

Osteoporosi: la malattia e il suo costo sanitario

Gianpaolo Zara*, Carlo Della Pepa*, Lorenzo Pradelli*, Mario Eandi*



ABSTRACT

Osteoporosis is a disorder of bone re-modeling, characterized by loss of its micro-architecture and decreased bone density, which lead to fragility and high risk of fracture following moderate traumata. Osteoporosis-related pathological fractures occur more frequently in post-menopausal women, and the WHO estimates that the risk of osteoporotic fractures in women is approximately 40% during lifetime. The prevention of these osteoporotic fractures is considered one of the primary objectives for the control of the economical health burden of modern societies.

The first part of this paper briefly outlines the physio-pathological basis, the epidemiology, the diagnosis and the available treatment options for osteoporosis, with particular regard to those therapies that are able to reduce the incidence of pathological fractures, that represent the main cost factor of the disease.

In the second part, we reviewed the economical evaluations published on the cost of illness and of the cost-efficacy of the treatments. The studies that have analyzed the cost of osteoporosis, although incompletely, highlight that the greatest expenditures are related to hospitalization and rehabilitation after hip fracture, while the cost for the pharmacological treatment is relatively low. The cost-efficacy and cost-utility analyses conducted on pharmacological treatment are quite heterogeneous, and therefore hardly comparable, beside being conducted in countries with different health systems; the obtained data are nor directly transferable to the Italian setting.

However, it emerges that diphosphonates, estrogens and SERMs (selective estrogen receptor modulators) are among the drugs with more favorable cost/effectiveness ratio, but there is still an uncertainty in the detection of the appropriate patient groups, which is crucial for the clinical, economical and ethical optimization of prevention interventions.

Farmeconomia e percorsi terapeutici 2002; 3 (4): 185-208

INTRODUZIONE

L'osteoporosi è un disturbo del rimodellamento del tessuto osseo che comporta deterioramento della sua microarchitettura, perdita di densità ossea, aumento della fragilità scheletrica e quindi notevole incremento del rischio di fratture in seguito a traumi di minima intensità. [1]

Le fratture da osteoporosi si verificano con maggior frequenza nelle donne anziane a causa del naturale declino della densità ossea dopo la menopausa. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) stima che il 15% delle donne europee ed americane ed il 35% delle donne con età superiore ai 65 anni presentino segni clinici evidenti di osteoporosi. Inoltre, il 50% delle donne mostra i segni più o meno evidenti di una diminuzione nella densità ossea all'articolazione dell'anca. Attualmente il

rischio di incorrere in una frattura osteoporotica nel corso della vita è stimato nel 40% per le donne e nel 13% per gli uomini.[1, 2]

L'osteoporosi rappresenta, dunque, un elevato carico sanitario ed economico soprattutto per le società sviluppate ad alto tasso d'invecchiamento. Nei prossimi decenni l'osteoporosi diventerà uno dei principali problemi sanitari ed economici anche per i paesi in via di sviluppo.[3, 4]

La prevenzione delle fratture osteoporotiche è uno degli obiettivi fondamentali per ridurre il carico sanitario ed economico alle società moderne.[5, 6]

In questo lavoro esamineremo sinteticamente la letteratura disponibile sui costi della malattia osteoporotica, con particolare riferimento alla possibilità di modificarli e ridurli con un'adeguata terapia farmacologica capace di prevenire le fratture correlate.

*Farmacologia
Clinica, Università di
Torino

CENNI DI FISIOPATOLOGIA

L'osso è un tessuto vivente sottoposto ad un continuo processo di rimodellamento e riparazione, necessario per far fronte sia alla crescita e sviluppo dell'organismo sia alle funzioni statiche e dinamiche dell'apparato muscolo-scheletrico. Una bilanciata sequenza del processo di riassorbimento osteoclastico e del processo di rigenerazione osteoblastica è alla base del rimodellamento osseo.[7-11]

La massa ossea, sia nell'uomo sia nella donna, aumenta con lo sviluppo raggiungendo un picco massimo all'età di 25 anni. Negli anni successivi si ha una progressiva perdita di massa ossea, lenta nell'uomo mentre nella donna subisce una rapida accelerazione dopo la menopausa; dopo i 60 anni la perdita di massa ossea avviene con una velocità pressoché identica nei due sessi; invecchiando, la riduzione della massa ossea sarà tale da determinare gravi deficit nelle proprietà strutturali e meccaniche dell'apparato scheletrico.

Nel soggetto osteoporotico l'osso trabecolare diventa più rarefatto e l'osso corticale più sottile. Questo risultato può derivare da una più intensa attività di riassorbimento osteoclastico o da una ridotta funzionalità osteoblastica. Dopo i 40 anni, ad ogni ciclo di rimodellamento osseo l'attività osteoblastica non è sufficiente a ripristinare lo stato precedente alla fase osteoclastica, e da ciò deriva una graduale perdita di massa ossea e l'insorgenza di osteoporosi. [10]

Il rimodellamento osseo è sotto il controllo di diversi sistemi ormonali ed è sensibile a molteplici stimoli fisiologici.

Essenziali per un corretto metabolismo osseo sono un adeguato apporto di calcio ed una sufficiente disponibilità di vitamina D.[11, 12] L'osso, infatti, è il principale serbatoio di calcio, contenendone depositato fino al 98%. I livelli di calcio nell'organismo sono mantenuti da un complesso sistema di regolazione che ha tra i suoi elementi fondamentali la vitamina D e l'ormone paratiroideo.[13] Quando il livello di calcio diminuisce viene rilasciato l'ormone paratiroideo che stimola il rene ad attivare la 25-idrossi-vitamina D nella sua forma attiva. La vitamina D attivata stimola il rene a trattenere il calcio filtrato, l'intestino ad assorbire maggiori quantità di calcio dagli alimenti e l'osso a mobilitare i depositi di calcio.

L'apporto di una sufficiente quantità di calcio con gli alimenti è un fattore indispensabile per ridurre o annullare la mobilitazione di calcio dal tessuto osseo ed evitare così il riassorbimento osseo. I giovani estraggono con grande efficienza il calcio dalle loro diete, ma con l'invecchiamento questa funzione tende a diminuire e l'eventuale diminuzione dei

livelli di calcio viene compensata preferenzialmente mediante il meccanismo del riassorbimento osseo.

Il fabbisogno di calcio dipende dall'età del soggetto e da altre condizioni fisiopatologiche come la gravidanza e la menopausa. I soggetti che non hanno un adeguato apporto di calcio durante la loro adolescenza non raggiungono il picco massimo di densità ossea all'età di 25 anni.[12, 14]

L'accrescimento della massa ossea dipende non solo dall'apporto di calcio ma anche da un adeguato apporto di tutti i componenti essenziali della nutrizione.

Diversi farmaci, tra cui i cortisonici, l'isoniazide, l'eparina, le tetracicline, il furosemide e la caffeina possono ridurre la disponibilità di calcio, alcuni interagendo a livello dei sistemi microsomiali epatici che regolano la disponibilità della vitamina D attivata.[8, 15, 16]

Gli estrogeni ed il ciclo mestruale sono fattori importanti per ottenere e mantenere il picco di massa ossea. Le donne in età premenopausale perdono annualmente lo 0,3% della massa ossea. La menopausa o l'amenorrea comportano una perdita di massa ossea pari al 2% annuo.[8,10]

L'osso è molto sensibile al carico meccanico ed all'esercizio fisico. Senza carico meccanico si ha perdita di massa ossea. L'esercizio fisico riduce la perdita della massa ossea correlata all'età e può contribuire a mantenere o incrementare la densità ossea degli arti nei soggetti anziani, se associato ad un adeguato apporto di calcio.[17, 18]

Un'attività fisica tanto eccessiva da provocare amenorrea è un fatto deleterio e non produce i benefici dell'esercizio fisico armonico e moderato.[19] D'altra parte un'accelerazione della perdita di massa ossea è stato osservato anche negli atleti maschi che si dedicano ad attività di fondo.[20]

CLASSIFICAZIONE

L'osteoporosi può essere differenziata in primaria e secondaria. L'osteoporosi primaria o involutiva è considerata un disturbo dell'apparato scheletrico tipico delle donne in menopausa (osteoporosi post-menopausale) o di uomini e donne anziani (osteoporosi senile). [21]

Si considera secondaria l'osteoporosi che si sviluppa come conseguenza di uno stato patologico causato da immobilizzazione generalizzata (allettamento, paraplegia) o localizzata (fratture), da malattie endocrine (iperparatiroidismo, ipertiroidismo, sindrome di Cushing), da malattie ematologiche (mieloma,

linfoma, talassemia), da cause iatrogene (terapie con corticosteroidi, metotrexate, eparine) e da alterazioni metaboliche o nutritive (alcolismo, nefropatie, malassorbimenti).

Attualmente l'osteoporosi primaria viene differenziata in due diverse forme, secondo la proposta di Riggs e Melton, ossia in osteoporosi di tipo I o da post-menopausa ed in osteoporosi di tipo II o senile. La tabella 1 riassume le caratteristiche fondamentali distintive dei due tipi di osteoporosi primaria.

L'osteoporosi di tipo I colpisce tipicamente le donne entro 15-20 anni dall'inizio della menopausa e dipende direttamente dalla carenza di estrogeni. Si caratterizza per una perdita maggiore di tessuto osseo spugnoso rispetto a quello compatto e per una prevalenza di fratture localizzate a livello del corpo vertebrale e dell'avambraccio distale (frattura di Colles).

L'osteoporosi di tipo II è conseguenza dell'invecchiamento, si manifesta in entrambi i sessi ed è la forma prevalente di osteoporosi al di sopra dei 70 anni. Questa forma è caratterizzata da perdite contemporanee di tessuto osseo spugnoso e compatto e le fratture avvengono soprattutto a livello del femore prossimale. Molti fattori legati all'età, tra cui l'aumento secondario dell'ormone paratiroideo (PTH), il deficit funzionale degli osteoblasti, disturbi nella regolazione locale di fattori di crescita e di citochine, il ridotto assorbimento intestinale di calcio, la carenza nutrizionale e/o metabolica di vitamina D, sono responsabili della forma di osteoporosi senile.

I modelli proposti per la patogenesi dell'osteoporosi di tipo I e di tipo II sono raffigurati nella figura 1.[21] Secondo l'ipotesi originaria proposta da Riggs e Melton, l'osteoporosi di tipo I o post-menopausale sarebbe dovuta alla carenza di estrogeni che porta ad un aumento del riassorbimento osseo per aumentata attività osteoclastica. L'aumen-

to di efflusso di calcio attiverebbe un loop di retroazione negativa che attraverso l'inibizione della secrezione dell'ormone paratiroideo porterebbe ad una riduzione di vitamina D attiva, con la conseguente riduzione di assorbimento intestinale ed aumento di eliminazione renale di calcio. Altri fattori endogeni avrebbero un ruolo di regolazione ed amplificazione della perdita ossea indotta dalla carenza di estrogeni. Tra questi rivestono un ruolo principale alcune citochine come le interleuchine IL-1 e IL-6, il Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α), il Transforming Growth Factor- β (TGF- β) e il Granulocyte-Monocyte Colony Stimulating Factor (GM-CSF), e il fattore di differenziazione osteoclastica (OPG-ODF).[22]

L'eterogeneità del grado di perdita ossea osservata nelle donne in menopausa avrebbe una base nelle molteplici e diverse combinazioni di questi fattori e nelle differenze di abitudini alimentari e di stili di vita.

L'osteoporosi di tipo II, che colpisce l'intera popolazione anziana indipendentemente dal sesso, è mediata principalmente da una riduzione dell'assorbimento intestinale di calcio dovuta alle variazioni metaboliche correlate con l'invecchiamento. Un ridotto apporto di calcio e di vitamina D con gli alimenti, una scarsa esposizione al sole, una ridotta sintesi di vitamina D attivata, una riduzione del numero di recettori intestinali per la vitamina D sono fattori che, isolatamente o in combinazione tra loro, determinano un carente assorbimento intestinale di calcio. Il conseguente iperparatiroidismo secondario comporta un incremento del riassorbimento osseo al quale non si contrappone un'efficiente funzione osteoblastica, depressa nell'anziano.

Recentemente l'ipotesi originaria di Riggs e Melton è stata da loro stessi rivista e modificata per tentare di unificare la patogenesi dell'osteoporosi primaria.[23] In questo nuovo modello la carenza di estrogeni sarebbe la causa prima di entrambi i tipi di osteoporosi

	Osteoporosi di tipo I o "postmenopausale"	Osteoporosi di tipo II o "senile"
Età	50-75	>70
Rapporto tra i sessi	6:1	2:1
Tessuto osseo perso	Soprattutto spugnoso	Spugnoso e compatto
Tasso di perdita ossea	Accelerato (elevato ricambio osseo)	Non accelerato (basso ricambio osseo)
Principali siti di frattura	Vertebre, radio distale	Vertebre, anca
Funzione paratiroidea	Ridotta	Aumentata (iperparatiroidismo secondario)
Cause principali	Menopausa e fattori di predisposizione individuale	Fattori correlati con l'invecchiamento: carenza di vitamina D, ridotto assorbimento del calcio, carenza di estrogeni

Tabella 1
Caratteristiche
dell'osteoporosi
primaria di tipo I e di
tipo II secondo Riggs e
Melton [21]

primaria. Nell'osteoporosi post-menopausale la carenza di estrogeni sarebbe responsabile sia della perdita rapida sia della perdita lenta di massa ossea. Nell'osteoporosi senile che colpisce il sesso maschile la perdita lenta di massa ossea sarebbe correlata ad un calo graduale e costante di biodisponibilità di estrogeni e di testosterone: anche nel maschio gli estrogeni avrebbero un ruolo superiore al testosterone nel mantenimento della massa ossea.

Il diagramma di figura 1 evidenzia le relazioni dinamiche che sottendono la patogenesi dell'osteoporosi primaria e mette in luce come sia problematico trovare un unico fattore causale, mentre diversi fattori verosimilmente concorrono a far emergere il quadro clinico di osteoporosi.

EPIDEMIOLOGIA DELL'OSTEOPOROSIE DELLE FRATTURE CORRELATE

Lo studio degli aspetti epidemiologici dell'osteoporosi risulta problematico soprattutto perché non esistono per questa patologia prodromi clinici di rilievo e l'esordio della sintomatologia dolorosa coincide molto spesso con la comparsa della frattura stessa. Diventa pertanto importante fare riferimento ai fattori di rischio, uno dei più importanti dei quali è la riduzione della massa ossea.

Recentemente l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), nel tentativo di definire meglio la malattia e il relativo rischio di frattura, ha utilizzato il T score, che indica, come numero di deviazioni standard, la differenza

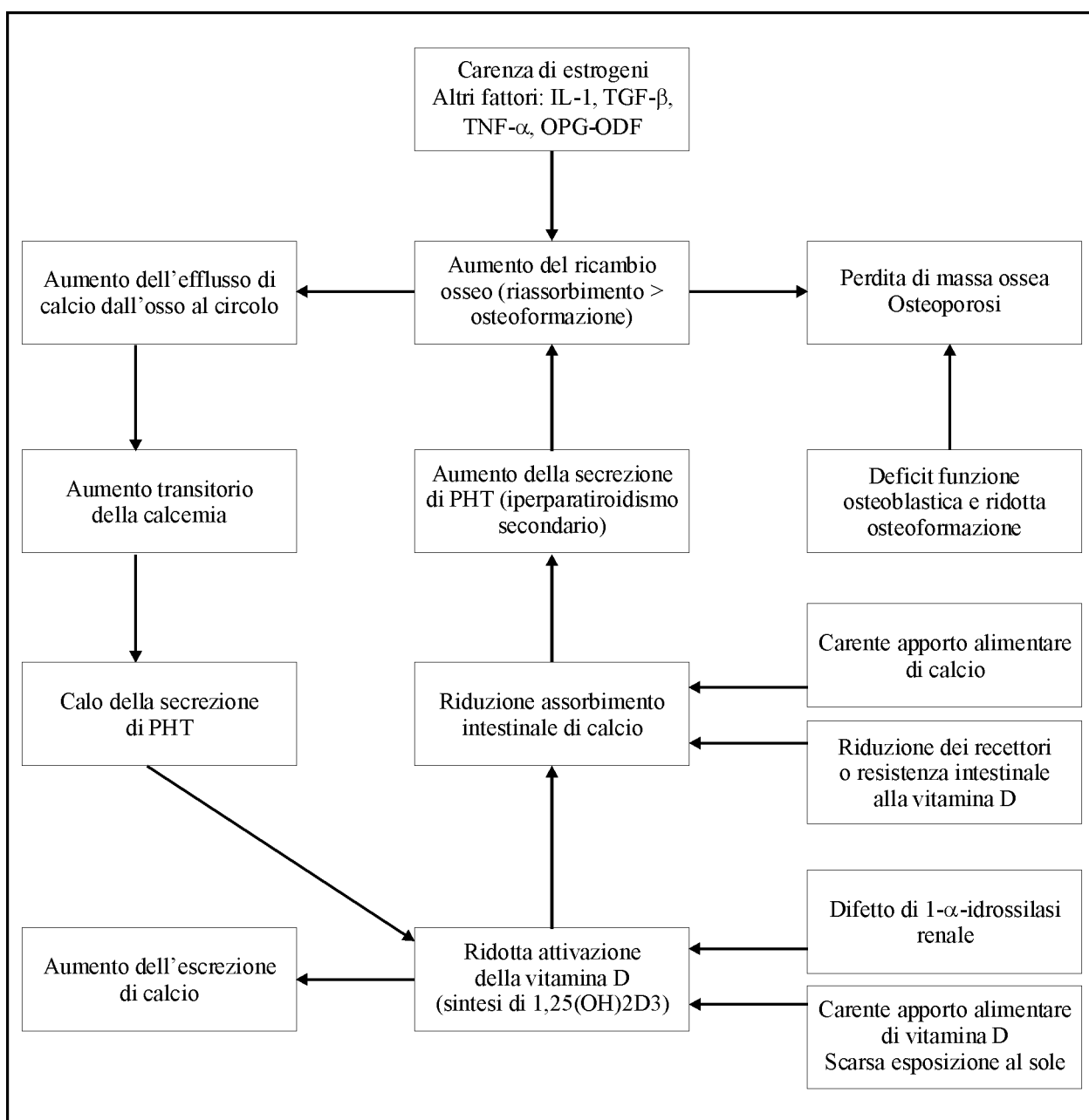


Figura 1
Modello di patogenesi dell'osteoporosi primaria di tipo I e di tipo II secondo l'ipotesi di Riggs e Melton [21, 23]

della massa ossea misurata nel soggetto in esame rispetto al valore medio del picco di massa ossea raggiunto alla maturità dalla popolazione di riferimento. Un valore di T score compreso tra ± 1 DS è considerato normale; un valore compreso tra -1 e $-2,5$ DS definisce i casi con osteopenia ed un valore $< -2,5$ DS indica i casi potenzialmente a rischio di frattura. Si parla di osteoporosi conclamata quando ad un T score $< -2,5$ DS si associa almeno una frattura. [1, 24-26]

In base ai criteri proposti dall'OMS, nella popolazione femminile bianca negli Stati Uniti il numero di donne di età superiore ai 50 anni classificate come osteoporotiche varia dai 4 ai 6 milioni, mentre sono addirittura 13-17 milioni le donne osteopeniche. [26-29] Stime analoghe, riferite alla situazione demografica italiana, dimostrano che il numero di donne osteopeniche nel nostro paese è superiore ai 4 milioni. [30]

I dati relativi alla popolazione maschile non sono ancora definitivi, ma sembrano comunque indicare che la prevalenza dell'osteoporosi si aggiri intorno al 30-40% di quanto valutato per la popolazione femminile. La diversa prevalenza riportata nei due sessi può essere sostanzialmente spiegata dallo stretto rapporto che esiste tra osteoporosi e carenza estrogenica nelle donne in post-menopausa, mentre l'aumentare dell'età costituisce un importante fattore correlato alla demineralizzazione scheletrica, comune a entrambi i sessi. [27]

Molti studi hanno dimostrato una stretta correlazione tra valori di massa ossea e fratture ed hanno portato alla conclusione che il rischio di frattura aumenta di 2-3 volte per ogni deviazione standard di riduzione della massa ossea. [25-27]

Un T score $< -2,5$ DS non deve, tuttavia, portare automaticamente all'indicazione di un trattamento farmacologico. Nelle fasce di popolazione anziane la percentuale di soggetti che risulta essere osteoporotica aumenta ed il valore medio della loro densità ossea diminuisce. Dopo i 70 anni di età alcuni autori preferiscono utilizzare il valore di Z score, ossia la differenza, espressa sempre come numero di deviazioni standard, tra i valori riscontrati ed i valori medi di donne non osteoporotiche di pari età. Dopo i 70 anni il rischio di subire una frattura durante il rimanente periodo di vita coincide con la linea che segue lo Z score di -1 DS. Pertanto un eventuale trattamento farmacologico è giustificato quando i valori riscontrati siano inferiori a tale soglia.

La relazione tra densità ossea e fratture è complessa e le classificazioni sopra riferite non sono del tutto soddisfacenti dal momento che numerosi sono i casi di fratture da piccoli traumi in soggetti definibili come osteopenici in base alla densitometria e numerosi sono i pa-

zienti con una ridottissima massa ossea che non sono fratturati.

Le fratture rappresentano l'unica manifestazione clinica documentabile dell'osteoporosi. I segmenti scheletrici maggiormente coinvolti nelle fratture sono il femore, il rachide dorso-lombare e l'avambraccio distale; altre sedi interessate in misura minore sono l'omero, le coste, il bacino, la tibia e la fibula.

Le fratture del femore rappresentano la manifestazione clinica più importante e la principale determinante dei costi sociali e sanitari dell'osteoporosi. Secondo una stima dell'OMS nel 1990 ci sono state nel mondo 1.666.000 fratture di femore: 300.000 casi sono stati registrati negli Stati Uniti e 414.000 in Europa. Nel 2050 si stima che i casi di frattura del femore nel mondo aumenteranno a circa 6,3 milioni, il 71% delle quali coinvolgerà soggetti dei paesi in via di sviluppo. [2-4]

In Italia, come in altri paesi sviluppati, il tasso di incidenza annuale della frattura del femore aumenta progressivamente in funzione dell'età e raggiunge il valore di 1.155 casi ogni 100.000 persone/anno nella popolazione al di sopra degli 85 anni. [30]

Il 90% circa delle fratture del femore è causato da traumi di piccola entità ed il 70% circa colpisce il sesso femminile. [28, 31]

Le fratture di femore sono associate a un'elevata mortalità, paragonabile a quella riportata per il carcinoma mammario. [32] Tuttavia, tale aumento di mortalità è concentrato nel periodo immediatamente successivo alla frattura ed è correlabile al rischio dell'intervento chirurgico oltre che alle conseguenze dirette del trauma o all'aggravarsi di una situazione di base già compromessa dalla multipatologia che spesso caratterizza la popolazione anziana.

Le fratture vertebrali si localizzano prevalentemente a livello della cifosi del tratto medio dorsale e della zona toraco-lombare. [27, 33] Rappresentano circa la metà di tutte le fratture osteoporotiche ed in alcuni paesi come gli Stati Uniti hanno un'incidenza annuale addirittura superiore. Meno del 25% di queste fratture giunge all'osservazione clinica. Infatti, le fratture vertebrali nel soggetto osteoporotico si manifestano con un'estrema variabilità sintomatologica, molte sono addirittura asintomatiche, spesso non sono di facile definizione radiologica. La prevalenza delle deformità vertebrali aumenta con l'età, in entrambi i sessi, e anche in questo caso il sesso femminile risulta il più colpito (rapporto F/M=6:1 dopo i 60 anni di età).

La frattura dell'avambraccio distale colpisce prevalentemente le donne, molte delle quali non ancora anziane. [27, 28] La dinamica di questo tipo di frattura è rappresentata dall'esten-

sione del braccio per attutire una caduta al suolo; è considerata una frattura osteoporotica “precoce”, destinata a essere sostituita da altri tipi di frattura, fra cui quella del femore, allorché con l’invecchiamento verranno meno i riflessi protettivi.[34] L’incidenza annuale delle fratture dell’avambraccio distale nella donna aumenta linearmente fra i 40 ed i 65 anni, e quindi si stabilizza. Negli Stati Uniti l’incidenza di tale fratture dopo i 60 anni è stata stimata in circa 600 casi ogni 100.000 persone/anno.

Nella maggior parte dei casi le fratture osteoporotiche in generale e quelle del femore in particolare sono correlate al trauma di una caduta.[29,32] Questo evento aumenta di frequenza con l’età, soprattutto nel sesso femminile e nella razza bianca. Nella popolazione anziana circa l’87% delle fratture si verifica in seguito ad una caduta e l’importanza di questo evento traumatico è almeno pari a quella delle perdite di massa ossea.

FATTORIDI RISCHIO

L’osteoporosi è associata a numerosi fattori di rischio, alcuni dei quali sono modificabili ed altri no.[8, 35]

Tra i più importanti fattori di rischio non modificabili vi sono: la presenza di una frattura in età adulta nell’anamnesi personale o familiare del soggetto, l’appartenenza alla razza caucasica, la vecchiaia, il sesso femminile, la demenza e uno stato di fragilità clinica costitutiva.

Tra i fattori di rischio modificabili i più importanti sono: il fumo di tabacco, la magrezza

ed un basso peso corporeo, un deficit di estrogeni, l’alcolismo, un basso apporto di calcio, un’inadeguata attività fisica, i disturbi di vista, le frequenti cadute ed una salute precaria secondaria a fattori modificabili.[36]

Sembra esserci una certa predisposizione genetica all’osteoporosi. Sono caratteri fenotipici correlati positivamente alla predisposizione all’osteoporosi: i capelli biondi, i capelli rossi, la carnagione chiara, le lentiggini, l’attitudine ad ammaccarsi, una corporatura piccola, la scoliosi in età adolescenziale. Molti fattori di rischio sono indipendenti dalla massa ossea.[8]

DIAGNOSI

Per porre diagnosi di osteoporosi è necessario ricorrere ad esami strumentali che forniscano informazioni sullo stato della massa ossea e sulla sua evoluzione nel tempo anche in seguito ad una terapia.[1, 10, 24, 25]

La densitometria a doppio raggio X (DXA) è considerato il gold standard per la diagnosi di osteoporosi. È un esame indolore che oggi meglio risponde alle esigenze di screening e di follow-up clinico della densitometria ossea di certe porzioni dello scheletro: vertebre, anca, femore e spalla. La densitometria DXA è in grado di fornire sia una misura lineare del contenuto minerale osseo (BMC) sia la densità per area esaminata (BMD).

L’esame densitometrico, tuttavia, soprattutto per problemi di costo e disponibilità di strutture sanitarie, non è applicabile indiscriminatamente a tutta la popolazione potenzialmente a rischio di osteoporosi, ma dovrebbe

Quadro clinico generale	Presenza di fattori di rischio
<ul style="list-style-type: none"> • Donne longilinee, magre, con scarsa massa muscolare, cute sottile e trasparente, con presenza di fattori di rischio • Soggetti di ambo i sessi con scarso sviluppo muscolare • Dolori da frattura o microfrattura • Evidenza radiologica di osteopenia e/o deformità vertebrali • Precedente frattura da trauma di lieve entità • Significativa diminuzione di statura e/o cifosi dorsale • Donne in età menopausale indecise se iniziare una terapia sostitutiva ormonale 	<ul style="list-style-type: none"> • Sesso femminile • Familiarità • Razza caucasica o asiatica • Vecchiaia • Menopausa precoce o chirurgica • Menarca ritardato • Periodi di prolungata amenorrea • Ipogonadismo primario • Bassi livelli di testosterone nei maschi • Malattie che possono provocare depauperamento osseo • Abitudini di vita dannose (alcolismo, tabagismo, smoderato uso di caffè, droghe d'abuso) • Immobilità prolungata (a letto) • Dieta povera di calcio e di vitamina D • Mancata esposizione al sole • Terapie osteopenizzanti (cortisonici, ecc.)

Tabella 2
Indicazioni alla densitometria ossea [1, 24]

essere eseguito in via prioritaria nei soggetti a maggior rischio. Sono soggetti a rischio di osteoporosi soprattutto le donne in età menopausale e tutti i soggetti anziani che corrispondono ai caratteri rappresentati nella tabella 2.

Alcune linee-guida per la gestione clinica dell'osteoporosi postmenopausale hanno messo a punto sistemi di valutazione a punteggio per selezionare le donne che in via prioritaria dovrebbero essere sottoposte a screening densitometrico.[37-39] Tre di questi sistemi sono riportati nella tabella 3. Il sistema a punti della National Osteoporosis Foundation (NOF) è molto semplice, ma gli altri due sistemi, rispettivamente l'Osteoporosis Risk Assessment Instrument (ORAI) e il Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimator (SCORE), sarebbero più efficienti nell'identificare le donne a maggior rischio di frattura.

Le linee-guida NOF non includono le raccomandazioni generali per gli uomini, per le donne in età premenopausale e per i soggetti di razza diversa dalla caucasica. Secondo le raccomandazioni generalmente condivise, dovrebbero essere sottoposti a screening densitometrico tutti i soggetti di sesso maschile

che abbiano una massa ossea ridotta e tutti quelli di età superiore ai 75 anni.

FARMACI, TERAPIA E PROFILASSI

La prevenzione e la terapia dell'osteoporosi prevedono alcune strategie generali, utili per tutti i soggetti a rischio di osteoporosi, e l'adozione di alcuni eventuali trattamenti farmacologici indicati specificamente per i soggetti con dimostrata presenza di osteoporosi.[1, 37]

La strategia generale valida per tutti i pazienti affetti da osteoporosi o a rischio di sviluppare osteoporosi consiste nelle seguenti raccomandazioni: 1) adottare uno stile di vita sano, caratterizzato da una giusta dose di attività fisica e dall'eliminazione del fumo di sigaretta e di altre sostanze d'abuso; 2) prevenire le cadute accidentali; 3) seguire, possibilmente fin da giovani, una dieta che contenga un adeguato apporto di calcio e di vitamina D.

Come già osservato, l'osteoporosi è il risultato di uno squilibrio tra riassorbimento e deposizione ossea. Tale squilibrio sembra essere particolarmente accentuato nei primi anni

National Osteoporosis Foundation (NOF) [37] Punteggio di cutoff: > 1	
<i>Parametro</i>	<i>Punti</i>
Età > 65 anni	1
Peso < 56,7 kg	1
Anamnesi familiare positiva per fratture	1
Fumo di sigarette	1
Osteoporosis Risk Assessment Instrument (ORAI) [38] Punteggio di cutoff: > 9	
<i>Parametro</i>	<i>Punti</i>
Età > 75 anni	15
Età 65-74 anni	9
Età 55-64 anni	5
Peso < 60 kg	9
Peso 60-69,9 kg	3
Assenza di terapia ormonale sostitutiva	2
Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation (SCORE) [39] Punteggio di cutoff: > 6	
<i>Parametro</i>	<i>Punti</i>
Soggetto non di razza nera	5
Presenza di artrite reumatoide	4
Per ogni frattura di spalla, anca o avambraccio dopo i 45 anni (per un massimo di 12 punti)	4
Per ogni decade o frazione di decade di età	3
Assenza di trattamento ormonale sostitutivo	1
Per ogni decimo di peso corporeo (in libbre)	-1

Tabella 3

Sistemi di valutazione a punteggio per decidere quali donne in menopausa sottoporre a densitometria ossea secondo tre differenti linee-guida

dopo la menopausa, quando la perdita ossea è massima, e questo periodo rappresenta quindi il momento più opportuno per iniziare una terapia preventiva. Non è comunque mai troppo tardi per iniziare la terapia, anche molti anni dopo la menopausa o nel caso in cui sia già avvenuta una perdita ossea importante.

La terapia farmacologica dell'osteoporosi dovrebbe tendere a ristabilire un corretto equilibrio tra processi di riassorbimento e processi di neoformazione ossea. Pertanto, in linea teorica un trattamento farmacologico dell'osteoporosi può essere orientato, da un lato, ad inibire l'eccessiva attività osteoclastica ed il processo di riassorbimento osseo, oppure, dall'altro lato, a stimolare la attività osteoblastica depressa ed una maggiore neoformazione ossea.

I farmaci oggi disponibili appartengono tutti alla prima categoria, quella degli agenti che inibiscono l'attività osteoclastica ed il riassorbimento osseo. Quattro sono le classi di farmaci inibenti il riassorbimento osseo utilizzati per il trattamento dell'osteoporosi: gli estrogeni, i modulatori selettivi del recettore degli estrogeni (SERM), la calcitonina ed i bisfosfonati.

Gli osteoanabolizzanti, rappresentati dalla classe dei fluoruri, dell'ormone paratiroideo e dei suoi analoghi peptidici di sintesi, sono ancora nella fase sperimentale.

I farmaci dell'osteoporosi possono essere utilizzati a fini terapeutici, allorché la malattia si è già manifestata eventualmente con fratture, ed a scopo preventivo per ridurre il rischio delle fratture, in particolare delle fratture del femore e delle vertebre.

La National Osteoporosis Foundation (NOF) ha proposto un algoritmo per decidere quali pazienti a rischio di frattura conviene trattare con farmaci.[37] La terapia ormonale sostitutiva, l'uso di un bisfosfonato ed eventualmente della calcitonina sono indicati quando il

soggetto presenta una frattura vertebrale. Se non sono presenti fratture vertebrali e il paziente non desidera l'inizio di una terapia né ormonale né con altri farmaci, allora viene raccomandato di attuare un trattamento con calcio e vitamina D e di effettuare una qualche ben dosata attività fisica. Nei pazienti con età superiore ai 65 anni, l'indicazione al trattamento farmacologico dipende dall'entità della perdita di massa ossea. Se il paziente è classificabile come osteoporotico, dovrebbe essere trattato con farmaci; se, invece, è classificabile come osteopenico, dovrebbe essere trattato con le misure preventive generali.

Calcio e vitamina D

Il calcio e la vitamina D non possono essere assimilati a nessuno dei due precedenti gruppi di farmaci, poiché promuovono sia la mineralizzazione del tessuto osteoide sia prevengono il riassorbimento osseo. È bene, tuttavia, considerare il calcio e la vitamina D come nutrienti piuttosto che come farmaci, anche se il loro apporto può talvolta essere attuato mediante la somministrazione di prodotti farmaceutici. È molto importante che la popolazione intera, e soprattutto quella a rischio di osteoporosi, apprenda un corretto stile alimentare basato sul consumo di cibi ricchi di calcio, come il latte ed i suoi derivati, e ricchi di vitamina D; è importante, inoltre, che si esponano periodicamente alla luce del sole.

Il fabbisogno di calcio varia in funzione dell'età, del sesso, dello stato fisiopatologico del soggetto, delle eventuali terapie con farmaci che facilitano il riassorbimento osseo, come i cortisonici. La tabella 4 riporta il fabbisogno giornaliero di calcio per le principali tipologie di soggetti.

Tutte le donne che presentano una bassa densità minerale ossea (BMD) dovrebbero assumere da 1.200 a 1.500 mg di calcio e da 400 a 80 UI di vitamina D al giorno.[37]

Condizione fisiologica	Quantità (mg)
Donne in pre-menopausa	1.000
Donne in post-menopausa con trattamento ormonale sostitutivo	1.000
Donne in post-menopausa senza trattamento ormonale sostitutivo	1.500
Gestanti e allattamento	1200
Uomini di età ≤ 50 anni	1.000
Uomini di età > 50 anni	1.200
Adolescenti	> 1.300

Tabella 4
Fabbisogno giornaliero di calcio [14]

Con l'età si riduce la disponibilità di vitamina D principalmente come risultato di una ridotta esposizione solare, di una diminuita capacità della cute senile di produrre vitamina D e di un suo ridotto apporto o assorbimento con la dieta. La determinazione della concentrazione ematica di 25-idrossivitamina D tra 824 anziani di 11 nazioni europee ha evidenziato uno stato carenziale in un terzo dei soggetti maschili e in metà di quelli femminili indagati. Inoltre queste percentuali sono risultate maggiori nei paesi del Sud Europa probabilmente in relazione all'uso diffuso nei paesi dell'Europa settentrionale di aggiungere gli alimenti con vitamina D.

Alcuni studi randomizzati e controllati in doppio cieco hanno dimostrato che un adeguato apporto di calcio e vitamina D è in grado di aumentare la massa ossea e ridurre la frequenza di fratture nei soggetti osteoporotici. [40, 41] In particolare, è stato documentato che la somministrazione di calcio e di vitamina D ai soggetti residenti in ricoveri per anziani ha comportato una riduzione del 25% delle fratture dell'anca e una minore mortalità [40], mentre un altro studio che ha coinvolto soggetti del tutto autonomi e con età media pari a 70 – 72 anni di entrambi i sessi, ha dimostrato una riduzione dell'incidenza cumulativa percentuale dei soggetti con prima frattura non vertebrale ($p=0,002$ *inter* trattamenti calcio + vit.D *versus* placebo + placebo) [41].

Il calcio e la vitamina D, tuttavia, non sono in grado di prevenire la perdita di massa ossea vertebrale nelle donne che sono in perimenopausa. Al contrario, un adeguato apporto di calcio e di vitamina D, congiuntamente ad un adeguato livello di esercizio fisico, sono in grado di mantenere la massa ossea degli arti inferiori e superiori nelle donne di ogni età, dalla menopausa alla vecchiaia, producendo anche effetti benefici sul tessuto muscolare.

Il calcio può essere somministrato sotto forma di sali, più frequentemente il carbonato o il citrato. Il calcio citrato è digerito più facilmente da soggetti di ogni età e, a differenza del carbonato, non richiede l'acidità gastrica per essere sciolto ed assorbito. Inoltre il carbonato di calcio può favorire la produzione di calcoli renali ed interferire negativamente sull'assorbimento intestinale di ferro, mentre il citrato è protettivo e facilita l'assorbimento marziale. [12, 42, 43]

Negli individui trattati con sali di calcio la somministrazione di magnesio (400-500 mg al giorno), anche se normalmente presente nella dieta, può rappresentare un beneficio soprattutto per gli alcolisti o le persone malnutrite.[8]

Alcune evidenze fisiopatologiche hanno inoltre dato un convincente razionale all'asso-

ciazione di calcio e vitamina D con farmaci antiosteoporotici quali bisfosfonati, raloxifene ecc. Queste associazioni sembrerebbero migliorare sia l'efficacia della terapia antiosteoporotica sia la tollerabilità, riducendo ad esempio il rischio di potenziale osteomalacia indotta da alcuni bisfosfonati quali etidronato e pamidronato. [44-46]

Terapia ormonale sostitutiva (TOS) con estrogeni

Gli estrogeni sono la classe di farmaci più studiati ed utilizzati nella prevenzione dell'osteoporosi, anche se non vi sono idonei studi clinici randomizzati e controllati strutturati al dichiarato scopo di evidenziare specificatamente una attività antifratturativa della terapia estrogenica sostitutiva [47-53]. La terapia sostitutiva con estrogeni riduce soprattutto la fase rapida di riassorbimento osseo delle donne nei primi anni seguenti l'inizio della menopausa. Nonostante vi siano molecole diverse di estrogeni, i risultati clinici, per trattamenti con dosi opportune, risultano equivalenti.

La terapia associata estrogeni-progestinici può essere attuata con regime ciclico oppure con regime continuo-combinato. Il regime ciclico viene attuato somministrando un progestinico per un periodo limitato del ciclo terapeutico, ad esempio dal 10° o dal 14° giorno del ciclo con estrogeni, e riproduce in qualche misura il normale ciclo mestruale. Il regime continuo-combinato consiste nella somministrazione di una dose di progestinico ogni giorno in associazione alla dose di estrogeno, mantenendo costantemente atrofico l'endometrio ed evitando il sanguinamento pseudomestruale. Entrambi i regimi estrogeni-progestinici sono indicati per le donne che soffrono di disturbi della menopausa, come le vampate di calore.

L'efficacia terapeutica in senso antifratturativo desunta da grandi trial ha avuto recentemente risultati contrastanti. Un recente studio ha evidenziato che una dose di (0.3 mg) di estrogeni coniugati non presenta alcuna efficacia nel prevenire le fratture di femore nei tre anni di trattamento [53] e la continuazione dello studio per 6,8 anni ha evidenziato un incremento di rischio di fratture d'anca pari a 61% ($p=0.06$). [54] D'altra parte lo studio WHI ha, al contrario, dimostrato una riduzione del rischio di frattura d'anca pari a 34% ($p<0.05$). Risulta quindi evidente come diversi studi clinici randomizzati e controllati, mentre hanno dimostrato il benefico effetto degli estrogeni sulla massa ossea, non hanno tratto conclusioni definitive per quanto riguarda l'entità della prevenzione del rischio di fratture. Inol-

tre la prevenzione del rischio di fratture, se evidente, si realizza solo dopo terapie di lungo periodo che evidentemente possono determinare un aumento dei rischi correlati al trattamento farmacologico. Infine la sospensione del trattamento con estrogeni comporta una perdita di massa ossea di circa il 2% annuo e dopo 7 anni, in assenza di trattamento ormonale sostitutivo o di altri trattamenti anti-riassorbimento, la massa ossea ritorna ai bassi livelli basali. [48]

Gli estrogeni avrebbero teoricamente anche diversi effetti positivi secondari su altri tessuti. Ad esempio, pur modificando favorevolmente il profilo lipidico, questo non si traduce automaticamente in riduzione del rischio di cardiopatia, infatti gli studi prospettici (RCT) sembrano dimostrare una totale inefficacia nella prevenzione sia primaria che secondaria [HERS I e II]. [53, 55] L'ipotizzato effetto degli estrogeni nel migliorare la fisiologia e il trofismo del tratto urogenitale, diminuendo l'incidenza di infezioni e favorendo la funzione vaginale, così come l'efficacia nel contrastare i sintomi del morbo di Alzheimer e prevenire la perdita delle funzioni cognitive non sono stati confermati da trial clinici prospettici. [52]

La terapia sostitutiva con estrogeni, tuttavia, presenta anche altri rischi e controindicazioni da tenere in debita considerazione. È noto infatti che l'uso di estrogeni aumenta il rischio di tromboflebiti e il rischio di tumori dell'utero, della mammella e dell'ovaio. È possibile concludere che le combinazioni estrogeno-progestiniche, nelle donne in menopausa, sono elettivamente indicate solo nel trattamento dei sintomi del climaterio mentre non possono essere considerate utili nella prevenzione delle patologie cardiovascolari.

Il rischio di neoplasie uterine aumenta del 10% se viene usata la terapia estrogenica da sola, ma tale aumento di rischio può essere ridotto dall'associazione estrogeni-progesterone. [9] Questa combinazione ormonale sembra invece favorire nei trattamenti di durata superiore ai 5 anni lo sviluppo del tumore mammario soprattutto nella forma lobulare con una percentuale stimata attorno al 2,5% annuo o del 30% in 10 anni. Gli estrogeni possono far aumentare la prevalenza del tumore della mammella dal livello naturale del 10-11% circa ad un valore del 14-15%. [47, 49] Tuttavia, nella maggioranza dei casi il tumore della mammella che insorge in donne anziane con più di 70 anni non è estrogeno-dipendente. Pertanto, si ritiene che l'incremento di questo rischio indotto dalla terapia ormonale sostitutiva sia ridotto nelle pazienti anziane a fronte degli ipotizzati benefici generali degli estrogeni in questa fascia di popolazione. [8]

Nuove evidenze collegano inoltre la TOS ad un aumentato rischio di tumore ovarico che permane anche dopo molti anni dall'interruzione della terapia.

In conclusione, la terapia sostitutiva con estrogeni dovrebbe essere prescritta, dopo una attenta valutazione del rapporto rischi/benefici, nel trattamento dei sintomi da menopausa, periodo durante il quale aumenta notevolmente la perdita di massa ossea. Le donne che iniziano una terapia con estrogeni devono inoltre essere seguite costantemente dal loro ginecologo e dovrebbero effettuare un esame mammografico e lo screening cervicale nei tempi indicati, ma soprattutto dovrebbero essere debitamente informate delle probabilità di ottenere benefici e delle probabilità di avere delle conseguenze negative a seguito della farmacoterapia estrogenica sostitutiva.

Modulatori selettivi dei recettori per gli estrogeni (SERM)

I farmaci modulatori selettivi dei recettori per gli estrogeni (SERM) sono molecole che si legano selettivamente al recettore per gli estrogeni entrando in competizione con gli estrogeni stessi. In alcuni tessuti questo meccanismo comporta un'azione anti-estrogenica, ma a livello del tessuto osseo i SERM sviluppano un'attività estrogenica paragonabile a quella degli stessi estrogeni naturali e sono in grado di inibire efficacemente il riassorbimento osseo nei soggetti osteoporotici di sesso femminile. [56-59]

Lo stesso tamoxifene, uno dei primi farmaci di questa classe sviluppato specificatamente come anti-estrogeno per la terapia del tumore mammario, inibisce il riassorbimento osseo con un'efficacia clinica pari al 70% di quella degli estrogeni. Il tamoxifene non è entrato nell'armamentario terapeutico dell'osteoporosi per i suoi effetti collaterali e per l'elevato rischio di indurre tumori dell'utero.

Il raloxifene, il primo modulatore selettivo dei recettori per gli estrogeni entrato in commercio specificatamente per il trattamento dell'osteoporosi, rappresenta il tentativo di ridurre l'insorgenza degli effetti collaterali e il rischio cancerogenico. [56-58] Parallelamente è ancora aperta la discussione sul ruolo chemiopreventivo del raloxifene nel tumore mammario, anche se secondo un unico studio sembra ridurre di circa il 70% il rischio di tumori della mammella. Nell'ambito della chemioprevenzione oncologica per il carcinoma mammario nelle donne ad alto rischio, è comunque opportuno ricordare che tutte le più prestigiose istituzioni oncologiche raccomandano in questo caso tamoxifene e non raloxifene.

Il raloxifene, 60 mg/die, induce un aumento della massa ossea con un miglioramento pari a circa il 70% di quello degli estrogeni e riduce di circa il 35% il rischio di fratture vertebrali mentre non influenza il rischio di fratture non vertebrali. Inoltre non induce ipertrofia dell'utero, né aumenta il rischio di tumori dell'utero così come sono sostanzialmente poco meno che aleatorie le conclusioni relative al rischio di indurre il tumore dell'ovaio. Infine, induce solo lievi modificazioni del profilo lipidico, eccezion fatta per i trigliceridi ma attualmente non vi sono idonei dati clinici a sostegno che raloxifene possa modificare il rischio cardiovascolare.

Gli effetti collaterali e avversi del raloxifene consistono in crampi alle gambe, registrati in circa l'8% delle donne, nell'aumento dei disturbi da menopausa e nell'aumento del rischio di trombosi venose profonde con un'incidenza pari a quella degli estrogeni. Il raloxifene risulta inoltre inefficace, anzi è chiaramente peggiorato, nel trattamento dei disturbi del climaterio.

Calcitonina

La calcitonina è un ormone polipeptidico che interviene nella regolazione della calcemia e della mineralizzazione del tessuto osseo e svolge un ruolo anche nello sviluppo scheletrico embrionale e fetale. La riduzione della concentrazione ematica di calcio e di fosforo è determinata principalmente dall'inibizione diretta del riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti anche se alcune evidenze sperimentali suggeriscono anche un effetto di stimolazione sulla formazione di osso da parte degli osteoblasti.

La calcitonina di salmone è un farmaco registrato in alcuni paesi ed indicato per il trattamento del morbo osseo di Paget, dell'ipercalcemia e dell'osteoporosi post-menopausale, dell'atrofia ossea di Sudeck, delle localizzazioni ossee dei tumori ed in particolare del mieloma multiplo.

Diversi studi hanno dimostrato l'efficacia e l'utilità della calcitonina nel trattamento dell'osteoporosi, sia pure con notevoli differenze da studio a studio. [60-63]

La somministrazione giornaliera di 100 UI di calcitonina di salmone per via sottocutanea è risultata efficace nel trattamento di pazienti con osteoporosi. [10, 20] Altri studi di tipo osservazionale hanno dimostrato una riduzione significativa delle fratture dell'anca in soggetti di entrambi i sessi di età uguale o superiore ai 50 anni, provenienti da 6 paesi del Sud Europa.

Uno studio clinico randomizzato (studio PROOF) della durata di 5 anni, con 4 braccia

di trattamento che prevedevano la somministrazione di placebo, calcitonina per via nasale, mediante spray, alla dose giornaliera di 100, 200 o 400 UI, ha dimostrato nei tre gruppi con trattamento attivo un incremento della massa ossea a livello lombare dell'1-1.5%, senza evidenza di una risposta terapeutica del tipo dose - effetto.

Lo stesso studio avrebbe dimostrato l'efficacia di 200 UI somministrati per via nasale nel ridurre l'incidenza delle fratture vertebrali, ma i dati sono di difficile lettura, soprattutto per l'elevato numero di drop - outs. [60-63] Tuttavia nessun beneficio è stato osservato sulle fratture del femore durante 5 anni di trattamento.

Bisfosfonati

I bisfosfonati sono analoghi del pirofosfato nel quale l'ossigeno centrale è sostituito da un atomo di carbonio a cui si legano svariati gruppi chimici (ossidrilici, amminici, alogeni).

L'utilità clinica dei bisfosfonati risiede nella loro capacità di inibire il riassorbimento osseo. I bisfosfonati rallentano la formazione e la dissoluzione dei cristalli di idrossipatite, mimando l'azione del loro analogo naturale, il pirofosfato. In particolare, l'elevata affinità in vivo della struttura P-C-P per l'idrossipatite condiziona la deposizione dei bisfosfonati nella matrice ossea, impedendo così l'attività degli osteoclasti e quindi il processo di riassorbimento osseo, con conseguente aumento della massa ossea. [65-67] Il meccanismo farmacodinamico non è completamente chiarito ma si ipotizza che una volta incorporati nella matrice ossea i bisfosfonati siano inglobati, durante i processi di riassorbimento osseo, dagli osteoclasti maturi inducendo un effetto proapoptotico che ridurrebbe la durata media della vita di queste cellule diminuendo di conseguenza i processi di riassorbimento osseo. È inoltre possibile che i bisfosfonati agiscano anche inibendo la proliferazione e la differenziazione dei precursori degli osteoclasti.

I bisfosfonati hanno una bassissima biodisponibilità orale, peraltro condizionata dalla contemporanea assunzione di cibo e/o farmaci. Pertanto, dopo somministrazione per via orale solo una minima quantità di bisfosfonato viene assorbita (la biodisponibilità orale è inferiore all'1% per i bisfosfonati azotati, quali alendronato e risedronato). Il contatto con la mucosa dell'apparato digerente può provocare fenomeni irritativi: episodi di esofagite sono stati segnalati in seguito all'uso di alcuni bisfosfonati somministrati per via orale. [68, 69] Risulta quindi importante assumere i bisfosfonati con abbondante acqua demineralizzata calda (circa 180-240 cc), a com-

pleto digiuno sia prima che dopo e stando in piedi per almeno trenta minuti. [70]

Le formulazioni parenterali sono quindi quelle che garantiscono una piena biodisponibilità del principio attivo nel caso di somministrazione endovenosa ma anche la biodisponibilità dopo somministrazione intramuscolare è risultata, ad esempio per il clodronato, pressoché totale.

Attualmente, in Italia, solo il clodronato è disponibile con una formulazione per uso intramuscolare.

I bisfosfonati finora maggiormente studiati per il trattamento dell'osteoporosi sono l'alendronato, il clodronato ed il risendronato, ma anche per altri bisfosfonati (etidronato, pamidronato, ecc.) esiste una qualche documentazione della loro efficacia nel trattamento dell'osteoporosi. [72-80]

Clodronato e alendronato sono stati i primi bisfosfonati approvati sia per il trattamento che per la prevenzione dell'osteoporosi.

L'alendronato ha dimostrato di essere in grado di aumentare la densità ossea dell'anca e della colonna vertebrale, con un'efficacia paragonabile a quella degli estrogeni, e di ridurre il rischio di fratture ossee approssimativamente del 50% dopo circa tre anni di trattamento nell'ambito della prevenzione secondaria mentre lo studio *ad hoc* eseguito con alendronato in prevenzione primaria ha ridotto, rispetto al placebo, il rischio fratturativo prescelto come end-point di riferimento di un valore pari al 14%, ma in modo non statisticamente significativo. [76-78] La qualità dell'osso in pazienti in terapia con alendronato è normale e non vi sono evidenze di osteomalacia, invece sono evidenti i danni a livello dell'apparato gastrointestinale in caso di somministrazione orale soprattutto in caso di alterata motilità esofagea, reflusso gastro-esofageo o contemporanea assunzione di farmaci antinfiammatori. Mancano attualmente dati affidabili a sostegno del fatto che la tossicità gastrointestinale possa ridursi in maniera significativa nel caso della mono somministrazione settimanale. Alcuni studi hanno dimostrato che, durante la terapia orale con alendronato, il 30% dei pazienti presentava problemi a livello delle prime vie digerenti. [68, 69]

Diversi studi hanno evidenziato l'efficacia del clodronato, un alogeno-bisfosfonato, nel trattamento dell'osteoporosi post-menopausale. [71-75]

Un trial clinico randomizzato e controllato verso placebo in doppio cieco della durata di 3 anni con clodronato per os alla dose giornaliera di 800 mg, ne ha dimostrata l'efficacia clinica sia nelle donne con osteoporosi post-menopausale sia in quelle con la forma secondaria. Al termine dello studio il trattamento con

clodronato è stato associato ad un aumento significativo della massa ossea a livello del rachide, mentre, a differenza di quanto osservato nel gruppo placebo, la terapia mantiene inalterata la massa ossea dell'anca. Sempre in modo statisticamente significativo, il trattamento riduce, nelle donne trattate, il rischio relativo di frattura vertebrale (RR=0.54) con un andamento diverso tra le donne che all'inizio dello studio non presentavano una frattura vertebrale (RR=0.27) e quelle in cui si evidenziava una frattura vertebrale all'arruolamento (RR=0.59).

Anche il clodronato somministrato per via orale può causare problemi a carico dell'apparato gastrointestinale (soprattutto diarrea). [74, 75]

Risultati analoghi in termini di efficacia antifratturativa sono stati ottenuti con altri studi clinici, nel corso dei quali il clodronato veniva somministrato per via orale o parentale. [81, 82] Data la scarsissima biodisponibilità orale, gli schemi terapeutici che prevedono una singola somministrazione intramuscolare di 100 mg di clodronato possono consentire in modo standardizzato di massimizzare l'efficacia e la tollerabilità del trattamento.

A livello clinico si segnala l'assenza di segni di osteomalacia e le dimostrazioni istomorfometriche dimostrano una normale qualità dell'osso. [83, 84]

Il clodronato ha, inoltre, un più che discreto potere analgesico, effetto non dimostrato in tutti i bisfosfonati. Un effetto antalgico - antinfiammatorio è stato studiato in vitro ed in vivo su diversi modelli ed è confermato da studi clinici randomizzati e controllati nel morbo di Südeck e da studi clinici preliminari nelle fratture osteoporotiche, nella osteoartrite erosiva, nella periartropatia dell'anca, nella osteomielite sclerosante della mandibola e nell'artrite reumatoide

L'efficacia del risendronato, un bisfosfonato azotato non aminato, alla dose orale di 5 mg/die nel trattamento dell'osteoporosi post-menopausale è stata documentata in un trial clinico condotto in doppio cieco su circa 2.500 pazienti. La dose di 5 mg/die di risendronato somministrata per tre anni nell'ambito della prevenzione secondaria ha comportato un aumento significativo della densità ossea e la riduzione significativa delle fratture vertebrali e delle altre fratture. Da notare comunque che risendronato alla dose standard di 5 mg/die non riesce a ridurre le fratture in modo statisticamente significativo rispetto al placebo in un trial randomizzato e controllato condotto su 9.331 donne. [85] La tollerabilità appare buona anche se permangono importanti perplessità sulla incidenza di effetti collaterali a livello delle prime vie digerenti. [79]

Anche il trattamento a cicli ripetuti di etidronato, un bisfosfonato di prima generazione, somministrato alla dose di 400 mg al giorno per 2 settimane, seguito da un trattamento con calcio e vitamina D per 11 settimane, ha comportato una riduzione delle fratture ed un aumento della massa ossea. L'etidronato è ben tollerato a livello gastrico, ma dopo i primi due anni di trattamento nei quali si era verificato un aumento della massa ossea, in alcuni casi sono stati osservati difetti di mineralizzazione del tessuto osseo. [80]

Risultati analoghi in termini di efficacia nel trattamento dell'osteoporosi sono stati osservati con il pamidronato, un amino-bisfosfonato, e con alcuni altri più recenti bisfosfonati. Il pamidronato, che presenta il rischio di indurre osteomalacia, tuttavia, non è stato approvato per il trattamento dell'osteoporosi, ma solo per il trattamento delle metastasi ossee, dell'ipercalcemia maligna e del morbo di Paget.

Analogamente il zolendronato, un bisfosfonato azotato, attualmente registrato solo per il trattamento dell'ipercalcemia neoplastica e per la prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico in pazienti affetti da tumori maligni allo stadio avanzato che interessano l'osso, sembra, con un'unica somministrazione all'anno, indurre un aumento significativo della massa ossea. Non è però ancora chiara l'efficacia antifratturativa poiché nello studio clinico più noto condotto con zoledronato si è riscontrato un tasso di frattura nel gruppo trattato con il bisfosfonato in questione uguale a quello del gruppo trattato con placebo. [86] Inoltre nel gruppo trattato con zoledronato si è registrato un notevole numero di effetti collaterali quali mialgia, febbre, nausea, artralgia dovuti ad un aumento nella produzione e liberazione delle citochine tipica degli amino-bisfosfonati. Questa cosiddetta "reazione di fase acuta" non compare in seguito alla somministrazione di alogeno-bisfosfonati e vi sono, anzi, delle evidenze cliniche che dimostrano un effetto preventivo di clodronato rispetto alla reazione di fase acuta indotta da bisfosfonati azotati. [87] Vi è, infatti, una serie di dati che mettono in luce come alogeno-bisfosfonati (clodronato, tiludronato) possie-

dano un effetto antinfiammatorio mentre i bisfosfonati azotati (alendronato, risendronato) eserciterebbero un effetto proinfiammatorio. In conclusione, si può affermare che i tre bisfosfonati (alendronato, clodronato e risendronato) finora meglio studiati nel trattamento dell'osteoporosi, risultano sicuramente efficaci nel ridurre l'incidenza di fratture nei pazienti affetti da questa patologia. Nella tabella 5 sono riportati i valori del rischio relativo di fratture e i limiti fiduciali al 95% nei soggetti trattati con ognuno dei tre bisfosfonati in confronto con il placebo. Per ognuno dei tre bisfosfonati, l'efficacia nel prevenire le fratture osteoporotiche e quindi la stima del rischio relativo versus placebo sono state ottenute dai risultati di uno studio clinico fondamentale citato nella tabella 5. Il rischio relativo di fratture varia dallo 0,59 allo 0,53 ed i limiti fiduciali superiori sono nettamente inferiori all'unità: questi valori sono la prova della significatività statistica dell'efficacia dei tre bisfosfonati nel prevenire le fratture osteoporotiche. Tuttavia, poiché i dati utilizzati provengono da tre differenti ricerche, non è possibile definire se le differenze apparenti di efficacia tra le tre molecole siano statisticamente significative. A parte una singola eccezione, non vi sono nell'ambito della terapia antiosteoporotica, trial clinici di confronto "head-to-head" fra bisfosfonati.

L'unica eccezione è rappresentata da quello di Del Puente e colleghi. [88] Le fiale di clodronato e le compresse di alendronato sono state oggetto di questo intrigante studio clinico che è andato a valutare se la scarsa biodisponibilità orale dei bisfosfonati possa impattare negativamente sull'efficacia antiosteoporica, così come era stato già dimostrato in altri ambiti. [89] Se molecole in gioco sono alendronato e clodronato, in realtà la sfida fa riferimento ad una terapia con bisfosfonati per via orale *versus* una terapia con bisfosfonati per via parentale, al dosaggio standard, in donne con osteoporosi che non rispondono al trattamento per via orale.

Gli Autori desideravano stabilire se un mancato incremento della massa ossea a seguito di una terapia con bisfosfonato (alendronato 10mg/die) per via orale- evento

Bisfosfonato	Rischio Relativo (RR)	Limiti Fiduciali 95%	Autori
Alendronato 5-10mg	0,53	0,41 - 0,68	Black et al, 1996 (FIT) [71]
Clodronato 800mg	0,54	0,37 - 0,80	McCloskey et al, 2001 [69]
Risendronato 5 mg	0,59	0,43 - 0,82	Harris et al, 1999 (VERT) [73]

Tabella 5

Rischio relativo di fratture e limiti fiduciali al 95%, stimati versus placebo, nei pazienti affetti da osteoporosi trattati a lungo termine con un bisfosfonato

che nel primo anno si verifica in almeno il 20% dei casi e che è stato dimostrato ripercuotersi negativamente sul personale rischio di frattura [90] - possa essere collegato con una problematica biodisponibilità orale dei bisfosfonati e se possa essere superato con una bisfosfonato - terapia parentale (clodronato 100mg i.m./settimana).

L'incremento della BMD a livello dell'anca, dopo un anno di terapia, è risultato maggiore, in modo statisticamente significativo, nelle pazienti (n=30) trattate con clodronato (+3.2%) in confronto alle pazienti (n=30) che continuavano la terapia orale con alendronato (+ 0.98%) e gli Autori suggeriscono che la più probabile spiegazione per questo risultato sia da ascrivere alla via di somministrazione i.m. che supera i problemi che si incontrano frequentemente con l'alendronato per os, come la scorretta somministrazione o il basso assorbimento intestinale.

Ritornando ai parametri che esprimono l'efficacia di una qualsivoglia terapia accanto alla stima del rischio relativo, è possibile stimare la riduzione del rischio assoluto (RRA) dovuta all'utilizzo del singolo bisfosfonato e quindi calcolare il numero di soggetti che è necessario trattare (NNT) per evitare una frattura osteoporotica. I risultati di tale valutazione sono riportati nella tabella 6.

I tre bisfosfonati sembrano differire in qualche misura nella capacità di ridurre il rischio assoluto delle fratture osteoporotiche. Più interessante ai fini farmacoeconomici è confrontare il valore di NNT dei tre bisfosfonati considerati. Infatti il costo di una frattura evitata risulta dal prodotto del costo di trattamento col farmaco per il periodo considerato (es. 3 anni) per il valore NNT. A parità di costo del trattamento per paziente, più è alto il valore NNT meno conveniente è l'uso del farmaco. Sotto questo aspetto il clodronato appare come il bisfosfonato più conveniente, avendo un NNT inferiore a quello dell'alendronato e del risendronato.

Associazione di farmaci

Non tutti i pazienti rispondono in modo soddisfacente al trattamento con un solo farmaco. Pertanto, in epoca più recente è iniziata la valutazione di alcune associazioni tra due o più farmaci appartenenti a classi differenti. [91-93] Il 90% dei soggetti che non rispondeva alla terapia sostitutiva con estrogeni ha avuto un beneficio dall'associazione con un bisfosfonato. Il 20% di pazienti che non rispondeva al bisfosfonato ha registrato un miglioramento dopo che è stato associato un estrogeno. Un recente studio ha dimostrato che un'associazione bisfosfonato-estrogeno ha un'efficacia superiore ai singoli farmaci nell'aumentare la densità ossea. [93] mentre iniziano ad apparire segnalazioni favorevoli di una associazione SERM-bisfosfonato. È però opportuno ricordare che mancano ancora risultati che confermino una maggiore efficacia nel ridurre il numero di fratture osteoporotiche con le surricordate associazioni.

È stata anche proposta l'associazione tra clodronato e alendronato al fine di controbilanciare con il primo farmaco l'effetto pro-infiammatorio dell'alendronato. [94] Tra tutte le possibili associazioni farmacoterapeutiche antiosteoporiche si deve infine però doverosamente rimarcare quella bisfosfonati + calcio e vitamina D nonché SERM + calcio e vitamina D. Da ricordare che il razionale di queste ultime due associazioni è suffragato dal fatto che i principali trial condotti con SERM e bisfosfonati hanno espressamente previsto comunque la possibilità di una supplementazione con calcio e vitamina D.

IL COSTO DI MALATTIA DELL'OSTEOPOROSI

Il costo di malattia (COI) dell'osteoporosi è ritenuto genericamente elevato ma non risultano pubblicati lavori che abbiano affrontato in modo soddisfacente questo tema.

Bisfosfonato	Riduzione Rischio Assoluto (RRA)	N° Pazienti da trattare per evitare una frattura (NNT)	Autori
Alendronato 5-10mg	0,064	16	Black et al (FIT), 1996 [71]
Clodronato 800mg	0,096	11	McCloskey et al, 2001 [69]
Risendronato 5 mg	0,049	21	Harris et al (VERT), 1999 [73]

Tabella 6

Riduzione del rischio assoluto (RRA) mediante trattamento a lungo termine con un bisfosfonato e numero di pazienti da trattare per evitare una frattura (NNT)

L'osteoporosi ha un'elevata prevalenza soprattutto nelle popolazioni con alte percentuali di anziani, ma è una patologia subdola che si sviluppa per molti anni in modo silente, asintomatico, per emergere il più delle volte improvvisamente con una frattura causata da una caduta o da traumi di lieve intensità.

Questa caratteristica ha polarizzato non solo l'attenzione dei medici ma anche quella degli economisti sanitari e dei decisori che hanno la responsabilità di predisporre la programmazione degli interventi sanitari e l'allocazione delle risorse pubbliche e private destinate all'assistenza sanitaria. Infatti, la maggior parte dei lavori che si sono occupati dei costi dell'osteoporosi hanno considerato quasi esclusivamente i costi indotti dalle fratture osteoporotiche e quasi sempre esclusivamente i costi diretti sanitari.

Inoltre, sono stati totalmente trascurati i costi indiretti che pesano sulla società, sui pazienti e sui loro familiari. Quest'ultima carenza è verosimilmente dovuta al fatto che l'osteoporosi colpisce per oltre i 2/3 la popolazione femminile e comunque soggetti per lo più anziani, quindi non più produttivi. Questa considerazione sottolinea il fatto che l'impostazione dottrinale prevalente che sottende ogni valutazione economica, anche in campo sanitario, è di tipo strettamente utilitaristico.

D'altra parte le analisi sui costi dell'osteoporosi hanno avuto come obiettivo centrale quello di stimare l'onere che questa patologia induce sul servizio sanitario e sulla società per identificare quali strategie terapeutiche e preventive fossero più utili sotto il profilo sanitario e più convenienti sotto quello del contenimento della spesa sanitaria.

Si deve, inoltre, osservare come praticamente tutte le analisi disponibili siano parziali, non solo perché sono stati esclusi i costi indiretti, ma anche perché sono stati considerati solo singoli sottogruppi di pazienti, più frequentemente quello delle donne in menopausa, e non l'universo dei pazienti osteoporotici. Inoltre, le analisi di costo attuate anni addietro non potevano includere i costi delle terapie farmacologiche introdotte successivamente, come quelle dei bisfosfonati, e sono pertanto incomplete rispetto ai costi oggi sostenuti dal SSN e dalla società.

I risultati ottenuti dai diversi studi sono, quindi, difficilmente confrontabili per tutti i motivi sopra esposti ed anche perché i criteri di inclusione (es. età, grado di osteoporosi), l'arco di tempo e la prospettiva del decisore considerati nell'analisi, il modello epidemiologico eventualmente assunto variano da studio a studio.

Riassumiamo alcuni dei più importanti lavori internazionali pubblicati sul costo dell'osteoporosi.

Uno studio retrospettivo, condotto su un campione rappresentativo di soggetti assistiti dal SSN della Germania e residenti nell'area di Dresda, ha stimato la prevalenza dell'osteoporosi e valutato i costi delle risorse consumate per la diagnosi e la terapia ambulatoriale di tale malattia nel periodo di un anno, a cavallo tra il 1993 ed il 1994. [95] La prevalenza nell'anno di osservazione dei casi documentati di osteoporosi nell'area di Dresda è stata del 3,14% (5,20% nelle donne e 0,89 nei maschi) e l'estrapolazione all'intera popolazione tedesca assistita dal SSN ha portato a stimare nel 2,25% (CI 95%: 1,96%-2,60%) la prevalenza standardizzata per età, pari a circa 1,6 milioni di pazienti. La prevalenza aumentava con l'età: era 1,65% tra 40 e 59 anni, 7,53% tra 60 e 79 anni e 8,69% oltre gli 80 anni.

Durante l'anno di studio il 51,1% dei casi positivi ed il 2,1% dei controlli sono stati sottoposti a densitometria ossea. Ogni paziente affetto da osteoporosi induceva un costo medio annuale per la diagnostica stimato in 47,20\$: il 41,1% di tale costo era dovuto a misure diagnostiche specifiche, il 56,6% a test diagnostici aspecifici e solo il 2,3% a diagnostica differenziale.

Nell'anno di studio solo il 50,2% del campione di pazienti affetti da osteoporosi diagnosticata sono stati trattati con una terapia specifica per l'osteoporosi. Il consumo medio annuale di farmaci per paziente trattato è stato di sole 106 Defined Daily Doses (DDD) pari ad un costo medio di 62,63\$. Il farmaco maggiormente prescritto era la combinazione calcio/fluorofosfato di sodio (75,5% DDD) e quello meno prescritto era la calcitonina (3% DDD). Gli estrogeni erano prescritti all'8,9% delle donne osteoporotiche con un consumo medio annuale di 152 DDD per paziente trattato. All'epoca dello studio in Germania non erano ancora disponibili i bisfosfonati per l'osteoporosi.

Il costo diretto sanitario annuale indotto specificatamente dall'osteoporosi per l'assistenza extraospedaliera ed a carico del SSN della Germania è stato stimato in 138,80\$ a paziente: il 65% era dovuto a farmaci ed il 35% ad altri servizi sanitari. L'estrapolazione all'intera popolazione tedesca ha portato a stimare un costo diretto sanitario durante il periodo di studio pari a 218,2 milioni di dollari. Nella tabella 7 sono riportati i costi per paziente e la stima dei costi cumulativi per la Germania, ottenuti per estrapolazione, nonché la ripartizione percentuale delle voci di costo considerate a carico del SSN tedesco per l'assistenza sanitaria dei soggetti affetti da osteoporosi.

In questo studio non sono stati inclusi i costi dell'assistenza ospedaliera, della riabilitazione e dell'eventuale assistenza domiciliare integrata (ADI), né i costi indiretti. Gli Autori, inoltre, rilevano come una percentuale significativa di casi di osteoporosi non venga diagnosticata in Germania e come solo un 50% di quelli diagnosticati ricevano un trattamento farmacologico specifico, molte volte inadeguato. Pertanto il costo sanitario dell'osteoporosi in Germania dovrebbe essere molto superiore a quello riscontrato in questo studio.

Uno studio condotto in Nuova Zelanda ha stimato i costi diretti dell'osteoporosi con un modello dei costi più vicino alla realtà e tenendo conto della prospettiva sociale. [96] Lo studio, dopo aver stimato la prevalenza dell'osteoporosi in Nuova Zelanda, ha preso in considerazione in particolare i costi correlati alle fratture di femore da osteoporosi nelle donne di età ≥ 60 anni e relativi al primo ed al secondo anno dopo l'evento, i costi non dovuti alle fratture di femore indotte dalle donne di età ≥ 45 anni, nonché i costi della terapia farmacologica prescritta a pazienti di entrambi i sessi affetti da osteoporosi.

Il costo diretto sostenuto dalla società neozelandese per assistere le donne ultrasessantenni con frattura di femore è stato stimato in 41.684.460 \$NZ del 1995 (pari ad oltre 27 milioni \$US) per il primo anno, e di 24.952.895 \$NZ (circa 16 milioni \$US) per il secondo anno dopo l'evento. Pertanto, l'assistenza nei due anni successivi alla frattura di femore ha comportato un onere economico per la società neozelandese stimato in 66.637.355 \$NZ (pari ad oltre 43 milioni di \$US). Il ricovero per frattura del femore costava mediante 11.121 \$NZ (7.229 \$US) a paziente ed il costo dell'assistenza nelle 6-13 settimane dopo la dimissione dall'ospedale costava mediamente 6.616 \$NZ (4.235 \$US).

Il costo annuale dell'assistenza alle donne di età ≥ 45 anni, affette da osteoporosi ma senza fratture, è stato stimato in 4.401.208 \$NZ (pari ad oltre 2,8 milioni di \$US).

Il costo annuale della terapia farmacologica specifica per l'osteoporosi, prescritta per trattare uomini e donne neozelandesi, è stata stimata in 3.385.590 \$NZ (circa 2,2 milioni di \$US).

In uno studio condotto in Australia nel 1992, il costo medio per paziente sostenuto dal SSN per fratture del femore da osteoporosi era di circa 15.984 dollari australiani, equivalenti a 19.365 \$NZ del 1995. [97] Il costo stimato in Australia per assistere una frattura di femore è notevolmente inferiore a quello stimato in Nuova Zelanda. Gli Autori attribuiscono tale differenza alla diversa organizzazione sanitaria nei due paesi ed in particolare al fatto che in Australia solo il 5% dei pazienti dimessi dall'ospedale viene inviato in centri protetti di riabilitazione, mentre in Nuova Zelanda la metà circa viene trasferito in strutture private o case di cura per il trattamento riabilitativo, facendo lievitare in modo sensibile i costi.

Un recente studio condotto in Francia ha valutato il costo dell'osteoporosi nella popolazione maschile di età ≥ 50 anni. [98] Sono stati stimati i costi diretti sanitari annuali del 1999 nella prospettiva della società, con particolare riferimento al costo indotto dalle fratture ed al costo dell'assistenza medica.

Il 52% dei ricoveri acuti nel campione maschile di pazienti osteoporotici esaminato era dovuto a fratture del femore, il 21,7% a fratture vertebrali, il 16,8% a fratture degli arti superiori ed il 4,4% a fratture della tibia.

Il costo medio per ricovero è stato stimato in 4.200 euro, con notevoli differenze in relazione al tipo ed alla localizzazione delle fratture: il ricovero per frattura della spalla costava mediamente 1.300 euro mentre quello per frat-

Tabella 7
Costi/paziente e costi cumulativi estrapolati alla popolazione assistita dal SNN della Germania dell'assistenza extraospedaliera a pazienti con osteoporosi [95]

	Casi diagnosticati nel campione di Dresda Costo/paziente (\$)	Estrapolazione alla popolazione tedesca assistita dal SSN Costo cumulativo (milioni \$)	%
Tests diagnostici specifici	19,40	32,6	14,9
Tests diagnostica differenziale	1,20	1,9	0,9
Tests diagnostici aspecifici	26,70	43,3	19,8
<i>Subtotale Diagnostica</i>	47,20	77,8	35,7
Terapia specifica	62,60	101,7	46,6
Terapia aspecifica	23,90	38,8	17,8
<i>Subtotale terapia</i>	86,50	140,5	64,4
Totale costi diretti sanitari assistenza extra-ospedaliera	133,80	218,2	100,0

tura dell'anca costava 5.900 euro. Complessivamente i ricoveri acuti per fratture registrati nella popolazione maschile francese affetta da osteoporosi hanno comportato un onere di 97,6 milioni di euro, dei quali il 73,2% era dovuto alle fratture del femore ed il rimanente 26,8% a tutti gli altri tipi di frattura.

La riabilitazione e la convalescenza ha comportato complessivamente un ulteriore consumo di circa 398.000 giorni di ricovero con un costo relativo stimato in 90,8 milioni di euro.

L'assistenza extraospedaliera a questo campione di pazienti osteoporotici ha comportato l'effettuazione di un numero elevato di visite mediche, stimate in circa 27.240 visite specialistiche e 170.740 visite ambulatoriali di medicina generale, per un costo complessivo di 3,9 milioni di euro.

La spesa farmaceutica indotta dal campione in esame è stata stimata in 2,3 milioni di euro, inferiore persino al costo del trasporto dei soggetti che hanno avuto bisogno di utilizzare un mezzo di soccorso, valutato in 2,9 milioni di euro.

In conclusione, i costi diretti dell'osteoporosi indotti dalla popolazione maschile francese di età ≥ 50 anni sono stati di circa 197 milioni di euro nel 1999. Come evidenzia la figura 2, il 95,3% del costo è dovuto all'assistenza ospedaliera ripartita praticamente in parti uguali tra ricoveri acuti e riabilitazione-convalescenza, mentre meno del 5% è dovuto complessivamente all'assistenza extraospedaliera e solo l'1,2% del costo riguarda i farmaci per l'osteoporosi.

Questo dato sottolinea l'importanza di aumentare l'impiego di farmaci efficaci, come gli estrogeni, i SERM ed i bisfosfonati, capaci di prevenire e ridurre il rischio di fratture e quindi

di contenere i costi elevati dell'assistenza ospedaliera.

Il costo diretto sanitario indotto dalle fratture osteoporotiche è stato stimato anche negli Stati Uniti relativamente all'anno 1995. [99] L'analisi ha incluso tutti i casi di fratture attribuite ad osteoporosi riscontrate nella popolazione maschile e femminile statunitense a partire dall'età di 45 anni ed ha considerato i costi diretti sanitari dell'assistenza ospedaliera ed extraospedaliera, ambulatoriale e domiciliare, suddivisi per tipo di frattura, sesso, età e razza.

Nel 1995 il costo diretto sanitario attribuibile a fratture di natura osteoporotica è stato stimato complessivamente in circa 13,8 miliardi \$US, dei quali il 75% era dovuto all'assistenza alle donne bianche e il 18,4% all'assistenza agli uomini bianchi. Le donne ed i maschi di colore incidevano sul costo totale delle fratture da osteoporosi solo rispettivamente per il 5,3% e per l'1,3%.

Il 62,4% del costo sanitario delle fratture da osteoporosi era dovuto ai ricoveri ospedalieri, mentre il 28,2% era determinato dalle cure di riabilitazione e solo il 9,4% era correlato ai servizi ambulatoriali. Infine il 63,1% dei costi sanitari diretti delle fratture da osteoporosi era dovuto alle fratture del femore ed il rimanente 36,9% agli altri tipi di frattura.

Gli Autori sottolineavano l'importanza delle fratture in sedi differenti dal femore, sia per la morbilità sia per la spesa sanitaria ad esse associate. Gli studi che hanno preso in considerazione solo le fratture del femore hanno sottostimato notevolmente il costo sociale complessivo dell'osteoporosi.

In un studio più recente, condotto dal sistema *Medicaid* degli Stati Uniti, alla frattura del femore è stato attribuito un costo medio di 3.300 \$US, mentre alle altre fratture, escluse

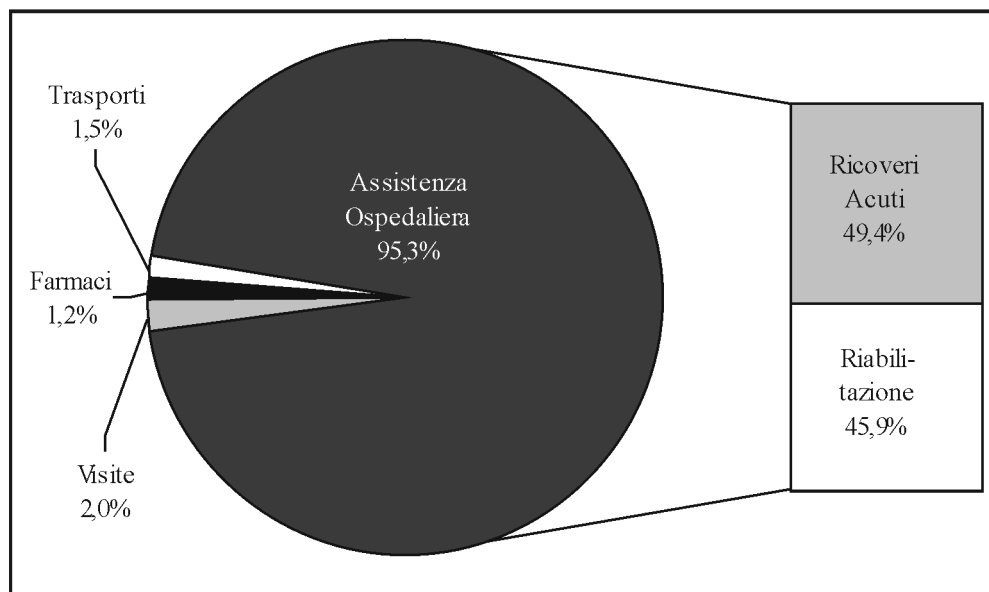


Figura 2
Ripartizione percentuale dei Costi Diretti Sanitari stimati in Francia nel 1999 per l'assistenza ai pazienti affetti da osteoporosi di sesso maschile [98]

quelle vertebrali, è stato attribuito un costo medio di 1.300 \$US. [100]

Secondo uno studio canadese, l'osteoporosi è la seconda principale conseguenza dell'inattività fisica, seconda solo alla malattia coronarica come impatto sanitario e sociale. La frattura del femore, anche in Canada, rappresenta il principale problema dell'osteoporosi per le conseguenze sulla mortalità e sulla perdita di autonomia. [101]

Uno studio di coorte longitudinale attuato nel 1977 ha stimato in 22.292 \$US il costo medio annuale per ogni caso di frattura del femore. [102] Il costo, tuttavia, poteva variare molto in relazione alla tipologia del paziente ed alle specifiche esigenze assistenziali. Circa i due terzi dei pazienti con fratture del femore poteva ritornare a casa dopo un periodo iniziale di ricovero in ospedale ed in un anno induceva un costo medio di 17.971 \$US, il 58% dei quali era dovuto all'ospedalizzazione ed alla riabilitazione. Il costo annuale aumentava notevolmente nei soggetti che già vivevano in residenze protette (20,8%) o nei soggetti che dovevano essere trasferiti in tali residenze (12,1%) dopo il ricovero: nel primo caso il costo annuale stimato era di 28.344 \$US e nel secondo caso di 37.106 \$US. In questi due gruppi di pazienti, oltre il 50% di tali costi era dovuto all'assistenza a lungo termine in strutture assistenziali residenziali.

Il problema delle fratture da osteoporosi è globale ed è destinato a pesare sempre di più sulle popolazioni future e sui loro sistemi sani-

tari via via che il processo di invecchiamento si diffonderà, coinvolgendo anche i paesi attualmente in via di sviluppo.

L'Unione Europea nel giugno 1998 ha prodotto un documento sull'osteoporosi nei paesi della Comunità. [5] Nell'anno successivo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha ripreso i dati elaborati dalla UE e li ha confrontati con quelli provenienti da alcune altre parti del mondo. [3]

La figura 3 riassume i dati raccolti dai vari paesi sui costi diretti totali dell'assistenza ospedaliera ai pazienti osteoporotici affetti da frattura del femore, riportati al valore del 1996. Le sole fratture del femore costavano ai Paesi dell'Unione europea circa 4 miliardi di dollari: l'Italia contribuiva con una spesa di circa 225 milioni di dollari.

Questi costi dovrebbero essere aumentati di almeno un terzo per ottenere una stima dell'onere totale che le fratture da osteoporosi inducono sui SSN e sull'economie delle nazioni sviluppate.

Con l'invecchiamento delle popolazioni, l'incidenza delle fratture del femore e delle altre fratture correlate all'osteoporosi è destinata ad aumentare, inducendo un'ulteriore pressione economica sui SSN e sulla loro organizzazione assistenziale, oltre che sui costi.

L'OMS ha stimato l'incremento prevedibile dell'incidenza di fratture del femore e di altre fratture osteoporotiche nei paesi della Comunità europea e negli USA nei prossimi decenni, in base al trend di invecchiamento delle popolazioni. L'aumento dei casi di frat-

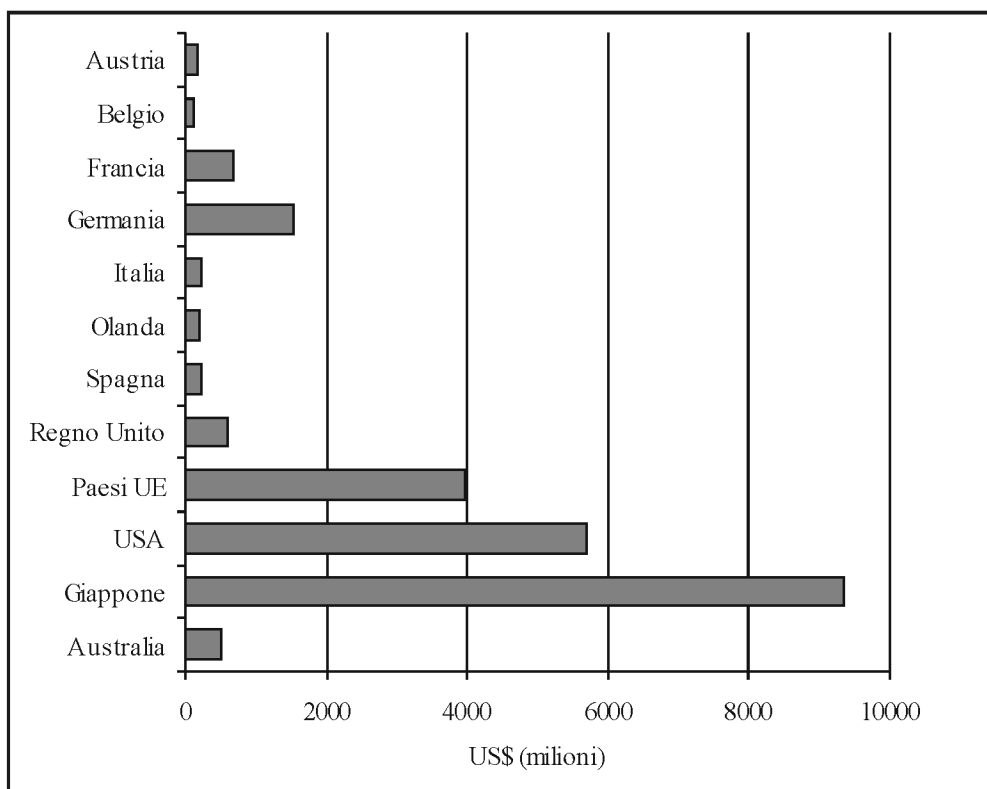


Figura 3
Costi totali dell'assistenza ospedaliera stimati nel 1996 per fratture dell'anca nei Paesi Membri della Comunità europea, negli Stati Uniti, in Giappone ed in Australia [3, 5]

ture indurrà anche un notevole aumento della domanda di posti letto dedicati a questa patologia, come riportato nella tabella 8, e quindi un aumento consistente del costo dell'assistenza sanitaria.

Secondo gli esperti dell'OMS è importante che tutti sappiano che l'osteoporosi è una malattia che si può prevenire, diagnosticare e curare con successo mediante interventi relativamente semplici e costo/efficaci. [1, 3] La prevenzione, l'aggiornamento professionale e l'educazione sanitaria della popolazione su questo tema sono priorità condivise dagli esperti internazionali. Secondo alcuni Autori, la diffusione di consistenti programmi di prevenzione secondaria, indirizzati ai pazienti per i quali l'intervento può inibire la progressione della malattia, potrebbe portare ad identificare i pazienti a maggior rischio di una rapida perdita di massa ossea e consentire interventi terapeutici mirati per questi pazienti.

Analisi Costo/Efficacia e Costo/Utilità dei trattamenti farmacologici dell'osteoporosi

L'analisi del costo di malattia ha portato a dimostrare come la principale voce di costo dell'osteoporosi sia dovuta alle fratture ossee correlate ed in particolare alle fratture del femore.

La terapia e la prevenzione farmacologica dell'osteoporosi hanno come obiettivo primario quello di ridurre il numero di fratture da osteoporosi, ristabilendo una normale rigenerazione e mineralizzazione del tessuto osseo e soprattutto prevenendo la perdita di mas-

sa ossea.

Diversi sono i farmaci, utilizzati da soli o in associazione, utili a questo scopo, ma differenti sono sia la loro efficacia clinica sia i loro costi.

Quale strategia terapeutica sia più conveniente per una gestione efficiente dell'osteoporosi da parte del SSN o della società può essere determinato mediante l'analisi costo/efficacia e/o l'analisi costo/utilità, confrontando le alternative disponibili rispettivamente nell'ambito della terapia e nell'ambito della prevenzione. [103, 104]

Non rientra negli obiettivi di questo lavoro affrontare in dettaglio questo argomento spinoso che continua a suscitare dibattiti e polemiche. Per una rassegna della letteratura antecedente al 1997 si veda il lavoro di Torgerson & Reid. [105]

In ogni analisi farmacoeconomica che voglia affrontare il problema della convenienza di una terapia o di una profilassi farmacologica dell'osteoporosi, i punti maggiormente critici sono i seguenti [103]:

1. definire chiaramente la prospettiva del decisore, perché da questa dipende la struttura dei costi e dei benefici da considerare;
2. stabilire l'arco temporale dell'analisi decisionale;
3. definire in modo robusto l'epidemiologia della malattia nella popolazione target dell'intervento farmacologico;
4. definire l'outcome o gli outcomes da utilizzare e le modalità di misura o di stima (es. numero di successi terapeutici o numero di QALY);

Parametro	2000	2010	2020	2030	2040	2050
<i>Incidenza frattura dell'anca (x 1000)</i>						
Unione Europea	414	495	595	719	861	972
USA	337,5	417,7	490,9	560	598,9	650
Fattore Fratture Vertebrali*	1,1	1,09	1,08	1,07	1,06	1,05
<i>Letti necessari</i>						
Unione Europea	25.000	30.000	35.000	42.000	50.000	56.000
USA	11.000	13.600	16.000	18.250	19.500	21.200
% letti disponibili: UE (Dati USA non disponibili)	0,88	1,06	1,23	1,48	1,76	1,97

*Assumendo che l'incidenza di fratture vertebrali sia uguale a quella delle fratture d'anca, che il 10% dei pazienti affetti da fratture vertebrali necessiti di ricovero nella fase acuta e che la durata media del ricovero sia nei paesi UE di 20 giorni e negli USA di 10,8 giorni sia per le fratture vertebrali sia per le fratture dell'anca, la domanda attuale di letti ospedalieri per la popolazione dei pazienti con fratture vertebrali è pari al 10% di quella per pazienti con frattura dell'anca. Pertanto la domanda totale di letti è 1,1 volte il numero di fratture dell'anca nell'anno 2000. Quindi, si assume che l'incidenza di fratture vertebrali aumenti ad un tasso pari al 50% del tasso di incremento delle fratture dell'anca.

Tabella 8

Stima del fabbisogno di posti-letto ospedalieri per pazienti con fratture dell'anca o vertebrale negli Stati membri dell'Unione europea e negli Stati Uniti [3, 5]

5. definire l'efficacia del trattamento in termini di riduzione del rischio e di numero cumulativo di eventi maggiori evitabili nel tempo (es. numero di fratture evitabili);
6. stabilire una trasparente struttura dei costi e dei risparmi inducibili, nonché delle relazioni tra le diverse voci di costo;
7. valutare la robustezza dell'analisi mediante un'adeguata e convincente analisi di sensibilità.

Le valutazioni farmacoeconomiche finora prodotte sul tema dell'osteoporosi sono discretamente disomogenee e difficilmente confrontabili. Inoltre i risultati ottenuti non sono in genere direttamente trasferibili da un paese all'altro a causa soprattutto delle differenze notevoli esistenti tra le organizzazioni dei SSN e dei costi.

D'altra parte, la letteratura disponibile su questo argomento non è particolarmente ricca, sebbene alcune analisi farmacoeconomiche orientate a definire la convenienza di una terapia o di una profilassi dell'osteoporosi siano state pubblicate negli ultimi anni. Il tema più frequentemente affrontato è stato quello della costo/efficacia e della costo/utilità della terapia ormonale sostitutiva e del trattamento con calcio e vitamina D. Ancora molto scarse sono le analisi farmacoeconomiche sull'uso dei bisfosfonati nell'osteoporosi. [105]

In linea generale, la terapia ormonale sostitutiva risulta essere conveniente quando utilizzata nelle donne in menopausa ed eventualmente nelle donne anziane con segni di osteoporosi. [105]

Tuttavia, tutti gli studi che hanno confrontato l'uso della terapia ormonale sostitutiva dal periodo della menopausa con l'uso della stessa nelle donne anziane hanno concluso che è maggiormente costo/efficace iniziare la terapia ormonale sostitutiva più tardivamente in donne non in età peri-menopausale.

In particolare, diversi studi hanno evidenziato che, in donne isterectomizzate di età compresa tra 65 e 74 anni, il trattamento con ormoni iniziato prima dell'isterectomia e protratto per più di 10 anni è costo/efficace. Altri studi hanno dimostrato che una terapia di più breve durata ha un rapporto costo/efficacia meno favorevole della terapia prolungata. In particolare il minor costo/QALY è stato stimato nelle pazienti che avevano iniziato la terapia ormonale sostitutiva intorno ai 50 anni e l'avevano proseguita per almeno 15 anni. [105]

In un altro studio è stato dimostrato che la strategia consistente nello screening con densitometria ossea per selezionare le donne osteoporotiche da sottoporre a trattamento

ormonale sostitutivo era maggiormente costo/efficace della strategia che non prevede lo screening. [105]

Infine, secondo alcuni studi più recenti la terapia ormonale sostitutiva attuata nelle donne in menopausa produrrebbe benefici apprezzabili sulla riduzione delle fratture ossee solo dopo 30 anni. [105]

Per quanto concerne i trattamenti con calcio e vitamina D, le analisi farmacoeconomiche effettuate sulla base di trial clinici indicano che questo tipo di terapia è maggiormente costo/efficace rispetto ad altre procedure mediche, come ad esempio, lo screening per l'ipertensione, il by-pass aorto-coronarico per una angina moderata con compromissione di un singolo vaso o la somministrazione dei farmaci trombolitici tPA nell'infarto miocardico. Un recentissimo studio farmacoeconomico sull'impiego di un bisfosfonato, il risedronato, in donne affette da osteoporosi post-menopausale ha dimostrato che l'uso di questo farmaco è conveniente soprattutto nelle donne di 75 anni trattate per tre anni. In questa tipologia di pazienti, l'uso del bisfosfonato, prevenendo le fratture, migliorerebbe la qualità di vita e comporterebbe un risparmio sul costo sanitario. [106]

Tale risultato può essere estrapolato anche al clodronato che i trial clinici indicano efficace almeno quanto, se non di più, del risedronato e dell'alendronato (vedi sopra). Partendo dal presupposto che la quantità di principio attivo che arriva al torrente circolatorio con 100 mg di clodronato alla settimana per via intramuscolare è equivalente a quella di 800 mg/al giorno per via os sulla base di una biodisponibilità orale pari all'1-2% e una biodisponibilità per via intramuscolare pari al 100%, [107, 108] si possono trarre interessanti considerazioni farmacoeconomiche dato che il costo di acquisto del clodronato, in Italia, è inferiore a quello di altri bisfosfonati utilizzati ordinariamente nel trattamento farmacologico della osteoporosi post-menopausale. Pertanto, il clodronato ha tutte le caratteristiche per essere considerato maggiormente costo/efficace. [109] Basandosi sull'NNT e sul costo di clodronato, alendronato e risedronato evitare una frattura vertebrale costa rispettivamente 4.516,88 euro (clodronato 1fl/sett), 28.182,17 euro (alendronato per os 10 mg/die), 29.083,20 euro (alendronato per os 70 mg/die), 35.625,82 euro (risedronato per os 5 mg/die).

In questa analisi si suppone una efficacia antifratturativa di alendronato per os 70mg/settimana pari a quella di alendronato per os 10 mg/die.

È auspicabile, tuttavia, che una valutazione più precisa sulla convenienza ad usare i bisfosfonati, ed in particolare il clodronato,

nella terapia e nella prevenzione dell'osteoporosi venga attuata tenendo conto dello specifico contesto del SSN italiano e non solo estrapolando conclusioni da valutazioni attuate in altri paesi con differenti sistemi assistenziali.

In conclusione, il ruolo fondamentale che la farmacoeconomia dovrà svolgere, anche in questo campo della medicina, è quello di focalizzare quali siano i percorsi diagnostico-terapeutici ottimali per gestire in modo efficiente ed eticamente compatibile i pazienti affetti o a rischio di osteoporosi. In particolare risulta prioritario esplorare quali strategie costo/efficaci adottare per meglio selezionare i pazienti da sottoporre a trattamento farmacologico. In-

fatti, l'obiettivo più importante da raggiungere nel prossimo futuro per poter estendere gli interventi di prevenzione secondaria (ed eventualmente primaria) a tutti coloro che ne hanno bisogno è quello di ridurre al minimo possibile il numero di pazienti da trattare (NNT) per evitare un evento maggiore, come una frattura del femore o una frattura vertebrale.[109]

I bisfosfonati, insieme agli estrogeni ed ai SERM, sono sicuramente tra i farmaci più efficaci e maggiormente costo/efficaci nella terapia e nella prevenzione dell'osteoporosi, ma il loro utilizzo, per poter essere compatibile con le limitate risorse dei bilanci sanitari pubblici e privati, dovrà essere tanto più mirato quanto più si amplierà il numero di soggetti a rischio di osteoporosi da trattare.

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization: *Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: Report of World Health Organization Study Group*. WHO Tech Rep Ser 843:1-129, 1994.
2. Woolf AD. *Strong bones in later life*. Bull WHO 77:368-369, 1999.
3. Delmas PD, Fraser M. *Strong bones in later life: luxury or necessity?* Bull WHO 77: 416-422, 1999.
4. Wark J. *Osteoporosis: a global perspective*. Bul WHO 77: 424-426, 1999.
5. Blanchard F. *Report on osteoporosis in the European Community: building strong bones and preventing fractures – action for prevention*. Brussels, european Community, 1998.
6. Mark S, Link H. *Reducing osteoporosis: prevention during childhood and adolescence*. Bull WHO 77: 423-424, 1999.
7. Mundy GR. *Bone remodeling and mechanisms of bone loss in osteoporosis*. In: Osteoporosis: Diagnosis and Management. Meunier PJ, Dunitz M (eds), Ltd London 1998: 17-35.
8. Lane JM, Russell L, Khan SN, et al. *Osteoporosis*. (Symposium: Women's musculoskeletal health: update for the new millenium). Clin Orthopaedics & Related Res 372: 139-150, 2000.
9. Lane JM. *Osteoporosis: Medical prevention and treatment*. Spine 22 (Suppl 24): 32S-37S, 1997.
10. Lane JM, Riley EH, Wirganowicz PZ. *Osteoporosis: Diagnosis and Treatment*. J.Bone Joint Surg. 78A: 618-632, 1996.
11. Glaser DL, Kaplan FS. *Osteoporosis: definition and clinical presentation*. Spine 22 (Suppl 24):12S-16S, 1997.
12. National Institutes of Health (NIH): *Consensus development panel on optimal calcium intake*. JAMA 272: 1945-1948, 1994.
13. Bilezikian JP, Silverberg SJ. *Parathyroid hormone: does it have a role in the pathogenesis of osteoporosis?* Clin Lab Med 20: 559-567, 2000.
14. Insel P, Turner RE, Ross D. *Nutrition: 2002 Update*. Jones & Bartlett Pub, Sudbury, Mass, 2002.
15. Kumar R. *Glucocorticoid-induced osteoporosis*. Curr Opin Nephrol Hyperten 10: 589-595, 2001.
16. Covar RA, Leung DY, McCormick D, et al. *Risk factors associated with glucocorticoid-induced adverse effects in children with severe asthma*. J Allergy Clin Immunol 106: 651-659, 2000.
17. Myers ER, Wilson SE. *Biomechanics of osteoporosis and vertebral fracture*. Spine 22 (Suppl 24): 25S-31S, 1997.
18. Smith Jr EL, Reddan W, Smith PE. *Physical activity and calcium modalities for bone mineral increase in aged women*. Med Sci Sport Exerc 13: 60-64, 1981.
19. Drinkwater BL, Nilson K, Chesnutt III CH, et al. *Bone mineral content of amenorrheic and eumenorrheic athletes*. N Eng J Med 311: 277-281, 1994.
20. Warren MP, Stiehl AL. *Exercise and female adolescents: effects on the reproductive and skeletal system*. J.Am.med.Wom.Assoc. 54:115-120, 1999.
21. Riggs BL, Melton LJ III. *Involuntional osteoporosis*. N Eng J Med 326: 357-362, 1992.
22. Manolagas SC, Jilka RL. *Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis*. N Eng J med 332:305-311, 1995.
23. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ III. *A unitary model for involuntional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men*. J Bone Mineral Res 13: 763-773, 1998.

24. Miller PD, Bonnick SL, Rosen C. *Guidelines for the clinical utilization of bone mass measurement in the adult population*. *Calcified Tiss int* 57: 251-252, 1995.
25. Kanis JA, Melton LJ III, Christiansen C, et al. *The diagnosis of osteoporosis*. *J Bone Miner Res*. 9: 1137-1141, 1994.
26. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. *Risk of hip fracture according to the WHO criteria for osteopenia and osteoporosis*. *Bone* 27: 585-590, 2000.
27. Melton LJ III. *Epidemiology of fractures*. In: *Osteoporosis: Etiology, Diagnosis and Management*. Riggs BL, Melton LJ III (eds). 2nd Ed. Lippincott-Raven Press, Philadelphia, PA, USA, 1995. pp 225-247.
28. Melton LJ III, Thamer M, Ray NF, et al. *Fractures attributable to osteoporosis: Report from the National Osteoporosis Foundation*. *J Bone Miner Res* 12: 16-23, 1997.
29. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. *Risk factors for hip fractures in white women: study of the Osteoporotic Fractures Research Group*. *N Eng J Med* 332: 767-773, 1995.
30. Mazzuoli GF, Gennari C, Passeri M, et al. *Hip fracture in Italy: Epidemiology and preventive efficacy of bone-active new drugs*. *Bone* 14 Suppl: S81, 1993.
31. Hayes WC, Myers ER, Morris JN. *Impact near the hip dominates fracture risk elderly nursing home residents who fall*. *Calcif Tissue Int*. 52:192-198, 1993.
32. Browner WS, Pressman AR, Nevitt MC, et al. *Mortality following fractures in older women: the study of osteoporotic fractures*. *Arch Intern Med* 156: 1521-1525, 1996.
33. Melton III LJ. *Epidemiology of spinal osteoporosis*. *Spine* 22(Suppl 24): 2S-11S, 1997.
34. Wu F, Mason B, Horne A, et al. *Fractures between the ages of 20 and 50 years increase women's risk of subsequent fractures*. *Arch intern Med* 162: 33-36, 2002.
35. Compston JE. *Risk factors for osteoporosis*. *Clin Endocrin* 36: 223-224, 1992.
36. Oefelein MG, Ricchuiti V, Conrad W, et al. *Skeletal fractures associated with androgen suppression induced osteoporosis: the clinical incidence and risk factors for patients with prostate cancer*. *J Urol* 166: 1724-1728, 2001.
37. National Osteoporosis Foundation: *Osteoporosis: Physician's guide to prevention and treatment of osteoporosis*. Belle Mead, Nj, Excerpta Medica, Inc. 1998
38. Cadarette SM, Jaglal SB, Kreiger N, et al. *Development and validation of the Osteoporosis Risk Assessment Instrument to facilitate selection of women from bone densitometry*. *CMAJ* 162: 1289-1294, 2000.
39. Lydick E, Cook K, Turpinj, et al. *Development and validation of a simple questionnaire to facilitate identification of women likely to have low bone density*. *Am J Manag Care* 4: 37-48, 1998.
40. Chapuy MC, Arlot M.E, Duboeuf F. *Vit D3 and calcium to prevent hip fracture in the elderly women*. *N. Engl.J.Med.* 327: 1637-1642, 1992.
41. Dawson-Hughes S, Harris SS, Krall EA, et al. *Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age and older*. *N Engl J Med* 337:670-676, 1997.
42. Levine B, Rodman JS, Weinerman ST, et al. *Effect of calcium citrate supplementation on urinary oxalate saturation in female stone formers: Implications for prevention of osteoporosis*. *Am J Clin Nutr* 60:592-596, 1994.
43. Sakhaee K, Bhuket T, Adams-Huet B, et al. *Meta-analysis of calcium bioavailability : a comparison of calcium citrate with calcium carbonate*. *Am J ther* 6: 313-321, 1999.
44. Koster JC, Hackeng WH, Mulder H. *Diminished effect of etidronate in vitamin D deficient osteopenic postmenopausal women*. *Eur J Clin Pharmacol* 51(2): 145-7, 1996.
45. Alexandre C, Meunier PJ, Edouard C, Khairi RA, Johnston CC. *Effects of ethane-1 hydroxy-1, 1-diphosphonate (5 mg/kg/day dose) on quantitative bone histology in Paget's disease of bone*. *Metab Bone Dis Relat Res*. 3(4-5): 309-15, 1981.
46. Adamson BB, Gallacher SJ, Byars J, Ralston SH, Boyle IT, Boyce BF. *Mineralisation defects with pamidronate therapy for Paget's disease*. *Lancet*. 11;342(8885):1459-60, 1993.
47. Eriksen EF, Kassem M, Lang Dahl B. *European and North American experience with HRT for the prevention of osteoporosis*. *Bone* 19: 183S-197S, 1996.
48. Lindsey R, Bush TL, Graly D, et al. *Therapeutic controversy. Estrogen replacement in menopause*. *J Clin Endocrinol Metab* 81:3829-3838, 1996.
49. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA. *Postmenopausal hormone therapy and mentality*. *N.Engl.J.Med.* 336: 1769-1775, 1997.
50. Nadelovitz M. *Estrogen therapy and osteoporosis: Principles and practice*. *Am J Med Sci* 313: 2-12, 1997.
51. Ettinger B. *Overview of estrogen replacement therapy: A historical prespective*. *Proc Soc Exp Biol Med* 217: 2-5, 1998.
52. Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I, et al. *Estrogen therapy in postmenopausal women. Effect on cognitive function and dementia*. *JAMA* 279: 688-695, 1998.
53. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. *Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in post-menopausal women*. *JAMA* 280: 405-613, 1998.
54. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W, Knopp R, Lowery M, Satterfield S, Schrott H, Vittinghoff E, Hunninghake D. *Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II)*. *JAMA*. 3;288(1):58-66, 2002.

- 55 Humphrey LL, Chan BK, Sox HC. *Postmenopausal hormone replacement therapy and the primary prevention of cardiovascular disease*. *Ann Intern Med*. 20;137(4):273-84, 2002.
- 56 Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH. *Effect of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women*. *N Engl J Med* 337: 1641-1647, 1997.
- 57 Fuleihan GE. *Tissue-specific estrogen - The promise for the future*. *N Engl J Med* 337: 1686-1687, 1997.
- 58 Gustafsson JA. *Raloxifene: magic bullet for heart and bone?* *Nature Med* 4: 152-153, 1998.
- 59 Cosman F, Lindsay R. *Selective estrogen receptor modulators: Clinical spectrum*. *Endocrinol Rev* 20: 418-434, 1999.
- 60 Overgaard K, Riis BJ, Christiansen C. *Effect of calcitonin given intranasally on early postmenopausal bone loss*. *Bone Miner*. 299: 477-479, 1989.
- 61 Overgaard K, Hansen NA, Jensen SB. *Effect of calcitonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis. A dose response study*. *Bone Miner*. 305: 556-561, 1992.
- 62 Reginster JY. *Calcitonin*. *Curr. Opin. Orthop*. 7:31-34, 1996.
- 63 Silverman SL. *Calcitonin*. *Am J Med Sci* 313:13-16, 1997.
- 64 Chesnut CH, Silverman S, Andriano K, et al. *A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in post-menopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study*. *Am J Med* 109: 267-276, 2000.
- 65 Compston JE. *Prevention and management of osteoporosis*. *Drugs* 53: 727-735, 1997.
- 66 Tobias JH. *How do bisphosphonates prevent fractures?* *Ann Rheumat Dis* 56: 510-511, 1997.
- 67 Fleisch H. *Bisphosphonates: mechanisms of action and clinical use in osteoporosis – An Update*. *Horm Metab Res* 29: 145-150, 1997.
- 68 Maconi G, Porro GB. *Multiple ulcerative esophagitis caused by alendronate*. *Am j Gastroenterol* 90: 1889-1890, 1995.
- 69 Ettinger B, Pressman A, Schein J. *Clinic visits and hospital admissions for care of acid-related upper gastrointestinal disorders in women using alendronate for osteoporosis*. *Am J Mang Care* 4: 1377-1382, 1998.
- 70 Adami S., zamberlan N. *Adverse effects of bisphosphonates. A comparative review*. *Drug Saf*. 14: 158-170, 1996.
- 71 Rossini M, Braga V, Gatti D, et al. *Intramuscular clodronate therapy in postmenopausal osteoporosis*. *Bone* 24: 125-129, 1999.
- 72 Giannini S, D' Angelo A, Malvasi L, et al. *Effects of one year cyclical treatment with clodronate on postmenopausal bone loss*. *Bone* 14: 137-141, 1993.
- 73 Filippini P, Cristallini S, Rizzello E, et al. *Cyclical intravenous clodronate in postmenopausal osteoporosis: Results of a long-term trial*. *Bone* 18: 179-184, 1996.
- 74 Davies R, Francis J, Robinson K, et al. *Oral clodronate significantly reduces fracture risk in women with postmenopausal or secondary osteoporosis*. *J Bone Miner Res* 15(Suppl 1): S227, 2000.
- 75 McCloskey E, De Takats D, Davies M, et al. *Oral clodronate significantly reduces fracture risk in women with postmenopausal or secondary osteoporosis. Twenty-second annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR)*. *Journal of Bone and Mineral Research*, 15, suppl.1, S227, 2000
- 76 Liberman UA, Weiss SR, Broll J, et al. *Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis*. *N Eng J Med* 333: 1437-1443, 1995.
- 77 Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. *Randomised trial of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures*. *Lancet* 348:1535-1541, 1996.
- 78 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* 280: 2077-2082, 1998.
- 79 Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. *Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. A randomized controlled trial*. *JAMA* 282:1344-1352, 1999.
- 80 Storm T, Thamsborg G, Steineich T, et al. *Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis*. *N Eng J Med* 32: 1265-1271, 1990.
- 81 Filippini P, Cristallini S, Rizzello E, Policani G, Fedeli L, Gregorio F, Boldrin S, Troiani S, Massoni C. *Cyclical intravenous clodronate in postmenopausal osteoporosis: results of a long-term clinical trial*. *Bone* 18(2);179-84), 1996
- 82 Paterson Ah, Powels TJ, Kanis JA, McCloskey E, Hanson J, Ashley S. *Double – Blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer*. *J. Clin Oncol* 11(1):59-65, 1993
- 83 Taube T, Elomaa I, Blomqvist C, Beneton MN, Kanis JA. *Comparative effects of clodronate and calcitonin on bone in metastatic breast cancer: a histomorphometric study*. *Eur J Cancer*. 29A(12):1677-81, 1993.
- 84 Delmas PD, Charhon S, Chapuy MC, Vignon E, Briancon D, Edouard C, Meunier PJ. *Long-term effects of dichloromethylene diphosphonate (Cl2MDP) on skeletal lesions in multiple myeloma*. *Metab Bone Dis Relat Res* 4(3):163-8, 1992.
- 85 McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, Adami S, Fogelman I, Diamond T, Eastell R, Meunier PJ, Reginster JY. *Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group*. *N Engl J Med* 1;344(5):333-40, 2001.

- 86 Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, Horowitz Z, Richardson P, Trechsel U, Widmer A, Devogelaer JP, Kaufman JM, Jaeger P, Body JJ, Brandi ML, Broell J, Di Micco R, Genazzani AR, Felsenberg D, Happ J, Hooper MJ, Ittner J, Leeb G, Mallmin H, Murray T, Ortolani S, Rubinacci A, Saaf M, Samsioe G, Verbruggen L, Meunier PJ. *Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density*. N Engl J Med 28;346(9):653-61, 2002
- 87 Adami S, Bhalla AK, Dorizzi R, Montesanti F, Rosini S, Salvagno G, Lo Cascio V. *The acute-phase response after bisphosphonate administration*. Calcif Tissue int 41(6):326-31, 1997.
- 88 Del Puente A, Scognamiglio A, Itto E, Ferrara G, Oriente P. *Intramuscular Clodronate in nonresponders to oral alendronate therapy for osteoporosis*. J.Rheumatol 27(8):1980-3, 2000.
- 89 Shane E, Jacobs TP, Siris ES, Steinberg SF, Stoddart K, Canfield RE, Bilezikian JP. *Therapy of hypercalcemia due to parathyroid carcinoma with intravenous dichloromethylene diphosphonate*. Am J Med 72(6):939-44, 1992.
- 90 Hochberg MC, Ross PD, Black D, Cummings SR, Genant HK, Nevitt MC, Barrett Connor E, Musliner T, Thompson D. *Larger increases in bone mineral density during alendronate therapy are associated with a lower risk of new vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis*. Fracture Intervention Trial Research Group. Arthritis Rheum Jun;42(6):1246-54, 1999.
- 91 Altkorn D, Vokes T. *Treatment of postmenopausal osteoporosis*. JAMA 285: 1515-1418, 2001.
- 92 Lindsay R, Cosman F, Lobo RA, et al. *Addition of alendronate to ongoing hormone replacement therapy in the treatment of osteoporosis: a randomized controlled clinical trial*. J Clin Endocrinol Metab 84: 3076-3081, 1999.
- 93 Bone HG, Greenspan SL, McKeever C, et al. *Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density*. J Clin Endocrinol Metab 85: 720-726, 2000.
- 94 Endo Y, Shibasaki M, Yamaguchi K, Nakamura M, Kosugi H. *Inhibition of inflammatory actions of aminobisphosphonates by dichloromethylene bisphosphonate, a non – aminobisphosphonate*. Br J Pharmacol 126(4):903-10, 1999.
- 95 Krappweis J, Rentsch A, Schwarz U, et al. *Outpatient costs of osteoporosis in a National Health Insurance population*. Clin Ther 21: 2001-2014, 1999.
- 96 Lane A. *Direct costs of osteoporosis for New Zealand women*. PharmacoEconomics 9(3): 231-245 1996
- 97 Randell A, Sambrook PN, Nguyen TV, et al. *Direct clinical and welfare costs of osteoporotic fractures in elderly men and women*. Osteoporos Int 5: 427-437, 1995.
- 98 Levy P, Levy E, Audran M, et al. *The cost of osteoporosis in men: the french situation*. Bone 30: 631-636, 2002.
- 99 Ray NF, Chan JK, Thamer M, et al. *Medical expenditures for the treatment of osteoporotic fractures in the United States in 1995: report from the National Osteoporosis Foundation*. J Bone Miner Res 12: 24-35, 1997.
- 100 Martin BC, Chisholm MA, Kotzan JA. *Isolating the cost of osteoporosis-related fracture for postmenopausal women: a population-based study*. Gerontology 47: 21-29, 2001.
- 101 Katzmarzyk PT, Gledhill N, Shephard RJ. *The economic burden of physical inactivity in Canada*. CMAJ 163:1435-1440, 2000.
- 102 Wiktorowicz ME, Goeree R, Papaioannou A, et al. *Economic implication of hip fracture: health service use, institutional care and cost in Canada*. Osteoporos Int 12: 271-278, 2001.
- 103 Edwards M. *New drugs for osteoporosis. Comparison of the costs and required returns with those of other drugs intended for long-term use*. PharmacoEconomics 15(3): 269-278, 1999.
- 104 Torgerson DJ, Donaldson C, Reid DM. *Using economics to prioritize research: a case of randomized trials for the prevention of hip fractures due to osteoporosis*. J Health Serv Res Policy 1:141-146, 1996.
- 105 Torgerson DJ, Reid DM. *The Economics of osteoporosis and its prevention*. PharmacoEconomics 11: 126-138, 1997.
- 106 Iglesias CP, Torgerson DJ, Bearne A, et al. *The cost utility of bisphosphonate treatment in established osteoporosis*. QJM 95: 305-311, 2002.
- 107 Yakatan GJ, Poynor WJ, Talbert RL et al. *Clodronate kinetics and bioavailability*. Clin Pharmacol Ther 31:402-410, 1982.
- 108 Pentikainen PJ, Elomaa I, Nurmi AK et al. *Pharmacokinetics of clodronate in patients with metastatic breast cancer*. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 27:222-228, 1989.
- 109 Cranney A, Coyle D, Welch V, et al. *Current controversies in cost effectiveness analysis of osteoporosis therapies*. J Rheumatol 26: 2300-2302, 1999.
- 110 Reggy P van der wielen, Michiel RH Lowik, Henk van der Berg, et al. *Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe*. The Lancet 346: 207-210, 1995.