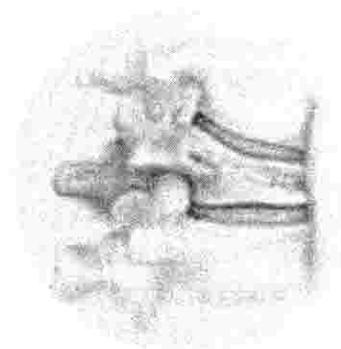


PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO-ASSISTENZIALE PER LA GESTIONE INTEGRATA DEL PAZIENTE AFFETTO DA OSTEOPOROSI

(1° revisione)



Redatto da: Dott.ssa Ceccoli Letizia Dott.ssa Mancini Tatiana Dott.ssa Palma Simonetta Dott.ssa Stefanelli Patrizia Dr.ssa Trementino Laura Dott.ssa Volpinari Stefania	Data: Giugno 2018
Verificato da: Dott. Ceccarini Agostino Dott.ssa Stefanelli Maria Loredana	Data: Giugno 2018
Approvazione C.E. PDTA osteoporosi	Data: 9 Ottobre 2015
Presentazione PDTA osteoporosi	Data: 17 Novembre 2016

INDICE

1. PREMESSA	pag.3
OBIETTIVO GENERALE	pag.3
OBIETTIVI SPECIFICI	
METODOLOGIA	pag.3
DEFINIZIONE, EPIDEMIOLOGIA, DIAGNOSI	pag.3
GESTIONE INTEGRATA OSTEOPOROSI OSPEDALE-TERRITORIO	pag.4
2. FLOW CHART	pag.4
PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO	pag.4
INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO	pag.5
TERAPIA CRONICA CON GLUCOCORTICOIDI O CON FARMACI INIBITORI DELL'AROMATASI	pag.7
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO PER PAZIENTI CON FRATTURA DA FRAGILITA'	pag.8
3. ALLEGATI	pag.9
ALLEGATO 1 QUESTIONARIO	pag.9
ALLEGATO 2 INDICAZIONI ALLA DXA	pag.11
ALLEGATO 3 QUANDO EFFETTUARE UNA MXA QUANDO RICHIEDERE UNA MRX	pag.14
ALLEGATO 4 ALGORITMO FRAX ALGORITMO DeFRA	pag.15
ALLEGATO 5 MONITORAGGIO DENSITOMETRICO	pag.16
ALLEGATO 6 ESAMI 1° LIVELLO	pag.17
ALLEGATO 7 VITAMINA D	pag.18
ALLEGATO 8 TERAPIA MEDICA	pag.19
ALLEGATO 9 INDICAZIONI ALL'INVIO DEL PAZIENTE C/O L'AMBULATORIO OSTEOPOROSI COMPLICATE/NON RESPONDERS	pag.21
4. BIBLIOGRAFIA	pag.22
5. INDICATORI	pag.23

PREMESSA

La definizione del PDTA per paziente affetto da osteoporosi scaturisce dalla necessità di avviare una collaborazione fra i medici di Medicina Generale e gli Specialisti operanti in servizi ambulatoriali e ospedalieri dedicati alla patologia in questione per rispondere all'esigenza di promuovere PDTA condivisi nell'ambito dell'Istituto per la Sicurezza Sociale per un uso appropriato della diagnostica e dei farmaci in patologie croniche ad alto costo.

L'obiettivo di definire un percorso completo che partisse dalla diagnosi per arrivare alla terapia nasce dalla considerazione sia del rilievo clinico, epidemiologico e sociale della patologia osteoporotica sia dell'importanza della prevenzione di eventi spesso gravemente invalidanti (frattura del femore, fratture vertebrali).

OBIETTIVO GENERALE

Miglioramento della qualità dell'assistenza ai pazienti affetti da osteoporosi attraverso la definizione e condivisione fra medici di famiglia e specialisti ospedalieri di un percorso diagnostico - terapeutico.

OBIETTIVI SPECIFICI

1. Definizione e condivisione fra medici di famiglia e specialisti ospedalieri dei criteri di appropriatezza per la **prescrizione della densitometria** ossea a soggetti con sospetto di osteoporosi.
2. Migliorare l'accessibilità dei pazienti alle prestazioni individuate quali necessarie/prioritarie;
3. Migliorare l'appropriatezza delle **prescrizioni farmaceutiche** garantendo ai pazienti l'accesso a farmaci di provata efficacia, a carico dell'ISS.
4. Riservare il **trattamento farmacologico dell'osteoporosi nel confronto dei pazienti con rischio di frattura sufficientemente elevato** da giustificare gli inevitabili rischi connessi ai trattamenti a lungo termine e giustificarne il rapporto costo-efficacia.
5. Mettere in atto le strategie preventive sul singolo paziente più opportune ed efficaci.

METODOLOGIA

- costituzione di un gruppo di lavoro;
- esame della situazione esistente;
- definizione, condivisione e rappresentazione in flow chart del PDTA;
- eventuali aggiustamenti del percorso;
- condivisione del percorso.

DEFINIZIONE, EPIDEMIOLOGIA, DIAGNOSI

L'osteoporosi (OP) è definita come un disordine scheletrico caratterizzato da una compromissione della resistenza dell'osso che predispone il soggetto a un aumentato rischio di frattura. La resistenza dell'osso è la risultante dell'interazione fra densità e qualità dell'osso. La conseguenza clinica più rilevante della patologia osteoporotica è appunto rappresentata dalla frattura che insorge a seguito di traumi anche lievi per lo più in seguito a cadute. Le fratture osteoporotiche incrementano per gravità e numero col progredire della malattia; le più comuni interessano il femore prossimale (collo), la colonna vertebrale e il polso. Le fratture osteoporotiche rappresentano una delle principali cause di disabilità nella popolazione anziana e uno dei maggiori costi sanitari.

Il rischio di morte per frattura del femore è simile a quello per tumore della mammella. La probabilità che una donna in età post-menopausale vada incontro a una qualsiasi frattura è di circa il 40%, di cui il 17% è rappresentato dalla frattura del femore, il 16% dalla frattura di una vertebra e la restante parte da fratture di altri segmenti ossei (polso, pelvi, omero prossimale ecc.). Secondo l'OMS e la IOF (International Foundation of Osteoporosis) la presenza di una frattura da fragilità ossea vertebrale o non vertebrale, configura sempre una condizione di OP severa.

I dati epidemiologici mostrano a San Marino una prevalenza di Osteoporosi che nelle donne di età superiore a 40 anni è, mediamente, del 24% e negli uomini di età superiore a 60 anni è del 12%, ma con differenze considerevoli se si considerano le diverse fasce di età. Infatti, fra i 60 e 70 anni, nelle donne la prevalenza è del 39%, sale al 48% fra i 70 e gli 80 anni. Si stima che oggi a San Marino circa 1500 donne e 400 uomini siano affetti da osteoporosi. Poiché nei prossimi 20 anni la percentuale della popolazione sammarinese sopra i 65 anni d'età aumenterà del 25%, ci dovremo attendere un proporzionale incremento dell'incidenza dell'osteoporosi.

La densità minerale ossea (BMD) rappresenta il miglior predittore del rischio di frattura e la tecnica gold standard per misurarla è la densitometria ossea (DXA), una tecnica radiologica a doppio raggio X che consente di valutare il Bone Mineral Content (in g/cm²) virtualmente su ogni segmento scheletrico. La refertazione densitometrica si basa sul confronto con soggetti sani dello stesso sesso al momento del raggiungimento del picco di massa ossea. L'unità di misura è rappresentata dalla Deviazione Standard (T-Score). Lo Z-Score esprime, invece, il raffronto con il valore medio di soggetti dello stesso sesso e di pari età.

L'OP e la frattura osteoporotica hanno una patogenesi multifattoriale. Alcuni di questi fattori aumentano il rischio di frattura mediante la riduzione della massa ossea, mentre altri lo aumentano con meccanismi totalmente indipendenti dalla densità minerale ossea (BMD). Alcuni fattori di rischio sono non modificabili (es. età, sesso, razza), altri sono modificabili (es. abitudine tabagica, abuso di alcool, terapie osteopenizzanti). Poiché tutti i vari fattori di rischio hanno un effetto cumulativo nel determinare la probabilità di frattura, la loro completa identificazione è fondamentale per la corretta valutazione dell'entità del rischio cui è esposto ogni singolo paziente e per impostare gli opportuni interventi correttivi (modificazione del regime di vita, assunzione di farmaci che riducono il riassorbimento osseo.)

Dal punto di vista eziologico l'osteoporosi può essere primaria (osteoporosi idiopatica, di tipo I o post-menopausale, osteoporosi di tipo II o senile) oppure secondaria a patologie, terapie mediche o condizioni varie. L'osteoporosi secondaria è responsabile di meno del 5% di tutti i casi di osteoporosi ma va sempre sospettata nel soggetto maschile.

GESTIONE INTEGRATA OSTEOPOROSI OSPEDALE-TERRITORIO

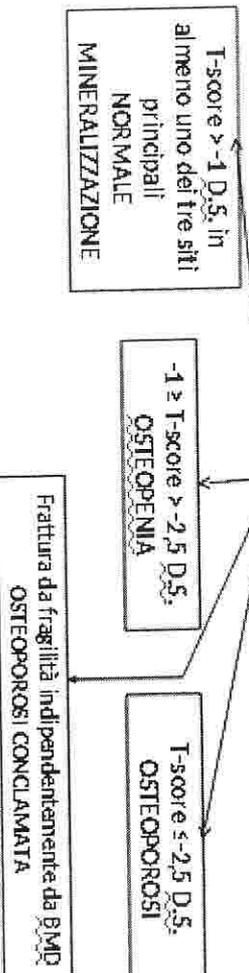
- E' compito del MMG diagnosticare un'osteoporosi primitiva o secondaria a terapia o malattie osteopenizzanti (secondo PDTA) attraverso la prescrizione e refertazione dell'esame densitometrico e iniziare una terapia di primo
- E' compito degli specialisti del Gruppo Osteoporosi la gestione delle terapie di secondo livello e la gestione delle osteoporosi complicate, secondarie o non responders.

PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO OSTEOPOROSI

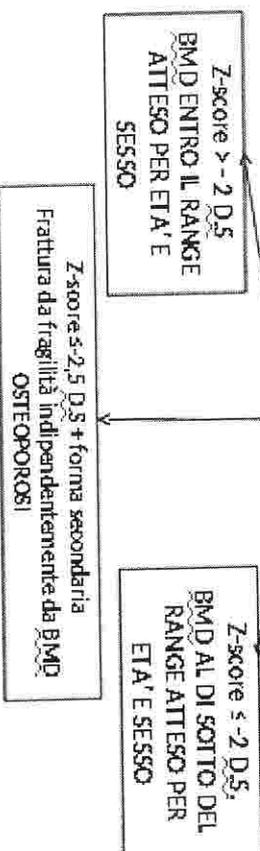
Il medico richiedente la MOC raccoglie anamnesi personale remota e recente, anamnesi farmacologica e familiare, effettua esame obiettivo e compila il questionario (allegato 1). Sulla base di tali dati identifica i soggetti a rischio di osteoporosi per i quali è indicata la prescrizione della DXA (allegato 2) e la richiede

Il tecnico di radiologia effettua la MOC e la morfometria (MXXA o MRX) se indicato dal medico inviante (allegato 3). Il referto viene consegnato al paziente al momento dell'esecuzione. Il paziente si reca dal MMG o dal medico richiedente l'indagine densitometrica per la refertazione dell'esame densitometrico e per l'impostazione dell'iter diagnostico-terapeutico e l'inserimento del referto in cartella elettronica. NB: qualora il medico richiedente la MOC non sia uno specialista del "gruppo osteoporosi" la refertazione rimane a carico dei professionisti del "gruppo osteoporosi"

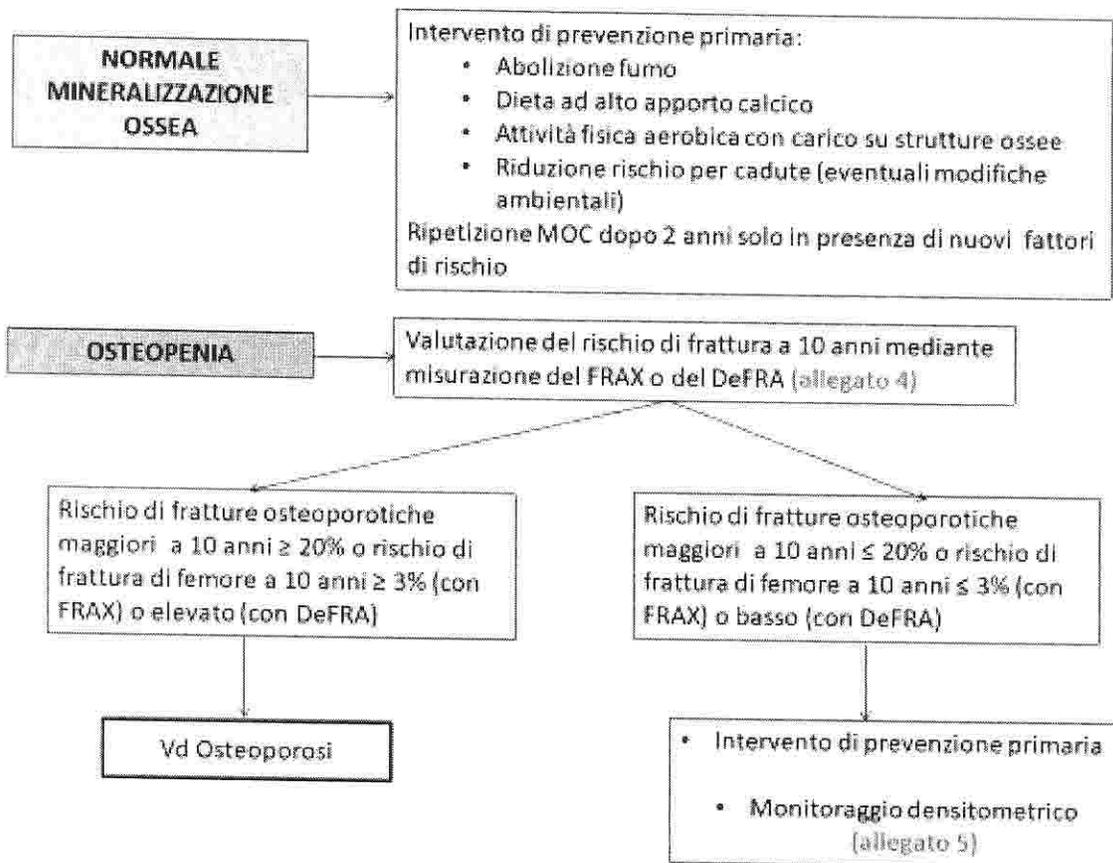
U > 50 aa,
D post-menopausa

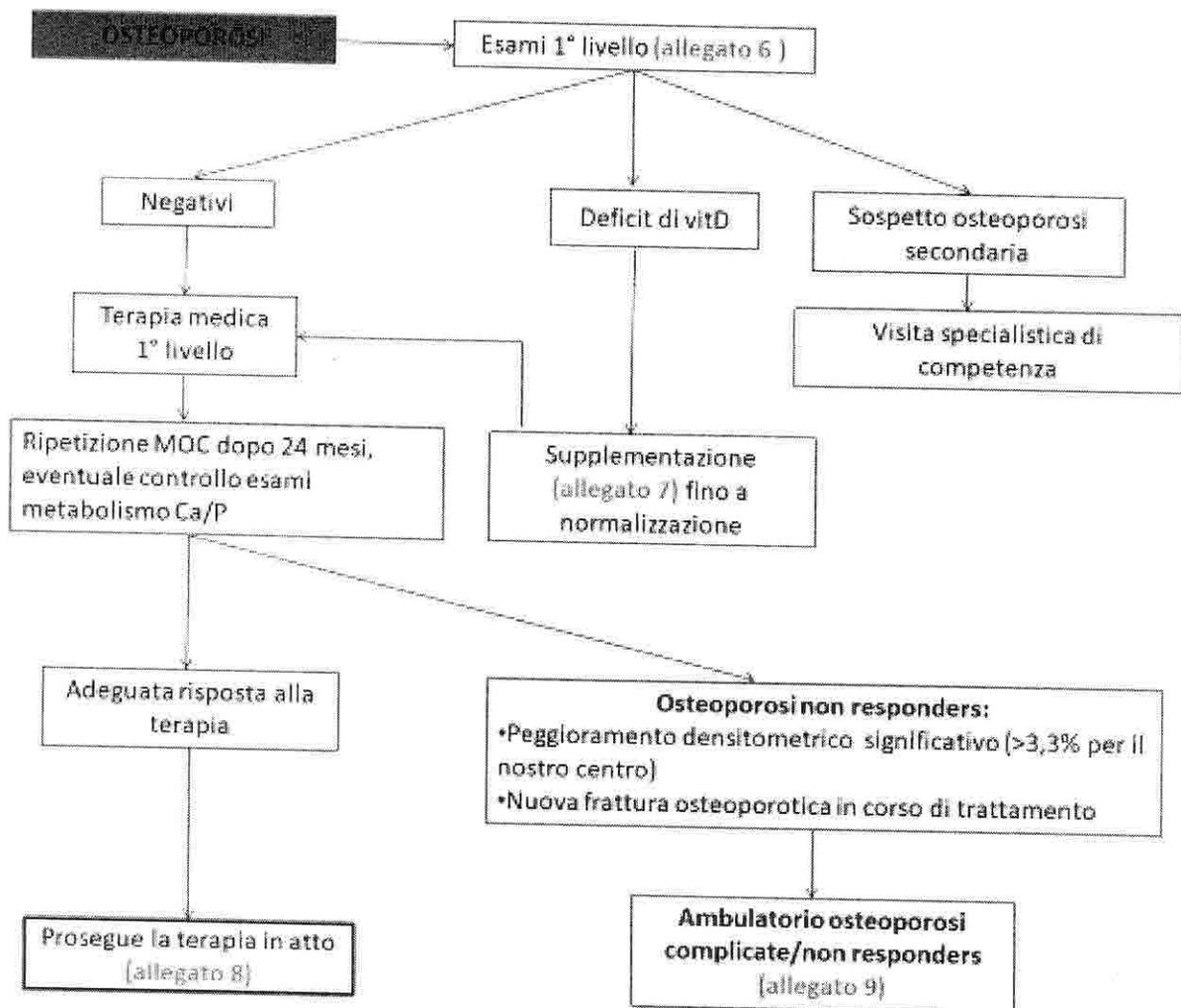


U < 50 aa,
D pre-menopausa



INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO E TERAPEUTICO





TERAPIA CRONICA CON GC
(>3 mesi, prednisone o equivalente > 5 mg)

Esami 1° livello e programmazione MOC

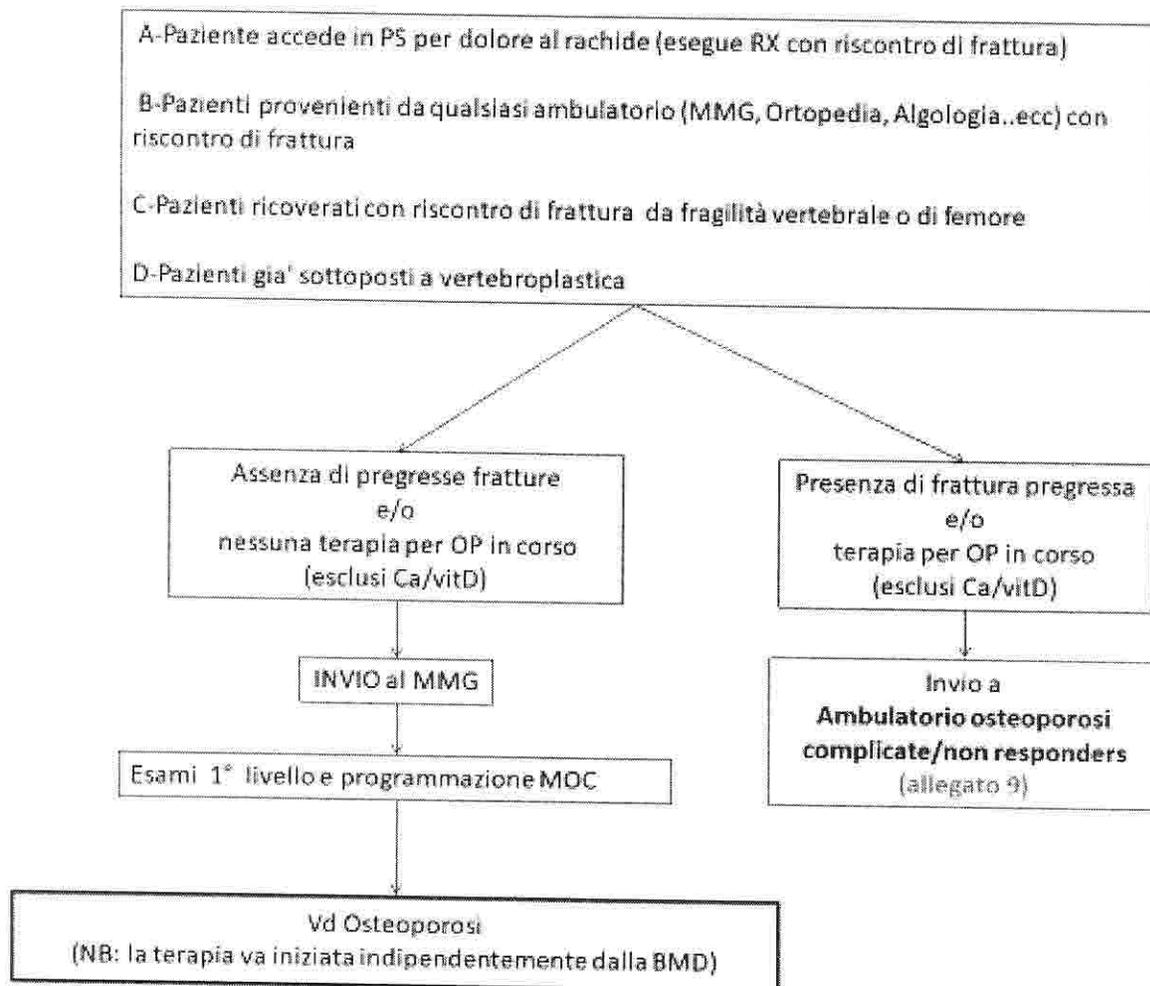
Vd Osteoporosi
(NB: la terapia va iniziata indipendentemente dalla BMD)

**BLOCCO ORMONALE ADIUVANTE IN DONNE CON CARCINOMA MAMMARIO O
UOMINI CON CARCINOMA PROSTATICO**

Esami 1° livello e programmazione MOC

**Ambulatorio osteoporosi
complicate/non responders**
{allegato 9}

PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO PER
PAZIENTI CON FRATTURA da FRAGILITA' (non traumatica)





Repubblica di San Marino
ISTITUTO PER LA SICUREZZA SOCIALE
OSPEDALE DI STATO

DIPARTIMENTO OSPEDALIERO
DIPARTIMENTO SOCIO SANITARIO

DENSITOMETRIA OSSEA COMPUTERIZZATA (MOC)

Cognome _____ Nome _____

Codice I.S.S. _____ Data di nascita _____ Sesso M F

Via/Strada _____ N° _____ Castello _____

Peso _____ Altezza _____ BMI _____

ANAMNESI FISILOGICA

Età menopausa _____ Spontanea Indotta Chirurgica

Fumo NO < 10 sigarette al die > 10 sigarette/die

Alcool NO < 3 U/die > 3 U/die NB: 1 unità = 1 bicchiere di vino, 1 lattina di birra, 1 bicchierino di liquore

ANAMNESI FAMILIARE

Frattura femorale atraumatica nei genitori NO SI

Frattura vertebrale atraumatica nei genitori NO SI

ANAMNESI PATOLOGICA

Perdita di altezza significativa (4 cm dalla gioventù o > di 2 cm dall'ultima valutazione) NO SI

Lombalgia NO SI

Pregresse fratture vertebrali o femorali, non traumatiche NO SI 2 >2

Pregresse fratture non vertebrali e non femorali, non traumatiche dopo i 50 anni di età NO SI 2 >2

Cortisonici (Prednisone > 5 mg al die o equivalenti per più di 3 mesi) NO SI

Inibitori dell'aromatasi NO SI

Altre terapie croniche osteopenizzanti (antiepilettici, anticoagulanti, immunodepressori, antiretrovirali, sali di litio, agonisti del GnRH, etc.) NO SI

Artrite reumatoide o altre connettiviti NO Artrite reumatoide Artrite psoriasica

Sclerodermia Lupus Altre connettiviti

Cause di osteoporosi secondaria considerate nel FRAX (diabete mellito tipo 1, osteogenesi imperfetta, ipertiroidismo non trattato, ipogonadismo/amenorrea, menopausa precoce prima dei 45 anni, malnutrizione cronica, malassorbimento, epatopatie croniche) NO SI

ANAMNESI PATOLOGICA

Altre cause di osteoporosi secondaria (diabete mellito tipo 2, iperparatiroidismo primitivo, ematopatie, allettamento e immobilizzazione > 3 mesi, etc...) NO SI

Supplementazione di vitamina D in atto NO SI

Supplementazione di calcio in atto NO SI

Terapia per osteoporosi:

NO Alendronato Risedronato Clodronato Ibandronato Zoledronato

Denosumab Teriparatide Ranelato di Stronzio SERMS Terapia ormonale sostitutiva

Durata della terapia per osteoporosi _____

Se terapia per osteoporosi in atto, compliance alla terapia: < 50% Tra 50 e 75% > 75%

Data _____

Firma Operatore _____

INDAGINE DENSITOMETRICA

Valutazione n. _____ eseguita il: _____ Segmenti esaminati:

Colonna Femore sn Femore dx Polso sn Polso dx Morfometria

Morfometria _____

Note _____

L'INTEGRAZIONE DEI DATI DENSITOMETRICI, RADIOLOGICI E ANAMNESTICI ORIENTA PER UNA DIAGNOSI DI:

SI CONSIGLIA: Intervento di prevenzione primaria dell'osteoporosi (dieta ad adeguato apporto calcico, attività fisica regolare, abolizione fumo, adeguata esposizione solare)

Terapia _____

Follow up diagnostico-strumentale tra _____ in assenza di nuovi fattori di rischio clinici

Non ripetere l'esame densitometrico in assenza di nuovi fattori di rischio clinici

Un ulteriore approfondimento diagnostico onde procedere ad un corretto approccio terapeutico

Altro _____

Data _____

Firma Operatore _____

ALLEGATO 2

Non è al momento considerato realistico e “cost/effective” uno screening densitometrico generalizzato, specie in perimenopausa. Tra i 50-59 anni il numero di donne da screenare ed eventualmente trattare per prevenire una frattura di femore o vertebrale è ancora troppo alto (da 700 a 1500). Inoltre la reale efficacia e quindi i rapporti costi/benefici dei trattamenti ora disponibili non è nota.

C'è ampio consenso invece nel consigliare l'indagine densitometrica su base individuale, in considerazione dell'età e della presenza di fattori di rischio.

INDICAZIONI ALLA DXA

- **Donne > 65 anni e uomini > 70 anni**

- **Uomini e donne di ogni età in presenza di uno dei seguenti fattori di rischio:**
 - precedenti fratture da fragilità (causate da trauma minimo, anche oligo-asintomatiche) o riscontro radiologico di riduzione del tono calcico o di crolli vertebrali;
 - terapie croniche con farmaci osteopenizzanti (tabella 1);
 - patologie a rischio di osteoporosi (tabella 2);
 - perdita di statura ≥ 6 cm.

- **Donne in menopausa con uno dei seguenti fattori di rischio maggiori:**
 - anamnesi familiare materna di frattura osteoporotica in età < 75 anni;
 - menopausa precoce (< 45 anni);
 - magrezza: $BMI \leq 19 \text{Kg} / \text{m}^2$.

- **Donne in menopausa con 3 o più fattori di rischio minori:**
 - anamnesi familiare di osteoporosi;
 - inadeguato apporto calcico;
 - fumo (>20 sigarette/die);
 - abuso alcolico (>60 g/die).

o Uomini di età > 60 anni con 3 o più fattori di rischio minori:

- anamnesi familiare di osteoporosi;
- inadeguato apporto calcico;
- fumo (> 20 sigarette/die);
- abuso alcolico (> 60 g/die);
- magrezza: indice di massa corporea $\leq 19\text{Kg}/\text{m}^2$.

TABELLA. 1 “Terapie croniche osteopenizzanti”.

Classe farmacologica	Principio attivo	Possibile meccanismo d'azione
Glucocorticoidi *	Idrocortisone, prednisone, desametasone	Inibizione attività osteoblastica/apoptosi osteocitaria
Inibitori dell'aromatasi*	Letrozolo, anastrozolo, examestane	Ipogonadismo con alto turnover
SSRI *	Citalopram, fluoxetina, paroxetina	Inibizione proliferazione osteoblastica, attivazione RANKL
Inibitori pompa protonica*	Esomeprazolo, omeprazolo, lansoprazolo	Riduzione assorbimento intestinale di calcio
H2 inibitori	Ranitidina, cimetidina	Riduzione assorbimento di calcio
Tiazolidinedioni*	Rosiglitazone, pioglitazone	Inibizione neoformazione e differenziazione osteoblastica
Ormoni tiroidei (eccesso)*	Levotiroxina	Aumento del turnover osseo
Anticoagulanti*	Eparina, warfarin	Riduzione dell'attività di osteocalcina
Anticonvulsivanti*	Fenobarbital, acido valproico, oxacarbazepina, fentoina	Interferenza con metabolismo vitamina D
GNrh*	Leuprolide, Goserelin	Ipogonadismo con alto turnover
Diuretici dell'ansa	Furosemide	Effetto calciurico
Agenti antiretrovirali	Efavirenz, nevirapina Tenofovir Inibitori delle proteasi	Interferenza con metabolismo vitamina D Deplezione renale di fosfato Inibizione osteoblastogenesi/incremento RANKL
Inibitori della calcineurina*	Ciclosporina A (alte dosi), tacrolimus	Elevazione turnover osseo. Aumento espressione RANKL
Nutrizione parenterale		Incerto

TABELLA. 2 “Patologie a rischio di osteoporosi o a rischio di cadute”

- Malattie Endocrine con rilevante coinvolgimento osseo
 - amenorrea;
 - ipogonadismo;
 - ipertiroidismo/iperparatiroidismo;
 - sindrome di Cushing;
 - acromegalia, deficit di GH;
 - iperprolattinemia;
 - diabete mellito;
 - rachitismo/ osteomalacia;
 - sindromi da malnutrizione compresa l'anorexia nervosa e sindromi da malassorbimento e celiachia;

- malattie infiammatorie intestinali croniche;
- epatopatie croniche colestatiche;
- fibrosi cistica;
- insufficienza renale cronica, sd. nefrosica, nefrotubulopatie croniche;
- ipercalciuria idiopatica;
- emopatie (mieloma multiplo, linfomi, leucemie);
- artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondilite anchilosante, connettiviti sistemiche;
- patologie genetiche con alterazioni metaboliche e displasiche dell'apparato scheletrico;
- trapianto d'organo;
- allettamento e immobilizzazione (> 3 mesi);
- paralisi cerebrale, distrofia muscolare, atrofia muscolare e spinale;
- impaccio motorio, ipovisione, disturbi dell'equilibrio.

NOTA BENE: L'indagine densitometrica è eseguita presso il Centro Salute Donna al Centro Atlante (Tel: 0549-885217 prenotabile in cartella elettronica con sigla MOC)

In considerazione dell'incidenza relativamente bassa in Repubblica di donne che vanno in menopausa ogni anno (circa 100), potrebbe essere utile e non particolarmente dispendioso effettuare uno screening densitometrico generalizzato in tali soggetti, al momento della menopausa.

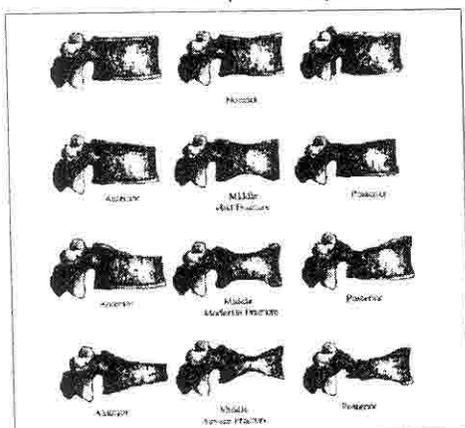
ALLEGATO 3

QUANDO EFFETTUARE UNA MXA (morphometric X ray absorptiometry):

1. in presenza di sintomatologia sospetta per frattura vertebrale: dolore vertebrale intenso, che peggiora con la stazione eretta, anamnestico o in corso;
2. anche in assenza di sintomatologia
 - in tutte le donne >70 aa e uomini >80 aa;
 - in tutte le donne tra 65 e 69 aa e uomini tra 70 e 79 aa con t score < -1,5 in qualsiasi sito
 - in donne in post-menopausa e uomini > 50 anni e oltre con specifici fattori di rischio:
 - precedenti fratture da fragilità;
 - riduzione dell'altezza > 4 cm rispetto alla giovane età o > 2 cm rispetto all'ultimo controllo;
 - marcata riduzione dei valori densitometrici (t score < -3);
 - terapia con cortisonici > 5 mg di prednisone o equivalenti al giorno per >3 mesi;
 - Patologie concomitanti associate a un aumentato rischio di fratture vertebrali.

QUANDO RICHIEDERE UNA MRX (morphometric X ray radiography)

- se alla MXA:
 - sono presenti 2 o più fratture di grado lieve senza nessun'altra deformità moderata o grave;
 - vi è un sospetto di lesione maligna o il paziente ha una storia di neoplasia;
 - vi è una frattura al di sopra di T7.
- se sono presenti, in radiografie precedenti, reperti suggestivi per condizioni differenti dall'osteoporosi o anomalie non fratturative (es. artrosi, ernia di schmorl...)
- se il paziente ha in anamnesi una frattura femorale da fragilità scheletrica per ricercare deformità vertebrali misconosciute perché asintomatiche; è noto, infatti, che una frattura vertebrale spesso è pre-esistente ad una frattura di polso e di femore



ALLEGATO 4

ALGORITMO FRAX

FRAX[®] Ischio Di Frattura Strumento Di Valutazione

Home Strumento di calcolo Tabelle cartacee FAQ Riferimenti Italiano

Strumento di calcolo

Rispondere alle domande riportate di seguito per calcolare la probabilità di frattura su un periodo di 10 anni con il dato della Densità Minerale Ossea (BMD)

Nome: Italia Nome/ID: ai fattori di rischio

Questionario:

1. Età (55, 60 e 65 Anni) oppure (Data di nascita) (Età) / /

2. Sesso: Maschio Femmina

3. Peso (kg)

4. Altezza (cm)

5. Frattura pregressa No Si

6. Operatori farmaci fratturati No Si

7. Fumatore attuale No Si

8. Consumo No Si

9. Attive (attuali) No Si

10. Osteoporosi secondaria No Si

11. Alcol 3 unità o più al giorno No Si

12. QNT al collo femorale (g/cm²)

Seleziona BMD:

Conversione delle unità di misura del peso: Libbre ↔ kg

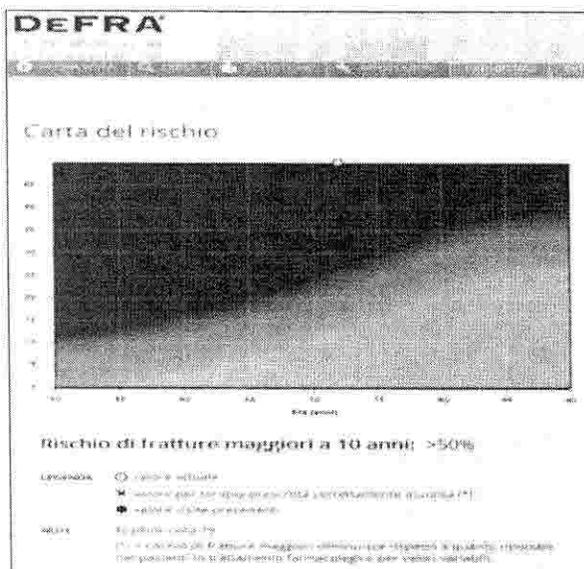
Conversione delle unità di misura dell'altezza: Piedi ↔ cm

del Strumento di stampa e di informazione

00299965

<http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp>

ALGORITMO DeFRA



<https://defra-osteoporosi.it/>

MONITORAGGIO DENSITOMETRICO

1. L'unico esame densitometrico utilizzabile per il follow-up è la densitometria **DXA**.
2. L'esame deve essere ripetuto **con lo stesso apparecchio** pena la scarsa attendibilità delle variazioni rilevate nel controllo evolutivo.
3. **La ripetizione dell'esame non deve avvenire prima di 18-24 mesi** a causa dell'errore di precisione della metodica diagnostica che risiede non solo nelle caratteristiche della stessa strumentazione, ma anche dalle condizioni ambientali in cui opera (variabili nel tempo) e dagli operatori addetti (e dal loro numero) all'esecuzione dell'esame. Esami eseguiti a intervalli minori (salvo rari casi di osteoporosi ad alto turnover) non evidenziano variazioni reali della massa ossea e non possono essere interpretabili. L'errore di precisione (in genere di + 1-3%), infatti, si sovrappone alle variazioni di densità ossea attese dopo 1 anno in assenza di qualsiasi terapia osteoprotettiva. Ricontrare una diminuzione della densità ossea del 3% dopo un anno di trattamento non permette in ogni caso di attribuire tale variazione a un'inefficiacia del trattamento. Un analogo valore riscontrato dopo 2 anni di trattamento consente invece di trarre conclusioni positive circa l'efficacia o meno del trattamento.
4. **Ogni Centro di Densitometria DXA dovrebbe determinare il proprio errore di precisione e calcolare la LSC** ("Least Significant Change") e il monitoraggio densitometrico andrebbe effettuato in relazione all'errore di precisione del singolo tecnico (nel nostro centro LSC è pari a 3,3%.)
5. **La ripetizione dell'esame nel follow-up è giustificata nei seguenti casi:**
 - a. paziente con osteopenia, in relazione alle condizioni cliniche del soggetto e del suo rischio globale di frattura;
 - b. paziente in terapia farmacologica per valutare l'eventuale mancata risposta densitometrica e valutare la possibilità di sospensione della terapia protratta per un adeguato periodo

NOTA BENE: Nei pazienti con osteoporosi che, nonostante l'indicazione clinica, scelgono di non effettuare terapia medica non appare utile ripetere l'indagine densitometrica.

Allegato 6

ESAMI 1° LIVELLO

- VES;
- emocromo completo;
- elettroforesi sieroproteica;
- calcemia;
- fosforemia;
- fosfatasi alcalina totale;
- ALT;
- creatinina;
- calciuria/24h;
- 25(OH)vitamina D;
- testosterone totale (negli uomini)

NB: Può essere utile effettuare il dosaggio dei markers di turnover osseo prima dell'inizio della terapia per verificarne l'efficacia (attualmente non disponibili c/o il nostro laboratorio). I markers di turnover osseo si distinguono in markers di osteoformazione (quali la fosfatasi alcalina ossea, l'osteocalcina, il propeptide N terminale del procollagene di tipo I (PINP) e i markers di riassorbimento osseo (quali il telo peptide N- terminale del collagene I (NTX) e il telopeptide C-terminale del collagene I (CTX).)

NB2: Qualora le proteine totali o l'albumina siano ridotte o aumentate, non essendo disponibile nel nostro laboratorio la misurazione del calcio ionizzato, è possibile calcolare la "calcemia totale corretta" utilizzando una delle seguenti formule:

Calcemia corretta = calcio sierico (mg/dL) + 0,8 x (4 mg/dl – albumina attuale)

Calcemia corretta = calcio sierico (mmol/L) + 0,02 x (4 mg/dl – albumina attuale)

Calcemia corretta = calcio sierico (mmol/L) / (0,55 + proteine tot. (g/L) / 160)

ALLEGATO 7

VITAMINA D

- Negli ultimi anni sono stati dimostrati **importanti effetti scheletrici** (corretta mineralizzazione della matrice, incremento della neoformazione ossea) **ed extrascheletrici** (effetti immunoregolatori, antiproliferativi, antitumorali, effetti trofici sulla muscolatura, ecc) della vitaminaD.
- Il **fabbisogno di vitamina D** varia da 1.500 UI/die (adulti sani) a 2.300 UI/die (anziani, con basso apporto di calcio con la dieta.)
- Il **dosaggio della 25-idrossi-vitamina D [25(OH)D]** sierica rappresenta il metodo più accurato per stimare lo stato di replezione vitaminica D, sebbene le tecniche di dosaggio non siano tuttora adeguatamente standardizzate.
- Sono state identificate **soglie per una condizione di "carenza" e di "insufficienza"** dello stato vitaminico D:

nmol/L	ng/mL	Interpretazione
<25	<10	Grave carenza
25-50	10-20	Carenza
50-75	20-30	Insufficienza
75-125	30-50	Range ideale
125-375	50-150	Possibili effetti indesiderati?
>375	>150	Intossicazione

- **Supplementazione di vitaminaD**
 - Va normalmente somministrata per via orale, limitando l'utilizzo della via intramuscolare ai pazienti con severe sindromi da malassorbimento.
 - In base ai livelli di 25(OH)vitamina D vanno somministrate dosi cumulative nell'arco di alcune settimane e poi, una volta corretto il deficit vitaminico, vanno prescritti dosaggi di mantenimento.
 - Il mantenimento varia in funzione dell'età e dell'esposizione solare, con un range compreso tra 800 e 2000 UI/die o equivalenti settimanali.

Valore basale di 25(OH)D o presunto stato carenziale	Dose terapeutica cumulativa di vitamina D	Dose giornaliera di mantenimento
<10 ng/mL o 25 nmol/L	600.000	2000
10-20 ng/mL o 25-50 nmol/L	400.000	1000
20-30 ng/mL o 50-75 nmol/L	100.000	800

ALLEGATO 8
TERAPIA MEDICA

1) Osteoporosi post-menopausale

Tabella XIX - Livelli di evidenza.

Bisfosfonati	Obiettivo terapeutico			
	BMD	Fx -vert	Fx- non vert	Fx- Femorali
Alendronato	1	1	1	1
Clodronato 800 mg/die/os	1	1	1	-
Etidronato	1	1	-	-
Ibandronato	1	1	1*	-
Risedronato	1	1	1	1
Zoledronato	1	1	1	1

BMD, *bone mineral density*. *Evidenza derivata da studi post hoc o da meta-analisi (vedi testo).

Tabella XX - Livelli di evidenza.

Altre terapie	Obiettivo terapeutico			
	BMD	Fx -vert	Fx- non vert	Fx- Femorali
Teriparatide	1	1	1	-
PTH 1-84	1	1	-	-
Stronzio ranelato	1*	1	1	1°
Terapia ormonale sostitutiva*	1	1	1	1
Raloxifene	1	1	-	-
Bazedoxifene	1	1	-	-
Denosumab	1	1	1	1

BMD, *bone mineral density*; PTH, parathyroid hormone. *Influenzata dal maggior peso molecolare dello stronzio; °evidenza derivata da studi post hoc (vedi testo); #per i suoi effetti collaterali non è più indicata per la terapia dell'osteoporosi.

2) Osteoporosi maschile

Intervento farmacologico	Obiettivo terapeutico			
	BMD	Fx -vert	Fx- non vert	Fx- Femorali
Alendronato	1	2	-	-
Risedronato	1	2	-	-
Zoledronato	1	1	2	2
Teriparatide	1	1	-	-
Stronzio ranelato	1	-	-	-
Denosumab	1	1	-	-

BMD, *bone mineral density*.

3) Osteoporosi da glucocorticoidi

Intervento farmacologico	Obiettivo terapeutico			
	BMD	Fx -vert	Fx- non vert	Fx- Femorali
Alendronato	1	1*	-	-
Risedronato	1	1*°	-	-
Clodronato	1#	2#	-	-
Teriparatide	1	1	-	-
Zoledronato	1§	-	-	-
Denosumab	2#	-	-	-

*Non *primary end-point*; °emerge solo da meta-analisi di 2 trials; #studio randomizzato non in cieco, monocentrico, a 100 mg i.m./settimana; non ha indicazione specifica in scheda tecnica; §produce incrementi densitometrici superiori al risedronato in uno studio testa a testa.

Livelli di evidenza	Criteri
1	Disamina generale sistematica o meta-analisi di studi controllati randomizzati
2	Studio controllato randomizzato che non risponde ai criteri del Livello 1
3	Studio clinico non randomizzato o studio di coorte

NB: La prescrizione di terapia medica di primo livello è affidata al medico di MMG ed è rappresentata dai bisfosfonati per os ed i.m., dal raloxifene e dal ranelato di stronzio

La terapia medica di secondo livello è affidata all'ambulatorio osteoporosi non responders e complicate ed è rappresentata dai bisfosfonati e.v., denosumab e teriparatide

NB 2: La prescrizione della terapia ormonale sostitutiva e del tibolone è riservata allo specialista in ginecologia.

NB 3: Alla terapia medica va SEMPRE associata supplementazione con vitaminaD e adeguato apporto di calcio con la dieta ed è necessario attendere una normalizzazione del dosaggio di vitD prima di iniziare la terapia antirassorbitiva.

ALLEGATO 9

INDICAZIONI ALL'INVIO DEL PAZIENTE C/O L'AMBULATORIO OSTEOPOROSI COMPLICATE/NON RESPONDERS

- Pazienti non responders alla terapia di 1° livello: non miglioramento densitometrico significativo, riduzione non significativa dei markers di turnover osseo con la terapia antiassorbitiva (attualmente non valutabile perché non disponibili markers di turnover), comparsa di frattura non preesistente.
- Pazienti polifratturati.
- Pazienti in blocco ormonale adiuvante in donne con carcinoma mammario o uomini con carcinoma prostatico.

BIBLIOGRAFIA

1. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis M. Rossini et al. *Reumatismo*, 2016; 68 (1): 1-39
2. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Kanis JA et al. *Osteoporos Int*. 2013 Jan;24(1):23-57
3. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Cosman F et al. *Osteoporos Int*. 2014 Oct;25(10):2359-81.

INDICATORI

1. Corretta compilazione dei questionari MOC da parte dei medici prescrittori $\geq 90\%$

La compilazione dei questionari MOC da parte dei medici prescrittori sarà verificata dalle ginecologhe del Centro Salute Donna cui saranno consegnati (direttamente dal paziente il giorno dell'esame densitometrico) i questionari compilati dai medici MMG in allegato alla richiesta della densitometria ossea.

I questionari MOC non compilati correttamente saranno fotocopiati e inseriti in un raccoglitore apposito e conservati c/o l' UOC Salute Donna. Il numero totale delle MOC eseguite (e quindi il numero totale dei questionari compilabili) sarà conteggiato dal personale dell'UOC Salute Donna.

La prevalenza dei questionari non correttamente compilati sarà conteggiata ogni 6 mesi.

2. Appropriatezza all'invio all'ambulatorio "osteoporosi complicate/non responders" $\geq 90\%$

L'appropriatezza dell'invio all'ambulatorio "osteoporosi complicate/non responders" sarà verificata dalle endocrinologhe e dalla reumatologa afferenti all'UOC Medicina Interna in occasione della visita ambulatoriale.

Le richieste di visita inappropriate (non coerenti con l'allegato 9 del presente PDTA) saranno inserite in un raccoglitore apposito e conservate c/o l'UOC Medicina Interna. Il numero totale delle visite richieste sarà conteggiato dalle infermiere del MFMEME Endocrinologia e MF Reumatologia.

La prevalenza delle visite inappropriate sarà conteggiata ogni 6 mesi.

3. Percentuale del trattamento con terapia antiriassorbitiva/anabolizzante in pazienti con osteoporosi severa sottoposti a vertebroplastica per frattura vertebrale atraumatica o sottoposti a intervento ortopedico per frattura femorale da fragilità

La percentuale di pazienti in terapia antiriassorbitiva/anabolizzante dopo vertebroplastica per frattura vertebrale atraumatica e dopo intervento per frattura di femore atraumatica sarà verificata dalla direzione generale sulla base del registro delle vertebroplastiche effettuate e delle SDO dell'ortopedia in cui sia segnalato intervento per frattura di femore.

Nei pazienti sottoposti a vertebroplastica o sottoposti a intervento per frattura di femore sarà verificata la ricetta di terapia antiriassorbitiva/anabolizzante per osteoporosi entro 3 mesi dall'evento.

La prevalenza di pazienti sottoposti a una delle due procedure e trattati per osteoporosi rispetto a quelli non trattati sarà conteggiata una volta l'anno.