

OSTEOPOROSI DA GLUCOCORTICOIDI: LE LINEE GUIDA DELL'AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Le linee guida per la prevenzione e il trattamento dell'Osteoporosi indotta da Glucocorticoidi (GIOP) recentemente aggiornate dall'*American College of Rheumatology* (ACR) fanno seguito alle edizioni del 1996, 2001 e 2010. Le novità riguardano fondamentalmente la classificazione del rischio di frattura e l'aggiornamento su tipo e durata del trattamento.

Il lavoro è stato svolto da un *team* multidisciplinare, che ha risposto ai quesiti clinici secondo i criteri PICO (*Population, Intervention, Comparison, Outcome*) e GRADE (*Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation*), prendendo in considerazione rischi, benefici e anche costi dei vari approcci diagnostico-terapeutici.

Vengono fornite raccomandazioni per bambini, donne in pre-menopausa ancora fertili, adulti maschi e femmine in trattamento con prednisone a dosi > 2.5 mg/die per un periodo \geq 3mesi, pazienti con trapianto d'organo e pazienti trattati con alte dosi di glucocorticoidi (GC), cioè prednisone \geq 30 mg/die o equivalente o dose annuale cumulativa > 5 g. Non sono contemplati soggetti in trattamento cortisonico inalatorio o con filtrato glomerulare < 30 mL/min.

I suggerimenti vengono forniti come:

- raccomandazione forte, in cui i benefici superano i rischi;
- raccomandazione condizionata, in cui i benefici probabilmente superano i rischi;
- raccomandazione di Buona Pratica Clinica, in cui gli effetti desiderabili probabilmente superano gli effetti indesiderabili, o viceversa.

CLASSIFICAZIONE DEL RISCHIO DI FRATTURA

Come

Femmine e maschi vengono suddivisi globalmente in base all'età, usando il *cut-off* di 40 anni.

- **Pazienti > 40 anni:** il rischio di frattura viene calcolato utilizzando l'algoritmo **FRAX** e classificato come basso, moderato o alto. Poiché nel FRAX viene considerata una dose di prednisone che varia da 2.5 a 7.5 mg/die, nei soggetti che assumono dosi > 7.5 mg/die il **calcolo va corretto**, aumentando del 15% il rischio per le fratture maggiori (FM = vertebrali cliniche, femore, polso e omero) e del 20% per le sole fratture di femore (FF). Ad esempio, se il rischio per frattura di femore a 10 anni è pari a 2.0%, il valore sale al 2.4% in caso si usi prednisone > 7.5 mg/die. Tenendo conto di tale aggiustamento, il rischio può essere:
 - alto: FM \geq 20%, FF \geq 3%;
 - moderato: FM 10-19%, FF 1-3%;
 - basso: FM < 10%, FF \leq 1%.

Il rischio, oltre al calcolo a 10 anni, viene valutato anche sulla base di precedenti fratture e del T-score \leq -2.5 alla colonna o al femore per donne in post-menopausa e uomini \geq 50 anni.

- **Bambini e adulti < 40 anni:** non vi sono algoritmi. Il rischio può essere:
 - alto: precedenti fratture;
 - moderato: dosi > 7.5 mg/die per 6 mesi, Z-score < -3 alla colonna o al femore, rapido peggioramento della densità minerale ossea (BMD) (\geq 10%/anno);
 - basso: nessuno dei fattori sopra menzionati è presente, oltre all'uso di GC.

Nei bambini è sufficiente la valutazione clinica (dose GC e fratture).

Quando

Secondo la buona pratica clinica, la **valutazione** del rischio di frattura è **raccomandata il più presto possibile**, al più tardi entro 6 mesi dall'inizio dei GC, valutando, oltre a quanto già detto, la dose di GC in uso e quella cumulativa, un'adeguata anamnesi sulle comorbidità e sugli altri eventuali fattori interferenti (stile di vita, peso corporeo, propensione alle cadute, familiarità per fratture, fumo, alcool, ecc).

In tutti il rischio va **rivalutato clinicamente ogni 12 mesi**.



- **Negli adulti in cui non sia stato attuato un trattamento specifico**, oltre a calcio e vitamina D: si suggerisce di valutare il rischio a 10 anni (FRAX), con BMD (se possibile) ogni 1-3 anni (anche prima in caso di GC ad alte dosi o in presenza di fratture).
- **In pazienti di età > 40 anni che continuano GC e che sono in trattamento anti-fratturativo**, oltre a calcio e vitamina D: la misura della BMD dovrebbe essere riconsiderata ogni 2-3 anni:
 1. nei soggetti ad alto rischio secondo il FRAX o in quelli in cura con alte dosi di GC;
 2. in presenza di fratture comparse entro 18 mesi di trattamento anti-fratturativo;
 3. in caso di sospetto di scarsa aderenza o ridotto assorbimento della terapia;
 4. in caso di altri fattori di rischio significativi.
- **Nei soggetti con pregresso trattamento anti-fratturativo**: la BMD dovrebbe essere ritestata ogni 2-3 anni, anche prima in soggetti in cura con GC ad alte dosi, in presenza di fratture o bassa BMD, oppure in tempi più dilazionati in caso di basse dosi di GC, alta BMD e non altri fattori di rischio.
- **In adulti < 40 anni che continuano la cura con GC e che sono a rischio medio/alto** (storia di fratture, Z-score < -3, alte dosi di GC, scarsa aderenza o assorbimento, fattori di rischio multipli): la BMD dovrebbe essere rivalutata ogni 2-3 anni.

TRATTAMENTO

In tutti i pazienti adulti che stanno assumendo prednisone a dosi ≥ 2.5 mg/die per un periodo ≥ 3 mesi: **ottimizzare l'apporto di calcio** (1.000-1.200 mg/die) e **vitamina D** (600-800 UI/die), con livelli sierici desiderati di 25OH vitamina D ≥ 20 ng/mL, e **adeguare lo stile di vita** (dieta equilibrata, controllo del peso corporeo ed esercizio fisico costante) (*raccomandazione condizionata: evidenze indirette e di bassa qualità ottenute sulla riduzione del rischio di frattura nella popolazione generale*).

Soggetti di età ≥ 40 anni (escludendo le donne fertili)

- **Basso rischio:**
 - ottimizzare calcio e vitamina D;
 - evitare bisfosfonati orali, teriparatide e denosumab (scarsa evidenza di beneficio anti-fratturativo a fronte di costi e potenziali danni) (*raccomandazione condizionata*);
 - non usare bisfosfonati ev e raloxifene (non vi è evidenza di beneficio a fronte dei rischi) (*raccomandazione forte*).
- **Rischio moderato:**
 - trattare con bisfosfonato orale, oltre a calcio e vitamina D. In seconda linea, bisfosfonato ev, teriparatide, denosumab o raloxifene (il raloxifene viene considerato solo nel caso in cui non vi sia possibilità di utilizzare tutte le altre terapie ed escludendo le controindicazioni). I bisfosfonati orali sono preferibili per sicurezza, costi e scarsa evidenza di maggior efficacia anti-fratturativa degli altri trattamenti, in assenza di studi comparativi adeguati (testa a testa). Nel caso in cui i bisfosfonati orali non siano adeguati, in ordine di preferenza si consigliano (*raccomandazione condizionata*):
 1. bisfosfonati ev (hanno profilo di rischio maggiore rispetto alle formulazioni orali);
 2. teriparatide (costoso e indaginoso data la somministrazione sc quotidiana);
 3. denosumab (mancanza di dati sulla sicurezza in soggetti trattati con immuno-soppressori);
 4. raloxifene (mancanza di dati consistenti su efficacia, potenziali effetti trombotici e aumento della mortalità).
- **Alto rischio:**
 - trattare con bisfosfonato orale oltre a calcio e vitamina D (*raccomandazione forte*);
 - in seconda linea bisfosfonato ev, teriparatide, denosumab o raloxifene (per le stesse considerazioni sovra-descritte) (*raccomandazione condizionata*).

Soggetti di età < 40 anni (maschi e donne non potenzialmente fertili)

- **Basso rischio:** ottimizzare calcio e vitamina D, evitando bisfosfonati orali, teriparatide e denosumab (scarsa evidenza di beneficio anti-fratturativo a fronte di costi e potenziali danni) (*raccomandazione condizionata*). Non usare bisfosfonati ev e raloxifene (non vi è evidenza di beneficio a fronte dei rischi) (*raccomandazione forte*).
- **Rischio moderato/alto:** trattare con bisfosfonato orale, oltre a calcio e vitamina D. In seconda linea, bisfosfonato ev, teriparatide, denosumab o raloxifene (evidenza di qualità molto bassa e indiretta sulla efficacia anti-fratturativa, a fronte dei danni in questa fascia di età) (*raccomandazione condizionata*).

Popolazioni particolari

- **Donne a rischio medio/alto potenzialmente fertili,** ma che non hanno in programma gravidanze e hanno in corso un trattamento anti-concezionale: si suggerisce di utilizzare un bisfosfonato orale; qualora non fosse possibile, si consiglia teriparatide. In mancanza di dati su sicurezza e potenziali danni fetali in studi sull'animale associati a denosumab e bisfosfonati ev ad alta dose, questi trattamenti vanno utilizzati solo in caso di impossibilità a usare bisfosfonati orali o teriparatide e dopo avere condiviso la scelta con la paziente (*raccomandazioni condizionate*).
- **Donne gravide:** in mancanza di dati, si consigliano solo calcio e vitamina D.
- **Pazienti > 30 anni in cura con alte dosi di GC:** si consiglia di iniziare con bisfosfonato orale; qualora non sia possibile, si suggerisce di seguire le raccomandazioni già indicate per fascia di età (*raccomandazioni condizionate*).
- **Pazienti adulti sottoposti a trapianto d'organo e che continuano ad assumere GC:** valgono le stesse raccomandazioni dei pazienti non trapiantati, purché con un filtrato glomerulare > 30 mL/min e in assenza di malattie metaboliche dell'osso. In questi soggetti si sconsiglia il denosumab, a causa della mancanza di dati di sicurezza nei soggetti immuno-soppressi (*raccomandazioni condizionate*).
- **Bambini di età compresa fra 4 e 17 anni:** si raccomandano calcio (1.000 mg/die) e vitamina D (600 UI/die). Per bambini che hanno presentato una frattura e assumono GC a dosi ≥ 0.1 mg/kg/die per un periodo ≥ 3 mesi, si raccomanda di iniziare con bisfosfonato orale (o ev quando non sia possibile la formulazione orale) (*raccomandazioni condizionate*).

FOLLOW-UP

Va premesso che l'efficacia anti-fratturativa dei bisfosfonati nei pazienti in cura con GC è limitata a 3-5 anni e che i risultati relativi a rischi e benefici sono di qualità molto bassa. Per questo, nella decisione se proseguire o meno il trattamento con bisfosfonato nei pazienti che continuano a presentare un rischio medio/alto, si fa riferimento ai dati di miglior qualità forniti dagli studi sull'osteoporosi post-menopausale ad alto rischio di frattura, nelle pazienti che continuano ad assumere bisfosfonati oltre 5 anni.

- **Adulti ≥ 40 anni,** che hanno presentato una **frattura entro 18 mesi** dall'inizio del trattamento anti-fratturativo **con un bisfosfonato orale** o che hanno presentato una **netta riduzione della BMD** (> 10% dopo un anno): si raccomanda di passare ad altro tipo di trattamento (teriparatide, denosumab o bisfosfonato ev) (*raccomandazioni condizionate*).
- **Persistenza di rischio medio/alto dopo 5 anni di trattamento anti-fratturativo in pazienti ≥ 40 anni:** si suggerisce di continuare il trattamento con bisfosfonato orale fino a 7-10 anni, nel caso persista un rischio medio/alto, passando alla formulazione ev in caso di scarsa aderenza o dubbio assorbimento o scegliendo teriparatide o denosumab in base alla risposta ottenuta al trattamento iniziale e in considerazione dei rari rischi potenziali (osteonecrosi della mandibola e fratture atipiche), che possono manifestarsi con il proseguimento del trattamento anti-riassorbitivo (*raccomandazioni condizionate*).
- **In caso di sospensione dei GC:** per adulti ≥ 40 anni il trattamento anti-fratturativo va sospeso se il rischio si era ridotto al momento della sospensione dei GC. Diversamente, la cura dovrebbe continuare finché il rischio si riduce (*raccomandazione forte nei pazienti ad alto rischio e condizionata negli altri casi*).

CONSIDERAZIONI

Queste linee guida si prefiggono di fornire suggerimenti nella gestione di una problematica molto importante come la GIOP: si calcola che più del 10% dei pazienti in cura per lungo tempo con GC sviluppi una frattura clinica e che nel 30-40% dei casi si possa evidenziare una frattura radiologica. Gli studi, sia volti alla valutazione del rischio che relativi al trattamento anti-fratturativo, sono a tutt'oggi frammentari e insufficienti per fornire raccomandazioni forti: questo giustifica la presenza dell'alta percentuale di raccomandazioni condizionate. In particolare, i suggerimenti per il trattamento sono limitati nei pazienti di età inferiore a 40 anni e nei bambini, categorie dove non è applicabile alcun algoritmo per il calcolo del rischio assoluto e nelle quali spesso si utilizzano GC a dosi maggiori. In tali situazioni, pur partendo dal presupposto che nei giovani la BMD è migliore e che questi soggetti possono recuperare la massa ossea nel tempo dopo la sospensione/riduzione dei GC, ci si deve comunque basare sui fattori di rischio clinico e sui suggerimenti dettati dalla buona pratica clinica.

BIBLIOGRAFIA

1. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, et al. 2017 American College of Rheumatology guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheumatol* [2017, 69: 1521-37](#).
2. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [2010, 62: 1515-26](#).
3. Vescini F, Attanasio R, Balestrieri A, et al. Italian association of clinical endocrinologists (AME) position statement: drug therapy of osteoporosis. *J Endocrinol Invest* [2016, 39: 807-34](#).