

OSTEOPOROSI DA GLUCOCORTICOIDI: TERAPIA E LE ULTIME RACCOMANDAZIONI DELL'AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

INTRODUZIONE

Un articolo pubblicato sul NEJM (1) è lo spunto per sensibilizzare l'ambiente medico, quello endocrinologico in particolare, sulle conseguenze negative che un prolungato trattamento con glucocorticoidi (GC) può esplicare sul metabolismo osseo, identificabili nell'ambito delle Osteoporosi secondarie, come Osteoporosi da Glucocorticoidi (GIO).

Sono poche le Linee Guida o Raccomandazioni utili per dirimere i dubbi di comportamento, legati alle incertezze relative alla posologia "minima" del GC in grado di indurre la GIO, alla modalità di somministrazione del medesimo, all'importanza della dose cumulativa rispetto alle alte dosi quotidiane. Esiste però la certezza che nei pazienti in trattamento con GC la **perdita della BMD** avviene **in maniera bifasica**:

- nel primo anno molto rapidamente (dal 6 al 12% di riduzione);
- poi molto più lentamente (circa il 3% di perdita annua).

I primi 3 mesi sono tuttavia quelli dove è maggiore il rischio fratturativo, anche se il decremento della BMD non lo giustificerebbe, facendo con ciò intravedere che il meccanismo principale di danno osseo dei glucocorticoidi non si esplica attraverso una loro esclusiva azione negativa sulla BMD, ma attraverso una serie numerosa di interferenze riportate nella figura 1. Da segnalare inoltre che il danno si concreta **principalmente in sede vertebrale** piuttosto che in quella non vertebrale.

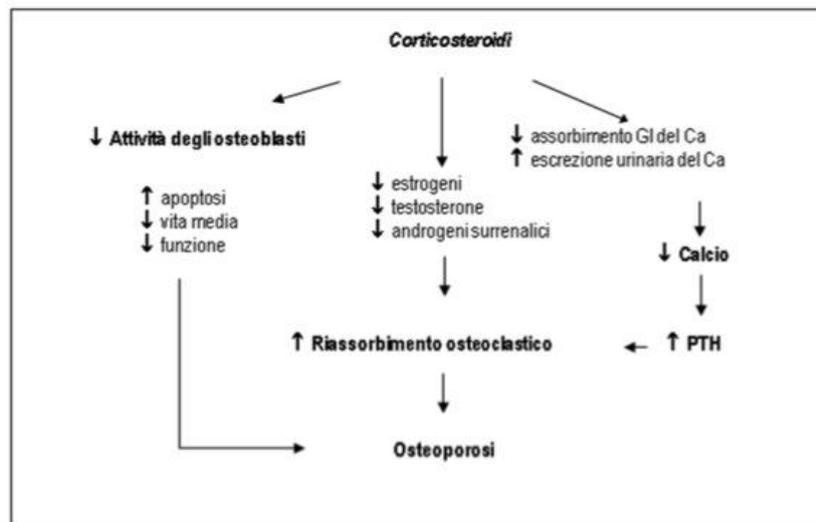


Figura 1: azioni ossee dei glucocorticoidi

Le nuove Raccomandazioni per la prevenzione e il trattamento di questa forma di osteoporosi secondaria (2) hanno tenuto conto di tutto quanto sopra riportato e sono state formulate in modo diverso dalle precedenti, meglio adeguandosi ai quesiti dei Clinici. La realizzazione di queste Raccomandazioni è stata, infatti, preceduta da importanti "paletti" che contribuiscono a un miglior aggancio clinico-operativo.

Nelle premesse gli autori segnalano infatti che:

1. sono stati considerati solamente i trattamenti attualmente approvati negli USA, in Canada e nell'Unione Europea;
2. sono stati esclusi i dati relativi ai pazienti trapiantati e pediatrici;
3. non sono stati presi in considerazione i trattamenti steroidei topici.

Sulla scorta di quella che viene universalmente considerata la scala di valutazione più appropriata per determinare il rischio fratturativo dell'osteoporosi a 10 anni, il FRAX, vengono costruiti degli **scenari clinici di base** (fig. 2), caratterizzati da sesso, età, etnia e T-score femorale del paziente, cui però si aggiungono altri elementi valutativi (quali indice di massa corporea, storia familiare di fratture, abitudine tabagica, potus e ovviamente posologia e modalità di somministrazione dello steroide), potenzialmente in grado di meglio stratificare il rischio individuale, riportati nella tabella 1 e che consentono, per i pazienti in trattamento con GC di meglio specificare le **3 categorie di rischio** per fratture da fragilità osteoporotiche già identificate con il FRAX:

- **alto:** > 20% a 10 anni;
- **medio:** 10-20%;
- **basso:** < 10%.

Tabella 1	
Fattori di rischio aggiuntivi	
(per realizzare un quadro di GIOP peggiore rispetto a quello teoricamente attribuibile al paziente)	
Basso indice di BMD	Alte dosi giornaliere di GC
Storia familiare di fratture dell'anca	Alta dose cumulativa di GC
Abitudine tabagica	Uso di boli ev di GC
Consumo di bevande alcoliche ≥ 3 /die	Riduzione individuale di BMD che superi il valore minimo di significatività

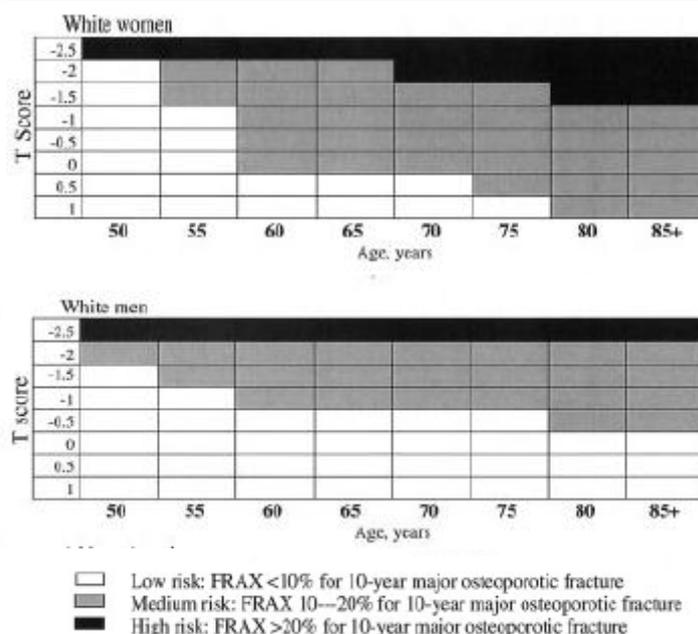


Figura 2: Identificazione teorica iniziale del rischio per fratture osteoporotiche in donne e uomini di etnia caucasica sulla scorta del T-score femorale e dell'età del paziente

RACCOMANDAZIONI PER LA VALUTAZIONE, LA CONSULENZA PER LE MODIFICHE DELLO STILE DI VITA E IL FOLLOW-UP DI TUTTI I PAZIENTI TRATTATI CON GC

Le 17 raccomandazioni sono riportate nelle tabelle 2 e 3.

Tabella 2 Raccomandazioni per la modifica dello stile di vita e la valutazione dei pazienti che iniziano GC a qualsiasi dose con una durata prevista \geq 3 mesi			
Raccomandazione	Livello di Evidenza	Raccomandazione	Livello di Evidenza
Evitare attività "sotto carico"	C	Valutare i livelli sierici di 25OH-vit D	C
Cessare il fumo	C	Misurare il peso corporeo basale	C
Evitare eccessiva assunzione di alcool (> 2 bicchieri al giorno)	C	Valutare le fratture da fragilità ossea prevalenti	C
Sottoporre il paziente a consulenza nutrizionale per la valutazione dello status del Calcio e della vitamina D	C	Considerare le radiografie della colonna vertebrale per valutare le eventuali fratture vertebrali per i pazienti che iniziano o sono in trattamento con prednisone \geq 5 mg/die o suo equivalente	C
Valutare il rischio di cadute	C	Assumere 1200-1500 mg/die di Calcio (come supplemento all'assunzione alimentare)	A
Valutare la BMD basale (DEXA)	C	Supplementazione con Vitamina D	A

Tabella 3 Raccomandazioni per il monitoraggio dei pazienti che utilizzano un trattamento steroideo per una durata \geq 3 mesi	
Raccomandazione	Livello di Evidenza
Considerare la valutazione seriata della BMD	C
Considerare la determinazione annuale dei livelli sierici di 25OH-vit D	C
Misurare annualmente l'altezza del paziente	C
Valutare le fratture da fragilità ossea incidenti	C
Valutare la compliance al trattamento anti-riassorbitivo	C

Dal momento che **non ci sono dosi di GC che non accelerino la perdita ossea e/o aumentino il rischio di fratture**, questi consigli sono estesi a tutti i pazienti che utilizzino qualsiasi posologia di GC, specie per quelli che ne facciano uso per un periodo \geq 3 mesi.

Da segnalare l'inserimento della valutazione del rischio di cadute e la necessità di iniziare, contestualmente al trattamento steroideo, una supplementazione con Calcio e Vitamina D, quest'ultima in dosi tali da raggiungere un livello vitaminico plasmatico terapeuticamente adeguato. La frequenza con cui misurare la BMD è invece controversa, potendo essere individualizzata sulla base di quella basale e di altri elementi, quali la presenza di fattori di rischio aggiuntivi per fratture osteoporotiche, la posologia dello steroide e le variazioni individuali nel tempo della stessa BMD.

RACCOMANDAZIONI PER LA VALUTAZIONE E IL TRATTAMENTO DELLA GIO NELLE DONNE IN ETÀ POST-MENOPAUSALE O NEGLI UOMINI DI ETÀ SUPERIORE AI 50 ANNI CHE INIZIANO O SONO GIÀ IN TRATTAMENTO STEROIDEO

Vengono sintetizzate nella figura 3 e nella tabella 4.

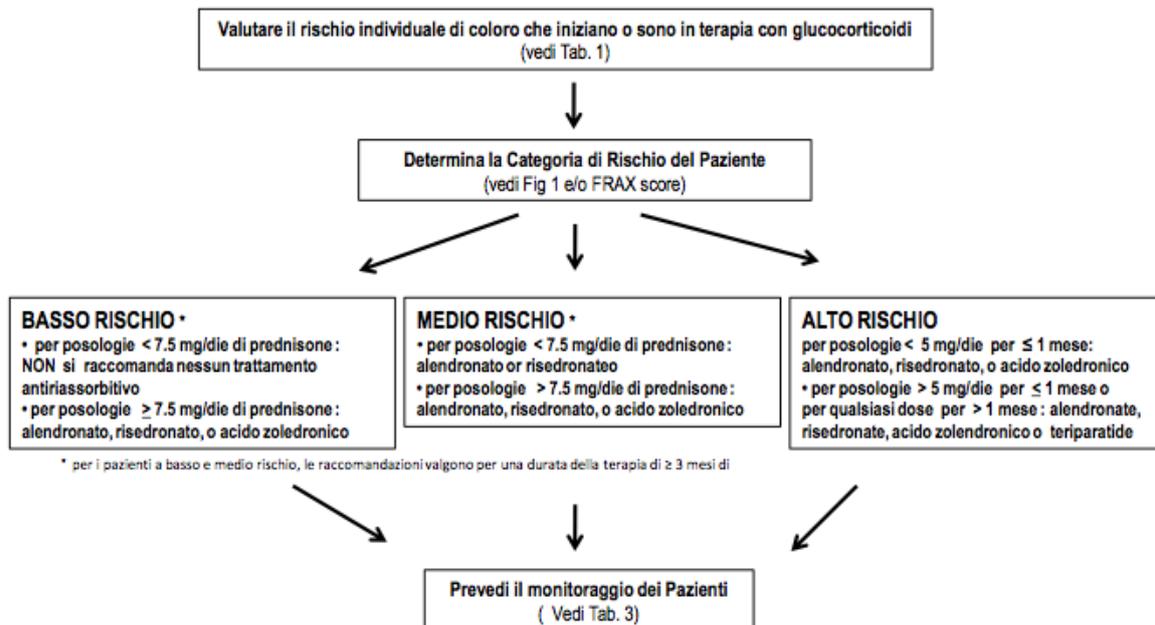


Figura 3: Approccio diagnostico-terapeutico per le donne in post-menopausa o per gli uomini > 50 anni che iniziano o sono in trattamento con terapia steroidea

Risulta evidente che rispetto a quello teoricamente valutato (fig. 2), il rischio di frattura di un paziente può essere aumentato da fattori individuali di rischio aggiuntivi (tab. 1) che si era presunto fossero assenti nella costruzione degli scenari clinici di base, così come da posologie dello steroide diverse da quelle che mediamente vengono considerate nel FRAX. **Il FRAX deve essere periodicamente ricalcolato**, tenendo in conto che il singolo può nel tempo evidenziare una riduzione della BMD superiore a quella teoricamente considerata all'inizio del trattamento steroideo, con ciò determinando una variazione del suo rischio fratturativo.

Scorporando le varie classi di rischio, la tabella 4 sintetizza le specifiche raccomandazioni terapeutiche per le varie classi di rischio, con i relativi livelli di evidenza.

Tabella 4
Raccomandazioni per la terapia delle donne in post-menopausa e per gli uomini > 50 anni
che iniziano o sono in trattamento con GC

Rischio Fratturativo	Raccomandazione	Livello di Evidenza
Basso	Per posologie < 7.5 mg/die di prednisone: non è raccomandato nessun trattamento aggiuntivo alla supplementazione con Calcio e Vitamina D	
	Per posologie ≥ 7.5 mg/die di prednisone o equivalente: Alendronato o Risedronato o Acido Zoledronico	A, A, B
Medio	Per qualsiasi posologia di prednisone o equivalente: Alendronato o Risedronato	A, A
	Per posologie ≥ 7.5 mg/die di prednisone o equivalente	B
Alto	Per posologie < 5 mg/die di prednisone per ≤ 1 mese: Alendronato, Risedronato o Acido Zoledronico	A, A, B
	Per posologie > 5 mg/die di prednisone per ≤ 1 mese o per qualsiasi posologia di prednisone per > 1 mese: Alendronato, Risedronato, Acido Zoledronico o Teriparatide	A, A, B, B

È da sottolineare che per i pazienti a basso rischio che assumono posologie di steroidi equivalenti a una dose < 7.5 mg/die di prednisone o “equivalente” per periodi < 3 mesi, il panel degli Esperti non consiglia nessun trattamento anti-riassorbitivo. Diversamente, nel caso in cui il trattamento steroideo sia previsto per una durata ≥ 3 mesi, tale trattamento deve essere iniziato tanto nei pazienti a basso che a medio rischio, con specifiche modalità come segnalato nella tab. 4. Per i pazienti ad alto rischio fratturativo (≥ 20% a 10 anni), in coerenza con le Indicazioni della National Osteoporosis Foundation, la terapia anti-riassorbitiva deve comunque essere iniziata, indipendentemente dall’assunzione o meno dello steroide e comunque graduata per la scelta del farmaco da utilizzare - sia pure con diversi livelli di evidenza - a seconda del preventivabile tempo di terapia steroidea.

RACCOMANDAZIONI PER LE DONNE IN PRE-MENOPAUSA E PER GLI UOMINI < 50 ANNI, AD ALTO RISCHIO (PREGRESSE FRATTURE DA FRAGILITÀ) TRATTATI CON GC

Il panel ha ritenuto opportuno unificare queste due categorie di pazienti (fig. 4, tab. 5). Altri elementi di insicurezza sono rappresentati dal fatto che il FRAX attualmente non è applicabile a donne in pre-menopausa o in uomini < 40 anni e che non è ancora ben definita la sicurezza a lungo termine dei farmaci usati per trattare la GIO in queste popolazioni, così come il rischio di questi farmaci per il feto. Per le donne in età fertile sono stati raccomandati farmaci con più breve emivita; per le donne non in età fertile, le raccomandazioni sono simili a quelle per le donne in post-menopausa. Fa eccezione il tempo di prevedibile utilizzo del trattamento con GC sufficiente per attivare la terapia anti-riassorbitiva, diversificato a seconda che sia inferiore o superiore ai 3 mesi.

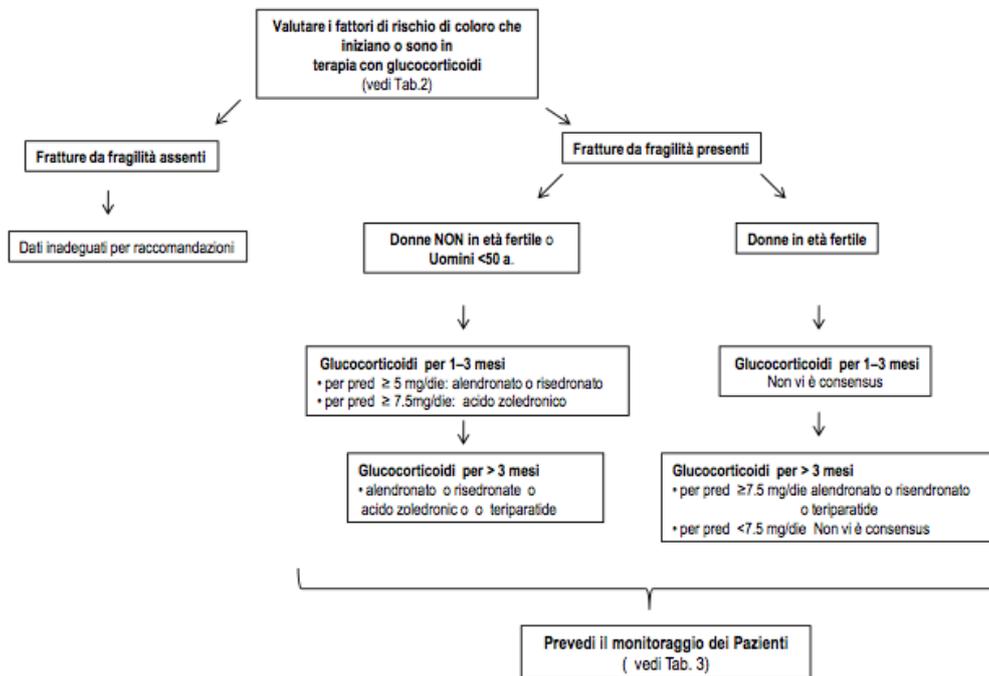


Figura 4: Approccio diagnostico-terapeutico per le donne in pre-menopausa o per gli uomini < 50 anni che iniziano o sono in trattamento con terapia steroidea

Tabella 5 Raccomandazioni per le donne in pre-menopausa e uomini < 50 anni con storia di fratture da fragilità, trattati con GC			
Terapia steroidea	Popolazione	Raccomandazione	Livello
1-3 mesi	Donne non in età fertile	prednisone ≥ 5 mg/die: Alendronato o Risedronato	A, A
	Donne non in età fertile	prednisone ≥ 7.5 mg/die: Acido Zoledronico	B
	Donne in età fertile	dati non disponibili	
> 3 mesi	Donne non in età fertile	per qualsiasi posologia dello steroide: Alendronato o Risedronato	A, A
		per qualsiasi posologia dello steroide: Acido Zoledronico o Teriparatide	B, B
	Donne in età fertile	prednisone ≥ 7.5 mg/die: Alendronato o Risedronato	A, A
		Teriparatide	C

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Dal momento che la BMD nella GIO potrebbe non essere il principale fattore di rischio per frattura, queste Raccomandazioni sono solo in parte guidate dal punteggio FRAX, facendo invece riferimento anche a molte altre variabili individuali. Questo costringe il Clinico ad una più **attenta stratificazione del rischio individuale** e ad una sua **determinazione “dinamica” nel tempo**, che è correlata alla risposta ossea del singolo paziente. Rimane tuttavia il problema, attualmente non risolvibile, che il punteggio FRAX utilizza modelli matematici che si basano sull’utilizzo della dose “media” dello steroide e non sull’“esposizione” dell’osso al medesimo e soprattutto che prevedono il solo valore di BMD dell’anca, quando è noto che i pazienti trattati con GC spesso perdono massa ossea nella colonna vertebrale prima dell’anca, portando ad una possibile sottovalutazione del rischio di frattura.

Nella valutazione dei fattori di rischio sono state inserite quella del rischio di caduta, la necessità di ottenere informazioni oggettive sullo *status* della vitamina D e quella sulle fratture da fragilità prevalenti ed incidenti.

Vi è stato lo sforzo di meglio identificare le varie categorie di pazienti (donne in post-menopausa e uomini > 50 anni, donne in pre-menopausa in età fertile e non e uomini < 50 anni con una storia di fratture da fragilità) che possono ricevere un trattamento steroideo. Il panel di esperti non ha discusso l'impatto incrementale sul rischio di GIO di diverse malattie reumatiche, come l'artrite reumatoide, e non si è espresso per l'uso di terapie per la GIO nei pazienti con insufficienza renale cronica con un livello di clearance della creatinina ≥ 30 mL/minuto. Non è stata affrontata per le stesse assenze di prove, la problematica di quei pazienti che ricevono boli intermittenti o GC per via intramuscolare, argomenti che richiederanno altri studi.

Per quanto riguarda la terapia (tab. 6), tanto gli Estrogeni quanto il Testosterone non appaiono più come possibili scelte terapeutiche. Alendronato e Risedronato sono i farmaci di riferimento con i massimi livelli di evidenza, anche se iniziano a comparire corposi studi che dimostrerebbero efficacia tanto dell'Acido Zoledronico quanto del Teriparatide migliore di quella dell'Alendronato, soprattutto nei pazienti con rischio fratturativo elevato. Non menzionata invece la possibilità di utilizzare il Denosumab, in quanto non indicato per la GIO.

Tabella 6
Trattamenti farmacologici utilizzabili per l'osteoporosi

FARMACI	VANTAGGI	SVANTAGGI
<p>Alendronato 10 mg/die o 70 mg/settimana po</p> <p>Risedronato 5 mg/die o 35 mg/settimana po</p>	<p>Inibiscono l'attività degli osteoclasti riducendo la perdita ossea e l'incidenza di nuove fratture vertebrali in pazienti con GIO.</p> <p>L'Alendronato previene inoltre l'apoptosi degli osteociti indotta dai GC.</p> <p>Se la terapia con GC è interrotta, questi farmaci possono essere sospesi.</p>	<p>Gli agenti anti-riassorbitivi non prevengono direttamente la riduzione della formazione ossea caratteristicamente indotta dai GC e non hanno dimostrato di ridurre le fratture dell'anca.</p> <p>Possono determinare effetti gastrointestinali indesiderati, disagi muscolo-scheletrici, osteonecrosi della mandibola, uveiti e fratture atipiche del femore.</p> <p>I Bisfosfonati dovrebbero essere evitati nei pazienti con clearance della creatinina ≤ 30 mL/min</p> <p>Vi può essere scarsa compliance e l'effetto protettivo osseo, quando questi farmaci siano assunti per os, può espletarsi molto lentamente.</p>
<p>Acido Zoledronico 5 mg/anno ev</p>	<p>Inibisce l'attività degli osteoclasti riducendo la perdita ossea.</p> <p>Rispetto al trattamento con farmaci per via orale, vi è maggiore aderenza al trattamento e più rapida insorgenza degli effetti protettivi scheletrici.</p>	<p>Può determinare una reazione di fase acuta, con comparsa di sindrome simil-influenzale entro 2 o 3 giorni dalla somministrazione, in particolare dopo la prima dose, che tuttavia può essere efficacemente gestita con acetaminofene o ibuprofene.</p>

Tabella 6 (continua)
Trattamenti farmacologici utilizzabili per l'osteoporosi

FARMACI	VANTAGGI	SVANTAGGI
Teriparatide 20 µg/die sc, per un massimo di 2 anni	Determina aumento degli osteoblasti, riduzione dell'apoptosi degli osteociti, con conseguente aumento della formazione e della resistenza ossea, contrastando gli elementi patogenetici principali della GIO. Riduce inoltre il rischio delle fratture vertebrali.	Ha costi superiori, richiede iniezioni giornaliere. Gli effetti negativi includono lieve alterazione della calcemia, mal di testa, nausea, crampi e vertigini; cautela deve essere presa in pazienti con nefrolitiasi pre-esistente. Deve essere periodicamente valutata la calcemia e la somministrazione di Ca deve essere regolata di conseguenza.
Denosumab, 60 mg ogni 6 mesi, sc	È un potente inibitore degli osteoclasti, con facilità di somministrazione, può essere usato nei pazienti con clearance della creatinina ≤ 30 mL/min	Occorre trattare in anticipo l'eventuale ipocalcemia o il deficit di vitamina D. Non vi sono ancora prove di efficacia per il trattamento della GIO.

Rispetto alle precedenti linee-guida (tab. 7) devono essere segnalate le seguenti differenze.

1. La maggiore è sicuramente rappresentata dalla posologia "minima" dello steroide che, in assenza di fattori di rischio aggiuntivi, deve essere considerata come soglia per l'inizio del trattamento: è fissata dall'ACR per una dose giornaliera di prednisone o "equivalente" ≥ 7.5 mg/die, inferiore a quella proposta dal BBC nel 2006 (≥ 9.3 mg/die), ma superiore rispetto a quella proposta dalla NOF nel 2009 (≥ 5 mg/die).
2. Altra fondamentale differenza riguarda la soglia di BMD da utilizzare per stabilire l'inizio di un trattamento anti-riassorbitivo. Rispetto alle precedenti LG che proponevano il solo T-score, peraltro numericamente diverso nelle varie LG, le Raccomandazioni dell'ACR prevedono un metodo individualizzato con il FRAX, ma che deve essere implementato con l'aggiunta di fattori di rischio individuali (tab. 1) da valutare sempre in modo dinamico nel tempo.
3. Nessuna differenza sostanziale per le altre variabili considerate, specie per quella relativa al consiglio terapeutico: i Bisfosfonati rappresentano i farmaci da utilizzare in prima linea a meno di situazioni con elevato rischio fratturativo, quando può essere preferito il Teriparatide come trattamento iniziale (ACR e NOF) o a seguire la terapia con Bisfosfonati.

Tabella 7 Confronto fra le linee guida per il trattamento della GIOP				
Variabile	American College of Rheumatology - 2010	National Osteoporosis Foundation - 2009	Belgian Bone Club - 2006	Royal College of Physicians - 2003
Durata del trattamento	almeno 3 mesi			
Posologia (considerata prednisone equivalente)	≥ 7.5 mg/die, ma i pazienti a maggior rischio richiedono il trattamento con qualsiasi dose o durata	≥ 5 mg/die	≥ 9.3 mg/die	Qualsiasi posologia nei pazienti di età ≥ 65 anni e in quelli con precedenti fratture
BMD soglia per il trattamento	Basata sulle classi FRAX, considerando anche le alte dosi giornaliere, la dose cumulativa, l'uso ev e l'andamento della BMD nel tempo	T score < -2.5, a meno che il paziente sia ad alto rischio sulla base del FRAX modificato	T-score da - 1.0 a - 1.5	T-score < - 1.5
BMD annuale	SI			
Fratture vertebrali prevalenti, giustificative il trattamento	SI			
Supplementazione con Calcio e Vitamina D	Per tutti: Ca 1200-1500 mg/die e vit D 800-1000 U/die		Per tutti	Per i soli pazienti con documentata bassa introduzione di Ca e deficit di vit D (non definito)
Terapia Farmacologica	Bisfosfonati Teriparatide per i soli pazienti a rischio fratturativo molto elevato		Bisfosfonati	Bisfosfonati come prima linea, seguiti poi da Teriparatide

Bibliografia

1. Weinstein RS. Glucocorticoid-induced bone disease. N Engl J Med [2011, 365: 62-70](#).
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. National Osteoporosis Foundation clinician's guide to the prevention and treatment of osteoporosis. Washington, DC: [National Osteoporosis Foundation, 2009](#).
4. Bone and Tooth Society of Great Britain. Guidelines on the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. London: [Royal College of Physicians, 2003](#).
5. Devogelaer J-P, Goemaere S, Boonen S, et al. Evidence-based guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. Osteoporos Int [2006, 17: 8-19](#).