

Vitamina D3: profilo farmacoeconomico nella prevenzione dell'osteoporosi e delle sue complicanze



Orietta Zaniolo ⁽¹⁾

ABSTRACT

Hypovitaminosis D is one of the principal risk factors for osteoporosis. Some studies estimated that more of 40% of Italian women over sixty are osteoporotic. Osteoporotic fracture is a significant cause of morbidity and cost. In Italy, in 2002, the global burden for hip fractures in over 65-years old patients has been estimated in more than one billion euro.

Administration of vitamin D to prevent pathological fractures has a low cost-efficacy ratio, which reaches dominance compared to non-treatment in women over 70, i.e. avoided management costs of fractures exceed cost of therapy.

In primary prevention, use of vitamin D3 involves some advantages with respect to partially or totally activated forms: higher safety and tolerability, lower costs and less frequent administrations.

In order to prevent hypovitaminosis D, Regional Health Service of Toscana started to dispense free cholecalciferol to every person with more than 65 years (two 300.000 UI vials).

The impact on the National Health Service budget, supposing all Italians over 65 would take cholecalciferol, has been estimated; annual savings resulted in more than 100.000.000 euro, only for hospitalization costs due to avoided fractures.

Keywords: vitamin D3, osteoporosis, fracture costs, cost-effectiveness

Farmeconomia e percorsi terapeutici 2006; 7 (1): 71-82

INTRODUZIONE

La vitamina D3, o colecalciferolo, è un derivato del colesterolo prodotto a livello cutaneo; in seguito all'azione dei raggi ultravioletti della radiazione solare, il 7-deidrocolesterolo, un suo precursore, viene convertito in pre-vitamina D3, che spontaneamente isomerizza a formare vitamina D3. La quantità di vitamina D sintetizzata a livello cutaneo dipende dall'intensità e dal tempo di esposizione alle radiazioni solari; i massimi livelli di vitamina circolante si riscontrano infatti alla fine della stagione estiva. La vitamina D può essere anche introdotta con la dieta, ma questo tipo di apporto è meno rilevante rispetto alla produzione cutanea.

La vitamina D, endogena o esogena, viene idrossilata a livello epatico in calcifediolo (25(OH)-D3), che circola legato a una alfa-globulina specifica. La 25(OH)-D3 ha un'emivita plasmatica di 19 giorni e rappresenta la principale forma di vitamina D circolante. L'idrossilazione finale, con formazione di calcitriolo (1,25(OH)2-D3), la forma metabolicamente più attiva, avviene in sede renale. L'emivita di calcitriolo è di 3-5 ore. Le idrossilazioni, sia la

prima a livello epatico che la seconda mediante enzimi renali, avvengono sotto il controllo della calcemia, con la mediazione dell'ormone paratiroideo (PTH). La porzione di colecalciferolo non utilizzata rimane nell'organismo per mesi, depositata a livello del tessuto adiposo.

La classificazione delle ipovitaminosi D, soprattutto per quanto riguarda la relazione fra concentrazione plasmatica di 25(OH)-D3 e stato funzionale dell'osso, è tuttora oggetto di dibattito; la maggior parte dei lavori pubblicati sull'argomento prevede la seguente distinzione:

- concentrazioni di 25(OH)-D3 comprese fra 50 e 200 nmol/L (20-80 ng/ml): livello normale di vitamina D con omeostasi del calcio e metabolismo osseo nella norma;
- concentrazioni di 25(OH)-D3 comprese fra 25 e 50 nmol/L (10-20 ng/ml): insufficienza moderata di vitamina D, con sub-ottimale assorbimento di calcio, potenziale iperparatiroidismo ed elevato rischio di sviluppare osteoporosi;
- concentrazioni di 25(OH)-D3 comprese fra 0 e 25 nmol/L (0-10 ng/ml): insufficienza

⁽¹⁾ Centro Ricerche Farmacoeconomiche, Advanced Research srl

grave di vitamina D con iperparatiroidismo secondario ed elevato rischio di sviluppare osteomalacia.

Le cause più frequenti di ipovitaminosi D sono la ridotta esposizione al sole, una dieta particolarmente carente di alimenti ricchi di vitamina D e alcune patologie croniche (ad es. disturbi da malassorbimento); condizioni particolarmente diffuse fra i soggetti anziani. In Europa circa il 47% delle donne di età superiore a 70 anni hanno livelli di vitamina D, misurati nel periodo invernale, inferiori a 30 nmol/L (12ng/ml) [1].

Nonostante il ruolo centrale delle radiazioni UV nella sintesi di vitamina D, due recenti studi di popolazione hanno dimostrato che alcuni paesi mediterranei come Italia, Grecia e Spagna, che hanno latitudine e collocazione geografica particolarmente vantaggiosi per l'esposizione al sole, mostrano i più alti tassi europei di incidenza di ipovitaminosi D [2,3].

In Italia la prevalenza di questa condizione è stata indagata da un recente studio condotto da Isaia e colleghi su 700 donne in post-menopausa (60-80 anni) reclutate, nel periodo invernale, in 43 centri per la cura e la prevenzione dell'osteoporosi, equamente distribuiti sul territorio [4]. Le pazienti coinvolte nel trial dovevano essere alla loro prima visita per valutazione del rischio di osteoporosi.

Il grafico in Figura 1 illustra la distribuzione percentuale dei livelli sierici di vitamina D nel campione di donne analizzato.

Come si evince dal grafico, l'89% delle donne arruolate ha livelli di vitamina D inferiori a 20 ng/ml e il 64% ne ha una carenza grave (< 10 ng/ml).

I livelli di vitamina D, oltre a diminuire con l'età, sono risultati fortemente correlati ad altre variabili; livelli inferiori sono stati riscontrati fra donne fumatrici, con un livello d'istruzione

minore, abitanti nelle regioni centrali d'Italia e che non avevano trascorso le proprie vacanze al mare. Una forte correlazione inversa è stata rilevata fra i livelli di vitamina D e quelli di ormone paratiroideo (PTH). Questo dato non sorprende, in quanto vitamina D e PTH sono tra i principali regolatori dell'equilibrio omeostatico del calcio. La vitamina D, aumentando l'assorbimento intestinale di calcio e fosfato, garantisce sufficienti quantità di questi elementi per la mineralizzazione ossea; in condizioni di ipovitaminosi, l'organismo mantiene livelli di calcemia normali, o quasi normali, mediante l'innalzamento dei livelli di PTH (iperparatiroidismo secondario) che aumenta l'assorbimento del calcio a livello renale, intestinale e osseo (aumento del turn-over). Nei casi gravi l'iperparatiroidismo secondario conduce a rachitismo e osteomalacia (a seconda dell'età del soggetto interessato), mentre nei casi di carenza moderata di vitamina D porta a mineralizzazione ossea difettosa e conseguente osteoporosi.

Il 5,8% delle donne con carenza grave di vitamina D ha riportato una precedente frattura del femore; fra le donne con livelli compresi fra 5 ng/ml e 12 ng/ml tale percentuale è risultata pari al 3,9%, mentre nessun caso di frattura del femore è stato riportato nel gruppo con livelli di vitamina D superiori a 12 ng/ml.

Gli autori dello studio hanno calcolato che il rischio, ponderato per l'età, di avere una frattura del femore diminuisce del 13,8% per ogni incremento di 1 ng/ml della concentrazione sierica di vitamina D [4].

I risultati di questo studio confermano che la prevalenza di ipovitaminosi D fra la popolazione femminile italiana di età superiore a 60 anni è estremamente elevata; una delle spiegazioni attribuita dagli autori a tale fenomeno è che probabilmente l'esposizione al sole delle regioni mediterranee non è sufficiente a mantenere accettabili i livelli di vitamina D fra individui anziani, che tipicamente non amano esporsi al sole, specie nelle ore efficaci per la sintesi della vitamina D.

La carenza di vitamina D, come detto in precedenza, è uno dei principali fattori di rischio per lo sviluppo di osteoporosi senile e post-menopausale. L'osteoporosi è caratterizzata da bassa densità ossea e da deterioramento della microarchitettura del tessuto osseo, con conseguente aumento della fragilità ossea e della suscettibilità alle fratture. Dallo studio epidemiologico ESOP (Epidemiological Study on the Prevalence of Osteoporosis) è emerso che in Italia ci sono quasi 4.000.000 di donne affette da osteoporosi, con una prevalenza del 40% al di sopra dei 60 anni [5]. La prevalenza fra gli uomini è di circa il 2,4% a 50 anni d'età e del 20% a 85 [6]. La prevalenza di questa patologia negli Stati Uniti è pari al 30% circa fra le donne bianche in età post-menopausale; nel Regno

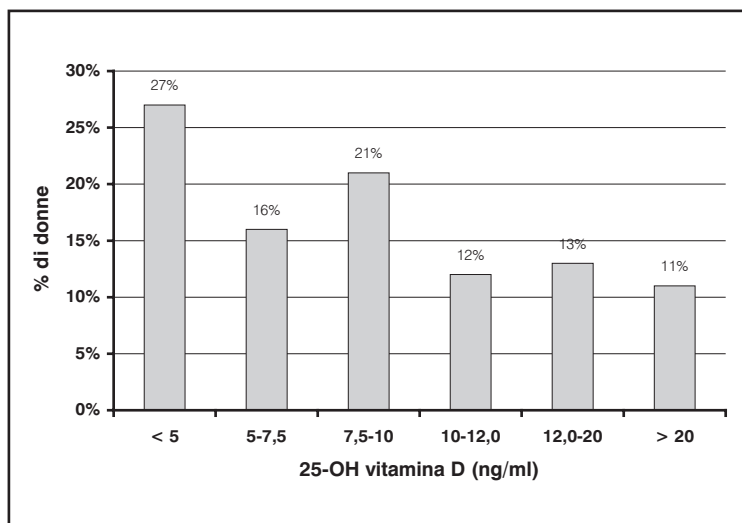


Figura 1
Distribuzione percentuale dei livelli sierici di 25-idrossi vitamina D

Unito la prevalenza fra le donne con più di 50 anni è stata stimata nel 23% [6].

L'incidenza dell'osteoporosi è misurabile indirettamente mediante l'incidenza di fratture patologiche; il tasso d'incidenza delle fratture osteoporotiche a livello femorale, che sono le più diffuse, passa progressivamente da 2/100.000 soggetti/anno per le donne con meno di 35 anni a 3.032/100.000 soggetti/anno per donne con più di 85 anni; i corrispondenti valori per gli uomini sono rispettivamente 4 e 1.909 [6]. Una frattura del femore comporta un rischio di morte pari al 5%, in fase acuta, e al 15-25% entro un anno; la disabilità deambulatoria è permanente nel 20% dei casi e solo il 30-40% dei pazienti riacquista autonomia compatibile con le precedenti attività quotidiane [5].

COSTO DELL'OSTEOPOROSI

La stima del costo di questa patologia è complessa, soprattutto a causa del suo sviluppo lento e asintomatico che nella maggior parte dei casi si manifesta improvvisamente con una frattura causata da traumi anche di lieve intensità. Per tale ragione la maggior parte dei lavori che si sono occupati di valutare il costo globale dell'osteoporosi hanno focalizzato la loro attenzione quasi esclusivamente sui costi associati direttamente alle fratture (costi diretti) e, frequentemente, solo su quelli sanitari.

La carenza di studi che calcolano i costi indiretti legati alle fratture osteoporotiche, cioè il costo derivante dalla perdita di giorni di lavoro o dall'assegnazione di sussidi e pensioni di invalidità, è imputabile al fatto che in circa 2/3 dei casi, l'osteoporosi colpisce la popolazione femminile, in passato considerata meno attiva professionalmente, e soggetti anziani.

Un altro limite dei dati pubblicati sul costo dell'osteoporosi è legato al fatto che molti studi considerano solo gruppi di pazienti, frequentemente donne in menopausa, e non la popolazione di pazienti osteoporotici nella sua interezza.

Costi diretti e indiretti dell'osteoporosi

Uno studio tedesco retrospettivo, condotto su un campione rappresentativo della popolazione nella sua interezza, ha stimato una prevalenza dell'osteoporosi nel periodo considerato (1993-1994) pari a 5,20% fra le donne e 0,89% fra gli uomini [7]. Estrapolando questi dati all'intera popolazione e standardizzandoli per l'età, è emersa una prevalenza pari a 1,65% fra i pazienti di età compresa fra 40 e 59 anni, a 7,53% per quelli con 60-79 anni e a 8,69% per quelli con più di 80 anni.

Per la diagnosi, ogni paziente affetto da osteoporosi ha indotto un costo medio annuale pari a 47,20 dollari: il 41,1% dovuto a misure diagnostiche specifiche, il 56,6% a test aspecifici e solo il 2,3% dovuto a diagnostica differenziale.

Il costo medio annuale per il trattamento è risultato pari a 86,50 dollari/paziente: 62,60 dollari per il trattamento specifico della patologia e 23,90 per terapie aspecifiche. L'esiguità del costo di trattamento è da imputare in gran parte al fatto che la terapia maggiormente prescritta è stata la combinazione calcio/fluorofosfato di sodio, che ha un costo modesto rispetto ad altre terapie per la cura dell'osteoporosi. Mediante estrapolazione all'intera popolazione tedesca, gli autori hanno stimato un costo sanitario annuo pari a 218,2 milioni di dollari, di cui la spesa per farmaci equivale a circa il 65% [7]; questa somma si riferisce però solo ai costi di diagnosi e di trattamento dell'osteoporosi, senza considerare le eventuali spese di ospedalizzazione per le fratture e gli altri costi ad esse associati.

Alcuni ricercatori americani hanno indagato il peso di alcune patologie particolarmente diffuse, inclusa l'osteoporosi, in termini di giorni di lavoro persi fra la popolazione femminile in età post-menopausale professionalmente attiva [8]. I dati sono stati raccolti mediante l'esame delle assenze per malattia effettuate dal 1998 al 2000 da donne in età compresa fra 50 e 64 anni impiegate in sette grandi imprese (N: 585.441). Attraverso l'esame dei codici ICD-9CM applicati dal medico sul certificato di malattia, sono state identificate 2.314 donne affette da osteoporosi. I costi annuali indiretti associati a questa patologia sono stati in media pari a 4.039 dollari/paziente, significativamente superiori a quelli calcolati per il gruppo controllo scelto in maniera random fra le dipendenti delle sette aziende considerate (2.292 dollari/paziente).

Costi associati alle fratture

Uno studio svizzero pubblicato recentemente [9] ha indagato il tasso di ospedalizzazione a causa di fratture correlate a osteoporosi; l'analisi è stata svolta mediante consultazione del database medico-statistico del Swiss Federal Office of Statistics (SFOS), in cui viene registrato più dell'80% di tutti i ricoveri. Durante l'anno 2000, in Svizzera sono state registrate 62.535 ospedalizzazioni per fratture, di cui 35.586 hanno interessato pazienti di sesso femminile e 26.949 di sesso maschile. Sono state imputate a osteoporosi il 51% delle fratture riportate tra le donne e il 24% delle fratture riportate tra gli uomini. I costi di ospedalizzazione legati alle fratture patologiche sono risultati pari a 357 milioni di franchi svizzeri (231.818.181 euro), per un costo/frattura pari a circa 14.500 franchi svizzeri (9.420 euro). Circa la metà dei costi di ospedalizzazione sono stati attribuiti alle fratture femorali.

Mediante l'utilizzo dello stesso database, gli autori dello studio hanno confrontato questi dati con quelli relativi ai costi di ospedalizzazione sostenuti per altre patologie ad alta prevalenza (BPCO, infarto miocardico, insufficienza cardiaca, diabete, carcinoma mammario). Da

questo confronto l'osteoporosi è risultata, per quanto riguarda le donne, la patologia più impattante in termini di costi ospedalieri. Fra gli uomini tali costi risultano secondi solo a quelli associati a BPCO.

In Italia uno studio del 1993, svolto sulla base dei dati epidemiologici risultanti dal Mediterranean Osteoporosis Study (centri di Parma, Roma e Siena), ha stimato un'incidenza annuale di fratture del femore imputabili a osteoporosi pari a circa 32.000 [10]. Secondo le tariffe DRG attualmente in vigore per la regione Piemonte (tariffe in media con il resto delle regioni), il SSN rimborsa alle strutture ospedaliere per ogni frattura del femore una somma pari a circa 3.230 euro, per una spesa complessiva annua di 103.360.000 euro solo per il ricovero. Lo studio svolto in Svizzera, riportato precedentemente, ha stimato che circa il 50% dei costi di ospedalizzazione associati alle fratture da osteoporosi è imputabile a fratture del femore; assumendo che la situazione nel nostro Paese rispecchi quella svizzera, è possibile stimare un costo totale di ospedalizzazione per fratture da osteoporosi superiore a 200 milioni di euro. Questa stima è particolarmente conservativa in quanto è stata svolta sulla base della tariffa DRG relativa al semplice ricovero per frattura, senza tenere conto di eventuali interventi chirurgici ortopedici (vari sistemi di osteosintesi, fissazione interna o esterna dell'osso, inserimento di protesi, ecc.) che comportano il pagamento di una tariffa ospedaliera notevolmente superiore a quella considerata.

Le risorse consumate in caso di frattura sono rappresentate solo in parte dalle spese di ospedalizzazione; ampliando la prospettiva assunta a quella della società nel suo complesso, occorre infatti tenere conto anche di tutta una serie di altri costi: il paziente deve essere assistito durante la degenza e il periodo di convalescenza, spesso si rende indispensabile l'acquisto o l'affitto di presidi medici che permettano la deambulazione o lo svolgimento di alcune semplici attività, il paziente in molti casi necessita di terapia riabilitativa (ad es. fisioterapia) e di farmaci antidolorifici. A questi costi occorre ancora aggiungere i costi indiretti dovuti alla perdita di giorni di lavoro e alla disabilità permanente che accompagna circa il 20% dei casi di frattura femorale e i costi intangibili dovuti al deterioramento della qualità di vita.

Uno studio italiano ha stimato il costo globale associato alle fratture di femore nell'anno 2002 [5]. Il numero di ricoveri per frattura femorale, calcolato mediante consultazione dell'archivio "Schede di Dimissione Ospedaliera" del Ministero della Salute, è risultato di 80.800 solo per i pazienti con più di 65 anni d'età. I costi diretti ospedalieri sono stati attribuiti secondo le tariffe di remunerazione dei DRG d'interesse ortopedico relativi agli interventi e alla degenza ospedaliera per diagnosi di frattura

del femore; essi sono risultati pari a 394 milioni di euro. I dati relativi alle risorse impiegate per la riabilitazione post-operatoria sono stati estrapolati da uno studio precedente in cui tali costi venivano stimati in 5.375 euro/frattura, per un totale di 412.000.000 di euro. Fra i costi indiretti, gli aiuti sociali connessi alla disabilità (considerata permanente in circa il 20% dei casi) sono risultati pari a circa 108 milioni di euro. Infine per tutti gli altri costi indiretti gli autori si sono basati sulle indicazioni dell'IOF (International Osteoporosis Foundation) che convenzionalmente e conservativamente li stima in circa il 20% di quelli diretti (183 milioni di euro). Il costo per le fratture femorali così calcolato è risultato, per il 2002, pari a 1,097 miliardi di euro per i pazienti con più di 65 anni d'età. L'incidenza è apparsa particolarmente elevata fra le pazienti di sesso femminile con più di 75 anni d'età: questo conferma il ruolo rilevante dell'osteoporosi come fattore di rischio per questa tipologia di fratture [5].

Uno studio svedese ha valutato l'impatto di una frattura sulla qualità di vita (QOL) di 303 donne osteoporotiche, d'età compresa fra 55 e 75 anni con frattura dell'avambraccio, dell'omero, del femore o vertebrale; le pazienti sono state trattate in accordo con i protocolli interni (dell'ospedale in cui è stato svolto lo studio) per il trattamento delle fratture da osteoporosi [11]. La qualità di vita è stata valutata dopo tre mesi dalla frattura attraverso l'utilizzo del questionario generico SF-36. Rispetto ai dati relativi a un campione di riferimento, il punteggio SF-36 per le pazienti con frattura femorale o vertebrale è risultato significativamente inferiore in tutti i domini del questionario. Le pazienti con frattura in altre sedi hanno mostrato punteggi inferiori ai valori di riferimento solo in alcuni dei domini indagati. Dopo due anni dalla frattura, il questionario ha rilevato un miglioramento della qualità di vita per tutte le pazienti, con completa normalizzazione del punteggio in caso di frattura di omero o di avambraccio; tuttavia, in caso di frattura femorale e vertebrale, il livello medio di QOL due anni dopo l'evento era ancora al di sotto dei valori normali circa la funzionalità fisica e il ruolo sociale.

Con il progressivo invecchiamento della popolazione ci si attende un incremento esponenziale delle fratture del femore: a livello mondiale alcuni studi hanno stimato che per il 2050 il numero di fratture di femore/anno salirà a 6,26 milioni, rispetto alla cifra di 1,66 milioni del 1990 [12,13].

La terapia e la prevenzione farmacologica dell'osteoporosi devono avere dunque come obiettivo primario quello di ridurre il numero di fratture, contribuendo a ridurre i costi ad esse associati e a migliorare la qualità di vita. I farmaci utili a questo scopo sono molteplici; essi hanno costi diversi, sono in grado di produrre benefici differenti e la loro costo/efficacia può

variare molto a seconda del grado di rischio di frattura dei pazienti trattati. La strategia terapeutica più conveniente per una gestione efficiente dell'osteoporosi può essere pertanto selezionata attraverso il confronto della costo/efficacia o della costo/utilità delle diverse strategie terapeutiche solo nel caso in cui i criteri di inclusione, il contesto sociale e le assunzioni metodologiche attuate dagli autori delle analisi dalle quali sono estrapolati i dati siano del tutto simili. Tuttavia non rientra negli obiettivi di questo lavoro affrontare dettagliatamente questo complesso e dibattuto argomento. Ci limiteremo a riassumere brevemente le varie alternative terapeutiche e a riportare i risultati dei principali trial di costo/efficacia svolti negli ultimi anni.

COSTI E BENEFICI DELLE STRATEGIE PREVENTIVE E TERAPEUTICHE

Esistono una serie di misure generali valide per tutti i pazienti affetti da osteoporosi, o semplicemente a rischio, che includono l'adozione di uno stile di vita sano (giusta dose di esercizio fisico, eliminazione del fumo di sigaretta, ecc.), la prevenzione delle cadute accidentali e una dieta contenente un adeguato apporto di calcio e di vitamina D. Tali provvedimenti, benché altamente costo/efficaci, in molti casi non sono sufficienti a mantenere un giusto equilibrio tra riassorbimento e deposizione ossea, soprattutto nei soggetti anziani o durante i primi anni di menopausa quando la perdita ossea è massima.

La National Osteoporosis Foundation (NOF) americana ha proposto un algoritmo per decidere quali pazienti a rischio di frattura conviene trattare con farmaci [14]. La terapia ormonale sostitutiva, l'uso di bisfosfonati ed eventualmente di calcitonina sono indicati come prevenzione secondaria qualora il soggetto presenti diagnosi di frattura vertebrale. Se non sono presenti fratture di questo tipo, è raccomandato un trattamento con calcio e vitamina D. Nei pazienti con età superiore a 65 anni, l'indicazione al trattamento farmacologico dipende dall'entità della perdita di massa ossea: se il paziente è classificabile come osteopenico dovrebbe essere trattato con vitamina D, calcio e misure preventive generali; se è classificabile invece come osteoporotico, dovrebbe essere trattato con i farmaci sopracitati.

Screening universale

In Italia, lo screening universale per la valutazione della presenza di osteopenia o osteoporosi in donne perimenopausali rappresenta attualmente un'area controversa che è sottoposta a valutazione di costo/efficacia. Le principali linee guida non raccomandano la densitometria come procedura di screening di massa a causa di alcuni fattori relativi a questo approccio ancora da chiarire. Il numero di donne da valutare e trattare per prevenire una

frattura sarebbe troppo elevato; ad esempio è stato stimato che in donne bianche di 50-59 anni sarebbero necessarie 750 densitometrie per prevenire 1 frattura in 5 anni di trattamento. Inoltre non è stato stabilito con certezza il valore clinico della profilassi farmacologica iniziata in periodo perimenopausale nella prevenzione delle fratture in età più avanzata. Le principali linee guida raccomandano pertanto un approccio individualizzato [15].

Calcio e vitamina D

Il fabbisogno di calcio e di vitamina D varia in funzione dell'età, del sesso e dello stato fisiopatologico del soggetto. Tutte le donne che presentano una bassa densità minerale ossea (BMD) dovrebbero assumere da 1.200 a 1.500 mg di calcio e da 400 a 800 UI di vitamina D al giorno [14]. Con l'età si riduce la disponibilità di vitamina D a causa di una ridotta esposizione solare, di una diminuita capacità della cute di produrre tale vitamina e di un suo ridotto apporto/assorbimento con la dieta.

Alcuni studi hanno dimostrato che un adeguato apporto di calcio e vitamina D è in grado di aumentare la massa ossea e ridurre la frequenza di fratture nei soggetti osteoporotici. Inoltre alcune evidenze scientifiche hanno dimostrato che l'associazione di calcio e vitamina D con farmaci antiosteoporotici, potrebbe migliorare sia l'efficacia della terapia antiosteoporotica sia la sua tollerabilità [16-18].

Terapia ormonale sostitutiva (TOS) con estrogeni

Gli effetti positivi della TOS sono il sollievo dei sintomi della menopausa e la prevenzione dell'osteoporosi post-menopausale, per cui rappresentano la classe di farmaci più utilizzata; le diverse molecole prescrivibili e i differenti regimi di somministrazione (ciclico o continuo-combinato), con l'utilizzo di dosi opportune, hanno mostrato risultati clinici equivalenti. Mentre il benefico effetto degli estrogeni sulla massa ossea è largamente dimostrato, l'efficacia di questa terapia nel prevenire le fratture è ancora dibattuto a causa dei risultati contrastanti di alcuni trial [19]. Gli estrogeni sembrano avere anche altri effetti positivi secondari, come la riduzione del rischio di cancro colon-rettale e il miglioramento del profilo lipidico e della fisiologia del tratto urogenitale; tuttavia trial clinici prospettici devono ancora confermare tali ipotesi. Fra i rischi e le controindicazioni associate alla terapia sostitutiva occorre sottolineare l'aumento del rischio di cancro alle ovaie, in modo proporzionale alla durata di trattamento, di infarto del miocardio, di tromboembolismo venoso, soprattutto nel primo anno di trattamento, e di ictus ischemico.

Attualmente la durata ottimale della terapia è oggetto di ampio dibattito; secondo l'EMEA

(European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) deve essere utilizzata la più bassa dose efficace per il trattamento dei sintomi menopausali, per il periodo più breve possibile e non deve essere considerata la terapia di prima scelta per la prevenzione a lungo termine dell'osteoporosi. La TOS resta quindi un'opzione per le donne intolleranti ad altre terapie di prevenzione dell'osteoporosi, o nei casi in cui queste siano controindicate o inefficaci [20].

Modulatori selettivi dei recettori per gli estrogeni (SERM)

I SERM sono molecole che si legano selettivamente al recettore per gli estrogeni entrando in competizione con gli estrogeni stessi; mentre in alcuni tessuti questo meccanismo si traduce in un'azione anti-estrogenica, a livello osseo i SERM svolgono un'attività paragonabile a quella degli stessi estrogeni naturali, inibendo efficacemente il riassorbimento osseo nei soggetti osteoporotici. Il raloxifene è il primo modulatore selettivo dei recettori per gli estrogeni entrato in commercio specificamente per il trattamento dell'osteoporosi. Questo farmaco (60 mg/die) induce un aumento di massa ossea pari a circa il 70% di quello indotto dagli estrogeni e riduce del 35% circa il rischio di fratture vertebrali; esso non sembra però influenzare il rischio di fratture nelle altre sedi, che sono le più rilevanti, sia da un punto di vista clinico che economico. Esso non aumenta il rischio di tumori dell'utero e induce solo lievi modificazioni del profilo lipidico (aumento dei trigliceridi). Gli effetti collaterali più comuni di raloxifene consistono in crampi alle gambe, aumento dei disturbi da menopausa e aumento del rischio di trombosi venose profonde [21-23].

Bisfosfonati

L'utilità clinica dei bisfosfonati risiede nella loro capacità di inibire il riassorbimento osseo; in particolare l'elevata affinità in vivo della loro struttura per l'idrossiapatite condiziona la deposizione di queste molecole nella matrice ossea impedendo l'attività osteoclastica e quindi il processo di riassorbimento, con conseguente aumento della massa ossea.

Questi farmaci hanno una bassissima biodisponibilità orale e il loro contatto con la mucosa dell'apparato digerente può provocare fenomeni irritativi; le formulazioni parenterali sono quindi preferibili. I farmaci maggiormente studiati per il trattamento dell'osteoporosi sono alendronato, clodronato (unico disponibile in Italia in formulazione per via parenterale) e risedronato. Essi sono indicati sia per la prevenzione che per il trattamento dell'osteoporosi e numerosi studi ne dimostrano l'efficacia. Nell'ambito della prevenzione secondaria il trattamento a lungo termine ha mostrato un rischio relativo di fratture

vs. placebo pari a 0,53 per alendronato, 0,54 per clodronato e 0,59 per risedronato [24-26].

Da un punto di vista farmacoeconomico, l'impatto di queste strategie sui costi associati all'osteoporosi e, soprattutto, alle fratture patologiche è stato indagato in diversi studi; ne riassumiamo in Tabella I i più recenti.

Molte di queste analisi hanno utilizzato come unità di misura di outcome l'utilità del farmaco, espressa in Quality-Adjusted Life Years (QALY) guadagnati. Questo tipo di analisi, dette appunto di costo/utilità, risultano più complete rispetto a quelle che misurano il costo per evento evitato o per anno di vita guadagnato (analisi di costo/efficacia), in quanto prendono in considerazione anche il livello di gradimento soggettivo del trattamento, strettamente correlato alle modificazioni indotte sulla qualità della vita. Ovviamente il giudizio di utilità risente delle condizioni storiche e culturali della società nella quale il paziente vive, oltre che della scala dei valori adottata per misurarla, impedendo l'applicabilità universale dei risultati ottenuti da particolari campioni. Per tale ragione, oltre che per le diverse caratteristiche delle organizzazioni sanitarie nazionali e dei criteri d'inclusione dei pazienti, i risultati delle varie analisi non possono essere direttamente confrontati.

Una strategia si definisce dominante rispetto a un'altra nel caso in cui induca maggiori benefici ad un minor costo (o maggiori benefici a uguale costo o uguali benefici a minor costo). Nel caso in cui sia i costi che le conseguenze di un'alternativa sono maggiori, per decidere se è attuabile o meno occorre far riferimento ad una soglia di "accettabilità", che rappresenta il massimo costo che il decisore è disposto a spendere per ottenere un'unità aggiuntiva di efficacia; affinché la strategia sia ritenuta conveniente il costo incrementale/QALY dovrà essere inferiore a tale soglia. Questo valore dipende dal numero e dalle caratteristiche dei pazienti di riferimento, oltre che dalle attitudini personali del decisore e dalle caratteristiche peculiari di un determinato contesto geografico, tuttavia alcuni Stati fissano un determinato valore come soglia di costo/efficacia valida indicativamente per ogni situazione.

Per quanto riguarda i bisfosfonati, dalla tabella emerge che il loro utilizzo produce un costo/QALY inferiore alla soglia di accettabilità; ad esempio per quanto riguarda lo studio di Johnell e colleghi, alendronato è costo/efficace in quanto per il sistema sanitario svedese tale soglia è pari a 33.200 euro (300.000 corone svedesi). La costo/utilità di questi farmaci diminuisce (la convenienza aumenta) con l'aumentare dell'età delle pazienti, dei fattori di rischio e della durata del trattamento [27,28].

Gli studi che hanno confrontato l'uso della TOS fin dal periodo perimenopausale con il suo utilizzo in età più avanzata hanno concluso che

Studio	Obiettivo	Soggetti	Caratteristiche	Risultati principali
Christensen PM, 2005 [27]	Calcolare costo/utilità di alendronato 10 mg/die + supplemento di calcio/vit D vs. supplemento di calcio/vit D nella prevenzione di fratture osteoporotiche	Donne di 71 anni con rischio di frattura doppio rispetto alla media della popolazione	- Modello farmacoeconomico di Markov - Dati di efficacia: RCTs - Costi: Danimarca - Prospettiva: società - Orizzonte temporale: 3 anni di trattamento, 29 anni di follow-up	Costo incrementale per anno di vita guadagnato aggiustato per la qualità di vita (QALY): 125.000 corone danesi (euro: 16.779) Costo per anno di vita guadagnato (YOLS): 374.000 corone danesi (euro:50.201)
Johnell O, 2003 [28]	Calcolare la costo/utilità di alendronato vs no trattamento nella prevenzione di fratture osteoporotiche	Donne in età post-menopausale con densità ossea inferiore alla media e precedente frattura	- Modello farmacoeconomico di Markov - Dati di efficacia: RCTs - Costi: Svezia - Prospettiva: Sistema Sanitario Nazionale - Orizzonte temporale: 5 anni di trattamento, 5 anni di follow-up	Costo incrementale/QALY: - donne di 65 anni: 173.000 corone svedesi (euro: 19.158) - donne di 71 anni: 76.000 corone svedesi (euro: 8.416) - donne di 77 anni: 52.000 corone svedesi (euro: 5.758)
Iglesias CP, 2002 [29]	Calcolare la costo/utilità di risedronato vs. no trattamento nella prevenzione di fratture osteoporotiche	Donne di 75 anni con densità ossea inferiore alla media e osteoporosi accertata	- Modello farmacoeconomico di Markov - Dati di efficacia: RCTs - Costi: Regno Unito - Prospettiva: Sistema Sanitario Nazionale - Orizzonte temporale: 3 anni di trattamento, 25 anni follow-up	25 anni di follow-up: risparmio netto di 786 sterline/paziente trattato vs. paziente non trattato e guadagno di 0,043 QALY (dominante) 3 anni di follow-up: costo incrementale/QALY 8.625 sterline (euro: 12.739)
Borgstrom F, 2004 [30]	Calcolare la costo/utilità di raloxifene vs no trattamento nella prevenzione di fratture osteoporotiche	Donne in post-menopausa con rischio di frattura doppio rispetto alla media della popolazione	- Modello farmacoeconomico di Markov - Dati di efficacia: RCTs - Costi: Svezia - Prospettiva: Sistema Sanitario Nazionale	Costo incrementale/QALY: - donne di 60 anni: 40.000 euro (372.000 corone svedesi)/QALY - donne di 70 anni: 33.000 euro (303.000 corone svedesi)/QALY - donne di 80 anni: 28.000 euro (263.000 corone svedesi)/QALY
Fleurence R, 2002 [31]	Calcolare la costo/efficacia della terapia ormonale sostitutiva (TOS) vs no trattamento nella prevenzione delle fratture osteoporotiche	Donne in periodo perimenopausale con valori di BMD per cui è raccomandata la TOS	- Studio prospettico osservazionale - Costi: Regno Unito - Prospettiva: Sistema Sanitario Nazionale - Durata dello studio: 6 anni	Costo/frattura evitata: 16.246 euro (11.000 sterline) Costo/frattura evitata in donne con isterectomia: 2.634 euro (1784 sterline)
Lilliu H, 2002 [32]	Calcolare la costo/efficacia di vitamina D/ calcio vs placebo nella prevenzione di fratture osteoporotiche	Donne con più di 70 anni in casa di cura	- Studio retrospettivo - Dati di efficacia: RCTs - Costi: 7 paesi europei - Prospettiva: Sistema Sanitario Nazionale - Orizzonte temporale: 3 anni di trattamento	Terapia attiva evita 46 fratture di femore/1000 donne trattate Terapia attiva dominante su placebo in tutti i paesi analizzati Risparmio netto di 79.000-711.000 euro per 1000 pazienti
Torgerson DJ, 1995 [33]	Calcolare la costo/efficacia di vitamina D parenterale e vitamina D/calcio orale vs no trattamento nella prevenzione di fratture osteoporotiche	Donne con più di 70 anni	- Studio retrospettivo - Costi: Regno Unito - Prospettiva: Sistema Sanitario Nazionale	Vitamina D parenterale: costo/frattura evitata (946 sterline) inferiore al costo frattura (dominanza) Vitamina D/calcio orale: costo/frattura evitata (14.240 sterline) dominante solo in donne altamente a rischio
Brecht JG, 2004 [34]	Calcolare la costo/utilità di risedronato, alendronato e raloxifene vs no trattamento	Donne con più di 70 anni, bassa BMD e precedente frattura vertebrale	- Modello farmacoeconomico di Markov - Dati di efficacia: RCTs - Costi: Germania - Prospettiva: Statutory Health Insurance - Orizzonte temporale: 3 anni di trattamento, 10 anni di follow-up	Costo incrementale/QALY (vs no trattamento): - risedronato: 32.092 euro - alendronato: 41.302 euro - raloxifene: 1.247.119 euro

continua>

Tabella I

Caratteristiche e risultati di alcuni dei principali studi farmacoeconomici riguardanti le diverse terapie anti-osteoporotiche

< segue

Studio	Obiettivo	Soggetti	Caratteristiche	Risultati principali
Stevenson M, 2005 [35]	Costo/utilità di risedronato, alendronato, etidronato, raloxifene, teriparatide vs no trattamento	Donne con osteoporosi accertata	- Modello farmacoeconomico - Dati di efficacia: meta-analisi - Costi: Regno Unito - Prospettiva: Sistema Sanitario Nazionale - Orizzonte temporale: 5 anni di trattamento, 10 anni di follow-up	Costo incrementale/QALY (vs no trattamento): - donne di 70 anni alendronato: 14.800 euro risedronato: 22.200 euro etidronato: 22.200 euro raloxifene: 35.520 euro - donne di 80 anni risedronato: dominante alendronato: dominante etidronato: 8.880 euro raloxifene: 41.440 euro teriparatide: 56.240 euro

Tabella I

Caratteristiche e risultati di alcuni dei principali studi farmacoeconomici riguardanti le diverse terapie anti-osteoporotiche

è maggiormente costo/efficace iniziare la terapia più tardivamente [36].

Relativamente a raloxifene, i risultati dello studio da noi riportato indicano la costo/efficacia del suo utilizzo in caso di pazienti a elevato rischio (costo/QALY sotto la soglia di convenienza solo per donne con più di 70 anni).

Dai due studi di confronto emerge che risedronato e alendronato sono maggiormente costo/efficaci delle strategie alternative e che, in donne ad alto rischio di frattura (80 anni e oltre), queste opzioni terapeutiche diventano dominanti (migliori risultati clinici con costi minori) rispetto al non-trattamento.

Gli studi che hanno indagato la costo/efficacia della vitamina D hanno dimostrato una dominanza di questa strategia terapeutica rispetto al non-trattamento in donne con più di 70 anni. I costi di management delle fratture evitate in seguito al trattamento sono infatti risultati superiori al costo del trattamento stesso. La somministrazione della vitamina D unitamente al calcio risulta più dispendiosa e raggiunge la dominanza solo in caso di trattamento di pa-

zienti ad alto rischio (ricoverate in casa di cura o con bassi livelli di BMD) [32,33].

VITAMINA D: VANTAGGI E SVANTAGGI DELLE DIVERSE FORME DISPONIBILI

La vitamina D è somministrabile nella sua forma inattiva (colecalfiferolo) o direttamente come metaboliti attivi (calcifediolo - 25 OH D3 e calcitriolo - 1,25 (OH)₂ D3). Riassumiamo in Tabella II le indicazioni terapeutiche riportate dalle schede tecniche di questi tre farmaci.

In Italia la vitamina D (non in associazione con il calcio) è prescrivibile in regime di rimborsabilità nelle forme, confezioni e prezzi riportati in Tabella III; illustriamo in Tabella III anche gli schemi posologici con cui questi farmaci vengono più frequentemente somministrati e il relativo costo per mese di terapia.

I dati presentati devono essere tuttavia considerati in maniera puramente indicativa in quanto i costi mensili non possono essere direttamente confrontati, sia perché non vi sono studi di confronto che dimostrino l'equiefficacia delle diverse molecole e sia perché i dosaggi gior-

Forme di vitamina D	Indicazioni terapeutiche
Colecalciferolo	Prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D
Calcifediolo	<i>Bambini:</i> ipocalcemia del neonato, prematuro o immaturo, rachitismo carenziale con ipocalcemia, rachitismo vitamino-resistente, osteodistrofia renale ed emodialisi prolungata, ipocalcemie da corticoterapia, da ipoparatiroidismo idiopatico, da anticonvulsivanti <i>Adulti:</i> osteomalacia nutrizionale (da carenza o malassorbimento), osteomalacia da anticonvulsivanti, osteoporosi con componente osteomalacica, osteodistrofia renale ed emodialisi prolungata, ipocalcemia da affezioni epatiche, ipoparatiroidismo idiopatico o post-operatorio, spasmofilia da carenza di vitamina D, osteoporosi post-menopausale
Calcitriolo	Osteodistrofia renale in pazienti con insufficienza renale cronica (in particolare in quelli sottoposti ad emodialisi), ipoparatiroidismo (di tipo sia idiopatico che chirurgico), pseudoipoparatiroidismo, rachitismo ipofosfatemico vitamina D-resistente, rachitismo familiare vitamina D pseudodipendente, osteoporosi post-menopausale (la diagnosi differenziale dovrà accuratamente escludere condizioni che presentano sintomatologie a carico dello scheletro similari, quali il mieloma multiplo e le osteolisi tumorali, per le quali il trattamento con calcitriolo non è indicato)

Tabella II

Indicazioni terapeutiche delle diverse forme di vitamina D

Principio attivo	Forma farmaceutica	Nome prodotto commerciale	Prezzo (euro)	Posologia consigliata	Costo mensile (euro)
Colecalciferolo (D3)	Gocce orali 10 ml (10.000 UI/ml)	DIBASE	5,74	3/4 gtt/ die o 20 gtt/ settimana (1 gtt = 250 UI)	1,5
Colecalciferolo (D3)	6 fiale 1 ml (100.000 UI/ml)	DIBASE	4,00	1 fiala/ 4 mesi	0,17
Colecalciferolo (D3)	2 fiale 1 ml (300.000 UI/ml)	DIBASE	3,50	1 fiala/ anno	0,15
Calcifediolo (25 OH-D3)	Gocce orali 10 ml/1,5 mg	Didrogyl	6,77	10-25 gtt/ die (1 gtt = 5 µg)	12,2
Alfacalcidolo (1alfaOH-D3)	Gocce orali 10ml 2µg/ml	AlphaD3, Dediol, Diseon	9,27	1 µg/ die	12,9
Alfacalcidolo (1alfaOH-D3)	30 cps 0,25 µg	AlphaD3, Dediol, Deril, Diseon, Diserinal, Sefal	6,34	1 µg/ die	25,4
Calcitriolo (1alfa,25(OH) ₂ D3)	30 cps 0,25 µg	Calcitriolo Teva, Difix, Calcitriolo Jet Generici	5,50	0,50 µg/ die	11,0
		Rocaltrol	7,00	0,50 µg/ die	14,0
Calcitriolo (1alfa,25(OH) ₂ D3)	30 cps 0,50 µg	Calcitriolo Teva, Difix, Calcitriolo Jet Generici	9,20	1 µg/ die	18,4
		Rocaltrol	10,70	1 µg/ die	21,4

Tabella III
 Confezioni e prezzi al pubblico della vitamina D nelle diverse forme disponibili in commercio [37]

nalieri prescritti nella pratica clinica, dovendo essere stabiliti in maniera individuale sulla base dei valori di calcemia, possono in alcuni casi risultare diversi da quelli da noi valorizzati.

Al fine di prevenire la carenza di vitamina D e, conseguentemente, lo sviluppo di osteoporosi, su iniziativa del Sistema Sanitario Regionale, tutte le ASL della regione Toscana dal 2005 distribuiscono gratuitamente ad ogni soggetto con età superiore a 65 anni, insieme con il vaccino anti-influenzale, due fiale di colecalciferolo (vitamina D3) da 300.000 UI (Unità Internazionali) l'una [38].

Considerata l'alta prevalenza di ipovitaminosi fra i soggetti anziani e il costo elevatissimo di gestione delle fratture, è intuibile come questo progetto di prevenzione abbia numerosi potenziali vantaggi sia clinici che economici e sia per il paziente che per il Sistema Sanitario stesso.

La somministrazione della vitamina D3 nella sua forma inattiva (non idrossilata) e senza la contemporanea somministrazione di calcio comporta alcuni vantaggi rispetto alle forme idrossilate e combinate.

Il principale effetto collaterale legato alla somministrazione di calcio o dei metaboliti attivi della vitamina D è rappresentato dal rischio di un aumento troppo elevato del livello di calcemia. L'attivazione all'interno dell'organismo del colecalciferolo invece, essendo dipendente direttamente dal livello sierico di calcio, rende minimo il rischio di ipercalcemia. Inoltre il calcio è mal tollerato a livello gastrico

e, da un punto di vista economico, la terapia combinata rappresenta un costo maggiore della sola vitamina D.

Il colecalciferolo, essendo accumulato nei tessuti adiposi o muscolari e reso disponibile in relazione al fabbisogno dell'organismo, permette di somministrare il farmaco a cadenze anche molto distanziate nel tempo. Esso è disponibile in gocce orali (10.000 UI/ml) con posologia giornaliera o settimanale e in fiale da 100.000 UI e da 300.000 UI somministrabili per via parenterale o per os, rispettivamente ogni 4-6 mesi e una volta l'anno.

Le forme idrossilate di vitamina D non vengono immagazzinate dall'organismo e, di conseguenza, necessitano di somministrazioni giornaliere, oltre a richiedere, durante il primo periodo di assunzione, un controllo almeno settimanale della calcemia. La bassa frequenza di somministrazione riveste un ruolo particolarmente importante nel migliorare la compliance e ridurre l'impatto di una terapia sulla qualità di vita, soprattutto fra i pazienti anziani, come quelli osteoporotici, che frequentemente assumono più farmaci, con schemi posologici spesso complicati che aumentano il rischio di errori o imprecisione della dose assunta.

Poiché esistono varie strategie di prevenzione dell'osteoporosi, le quali possono avere ricadute diverse, sia a livello di utilità che a livello di costi per i diversi soggetti coinvolti, può essere interessante costruire la cosiddetta "matrice dei valori", una serie di tabelle 2 x 2

Valore	Positivo	Negativo
Prospettiva del paziente		
Clinico	Efficacia dimostrata Minor rischio di ipercalcemia e di ipercalciuria Migliore compliance per posologia e tollerabilità	Inefficace in caso di insufficienza renale o epatica Necessità di introdurre quantità adatte di calcio con la dieta
Economico	Miglioramento della qualità di vita (somministrazione a cadenza semestrale o annuale, somministrazione orale, minor rischio di effetti collaterali)	-
Prospettiva del medico		
Clinico	Efficacia, tollerabilità e buona compliance	Rischio che il paziente non assuma abbastanza calcio con la dieta
Economico	Minori visite per eventi avversi, per controllo della calcemia, aggiustamento della dose Basso costo (problema di budget imposto ai medici)	-
Prospettiva del Sistema Sanitario Nazionale		
Clinico	Miglioramento della salute della popolazione	Vedi paziente e medico
Economico	Minore costo del farmaco Minori costi di somministrazione Minori costi per controllo della calcemia e gestione effetti collaterali	Distribuzione da parte delle ASL delle fiale (nel caso del progetto di prevenzione istituito dalla regione Toscana)

Tabella IV

Analisi dei valori: prospettive dei diversi soggetti interessati

che esplicita conseguenze positive e negative dell'alternativa considerata, nei due livelli di valutazione, clinico ed economico, per ogni punto di vista rilevante.

A tal fine la Tabella IV presenta un'analisi dei valori della prevenzione dell'osteoporosi basata su vitamina D3 senza co-somministrazione di calcio, rispetto alle altre formulazioni di vitamina D.

IMPATTO SULLA SPESA SANITARIA DELLA PREVENZIONE CON VITAMINA D3

La dimostrata efficacia, l'elevata sicurezza d'impiego e il basso costo sono elementi fondamentali della scelta della regione Toscana di cominciare una campagna di prevenzione delle fratture patologiche mediante la somministrazione della vitamina D nella sua forma inattiva e senza co-somministrazione di calcio; occorre però valutare la convenienza per il SSN di tale provvedimento. In altri termini, è necessario misurare la costo/efficacia della strategia e valutare l'impatto che potrebbe avere qualora venisse estesa all'intera popolazione italiana.

Secondo lo studio condotto da Trivedi e colleghi, la somministrazione di vitamina D3 non idrossilata per cinque anni alla dose di 100.000 UI ogni quattro mesi riduce del 22% la probabilità di incorrere in una frattura a

qualsiasi sito [39]. Nel corso dei 5 anni, l'8,8% dei pazienti trattati ha presentato una frattura vs l'11,1% dei pazienti placebo. Supponendo che il rischio di frattura sia costante nel tempo, il rischio assoluto annuo sarà pari all'1,76% per i pazienti trattati e al 2,22% per il gruppo placebo (riduzione del rischio assoluto 0,46%). Da questi dati è stato possibile calcolare il numero di pazienti da trattare (Needed-To-Treat - NTT) per un anno per prevenire una frattura, che è risultato di 217 circa (1/0,0046).

Il trattamento annuale con vitamina D3, somministrata secondo lo schema posologico riportato nel trial (100.000 UI ogni quattro mesi) rappresenta un costo per il SSN di 2 euro per paziente; il costo sostenuto per il trattamento di 217 pazienti sarà quindi pari a circa 434 euro all'anno. Questo calcolo è fatto sulla base del prezzo al pubblico. In realtà il prezzo che il SSN paga per i farmaci in fascia A è leggermente inferiore a quello al pubblico, e dipende essenzialmente dallo sconto (circa del 4%) applicato dalla farmacia; per tale ragione il costo farmaceutico realmente sostenuto dal SSN per il trattamento di 217 pazienti con vitamina D sarà di circa 417 euro. Se paragoniamo tale somma a quella sostenuta per la gestione di una frattura (vedere paragrafo costo di malattia) risulta evidente la notevole convenienza economica di questa strategia preventiva.

Assumendo che tutte le regioni italiane, seguendo l'esempio della Toscana, decidessero di fornire gratuitamente la vitamina D3 ai soggetti con più di 65 anni, nel complesso circa 10.600.000 di individui inizierebbero tale terapia preventiva [40]. Secondo lo schema posologico fin qui considerato, e se tutti i soggetti partecipassero al progetto, il costo annuale complessivo di questa strategia ammonterebbe a 21.291.748 di euro (20.440.078 applicando lo sconto medio del 4%), a fronte della prevenzione di circa 49.060 fratture (calcolato secondo il numero di pazienti NTT).

Soltanto considerando le spese di ospedalizzazione, tralasciando dunque i costi relativi alle spese farmaceutiche, alla riabilitazione, all'acquisto di presidi medici, alla potenziale conseguente disabilità e ai costi indiretti, 49.060 fratture corrispondono, secondo le tariffe DRG attualmente in vigore per la regione Piemonte, a 150.491.255 euro. In base a questi calcoli teorici emerge il notevole risparmio che il Sistema Sanitario Nazionale e la società nel suo complesso potrebbero ottenere in seguito all'attuazione di un programma di prevenzione delle fratture osteoporotiche basato sull'apporto supplementare di vitamina D3.

CONCLUSIONI

Nonostante le statistiche sostengano che, fra i soggetti con più di 50 anni di età, una donna su tre e un uomo su otto incorreranno

in una frattura osteoporotica nell'arco della propria vita, alcuni dati risultanti da uno studio di popolazione, svolto dalla IOF (International Osteoporosis Foundation) su donne a rischio in nove paesi europei rilevano che solo il 53% delle intervistate si considera a rischio e solo il 25% di esse si è sottoposto, o ha richiesto di farlo, ad un esame diagnostico specifico. Sempre da questo studio è emerso che solo il 28% delle partecipanti era cosciente del fatto che in alcuni casi la frattura comporta disabilità permanente e solo il 2% che può condurre alla morte del paziente. Inoltre solo una bassa percentuale di donne era a conoscenza del fatto che alcune misure comportamentali, fra cui un adeguato apporto di vitamina D, sono fondamentali per ridurre il rischio di osteoporosi [41].

Il problema della disinformazione e della trascuratezza è presente spesso anche fra i pazienti con diagnosi di osteoporosi accertata: nonostante le fratture siano spesso associate a disabilità temporanea o permanente, a un elevato deterioramento della qualità di vita e a importanti costi, uno studio inglese ha rilevato che solo il 40% delle donne a cui è stata diagnosticata una frattura vertebrale da osteoporosi riceve adeguata terapia farmacologica [29]. Studi condotti in altri paesi hanno confermato che solo il 50% circa dei pazienti con diagnosi di osteoporosi è adeguatamente trattato con terapia specifica per questo disturbo [7].

La prevenzione dell'osteoporosi, l'aggiornamento professionale e l'educazione sanitaria della popolazione devono rappresentare priorità importanti sia per il SSN, che organizza a livello centrale i piani sanitari di prevenzione, sia per le ASL e per il medico che, essendo più a contatto

con le realtà locali, hanno anche il compito di sensibilizzare i pazienti sul problema e spiegare le varie misure preventive e terapeutiche.

Come discusso in precedenza, vi sono diverse strategie di prevenzione primaria e secondaria, con diversa efficacia, sicurezza d'impiego e costi farmaceutici. La maggior parte degli studi di costo/efficacia da noi riportati dimostra che, con differenze più o meno importanti a seconda della tipologia di paziente considerato, molti farmaci hanno un costo per QALY guadagnato inferiore al valore-soglia entro il quale un provvedimento sanitario viene considerato costo/efficace; in alcuni casi le strategie di prevenzione sono risultate addirittura dominanti rispetto al non-trattamento, cioè associate a migliori outcome con minore costo. L'apporto supplementare di vitamina D ha dimostrato di essere dominante anche in caso di trattamento di donne non particolarmente a rischio (donne di 70 anni in comunità).

L'utilizzo, per questo tipo di terapia, della vitamina D3 non idrossilata implica, rispetto alle altre forme, alcuni vantaggi dal punto di vista clinico (maggiore sicurezza d'impiego), economico (minori costi) e di qualità di vita (somministrazioni poco frequenti). L'impatto economico derivante dall'utilizzo preventivo di questo farmaco è stato calcolato ipotizzando che la vitamina D3 venisse somministrata a tutti i soggetti con più di 65 anni residenti nel nostro Paese; assumendo, in maniera conservativa, che il costo di una frattura fosse pari al solo costo di ospedalizzazione il risparmio ottenibile dal SSN mediante la riduzione del numero di fratture, e quindi dei costi di gestione ad esse associati, è risultato superiore a 100.000.000 di euro/anno.

BIBLIOGRAFIA

1. Haller, J. The vitamin status and its adequacy in the elderly: an international overview. *Int J Vitam Nutr Res* 1999; 69 :160-168
2. Lips P, Duong T, Oleksik A, Black D, Cummings S, Cox D et al. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 1212-21. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Jul;8: 3008
3. Wielen van der RP, Lowik MR, Berg van den H, Groot de LC, Haller J, Moreiras O et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 1995; 346: 207-10
4. Isaia G, Giorgino R, Rini GB, Bevilacqua M, Maugeri D, Adami S. Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy: clinical consequences and risk factors. *Osteoporos Int* 2003; 14: 577-582
5. Rossini M, Piscitelli P, Fitto F, Camboa P, Angeli A, Guida G et al. Incidenza e costi delle fratture di femore in Italia. *Reumatismo* 2005; 57: 97-102
6. Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ* 2003; 81: 646-656
7. Krappweis J, Rentsch A, Schwarz UI, Krobot KJ, Kirch W. Outpatient costs of osteoporosis in a national health insurance population. *Clin Ther* 1999; 21: 2001-14
8. Sasser AC, Rousculp MD, Birnbaum HG, Oster EF, Lufkin E, Mallet D. Economic burden of osteoporosis, breast cancer, and cardiovascular disease among postmenopausal women in an employed population. *Womens Health Issues* 2005; 15: 97-108
9. Lippuner K, Golder M, Greiner R. Epidemiology and direct medical costs of osteoporotic fractures in men and women in Switzerland. *Osteoporos Int* 2005; 16 (Suppl 2): 8-17
10. Mazzuoli GF, Gennari C, Passeri M. Hip fracture in Italy: epidemiology and preventive efficacy of bone-active drugs. *Bone* 1993; 14 (Suppl 1): 81-4

Vitamina D3: profilo farmacoeconomico nella prevenzione dell'osteoporosi e delle sue complicanze

11. Hallberg I, Rosenqvist AM, Kartous L, Lofman O, Wahlstrom O, Toss G. Health-related quality of life after osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2004; 15: 834-41
12. Cummings SR, Rubin SM, Black D. The future of hip fractures in the United States. *Clin Orthop* 1990; 252: 163-176
13. Cooper C, Campion G, Melton LJ. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int* 1992; 2: 285-9
14. National Osteoporosis Foundation (Belle Mead, New Jersey). Osteoporosis: Physician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Excepta Medica* 1998.
15. NIH Consens Statement. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. 27-29 marzo 2000; www.pnlg.it/db/densitometriaossea/densito-2.htm
16. Koster JC, Hackeng WH, Mulder H. Diminished effect of etidronate in vitamin D deficient osteopenic postmenopausal women. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 51: 145-7
17. Alexandre C, Meunier PJ, Edouard C, Khairi RA, Johnston CC. Effects of ethane-1 hydroxy-1, 1-diphosphonate (5 mg/kg/day dose) on quantitative bone histology in Paget's disease of bone. *Metab Bone Dis Relat Res* 1981; 3: 309-15
18. Adamson BB, Gallacher SJ, Byars J, Ralston SH, Boyle IT, Boyce BF. Mineralisation defects with pamidronate therapy for Paget's disease. *Lancet* 1993; 342: 1459-60
19. Lindsey R, Bush TL, Graly D. Therapeutic controversy. Estrogen replacement in menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3829-3838
20. Comunicazione sulla sicurezza della terapia ormonale sostitutiva (TOS). In Bollettino d'Informazione sui Farmaci. 5-6 2003. www.ministerosalute.it/medicinali/informazioneFarmaci/bollettino.jsp?id=13
21. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS, Huster WJ et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337: 1641-7
22. Fuleihan GE. Tissue-specific estrogens--the promise for the future. *N Engl J Med* 1997;337: 1686-7
23. Gustafsson JA. Raloxifene: magic bullet for heart and bone? *Nat Med* 1998; 4: 152-3.
24. Compston JE. Prevention and management of osteoporosis. Current trends and future prospects. *Drugs* 1997; 53: 727-35
25. Tobias JH. How do bisphosphonates prevent fractures? *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 510-1
26. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action and clinical use in osteoporosis - an update. *Horm Metab Res* 1997; 29: 145-50
27. Christensen PM, Brixen K, Gyrd-Hansen D, Kristiansen IS. Cost-effectiveness of alendronate in the prevention of osteoporotic fractures in Danish women. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005; 96: 387-96
28. Johnell O, Jonsson B, Jonsson L, Black D. Cost effectiveness of alendronate (fosamax) for the treatment of osteoporosis and prevention of fractures. *Pharmacoeconomics* 2003; 21: 305-14
29. Iglesias CP, Torgerson DJ, Bearne A, Bose U. The cost utility of bisphosphonate treatment in established osteoporosis. *Q J Med* 2002; 95: 305-311
30. Borgstrom F, Johnell O, Kanis JA, Oden A, Sykes D, Jonsson B. Cost effectiveness of raloxifene in the treatment of osteoporosis in Sweden: an economic evaluation based on the MORE study. *Pharmacoeconomics* 2004; 22: 1153-65
31. Fleurence R, Torgerson DJ, Reid DM. Cost-effectiveness of hormone replacement therapy for fracture prevention in young postmenopausal women: an economic analysis based on a prospective cohort study. *Osteoporos Int* 2002; 13: 637-43
32. Lilliu H, Pamphile R, Chapuy MC, Schulten J, Arlot M, Meunier PJ. Calcium-vitamin D3 supplementation is cost-effective in hip fractures prevention. *Maturitas* 2003; 44: 299-305
33. Torgerson DJ, Kanis JA. Cost-effectiveness of preventing hip fractures in the elderly population using vitamin D and calcium. *QJM* 1995 ; 88: 135-139
34. Brecht JG, Kruse HP, Mohrke W, Oestreich A, Huppertz E. Health-economic comparison of three recommended drugs for the treatment of osteoporosis. *Int J Clin Pharmacol Res* 2004; 24: 1-10.
35. Stevenson M, Lloyd JM, De Nigris E, Brewer N, Davis S, Oakley J. A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Health Technol Assess* 2005; 9: 1-160
36. Torgerson DJ, Reid DM. The economics of osteoporosis and its prevention. A review. *Pharmacoeconomics* 1997; 11: 126-38
37. Aggiornamento delle Liste dei farmaci di fascia A http://www.agenziafarmaco.it/aifa/servlet/section.khtml?target=§ion_code=AIFA_PRM_ATTUALITA
38. <http://www.usl8.toscana.it/allegato.php?ID=705>
39. 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
40. <http://dawinci.istat.it/daWinci/jsp/MD/dawinciMD.jsp?a1=m0GG0c0I0&a2=mG0Y8048f8&n=1UH91709OG02R&v=1UH1A109OG0000000>
41. http://www.osteofound.org/press_centre/pr_2004_06_04.html