



Regione Lombardia

DECRETO N. 7515

Del 09/06/2026

Identificativo Atto n. 710

DIREZIONE GENERALE WELFARE

Oggetto

RETE REGIONALE DIABETICO-ENDOCRINOLOGICA: APPROVAZIONE DEL PERCORSO PREVENTIVO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO DELL'OSTEOPOROSI, DELLE FRATTURE DI FRAGILITA' E DELLE PATOLOGIE OSTEO-METABOLICHE

L'atto si compone di _____ pagine di cui
_____ pagine di allegati parte integrante



Regione Lombardia

IL DIRETTORE GENERALE

VISTO l'Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano del 10/05/2018 (Rep. Atti n. 105/CSR) sul documento recante *“Una strategia di intervento per l'osteoporosi”*, che sottolinea la necessità di un approccio sistematico complessivo, che consenta il raccordo e il coordinamento programmatico degli interventi di prevenzione, diagnosi e cura dell'osteoporosi e delle sue complicanze, in un'ottica di integrazione e valorizzazione delle competenze e professionalità coinvolte;

RICHIAMATA la DGR n. XI/1694 del 03/06/2019 *“Reti sociosanitarie: ulteriore evoluzione del modello per l'attivazione e implementazione delle nuove reti clinico-assistenziali e organizzative”* la quale:

- stabilisce che lo strumento idoneo per l'indirizzo e il governo delle reti, è rappresentato da un Organismo di Coordinamento per ogni singola rete, che realizzi un'area di raccordo tra il livello programmatorio regionale, quello organizzativo gestionale delle Aziende e tecnico-scientifico degli operatori sociosanitari;
- stabilisce che la governance delle reti si articola, inoltre, nelle Commissioni Tecniche che rappresentano uno strumento che consente di svolgere alcuni compiti attribuiti all'Organismo di Coordinamento e di approfondire specifici temi per il raggiungimento delle finalità e degli obiettivi della rete;
- dà mandato alla DG Welfare di nominare gli Organismi di Coordinamento e di definire gli obiettivi di lavoro della rete;

RICHIAMATO il Decreto della DG Welfare n. 18447 del 17/12/2019 che, tra le altre, ha riattivato la Rete Diabetico-endocrinologica, nominando i componenti dell'Organismo di Coordinamento e approvando il Piano di Rete;

DATO ATTO che il Piano di Rete ha individuato, tra le Commissioni Tecniche per il raggiungimento degli obiettivi di lavoro, una specifica Commissione Tecnica denominata *“Osteoporosi”*;

RICHIAMATA la DGR n. XI/6327 del 02/05/2022 che:

- approva il documento tecnico *“Rete regionale dei Centri per la prevenzione, diagnosi e cura dell'Osteoporosi, Fratture da fragilità e patologie Osteometaboliche”* - elaborato dalla Commissione Tecnica *“Osteoporosi”* della Rete Diabetico-endocrinologica;



Regione Lombardia

- attiva il percorso per la costruzione della Rete regionale dei Centri per la prevenzione, diagnosi e cura dell'osteoporosi, fratture da fragilità e patologie osteo-metaboliche;
- definisce un modello organizzativo che identifica tre livelli di intervento:
 - Medici di Medicina Generale e Specialisti per patologia prevalente – I° livello;
 - Ambulatorio osteoporosi – II° livello;
 - Centro/Unità osteoporosi e patologia osteometabolica – III° livello;
- dà mandato alla DG Welfare, in raccordo con le ATS, di censire le Strutture sanitarie pubbliche e private accreditate a contratto coinvolte nel trattamento delle patologie in argomento che possiedono i requisiti minimi previsti dal documento tecnico e di approvare successivamente, l'elenco delle Strutture identificate quali Centri di I°, II° e III° livello che appartengono alla Rete regionale dei Centri per la prevenzione, diagnosi e cura dell'osteoporosi, fratture da fragilità e patologie osteo-metaboliche;

RICHIAMATO il Decreto della DG welfare n. 18387 del 12/12/2025 che approva l'elenco dei Centri di II° e III° livello che trattano l'osteoporosi, le fratture da fragilità e le patologie osteo-metaboliche;

VISTO il documento tecnico *“PPDTA-R Percorso preventivo diagnostico terapeutico dell'osteoporosi, delle fratture di fragilità e delle patologie osteo-metaboliche”*;

CONSIDERATO che:

- la progettazione del presente PPDTA-R avviene nel quadro organizzativo delineato dalla DGR n. XI/6327/2022 sopra richiamata,
- l'obiettivo è garantire un approccio sistematico, multidisciplinare e integrato alla gestione della fragilità scheletrica, con particolare attenzione alla prevenzione secondaria, alla riduzione delle rifratture e alla continuità assistenziale tra ospedale e territorio;
- in coerenza con il modello regionale, il PPDTA-R prevede tre livelli di presa in carico:
 - I° Livello: Medici di Medicina Generale e Specialista per patologia prevalente,
 - II° Livello: Ambulatorio osteoporosi,
 - III° Livello: Centro/Unità osteoporosi e patologia osteometabolica;

RITENUTO, pertanto, di approvare il documento tecnico *“PPDTA-R Percorso preventivo diagnostico terapeutico dell'osteoporosi, delle fratture di fragilità e delle patologie osteometaboliche”* elaborato dalla Commissione Tecnica *“Osteoporosi”* della Rete Diabetico-endocrinologica di cui all'Allegato tecnico comprensivo dei Sub Allegati 1, 2 e 3 che formano parti integranti del presente provvedimento;



Regione Lombardia

DATO ATTO che il documento tecnico è stato approvato dal Coordinamento della Rete Diabetico-endocrinologica Lombarda in data 04/06/2026;

VISTE:

- la l.r. n. 20/2008 “*Testo unico delle Leggi regionali in materia di Organizzazione e Personale*”, nonché i provvedimenti organizzativi della XII legislatura;
- la l.r. n. 33/2009 “*Testo Unico delle leggi regionali in materia di Sanità*” e s.m.i.;

DECRETA

- 1. di approvare** il documento tecnico “*PPDTA-R Percorso preventivo diagnostico terapeutico dell’osteoporosi, delle fratture di fragilità e delle patologie osteometaboliche*” elaborato dalla Commissione Tecnica “*Osteoporosi*” della Rete Diabetico-endocrinologica di cui all’Allegato tecnico comprensivo dei Sub Allegati 1, 2 e 3 che formano parti integranti del presente provvedimento;
- 2. di attestare** che il presente atto non è soggetto agli obblighi di pubblicazione di cui agli artt. 26 e 27 del D. Lgs 33/2013.

Il Direttore Generale
MARIO GIOVANNI MELAZZINI

Atto firmato digitalmente ai sensi delle vigenti disposizioni di legge.

DIREZIONE GENERALE WELFARE

PPDTA -R

**PERCORSO PREVENTIVO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO
ASSISTENZIALE E RIABILITATIVO DELL'OSTEOPOROSI,
DELLE FRATTURE DI FRAGILITA' E DELLE PATOLOGIE
OSTEO-METABOLICHE**

Elenco autori

<i>Alessandro Scardoni</i>	<i>ASSOCIAZIONE ALOMAR</i>
<i>Cristina Eller Vainicher</i>	<i>ASSOCIAZIONE FEDIOS</i>
<i>Elena Amina Scola</i>	<i>DG WELFARE - Reti Assistenziali e Organizzative</i>
<i>Erminio Tabaglio</i>	<i>IRCCS OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO</i>
<i>Francesca Zucchi</i>	<i>DG WELFARE - Reti Assistenziali e Organizzative</i>
<i>Gherardo Mazziotti</i>	<i>MMG</i>
<i>Giuseppe Giuffè</i>	<i>ASST GAETANO PINI CTO</i>
<i>Iacopo Chiodini</i>	<i>IRCCS ISTITUTO CLINICO HUMANITAS</i>
<i>Laura Bogliolo</i>	<i>SIMG</i>
<i>Laura Primitz</i>	<i>ASST GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO NIGUARDA</i>
<i>Letizia Maninetti</i>	<i>IRCCS POLICLINICO SAN MATTEO/SIOMMMS</i>
<i>Luca Pietrogrande</i>	<i>ASST BRIANZA</i>
<i>Maria Cristina Caffetti</i>	<i>ASST CREMONA</i>
<i>Matteo Longhi</i>	<i>ORG. INTERNAZIONALE FRAGILITY FRACTURE NETWORK</i>
<i>Michela Milanese</i>	<i>ASST PAVIA</i>
<i>Sabrina Luigia Corbetta</i>	<i>ASST GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO NIGUARDA</i>
<i>Stefania Bonadonna</i>	<i>IRCCS POLICLINICO SAN MATTEO</i>
<i>Valentina Linda D'Alessandro</i>	<i>IRCCS ISTITUTO AUXOLOGICO ITALIANO</i>
<i>Ventura Lorenzo</i>	<i>IRCCS ISTITUTO AUXOLOGICO ITALIANO</i>
<i>Vincenzo Scudera</i>	<i>ASST PAVIA</i>
	<i>SIOMMMS</i>
	<i>DG WELFARE - Reti Assistenziali e Organizzative</i>

Indice

A. Premessa	4
A.0 Prevenzione dell'osteoporosi	4
A.1 Necessità da soddisfare	5
A.2 Rilevanza Generale	6
A.2.1 Rilevanza Epidemiologica	6
A.2.2 Rilevanza Clinica	7
A.2.3 Rilevanza terapeutica	9
A.2.4 Rilevanza economica	10
B. Progettazione del PPDTA	10
C. Sviluppo del PPDTA	12
C.1 La struttura del PPDTA	12
C.1.1 Prevenzione Primaria	14
C.1.2 Prevenzione Secondaria	16
C.1.3 Prevenzione Terziaria	22
C.2 Definizione Rete Osteoporosi e livelli di intervento	22
C.2.1 I livello di gestione	23
C.2.2 II e III livello di gestione	25
C.3 Il PPDTA secondo rischio di frattura	28
C.3.1 Caratteristiche generali	29
C.3.2 Prevenzione Primaria	29
C.3.3 Prevenzione Secondaria	33
C.3.4 Prevenzione Terziaria	38
C.3.5 Follow-up	52
C.4 Altre patologie osteometaboliche	54
C.4.1 Malattia di Paget	54
C.4.2 Osteogenesi Imperfetta	57
C.4.3 Osteomalacia e Rachitismo	57
C.4.4 Altre patologie osteometaboliche	59
D. Matrice delle responsabilità (RACI)	60
E. Indicatori di Monitoraggio	61
F. Formazione	83
G. Validità del documento	83
H. Allegati	84
Bibliografia	84

A. Premessa

A.0 Prevenzione dell'osteoporosi

La prevenzione dell'osteoporosi (OP) è rivolta alla popolazione generale, a tutte le età, e mira allo sviluppo e al mantenimento di una adeguata massa ossea lungo tutto l'arco della vita, attraverso la promozione di corretti stili di vita (attività fisica, alimentazione sana, adeguato apporto di calcio e vitamina D) e la riduzione dei fattori di rischio modificabili (fumo, alcol, sottopeso).

Sebbene l'osteoporosi primaria sia più frequente nella popolazione femminile in post menopausa e nell'anziano (osteoporosi senile), è fondamentale considerare anche le numerose forme di osteoporosi secondaria. In questi casi assume particolare rilevanza, dal punto di vista clinico, la prevenzione e la gestione delle patologie concomitanti e delle terapie farmacologiche potenzialmente responsabili della riduzione della massa ossea.

In tale contesto, il Medico di Medicina Generale (MMG) e il Pediatra di Libera Scelta (PLS) promuovono nei loro assistiti gli adeguati stili di vita e la riduzione dei fattori di rischio modificabili. Con la riforma del Sistema Socio-Sanitario un ruolo fondamentale di prevenzione delle patologie croniche viene svolto, oltre che dal MMG/PLS, anche dalla figura professionale dell'Infermiere di Famiglia e comunità (IFeC). L'IFeC è il professionista responsabile dei processi infermieristici in ambito familiare e di comunità, in possesso di conoscenze e competenze specialistiche nell'area infermieristica delle cure primarie e sanità pubblica. Tra le competenze c'è proprio la promozione della salute, la prevenzione e la gestione partecipativa dei processi di salute individuali, familiari e della comunità, nell'ambito del sistema dell'Assistenza Sanitaria Primaria. L'IFeC ha come obiettivo la salute e opera rispondendo ai bisogni della popolazione adulta e pediatrica di uno specifico ambito territoriale e comunitario delineato nel Distretto di riferimento, favorendo l'integrazione sanitaria e sociale dei servizi.

In questo scenario MMG, PLS e IFeC incoraggiano il paziente all'attività motoria e ad una alimentazione sana ed equilibrata con adeguato introito di calcio in relazione all'età ed alle condizioni cliniche. Promuovono inoltre l'adesione alle vaccinazioni raccomandate per età e condizioni di rischio che, pur non essendo specificamente finalizzati alla prevenzione dell'osteoporosi, essi contribuiscono al mantenimento dello stato di salute generale e funzionale dell'individuo, riducendo il rischio di complicanze e disabilità.

In tutti i suoi aspetti la prevenzione rappresenta quindi il pilastro fondamentale per mitigare l'impatto epidemiologico, clinico ed economico dell'OP e delle sue complicanze. L'adozione di strategie

preventive efficaci lungo tutto il corso della vita consente infatti di ridurre l'incidenza della malattia, identificare precocemente i soggetti a rischio e prevenire la comparsa di fratture da fragilità (FF) e rifratture attraverso interventi tempestivi e appropriati.

Logisticamente, gli studi dei MMG/PLS e le Case di Comunità (CdC) sono i luoghi dove fare prevenzione della patologia osteoporotica con brochure dedicate, incontri con la popolazione per sensibilizzare alla conoscenza della patologia e alla correzione dei fattori di rischio.

I Centri Osteoporosi e le Associazioni di Pazienti collaborano attivamente alla realizzazione di materiali informativi e all'organizzazione di eventi dedicati alla prevenzione e alla consapevolezza della malattia osteoporotica.

A.1 Necessità da soddisfare

L'OP e le conseguenti FF costituiscono una delle principali sfide per i Sistemi Sanitari dei Paesi Occidentali, per il loro crescente numero a fronte del costante aumento della popolazione in età anziana.

Nel corso della vita, circa il **40% della popolazione incorre in una frattura di femore, di vertebra o di polso**, nella maggioranza dei casi dopo i 65 anni, con elevati costi sociali ed economici, non solo per la spesa sanitaria generata dai ricoveri, ma anche per la disabilità e perdita di autonomia che ne derivano.

Nonostante le dimensioni del problema, soltanto una minoranza dei pazienti ricoverati per una tipica FF viene inserita, dopo la dimissione, in un appropriato percorso preventivo-diagnostico-terapeutico assistenziale (PPDTA).

Inoltre, meno della metà dei pazienti che iniziano un trattamento farmacologico continua ad assumere regolarmente la terapia dopo un anno.

I motivi di questo gap preventivo-diagnostico-terapeutico sono diversi:

- a. la mancanza di percezione, da parte della popolazione e degli stessi medici, della portata della patologia osteometabolica e la scarsa conoscenza delle problematiche legate alle fratture da fragilità;
- b. l'opinione, ancora diffusa, che l'osteoporosi e le fratture ad essa correlate rappresentino un'inevitabile conseguenza dell'invecchiamento, unitamente a un'insufficiente conoscenza delle cause di osteoporosi secondaria, la cui prevalenza è stimata intorno al 30% nel sesso femminile e al 45% in quello maschile;
- c. la mancata diagnosi di frattura da fragilità, dovuta al frequente errore di considerare traumatica una frattura causata da una semplice caduta dalla stazione eretta;

- d. la mancata diagnosi radiologica di frattura vertebrale: molte fratture lievi e moderate non vengono riconosciute o adeguatamente descritte, oppure sono refertate con termini ambigui quali “deformazione” o “riduzione in altezza” dei corpi vertebrali, invece che come “frattura”;
- e. la difficoltà, per i MMG, di tradurre nella pratica clinica quotidiana la normativa che regola l'erogabilità della Densitometria (DEXA) in regime di Livelli Essenziali di Assistenza (LEA), nonché la conoscenza e la gestione della Nota AIFA 79. Quest'ultima comprende infatti un articolato elenco di fattori di rischio per l'osteoporosi, che rappresenta un significativo carico mnemonico e rende complesso il suo corretto utilizzo, anche a causa delle incongruenze tra LEA e Nota 79;
- f. la paura degli effetti collaterali dei farmaci anti fratturativi;
- g. la mancanza di percorsi diagnosticoterapeutici condivisi.

A.2 Rilevanza Generale

A.2.1 Rilevanza Epidemiologica

L'OP è una patologia molto diffusa a livello globale e si stima che in Italia colpisca circa 5 milioni di persone, di cui **l'80% sono donne in post menopausa**. Secondo l'indagine Multiscopo dell'ISTAT “Aspetti della vita quotidiana” relativa all'anno 2021, il 2,1% dei maschi e il 13,2% delle femmine ha dichiarato di essere affetto da osteoporosi, con prevalenza che aumenta progressivamente con l'avanzare dell'età. In particolare, oltre i 74 anni la prevalenza di osteoporosi raggiunge il 30,5% (il 9,2% dei maschi e il 44,9% delle femmine).

L'incidenza di osteoporosi aumenta con l'età, inizia dopo la menopausa nella donna e dopo i 50 anni nell'uomo, ed arriva ad interessare la maggior parte della popolazione oltre l'ottava decade di vita.

A causa del continuo invecchiamento della popolazione, ci si attende che le persone più anziane, con età uguale o superiore a 85 anni, superino il 12% dell'intera popolazione entro l'anno 2050.

Secondo gli ultimi dati di prevalenza, contenuti nel rapporto SCOPE 2021, nell'Unione Europea (UE) oltre 23 milioni di donne e uomini sono esposti a un alto rischio di frattura, e andando più nel concreto, nel 2019 le fratture osteoporotiche osservate sono state oltre 4,2 milioni, dato che proiettato al 2034 supererebbe i 5,3 milioni.

Si stima che in Italia ci siano oggi circa **3,5 milioni di donne e 1 milione di uomini affetti da osteoporosi**. Poiché nei prossimi 20 anni la percentuale della popolazione italiana al di sopra dei 65 anni d'età aumenterà del 25%, ci dovremo attendere un proporzionale incremento dell'incidenza dell'OP e delle seguenti FF.

A.2.2 Rilevanza Clinica

L'OP è una malattia ad eziopatogenesi multifattoriale caratterizzata dalla **compromissione della resistenza dell'osso, che predispone ad un aumentato rischio di FF, ovvero fratture spontanee o indotte da minimi traumi**, dovute ad alterazioni quantitative e qualitative della micro-architettura del tessuto osseo.

Il rischio di sviluppare OP è determinato da fattori genetici e da fattori ambientali. Un individuo che non raggiunge un picco ottimale di massa ossea durante l'infanzia e l'adolescenza può sviluppare OP anche senza un'accelerata perdita ossea in età adulta.

Il picco di massa ossea è determinato geneticamente, ma fortemente influenzato già durante il periodo evolutivo da fattori legati allo **stile di vita (20-40%) quali l'alimentazione (contenuto di calcio ottimale, apporto proteico, ecc.), l'attività fisica, il tabagismo, il consumo di alcol.**

L'osteoporosi viene classificata in:

- 1) **Primitiva (post menopausale, senile);**
- 2) **Secondaria (patologie, farmaci).**

La **Tabella 1** riporta le patologie e le terapie correlate a perdita di massa ossea o alterazione della qualità dell'osso.

Tabella 1 Condizioni, malattie e farmaci che causano o contribuiscono all'osteoporosi e/o alle fratture [27]

Fattori legati allo stile di vita	Tireotossicosi	Broncopneumopatia cronica ostruttiva
Abuso di alcol		Scompenso cardiaco congestizio
Magrezza eccessiva	Disturbi gastrointestinali	Depressione
Eccesso di vitamina A	Celiachia	Malattia renale (CKD III–CKD V/ESRD)
Cadute frequenti	Chirurgia bariatrica	Ipercalciuria
Elevato apporto di sale	Bypass gastrico	Scoliosi idiopatica
Immobilizzazione	Chirurgia gastrointestinale	Malattia ossea post-trapianto
Attività fisica insufficiente	Malattie infiammatorie intestinali	Sarcoidosi
Basso apporto di calcio	includere la malattia di Crohn e	Perdita di peso
Fumo (attivo o passivo)	la colite ulcerosa	Iponatriemia
Insufficienza/carenza di vitamina D	Sindromi da malassorbimento	
	Malattia pancreatica	Farmaci
Malattie genetiche	Cirrosi biliare primitiva	Antiacidi contenenti alluminio
Fibrosi cistica		Terapia di deprivazione androgenica
Ehlers-Danlos	Disturbi ematologici	Anticoagulanti (eparina non frazionata)
Malattia di Gaucher	Emofilia	Anticonvulsivanti (es. fenobarbital,
Emocromatosi	Leucemia e linfomi	fenitoina, valproato)
Ipofosfatasia	Gammopatie monoclonali	Inibitori dell'aromatasi
Ipofosfatemia	Mieloma multiplo	Barbiturici
Sindrome di Marfan	Anemia falciforme	Farmaci chemioterapici antitumorali
Sindrome dei capelli d'acciaio di Menkes	Mastocitosi sistemica	Ciclosporina A e tacrolimus
Osteogenesi imperfetta	Talassemia	Glucocorticoidi ($\geq 5,0$ mg/die di
Anamnesi familiare di frattura dell'anca		prednisone o equivalente per
Porfiria	Malattie reumatologiche e autoimmuni	≥ 3 mesi)
Omocistinuria	Spondilite anchilosante	Agonisti e antagonisti del GnRH
Stati ipogonadici	Altre malattie reumatiche e autoimmuni	(ormone di rilascio delle
Anoressia nervosa	Artrite reumatoide	gonadotropine)
Insensibilità agli androgeni	Lupus sistemico	Acetato di medrossiprogesterone
Triade dell'atleta femminile		depot (Depo-Provera)
Iperprolattinemia	Fattori di rischio neurologici e muscoloscheletrici	Metotrexato
Ipogonadismo	Epilessia	Nutrizione parenterale
Panipopituitarismo	Distrofia muscolare	Inibitori di pompa protonica
Menopausa precoce	Sclerosi multipla	Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina
(<40 anni)	Malattia di Parkinson	Tamoxifene (uso in premenopausa per
Sindromi di Turner e Klinefelter	Lesione del midollo spinale	il trattamento del carcinoma mammario)
	Ictus	Tiazolidinedioni (come
Disturbi endocrini	Condizioni e malattie varie	pioglitazone e rosiglitazone)
Obesità	HIV/AIDS	Ormone sostitutivo tiroideo
Sindrome di Cushing	Amiloidosi	(in eccesso)
Diabete mellito (tipi 1 e 2)	Acidosi metabolica cronica	
Iperparatiroidismo		

Tabella 1 – Condizioni, malattie e farmaci che causano o contribuiscono all'osteoporosi e/o alle fratture

Fonte: LeBoff MS et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Osteoporosis International. 2022; 33:2049–2102 (versione tradotta in italiano)

Si definisce frattura da fragilità (**FF**) una “frattura conseguente a caduta dalla posizione eretta o da un'altezza inferiore a 1 metro” o “frattura che si presenta in assenza di trauma evidente”, oppure una “frattura causata da un trauma che non sarebbe sufficiente a fratturare un osso normale”.

La progressiva riduzione e compromissione strutturale della massa ossea in genere decorre silente per anni e la malattia, se non ricercata attraverso esami specifici, viene spesso diagnosticata in occasione di una FF.

I siti scheletrici interessati in maggior misura sono:

- le vertebre;
- il femore prossimale;
- l'omero prossimale;
- il polso (radio distale);
- il bacino;
- le coste;

- la caviglia (tibia e perone distali).

È importante ricordarsi che una FF aumenta significativamente il rischio di fratture successive.

I pazienti con una frattura recente hanno il doppio delle probabilità di avere un'altra frattura rispetto ai loro coetanei che non si sono ancora fratturati.

Il termine “**rischio di frattura imminente**” è stato utilizzato per descrivere il rischio ancora più elevato di un'altra frattura nei due anni successivi alla prima, in cui si concentra il *50% del rischio totale di rifrattura dopo una prima frattura “indice”*.

Le **fratture vertebrali sono le fratture da osteoporosi più frequenti**, in particolar modo nella donna in menopausa. Nei 2/3 dei casi esse sono asintomatiche e vengono riconosciute solo incidentalmente, attraverso radiografie eseguite per altri motivi o per il progressivo cambiamento della conformazione della colonna (cifosi) e riduzione di altezza della paziente.

La presenza di una **frattura vertebrale aumenta di 5 volte il rischio di un'ulteriore frattura vertebrale** e di **3 volte il rischio di frattura di femore entro i successivi 12 mesi**, mentre una **frattura di femore aumenta di 6 volte il rischio di frattura del femore controlaterale** (effetto domino).

La postura cifotica, l'andatura incerta, la riduzione dell'equilibrio e del tono muscolare, favoriscono la tendenza a cadere e di conseguenza il rischio di altre fratture.

Anche le **fratture non femorali e non vertebrali** (polso, omero, bacino, costole, tibia) non devono essere sottovalutate, in quanto **incrementano un rischio di fratture successive**: ad esempio una precedente frattura di polso aumenta di 2 volte il rischio di frattura vertebrale.

Nella popolazione italiana con oltre 50 anni d'età il numero di fratture di femore in un anno supera le 90.000 unità e per quelle vertebrali nel 2010 sono stati registrati oltre 70.000 accessi al Pronto Soccorso (PS), ma si teme che il numero di queste ultime sia di oltre 10 volte superiore.

Ad un anno dalla frattura di femore si rileva una **mortalità fino al 15-30%**, circa il 40% dei pazienti non è in grado di camminare autonomamente, e l'80% è limitato nelle attività della vita quotidiana. Questa riduzione del livello di autosufficienza comporta l'istituzionalizzazione a lungo termine in circa il 20% dei casi.

A.2.3 Rilevanza terapeutica

A causa della complessità di questa malattia il trattamento dell'OP prevede **interventi diversificati e personalizzati** sul quadro clinico:

- Correzione dei fattori di rischio modificabili;
- Prevenzione delle cadute;
- Trattamento della patologia che provoca osteoporosi secondaria;

- Terapia farmacologica secondo Nota AIFA 79 e 96 o fuori nota per condizioni cliniche specifiche nelle quali il trattamento farmaco è indicato anche se non rimborsato dal SSN;
- Fisioterapia per recupero funzionale post-fratture.

A.2.4 Rilevanza economica

L'impatto economico delle fratture da osteoporosi in Italia è molto rilevante: si stima che **nel 2017 si siano verificate 560.000 fratture da fragilità** (senza contare le numerose fratture vertebrali, che solo in piccola parte vengono diagnosticate o registrate), con un costo per il SSN pari a circa 9.429 milioni di euro. Di questa spesa il **60% è secondaria ai costi di ricovero e cura delle fratture del femore prossimale, e solo una minima parte (360 milioni di euro) per la prevenzione farmacologica secondaria**, a dimostrazione di quanto sia sottostimata questa patologia.

Si prevede che tra il 2017 e il 2030 l'incidenza annuale delle fratture aumenterà del 22.4%, raggiungendo il numero di 690.000, e che la spesa sanitaria annuale associata alle fratture aumenterà di circa il 26%, raggiungendo gli 11.9 miliardi di euro.

Questi numeri, inoltre, non comprendono le giornate lavorative perse dai *care-givers*, i costi di istituzionalizzazione e di aiuti domestici derivanti dalla inabilità residua dei pazienti fratturati.

B. Progettazione del PPDTA

La progettazione del presente PPDTA avviene nel quadro delineato dalla **Deliberazione di Giunta Regionale XI/6327** del 2 maggio 2022, che istituisce la *Rete regionale dei Centri per la prevenzione, diagnosi e cura dell'osteoporosi, delle fratture da fragilità e delle patologie osteo-metaboliche*.

L'obiettivo generale è garantire un **approccio sistematico, multidisciplinare e integrato alla prevenzione e gestione della fragilità scheletrica, con particolare attenzione alla riduzione delle fratture e alla continuità assistenziale tra ospedale e territorio**.

All'interno del percorso di gestione della fragilità ossea, la centralità del paziente si traduce in un sistema di supporto concreto che connette l'eccellenza dei centri specialistici alla quotidianità del domicilio. Il diritto del malato a una cura consapevole e a un supporto costante si fonda su un'integrazione virtuosa tra professionalità sanitaria e impegno civile.

Il momento della diagnosi di osteoporosi e le successive fasi di follow-up rappresentano passaggi delicati, in cui il paziente non deve mai sentirsi solo. Per questo motivo, il PPDTA valorizza il ruolo dei volontari delle Associazioni dei malati all'interno dei Centri di Reumatologia e dei Centri Osteoporosi. Questi operatori non si limitano a una funzione di presenza, ma operano in costante

dialogo con l'equipe clinica e l'Infermiere di Famiglia e di Comunità (IFeC). Attraverso l'accoglienza e l'ascolto attivo, essi riducono l'impatto emotivo della patologia, agendo come mediatori tra il cittadino e il sistema sanitario e aiutando il paziente a orientarsi con facilità nella rete dei servizi offerti dalla Casa di Comunità.

Per rendere effettivo il diritto all'informazione la brochure informativa è il vero e proprio strumento di educazione terapeutica. Messa a disposizione dai volontari nei centri specialistici e distribuita capillarmente dal personale del Punto Unico di Accesso (PUA) nelle Case di Comunità, questa guida accompagna il paziente fuori dall'ospedale. Al suo interno, il cittadino trova recapiti utili, spiegazioni semplici sul percorso di cura e consigli pratici sugli stili di vita necessari per prevenire le fratture e gestire la fragilità ossea; oltre che contatti diretti per orientamento ai diritti dei malati.

In maniera pratica, i cardini quindi su cui si base la progettazione del PPDTA sono:

1. Obiettivi strategici

- A) promuovere condizioni favorevoli allo sviluppo e al mantenimento di una adeguata massa ossea lungo tutto l'arco della vita, attraverso la promozione di corretti stili di vita e la riduzione dei fattori di rischio modificabili;
- B) uniformare i percorsi preventivi, diagnostici e terapeutici in tutta la Regione;
- C) garantire un accesso tempestivo ai trattamenti, migliorando outcomes clinici e riducendo costi sociali e sanitari;
- D) intercettare in modo sistematico i pazienti fratturati e ad alto rischio, favorendo la prevenzione delle rifratture;
- E) favorire l'integrazione tra specialisti ospedalieri, MMG, servizi territoriali e riabilitativi.

2. Architettura della rete assistenziale

In coerenza con il modello regionale della Deliberazione di Giunta n. XI/6327 del 02/05/2022, il PPDTA prevede tre livelli di presa in carico:

- **I Livello: Medici di Medicina Generale e Specialista per patologia prevalente**
- **II Livello: Ambulatorio osteoporosi**
- **III Livello: Centro/Unità osteoporosi e patologia osteometabolica**

C. Sviluppo del PPDTA

Nella letteratura internazionale sull'osteoporosi e le fratture da fragilità, i termini prevenzione primaria e secondaria vengono spesso utilizzati con un significato differente rispetto alla classificazione tradizionale dei livelli di prevenzione delle malattie. In tale contesto, infatti, la prevenzione primaria è spesso riferita alla prevenzione del primo evento fratturativo nei pazienti con osteoporosi già diagnosticata ma non ancora fratturati, mentre la prevenzione secondaria è riferita alla prevenzione delle rifratture nei pazienti che hanno già sperimentato una frattura da fragilità. Questa terminologia, pur ampiamente utilizzata nella pratica clinica e nei modelli organizzativi di gestione delle fratture, non deve essere confusa con la tassonomia classica dei livelli di prevenzione riferita alla malattia osteoporosi. In questo PPDTA, volendo adottare una visione più ampia non limitata alla prevenzione dell'evento fratturativo, viene adottata la classificazione tradizionale della prevenzione (primaria, secondaria e terziaria) riferita all'osteoporosi e al suo decorso clinico con le seguenti accezioni:

- **prevenzione primaria**, misure di prevenzione rivolte alla popolazione generale, finalizzate a massimizzare il picco di massa ossea durante le fasi evolutive e a ridurre i fattori di rischio modificabili che favoriscono l'insorgenza dell'osteoporosi nel corso della vita;
- **prevenzione secondaria**, insieme di strategie di identificazione precoce dell'osteoporosi e di stratificazione del rischio di frattura nei soggetti non ancora fratturati, attraverso strumenti di valutazione del rischio e indagini diagnostiche appropriate;
- **prevenzione terziaria**, gestione dei pazienti con osteoporosi conclamata e/o con precedente frattura da fragilità, con l'obiettivo di prevenire le complicanze, ridurre il rischio di fratture e rifratture e migliorare gli esiti clinici e funzionali mediante percorsi strutturati di presa in carico.

C.1 La struttura del PPDTA

La struttura fondamentale del PPDTA per OP e FF riconosce i seguenti step fondamentali (figura 1):



figura 1: Step fondamentali della struttura del PPDTA per l'OP e FF

Di seguito viene descritto il percorso integrato di gestione del paziente a rischio di osteoporosi o con osteoporosi a rischio di fratture da fragilità o con già fratture da fragilità:

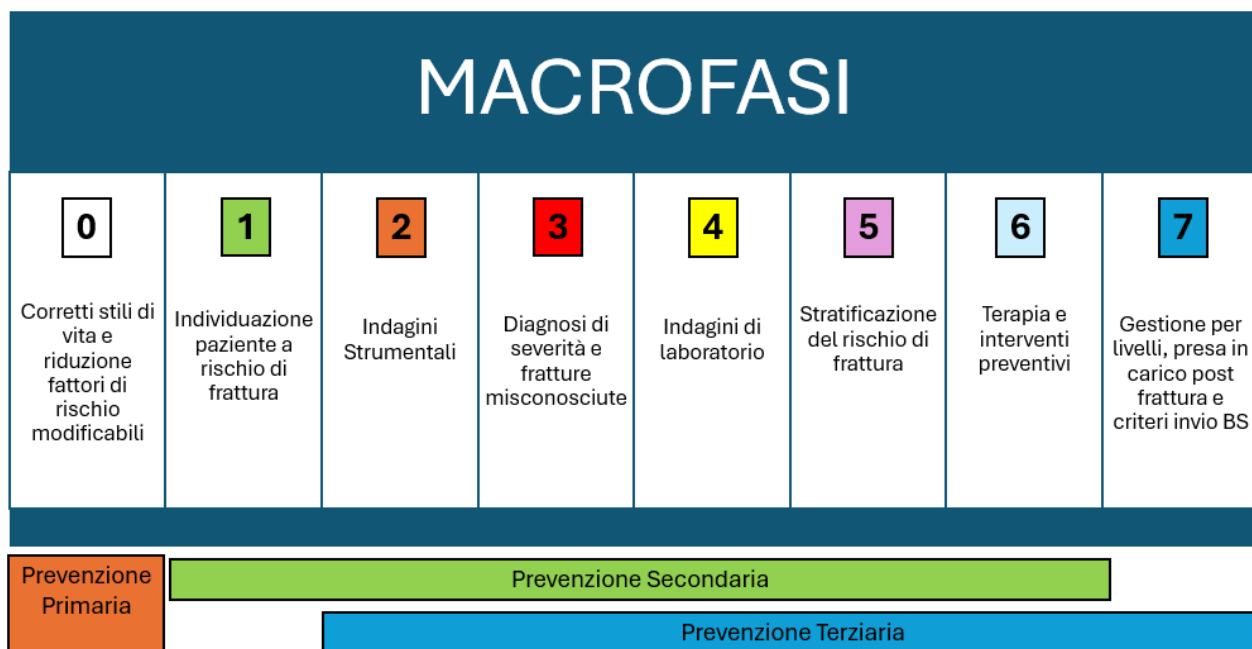


Figura 2: Macrofasi del PPDTA per l'OP e FF

0. Prevenzione primaria – Individuazione fattori di rischio

- Valutazione e promozione corretti stili di vita e adeguati stili alimentari e abolizione del fumo.
- Valutazione e promozione costante attività fisica.
- Anamnesi generale per l'individuazione di patologie e/o terapie a rischio di OP.

1. Individuazione del paziente a rischio di frattura

- Anamnesi generale e mirata (fratture pregresse, terapie, comorbilità).
- Valutazione dei fattori di rischio clinici (es. età, menopausa precoce, steroidi, familiarità, cadute, sarcopenia, BMD).

2. Indagine strumentale per la diagnosi di osteoporosi

- Densitometria ossea (MOC-DEXA).
- Valutazione BMD nei siti standard (rachide lombare, femore prossimale o totale).

3. Indagine per la diagnosi di severità e fratture misconosciute

- Valutazione morfometrica vertebrale (VFA, RX, RMN se indicata).

4. Indagini di laboratorio per diagnosi differenziale

- a. Esami biochimici di I e II livello per escludere osteopatie secondarie o altre condizioni che possano indurre fragilità.

5. Stratificazione del rischio di frattura

- a. Utilizzo di strumenti validati (es. FRAX®, DeFRA®, algoritmi clinici).
- b. Inquadramento del paziente in Nota 79.

6. Appropriatazza terapeutica e interventi preventivi su comportamenti e ambienti di vita

- a. Definizione della strategia terapeutica sulla base della stratificazione del rischio (secondo Nota AIFA 79 o fuori Nota).
- b. Supplementazione di calcio e vitamina D (secondo Nota 96 o fuori Nota).
- c. Interventi preventivi su comportamenti e ambienti di vita: prevenzione cadute, esercizio fisico adattato, modifiche dello stile di vita.

7. Gestione per livelli secondo severità e complessità

- a. Presa in carico nei tre livelli della rete regionale.
- b. Percorsi FLS per pazienti post-frattura e follow-up programmato.
- c. Coordinamento ospedale-territorio per garantire continuità assistenziale e aderenza terapeutica.

C.1.1 Prevenzione Primaria

Macrofase 0

C.1.1.1 corretti stili di vita

A- Una regolare attività fisica contribuisce durante l'accrescimento al raggiungimento di un adeguato picco di massa ossea e, in età adulta, al mantenimento della densità minerale ossea. L'immobilizzazione, anche di breve durata, può invece determinare una riduzione della massa ossea. Tuttavia, il ruolo dell'esercizio fisico nella prevenzione dell'osteoporosi non è completamente definito, poiché i suoi effetti dipendono da vari fattori, tra cui frequenza, durata e intensità dell'attività, età di inizio e distretto scheletrico sottoposto a carico. In particolare, nelle donne in postmenopausa, l'attività fisica con carico può contribuire a ridurre la perdita annuale di massa ossea di circa l'1%, con effetti più evidenti a livello della colonna vertebrale. In questo contesto, pur in assenza di evidenze sufficientemente solide per formulare raccomandazioni specifiche, considerati i potenziali benefici dell'attività fisica è raccomandato mantenere un minimo livello di attività motoria quotidiana. A tal fine può essere indicato, ad esempio, camminare per almeno 30 minuti al giorno, preferibilmente all'aria aperta, con possibili benefici indiretti anche sui livelli di vitamina D.

B- Un'alimentazione sana ed equilibrata, con un adeguato apporto di calcio, rappresenta un elemento importante nella prevenzione dell'osteoporosi. Il calcio è presente in diversi alimenti, in particolare nei latticini (latte, yogurt, formaggi), uova, pesce ma anche in alcuni alimenti di origine vegetale, tra cui verdure e legumi. Il fabbisogno quotidiano di calcio varia in relazione all'età e a specifiche condizioni fisiologiche o cliniche. L'introito medio giornaliero di calcio nella popolazione risulta spesso inferiore ai livelli raccomandati, soprattutto nella popolazione anziana, e può contribuire a un bilancio calcico negativo e favorire l'insorgenza di iperparatiroidismo secondario, con effetti sfavorevoli sulla densità minerale ossea. In caso di carenza è indicato correggere il ridotto apporto attraverso un adeguamento della dieta; l'eventuale supplementazione dovrebbe essere valutata in relazione al grado di carenza. Inoltre, anche un adeguato apporto proteico nella dieta riveste un ruolo importante per il mantenimento della salute del sistema muscolo-scheletrico, contribuendo al mantenimento della massa muscolare e della funzionalità fisica.

C- Un adeguato apporto di vitamina D rappresenta un altro elemento importante nella prevenzione dell'OP. Il fabbisogno giornaliero di vitamina D è generalmente pari a 15 µg/die (circa 600 UI). Tuttavia, solo una quota limitata del fabbisogno di vitamina D deriva dall'alimentazione (circa il 20%), mentre la principale fonte è rappresentata dalla sintesi endogena a livello cutaneo in seguito all'esposizione ai raggi ultravioletti B (UVB); pertanto, una prudente esposizione solare può contribuire al mantenimento di adeguati livelli di vitamina D. Tale meccanismo diventa progressivamente meno efficiente con l'avanzare dell'età, determinando una maggiore frequenza di ipovitaminosi D nella popolazione anziana e rendendo spesso necessaria la supplementazione. Attualmente non vi alcuna evidenza dell'utilità di uno screening "universale" dei livelli di vitamina D e nemmeno che questo sia utile per garantire un maggior successo della sua supplementazione. Pertanto, non risulta utile eseguire uno screening estensivo dei livelli di 25(OH)D nella popolazione generale poiché non vi è ancora alcuna prova che questo rappresenti un qualche vantaggio. Per le indicazioni relative alla supplementazione con vitamina D si rimanda alla Nota 96 di AIFA.

D- L'adesione all'offerta vaccinale raccomandata in base all'età e alle condizioni di rischio, pur non essendo direttamente finalizzata alla prevenzione dell'OP, si inserisce nel più ampio contesto della promozione di uno stile di vita sano e della prevenzione delle malattie. Il mantenimento di un buono stato di salute generale e funzionale contribuisce infatti a preservare l'autonomia e la capacità di svolgere attività fisica, elementi che indirettamente favoriscono il mantenimento della salute ossea e la prevenzione delle conseguenze dell'osteoporosi.

C.1.1.2 fattori di rischio modificabili

Nell'ambito della prevenzione primaria dell'OP è importante intervenire sui principali fattori di rischio modificabili, tra cui il fumo di sigaretta, il consumo di alcol e il basso peso corporeo. Interventi di promozione della salute volti alla cessazione del fumo, alla riduzione del consumo di alcol e all'ottimizzazione dell'indice di massa corporea rappresentano misure utili per migliorare la salute ossea e ridurre il rischio di osteoporosi e fratture.

A-II fumo di sigaretta è un fattore di rischio per OP e fratture, con effetti in parte mediati dalla riduzione della densità minerale ossea. La cessazione del fumo si associa non solo ad una riduzione del rischio di OP ma anche di fratture vertebrali e di femore nelle donne; tuttavia, la riduzione del rischio di frattura di femore rispetto ai fumatori attivi diventa evidente soprattutto dopo circa cinque anni dalla cessazione. Le evidenze attualmente disponibili sugli effetti dell'uso di sigarette elettroniche sulla salute ossea sono limitate; uno studio trasversale ha evidenziato un aumento del rischio di fratture da fragilità auto-riferite negli utilizzatori di e-cigarette.

B-II consumo di alcol mostra una relazione dose-dipendente con il rischio di frattura. Non è stato osservato un aumento del rischio con consumi medi fino a due unità alcoliche al giorno, mentre un'assunzione pari o superiore a tre unità al giorno è associata a un incremento dose-dipendente del rischio di fratture. Nei soggetti con pregressa dipendenza da alcol, la densità minerale ossea risulta significativamente inferiore rispetto ai controlli, ma può migliorare dopo 3–4 anni di astinenza.

C-il sottopeso, ovvero un basso indice di massa corporea, rappresenta un ulteriore fattore di rischio per osteoporosi e fratture. Pertanto, il mantenimento di un peso corporeo adeguato attraverso una corretta alimentazione e uno stile di vita attivo rappresenta un elemento importante per la salute del sistema muscolo-scheletrico.

C.1.2 Prevenzione Secondaria

C.1.2.1 Individuazione del paziente con rischio di frattura (macrofase 1)

L'individuazione dei pazienti a rischio di FF prevede l'anamnesi generale e mirata (fattori di rischio clinici ed anamnestici per fragilità ossea) e l'esame obiettivo.

Per familiarizzare con i fattori di rischio per fragilità ossea è utile utilizzare anche gli algoritmi FRAX®, DeFRA® che verranno descritti in seguito e la Nota Aifa 79.

Fra tutti i fattori di rischio, “**aver avuto una frattura da fragilità**” è l'elemento prognostico più rilevante, aumenta il rischio di averne altre ed è la manifestazione clinica della patologia; la prima FF deve essere sempre un campanello di allarme e dare il via al percorso diagnostico terapeutico.

È inoltre fondamentale la ricerca di condizioni, patologie, farmaci ed altre cause di rischio per fragilità ossea, come dettagliate nella tabella 1.

Le possibili ma non necessarie caratteristiche cliniche dei pazienti, sospette per fragilità ossea sono:

1. dolore al rachide acuto o cronico,
2. dolore osseo o muscolare.
3. frequenti cadute
4. riduzione di altezza >4cm,
5. ipercifosi dorsale,
6. ridotta capacità funzionale o instabilità posturale.

C.1.2.2 Indagine strumentale per la diagnosi di osteoporosi (macrofase 2)

L'indagine densitometrica

Rappresenta il gold standard diagnostico dell'OP e consente di misurare in modo abbastanza accurato e preciso la **massa ossea ed in particolare la sua densità minerale** (bone mineral density o BMD) in g/cm² di superficie ossea proiettata.

La BMD è responsabile della resistenza meccanica dell'osso per il 60-80%.

Per l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) la diagnosi densitometrica di OP si basa sulla **valutazione con tecnica Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DEXA)** della densità minerale, raffrontata a quella media di soggetti adulti sani (picco di massa ossea) (vedi **delibera 6327 del 2 maggio 2022- Allegato 2**).

L'unità di misura è rappresentata dalla deviazione standard (SD) dal picco medio di massa ossea (**T-score**).

È stato osservato che il rischio di frattura nei pazienti con OP inizia ad aumentare in maniera esponenziale con **valori densitometrici di T-score < -2.5 SD** che rappresenta la soglia per diagnosticare la presenza di OP.

Secondo l'OMS, nell'interpretare i risultati della BMD si conviene di adottare le seguenti definizioni:

Classificazione	T-Score
Normale	fra +2,5 e -1,0 SD
Osteopenia	fra -1,0 e -2,5 SD
Osteoporosi	< -2,5 SD
Osteoporosi severa	< -2,5 SD + contemporanea presenza di una o più FF.

Tabella 2: Valori di T-score per donne in menopausa e uomini dopo i 50 anni

Nelle donne fertili e negli uomini di età inferiore ai 50 anni viene considerato lo Z-score (confronta la densità ossea con persone della *stessa età*), che $< -2SD$ definisce una BMD inadeguata per età e sesso.

Con algoritmi specifici integrati alla metodica DEXA è possibile ottenere anche un parametro che valuta la **qualità ossea: il Trabecular Bone Score (TBS)** che è un indice quantitativo che fornisce informazioni indirette sulla microarchitettura trabecolare dell'osso vertebrale e può migliorare la stratificazione del rischio fratturativo.

Da segnalare che la definizione di OP severa è in realtà ad oggi in costante aggiornamento secondo nuove evidenze degli studi clinici, che potranno identificare nuovi fattori di rischio; può inoltre essere definita anche dalla presenza di 2 o più fratture indipendentemente dalla BMD.

C.1.2.3 Indagine strumentale per la diagnosi di severità attraverso la ricerca di fratture misconosciute (macrofase 3)

Le indagini strumentali, oltre a consentire la diagnosi di osteoporosi, sono fondamentali per individuare eventuali fratture vertebrali misconosciute. Riconoscere queste fratture permette di calcolare con maggiore precisione il rischio di frattura del paziente.

A. La radiologia tradizionale.

Radiologicamente la frattura vertebrale si manifesta sempre come una deformazione vertebrale, anche se non tutte le deformità vertebrali sono fratture. La maggiore difficoltà diagnostica differenziale riguarda le lievi deformazioni a cuneo anteriore, spesso riscontrabili a livello del tratto dorsale del rachide.

A volte, soprattutto nel soggetto anziano nel quale si riscontra spesso ipercifosi dorsale dovuta all'artrosi, è difficile la diagnosi differenziale tra deformità; importante è la sensibilizzazione dei radiologi per uniformare i referti e fare corretta diagnosi differenziale tra deformità.

La diagnosi delle fratture vertebrali viene eseguita con l'esame radiologico tradizionale del rachide dorso-lombare (DL).

A causa dell'elevata esposizione alle radiazioni le radiografie del rachide DL **vengono eseguite solo in pazienti sintomatici per dorso-lombalgia o con determinate caratteristiche**, come deliberazione N° XI / 6327 Seduta del 02/05/2022:

1. pazienti con diagnosi DEXA di osteoporosi con valore di T-score $< -2,5$;
2. pazienti con pregresse fratture osteoporotiche del femore prossimale e delle vertebre, indipendentemente dai valori densitometrici;

3. pazienti con le patologie croniche e le terapie potenziali cause di OP previste dalla Nota 79, indipendentemente dai valori densitometrici;
4. pazienti con sintomi (dolore) e segni (cifosi, calo staturale > 4 cm) di fratture vertebrali, indipendentemente dai valori densitometrici.

B. La morfometria vertebrale.

I progressi nella tecnologia assorbimetrica a doppia energia hanno consentito agli apparecchi densitometrici di acquisire immagini in proiezione laterale del rachide toracico e lombare di buona qualità con dose di radiazioni effettiva al paziente significativamente più bassa (dose di esposizione di circa 30 μ Sv) ed acquisizione in una singola immagine dell'intera colonna, che può essere ottenuta nella stessa seduta densitometrica con notevole riduzione dei costi. Questa tecnica della DEXA-VFA (Vertebral Fracture Assessment) come alternativa alla radiologia convenzionale per l'identificazione delle fratture vertebrali, è raccomandata dalla Società Internazionale di Densitometria Clinica (ISCD).

La metodica non è ancora entrata nella pratica clinica a causa della scarsa risoluzione spaziale (0.5 lp/mm) della gran parte degli apparecchi DEXA presenti sul territorio, per cui le vertebre del tratto toracico superiore (T4-T7) spesso non risultano valutabili e per la difficoltà nella rimborsabilità dell'esame.

C. La Risonanza Magnetica Nucleare (RMN)

La RMN consente di distinguere se le fratture vertebrali sono recenti o di vecchia data. Mediante la dimostrazione di edema osseo intraspongioso, che si manifesta come iperintensità di segnale nelle sequenze T2 pesate e STIR, permette di visualizzare le vertebre in cui può essere imminente un cedimento strutturale.

D. La Tomografia Computerizzata (TC)

La TC basale, mediante il setting osseo, permette di studiare in tre dimensioni le vertebre e le loro deformità. È molto utile nello studio dei pazienti con scoliosi e rotazione dei metameri, in cui la radiografia convenzionale ha una visualizzazione sub-ottimale dei corpi vertebrali. Mediante la TC è inoltre possibile evidenziare i cedimenti vertebrali recenti e la stabilità meccanica della frattura.

La RMN e/o la TC consentono la diagnosi differenziale tra frattura vertebrale osteoporotica e frattura vertebrale neoplastica da metastasi o emopatie.

C.1.2.4 Indagini di laboratorio per la diagnosi differenziale tra osteopatie fragilizzanti (macrofase4)

Gli esami per la diagnosi differenziale sono presenti nelle linee guida SIOMMMS. Quelli riportati nella **tabella 3** sono **quelli indispensabili** per una prima valutazione e sono stati modificati come di seguito secondo quanto definito dalla deliberazione N° XI / 6327 Seduta del 02/05/2022.

Nella **tabella 4** sono riportati gli **esami di II livello**, effettuati secondo sospetto clinico:

Tabella 3. Esami primo livello modificati da LG SIOMMMS per DD

Calcio
Fosfato
Fosfatasi alcalina
Elettroforesi sieroproteica
Creatinina
Emocromo
25OHvitD
PTH

Tabella 4. Esami secondo livello modificati da LG SIOMMMS per DD

Calciuria delle 24 ore*
Fosfaturia delle 24 ore*
VES e PCR*
GOT, GPT*
Isoenzima osseo della fosfatasi alcalina
TSH
Immunofissazione siero e urine
Cortisolo dopo test di soppressione overnight con 1 mg di desametasone e/o cortisoluria sulle urine delle 24 ore
Testosterone tot nel maschio
Anticorpi anti transglutaminasi (+ IgA tot con dieta libera contenente glutine)
Esami per patologie specifiche (triptasi, ferritina e % di saturazione della transferrina, etc...)

*Calciuria delle 24 ore, Fosfaturia delle 24 ore, VES, GOT, GPT da eseguire anche a prima valutazione per inquadramento iniziale

C.1.2.5 Stratificazione del rischio di frattura con algoritmi: Defra®, FRAX®, Nota Aifa 79 (macrofase 5)

Dopo aver eseguito gli esami per la diagnosi si procede alla **stratificazione del rischio di frattura** mediante algoritmi validati quali il FRAX® (<https://www.fraxplus.org/it/calculation-tool>) ed il DeFRA® (<https://www.defra-osteoporosi.it>) e la Nota Aifa 79,

Il rischio di FF dipende sia dalla densità minerale ossea, sia da altri importanti fattori che concorrono a determinare la probabilità dell'evento fratturativo indipendentemente dalla BMD, chiamati **“fattori di rischio clinici”**. Tra questi, quelli sicuramente da considerare sono:

1. l'età,
2. il basso indice di massa corporea (BMI),
3. **le pregresse FF**,
4. la familiarità per fratture femorali e vertebrali,
5. la terapia corticosteroidea,
6. la presenza di specifiche malattie concomitanti (tra cui artrite reumatoide e altre connettiviti, diabete, BPCO, malattie infiammatorie croniche intestinali, AIDS, malattia di Parkinson, sclerosi multipla).

FRAX® e DeFRA® calcolano il rischio assoluto delle principali fratture da fragilità (vertebre, femore, omero, polso) **nei successivi 10 anni**-10 year fracture risk (10YFR), integrando il dato fornito dalla misurazione della BMD (T-score) con le informazioni relative ai fattori di rischio clinici.

La stima del rischio di frattura determinato tramite algoritmi è di supporto al clinico nella decisione terapeutica e permette anche di sensibilizzare il paziente sulla patologia da fragilità ossea, altrimenti silente e asintomatica sino all'evento frattura.

La **nota AIFA 79** può essere considerata **uno strumento decisionale per la stima del rischio di frattura in forma semplificata**, prevedendo la valutazione integrata dei principali fattori di rischio (T-score e fattori di rischio clinici).

C.1.2.6 Appropriatazza terapeutica in NOTA AIFA 79 e 96 e fuori nota (macrofase 6)

Una volta stratificato il rischio del paziente vanno messi in atto tutti gli **interventi preventivi su comportamenti e ambienti di vita** per correggere i fattori di rischio modificabili.

Per prima cosa deve essere **avviata supplementazione con metaboliti non attivi della Vitamina D e calcio** se introito alimentare non sufficiente.

La supplementazione della Vitamina D è regolata/rimborsata dalla Nota AIFA 96 (**Allegato 1**). **Ottimizzato il metabolismo di calcio e vitamina D**, se clinicamente indicato come definito secondo severità, viene impostata **terapia antifratturativa** in Nota AIFA 79 (**Allegato 2**) o fuori Nota.

C.1.3 Prevenzione Terziaria

La prevenzione terziaria riguarda gli interventi di **gestione e trattamento rivolti ai pazienti con frattura da fragilità, ed è finalizzata a ridurre il rischio di rifrattura e limitare le conseguenze funzionali e la disabilità associate alla malattia.**

La prevenzione terziaria consiste in un approccio integrato che comprenda:

- Prevenzione del rischio di caduta (*macrofasi 2-3-4-5*);
- Trattamento farmacologico e non farmacologico dell'osteoporosi (*macrofase 6*);
- Gestione del dolore e disabilità conseguente a frattura;

In questo contesto, la gestione per livelli (**macrofase 7**) garantisce che il paziente sia preso in carico in modo appropriato rispetto alla complessità clinica, attivando prioritariamente percorsi dedicati come gli FLS, assicurando una presa in carico precoce già dalla fase postfrattura e dopo la dimissione, e garantendo un followup efficace grazie al coordinamento continuo tra ospedale e territorio per assicurare continuità assistenziale e piena aderenza terapeutica.

C.2 Definizione Rete Osteoporosi e livelli di intervento

Nella Delibera n. XI/6327 del 02/05/2022 sono state definite le caratteristiche della Rete dei Servizi per l'Osteoporosi e le patologie osteometaboliche.

Tale modello prevede la **presa in carico del paziente secondo tre livelli di intervento integrati tra loro**, stabilendo in modo esplicito 'chi fa che cosa' all'interno del percorso assistenziale.

In particolare, il I livello ha il compito di identificare il paziente a rischio ed effettuare gli accertamenti necessari per l'invio al II o III livello; a sua volta, il II/III livello deve fornire un referto strutturato, con campi chiari e predefiniti, utili alla prosecuzione del percorso da parte del MMG.

La logica a livelli richiede un flusso continuo di comunicazione e collaborazione tra Medico di Medicina Generale, Specialista, ambulatori di II livello e Centri/Unità di III livello; tali livelli non devono essere considerati compartimenti separati, ma componenti interconnesse di un unico percorso assistenziale, aperto al passaggio del paziente da un setting all'altro in base all'evoluzione clinica, ai fattori di rischio e alle opzioni terapeutiche disponibili.

La Delibera introduce inoltre due elementi innovativi: **il riconoscimento della figura del Bone Specialist (BS)** e **l'istituzione della 'visita osteometabolica'**, quale atto caratterizzante la sua attività, distintivo rispetto alla sola specializzazione medico-chirurgica di base.

La gestione del percorso clinico e del follow-up può includere, quando appropriato, controlli tramite telemedicina e teleconsulto, con l'obiettivo di ridurre gli accessi non necessari alle strutture ospedaliere e ambulatoriali.

Per garantire un PPDTA efficace, appropriato e sostenibile è fondamentale che tutti gli attori coinvolti condividano un linguaggio comune e rispettino le indicazioni dei diversi percorsi.

Il referto del II/III livello deve includere:

- la diagnosi della patologia osteometabolica;
- il percorso terapeutico previsto (per quanto possibile già programmato: es. anti-riassorbitivo, seguito da anabolico ecc.);
- la motivazione delle scelte terapeutiche, soprattutto in caso di variazioni;
- eventuali alert e precauzioni legate ai trattamenti prescritti (come l'importanza dell'aderenza $\geq 80\%$, il rischio di rebound dopo sospensione di denosumab, o la prevenzione delle infezioni del parodonto in corso di terapia anti-riassorbitiva);
- i recapiti di riferimento del Centro/Ambulatorio per il MMG; e, se disponibile, un contatto dedicato alla telemedicina o al teleconsulto.

C.2.1 I livello di gestione

Al primo livello di intervento rientrano i Medici di Medicina Generale e gli Specialisti della patologia prevalente, ai quali sono attribuiti i seguenti compiti:

- 1) **MMG: individuazione dei pazienti con fattori di rischio per OP** sia per familiarità e stile di vita (alcol, fumo, aumentato rischio cadute, sedentarietà, ecc.), sia per le patologie o i farmaci assunti e anamnesi per la presenza di FF precedenti.
- 2) **MMG e/o medico specialista per patologia prevalente: prescrizione degli accertamenti** (esami di I livello, DEXA ed Rx DL), indispensabili per l'iniziale diagnosi differenziale e di severità e la valutazione del rischio fratturativo del paziente:
 - a. esame densitometrico DEXA in coerenza con i criteri di appropriatezza all'esecuzione della densitometria individuati nei LEA. L'esame DEXA deve essere eseguito in centri che rispettino gli standard previsti della rete (Allegato 2 della delibera regionale N° XI / 6327 del 02/05/2022).
 - b. esami biochimici di primo livello (Tabella 3)

- c. RX del rachide DL per la ricerca delle fratture vertebrali (o un esame morfometrico tramite DEXA ove possibile) nei casi previsti (vedi C.1.3)
- 3) MMG e/o medico specialista per patologia prevalente: **valutazione del rischio di frattura con algoritmo specifico** [DeFRA®, FRAX®, nota AIFA 79].
- 4) MMG: **correzione dei fattori di rischio reversibili** (fumo, alcol, sedentarietà, diete ipocaloriche, stati carenziali, ecc.).
- 5) MMG e/o medico specialista per patologia prevalente: **prescrizione del trattamento anti-osteoporotico con farmaci di I scelta** (bisfosfonati orali) secondo le indicazioni della nota 79 e come dettagliato nei percorsi.
- 6) MMG: **sorveglianza della compliance, aderenza e tollerabilità della terapia prescritta** sia direttamente che dallo specialista [farmaci con Piano Terapeutico (PT)].
- 7) MMG e/o medico specialista per patologia prevalente: **Invio al BS del II e III secondo criteri generali** (come da delibera n° XI/ 6327 del 02/05/2022):
- a. alterazione degli esami di I livello Tab 1, ad eccezione della sola ipovitaminosi D che il MMG/specialista per patologia prevalente correggono in autonomia;
 - b. sospetta osteoporosi secondaria con incerto inquadramento preventivo-diagnostico-terapeutico;
 - c. patologie osteometaboliche differenti dall'OP;
 - d. pazienti con T-score < -4;
 - e. pazienti con indicazione a trattamento con farmaci prescrivibili con PT, secondo nota 79 (vedere dettaglio percorsi dedicati);
 - f. pazienti con FF di femore non ancora inseriti in un percorso;
 - g. pazienti con T-score fra -2.5 e -3 e patologie o terapie a rischio fragilità come da Nota 79 o fratture NON femorali NON vertebrali;
 - h. pazienti con patologie a rischio di frattura non riconosciute dalla Nota Aifa 79 (es. malattia renale cronica, celiachia...);
 - i. intolleranza/effetti collaterali a farmaci di I scelta;
 - j. pazienti con fratture cliniche incidenti in corso di trattamento con farmaci di I scelta;
 - k. pazienti con peggioramento dei valori di BMD in corso di trattamento con farmaci di I scelta;
- Inoltre, si ritiene utile **l'invio al BS di pazienti ad alto rischio fratturativo** secondo i dettagli dei percorsi dedicati (vedi C.3.3.).

C.2.2 II e III livello di gestione

Il II e III livello di gestione sono caratterizzati dalla **presenza del BS**, specialista esperto in patologie dell'osso che, pur provenendo da specializzazioni medico-chirurgiche diverse, deve possedere una formazione specifica sulla patologia osteometabolica-scheletrica.

Tale formazione prevede almeno una delle seguenti condizioni:

- frequenza di master e/o corsi di formazione specifici negli ultimi 5 anni;
- esperienza lavorativa certificata dall'ente di appartenenza nel campo specifico e dimostrabile tramite Curriculum Vitae (CV).

C.2.2.1 Ambulatorio osteoporosi (II livello)

Ambulatori intra ed extraospedalieri, con la presenza di un **Team composto almeno da un BS e da un Infermiere dedicato**, ma che non hanno tutte le caratteristiche di centro di III livello con cui dovranno essere in rete.

Le attività previste si orientano principalmente a:

- **valutazione dei pazienti con OP fratturativa con indicazione da Nota 79 a terapia con bisfosfonati per os non gestiti dal MMG**, in particolare:
 - prima valutazione nei casi dubbi;
 - rivalutazione a 3 anni;
 - peggioramento dei valori di BMD in corso di trattamento con farmaci di I scelta;
 - effetti collaterali o intolleranza a farmaci di I scelta;
- valutazione dei **pazienti con malattie osteometaboliche diverse da OP e OP secondarie**;
- valutazione dei **pazienti ad alto rischio di frattura** (T-score < -4; T-score fra -2.5 e -3 con patologie a rischio da Nota 79; pazienti che hanno Z score ≤ -2.0 SD; terapia steroidea quando fuori nota);
- valutazione dei **pazienti in blocco ormonale adiuvante per tumore della mammella ormono-sensibile o tumore della prostata**, secondo percorsi gestionali definiti con gli oncologi;
- **Pazienti con FF di Femore e FF vertebrale sintomatica**;
- **invio tramite rete ai centri di III livello** se necessità di farmaci a gestione ospedaliera o per complessità di patologia e comorbidità secondo expertise del centro di III livello (ex: malattie rare, osteogenesi imperfecta, pazienti sottoposti a trapianto, ecc.).

Interventi Ambulatorio II livello
1. Gestione pazienti con OP fratturativa con indicazione Nota 79 non gestiti dal MMG
2. Valutazione pazienti con malattie osteometaboliche diverse da OP e OP secondarie
3. Valutazione pazienti ad alto rischio di frattura
4. Pazienti in blocco ormonale per tumore mammella/prostata
5. Pazienti con FF di femore e FF vertebrale sintomatica
6. Invio pazienti ai centri di III livello per casi complessi

Tabella 5: Interventi di II livello di gestione

C.2.2.2 Centro/Unità Osteoporosi (III livello)

Centro/Unità di OP e patologie osteometaboliche intraospedaliero, la cui attività è garantita da un BS e da un Infermiere Case Manager (ICM)/infermiere dedicato e dal possesso delle seguenti condizioni:

- **esperienza di pazienti con terapie infusive ospedaliere** (esempio: Zoledronato e Neridronato) oltre a quelle prescrivibili con PT;
- **esperienza di pazienti con OP severa e con patologie osteometaboliche diverse dall'osteoporosi;**
- Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PPDTA) multidisciplinare che preveda la presenza di un **team composto almeno da BS, ortopedico, fisiatra, radiologo e infermiere con esperienza specifica**, e che garantisca la continuità territoriale;
- **volume minimo di 500 prestazioni annue** presso l'ambulatorio dedicato

Le attività previste si orientano principalmente a:

- **valutazione dei pazienti complessi con sospetta OP secondaria** (esempio: malattie rare, osteogenesi imperfetta, pazienti sottoposti a trapianto, HIV, ecc.);
- **valutazione dei pazienti ad alto rischio di frattura con necessità di farmaci a sola gestione ospedaliera;**
- **presa in carico dei pazienti fratturati** con possibilità di prescrizione di tutte le opzioni terapeutiche appropriate, di programmi di riabilitazione motoria e di supporto dietologico.

Interventi Ambulatorio III livello
valutazione dei pazienti complessi con sospetta OP secondaria
valutazione dei pazienti ad alto rischio di frattura con farmaci a gestione ospedaliera
presa in carico multidisciplinare dei pazienti fratturati

Tabella 6: Interventi di III livello di gestione

Requisiti	I livello	II livello	III livello
Figure professionali	MMG o Specialista patologia prevalente	BS + Infermiere dedicato	BS + ICM/Infermiere dedicato
Requisiti organizzativi	Accesso a diagnostica di I livello	Ambulatorio intra/extraospedaliero in rete con III livello	<ul style="list-style-type: none"> • Centro ospedaliero con team multidisciplinare • ≥ 500 prestazioni/anno • Esperienza in terapie infusive

Tabella 7 – Figure professionali e requisiti organizzativi dei livelli di gestione (I, II, III livello)

C.3 Il PPDTA secondo rischio di frattura

Nel rispetto dell'assetto organizzativo della Rete, sono definiti PPDTA specifici per il paziente affetto da osteoporosi o da altre patologie osteometaboliche.

Per garantire l'efficacia del percorso e una reale integrazione tra i diversi livelli di gestione, risultano elementi essenziali:

- **Promozione della prevenzione**, attraverso educazione alimentare e programmi di esercizio fisico mirato.
- **Mappatura aggiornata dei Centri di II e III livello** (decreto n. 18387 del 12/12/2025), per agevolare l'orientamento del paziente.
- **Agende dedicate presso i Centri di II e III livello**, con possibilità di prenotazione tramite impegnativa recante la dicitura "visita osteometabolica" (prima visita o controllo).
- **Formazione specifica per MMG e specialisti non Bone Specialist**, al fine di garantire un'applicazione appropriata e uniforme del PPDTA nei pazienti a rischio.
- **Rispetto delle responsabilità** attribuite a ciascun livello della Rete.
- **Percorsi preferenziali presso II/III livello** per pazienti già fratturati o ad alto rischio, secondo le diverse fasi del PPDTA.
- Discussione condivisa dei casi complessi con **Bone Specialist**.
- **Utilizzo di strumenti di telemedicina e teleconsulto**, per favorire la continuità assistenziale e ridurre accessi non necessari.
- Considerata l'eterogeneità clinica del paziente con osso fragile e frattura da fragilità (FF), appare appropriato strutturare i percorsi assistenziali in funzione del **rischio fratturativo** e della **complessità clinica**.

Un riferimento iniziale comune tra i diversi livelli della Rete è rappresentato dalla **Nota AIFA 79**, pur integrata con ulteriori categorie di pazienti ad alto rischio non espressamente incluse nella Nota.

Alla luce delle più recenti evidenze scientifiche, la Nota AIFA 79 risulta tuttavia superata nei casi in cui assumono particolare rilevanza:

1. il **rischio imminente di rifrattura**,
2. la **necessità di un'azione terapeutica rapida**,
3. il concetto di **treat-to-target**,
4. l'impiego della **terapia sequenziale**.

Il **rischio imminente** è definito come la probabilità che un paziente con una precedente frattura maggiore da fragilità incorra in una nuova frattura maggiore nei **12–24 mesi successivi**.

In questo contesto, il paziente con frattura di femore e con frattura vertebrale sintomatica, in particolare se trattata con vertebroplastica, deve essere inserito in un **percorso dedicato**, che assicuri l'avvio tempestivo di un trattamento efficace.

Il principio del **treat-to-target** prevede la definizione, da parte del Bone Specialist, di un **obiettivo terapeutico misurabile**, idealmente rappresentato dal miglioramento densitometrico fino a valori compatibili con osteopenia. Nella pratica clinica, ciò si traduce nella **riduzione dell'incidenza di nuove fratture nel lungo periodo** nei pazienti ad alto rischio, secondo i principali algoritmi di valutazione.

A tal fine, il Bone Specialist può avvalersi di diverse strategie farmacologiche, inclusa la **terapia sequenziale**, per personalizzare il trattamento sulla base del profilo di rischio e della risposta clinica. Indipendentemente dalla strategia farmacologica adottata — anti-riassorbitiva o anabolica — resta indispensabile, in accordo con la Nota AIFA 79, associare sempre:

- **supplementazione con analoghi inattivi vitamina D**
- **adeguato apporto di calcio**, privilegiando l'introduzione con la dieta e ricorrendo alla supplementazione solo in caso di apporto insufficiente.

C.3.1 Caratteristiche generali

Il PPDTA si articola su diversi livelli di prevenzione come già descritti nel capitolo C.1.

La **prevenzione primaria** prevede misure rivolte alla popolazione generale, finalizzate a massimizzare il picco di massa ossea durante le fasi evolutive e a ridurre i fattori di rischio modificabili che favoriscono l'insorgenza dell'OP nel corso della vita.

La **prevenzione secondaria e terziaria** prevedono invece **azioni mirate e necessarie** per la gestione dei pazienti a rischio di frattura e/o fratturati che verranno di seguito riproposte nei vari livelli di prevenzione.

C.3.2 Prevenzione Primaria

C.3.2.1 Stili di vita

Attività fisica

L'attività fisica contribuisce al mantenimento della densità minerale ossea, tuttavia il ruolo dell'esercizio fisico nella prevenzione dell'osteoporosi non è completamente definito, poiché i suoi effetti dipendono da vari fattori, tra cui frequenza, durata e intensità dell'attività, età di inizio e

distretto scheletrico sottoposto a carico. Da un punto di vista pratico vengono di seguito esposti i punti che MMG/PLS e IFeC devono regolarmente promuovere.

- a) **Individui in età evolutiva e nei giovani adulti:** favorire gli esercizi che comportano carico sullo scheletro per un adeguato raggiungimento del picco di massa ossea. Porre attenzione all'attività sportiva agonistica molto intensa, in particolare nelle giovani donne, poiché può associarsi ad alterazioni ormonali e nutrizionali potenzialmente sfavorevoli per la salute ossea.
- b) Nelle donne **in postmenopausa:** favorire programmi che combinano esercizi con carico sullo scheletro e attività di potenziamento muscolare, efficaci nel ridurre la perdita di massa ossea a livello del collo del femore e della colonna lombare; consigliare esercizi di resistenza per la parte superiore del corpo che possono inoltre aumentare la massa ossea dell'avambraccio.
- c) Consigliare di camminare per almeno 30 minuti al giorno, preferibilmente all'aria aperta (possibili benefici indiretti anche sui livelli di vitamina D).
- d) Promuovere le diverse iniziative presenti sul territorio regionale volte a promuovere uno stile di vita attivo e a contrastare la sedentarietà, tra cui i "Gruppi di cammino", il "Pedibus" e i "Progetti scale per la salute", promossi nell'ambito delle strategie regionali di promozione della salute.

Si rimanda al portale di Regione Lombardia dedicato allo stile di vita attivo:

<https://www.promozionesalute.regione.lombardia.it/wps/portal/site/promozione-salute/dettaglioeditoriale/temi/stili-di-vita/stile-vita-attivo>

Alimentazione sana ed equilibrata con adeguato apporto di calcio

- a) Valutare e consigliare il fabbisogno quotidiano di calcio in relazione all'età e a specifiche condizioni fisiologiche o cliniche. Nella popolazione generale per gli adulti circa 800 mg; negli

FABBISOGNO DI CALCIO	mg/die
1-5 anni	800
6-10 anni	800-1200
11-24 anni	1200-1500
25-50 anni	1000
In gravidanza o allattamento	1200-1500
Donne in postmenopausa in trattamento estrogenico / Uomini di 50-65 anni	1000
Donne in postmenopausa senza trattamento estrogenico / Uomini di età superiore ai 65 anni	1200

anziani 1000 mg, negli adolescenti e nelle donne in gravidanza o allattamento 1200 mg.

Figura 3 – Tabella fabbisogno quotidiano di calcio per età e condizioni specifiche

linee guida SIOMMS

- b) In caso di apporto alimentare carente correggere prima il ridotto apporto attraverso un adeguamento della dieta; consigliare eventuale supplementazione in relazione al grado di carenza.
- c) Promuovere un adeguato apporto proteico per il mantenimento della salute del sistema muscolo-scheletrico. Promuovere le diverse iniziative di promozione attive sul territorio regionale per una corretta alimentazione, tra cui programmi di educazione alimentare nelle scuole, progetti territoriali delle ATS, interventi nei luoghi di lavoro e iniziative rivolte alle famiglie e ai primi anni di vita.

Si rimanda al portale di Regione Lombardia dedicato all'alimentazione:

<https://www.promozionesalute.regione.lombardia.it/wps/portal/site/promozione-salute/dettaglioeditoriale/temi/stili-di-vita/alimentazione/alimentazione>

Adeguato apporto di vitamina D

Un adeguato apporto di vitamina D rappresenta un altro elemento importante nella prevenzione dell'OP. Il fabbisogno giornaliero di vitamina D varia in relazione allo stato basale.

Per le indicazioni relative alla supplementazione con vitamina D si rimanda alla **Nota 96 di AIFA (Allegato 1)**.

Adesione all'offerta vaccinale

Promuovere l'offerta vaccinale per età e condizioni di rischio

Si rimanda al portale di Regione Lombardia dedicato alle vaccinazioni:

<https://www.wikivaccini.regione.lombardia.it/wps/portal/site/wikivaccini>

C.3.2.2 Eliminazione e riduzione dei fattori di rischio modificabili

Nell'ambito della prevenzione primaria dell'osteoporosi è importante intervenire sui principali fattori di rischio modificabili, tra cui il fumo di sigaretta, il consumo di alcol e il basso peso corporeo. Interventi di promozione della salute volti alla cessazione del fumo, alla riduzione del consumo di alcol e all'ottimizzazione dell'indice di massa corporea rappresentano misure utili per migliorare la salute ossea e ridurre il rischio di osteoporosi e fratture.

Fumo. Il fumo di sigaretta è un fattore di rischio per OP e fratture, con effetti in parte mediati dalla riduzione della densità minerale ossea. La cessazione del fumo si associa a una riduzione del rischio di fratture vertebrali e di femore nelle donne; tuttavia, la riduzione del rischio di frattura di femore rispetto ai fumatori attivi diventa evidente soprattutto dopo circa cinque anni dalla cessazione. Le evidenze attualmente disponibili sugli effetti dell'uso di sigarette elettroniche sulla salute ossea sono

limitate; uno studio trasversale ha evidenziato un aumento del rischio di fratture da fragilità auto-riferite negli utilizzatori di e-cigarette.

Alcol. Il consumo di alcol mostra una relazione dose-dipendente con il rischio di frattura. Non è stato osservato un aumento del rischio con consumi medi fino a due unità alcoliche al giorno, mentre un'assunzione pari o superiore a tre unità al giorno è associata a un incremento dose-dipendente del rischio di fratture. Nei soggetti con pregressa dipendenza da alcol, la densità minerale ossea risulta significativamente inferiore rispetto ai controlli, ma può migliorare dopo 3–4 anni di astinenza.

In Regione Lombardia sono attive iniziative di prevenzione del consumo rischioso di alcol, tra cui programmi di informazione e sensibilizzazione rivolti alla popolazione e percorsi di supporto offerti dai Servizi per le Dipendenze (SerD).

Per approfondimenti:

<https://www.promozionesalute.regione.lombardia.it/wps/portal/site/promozione-salute/dettaglioeditoriale/temi/stili-di-vita/bere-alcolici-consapevolmente>

Sottopeso. Un basso indice di massa corporea rappresenta un ulteriore fattore di rischio per osteoporosi e fratture. Pertanto, il mantenimento di un peso corporeo adeguato attraverso una corretta alimentazione e uno stile di vita attivo rappresenta un elemento importante per la salute del sistema muscolo-scheletrico.

C.3.2.3 Gestione delle condizioni e delle terapie farmacologiche che inducono osteoporosi

Numerose condizioni cliniche possono determinare la comparsa di OP secondaria, che deve essere distinta dalla forma primaria post menopausale-senile.

Tra queste rientrano diverse patologie endocrine, metaboliche e sistemiche, oltre a trattamenti farmacologici che possono interferire con il metabolismo osseo. In ambito clinico è pertanto fondamentale riconoscere precocemente tali condizioni e gestirle in modo appropriato, al fine di prevenire l'insorgenza o la progressione della perdita di massa ossea e ridurre il rischio di fratture.

Tra i farmaci associati a un aumento del rischio di OP, i **glucocorticoidi** rappresentano il fattore più noto e documentato. L'osteoporosi indotta da glucocorticoidi è caratterizzata da una rapida riduzione della densità minerale ossea, soprattutto nelle prime settimane di trattamento, ed è mediata anche da meccanismi indipendenti dalla sola riduzione della massa ossea, con conseguente aumento del rischio di frattura.

Tra le terapie di più recente introduzione, particolare attenzione deve essere posta **alle terapie di deprivazione ormonale utilizzate in ambito oncologico**. In particolare, gli inibitori dell'aromatasi nelle donne operate per carcinoma mammario e gli agonisti del GnRH negli uomini con carcinoma

prostatico sono associati a una progressiva riduzione della densità minerale ossea e a un aumento del rischio di frattura. Anche in questi casi, oltre alla riduzione della massa ossea, possono contribuire altri meccanismi che influenzano il rischio fratturativo.

La prevenzione dell'osteoporosi secondaria richiede pertanto un'attenta valutazione del rischio nei pazienti affetti da patologie o sottoposti a trattamenti potenzialmente osteolesivi, nonché l'adozione di misure preventive e, quando indicato, l'attivazione di appropriati percorsi diagnostici e terapeutici.

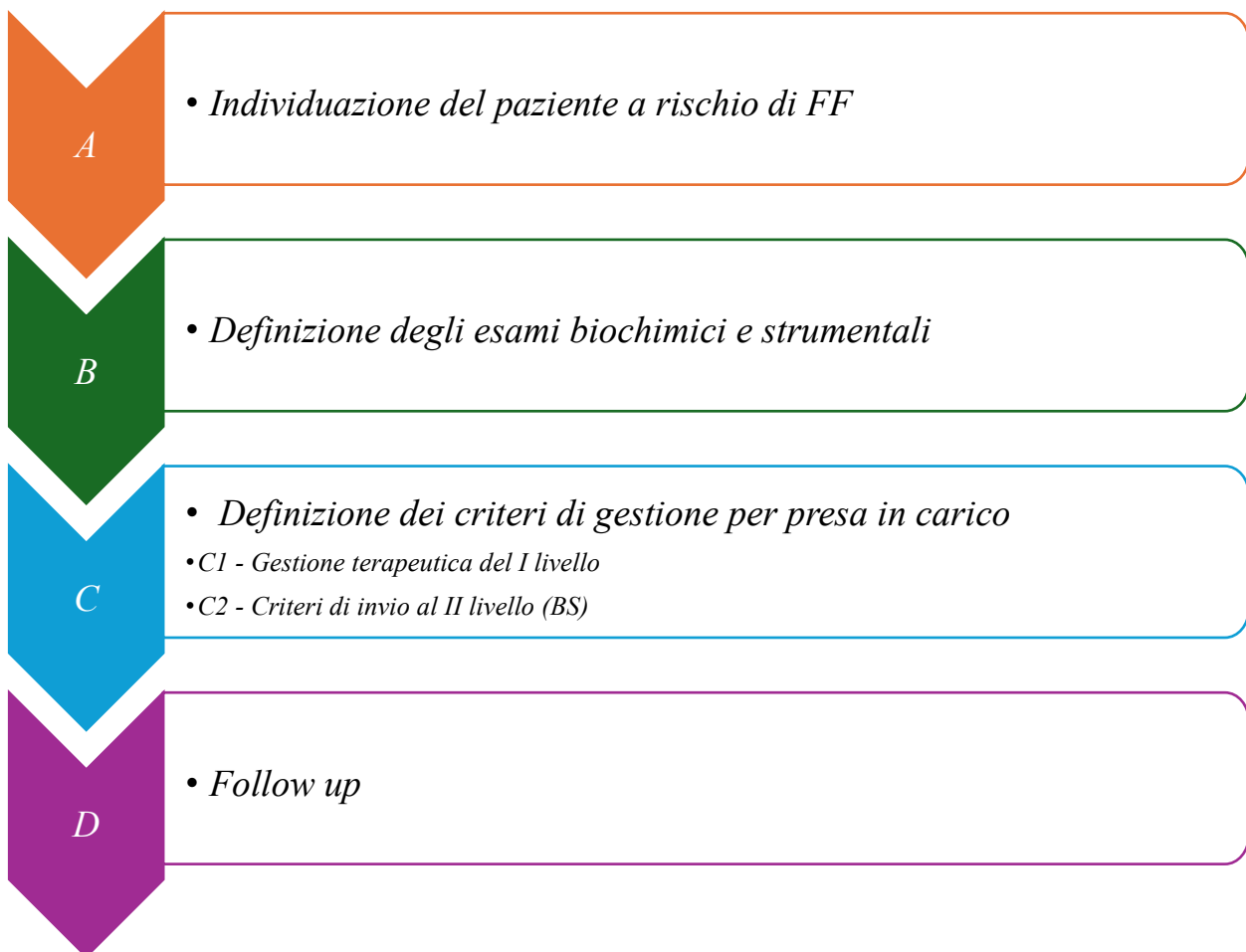


figura 4: Azioni per la gestione del paziente con OP e/o FF nei vari livelli della rete

C.3.3 Prevenzione Secondaria

La prevenzione secondaria dell'OP comprende le strategie finalizzate **all'identificazione precoce della malattia e alla stratificazione del rischio di frattura nei soggetti che non hanno ancora presentato eventi fratturativi da fragilità.**

Essa si basa sull'individuazione dei fattori di rischio clinici, sull'utilizzo appropriato di indagini diagnostiche e sull'applicazione di strumenti validati di valutazione del rischio di frattura.

L'obiettivo della prevenzione secondaria è favorire l'identificazione proattiva dei soggetti ad alto rischio di osteoporosi e di frattura, al fine di attivare tempestivamente una gestione appropriata.

La diagnosi precoce si basa su un percorso di valutazione che comprende:

- Valutazione dei fattori di rischio
- Diagnostica strumentale (e.g. densitometria ossea quando indicata)
- Stratificazione del rischio di frattura tramite algoritmi (e.g. FRAX®, DeFRA®)

Le modalità operative di valutazione, diagnosi e stratificazione del rischio sono già state dettagliate nelle sezioni specifiche del presente PPDTA (C.1.1; C.1.2)

In un'ottica più ampia di promozione della salute e prevenzione delle malattie croniche, anche la partecipazione ai programmi di screening oncologici promossi da Regione Lombardia, pur non essendo specificamente finalizzati alla prevenzione dell'osteoporosi, contribuiscono al mantenimento dello stato di salute generale e funzionale della popolazione. Il mantenimento di un buono stato di salute può infatti favorire l'autonomia e l'attività fisica.

Per maggiori informazioni sui programmi di screening regionali:

<https://www.regione.lombardia.it/wps/portal/istituzionale/HP/DettaglioRedazionale/servizi-e-informazioni/cittadini/salute-e-prevenzione/Prevenzione-e-benessere/screening-diagnosi-tumori/screening-diagnosi-tumori>

C.3.3.1 Prevenzione secondaria rivolta a pazienti ad alto rischio fratturativo

Il dato densitometrico, pur essendo fondamentale, non è sempre sufficiente per definire in modo completo il rischio di frattura e deve essere integrato con i fattori di rischio clinici indipendenti dalla BMD.

Tuttavia, l'attuale sistema di rimborsabilità dei farmaci non prevede l'utilizzo dei principali algoritmi di stima del rischio (come FRAX® o DeFRA®) all'interno della Nota AIFA 79, che distingue le categorie di pazienti in base al rischio **dipendente dalla BMD** e al rischio **indipendente dalla BMD**. In questo quadro, la gestione del paziente a rischio fratturativo – ma non ancora fratturato – può essere organizzata in modo schematico seguendo proprio le due categorie previste dalla Nota AIFA 79, distinguendo tra condizioni **BMDdipendenti** e condizioni **BMDindipendenti**, così da orientare correttamente la valutazione clinica e le conseguenti scelte terapeutiche.

Sintesi delle categorie di pazienti da identificare:

BMD –Indipendenti

- Pazienti in terapia con prednisone ≥ 5 mg/die o equivalenti per almeno 3 mesi
- Pazienti in terapia con blocco ormonale per carcinoma della mammella o della prostata

- Pazienti in lista trapianto pur se non in nota 79

BMD-Dipendenti

- Pazienti con T-score colonna o femore ≤ -3 SD associato a storia familiare di fratture vertebrali o femorali
- Pazienti con T-score colonna o femore ≤ -3 SD associato a comorbidità ad elevato rischio di frattura secondo Nota 79 (per esempio AR ed altri tipi di connettiviti, BPCO, MICI, AIDS, Parkinson, Sclerosi Multipla, Grave disabilità motoria)
- Pazienti con T-score ≤ -4 SD

Due ulteriori categorie con un rischio BMD dipendente che devono essere prese in considerazione e che possono porre il MMG e lo specialista in difficoltà nella scelta decisionale del trattamento e richiedere una prima valutazione da parte del BS, sono:

- pazienti con osteoporosi e patologia a rischio secondo letteratura scientifica non comprese nella Nota Aifa 79 ad esempio IRC, celiachia, mastocitosi.
- Pazienti che hanno Z score ≤ -2.0 SD

Categoria	Criteri clinici
BMDINDIPENDENTI	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia con prednisone ≥ 5 mg/die (o equivalenti) per ≥ 3 mesi • Terapia con blocco ormonale per carcinoma della mammella o prostata • Pazienti in lista trapianto, anche se non compresi formalmente nella Nota 79
BMDDIPENDENTI	<ul style="list-style-type: none"> • Tscore ≤ -3 a colonna o femore + storia familiare di fratture vertebrali o femorali • Tscore ≤ -3 a colonna o femore + comorbidità ad alto rischio secondo Nota 79 (AR, connettiviti, BPCO, MICI, AIDS, Parkinson, SM, gravi disabilità motorie) • Tscore ≤ -4 <hr/> <ul style="list-style-type: none"> • Pazienti con osteoporosi associata a patologie a rischio secondo evidenze scientifiche ma non incluse in Nota 79 (es. IRC, celiachia, mastocitosi) • Pazienti con Zscore $\leq -2,0$

Tabella 9 – Categorie di rischio secondo BMD

C.3.3.1.1 BMD-INDIPENDENTE

A) Individuazione del paziente da parte del MMG o specialista prevalente

Donna in post-menopausa o uomo ≥ 50 anni:

- in trattamento con ≥ 5 mg/die di PDN o equivalente per almeno 3 mesi
- in terapia con blocco ormonale per carcinoma della mammella o della prostata*
- **pazienti in lista trapianto**, anche se non compresi formalmente nella Nota 79

B) Definizione di esami biochimici e strumentali, il MMG o lo specialista prevalente prescrivono:

- o Esami biochimici di I livello modificato (che esclude/identifica osteomalacia) ed eventuali di II livello secondo dubbio clinico + CTX (90.41.7 Telo peptide) se paziente oncologico
- o Rx rachide DL per ricerca fratture vertebrali misconosciute
- o MOC DEXA femorale e lombare da eseguire entro 6 mesi

C) Gestione terapeutica – I livello e invio al BS

1. Pazienti in terapia con corticosteroidi (I livello)

Il MMG o lo specialista della patologia prevalente **avvia la terapia con bisfosfonati orali** secondo quanto previsto dalla **Nota AIFA 79**, quando appropriato.

2. Criteri di invio al Bone Specialist (BS) – II/III livello

I pazienti in terapia con cortisonici devono essere inviati al BS per una **valutazione entro 6 mesi** se presentano una delle seguenti condizioni:

- Alterazioni degli **esami biochimici di I livello**, ad eccezione della sola ipovitaminosi D.
- Valori densitometrici **T Score $\leq -3,0$ SD** in almeno un distretto.
- Terapia con **prednisone $> 7,5$ mg/die** (o equivalenti) o dosaggi anche superiori.
- **RX rachide DL** positiva per almeno **1 frattura vertebrale**.
- Presenza in anamnesi di una **frattura da fragilità maggiore** nei 5 anni precedenti l'inizio della terapia corticosteroidea.
- Comparsa di una **frattura da fragilità durante terapia anti fratturativa**.

- **Intolleranza alla terapia orale**, che richiede un cambio di trattamento entro 1–3 mesi (*il reclutamento può avvenire anche tramite teleconsulto*).

*In accordo con il documento della Rete dei Centri Osteoporosi, tutti *i pazienti oncologici in trattamento con blocco ormonale* (carcinoma mammella e prostata) **devono essere inviati al BS per la valutazione iniziale**. Sarà il Bone Specialist a definire il percorso di follow-up, in base al profilo di rischio e alle caratteristiche cliniche del paziente.

D) Il follow-up prevede il controllo:

- **A 12 mesi dall'inizio della terapia**
 - **RX rachide dorso lombare**
 - **Esami di I livello** eseguiti dal MMG
- **Ogni 12 mesi**
 - Ripetizione **esami di I livello** a cura del MMG
- **A 36 mesi** (*o prima, se indicato dal BS*)
 - Invio al **BS di II/III livello**
 - Esecuzione di:
 - **RX rachide dorso lombare**
 - **MOC DEXA femore e colonna lombare**

Oppure follow-up secondo percorso personalizzato definito dal BS (vedi C.3.5).

C.3.3.1.2 BMD-DIPENDENTE

A) Individuazione del paziente da parte del MMG/specialista

Donna in post-menopausa o uomo ≥ 50 anni:

- con storia familiare di fratture da fragilità vertebrali o femorali
- con patologie associate ad elevato rischio di frattura secondo Nota 79 (AR ed altri tipi di connettiviti, BPCO, MICI, AIDS, Parkinson, Sclerosi Multipla, grave disabilità motoria).

B) Definizione di esami biochimici e strumentali, il MMG/Specialista prevalente prescrive:

- Esami biochimici di I livello modificato (che esclude/identifica osteomalacia)
- RX rachide DL (come da criteri di esecuzione RX) per escludere fratture vertebrali misconosciute se non già eseguite entro 1 anno.
- MOC DEXA femorale e lombare se non già prescritta negli ultimi 2 anni

C) Gestione terapeutica:

1. del I livello:

Se T-score ≤ -3 e ≥ -3.9 SD e Z score > -2 SD il MMG inizia terapia con Bs orali secondo Nota Aifa 79

2. Criteri di invio al Bone Specialist (BS) – II/III livello:

- alterazione degli esami biochimici eccetto l'ipovitaminosi D che viene corretta dal MMG;
- sospetta osteoporosi secondaria con incerto inquadramento preventivo-diagnostico-terapeutico.
- DEXA con T-score ≤ -4.0 SD
- DEXA con Z-score ≤ -2 SD
- Intolleranza alla terapia o non aderenza al farmaco di I scelta
- Frattura da fragilità in corso di terapia
- Indicazione a trattamento con farmaci prescrivibili con PT
- Sesso femminile e presenza di almeno 2fratture a Rx rachide DL
- “Non responder” a Bs orali dopo 3 anni di terapia.

D) Il follow-up è in carico al MMG se il paziente prosegue i Bs orali in prevenzione I, se inviato al BS verrà condiviso con il MMG rispetto al tipo di farmaco impostato (vedi C.3.5).

C.3.4 Prevenzione Terziaria

La prevenzione terziaria riguarda gli interventi di **gestione e trattamento rivolti ai pazienti con frattura da fragilità, ed è finalizzata a ridurre il rischio di rifrattura e limitare le conseguenze funzionali e la disabilità associate alla malattia.**

La prevenzione terziaria consiste un approccio integrato che comprenda:

- Trattamento farmacologico e non farmacologico dell'osteoporosi;
- Prevenzione del rischio di caduta;
- Gestione del dolore e disabilità conseguente a frattura;

I pazienti che subiscono una FF presentano un rischio elevato di andare incontro a una nuova frattura, soprattutto nei primi due anni (**rischio imminente**), ma anche nel medio-lungo periodo, con conseguente peggioramento della qualità di vita e aumento di morbidità e mortalità.

Nella gestione delle FF emergono due principali modelli organizzativi: l'**Ortogeriatria** e il **Fracture Liaison Service (FLS)**.

Il **modello ortogeriatrico**, sviluppato nel Regno Unito nel 2007, è focalizzato in particolare sulla *frattura di femore*. Prevede intervento chirurgico entro 48 ore, cogestione ortopedico-internistica dei pazienti anziani, riabilitazione precoce e dimissione con avvio della terapia di prevenzione secondaria. L'applicazione di questo modello ha determinato una riduzione della mortalità (dal 8,5% nel 2011 al 6,5% nel 2015) e una diminuzione dei costi per i Sistemi Sanitari, grazie alla prevenzione delle ri-fratture.

Il **modello FLS**, invece, ha come obiettivo *l'intercettazione sistematica di tutte le FF (case finding)* e l'avvio dei pazienti in un percorso multidisciplinare coordinato dal Bone Specialist (BS) e dall'Infermiere Case Manager (ICM). Le FLS hanno mostrato, a livello internazionale, un aumento significativo dell'avvio delle terapie anti fratturative, con appropriatezza prescrittiva superiore al 50% e aderenza all'88% dopo un anno. Inoltre, l'incidenza di una seconda FF nei pazienti seguiti con questo modello è pari al 2%.

Il modello FLS si conferma, ad oggi, il più efficace per individuare i pazienti ad alto rischio di rifrattura imminente, migliorare l'accuratezza diagnostica, ottimizzare la scelta terapeutica e favorire l'aderenza al trattamento.

In tale contesto, il **BS** svolge il ruolo di **clinical manager**, collegando il team ortopedico, i servizi di Osteoporosi, il MMG e il paziente. Parallelamente, l'**ICM/Infermiere dedicato** coordina gli interventi del team, guida il paziente lungo il percorso assistenziale e facilita la continuità delle cure, supportando educazione, autocura, terapia e comunicazione tra paziente, MMG (incluse Case di Comunità e IFeC) e specialisti.

*C.3.4.1 Percorso di presa in carico del paziente con **FF NON Vertebrale-NON Femorale (polso, omero, bacino, coste, ecc.)***

A) Identificazione del paziente da parte del MMG/medico di PS

Le fratture NON vertebrali e NON femorali (NVNF) sono sottostimate e sotto-trattate come tali per la scarsa necessità di ricovero o poiché solo parzialmente debilitanti.

L'identificazione del Paziente con FF deve avvenire presso il **PS** oppure **dal MMG** (soprattutto per le fratture costali).

Valutazione del paziente in PS o da MMG:

Al momento dell'accesso, il paziente con frattura deve essere valutato **non solo per l'evento traumatico acuto**, ma anche per la possibile **natura da fragilità della frattura**.

- **Anamnesi mirata**

Il medico del PS/l'ortopedico/MMG deve raccogliere un'anamnesi essenziale orientata alla fragilità, comprendente:

- pregresse fratture da fragilità (in particolare negli ultimi 5 anni);
- eventuale diagnosi nota di osteoporosi;
- terapie anti fratturative pregresse o in corso;
- principali fattori di rischio (età avanzata, , terapie osteopenizzanti, comorbidità).

- **Identificazione del meccanismo di frattura**

È fondamentale distinguere il **meccanismo a bassa energia**, qualificando la frattura come sospetta frattura da fragilità. Si ricorda che la FF è definita come *“la frattura che incorre per un trauma minimo, come la caduta dalla posizione in piedi o da un'altezza inferiore a 1 metro, o in assenza di un trauma identificabile”*.

- **Refertazione, codifica, programmazione esami diagnostici**

Il verbale di PS/lettera di dimissione deve riportare in modo chiaro:

- sede e tipo di frattura;
- meccanismo della frattura;
- indicazione esplicita della “frattura da fragilità”;
- **codifica appropriata secondo ICD-9** (vedi cap. C3.4.4);
- indicazione della necessità di presa in carico territoriale secondo PPDTA.

La diagnosi di fragilità va comunicata anche al paziente, il quale deve essere erudito mediante colloquio informativo e deve esser dimesso con un referto chiaro per la successiva presa in carico.

Il medico del **PS/Ortopedico ha inoltre la responsabilità di prescrivere alla dimissione i seguenti accertamenti:**

- **Esami biochimici di I livello**, ed eventualmente di II livello in base al quadro clinico (in particolare nei pazienti giovani o di sesso maschile);
- **MOC DEXA lombare e femorale**, se non già eseguita negli ultimi 18–24 mesi;

- **RX rachide dorso lombare completo**, per la ricerca di fratture vertebrali misconosciute.

Tali prescrizioni devono essere chiaramente indicate nella documentazione di dimissione e devono essere fornite le impegnative affinché il paziente possa procedere alla prenotazione.

Il paziente torna in carico al territorio e il MMG gestirà il primo livello di diagnosi ed eventuale terapia.

B) Esami biochimici e strumentali

Alla dimissione dal PS, il paziente rientra in carico al **MMG**, che svolge un ruolo centrale di **verifica, completamento del percorso** e gestione del I livello.

Il MMG:

- **verifica gli esami biochimici e strumentali prescritti dal PS** e ne valuta i risultati;
- **completa le prescrizioni diagnostiche** qualora non siano state effettuate o risultino incomplete;
- ricostruisce e documenta l'anamnesi di fratture pregresse.

C) Gestione del I livello

1. Avvio terapia anti fratturativa

Il MMG prescrive Bs orale se DEXA con T-score tra -3 e -3.9 SD se $Z \geq -2$ SD

2. Invio al Bone Specialist (BS) con modalità preferenziale, dei seguenti pazienti:

- alterazione degli esami biochimici eccetto l'ipovitaminosi D che viene corretta dal MMG;
- sospetta osteoporosi secondaria con incerto inquadramento preventivo-diagnostico-terapeutico
- DEXA con T-score ≤ -4.0 SD
- Se Z score ≤ -2 SD
- DEXA con T-score compreso tra - 2.5 e - 2.9 SD
- DEXA < -2.5 ed altra frattura NVNF negli ultimi 5 anni
- riscontro all'RX D-L di 1 o più fratture vertebrali
- Intolleranza o non aderenza alla terapia
- Nuova FF in corso di terapia antifratturativa
- "Non responder" a Bs orali dopo 3 anni di terapia.
- Peggioramento dei valori di BMD in pazienti in trattamento con Bs

D) Follow up del paziente in funzione del farmaco assunto

C.3.4.2 Percorso di presa in carico del paziente con *FF vertebrale*

Le fratture vertebrali da osteoporosi interessano prevalentemente il tratto dorso-lombare, e sono generalmente fratture da compressione con riduzione dell'altezza del corpo vertebrale.

In base all'entità della riduzione sono classificate secondo i gradi di severità di Genant.

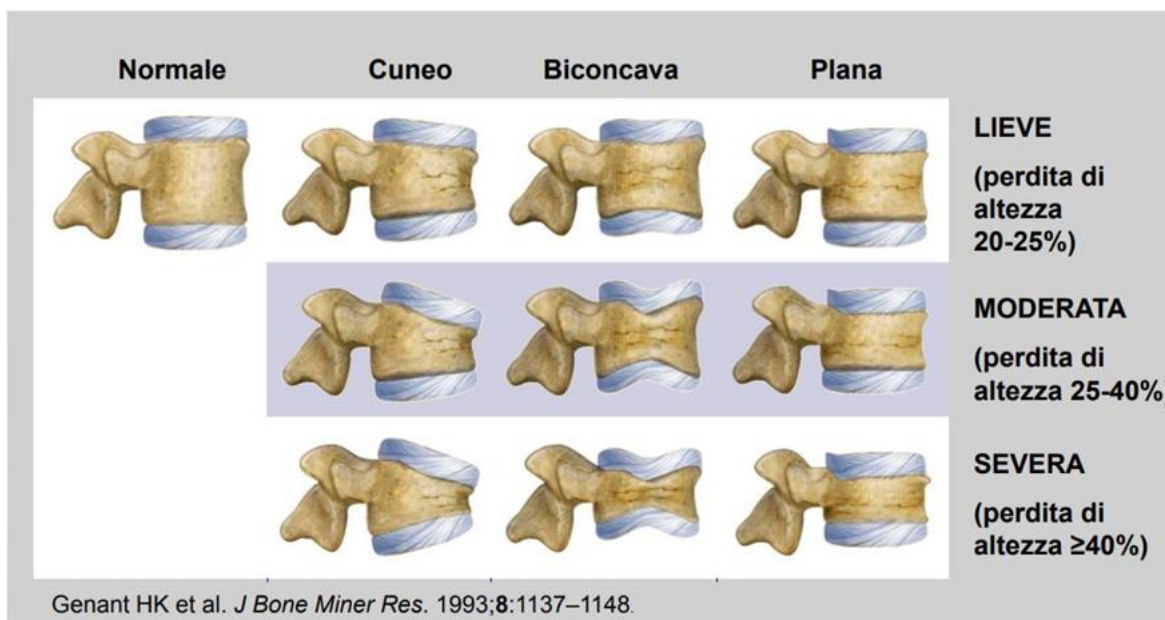


Figura 5 – Classificazione di Genant delle fratture vertebrali

In acuto causano dolore al rachide esacerbato dalla posizione eretta e dai movimenti, ma, spesso, il dolore è modesto o quasi assente, perché minima è l'instabilità. In questi casi, soprattutto se è mancato un trauma, le fratture vengono misconosciute e scoperte mediante radiografia del rachide o radiografie/TC torace o addome eseguite per altre indicazioni (**fratture morfometriche**).

In cronico, le fratture vertebrali determinano deformazione permanente del rachide in cifosi con conseguente dolore cronico, dovuto alla sollecitazione delle strutture miofasciali ma anche un progressivo deterioramento delle condizioni generali con calo ponderale, riduzione della statura, depressione, peggioramento di concomitante insufficienza respiratoria.

La corretta identificazione della frattura vertebrale inizia, indipendentemente dalla modalità di presentazione di tale lesione, dalla diagnosi radiologica.

Le fratture di vertebra dovranno essere riconosciute e **segnalate dal Radiologo**.

Per garantire uniformità e correttezza diagnostica, è essenziale che il referto utilizzi una terminologia chiara e standardizzata. Nel referto deve essere riportato il termine “*frattura del soma o corpo vertebrale ...*”, al posto della grande variabilità di termini “cedimenti, compressione, riduzione di altezza, cuneizzazione, avvallamento delle limitanti, infossamento, ecc.”

In ogni struttura il referto del radiologo dovrà riportare:

- dicitura “*frattura del soma o corpo vertebrale*”
- il numero di fratture
- la localizzazione di vertebra/e coinvolta/e
- la tipologia (da compressione, da scoppio, in estensione, da rotazione)
- la gravità della frattura (3 gradi secondo GENANT)

Si distinguono due modalità di presentazione della FF vertebrale che condizionano due percorsi distinti:

1. fratture **vertebrali morfometriche, solitamente asintomatiche**
2. fratture **vertebrali cliniche, sintomatiche**

C.3.4.2.1 Gestione delle fratture vertebrali asintomatiche

A) La frattura viene individuata grazie al referto del radiologo da parte del MMG o di altro specialista che ha chiesto l’esame.

Anamnesi mirata

Il medico MMG o specialista deve raccogliere un’anamnesi essenziale orientata alla fragilità, comprendente:

- pregresse fratture da fragilità (in particolare negli ultimi 5 anni);
- eventuale diagnosi nota di osteoporosi;
- terapie anti fratturative pregresse o in corso;
- principali fattori di rischio (età avanzata, sesso maschile, terapie osteopenizzanti, comorbidità).

B) Definizione di esami biochimici e strumentali, il MMG/specialista prescrive:

- Esami biochimici di I livello modificato
- RX rachide dorsale o Lombare completando il segmento mancante
- MOC DEXA femorale e lombare se non già prescritta negli ultimi 2 anni
- ricostruisce e documenta l’anamnesi di fratture da fragilità pregresse

C) Gestione del I livello

1) Avvio terapia anti fratturativa

Il MMG valuta l'avvio Bs orale se 1 frattura vertebrale

2) Invio al Bone Specialist (BS) con modalità preferenziale, dei seguenti pazienti:

- alterazione degli esami biochimici eccetto l'ipovitaminosi D che viene corretta dal MMG;
- sospetta osteoporosi secondaria con incerto inquadramento diagnostico
- DEXA con T-score ≤ -4.0 SD
- Se Z score ≤ -2 SD
- Se 2 o più fratture vertebrali da fragilità
- Intolleranza o non aderenza alla terapia anti fratturativa

C.3.4.2.2 Gestione delle fratture vertebrali sintomatiche

A) **L'identificazione del Paziente con FF vertebrale sintomatica** può avvenire presso il PS, dal MMG o altro specialista. È necessario valutare:

Identificazione del meccanismo di frattura

È fondamentale distinguere il meccanismo a bassa energia, qualificando la frattura come sospetta frattura da fragilità. Si ricorda che la FF è definita come “la frattura che incorre per un trauma minimo, come la caduta dalla stazione eretta o da un'altezza inferiore a 1 metro, o in assenza di un trauma identificabile”.

Anamnesi mirata

Il medico del PS/l'ortopedico/MMG deve raccogliere un'anamnesi essenziale orientata alla fragilità, comprendente:

- pregresse fratture da fragilità (in particolare negli ultimi 5 anni);
- eventuale diagnosi nota di osteoporosi;
- terapie anti fratturative pregresse o in corso;
- principali fattori di rischio (età avanzata, sesso maschile, terapie osteopenizzanti, comorbidità).

Refertazione, codifica, programmazione esami diagnostici

Il verbale di PS/lettera di dimissione deve riportare in modo chiaro:

- sede e tipo di frattura;
- meccanismo della frattura;

- indicazione esplicita della “frattura da fragilità”;
- codifica appropriata secondo ICD-9 (vedi cap. C3.4.4);
- indicazione della necessità di presa in carico territoriale secondo PPDTA.

La diagnosi di fragilità va comunicata anche al paziente, il quale deve essere erudito mediante colloquio informativo e deve essere dimesso con un referto chiaro per la successiva presa in carico.

Il medico del PS/Ortopedico/NCH ha inoltre la responsabilità di prescrivere alla dimissione i seguenti accertamenti:

- **esami di I livello modificati ed eventualmente di II livello** secondo dubbio clinico (particolare attenzione ai pazienti giovani e ai pazienti di sesso maschile)
- **MOC DEXA Lombare e Femore** se non già eseguita negli ultimi 18-24 mesi
- **Rx rachide del segmento non compreso** (dorsale o lombosacrale) per ricerca fratture misconosciute
- **Prima visita osteometabolica** con indicazione a prenotazione in agenda dedicata alle fratture vertebrali/femore presso Centro Osteoporosi, da programmare con esami eseguiti.

Tali prescrizioni devono essere chiaramente indicate nella documentazione di dimissione e devono essere fornite le impegnative affinché il paziente possa procedere alla prenotazione.

Come da buona pratica clinica, l'ortopedico/NCH darà indicazioni per la gestione della frattura in base al livello, alla sua stabilità ed alle caratteristiche cliniche del paziente (età, comorbidità, ...), eventualmente con l'ausilio di un imaging di secondo livello.

Gran parte delle fratture possono essere trattate con l'uso di ortesi e riposo relativo, solo in rari casi può essere necessario ricorrere a procedure chirurgiche mininvasive (vertebro e cifoplastica) o a stabilizzazione vertebrale strumentata. In particolare, la vertebroplastica dovrebbe essere utilizzata solo quando persiste dolore dopo almeno 3 mesi.

L'ortopedico/NCH darà le indicazioni per il FU clinico e per le procedure radiologiche.

B) Il paziente torna in carico al territorio e il MMG verificherà se il paziente è stato inquadrato per la fragilità ossea e se sono stati prescritti gli accertamenti diagnostici previsti dal PPDTA e, qualora mancanti, provvedere alla loro prescrizione:

- **esami di I livello modificati ed eventualmente di II livello** secondo dubbio clinico (particolare attenzione ai pazienti giovani e ai pazienti di sesso maschile)
- **MOC DEXA Lombare e Femore** se non già eseguita negli ultimi 18-24 mesi

- **Rx rachide del segmento non compreso** (dorsale o lombosacrale) per ricerca fratture misconosciute
- **Prima Visita Osteometabolica** da prenotare in agenda dedicata FLS fratture vertebrali e/femore che ogni Centro dovrà mettere a disposizione.

Oltre al trattamento farmacologico va impostato un percorso parallelo per limitare la sindrome dolorosa e la riabilitazione per recupero funzionale.

Il BS oltre alla presa in carico del paziente con frattura da fragilità dovrà emettere impegnativa per **prima visita fisiatrica** con priorità/agenda dedicata nell'ambito della FLS se Centro di III livello, per valutazione se necessaria riabilitazione e gestione dell'ortesi se in uso.

Infatti, le fratture da fragilità vertebrale (FV) sono spesso associate a modifiche strutturali del rachide con residua disabilità. Il fisiatra, attraverso il Progetto Riabilitativo Individualizzato (PRI) prescrive un piano di riabilitazione personalizzato per il paziente, che include la valutazione e la gestione dell'ortesi spinale. Esiste un'elevata eterogeneità nelle indicazioni cliniche per l'uso di ortesi spinali nelle fratture vertebrali da fragilità; sia per l'indicazione al loro utilizzo sia per il tempo di utilizzo. Deve essere valutato il rischio di caduta.

D) Il Follow up del paziente è in funzione del farmaco assunto.

C.3.4.3 Percorso di presa in carico del paziente con FF di femore (FLS)

Nonostante sia ampiamente dimostrato che la terapia anti fratturativa riduca in modo significativo il rischio di rifrattura, in Regione Lombardia solo una minoranza dei pazienti con frattura di femore riceve un'adeguata prevenzione (<20%).

Questo determina un impatto rilevante in termini di mortalità, disabilità e nuovi eventi fratturativi, particolarmente elevato nei primi 12–24 mesi successivi alla frattura, fase definita di “rischio imminente”.

La gestione del paziente con frattura di femore da fragilità richiede **l'integrazione del modello ortogeriatrico con il modello di Fracture Liaison Service (FLS)**, entrambi orientati a un approccio multidisciplinare in grado di rispondere alla complessità clinica di pazienti spesso anziani, fragili e pluricomorbidi.

L'obiettivo è garantire un percorso che comprenda la stabilizzazione della frattura nella fase acuta, la riabilitazione precoce e l'avvio tempestivo della prevenzione secondaria.

In questo contesto, è fondamentale che tutte le strutture dotate di Pronto Soccorso o DEA dispongano di una FLS o Unità di Frattura e che i Centri di II e III livello assicurino agende dedicate per la prima visita osteometabolica.

All'interno della FLS:

- **l'ortopedico** ha il compito di identificare la frattura da fragilità e attivare il percorso,

- il **Bone Specialist** è responsabile dell'inquadramento diagnostico e dell'impostazione terapeutica,
- il **fisiatra e/o il geriatra** definiscono il progetto riabilitativo,
- l'**Infermiere Case Manager** coordina e garantisce la continuità del percorso.

Qualora il Bone Specialist non sia presente in struttura o non venga coinvolto durante il ricovero, è essenziale **che il paziente venga segnalato all'IFeC del distretto di residenza tramite la COT e che, insieme al MMG, sia indirizzato rapidamente a un centro di riferimento.** Nel modello di FLS estesa al territorio, MMG e IFeC rappresentano i garanti della continuità ospedale–territorio e della presa in carico nella fase post dimissione.

La frattura di femore da fragilità rappresenta un evento di **massima priorità clinica** e segue un **percorso separato**, strutturato in:

A) **Identificazione del paziente con FF femore**

Il paziente deve essere identificato durante il ricovero in SC Ortopedia come **“frattura di femore da fragilità”**.

B) **Definizione di esami biochimici e strumentali**

L'**Ortopedico** deve:

- I. prescrivere ed eseguire se possibile in fase acuta:
 - esami biochimici di I livello modificati + eventuali esami di II livello (secondo anamnesi e fattori di rischio) **da allegare in lettera di dimissione;**
 - RX femore;
 - RX rachide dorso lombare per ricercare fratture misconosciute;
 - MOC DEXA lombare e femorale;
- II. Avviare **Terapia di integrazione con colecalciferolo** in base al deficit.
- III. Segnalare il paziente all'**Infermiere Case Manager (ICM)** o all'**IFeC** del distretto di residenza tramite la COT.

Il **Bone Specialist**, quando presente in struttura, ha un ruolo centrale nell'impostazione precoce del percorso e dovrebbe **valutare il paziente prima della dimissione.**

Considerata una degenza media di circa 8 giorni nella SC di Ortopedia per la frattura di femore, è realistico ritenere che l'avvio della terapia anti fratturativa non possa essere effettuato direttamente nel Reparto di Ortopedia.

In questo contesto, l'ortopedico ha il compito di segnalare tempestivamente il paziente al ICM (se presente) oppure all'IFeC.

Una volta attivato il percorso, l'ICM/IFeC:

- I. prende in carico il paziente,
- II. verifica che la dimissione avvenga con:
 - lettera di dimissione riportante diagnosi di frattura da fragilità,
 - esami necessari allegati,
 - prescrizione di colecalciferolo,
- III. programma una visita osteometabolica entro 6 mesi, inserita in un'agenda dedicata alle fratture di femore, secondo i percorsi assistenziali previsti.

C) Percorsi di dimissione - Continuità ospedale-territorio

La dimissione del paziente con FF di femore dalla SC di Ortopedia può avvenire verso:

1. la riabilitazione;
2. 2a) il domicilio post-riabilitazione;
2b) direttamente al domicilio dall'ortopedia/cure intermedie.
3. in RSA.

1. Setting post acuto: Riabilitazione

Nel caso in cui il paziente venga trasferito, dopo il ricovero in fase acuta, presso una **struttura di riabilitazione specialistica intensiva (cod 56), riabilitazione geriatrica estensiva (cod 60) o cure intermedie**, il medico dimettente ha la responsabilità di assicurare la corretta prosecuzione del percorso diagnostico terapeutico.

In particolare, dovrà:

1. verificare che **gli accertamenti diagnostici previsti dal PPDTA** siano stati eseguiti e, qualora mancanti, **provvedere alla loro prescrizione**;
2. verificare la presenza di una **terapia di integrazione con colecalciferolo** e, se necessario, **implementarla o adeguarla** in base ai valori di 25OH vitamina D;
3. verificare se alla dimissione sia già stata **programmata una visita osteometabolica con il Bone Specialist** e, in caso contrario, **procedere alla sua prescrizione**, attivando contestualmente la **presa in carico da parte dell'IFeC**, al fine di garantire tempestività e continuità assistenziale.

2. Rientro al domicilio

Al rientro al domicilio dalla SC di ortopedia o dopo ricovero in riabilitazione/cure intermedie, il MMG verifica se è stata impostata terapia anti fratturativa e se è stata effettuata valutazione del BS. Se il paziente è stato valutato dal BS, l'MMG prosegue il follow up secondo indicazioni dello specialista.

Qualora la terapia non sia stata avviata e/o il Bone Specialist non sia stato coinvolto durante il ricovero, l'MMG:

- verifica se sono stati eseguiti in corso di ricovero gli esami previsti dal PPDTA (esami di I livello modificati+ profilo lipidico, RX rachide DL e MOC DEXA), in alternativa procede alla prescrizione;
- prescrive “visita osteometabolica” per valutazione del **Bone Specialist da prenotare con il supporto dell'IFeC** in agenda dedicata alle FF di femore e da eseguire **entro 6 mesi** dalla frattura.

La mancata intercettazione di questi pazienti rappresenta uno dei principali fattori di fallimento della prevenzione.

3. RSA

I pazienti inviati in RSA direttamente dalla SC di Ortopedia o dalle Cure Intermedie devono essere valutati caso per caso per la compliance e la possibilità di seguire il percorso terapeutico. Sicuramente vanno supplementati di Vitamina D.

D) Il Follow-up del paziente con FF di femore viene definito in base al tipo di farmaco prescritto (vedi cap.3.5).

Fase / Azione	FF NON Vertebrale – NON Femorale (NVNF)	FF Vertebrale	FF di Femore
Dove viene identificata	PS (polso, omero, bacino) o MMG (coste)	PS / MMG / Radiologia (incidentaloma)	Ricovero in SC Ortopedia
Chi identifica la fragilità	Ortopedico in PS o MMG	Radiologo (forme morfometriche) oppure Ortopedico/MMG (forme cliniche)/NCH	Ortopedico (FLS)
Elemento chiave di identificazione	Meccanismo a bassa energia	Termine obbligatorio “frattura del soma vertebrale” + classificazione Genant	Dicitura “frattura di femore da fragilità” in anamnesi, SDO e lettera
Prescrizione	Medico PS/Ortopedico/MMG	Medico PS/Ortopedico/MMG/NCH	Ortopedico/Riabilitatore
Anamnesi FF pregresse	valutazione FF pregresse ultimi 5 anni, OP nota, terapie in corso, presenza di fattori di rischio	valutazione FF pregresse ultimi 5 anni, OP nota, terapie in corso, presenza di fattori di rischio	Parte integrante valutazione FLS
Esami biochimici	I livello ± II livello (in particolare giovani / maschi)	I livello modificati ± II livello (giovani / maschi)	I livello modificati già in ortopedia ± II livello in riabilitazione
MOC DEXA	Lombare + femorale (se non eseguita negli ultimi 18–24 mesi)	Lombare + femorale (se non eseguita negli ultimi 18–24 mesi)	Sempre prescritta (entro 6 mesi)
RX rachide DL	Sempre (ricerca fratture vertebrali sconosciute)	RX del segmento non incluso	Sempre (se possibile in corso di ricovero)
Chi prende in carico dopo dimissione	MMG	MMG + BS per fratture sintomatiche	BS+ IFeC/ICM
Quando inviare al BS (agenda dedicata)	<ul style="list-style-type: none"> - alterazione degli esami biochimici - DEXA con T-score ≤ -4.0 SD - Se Z score $\leq a -2$ SD - DEXA con T-score compreso tra -2.5 e -2.9 SD - DEXA < -2.5 SD ed altra frattura NVNF negli ultimi 5 anni - riscontro all’RX D-L di 1 o più fratture vertebrali - Intolleranza o non aderenza alla terapia - Nuova FF in corso di terapia antiassorbitiva 	<p>TUTTI i pz con fratture vertebrali cliniche</p> <p>I pz con fratture morfometriche quando:</p> <ul style="list-style-type: none"> - alterazione degli esami biochimici - DEXA con T-score ≤ -4.0 SD - Se Z-score $\leq a -2$ SD - Se 2 o più fratture da fragilità - Intolleranza o non aderenza alla terapia anti fratturativa - Nuova frattura da fragilità in corso di terapia anti fratturativa 	Sempre: presa in carico strutturata FLS
Avvio terapia vitamina D	Se deficit	Se deficit	Se deficit
Trattamento anti fratturativo di I livello	Bs orale se T-score tra -3 e -3.9 SD o se $Z \geq -2$ SD	Bs orale se $1 \text{ FV} + \text{T Score} \geq -3.9$ o $Z \geq -2$ SD per le morfometriche per le cliniche decisione BS	Impostato dal BS

Tabella 10 – percorso presa in carico del paziente con FF in base alla sede di frattura

C.3.4.4 Corretta codifica delle FF da Osteoporosi

Le fratture da fragilità secondarie a osteoporosi risultano frequentemente **sotto codificate**, in quanto l'evento fratturativo rappresenta spesso il **primo segnale clinico** della patologia. In tali circostanze, la diagnosi di osteoporosi può non essere ancora formalmente documentata nella fase acuta, poiché gli accertamenti strumentali (ad esempio densitometria ossea MOC DEXA) vengono comunemente eseguiti **in fase successiva all'evento fratturativo**.

Nonostante tali criticità, è **fondamentale** che il clinico proceda alla **corretta identificazione e codifica della frattura da fragilità** ogniqualvolta ciò risulti **ragionevolmente possibile**, sulla base del meccanismo di trauma e/o di un **fondato sospetto clinico**.

A titolo esemplificativo, la frattura può essere considerata da fragilità nei seguenti casi:

- anamnesi positiva per osteoporosi;
- trattamento in corso con farmaci specifici per l'osteoporosi;
- dinamica traumatica compatibile con **trauma a bassa energia**;
- caratteristiche radiologiche o intraoperatorie dell'osso suggestive di **fragilità ossea**.

La corretta identificazione della frattura da fragilità riveste un ruolo essenziale non solo sotto il profilo clinico assistenziale, ma anche ai fini **epidemiologici**, di **programmazione sanitaria** e di **appropriatezza dei percorsi di cura**, come previsto dalla normativa regionale vigente.

Pertanto, nei casi di frattura da fragilità osteoporotica, è **indispensabile** l'associazione alla diagnosi di frattura della codifica **ICD9CM della patologia di base responsabile della fragilità ossea**, inserendo in **diagnosi secondaria** il codice **733.0 – Osteoporosi**.

Si ricorda inoltre che secondo la *DGR 2057/2011* le fratture da fragilità correttamente identificate possono essere codificate nella SDO o nel Verbale di PS inserendo in diagnosi principale il codice ICD9CM 733.1*- frattura patologica (*in base alla sede della frattura), **sempre associato** in diagnosi secondaria al codice della patologia di base responsabile della fragilità ossea che per l'osteoporosi è il codice 733.0.

CORRETTA CODIFICA FRATTURE DA FRAGILITA'

Campo	Codifica ICD-9-CM	
Diagnosi Principale	733.1*- Frattura Patologica (*in base alla sede della frattura)	- 805* per le fratture vertebrali - 820* per le fratture d'anca e femore - 812* per le fratture d'omero - 814* per le fratture di polso
Diagnosi Secondaria	733.0 - Osteoporosi	

C.3.5 Follow-up

Il follow-up (FU) del paziente con OP e/o fratture da fragilità viene definito in base alla terapia che il paziente sta effettuando o in base a specifiche indicazioni del BS.

I pazienti in trattamento con **bisfosfonati orali** sono generalmente seguiti dal **Medico di Medicina Generale**, che ne cura il follow-up clinico e laboratoristico. In presenza di dubbi clinici, di alterazioni degli esami o di necessità di approfondimenti specifici, il MMG può avvalersi del **teleconsulto con il Bone Specialist** o richiedere una **valutazione osteometabolica specialistica**.

Al contrario, i pazienti in trattamento con **farmaci la cui prescrizione è di competenza del Bone Specialist** vengono seguiti nel follow-up direttamente dallo specialista. In questo contesto, il MMG mantiene un ruolo di monitoraggio territoriale e di supporto, con il compito di **segnalare tempestivamente al Bone Specialist eventuali alterazioni clinico laboratoristiche, problemi di tollerabilità o mancata aderenza alla terapia**, al fine di consentire una pronta rivalutazione del percorso terapeutico.

Di seguito le principali indicazioni da seguire in base al tipo di farmaco assunto:

Tipo di esame / controllo	Bisfosfonati orali	Zoledronato EV	Denosumab	Teriparatide (24 mesi)	Romozosumab (12 mesi)	Abaloparatide (18 mesi)
DEXA lombare e femorale	Dopo 3 anni	Secondo indicazioni BS				
Calcio	Secondo FU clinico	Secondo indicazioni BS	Secondo indicazioni BS	Ogni 6 mesi	Ogni 6 mesi	Ogni 6 mesi
Fosforo	Secondo FU clinico	Secondo indicazioni BS	Secondo indicazioni BS	Ogni 6 mesi	Ogni 6 mesi	Ogni 6 mesi
Creatinina	Secondo FU clinico	Secondo indicazioni BS	Secondo indicazioni BS	Ogni 6 mesi	Ogni 6 mesi	Ogni 6 mesi
PTH	Secondo FU clinico	Secondo indicazioni BS	Secondo indicazioni BS	Ogni 6 mesi	Ogni 6 mesi	Ogni 6 mesi
ALP / EFALP	—	—	—	Ogni 6 mesi	—	—
25OH vitamina D	Secondo FU clinico	Secondo indicazioni BS	Secondo indicazioni BS	Ogni 12 mesi	—	—
Albumina	—	—	—	—	Ogni 6 mesi	Ogni 6 mesi
Monitoraggio nuove fratture	Visita immediata con BS					
Teleconsulto con BS	in caso di dubbi su terapia o esito esami di monitoraggio, per rinnovo PT ove previsto					
Visita osteometabolica BS	Dopo 3 anni, pazienti con criteri selezionati in caso di dubbi	Se dubbi	Se dubbi	Semestrale o annuale	Semestrale o annuale	Semestrale o annuale
Visita con BS a fine ciclo	—	—	Se sospensione del farmaco	Sì (24 mesi)	Sì (12 mesi)	Sì (18 mesi)

Tabella 11 – Follow dei pazienti in terapia

C.4 Altre patologie osteometaboliche

Le patologie osteometaboliche rappresentano un eterogeneo gruppo di malattie di riscontro non solo molto meno frequente dell'Osteoporosi ma spesso anche rare.

Alcune di queste condividono con l'Osteoporosi la ridotta massa ossea all'esame densitometrico e la predisposizione alle fratture da fragilità che, in contesti specialistici non adeguati, pone il rischio di una diagnosi non corretta e di prescrizioni terapeutiche che possono essere anche controproducenti. Altre sono caratterizzate da lesioni focali o alterazioni diffuse del tessuto scheletrico ma non presentano una riduzione della densità minerale ossea.

Molte di queste sono geneticamente determinate e rientrano nella denominazione "osteodistrofie congenite isolate o in forma sindromica" delle malattie rare (CODICE ESENZIONE RNG060).

È fondamentale che nel sospetto di una di queste condizioni cliniche il paziente venga inviato all'attenzione del BS a cui spetta il corretto inquadramento diagnostico e la presa in carico per il monitoraggio nel tempo.

C.4.1 Malattia di Paget

C.4.1.1 Rilevanza Epidemiologica

La Malattia di Paget, denominata anche Osteite Deformante e descritta per la prima volta da Sir James Paget nella seconda metà del 1800, è una patologia scheletrica, a patogenesi non del tutto nota, caratterizzata da una alterazione dei processi di rimodellamento osseo dove ad un eccessivo riassorbimento osteoclastico segue una sproporzionata neoformazione di un tessuto osseo strutturalmente disorganizzato.

È la seconda patologia scheletrica per frequenza dopo l'Osteoporosi, ed è una patologia cronica, focale che può coinvolgere uno (monostotica) o più (poliostotica) segmenti scheletrici senza che nel tempo si manifestino localizzazioni aggiuntive (le alterazioni possono estendersi all'interno del segmento osseo interessato ma non eccedono mai il confine articolare).

Qualsiasi segmento scheletrico può essere interessato ma sono più comunemente coinvolti il bacino, le vertebre, il femore, la tibia e il cranio.

Il rischio di sviluppare la malattia aumenta con l'età e raddoppia per ogni decade dopo i 50 anni; è lievemente più frequente nel sesso maschile (rapporto M:F 1,4:1).

La prevalenza di malattia è di difficile stima, sia perché può essere asintomatica per molto tempo, sia perché sono riportate importanti differenze di prevalenza tra i diversi paesi, risultando più frequente nel Regno Unito, Nord America, Australia e Nuova Zelanda ed estremamente rara in altre regioni geografiche come Scandinavia, Africa e Asia. In Italia è stimata essere dell'1% circa.

Negli ultimi decenni è segnalata una ubiquitaria riduzione sia della prevalenza che della gravità di malattia.

Il 15-40 % dei pazienti affetti da M. di Paget ha una storia familiare positiva per la malattia.

Le diverse mutazioni genetiche riscontrate nei pazienti affetti da M. di Paget sono in grado di sostenere la patogenesi della malattia ed anche quella più frequentemente descritta a livello del gene SQST1, che codifica per la proteina p62, risulta presente solo nel 10% dei casi sporadici di malattia e nel 40% dei casi familiari.

Dal punto di vista patogenetico è una malattia osteoclasto-mediata.

Le cellule osteoclastiche, più numerose, più attive e più grandi, determinando un riassorbimento scheletrico estremamente accelerato a cui fa seguito una iperattività osteoblastica, con la produzione di nuovo tessuto osseo che non possiede più la fisiologica struttura, ma risulta disorganizzato e con caratteristiche macroscopiche, microscopiche e biomeccaniche alterate. Tale condizione protratta nel tempo causa un'alterazione del profilo anatomico del segmento scheletrico con possibile artrosi secondaria, se coinvolto un capo articolare, e **predisposizione alle fratture**.

È quindi di fondamentale importanza il quadro anamnestico familiare e personale che, insieme agli esami di I livello ed alle radiografie, deve essere indagato già dal MMG così da poter inviare il paziente con sospetto Paget dal BS.

C.4.1.2 Rilevanza Clinica e Diagnostica

Da un punto di vista clinico la malattia rimane silente per molti anni nella maggior parte dei pazienti. Quando presenti, le manifestazioni cliniche tipiche sono il dolore osseo, il dolore articolare correlato ad artrosi secondaria, le deformità scheletriche e le fratture.

Altre manifestazioni cliniche sono peculiari della sede anatomica interessata quali ad esempio la compressione di strutture nervose viciniori.

È frequente un riscontro occasionale di malattia tramite accertamenti eseguiti per altri motivi clinici:

- valori di fosfatasi alcalina elevati agli esami di laboratorio
- ipercaptazione del tracciante alla scintigrafia ossea nei segmenti scheletrici interessati dalla malattia
- alterazioni scheletriche all'RX o ad altre metodiche di imaging (TC e RMN).

La **fosfatasi alcalina** (totale e/o isoenzima osseo) è il parametro di laboratorio da utilizzare per valutare l'attività di malattia.

La **scintigrafia ossea**, che evidenzia un iperaccumulo del tracciante a livello delle ossa pagetiche, deve essere eseguita in tutti i pazienti con diagnosi sospetta o certa di M. di Paget per evidenziare quali segmenti scheletrici sono interessati dalla patologia ed avere quindi un a "mappa" delle aree da monitorare nel tempo.

L'**RX standard** è la metodica di imaging da utilizzare routinariamente per il monitoraggio dell'evoluzione anatomica nel tempo. Solo in casi particolari (diagnosi differenziale, distretti scheletrici di difficile valutazione, compressione di strutture nervose adiacenti) è necessario ricorrere alla TC o all'RMN.

Il quadro radiografico è rappresentato, oltre alle possibili deformità scheletriche, dalla suggestiva e patognomonica presenza di aree litiche e/o addensanti e ad uno scompaginamento della normale trabecolatura del tessuto osseo.

C.4.1.3 Gestione Terapeutica e Follow-up

La terapia di scelta della M. di Paget ad oggi è rappresentata dai bisfosfonati somministrati per via endovenosa, in particolare Neridronato 100 mg e.v. per due volte o Acido Zoledronico 5 mg e.v. una tantum.

Sebbene dagli studi della letteratura l'indicazione al trattamento sia da considerare solo in presenza di sintomatologia dolorosa, in pratica clinica il riscontro di patologia in elevata fase di attività, il peggioramento dell'alterazione del profilo anatomico, la progressione delle aree litiche e il programma chirurgico in sede di malattia rappresentano ulteriori importanti parametri da considerare quali indicatori di terapia farmacologica. In ogni modo l'indicazione e la scelta della terapia è appannaggio del BS in relazione alle caratteristiche cliniche, strumentali, laboratoristiche del paziente.

La risposta al trattamento si basa sulla normalizzazione dei valori di fosfatasi alcalina (il nadir viene raggiunto dopo 3-6 mesi dal trattamento) e sui parametri clinici.

La chirurgia ortopedica può trovare impiego nel trattamento delle fratture, della correzione delle alterazioni anatomiche e nella protesizzazione di articolazioni con artrosi secondaria evoluta.

La biopsia ossea può essere indicata in casi di dubbia diagnosi differenziale e nei rarissimi casi di sospetta degenerazione sarcomatosa, evento peraltro estremamente raro.

C.4.1.4 Struttura del percorso

A) Individuazione del paziente da parte del MMG o specialista prevalente

Paziente con:

- con storia familiare di Paget e dolore osseo o articolare correlato ad artrosi secondaria
- deformità scheletriche e fratture suggestive per Paget
- aumento della fosfatasi alcalina totale e/o isoenzima osseo in assenza di altre giustificazioni/patologie note
- riscontro RX di concomitanti aree litiche e addensanti suggestive per Paget
- riscontro scintigrafico di iperaccumulo del tracciante suggestivo per Paget

B) Definizione di esami biochimici e strumentali, il MMG/Specialista prevalente prescrive:

- Esami biochimici di I livello modificato se non già eseguiti
- RX delle sedi sospette per interessamento di malattia

C) Gestione Terapeutica:

Invio al BS per l'impostazione della terapia e del follow-up

D) Gestione del Follow-up

Condiviso fra BS e MMG secondo indicazione del BS

MALATTIA CRONICA ICD9-CM 731.0 con CODICE ESENZIONE 037

C.4.2 Osteogenesi Imperfetta

Si rimanda al PDTA malattie rare dedicato.

MALATTIA RARA (afferente al gruppo "osteodistrofie congenite isolate o in forma sindromica").

C.4.3 Osteomalacia e Rachitismo

Sono un gruppo di patologie caratterizzate da ipomineralizzazione della matrice osteoide.

Il termine Rachitismo viene utilizzato per quelle ad esordio pediatrico (prima della chiusura delle cartilagini di accrescimento).

La causa patogenetica dell'Osteomalacia è rappresentata da un deficit di vitamina D e alterazione del metabolismo fosfo-calcico e inibizione dei processi di mineralizzazione, con quadro istologico di esuberante presenza di matrice osteoide.

Le cause di Osteomalacia e Rachitismo sono numerose, sottese da diverse condizioni congenite e acquisite, e sono illustrate nella Tabella 1.

Dal punto di vista clinico l'Osteomalacia è caratterizzata da riduzione della massa ossea e predisposizione alle fratture da fragilità ed entra quindi necessariamente in diagnosi differenziale con l'Osteoporosi. Sono frequenti anche le fratture "da stress". Sintomi clinici di accompagnamento sono il dolore osseo e la debolezza muscolare, prevalentemente a livello del cingolo pelvico, tale da rendere difficoltosa la deambulazione.

Gli esami di laboratorio mostrano rialzo della fosfatasi alcalina e del paratormone; a seconda delle diverse forme è possibile osservare alterazioni del calcio e del fosfato.

Il segno radiografico tipico è la pseudofrattura (strie di "Looser"), una linea radiotrasparente a livello della corticale con margini sclerotici.

La scintigrafia ossea può evidenziare le diverse sedi di frattura, spesso multiple.

Il trattamento dell'Osteomalacia non può ovviamente prescindere dall'individuazione e correzione della sua causa. In generale lo scopo della terapia è quello di migliorare i sintomi, normalizzare i livelli di calcio, fosfato e vitamina D e correggere l'iperparatiroidismo.

La posologia della supplementazione con calcio e vitamina D e il tempo necessario per la normalizzazione dei parametri di laboratorio variano a seconda della gravità del deficit.

<p>Vitamin D-related rickets/osteomalacia Severe vitamin D deficiency:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Low sunshine exposure, low dietary intake • Malabsorption (calcium absorption may also be impaired): bariatric surgery (derivative types), bowel resection, celiac disease, cholestatic liver disease, exocrine pancreatic insufficiency, gastrectomy, inflammatory bowel disease • Impaired hepatic 25-hydroxylation: severe cirrhosis (rare) • Impaired renal 1α-hydroxylation: chronic kidney disease (renal osteomalacia), hypoparathyroidism • Increased renal losses: nephrotic syndrome • Increased catabolism: enzyme-inducing drugs (anticonvulsants, rifampicin, St John's wort) <p>Vitamin D-dependent or -resistant rickets:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Type 1A: 1α-hydroxylase (CYP27B1) deficiency (OMIM #264700) • Type 1B: 25-hydroxylase (CYP2R1) deficiency (OMIM #600081) • Type 2A: hereditary vitamin D-resistant rickets (VDR mutations) (OMIM #277440) • Type 2B: vitamin D-dependent rickets with normal VDR (hnRNP overexpression) (OMIM #600785) • Type 3: activating CYP3A4 mutation [26] <p>Calcium deficiency (with normal vitamin D status) Nutritional: very low dietary calcium intake Calcium malabsorption (similar causes as vitamin D malabsorption, see above) Hypercalciuria: in combination with renal phosphate wasting (see below)</p> <p>Hypophosphatemic rickets/osteomalacia Gastrointestinal causes: poor nutritional intake (eg, breastfed very low birth weight infants), chronic diarrhea, excessive phosphate binders Renal phosphate wasting:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumor-induced (oncogenic) osteomalacia • Fanconi syndrome (medications like tenofovir, adefovir, ifosfamide, light chain gammopathy, Sjögren syndrome) • X-linked dominant hypophosphatemic rickets (PHEX mutations) (OMIM #307800) • X-linked recessive hypophosphatemic rickets (CLCN5 mutations) (OMIM #300554) • Autosomal dominant hypophosphatemic rickets (FGF23 mutations) (OMIM #193100) • Autosomal recessive hypophosphatemic rickets type 1 (DMP1 mutations) (OMIM #241520), type 2 (ENPP1 mutations) (OMIM #613312) • Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria (SLC34A3) (OMIM #241530) • Dent disease-1 (CLCN5 mutations) (OMIM #300009), Dent disease-2 (OCRL mutations) (OMIM #300555), Lowe oculocerebrorenal syndrome (OMIM #309000) <p>Mineralization inhibitors Metabolic acidosis: renal insufficiency, renal tubular acidosis (\pm renal phosphate wasting), ileostomy and urinary diversion (also intestinal calcium losses) Aluminum toxicity (eg, from antacids, dialysis fluid) Fluorosis (including endemic fluorosis from borehole water) Iron (in dialysis patients, or with FGF23 mediated hypophosphatemia) Etidronate overdose (in Paget disease) Environmental intoxication with cadmium (Itai Itai disease, \pm renal phosphate wasting), strontium, etc. Hypophosphatasia (inorganic pyrophosphate accumulation) (OMIM #146300)</p> <p>Matrix abnormalities Type VI osteogenesis imperfecta (SERPINF1 mutations) (OMIM #613982) Fibrogenesis imperfecta ossium Axial osteomalacia</p>
--

Tabella 12 – Cause di Rachitismo e Osteomalacia (Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, Ninth Edition. Official Publication of the American Society for Bone and Mineral Research. John Wiley & Sons, Inc., 111 River Street, Hoboken, NJ 07030, USA)

C.4.3.1 Struttura del percorso

A) Individuazione del paziente da parte del MMG o specialista prevalente

Paziente con:

- Alterazione degli esami di I livello modificati, in particolare FA, calcio, fosfato, calciuria e/o fosfaturia sulle urine delle 24 ore, PTH (anche se inadeguati rispetto ai valori di calcio e vit D correttamente supplementati)
- Riscontro radiografico di pseudofratture (strie di “Looser”)

B) Definizione di esami biochimici e strumentali, il MMG/Specialista prevalente prescrive:

Esami biochimici di I livello modificato comprensivi di calciuria e fosfaturia sulle urine delle 24 ore, se non già eseguiti

C) Gestione Terapeutica:

Invio al BS per l'impostazione della terapia e del follow-up

D) Gestione del Follow-up

Condiviso fra BS e MMG secondo indicazione del BS

C.4.4 Altre patologie osteometaboliche

Di seguito sono elencate altre patologie di ancor più raro riscontro in cui o l'alterazione degli esami di I livello o il riscontro di alterazioni radiografiche prevedono direttamente l'invio al BS per l'impostazione della eventuale terapia e del follow-up, condiviso poi con il MMG:

- Displasia fibrosa
- Ipofosfatasia
- Meloreostosi
- Osteopoichilosi
- Calcinosi tumorale
- Osteopetrosi
- Picnodisostosi
- Malattia di Camurati-Engelman
- Sclerosteosi
- Malattia di Van Buchem
- Fluorosi

D. Matrice delle responsabilità (RACI)

LEGENDA: R = RESPONSABILE C = COINVOLTO I = INFORMATO

Macrofase	Attori						
	Azione	MMG	IFeC	Specialista patologia	Medico PS/Ortopedico	Bone Specialist (BS)	ICM
0	Corretti stili di vita, educazione, valutazione fattori di rischio modificabili	R	C	C		C	C
1	Individuazione paziente a rischio	R	C	R		C	C
2	Diagnosi strumentale: MOC-DEXA	R		R		C	I
3	Diagnosi severità: ricerca fratture misconosciute	R		R		C	I
4	Indagini di laboratorio di I e II livello	R		R		C	I
5	Stratificazione rischio (FRAX®, DeFRA®, Nota 79)	R		R		C	I
6	Avvio e gestione della Terapia	R (Bs orali)		R (Bs orali)		R terapie con PT o avanzate	C
7.A	Identificazione della FF	R		R	R		C
7.B	Esami Biochimici e Strumentali	R/C	C	R/C	R	C/I	C
7.C1	Gestione Terapeutica	R		R/C	R	R/C	C
7.C2	Invio a BS	R	C	R	R		C
7.D	Follow up	R	C			R	C

E. Indicatori di Monitoraggio

Gli indicatori selezionati per il PPDTA dedicato all'osteoporosi e alle fratture da fragilità rappresentano uno strumento fondamentale per monitorare l'efficacia del percorso assistenziale, la coerenza con le raccomandazioni cliniche e il livello di integrazione tra ospedale e territorio.

Il set di indicatori attenziona l'intera filiera del percorso, dalla corretta identificazione delle fratture, alla diagnosi, al trattamento, fino al follow-up e all'aderenza terapeutica.

Il primo indicatore (OST01) valuta la **corretta identificazione e codifica delle fratture da fragilità**, elemento cruciale perché l'accurata registrazione diagnostica rappresenta il punto di ingresso del paziente nel PPDTA. Una codifica adeguata consente di distinguere le fratture di fragilità da quelle traumatiche, assicurando che i pazienti ricevano la presa in carico appropriata e non vengano dispersi lungo il percorso. Gli indicatori successivi (OST02 e OST03) misurano la **tempestività della diagnosi e della valutazione specialistica**, monitorando rispettivamente l'esecuzione della MOCDEXA entro 6 mesi dall'evento indice e l'effettuazione della visita osteometabolica entro 12 mesi. Questi passaggi sono essenziali per garantire una stratificazione del rischio accurata, l'identificazione dell'osteoporosi e l'avvio precoce della presa in carico da parte dei livelli specialistici della rete. Gli indicatori OST04 e OST04 bis valutano l'**inizio della terapia anti fratturativa**, rispettivamente nella sua forma standard e completa (inclusa la supplementazione vitaminica), entro 6 mesi dalla frattura. Si tratta di un momento chiave del percorso, poiché la terapia adeguata è il principale intervento in grado di ridurre drasticamente il rischio di rifrattura, in particolare nei pazienti con rischio imminente. Per misurare l'efficacia delle azioni messe in campo, OST05 monitora l'**incidenza di rifratture entro 24 mesi**, parametro direttamente correlato alla qualità complessiva del PPDTA. Un basso tasso di rifrattura è indice di adeguata identificazione, gestione farmacologica e supporto territoriale. Gli indicatori OST06 e OST06 bis approfondiscono il tema dell'**aderenza terapeutica**, valutando rispettivamente la persistenza a 12 mesi e l'aderenza per singolo farmaco. Poiché la continuità terapeutica è un fattore predittivo essenziale nel prevenire nuove fratture, questi indicatori danno una misura reale della qualità della presa in carico e dell'efficacia della comunicazione clinica tra specialisti, MMG e pazienti.

Infine, gli indicatori OST07 e OST08 ampliano la prospettiva includendo i **pazienti a rischio**, monitorando l'esecuzione della MOCDEXA e l'avvio della terapia di I livello nei soggetti con condizioni ad elevata predisposizione alla frattura come da Nota 79 (BPCO, artrite reumatoide, terapie con corticosteroidi o blocco ormonale, in lista trapianto ecc.).

L'indicatore OST09 valuta invece il grado di aderenza al PPDTA in fase prevalutazione, misurando la completezza del percorso diagnostico eseguito nei mesi precedenti la prima visita osteometabolica.

INDICATORI PPDTA OSTEOPOROSI – FRATTURE DA FRAGILITA'

OST-01	
CORRETTA IDENTIFICAZIONE DELLE FRATTURE DA FRAGILITÀ (FF) PER OSTEOPOROSI	
TIPOLOGIA	Processo
CRITERI DI SELEZIONE DELLA POPOLAZIONE	<p>Vengono selezionati tutti i pazienti che soddisfano le seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ricovero di pazienti residenti in Lombardia • ricovero in struttura sanitaria lombarda, in regime ordinario o day hospital • ricovero in regime SSN • dimissione da PS • età ≥ 50 anni al momento del ricovero o dell'accesso in PS • pazienti con primo episodio di frattura da fragilità negli ultimi 10 anni <p>Inoltre, devono essere presenti le seguenti codifiche nel Ricovero (SDO)/Verbale di PS Codice ICD-9-CM per la definizione di frattura di fragilità:</p> <p>Fratture patologiche:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 733.1 Frattura patologica - 733.10 Frattura patologica, sede non specificata - 733.11 Frattura patologica dell'omero - 733.12 Frattura patologica della parte distale di radio e ulna - 733.13 Frattura patologica delle vertebre - 733.14 Frattura patologica del collo del femore - 733.15 Frattura patologica di altre parti specificate del femore - 733.16 Frattura patologica di tibia o perone - 733.19 Frattura patologica di altre sedi specificate <p>Diagnosi di frattura:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 805* per le fratture vertebrali - 820* per le fratture d'anca e femore - 812* per le fratture d'omero - 814* per le fratture di polso <p><i>In qualsiasi posizione</i></p>

CRITERI DI ESCLUSIONE DELLA POPOLAZIONE	<p>Sono esclusi dallo studio tutti i pazienti che presentano almeno una delle seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pazienti con più di un episodio di frattura registrato: per ciascun paziente viene considerato esclusivamente il primo evento di frattura nel periodo di osservazione (verranno escluse tutte le SDO e/o verbali di Pronto Soccorso successivi al primo evento, riferiti allo stesso paziente, nel periodo di osservazione) • pazienti con qualsiasi diagnosi di frattura da fragilità (secondo i criteri di eleggibilità) nei 10 anni precedenti l'inizio del periodo di osservazione. • pazienti con diagnosi di frattura da fragilità (FF) associata a codici di causa esterna indicativi di traumatismo maggiore (ICD 9 CM da E800 a E848). • Pazienti di età inferiore a 50 anni al momento del primo evento di frattura.
NUMERATORE	<p><i>NUMERO DI PAZIENTI CON DIAGNOSI DI FRATTURA DA FRAGILITÀ (FF) IN REGIME SSN CORRETTAMENTE CODIFICATI SECONDO INDICAZIONI PPDTA-R</i></p> <p>Identificazione e numerazione dei soggetti eleggibili secondo i criteri di selezione della popolazione che presentino <i>contestualmente in diagnosi principale uno dei codici legati alla frattura patologica (733.1*) o alla diagnosi di frattura di sedi specifiche (805*,820*,812*,814*) e in diagnosi secondaria i codici riferiti all'osteoporosi:</i></p> <p>Ricovero (SDO)/Verbale di PS: diagnosi di osteoporosi</p> <ul style="list-style-type: none"> - 733.00: Osteoporosi, non specificata (SAI - Senza Altre Indicazioni). - 733.01: Osteoporosi senile/post-menopausale. - 733.02: Osteoporosi idiopatica. - 733.03: Osteoporosi da non uso (atrofia da inattività). - 733.09: Altre forme (es. osteoporosi farmaco-indotta). <p><i>(in qualsiasi posizione delle diagnosi secondarie).</i></p>
DENOMINATORE	<p><i>NUMERO TOTALE DI PAZIENTI CON DIAGNOSI DI FRATTURA DA FRAGILITÀ (FF) PER OSTEOPOROSI CORRETTAMENTE CODIFICATE</i></p> <p>Identificazione e numerazione dei soggetti, eleggibili secondo i criteri di selezione della popolazione</p>
FONTE DATI	<p>Flusso Ricoveri (SDO), Flusso PS, Anagrafe Assistiti SSR</p>
FORMULA MATEMATICA	$\frac{\text{Numero di pazienti con diagnosi di frattura da fragilità (FF) per osteoporosi correttamente codificate}}{\text{Totale pazienti con diagnosi di frattura da fragilità (FF) in regime SSN}} \times 100$
TARGET	<p>Desiderabile ≥50% (Fonte: Borgström, 2020)</p>

OST-02	
ESECUZIONE DEXA INIZIALE (ENTRO 6 MESI)	
TIPOLOGIA	Indicatore di processo
CRITERI DI SELEZIONE DELLA POPOLAZIONE	<p>Vengono selezionati tutti i pazienti che soddisfano le seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ricovero di pazienti residenti in Lombardia • ricovero in struttura sanitaria lombarda, in regime ordinario o day hospital • ricovero in regime SSN • dimissione da PS • età ≥ 50 anni al momento del ricovero • pazienti con primo episodio di frattura da fragilità negli ultimi 10 anni <p>Inoltre, devono essere presenti le seguenti codifiche nel Ricovero (SDO)/Verbale di PS Codice ICD-9-CM per la definizione di frattura da fragilità correttamente codificate, che presentino <i>contestualmente in diagnosi principale uno dei codici legati alla frattura patologica (733.1*) o alla diagnosi di frattura di sedi specifiche (805*,820*,812*,814*) e in diagnosi secondaria i codici riferiti all'osteoporosi:</i></p> <p>Ricovero (SDO)/Verbale di PS: diagnosi di osteoporosi</p> <ul style="list-style-type: none"> - 733.00: Osteoporosi, non specificata (SAI - Senza Altre Indicazioni). - 733.01: Osteoporosi senile/post-menopausale. - 733.02: Osteoporosi idiopatica. - 733.03: Osteoporosi da non uso (atrofia da inattività). - 733.09: Altre forme (es. osteoporosi farmaco-indotta). <p><i>(in qualsiasi posizione delle diagnosi secondarie).</i></p>

CRITERI DI ESCLUSIONE DELLA POPOLAZIONE	<p>Sono esclusi dallo studio tutti i pazienti che presentano almeno una delle seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pazienti con più di un episodio di frattura registrato: per ciascun paziente viene considerato esclusivamente il primo evento di frattura nel periodo di osservazione (verranno escluse tutte le SDO e/o verbali di Pronto Soccorso successivi al primo evento, riferiti allo stesso paziente, nel periodo di osservazione) • pazienti con qualsiasi diagnosi di frattura da fragilità (secondo i criteri di eleggibilità) nei 10 anni precedenti l'inizio del periodo di osservazione. • pazienti con diagnosi di frattura da fragilità (FF) associata a codici di causa esterna indicativi di traumatismo maggiore (ICD 9 CM da E800 a E848). • Pazienti di età inferiore a 50 anni al momento del primo evento di frattura. • Pazienti con fratture patologiche associate a codici diversi dal 733.0* • Escluso pazienti deceduti durante di osservazione
NUMERATORE	<p><i>NUMERO DI PAZIENTI CHE EFFETTUANO UNA MOC DEXA IN REGIME SSN ENTRO 6 MESI DALL'EVENTO INDICE PER FRATTURA DA FRAGILITÀ (FF)</i></p> <p>Identificazione e numerazione dei soggetti, eleggibili secondo i <i>criteri di selezione della popolazione</i>, che effettuano una MOC DEXA in regime SSN entro 6 mesi dall'evento indice, individuata mediante la seguente codifica:</p> <p>Ambulatoriale (28/san) 88.99.6 Densitometria Ossea. Dxa Lombare 88.99.7 Densitometria Ossea. Dxa Femorale 88.99.8 Densitometria Ossea. Dxa Ultradistale</p>
DENOMINATORE	<p><i>NUMERO TOTALE DI PAZIENTI CON DIAGNOSI DI FRATTURE DA FRAGILITÀ (FF)</i></p> <p>Identificazione e numerazione dei soggetti, eleggibili secondo i <i>criteri di selezione della popolazione</i></p>
FONTE DATI	<p>Flusso Ricoveri (SDO), Flusso PS, Specialistica Ambulatoriale (28/SAN), Anagrafe Assistiti SSR</p>
FORMULA MATEMATICA	$\frac{\text{Numero di pazienti che effettuano una MOC DEXA in regime SSN entro 6 mesi dall'evento indice (data accesso/ricovero)}}{\text{Totale pazienti con diagnosi di FF}} \times 100$
TARGET	<p>Desiderabile ≥80%</p>

OST-03	
PAZIENTI CON FF CHE EFFETTUANO UNA “VISITA OSTEOMETABOLICA” ENTRO 12 MESI DALL’EVENTO INDICE	
TIPOLOGIA	Indicatore di processo
CRITERI DI SELEZIONE DELLA POPOLAZIONE	<p>Vengono selezionati tutti i pazienti che soddisfano le seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ricovero di pazienti residenti in Lombardia • ricovero in struttura sanitaria lombarda, in regime ordinario o day hospital • ricovero in regime SSN • dimissione da PS • età ≥ 50 anni al momento del ricovero • pazienti con primo episodio di frattura da fragilità negli ultimi 10 anni <p>Inoltre, devono essere presenti le seguenti codifiche nel Ricovero (SDO)/Verbale di PS Codice ICD-9-CM per la definizione di frattura da fragilità correttamente codificate, che presentino <i>contestualmente in diagnosi principale uno dei codici legati alla frattura patologica (733.1*) o alla diagnosi di frattura di sedi specifiche (805*,820*,812*,814*) e in diagnosi secondaria i codici riferiti all’osteoporosi:</i></p> <p>Ricovero (SDO)/Verbale di PS: diagnosi di osteoporosi</p> <ul style="list-style-type: none"> - 733.00: Osteoporosi, non specificata (SAI - Senza Altre Indicazioni). - 733.01: Osteoporosi senile/post-menopausale. - 733.02: Osteoporosi idiopatica. - 733.03: Osteoporosi da non uso (atrofia da inattività). - 733.09: Altre forme (es. osteoporosi farmaco-indotta). <p><i>(in qualsiasi posizione delle diagnosi secondarie).</i></p>

CRITERI DI ESCLUSIONE DELLA POPOLAZIONE	<p>Sono esclusi dallo studio tutti i pazienti che presentano almeno una delle seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pazienti con più di un episodio di frattura registrato: per ciascun paziente viene considerato esclusivamente il primo evento di frattura nel periodo di osservazione (verranno escluse tutte le SDO e/o verbali di Pronto Soccorso successivi al primo evento, riferiti allo stesso paziente, nel periodo di osservazione) • pazienti con qualsiasi diagnosi di frattura da fragilità (secondo i criteri di eleggibilità) nei 10 anni precedenti l'inizio del periodo di osservazione. • pazienti con diagnosi di frattura da fragilità (FF) associata a codici di causa esterna indicativi di traumatismo maggiore (ICD 9 CM da E800 a E848). • Pazienti di età inferiore a 50 anni al momento del primo evento di frattura. • Pazienti con fratture patologiche associate a codici diversi dal 733.0* • Escluso pazienti deceduti durante di osservazione
NUMERATORE	<p><i>NUMERO DI PAZIENTI CHE EFFETTUANO UNA VISITA OSTEOMETABOLICA (PRIMA VISITA O DI CONTROLLO) IN REGIME SSN ENTRO UN ANNO DALL'EVENTO INDICE PER FRATTURA DA FRAGILITÀ</i></p> <p>Numero di pazienti eleggibili secondo i criteri di selezione della popolazione per i quali, successivamente all'evento indice, è stata erogata entro 12 mesi in regime SSN una "visita osteometabolica", identificata mediante la seguente codifica SISS (Sistema Informativo Socio-Sanitario):</p> <p>198901.22 VISITA OSTEOMETABOLICA (CONTROLLO) 1989018.3 VISITA OSTEOMETABOLICA (CONTROLLO) 19897.21 VISITA OSTEOMETABOLICA (PRIMA VISITA) 19897A8.08 VISITA OSTEOMETABOLICA (PRIMA VISITA)</p>
DENOMINATORE	<p><i>NUMERO TOTALE DI PAZIENTI CON DIAGNOSI DI FRATTURE DA FRAGILITÀ (FF)</i></p> <p>Identificazione e numerazione dei soggetti, eleggibili secondo i <i>criteri di selezione della popolazione</i></p>
FONTE DATI	<p>Flusso Ricoveri (SDO), Flusso PS, Specialistica Ambulatoriale (28/SAN), Anagrafe Assistiti SSR</p>
FORMULA MATEMATICA	$\frac{\text{N° di pazienti con FF che effettuano una visita osteometabolica entro 12 mesi dall'evento indice (data accesso/ricovero)}}{\text{Totale pazienti con diagnosi di FF}} \times 100$
TARGET	<p>Desiderabile ≥ 50%</p>

OST-04	
AVVIO TERAPIA ANTI FRATTURATIVA ENTRO 6 MESI DALL'EVENTO INDICE PER FF	
TIPOLOGIA	Indicatore di processo
CRITERI DI SELEZIONE DELLA POPOLAZIONE	<p>Vengono selezionati tutti i pazienti che soddisfano le seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ricovero di pazienti residenti in Lombardia • ricovero in struttura sanitaria lombarda, in regime ordinario o day hospital • ricovero in regime SSN • dimissione da PS • età \geq 50 anni al momento del ricovero • pazienti con primo episodio di frattura da fragilità negli ultimi 10 anni <p>Inoltre, devono essere presenti le seguenti codifiche nel Ricovero (SDO)/Verbale di PS Codice ICD-9-CM per la definizione di frattura da fragilità correttamente codificate, che presentino <i>contestualmente in diagnosi principale uno dei codici legati alla frattura patologica (733.1*) o alla diagnosi di frattura di sedi specifiche (805*,820*,812*,814*) e in diagnosi secondaria i codici riferiti all'osteoporosi:</i></p> <p>Ricovero (SDO)/Verbale di PS: diagnosi di osteoporosi</p> <ul style="list-style-type: none"> - 733.00: Osteoporosi, non specificata (SAI - Senza Altre Indicazioni). - 733.01: Osteoporosi senile/post-menopausale. - 733.02: Osteoporosi idiopatica. - 733.03: Osteoporosi da non uso (atrofia da inattività). - 733.09: Altre forme (es. osteoporosi farmaco-indotta). <p><i>(in qualsiasi posizione delle diagnosi secondarie).</i></p>
CRITERI DI ESCLUSIONE DELLA POPOLAZIONE	<p>Sono esclusi dallo studio tutti i pazienti che presentano almeno una delle seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pazienti con più di un episodio di frattura registrato: per ciascun paziente viene considerato esclusivamente il primo evento di frattura nel periodo di osservazione (verranno escluse tutte le SDO e/o verbali di Pronto Soccorso successivi al primo evento, riferiti allo stesso paziente, nel periodo di osservazione) • pazienti con qualsiasi diagnosi di frattura da fragilità (secondo i criteri di eleggibilità) nei 10 anni precedenti l'inizio del periodo di osservazione. • pazienti con diagnosi di frattura da fragilità (FF) associata a codici di causa esterna indicativi di traumatismo maggiore (ICD 9 CM da E800 a E848). • Pazienti di età inferiore a 50 anni al momento del primo evento di frattura. • Pazienti con fratture patologiche associate a codici diversi dal 733.0*

	<ul style="list-style-type: none"> Escluso pazienti deceduti durante di osservazione
NUMERATORE	NUMERO DI PAZIENTI CON DIAGNOSI DI FRATTURA DA FRAGILITÀ (FF) CHE HANNO INIZIATO TERAPIA ANTI FRATTURATIVA ENTRO 6 MESI DALL'EVENTO INDICE
	<p>Numero di soggetti, eleggibili secondo i <i>criteri di selezione della popolazione</i>, che, entro 6 mesi dalla FF (evento indice) hanno iniziato terapia anti fratturativa identificata mediante la seguente codifica:</p> <p>Farmaceutica/File-F (codice ATC): terapia anti fratturativa</p> <p>H05AA02 Teriparatide M05BA04 Alendronato M05BA07 Risedronato M05BA08 Zoledronato M05BX04 Denosumab M05BX06 Romosuzumab H05AA04 Abaloparatide</p>
DENOMINATORE	NUMERO TOTALE DI PAZIENTI CON DIAGNOSI DI FRATTURE DA FRAGILITÀ (FF)
	Identificazione e numerazione dei soggetti, eleggibili secondo i <i>criteri di selezione della popolazione</i>
FORNITORE DATI	Flusso Ricoveri (SDO), Specialistica Ambulatoriale (28/SAN), FILE-F, Farmaceutica Territoriale, Anagrafe Assistiti SSR
FORMULA MATEMATICA	$\frac{\text{N° pazienti con frattura da fragilità (FF) che avviano terapia anti fratturativa entro 6 mesi dall'evento indice (data accesso/ricovero)}}{\text{Totale pazienti con diagnosi di FF in SSN}} \times 100$
TARGET	Desiderabile ≥60% (iniziale) → ≥80% a regime

OST-04 BIS	
AVVIO TERAPIA ANTI FRATTURATIVA COMPLETA ENTRO 6 MESI DALL'EVENTO INDICE PER FF	
TIPOLOGIA	Indicatore di processo
CRITERI DI SELEZIONE DELLA POPOLAZIONE	<p>Vengono selezionati tutti i pazienti che soddisfano le seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ricovero di pazienti residenti in Lombardia • ricovero in struttura sanitaria lombarda, in regime ordinario o day hospital • ricovero in regime SSN • dimissione da PS • età ≥ 50 anni al momento del ricovero • pazienti con primo episodio di frattura da fragilità negli ultimi 10 anni <p>Inoltre, devono essere presenti le seguenti codifiche nel Ricovero (SDO)/Verbale di PS Codice ICD-9-CM per la definizione di frattura da fragilità correttamente codificate, che presentino <i>contestualmente in diagnosi principale uno dei codici legati alla frattura patologica (733.1*) o alla diagnosi di frattura di sedi specifiche (805*,820*,812*,814*) e in diagnosi secondaria i codici riferiti all'osteoporosi:</i></p> <p>Ricovero (SDO)/Verbale di PS: diagnosi di osteoporosi</p> <ul style="list-style-type: none"> - 733.00: Osteoporosi, non specificata (SAI - Senza Altre Indicazioni). - 733.01: Osteoporosi senile/post-menopausale. - 733.02: Osteoporosi idiopatica. - 733.03: Osteoporosi da non uso (atrofia da inattività). - 733.09: Altre forme (es. osteoporosi farmaco-indotta). <p><i>(in qualsiasi posizione delle diagnosi secondarie).</i></p>
CRITERI DI ESCLUSIONE DELLA POPOLAZIONE	<p>Sono esclusi dallo studio tutti i pazienti che presentano almeno una delle seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pazienti con più di un episodio di frattura registrato: per ciascun paziente viene considerato esclusivamente il primo evento di frattura nel periodo di osservazione (verranno escluse tutte le SDO e/o verbali di Pronto Soccorso successivi al primo evento, riferiti allo stesso paziente, nel periodo di osservazione) • pazienti con qualsiasi diagnosi di frattura da fragilità (secondo i criteri di eleggibilità) nei 10 anni precedenti l'inizio del periodo di osservazione. • pazienti con diagnosi di frattura da fragilità (FF) associata a codici di causa esterna indicativi di traumatismo maggiore (ICD 9 CM da E800 a E848). • Pazienti di età inferiore a 50 anni al momento del primo evento di frattura.

	<ul style="list-style-type: none"> • Pazienti con fratture patologiche associate a codici diversi dal 733.0* <p>Escluso pazienti deceduti durante di osservazione</p>
NUMERATORE	<p><i>NUMERO DI PAZIENTI CON DIAGNOSI DI FRATTURA DA FRAGILITÀ (FF) CHE HANNO INIZIATO TERAPIA ANTI FRATTURATIVA COMPLETA ENTRO 6 MESI DALL'EVENTO INDICE</i></p>
	<p>Numero di soggetti, eleggibili secondo i <i>criteri di selezione della popolazione</i>, che, entro 6 mesi dalla FF (evento indice) hanno iniziato terapia anti fratturativa completa identificata mediante la seguente codifica:</p> <p>Farmaceutica/File-F (codice ATC): terapia anti fratturativa</p> <p>H05AA02Teriparatide M05BA04Alendronato M05BA07Risedronato M05BA08Zoledronato M05BX04Denosumab M05BX06 Romosuzumab H05AA04 Abaloparatide</p> <p>In associazione alla implementazione della vitamina D identificata dai seguenti codici:</p> <p>Farmaceutica/File-F (codice ATC): terapia Vitamina D</p> <p>A11CC05 Colecalciferolo A11CC06 Calcifediolo</p>
DENOMINATORE	<p><i>NUMERO TOTALE DI PAZIENTI CON DIAGNOSI DI FRATTURE DA FRAGILITÀ (FF)</i></p>
	<p>Identificazione e numerazione dei soggetti, eleggibili secondo i <i>criteri di selezione della popolazione</i></p>
FONTE DATI	<p>Flusso Ricoveri (SDO), Flusso PS, Specialistica Ambulatoriale (28/SAN), FILE-F, Farmaceutica Territoriale, Anagrafe Assistiti SSR</p>
FORMULA MATEMATICA	<p>N° pazienti con frattura da fragilità (FF) che avviano terapia anti fratturativa completa entro 6 mesi dall'evento indice (data accesso/ricovero)</p> <p>----- x 100</p> <p>Totale pazienti con diagnosi di FF in SSN</p>
TARGET	<p>Desiderabile ≥60% (iniziale) → ≥80% a regime</p>

OST-05	
IDENTIFICAZIONE DELLE RIFRATTURE (RFF) ENTRO 24 MESI DALL'EVENTO INDICE	
TIPOLOGIA	Indicatore di follow-up
	In considerazione della complessità connessa all'identificazione puntuale della popolazione target, il relativo protocollo di calcolo sarà definito in una fase successiva, tenendo conto dell'esigenza di una codifica più appropriata e coerente, secondo quanto indicato nel capitolo C.3.4.4 <i>Corretta codifica delle FF da Osteoporosi</i>
FONTE DATI	Flusso Ricoveri (SDO), Flusso PS, Anagrafe Assistiti SSR
FORMULA MATEMATICA	$\frac{\text{N° pazienti con frattura entro 24 mesi dall'evento indice in regime SSN}}{\text{N° pazienti con diagnosi di frattura da fragilità in regime SSN}} \times 100$
TARGET	Desiderabile < 5%

OST-06	
ADERENZA ALLA TERAPIA ANTI FRATTURATIVA (PERSISTENZA)	
TIPOLOGIA	Indicatore di esito
CRITERI DI SELEZIONE DELLA POPOLAZIONE	<p>Vengono selezionati tutti i pazienti che soddisfano le seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ricovero di pazienti residenti in Lombardia • ricovero in struttura sanitaria lombarda, in regime ordinario o day hospital • ricovero in regime SSN • dimissione da PS • età ≥ 50 anni al momento del ricovero • pazienti con primo episodio di frattura da fragilità negli ultimi 10 anni <p>Inoltre, devono essere presenti le seguenti codifiche nel Ricovero (SDO)/Verbale di PS Codice ICD-9-CM per la definizione di frattura da fragilità correttamente codificate, che presentino <i>contestualmente in diagnosi principale uno dei codici legati alla frattura patologica (733.1*) o alla diagnosi di frattura di sedi specifiche (805*,820*,812*,814*) e in diagnosi secondaria i codici riferiti all'osteoporosi:</i></p> <p>Ricovero (SDO)/Verbale di PS: diagnosi di osteoporosi</p> <ul style="list-style-type: none"> - 733.00: Osteoporosi, non specificata (SAI - Senza Altre Indicazioni). - 733.01: Osteoporosi senile/post-menopausale. - 733.02: Osteoporosi idiopatica. - 733.03: Osteoporosi da non uso (atrofia da inattività). - 733.09: Altre forme (es. osteoporosi farmaco-indotta). <p><i>(in qualsiasi posizione delle diagnosi secondarie).</i></p>

CRITERI DI ESCLUSIONE DELLA POPOLAZIONE	<p>Sono esclusi dallo studio tutti i pazienti che presentano almeno una delle seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pazienti con più di un episodio di frattura registrato: per ciascun paziente viene considerato esclusivamente il primo evento di frattura nel periodo di osservazione (verranno escluse tutte le SDO e/o verbali di Pronto Soccorso successivi al primo evento, riferiti allo stesso paziente, nel periodo di osservazione) • pazienti con qualsiasi diagnosi di frattura da fragilità (secondo i criteri di eleggibilità) nei 10 anni precedenti l'inizio del periodo di osservazione. • pazienti con diagnosi di frattura da fragilità (FF) associata a codici di causa esterna indicativi di traumatismo maggiore (ICD 9 CM da E800 a E848). • Pazienti di età inferiore a 50 anni al momento del primo evento di frattura. • Pazienti con fratture patologiche associate a codici diversi dal 733.0* <p>Escluso pazienti deceduti durante di osservazione</p>
NUMERATORE	<p>NUMERO DI PAZIENTI CON DIAGNOSI DI FRATTURA DA FRAGILITÀ CHE RISULTANO ADERENTI ALLA TERAPIA ANTI FRATTURATIVA NEI MESI SUCCESSIVI ALLA DATA INDICE (PRIMA EROGAZIONE), CON UN TASSO DI GIORNI COPERTI (PROPORTION OF DAYS COVERED – PDC) PARI O SUPERIORE ALL'80% NELL'ANNO DI RIFERIMENTO</p> <p>Identificazione e numerazione dei soggetti, eleggibili secondo i <i>criteri di selezione della popolazione</i>, che hanno iniziato terapia anti fratturativa identificata mediante la seguente codifica:</p> <p>Farmaceutica/File-F (codice ACT)</p> <p>H05AA02Teriparatide M05BA04Alendronato M05BA07Risedronato M05BA08Zoledronato M05BX04Denosumab M05BX06 Romosuzumab H05AA04 Abaloparatide</p>
DENOMINATORE	<p>NUMERO DI PAZIENTI CON DIAGNOSI DI FRATTURA DA FRAGILITÀ CHE HANNO AVVIATO LA TERAPIA ANTI FRATTURATIVA NEL PERIODO DI RIFERIMENTO.</p> <p>Identificazione e numerazione dei soggetti, eleggibili secondo i <i>criteri di selezione della popolazione</i></p>

FONTE DATI	Flusso Ricoveri (SDO), Flusso PS, Specialistica Ambulatoriale (28/SAN), FILE-F, Farmaceutica Territoriale, Anagrafe Assistiti SSR
FORMULA MATEMATICA	$\frac{\text{N}^\circ \text{ pazienti aderenti alla terapia anti fratturativa (PDC } \geq 80\% \text{ nell'anno di riferimento)}}{\text{N}^\circ \text{ pazienti che hanno avviato terapia anti fratturativa}} \times 100$
TARGET	Desiderabile $\geq 70\%$ (iniziale) $\rightarrow \geq 80\%$ a regime

OST-06 BIS	
ADERENZA ALLA TERAPIA ANTI FRATTURATIVA (PERSISTENZA) PER SINGOLO FARMACO	
TIPOLOGIA	Indicatore di esito
CRITERI DI SELEZIONE DELLA POPOLAZIONE	<p>Vengono selezionati tutti i pazienti che soddisfano le seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ricovero di pazienti residenti in Lombardia • ricovero in struttura sanitaria lombarda, in regime ordinario o day hospital • ricovero in regime SSN • dimissione da PS • età ≥ 50 anni al momento del ricovero • pazienti con primo episodio di frattura da fragilità negli ultimi 10 anni <p>Inoltre, devono essere presenti le seguenti codifiche nel Ricovero (SDO)/Verbale di PS Codice ICD-9-CM per la definizione di frattura da fragilità correttamente codificate, che presentino <i>contestualmente in diagnosi principale uno dei codici legati alla frattura patologica (733.1*) o alla diagnosi di frattura di sedi specifiche (805*,820*,812*,814*) e in diagnosi secondaria i codici riferiti all'osteoporosi:</i></p> <p>Ricovero (SDO)/Verbale di PS: diagnosi di osteoporosi</p> <ul style="list-style-type: none"> - 733.00: Osteoporosi, non specificata (SAI - Senza Altre Indicazioni). - 733.01: Osteoporosi senile/post-menopausale. - 733.02: Osteoporosi idiopatica. - 733.03: Osteoporosi da non uso (atrofia da inattività). - 733.09: Altre forme (es. osteoporosi farmaco-indotta). <p><i>(in qualsiasi posizione delle diagnosi secondarie).</i></p>
CRITERI DI ESCLUSIONE DELLA POPOLAZIONE	<p>Sono esclusi dallo studio tutti i pazienti che presentano almeno una delle seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pazienti con più di un episodio di frattura registrato: per ciascun paziente viene considerato esclusivamente il primo evento di frattura nel periodo di osservazione (verranno escluse tutte le SDO e/o verbali di Pronto Soccorso successivi al primo evento, riferiti allo stesso paziente, nel periodo di osservazione) • pazienti con qualsiasi diagnosi di frattura da fragilità (secondo i criteri di eleggibilità) nei 10 anni precedenti l'inizio del periodo di osservazione. • pazienti con diagnosi di frattura da fragilità (FF) associata a codici di causa esterna indicativi di traumatismo maggiore (ICD 9 CM da E800 a E848). • Pazienti di età inferiore a 50 anni al momento del primo evento di frattura.

	<ul style="list-style-type: none"> • Pazienti con fratture patologiche associate a codici diversi dal 733.0* • Escluso pazienti deceduti durante di osservazione
NUMERATORE	<p>NUMERO DI PAZIENTI CON DIAGNOSI DI FRATTURA DA FRAGILITÀ CHE RISULTANO ADERENTI AL SINGOLO FARMACO ANTI FRATTURATIVO NEI MESI SUCCESSIVI ALLA DATA INDICE (PRIMA EROGAZIONE), CON UN TASSO DI GIORNI COPERTI (PROPORTION OF DAYS COVERED – PDC) PARI O SUPERIORE ALL'80% NELL'ANNO DI RIFERIMENTO</p> <p>Identificazione e numerazione dei soggetti, eleggibili secondo i <i>criteri di selezione della popolazione</i>, che hanno avviato il trattamento con lo specifico farmaco anti fratturativo identificata mediante la seguente codifica:</p> <p>Farmaceutica/File-F (codice ACT)</p> <p>H05AA02 Teriparatide</p> <p>M05BA04 Alendronato</p> <p>M05BA07 Risedronato</p> <p>M05BA08 Zoledronato</p> <p>M05BX04 Denosumab</p> <p>M05BX06 Romosuzumab</p> <p>H05AA04 Abaloparatide</p>
DENOMINATORE	<p>NUMERO DI PAZIENTI CON DIAGNOSI DI FRATTURA DA FRAGILITÀ CHE HANNO AVVIATO IL TRATTAMENTO CON LO SPECIFICO FARMACO ANTI FRATTURATIVO NEL PERIODO DI RIFERIMENTO.</p> <p>Identificazione e numerazione dei soggetti, eleggibili secondo i <i>criteri di selezione della popolazione</i></p>
FONTE DATI	Flusso Ricoveri (SDO), Flusso PS, Specialistica Ambulatoriale (28/SAN), FILE-F, Farmaceutica Territoriale, Anagrafe Assistiti SSR
FORMULA MATEMATICA	$\frac{\text{N° pazienti aderenti alla terapia anti fratturativa (PDC } \geq 80\% \text{ nell'anno di riferimento)}}{\text{N° pazienti che hanno avviato terapia anti fratturativa}} \times 100$
TARGET	Desiderabile $\geq 70\%$ (iniziale) $\rightarrow \geq 80\%$ a regime

OST-07	
ESECUZIONE MOC DEXA NEI PAZIENTI A RISCHIO DI FF	
TIPOLOGIA	Indicatore di processo
CRITERI DI SELEZIONE DELLA POPOLAZIONE	<p>Vengono selezionati tutti i pazienti che soddisfano le seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pazienti residenti in Lombardia: • con rilascio dell'esenzione per artrite reumatoide, connettiviti, diabete, BPCO, MICI, AIDS, Malattia di Parkinson, Sclerosi Multipla, pazienti in lista trapianto nell'anno indice. • in trattamento con ≥ 5 mg/die PDN o equivalente per almeno 3 mesi nell'anno indice • in terapia con blocco ormonale per carcinoma della mammella o della prostata nell'anno indice
PERIODO DI OSSERVAZIONE	Due anni successivi all'anno indice
NUMERATORE	<p><i>NUMERO DI PAZIENTI CHE EFFETTUANO UNA MOC DEXA IN REGIME SSN SUCCESSIVA ALL'EVENTO INDICE</i></p> <p>Identificazione e numerazione dei soggetti, eleggibili secondo i <i>criteri di selezione della popolazione</i>, che effettuano una MOC DEXA in regime SSN nel periodo di osservazione dall'anno indice, individuata mediante la seguente codifica:</p> <p>Ambulatoriale (28/san)</p> <p>88.99.6 Densitometria Ossea. Dxa Lombare 88.99.7 Densitometria Ossea. Dxa Femorale 88.99.8 Densitometria Ossea. Dxa Ultradistale</p>
DENOMINATORE	<p><i>NUMERO TOTALE DI PAZIENTI A RISCHIO DI FF</i></p> <p>Identificazione e numerazione dei soggetti, eleggibili secondo i <i>criteri di selezione della popolazione</i></p>
FONTE DATI	Specialistica Ambulatoriale (28/SAN), Anagrafe Assistiti SSR, Flusso Esenzione, Farmaceutica Territoriale e File F
FORMULA MATEMATICA	$\frac{\text{Numero di pazienti che effettuano una MOC DEXA in regime SSN nel periodo di osservazione dall'anno indice}}{\text{Totale pazienti a rischio di FF}} \times 100$
TARGET	Desiderabile $\geq 80\%$

OST-08	
AVVIO TERAPIA I LIVELLO NEI PAZIENTI A RISCHIO DI FF	
TIPOLOGIA	Indicatore di processo
CRITERI DI SELEZIONE DELLA POPOLAZIONE	<p>Vengono selezionati tutti i pazienti che soddisfano le seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pazienti residenti in Lombardia: • con rilascio dell'esenzione per artrite reumatoide, connettiviti, diabete, BPCO, MICI, AIDS, Malattia di Parkinson, Sclerosi Multipla, pazienti in lista trapianto nell'anno indice. • in trattamento con ≥ 5 mg/die PDN o equivalente per almeno 3 mesi nell'anno indice • in terapia con blocco ormonale per carcinoma della mammella o della prostata nell'anno indice <p>che hanno effettuato una MOC DEXA in regime SSN nel periodo di osservazione dell'OST-07</p> <p>Ambulatoriale (28/san)</p> <p>88.99.6 Densitometria Ossea. Dxa Lombare 88.99.7 Densitometria Ossea. Dxa Femorale 88.99.8 Densitometria Ossea. Dxa Ultradistale</p>
PERIODO DI OSSERVAZIONE	Rolling dalla data di esecuzione della MOC DEXA
NUMERATORE	<p><i>NUMERO DI PAZIENTI A RISCHIO CHE AVVIANO UNA TERAPIA DI I LIVELLO SUCCESSIVA ALLA MOC DEXA</i></p> <p>Identificazione e numerazione dei soggetti, eleggibili secondo i <i>criteri di selezione della popolazione</i>, che avviano una terapia di I livello successivamente all'esecuzione di una MOC DEXA in regime SSN, individuata mediante la seguente codifica:</p> <p>Farmaceutica/File-F (codice ACT)</p> <p>M05BA04 Alendronato M05BA07 Risedronato M05BX04 Denosumab</p>
DENOMINATORE	<p><i>NUMERO TOTALE DI PAZIENTI A RISCHIO DI FF CHE HANNO EFFETTUATO LA MOC DEXA IN REGIME SSN</i></p> <p>Identificazione e numerazione dei soggetti, eleggibili secondo i <i>criteri di selezione della popolazione</i></p>

FONTE DATI	Specialistica Ambulatoriale (28/SAN), Anagrafe Assistiti SSR, Flusso Esenzione, Farmaceutica Territoriale e File F
FORMULA MATEMATICA	$\frac{\text{Numero di pazienti che avviano una terapia di I livello successiva all'esecuzione della MOC DEXA in regime SSN}}{\text{Totale pazienti a rischio di FF che hanno effettuato la MOC DEXA}} \times 100$
TARGET	Desiderabile $\geq 80\%$

OST-09	
ADERENZA AL PPDTA-R PRE VISITA OSTEOMETABOLICA	
TIPOLOGIA	Indicatore di processo
CRITERI DI SELEZIONE DELLA POPOLAZIONE	<p>Vengono selezionati tutti i pazienti residenti in Lombardia che hanno eseguito in regime SSN una “visita osteometabolica”, identificata mediante la seguente codifica SISS (Sistema Informativo Socio-Sanitario):</p> <p>19897.21 VISITA OSTEOMETABOLICA (PRIMA VISITA) 19897A8.08 VISITA OSTEOMETABOLICA (PRIMA VISITA)</p>
CRITERI DI ESCLUSIONE DELLA POPOLAZIONE	Sono esclusi dallo studio tutti i pazienti deceduti durante il periodo di osservazione
NUMERATORE	<p><i>NUMERO DI PAZIENTI CHE EFFETTUANO ESAMI COMPLETI PREVISTI DAL PPDTA-R ENTRO 6 MESI PRIMA DI UNA VISITA OSTEOMETABOLICA (PRIMA VISITA) IN REGIME SSN</i></p> <p>Numero di pazienti eleggibili secondo i criteri di selezione della popolazione per i quali sono stati erogati entro i 6 mesi precedenti la data di erogazione della visita osteometabolica TUTTI i seguenti esami diagnostici identificati mediante codifica SISS (Sistema Informativo, Socio-Sanitario):</p> <p>Esami di I livello (ALMENO 1):</p> <p>Ambulatoriale (28/san) 90.11.4 CALCIO TOTALE 90.24.3 FOSFATO INORGANICO (FOSFORO) 90.23.5 FOSFATASI ALCALINA 90.38.4 PROTEINE EMATICHE (ELETTROFORESI DELLE) Incluso: Dosaggio delle proteine totali 90.38.5 90.16.3 CREATININA. 90.62.2 EMOCROMO: ESAME EMOCROMOCITOMETRICO E CONTEGGIO LEUCOCITARIO DIFFERENZIALE Hb, GR, GB, HCT, PLT, IND. DERIV. Compreso eventuale controllo microscopico 90.44.5 VITAMINA D (1,25 OH) 90.35.5 PARATORMONE (PTH). Molecola intatta 90.11.4 CALCIO NELLE URINE (24 H)</p> <p>RX Dorso Lombare:</p> <p>Ambulatoriale (28/san)</p>

	<p>87.23 RX DELLA COLONNA DORSALE. Incluso: studio dinamico</p> <p>MOC DEXA:</p> <p>Ambulatoriale (28/san)</p> <p>88.99.6 Densitometria Ossea. Dxa Lombare</p> <p>88.99.7 Densitometria Ossea. Dxa Femorale</p> <p>88.99.8 Densitometria Ossea. Dxa Ultradistale</p>
DENOMINATORE	<p>NUMERO TOTALE DI PAZIENTI CHE HANNO EFFETTUATO NELL'ANNO DI RIFERIMENTO UNA VISITA OSTEOMETABOLICA</p> <p>Identificazione e numerazione dei soggetti, eleggibili secondo i <i>criteri di selezione della popolazione, che</i> hanno effettuato nell'anno di riferimento in regime SSN una "visita osteometabolica", identificata mediante la seguente codifica SISS (Sistema Informativo Socio-Sanitario):</p> <p>19897.21 VISITA OSTEOMETABOLICA (PRIMA VISITA)</p> <p>19897A8.08 VISITA OSTEOMETABOLICA (PRIMA VISITA)</p>
FORNITORE DATI	Flusso Specialistica Ambulatoriale (28/SAN), Anagrafe Assistiti SSR
FORMULA MATEMATICA	$\frac{\text{N}^\circ \text{ di pazienti che effettuano esami completi previsti da PPDTA-R prima di una visita osteometabolica (prima visita)}}{\text{Totale pazienti che effettuano visita osteometabolica nell'anno di riferimento}} \times 100$
TARGET	Desiderabile $\geq 80\%$

F. Formazione

Al fine di garantire una corretta attuazione del presente PDTA e una diffusione uniforme delle sue indicazioni sul territorio regionale, è prevista l'attivazione di specifiche iniziative formative rivolte a tutti gli operatori coinvolti nel percorso assistenziale.

Nell'ambito della programmazione annuale delle attività formative di POLIS, verranno inseriti moduli dedicati al PDTA dell'osteoporosi, delle fratture di fragilità e delle patologie osteo-metaboliche, finalizzati al supporto operativo dei Medici di Medicina Generale e delle altre figure professionali coinvolte, inclusi specialisti ospedalieri e territoriali, personale infermieristico, tecnici sanitari e operatori dei servizi diagnostici.

I percorsi formativi saranno orientati all'applicazione pratica del PDTA e affronteranno, in modo strutturato, i criteri di identificazione dei soggetti a rischio, l'appropriatezza prescrittiva degli esami diagnostici, le indicazioni terapeutiche, nonché le modalità di integrazione tra i diversi livelli di assistenza.

La formazione potrà essere erogata attraverso modalità differenziate (formazione residenziale, formazione a distanza sincrona e asincrona), con l'obiettivo di favorire la massima partecipazione e l'aggiornamento continuo degli operatori. Tale approccio operativo mira a rafforzare l'aderenza al PDTA, migliorare la qualità dei percorsi assistenziali e contribuire alla riduzione della variabilità clinica e organizzativa nella gestione dell'osteoporosi.

G. Validità del documento

Il presente documento mantiene validità per un periodo massimo di **tre anni** dalla data di approvazione, fatti salvi eventuali aggiornamenti resi necessari da sopravvenute modifiche normative o legislative, da evoluzioni del contesto organizzativo e assistenziale, ovvero da nuove evidenze scientifiche che richiedano un adeguamento anticipato dei contenuti.

Le attività di revisione e aggiornamento del documento saranno promosse e coordinate dalla Commissione Tecnica dell'Osteoporosi, in raccordo con Regione Lombardia, secondo principi di appropriatezza, continuità assistenziale e coerenza con gli indirizzi regionali di programmazione sanitaria.

H. Allegati

ALLEGATO 1 – Nota AIFA 96

ALLEGATO 2 – Nota AIFA 79

ALLEGATO 3 – Flow Chart PPDTA-R OP/FF

Bibliografia

- Quaderni del Ministero della Salute n. 4, luglio-agosto 2010
- Osteoporosis in the European Community: A Call to Action. IOF 2001
- LeBoff MS, et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2022 Oct;33(10):2049-2102. doi: 10.1007/s00198-021-05900-y. Epub 2022 Apr 28.
- Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF).
- Johnell O et al.: Mortality after osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2004; 15: 38-42
- European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2019 Jan;30(1):3-44. doi: 10.1007/s00198-018-4704-5.
- Rossini M, et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis. *Reumatismo.* 2016 Jun 23;68(1):1-39. doi: 10.4081/reumatismo.2016.870. PMID: 27339372.
- Kanis JA, et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2020 Jan;31(1):1-12. doi: 10.1007/s00198-019-05176-3.
- Piscitelli P et al.: Epidemiological burden of postmenopausal osteoporosis in Italy from 2010 to 2020: estimations from a disease model. *Calcif Tissue Int* 2014; 95(5): 419-27
- Gehlerbach, S. et al. Previous fractures at multiple sites increase the risk for subsequent fractures: The global longitudinal study of osteoporosis in women. *J. Bone Miner. Res.* 27, 645–653 (2012).
- Morin, S. N., Lix, L. M. & Leslie, W. D. The Importance of Previous Fracture Site on Osteoporosis Diagnosis and Incident Fractures in Women. *J. Bone Miner. Res.* 29, 1675–1680 (2014).
- Börgström F et al.: Fragility fractures in Europe: burden, management and opportunities. *Arch Osteoporos* 2020 Apr 19; 15(1):59
- Kanis, J. A. et al. SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch. Osteoporos.* 16, 82 (2021).
- Delmas PD et al.: Underdiagnosis of vertebral fractures is a worldwide problem: the IMPACT study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 557-563

- Diez-Perez A, Brandi ML, Al-Daghri N, et al. Radiofrequency echographic multi-spectrometry for the in vivo assessment of bone strength: state of the art-outcomes of an expert consensus meeting organized by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Aging Clin Exp Res*. 2019; 31: 1375-89.
- Conversano F, Franchini R, Greco A, et al. A novel ultrasound methodology for estimating spine mineral density. *Ultrasound Med Biol*. 2015; 41: 28.
- IOF (International Osteoporosis Foundation). Epidemiology, Burden, and Treatment of Osteoporosis in Italy. in (SCORECARD FOR OSTEOPOROSIS IN EUROPE (SCOPE), 2021).
- Caffetti, C. et al. Multidisciplinary model for hospital-territory integrated management of patient with bone fragility: primary and secondary prevention of fractures according to severity and complexity. *Reumatismo* 72, 75–85 (2020).
- Gonnelli S et al.: Prescription of anti-osteoporosis medications after hospitalization for hip fracture:a multicentre Italian survey. *Aging Clin Exp Res* 2017; 29: 1031-7
- Fan W, et al. Zoledronic acid for hip fracture during initial hospitalization. *J Bone Miner Res*. 2024 Aug 21;39(8):1061-1070. doi: 10.1093/jbmr/zjae101. PMID: 38952014.
- Javaid, M. K., Harvey, N. C., McCloskey, E. V., Kanis, J. A. & Cooper, C. Assessment and management of imminent fracture risk in the setting of the fracture liaison service. *Osteoporos. Int*. 33, 1185–1189 (2022).
- Italian Medicine Agency (AIFA). Nota AIFA 79. in (<https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1728074/nota-79.pdf>).
- Italian Medicine Agency (AIFA). The Medicines Utilization Monitoring Centre. National Report on Medicines use in Italy 2022. in (<https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1967301/Rapporto-OsMed-2022.pdf>, 2023).
- Wu, C.-H. et al. Identifying characteristics of an effective fracture liaison service: systematic literature review. *Osteoporos. Int*. 29, 1023–1047 (2018).
- Cummings SR, et al. FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009 Aug 20;361(8):756-65. doi: 10.1056/NEJMoa0809493.
- Cianferotti L, et al. Nutrition, Vitamin D, and Calcium in Elderly Patients before and after a Hip Fracture and Their Impact on the Musculoskeletal System: A Narrative Review. *Nutrients*. 2024 Jun 5;16(11):1773. doi: 10.3390/nu16111773. PMID: 38892706; PMCID: PMC11174536.
- Grigoryan KV, et al. Orthogeriatric care models and outcomes in hip fracture patients: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Trauma*. 2014 Mar;28(3):e49-55. doi: 10.1097/BOT.0b013e3182a5a045. PMID: 23912859; PMCID: PMC3909556.
- Ruggiero C, et al. The interdisciplinary fracture liaison service improves health-related outcomes and survival of older adults after hip fracture surgical repair. *Arch Osteoporos*. 2022 Oct 17;17(1):135. doi: 10.1007/s11657-022-01171-0. PMID: 36251126; PMCID: PMC9576663.
- Kravets I. Paget's Disease of Bone: Diagnosis and Treatment. *Am J Med*. 2018 Nov;131(11):1298-1303. doi:

10.1016/j.amjmed.2018.04.028. Epub 2018 May 10. PMID: 29752905.

- Marom R, Rabenhorst BM, Morello R. Osteogenesis imperfecta: an update on clinical features and therapies. *Eur J Endocrinol*. 2020 Oct;183(4):R95-R106. doi: 10.1530/EJE-20-0299. PMID: 32621590; PMCID: PMC7694877.
- J.A. Kanis^{1,2} & C.Cooper^{3,4} & R.Rizzoli⁵ & J.-Y. Reginster European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women Osteoporosis International POSITION PAPER

Prevenzione primaria

- Babatunde OO, Bourton AL, Hind K, Paskins Z, Forsyth JJ (2020) Exercise interventions for preventing and treating low bone mass in the forearm: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 101:487–511
- Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro (SIOMMMS). Linee guida per la diagnosi, la prevenzione ed il trattamento dell'osteoporosi. 2016.
- Kelley GA, Kelley KS, Kohrt WM (2013) Exercise and bone mineral density in men: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Bone* 53:103–111
- Gregson, C.L., Armstrong, D.J., Avgerinou, C. et al. The 2024 UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos* 20, 119 (2025). <https://doi.org/10.1007/s11657-025-01588-3>
- Royal Osteoporosis Society (2018) Strong, steady and straight; an expert consensus statement on physical activity and exercise for osteoporosis. <https://theros.org.uk/media/0o5h1153/ros-strongsteady-straight-quick-guide-february-2019.pdf>
- Groenendijk I, den Boeft L, van Loon LJC, de Groot L (2019) High versus low dietary protein intake and bone health in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Comput Struct Biotechnol J* 17:1101–1112
- <https://www.epicentro.iss.it/sali/macroelementi>
- Pampaloni B, Quattrini S, Guasti L, Gronchi G, Cianferotti L, Brandi ML. Focus on dietary calcium intake in a subgroup of the Italian population. *International Journal of Bone Fragility*. 2021;1(1):23-27. <https://doi.org/10.57582/IJBF.210101.023>
- EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for vitamin D. *EFSA Journal*. 2016;14(10):4547.
- <https://dermnetnz.org/topics/vitamin-d>
- Adami S, Romagnoli E, Carnevale V, et al. Guidelines on prevention and treatment of vitamin D deficiency. Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS). *Reumatismo*. 2011; 63: 129-47.
- Rossini M, Gatti D, Viapiana O, et al. Vitamin D and rheumatic diseases. *Reumatismo*. 2014; 66: 153-70
- Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, Nicholson GC (2010) Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 303:1815–1822
- Group. DVDIPAoRT (2010) Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *BMJ* 340:b5463
- Harvey NC, Biver E, Kaufman JM et al (2017) The role of calcium supplementation in healthy musculoskeletal ageing. *Osteoporos Int* 28:447–462
- Kahwati LC, Weber RP, Pan H, Gourlay M, LeBlanc E, CokerSchwimmer M, Viswanathan M (2018) Vitamin D, calcium, or combined supplementation for the primary prevention of fractures in community-dwelling adults: evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA* 319:1600–1612

- Adami S, Giannini S, Bianchi G, et al. Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2009; 20: 239-44.
- Thorin MH, Wihlborg A, Åkesson K, Gerdhem P (2016) Smoking, smoking cessation, and fracture risk in elderly women followed for 10 years. *Osteoporos Int* 27:249–255
- Shen GS, Li Y, Zhao G, Zhou HB, Xie ZG, Xu W, Chen HN, Dong QR, Xu YJ (2015) Cigarette smoking and risk of hip fracture in women: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Injury* 46:1333–1340
- Agoons DD, Agoons BB, Emmanuel KE, Matawalle FA, Cunningham JM (2021) Association between electronic cigarette use and fragility fractures among US adults. *Am J Med Open* 1–6:100002
- Song TH, Shim JC, Jung DU, Moon JJ, Jeon DW, Kim SJ, Oh MK (2018) Increased bone mineral density after abstinence in male patients with alcohol dependence. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 16:282–289

NOTA 96

PER LA PRESCRIZIONE DI FARMACI A BASE DI VITAMINA D

<p>Farmaci inclusi nella Nota AIFA:</p> <ul style="list-style-type: none">• colecalciferolo• colecalciferolo/sali di calcio• calcifediolo	<p>La prescrizione a carico del SSN dei farmaci inclusi nella Nota con indicazione “prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D” nell’adulto (≥ 18 anni) è limitata alla prevenzione e al trattamento della carenza di vitamina D nei seguenti scenari clinici:</p> <p>A. indipendentemente dalla determinazione della 25(OH)D</p> <ul style="list-style-type: none">• persone istituzionalizzate• persone con gravi deficit motori o allettate che vivono al proprio domicilio• donne in gravidanza o in allattamento• persone affette da osteoporosi da qualsiasi causa non candidate a terapia remineralizzante (vedi Nota 79) <p>B. previa determinazione della 25(OH)D (vedi Allegato 1)</p> <ul style="list-style-type: none">• persone con livelli sierici di 25(OH)D <12 ng/mL (o <30 nmol/L) e sintomi attribuibili a ipovitaminosi (astenia intensa, mialgie, dolori diffusi o localizzati, frequenti cadute immotivate)• persone asintomatiche con rilievo occasionale di 25(OH)D <12 ng/mL (o <30 nmol/L)• persone con 25(OH)D <20 ng/mL (o <50 nmol/L) in terapia di lunga durata con farmaci interferenti col metabolismo della vitamina D• persone con 25(OH)D <20 ng/mL (o <50 nmol/L) affette da malattie che possono causare malassorbimento nell’adulto• persone con 25(OH)D <30 ng/mL (o 75 nmol/L) con diagnosi di iperparatiroidismo (primario o secondario)• persone con 25(OH)D <30 ng/mL (o 75 nmol/L) affette da osteoporosi di qualsiasi causa o osteopatie accertate candidate a terapia remineralizzante per le quali la correzione dell’ipovitaminosi dovrebbe essere propedeutica all’inizio della terapia * <p>* Le terapie remineralizzanti dovrebbero essere iniziate dopo la correzione della ipovitaminosi D.</p>
---	--

Per una guida alla determinazione appropriata dei livelli di 25OH vitamina D e la conseguente prescrizione terapeutica è possibile fare riferimento alla flowchart allegata (Allegato 1).

BACKGROUND

L'impianto del precedente documento, generalmente riconfermato, è stato integrato dai risultati di studi pubblicati negli ultimi 3 anni oppure in seguito alla decisione di accogliere i suggerimenti da singoli clinici o società scientifiche.

La vitamina D viene prodotta per effetto sulla cute dei raggi ultravioletti di tipo B (lunghezza d'onda 290 - 315 nm) che trasformano un precursore, il 7 deidrocolesterolo (la pro-vitamina D), in pre-vitamina D e successivamente in colecalciferolo (vitamina D₃). La vitamina D può essere quindi depositata nel tessuto adiposo o trasformata a livello epatico in 25OH vitamina D (calcidiolo o calcifediolo) che, veicolata da una proteina vettore, rappresenta il deposito circolante della vitamina D. Per esercitare la propria attività biologica il 25OH colecalciferolo deve essere trasformato in 1-25 (OH)₂ colecalciferolo o calcitriolo, ligando naturale per il recettore della vitamina D. La sede principale della 1-idrossilasi è il rene ma questo enzima è presente anche nelle paratiroidi, ed in altri tessuti epiteliali.

La funzione primaria del calcitriolo è di stimolare a livello intestinale l'assorbimento di calcio e fosforo, rendendoli disponibili per una corretta mineralizzazione dell'osso. In ambito clinico, esiste una generale concordanza sul fatto che la vitamina D promuova la salute dell'osso e, insieme al calcio (quando indicato), contribuisca a proteggere dalla demineralizzazione (in particolare negli anziani).

INDICATORI DI CARENZA DI VITAMINA D: LIVELLI DI 25(OH) VITAMINA D, LIVELLI DI RISCHIO, SOGLIE DI INTERVENTO

Nonostante le metodiche di dosaggio presentino importanti problemi metodologici, il livello della 25(OH) vitamina D (25OHD) circolante è il parametro unanimemente riconosciuto come indicatore affidabile dello status vitaminico (Ross AC et al 2011, Holick MF et al 2011, Adami S et al 2011, NHS 2018, NICE 2016). Il dosaggio del calcitriolo – 1,25(OH)₂ vitamina D – andrebbe riservato a condizioni particolari di interesse specialistico.

Diversi organismi scientifici hanno prodotto raccomandazioni per l'esecuzione del dosaggio della 25(OH)D.

I documenti concordano sulla inappropriata dello screening esteso alla popolazione generale (LeFevre ML et al 2015, Khawati LM et al 2021, USPSTF 2021, Bertoldo F et al 2022). Le indicazioni all'esecuzione del dosaggio differiscono in parte tra i vari documenti di consenso: esiste sostanziale concordanza sul concetto che la determinazione dei livelli di 25(OH)D dovrebbe essere eseguita solo in presenza di fattori di rischio per carenza e quando risulti indispensabile nella gestione clinica del paziente.

Secondo i documenti prodotti da organismi regolatori, il dosaggio non dovrebbe essere inserito nella lista degli esami di routine e dovrebbe essere riservato ad un ristretto numero di pazienti con sintomi persistenti di profonda astenia, mialgie, dolori ossei diffusi o localizzati sospetti per osteomalacia o con predisposizione alle cadute immotivate (NHS 2018, NICE 2016, NIH 2022). L'indagine dovrebbe essere eseguita anche nei candidati ad una terapia remineralizzante, ai pazienti potenzialmente affetti da malassorbimento, a chi assume cronicamente alcune categorie di farmaci interferenti con il metabolismo della vitamina D (quali antiepilettici, glucocorticoidi, antiretrovirali, antimicotici, colestiramina, orlistat etc.) e a chi presenta un paratormone elevato.

I risultati di un recente studio (LeBoff MS et al 2022) confermano i dubbi sulla reale utilità della determinazione della 25(OH)D in persone che non presentino particolari condizioni di rischio (Cummings SR e Rosen C 2022).

A scopo esemplificativo è stato elaborato un diagramma di flusso (vedi Allegato 1).

Nel definire i livelli di normalità e le soglie di intervento/livelli da mantenere per la 25(OH)D esistono alcune divergenze e raccomandazioni comuni.

Il rapporto *Vitamin D and health* del *Scientific Advisory Committee on Nutrition* britannico identifica in 8-12 ng/mL (20-30 nmol/L) il limite al di sotto del quale aumenta il rischio di sviluppare problemi scheletrici da carenza di vitamina D. Tali livelli non rappresentano quindi un indicatore di malattia ma di rischio aumentato di “*poor musculoskeletal health*”. Alcuni studi (Jolliffe et al 2018, Martineau et al 2017) evidenziano che la prevenzione in ambito respiratorio è osservabile solo in presenza di 25(OH)D ≤ 10 ng/mL (25 nmol/L), livelli ai quali corrispondono anche le condizioni sintomatiche di dolore – debolezza muscolare.

Gli IOM (*Institutes of Medicine*) statunitensi identificano nel livello di 25(OH)D pari a 20 ng/mL (50 nmol/L) il limite oltre il quale viene garantito un adeguato assorbimento intestinale di calcio e il controllo dei livelli di paratormone nella quasi totalità della popolazione (IOM 2011). L’intervallo dei valori compresi tra 20 e 40 ng/mL è stato definito come “*desirable range*” in base a motivazioni di efficacia, garantita oltre i 20 ng/mL, e sicurezza, non essendovi rischi aggiuntivi al di sotto dei 40 ng/mL (Fuleihan Gel-H et al 2015). I documenti di consenso elaborati dalla maggior parte delle società scientifiche raccomandano come target 30 ng/mL (75 nmol/L) nei soggetti con diagnosi di osteoporosi (Cesareo R et al AME 2018, LeBoff MS et al 2022, Bertoldo F et al 2022).

La definizione di “insufficienza” per livelli da 20 a 30 ng/mL, tuttora adottata nella maggior parte dei sistemi di refertazione, si traduce frequentemente in trattamenti inappropriati e non è scientificamente accettabile.

Sintetizzando i dati citati, il livello soglia per iniziare una terapia in persone sane asintomatiche (per le quali il dosaggio sarebbe inappropriato) dovrebbe essere 10-12 ng/mL; la terapia sostitutiva dovrebbe essere iniziata al di sotto dei 20 ng/mL nei pazienti sintomatici, nei portatori di condizioni con malassorbimento e nei pazienti trattati con farmaci inibitori della vitamina D. In pazienti con osteoporosi e nelle donne gravide è preferibile la supplementazione per raggiungere il livello di 30 ng/mL.

SICUREZZA

L’attenzione ai problemi di sicurezza legati all’assunzione di vitamina D si focalizza solitamente sull’ipercalcemia: questa è relativamente infrequente e non esiste una correlazione stretta tra livelli di vitamina D e di calcemia raggiunti. Nei *case report* descritti sono spesso implicate assunzioni concomitanti di prodotti da banco, i cosiddetti «integratori» per i quali non esiste sempre la consapevolezza di assumere farmaci veri e propri. L’aumento della calciuria con possibile incremento del rischio di litiasi è un ulteriore possibile effetto avverso, legato in genere alla assunzione contemporanea di supplementi di calcio.

Dai trials di Sanders KM e di Smith H emerge, inoltre, come il trattamento con dosi elevate di vitamina D possa aumentare il rischio di cadute o di fratture senza raggiungere livelli di 25(OH)D definiti «tossici».

Da diversi studi osservazionali emerge con chiarezza come le curve che mettono in rapporto i livelli di 25(OH)D e l'incidenza di eventi (ivi compresa la mortalità) abbiano un andamento «a V» con incidenza di eventi che dai livelli minimi di 25(OH)D scende fino a raggiungere un intervallo di rischio minimo (in genere tra 20 e 45 ng/mL) oltre il quale il rischio di eventi risale, a testimonianza del fatto che aumentando il livello di 25(OH)D non si ottiene una maggiore protezione ma un rischio di eventi aumentato (Melamed M et al 2008, Michaëlsson K et al 2010).

Un invito alla prudenza e a non oltrepassare i livelli fisiologici di 25(OH)D viene anche da altri studi osservazionali che individuano un rischio aumentato di cancro prostatico per livelli elevati di 25(OH)D (Gao J et al 2018) ed un rischio aumentato di cancro pancreatico con l'aumento dell'assunzione di livelli di vitamina D (Waterhouse M et al 2015).

La conclusione si riassume nell'invito a non superare quegli intervalli di 25(OH)D ritenuti fisiologici e propendere per dosi minori (800-1000 UI die) ritenute più sicure (Rizzoli R 2021).

EVIDENZE DISPONIBILI

L'apporto supplementare di vitamina D è uno dei temi più dibattuti in campo medico, fonte di controversie e di convinzioni tra loro anche fortemente antitetiche.

Gli studi "storici" hanno concluso in modo decisivo a favore dell'efficacia della vitamina D nella prevenzione e nel trattamento di rachitismo e osteomalacia (Mozolowski W 1939).

Studi randomizzati successivi e le meta-analisi che li includono depongono a favore di una modesta riduzione del rischio di frattura delle dosi di vitamina D3 >800 UI/die (specialmente se in associazione ad un apporto di calcio >1,2 g/die). Tra i vari studi inclusi nelle meta-analisi il peso maggiore spetta a quelli realizzati in ospiti di strutture protette mentre considerando solo popolazioni non istituzionalizzate, viventi in autonomia, la riduzione di rischio legata alla somministrazione di vitamina D risulta non statisticamente significativa (Trivedi DP et al 2003, Bischoff-Ferrari HA et al 2005, Bischoff-Ferrari HA et al 2012, Bolland MJ et al 2014, Zhao JG et al 2017, USPSTF 2018, Bolland MJ et al 2018). Tale effetto protettivo sul rischio di frattura negli ospiti delle strutture protette è la spiegazione più accreditata per giustificare il lieve effetto sulla riduzione di mortalità riscontrato in una revisione Cochrane nelle persone trattate con vitamina D (Bjelakovic G 2014).

Nel contesto dell'ampio studio VITAL – su una popolazione sana non selezionata sulla base di fattori di rischio per frattura - 2.000 UI giornaliere di vitamina D3 non riducevano il rischio di frattura contro placebo (LeBoff M et al 2022). L'ampiezza del campione studiato (25.871 persone sane maschi >50 aa, femmine >55 aa) ha consentito di valutare l'effetto della vitamina D in sottogruppi di elevata numerosità con diversi livelli di 25(OH)D. Il colecalciferolo somministrato per 5,3 anni è risultato inefficace nella riduzione del rischio di frattura non solo nelle persone con 25(OH)D >30 ng/mL ma anche nei sottogruppi con bassa 25(OH)D (401 soggetti con 25OHD <12 ng/mL, 2.161 <20 ng/mL, 4.270 <25 ng/mL). Questi dati di chiara inefficacia del trattamento con colecalciferolo in persone con bassi livelli di 25(OH)D, mettono in discussione il trattamento sulla base del solo riscontro di ipovitaminosi. Il dato conferma l'inutilità e l'inappropriatezza di ricercare condizioni di ipovitaminosi in assenza di indicazioni clinico-anamnestiche. A conclusioni analoghe sono giunti i ricercatori dello studio DO-HEALTH (Bischoff-Ferrari HA et al 2020) realizzato in Europa su una popolazione più anziana (2157 soggetti >70 aa): 2.000 UI di colecalciferolo

per 3 anni, con o senza l'aggiunta di acidi grassi omega 3 e/o il supplemento di un piano di attività fisica, non sono state in grado di modificare parametri di rischio cardiovascolare o ridurre il rischio di fratture non vertebrali.

Diversi studi osservazionali hanno riportato in varie situazioni patologiche (cardiopatie, neoplasie, malattie degenerative, metaboliche, respiratorie etc.) peggiori condizioni di salute in popolazioni con bassi livelli di vitamina D: questo ha portato a valutare con opportuni studi sperimentali l'efficacia della supplementazione con vitamina D nella riduzione del rischio di diverse patologie (soprattutto extrascheletriche). I risultati di studi clinici randomizzati (RCT) di elevata numerosità non hanno confermato tali ipotesi e hanno delineato in oncologia e cardiologia aree di documentata inefficacia della supplementazione con vitamina D (Lappe J et al 2017, Khaw KT et al 2017, Zittermann A et al 2017, Manson JE et al 2019, Urashima M et al 2019, Barbarawi M et al 2019, Virtanen JK et al 2022, Neale RE et al 2022). Nonostante l'impiego di dosi relativamente elevate le popolazioni trattate non presentavano vantaggi in termini di mortalità o eventi prevenuti rispetto ai trattati col placebo. Solo in una analisi post-hoc non prevista nel protocollo iniziale, di dubbio valore metodologico, sono stati identificati diminuzione della mortalità per cancro e ridotta incidenza di malattie autoimmuni. La riduzione del rischio valutata su 32 condizioni autoimmuni ha raggiunto una significatività statistica borderline con $P=0,05$ sulla popolazione nel suo insieme mentre nel sottogruppo con $25\text{OHD} < 20 \text{ ng/mL}$ non sono emerse differenze significative. Secondo i risultati ottenuti sarebbero stati necessari 2000 anni/persona di supplementazione con vitamina D per evitare un caso tra le 32 diagnosi di malattia autoimmune.

La ridotta mortalità per cancro osservata nel contesto dello studio VITAL (Chandler PD et al 2020) rappresenta un esito secondario risultato da un'analisi post hoc su un campione privo della potenza statistica necessaria; va considerato quindi un dato preliminare in conflitto con altri risultati sulla insorgenza di neoplasie (Manson JE et al 2018) e sulla mortalità per cancro (Virtanen K et al 2022, Neale RE et al 2022) conseguiti su campioni più numerosi.

VITAMINA D E COVID-19

Nonostante i dati epidemiologici che sembravano legare il contagio e la gravità del Covid alla carenza di vitamina D e nonostante i risultati provenienti da studi osservazionali e loro meta-analisi, l'efficacia della vitamina D nella lotta al Covid è stata smentita dagli studi progettati e condotti in modo corretto.

Un trial su 240 pazienti ricoverati non ha mostrato un effetto protettivo della vitamina D nei confronti di durata del ricovero, gravità e mortalità da Covid (Murai et al 2020).

Due importanti studi (studio CORONAVIT su 6.200 adulti e studio CLOC su 34.601 adulti), pubblicati nel settembre 2022, hanno documentato l'inefficacia di diverse dosi di vitamina D e dell'olio di fegato di merluzzo (titolato a 400 UI di vitamina D) nella protezione dal Covid e dalle infezioni respiratorie in genere.

Al momento attuale non esistono elementi per considerare la vitamina D un ausilio importante per la lotta contro il coronavirus.

PARTICOLARI AVVERTENZE

Le principali prove di efficacia antifratturativa sono state conseguite utilizzando colecalciferolo che risulta essere la molecola di riferimento per tale indicazione. La documentazione clinica in questa area di impiego per gli analoghi idrossilati è molto limitata e mostra per il calcitriolo un rischio di ipercalcemia non trascurabile (Trivedi DP et al 2003, Bischoff-Ferrari HA et al 2005, Bischoff-Ferrari HA et al 2012, Avenell A et al 2014).

L'approccio più fisiologico della supplementazione con vitamina D è quello della somministrazione giornaliera con la quale sono stati realizzati i principali studi che ne documentano l'efficacia; diversi autori di studi con esito sfavorevole hanno ipotizzato che la somministrazione utilizzata (100.000 UI in monodose mensile) potesse essere responsabile dell'insuccesso dello studio (Scragg et al 2018). Al fine di migliorare l'aderenza al trattamento il ricorso a dosi equivalenti settimanali o mensili è sostenuto solo da studi di farmacocinetica (Chel V et al 2008). In fase iniziale di terapia, qualora si ritenga opportuno ricorrere alla somministrazione di dosi elevate (boli), si raccomanda che queste non superino le 100.000 UI, perché per dosi superiori si è osservato un aumento degli indici di riassorbimento osseo, e anche un aumento paradossale delle fratture e delle cadute (Smith H et al 2007, Sanders KM et al 2010). Una volta verificato il raggiungimento dei livelli desiderati, essi possono essere mantenuti con dosi inferiori, eventualmente anche in schemi di somministrazione intervallati con una pausa estiva.

La somministrazione parenterale, sempre evitando le dosi oltre 100.000 UI, andrebbe riservata ai casi di malassorbimento per i quali le dosi orali non siano risultate efficaci.

Si rappresenta infine l'importanza della segnalazione delle reazioni avverse che si verificano dopo la somministrazione dei medicinali, al fine di consentire un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio dei medicinali stessi. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare, in conformità con i requisiti nazionali, qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di farmacovigilanza all'indirizzo

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

Bibliografia

1. Adami S, Romagnoli E, Carnevale V et al. *Linee guida su prevenzione e trattamento dell'ipovitaminosi D con colecalciferolo*. Reumatismo, 2011; 63: 129-147, doi: [10.4081/reumatismo.2011.129](https://doi.org/10.4081/reumatismo.2011.129)
2. Avenell A, Mak JCS, O'Connell D. *Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men*. Cochrane Database Syst Rev 2014; 14: CD000227, doi: [10.1002/14651858.CD000227.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000227.pub4)
3. Barbarawi M, Kheiri B, Zayed Y et al. *Vitamin D supplementation and cardiovascular disease risk in more than 83.000 individuals in 21 randomized clinical trials: a meta-analysis*. JAMA Cardiol 2019; 4: 765-775, doi: [10.1001/jamacardio.2019.1870](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.1870)
4. Bertoldo F, Cianferotti L, Di Monaco M et al. *Definition, Assessment, and Management of Vitamin D Inadequacy: Suggestions, Recommendations, and Warnings from the Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS)*. Nutrients 2022; 14: 4148, doi: [10.3390/nu14194148](https://doi.org/10.3390/nu14194148)

5. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D et al. *Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults*. Cochrane Database Syst Rev 2014; 10: CD007470, doi: [10.1002/14651858.CD007470.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD007470.pub3)
6. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB et al. *Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials*. JAMA 2005; 293: 2257-64, doi: [10.1001/jama.293.18.2257](https://doi.org/10.1001/jama.293.18.2257)
7. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC et al. *Estimation of optimal serum 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes*. Am J Clin Nutr 2006; 24: 18-28, doi: [10.1093/ajcn/84.1.18](https://doi.org/10.1093/ajcn/84.1.18)
8. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ et al. *A pooled analysis of Vitamin D dose requirements for fracture prevention*. N Engl J Med 2012; 367: 40-49, doi: [10.1056/NEJMoa1109617](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109617)
9. Bischoff-Ferrari HA, Vellas B, Rizzoli R et al, the DO-HEALTH Research Group. *Effect of Vitamin D supplementation, Omega-3 Fatty Acid supplementation, or a Strength-Training Exercise Program on clinical outcomes in older adults: the DO-HEALTH Randomized Clinical Trial*. JAMA 2020; 324: 1855-1868, doi: [10.1001/jama.2020.16909](https://doi.org/10.1001/jama.2020.16909)
10. Bolland MJ, Grey A, Gamble GD et al. *The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes: a trial sequential meta-analysis*. Lancet Diabet Endocrinol 2014; 2: 307-320, doi: [10.1016/S2213-8587\(13\)70212-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70212-2)
11. Bolland MJ, Grey A, Avenell A. *Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis*. Lancet Diabetes Endocrinol 2018; 6: 847-858, doi: [10.1016/S2213-8757\(18\)30265-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8757(18)30265-1)
12. Brunvoll SH, Nygaard AB, Ellingjord-Dale M et al, the CLOC trial. *Prevention of covid-19 and other acute respiratory infections with cod liver oil supplementation, a low dose vitamin D supplement: quadruple blinded, randomised placebo controlled trial*. BMJ 2022; 378: e071245, doi: [10.1136/bmj-2022-071245](https://doi.org/10.1136/bmj-2022-071245)
13. Cesareo R, Attanasio R, Caputo M et al. AME and Italian AACE Chapter. Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and Italian Chapter of the American Association of Clinical Endocrinologists (AACE). *Position Statement: Clinical management of Vitamin D deficiency in adults*. Nutrients 2018; 10: 546, doi: [10.3390/nu10050546](https://doi.org/10.3390/nu10050546)
14. Chel V, Wijnhoven HAH, Smit JH et al. *Efficacy of different doses and time intervals of oral vitamin D supplementation with or without calcium in elderly nursing home residents*. Osteoporos Int 2008; 19: 663–671, doi: [10.1007/s00198-007-0465-2](https://doi.org/10.1007/s00198-007-0465-2)
15. Cummings SR, Rosen C. *VITAL findings - a decisive verdict on vitamin D supplementation*. N Engl J Med 2022; 387: 368-370, doi: [10.1056/NEJMe2205993](https://doi.org/10.1056/NEJMe2205993)
16. Gao J, Wei W, Wang et al. *Circulating vitamin D concentration and risk of prostate cancer: a dose-response meta-analysis of prospective studies*. Ther Clin Risk Manag. 2018; 14: 95-104, doi: [10.2147/TCRM.S149325](https://doi.org/10.2147/TCRM.S149325). eCollection 2018
17. Fuleihan Gel-H, Bouillon R, Clarke B et al. *Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels: variability, knowledge gaps, and the concept of a desirable range*. J Bone Miner Res 2015; 30: 1119–1133, doi: [10.1002/jbmr.2536](https://doi.org/10.1002/jbmr.2536)
18. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA et al. *Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D*. J Am Coll Nutr 2003; 22: 142-146, doi: [10.1080/07315724.2003.10719287](https://doi.org/10.1080/07315724.2003.10719287)
19. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari H et al, for the Endocrine Society. *Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline*. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 1911-30, doi: [10.1210/jc.2011-0385](https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385)
20. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editors. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011:462-468
21. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. *Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data*. BMJ 2017; 356: i6583, doi: [10.1136/bmj.i6583](https://doi.org/10.1136/bmj.i6583)

22. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL et al. *Vitamin D supplementation to prevent asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis of individual participant data*. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 881-890, doi: [10.1016/S2213-2600\(17\)30306-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30306-5)
23. Jolliffe DA, Holt H, Greenig M, et al. *Effect of a test-and-treat approach to vitamin D supplementation on risk of all cause acute respiratory tract infection and covid-19: phase 3 randomised controlled trial (CORONAVIT)*. *BMJ* 2022; 378: e071230, doi: [10.1136/bmj-2022-071230](https://doi.org/10.1136/bmj-2022-071230)
24. Kearns MD, Binongo JN, Watson D et al. *The effect of a single, large bolus of vitamin D in healthy adults over the winter and following year: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *Eur J Clin Nutr* 2015; 69: 193-197, doi: [10.1038/ejcn.2014.209](https://doi.org/10.1038/ejcn.2014.209)
25. Khaw KT, Stewart AW, Waayer D et al. *Effects of monthly high-dose vitamin D supplementation on falls and non-vertebral fractures: secondary and pos-hoc outcomes from the randomized, double blind, placebo controlled ViDA trial*. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 438-456, doi: [10.1016/S2213-8587\(17\)30103-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30103-1)
26. Kahwati LC, LeBlanc E, Weber RP, et al. *Screening for vitamin D deficiency in adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force*. *JAMA* 2021; 325: 1443-63, doi: [10.1001/jama.2020.26498](https://doi.org/10.1001/jama.2020.26498)
27. Lappe J, Watson P, Travers-Gustafson D et al. *Effect of Vitamin D and Calcium supplementation on cancer incidence in older women*. *JAMA* 2017; 317: 1234-1243, doi: [10.1001/jama.2017.2115](https://doi.org/10.1001/jama.2017.2115)
28. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL et al. *The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis*. *Osteoporosis international* 2022; 33: 2049-2102, doi: [10.1007/s00198-021-05900-y](https://doi.org/10.1007/s00198-021-05900-y)
29. LeBoff MS, Chou SH, Ratliff KA, et al. *Supplemental vitamin D and incident fractures in midlife and older adults*. *N Engl J Med* 2022; 387: 299-309, doi: [10.1056/NEJMoa2202106](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2202106)
30. LeFevre ML, on behalf of the USPSTF. *Screening for Vitamin D Deficiency in Adults: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement*. *Ann Intern Med* 2015; 162: 133-140, doi: [10.7326/M14-2450](https://doi.org/10.7326/M14-2450)
31. Manson JE, Cook N, Lee IM et al, VITAL Research Group. *Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease*. *N Engl J Med* 2019; 380: 33-44, doi: [10.1056/NEJMoa1809944](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809944)
32. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. *25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population*. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1629-37, doi: [10.1001/archinte.168.15.1629](https://doi.org/10.1001/archinte.168.15.1629)
33. Michaëlsson K, Baron JA, Snellman G et al. *Plasma vitamin D and mortality in older men: a community-based prospective cohort study*. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 841-8, doi: [10.3945/ajcn.2010.29749](https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29749)
34. Murai IH, Fernandes AL, Sales LP et al. *Effect of a single high dose of vitamin D3 on hospital length of stay in patients with moderate to severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial*. *JAMA* 2021; 325: 1053-1060, doi: [10.1001/jama.2020.26848](https://doi.org/10.1001/jama.2020.26848)
35. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL et al. *Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets*. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 394-415, doi: [10.1210/jc.2015-2175](https://doi.org/10.1210/jc.2015-2175)
36. Neale RE, Baxter C, Romero BD et al. *The D-Health Trial: a randomised controlled trial of the effect of vitamin D on mortality*. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10: 120-128, doi: [10.1016/S2213-8587\(21\)00345-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00345-4)
37. *NHS Prevention, Investigation and Treatment of Vitamin D Deficiency and Insufficiency in Adults*. Guidance for prescribers 2018: 1-17.
38. NICE. *Vitamin D deficiency in adults—treatment and prevention*. *NICE Clinical Knowledge Summary*. NICE, 2016. cks.nice.org.uk/vitamin-d-deficiency-in-adults-treatment-and-prevention (ultimo accesso 3 novembre 2022).
39. NIH Office of dietary supplements Vitamin D Fact sheet for Health Professionals link [Vitamin D - Health Professional Fact Sheet \(nih.gov\)](https://www.fda.gov/oc/ohrt/vitamin-d-fact-sheet-for-health-professionals) ultimo accesso 4 novembre 2022

40. Rizzoli R. *Vitamin D supplementation: upper limit for safety revisited?* Aging Clin Exp Res 2021; 33: 19–24, doi: [10.1007/s40520-020-01678-x](https://doi.org/10.1007/s40520-020-01678-x)
41. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL et al. Editors; IOM (Institute of Medicine). 2011. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington, DC: The National Academies Press
42. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ et al. *Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial*. JAMA 2010; 303: 1815-1822, doi: [10.1001/jama.2010.594](https://doi.org/10.1001/jama.2010.594)
43. Scientific Advisory Committee on Nutrition 2016 Vitamin D and health
44. Scragg R, Khaw KT, Toop L et al. *Monthly high-dose vitamin D supplementation and cancer risk: a post-hoc analysis of the Vitamin D Assessment Randomizes Clinical Trial*. JAMA Oncol 2018; 4: e182178, doi:[10.1001/jamaoncol.2018.2178](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.2178)
45. Smith H, Anderson F, Raphael H et al. *Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women - a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Rheumatology 2007; 46: 1852-1857, doi: [10.1093/rheumatology/kem240](https://doi.org/10.1093/rheumatology/kem240)
46. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. *Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial*. BMJ 2003; 326: 469-474, doi: [10.1136/bmj.326.7387.469](https://doi.org/10.1136/bmj.326.7387.469)
47. Urashima M, Ohdaira H, Akutsu T et al, for the AMATERASU Randomized Clinical Trial. *Effect of Vitamin D supplementation on relapse-free survival among patients with digestive tract cancers*. JAMA 2019; 321: 1361-1369, doi: [10.1001/jama.2019.2210](https://doi.org/10.1001/jama.2019.2210)
48. US Preventive Services Task Force. *Screening for vitamin D deficiency in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement*. JAMA 2021; 325: 1436-42
49. Virtanen K , Nurmi T, Aro A et al. *Vitamin D supplementation and prevention of cardiovascular disease and cancer in the Finnish Vitamin D Trial: a randomized controlled trial*. Am J Clin Nutr 2022; 115: 1300-1310, doi: [10.1093/ajcn/nqab419](https://doi.org/10.1093/ajcn/nqab419)
50. Zittermann A, Ernst JB, Prokop S et al. *Effect of vitamin D on all-cause mortality in heart failure (EVITA): a 3-year randomized clinical trial with 4000 IU vitamin D daily*. Eur Heart J 2017; 38: 2279-2286, doi: [10.1093/eurheartj/ehx235](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx235)

NOTA 79

La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni di rischio di frattura osteoporotica:

- **Prevenzione secondaria in soggetti con pregresse fratture osteoporotiche**
 - **Fratture vertebrali o di femore**

Condizione	Trattamento		
	I scelta ^a	II scelta	III scelta
1-2 fratture ^b	Alendronato (± vit.D), Risedronato, Zoledronato ^d	Denosumab ^e , Ibandronato, Raloxifene, Bazedoxifene	
≥3 fratture	Teriparatide ^g		
≥1 frattura + T-score colonna o femore ^c ≤-4			
≥1 frattura + trattamento >12 mesi con prednisone o equivalenti ≥5 mg/die			
Nuova frattura vertebrale o femorale nonostante trattamento in Nota 79 da almeno 1 anno			
Pazienti di sesso femminile in postmenopausa con T-score colonna o femore <-2,5 e >-5.0 (T-score <-2,0 e >-5.0 se di età superiore a 65 anni) + ≥2 fratture vertebrali lievi o almeno 1 moderata o storia di frattura ad avambraccio, omero, sacro, pelvi, anca, femore, o tibia negli ultimi 5 anni	Abaloparatide ^h	Denosumab ^e , Zoledronato ^d	Alendronato (± vit.D), Risedronato, Ibandronato
Pazienti di sesso femminile con T-score colonna o femore <-2,5 (<-2,0 se ≥2 fratture vertebrali moderate o gravi oppure se frattura femorale nei 2 anni precedenti) + anamnesi ≥1 fratture vertebrali	Romosozumab ^f per max 12 mesi, seguito da farmaci antiriassorbitivi (bisfosfonati o denosumab)		

<p>moderate o gravi oppure ≥ 2 fratture vertebrali lievi oppure frattura femorale</p> <p>+ rischio di frattura a 10 anni (determinato con calcolatore validato) elevato $\geq 20\%$</p> <p>+ impossibilità a seguire altri trattamenti efficaci (intolleranza, inefficacia o scadenza del periodo di impiego autorizzato)</p>			
--	--	--	--

○ *Fratture non vertebrali e non femorali*

Condizione	Trattamento		
	I scelta ^a	II scelta	III scelta
+ T-score colonna o femore ≤ -3	Alendronato (\pm vit.D), Risedronato, Zoledronato ^d	Denosumab ^e , Ibandronato, Raloxifene, Bazedoxifene	
<p>Pazienti di sesso femminile con T-score colonna o femore $< -2,5$</p> <p>+ anamnesi ≥ 2 fratture non vertebrali</p> <p>+ rischio di frattura a 10 anni (determinato con calcolatore validato) elevato $\geq 20\%$</p> <p>+ impossibilità a seguire altri trattamenti efficaci (intolleranza, inefficacia o scadenza del periodo di impiego autorizzato)</p>	Romosozumab ^f per max 12 mesi, seguito da farmaci antiriassorbitivi (bisfosfonati o denosumab)		

- **Prevenzione primaria in donne in menopausa o uomini di età ≥ 50 anni a rischio elevato di frattura a causa di almeno una delle condizioni sottoelencate:**

Condizione	Trattamento		
	I scelta ^a	II scelta	III scelta
Trattamento in atto o previsto per >3 mesi con prednisone equivalente ≥ 5 mg/die	Alendronato (\pm vit.D), Risedronato, Zoledronato ^d	Denosumab ^e	_____
Trattamento in corso di blocco ormonale adiuvante in donne con carcinoma mammario o uomini con carcinoma prostatico	Alendronato (\pm vit.D), Risedronato, Zoledronato ^d , Denosumab ^e	_____	_____
T-score colonna o femore ^c ≤ -4	Alendronato (\pm vit.D), Risedronato	Denosumab ^e , Zoledronato ^d , Ibandronato, Raloxifene, Bazedoxifene	
T-score colonna o femore ^c ≤ -3 + almeno una delle seguenti condizioni: 1) Familiarità per fratture di vertebre o femore 2) Comorbidità a rischio di frattura (artrite reumatoide o altre connettiviti, diabete, broncopneumopatia cronica ostruttiva, malattia infiammatoria cronica intestinale, AIDS, m. di Parkinson, sclerosi multipla, grave disabilità motoria)			

^a Il passaggio dalla prima scelta del trattamento alle successive richiede la presenza di intolleranza, incapacità di assunzione corretta, effetti collaterali o controindicazioni al farmaco della classe precedente o, nel caso del teriparatide/abaloparatide, la fine del periodo di trattamento massimo consentito. Da valutarsi la modifica della scelta terapeutica anche in caso di frattura osteoporotica vertebrale o di femore nonostante trattamenti praticati per almeno un anno con i farmaci della classe precedente.

^b Ai fini dell'applicazione della Nota la diagnosi di frattura vertebrale si basa sul criterio di Genant (riduzione di almeno una delle altezze vertebrali di almeno il 20%) mentre per il romosozumab – in aderenza alle caratteristiche della popolazione studiata – si attribuisce un valore decisionale diverso per le fratture lievi o per le fratture di severità moderata o grave.

^c Per l'applicazione della Nota 79, la valutazione densitometrica deve essere fatta a livello di colonna lombare e/o femore con tecnica DXA presso strutture pubbliche o convenzionate con il SSN.

^d Lo zoledronato è prescrivibile e somministrabile solo in strutture ospedaliere pubbliche o convenzionate.

- ^e Per il denosumab la Nota si applica su prescrizione anche da parte di medici di medicina generale [regime di fornitura: medicinale soggetto a prescrizione medica (RR)].
- ^f Per il romosozumab la Nota si applica (in soggetti di sesso femminile) su diagnosi e piano terapeutico fino alla durata massima di 12 mesi non rinnovabile, su prescrizione di centri ospedalieri o di medici specialisti (internista, reumatologo, endocrinologo, ginecologo, geriatra, ortopedico, fisiatra, nefrologo).
- ^g Per teriparatide la Nota si applica su diagnosi e piano terapeutico, della durata di 6 mesi rinnovabile per ulteriori periodi di 6 mesi per non più di tre volte (per un totale complessivo di 24 mesi), su prescrizione di centri ospedalieri o di medici specialisti (internista, reumatologo, endocrinologo, ginecologo, geriatra, ortopedico, fisiatra, nefrologo).
- ^h Per abaloparatide la Nota si applica su diagnosi e piano terapeutico, della durata di 6 mesi rinnovabile per ulteriori periodi di 6 mesi per non più di due volte (per un totale complessivo di 18 mesi), su prescrizione di centri ospedalieri o di medici specialisti (internista, reumatologo, endocrinologo, ginecologo, geriatra, ortopedico, fisiatra, nefrologo).

CONSIDERAZIONI GENERALI

- Prima di avviare la terapia con i farmaci sopraindicati, in tutte le indicazioni è raccomandato un adeguato apporto di calcio e vitamina D, ricorrendo, ove dieta ed esposizione solari siano inadeguati, a supplementi con sali di calcio e colecalciferolo o calcifediolo¹. È stato documentato che la carenza di vitamina D può vanificare in gran parte l'effetto dei farmaci per il trattamento dell'osteoporosi^{2,3}. La prevenzione delle fratture osteoporotiche dovrebbe anche prevedere un adeguato esercizio fisico, la sospensione del fumo e l'eliminazione di condizioni ambientali e individuali favorevoli i traumi.
- La prescrizione va fatta nel rispetto delle indicazioni e delle avvertenze della scheda tecnica dei singoli farmaci.
- Poiché tutti i principi attivi non sono privi di effetti collaterali va attentamente valutato il rapporto vantaggi e rischi terapeutici.

BACKGROUND

Il trattamento dell'osteoporosi deve essere finalizzato alla riduzione del rischio di frattura⁴. I provvedimenti non farmacologici (adeguato apporto di calcio e vitamina D, attività fisica) o la eliminazione di fattori di rischio modificabili (fumo, rischi ambientali di cadute) non hanno controindicazioni e possono quindi essere raccomandati a chiunque.

Prima di avviare un trattamento farmacologico dell'osteoporosi vanno inoltre praticati gli accertamenti appropriati di diagnostica differenziale⁴ ed escluse eventuali forme secondarie, che potrebbero beneficiare della sola rimozione della causa primitiva.

L'utilizzo di farmaci è sempre associato a potenziali rischi per cui il loro utilizzo deve essere riservato ai pazienti a rischio più elevato di frattura, che risultano essere gli unici per i quali esiste una adeguata documentazione di efficacia. L'utilizzo di farmaci è anche condizionato dal rapporto tra vantaggi e svantaggi la cui stima individuale è spesso complessa e quella sociale deve tener conto di aspetti di farmaco-economia. La Nota 79 prevede il trattamento farmacologico dell'osteoporosi a carico del SSN per pazienti con rischio di frattura

sufficientemente elevato da rendere il *Number Needed to Treat per prevenire un evento fratturativo ragionevolmente accettabile* e giustificare gli inevitabili rischi connessi a trattamenti di lungo termine.

La valutazione del rischio di frattura e quindi la definizione di una soglia di intervento sono complicate dall'interagire di più fattori di rischio per frattura, oltre che dal diverso profilo di efficacia, di aderenza e di sicurezza ed infine dal diverso costo dei farmaci disponibili.

L'efficacia anti-fratturativa di tutti i prodotti inclusi nella Nota è stata prevalentemente dimostrata in pazienti con una storia pregressa di frattura, soprattutto se vertebrale o femorale, e/o riduzione della densità ossea valutata mediante DXA (studi FIT, VERT, BONE, FREEDOM, FPT, ARCH). Per tali motivi appare prima di tutto giustificato il trattamento in **prevenzione secondaria** di soggetti con pregresse fratture vertebrali o femorali e soggetti con fratture non vertebrali o non femorali con dimostrata riduzione della densità ossea. All'interno di questa categoria risultano a rischio estremamente alto soggetti con fratture multiple, soggetti in cui la frattura si associa a una riduzione marcata della densità ossea o a terapia cortisonica, o soggetti con nuove fratture vertebrali o femorali manifestatesi dopo un congruo periodo di terapia con altri farmaci. Ai fini dell'applicazione della Nota, la diagnosi di frattura vertebrale si basa in genere sul criterio base di Genant (riduzione delle altezze vertebrali di almeno il 20%). Per quanto riguarda invece la prescrizione di romosozumab (dove lo studio principale ha attribuito un peso diverso alle fratture vertebrali lievi) la Nota viene applicata attribuendo un valore maggiore alle fratture vertebrali di tipo grave o moderato.

In **prevenzione primaria**, cioè prima del manifestarsi di una complicanza fratturativa osteoporotica nelle donne post-menopausali e nei maschi di età ≥ 50 anni la definizione di una soglia di intervento è complicata dall'interazione di più fattori di rischio, non solo densitometrici, oltre che dalla minor documentazione di efficacia dei farmaci disponibili. È opportuno che tutti questi fattori siano accuratamente valutati prima di intraprendere o meno un trattamento. Vi sono anche fattori di rischio (fumo, abuso di alcool) che, in quanto modificabili, sono tuttavia esclusi dal calcolo del rischio ai fini della prescrivibilità di farmaci a carico del SSN.

Dall'analisi di studi epidemiologici di grandi dimensioni è stato possibile sviluppare algoritmi matematici ed informatici per la stima del rischio delle principali fratture da fragilità (vertebre, femore, omero, polso) nei successivi 10 anni, basata sulla valutazione densitometrica in combinazione con i fattori di rischio di frattura meglio conosciuti (es. FRAX®). Uno strumento analogo chiamato DefRA, derivato dal FRAX® ma che ne supera alcuni limiti intrinseci e consente una considerazione più accurata dei fattori di rischio, è stato sviluppato in Italia dalla Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie Metaboliche dello Scheletro (SIOMMMS) e dalla Società Italiana di Reumatologia (SIR)⁵ In attesa di una verifica dell'applicabilità nella pratica clinica di tali algoritmi matematici informatizzati, una ragionevole semplificazione è la loro espressione con diagrammi di flusso, che prevedano la valutazione integrata ed inequivocabile dei maggiori fattori di rischio per frattura. Il fattore densitometrico è stato semplificato mediante il ricorso a due soglie densitometriche DXA a livello di colonna o di femore, con rischio paragonabile a quello dei soggetti con pregresse fratture: T-score ≤ -4.0 in assenza di altri fattori di rischio o ≤ -3.0 se associato ad ulteriori importanti fattori di rischio quali

familiarità per fratture vertebrali o femorali e presenza di comorbidità dimostrate associate di per sé ad un aumento del rischio di frattura (artrite reumatoide e altre connettiviti, diabete, broncopneumopatia cronica ostruttiva, malattie infiammatorie croniche intestinali, AIDS, m. di Parkinson, sclerosi multipla, grave disabilità motoria)^{6,7}. Si ricorda, al fine di evitarne un uso inappropriato, che le indicazioni all'esecuzione della densitometria sono limitate e definite dalle linee guida per la diagnosi, prevenzione e terapia dell'Osteoporosi⁴ e dai Livelli Essenziali di Assistenza. Una condizione di rischio di frattura elevato è stata documentata anche per i pazienti in trattamento cortisonico cronico, indipendentemente dalla condizione densitometrica. La documentazione di efficacia nell'osteoporosi cortisonica per alcuni farmaci giustifica pertanto l'estensione della Nota 79 a donne postmenopausali e uomini di oltre 50 anni in trattamento con dosi medio-elevate di corticosteroidi. Analogamente, le terapie con inibitori dell'aromatasi utilizzate per prevenire le recidive di carcinoma della mammella o la deprivazione androgenica nel trattamento del carcinoma della prostata avanzato, modificando un assetto ormonale fondamentale per il controllo del rimodellamento osseo, accelerano la perdita ossea e aumentano il rischio di frattura. Vari trial randomizzati hanno dimostrato che i bisfosfonati e il denosumab sono in grado di prevenire la perdita ossea indotta da queste terapie e potrebbero avere anche un ruolo adiuvante⁸.

Evidenze disponibili di efficacia dei farmaci

In soggetti anziani, in particolare istituzionalizzati, sono disponibili documentazioni di efficacia nella prevenzione delle fratture di femore con la sola correzione dell'apporto di calcio e vitamina D.

Per tutti i farmaci della Nota 79 è stata documentata in donne osteoporotiche in postmenopausa, rispetto al solo calcio e vitamina D, l'efficacia nel ridurre il rischio di fratture vertebrali e, anche se per alcuni farmaci con minore evidenza, quello di fratture non vertebrali (alendronato, risedronato, zoledronato, denosumab, romosozumab, teriparatide, abaloparatide)⁹⁻¹². La riduzione del rischio relativo di fratture vertebrali è compresa tra 30 e 70%, con un numero di donne da trattare per 3 anni per evitare una frattura vertebrale (*Number Needed to Treat*, NNT) fra 10 e 20 tra i soggetti a più elevato rischio. In soggetti a minor rischio il NNT a 3 anni è superiore a 200. L'effetto sulle fratture di femore è documentato solo per alcuni farmaci (alendronato, risedronato, zoledronato, denosumab, romosozumab).

Un requisito fondamentale perché l'intervento farmacologico sia utile è inoltre un'adeguata aderenza al trattamento.

In considerazione delle attuali evidenze in termini di efficacia, rapporto costo/efficacia¹³, aderenza e rischio di effetti avversi dei vari farmaci attualmente disponibili, è possibile suddividerli in prima, seconda e (solo per alcune condizioni) terza scelta a seconda del tipo e della severità della condizione osteoporotica. Anche nell'osteoporosi, come già praticato in altri ambiti appare pertanto possibile ed opportuno adeguare l'intervento terapeutico al grado di rischio di frattura, nell'ottica di un "treatment-to-target". Il passaggio dalla prima scelta alle successive richiede la presenza di intolleranza, incapacità di assunzione corretta, effetti collaterali o controindicazioni al farmaco della classe precedente, o, nel caso di teriparatide ed abaloparatide, la fine del periodo di trattamento massimo consentito. Anche

l'occorrenza di una nuova frattura vertebrale o femorale durante trattamento da almeno un anno con farmaci della Nota può giustificare il passaggio ad altra categoria terapeutica.

L'alendronato è disponibile in Nota 79 anche in associazione con vitamina D. L'unico studio comparativo condotto con questa associazione in soggetti non vitamina D-carenti, non dimostra alcun vantaggio rispetto alla formulazione standard.

Il denosumab, anticorpo monoclonale anti-RANKL, è un potente inibitore del riassorbimento osseo osteoclastico che ha dimostrato di essere in grado di ridurre il rischio di fratture vertebrali e non vertebrali in donne in post-menopausa con osteoporosi e di fratture vertebrali in maschi sottoposti a terapia androgeno depletiva.

Il romosozumab è un anticorpo in grado di legare la sclerostina inibendone l'azione a livello osseo, questo si traduce in un aumento della mineralizzazione mediante l'aumento della formazione di osso e l'inibizione del riassorbimento.

L'efficacia antifratturativa è stata dimostrata in due differenti RCT in donne postmenopausa con diversi profili di rischio^{10,15} mentre altri due studi hanno fornito esiti favorevoli in una popolazione di soggetti di sesso maschile e sulla mineralizzazione ossea vs. teriparatide in una popolazione pretrattata con bisfosfonati.

Lo schema posologico prevede per il romosozumab la somministrazione mensile di 210 mg sottocute. Studi di fase II hanno stabilito in 12 mesi la durata massima consigliabile per il trattamento, non ottenendosi per durate più prolungate significativi incrementi di mineralizzazione. Al termine di tale periodo viene raccomandato un trattamento con un farmaco anti-riassorbitivo al fine di mantenere i risultati ottenuti e ridurre il rischio di frattura¹⁶.

L'analisi della letteratura disponibile autorizza al momento la prescrizione di romosozumab esclusivamente a pazienti di sesso femminile che presentino le seguenti caratteristiche:

- a. osteoporosi in prevenzione secondaria (≥ 1 fratture vertebrali moderate o gravi, oppure > 2 fratture vertebrali lievi, oppure 2 fratture non vertebrali oppure una frattura femorale nei 2 anni precedenti) e con rischio di frattura a 10 anni (determinato con calcolatore validato) elevato $\geq 20\%$;
- b. in condizioni di impossibilità a proseguire trattamenti efficaci (intolleranza, inefficacia o scadenza del periodo di impiego autorizzato)¹⁶.

Nel maschio l'efficacia terapeutica è stata valutata in *trial* controllati e randomizzati per alendronato, risedronato, zoledronato, denosumab e romosozumab. Il numero dei pazienti del *trial* era modesto e non era calcolato per valutare gli effetti del trattamento sulle fratture osteoporotiche. L'efficacia per la prevenzione delle fratture è quindi in parte surrogata dai dati sulla massa ossea e non è al momento riconosciuta per il romosozumab.

In soggetti in trattamento cortisonico effetti favorevoli di alcuni bisfosfonati sulla densità minerale ossea sono stati rilevati in più *trial* randomizzati. L'efficacia per la prevenzione delle fratture vertebrali (ma non delle fratture non vertebrali) è stata dimostrata in *trial* randomizzati per risedronato e alendronato. In uno studio la terapia con teriparatide si è dimostrata superiore ad alendronato nel ridurre il rischio di frattura in soggetti in terapia cronica con cortisonici.

Particolari avvertenze

Nella decisione di intraprendere o meno un trattamento farmacologico e nella scelta di quest'ultimo va considerato anche il profilo di safety dei vari farmaci attualmente disponibili¹⁴. In ogni caso, prima di intraprendere qualsiasi trattamento, si raccomanda di valutare attentamente le controindicazioni, le avvertenze speciali e le precauzioni di impiego riportate nella specifica scheda tecnica del farmaco.

Alendronato, risedronato, zoledronato e ibandronato appartengono alla classe dei bisfosfonati. Questi farmaci non sono privi di effetti indesiderati. Tra questi il più comune, quando i farmaci sono assunti per os, è la comparsa o accentuazione di esofagite particolarmente in persone con reflusso gastro-esofageo o alterata motilità esofagea o che assumono farmaci anti-infiammatori non steroidei o che sono incapaci di seguire le raccomandazioni del foglietto illustrativo (compressa presa a digiuno con abbondante acqua, rimanendo in posizione eretta o seduta per almeno trenta minuti). Questo effetto collaterale è apparentemente meno frequente con le formulazioni intermittenti (settimanale o mensile). Anche se raramente è stato inoltre riportato con l'uso dei bisfosfonati un quadro clinico caratterizzato da dolore severo, talora disabling, a livello osseo, articolare o muscolare. Tale sintomatologia differisce dalla sindrome acuta simil-influenzale (reazione di fase acuta) caratterizzata da febbre, raffreddore, dolore osseo, artralgia e mialgia che comunemente si osserva in seguito alle prime somministrazioni endovenose degli aminobisfosfonati.

I bisfosfonati sono controindicati nella grave insufficienza renale (clearance creatinina <30 ml/min). Nei pazienti ad elevato rischio di frattura affetti da questa patologia può essere valutato l'impiego del denosumab, dopo aver escluso disordini secondari del metabolismo minerale ed osseo, ed in particolare una condizione di osso adinamico, e considerando che i dati relativi all'efficacia ed alla sicurezza a lungo termine sono ancora limitati. Dati ulteriori sono stati forniti dall'estensione dello studio di fase 3¹⁷, in donne con osteoporosi post-menopausale trattate con denosumab fino a 10 anni, oltre che dall'attività di vigilanza post-marketing. Si ricorda inoltre che in questi pazienti, oltre ad essere raccomandata una supplementazione con vitamina D3, può essere indicato il ricorso anche ai metaboliti 25-alfa-idrossilati della vitamina D.

La terapia con bisfosfonati o con denosumab, anche se raramente, è stata associata alla comparsa di osteonecrosi della mandibola/mascella (ONJ), pare conseguente a un'iniziale osteomielite. Il rischio di ONJ aumenta con la durata del trattamento e la dose cumulativa dei farmaci anti-risorbitivi. Si raccomanda in tutti i pazienti una visita odontoiatrica con profilassi dentale e una valutazione del rapporto beneficio/rischio individuale in presenza di fattori di rischio concomitanti prima di iniziare il trattamento con tali farmaci. È altresì importante raccomandare a tutti i pazienti una rigida ed attenta igiene orale e un'adeguata profilassi antibiotica in caso di interventi dentari cruenti (estrazioni, impianti, ecc.). Se necessari, è inoltre preferibile effettuare interventi di igiene dentaria (granulomi, infezioni, ecc.) prima di avviare una terapia con bisfosfonati, romosozumab o denosumab. L'interruzione temporanea del trattamento deve essere considerata fino a risoluzione della condizione e, dove possibile, a mitigazione dei fattori di rischio che hanno contribuito al suo insorgere.

Con l'uso, specie se prolungato, di bisfosfonati o con quello di denosumab sono state segnalate raramente fratture del femore in sedi atipiche (sottotrocanteriche o diafisarie). Si

verificano spontaneamente o dopo un trauma minimo e alcuni pazienti manifestano dolore alla coscia, all'anca o all'inguine, spesso associato a evidenze di diagnostica per immagini di fratture da stress, settimane o mesi prima del verificarsi di una frattura femorale completa. Sono spesso bilaterali e pertanto deve essere esaminato anche il femore controlaterale. Durante il trattamento i pazienti devono essere informati circa la possibilità di questi sintomi ed invitati a segnalarli. È stata talvolta riportata una difficile guarigione di queste fratture. Il bilancio complessivo dei benefici e dei rischi di questi farmaci nelle indicazioni terapeutiche autorizzate rimane comunque nettamente favorevole. Nei pazienti con sospetta frattura atipica femorale si deve prendere in considerazione l'interruzione della terapia sulla base di una valutazione individuale dei benefici e dei rischi sul singolo paziente.

La durata ottimale del trattamento per l'osteoporosi con bisfosfonati o denosumab non è stata ancora stabilita. La necessità di un trattamento continuativo deve essere rivalutata periodicamente in ogni singolo paziente in funzione dei benefici e rischi potenziali della terapia, in particolare dopo 5 o più anni d'uso. Per il denosumab, caratterizzato da un effetto anti-riassorbitivo rapidamente reversibile, è di fondamentale importanza l'aderenza e la puntualità nella somministrazione del farmaco.

Con l'uso di potenti inibitori del riassorbimento osseo come il denosumab sono stati descritti casi anche gravi di ipocalcemia, inclusi casi fatali. L'eventuale ipocalcemia deve essere corretta mediante un'adeguata assunzione di calcio e vitamina D prima dell'inizio della terapia. Il monitoraggio clinico dei livelli di calcio è raccomandato prima di ogni dose in tutti i pazienti, e nei pazienti a rischio di ipocalcemia anche entro due settimane dalla dose iniziale. Si ribadisce l'importanza che tutti i pazienti candidati ad un trattamento per l'osteoporosi, ed in particolare con questo farmaco, abbiano un adeguato apporto di calcio e siano preventivamente supplementati con vitamina D¹, da garantirsi anche durante il trattamento. I pazienti trattati con denosumab possono inoltre sviluppare infezioni cutanee (principalmente cellulite), tali da richiedere l'ospedalizzazione, e osteonecrosi del canale uditivo esterno.

L'uso dei modulatori selettivi dei recettori estrogenici (SERM: raloxifene, basedoxifene) è associato ad un significativo aumento del rischio di ictus e trombo-embolismo venoso (TEV).

Il trattamento cronico con teriparatide ed abaloparatide provoca in alcuni modelli animali la comparsa di osteosarcomi. Anche se i dati di farmacovigilanza finora disponibili sembrano escludere tale possibilità nell'uomo, ciò giustifica sia la limitata durata dei trattamenti sia la necessità di limitare la prescrivibilità a centri specialistici particolarmente qualificati, anche in considerazione della severità dell'osteoporosi nei pazienti ai quali questo farmaco è destinato.

Nonostante le premesse cliniche incoraggianti, il riscontro di un incremento non spiegato del rischio di eventi cerebrocardiovascolari, ha condotto a limitare prudenzialmente l'impiego del romosozumab escludendo i soggetti con pregressi eventi cerebrocardiovascolari o con condizioni di rischio cardiovascolare¹⁶.

Bibliografia

1. Adami S et al. *Guidelines on prevention and treatment of vitamin D deficiency*. Reumatismo. 2011; 63: 129-147.
2. Adami S, et al. *Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis*. Osteoporos Int. 2009; 20: 239-244.
3. Adami S et al. *Fracture Incidence and Characterization in Patients on Osteoporosis Treatment: The ICARO Study*. J Bone Min Res 2006; 21: 1565-1570.
4. Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro. Società Italiana di Reumatologia. *Linee guida per la Diagnosi, Prevenzione e Terapia dell'Osteoporosi*. www.siomms.it, www.reumatologia.it.
5. Adami S et al. *Validation and further development of the WHO 10-year fracture risk assessment tool in Italian postmenopausal women: project rationale and description*. Clin Exper Rheum 2010; 28: 561-70, <https://defra-osteoporosi.it/>.
6. Dennison EM et al. *Effect of co-morbidities on fracture risk: findings from the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW)*. Bone. 2012; 50: 1288-1293.
7. Reyes C et al. *The impact of common co-morbidities (as measured using the Charlson index) on hip fracture risk in elderly men: a population-based cohort study*. Osteoporos Int 2014; 25: 1751-1758.
8. Coleman R et al. *Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines*. Ann Onc 2014; mdu103, doi:10.1093/annonc/mdu103.
9. Murad MH et al. *Clinical review. Comparative effectiveness of drug treatments to prevent fragility fractures: a systematic review and network meta-analysis*. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 1871-1880.
10. Saag KG et al. *Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis*. N Engl J Med 2017; 377: 1417-1427.
11. Freemantle N et al. *Results of indirect and mixed treatment comparison of fracture efficacy for osteoporosis treatments: a meta-analysis*. Osteoporos Int 2013; 24: 209-217.
12. Hernandez A.V. et al. *Comparative efficacy of bone anabolic therapies in women with postmenopausal osteoporosis: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials*. Maturitas 129 (2019) 12–22.
13. Adami S et al. *Treatment Thresholds for Osteoporosis and Reimbursement Criteria: Perspectives Associated with Fracture Risk-Assessment Tools*. Calcif Tissue Int 2013; 93: 195-200.
14. Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism and Skeletal Diseases (SIOMMMS); Italian Society of Rheumatology (SIR). *Safety profile of drugs used in the treatment of osteoporosis: a systematical review of the literature*. Reumatismo 2013; 65: 143-166.
15. Cosman F et al. *Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis*. N Engl J Med 2016; 375: 1532-1543.
16. Shoback D et al. *Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: an Endocrine Society Guideline Update*. J Clin Endocrinol Metab 2020; 105: 587-594.
17. Bone HG et al. *10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension*. Lancet Diabetes Endocrinol 2017; 5: 513-523, doi: 10.1016/S2213-8587(17)30138-9.

PPDTA OSTEOPOROSI E FRATTURE DI FRAGILITA'

Prevenzione Primaria

Prevenzione Secondaria

