

Raccomandazioni Aggiornamento del 2012 delle Linee Guida Francesi per il trattamento farmacologico dell'osteoporosi postmenopausale

Karine Briot et al

*Service de rhumatologie, hôpital Cochin, université Paris-Descartes,
Paris, France*

Abstract

Obiettivi: aggiornare le Linee guida basate sulle evidenze pubblicate nel 2006 dalla Haute Autorité de Santé (HAS) per il trattamento farmacologico dell'osteoporosi postmenopausale, sotto la guida della French Society for Rheumatology e del Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses (GRIO), con la partecipazione di numerose società accademiche (Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, Groupe d'Étude de la Ménopause et du Vieillissement Hormonal, Société Française de Chirurgie Orthopédique, Société Française d'Endocrinologie, Société Française de Gériatrie et de Gériatologie).

Metodi: un gruppo multidisciplinare di esperti a rappresentanza delle principali specializzazioni cliniche coinvolte nella gestione dei pazienti affetti da osteoporosi postmenopausale ha sviluppato delle raccomandazioni aggiornate basate su una revisione sistematica della letteratura secondo il metodo promosso dalla HAS.

Risultati: le raccomandazioni aggiornate sottolineano la necessità di una farmacoterapia per le donne con anamnesi di grave frattura da osteoporosi. In questa popolazione di pazienti, è possibile utilizzare

qualsiasi farmaco per l'osteoporosi; tuttavia, in seguito a frattura dell'anca l'acido zoledronico rappresenta il migliore farmaco di prima linea. Nei pazienti con fratture non gravi o senza fratture, l'appropriatezza della farmacoterapia dell'osteoporosi dipende dalla densità minerale ossea e dai valori FRAX®; in questi casi, è possibile utilizzare qualsiasi farmaco per l'osteoporosi sebbene il raloxifene e l'ibandronato siano maggiormente indicati nei pazienti ad elevato rischio di fratture periferiche. Inizialmente, i farmaci per il trattamento dell'osteoporosi vanno prescritti per 5 anni. La valutazione effettuata al termine dei 5 anni stabilirà la necessità di un'eventuale continuazione del trattamento.

Conclusioni: queste raccomandazioni aggiornate intendono fornire ai medici dei chiarimenti riguardo al trattamento farmacologico dell'osteoporosi.

Obiettivi e metodi

Queste raccomandazioni sono rivolte a tutti i medici che assistono le donne in postmenopausa affette da osteoporosi o con fattori di rischio per osteoporosi. Il loro obiettivo è quello di esaminare i principi della farmacoterapia dell'osteoporosi in base ai dati attuali relativi a indicazioni, efficacia e sicurezza. Il contenuto delle raccomandazioni è stato discusso e redatto in accordo con il metodo proposto dalla Haute Autorité Sanitaire (HAS) e quindi convalidato da una task force multidisciplinare. Quando i dati pubblicati sono stati ritenuti non adeguati o incompleti, le raccomandazioni sono state basate su un consenso professionale che teneva conto sia della pratica attuale che dell'opinione degli esperti. Queste raccomandazioni non possono fornire una guida dettagliata per ogni specifica situazione, morbidità o protocollo per la gestione ospedaliera della malattia. Non si presume né di affrontare tutte le opzioni terapeutiche né di sminuire la responsabilità individuale del medico nei confronti del paziente.

Le raccomandazioni sono state redatte da un project manager e da un comitato scientifico e quindi discusse e revisionate a cura di una task force multidisciplinare in accordo con il metodo AGREE [1]. Hanno contribuito alla revisione delle raccomandazioni le società accademiche elencate di seguito: Collège National des

Gynécologues et Obstétriciens Français, Groupe d'Étude de la Ménopause et du Vieillissement Hormonal, Fédération nationale des gynécologues médicaux, Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses, Société Française de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie, Société Française d'Endocrinologie, Société Française de Gériatrie et Gériatologie, Société Française de Rhumatologie.

Epidemiologia e diagnosi dell'osteoporosi

L'osteoporosi è una malattia ossea generalizzata caratterizzata dalla diminuzione della forza ossea e dall'aumento del rischio di frattura [2]. Rappresenta un importante problema sanitario, sia per il rischio di fratture potenzialmente gravi sia perché la sua prevalenza è in aumento a causa dell'invecchiamento della popolazione. Le presenti raccomandazioni sono indicate esclusivamente per il trattamento delle pazienti in postmenopausa la cui diminuita forza ossea non ha altre cause metaboliche, maligne o genetiche.

Epidemiologia

Le fratture da osteoporosi possono coinvolgere qualsiasi sito scheletrico eccetto il cranio, le ossa facciali, la colonna cervicale, le prime tre vertebre toraciche, le mani e gli alluci (laddove i traumi e i tumori spiegano la stragrande maggioranza delle fratture). Questi tipi di frattura sopraggiungono in seguito a traumi a bassa energia (p. es., una caduta a terra dalla posizione eretta). Le gravi fratture da osteoporosi si associano ad un aumento significativo della mortalità e comprendono: fratture del femore prossimale, dell'omero prossimale, fratture vertebrali, pelviche, del femore distale, fratture di tre costole e della tibia prossimale [3]. Le fratture non gravi, quali le fratture dell'avambraccio, hanno un impatto variabile sulla morbilità ma non si associano ad un aumento della mortalità.

Diagnosi dell'osteoporosi mediante assorbimetria

Tecnica di misurazione

L'assorbimetria rx accoppiata (DXA) è lo standard di riferimento per la misurazione della BMD alla colonna lombare e al femore

prossimale. La forza ossea dipende in larga misura dalla BMD. Nelle donne in postmenopausa, le misurazioni della BMD vengono interpretate utilizzando il valore di T-score calcolato come la differenza tra la BMD osservata e la BMD nello stesso sito di giovani donne sane. Il T-score è espresso in unità di deviazione standard (SD). Secondo l'Organizzazione mondiale della sanità, si parla di osteoporosi con $T\text{-score} \leq -2.5$ [4]. Tuttavia, tale cut-off diagnostico non rappresenta un valore soglia per le decisioni relative al trattamento (consenso professionale). In Francia, a partire dal 1 luglio 2006, i pazienti che soddisfano criteri specifici ottengono il rimborso dell'esame DXA (Tabella 1). Le procedure di controllo della qualità delle apparecchiature DXA sono volte a garantire l'attendibilità delle misurazioni. Oltre al percorso di preparazione iniziale, gli operatori che eseguono l'esame DXA devono ricevere una specifica formazione relativa alla tecnica di misurazione DXA e all'interpretazione dei risultati. È inoltre obbligatoria un'approfondita conoscenza delle procedure di protezione radiologica.

Scelta del sito e della curva di misurazione

La BMD deve essere misurata a livello della colonna lombare e del femore prossimale. Viene effettuata una diagnosi di osteoporosi mediante assorbimetria in presenza di T-score pari o inferiore a -2.5 in almeno uno dei seguenti siti scheletrici: colonna lombare, collo femorale e anca in toto [5,6]. Secondo l'International Osteoporosis Foundation, se deve essere privilegiato un singolo sito di misurazione, la preferenza deve essere accordata all'anca in toto o al collo femorale e i risultati devono essere interpretati utilizzando esclusivamente la curva di riferimento NHANES III [7,8].

Tabella 1. Impiego dell'assorbimetria rx accoppiata (DXA) rimborsata dal sistema sanitario nazionale francese.

Prima DXA Nella popolazione generale, indipendentemente da età e sesso Paziente con evidenza di osteoporosi: individuazione o conferma radiologica di frattura vertebrale (deformità del corpo vertebrale) in assenza di chiari segni di trauma o tumore; pregressa frattura periferica a bassa energia (non contando fratture di cranio, alluci o della colonna vertebrale) Paziente con malattia o trattamento che inducono osteoporosi: terapia sistemica con glucocorticoidi (preferibilmente all'inizio del trattamento) prescritta per un minimo di 3 mesi consecutivi con dosaggio equivalente a > 7,5 mg/die di prednisone Anamnesi documentata di malattia o trattamento potenzialmente responsabili di osteoporosi: ipogonadismo prolungato (inclusa terapia di deprivazione androgenica per orchietomia o terapia prolungata con Gn-Rh), ipertiroidismo attivo non trattato, ipercorticosurrenalismo, iperparatiroidismo primario e osteogenesi imperfetta Nelle donne in postmenopausa (incluse le donne in terapia ormonale sostitutiva con dosaggi inferiori a quelli indicati per la protezione ossea), la DXA è indicata come per la popolazione generale e nelle pazienti che soddisfano i seguenti criteri Anamnesi di frattura del collo femorale a bassa energia in un parente di primo grado Indice di massa corporea < 19 Kg/m² Menopausa prima dei 40 anni, per qualsiasi motivo Anamnesi di terapia con glucocorticoidi per un minimo di 3 mesi consecutivi con dosaggio equivalente a > 7.5 mg/die di prednisone
Seconda DXA Alla sospensione della terapia per osteoporosi, eccetto nel caso di interruzione anticipata a causa di evento avverso nelle donne in postmenopausa; Nelle donne in postmenopausa senza fratture e non trattate dopo prima DXA perché mostravano valori normali oppure osteopenia, può essere eseguita una seconda DXA 3-5 anni dopo in base all'eventuale insorgenza di nuovi fattori di rischio.

Valutazione del rischio di frattura e processo decisionale relativo al trattamento

La decisione di iniziare una farmacoterapia dell'osteoporosi poggia, oltre che sui valori di BMD, sulla valutazione di routine di tre variabili associate al rischio di frattura (età, fratture pregresse e rischio di caduta).

Pregresse fratture a bassa energia

Un'anamnesi di almeno una frattura a bassa energia è il più forte predittore di futura frattura vertebrale e non vertebrale in un sito qualsiasi (inclusa la colonna vertebrale) [9–12]. È necessario tenere in considerazione il tempo trascorso dalla prima frattura: il futuro rischio di frattura è maggiore nei primi 2-3 anni ma resta significativamente elevato fino a 10–15 anni (in particolare per le fratture vertebrali, del femore prossimale e dell'omero) [11,12].

Le fratture vertebrali da osteoporosi sono comuni ma spesso non vengono diagnosticate (nei 2/3 dei casi) poiché il dolore può essere minimo o confuso con un sintomo di malattia vertebrale degenerativa. Ciononostante, le fratture vertebrali rappresentano un importante fattore di rischio di futura frattura vertebrale e non vertebrale. Il rischio di ulteriori fratture cresce con l'aumento del numero e della gravità delle fratture vertebrali. La presenza di frattura vertebrale individuata mediante radiografia, anche in assenza di sintomi, si associa all'aumento del rischio relativo di fratture incidenti entro il primo anno e fino a 15 anni dalla diagnosi, in seguito ad aggiustamento per età e BMD [9].

Nelle donne in postmenopausa, deve essere effettuata una valutazione morfologica mediante radiografia o una valutazione della frattura vertebrale (VFA) tramite DXA in caso venga soddisfatto almeno uno dei seguenti criteri: perdita di altezza storica di almeno 4 cm (altezza misurata a 20 anni meno altezza attuale), perdita di altezza probabile di almeno 2 cm (perdita di altezza misurata al follow-up), pregresse fratture vertebrali o malattia cronica associata a rischio elevato di frattura. Per la VFA, è possibile utilizzare indicazioni più ampie [13].

Misurazione delle densità minerale ossea (BMD)

La misurazione della BMD è di aiuto nella valutazione del rischio di frattura. In alcuni studi prospettici, la diminuzione della BMD è risultata correlata all'aumento del rischio di frattura. Ciascuna diminuzione della BMD di 1 SD rispetto ai controlli è stata associata ad un aumento di circa due volte del rischio di frattura [14]. Tuttavia, la misurazione della BMD non è in grado di individuare tutte le donne a rischio elevato di frattura. Diversi ampi

Tabella 2. Fattori di rischio di frattura.

Età ^a
Etnia caucasica
Menopausa prima dei 40 anni
Amenorrea primaria o secondaria
Storia familiare di frattura da insufficienza ^a
Storia pregressa di fratture ^a
Basso peso corporeo ^a
Compromissione dell'acuità visiva ^a
Disturbi neuromuscolari ^a
Periodo molto lungo di immobilizzazione ^a
Fumo ^a
Terapia con glucocorticoidi ^a
Ridotta assunzione di calcio
Assunzione non adeguata di vitamina D
Elevato consumo di alcool
^a Fattori di rischio di frattura da osteoporosi indipendentemente dalla densità minerale ossea.

studi di coorte riportano una percentuale di fratture del 50% in donne con valori di T-score pari o inferiori a -2.5 [15,16]. I risultati della BMD non sono sempre sufficienti per prendere decisioni in merito al trattamento. È necessario tenere conto di altri fattori di rischio, in particolare del rischio di caduta (Tabelle 2 e 3).

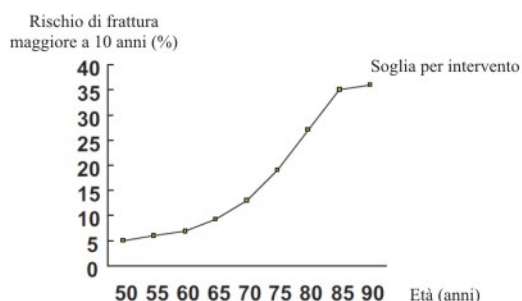
Fattori di rischio di caduta

Nella popolazione di pazienti più anziani, i fattori di rischio di caduta giocano un ruolo importante nell'insorgenza delle fratture. Oltre l'80% delle fratture non vertebrali è correlato alle cadute [17]. La Tabella 3 elenca i principali fattori di rischio di caduta.

È stata proposta la seguente strategia:

- stabilire se si è verificata una caduta nell'anno precedente;
- in assenza di pregressa frattura:
 - valutare l'eventuale presenza di fattori di rischio (Tabella 3),
 - nel corso della visita effettuare alcuni di questi semplici test: Get up and go test [alzarsi e camminare], Single leg stance test [in posizione eretta su una gamba sola] e Sternum push test [spinta sternale].

Figura 1. Impiego dello strumento FRAX® come soglia di rischio di frattura maggiore per intervento terapeutico in base all'età in Francia.



Lo strumento FRAX® per la stima del rischio assoluto di frattura

L'individuazione dei soggetti a rischio elevato di frattura si fonda sulla valutazione dei fattori di rischio multipli tra i quali vi sono i valori della BMD e le variabili cliniche associate al rischio di frattura (Tabella 2). L'impatto dei diversi fattori di rischio varia in base all'età. Lo strumento FRAX® è stato sviluppato sotto l'egida dell'Organizzazione mondiale della sanità per misurare il rischio di frattura [18] (www.sheffield.ac.uk/FRAX). Lo strumento FRAX® stima la probabilità a 10 anni di andare incontro ad una frattura dell'anca e di soffrire di fratture osteoporotiche maggiori (fratture dell'anca, omero, polso e cliniche vertebrali, con esclusione delle fratture vertebrali sintomatiche e asintomatiche individuate mediante radiografia). In base ai primi studi nazionali di validazione e di calibrazione [19–23] e alle raccomandazioni internazionali (NOF, NOS, NOGG), è possibile suggerire le seguenti linee guida (consenso professionale):

- lo strumento FRAX® non ha alcuna utilità in presenza di ovvie indicazioni di farmacoterapia dell'osteoporosi, p. es. con grave frattura pregressa da osteoporosi o con T-score ≤ -3 a livello della colonna lombare e del femore (anca in toto o collo femorale);
- lo strumento FRAX® è utile nei pazienti con pregresse fratture non gravi o con altri fattori di rischio e T-score > -3 . In Francia, non è ancora stato convalidato alcun cut-off per intervento

terapeutico. Si suggerisce, invece, di utilizzare la probabilità FRAX® come soglia, corrispondente al rischio stimato nelle donne della stessa età con pregressa frattura. [18]. Tale valore soglia varia in base all'età (Fig. 1) [18] (consenso professionale). L'aumento in base all'età del cut-off relativo al processo decisionale riflette il cambiamento spontaneo del rischio di ulteriori fratture connesso alla presenza di pregressa frattura e all'età.

Strategie terapeutiche per la prevenzione e il trattamento dell'osteoporosi postmenopausale

Il trattamento è volto alla prevenzione delle fratture (consenso professionale). La decisione di iniziare il trattamento poggia sulla stima del rischio di incorrere in una frattura nei 5-10 anni successivi, durata per la quale sono disponibili i dati sull'efficacia. La dimostrazione che i farmaci per la cura dell'osteoporosi sono in grado di prevenire le fratture, è stata ottenuta valutando le popolazioni con specifici criteri di BMD o con anamnesi di frattura (Tabelle 4–6). In caso di diagnosi di osteoporosi (con o senza fratture), si procede in primo luogo all'esclusione di altre cause alla base della diminuzione della forza ossea (malattie metaboliche, malignità e malattie genetiche). Questa fase è indispensabile prima di iniziare il trattamento.

Non sono disponibili alcuni confronti testa a testa tra le percentuali di frattura relative a differenti farmaci per l'osteoporosi. Per confrontare gli effetti antifrattura non devono essere utilizzati gli effetti sulla BMD o sui marcatori biochimici. Non esiste alcuna evidenza scientifica riguardo ai benefici aggiunti della combinazione dei farmaci per il trattamento dell'osteoporosi. La scelta di un farmaco deve basarsi sui noti benefici extrascheletrici, sui possibili effetti avversi, sulle specifiche controindicazioni e sui vincoli legati al trattamento. Assumere il farmaco attenendosi alle indicazioni può aiutare a contenere gli effetti collaterali. Il tipo di trattamento dipende dall'età, dal rischio di fratture vertebrali e/o periferiche e dalla gravità della frattura (consenso professionale). Per ottenere il rimborso si dovranno soddisfare determinati requisiti. Quando il paziente risponde al trattamento farmacologico con

Tabella 3. Fattori di rischio di caduta.

<i>Fattori di rischio clinici</i>	<i>Altri fattori</i>
Età > 80 anni	Consumo di alcool
Insorgenza di cadute nell'ultimo anno	Vita sedentaria
Danni muscolo-scheletrici e neuromuscolari	Malnutrizione
Debolezza muscolare a livello degli arti inferiori	Fattori di rischio ambientali
Diminuzione della forza della presa	Ambiente domestico non sicuro (scale, tappeti)
Difficoltà a camminare	Utilizzo o mancato utilizzo degli ausili per la deambulazione
Compromissione dell'equilibrio	Ambiente esterno non sicuro (marciapiedi irregolari, superfici scivolose)
Compromissione dell'acuità visiva	Utilizzo non appropriato o mancato utilizzo di un bastone
Perdita dell'udito	Fattori socio-economici: istruzione, reddito, ambiente domestico, rete sociale
Uso di agenti psicotropi	
Uso di un numero superiore a quattro farmaci	
Diagnosi specifiche	
Malattia di Parkinson	
Demenza	
Depressione	
Lesioni associate a ictus	
Carenza/insufficienza di vitamina D	

difficoltà o non risponde affatto, sarà necessario un invio ad uno specialista in malattie ossee (consenso professionale). Il medico è tenuto a fornire al paziente informazioni appropriate riguardo alla malattia e al suo trattamento, sottolineando l'importanza dell'aderenza e persistenza alla terapia, le quali dovranno essere monitorate nel corso del follow-up. Una gestione multidisciplinare del paziente si è dimostrata in grado di migliorare le cure successive alla frattura. [24].

Condizioni necessarie per l'inizio della farmacoterapia dell'osteoporosi

Prevenzione delle cadute

Non si deve sovrastimare l'importanza della prevenzione delle cadute e delle loro conseguenze nei pazienti più anziani. La prevenzione delle cadute si fonda su molteplici fattori quali le modifiche dell'ambiente domestico, l'esercizio fisico, la correzione

dei disturbi visivi e l'aggiustamento dei farmaci antipertensivi o ipnotici. Tuttavia, non esiste alcuna evidenza scientifica che confermi che tali misure determinino un'effettiva riduzione della percentuale di fratture (Grado C) [25].

Tabella 4. Effetti dei farmaci per il trattamento dell'osteoporosi sul rischio di fratture vertebrali.

<i>Farmaco</i>	<i>Studio</i>	<i>Durata</i>	<i>Rischio relativo</i>	<i>Commenti</i>
Terapia ormonale sostitutiva in menopausa Raloxifene Raloxifene	WHI [50]	5 anni	Tutte le fratture (incluse le fratture vertebrali): 0.76 (0.69–0.85)	
	MORE [51]	3 anni 4 anni	0.7 (0.5–0.8) 0.64 (0.53–0.76)	Riduzione durante il quarto anno simile a quella nei primi 3 anni
Alendronato	FIT 1 [52]	3 anni	0.53 (0.41–0.68)	Fratture morfometriche
			0.45 (0.27–0.72)	Fratture vertebrali cliniche
	FIT 2 [53]	4 anni	0.56 (0.39–0.80)	Endpoint secondario
	Meta-analisi [54]	2-3 anni	0.52 (0.43–0.65)	
	Meta-analisi [55]	≥ 1 anno	0.55 (0.38–0.80)	Prevenzione primaria
Risedronato			0.55 (0.43–0.69)	Prevenzione secondaria
	VERT-NA [56]	3 anni	0.59 (0.42–0.82)	
	VERT-MN [57]	3 anni	0.51 (0.36–0.73)	
	Meta-analisi [58]	≥ 1 anno	0.61 (0.50–0.76)	Prevenzione secondaria
	Meta-analisi [59]	3 anni	0.19 (0.09–0.4)	Analisi a posteriori dei pazienti ≥ 80 anni
Ibandronato	Bone Trial [60] (2.5 mg/d)	3 anni	0.38 (0.25–0.59)	Fratture vertebrali morfometriche
Acido zoledronico	HORIZON PFT [61]	3 anni	0.3 (0.24–0.38)	
	HORIZON RFT [33]	3 anni	0.54 (0.32–0.92)	Nei pazienti con fratture del femore prossimale
	Analisi combinata dei pazienti ≥ 75 anni [62]	3 anni	0.34 (0.21–0.55)	Analisi a posteriori (fratture vertebrali cliniche)
Teriparatide	PFT [63]	18 mesi	0.35 (0.45–0.78)	
Ranelato di stronzio	SOTI [64]	3 anni	0.59 (0.48–0.73)	Fratture vertebrali morfometriche
	SOTI [65]	4 anni	0.67 (0.55–0.81)	
	TROPOS [66]	3 anni	0.61 (0.51–0.73)	
	TROPOS [67]	5 anni	0.76 (0.65–0.88)	

Denosumab	Analisi combinata dei SOTI/TROPOS [68]	3 anni	0.60 (0.53–0.69)	Pazienti di età superiore a 80 anni (analisi programmata)
	Analisi combinata dei SOTI/TROPOS [69]	3 anni	0.68 (0.50; 0.92)	
	FREEDOM [70]	3 anni	0.32 (0.26—0.41)	

Assunzione di calcio

Non vi sono evidenze inconfutabili a sostegno dell'esclusivo utilizzo degli integratori di calcio nella riduzione della percentuale di fratture. In una meta-analisi di 29 studi clinici controllati randomizzati (63.897 pazienti, età media 67,8 anni), è stata dimostrata una percentuale di riduzione di tutte le fratture da osteoporosi pari al 12% nei pazienti che assumevano integratori di calcio con o senza vitamina D. L'efficacia è risultata maggiore nei pazienti di età superiore a 70 anni la cui assunzione di calcio era inferiore a 700 mg/die e nei pazienti che assumevano le dosi raccomandate di integratori di vitamina D [26]. In numerosi studi, l'integratore di calcio nelle donne anziane è risultato associato ad un aumento del rischio di eventi cardiovascolari [27–29]. Tale aumento era ascrivibile principalmente ai soggetti con un'adeguata assunzione di calcio alimentare [30]; inoltre, in uno studio controllato randomizzato, non è stato riscontrato alcun aumento delle malattie vascolari aterosclerotiche nei pazienti che assumevano integratori di calcio [31].

L'apporto giornaliero ottimale di calcio equivale a 1200 mg nelle donne in postmenopausa di età superiore a 50 anni. Sono da preferirsi i cibi ricchi di calcio (prodotti caseari e acque minerali arricchite con calcio) (consenso professionale). Nella pratica, l'apporto di calcio alimentare può essere valutato mediante un questionario sulla frequenza del consumo degli alimenti (p. es., il questionario in francese disponibile all'indirizzo www.grio.org). I pazienti con livelli insufficienti di vitamina D dovrebbero assumere integratori di vitamina D.

Tabella 5. Effetti dei farmaci per il trattamento dell'osteoporosi sul rischio di fratture non vertebrali.

<i>Farmaco</i>	<i>Studio</i>	<i>Durata</i>	<i>Rischio relativo</i>	<i>Commenti</i>
Terapia ormonale sostitutiva in menopausa	WHI [50]	5 anni	Tutte le fratture (incluse le fratture vertebrali): 0.76 (0.69–0.85)	
Raloxifene	MORE [51]	3 anni	0.92 (0.8–1.1)	Analisi a posteriori di un gruppo selezionato a rischio elevato 0,53 (0,29–0,99)
Alendronato	FIT 1 [52]	3 anni	0.80 (0.63–1.01)	Polso: 0.52 (0.31–0.87)
	FIT 2 [53]	4 anni	0.86 (0.73–1.01)	
	Meta-analisi [71]	3 anni	0.71 (0.50–0.997)	
	Meta-analisi [54]	3 anni	0.51 (0.38–0.69)	
	Meta-analisi [55]	≥ 1 anno	0.77 (0.64–0.92)	
Risedronato	VERT-NA [56]	3 anni	0.61 (0.39–0.94)	Pazienti con almeno una frattura vertebrale
	VERT-MN [57]	3 anni	0.67 (0.44–1.04)	Pazienti con almeno due fratture vertebrali
	Studio sul rischio di caduta [72]	3 anni	0.7 (0.6–0.9)	Solo nelle donne con osteoporosi di età compresa tra 70 e 79 anni (0.4 [0.6–0.9])
	Meta-analisi [58]	≥ 1 anno	0.80 (0.72–0.90)	
	Meta-analisi [59]	3 anni	NS	Analisi a posteriori (pazienti ≥ 80 anni)
Ibandronato	Bone Trial [60] (2.5 mg/d)	3 anni	NS	Analisi a posteriori (T-score del collo femorale ≤ -3): 69% (P = 0,013)
Acido zoledronico	HORIZON PFT [61]	3 anni	0.75 (0.64–0.87)	
	HORIZON RFT [33]	3 anni	0.73 (0.55–0.98)	
	Analisi combinata dei pazienti ≥ 75 anni [62]	3 anni	0.73 (0.60–0.90)	Analisi a posteriori
Teriparatide	PFT [63]	18 mesi	0.47 (0.25–0.88)	
Ranelato di stronzio	TROPOS	3 anni	0.84 (0.702–0.995)	
	[66,67]	5 anni	0.85 (0.73–0.99)	
	Analisi combinata di SOTI/TROPOS [68]	3 anni	0.85 (0.74–0.99)	
	Analisi combinata di SOTI/TROPOS [68]	3 anni	0.69 (0.52; 0.92)	
Denosumab	FREEDOM [70]	3 anni	0.80 (0.67–0.95)	

Vitamina D

Il livello sierico di 25(OH)D3 indica la vitamina D immagazzinata dall'organismo. Il consenso attuale è favorevole a livelli di 25(OH)D3 superiori a 30 ng/mL (75 nmol/L) (consenso professionale). Con livelli di 25(OH)D3 pari o superiori a 150 ng/mL (or 375 nmol/L) potrebbe verificarsi tossicità. È necessario testare i livelli sierici di 25(OH)D3 ogniqualvolta sia di necessario, al fine di una gestione ottimale, il mantenimento di un livello adeguato di 25(OH)D3. Il livello di riferimento di 25(OH)D3 deve essere stabilito per consentire le decisioni in merito alle dosi di carico e di mantenimento degli integratori di vitamina D (consenso professionale) [32]. Questa raccomandazione è valida per i pazienti che necessitano di farmaci per l'osteoporosi.

Nei pazienti con carenza o insufficienza di vitamina D, deve essere somministrata una dose di carico per alzare il livello di 25(OH)D3 al di sopra di 30 ng/mL. La GRIO raccomanda la seguente linea di intervento (consenso professionale):

- carenza di vitamina D: 25(OH)D3 < 10 ng/mL. Quattro dosi da 100.000 UI ciascuna a distanza di 15 giorni l'una dall'altra;
- insufficienza da vitamina D: 25(OH)D3 tra 10 e 20 ng/mL. Tre dosi da 100.000 UI ciascuna a distanza di 15 giorni l'una dall'altra;
- insufficienza da vitamina D: 25(OH)D3 tra 20 e 30 ng/mL. Due dosi da 100.000 UI ciascuna a distanza di 15 giorni l'una dall'altra;

La dose di mantenimento è compresa tra 800 e 1200 UI/die (o l'equivalente in dosi da 100.000 UI ogni 2–3 mesi) [30]. Dosi elevate di integratori (500.000 o 600.000 UI una volta o due volte all'anno) non trovano conferma nelle evidenze disponibili [33] (consenso professionale).

Raccomandazioni in caso di frattura

Considerato l'aumento della mortalità e della morbidità associate alle fratture gravi, si raccomanda la farmacoterapia dell'osteoporosi a qualsiasi età in seguito a frattura da osteoporosi a bassa energia che abbia interessato femore prossimale, colonna vertebrale, femore distale, omero prossimale, bacino, tibia prossimale o tre costole

(consenso professionale) (Fig. 2). In questi casi, un esame DXA può essere utile per confermare che la frattura sia principalmente imputabile alla diminuzione della forza ossea (p. es., quando le circostanze in cui si è verificata la frattura non sono chiare, nei pazienti giovani e in quelli obesi).

Fratture non vertebrali gravi

Le opzioni terapeutiche (in ordine alfabetico) comprendono: alendronato, 70mg una volta alla settimana (o 10 mg/die); denosumab, 60mg per via sottocutanea una volta ogni 6 mesi; risedronato, una compressa da 35mg alla settimana o una compressa da 75mg per due giorni consecutivi una volta al mese o una compressa da 5mg al giorno; ranelato di stronzio, 2g/die; teriparatide, 20g/die; acido zoledronico, 5mg mediante infusione endovenosa una volta all'anno. Nei pazienti con fratture del femore prossimale, l'unico farmaco attualmente considerato è l'acido zoledronico, da considerarsi perciò il farmaco di prima linea in questi casi (Grado A) [34]. La terapia di prima linea con teriparatide può essere utilizzata nei pazienti con almeno due fratture vertebrali prevalenti e viene rimborsata dal sistema sanitario nazionale francese (Grado A).

Frattura vertebrale

Le opzioni terapeutiche (in ordine alfabetico) (Grado A) comprendono: acido zoledronico, 5mg mediante infusione endovenosa una volta all'anno, alendronato, 70mg una volta alla settimana (o 10 mg/die); denosumab, 60mg per via sottocutanea una volta ogni 6 mesi; ibandronato, 150 mg/mese; raloxifene, 60 mg/die; risedronato, una compressa da 35mg alla settimana o una compressa da 75mg per due giorni consecutivi una volta al mese o una compressa da 5mg al giorno; ranelato di stronzio, 2g/die; teriparatide, 20g/die. La terapia di prima linea con teriparatide può essere utilizzata nei pazienti con almeno due fratture vertebrali prevalenti e, in questo caso, viene rimborsata dal sistema sanitario nazionale francese (Grade A). Il raloxifene e l'ibandronato devono essere riservati ai pazienti a rischio irrilevante di fratture periferiche (Grado A), p. es., ai pazienti al di sotto dei 70 anni di età o che non

presentano nessuno dei seguenti fattori di rischio: T-score femorale ≤ -3 , rischio elevato di cadute e pregressa frattura periferica.

Tabella 6. Effetti dei farmaci per il trattamento dell'osteoporosi sul rischio di fratture dell'anca.

Farmaco	Studio	Durata	Rischio relativo
Terapia ormonale sostitutiva in menopausa	WHI [50]	5 anni	0.66 (0.45–0.98)
Raloxifene	MORE [51]	3 anni	NS
Alendronato	FIT 1 [52]	3 anni	0.49 (0.23–0.99)
	Meta-analisi [53]	≥ 1 anno	0.47 (0.26–0.85)
	Meta-analisi [73]	1–4.5 anni	0.45 (0.28–0.71)
Risedronato	Studio relativo alle fratture dell'anca [72]	3 anni	0.7 (0.6–0.9)
	Meta-analisi [58]	≥ 1 anno	0.74 (0.59–0.94)
Ibandronate	Studio sul rischio di caduta [60] (2.5 mg/d)	3 anni	
Acido zoledronico	HORIZON PFT [61]	3 anni	0.59 (0.42–0.83)
	HORIZON PFT [33]	3 anni	0.70 (0.41–1.19) nei pazienti con frattura dell'anca
Teriparatide	PFT [63]	18 mesi	NS
Ranelato di stronzio	TROPOS	3 anni	0.64 (0.412–0.997) nelle donne a rischio elevato
	[66,67]	5 anni	0.57 (0.33–0.97) nelle donne a rischio elevato
	Analisi combinata di SOTI/TROPOS [69]	3 anni	0.76 (0.50–1.15)
Denosumab	FREEDOM [70]	3 anni	0.60 (0.37–0.97)

Altre fratture da osteoporosi non gravi (p. es., frattura del polso)

Si raccomanda una misurazione della BMD mediante DXA (Grado A):

- T-score ≤ -3 : si raccomanda farmacoterapia (Grado A);
- T-score > -3 : le decisioni relative al trattamento dipendono dalla probabilità FRAX® mentre la soglia di intervento è in funzione dell'età (Fig. 1) (<http://www.sheffield.ac.uk/FRAX/>) (consenso professionale).

Le opzioni terapeutiche (in ordine alfabetico) comprendono: acido zoledronico, 5mg mediante infusione endovenosa una volta all'anno, alendronato, 70mg una volta alla settimana (o 10 mg/die); denosumab, 60mg per via sottocutanea una volta ogni 6 mesi;

ibandronato, 150 mg/mese; raloxifene, 60 mg/die; risedronato, una compressa da 35mg alla settimana o una compressa da 75mg per due giorni consecutivi una volta al mese o una compressa da 5mg al giorno; ranelato di stronzio, 2g/die; teriparatide, 20g/die, terapia ormonale sostitutiva nelle pazienti di età compresa tra 50 e 60 anni con sintomi di menopausa. Il raloxifene e l'ibandronato devono essere riservati ai pazienti a rischio irrilevante di fratture periferiche (Grado A), p. es., ai pazienti al di sotto dei 70 anni di età o che non presentano nessuno dei seguenti fattori di rischio: T-score femorale ≤ -3 , rischio elevato di cadute e pregressa frattura periferica. La terapia di prima linea con teriparatide può essere utilizzata nei pazienti con almeno due fratture vertebrali prevalenti e, in questo caso, viene rimborsata dal sistema sanitario nazionale francese (Grade A). La terapia ormonale sostitutiva è indicata nelle pazienti di età compresa tra 50 e 60 anni con sintomi di menopausa. La durata della terapia dipende dalla durata dei sintomi menopausali e dalla valutazione del rapporto rischio/beneficio da effettuarsi con il paziente. In assenza di sintomi di menopausa, la terapia ormonale sostitutiva è giustificata solo quando gli altri trattamenti sono inefficaci o scarsamente tollerati. Se le dosi somministrate sono inferiori alle dosi raccomandate per la protezione ossea, è necessario ripetere una misurazione della BMD dopo 2–3 anni (Grado A). Nei pazienti con valori costantemente bassi di BMD, è possibile associare un farmaco per l'osteoporosi alla terapia ormonale sostitutiva.

Raccomandazioni per i pazienti senza fratture prevalenti

Il trattamento è volto alla diminuzione del rischio di frattura nei successivi 5-10 anni (Fig. 2). Nelle donne in postmenopausa, è necessario valutare i fattori di rischio di osteoporosi e di caduta in modo da stabilire l'eventuale utilità di un esame DXA. In Francia, l'esame DXA viene rimborsato ai pazienti che soddisfano criteri specifici (Grade A):

- T-score ≤ -3 : si raccomanda farmacoterapia (Grado A);
- T-score > -3 : le decisioni relative al trattamento dipendono dalla probabilità FRAX® mentre la soglia di intervento è in funzione all'età (Fig. 1) (<http://www.sheffield.ac.uk/FRAX/>) (consenso

professionale).

Quando il trattamento è indicato, le opzioni terapeutiche (in ordine alfabetico) (Grado A) comprendono: acido zoledronico, 5mg mediante infusione endovenosa una volta all'anno, alendronato, 70mg una volta alla settimana (o 10 mg/die); denosumab, 60mg per via sottocutanea una volta ogni 6 mesi; ibandronato, 150 mg/mese; raloxifene, 60 mg/die; risedronato, una compressa da 35mg alla settimana o una compressa da 75mg per due giorni consecutivi una volta al mese o una compressa da 5mg al giorno; ranelato di stronzio, 2g/die; terapia ormonale sostitutiva. La preferenza per raloxifene e ibandronato sarà data ai pazienti a basso rischio di fratture periferiche (Grado A), p. es., ai pazienti al di sotto dei 70 anni di età o che non presentano nessuno dei seguenti fattori di rischio: T-score femorale ≤ -3 , rischio elevato di cadute e pregressa frattura periferica. La terapia ormonale sostitutiva è indicata nelle pazienti di età compresa tra 50 e 60 anni con sintomi di menopausa. La durata della terapia dipende dalla durata dei sintomi menopausali e dalla valutazione del rapporto rischio/beneficio da effettuarsi con il paziente (Grado A). In assenza di sintomi di menopausa, la terapia ormonale sostitutiva è giustificata solo quando gli altri trattamenti sono inefficaci o scarsamente tollerati. Se le dosi somministrate sono inferiori alle dosi raccomandate per la protezione ossea, è necessario ripetere una misurazione della BMD dopo 2–3 anni (Grado A). Nei pazienti con valori costantemente bassi di BMD, è possibile associare un farmaco per l'osteoporosi alla terapia ormonale sostitutiva.

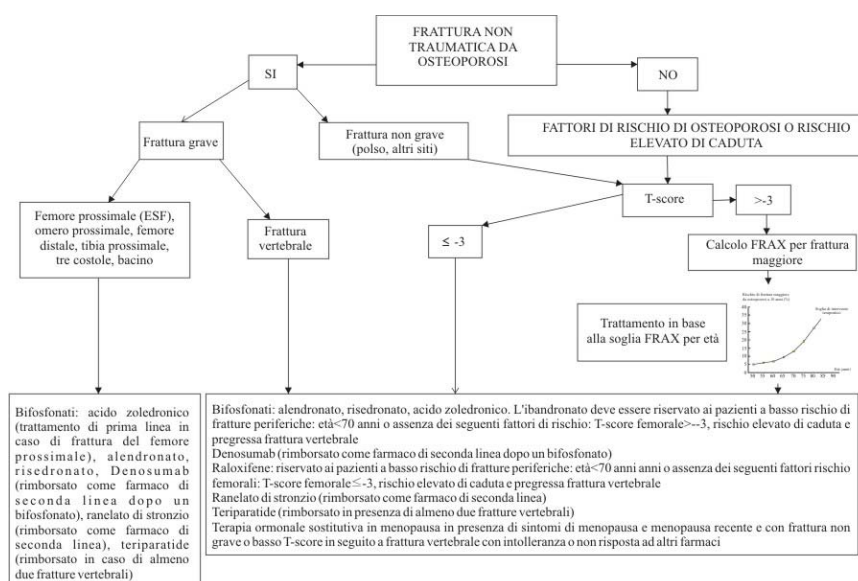
Durata del trattamento

Durata teorica del trattamento

La durata del trattamento è regolata dai seguenti fattori (consenso professionale):

- età del paziente;
- risposta del tessuto osseo al trattamento;
- effetti residui dopo sospensione del trattamento; vi è soltanto un basso livello di evidenza circa le percentuali di frattura dopo sospensione del trattamento mentre gli studi degli indicatori

Figura 2. Strategie terapeutiche per la gestione dell'osteoporosi.



sostitutivi (BMD e marcatori biochimici) indicano una considerevole variabilità degli effetti residui;

▪ **sicurezza ossea e sicurezza generale.**

Alcuni studi controllati hanno stabilito che i farmaci per l'osteoporosi attualmente disponibili determinano una riduzione della percentuale di frattura per periodi di trattamento compresi tra 3 e 5 anni (Grado A), con la sola eccezione del teriparatide, il cui periodo di trattamento è di 18 mesi. Sono disponibili dati provenienti da studi di follow-up relativi a periodi di trattamento di 10 anni per l'alendronato [35,36], 7 anni per il risedronato [37], 10 anni per il ranelato di stronzio [38], 8 anni per il raloxifene [39] e 6 anni per l'acido zoledronico [40]. Considerato il disegno di questi studi, le evidenze per la prevenzione delle fratture sono deboli. Tuttavia, i risultati indicano la presenza di un buon profilo generale sulla sicurezza e di una buona sicurezza ossea per i periodi di trattamento a lungo termine. Con un trattamento con bifosfonati della durata di oltre 10 anni, l'incidenza di effetti collaterali, inclusi gli eventi gastrointestinali, non è risultata significativamente differente da quella rilevata nel gruppo placebo durante la fase controllata dello studio. Sebbene la terapia con bifosfonati sia

compresa nei fattori di rischio di fratture atipiche del femore, non vi sono evidenze convincenti a conferma del fatto che un trattamento di durata maggiore determini un aumento del rischio. I casi finora riportati non mettono in dubbio il favorevole rapporto rischi/benefici relativo al trattamento nei pazienti a rischio di frattura da osteoporosi [41,42] (consenso professionale).

Valutazione degli effetti del trattamento

Dopo 5 anni di trattamento, è necessario valutare l'appropriatezza di un'ulteriore farmacoterapia dell'osteoporosi (consenso professionale). Tale valutazione non comporta automaticamente la sospensione del trattamento. Nel corso della valutazione, si deve tenere conto dei seguenti fattori (consenso professionale):

- fattori clinici: quali età, insorgenza di fratture durante il trattamento, sviluppo di nuovi fattori di rischio (p. es., terapia con glucocorticoidi o cadute) e perdita di altezza pari o superiore a 2 cm dall'inizio del trattamento [13,43–46];
- valori di BMD al termine del primo ciclo di trattamento e, se possibile, confronto con i valori di BMD al basale;
- nei pazienti con mal di schiena e/o perdita di altezza pari o superiore a 2 cm al follow-up, radiografie della colonna vertebrale o VFA [13].

Al contrario, i livelli di formazione ossea o i marcatori di riassorbimento osseo sono irrilevanti al fine della decisione di intraprendere un ulteriore trattamento.

Nella pratica (consenso professionale)

Nella pratica:

- dopo 5 anni (3 anni per l'acido zoledronico), il trattamento può essere interrotto in presenza dei seguenti criteri:
 - nessuna frattura durante il trattamento,
 - nessun fattore di rischio nuovo,
 - nessuna riduzione significativa della BMD,
 - e, nei pazienti con anamnesi di grave frattura da osteoporosi, T-score femorale >-2.5 al termine del periodo di trattamento.

Queste raccomandazioni non possono riguardare tutte le specifiche situazioni e devono essere adattate al singolo paziente.

A 1-2 anni dalla sospensione del trattamento, è necessario effettuare una rivalutazione. Il periodo di rivalutazione varia a seconda del farmaco impiegato; rispetto ad altri farmaci, l'effetto residuo dell'acido zoledronico sui valori di BMD ha una durata maggiore;

- i pazienti che non soddisfano i criteri sopra elencati dovranno sottoporsi a un ulteriore trattamento dell'osteoporosi, non necessariamente con lo stesso farmaco. Non esistono dati scientifici a sostegno dell'efficacia delle sequenze terapeutiche, fatta eccezione per il trattamento della durata di 18 mesi con teriparatide seguito da un inibitore dell'assorbimento osseo [47,48]. Negli studi clinici, il follow-up di durata maggiore è stato pari a 10 anni;
- è sempre necessario garantire un'assunzione adeguata di calcio e di vitamina D, oltre ad una sufficiente attività fisica per minimizzare il rischio di caduta.

Follow-up dei pazienti con osteoporosi postmenopausale

Aderenza, persistenza e sicurezza

Come per tutti i farmaci per il trattamento delle malattie croniche, i farmaci per l'osteoporosi danno i massimi risultati quando sono assunti secondo le istruzioni. Molti studi hanno dimostrato una diminuzione dell'efficacia in caso di scarsa aderenza al trattamento. Per monitorare l'aderenza e la persistenza può bastare un follow-up clinico (consenso professionale). I pazienti devono essere informati dei rischi minimi di osteonecrosi della mascella e di frattura atipica del femore associate alla terapia con bifosfonati. Nei pazienti con rischio elevato di frattura, all'inizio del corso di trattamento è necessario effettuare ogni procedura dentale necessaria che non ritardi, tuttavia, l'inizio del trattamento con bifosfonati. La visita di controllo dal dentista avverrà almeno una volta all'anno, come per la popolazione generale. Le estrazioni dentarie possono essere effettuate secondo necessità e dietro terapia antibiotica. La terapia con bifosfonati per il trattamento dell'osteoporosi non costituisce una controindicazione all'inserimento di impianti dentali. Queste raccomandazioni non riguardano i pazienti in terapia con

bifosfonati per tumori osteolitici.

Il ruolo della misurazione della BMD durante il follow-up

La misurazione di routine della BMD non è raccomandata per il monitoraggio degli effetti del trattamento (consenso professionale). La ripetizione della misurazione della BMD è necessaria in caso un evento avverso comporti l'interruzione anticipata del trattamento. Altrimenti, è ragionevole effettuare una misurazione della BMD a 2-3 anni dall'inizio del trattamento e al termine del primo ciclo di trattamento, al fine di verificare l'assenza di ulteriore perdita ossea (definita come una diminuzione della BMD maggiore di 0,03 g/cm²) [49] (consenso professionale).

Ruolo dei test dei marcatori del turnover osseo

Nella valutazione del turnover osseo si deve selezionare il marcatore che meglio riflette l'effetto del farmaco impiegato e i risultati devono essere interpretati alla luce della più piccola variazione clinicamente significativa. Nei pazienti che assumono inibitori dell'assorbimento osseo per via orale (raloxifene, bifosfonati o terapia ormonale sostitutiva), dopo 6 mesi di trattamento è possibile misurare un marcatore di riassorbimento (CTX sierico). Il risultato entro i valori normali per le donne non in menopausa indicherebbe un effetto farmacologico del farmaco assunto. Altrimenti, le modalità di somministrazione del trattamento dovranno essere riviste con il paziente. Potrebbe essere utile considerare il passaggio a un altro farmaco (purché il marcatore sia stato misurato la mattina a digiuno e dopo almeno 6 mesi dall'ultima frattura) (consenso professionale). La letteratura mostra un livello di evidenza debole a favore del ruolo della misurazione del marcatore nel miglioramento dell'aderenza o della persistenza al trattamento.

Altri metodi per il monitoraggio del trattamento dell'osteoporosi

- misurazione dell'altezza: le fratture vertebrali comportano una perdita di altezza. Nei pazienti affetti da osteoporosi, l'altezza deve essere misurata una volta all'anno. La perdita di altezza è un segno non specifico di malattia vertebrale [13,45] (consenso

professionale);

- una valutazione della morfologia vertebrale mediante radiografia o VFA è indicata nelle donne in postmenopausa in cura che soffrono di mal di schiena o che hanno una perdita di altezza probabile di almeno 2 cm [13] (consenso professionale).

Conclusioni

Il presente aggiornamento delle raccomandazioni è rivolto a tutti i medici che assistono le donne in postmenopausa affette da osteoporosi o con fattori di rischio per osteoporosi. Il loro obiettivo è quello di esaminare i principi della farmacoterapia dell'osteoporosi in base ai dati attuali relativi a indicazioni, efficacia e sicurezza dei farmaci per il trattamento dell'osteoporosi.

Task force responsabile della revisione della letteratura

Bachelot Anne (endocrinologa, Parigi), Brazier Michel (farmacista, Amiens), Benhamou Claude-Laurent (reumatologo, Orléans), Berrut Gilles (geriatra, Nantes), Christin-Maitre Sophie (endocrinologa, Paris), Cohen-Sohal Martine (reumatologa, Paris), Darai Emile (ginecologo, Parigi), Debiais Françoise (reumatologa, Poitiers), Drapier Faure Evelyne (ginecologa, Lyon), Gompel Anne (endocrinologa, Parigi), Javier Rose-Marie (reumatologa, Strasburgo), Laroche Michel (reumatologo, Toulouse), Lopes Patrice (ginecologo, Nantes), Luton Dominique (ginecologo, Parigi), Mainard Didier (chirurgo ortopedico, Nancy), Maudelonde Thierry (endocrinologo, Montpellier), Multon Olivier (ginecologo, Saint-Herblain), Papin Patrice (chirurgo ortopedico, Villefranche sur Saône).

Dichiarazione degli interessi

Karine Briot: compensi per interventi occasionali come oratore o consulente corrisposti da Amgen, Lilly, MSD, Novartis e Servier. Interessi indiretti: sostegno finanziario per programmi di ricerca o compensi per i ricercatori corrisposti da Lilly.

Bernard Cortet: compensi per interventi occasionali come oratore o

consulente corrisposti da Amgen, Daiichi-Sankyo, Ferring, GSK, Lilly, MSD, Medtronic, Novartis e Servier. Interessi indiretti: sostegno finanziario per programmi di ricerca o compensi per i ricercatori corrisposti da Amgen, Lilly, MSD, Novartis e Roche.

Thierry Thomas: compensi per interventi occasionali come oratore o consulente corrisposti da Amgen, Genévrier, GSK, Lilly, Merck, Novartis, and Servier. Interessi indiretti: sostegno finanziario per programmi di ricerca o compensi per i ricercatori corrisposti da Amgen, Chugai, Merck, Novartis, Pfizer, Roche, Servier, UCB e Warner-Chilcott.

Maurice Audran: compensi per interventi occasionali come oratore o consulente corrisposti da Amgen, Lilly, MSD, Novartis, Roche e Servier. Interessi indiretti: sostegno finanziario per programmi di ricerca o compensi per i ricercatori corrisposti da Roche-Chugai e Servier.

Hubert Blain: compensi per interventi occasionali come oratore o consulente corrisposti da Novartis e Servier. Véronique Breuil: compensi per interventi occasionali come oratore o consulente corrisposti da Amgen, MSD, Novartis, Roche, Servier, Lilly, BMS, and Procter e Gamble. Interessi indiretti: sostegno finanziario per programmi di ricerca o compensi per i ricercatori corrisposti da Amgen, Roche, Lilly, Servier e Sanofi.

Laure Chapuis: compensi per interventi come oratore o consulente corrisposti da Novartis.

Roland Chapurlat: compensi per interventi occasionali come oratore o consulente corrisposti da Servier, Chugai, Merck, Lilly, Pfizer, Amgen e Novartis. Interessi indiretti: sostegno finanziario per programmi di ricerca o compensi per i ricercatori corrisposti da Servier, Chugai, Merck, Lilly, Pfizer, Amgen e Novartis.

Patrice Fardellone: compensi per interventi occasionali come oratore o consulente corrisposti da MSD, Roche, Lilly, Ipsen, Amgen, Pierre Fabre, Servier e Novartis. Interessi indiretti: sostegno finanziario per programmi di ricerca o compensi per i ricercatori corrisposti da MSD, Roche, Lilly, Ipsen, Amgen e Servier.

Jean-Marc Feron: compensi per interventi occasionali come oratore o consulente corrisposti da Amgen, Novartis, Lilly e Servier.

Jean-Bernard Gauvain: compensi per interventi occasionali come oratore o consulente corrisposti da Novartis, Warner Chilcott, Roche, Lilly, and Amgen.

Pascal Guggenbuhl: compensi per interventi occasionali come oratore o consulente corrisposti da Amgen, Daiichi-Sankyo, Lilly, MSD, Novartis e Roche, Servier. Interessi indiretti: sostegno finanziario per programmi di ricerca o compensi per i ricercatori corrisposti da Lilly e Roche.

Sami Kolta: compensi per interventi occasionali come oratore o consulente corrisposti da MSD, Roche e Servier.

Eric Lespessailles: compensi per interventi occasionali come oratore o consulente corrisposti da Amgen, Daiichi-Sankyo, GSK, Ipsen, Lilly, Novartis, Servier e Warner Chilcott. Interessi indiretti: sostegno finanziario per programmi di ricerca o compensi per i ricercatori corrisposti da Amgen, MSD e Servier.

Brigitte Letombe: compensi per interventi occasionali come oratore o consulente corrisposti da Besins, Theramex, Bayer, Solvay Pharma, Daiichi-Sankyo e Lilly.

Christial Marcelli: compensi per interventi occasionali come oratore o consulente corrisposti da Amgen, Lilly, Merck e Novartis. Interessi indiretti: sostegno finanziario per programmi di ricerca o compensi per i ricercatori corrisposti da Amgen, Lilly e Pfizer.

Philippe Orcel: compensi per interventi occasionali come oratore o consulente corrisposti da Amgen, Servier, MSD, Novartis, Lilly France, Roche, GSK, Procter & Gamble e Sanofi Aventis. Interessi indiretti: tutti i partner industriali coinvolti nell'organizzazione dell'incontro annuale del Viggo Petersen Center e dell'URAM. Relazioni di esperti per Haute Autorité de Santé, AFSSAPS, Inserm, Direction de la Recherche Clinique d'Ile de France e European Science Foundation.

Patrick Seret: compensi per interventi occasionali come oratore o consulente corrisposti da MSD, Roche, Abbott e Pfizer.

Florence Trémollières: compensi per interventi occasionali come oratore o consulente per Abbott, Amgen, Bayer Schering Pharma, Codépharma, Daiichi Sankyo France, GSK, MSD, Pierre Fabre Médicament e Téva/Théramex. Interessi indiretti: sostegno finanziario per programmi di ricerca o compensi per i ricercatori

corrisposti da Amgen, Lilly e Pierre Fabre Médicament.

Christian Roux: compensi per interventi occasionali come oratore o consulente corrisposti da Amgen, Lilly, MSD, Roche, Novartis e Servier. Interessi indiretti: sostegno finanziario per programmi di ricerca o compensi per i ricercatori corrisposti da Bongrain, Amgen, Lilly, MSD e Servier.

Bibliografia

- 1 AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual Saf Health Care* 2003;12:18–23.
- 2 NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;285:785–95.
- 3 Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, et al. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA* 2009;301:513–21.
- 4 World Health Organization (WHO). Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO study group. WHO Technical Report Series no. 843. Genève, Suisse: WHO; 1994. p. 1–29.
- 5 Lewiecki EM, Watts NB, McClung MR, et al. Official position of the International Society for Clinical Densitometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3651–5.
- 6 Kanis JA, Gluer CC, The committee of scientific advisors, IOF. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporos Int* 2000;11:192–202.
- 7 Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone* 2008;42:467–75.
- 8 Paggiosi MA, Gluer CC, Roux C, et al. International variation in proximal femur bone mineral density. *Osteoporos Int* 2011;22:721–9.
- 9 Black DM, Arden NK, Palermo L, et al. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. *J Bone Miner Res* 1999;5:821–8.
- 10 Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, et al. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 2000;15:721–39.
- 11 van Geel TA, van Helden S, Geusens PP, et al. Clinical subsequent fractures cluster in time after first fractures. *Ann Rheum Dis* 2009;68:99–102.
- 12 Giangregorio LM, Leslie WD. Manitoba Bone Density Program. Time since prior fracture is a risk modifier for 10-year osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 2010;25:1400–5.
- 13 Schousboe JT, Vokes T, Broy SB, et al. Vertebral fracture assessment: the 2007 ISCD official positions. *J Clin Densitom* 2008;11:92–108.

- 14 Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996;312:1254–9.
- 15 Schuit Sc, van der Klift M, Weel AE, et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone* 2004;34:195–202.
- 16 Sornay-Rendu E, Munoz F, Garnero P, et al. Identification of osteopenic women at high risk of fracture: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 2005;20:1813–9.
- 17 Dargent-Molina P, Favier F, Grandjean H, et al. Fall-related factors and risk of hip fracture: the EPIDOS prospective study. *Lancet* 1996;348:145–9.
- 18 Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. FRAX® and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008;19:385–97.
- 19 Ensrud KE, Lui LY, Taylor BC, et al. A comparison of prediction models for fractures in older women: is more better? *Arch Intern Med* 2009;169:2087–94.
- 20 Donaldson MG, Palermo L, Schousboe TJ, et al. FRAX and risk of vertebral fractures: the Fracture Intervention Trial. *J Bone Miner Res* 2009;24:1793–9.
- 21 Sornay-Rendu E, Munoz F, Delmas PD, et al. The FRAX tool in French women: how well does it describe the real incidence of fracture in the OFELY cohort? *J Bone Miner Res* 2010;25:2101–7.
- 22 Trémollières FA, Pouillès JM, Drewniak N, et al. Fracture risk prediction using BMD and clinical risk factors in early postmenopausal women. Sensitivity of the WHO FRAX tool. *J Bone Miner Res* 2010;25:1002–9.
- 23 Couris CM, Chapurlat RD, Kanis JA, et al. FRAX® probabilities and risk of major osteoporotic fracture in France. *Osteoporos Int* 2011, doi:10.1007/500198-04-1883-8.
- 24 Leslie WD, Labine L, Klassen P, et al. Closing the gap in postfracture care at the population level: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2012;184: 290–6.
- 25 Gillespie WJ, Gillespie LD, Parker MJ. Hip protectors for preventing hip fractures in older people. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;10:CD001255.
- 26 Tang BM, Eslick GD, Nowson C, et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370:657–66.
- 27 Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *BMJ* 2008;336:262–6.
- 28 Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3691.
- 29 Pentti K, Tuppurainen MT, Honkanen R, et al. Use of calcium supplementation and the risk of coronary heart disease in 52–62-year-old women: the Kuopio Osteoporosis Risk Factor and Prevention Study. *Maturitas* 2009;63:73–8.
- 30 Bolland MJ, Grey A, Avenell A, et al. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's

- Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ* 2011;342:d2040, doi:10.1136/bmj.d2040.
- 31 Lewis JR, Calver J, Zhu K, et al. Calcium supplementation and the risks of atherosclerotic vascular disease in older women: results of a 5-year RCT and a 4.5-year follow-up. *J Bone Miner Res* 2011;26:35–41.
 - 32 Benhamou CL, Souberbielle JC, Cortet B, et al. La vitamine D chez l'adulte: recommandations du GRIO [In French]. *Press Med* 2011;40:673–82.
 - 33 Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:1815–22.
 - 34 Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007;357:1799–809.
 - 35 Bone HG, Hosking DH, Devogelaer JP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350:1189–99.
 - 36 Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 2006;296:2927–38.
 - 37 Mellstrom D, Sorensen OH, Goemaere S, et al. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcified Tissue International* 2004;75:462–8.
 - 38 Reginster JY, Kaufman JM, Goemaere S, et al. Maintenance of antifracture efficacy over 10 years with strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2012;23:1115–22.
 - 39 Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, et al. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004;96: 1751–61.
 - 40 BlackDM, Reid IR, Boonen S, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res* 2011, doi:10.1002/jbmr.1494 [Epub ahead of print].
 - 41 Shane E, Burr D, Ebeling PR, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2010;25:2267–94.
 - 42 Schilcher J, Michaëlsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med* 2011;364:1728–37.
 - 43 Siminoski K, Jiang G, Adachi JD, Hanley DA, et al. The accuracy of height loss during prospective monitoring for detection of incident vertebral fractures. *Osteoporos Int* 2005;16:403–10.
 - 44 Siminoski K, Warshawski RS, Jen H, et al. The accuracy of historical height loss for the detection of vertebral fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2006;17:290–6.
 - 45 Briot K, Legrand E, Pouchain D, et al. Accuracy of patient-reported height loss and risk factors for height loss among postmenopausal women. *CMAJ* 2010;6:558–62.

- 46 Schwartz AV, Bauer DC, Cummings SR, et al. Efficacy of continued alendronate for fractures in women with and without prevalent vertebral fracture: the FLEX trial. *J Bone Miner Res* 2010;25:976–82.
- 47 Lindsay R, Scheele WH, Neer R, et al. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med* 2004;164:2024–30.
- 48 Prince R, Sipos A, Hossain A, et al. Sustained non-vertebral fragility fracture risk reduction after discontinuation of teriparatide treatment. *J Bone Miner Res* 2005;20:1507–13.
- 49 Ravaud P, Reny JL, Giraudeau B, et al. Smallest detectable difference in individual bone mineral density measurements. *J Bone Miner Res* 1999;14:1449–56.
- 50 Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density. The Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;290:1729–38.
- 51 Ettinger B, Black DM, Mitlakj BM, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. Results from a 3 years randomized clinical trial. *JAMA* 1999;282:637–45.
- 52 Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996;348:1535–41.
- 53 Cummings SR, Black DM, Thompson DE, 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.
- 54 Cranney A, Wells G, Willan A, et al. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocrine Reviews* 2002;23: 508–16.
- 55 Wells GA, Cranney A, Peterson J, et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;1:CD001155.
- 56 Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effect of risedronate treatment on vertebral and non-vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. A randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:1344–52.
- 57 Reginster JY, Minne HW, Sorensen OH, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2000;11:83–91.
- 58 Wells G, Cranney A, Peterson J, et al. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;1:CD004523.
- 59 Boonen S, McClung MR, Eastell R, et al. Safety and efficacy of risedronate in reducing fracture risk in osteoporotic women aged 80 and older: implications for the use of antiresorptive agents in the old and oldest old. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1832–9.
- 60 Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19:1241–9.
- 61 Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809–22.

- 62 Boonen S, Black DM, Colón-Emeric CS, et al. Efficacy and safety of a onceyearly intravenous zoledronic acid 5mg for fracture prevention in elderly postmenopausal women with osteoporosis aged 75 and older. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:292–9.
- 63 Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, 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.
- 64 Meunier PJ, Roux C, Seeman E, 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.
- 65 Meunier PJ, Roux C, Ortolani S, et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009;20:1663–73.
- 66 Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of non-vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2816–22.
- 67 Reginster JY, Felsenberg D, Boonen S, et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of non-vertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis: Results of a five-year, randomized, placebocontrolled trial. *Arthritis Rheum* 2008;58:1687–95.
- 68 Roux C, Reginster JY, Fechtenbaum J, et al. Vertebral fracture risk reduction with strontium ranelate in women with postmenopausal osteoporosis is independent of baseline risk factors. *J Bone Miner Res* 2006;4:536–42.
- 69 Seeman E, Vellas B, Benhamou C, et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and non-vertebral fractures in women eighty years of age and older. *J Bone Miner Res* 2006;21:1113–20.
- 70 Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756–65.
- 71 Karpf DB, Shapiro DR, Seeman E, et al. Prevention of non-vertebral fractures by alendronate. A meta-analysis. Alendronate Osteoporosis Treatment Study groups. *JAMA* 1997;277:1159–64.
- 72 Mac Clung MR, Gensens P, Miller PD, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001;344:333–40.
- 73 Papapoulos SE, Quandt SA, Liberman UA, et al. Meta-analysis of the efficacy of alendronate for the prevention of hip fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2005;16:468–74.