	Prevenzione secondaria
SIGN (2003)	ALN, RIS grado A	ALN, RIS grado A	RAL grado A	ETD grado A RAL grado A CT grado B TOS grado B
CAN TFPHC (2004)	ALN, RIS grado B	ALN, RIS grado B PTH grado B	ALN grado A RIS, RAL grado B	RAL grado B ETD, PAM grado B
ASSR (2005)	ALN, RIS livello I ETD, CLD TOS Livello I PTH (solo per alto rischio) livello I	RAL grado A		
ACP (2008)	ALN, RIS, ZOL, TOS (evidenze forti)	ETD, IBA, PTH, RAL (evidenze forti) CT (evidenze deboli)		

scarsa qualità metodologica, spesso non definibili nemmeno come LG in quanto prive di raccomandazioni [Kanis 2008], oppure definibili come LG ma carenti riguardo ad alcuni aspetti sostanziali (ad esempio prive di una revisione sistematica della letteratura (AAACE Osteoporosis Task Force 2003).

In secondo luogo è evidente la contraddizione tra una dichiarata e autoreferenziale adesione di molte di esse alle metodologie di produzione di LG “evidence-based” (www.iofbonehealth.org/health-professionals/national-regional-guidelines/evidence-based-guidelines.html) e una generalmente bassa qualità metodologica dei 21 documenti da noi individuati secondo criteri predefiniti (Grilli 2000).

Vi è inoltre una tendenza in quasi tutti i documenti a considerare l’osteoporosi (che in realtà è il fattore di rischio) come esito importante in relazione al quale valutare l’efficacia degli interventi, anziché focalizzare l’attenzione sulla frattura che rappresenta il vero esito clinico rilevante per la salute del paziente. Questo atteggiamento estende in modo fuorviante il concetto di patologia a quella che invece è una caratteristica intrinseca dell’invecchiamento fisiologico, creando una deriva verso la medicalizzazione generalizzata della popolazione di età superiore ai 65 anni, senza dare la dovuta enfasi ad altri interventi potenzialmente efficaci, come ad esempio azioni preventive di tipo non farmacologico.

Va infine notato che i cosiddetti “calcolatori”, strumenti statistici basati sui risultati di rilevazioni epidemiologiche, proposti per la valutazione del rischio individuale di frattura e attualmente oggetto di interesse e diffusione nel mondo clinico, non sono mai menzionati dalle LG tra gli strumenti in grado di migliorare la qualità dell’assistenza.

La revisione critica delle LG attualmente disponibili sulla diagnosi e il trattamento della osteoporosi consente di osservare che a fronte di una sostanziale concordanza tra le raccomandazioni di diversi documenti esistono importanti carenze metodologiche e una tendenza a interpretare in modo fuorviante le prove disponibili, col rischio di ripercussioni negative sulla qualità dell’assistenza ai pazienti e sulla efficienza nell’allocazione delle risorse assistenziali.



BIBLIOGRAFIA

- AAACE Osteoporosis Task Force 2003 - American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Prevention and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *Endocrine Practice* 2003; 9: 544-564.
- DUBBO 2007 – Nguyen ND, Eisman JA, Center JR, Nguyen TV. Risk factors for fracture in nonosteoporotic men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:955-62.
- Grilli 2000 - Grilli R, Magrini N, Penna A, Mura G, Liberati A. Practice guidelines developed by specialty societies: the need for a critical appraisal. *Lancet*. 2000; 355:103-6.
- Kanis 2008 - Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008; 19:399-428.
- NORA 2004 - Siris ES, Chen Y, Abbott TA, Barrett-Connor E, Miller PD, Wehren LE, Berger ML. Bone Mineral Density Thresholds for Pharmacological Intervention to Prevent Fractures. *Arch Intern Med* 2004; 164:1108-1112.
- OFELY 2005 - Sornay-Rendu E, Munoz F, Garnero P, Duboeuf F, Delmas PD. Identification of osteopenic women at high risk of fracture: the OFELY study. *J Bone Miner Res*. 2005; 20:1813-9.
- SOF 2003 - Stone KL, Seeley DG, Lui L, Cauley JA, Ensrud KE, Browner WS, Nevitt and Cummings SR BMD at Multiple Sites and Risk of Fracture of Multiple Types: Long-Term Results From the Study of Osteoporotic Fractures *J Bone Miner Res* 2003;18:1947–1954
- WHI 2007 - Robbins J, Aragaki AK, Kooperberg C, Watts N, Wactawski-Wende J, Jackson RD, LeBoff MS, Lewis CE, Chen Z, Stefanick ML, Cauley J. Factors associated with 5-year risk of hip fracture in postmenopausal women. *JAMA* 2007; 298:2389-98.
- WHO 1994 - WHO Study Group. Technical Report Series 843, Geneva: WHO, 1994