

Dimensione attuale del fenomeno osteoporosi in Italia

The current burden of osteoporosis in Italy

U. Tarantino
I. Cerocchi
M. Celi
C. Rao

RIASSUNTO

L'osteoporosi è una patologia molto diffusa: si stima che nel mondo oltre 200 milioni di individui ne siano affetti. In Italia colpisce circa 5.000.000 di persone, di cui oltre l'80% è rappresentato da donne in post-menopausa. Per l'osteoporosi ogni anno in Italia si registrano quasi 100.000 ricoveri per fratture di collo femore; i dati riguardanti le altre sedi di frattura sono sottostimati, in quanto l'ospedalizzazione non è sempre necessaria. Le fratture di femore determinano gravi conseguenze in termini di costi sociali: la mortalità entro un anno dalla frattura è del 20%, il 30% dei pazienti è affetto da una invalidità permanente e il 40% di essi perde la capacità di camminare autonomamente. In Italia i costi dell'osteoporosi superano il miliardo e mezzo di euro all'anno, di cui oltre un miliardo è imputabile alle fratture di femore. La maggior parte dei pazienti con frattura da fragilità non riceve un trattamento per l'osteoporosi. Inoltre, l'efficacia dei farmaci attualmente utilizzati per l'osteoporosi può risultare compromessa dalla scarsa aderenza alla terapia. Denosumab, una nuova molecola disponibile per il trattamento dell'osteoporosi, al dosaggio di 60 mg per via s.c. ogni 6 mesi, ha dimostrato di possedere una robusta efficacia antifratturativa a livello di tutti i siti scheletrici, con un buon profilo di tollerabilità e sicurezza. Denosumab pertanto, grazie alla provata efficacia antifratturativa, alla buona tollerabilità e alla pratica e conveniente modalità di somministrazione, potrà costituire una valida alternativa ai farmaci classicamente utilizzati nel trattamento dell'osteoporosi.

Parole chiave: osteoporosi, epidemiologia, aderenza, fratture da fragilità, denosumab

SUMMARY

Osteoporosis is a common disease: world statistics estimate that over 200 million individuals are affected by this condition. In Italy around 5 million individuals have osteoporosis and 80% of them are post-menopausal women. Every year in Italy there are almost 100,000 hospital admissions for hip fractures due to osteoporosis, whereas the data concerning fractures at other sites are underestimated, because hospitalization is not always required. Hip fractures have serious consequences in terms of social costs: mortality rate within one year from fracture is 20%, about 30% of patients have permanent disability and 40% of them lose the ability to walk independently. In Italy the costs of osteoporosis exceed 1,5 billion Euros per year and over one billion of these are attributable to hip fractures. Most patients with fragility fractures do not receive an appropriate treatment for osteoporosis. Moreover, the efficacy of the drugs used for osteoporosis may be impaired by poor adherence to treatment. Denosumab, a new drug available for the treatment of osteoporosis, given as a 60 mg s.c. injection every 6 months, demonstrated a significant antifracture efficacy at all skeletal sites, with a good

Università di Roma
Tor Vergata, Fondazione
Policlinico Tor Vergata,
Divisione di Ortopedia
e Traumatologia, Roma

Indirizzo per la corrispondenza:

Umberto Tarantino
Fondazione Policlinico Tor
Vergata, Divisione di Ortopedia
e Traumatologia
viale Oxford 81
00133 Roma
Tel./Fax 06 20903465

*Ricevuto il 4-11-2010
Accettato il 10-11-2010*

safety profile. Therefore denosumab, due to its robust efficacy in reducing fracture risk, its good tolerability profile and its convenient dosing regimen, may represent a valuable alternative to standard therapies used for the treatment of osteoporosis.

Key words: osteoporosis, epidemiology, adherence, fragility fracture, denosumab

EPIDEMIOLOGIA DELL’OSTEOPOROSI

L’osteoporosi è una patologia molto diffusa e si stima che attualmente nel mondo siano oltre 200 milioni gli individui affetti. Essa è una patologia tipicamente età-correlata, con un’incidenza che aumenta proporzionalmente all’invecchiamento della popolazione e con una prevalenza di circa il 30% nelle donne in post-menopausa negli Stati Uniti e nell’UE. L’osteoporosi, ritenuta una patologia di pertinenza della donna, è presente anche nella popolazione maschile. Tra la popolazione ultra 50enne, infatti, 1 donna su 3 ed 1 uomo su 8 sono affetti da questa patologia; negli Stati Uniti 2 milioni di uomini soffrono di osteoporosi e circa 12 milioni sono a rischio di svilupparla. In Italia questa affezione colpisce circa 5.000.000 di persone, di cui oltre l’80% è rappresentato da donne in post-menopausa. Solo una donna su due tra quelle affette da osteoporosi ne è a conoscenza; per gli uomini il rapporto è di uno a cinque^{1,2}.

EPIDEMIOLOGIA DELLE FRATTURE DA FRAGILITÀ

Tra il 2000 e il 2007 in Italia sono stati registrati circa 700.000 ricoveri per fratture di collo femore; tali dati, provenienti dalle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) e resi noti dal Ministero della Salute, risultano attendibili principalmente per le fratture di collo femore, le uniche che comportano sicuramente un ricovero ospedaliero. Nel solo 2007 sono stati registrati quasi 98.000 ricoveri per fratture di femore prossimale, di cui il 78% in soggetti con più di 75 anni, con un rapporto maschi:femmine di 1:4. Tra il 2000 e il 2007 l’incidenza nelle varie fasce d’età è rimasta sostanzialmente costante, nonostante l’aumento del numero assoluto delle fratture, a causa del contestuale invecchiamento della popolazione (Tab. I).

Tab. I. Incidenza (%) delle fratture di collo femore per sesso e fasce d’età in Italia.

	Maschi				Femmine				tot
	45-64	65-75	> 75	tot	45-64	65-75	> 75	Tot	
2000	3,32	12,00	77,86	15,42	4,16	25,92	165,30	42,40	30,12
2001	3,33	12,15	78,89	15,89	4,55	25,82	172,37	44,86	31,66
2002	3,24	11,94	78,58	15,97	4,29	26,28	173,13	45,54	32,05
2003	3,13	11,44	81,34	16,40	4,13	25,35	171,39	45,43	32,17
2004	3,38	12,37	78,03	16,49	4,59	26,51	168,23	45,71	32,33
2005	3,30	11,89	80,01	16,88	4,39	26,26	170,08	46,55	32,94
2006	3,24	11,93	79,62	16,98	4,37	25,62	168,03	46,18	32,78
2007	3,16	11,83	79,63	17,02	4,34	25,34	171,93	47,06	33,25
Media	3,26	11,94	79,24	16,38	4,35	25,89	170,06	45,47	32,16

Rielaborazione dati ISTAT³ e Archivio SDO⁴.

I dati, tratti dalle SDO del Sistema Sanitario Nazionale, riguardanti le fratture a livello di altri siti scheletrici, invece, non sono affidabili in quanto, non essendo sempre richiesta l’ospedalizzazione, si determina una sottostima della loro reale incidenza. Si stima, infatti, che le fratture di caviglia registrate siano un terzo di quelle realmente avvenute, quelle di omero un quarto e quelle di polso solo un quinto. Un discorso a parte meritano le fratture vertebrali, che risultano sintomatiche solo nel 30% dei casi (e di queste solo un terzo viene registrato) e asintomatiche addirittura nel 70% dei casi, a discapito di una corretta stima della loro incidenza.

CONSEGUENZE DELLE FRATTURE DA FRAGILITÀ

Le fratture da fragilità minano la qualità di vita dei soggetti colpiti e gravano notevolmente sul sistema socio-sanitario. Le fratture di femore, in particolare, determinano gravi conseguenze in termini di costi sociali: la mortalità entro un anno dalla frattura è del 20% (5% nel periodo immediatamente successivo all’evento), il 30% dei pazienti è affetto da una invalidità permanente, il 40% perde la capacità di camminare autonomamente e l’80% è incapace di svolgere autonomamente almeno un’attività della vita quotidiana. Inoltre, negli anziani con età superiore a 75 anni la probabilità di sopravvivenza dopo la frattura diminuisce notevolmente rispetto alla popolazione generale non fratturata; l’incremento della mortalità persiste per 5 anni per tutte le fratture e sino a 10 anni per le fratture femorali⁵. Le complicanze fratturative dell’osteoporosi hanno quindi un ruolo di rilievo tra le possibili cause di disabilità negli anziani, assumendo proporzioni paragonabili solo a quelle

dell'infarto miocardico acuto⁶. I costi diretti ospedalieri delle fratture nei soli soggetti con età superiore a 65 anni superano quelli derivanti dai ricoveri per infarto nei soggetti ultra 45enni, divenendo quasi il doppio se si prendono in considerazione anche i costi di riabilitazione. La spesa sanitaria per la patologia osteoporotica cresce in modo esponenziale di anno in anno. In Italia i costi superano il miliardo e mezzo di euro, di cui oltre un miliardo è imputabile alle fratture di femore (Tab. II)⁷.

Tab. II. Stima dei costi delle fratture osteoporotiche in Italia negli anziani > 65 anni - Anno 2006.

Anziani > 65 con frattura femorale	1.100 milioni di euro
Anziani > 65 con fratture vertebrali	300 milioni di euro
Anziani > 65 con fratture di omero	85 milioni di euro
Anziani > 65 con fratture di polso	88 milioni di euro
Anziani > 65 con fratture di caviglia	80 milioni di euro
Totale	1.653 milioni di euro

A tali spese concorrono i costi dell'ospedalizzazione, con e senza chirurgia, dei centri di riabilitazione, dei farmaci, ecc., portando ad un costo unitario che, secondo una stima del 2002, si aggira intorno ai 2500 euro per le fratture di polso, 4000 euro per quelle di omero e 13.500 euro per quelle di femore⁸.

I costi diretti risultano da 1 a 4 volte più alti nei pazienti fratturati rispetto ai soggetti osteoporotici non fratturati, a seconda delle sedi di frattura, con i valori più alti per le fratture di femore⁹. Inoltre, il coinvolgimento di soggetti con età inferiore a 65 anni, socialmente "produttivi", deve far tener conto dei costi indiretti, che comprendono le spese dovute ai giorni di assenza dal lavoro per malattia o disabilità e che raggiungono quasi il 30% della spesa totale. Ai costi diretti ed indiretti a carico del Servizio Sanitario Nazionale, si devono poi aggiungere le spese a carico del privato per le prestazioni assistenziali non rimborsate (ad es. le spese di riabilitazione)¹⁰.

UNDERTREATMENT

L'osteoporosi viene trattata in meno del 30% delle donne in post-menopausa e in meno del 10% degli uomini in età senile con una pregressa frattura¹¹. La maggior parte dei pazienti con frattura da fragilità non riceve un trattamento per l'osteoporosi, come dimostrato in uno studio del 2004 su un campione di oltre 1600 pazienti (età > 50 anni) ricoverati per una frattura da fragilità (50% frattura

di femore), in cui solo nel 15% dei casi erano stati prescritti farmaci per l'osteoporosi¹². Ciò è particolarmente rilevante se si considera che il rischio di una successiva frattura è aumentato nei pazienti con pregresse fratture. Ad esempio, una delle fratture più sottovalutate, quella di polso, predispone ad un elevato rischio di rifrattura: una metanalisi del 2005 ha mostrato che, dopo una frattura di polso, il rischio relativo di incorrere in un'altra frattura di polso è di 3,3, inferiore solo al rischio di subire una nuova frattura vertebrale dopo la prima (Tab. III)¹³.

Tab. III. Variazione del rischio relativo (RR) di rifrattura a seconda delle sedi.

Sede di frattura pregressa	RR di nuova frattura		
	Femore	Colonna	Polso
Polso	1,9	1,7	3,3
Colonna	2,3	4,4	1,4
Femore	2,3	2,5	1,4

Modificata da Kanis et al.¹³

Se si considerano, inoltre, tutti i soggetti con frattura da fragilità, nel 25% dei pazienti sono già presenti delle fratture vertebrali, spesso misconosciute, la cui prevalenza sale a oltre il 50% nel caso di soggetti con fratture femorali¹⁴.

ADERENZA ALLA TERAPIA FARMACOLOGICA

Diversi studi hanno dimostrato un'associazione positiva tra maggiore aderenza alla terapia per l'osteoporosi e prevenzione delle fratture. Ciò sottolinea l'importanza di interventi volti a migliorare l'aderenza alla terapia¹⁵. I farmaci utilizzati nel trattamento dell'osteoporosi, quali bisfosfonati, ranelato di stronzio, raloxifene e paratormone hanno dimostrato, con livelli variabili di efficacia, di ridurre significativamente il rischio di frattura nel corso degli studi clinici registrativi. Ciononostante, l'efficacia di questi trattamenti nella pratica clinica può risultare compromessa dalla scarsa aderenza alla terapia¹⁶, sostanzialmente dovuta ai potenziali effetti collaterali associati all'assunzione o alle peculiari modalità di somministrazione della terapia stessa. Ad esempio, la persistenza (continuazione del trattamento per tutta la durata prescritta), la compliance (rispetto delle prescrizioni nell'assunzione del trattamento), e l'aderenza (combinazione di persistenza e compliance) risultano infatti spesso inadeguate nel trattamento a lungo termine con

i bisfosfonati, comportando risultati clinici non ottimali e un conseguente aumento dei costi. I pazienti con scarsa compliance al trattamento con bisfosfonati, rispetto a quelli con compliance ottimale, presentano, infatti, un aumento del rischio di frattura pari al 16% per le fratture non vertebrali, al 28% per le fratture di femore e al 43% per le fratture vertebrali clinicamente manifeste¹⁷. Uno studio sull'utilizzo dei bisfosfonati condotto in 35.537 donne seguite per 2 anni, ha mostrato che quelle con compliance inferiore al 50% traevano scarso beneficio dal trattamento, mentre gli effetti positivi aumentavano progressivamente con l'aumento della compliance stessa oltre livelli del 50%¹⁸. Altri studi hanno evidenziato che meno della metà delle donne in età post-menopausale presenta un'aderenza al trattamento con bisfosfonati pari almeno all'80%¹⁹. Questi dati suggeriscono quindi la necessità di nuove opzioni terapeutiche che possano migliorare l'aderenza al trattamento per l'osteoporosi. In questo contesto si colloca denosumab, una nuova molecola disponibile per il trattamento dell'osteoporosi post-menopausale. Denosumab è un anticorpo monoclonale interamente umano diretto specificamente contro il RANKL, che ne impedisce il legame con il suo recettore RANK presente sulla superficie degli osteoclasti e dei loro precursori, bloccandone la maturazione, l'attivazione e la sopravvivenza²⁰. In tal modo denosumab determina una riduzione del rimodellamento osseo e un incremento della densità minerale, del volume e della resistenza meccanica dell'osso.

Gli studi clinici randomizzati e controllati, condotti in donne osteopeniche ed osteoporotiche, hanno dimostrato che, al dosaggio di 60 mg per via s.c. ogni 6 mesi, denosumab determina significativi incrementi della BMD in tutti i siti scheletrici valutati, rapide e prolungate riduzioni dei marcatori biochimici del turnover osseo e significative riduzioni del rischio di frattura vertebrale, non vertebrale e di femore.

Denosumab ha inoltre dimostrato di possedere un buon profilo di tollerabilità e sicurezza in quanto la frequenza e la tipologia degli eventi avversi riportati è risultata simile al placebo o al trattamento con bisfosfonati²⁰⁻²⁴.

CONCLUSIONI

L'osteoporosi è una malattia di rilevanza sociale la cui incidenza aumenta con l'età fino a colpire una grossa percentuale della popolazione anziana in Paesi con lunga aspettativa di vita. Le fratture da fragilità hanno importanti implicazioni sanitarie, sociali ed economiche

e sono generalmente associate ad aumento della mortalità, morbilità e disabilità a lungo termine, oltre che ad un aumento del rischio di altre fratture. L'osteoporosi è quindi una patologia severa con un impatto rilevante sulla qualità di vita dei pazienti e che comporta costi elevati a carico del Sistema Sanitario Nazionale. Nonostante ciò, ancora oggi la maggior parte dei pazienti che subisce una frattura da fragilità non riceve un trattamento per l'osteoporosi. Inoltre, anche quando il trattamento viene correttamente impostato, l'aderenza a lungo termine ai trattamenti attualmente disponibili può risultare non ottimale, con una conseguente compromissione dell'efficacia clinica degli stessi nella riduzione delle fratture. È quindi necessario impostare adeguati interventi preventivi finalizzati alla riduzione del rischio di fratture, specie quelle di femore nei soggetti di età avanzata. Provvedimenti generali non farmacologici, quali un'adeguata assunzione di calcio e vitamina D con la dieta (o la correzione di loro eventuali deficit tramite la supplementazione) e l'attività fisica regolare, unitamente alla correzione di fattori di rischio, quali il fumo e l'eccessiva assunzione di alcolici, e alla riduzione del rischio di cadute, possono essere raccomandati a tutti i soggetti senza controindicazioni. Questi interventi, tuttavia, non annullano il rischio di frattura, e, nei pazienti ad aumentato rischio fratturativo, è necessario prendere in considerazione anche un approccio farmacologico. I farmaci attualmente disponibili per il trattamento dell'osteoporosi hanno dimostrato di essere in grado di prevenire le fratture anche se l'aderenza a questi regimi risulta ancora sub-ottimale. Esiste quindi la necessità di poter disporre di nuove opzioni terapeutiche che, oltre ad essere efficaci e ben tollerate, possano favorire l'aderenza al trattamento, grazie a modalità di somministrazione più pratiche e convenienti. In questo contesto si inserisce denosumab, un trattamento innovativo dotato di una provata efficacia antifratturativa, di un buon profilo di sicurezza e tollerabilità. La modalità di somministrazione, iniezione sottocutanea una volta ogni sei mesi, è inoltre potenzialmente in grado di aumentare gli attuali livelli di aderenza al trattamento dell'osteoporosi. Denosumab pertanto, costituirà una valida alternativa ai farmaci classicamente utilizzati nel trattamento dell'osteoporosi.

Acknowledgements

La pubblicazione di questo articolo è stata realizzata grazie al supporto educativo incondizionato di Amgen Dompé e di GlaxoSmithKline.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Tarantino U, Cannata G, Lecce D, et al. *Incidence of fragility fractures*. Aging Clin Exp Res 2007;19(4Suppl):7-11.
- ² Reginster JY, Burlet N. *Osteoporosis: a still increasing prevalence*. Bone 2006;38:S4-9.
- ³ <http://demo.istat.it>
- ⁴ <http://www.salute.gov.it/ricoveriospedalieri/ricoveriospedalieri.jsp>
- ⁵ Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, et al. *Mortality risk associated with low- trauma and subsequent fracture in men and women*. JAMA 2009;301:513-21.
- ⁶ Piscitelli P, Iolascon G, Gimigliano F, et al. *Incidence and cost of hip fractures compared to acute myocardial infarction in the Italian population: a 4-year survey*. Osteoporosis Int 2007;18:211-9.
- ⁷ Rielaborazione The European House - Ambrosetti su dati Rossini M, Piscitelli P, Adami S, et al. *Incidenza e costi delle fratture di femore in Italia*. Reumatismo 2005 e Archivio SDO (Schede di Dimissione Ospedaliera), Ministero della Salute.
- ⁸ Bouee S, Lafuma A, Fagnani F, et al. *Estimation of direct unit costs associated with non-vertebral osteoporotic fractures in five European countries*. Rheumatology Int 2006;26:1063-72.
- ⁹ Shi N, Foley K, Lenhart G, et al. *Direct healthcare costs of hip, vertebral and non-hip, non-vertebral fractures*. Bone 2009;45:1084-90.
- ¹⁰ *L'Out of Pocket sanitario nelle regioni italiane*. Analisi dei dati dell'indagine Istat Multiscopio 2005.
- ¹¹ Briançon D, De Gaudemar JB, Forestier R, et al. *Management of Osteoporosis in women with peripheral osteoporotic fractures after 50 years of age: a study of practices*. Joint Bone Spine 2004;71:128-30.
- ¹² Panneman MJ, Lips P, Sen SS, et al. *Undertreatment with anti-osteoporotic drugs after hospitalization for fracture*. Osteoporosis Int 2004;15:120-4.
- ¹³ Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, et al. *Assessment of fracture risk*. Osteoporosis Int 2005;16:581-9.
- ¹⁴ Gallacher SJ, Gallagher AP, McQuillan C, et al. *The prevalence of vertebral fracture amongst patients presenting with non-vertebral fractures*. Osteoporosis Int 2007;18:185-92.
- ¹⁵ Cadarette SM, Solomon DH, Katz JN, et al. *Adherence to osteoporosis drugs and fracture prevention: no evidence of healthy adherer bias in a frail cohort of seniors*. Osteoporosis Int 2010 Jun 8 [Epub ahead of print] DOI 10.1007/s00198-010-1309-z.
- ¹⁶ Huas D, Debais F, Blotman F, et al. *Compliance and treatment satisfaction of post menopausal women treated for osteoporosis. Compliance with osteoporosis treatment*. BMC Women's Health 2010;10:26.
- ¹⁷ Kendler DL et al. *Adherence, preference, and satisfaction of postmenopausal women taking denosumab or alendronate*. Osteoporosis Int 2010 Sep 9 [Epub ahead of print].
- ¹⁸ Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, et al. *Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases*. Mayo Clin Proc 2006;81:1013-22.
- ¹⁹ Feldstein AC, Weycker D, Nichols GA, et al. *Effectiveness of bisphosphonate therapy in a community setting*. Bone 2009;44:153-9.
- ²⁰ Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. *Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis*. N Engl J Med 2009;361:756-65.
- ²¹ McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al. *Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density*. N Engl J Med 2006;354:821-31.
- ²² Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, et al. *Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial*. Bone 2008;43:222-9.
- ²³ Brown JP, Prince RL, Deal C, et al. *Comparison of the effect of denosumab and alendronate on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial*. J Bone Miner Res 2009;24:153-61.
- ²⁴ Kendler DL, Miller P, Brown J, et al. *Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy*. J Bone Miner Res 2010;25:72-81.