

**"FRATTURA DA FRAGILITÀ:
PREVENZIONE GESTIONE E PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE"**

**DOCUMENTO FINALE
ATTO DI INDIRIZZO**

INDICE

FRATTURA DA FRAGILITÀ: GESTIONE, PREVENZIONE E PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE

COMITATO SCIENTIFICO

GRUPPO DI COORDINAMENTO SCIENTIFICO DEL PROGETTO

GRUPPO DI SUPPORTO SCIENTIFICO FARMACEUTICO

CONSENSUS MEETING

1. LA FRATTURA DA FRAGILITÀ, PROBLEMATICHE DI PREVENZIONE, GESTIONE E FOLLOW-UP
2. DATI EPIDEMIOLOGICI RELATIVI ALLE FRATTURE DA FRAGILITÀ: SCENARIO NAZIONALE E REGIONALE
3. PRECEDENTI NORMATIVI SULLE FRATTURE DA FRAGILITÀ IN REGIONE CAMPANIA
4. MODELLO DI PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE POST FRATTURA DA FRAGILITÀ. ANALISI DELLE CRITICITÀ E PROPOSTE DI SOLUZIONE NELLA REALTÀ CAMPANA
 - 4.1. LA PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE FRATTURATO, RUOLO DEGLI OPERATORI SANITARI DEL SERVIZIO DEL 118: INFORMAZIONE, FORMAZIONE E ADDESTRAMENTO ALLE PROCEDURE SPECIFICHE
 - 4.2. ACCESSO AL PRONTO SOCCORSO, LA PRESA IN CARICO DA PARTE DEL PERSONALE SANITARIO DEL PRONTO SOCCORSO: ANALISI DELLE CRITICITÀ, SOLUZIONI PROPOSTE E SPECIFICHE PROCEDURE
 - 4.3. CLASSIFICAZIONE DELLE FRATTURE DA FRAGILITÀ: CRITERI DI PROFILAZIONE DEL PAZIENTE FRAGILE E DEFINIZIONE DELLA CRITERIOLOGIA PER IL CONTROLLO DELL'OSTEOPOROSI
 - 4.4. RUOLO DELL'ORTOPEDICO. INTERVENTO CHIRURGICO E INDICAZIONI PER LE PROCEDURE SUCCESSIVE
 - 4.5. LA PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE FRAGILE. RUOLO DELLE DIVERSE SPECIALITÀ: MEDICI DI MEDICINA GENERALE, SPECIALISTA AMBULATORIALE GERIATRA, FISIATRA, ENDOCRINOLOGO, GINECOLOGO, NEFROLOGO
 - 4.6. IL RUOLO DI UN GRUPPO MULTIDISCIPLINARE PREPOSTO ALLA PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE CON FRATTURA DA FRAGILITÀ NEL PERIODO POST DIMISSIONE E FOLLOW UP A MEDIO-LUNGO TERMINE
 - 4.7. INDIVIDUAZIONE DI CENTRI DI RIFERIMENTO PER LA VALUTAZIONE E IL MONITORAGGIO DELL'ADERENZA ALLA TERAPIA

5. QUALI TRATTAMENTI FARMACOLOGICI SONO ATTUALMENTE DISPONIBILI E IN QUALI FASI D'IMPIEGO ALL'INTERNO DEL PERCORSO ASSISTENZIALE
6. PROPOSTA DI GESTIONE DEL PAZIENTE CON FRATTURA DA FRAGILITA'
7. RINGRAZIAMENTI
8. APPENDICE
9. BIBLIOGRAFIA

FRATTURA DA FRAGILITÀ: GESTIONE, PREVENZIONE E PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE

Il progetto “Frattura da fragilità: prevenzione, gestione e presa in carico del paziente”, nasce dall'esigenza degli Operatori Sanitari della Sanità Campana, di promuovere un percorso formativo e di affiancamento ai professionisti coinvolti nella presa in carico del paziente che ha subito una frattura da fragilità.

L'obiettivo è garantire un'ottimale gestione della problematica di cui sopra, costruendo e attuando un modello organizzativo e gestionale di presa in carico e follow-up del paziente fragile, che sia poi recepito dagli Interlocutori Istituzionali con un Atto di indirizzo da parte dell'ente Regione. Nell'ambito della progettualità, i responsabili scientifici nelle persone di: **Prof. Giuseppe Bifulco, Dott.ssa Rosa Carrano, Prof.ssa Annamaria Colao, Dott. Cristiano Coppola, Prof. Antonio Del Puente, Prof. Mario Delfino, Dott. Mariano Fusco, Prof. Giovanni Iolascon, Dott. Gabriele Peperoni, Dott. Gaetano Piccinocchi, Prof.ssa Maria Rosaria Romano, Dott. Luciano Sagliocca, Dott. Vincenzo Schiavo, Dott. Ugo Trama, Prof.ssa Maria Triassi** hanno individuato e formato specifici gruppi di lavoro, ciascuno dei quali coordinato dal responsabile stesso della tematica assegnata, per un esame approfondito dei singoli aspetti.

I diversi spunti di riflessione e confronto emersi, hanno consentito di dare forma al presente documento finale presentato ai vertici Regionali per la predisposizione dell'Atto di indirizzo.

COMITATO SCIENTIFICO

Dott.ssa Maria Rosaria Romano

UOD Assistenza Ospedaliera Regione Campania

Dott. Ugo Trama

Dirigente UOD Politiche del farmaco e dispositivi -Tavolo Tecnico Regionale permanente sul farmaco, Regione Campania

Dott. Mariano Fusco

Direttore Farmacia ASL NA2 Nord

GRUPPO DI COORDINAMENTO SCIENTIFICO DEL PROGETTO

Prof. Giuseppe Bifulco

Professore di Ginecologia e Ostetricia AOU Federico II

Dott.ssa Rosa Carrano

Dirigente Medico di Nefrologia Università di Napoli “Federico II”

Prof.ssa Annamaria Colao

Professore Ordinario di Endocrinologia e Oncologia molecolare e clinica, AOU Federico II

Dott. Cristiano Coppola

Ortopedia e Traumatologia ASL NA 1 Centro, S. Maria di Loreto Mare

Prof. Mario Delfino

Consigliere Ordine dei Medici Chirurghi e Odontoiatri di Napoli e Provincia - Professore di Dermatologia AOU Federico II

Prof. Antonio Del Puente

Professore di Reumatologia Università di Napoli Federico II

Prof. Giovanni Iolascon

Professore ordinario Medicina Fisica e Riabilitazione, Università degli Studi della Campania “Luigi Vanvitelli”

Dott. Gabriele Peperoni

SUMAI, Sindacato Unitario Medici Specialisti Ambulatoriali Italiani

Dott. Gaetano Piccinocchi

Segretario SIMG, Società Italiana di Medicina Generale e delle cure Primarie

Dott. Luciano Sagliocca

Igiene e medicina preventiva, ARSAN Campania

Dott. Vincenzo Schiavo

Consigliere Ordine Medici, Chirurghi e Odontoiatri di Napoli e Provincia

Prof.ssa Maria Triassi

Direttore DAI Sanità Pubblica, Farmacoutilizzazione e Dermatologia, AOU Federico II

GRUPPO DI SUPPORTO SCIENTIFICO FARMACEUTICO

Dott.ssa Marianna Balestrieri

Dipartimento Farmaceutico, ASL Napoli 2 Nord

Dott.ssa Francesca Futura Bernardi

UOD 06 Politica del Farmaco e dispositivi – Regione Campania

Dott. Dario Bianco

Dipartimento Farmaceutico ASL Napoli 2 Nord

Dott.ssa Roberta Stefanelli

Centro Interdipartimentale di Ricerca in Farmaco economia e Farmacoutilizzazione (CIRFF)

Dott.ssa Raffaella Guida

Azienda Ospedaliera Specialistica (AOS) Dei Colli, Napoli

Dott.ssa Maria Grimaldi

Dipartimento Farmaceutico ASL Napoli 2 Nord

Dott.ssa Martina Restaino

UOD 06 Politica del Farmaco e dispositivi – Regione Campania

Dott. Francesco Russoniello

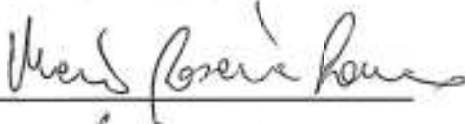
UOD 06 Politica del Farmaco e dispositivi – Regione Campania

"FRATTURA DA FRAGILITÀ: PREVENZIONE GESTIONE E PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE"

CONSENSUS MEETING

COMITATO SCIENTIFICO E GRUPPO DI COORDINAMENTO SCIENTIFICO

Dott.ssa Maria Rosaria Romano



Dott. Ugo Trama



Dott. Mariano Fusco



Prof. Giuseppe Bifulco



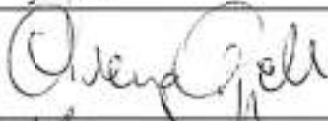
Dott.ssa Rosa Carrano



Prof.ssa Annamaria Colao



Dott. Cristiano Coppola



Prof. Mario Delfino



Prof. Antonio Del Puente



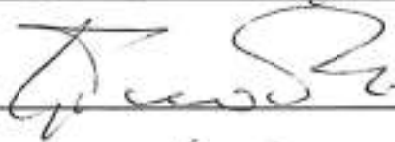
Prof. Giovanni Iolascon



Dott. Gabriele Peperoni



Dott. Gaetano Piccinocchi



Dott. Luciano Sagliocca



Dott. Vincenzo Schiavo



Prof.ssa Maria Triassi



1. LA FRATTURA DA FRAGILITÀ, PROBLEMATICHE DI PREVENZIONE, GESTIONE E FOLLOW-UP

Le fratture da fragilità richiedono una urgente implementazione delle strategie di prevenzione primaria e programmi di prevenzione secondaria basati sull'individuazione dei soggetti a rischio e soggetti con pregressa frattura per la loro presa in carico.

Oggi sono disponibili interventi di documentata efficacia e si stima che circa il 50% delle fratture di femore può essere prevenuto se venissero adottate le misure di prevenzione attualmente disponibili (Oden A. *Calcif Tissue Int* 2013). Tali interventi hanno un cardine importante nella prevenzione delle osteoporosi.

L'osteoporosi è una malattia sistemica dello scheletro caratterizzata da riduzione della massa ossea e da deterioramento della microarchitettura dell'osso con conseguente aumento della fragilità ossea e predisposizione alla frattura.

In accordo ai criteri diagnostici dell'OMS l'osteoporosi è definita da un BMD T score di 2.5 o meno; questo criterio riconosce l'importanza di una bassa densità minerale ossea nella patogenesi delle fratture da fragilità e inoltre fornisce uno strumento standardizzato di riferimento per misurare e confrontare la prevalenza di osteoporosi.

L'utilità della densità di massa ossea come indicatore clinico di osteoporosi è invece limitato dal fatto che la densità ossea è solo uno di un numero importante di fattori di rischio e la maggior parte delle fratture da fragilità avviene in soggetti con valori superiori a questa soglia (Schuit SC. *Bone* 2014, Compston *Lancet* 2019).

Prevalenza dell'osteoporosi

Utilizzando questo criterio si stima che circa il 6% degli uomini e il 21% delle donne di età compresa tra i 50 e gli 84 anni è affetta da osteoporosi nell'unione europea e riguarda circa 27.6 milioni di persone (Hernlund E. *Arch Osteoporos* 2013). La prevalenza di osteoporosi aumenta con l'età e nella fascia 84+ raggiunge circa il 50% nelle femmine; in termini assoluti il numero più alto di soggetti con osteoporosi si osserva nella fascia 75 – 79 anni per le donne e 65 – 69 anni per gli uomini. (Del Puente A, Heyse SP, Mandes MG, Mantova D, Carpinelli A, Nutile G, Oriente P. *Epidemiology of osteoporosis in women in southern Italy. Aging.* 1998 Feb;10:53-8)

Stime accurate della prevalenza di osteoporosi richiedono misure dei valori di densità ossea a livello del collo del femore in campioni rappresentativi della popolazione generale.

In mancanza di dati sufficienti, le stime di prevalenza sono ottenuti applicando i tassi età/genere specifici di studi di popolazione generale alla distribuzione demografica del paese.

Con questa assunzione e applicando i tassi di prevalenza dello studio NAHNES III alla distribuzione demografica italiana 2010 si è stimato 749.237 maschi e 3.042.794 femmine con osteoporosi pari ad una prevalenza nella popolazione over 50 rispettivamente del 6.9 e 23.4%.

Questi numeri sono destinati ad aumentare progressivamente nel tempo in ragione dell'invecchiamento della popolazione e attualmente sono riportati circa 3.5 milioni di femmine e oltre un milione di maschi (Nutti R. *Internal e Emergency Medicine* 2019).

Fratture da fragilità ed osteoporosi

Questi numeri impressionanti e le prospettive di invecchiamento della popolazione giustificano la definizione di “*epidemia silenziosa*” e includono l’osteoporosi e le sue temibili conseguenze tra i più importanti problemi di sanità pubblica; analogamente ad altre patologie ad alta prevalenza come l’ipertensione e la prevenzione delle malattie cardiovascolari, anche per le fratture da fragilità è necessario ed urgente implementare strategie di prevenzione primaria e programmi di prevenzione secondaria basati sull’individuazione dei soggetti a rischio e soggetti con pregressa frattura per la loro presa in carico.

Per la natura sistemica dell’osteoporosi l’aumento del rischio di frattura interessa virtualmente tutti i siti scheletrici. La fratture di femore e delle vertebre sono fortemente associate alla riduzione del BMD e sono considerate il prototipo delle fratture osteoporotiche; comunque l’incidenza delle altre fratture è numericamente anche più grande e prese complessivamente comportano un impatto molto rilevante sull’assistenza e sui costi (Shi N. bone 2009); di queste (non femore, non vertebre) le fratture di omero e avambraccio sono le più comuni.

Complessivamente la probabilità di avere una frattura da fragilità dopo i 50 anni nel corso della vita è del 22% nei maschi e del 46% nelle femmine (Hernuld E. Arch Osteoporos 2013).

La frattura di femore è quella che dispone dei dati epidemiologici più robusti per la sistematica ospedalizzazione che comporta; le fratture vertebrali invece spesso sono asintomatiche o non diagnosticate e si stima un rapporto fratture cliniche /morfometriche 1/5 nelle donne e 2/5 nei maschi.

I dati sulla frequenza di fratture vertebrali sono pertanto spesso derivati dall’applicazione di rapporti noti tra fratture vertebrali e femorali o dall’applicazione di incidenze età/genere specifiche derivate da registri alla distribuzione per età di una popolazione.

La frattura di femore è associata a frequente disabilità residua ed eccesso di mortalità; meno della metà dei pazienti ritorna alle condizioni prefrattura; il 25 - 30% circa muore entro l’anno; di quelli che sopravvivono il 22% passa da un vita indipendente ad una lungodegenza e il 25 – 40% necessita di assistenza per la mobilità.

La mortalità è più alta negli uomini (ma anche la mortalità generale); il rischio relativo di morte diminuisce con l’età e la proporzione di mortalità attribuibile alla frattura è massima nel primo anno ed è pari a circa il 30%.

Tra le fratture da fragilità è quella che assorbe la maggiore spesa stimata tra il 40 e il 60% della spesa complessiva.

Il confronto tra tassi standardizzati tra i diversi paesi europei evidenzia una forte eterogeneità nel rischio di frattura di femore (fino a tre volte) e queste differenze non sono spiegate dalle variazioni nel BMD. La ricerca sulle cause di variabilità può essere molto utile per l’individuazione di fattori modificabili e l’adozione delle relative azioni di contrasto.

Tra i fattori più importanti ipotizzati ci sono stili di vita, urbanizzazione, obesità, effetto coorte, diverso impatto delle attività di screening; attualmente il fattore predittivo più importante è il livello socioeconomico.

Il rapporto M/F è 1:2 ed è correlato alle differenze di BMD; infatti a parità di BMD, nella stessa fascia di età, i rischi sono simili; l’età è di gran lunga il principale determinante e per questo il numero di fratture di femore è in aumento.

2. DATI EPIDEMIOLOGICI RELATIVI ALLE FRATTURE DA FRAGILITÀ: SCENARIO NAZIONALE E REGIONALE

Nell'ultimo decennio in alcuni paesi (compresa l'Italia) si osserva, accanto ad un aumento del numero assoluto, una diminuzione dei tassi standardizzati. In pratica l'impatto degli interventi di riduzione del rischio è meno rapido dello spostamento demografico per cui nei prossimi anni ci si aspetta di assistere un numero maggiore di pazienti mediamente più anziani e per questo più difficili da curare per il peso delle comorbidità e della loro scarsa mobilità.

La variabilità nella presentazione clinica e nei criteri diagnostici adottati nelle fratture vertebrali influenzano la qualità dei dati epidemiologici e la loro consistenza.

In ogni caso le fratture vertebrali sono le più comuni per un marker sensibile di fragilità scheletrica. Esse rappresentano una fonte importante di morbidità, mortalità e di spesa.

In Italia si verificano oltre 90.000 casi di ricoveri per frattura di femore e 70.000 di accessi al P.S. di fratture vertebrali; queste ultime rappresentano solo una piccola quota che arriva all'osservazione ospedaliera mentre la maggior parte sfugge alla diagnosi; la stima reale di pazienti è presumibilmente 10 volte quella diagnosticata.

L'analisi dei dati relativi alle dimissioni ospedaliere 2007 – 2014 ha registrato un aumento delle ospedalizzazioni nella popolazione over 65 con un aumento del 5.5% nel periodo di otto anni (da 89.601 a 94.525). Contestualmente si è osservato una diminuzione nei tassi standardizzati da 22.9 a 20.1 nelle femmine e da 7.0 a 6.3 nei maschi. La distribuzione per regioni ha evidenziato un aumento significativo dei casi in Calabria, Campania e Lombardia; il Lazio è stata l'unica regione che ha registrato una diminuzione dei casi anche negli anziani over 84 (Tarantino Archives of Osteoporosis 2018; Piscitelli Archives of Osteoporosis 2019).

3. PRECEDENTI NORMATIVI SULLE FRATTURE DA FRAGILITÀ IN REGIONE CAMPANIA

I principali documenti regolatori adottati dalla Regione per facilitare il trasferimento nella pratica di cure efficaci attraverso percorsi definiti nella frattura di femore sono:

- Indicazione all'utilizzo delle raccomandazioni contenute nella nota AIFA 79 che identifica profili clinici con rischio fratturativo superiore alla soglia *costo – beneficio* suscettibili di trattamento con tre livelli di adeguatezza di scelta terapeutica;
- DCA 132 del 2013 Definisce il profilo di assistenza del paziente con frattura nella fase pre ospedaliera, ospedaliera e di riabilitazione post acuzie; fornisce raccomandazioni di comportamento medio sia cliniche che riabilitative; fornisce indicazioni per la costituzione del team multidisciplinare, le modalità di valutazione del bisogno riabilitativo e di dimissione ad altro setting;
- DCA 69 del 2017 Definisce il percorso riabilitativo del paziente con frattura di femore in fase acuta e post acuta; raccomanda l'approccio multidisciplinare, le modalità per la valutazione del bisogno riabilitativo, le modalità di dimissione, i criteri per la scelta del setting e gli indicatori di performance;
- D.P.C.M. del 29/11/2001 sulla definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza in relazione alla prescrizione di densitometria ossea, erogata ad intervalli di tempo non inferiori ai 18 mesi;

- Nota 96 che ha modificato le modalità di prescrivibilità a carico del SSN dei farmaci classificati in fascia A a base di colecalciferolo, colecalciferolo/sali di calcio e calcifediolo per la prevenzione e il trattamento della carenza di Vitamina D nella popolazione adulta (>18 anni).

4. MODELLO DI PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE POST FRATTURA DA FRAGILITÀ. ANALISI DELLE CRITICITÀ E PROPOSTE DI SOLUZIONE NELLA REALTÀ CAMPANA

Le evidenze scientifiche mostrano con chiarezza che un'alta proporzione di fratture secondarie può essere prevenuta da una gestione appropriata e che una prima frattura in una persona a rischio è sufficiente per richiedere una piena valutazione (BMD e valutazione del rischio) e la presa in carico per il follow up e il trattamento, se indicato.

Questo approccio va applicato a tutte le fratture considerando che l'80% delle fratture cliniche non sono fratture di femore ma rappresentano eventi sentinella di aumentato rischio (Eisman JA J. Of bone and Mineral research 2012).

Nella pratica si verifica che meno di un terzo dei pazienti candidati riceve una valutazione del rischio e un trattamento appropriato (Akesson K. Osteoporos Int 2013); il gap tra qualità delle cure erogate rispetto a quelle attese riguarda quasi tutti i paesi a testimonianza della difficoltà di trasferire nella pratica interventi di riconosciuta efficacia. Le possibili barriere all'erogazione di interventi efficaci potrebbero essere legate ai seguenti aspetti:

- **caratteristiche del paziente tipicamente anziano, spesso con comorbidità fisiche e cognitive, con scarsa mobilità per accedere a percorsi multimodali soprattutto in assenza di adeguato supporto familiare e sociale;**
- **scarsa consapevolezza degli operatori della gravità della prognosi nel paziente con osteoporosi;**
- **frammentazione degli interventi con operatori concentrati sugli outcomes dell'intervento specifico;**
- **manca di coordinamento (e di risorse per figure dedicate) tra i diversi interventi e per il follow up attivo.**

Oggi disponiamo di consistenti evidenze scientifiche che supportano l'efficacia di modelli di cura integrati (Fracture Liaison Services) gestiti da un coordinatore dedicato e disegnato per identificare, valutare e trattare i pazienti; il modello richiede follow up attivo e predefinito, monitoraggio e audit sui principali indicatori di processo e di esito: valutazione BMD e rischio, avvio al trattamento, aderenza, rifrattura e mortalità.

Una revisione sistematica (Wu CH Bone 2018) ha valutato l'efficacia comparativa di FLS rispetto alle cure usuali e ha evidenziato:

- una differenza del 24% (48 vs 23.5) NNT 4 per la valutazione BMD e rischio;
- una differenza del 20% (38 vs 17) NNT 5 per l'avvio al trattamento;
- una differenza del 22% (57 vs 34.1) NNT 4 per l'aderenza;
- una differenza del 5% (13,4 vs 6,4) NNT 20 per la rifrattura;
- una differenza del 3% NNT 33 per la mortalità con follow up 6 – 72 mesi.

I risultati sugli outcomes clinici sono clinicamente molto rilevanti: sono sufficienti 20 trattamenti per evitare una rifrattura e 33 trattamenti per evitare un decesso; è stato sottolineato inoltre che c'è ancora molto spazio di miglioramento dal momento che meno della metà dei soggetti arruolati nelle FLS accede alla valutazione e al trattamento.

4.1. LA PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE FRATTURATO, RUOLO DEGLI OPERATORI SANITARI DEL SERVIZIO DEL 118: INFORMAZIONE, FORMAZIONE E ADDESTRAMENTO ALLE PROCEDURE SPECIFICHE

Il paziente con frattura da fragilità, in particolare del femore prossimale, è di solito un paziente con comorbidità significative. Pertanto, è necessario che il personale incaricato infermieristico e/o medico del 118 trasporti il paziente presso un presidio ospedaliero che sia dotato, oltre che di Unità Operativa di Ortopedia e Traumatologia, anche di servizi clinici che permettono un monitoraggio delle funzioni vitali h 24.

4.2. ACCESSO AL PRONTO SOCCORSO, LA PRESA IN CARICO DA PARTE DEL PERSONALE SANITARIO DEL PRONTO SOCCORSO: ANALISI DELLE CRITICITÀ, SOLUZIONI PROPOSTE E SPECIFICHE PROCEDURE

Criticità dello stato attuale

- Difficoltà gestionali (personali e/o strutturali) da parte del chirurgo ortopedico nell'attuazione di una strategia diagnostico-terapeutica che preveda non solo il percorso di preparazione ed esecuzione dell'intervento chirurgico in *fast track* o il trattamento conservativo laddove necessari, ma anche la prescrizione di un'appropriata terapia farmacologica anti-osteoporotica all'atto della dimissione al fine di prevenire e/o ridurre la rischiosa "cascata fratturativa" che la condizione di fragilità sistemica del paziente stesso può continuare a determinare;
- Difficoltà nella definizione di un percorso intraospedaliero peri-operatorio multidisciplinare, con protocolli uniformi e di univoca interpretazione;
- L'assenza di una preconstituita ed individuabile rete territoriale di centri di riferimento, o di specialisti competenti anche sulla gestione del metabolismo osseo che abbiano abilitazione ed accesso alla piattaforma SANIARP (alcuni farmaci quali il Teriparatide ed il Denosumab necessitano di piani terapeutici regolamentati), in cui possa esser monitorata la prescrizione terapeutica antirifrattura, laddove adeguatamente eseguita in ospedale alla dimissione, o attuata a fronte di un completamento dell'iter diagnostico per la valutazione ed il grado di fragilità metabolica sistemica del paziente fratturato, nonché del follow up a medio-lungo termine (esecuzione di esame MOC/DEXA e morfometrico vertebrale; valutazione del rischio di frattura a 10 anni mediante DeFra o FRAX).

Soluzioni proposte e specifiche procedure

- **Istituzione di una cartella clinica “dedicata”** (cfr scheda PROFORMA in fig. 1 in appendice), (vedi appendice) che preveda l’attribuzione di un codice specifico di “frattura da fragilità” (codice FF) identificabile nelle schede di Dimissione Ospedaliera per il monitoraggio a livello regionale e nazionale. Tale codice deve essere successivamente registrato anche dal MMG entro la propria cartella elettronica. La cartella clinica sarà utilizzata per l’inquadramento non solo del percorso chirurgico/ortopedico in *fast track*, ma anche per l’esecuzione della valutazione biumorale del metabolismo osseo (emocromo, calcemia, fosforemia, ALP, PTH, dosaggio vitamina D, QPE, creatininemia) e strumentale (Rx del tratto dorso-lombare; esame MOC/DEXA del tratto lombare e femore prossimale non fratturato, ove mai il presidio ne sia equipaggiato);
- **Individuazione di un team interdisciplinare costituente una Unità Operativa dedicata (ad esempio “Fragility Fracture Unit”)** coordinata da uno specialista in Ortopedia e Traumatologia e dedicata per competenze acquisite e capacità gestionali al paziente con frattura da fragilità. In particolare il team dovrà avere competenze specifiche sulle complicanze determinate dall’Osteoporosi e sulle strategie terapeutiche farmacologiche da attuare in dimissione come prevenzione secondaria, secondo quanto regolamentato dalla Nota 79 ed in ottemperanza alle linee guida sulla buona prassi, nonché in ambito di responsabilità medico-legale, coadiuvato, inoltre, da una figura infermieristica apicale (“bone nurse”) con il compito di gestire le attività di link fra il paziente fratturato, i caregiver e le varie figure sanitarie coinvolte nel processo terapeutico, al fine di garantire l’accesso ad un efficace percorso di prevenzione della rifrattura;
- **Istituzione di una modulistica appropriata di dimissione** (o simil scheda PROFORMA in fig. 2 in appendice) che agevoli la prescrizione farmacologica da parte dell’Ortopedico, suggerisca l’esecuzione di altri esami ematochimici e strumentali atti a completare l’iter diagnostico sull’Osteoporosi (qualora non ne sia stata già possibile l’esecuzione in ospedale) e sia di indirizzo al follow up multidisciplinare a medio-lungo termine;
- **Identificazione di Centri di Riferimento/Ambulatori del Metabolismo Osseo** che, nell’ambito di un ideale percorso ospedale - territorio, possano garantire il monitoraggio della tollerabilità, efficacia (determinazione del T-score e morfometria vertebrale mediante esami MOC/DEXA ogni 2-3 anni; valutazione del rischio di frattura a 10 anni mediante DeFra o FRAX) ed aderenza alla terapia anti-rifrattura ed in cui convergano le figure che compongono il team interdisciplinare adeguatamente preparate ad eseguire anche eventuali switching terapeutici (alternanza o combinazione di terapia anabolica ed anti-risorbitiva, farmaci di nuova generazione in grado di incrementare cospicuamente la BMD).

4.3. CLASSIFICAZIONE DELLE FRATTURE DA FRAGILITA': CRITERI DI PROFILAZIONE DEL PAZIENTE FRAGILE E DEFINIZIONE DELLA CRITERIOLOGIA PER IL CONTROLLO DELL'OSTEOPOROSI

Considerando che la probabilità di frattura nella restante parte della vita in donne di 50 anni di età è la seguente:

- Femore = 23%
- Vertebre (clinica) = 15%
- Tutte = 46%

Risulta necessario approntare dei criteri di profilazione per un ottimale follow-up basati su una accurata valutazione del rischio di frattura, sulla efficacia e sui possibili effetti collaterali dei trattamenti disponibili, sui costi e sulla disponibilità di adeguate risorse per far fronte a questi costi nell'ambito di una precisa valutazione di cost-effectiveness. (Fig. 3 vedi appendice)

Tali criteri tengono conto di:

- Valutazione del rischio di frattura (probabilità di frattura)
- Efficacia
- Effetti collaterali dei trattamenti
- Costi
- Chi paga e sua disponibilità a pagare

Come già dettagliato analiticamente, i dati disponibili suggeriscono di valorizzare uno strumento già validato e istituzionalmente accettato che è il dispositivo della cosiddetta "Nota 79".

Essa identifica "profili clinici" con rischio fratturativo superiore alla soglia di cost-effectiveness e quindi suscettibili di trattamento farmacologico, identificando anche tre livelli di adeguatezza di scelta terapeutica. (Fig. 4 vedi appendice)

Allo scopo di rendere più fruibile agli operatori il percorso delineato nella nota 79, con l'egida delle principali Società Scientifiche nazionali interessate al settore, è stata sviluppata una versione informatica di tale nota, disponibile anche in rete.

Essa richiede l'inserimento in pochi secondi di dati essenziali e consente una appropriata profilazione del paziente, con le indicazioni alla eventuale terapia e al livello di accesso suggerito, medicina generale o specialistico. (Fig. 5 e 6 vedi appendice)

Il grafico seguente riporta gli ambiti assistenziali potenzialmente interessati al percorso, con primaria attenzione agli ambiti che osservano in prima battuta il paziente con frattura (es dimissioni da Reparti di Ortopedia) e al potenziale ruolo della farmacia dei servizi. (Fig. 7 vedi appendice)

Attenzione, ottimizzare, semplificare, sono le parole chiave per ottenere appropriatezza negli accessi in ospedale, aderenza alla terapia, riduzione delle ospedalizzazioni per rifrattura e del consumo di farmaci.

Di estrema importanza è l'aspetto formativo non solo nei confronti della popolazione, ma ancor più per quanto riguarda gli operatori sanitari coinvolti nel percorso.

4.4. RUOLO DELL'ORTOPEDICO. INTERVENTO CHIRURGICO E INDICAZIONI PER LE PROCEDURE SUCCESSIVE

Il ruolo dell'Ortopedico, in tale ambito, diventa assolutamente cruciale e predominante. Infatti, in quanto chirurgo è l'unico che può testare durante l'atto operatorio il grado di "friabilità" dell'osso e comprenderne la gravità dello status metabolico, non solo, ma è il primo che assiste il paziente fragile.

Egli, quindi, oltre ad esser responsabile dell'identificazione per l'attuazione del protocollo chirurgico cosiddetto di *fast track* (intervento nelle 24-48 ore), deve poter anche avviare almeno un'iniziale investigazione del paziente con esami di laboratorio (cosiddetti di I livello), in accordo con le linee guida redatte dalla Commissione Intersocietaria per l'Osteoporosi (ovvero, delle società scientifiche nazionali sulle patologie dell'osso: SIOMMS/SIR, SIOT, SIMFER, SIE, SIGG, SIMG e SIMI) e, laddove possibile per condizioni cliniche del paziente fratturato, l'esecuzione di esami strumentali che possano completare la diagnosi di Osteoporosi (rispettivamente, Rx del tratto dorso-lombare per valutare eventuali concomitanti crolli vertebrali, ed esame MOC/DEXA per l'identificazione dei valori di T-score).

E', infine, egli stesso responsabile all'atto della dimissione di prescrivere, al pari dei più comuni trattamenti medici quali quello anticoagulante, antibiotico e/o analgesico, anche una terapia antirifratturativa, adempiendo a quanto le linee guida scientifiche nazionali e quelle in termini di ottemperanza comportamentale alle regole della buona prassi suggeriscono di fare per non incorrere in sanzioni medico-legali, quali negligenza ed imprudenza (nuova legge Gelli-Bianco sulla Responsabilità Sanitaria), e di indirizzare, quindi, il paziente sul territorio per il *follow up* multidisciplinare (Fisiatra, Endocrinologo, Radiologo, Reumatologo, Geriatra) a medio-lungo termine.

4.5. LA PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE FRAGILE. RUOLO DELLE DIVERSE SPECIALITÀ: MEDICI DI MEDICINA GENERALE, SPECIALISTA AMBULATORIALE GERIATRA, FISIATRA, ENDOCRINOLOGO, GINECOLOGO, NEFROLOGO

Medico di Medicina Generale (MMG)

Svolge un ruolo fondamentale sia nella prevenzione primaria e secondaria che per l'adozione di un piano diagnostico/clinico/terapeutico individualizzato e rappresenta il primo punto di riferimento per l'assistito adulto e la sua famiglia.

Egli deve saper riconoscere la presenza di fattori di rischio ed effettuare una prima valutazione della persona, avvalendosi di strumenti per la valutazione del rischio quali:

- FRAX®- algoritmo elaborato dall'OMS e ricavato dai principali studi epidemiologici sulle fratture da fragilità, che integra le componenti del rischio derivanti dalla densità ossea e dai principali fattori di rischio conosciuti; "Derived Fracture Risk Assessment"
- DeFRA, algoritmo sviluppato dalla Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro (SIOMMMS) e dalla Società Italiana di Reumatologia (SIR) e adattato dal FRAX® per la popolazione italiana, che include ulteriori dati (numero e sede di fratture, numero di sigarette o unità alcoliche consumate, dose media di steroidi assunti, BMD misurata a livello vertebrale e non solo femorale);

• FRA-HS (disponibile on-line: <https://www.frahs.it/>), algoritmo che basa il calcolo dei vari indicatori sulla popolazione di riferimento del data base Health Search, formato da assistiti afferenti agli studi dei MMG, e i cui fattori predittivi per le fratture da fragilità si sono dimostrati in linea con l'algoritmo FRAX® ;

Il MMG, alla luce di tali valutazioni, può prescrivere esami diagnostici strumentali e/o ematochimici ed urinari, successivamente anche il trattamento farmacologico appropriato per i pazienti ad elevato rischio ai fini della prevenzione delle fratture.

Le prestazioni di densitometria ossea sono erogabili dal SSN limitatamente a soggetti che presentino determinati fattori di rischio, così come indicato nell' Allegato 4A del Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 12 gennaio 2017 recante "*Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502*".

Se ritenuto necessario, il MMG può inviare il paziente ad una valutazione specialistica, anche ai fini della definizione di uno specifico piano terapeutico, secondo quanto previsto dalla nota 79 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

In ogni caso, il MMG prende in carico il paziente, supportandolo nella modifica dei comportamenti non salutari e verificando l'aderenza alla terapia farmacologica, considerando che l'efficacia delle terapie anti fratturative è strettamente collegata alla compliance.

Il MMG si relaziona, inoltre, con le strutture del territorio per la definizione di piani terapeutici e percorsi riabilitativi.

In sintesi, il MMG:

- **valuta i fattori di rischio per perdita ossea e per frattura;**
- **supporta il paziente per la modifica dei fattori di rischio comportamentali, condividendone gli obiettivi in una logica di "engagement";**
- **richiede e valuta l'esame densitometrico per i soggetti che presentano fattori di rischio;**
- **prescrive esami diagnostici ematochimici ed urinari;**
- **prescrive, se opportuno, un esame radiografico della colonna dorso-lombare;**
- **prescrive una terapia farmacologica, monitorando l'aderenza da parte del paziente;**
- **richiede, se opportuno, una valutazione specialistica;**
- **si relaziona con le strutture del territorio al fine di garantire una presa in carico integrata.**

Specialista ambulatoriale interno (SAI)

Il ruolo dello specialista ambulatoriale interno (SAI) deriva dall'Accordo Collettivo Nazionale per la disciplina dei rapporti con i medici specialisti ambulatoriali interni, veterinari ed altre professionalità (biologi, chimici, psicologi) ai sensi del D. Lgs. n. 502/92 e successive modificazioni. Le trattative per il rinnovo degli AA.CC.NN. vengono effettuate tra la delegazione sindacale e la SISAC (Struttura interregionale per i Sanitari Convenzionati).

In particolare l'art. 22 – Compiti e Funzioni dello Specialista Ambulatoriale, prevede che al fine di concorrere ad assicurare la tutela della salute degli assistiti nel rispetto di quanto previsto dai livelli essenziali e uniformi di assistenza e con modalità rispondenti al livello più avanzato di appropriatezza clinica ed organizzativa, lo specialista ambulatoriale, espleta le seguenti funzioni: assume il governo del processo assistenziale relativo a ciascun paziente in carico tenuto conto dei compiti previsti dall'Accordo; si fa parte attiva della continuità dell'assistenza; attraverso le sue

scelte diagnostiche, terapeutiche e assistenziali persegue gli obiettivi di salute dei cittadini con il miglior impiego possibile delle risorse. Inoltre, lo specialista ambulatoriale svolge la propria attività facendo parte integrante di un'aggregazione funzionale territoriale di specialisti ambulatoriali (AFT) e opera all'interno di una specifica unità complessa delle cure primarie (UCCP) così come previsto dall'art. 1, lettera b), del d. legge 189/2012 (Balduzzi) che modifica l'art. 8 comma 1 della legge 502/92 (Fig. 8 e 9 vedi appendice).

In tale contesto lo specialista esegue attività di diagnosi e cura, prevenzione e riabilitazione, di supporto e consulenziali; opera in sede ambulatoriale, in sede ospedaliera, presso AFT e UCCP, presso i consultori e gli istituti penitenziari, in assistenza domiciliare, in assistenza programmata a soggetti nel domicilio personale, in assistenza nelle residenze protette, in assistenza domiciliare integrata, negli ambulatori dei medici di medicina generale e dei pediatri di libera scelta e presso le strutture pubbliche del SSN (residenze sanitarie assistenziali, servizi socioassistenziali di tipo specialistico, ospedali, consultori famigliari e pediatrici, ecc.), scuole, fabbriche, strutture protette, comunità terapeutiche, istituti penitenziari ecc.

L'invecchiamento, persistendo nel suo trend di crescita anche nella nostra regione, continua a indurre un incremento delle cronicità e l'aumento della domanda di assistenza che, oltre ad essere sempre più pressante, diventa sempre più complessa e richiede risposte sempre più interdisciplinari, integrate e caratterizzate dall'azione sinergica delle sue tre principali articolazioni (Università, Ospedale, Territorio). Entrando nei compiti dello Specialista Territoriale, nell'ambito del servizio pubblico, esso individua e valuta l'anziano fragile prendendolo in carico, insieme al medico di medicina generale, alle figure professionali e sanitarie necessarie alla formazione di equipe dedicate (psicologi, infermieri, terapisti etc.) mirando a ridurre la frammentazione dell'erogazione dell'assistenza attraverso il coordinamento e la continuità dell'assistenza, all'interno e tra le diverse istituzioni variamente coinvolte.

L'aderenza alla terapia da parte del soggetto anziano è particolarmente difficoltosa poiché alle patologie croniche tipiche del soggetto (diabete, ipertensione, BPCO, osteoporosi, etc.) si affiancano i disturbi cognitivi la cui manifestazione più comune, nei casi più lievi, risulta essere il deficit della memoria recente, che rende problematica l'autosomministrazione delle terapie. Eppure l'aderenza al trattamento farmacologico è un fattore fondamentale, in grado di predire gli esiti ed il decorso della malattia, oltre ad essere un parametro utile a valutare la qualità delle cure, mentre la mancata aderenza ha ripercussioni negative sull'evolversi della malattia nonché sull'aumento dei costi per l'aggravarsi delle patologie e per l'aumento dei tassi di ospedalizzazione. Le difficoltà all'aderenza farmacologica sono ulteriormente aggravate dalla polifarmacoterapia, dalla scarsa qualità nel rapporto tra paziente-sanitario e paziente-caregiver e dall'eccessiva complessità del regime terapeutico.

L'aderenza alla terapia farmacologica del paziente fratturato non fa eccezione a quanto finora analizzato. In particolare i farmaci utilizzati possono essere di fascia A, con e senza note e dunque prescrivibili dal MMG e/o dallo SAI, o prescritti attraverso il Modello Unico di Prescrizione (MUP) e in alcuni casi prescrivibili solo attraverso centri specializzati. Quest'ultimo procedimento di prescrizione può essere corretto per la prima somministrazione o per "indurre" ad eventuali controlli il soggetto anziano ma non è utilizzabile per coloro che sono in ADI o ricoverati presso RSA e quindi impossibilitati a raggiungere il centro prescrittore, con serie conseguenze medico-legali per i medici prescrittori che non potranno controllare il paziente. L'alternativa tuttavia sarebbe interrompere la prescrizione con possibili ricadute sulla qualità della vita e sullo stato di salute dell'anziano (algie, rifratture).

Lo scopo di questo progetto deve essere dunque proporre a livello regionale un percorso comune inteso a promuovere interventi centrati sulla persona ed orientato su una riorganizzazione dei servizi e una piena responsabilizzazione di tutti gli attori dell'assistenza, per cui si dovranno adottare percorsi assistenziali con reti specialistiche multi-disciplinari e team professionali dedicati a forte integrazione territoriale per raggiungere una maggiore appropriatezza nell'uso delle risorse, una riduzione dei costi ed un miglioramento dell'organizzazione e della qualità assistenziale.

Fisiatra

La riabilitazione è genericamente definita come un processo nel corso del quale si porta una persona con disabilità a raggiungere il miglior livello di autonomia possibile sul piano fisico, funzionale, sociale, intellettuale e relazionale, con la minor restrizione delle sue scelte operative, pur nei limiti della sua menomazione e della quantità e qualità di risorse disponibili.

Tutti gli interventi sanitari saranno volti a garantire "l'empowerment", della persona implementando il funzionamento individuale, migliorando le attività, il livello di partecipazione sociale e la qualità di vita.

Elemento fondamentale risulta la presa in carico del paziente da parte del medico specialista in riabilitazione, attraverso uno strumento, il "Progetto Riabilitativo Individuale" (PRI).

Nell'ambito della medicina riabilitativa ed in particolare all'interno di PRI riguardanti soggetti affetti da patologie complesse come le fratture da fragilità, si applicheranno tre tipologie di interventi:

- **Terapeutici** (inclusa la terapia farmacologica), volti a modificare le menomazioni e le disabilità che includono interventi preventivi, emendativi e/o compensatori delle menomazioni e disabilità;
- **Assistenziali**, per mantenere e promuovere le migliori condizioni concesse dalla malattia disabilitante e dalla disabilità;
- **Educativi**, allo scopo di fornire alla persona disabile e ai caregiver strumenti conoscitivi utili per la gestione della disabilità inemendabili residue.

L'approccio globale e multidisciplinare al paziente post-frattura da fragilità rappresenta uno dei fulcri della riabilitazione, includendo le diverse figure professionali, ciascuna con le proprie competenze, che possano cooperare trasversalmente nella risoluzione delle problematiche condivise, con l'obiettivo di una precoce indipendenza funzionale, una riduzione dell'allettamento e di future ospedalizzazioni e nell'ottica di un'adeguata assistenza domiciliare.

La riabilitazione del paziente post-frattura ha inizio in fase post-operatoria, entro 24 ore dall'intervento chirurgico o dall'eventuale trattamento conservativo.

Pertanto, il percorso riabilitativo comincia all'interno dell'U.O. per acuti (Trauma Center, U.O.C. di Ortopedia e Traumatologia, Ortogeriatría, Fragility Fracture Unit ecc).

Tale percorso ha inizio con la formulazione di un Progetto Riabilitativo Individuale (PRI, definibile in questa fase come "provvisorio") nel quale sono indicati gli outcome globale e funzionali che si vogliono ottenere in questa fase e viene indicata la modalità di dimissione/trasferimento con individuazione di un setting riabilitativo per il postacuto.

Il documento costituente il PRI dovrà essere redatto e firmato dal Medico Specialista in Riabilitazione e, dopo consultazione del team multiprofessionale facente parte dell'Unità di Valutazione del Bisogno Riabilitativo (UVBR, o di analoghe Unità Operative di Riabilitazione Ospedaliera).

Nel caso che l'intervento chirurgico venga effettuato in Unità Operative di Ospedalità Accreditata, il PRI dovrà essere elaborato da un'UVBR del territorio dell'ASL nella quale è inserito il Presidio Chirurgico all'interno del quale è stato effettuato l'intervento.

Il setting di destinazione del paziente alla dimissione dall'Unità per acuti sarà individuato dall'UVBR che avrà conoscenza della disponibilità dei posti letto in Riabilitazione (pubblica o accreditata) e provvederà direttamente al contatto con la Struttura Riabilitativa di ricovero o, nel caso della destinazione in un setting territoriale, con il Responsabile dell'Unità Operativa di Assistenza Riabilitativa (UOAR) del Distretto Sanitario del paziente.

La documentazione relativa alla Presa in carico (PRI, schemi valutativi, ecc) è identificata nel Decreto n. 69 del 21/12/2017 pubblicato sul BURC n. 4 del 15 Gennaio 2018, con l'integrazione di parametri di valutazione clinico-funzionale riguardanti comorbidità e complessità clinica (Charlson Index), stato cognitivo (SPMSQ, Short Portable Mental Status Questionnaire), severità del dolore (NRS o PainAid, in caso di impairment cognitivo), livello di indipendenza funzionale pre-frattura (Barthel Index, BI).

Il completamento del processo riabilitativo può prevedere ulteriori fasi di management riabilitativo in setting diversi (ambulatoriale e/o domiciliare).

Anche per tali passaggi è necessario che vi sia una documentazione di accompagnamento, come previsto dal Decreto N. 69 del 21/12/2017 pubblicato sul BURC n. 4 del 15 Gennaio 2018.

Il ruolo della riabilitazione non è ovviamente limitato alla sola fase post-fratturativa, ma include interventi preventivi ed educazionali volti alla riduzione del rischio di cadute e di rifrattura che possono prevedere un management riabilitativo domiciliare/ambulatoriale, che anch'esso deve prevedere un PRI elaborato da Unità Operative del territorio.

L'adozione di fracture liaison service (FLS), strutture funzionali di coordinamento multidisciplinari generalmente costituite entro Centri Ospedalieri, con previsto link al territorio, può costituire una strategia efficace per la prevenzione della rifrattura.

Endocrinologo

Numerosi ormoni regolano il metabolismo osseo e preservano l'omeostasi fosfo-calcica e la densità minerale. In particolare il diabete mellito, l'eccesso di cortisolo, ormoni tiroidei, paratormone e prolattina, il deficit di ormoni sessuali e l'eccesso o difetto di ormone della crescita sono cause endocrine di osteoporosi. La cura della malattia primaria spesso induce il recupero della massa ossea, ma in alcuni casi vi è necessità di terapie osteoattive (Di Somma, 2017) (Fig. 10 vedi appendice).

A differenza dell'osteoporosi primitiva che si manifesta in donne dopo la menopausa e negli uomini in assenza di una patologia specifica che influenzi il metabolismo scheletrico, l'osteoporosi secondaria è dovuta a una specifica malattia o terapia medica e ha una prevalenza del 30–40% nelle donne post-menopausa e del 50% nei maschi. Alcune forme sono identificabili sulla base dell'anamnesi e/o esame clinico del paziente, mentre altre sono diagnosticate solo da esami specifici. La terapia della patologia di base spesso consente il recupero della la Bone Mineral Density (BMD) e la riduzione del rischio di frattura, mentre, se la patologia non viene riconosciuta, la terapia dell'osteoporosi può essere inefficace e si possono manifestare nel tempo le altre comorbidità della malattia stessa (Hofbauer, 2010).

Anche se la frattura da fragilità può essere il primo sintomo di un'endocrinopatia altrimenti silente, attualmente non vi sono protocolli condivisi per identificare una causa endocrina di osteoporosi.

Tali cause vanno ricercate nei pazienti con:

- a) segni e/o sintomi indicativi di una patologia non nota;
- b) BMD ridotta per età (Z-score $<-2,0$);
- c) accelerata riduzione della BMD e/o non risposta a una terapia appropriata per l'osteoporosi;
- d) frattura da fragilità in presenza di eugonadismo (Hofbauer, 2010; Eller-Vainicher, 2013).

La fase diagnostica comprende, inoltre, la densitometria ossea, la radiografia della colonna vertebrale per la valutazione delle fratture, misurazione del turnover osseo e dei parametri generali di salute (Di Somma, 2017) (Fig. 11 vedi appendice). C'è da dire però che una delle caratteristiche delle osteoporosi secondarie è che la possibilità di frattura può esistere anche con valori di BMD nella norma (Mazziotti, 2018).

Una volta inquadrata la causa endocrina di osteoporosi e impostata la terapia adatta per la risoluzione della patologia di base, il trattamento per la prevenzione secondaria delle fratture sarà effettuato secondo le recenti linee guida (Commissione intersocietaria osteoporosi, 2017).

Ginecologo

L'osteoporosi in quanto malattia sistemica dello scheletro caratterizzata da una riduzione della massa ossea (alterazioni quantitative) e dal deterioramento della microarchitettura (alterazioni qualitative).

Questi due elementi determinano un aumento della fragilità e quindi un maggior rischio di frattura. Sono considerate "primitive" le forme postmenopausale e quella senile mentre quelle determinate da un ampio numero di patologie e farmaci sono definite "secondarie".

L'osteoporosi postmenopausale per le sue caratteristiche fisiopatologiche è da considerarsi una forma primitiva di malattia in continuità clinica con la successiva forma senile.

Patogeneticamente è determinata dalla condizione di ipo-estrogenismo.

Livelli elevati di turnover si hanno sia in fase pre-pubere (da cui la più elevata incidenza di fratture nel periodo prepuberale rispetto a quello postpuberale) che in fase post-menopausale, quando risulta quasi raddoppiato. Mediamente, con l'avvento della menopausa la donna perde in 1-3 anni (e più velocemente se l'ipoestrogenismo è netto, come in caso di menopausa chirurgica) circa il 10 % della massa ossea ciò spiega l'incremento del rischio di fratture oltre i 55 anni di età. Questo rischio aumenterà poi lentamente e continuativamente con l'avanzare dell'età.

Di fondamentale importanza è identificare tutte le donne a rischio di frattura. La Densitometria ossea (chiamata anche Mineralometria Ossea Computerizzata / MOC) valutata con tecnica DXA (dualxrayabsorbiometry) è da considerarsi la tecnica di elezione nella valutazione della massa ossea.

Essa consente di valutare il Bone Mineral Content (BMC, g/cm di segmento osseo) ed la BMD (g/cm² di segmento osseo) virtualmente su ogni segmento scheletrico.

È stato osservato che il rischio di frattura inizia ad aumentare in maniera esponenziale con valori densitometrici inferiori alla 2,5a deviazione standard (DS): per definizione statistica si assume che le variazioni misurate nell'85% della popolazione di riferimento è inclusa tra +1 deviazione standard (DS) e -1 DS (valori al di sotto della media). I valori oltre $\pm 2,5$ DS sono quelli che si riscontrano nell'1% della popolazione normale di riferimento. Per i valori di riferimento rapportati alla popolazione normale di 20-30 anni, nell'epoca del picco di massa ossea, l'unità di misura prende il nome di T-score (Fig. 12 vedi appendice).

Nefrologo

Le fratture da fragilità sono tra le complicanze più frequenti in cui incorrono i pazienti con insufficienza renale cronica (CKD) e con trapianto di rene. Tra le cause scatenanti ricordiamo l'iperfosforemia, l'iperparatiroidismo secondario, l'acidosi metabolica, aumentati livelli di FGF-23, l'iperproduzione di sclerostina (Moe, 2006; Quarles, 2012; Hruska, 2011; Pelletier, 2013), la sarcopenia (Jamal, 2012), l'utilizzo di glucocorticoidi, l'ipogonadismo, l'iperprolattinemia, la malnutrizione, il deficit di vitamina D, l'inattività ed il ricorso a farmaci osteopenizzanti (furosemide, inibitori di pompa protonica, eparina) (Osteoporosis and chronic kidney disease updates, 2010).

A questi fattori di rischio si aggiungono nel paziente trapiantato di rene la terapia immunosoppressiva con corticosteroidi e inibitori della calcineurina, i disturbi minerali e ossei della preesistente CKD nonché l'età del paziente trapiantato (Kulak, 1999).

I soggetti sottoposti ad emodialisi mostrano un'incidenza di fratture di femore almeno 3 volte superiore rispetto alla popolazione generale.

È, inoltre, noto che la mortalità per fratture di femore in questi soggetti è almeno doppia rispetto alla popolazione generale già nel primo anno dopo l'evento frattura. Le fratture vertebrali, poi, hanno una prevalenza di circa il 50% nei soggetti in emodialisi.

Dopo il trapianto, la perdita di massa ossea è massima nel primo anno dall'intervento; le fratture dello scheletro appendicolare interessano circa il 10% dei soggetti trapiantati, mentre la prevalenza delle fratture vertebrali si attesta al 50% (Linee guida per la diagnosi, la prevenzione ed il trattamento dell'osteoporosi SIOMMMS, 2016).

Questi dati non sono sorprendenti alla luce dei molti fattori che concorrono, nei soggetti con CKD, allo sviluppo dei disturbi del metabolismo minerale ed osseo (CKD-MBD), che sul piano clinico e densitometrico spesso è indistinguibile dall'osteoporosi severa, ma che sul piano del trattamento necessita di un approccio terapeutico più complesso ed integrato (Miller, 2014). Numerosi esperti consigliano nei pazienti con CKD stadio 4-5/5D l'esecuzione di una biopsia ossea volta a caratterizzare l'eventuale osteodistrofia renale (ROD) sottostante (Miller, 2014). È pertanto intuibile la difficoltà di diagnosticare l'osteoporosi nell'ambito dei pazienti che presentano CKD-MBD. L'impiego della densitometria ossea nella valutazione del rischio di frattura dei pazienti portatori di CKD o in dialisi non è oggi ben standardizzato. Il suo utilizzo è riconosciuto in soggetti con CKD stadio 1-3, mentre negli stadi 4-5/5D essa non sembra predire in modo adeguato il rischio di frattura, né è in grado di distinguere tra le diverse componenti della ROD (Linee guida per la diagnosi, la prevenzione ed il trattamento dell'osteoporosi SIOMMMS, 2016).

Diagnosi Differenziale tra Osteoporosi e CKD-MBD

In pazienti con eGFR <60 mL/min con storia di frattura da fragilità l'obiettivo della valutazione è quello di distinguere l'osteoporosi dalla CKD-MBD. A tal fine bisogna ricorrere alla determinazione sierica di calcio, fosforo, PTH, 25-idrossivitamina D e fosfatasi alcalina (fosfatasi alcalina specifica per l'osso nei pazienti con eGFR <30 ml/min), in accordo con linee guida KDIGO 2017 che ne dettano anche gli intervalli di monitoraggio.

Il Trattamento del Paziente con CKD-MBD

In accordo con le linee guida, nei pazienti con iperfosforemia e/o ipercalcemia è consigliato intervenire oltre che da un punto di vista nutrizionale, anche farmacologicamente (KDIGO, 2017). In soggetti con CKD stadi 4-5/5D, con valori di PTH particolarmente elevati (oltre 5 volte la norma) ed in progressivo aumento, il calcitriolo e suoi analoghi e gli analoghi della vitamina D (paracalcitolo in

particolare) sono in grado di ridurre i valori di PTH e di modificare favorevolmente le alterazioni del metabolismo osseo, fatta eccezione per i soggetti con malattia adinamica dell'osso (Linee guida per la diagnosi, la prevenzione ed il trattamento dell'osteoporosi SIOMMMS, 2016). Nei pazienti non responsivi, è consigliato il ricorso ai calciomimetici eventualmente in associazione alla supplementazione di Vitamina D ed, in caso di ulteriore insuccesso, l'intervento di paratiroidectomia (KDIGO, 2017).

Il Trattamento Farmacologico del Paziente Osteoporotico con CKD stadio 1-3

La prevenzione delle fratture da fragilità è conseguita con lo stesso grado di efficacia e sicurezza che caratterizza la popolazione con normale funzione renale (Linee guida per la diagnosi, la prevenzione ed il trattamento dell'osteoporosi SIOMMMS, 2016).

Il Trattamento Farmacologico del Paziente Osteoporotico con CKD stadio 4-5/5D

In accordo con le Linee Guida KDIGO 2017, l'uso dei bisfosfonati e del denosumab in questi pazienti deve essere inquadrato nell'ambito di un approccio terapeutico "off label". È plausibile (off label) l'utilizzo di clodronato, alendronato e risedronato in pazienti con CKD stadio 4, previa biopsia ossea (Jamal, 2007; Miller, 2013; Ishani, 2008; Miller, 2007; Miller, 2005). In tutti i casi è raccomandabile limitare la durata della terapia con i bisfosfonati a 2-3 anni (Miller, 2014; Adler, 2016). L'uso dei bisfosfonati endovenosi nei pazienti con CKD stadio 4, e l'uso di qualunque bisfosfonato nei soggetti con CKD stadio 5/5D è al momento controindicato.

Il Denosumab nel Paziente Osteoporotico con CKD stadio 4-5

Per il denosumab esistono dati di efficacia su uno sparuto gruppo di soggetti con CKD stadio 4, che non consentono tuttavia di trarre conclusioni definitive. Al momento non ci sono sufficienti evidenze per consigliare l'uso del denosumab nei pazienti con CKD stadio 5/5D, anche se il suo utilizzo teoricamente in condizioni estreme (es: paziente con cascata fratturativa) potrebbe essere preso in considerazione. (Giusti, 2017) (Fig. 13 vedi appendice)

Il Teriparatide nel Paziente Osteoporotico con CKD Stadio 4-5

In considerazione delle scarse evidenze in termini di efficacia e sicurezza, sono necessari ulteriori studi prima di poter considerare l'uso del teriparatide nei pazienti con CKD stadio 4-5/5D e ridotto turnover scheletrico (Miller, 2014; Palcu, 2015).

La Patologia Ossea del Paziente Trapiantato di Rene e Sua Gestione

Le linee guida KDIGO 2017, consigliano di effettuare in tutti i pazienti trapiantati di rene con fattori di rischio per osteoporosi, a prescindere dallo stadio della CKD, una valutazione della BMD se quest'ultima può essere dirimente nella scelta dell'approccio terapeutico. Entro 12 mesi dal trapianto, nei pazienti con eGFR >30 ml/min e bassa BMD, si può prendere in considerazione un trattamento con vitamina D, calcitriolo/alfacalcidolo e/o un agente antiriassorbitivo. Il Denosumab si è dimostrato efficace nel migliorare la BMD nel paziente trapiantato renale de novo (Bonani, 2016). Ad ogni modo, prima di intraprendere qualsiasi scelta terapeutica, bisogna sempre preliminarmente tener conto dell'eventuale presenza di CKD-MBD. Ad oggi, non sono disponibili evidenze sufficienti per definire il trattamento del paziente trapiantato di rene da più di 12 mesi. Il management dei pazienti trapiantati con CKD G4-G5 e ridotta BMD è sovrapponibile a quello dei pazienti non trapiantati allo stesso stadio di CKD.

4.6. IL RUOLO DI UN GRUPPO MULTIDISCIPLINARE PREPOSTO ALLA PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE CON FRATTURA DA FRAGILITA' NEL PERIODO POST DIMISSIONE E FOLLOW UP A MEDIO-LUNGO TERMINE

Da un'attenta analisi dei percorsi diagnostico-terapeutici-riabilitativi previsti per le fratture da fragilità emerge la difficoltà di orientamento del paziente in un sistema che appare frammentato e poco accessibile; la mancanza, infatti, di significative forme di presa in carico costringe il cittadino a rivolgersi, in successione, a diverse strutture regionali ed extraregionali. Risulta spesso non facile, per il paziente, impossessarsi di opportune informazioni in merito al suo stato di salute, identificare il percorso più virtuoso da seguire e le strutture più adeguate a metterlo in atto, in quanto tale percorso non appare frutto di integrazione tra diverse aree mediche, bensì come semplice sommatoria di singole prestazioni.

Una serie di studi presenti in letteratura (Simunovic N, 2010; Sheehan KJ, 2017; Klestil T, 2018) dimostra che oltre la metà delle morti conseguenti a frattura di femore possa essere evitata, verosimilmente tramite l'accorciamento dei tempi d'inquadramento e di trattamento chirurgico della patologia e l'ottimizzazione del successivo percorso assistenziale, terapeutico e riabilitativo.

Una possibile soluzione per superare le criticità emerse nella gestione dei pazienti affetti da patologia fratturativa su base osteoporotica è l'adozione e la condivisione di un comune percorso diagnostico-terapeutico multidisciplinare che determinerebbe una riduzione della mortalità e della disabilità post-fratturativa ed un miglioramento di molteplici outcome funzionali, sia a breve che a lungo termine.

Tale network, infatti, permetterebbe: da un lato, la collaborazione tra clinici e chirurghi, la condivisione di informazioni tra le diverse strutture e la riduzione di consulenze ridondanti ed inappropriate; dall'altro, la presa in carico dei pazienti dopo l'ospedalizzazione per fratture.

Questa collaborazione avrebbe un impatto anche sul Sistema Sanitario in termini di:

- miglioramento delle condizioni di salute di pazienti affetti da tale patologia tramite un'appropriata distribuzione dei pazienti tra i diversi livelli assistenziali;
- ottimizzazione delle risorse dedicate a tale patologia che permetta una riduzione del costo totale.

Inoltre al fine di una corretta gestione, è necessario che le reti utilizzino strumenti finalizzati alla valutazione e al monitoraggio dei livelli di efficienza, di efficacia, di qualità e sicurezza delle attività svolte. Gli indicatori utilizzati ed i relativi standard di riferimento devono interessare tutte le componenti della rete, ospedaliera e territoriali. Il set di indicatori deve essere aggiornato periodicamente, così come gli standard di riferimento.

Multidisciplinarietà e multiprofessionalità, evidence based medicine, equità di accesso alle cure, continuità della presa in carico, centralità del paziente, sono i cardini che costituiscono le reti clinico-assistenziali.

Le organizzazioni sanitarie sono per eccellenza organizzazioni basate sulle conoscenze: tecniche, scientifiche, clinico-assistenziali, gestionali, individuali e sociali e in quanto tali, sono organizzazioni prevalentemente fondate su attività di comunicazione, connessione e collaborazione, integrazione e sintesi.

L'organizzazione in rete per specifiche aree cliniche rappresenta un modello di collaborazione strutturata che consente ai professionisti sinergie e condivisione collegiale dei protocolli di procedura sulla base delle *best practice*.

E' importante che tali centri monitorino l'aderenza alle terapie in modo da permettere il miglior risultato possibile di queste evitando complicanze che comporterebbero ulteriore spesa sanitaria.

4.7. INDIVIDUAZIONE DI CENTRI DI RIFERIMENTO PER LA VALUTAZIONE E IL MONITORAGGIO DELL'ADERENZA ALLA TERAPIA

Come già specificato, in riferimento alla Nota 79 AIFA G.U. n.115/2015 il trattamento dell'osteoporosi deve essere finalizzato alla riduzione del rischio fratture limitando la prescrizione dei farmaci a carico del SSN alle seguenti condizioni di rischio:

- prevenzione secondaria, in soggetti con pregresse fratture osteoporotiche
- prevenzione primaria in donne in menopausa o uomini di età > 50 anni a rischio elevato di frattura.

Al fine di valutare e monitorare l'aderenza alla terapia con tali farmaci sono di seguito elencati i centri prescrittori individuati dalla Regione Campania. (Fig. 14 e 15 vedi appendice)

5. QUALI TRATTAMENTI FARMACOLOGICI SONO ATTUALMENTE DISPONIBILI E IN QUALI FASI D'IMPIEGO ALL'INTERNO DEL PERCORSO ASSISTENZIALE

Le linee guida internazionali raccomandano un adeguato apporto di vitamina D e calcio prima di avviare un trattamento farmacologico, con particolare attenzione alle categorie a rischio, quali i soggetti con malattie ossee, gli anziani o nel caso di altre condizioni predisponenti. È necessario mantenere una corretta omeostasi minerale e scheletrica. La vitamina D viene prodotta per effetto sulla cute dei raggi ultravioletti di tipo B e si deposita nel tessuto adiposo o trasformata a livello epatico. Tra le funzioni quella di stimolare a livello intestinale l'assorbimento di calcio e fosforo, rendendoli disponibili per una corretta mineralizzazione dell'osso.

Gli studi hanno evidenziato l'efficacia della vitamina D nella prevenzione e nel trattamento di rachitismo ed osteomalacia. Studi più recenti, documentano una modesta riduzione del rischio di frattura delle dosi di vitamina D3 > 800 UI/die e quindi un effetto protettivo sul rischio di frattura.

La nota 96 regola la prescrizione a carico del SSN dei farmaci con indicazione "prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D" nell'adulto in determinate condizioni: donne in gravidanza o in allattamento, persone affette da osteoporosi da qualsiasi causa o osteopatie accertate non candidate a terapia remineralizzante (vedi nota 79), persone con sintomi attribuibili a ipovitaminosi (astenia, mialgie, dolori diffusi o localizzati, frequenti cadute immotivate), persone con diagnosi di iperparatiroidismo secondario a ipovitaminosi D, persone in terapia di lunga durata con farmaci interferenti col metabolismo della vitamina D malattie che possono causare malassorbimento nell'adulto. (Fig. 16 vedi appendice)

Dai dati rilevati di consumo di farmaci a base di vitamina D nell'anno 2018 e 2019 distribuiti per popolazione generale e popolazione over 50, si evince che la maggior parte dei pazienti che assumono vitamina D e derivati sono per lo più soggetti con età > 50 anni.

Come già illustrato nei precedenti paragrafi, la nota 79 dell'AIFA è un altro strumento regolatorio utile per la guida all'eleggibilità del trattamento farmacologico oltre che per la rimborsabilità a carico del SSN. (Fig. 17 vedi appendice)

In prevenzione primaria, per donne in menopausa o uomini di età superiore ai 50 anni a rischio elevato di frattura, a causa di almeno una delle condizioni quali: trattamento in atto o previsto per più di tre mesi con prednisone equivalente (maggiore o uguale a 5 mg/die), terapia in corso di blocco ormonale adiuvante in donne con carcinoma mammario o uomini con carcinoma prostatico, T -score colonna o femore minore o uguale a -4 o a -3 associato ad una familiarità per fratture vertebrali/femorali o a comorbidità a rischio di frattura.

In questi casi la prima scelta ricade su alendronato (+/- vit. D), risedronato per tutte le condizioni sopraelencate e nel caso specifico si aggiunge anche zoledronato nel trattamento con prednisone e in donne con carcinoma mammario e uomini con carcinoma prostatico. Per queste due categorie di pazienti con carcinoma, come prima scelta, rientra anche denosumab.

In prevenzione secondaria in soggetti con pregresse fratture osteoporotiche vertebrali o femorali il trattamento di prima scelta prevede alendronato (+/- vit. D), risedronato e zoledronato in caso di 1-2 fratture.

In caso di fratture superiori a 3 e in altre particolari condizioni (vedere Nota 79), si utilizza il teriparatide.

In soggetti con fratture non vertebrali e non femorali con T - score colonna o femore inferiore o uguale a -3 vengono utilizzati alendronato (+/- vit.D), risedronato e zoledronato.

Le opzioni terapeutiche sono le seguenti:

Agenti anti - riassorbitivi

Sono farmaci che riducono il riassorbimento osseo, rallentando o fermando la perdita di osso e preservando la densità ossea.

- **bisfosfonati**

Rappresentano l'opzione terapeutica di prima linea per molti pazienti. Inibiscono il riassorbimento osseo e l'attività degli osteoclasti. Tutti hanno dimostrato di ridurre il rischio di fratture vertebrali e aumentare la densità minerale ossea, mentre alcuni sono efficaci anche nella riduzione del rischio di fratture non vertebrali e di fratture all'anca. I bifosfonati per via orale rappresentano i farmaci di riferimento nella prevenzione delle fratture vertebrali e non vertebrali nelle: alendronato, risedronato, ibandronato.

La soppressione a lungo termine del turnover osseo sembra infatti indebolire anziché rafforzare l'osso.

Nelle pazienti a basso rischio di fratture (densità minerale stabile, assenza di fratture all'anamnesi), dopo 5 anni, l'assunzione di bifosfonati dovrebbe essere cautelativamente sospesa, mantenendo invece inalterata l'integrazione (sempre necessaria) di calcio e vitamina D.

Tra gli effetti collaterali c'è l'osteonecrosi della mandibola, un evento raro, rilevato nei pazienti oncologici o immunocompromessi trattati con bifosfonati ad alte dosi per via endovenosa. Sono stati segnalati casi di fibrillazione atriale grave ed eventi avversi oculari che nei casi più gravi hanno richiesto la sospensione del trattamento.

- **denosumab**

È un anticorpo monoclonale con un'efficacia anti-riassorbitiva molto potente. Agisce sugli osteoclasti e inibisce la differenziazione, l'attivazione e la sopravvivenza di queste cellule

responsabili del riassorbimento osseo. Si somministra mediante un'iniezione sottocute due volte all'anno.

- **la terapia ormonale sostitutiva (TOS)**

La somministrazione di estrogeni da soli o in combinazione con altri ormoni sessuali (progestinici) rallenta il turnover osseo e aumenta la densità minerale ossea in tutti i distretti scheletrici nelle donne in post-menopausa di qualunque età. Presenta diversi effetti avversi pertanto il suo utilizzo, di breve durata, è ritenuto un'opzione praticabile nelle donne in post-menopausa più giovani, con sintomi menopausali (come le vampate di calore) e che non presentino controindicazioni all'uso di questa terapia.

- **i modulatori selettivi del recettore degli estrogeni (SERM)**

Si legano ai recettori degli estrogeni in tutto il corpo, agendo come agonisti o antagonisti di questi ormoni sessuali a seconda dell'organo. Ne fanno parte il raloxifene e il bazedoxifene.

Agenti anabolici

Questi farmaci stimolano la formazione di nuovo osso, aumentando la BMD.

Il teriparatide è un frammento dell'ormone paratiroideo umano, stimola efficacemente la formazione di nuovo osso. È indicato per il trattamento dell'osteoporosi e approvato per pazienti che sono in terapia prolungata con steroidi.

Si somministra mediante iniezione sottocutanea quotidiana con una penna pre-riempita e può essere assunto per un massimo di 2 anni, dopo i quali è raccomandato l'uso di un farmaco anti-riassorbitivo.

Le fratture da fragilità si ripercuotono sull'indipendenza e sulla qualità di vita, causando disabilità significative e rendendo difficile la vita quotidiana anche nelle sue piccole attività, considerando anche l'impatto psicologico. Al fine di prevenire la fragilità ossea si spinge ad adottare comportamenti salutari, a partire da un'alimentazione corretta, impegnarsi a svolgere quotidianamente attività fisica, non fumare e non eccedere con l'alcol.

Report farmacoutilizzazione Asl Napoli 2 nord

I grafici relativi ai consumi Asl Napoli 2 nord dei farmaci della Nota 79 nella popolazione generale e nella popolazione over 50, evidenziano che i consumi aziendali rispecchiano i criteri di appropriatezza come da linee guida internazionali, incluse le note AIFA, stratificati per popolazione generale e pesata. (Fig. 18 e 19 vedi appendice)

6. PROPOSTA DI GESTIONE DEL PAZIENTE CON FRATTURA DA FRAGILITA'

Al fine di ottenere una corretta gestione del paziente con frattura da fragilità in termini di applicazione di un'efficace prevenzione secondaria che ne migliori gli *outcomes* funzionali e la qualità di vita riducendone al tempo stesso il rischio di rifrattura, nonché i costi socio-economici a carico della comunità e del SSN derivanti da nuove ospedalizzazioni, si propongono i seguenti provvedimenti:

1. Istituzione di un PDTA Regionale di univoca interpretazione ed applicazione in tutti gli ospedali ove vi sia un'Unità Operativa di Ortopedia e Traumatologia, con un algoritmo comportamentale sia per la gestione delle fratture maggiori, quali femore prossimale e vertebrali (Fig. 20 vedi appendice), che di quelle minori, come fratture di polso, omero e caviglia (Fig. 21 vedi appendice);

2. Istituzione di una cartella clinica "dedicata" al paziente con fragilità scheletrica per una sua corretta identificazione e dimissione con appropriata terapia farmacologica anti-osteoporotica (documento digitalizzato, al fine di agevolare le raccolte dati epidemiologiche);

3. Identificazione (e preparazione) di un team interdisciplinare coordinato da uno specialista in Ortopedia e Traumatologia, che sia di riferimento e confronto, a seconda dei casi, sulla scelta farmacologica ed appropriatezza prescrittiva da intraprendere all'atto della dimissione, sempre in ottemperanza a quanto regolamentato dalla Nota 79 e dalle regole della buona prassi;

4. Monitoraggio da parte delle Direzioni Generali AA.SS.LL non solo dei dati relativi agli interventi eseguiti in *fast track* per le fratture da fragilità del femore prossimale nel paziente over 65 (oggi considerati indici di valutazione qualitativa dell'intero servizio assistenziale svolto), ma anche di quelli inerenti le ri-ospedalizzazioni per nuova frattura occorsa entro un anno dal precedente evento traumatico; l'analisi di dimissioni dal primo ricovero senza riscontro prescrittivo con un'adeguata terapia anti-osteoporotica sarebbe, infatti, espressione di *malpractice* da parte del personale medico sottoponendo lo stesso, ma anche il proprio datore di lavoro, al rischio dell'apertura di un contenzioso medico-legale ("*...codificazione delle linee guida elaborate dalla comunità scientifica, fondamentali per la valutazione in sede penale della condotta del sanitario...gli operatori medici devono seguire le raccomandazioni previste dalle linee guida o, in mancanza, le buone pratiche clinico-assistenziali...Negligenza ed Imprudenza determinano in ogni caso la punibilità del sanitario se la sua condotta non è in linea con le indicazioni guida* ")

- Riforma Gelli-Bianco sulla Responsabilità Sanitaria, Legge 8 Marzo 2017, n. 24, art.5);

5. Istituzione dei Fracture Liaison Services (FLS), Servizi di Collegamento coinvolgenti varie figure sanitarie (Ortopedico, Internista/Endocrinologo/Reumatologo, Fisiatra, Radiologo, Medico del Dolore) generalmente coordinate da specifico personale infermieristico (bone nurse) per la gestione post-operatoria del paziente con fragilità scheletrica, ed il corretto compimento dell'iter diagnostico-terapeutico, nonché del follow up a distanza;

6. Registro (digitalizzato, o applicazione per smartphone) delle Unità Operative Ospedaliere e dei centri/ambulatori/specialisti territoriali che abbiano competenza sulla gestione delle complicanze inerenti alle patologie del metabolismo osseo e che siano abilitati con le opportune credenziali ad accedere alla piattaforma SANIARP per la stesura dei piani terapeutici laddove sono richiesti.

7. RINGRAZIAMENTI

Il presente documento è il risultato della partecipazione attiva e costante del sopra citato *Comitato Scientifico di esperti, del Gruppo di Coordinamento Scientifico e del Gruppo di Supporto Scientifico Farmaceutico*.

Un particolare ringraziamento va anche rivolto a coloro che hanno fatto parte dei diversi gruppi di lavoro apportando il loro contributo al progetto, tra cui:

Dott. Massimiliano Bianco

Medicina Fisica e Riabilitazione - AOU San Giovanni e Ruggi d’Aragona

Dott.ssa Carmen Drammis

Clinic Center - Napoli

Dott.ssa Antonella Esposito

Reumatologia – Università degli Studi di Napoli Federico II

Dott.ssa Lucia Ferreri

Nefrologia – Università degli Studi di Napoli Federico II

Dott.ssa Laura Frizzi

Specialista Ambulatoriale - ASL Salerno

Dott. Pierluigi Giampaolino

Ricercatore Universitario - Dipartimento di Sanità Pubblica Università degli Studi di Napoli Federico II


Dott. Antimo Moretti

Medicina Fisica e Riabilitativa - Università degli Studi della Campania “Luigi Vanvitelli”


Dott.ssa Luisa Sodano

Fisiatria - Clinica Santa Maria del Pozzo

8. APPENDICE




Centro



REGIONE CAMPANIA

**Progetto:
Fratture
da
Fragilità**



Fast Track

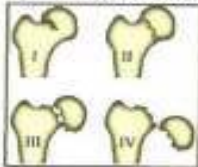
RICOVERO

FRATTURA DA FRAGILITA': Una frattura che si verifica in un adulto con età >65 anni durante un'attività, o a seguito di un trauma a bassa energia, che non danneggerebbe un osso normale (es. caduta dalla posizione in piedi o da un'altezza inferiore a quella propria).

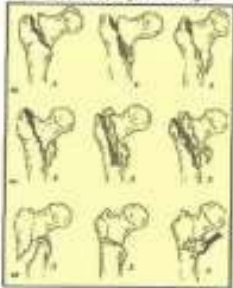
SITO DELLA FRATTURA

Femore	<input type="checkbox"/>		
Vertebra	<input type="checkbox"/>		
Polso	<input type="checkbox"/>		
Spalla	<input type="checkbox"/>		
Caviglia	<input type="checkbox"/>		
Bacino	<input type="checkbox"/>		

Mediale (Garden)



Laterale (AO 31)



ANAMNESI FAMILIARE

Storia di frattura vertebrale (V), di polso (P), di femore (F), di spalla (S), di caviglia (C) o bacino (B)

ANAMNESI PATOLOGICA

Progressa frattura di FEMORE	<input type="checkbox"/>	
Progressa frattura di VERTEBRA	<input type="checkbox"/>	
Progressa frattura di POLSO	<input type="checkbox"/>	
Artrite reumatoide o altre connettiviti	<input type="checkbox"/>	
Menopausa precoce	<input type="checkbox"/>	
Terapia cortisonica cronica	<input type="checkbox"/>	

TERAPIA FARMACOLOGICA PER L'OSTEOPOROSI (in corso)

Vit D + Ca	<input type="checkbox"/>	
Rauelato Sr	<input type="checkbox"/>	
Teriparatide	<input type="checkbox"/>	
Bisfosfonato	<input type="checkbox"/>	
Denomtab	<input type="checkbox"/>	
Altra	<input type="checkbox"/>	

IN TRATTAMENTO DA

Fig. 1: PROFORMA di Ricovero

Tramite la scheda è possibile la raccolta dei seguenti dati epidemiologici e di impiego di una terapia antiosteoporosi: incidenza del sito di frattura da fragilità e, in particolare, prevalenza del tipo di frattura prossimale del femore e sua correlazione con *outcomes* funzionali ed indice di mortalità; grado di correlazione con pregresse fratture da fragilità nell'anamnesi familiare e/o patologica, nonché associazione con patologie o status clinici predisponenti; tipo e durata (aderenza/persistenza al trattamento) di terapia farmacologica antiosteoporosi in prevenzione primaria (o secondaria, in caso di pregresse fratture da fragilità)



REGIONE CAMPANIA

**Progetto:
Fratture
da
Fragilità**



Fast Track

DIMISSIONE

GESTIONE DELLA FRATTURA DA FRAGILITA' OSSEA: L'Ortopedico è il primo o spesso il solo medico a valutare il paziente fratturato, pertanto, sua è la responsabilità di garantire al paziente la prescrizione di una terapia medica di prevenzione dal rischio di ulteriori fratture.

TERAPIA FARMACOLOGICA PER L'OSTEOPOROSI PROPOSTA:

Vit D + Ca		
Teriparatide Sr		
Teriparatide		
Bisfosfonato + Vit.D		
Denosumab		
Altra		

NOTA 79

VERTEBRALI O DI FEMORE			
Condizione	I scelta ^R	II scelta	III scelta
1-2 fratture ^D	Alendronato (± vit. D), Riseditronato, Zoledronato ^D	Denosumab ^R , Ibandronato, Raloxifene, Bazedofosfo	Stronzio ranelato ^F
≥ 3 fratture	Teriparatide ^D	Denosumab ^R , Zoledronato ^C	Alendronato (± vit. D), Riseditronato, Ibandronato, Stronzio ranelato ^F
≥ 1 frattura + T-score colonna o femore ^C ≤ -4			
≥ 1 frattura + trattamento >12 mesi con prednisone o equivalenti ≥ 5mg/die			
Nuova frattura vertebrale o femorale nonostante trattamento in nota 79 da almeno 1 anno			
NON VERTEBRALI E NON FEMORALI			
+ T-score colonna o femore ≤ -3	Alendronato (± vit. D), Riseditronato, Zoledronato ^D	Denosumab ^R , Ibandronato, Raloxifene, Bazedofosfo	Stronzio ranelato ^F

AVVERTIMENTI - Al primo controllo ambulatoriale il paziente esibisca:

- Rx rachide dorso-lombare AP/LL, se possibile in ortostatismo.
- Emocromo, FT, PTT, VES, QPE, gamma GT, PTH, dosaggio Vit D3, ALP ossea, Clearance della Creatinina, Calcio, Calcemia, Fosforemia, FT3, FT4, TSH.
- Esame MOC/DEXA rachide lombare e collo femore.

Una copia della lettera di dimissione va al:

ENDOCRINOLOGO	REUMATOLOGO	FISIATRA	GERIATRA
---------------	-------------	----------	----------

Fig. 2: PROFORMA di Dimissione

Tramite la scheda è possibile dimettere il paziente in maniera appropriata, scegliendo il farmaco antiosteoporosi, in accordo con la nota 79 e suggerendo esami integrativi per la definizione del grado di Osteoporosi, qualora non ne sia stata possibile l'esecuzione in ospedale; inoltre, è possibile indirizzare il paziente presso uno specialista territoriale, od un centro di riferimento competente sulla gestione del metabolismo osseo per il *follow up* a distanza.

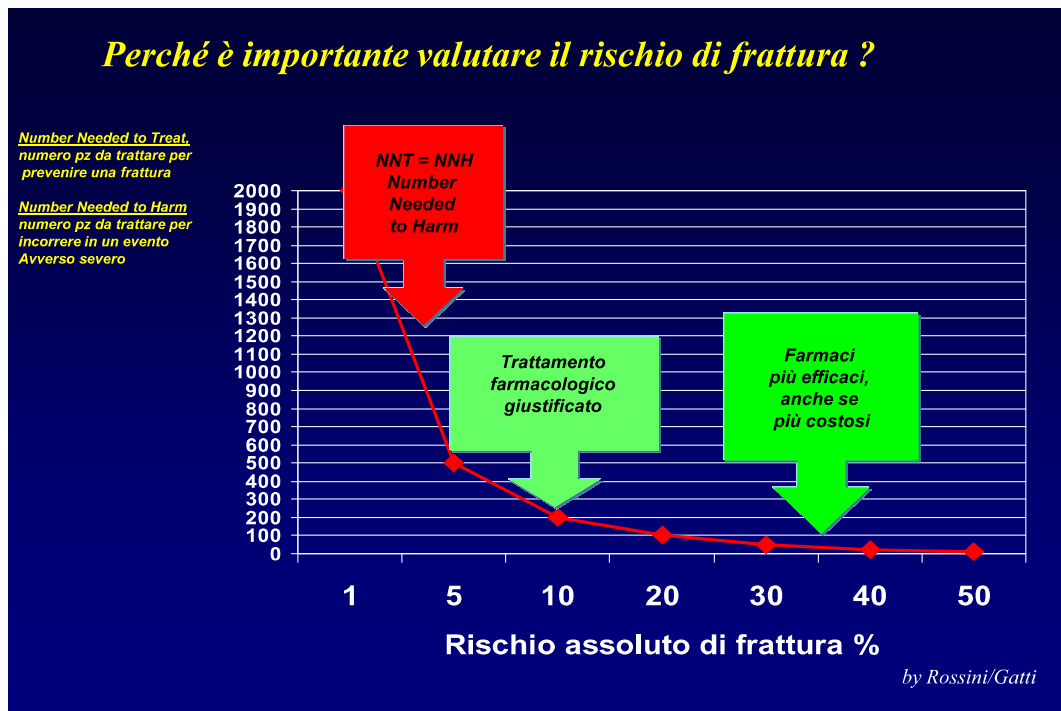


Fig. 3: Valutazione cost-effectiveness

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

Condizione	Trattamento I scelta ^a	II scelta	III scelta
1-2 fratture ^b	Alendronato (\pm vit.D), Risedronato, Zoledronato ^d ,	Denosumab ^e , Ibandronato, Raloxifene, Bazedoxifene	Stronzio ranelato ^f
≥ 3 fratture	Teriparatide ^g	Denosumab ^e , Zoledronato ^d	Alendronato (\pm vit.D), Risedronato, Ibandronato Stronzio ranelato ^f
≥ 1 frattura + T-score colonna o femore ^c ≤ -4			
≥ 1 frattura + trattamento > 12 mesi con prednisone o equivalenti ≥ 5 mg/die			
Nuova frattura vertebrale o femorale nonostante trattamento in nota 79 da almeno 1 anno			

o **non vertebrali e non femorali**

+ T-score colonna o femore ≤ -3	Alendronato (\pm vit.D), Risedronato, Zoledronato ^d ,	Denosumab ^e , Ibandronato, Raloxifene, Bazedoxifene	Stronzio ranelato ^f
--------------------------------------	---	---	--------------------------------

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

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

Fig. 4: Profili clinici con rischio fratturativo superior alla soglia di cost-effectiveness

ALGORITMO SEMPLIFICATIVO NOTA 79

HOME / ANTONIO DEL PUENTE: NUOVO CALCOLO

DEFRACALC 79

In questa versione del tool di calcolo sono stati rivisti alcuni fattori dell'algoritmo matematico e sono stati inclusi i nuovi fattori di rischio per frattura ed i criteri per il trattamento farmacologico sulla base della nota 79 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

In questo modo il nuovo DEFRACalc79 consente in pochi secondi di conoscere:

- se il paziente è eleggibile alla nota 79,
- il posizionamento del paziente in termini di rischio di frattura osteoporotica
- qual è il trattamento indicato di I linea, II ed eventualmente III linea
- qual è il medico competente, MMG e/o Specialista

secondo l'attuale nota 79 AIFA.

NUOVO CALCOLO DEFRACALC79

Con l'egida di



SIR
Società Italiana
di Reumatologia



SIOMMMS
Società Italiana dell'Osteoporosi
del Metabolismo Minerale
e delle Malattie dello Scheletro

Fig. 5: Strumento di Profilazione

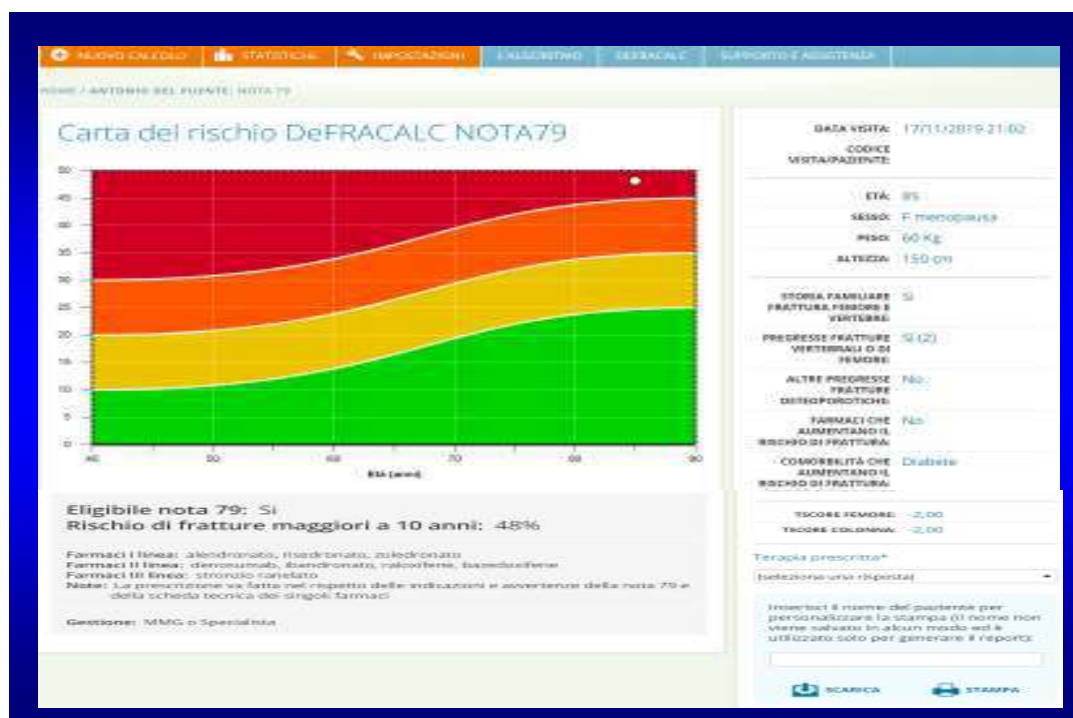


Fig. 6: Carta del rischio

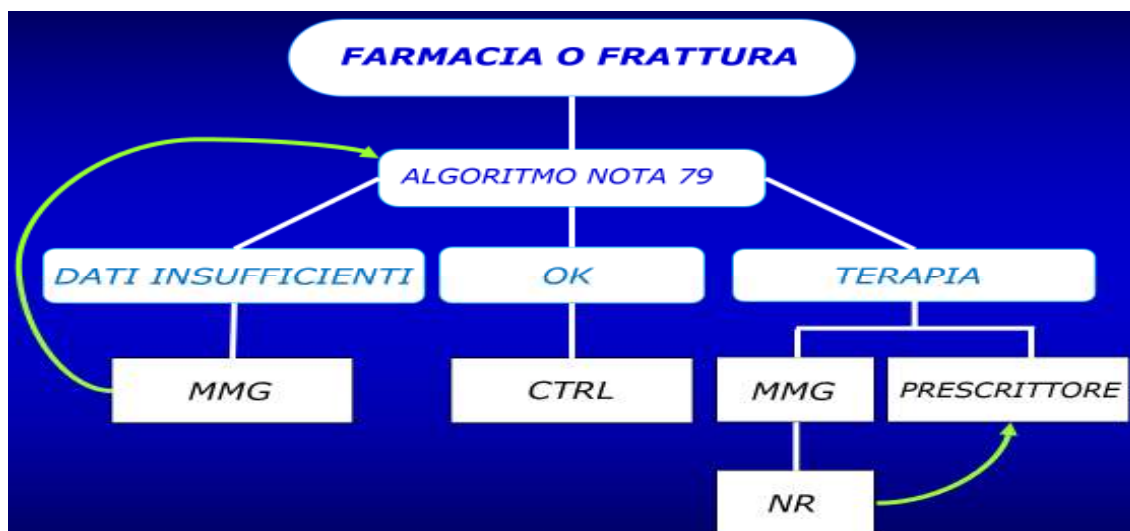


Fig. 7: ambiti assistenziali potenzialmente interessati al percorso, con primaria attenzione agli ambiti che osservano in prima battuta il paziente con frattura (es dimissioni da Reparti di Ortopedia) e al potenziale ruolo della farmacia dei servizi.



Fig. 8:Ruolo delle AFT



Fig. 9: Ruolo delle UCCP

PATOLOGIA ENDOCRINA (PREVALENZA NEI PAZIENTI CON OSTEOPOROSI)	MECCANISMI NOTI DI DANNO SCHELETRICO
Ipercortisolismo (0,8–11%)	<i>Diretti:</i> aumento dell'attività osteoclastica nelle fasi iniziali; aumento dell'apoptosi, riduzione della replicazione e differenziazione osteoblastica; aumento dell'apoptosi osteocitaria <i>Indiretti:</i> ipogonadismo, deficit di GH, ridotto assorbimento intestinale e riassorbimento renale di calcio, ridotta sensibilità tissutale all'azione della vitamina D, sarcopenia
Iperparatiroidismo primitivo (2–5%)	Aumento dell'attività osteoclastica e osteoblastica
Diabete mellito tipo 2 (non nota)	Riduzione dell'attività osteoblastica, glicazione del collagene, ipercalciuria associata all'glicosuria, maggiore suscettibilità alle cadute, complicanze croniche; stress ossidativo
Diabete mellito tipo 1 (non nota)	Glicazione del collagene, incremento dell'attività osteoclastica, mancato picco di massa ossea (insorgenza precoce di malattia), processo autoimmune <i>per se</i> , deficit insulinico
Iperaldosteronismo (non nota)	Ipercalciuria con iperparatiroidismo secondario; effetto diretto dell'aldosterone sulle cellule ossee
Iperparatiroidismo (2–7%)	<i>Diretti:</i> aumento dell'attività osteoclastica maggiore dell'aumento dell'attività osteoblastica <i>Indiretti:</i> ipercalcemia relativa, riduzione di PTH e 1,25 Vitamina D
Ipogonadismo maschile (5–25%)	<i>Deficit E:</i> Aumentata attività osteoclastica e ridotta attività osteoblastica <i>Deficit T:</i> ridotta apposizione periostale; ridotta aromatizzazione in E
Acromegalia (non nota)	<i>Diretti:</i> Aumento dell'attività osteoclastica maggiore dell'aumento dell'attività osteoblastica <i>Indiretti:</i> ipogonadismo
Deficit di GH (non nota)	Riduzione dell'attività osteoblastica maggiore della riduzione dell'attività osteoclastica

Fig. 10: Patologie endocrine causa di osteoporosi secondaria e relativi meccanismi alla base del danno scheletrico

GH, growth hormone (ormone somatotropo); **PTH**, ormone paratiroideo; **E**, estrogeni; **T**, testosterone. (Modificato da Di Somma, 2017)

TEST DIAGNOSTICO	SCOPO
Anamnesi ed esame obiettivo	Identificare i fattori di rischio per frattura, sottostanti patologie ed eventuali farmaci assunti
MOC DEXA lombare e femorale	Quantificare la densità minerale ossea
RX colonna vertebrale	Identificare fratture vertebrali prevalenti ed escludere lesioni osteolitiche o tumori
Calcio e fosforo sierici	Iperparatiroidismo primario
Fosfatasi alcalina sierica totale e ossea	Malattia di Paget, Osteomalacia
25 idrossi Vitamina D sierica	Deficit Vitamina D, Osteomalacia
Testosterone libero sierico (negli uomini) ed estradiolo sierico (nelle donne in età fertile)	Ipogonadismo Maschile Ipogonadismo Femminile
Glicemia a digiuno	Diabete mellito
Paratormone a molecola intatta	Iperparatiroidismo primario
Calciuria delle 24 ore	Ipercalciuria
Cortisolo sierico al mattino dopo test di soppressione con desametasone	Sindrome di Cushing
GH ed IGF-I sierici	Acromegalia/Deficit di GH

Figura 11. Esami utili per la diagnosi di osteoporosi secondaria ad endocrinopatie

GH ,*growth hormone* (ormone somatotropo); *IGF-I*, *insuline-like growth factor-I* (fattore di crescita insulino-simile I). (Modificato da Hofbauer, 2010)

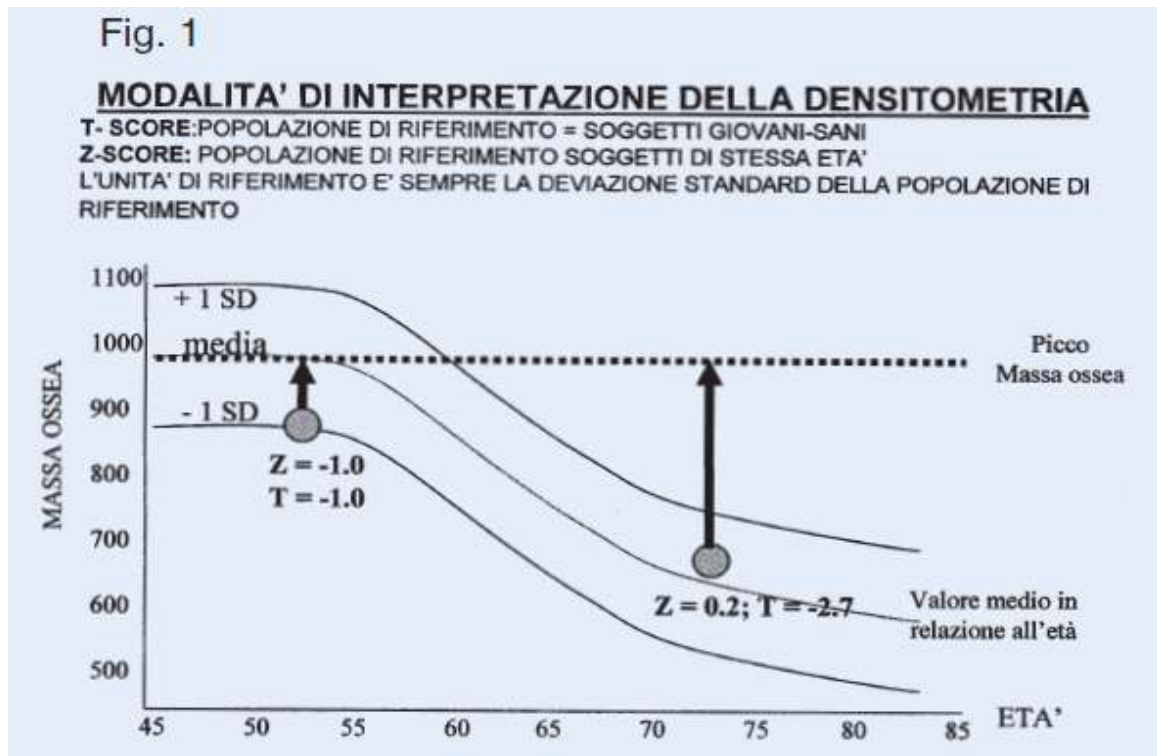


Figura 12: Interpretazione della Mineralometria Ossea Computerizzata (MOC)

PRO	CONTRO
Denosumab è metabolizzato dal sistema reticolo-endoteliale.	Potenziale rischio di precipitare o favorire una malattia adinamica dell'osso, in considerazione dell'elevata potenza antiriassorbitiva
Dopo la sospensione, l'effetto non persiste nel tempo come nel caso dei bisfosfonati.	Potenziale rischio di ipocalcemia, soprattutto nei pazienti non aderenti alla terapia con calcio e vitamina D.
La farmacocinetica e la farmacodinamica del denosumab non si modificano con il ridursi della funzionalità renale.	Controversie circa l'effetto sulle calcificazioni vascolari, potenzialmente mediato dalla osteoprotegerina.
La somministrazione semestrale potrebbe migliorare l'aderenza alla terapia, ottimizzandone l'effetto anti-frattura.	Controversie circa la sicurezza nei pazienti immunosoppressi.

Figura 13: Il trattamento del paziente fratturato con Insufficienza Renale Cronica (CKD). *G Ital Nefrol* 2017 - ISSN 1724-5990©2017 Società Italiana di Nefrologia - Modificato da Andrea Giusti

DENOSUMAB 60 mg

DESC_PRESIDIO	DESC_STRUTTURA
A.O. CARDARELLI	ENDOCRINOLOGIA
	MEDICINA 3
	NEFROLOGIA E DIALISI
	ONCOLOGIA
	ORTOPEDIA
	RIABILITAZIONE FISICA
	UROLOGIA
A.O. MOSCATI - AVELLINO - P.O. "LANDOLFI" SOLOFRA	NEFROLOGIA E DIALISI
	ORTOPEDIA
A.O. MOSCATI AVELLINO	CURE INTENSIVE GERIATRICHE
	GENETICA MEDICA
	GERIATRIA E CENTRO U.V.A.
	MEDICINA INTERNA
	NEFROLOGIA E DIALISI
	ONCOLOGIA MEDICA
	ORTOPEDIA
	OSTETRICIA E GINECOLOGIA
	RADIOTERAPIA
	UROLOGIA
A.O.R.N. DEI COLLI P.O. COTUGNO	NEFROLOGIA E DIALISI
A.O.R.N. DEI COLLI P.O. CTO	FISIOKINESITERAPIA
	ORTOPEDIA
	RECUPERO E RIABILITAZIONE FUNZIONALE
A.O.R.N. DEI COLLI P.O. MONALDI	DAY HOSPITAL PNEUMO-ONCOLOGICO
	NEFROLOGIA E DIALISI
	ONCOLOGIA
	PNEUMOLOGIA ONCOLOGICA
	TRATTAMENTO COMPLICANZE CANCRO POLMONARE
	UOSD TRATTAMENTI ORTOPEDICI
A.O.R.N. S.ANNA E S.SEBASTIANO	UOC GERIATRIA ENDOCRINOLOGIA E MALATTIE DEL RICAMBIO
	UOC MEDICINA INTERNA REUMATOLOGIA
	UOC NEFROLOGIA E DIALISI
	UOC ONCOEMATOLOGIA
	UOC ONCOLOGIA
	UOC ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA
	UROLOGIA
A.O.U. FEDERICO II	UOC ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA
	UOSD RIABILITAZIONE MOTORIA
	U.O. GERIATRIA E FIBROSI CISTICA DELL' ADULTO
	UOSD DH ENDOCRINOLOGICO
	ENDOCRINOLOGIA
	PROGRAMMA DI MEDICINA D'URGENZA E IPERTENSIONE
	REUMATOLOGIA
	MEDICINA INTERNA AD INDIRIZZO METABOLICO RIABILITATIVO
	UOS DI EPATOLOGIA, EMOCROMATOSI E MALATTIA DI WILSON
	NEFROLOGIA
	ONCOLOGIA MEDICA
A.O.U. S. GIOVANNI DI DIO E RUGGI D'ARAGONA	CHIRURGIA APPARATO LOCOMOTORE P01
	U.O. ORTOPEDIA P02
	DH ONCOLOGICO P01
	MEDICINA INTERNA AMBULATORIO REUMATOLOGIA P01
	MEDICINA INTERNA P01
	MEDICINA INTERNA P01 CARDIOVASCOLARI
	MEDICINA RIABILITATIVA P01
	ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA P01
	UOC ONCOLOGIA P01
	ENDOCRINOLOGIA E MALATTIE METABOLICHE - DENOSUMAB
A.O.U. UNIVERSITA' DEGLI STUDI DELLA CAMPANIA L.VANVITELLI	DAI DI MEDICINA INTERNA E SPECIALISTICA CC ANDROLOGIA
	DAI DI MEDICINA INTERNA E SPECIALISTICA CC MALATTIE DEL METABOLISMO
	DAI DI MEDICINA INTERNA E SPECIALISTICA CC NEFROLOGIA - DIALISI
	DAI DI MEDICINA INTERNA E SPECIALISTICA CC ONCOLOGIA MEDICA
	DAI DI MEDICINA INTERNA E SPECIALISTICA CC REUMATOLOGIA
	DAI DI MEDICINA INTERNA E SPECIALISTICA CC SERVIZIO DI AUDIOFONIA
	DAI DI MEDICINA INTERNA E SPECIALISTICA CS MEDICINA INTERNA
	DAI DI MEDICINA INTERNA E SPECIALISTICA CS VI MEDICINA
	DAI DI ORTOPEDIA TRAUMATOLOGICA E RIABILITAZIONE ORTOPEDIA MEDICINA FISICA E RIABILITAZIONE
	DAI MATERNO INFANTILE ONCOLOGIA PEDIATRICA
	DAI MATERNO INFANTILE GINECOLOGICA E OSTETRICIA NOTA 74
ASL AVELLINO - CLINICA SANTA RITA DI ATRIPALDA	ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA
ASL AVELLINO - DISTRETTO DI ARIANO IRPINO - CASA DI CURA VILLA MARIA	ONCOLOGIA
ASL AVELLINO - DISTRETTO DI ARIANO IRPINO - P.S. DI GROTTAMINARDA	REUMATOLOGIA
ASL AVELLINO - DISTRETTO DI ARIANO IRPINO - P.S. DI MIRABELLA ECLANO	REUMATOLOGIA
ASL AVELLINO - DISTRETTO DI ATRIPALDA	AMBULATORIO DI ORTOPEDIA
ASL AVELLINO - DISTRETTO DI AVELLINO	ORTOPEDIA

DESC_PRESIDIO	DESC_STRUTTURA
ASL AVELLINO - DISTRETTO DI SANT'ANGELO - P.S. DI CALITRI	REUMATOLOGIA
ASL AVELLINO - DISTRETTO DI SANT'ANGELO DEI LOMBARDI - P.S. DI MONTELLA	REUMATOLOGIA
ASL AVELLINO - P.O. "CRISCUOLI" SANT'ANGELO DEI LOMBARDI	NEFROLOGIA E DIALISI
ASL AVELLINO - P.O. "FRANGIPANE" ARIANO IRPINO	MEDICINA GENERALE - AMBULATORIO DI REUMATOLOGIA
	ONCOLOGIA
	ORTOPEDIA
	OSTETRICIA E GINECOLOGIA
ASL AVELLINO-DISTRETTO DI ARIANO IRPINO	MEDICINA INTERNA - AMBULATORIO REUMATOLOGIA
ASL BENEVENTO	CMR SPA CENTRO MEDICO DI DIAGNOSTICA E RIABILITAZIONE S.AGATA DEI GOTI
ASL BENEVENTO DS 07	CENTRO DI RIABILITAZIONE-FISIOKINESITERAPIA SEDE BENEVENTO
	POLIAMBULATORIO SEDE BENEVENTO FISIATRIA
	POLIAMBULATORIO SEDE BENEVENTO NEFROLOGIA
	POLIAMBULATORIO SEDE BENEVENTO ORTOPEDIA
	POLIAMBULATORIO SEDE BENEVENTO REUMATOLOGIA
ASL BENEVENTO DS 08	POLIAMBULATORIO SEDE SAN GIORGIO DEL SANNIO FISIATRIA
	POLIAMBULATORIO SEDE SAN GIORGIO DEL SANNIO ORTOPEDIA
	POLIAMBULATORIO SEDE CAUTANO ORTOPEDIA
	POLIAMBULATORIO SEDE CAUTANO REUMATOLOGIA
ASL BENEVENTO DS 09	POLIAMBULATORIO SEDE MONTESARCHIO ORTOPEDIA
	POLIAMBULATORIO SEDE MONTESARCHIO REUMATOLOGIA
	POLIAMBULATORIO SEDE MONTESARCHIO FISIATRIA
	POLIAMBULATORIO SEDE MONTESARCHIO NEFROLOGIA
	POLIAMBULATORIO SEDE S.AGATA DEI GOTI FISIATRIA
	POLIAMBULATORIO SEDE S.AGATA DEI GOTI REUMATOLOGIA
ASL BENEVENTO DS 10	POLIAMBULATORIO SEDE TELESE TERME FISIATRIA
	POLIAMBULATORIO SEDE TELESE TERME NEFROLOGIA
	POLIAMBULATORIO SEDE TELESE TERME REUMATOLOGIA
ASL BENEVENTO DS 11	ALTO SANNIO FORTORE POLIAMBULATORIO SEDE MORCONE ENDOCRINOLOGIA
	ALTO SANNIO FORTORE POLIAMBULATORIO SEDE MORCONE REUMATOLOGIA
	POLIAMBULATORIO SEDE COLLE SANNITA ENDOCRINOLOGIA
	POLIAMBULATORIO SEDE SAN BARTOLOMEO IN GALDO ORTOPEDIA
	POLIAMBULATORIO SEDE SAN BARTOLOMEO IN GALDO REUMATOLOGIA
ASL BENEVENTO DS 11 ALTO SANNIO FORTORE	POLIAMBULATORIO SEDE SAN BARTOLOMEO IN GALDO NEFROLOGIA
ASL BENEVENTO P.O. SACRO CUORE DI GESU' FATEBENEFRAPELLI	U.O. MEDICINA GENERALE
	U.O.C. ONCOLOGIA MEDICA
	U.O.C. ORTOPEDIA
	U.O. UROLOGIA
ASL CASERTA - PO MOSCATI AVERSA	UOC MEDICINA-AMBULATORIO REUMATOLOGIA
ASL CASERTA - PO SAN ROCCO SESSA AURUNCA	ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA
ASL CASERTA- DS 13	AMBULATORIO ORTOPEDIA
ASL CASERTA- DS 14	AMBULATORIO ORTOPEDIA
ASL CASERTA- P.O. SAN ROCCO SESSA AURUNCA	U.O. MEDICINA/D.H. ONCOLOGICA
ASL CASERTA- PO MADDALONI	UO ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA
ASL CASERTA- PO MARCIANISE	AMBULATORIO ORTOPEDIA
ASL CASERTA- PO MELORIO SANTA MARIA C.V.	ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA
	U.O.S.D. NEFROLOGIA E DIALISI
ASL CASERTA- PO MOSCATI AVERSA	MALATTIE ENDOCRINE E METABOLICHE
	U.O.S.D. MALATTIE RARE E REUMATOLOGIA
	ONCOLOGIA
	ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA
	OSTETRICIA E GINECOLOGIA
	U.O.S.D. NEFROLOGIA
ASL CASERTA- PO PIEDIMONTE MATESE	ORTOPEDIA
	U.O. ONCOLOGIA
	U.O.S.D. NEFROLOGIA
ASL CASERTA- PO S.FELICE A CANCELLO	NEFROLOGIA E DIALISI
	U.O.S. ONCOLOGIA
	U.O.C LUNGODEGENZA
ASL CASERTA-CASA DI CURA S.PAULO	U.O. OSTETRICIA E GINECOLOGIA
ASL CASERTA-DISTRETTO 22 (CAPUA)	AMBULATORIO ORTOPEDIA
ASL CASERTA-DS 20	AMBULATORIO DI ENDOCRINOLOGIA
ASL NAPOLI 1 - PSI NAPOLI EST	AMBULATORIO REUMATOLOGIA
ASL NAPOLI 1 CENTRO - DSB 24 OSPEDALE BUON CONSIGLIO FATEBENEFRAPELLI	UOC ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA
ASL NAPOLI 1 CENTRO - DSB 25	AMBULATORIO ORTOPEDIA DSB 25
	CENTRO EMODIALISI KIDNEY S.R.L.
ASL NAPOLI 1 CENTRO - DSB 26	AMBULATORIO ORTOPEDIA
ASL NAPOLI 1 CENTRO - DSB 27	AMBULATORIO GINECOLOGIA DSB 27
	ORTOPEDIA DSB 27
ASL NAPOLI 1 CENTRO - DSB 28	U.O.A.S.B. AMBULATORIO DI ORTOPEDIA
ASL NAPOLI 1 CENTRO - DSB 30	U.O.A.S.B. AMBULATORIO DI ORTOPEDIA - DSB 30
ASL NAPOLI 1 CENTRO - DSB 31	U.O.A.S.B. POLIAMBULATORIO CESARE BATTISTI - GINECOLOGIA
ASL NAPOLI 1 CENTRO - INCURABILI	UO NEFROLOGIA E DIALISI
ASL NAPOLI 1 CENTRO - LORETO CRISPI	REUMATOLOGIA
ASL NAPOLI 1 CENTRO - PELLEGRINI	UOC MEDICINA (TOLVAPTAN-DENOSUMAB)
	UOC NEFROLOGIA
	UOC ORTOPEDIA
ASL NAPOLI 1 CENTRO - PO SAN GIOVANNI BOSCO	U.O. ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA

DESC_PRESIDIO	DESC_STRUTTURA
	UOC MEDICINA (NOTA79)
	UOSD REUMATOLOGIA
ASL NAPOLI 1 CENTRO - PSI NAPOLI EST	UO ORTOPEDIA
	UOSD ONCOLOGIA
ASL NAPOLI 1 CENTRO - PSP CORSO VITTORIO EMANUELE	AMBULATORIO REUMATOLOGIA
ASL NAPOLI 1 CENTRO - SAN GENNARO	UOASB AMBULATORIO ENDOCRINOLOGIA
	UOSD ADO E PERCORSI TERAPEUTICI
ASL NAPOLI 1 CENTRO - SAN PAOLO	UOC MEDICINA
	UOC ORTOPEDIA-CENTRO DIAGNOSI E TERAPIA OSTEOPOROSI
ASL NAPOLI 1 CENTRO - SM DI LORETO NUOVO	UOC ORTOPEDIA
ASL NAPOLI 1 CENTRO PO OSPEDALE DEL MARE	AMBULATORIO REUMATOLOGIA
	UOC NEFROLOGIA E DIALISI
	UOC ONCOLOGIA
	UOC ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA
	UOC RADIOTERAPIA
	UOSD MALATTIE ENDOCRINE DEL RICAMBIO E DELLA NUTRIZIONE
	UOSD ONCOLOGIA MEDICA - LEOPALDI
ASL NAPOLI 2 NORD - CASA DI CURA VILLA DEI FIORI ACERRA	U.O. ORTOPEDIA
ASL NAPOLI 2 NORD - CASA DI CURA VILLA DEI FIORI MUGNANO	U.O. MEDICINA/REUMATOLOGIA
ASL NAPOLI 2 NORD - DS 35	AMBULATORIO DI ENDOCRINOLOGIA
	AMBULATORIO DI FISIATRIA
	AMBULATORIO DI NEFROLOGIA
	AMBULATORIO DI REUMATOLOGIA
	AMBULATORIO ORTOPEDIA
	AMBULATORIO DI REUMATOLOGIA ISCHIA-PROCIDA
ASL NAPOLI 2 NORD - DS 36	U.O. REUMATOLOGIA
ASL NAPOLI 2 NORD - DS 37	
ASL NAPOLI 2 NORD - DS 38	AMBULATORIO DI ORTOPEDIA
ASL NAPOLI 2 NORD - DS 40	AMBULATORIO DI NEFROLOGIA
ASL NAPOLI 2 NORD - DS 41	AMBULATORIO DI NEFROLOGIA
	AMBULATORIO DI ONCOLOGIA
	AMBULATORIO DI REUMATOLOGIA
ASL NAPOLI 2 NORD - DS 42	AMBULATORIO DI NEFROLOGIA
ASL NAPOLI 2 NORD - DS 43	AMBULATORIO ORTOPEDICO CASORIA
ASL NAPOLI 2 NORD - DS 44	AMBULATORIO DI REUMATOLOGIA POLIAMBULATORIO DS 44 DI (AFRAGOLA)
ASL NAPOLI 2 NORD - DS 45	AMBULATORIO DI REUMATOLOGIA POLIAMBULATORIO DS 45 DI (CAIVANO)
ASL NAPOLI 2 NORD - DS 45 CENTRO TERRITORIALE AZIENDALE	AMBULATORIO NEFROLOGIA
ASL NAPOLI 2 NORD - P.O. ANNA RIZZOLI	U.O. DI ONCOLOGIA
	U.O. DI ORTOPEDIA
ASL NAPOLI 2 NORD - P.O. CAMILLIANI DI CASORIA	U.O. ONCOLOGIA LONSURF, IBRANCE,PROLIA
ASL NAPOLI 2 NORD - P.O. SAN GIOVANNI DI DIO	U.O. DI NEFROLOGIA
	U.O. DI ONCOLOGIA
	U.O. DI ORTOPEDIA
ASL NAPOLI 2 NORD - P.O. SAN GIULIANO	U.O. DI MEDICINA GENERALE
	U.O. DI ONCOLOGIA
	U.O. DI ORTOPEDIA
	U.O. NEFROLOGIA E DIALISI
ASL NAPOLI 2 NORD - P.O. SANTA MARIA DELLE GRAZIE	U.O. DI ONCOLOGIA PROLIA
	U.O. DI ORTOPEDIA
	U.O. NEFROLOGIA E DIALISI
ASL NAPOLI 2 NORD CENTRO TERRITORIALE AZIENDALE DIS. 43 AMBULATORIO NEFROLOGIA	AMBULATORIO NEFROLOGIA
ASL NAPOLI 2 NORD DS 41	AMBULATORIO ORTOPEDIA
ASL NAPOLI 3 SUD - ALMA CENTER SERVIZI MEDICALI	U.O. NEFROLOGIA
ASL NAPOLI 3 SUD - CE.PI.DIAL. BERNARDETTE S.R.L.	CENTRO EMODIALISI
ASL NAPOLI 3 SUD - CENTRO DIALISI DIAL CENTER	NEFROLOGIA ED EMODIALISI
ASL NAPOLI 3 SUD - D.S. 49	AMBULATORIO ORTOPEDIA
ASL NAPOLI 3 SUD - D.S. 50	AMBULATORIO DI ORTOPEDIA
	CENTRO U.V.A.
	GERIATRIA
ASL NAPOLI 3 SUD - D.S. 52	AMBULATORIO DI ORTOPEDIA - ADI
	AMBULATORIO REUMATOLOGIA
ASL NAPOLI 3 SUD - D.S. 53	AMBULATORIO DI FISIATRIA
ASL NAPOLI 3 SUD - D.S. 54	AMBULATORIO DI ORTOPEDIA - ADI
ASL NAPOLI 3 SUD - D.S. 55	AMBULATORIO ONCOLOGIA
ASL NAPOLI 3 SUD - D.S. 56	AMBULATORIO ONCOLOGIA
ASL NAPOLI 3 SUD - D.S. 57	AMBULATORIO DI REUMATOLOGIA
	AMBULATORIO ORTOPEDIA
ASL NAPOLI 3 SUD - D.S. 58	AMBULATORIO FISIATRIA
	POLIAMBULATORIO-ONCOLOGIA
ASL NAPOLI 3 SUD - D.S. 59	AMBULATORIO DI ONCOLOGIA
	ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA
ASL NAPOLI 3 SUD - OSPEDALE DI GRAGNANO	U.O. MEDICINA AMB. REUMATOLOGIA
ASL NAPOLI 3 SUD - OSPEDALE DI GRAGNANO (COORDINAMENTO AREA NOLANA)	MEDICINA GENERALE-AMBULATORIO ONCOLOGIA
ASL NAPOLI 3 SUD - P.O. DI BOSCOFRECASE	U.O. DI ORTOPEDIA
ASL NAPOLI 3 SUD - P.O. MARESCA	U.O. DI MEDICINA
ASL NAPOLI 3 SUD - P.O. PENISOLA SORRENTINA	U.O. DI ORTOPEDIA
	U.O. MEDICINA-REUMATOLOGIA
ASL NAPOLI 3 SUD - P.O. SAN LEONARDO (CASTELLAMMARE OORR AREA STABIESE)	NEFROLOGIA-DENOSUMAB

DESC_PRESIDIO	DESC_STRUTTURA
ASL NAPOLI 3 SUD - P.O. SAN LEONARDO (CASTELLAMMARE OORR AREA STABIESE)	UO ORTOPEDIA
	UO OSTETRICIA E GINECOLOGIA-DENOSUMAB
ASL NAPOLI 3 SUD - P.O. SANTA MARIA DELLA PIETA'	U.O. DI ORTOPEDIA
ASL NAPOLI 3 SUD - P.O. SANTA MARIA DELLA PIETA' (OSPEDALI RIUNITI AREA NOLANA)	ONCOLOGIA MEDICA-RADIOTERAPIA
ASL NAPOLI 3 SUD - P.O. SANTA MARIA DELLA PIETA' (P.O. NOLA)	U.O.C. NEFROLOGIA E DIALISI-APROTEICI
ASL NAPOLI 3 SUD - PO PENISOLA SORRENTINA	UO ONCOLOGIA
ASL NAPOLI 3 SUD- CLINICA SANTA LUCIA	U.O. ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA
ASL NAPOLI 3 SUD- D.S. 48	AMBULATORIO ORTOPEDIA
ASL NAPOLI 3 SUD- D.S. 56	U.O. ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA
ASL NAPOLI 3 SUD- PO APICELLA	UO MEDICINA INTERNA
ASL NAPOLI 3 SUD-D.S. 55	AMBULATORIO DI ORTOPEDIA
ASL NAPOLI 3 SUD-D.S. 59	CENTRO UVA
ASL NAPOLI 3-P.O. SANTA MARIA DELLA PIETA'	U.O. DI OSTETRICIA E GINECOLOGIA
ASL SALERNO - CAMPOLONGO HOSPITAL EBOLI LOC MARINA	AMBULATORIO ORTOPEDIA
ASL SALERNO - CASA DI CURA TORTORELLA	U.O. ONCOLOGIA
ASL SALERNO - DS AGROPOLI	AMBULATORIO DI ORTOPEDIA
	AMBULATORIO ONCOLOGIA
ASL SALERNO - DS BATTIPAGLIA	AMBULATORIO NEFROLOGIA
ASL SALERNO - DS CAPACCIO -ROCCADASPIDE	AMBULATORIO DI ORTOPEDIA
ASL SALERNO - DS GIFFONI V.P. - PONTECAGNANO	AMBULATORIO ORTOPEDIA
ASL SALERNO - DS NOCERA INFERIORE E SUPERIORE	AMBULATORIO ONCOLOGIA
ASL SALERNO - DS SALERNO	AMBULATORIO DI ORTOPEDIA
ASL SALERNO - P.O SCAFATI E P.O.NOCERA INFERIORE	U.O. EMODIALISI
ASL SALERNO - P.O. S. LUCA VALLO DELLA LUCANIA	U.O. ONCOLOGIA
	U.O. ORTOPEDIA
ASL SALERNO - P.O. BATTIPAGLIA	U.O. ORTOPEDIA
ASL SALERNO - P.O. EBOLI	U.O. ORTOPEDIA
ASL SALERNO - P.O. MARIA SS. ADDOLORATA - EBOLI	AMBULATORIO DI ONCOLOGIA MEDICA
	U.O. NEFROLOGIA E DIALISI
ASL SALERNO - P.O. NOCERA INFERIORE PAGANI	U.O. ORTOPEDIA
	U.O. EMATOLOGIA E ONCOLOGIA
ASL SALERNO - P.O. POLLA	U.O. NEFROLOGIA E DIALISI
	U.O. ORTOPEDIA
	U.O.S. REUMATOLOGIA
ASL SALERNO - P.O. SAN FRANCESCO - OLIVETO CITRA	U.O. MEDICINA GENERALE AMBULATORIO DI OSTEOPOROSI
	U.O. ORTOPEDIA
ASL SALERNO - P.O. SAPRI	U.O. EMODIALISI
	U.O. ORTOPEDIA
	UO MEDICINA INTERNA DH DI ONCOLOGIA
ASL SALERNO - P.O. SARNO	U.O. ORTOPEDIA
AZIENDA OSPEDALIERA SAN PIO P.O. G.RUMMO	ONCOLOGIA MEDICA
	ORTOPEDIA
	RADIOTERAPIA
	REUMATOLOGIA
	RIABILITAZIONE
	UROLOGIA
AZIENDA OSPEDALIERA SAN PIO P.O. S. ALFONSO MARIA DE' LIGUORI	UO ORTOPEDIA
IRCCS MAUGERI	RIABILITAZIONE ORTOPEDICO-REUMATOLOGICA
ISTITUTO NAZIONALE PER LO STUDIO E LA CURA DEI TUMORI FONDAZIONE "G. PASCALE"	S.C. EMATOLOGIA ONCOLOGICA
	S.C. ONCOLOGIA CLINICA SPERIMENTALE ADDOMINALE
	S.C. ONCOLOGIA CLINICA SPERIMENTALE DI SENOLOGIA
	S.C. ONCOLOGIA CLINICA SPERIMENTALE MELANOMA IMMUNOTERAPIA E TER. INNOVATIVE
	S.C. ONCOLOGIA CLINICA SPERIMENTALE TESTA COLLO E M. SCHELETRICA
	S.C. ONCOLOGIA CLINICA SPERIMENTALE TORACO-POLMONARE
	S.C. ONCOLOGIA CLINICA SPERIMENTALE URO-GINECOLOGICA
	S.C. ORTOPEDIA ONCOLOGICA
	S.S.D. MEDICINA RIABILITATIVA
	S.S.D. ONCOLOGIA CLINICA SPERIMENTALE DEI SARCOMI
	SC.C. CHIRURGIA ONCOLOGICA TIR.

Figura 14: Centri prescrittori

TERIPARATIDE 20 mcg

DESC PRESIDIO	DESC STRUTTURA
A.O. CARDARELLI	ENDOCRINOLOGIA
A.O. CARDARELLI	MEDICINA 3
A.O. MOSCATI - AVELLINO - P.O. "LANDOLFI" SOLOFRA	ORTOPEDIA
A.O. MOSCATI AVELLINO	GENETICA MEDICA
	MEDICINA INTERNA
A.O.R.N. DEI COLLI P.O. CTO	FISIOKINESITERAPIA
A.O.R.N. DEI COLLI P.O. CTO	ORTOPEDIA III
A.O.R.N. S.ANNA E S.SEBASTIANO	UOC MEDICINA GENERALE
A.O.R.N. S.ANNA E S.SEBASTIANO	UOC MEDICINA INTERNA REUMATOLOGIA
	UOC ORTOPIEDIA E TRAUMATOLOGIA
A.O.U. FEDERICO II	UOC ORTOPIEDIA E TRAUMATOLOGIA
	UOSD DH ENDOCRINOLOGICO
	ENDOCRINOLOGIA
	REUMATOLOGIA
A.O.U. S. GIOVANNI DI DIO E RUGGI D'ARAGONA	CHIRURGIA APPARATO LOCOMOTORE P01
A.O.U. S. GIOVANNI DI DIO E RUGGI D'ARAGONA - OSP. CURTERI MERCATO SAN SEVERINO P02	U.O. ORTOPIEDIA P02
A.O.U. S. GIOVANNI DI DIO E RUGGI D'ARAGONA P01	MEDICINA INTERNA AMBULATORIO REUMATOLOGIA P01
	MEDICINA RIABILITATIVA P01
A.O.U. UNIVERSITA' DEGLI STUDI DELLA CAMPANIA L.VANVITELLI	DAI DI MEDICINA INTERNA E SPECIALISTICA CC ANDROLOGIA
	DAI DI MEDICINA INTERNA E SPECIALISTICA CC MALATTIE DEL METABOLISMO
	DAI DI MEDICINA INTERNA E SPECIALISTICA CC SERVIZIO DI AUDIOFONIA
	DAI DI ORTOPIEDIA TRAUMATOLOGICA E RIABILITAZIONE ORTOPIEDIA MEDICINA FISICA E RIABILITAZIONE
ASL AVELLINO - P.O. "FRANGIPANE" ARIANO IRPINO	MEDICINA GENERALE - AMBULATORIO DI REUMATOLOGIA
	ORTOPEDIA
ASL BENEVENTO DS 07	POLIAMBULATORIO SEDE BENEVENTO ENDOCRINOLOGIA
	POLIAMBULATORIO SEDE BENEVENTO REUMATOLOGIA
ASL BENEVENTO DS 08	POLIAMBULATORIO SEDE CAUTANO REUMATOLOGIA
ASL BENEVENTO DS 09	POLIAMBULATORIO SEDE MONTESARCHIO REUMATOLOGIA
	POLIAMBULATORIO SEDE S.AGATA DEI GOTI REUMATOLOGIA
ASL BENEVENTO DS 10	POLIAMBULATORIO SEDE TELESE TERME REUMATOLOGIA
ASL BENEVENTO DS 11	ALTO SANNIO FORTORE POLIAMBULATORIO SEDE MORCONE ENDOCRINOLOGIA
	ALTO SANNIO FORTORE POLIAMBULATORIO SEDE MORCONE REUMATOLOGIA
	POLIAMBULATORIO SEDE S.MARCO DEI CAVOTI ENDOCRINOLOGIA
	POLIAMBULATORIO SEDE SAN BARTOLOMEO IN GALDO REUMATOLOGIA
ASL CASERTA - DISTRETTO 16	AMBULATORIO DI ORTOPIEDIA
ASL CASERTA - PO SAN ROCCO SESSA AURUNCA	ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA
ASL CASERTA- PO MADDALONI	UO ORTOPIEDIA E TRAUMATOLOGIA
ASL CASERTA -PO MOSCATI AVERSA	ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA
ASL CASERTA- PO PIEDIMONTE MATESE	ORTOPEDIA
ASL CASERTA-CASA DI CURA SAN MICHELE	CARDIOLOGIA
ASL CASERTA-DISTRETTO 22 (CAPUA)	AMBULATORIO ORTOPIEDIA
ASL NAPOLI 1 CENTRO - DSB 25	AMBULATORIO ORTOPIEDIA DSB 25
ASL NAPOLI 1 CENTRO - DSB 26	AMBULATORIO ORTOPIEDIA
ASL NAPOLI 1 CENTRO - DSB 27	ORTOPEDIA DSB 27
ASL NAPOLI 1 CENTRO - PO SAN GIOVANNI BOSCO	U.O. ORTOPIEDIA E TRAUMATOLOGIA
	UOSD REUMATOLOGIA
ASL NAPOLI 1 CENTRO - PSI ELENA D'AOSTA	U.O.C. MEDICINA NUCLEARE E MALATTIE METABOLICHE
ASL NAPOLI 1 CENTRO - PSI NAPOLI EST	UO ORTOPIEDIA
ASL NAPOLI 1 CENTRO - SAN GENNARO	UOASB AMBULATORIO ENDOCRINOLOGIA
ASL NAPOLI 1 CENTRO - SAN PAOLO	UOC MEDICINA
	UOC ORTOPIEDIA-CENTRO DIAGNOSI E TERAPIA OSTEOPOROSI
ASL NAPOLI 1 CENTRO - SM DI LORETO NUOVO	UOC ORTOPIEDIA
ASL NAPOLI 1 CENTRO PO OSPEDALE DEL MARE	AMBULATORIO DI ENDOCRINOLOGIA E MALATTIE DEL METABOLISMO
	UOSD MALATTIE ENDOCRINE DEL RICAMBIO E DELLA NUTRIZIONE
ASL NAPOLI 2 NORD - DS 35	AMBULATORIO DI FISIATRIA
ASL NAPOLI 2 NORD - DS 41	AMBULATORIO DI REUMATOLOGIA
ASL NAPOLI 2 NORD - DS 44	AMBULATORIO DI REUMATOLOGIA POLIAMBULATORIO DS 44 DI (AFRAGOLA)
ASL NAPOLI 2 NORD - DS 45	AMBULATORIO DI REUMATOLOGIA POLIAMBULATORIO DS 45 DI (CAIVANO)
ASL NAPOLI 2 NORD - P.O. SAN GIOVANNI DI DIO	U.O. DI ORTOPIEDIA
ASL NAPOLI 2 NORD - P.O. SAN GIULIANO	U.O. DI ORTOPIEDIA
ASL NAPOLI 2 NORD - P.O. SANTA MARIA DELLE GRAZIE	U.O. DI MEDICINA GENERALE
	U.O. DI ORTOPIEDIA
ASL NAPOLI 3 SUD - D.S. 52	AMBULATORIO DI ORTOPIEDIA - ADI
ASL NAPOLI 3 SUD - D.S. 53	AMBULATORIO DI FISIATRIA
ASL NAPOLI 3 SUD - D.S. 59	ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA
ASL NAPOLI 3 SUD - P.O. PENISOLA SORRENTINA	U.O. DI ORTOPIEDIA
ASL NAPOLI 3 SUD - P.O. SANTA MARIA DELLA PIETA'	U.O. DI ORTOPIEDIA
ASL SALERNO - P.O. BATTIPAGLIA	U.O. ORTOPIEDIA
ASL SALERNO - P.O. EBOLI	U.O. ORTOPIEDIA
ASL SALERNO - P.O. S. LUCA VALLO DELLA LUCANIA	U.O. ORTOPIEDIA
ASL SALERNO - P.O. SAN FRANCESCO - OLIVETO CITRA	U.O. MEDICINA GENERALE AMBULATORIO DI OSTEOPOROSI
	U.O. ORTOPIEDIA
ASL SALERNO - P.O. SARNO	U.O. ORTOPIEDIA
ASL SALERNO - P.O. SCAFATI	U.O. REUMATOLOGIA
AZIENDA OSPEDALIERA SAN PIO P.O. G.RUMMO	ORTOPEDIA
	REUMATOLOGIA
	RIABILITAZIONE
IRCCS MAUGERI	RIABILITAZIONE ORTOPEDICO-REUMATOLOGICA

Figura 15: Centri prescrittori

Nota 96

<p>Farmaci inclusi nella Nota AIFA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - colecalciferolo - colecalciferolo/Sali di calcio - calcifediolo 	<p>La prescrizione a carico del SSN dei farmaci con indicazione "prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D" nell'adulto (>18 anni) è limitata alle seguenti condizioni:</p> <p>Prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D nei seguenti scenari clinici :</p> <p>indipendentemente dalla determinazione della 25(OH) D</p> <ul style="list-style-type: none"> • persone istituzionalizzate • donne in gravidanza o in allattamento • persone affette da osteoporosi da qualsiasi causa o osteopatie accertate non candidate a terapia remineralizzante (vedi nota 79) <p>previa determinazione della 25(OH) D (vedi algoritmo allegato)</p> <ul style="list-style-type: none"> • persone con livelli sierici di 25OHD < 20 ng/mL e sintomi attribuibili a ipovitaminosi (astenia, mialgie, dolori diffusi o localizzati, frequenti cadute immotivate) • persone con diagnosi di iperparatiroidismo secondario a ipovitaminosi D • persone affette da osteoporosi di qualsiasi causa o osteopatie accertate candidate a terapia remineralizzante per le quali la correzione dell'ipovitaminosi dovrebbe essere propedeutica all'inizio della terapia * • una terapia di lunga durata con farmaci interferenti col metabolismo della vitamina D • malattie che possono causare malassorbimento nell'adulto <p>* Le terapie remineralizzanti dovrebbero essere iniziate dopo la correzione della ipovitaminosi D.</p>
---	---

Figura 16: Farmaci inclusi nella nota AIFA

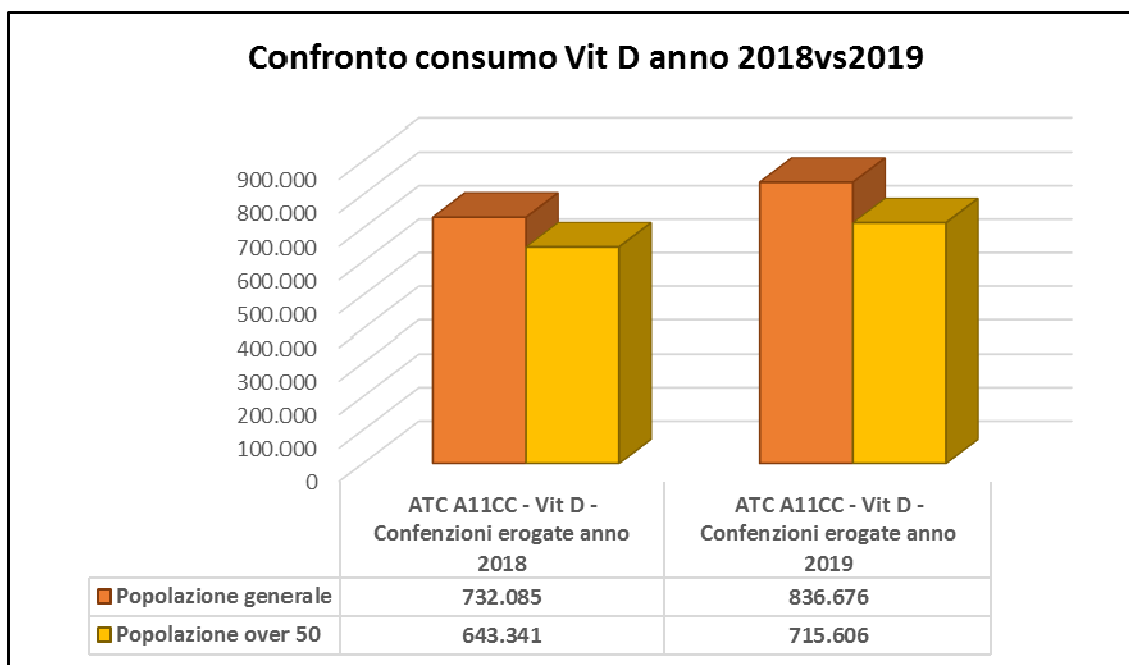


Figura 17: Confronto consumo vitamina D

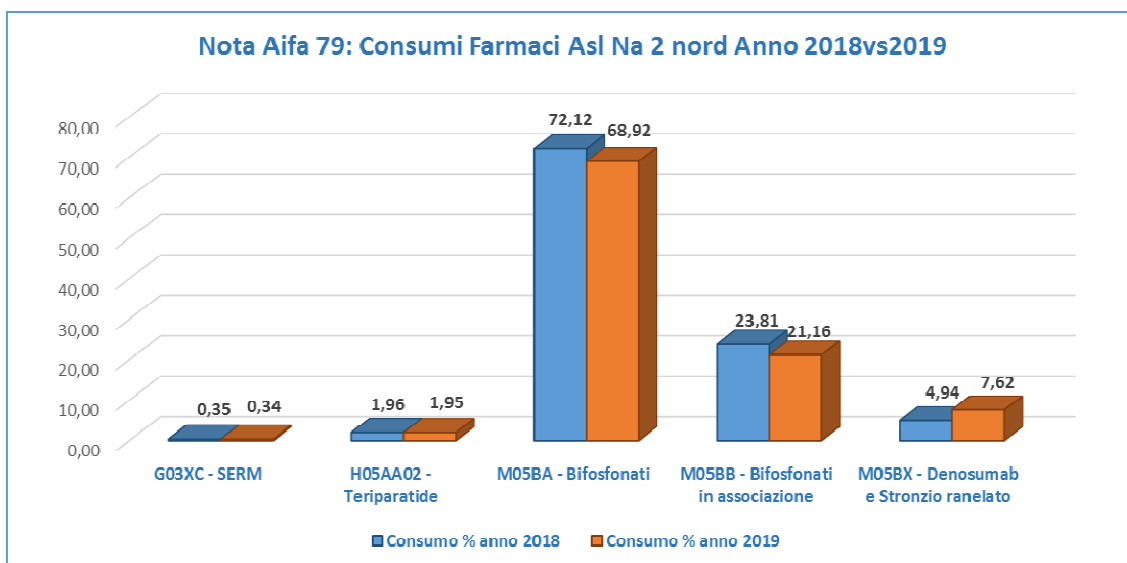


Figura 18: Consumi ASL Na2 Nord popolazione generale

Nota Aifa 79: Consumi Asl Napoli 2 nord Anno 2018vs2019 - popolazione over 50

	Confezioni anno 2018	Confezioni anno 2019	Consumo% anno 2018	Consumo% anno 2019
G03XC - SERM	268	292	0,35	0,36
H05AA02 - TERIPARATIDE	1434	1548	1,85	1,91
M05BA - BIFOSFONATI	54361	56362	70,13	69,54
M05BB - BIFOSFONATI IN ASSOCIAZIONE	18155	17494	23,42	21,58
M05BX - DENOSUMAB e STRONZIO RANELATO	3294	5352	4,25	6,60
Totale	77512	81048	100,00	100,00

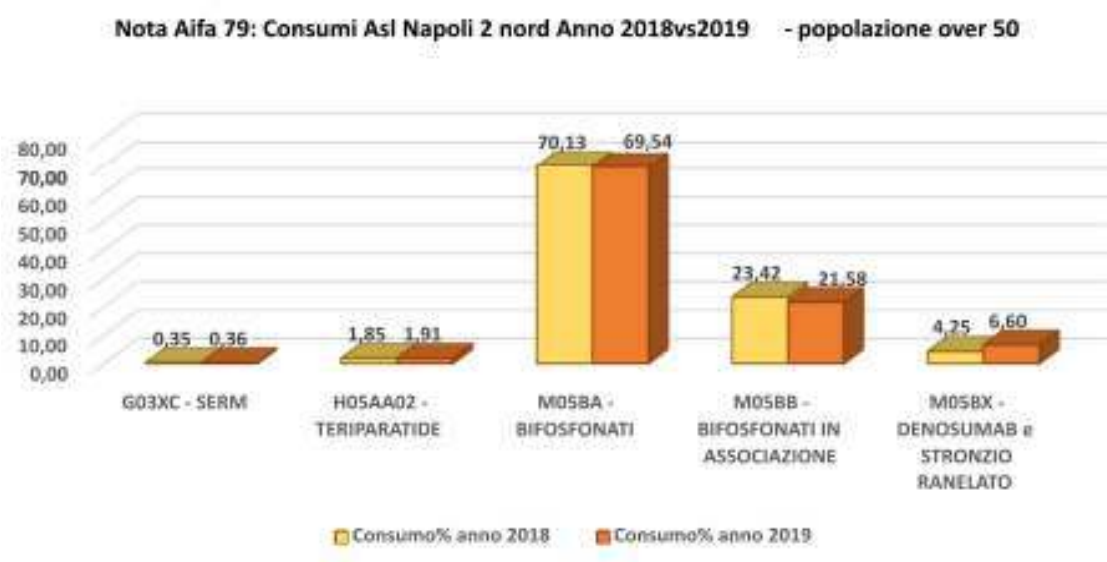


Figura 19: Consumi ASL Na2 Nord popolazione over 50

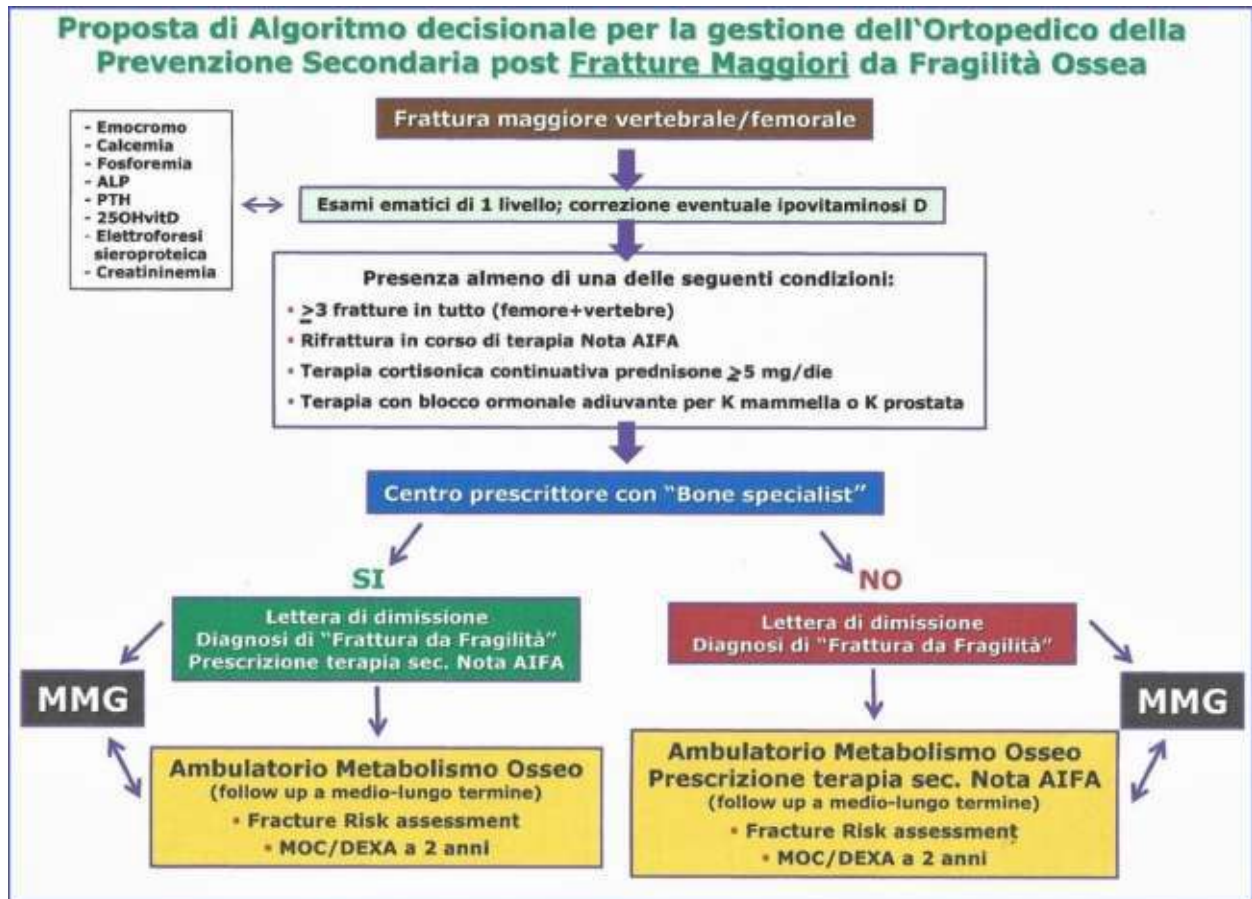


Figura 20:

Il riscontro anamnestico e l'esecuzione di esami ematici di I livello già dall'ammissione in ospedale sono appannaggio del Chirurgo Ortopedico.

La dimissione va fatta con il termine diagnostico di "Frattura da Fragilità"; l'ambulatorio del Metabolismo Osseo, ovvero il Centro di Riferimento Territoriale, deve poter completare l'inquadramento diagnostico dell'Osteoporosi sia dal punto di vista ematochimico che strumentale, monitorare l'efficacia, tollerabilità ed aderenza alla terapia farmacologica anti rifrattura prescritta dal Chirurgo Ortopedico, concordare, laddove necessario, eventuali *switching* su altre molecole, e valutare il rischio di nuova frattura a distanza.

In assenza di prescrizione terapeutica ospedaliera, il personale specialistico competente presso il Centro di Riferimento Territoriale provvederà a valutare e prescrivere la terapia anti rifrattura più efficace possibile, in accordo con la nota 79.

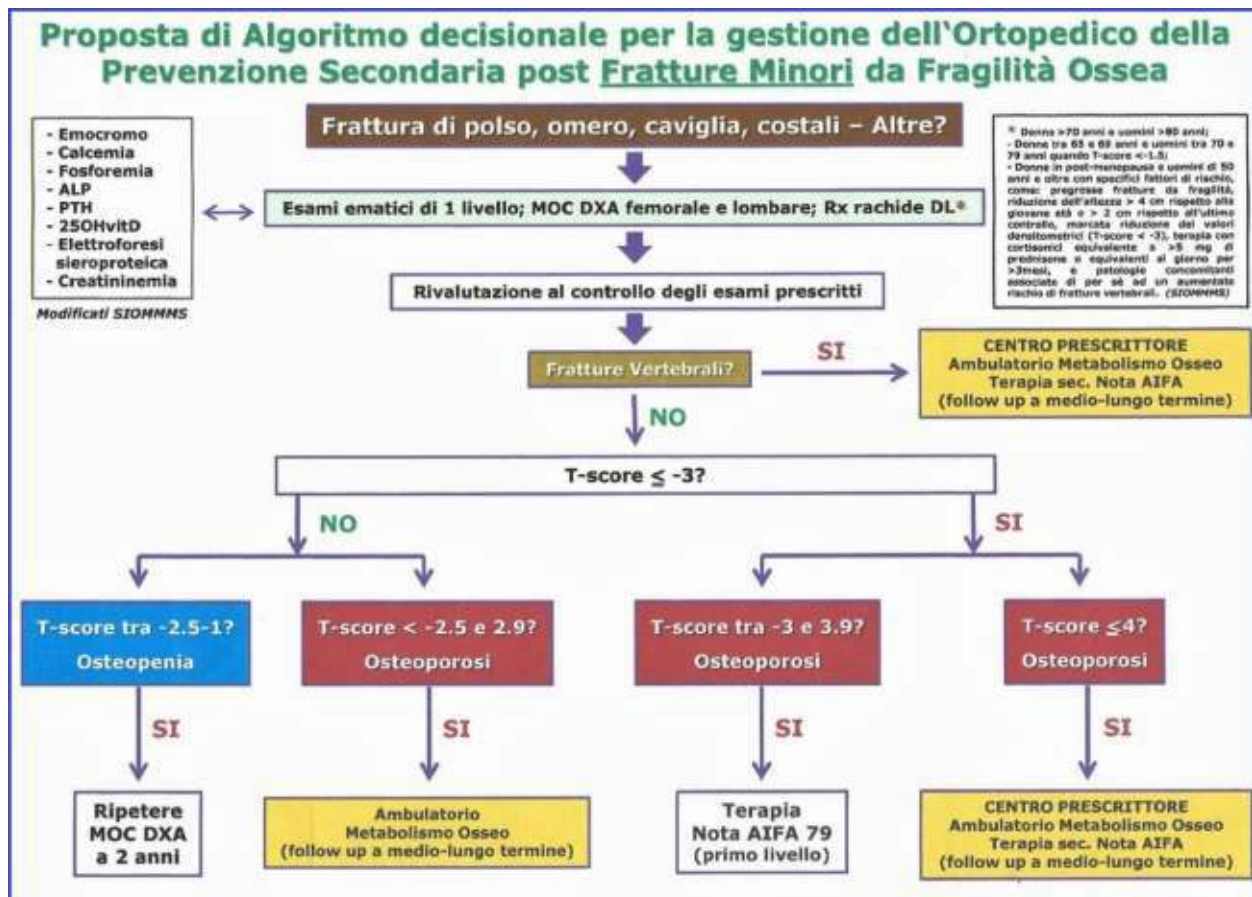


Figura 21:

Le richieste di esami ematici di I livello e strumentali, quali MOC/DEXA e Rx del tratto dorso lombare, devono esser eseguite, in presenza di fattori di rischio ed anamnesi positiva per Osteoporosi, già dall'accettazione in PS e visionate al controllo ambulatoriale.

In presenza di diagnosi di Osteopenia, o Osteoporosi più o meno severa, il centro prescrittore per la terapia anti rifrattura può esser o lo stesso ospedale di primo ingresso, o il centro di riferimento territoriale, quest'ultimo in ogni caso coinvolto per il *follow up* a distanza.

9. BIBLIOGRAFIA

Paragrafo 1 – 2 – 3 - 4

1. Del Puente A, Heyse SP, Mandes MG, Mantova D, Carpinelli A, Nutile G, Oriente P. Epidemiology of osteoporosis in women in southern Italy. Aging. 1998 Feb;10:53-8;
2. Del Puente A, Esposito A, Costa L, Caso F, Scarpa R. Scores versus clinical profiles in therapeutic decisions: a positive example from the Italian Medicines Agency (AIFA) decisions in the field of osteoporosis. Clin Rheumatol. 2018 Mar;37(3):575-578

Paragrafi 4.1 – 4.2 – 4.3 – 4.4 - 4.5 – 4.6 -6

3. IOF. Facts and Statistics. <https://www.iofbonehealth.org/facts-statistics>. Sept 23, 2017 ;
4. Svedbom A et Al. Arch Osteoporos (2013) 8; 137;
5. Magaziner J. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2000; 55: 498–507;
6. Panula J, et Al, BMC Musculoskelet Disord, 2011;
7. IOF website - <http://www.iofbonehealth.org/facts-and-statistics/index.html> 11-5-2013;
8. World Health Organization. International Classification of Functioning, Disability and Health: ICF. Geneva: WHO, 2001;
9. Leung et Al., Osteoporosis Int., Dec 2010; 21 (Suppl.4): 529-534 ;
10. Ministero della Salute. Piano di indirizzo per la Riabilitazione. Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano, Rep. Atti n. 30/CSR del 10 febbraio 2011;
11. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): Hip fracture. The management of hip fracture in adults. June 2011
Sito:<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13489/54921/54921.pdf>;
12. Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN): Management of hip fracture in older people. A national clinical guideline. June 2009 Sito: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign111.pdf>;
13. Regione Campania, Documento di Indirizzo per la Definizione del Percorso Assistenziale nelle Fratture di Femore nel Paziente Anziano. Decreto n.132 del 31/12/2013;
14. Jennings et Al., Osteoporosis Int., 2010;
15. Dell RM, et al. J Bone Joint Surg Am, 2009;91(suppl 6):79–86;
16. Solomon DH, et Al. Am J Med, 2003;115 (5): 398–400;
17. Andrade SE, et Al. Arch Intern Med, 2003; 163: 2052–57;
18. Harrington JT, et Al. Arthritis Rheum, 2002; 47 (6): 651–54;
19. AOA. About Own the Bone. <http://www.ownthebone.org/about-own-the-bone.aspx>;
20. Meier et Al. Swiss Med Wkly 2017; 147: w14484;
21. Akesson K, et Al. Osteoporosis Int., 2013; Aug; 24 (8): 2135-52;
22. Huybrechts KF, et Al. Bone, 2006; 38: 922–928;
23. Commissione Intersocetaria per l'Osteoporosi (SIOMMS/SIR, SIOT, SIMFER, SIE, SIGG, SIMG e SIMI). Linee Guida sulla Gestione dell'Osteoporosi e delle Fratture da Fragilità, 2019;
24. Riforma Gelli-Bianco sulla Responsabilità Santaria, Legge 8 marzo 2017, n. 24, art. 5;
25. Kanis JA et Al. Bone, 2004; 35: 375-82 ;

26. Balasubramanian A et Al. *Osteoporos Int.*, 2019; 30: 79-92;
27. Coppola C et Al. WCO-IOF-ESCEO, Paris 2019: Abstract book, P573: 374;
28. Iolascon G et al. Hypovitaminosis D is associated with a reduction in upper and lower limb muscle strength and physical performance in post-menopausal women: a retrospective study. *Aging Clin Exp Res.* 2015 Oct;27 Suppl 1:S23-30;
29. Gimigliano F et al. Post-surgical rehabilitative approach to fragility fractures. *Aging Clin Exp Res.* 2013 Oct;25 Suppl 1:S23-5;
30. WHO global disability action plan 2014-2021: Better health for all people with disability, Geneva World Health Organization, 2014;
31. Ministero della salute. Piano di indirizzo per la riabilitazione. 23 maggio 2011;
32. Kasturi GC et al. A review of osteoporosis: part I. Impact, pathophysiology, diagnosis and unique role of the physiatrist. *PM R.* 2009 Mar;1(3):254-60;
33. Lyles KW et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med.* 2007 Nov 1;357(18):1799-809.
34. Adler R.A., El-Hajj Fuleihan G. (2016), «Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research», *Journal of Bone and Mineral Research*, 31(1), pp. 16-35. doi: 10.1002/jbmr.2708;
35. Bonani M., Frey D., et al. (2016), «Effect of Twice Yearly Denosumab on Prevention of Bone Mineral Density Loss in De Novo Kidney Transplant Recipients: A Randomized Controlled Trial», *American Journal of Transplantation*, 16:1882-1891;
36. Commissione Intersocietaria per l'Osteoporosi. (2017), «Linee Guida sulla gestione dell'Osteoporosi e delle Fratture da fragilità»;
37. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis». (1993), *American Journal of Medicina*, 94, pp. 646-650;
38. Cummings S.R., Black D. (1995), «Bone mass measurements and risk of fracture in Caucasian women. A review of findings from prospective studies», *American Journal of Medicine*, 98 (suppl 2A), pp. 2-24;
39. Cummings S.R., Black D.M., Nevitt M.C., et al. (1990) «Appendicular bone density and age predict hip fracture in women», *Journal of the American medical association*, 263, pp. 665-668;
40. Cummings S.R., Nevitt M.C., Browner W.S., et al. (1995), «Risk factors for hip fracture in white women», *New England Journal of Medicine*, 332, pp.767-773.;
41. Di Somma C., Cairoli E., Zhukouskaya V.V., Chiodini I. (2017), «Osteoporosi secondarie a endocrinopatie nell'adulto», *L'Endocrinologo*, 18, pp. 118–122;
42. Eller-Vainicher C., Cairoli E., Zhukouskaya V.V., Morelli V., Palmieri S., Scillitani A., Beck-Peccoz P., Chiodini I. (2013), «Prevalence of subclinical contributors to low bone mineral density and/or fragility fracture», *European Journal of Endocrinology*, 169, pp. 225–237;
43. Giusti A., Fusaro M. (2017), *G Ital Nefrol 2017-ISSN 1724-5990-©2017 Società Italiana di Nefrologia*, cap. 10;
44. Hofbauer L.C., Hamann C., Ebeling P.R. (2010), «Approach to the patient with secondary osteoporosis», *European Journal of Endocrinology*, 162(6), pp. 1009–1020;
45. Hruska K.A., Mathew S. (2011), «The roles of the skeleton and phosphorus in the CKD mineral bone disorder», *Advances in Chronic Kidney Disease*, 18(2), p. 98;

46. Ishani A., Blackwell T. (2008), «The effect of raloxifene treatment in postmenopausal women with CKD», *Journal of the American Society of Nephrology*, 19(7), pp. 1430-1438. doi: 10.1681/ASN.2007050555;
47. Jamal S.A., Bauer D.C. (2007), «Alendronate treatment in women with normal to severely impaired renal function: an analysis of the fracture intervention trial», *Journal of Bone Mineral Research*, 22(4), pp. 503-508;
48. Jamal S.A., West S.L. (2012), «Fracture risk assessment in patients with chronic kidney disease», *Osteoporosis International*, 23(4), pp.1191-1198;
49. Kanis J.A. (2002), «Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk.» *Lancet*, 359, pp. 1929-1935;
50. KDIGO. (2017), «Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)», VOLUME 7 | ISSUE 1 | JULY 2017;
51. Kulak C.A.M., Shane E. (1999), «Dynamics of bone and cartilage metabolism, Transplantation osteoporosis». Academic Press, San Diego, pp. 515–526;
52. Linee guida per la diagnosi, la prevenzione ed il trattamento dell'osteoporosi» (2016), www.siomms.it;
53. Mazziotti G., Frara S., Giustina A. (2018), «Pituitary Diseases and Bone», *Endocrine Reviews*,39(4), pp.440-488;
54. Miller P.D. (2014), «Chronic kidney disease and osteoporosis: evaluation and management.» *Bone key Report*, 3, pp.542-4;
55. Miller P.D., Jamal S.A. (2013), «Renal safety in patients treated with bisphosphonates for osteoporosis: a review.» *Journal of Bone Mineral Research*, 28, pp.2049-59;
56. Miller P.D., Roux C. (2005), «Safety and efficacy of risedronate in patients with age-related reduced renal function as estimated by the Cockcroft and Gault method: a pooled analysis of nine clinical trials.», *Journal of Bone Mineral Research*, 20, pp.2105-15;
57. Miller P.D., Schwartz EN (2007), «Teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis and mild or moderate renal impairment.» *Osteoporosis International*, 18, pp.59-68;
58. Moe S., Drüeke T. (2006), «Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO).» *Kidney International*, 69, pp.1945;
59. National Osteoporosis Foundation, (2010) «Osteoporosis and chronic kidney disease updates.»;
60. NIH Consensus Statement. (2000), «Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy». March 27-29; 17, pp. 1-45;
61. Palcu P., Dion N. (2015), «Teriparatide and bone turnover and formation in a hemodialysis patient with low-turnover bone disease: a case report.», 65(6), pp. 933-936, doi: 10.1053/j.ajkd.2015.01.025;
62. Pelletier S., Dubourg L. (2013), «The relation between renal function and serum sclerostin in adult patients with CKD», *Clinical Journal of American Society of Nephrology*, 8(5), p. 819;
63. Quarles LD. (2012), «Skeletal secretion of FGF-23 regulates phosphate and vitamin D metabolism», *Nature Review Endocrinology*, 8(5), pp. 276-286;
64. Riggs B.L. & Melton L.J. (1986), «Medical progress: Involutional osteoporosis.», *New England Journal of Medicine*, 314, pp. 1676-1686;
65. Di Somma C., Cairoli E., Zhukouskaya V.V., Chiodini I. (2017), «Osteoporosi secondarie a endocrinopatie nell'adulto», *L'Endocrinologo*, 18, pp. 118–122;

66. Hofbauer L.C., Hamann C., Ebeling P.R. (2010), «Approach to the patient with secondary osteoporosis», *European Journal of Endocrinology*, 162(6), pp. 1009–1020;
67. Klestil T., Röder C., Stotter C., Winkler B., Nehrer S., Lutz M., Klerings I., Wagner G., Gartlehner G., Nussbaumer-Streit B. (2018) «Impact of timing of surgery in elderly hip fracture patients: a systematic review and meta-analysis», *Scientific Reports*, 8(1), 13933;
68. Santi I., Zanoni C.I., Cettà F. (2010), «Fattori determinanti l'aderenza alla terapia farmacologica per l'osteoporosi e possibilistrategie per migliorarla», *Giornale di gerontologia*, 58, pp. 110-116;
69. Sheehan K.J., Sobolev B., Guy P. (2017) «Mortality by Timing of Hip Fracture Surgery: Factors and Relationships at Play», *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, 99(20):e106, pp 1-9;
70. Simunovic N., Devereaux P.J., Sprague S., Guyatt G.H., Schemitsch E., Debeer J., Bhandari M. (2010), «Effect of early surgery after hip fracture on mortality and complications: systematic review and meta-analysis», *Canadian Medical Association Journal*, 182 (15), pp. 1609-1616.
71. Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano e le Autonomie locali sulle "Linee di indirizzo nazionale per la ristorazione scolastica", sancita dalla Conferenza Unificata nella seduta del 29 aprile 2010;
72. Società Italiana di Nutrizione Umana (SINU). Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana, ottobre 2014 (LARN - IV revisione);
73. Intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6 della legge 5 giugno 2003, n.131, sulla proposta del Ministero della salute concernente il Piano nazionale per la prevenzione per gli anni 2014-2018, sancita dalla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano nella seduta del 13 novembre 2014;
74. Intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6 della legge 5 giugno 2003, n. 131, tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano concernente la proroga del Piano nazionale per la prevenzione per gli anni 2014-2018 e la rimodulazione dei Piani regionali della prevenzione 2014-2018, sancita dalla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano nella seduta del 21 dicembre 2017;
75. Programma "Frutta e verdura nelle scuole", <http://www.fruttanellescuole.gov.it>;
76. Programma "Latte nelle scuole", <http://www.lattenellescuole.iti>;
77. Dobbins M, De Corby K, Robeson P, Husson H, Tirilis D. School-based physical activity programs for promoting physical activity and fitness in children and adolescents aged 6-18. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jan 21;(I):CD007651. doi: 10.1002/14651858.CD007651;
78. Progetto "Mister Bone" per ossa forti e in buona salute da adulti. Università degli Studi di Firenze, Decreto rettorale, 1 aprile 2010, n. 257/2010 (prot. n.22304). Approvazione del progetto "Crescere forti e sani con Mister Bone: un progetto educativo per l'età infantile per avere ossa forti e in buona salute da adulti - MRBONE";
79. Pampaloni B, Cianferotti L, Gronchi G, Bartolini E, Fabbri S, Tanini A, Brandi ML. Growing Strong and Healthy with Mister Bone: An Educational Program to Have Strong Bones Later in Life. *Nutrients.* 2015 Dec 2;7(12):9985-98. doi: 10.3390/nu7125510;
80. Progetto "Osteoporosi non solo un problema per vecchi", promosso dalla "Fondazione per l'Osteoporosi Piemonte onlus, campagna di sensibilizzazione e concorso sull'osteoporosi per le scuole secondarie di secondo grado;

81. II. Progetto "Cambio Stile" - Touch-Book” - Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca (MIUR) in collaborazione con il Dipartimento di Medicina sperimentale della Sapienza Università di Roma;
82. Legge 8 novembre 2012 n.189 ("Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, recante disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute"). Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, n.263 del 10 novembre 2012 - Supp. Ordinario n. 201;
83. Intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n.131, tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano concernente il nuovo Patto per la salute per gli anni 2014-2016, sancita dalla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato e le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano nella seduta del 10 luglio 2014;
84. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int.* 2008 Apr; 19(4):385-97. doi: 10.1007/s00198-007-0543-5. Epub 2008 Feb 22;
85. DeFRA, <http://defraosteoporosi.it>;
86. FRA-HS, <https://www.frahs.it/>;
87. Lapi F, Bianchini E, Michieli R, Pasqua A, Cricelli I, Mazzaglia G, Frediani B, Prieto-Alhambra O, Brandi ML, Cricelli C. Assessing Risk of Osteoporotic Fractures in Primary Care: Development and Validation of the FRA-HS Algorithm. *CalcifTissue Int.* 2017 Jun;100(6):550. doi: 10.1007/s00223-017-0262-7;
88. Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 12 gennaio 2017 ("Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502"). Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, n.65 del 18 marzo 2017- Supp. Ordinario n. 15;
89. Nota 79 dell'Agenzia italiana del farmaco;
90. Rapporto dell'Osservatorio nazionale sull'impiego dei Medicinali (OsMed) 2015 - "L'uso dei farmaci in Italia";
91. Commissione intersocietaria per l'osteoporosi. Linee guida sulla gestione dell'osteoporosi e delle Fratture da fragilità, 2017;
92. Adami S, Isaia G, Luisetto G, Minisola S, Sinigaglia L, Gentilella R, Agnusdei O, Iori N, Nuti R; ICARO Study Group. Fracture incidence and characterization in patients on osteoporosis treatment: the ICARO study. *J Bone Miner Res.* 2006 Oct;21(10):1565-70;
93. Adami S, Giannini S, Bianchi G, Sinigaglia L, Di Munno O, Fiore CE, Minisola S, Rossini M. Vitamin status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2009 Feb;20(2):39-44. doi: 10.1007/s00198-008-0650-y. Epub 2008 Jun 13.

Paragrafo 5

1. Robbins J et al. Fractures associated with 5 year risk of hip fractures in postmenopausal women. *JAMA* 2007; 298:2389-98;
2. Gazzetta ufficiale 30.3.2017 - Allegato I;
3. Gazzetta ufficiale 26.10.2018 - Allegato I;
4. Siris ES et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med* 2004; 164:1108-12;

5. Bischoff?Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson?Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA. 2005 May 11;293(18):2257-64.

Storiografia

https://www.pharmastar.it/bf/instantbook/PDF_3.0_Fratture_fragilitae768_finale_91642.pdf

http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalmi

https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Determinazione_446-2017_agg_nota79.pdf

<https://www.aifa.gov.it/Nota-96>

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1030827/Determina_n.1533_2019_Nota96.pdf/82e177htt

ps://www.aifa.gov.it/documents/20142/1030827/Determina_n.1533_2019_Nota96.pdf/82e17738-8ea7-c77e-3d1c-6403385703