

Pillole di educazione sanitaria per cittadini-consumatori

Troppo medicalizzazione per prevenire le fratture

Domanda La frattura d'anca è un grave problema, ma per prevenirla si fa anche sovradiagnosi di fragilità ossea? C'è rischio di uso eccessivo di farmaci preventivi, inclusa vit. D ± calcio, rispetto a quanto vorrebbero pazienti completamente informati? Stiamo trascurando efficaci interventi non farmacologici?

Scheda 110-111

Fonte (F1). Järvinen TLN et al. Overdiagnosis of bone fragility in the quest to prevent hip fracture. *BMJ* 2015; 350

F2. Douglas F et al. Differing perceptions of intervention thresholds for fracture risk: a survey. *Osteoporos Int* 2012; 23:2135.

F3. Greenspan. Efficacy and safety of singledose zoledronic acid for osteoporosis in frail elderly: RCT. *JAMA Intern Med* 2015;175:913.

F4. Hansen KE et al. Treatment of vit. D insufficiency in postmenopausal women: a RCT. *JAMA Intern Med* 2015.

Premessa. Le fratture d'anca/di femore sono il 20%~ delle fratture maggiori associate all'osteoporosi (insieme a quelle di vertebre, polso, omero, bacino), ma per i loro esiti pesano più della somma di tutte le altre. Le ben più frequenti fratture vertebrali preoccupano molto meno, poiché in ~2/3 dei casi non danno sintomi e si scoprono solo da radiografie. In Italia, dopo anni d'aumento, nel 2014 i soggetti con farmaci per l'osteoporosi sono scesi a 315.300, più frequenti tra gli ultra75enni. Solo 64.000 hanno fratture, il restante **80% usa farmaci in prevenzione primaria**. C'è anche acquisto privato di vit. D e calcio.

Ma allora senza fratture i farmaci servono?



F1. L'osteoporosi non è una malattia, ma un fattore di rischio di frattura. Sino a fine anni '80 si riconosceva dopo una frattura. La mineralometria ossea computerizzata (MOC) ha consentito di misurare la densità ossea (BMD), quantificando una possibile osteoporosi. Nel 1994 un gruppo di studio dell'OMS, con supporto di produttori di farmaci¹, ha definito l'osteoporosi in base a un punteggio, T score, **rapportato ai valori delle giovani sane**², sostenendo che l'osteoporosi è la prima causa di frattura negli anziani. Subito dopo è comparso alendronato (un bisfosfonato) il primo farmaco contro l'osteoporosi. Ma le ricerche valide hanno chiarito che la maggior parte delle fratture si verifica in persone senza osteoporosi (Tab. 1)¹, a seguito di **cadute, che i farmaci antifratturativi non prevengono**.

Un gruppo di studio OMS, supportata dall'*International Osteoporosis Foundation* (IOF) e da altre organizzazioni, con finanziamento di 10 imprese commercia-

li che producono farmaci e tecnologie diagnostiche¹, ha introdotto il FRAX, calcolatore web del rischio di fratture in base a età, sesso, peso, fumo,

alcol, storia di

fratture, con l'opzione di includere una MOC.

Il FRAX è stato ampiamente adottato, benché non abbia dimostrato di identificare i pazienti soggetti a fratture meglio di metodi più semplici¹, né di aver fatto mirare meglio le terapie antifratturative. Chi ha sviluppato FRAX non ha dato accesso alle formule necessarie perché ricercatori indipendenti potessero verificarlo e validarlo¹, in aperto contrasto con lo spirito e gli standard che promuovono la trasparenza nella ricerca¹.

Raccomandazioni per screening e terapie

L'approccio corrente sostiene che la fragilità, valutata con BMD o calcolatori, predica le fratture d'anca, e che i farmaci le prevengano. La *National Osteoporosis Foundation* (NOF)¹ USA e altre organizzazioni raccomandano lo screening universale sopra i 50 anni e farmaci per chi ha il 3% o più di probabilità di frattura d'anca a 10 anni calcolata con FRAX.

Le linee guida NOF candiderebbero a terapie antiosteoporosi oltre il 70% delle donne USA dai 65 anni e oltre il 90% dai 75¹, più che raddoppiando i trattamenti prima raccomandati.

[Anche in Italia la **nuova nota AIFA 79** (9 pagine sui farmaci, 2 righe su stili di vita protettivi) ha ampliato in tanti versi i possibili destinatari di diagnosi e cure. Ad es.: farmaci a chi abbia diagnosi radiologica di **frattura vertebrale, definita come "riduzione di almeno una delle altezze vertebrali di almeno il 20%"**.

Il criterio è ambiguo: un -20% di altezza vertebrale può indicare il grado più lieve di frattura, ma anche deformazioni di tutt'altra natura, e gran parte degli

Tab. 1	Età media iniziale	Durata anni	Fratturati: % senza osteoporosi
Grandi ricerche			
SOF	72	10	85%
OFELY	62	10	56%
DUBBO	70	15	61%
WHI	?	6	75%

Risposta Sì. I farmaci antiosteoporosi hanno scarsa efficacia in prevenzione primaria; su ~100 soggetti trattati per anni, 1 evita la frattura d'anca, alcuni hanno effetti avversi. Se ben informati, molti farebbero altre scelte. Le aggiunte di vit. D e calcio sono eccessive, talora rischiose.

anziani ce l'ha! Se quanto consentito dalla Nota 79 fosse applicato alla lettera, da 300 mila **gli italiani in terapia passerebbero a parecchi milioni**. Inoltre produttori di farmaci e strumenti diagnostici e molti specialisti forzano l'interpretazione, come se in questi casi i farmaci non fossero solo *una delle opzioni* autorizzate, ma *un obbligo*, a prescindere da una complessiva valutazione clinica]

Ci sono prove di eccessi diagnostici...

Le vendite di apparecchi per la MOC sono esplose. In realtà meno di $\frac{1}{3}$ delle fratture è dovuto a fragilità ossea: sono causate da **cadute in anziani**, e dai 55 agli 85 anni l'effetto dell'età è 11 volte maggiore di quello di una bassa BMD

La domanda "Le capita di perder l'equilibrio?" può predire ~il 40% delle fratture d'anca¹, mentre l'osteoporosi ne predice meno del 30%¹.

L'età causa fragilità ossea, ma senza cadute neppure anche fragili si fratturano.

... e di eccessi di cure con farmaci

Come per altre malattie, i farmaci hanno oscurato altre forme di cura, come chiare spiegazioni su **cosa mangiare**¹, la **prescrizione personalizzata** di un piano di **attività fisica** (monitorando poi se lo sta seguendo!), che includa il miglioramento dell'equilibrio e **specifici esercizi** (che hanno dimostrato di **ridurre le fratture del 60%**, più di qualunque farmaco¹), la **luce del sole**, l'aiuto strutturato a **smettere di fumare, interventi su abitazioni** e ambienti e **correzione di difetti visivi** per prevenire le cadute... In una revisione di tutte le 23 ricerche valide sui farmaci più collaudati, i bisfosfonati, su ~30.000 donne trattate con risedronato o alendronato¹¹, la mortalità totale non è cambiata rispetto ai gruppi di controllo. Nelle ricerche con donne soprattutto in **prevenzione secondaria**, cioè già fratturate (media 72 anni) la riduzione di fratture è stata significativa: per la frattura d'anca in termini relativi è **- 40%** rispetto al placebo, ma la **riduzione assoluta** è solo **dell'1%**.

Dunque è stato **necessario trattare 100 donne per ~3 anni per evitare a 1 una frattura d'anca**.

Con le fratture di polso è andata appena meglio: 77 donne da trattare per 3 anni per evitare a 1 di loro un polso fratturato.

Invece nelle ricerche con donne soprattutto in **prevenzione primaria** (età media 68) **non c'è stata riduzione significativa** delle fratture d'anca o di polso.

Se non c'è storia di frattura, bisogna **trattare per ~3 anni 175 donne per prevenire 1 frattura d'anca**,

e non si può essere nemmeno certi, perché il risultato non era significativo.

Purtroppo l'efficacia comparativa dei farmaci oggi disponibili per ridurre le fratture d'anca non è sostanzialmente migliore, come mostra la Tab. 2, tratta da analisi combinate¹ di membri di società scientifiche molto favorevoli a questi farmaci.

Tab. 2 – Riduzione di rischi relativi (RRR) di fratture d'anca¹

Farmaco	RRR da fratture d'anca
Alendronato	40%
Risedronato	26%
Stronzio ranelato	15%*
Teriparatide	35%*
Zoledronato	40%
Denosumab	40%

* Riduzioni non significative.

NB: teriparatide, zoledronato e denosumab, nell'ordine, hanno risultati un po' migliori di alendronato per fratture vertebrali (e teriparatide anche per altre).

Lacune nelle prove disponibili

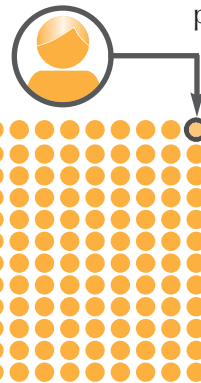
L'età media dei pazienti con frattura d'anca in Europa è ~80 anni, più di $\frac{3}{4}$ delle fratture si verificano in ultra75enni, ma solo 3 ricerche nella citata revisione includono abbastanza donne con queste età, che non hanno mostrato benefici significativi^{F1}.

Non ci sono ricerche valide sulla prevenzione di fratture d'anca nei maschi. Inoltre ci sono dubbi sulla durata ottimale delle terapie, anche perché il piccolo vantaggio aggiuntivo di prolungare i bisfosfonati oltre 5 anni va pesato contro vari rischi.

Per altri farmaci i dati a medio-lungo termine sono carenti.

Non ci sono chiare prove che convenga prevenire le fratture con farmaci.

Sarò quella che evita la frattura d'anca..., o una delle tante donne che hanno preso farmaci per niente?



Danni da diagnosi e terapie

Una diagnosi di ridotta BMD può far temere le cadute e limitare l'attività^{F1}, aggravando l'osteoporosi.

I **bisfosfonati orali** danno **problemi gastrointestinali** (nausea, bruciore e dolore dietro lo sterno...) che provocano interruzioni nel 20% dei pazienti. I bisfosfonati si associano anche a un modico aumento di **fi-**

brillazioni atriali, a **dolore articolare** o **muscolare** e alla rara e grave **osteonecrosi della mandibola** (soprattutto **zoledronato** endovena, che può dare anche **reazioni influenzali** e rare **insufficienze renali acute**). Inoltre **fratture femorali atipiche**: stima di 1,1 all'anno ogni mille trattati a lungo termine^{F1}. Anche **denosumab** è stato associato a fratture atipiche e osteonecrosi.

Lo **stronzio** può dare **tromboembolie**, **infarti cardiaci** e una rara **grave malattia cutanea**. Nei ratti **teriparatide** dà **tumori maligni ossei**. I farmaci più recenti hanno meno dati di sicurezza a medio-lungo termine.

F2. Sovrastima del rischio individuale di frattura

Si è chiesto a 114 neozelandesi inviati a MOC (soprattutto maschi, età media vicina ai 70 anni, 1 su 3 con almeno una caduta l'anno prima e fratture da fragilità o uso di cortisonici, ~metà con terapie antifratturative) di collocare l'osteoporosi in ordine di gravità in una lista di comuni malattie. Si è fatto lo stesso con 161 medici generalisti o specialisti che trattavano l'osteoporosi. La percezione di tutti è risultata simile: meno grave di ictus, morbo d'Alzheimer, cancro mammario, cecità, cardiopatia e diabete, ma più grave di ipertensione, artrosi, asma, polmonite, bronchite e ulcera gastrica.

Quindi si è chiesto quale rischio assoluto di *frattura osteoporotica maggiore*, o nello specifico d'anca, nei 10 anni successivi ritenessero come minimo necessario per accettare/prescrivere una terapia cronica per l'osteoporosi.

I **pazienti** avrebbero considerato la **terapia se il loro rischio fosse stato del 50%** (media), i **medici** del **10%**, gli **specialisti** scendevano al **5%** per la frattura d'anca. Invece le stime di FRAX applicate a quei pazienti prevedevano a 10 anni un **rischio medio del 6% per fratture osteoporotiche maggiori** (vertebre, gambe, braccia, spalla, bacino), e nello specifico del **2% per quelle d'anca**. I **pazienti** dunque **accettavano un rischio di frattura molto maggiore rispetto ai medici**, che pure a loro volta avevano convinzioni pessimistiche sui reali livelli di rischio.

Con conoscenze più accurate dei rischi di base, ben pochi pazienti avrebbero affrontato terapie croniche, e pochi MMG le avrebbero prescritte.

E ciò benché il questionario non parlasse degli effetti avversi delle terapie disponibili, né della loro efficacia men che modesta in prevenzione primaria.

Si è chiesto ai pazienti quale efficacia antifratturativa avrebbero voluto per accettare una terapia cronica con una compressa settimanale (bisfosfonati orali), un'infusione annuale (zoledronato), un'iniezione sottocute al dì per due anni (teriparatide) seguita da una delle due precedenti modalità, o un'iniezione sottocute semestrale (denosumab). La media dei pazienti ha preteso per accettare teriparatide che su 100 trattati 70 evitassero una frattura, e per le altre terapie che la evitassero in 50-60.

[NB: si è già detto che la reale **efficacia assoluta è estremamente inferiore!**].

Comunque 1 paziente su 3 non avrebbe accettato teriparatide neppure con un'efficacia assoluta del 100%. Infine a pazienti e medici si è chiesto se avessero discusso di rischio assoluto, rischio relativo e di n. di pazienti da trattare (NNT) per evitare una frattura, prima di decidere una terapia. I $\frac{2}{3}$ dei medici hanno

risposto di sì, ma molti dei pazienti che già assumevano farmaci non lo ricordavano.

F3. Zoledronato inutile o peggio in anziani fragili

L'85% degli anziani ricoverati ha osteoporosi e i loro tassi di fratture sono 8-9 volte più alti degli anziani che vivono in comunità. Si è attuata una ricerca di alta validità^{F3} di due anni su 181 donne in case di riposo, con osteoporosi e problemi mentali, di mobilità e di autosufficienza, metà con diagnosi di fratture vertebrali e % di rischio di fratture d'anca superiori alle soglie indicate da FRAX per iniziare una terapia.

Obiettivo: stabilire efficacia e sicurezza di zoledronato per trattare l'osteoporosi.

A due anni la BMD è risultata +2,8% con zoledronato e -1,5% con placebo, differenza significativa. Ma la Tab. 3 indica gli eventi avversi.

Zoledronato?
No, grazie!



Tabella 3	Zoledronato	Placebo
Mortalità	16%	13%
Fratture	20%	16%
Eventi avversi gravi	67%	60%
Cadute totali*	78%	59%
Donne cadute	28%	24%
Cadute multiple*	49%	35%
Mal di testa*	16%	7%
Attacchi febbrili*	8%	0
Fatica cronica	24%	15%
Dolori articolari	11%	7%
Dolori muscolari	8%	3%
Malattia similinflu.	7%	2%

* Differenze statisticam. significative.

Con risultati così negativi per le donne trattate, le conclusioni degli autori sconcertano: "Un'infusione di acido zoledronico ha migliorato la BMD per due anni: anche anziane fragili, con problemi cognitivi e di mobilità possono beneficiarne (!). Servono comunque più ampie ricerche".

F4. Vit. D ± calcio spesso inutili

Due analisi combinate di tutte le ricerche valide sugli effetti di supplementi di vit. D su cadute¹ o su esiti scheletrici, vascolari o tumorali¹ hanno dimostrato l'assenza di effetti significativi sulla maggior parte degli esiti indicati (Tab. 4), e che difficilmente future ricerche potranno cambiare tali conclusioni.

Dato che **supplementi/eccessi** di calcio possono aumentare il rischio di **infarti cardiaci**³ e di **cancro prostatico**¹, che c'è molto meno bisogno di calcio in chi evita eccessi di proteine e di sodio^a e che un'alimentazione salutare assicura il fabbisogno senza ricorrere a compresse o al latte³, sembra prudente evitare supplementi di calcio, resistendo a pressioni commerciali senza solide basi¹.

Sul fabbisogno di vit. D c'è una diatriba tra l'Institute of Medicine (IOM) USA, che raccomanda livelli **da**

Smetto finché sono in tempo

Tab. 4 – Effetti dei supplementi di Vit. D ± calcio rispetto ai gruppi di controllo da F4

Cadute	Vit. D da sola // + calcio	-5% // -4%
Infarto cuore	D da sola	-1%
	Vit. D + calcio	+18%
Ictus	Vit. D da sola	+9%
	Vit. D + calcio	-1%
Cancro	Vit. D ± calcio	-1%
Fratture tot.	D da sola	-3%
	Vit. D + calcio	-8%*
Fratture anca	D da sola	+11%
	Vit. D + calcio	-16%*
Mortalità	Vit. D da sola // + calcio	-3% // -4%

* Differenze statisticamente significative, ma **solo nei ricoverati (-25%*)**, **NON in chi vive in comunità** (+12%, specie nelle ricerche più grandi e recenti)¹.

20 ng/ml, e molte società scientifiche e l'industria farmaceutica, che raccomandano **oltre 30 ng/ml** e propongono supplementi di vit. D per livelli inferiori, definiti **insufficienza**. Ma la maggior parte della popolazione mondiale ha meno di 30 ng/ml, e l'**indicazione di NOF, IOF**, ecc. di **almeno 30 ng/ml favorisce un gigantesco mercato mondiale** dei supplementi (€ 5 miliardi nel 2013), abbinato a quello delle **misurazioni** (laboratori e produttori di kit di analisi), e dei **latticini/cibi fortificati**¹.

Una **ricerca in doppio cieco**^{F4} ha aiutato a chiarire la controversia, assegnando per un anno 230 donne sessantenni, che partivano da 14-27 ng/ml di vit. D, a supplementazioni di vit. D di 800 UI al giorno (dose ritenuta ottimale), o a megadosi di 50.000 UI 2 volte al mese, o a placebo.

Risultati. I livelli medi di vit. D sono stati 19 ng/ml con placebo, 28 con supplementazione **ottimale** e 56 con megadosi. Il **calcio assorbito** è stato **+1% con megadosi**, **-2% con supplementazione ottimale**, e **-1,3% con placebo**. **Non c'è stata alcuna differenza** in BMD alla colonna lombare, all'anca o in tutto il corpo, o nel **punteggio dell'osso trabecolare**, o in **test di mobilità funzionale**, né nella **massa muscolare**, nel **n. di cadute** o di **questionari di valutazione dello stato di salute**, né in **ricoveri o fratture**. L'**eccesso di calcio urinario** si è verificato 9 volte, di cui **7 con megadosi** di vit. D.

La ricerca supporta dunque la posizione IOM, di considerare **adeguati livelli di ~20 ng/ml**.

Stile di vita per prevenire le fratture

• **Esercizio fisico.** Non solo preserva, ma può **aumentare la densità ossea anche in anziani** se effettuato contro la forza di gravità: fare le scale, camminare, ballare, esercizi con pesi, tai-chi. È dimostrato che programmi per prevenire le cadute **riducono le fratture (-60%)**, più dei farmaci⁴.

• **Non fumare.** Il **fumo** aumenta il rischio di fratture osteoporotiche, soprattutto d'anca: **+84%**⁵.

• **Dieta mediterranea.** L'enorme ricerca europea EPIC ha confermato negli adulti una riduzione di fratture d'anca⁶ proporzionale all'adesione alla dieta mediterranea. I gruppi di cibi più influenti sono stati (g al dì):

carne: +18% di fratture per ogni 60 g
grassi saturi: +12% " " " " 13 g
verdura: -14% " " " " 125 g
frutta: -11% " " " " 170 g

troppo alcol: cioè 2 e 4 o più bicchieri di vino per donne e uomini: **+74%** rispetto a un **uso moderato**.

Latte e formaggi non sono risultati protettivi (negli anziani c'è persino una tendenza al maggior rischio³). Per le necessità di calcio (da non esagerare) meglio puntare su **mandorle, frutta e verdura** (ottimi **cavoli e foglie verdi**, anche fonti di **vit. K** antifratture), per quanto spiegato in altre schede³.

Restano valide le altre indicazioni di cui alle schede³.

• **Farmaci.** Si confermano a rischio **ormoni tiroidei** nei maschi; **alte dosi di corticosteroidi** anche spray; **tranquillanti, antidepressivi ISRS**, per aumento di osteoporosi e cadute; **anticonvulsivanti**; l'antidiabetico **pioglitazone**; **inibitori di pompa protonica**, per uso prolungato; diuretici dell'ansa tipo **furosemide**. Invece un'analisi combinata⁷ ha confermato che i **diuretici tiazidici e simil-tiazidici**, oltre che eccellenti antipertensivi, hanno anche effetto antiosteoporosi e antifratture (-20%).

Commenti conclusivi. Sul serio problema delle fratture si innesta una forte pressione commerciale che spinge all'eccesso di diagnosi, esagerando i rischi individuali di frattura e l'efficacia dei farmaci (minima in prevenzione primaria) e sminuendone gli effetti avversi. Una conoscenza più accurata dei rischi di base e del rapporto rischi-benefici delle terapie **preventive** porterebbe molti pazienti (e medici!) a preferire strategie basate su modifiche salutari dello stile di vita.

Dott. A. Donzelli, Direttore Area EdAp – ASL Milano **Dott. E. Maestri, Area Farmaci Agenzia San. Emilia-Romagna**

1. Per bibliografia vedi *Pillola di BPC* per medici 126-127/2015.
2. Vedi anche la *Pillola di ES* 82/2012 su Osteoporosi/osteopenia e Quando è utile fare e quando ripetere una MOC.
3. Oltre a 1, v. anche *Pillole di BPC* 87 ed *ES* 68/2011 su Effetti avversi dei supplementi di calcio // *Pillole BPC* 118 ed *ES* 102/2014 su Latte, fratture e mortalità // *Pillole di BPC* 43 ed *ES* 28/2007 Prevenire le fratture.
4. El-Khoury, *BMJ* 2013 . // 5. Kanis JA. *Osteoporos Int* 2005; 16:155.
6. Benetou, *Osteoporos Int* 2013 . // 7. Caudarella R et al. Thiazides on bone markers, mineral density and fractures. *JBMM* 2015 in press.

(a) Moderando sodio e proteine si riducono perdite urinarie di calcio e necessità di rimpiazzarle con il cibo.

Diritti in Salute

Conoscere i propri diritti fa bene alla salute
 Spesa finanziata dal Ministero dello Sviluppo Economico ai sensi del Decreto 6 agosto 2015

DIRITTI IN SALUTE

ALTROCONSUMO
 Il tuo punto di forza

ACU
 Associazione Consumatori e Produttori
 Organizzazione senza scopo di lucro