

# Prevenzione e trattamento dell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi nella realtà Italiana e in quella Internazionale

## *Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis in International and Italian scenarios*

O. Di Munno<sup>1</sup>, A. Delle Sedie<sup>2</sup>

<sup>1</sup>U.O. Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Pisa;

<sup>2</sup>U.O. Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

### SUMMARY

Osteoporosis (OP) and increased risk of fracture (Fx) associated with chronic glucocorticoid treatment pushed panels of experts and scientific societies to produce recommendations for both prevention and treatment of glucocorticoid-induced OP (GIO). Recently the American College of Rheumatology developed and/or endorsed their updated guidelines and recommendations for the prevention and treatment of GIO. In these recommendations the use of FRAX tool, for the 10-year probability of a major osteoporotic Fx, was integrated with other clinical risk factors to define low-, medium-, and high-risk patients. Updated approaches are delineated for post-menopausal women and men >50 years, pre-menopausal women not of childbearing potential, men <50 years and pre-menopausal women of childbearing potential with a history of a fragility Fx. Alendronate, risedronate, and zoledronic acid are the first-line choice in the majority of patients, with teriparatide as a second-line option. Concerning Italian scenarios, alendronate and risedronate are therapeutic agents currently dispensed and fully paid by the Public Health Service for the prevention and treatment of GIO in all patients >50 years, receiving >5 mg/day prednisone equivalent for >3 months; more recently teriparatide has also been included, only for those patients presenting  $\geq 1$  prevalent fragility Fx and receiving >5 mg/day prednisone equivalent for >12 months. Also zoledronic acid has been approved by Italian Agency of the Drug (AIFA, 30/08/10) for "... post-menopausal women and men chronically treated with GC at high risk of Fx", but the drug is dispensed exclusively at the hospital.

*Reumatismo, 2011; 63 (2): 67-79*

### ■ INTRODUZIONE

Il primo utilizzo terapeutico dei glucocorticoidi (GC) da parte di Philip Hench nel 1948, proprio in un caso di artrite reumatoide (AR), ha modificato in modo rilevante il decorso clinico e la prognosi di molte malattie, da quelle a carattere infiammatorio e patogenesi autoimmune come molte malattie reumatiche (MR), al trapianto d'organo (1-3). Si stima che, per i loro potenti effetti antinfiammatori e immunosoppressori (1, 4, 5) i GC vengano utilizzati per oltre 3 mesi nello 0,2-0,5% della popolazione generale (3), percentuale che sale al 2,5% nella popolazione anziana (2). Questo diffuso impiego, spesso con mo-

dalità e dosaggi non corretti, ne ha messo in evidenza tutta una serie di effetti collaterali, di cui l'osteoporosi (OP) e le fratture (Fx), che si verificano nel 30-50% dei pazienti, sono i più seri e più frequenti (6-9).

Numerose evidenze sperimentali e cliniche, hanno permesso di definire alcuni aspetti peculiari dell'OP indotta da GC (GIO), che rappresenta il tipo più comune di OP secondaria:

- 1) la riduzione di massa ossea (BMD), particolarmente rapida (5-15%) all'inizio del trattamento, subisce un rallentamento dopo i primi 6 mesi e può essere parzialmente reversibile alla sua interruzione (6);

Indirizzo per la corrispondenza:  
Dott.ssa Ombretta Di Munno  
U.O. di Reumatologia  
Dipartimento di Medicina Interna  
Università di Pisa  
Via Roma, 67  
56126 Pisa  
E-mail: ombretta.dimunno@med.unipi.it

- 2) il rischio di Fx aumenta anch'esso rapidamente nei primi mesi di trattamento e talvolta appare ridursi alla sua sospensione (10, 11);
- 3) sia l'osso corticale che trabecolare sono interessati, anche se il secondo è in genere più interessato del primo (6);
- 4) sebbene la severità dell'OP sia correlabile alla dose e alla durata del trattamento, un aumentato rischio di Fx è documentato anche per dosi di 2,5-7,5 mg/die di prednisone equivalente (10, 11);
- 5) le Fx si verificano per valori di BMD più elevati di quelli che si riscontrano nell'OP postmenopausale (12).

Conoscenze sempre più approfondite del meccanismo d'azione dei GC hanno chiarito, almeno in parte, la dinamica di questi aspetti. Oltre ai ben noti effetti di tipo e endocrino-metabolico (Fig. 1), si sono evidenziati infatti quelli sulle cellule ossee (osteoblasti, osteociti e osteoclasti) che, attraverso complesse interazioni con i segnali Wnt/ $\beta$ -catenina (13-17) e RANK/RANKL/OPG (18-20), ne regolano crescita, differenziazione e apoptosi, e quelli sulla differenziazione delle cellule mesenchimali midollari verso la linea adipocitaria, con aumentata espressione del fattore di trascrizione adipogenico PPAR $\gamma$  (21, 22).

Queste nuove e importanti acquisizioni hanno ampliato le opzioni di prevenzione e trattamento della GIO, con l'utilizzo di farmaci caratterizzati da differenti meccanismi d'azione (9, 23, 24).

In particolare le interferenze dei GC con il

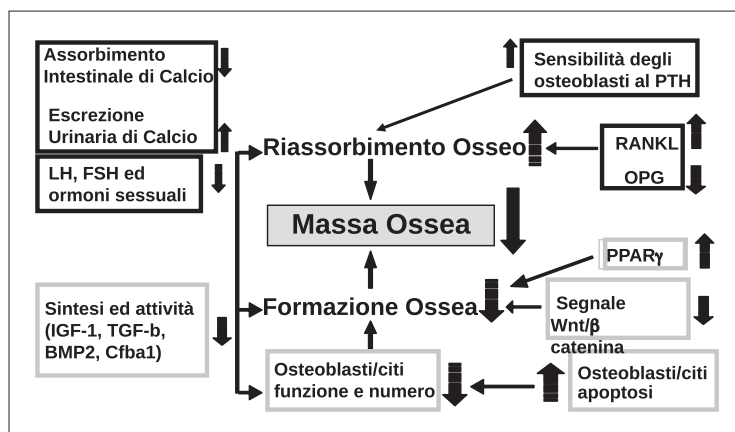
segnale RANK/RANKL/OPG, che si caratterizzano per una aumentata espressione di RANKL e una ridotta espressione del recettore inattivante OPG (18, 19, 23, 25), hanno indirizzato la ricerca sulla possibilità di inibire RANKL con l'anticorpo monoclonale specifico anti-RANKL che, in un recente studio condotto su un modello murino di GIO, ha dimostrato di prevenire gli effetti negativi dei GC, sia sulla massa ossea che sulla resistenza ossea (26).

Al momento non disponiamo di dati sull'impiego clinico di tale anticorpo nella GIO, ma in uno studio randomizzato, controllato (RCT) vs placebo (P), in cui pazienti di ambo i sessi, con AR di tipo erosivo, erano trattati per 12 mesi con l'anticorpo monoclonale anti-RANKL completamente umano (denosumab, DNB) (27), anche nel sottogruppo di pazienti in concomitante trattamento con GC, DNB ha determinato un incremento significativo della BMD femorale e lombare e una riduzione consistente dei marcatori di turnover osseo (BT) (28).

L'altro aspetto della dinamica della GIO di estremo interesse per i risvolti terapeutici che, anche in questo caso, ne sono derivati è l'acquisizione che se una accelerata attività osteoclastica con aumentato BT caratterizza l'inizio del trattamento steroideo (22), una profonda inibizione della neoformazione ossea con ridotto BT accompagna tutta la durata del trattamento (13, 14, 17, 22), prospettando pertanto la possibilità di un intervento di tipo anabolico con l'ormone paratiroideo (PTH).

Infine, l'identificazione che meccanismi genomici prevalentemente di tipo transpressivo sottendono gli effetti antinfiammatori/immunosoppressori dei GC (4, 29-31) ha reso recentemente disponibile un tipo di prednisone "a rilascio modificato" (32, 33), che ne permette la somministrazione alle ore 22 per avere un picco di attività alle ore 2, al fine di ottimizzarne l'efficacia antinfiammatoria e ridurne al minimo gli effetti avversi, come documentato da studi condotti in pazienti con AR (34-36). Non disponiamo al momento di dati sugli effetti osteo-metabolici né tantomeno sull'incidenza di Fx di questa modalità di

**Figura 1** - Fisiopatologia della GIO.



somministrazione, ma il maggior controllo sulla liberazione di citochine proinfiammatorie come l'interleuchina 6, che ha un ruolo chiave nel riassorbimento osteoclastico (37-39), ne lascia ipotizzare anche un minor effetto osteopenizzante.

Alla luce di queste più approfondite conoscenze, le raccomandazioni per la prevenzione e il trattamento della GIO prodotte da oltre 40 istituzioni (società scientifiche e gruppi di esperti) a livello internazionale, che identificano tutte i bisfosfonati (BPs) come i farmaci di prima scelta (9, 23, 24), sono state pertanto rielaborate con l'inserimento di altri farmaci e l'utilizzo di differenti soglie di intervento.

Ci è parso quindi importante analizzare le recenti raccomandazioni dell'American College of Rheumatology (R-ACR) per la prevenzione e trattamento della GIO (40), pubblicate a distanza di quasi dieci anni dalle precedenti (41), confrontarle con quanto viene specificamente suggerito nella GIO all'interno delle linee guida per la diagnosi e la terapia dell'OP elaborate dalla Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro (LG-SIOMMMS) (42), e aggiungere alcune considerazioni sulla prescrivibilità a carico del SSN dei vari farmaci (Nota 79, del 15/06/2011) e sulle recenti indicazioni dell'AIFA in merito alla GIO.

### ***Raccomandazioni dell'American College of Rheumatology per la prevenzione e il trattamento della GIO*** (40)

Gli autori (AA) sottolineano che non esiste una dose soglia di prednisone "sicura" nei confronti del rischio fratturativo, che non ci sono differenze di rischio tra uomini e donne che facciano uso di GC, che la riduzione di BMD non è un fattore così determinante per il rischio fratturativo come in altre forme di OP.

A proposito di quest'ultimo aspetto mentre per l'intervento terapeutico le raccomandazioni del 2001 (41) suggerivano di misurare la BMD 1 volta (o addirittura 2 volte) l'anno, considerando un T-score <-1 come valore soglia per l'intervento, le attuali R-ACR pongono in particolare rilievo i fattori di rischio clinici (CRF) e l'algorit-

mo FRAX (43, 44). Tale algoritmo stima la probabilità a 10 anni di Fx femorali e Fx osteoporotiche maggiori (femore, vertebre, avambraccio distale, omero) prendendo in considerazione 7 CRF (precedenti Fx da fragilità, Fx femorale nei genitori, fumo, uso di GC sistemici, alcool  $\geq 3$  unità/die, BMI e AR), a ciascuno dei quali, con o senza la misurazione della BMD femorale, viene attribuito un gradiente di rischio.

Non essendo disponibile un algoritmo specifico per la GIO, nell'algoritmo FRAX convenzionale il rischio associato all'uso di GC (considerato come variabile indipendente di tipo dicotomico sì/no) è calcolato come rischio medio di una esposizione a dosi medie di GC (2,5-7,5 mg/die) derivato dall'ampio database dei medici di medicina generale (GPRD) dell'UK (10, 11) anche se leggermente sovrastimato (7). Infatti il gradiente di rischio per le Fx femorali che nel FRAX ad esempio è di 1,8 e di 2,1 rispettivamente con o senza la valutazione della BMD femorale, nel database GPRD è di 1,77 (10, 11).

In considerazione dell'importanza, in termini di rischio fratturativo, delle dosi di GC, Kanis et al. hanno pubblicato una sorta di guida per modulare la probabilità di rischio fratturativo a 10 anni, derivante dal FRAX convenzionale (43, 44) in rapporto alla dose di GC utilizzata, creando così un algoritmo più specifico (45). Le dosi vengono definite, anche in questo caso utilizzando il database GPRD (10, 11), basse (<2,5 mg/die), medie (2,5-7,5 mg/die) e alte (>7,5 mg/die) e in rapporto a tali dosi e al tipo di Fx vengono determinati specifici fattori di conversione della probabilità di Fx. Per la valutazione della probabilità di Fx osteoporiche maggiori, si suggerisce di lasciare invariata quella già definita per la dose media (7) e di ridurla all'incirca del 20% o di aumentarla all'incirca del 15%, in rapporto all'età, rispettivamente per le basse o le alte dosi (45). Ad esempio, la probabilità di rischio per una Fx maggiore in una donna di 70, anni che con il calcolo convenzionale risultava essere del 23%, con l'aggiustamento suggerito sale al 26% o scende al 18%, rispettivamente per le alte e basse dosi (45).

**Tabella I** - Fattori clinici che possono aumentare la categoria di rischio individuale per la GIO.

|  |
|--|
| Basso indice di massa corporea (BMI)         |
| Familiarità per Fx femorale                  |
| Fumo   |
| ≥3 bevande alcoliche al giorno               |
| Alte dosi giornaliere di GC                  |
| Alta dose cumulativa di GC                   |
| Utilizzo di GC ev in boli                    |
| Riduzione significativa della BMD vertebrale |

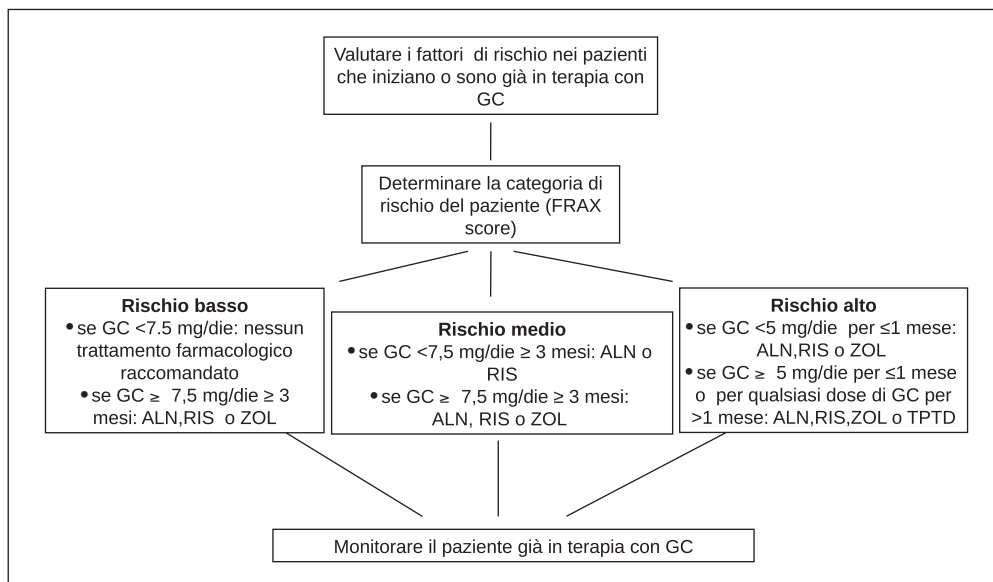
Ritornando dunque alle R-ACR, gli AA suggeriscono di utilizzare anche altri CRF (Tab. I) sicuramente rilevanti in termini di incremento del rischio (e quindi di probabilità di Fx) in un paziente in terapia con GC, come le alte dosi giornaliere e cumulative, i boli ev, la riduzione significativa della BMD vertebrale, che nella GIO è sicuramente più precocemente e più significativamente compromessa di quella femorale, che è invece quella considerata nell'algoritmo FRAX.

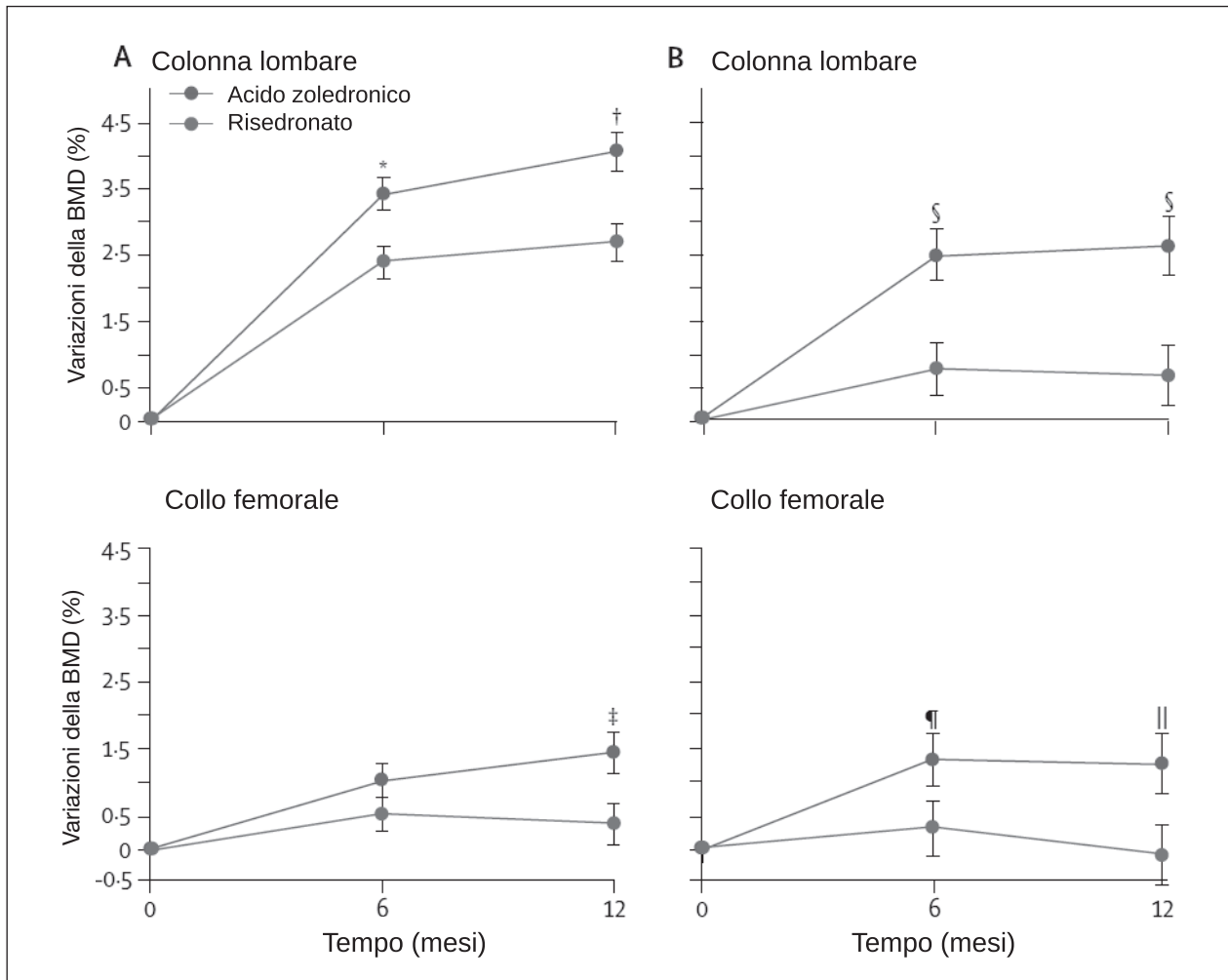
Integrando dunque CRF e algoritmo FRAX in un modello predittivo vengono definite 3 categorie di rischio a 10 anni per le Fx osteoporotiche maggiori: basso se  $\leq 10\%$ , medio se compreso fra 10 e 20%, alto se  $> 20\%$  o in presenza di T-score  $\leq -2,5$  o con una storia di Fx da fragilità; un rischio  $\geq 20\%$  è consi-

derato come soglia favorevole di rapporto costo/efficacia del trattamento (46).

Definite le categorie di rischio si identifica l'algoritmo per il monitoraggio e il trattamento delle donne in menopausa (MNP) e gli uomini con età  $> 50$  anni, che iniziano o siano già in trattamento con GC (Fig. 2). Per quanto riguarda le opzioni terapeutiche, ad alendronato (ALN) e risedronato (RIS), la cui efficacia è stata dimostrata sia in termini di incremento di BMD che di riduzione del rischio di Fx vertebrale (47-49), è stato aggiunto l'acido zoledronico (ZOL) la cui efficacia nella GIO è stata recentemente documentata in uno studio vs un comparatore attivo (RIS), nei confronti del quale ha determinato un maggior incremento della BMD (Fig. 3) (50). Mentre nelle precedenti raccomandazioni l'uso di agenti anabolici (incluso il PTH 1-34) era considerato solo come possibile opzione, da confermare con RCTs, le R-ACR inseriscono l'impiego del PTH 1-34 (teriparatide). L'efficacia del teriparatide (TPTD) nella GIO è stata recentemente documentata in uno studio vs un comparatore attivo (ALN) (51, 52), nei confronti del quale ha evidenziato una maggiore efficacia sia nell'incremento della BMD in tutti i siti esaminati (Fig. 4), che sull'incidenza di Fx vertebrali, mentre nessuna differenza è emersa per le Fx non vertebrali (Fig. 5). A differenza che per

**Figura 2** - Algoritmo per il monitoraggio e il trattamento di donne in MNP e uomini con età  $> 50$  anni che iniziano o sono già in terapia con GC. PDN= prednisone.

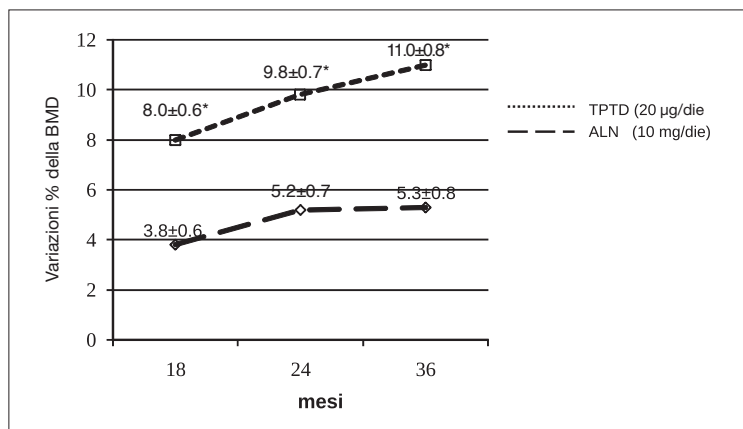




**Figura 3** - Variazioni medie della BMD lombare e del collo femorale nei sottogruppi di trattamento (A) e prevenzione (B). \* $p=0.0005$ ; † $p=0.0001$ ; ‡ $p=0.0050$ ; § $p<0.0001$ ; ¶ $p=0.0156$ ; || $p=0.0049$

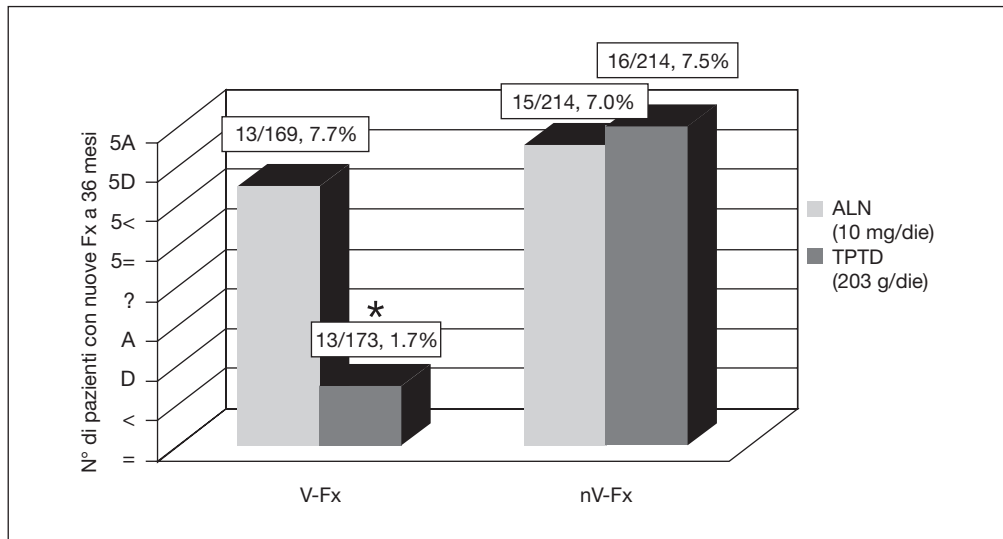
ALN e RIS (Fig. 2) l'impiego dello ZOL è comunque previsto per dosaggi  $\geq 7,5$  mg/die per  $\geq 3$  mesi e nella categoria a rischio alto, mentre l'utilizzo del TPTD è limitato a quest'ultima categoria.

Dalle R-ACR scompare la terapia ormonale sostitutiva (HRT), considerata dalle precedenti raccomandazioni efficace nelle donne in MNP, in trattamento con GC a dosi basse-moderate ( $\geq 5$  mg/die): questa esclusione è stata determinata dai risultati sui potenziali rischi oncologici e cardiovascolari emersi dallo studio WHI (53, 54). Nella tabella II sono espresse le raccomandazioni con il livello di evidenza definito come A (il più elevato), B, C (il più basso)



**Figura 4** - Teriparatide (TPTD) vs alendronato (ALN) nella GIO. Variazioni della BMD lombare a 36 mesi. \* $p<0.001$  fra trattamenti.

**Figura 5** - Teriparatide (TPTD) vs alendronato (ALN) nella GIO. Incidenza di nuove fratture vertebrali (V-Fx) e non vertebrali (nV-Fx) a 36 mesi. \*p=0.007 vs ALN.



e i parametri di valutazione dei pazienti che iniziano terapia con GC, indipendentemente dalla dose purché per  $\geq 3$  mesi, mentre nella tabella III sono elencati i parametri di monitoraggio per i pazienti già in trattamento con GC per  $\geq 3$  mesi.

Fra le 17 raccomandazioni delle tabelle II e III ci sembra importante segnalare il controllo annuale (se possibile) dei livelli di 25(OH)D, la valutazione delle Fx prevalenti o incidenti (se possibile), l'introito di calcio (1200-1500 mg/die) e la supple-

mentazione con vitamina D. Nella tabella IV sono invece espresse le raccomandazioni farmacologiche (ed il loro livello di evidenza), per le donne in MNP e gli uomini con età  $\geq 50$  anni.

Un particolare interesse è riservato, nelle R-ACR, alla prevenzione e trattamento della GIO nelle donne in premenopausa (pre-MNP) e gli uomini con età  $< 50$  anni. Si sottolinea che queste due categorie di soggetti sono proporzionalmente poco rappresentate (7-22%) nella maggior parte degli

**Tabella II** - Raccomandazioni e valutazione dei pazienti che iniziano terapia con GC a qualunque dose per  $\geq 3$  mesi.

| Raccomandazione  | Livello di evidenza |
|--|---------------------|
| Attività fisica sotto carico   | C                   |
| Cessazione del fumo  | C                   |
| Evitare un eccessivo intake di alcool (>2 bicchieri al giorno)   | C                   |
| Consigli nutrizionali sull'intake di calcio e di vitamina D  | C                   |
| Valutazione del rischio di caduta  | C                   |
| DXA basale   | C                   |
| Livelli sierici di 25(OH)D   | C                   |
| Altezza al basale  | C                   |
| Valutazione delle fratture da fragilità prevalenti   | C                   |
| Eventuale Rx della colonna o valutazione delle fratture vertebrali nei soggetti che iniziano o già in trattamento con prednisone $\geq 5$ mg/die o equivalenti | C                   |
| Intake di calcio (supplementi più intake orale) 1200-1500 mg/die <b>per qualunque dose e durata dei GC</b>   | A                   |
| Supplementazione di Vitamina D <b>per qualunque dose e durata dei GC</b>   | A                   |

**Tabella III** - Raccomandazioni per il monitoraggio dei pazienti già in trattamento con GC per  $\geq 3$  mesi.

| Raccomandazione   | Livello di evidenza |
|---|---------------------|
| Eventuali valutazioni periodiche della BMD                  | C                   |
| Eventuale misurazione annuale della 25(OH)D                 | C                   |
| Misurazione annuale dell'altezza                            | C                   |
| Valutazione di fratture da fragilità incidenti              | C                   |
| Valutazione della compliance alla terapia antiosteoporotica | C                   |

**Tabella IV** - Raccomandazioni farmacologiche per donne in MNP e uomini  $\geq 50$  anni che iniziano terapia con GC per  $\geq 3$  mesi, o con terapia già in atto da  $\geq 3$  mesi.

| Raccomandazione   | Livello di evidenza |
|---|---------------------|
| <b>Pazienti a basso rischio</b>                                   |                     |
| ALN per $\geq 7.5$ mg/die prednisone                              | A                   |
| RIS per $\geq 7.5$ mg/die prednisone                              | A                   |
| ZOL per $\geq 7.5$ mg/die prednisone*                             | B                   |
| <b>Pazienti a medio rischio</b>                                   |                     |
| ALN per qualsiasi dose di GC                                      | A                   |
| RIS per qualsiasi dose di GC                                      | A                   |
| ZOL per $\geq 7.5$ mg/die prednisone*                             | B                   |
| <b>Pazienti ad alto rischio per qualsiasi dose e durata di GC</b> |                     |
| ALN   | A                   |
| RIS   | A                   |
| ZOL*  | B                   |
| TPTD†   | B                   |

\*dati derivati da confronti testa a testa; †per dosi  $\geq 5$  mg/die di prednisone con durata  $\leq 1$  mese e per ogni dose di GC con durata  $> 1$  mese.

RCTs, che l'incidenza di Fx è molto bassa e il rischio fratturativo è inferiore a quello di donne in MNP con la stessa BMD, anche per dosi elevate di GC, che l'algoritmo FRAX non è applicabile a nessuna delle due categorie.

Pertanto mentre vengono proposte anche per queste due categorie le stesse raccomandazioni e valutazioni elencate nella tabella II, le indicazioni farmacologiche sono limitate ai soggetti con una storia di Fx da fragilità e quindi a rischio più elevato di ulteriori Fx da fragilità (Tab. V); mancano infatti evidenze sia sul tipo di trattamento e sui suoi potenziali rischi nel lungo termine, per il paziente o per il feto, sia sul

**Tabella V** - Raccomandazioni farmacologiche per donne in pre-MNP e uomini  $< 50$  anni con storia di fratture da fragilità.

| Raccomandazione                                   | Livello di evidenza |
|---|---------------------|
| <b>GC per 1-3 mesi</b>                            |                     |
| <b>Donne non in potenziale gravidanza</b>         |                     |
| ALN se assumono $\geq 5$ mg/die di prednisone     | A                   |
| RIS se assumono $\geq 5$ mg/die di prednisone     | A                   |
| ZOL se assumono $\geq 7.5$ mg/die di prednisone   | B                   |
| <b>Donne in potenziale gravidanza</b>             |                     |
| Dati insufficienti                                |                     |
| <b>GC <math>\geq 3</math> mesi</b>                |                     |
| <b>Donne non in potenziale gravidanza</b>         |                     |
| ALN per qualsiasi dose di GC                      | A                   |
| RIS per qualsiasi dose di GC                      | A                   |
| ZOL per qualsiasi dose di GC†                     | B                   |
| TPTD per qualsiasi dose di GC†                    | B                   |
| <b>Donne in potenziale gravidanza</b>             |                     |
| ALN se assumono $\geq 7.5$ mg/die di prednisone   | A                   |
| RIS se assumono $\geq 7.5$ mg/die di prednisone   | C                   |
| TPTD se assumono $\geq 7.5$ mg/die di prednisone† | C                   |

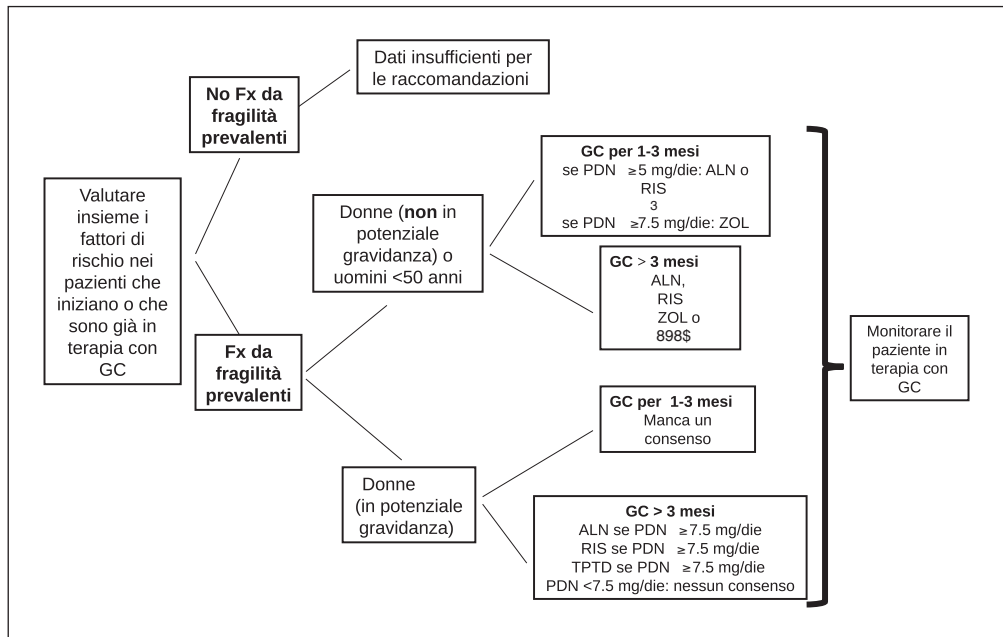
†dati derivati da confronti testa a testa.

reale contributo all'incidenza di Fx dei vari CRF. Anche per queste due categorie viene presentato l'algoritmo di monitoraggio e trattamento (Fig. 6).

### **Prevenzione e trattamento della GIO nella realtà italiana**

Per quanto riguarda la prevenzione e il trattamento della GIO bisogna distinguere l'aspetto prescrittivo in regime di rimbor-

**Figura 6** - Algoritmo per il monitoraggio e il trattamento di donne in pre-MNP e uomini con età <50 anni che iniziano o sono già in terapia con GC. PDN= prednisone.



- **Soggetti di età superiore a 50 anni** in cui sia **previsto** un trattamento > di 3 mesi con dosi >5 mg/die di prednisone o dosi equivalenti di altri corticosteroidi.

ac. alendronico, ac. risedronico, ac. alendronico + vit. D3.

- **Soggetti di età superiore a 50 anni in trattamento** da più di 12 mesi con dosi >5 mg/die di prednisone o dosi equivalenti di altri corticosteroidi e che si presentano con una frattura vertebrale severa o due fratture vertebrali moderate.

Teriparatide

te, è comunque aumentato anche per dosi giornaliere comprese fra 2,5 e 7,5 mg di prednisone equivalente, che l'aumentato rischio è significativo già a 3 mesi dall'inizio del trattamento e si riduce rapidamente alla sua sospensione, che anche i GC inalatori comportano una riduzione della BMD e aumentato rischio di Fx, in parte conseguente alla malattia polmonare sottostante.

Mentre nelle R-ACR la dose soglia di intervento farmacologico è 7,5 mg/die (e 5 mg/die solo per le categorie definite ad alto rischio), per le LG-SIOMMMS la dose soglia è >5 mg/die per tutti i soggetti con età >50 anni, indipendentemente dai valori di BMD.

Questo aspetto è in linea coi criteri di prescrivibilità della nota 79 (Fig. 7) rivista il

**Figura 7** - Nota 79 (05/08/2009 e 15/06/2011) per la prevenzione primaria e secondaria delle fratture nella GIO.

sabilità da parte del SSN, regolato dalla nota 79 e quanto raccomandato dalle LG-SIOMMMS (42).

Anche nelle LG-SIOMMMS si sottolinea che il rischio fratturativo, dose dipenden-

**Tabella VI** - GIO. Livelli di evidenza dei trattamenti. A= non "primary end-point"; b= emerge solo da meta-analisi di 2 studi; c= studio randomizzato non in cieco, monocentrico, a 100 mg i.m./settimana; non ha indicazione in scheda tecnica.

| Intervento farmacologico | Obiettivo terapeutico |     |           |               |               |
|--------------------------|-----------------------|-----|-----------|---------------|---------------|
|                          |                       | BMD | Fx - vert | Fx - non vert | Fx - Femorali |
| Alendronato              | 1                     |     | 1a        | -             | -             |
| Risedronato              | 1                     |     | 1ab       | -             | -             |
| Clodronato               | 1c                    |     | 2c        | -             | -             |
| Teriparatide             | 1                     |     | 1         | -             | -             |



5/8/2009 ed il 15/06/2011, che non fa riferimento alcuno ai valori di BMD. Tuttavia gli AA delle LG-SIOMMMS aggiungono che, nell'eventuale considerazione della soglia di T-score, questa deve essere posta, a livello di BMD lombare fra -1,5 e -1,0, tenendo in considerazione anche la malattia di base, l'età e la durata della terapia steroidea. In riferimento al trattamento, al quale viene attribuito sulla base dei criteri di medicina basata sull'evidenza (EBM) un livello di evidenza da 1 (il più alto) a 3 (il più basso), (Tab. VI) ed un grado di raccomandazione da A (il più elevato) a C (il più basso), viene suggerita in tutti la supplementazione con calcio (1000 mg/die) + vitamina D (500 UI/die), indipendentemente dal trattamento farmacologico (raccomandazione di grado A). I BPs (ALN e RIS) sono considerati farmaci di prima linea (raccomandazione di grado A); nelle LG-SIOMMMS non si fa riferimento allo ZOL, la cui approvazione da parte dell'AIFA nella GIO per "... trattamento dell'osteoporosi associata a terapia sistemica a lungo termine con glucocorticoidi in donne in post-menopausa e uomini ad aumentato rischio di frattura" è successiva (supplemento n. 20 della G.U. del 30/08/2010) alla loro pubblicazione. Lo ZOL è comparso per un errore, nella stesura della nota 79 dell'1/7/2009, da cui è stato successivamente tolto in quanto il farmaco, che è utilizzabile solo in ambito ospedaliero o in strutture a esso assimilabili (fascia H), non può essere regolamentato da alcuna nota.

A differenza delle R-ACR, le LG-SIOMMMS, sia nell'uomo che nella donna con ipogonadismo, suggeriscono l'impiego della terapia ormonale sostitutiva (raccomandazione di grado A).

Il TPTD viene proposto dalle LG-SIOMMMS secondo i criteri prescrittivi della nota 79 in "...soggetti con >50 anni, in trattamento da >12 mesi con >5 mg/die di prednisone equivalente e che presentino una Fx vertebrale severa o due Fx vertebrali moderate" (Fig. 7).

I criteri di prescrivibilità di tale farmaco secondo la nota 79 meritano alcune riflessioni.

La prima riguarda la definizione, secondo Genant, di Fx severa (riduzione di una delle altezze >40%) e moderata (riduzione di una delle altezze compresa fra il 20 e 40%) dove la riduzione considerata è rispetto a una vertebra adiacente, che si presuppone esser normale: poiché l'esperienza clinica ci insegna che nella GIO sono spesso presenti numerosi cedimenti vertebrali anche di grado lieve (o moderato), questo fa sì che paradossalmente un paziente con Fx multiple possa avere difficoltà di accesso alla terapia con TPTD.

L'altro aspetto riguarda l'impiego del farmaco dopo 12 mesi di terapia con GC, durante i quali presumibilmente (e auspicabilmente) sarà stato trattato coi BPs: tale impiego, pur in un'ottica di farmaco-economia che tiene conto dei costi elevati del TPTD, pone qualche perplessità.

Nell'OP postmenopausale infatti, la soppressione del BT osseo indotta dal pretrattamento con BPs, ha evidenziato un effetto negativo sull'efficacia del TPTD (55); nella GIO mancano evidenze in proposito anche se recenti dati emersi dallo studio di confronto ALN vs TPTD (51, 52, 56) sembrano suggerire invece che l'incremento della BMD indotto dal TPTD non è influenzato dal BT basale. Da questo studio emerge anche che l'incremento di BMD indotto dal TPTD è significativamente maggiore di quello indotto dall'ALN in tutti i siti esaminati, e per la BMD lombare tale differenza è significativa già dopo 6 mesi (Fig. 4) (51, 52). Pertanto anche in un'ottica di farmaco-economia e di sicurezza, come sottolineato nel "background" della nota, per cui l'impiego di tale farmaco "... deve essere riservato a pazienti con OP severa e ad altissimo rischio di nuove Fx da fragilità.", non darne immediato accesso, senza dover aspettare uno o più eventi fratturativi, proprio a quei pazienti a rischio particolarmente elevato come coloro che assumono GC ad alti dosaggi o con CRF (es. familiarità per Fx, AR), appare poco giustificato. L'impiego di TPTD, limitato a un periodo massimo di 24 mesi, potrebbe invece essere seguito dall'impiego di un BP: in tal modo la soppressione del riassorbimento osseo indotta da quest'ultimo potrebbe

mantenere e potenziare l'effetto anabolico del TPTD, creando una sorta di seconda finestra anabolica come suggerito da alcuni AA (57).

Infine una critica più generale che può essere posta alla Nota 79 è quella di non prevedere alcun trattamento nei soggetti con età <50 anni. Di fatto, pur disponendo di evidenze meno solide in quanto la percentuale di soggetti giovani (e quindi di donne in pre-MNP) è sempre molto limitata negli RCTs condotti nella GIO (47-49) e l'incidenza di Fx risulta comunque più bassa rispetto a quella dei soggetti più anziani, a parità di BMD, l'accesso alla terapia dovrebbe essere previsto almeno in chi presenti  $\geq 1$  Fx da fragilità prevalente, come suggerito nell'algoritmo delle R-ACR (Fig. 6).

In questa categoria di pazienti giovani e con potenzialità procreativa, l'utilizzo dei BPs che si accumulano nel tessuto osseo, con una inibizione sul BT che persiste per anni dopo la loro interruzione e che attraversano la placenta, con la possibilità di un passaggio nello scheletro fetale, crea di fatto qualche perplessità.

L'utilizzo di un farmaco come DNB, che sopprime il BT ancor più dei BPs, ma che è caratterizzato da un rapido "resolution-of-effect", con aumento dei marcatori già a 6 mesi dalla somministrazione, quando i livelli circolanti del farmaco scendono sotto la soglia critica (58, 59), potrebbe offrire, per questa sua attività a breve termine, una maggiore sicurezza scheletrica proprio in questi pazienti.

## ■ CONCLUSIONI

La GIO è la più comune fra le OP indotte da farmaci ma, nonostante la mole crescente di dati sul suo impatto in termini di morbilità e mortalità, la percezione che ne hanno gli operatori della salute pubblica, medici inclusi e i pazienti stessi, rimane ancora molto scarsa. Pertanto questa frequente "complicanza" del trattamento con GC risulta caratterizzata da insufficienti livelli di prevenzione e trattamento (60-62). Le nuove R-ACR che integrano CRF e l'algoritmo FRAX GC nell'identificazione dei soggetti in trattamento con GC, a basso, medio, elevato rischio a 10 anni per le Fx osteoporotiche maggiori, le LG-SIOMMMS, l'ampliamento della Nota 79 e le recenti indicazioni dell'AIFA dovrebbero contribuire ad una maggiore consapevolezza della GIO e a favorirne le possibilità di intervento. I trattamenti raccomandati e approvati anche in Italia, identificano i BPs incluso lo ZOL, come farmaci di prima scelta nella maggior parte dei pazienti e il TPTD come seconda scelta, tenendo conto dei costi più elevati e della modalità di somministrazione; in tutti i pazienti si raccomanda inoltre la supplementazione con calcio e vitamina D.

Nuove opportunità terapeutiche si prospettano idealmente nel futuro della prevenzione e terapia della GIO, ma per molte di queste si rende necessaria una valutazione su larga scala, sia in termini di efficacia che di sicurezza.

## RIASSUNTO

*L'osteoporosi e l'aumentata incidenza di fratture che si accompagna all'uso cronico dei glucocorticoidi (GIO) ha indotto esperti e società scientifiche ad elaborare raccomandazioni per la prevenzione e trattamento. Recentemente l'American College of Rheumatology ha elaborato nuove raccomandazioni per la prevenzione e il trattamento della GIO, che integrano l'algoritmo FRAX (che calcola la probabilità di frattura a 10 anni) con altri fattori di rischio clinici ed inseriscono zoledronato e teriparatide in aggiunta ad alendronato e risedronato. Nell'aggiornamento della nota 79 (G.U. n. 180 del 05/08/09) e n. 137 del 15/06/2011 ad alendronato, risedronato e alendronato+vitamina D è stato aggiunto il teriparatide, limitatamente alla prevenzione secondaria delle fratture nei soggetti in trattamento con GC da >12 mesi. L'AIFA (G.U. n. 210 del 30/08/10) ha poi approvato lo zoledronato 5 mg (fascia H) per il "trattamento dell'OP associata a terapia sistemica a lungo termine con GC in donne in post-menopausa e uomini ad aumentato rischio di Fx".*

**Parole chiave:** glucocorticoidi, osteoporosi, prevenzione, trattamento, pre-menopausa.

**Key words:** glucocorticoids, osteoporosis, prevention, treatment, pre-menopausal women.

## ■ BIBLIOGRAFIA

- Stein CM, Pincus T. Glucocorticoids. In: Ruddy S, Harris ED jr, Sledge CB editors. *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 6th ed. Philadelphia: Saunders 2001; 823-40.
- van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, et al. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *QJM* 2000; 93: 105-11.
- Adler Ra, Curtis J, Weinstein RS, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Nelson DA, Rosen CJ, editors. *Osteoporosis*. Burlington, MA: Elsevier-Academic Press 2008: 1135-66
- Buttgereit F, Straub RH, Wehling M, Burmester GR. Glucocorticoids in the treatment of rheumatic diseases: an update on the mechanisms of action. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3408-17.
- Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids - new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med* 2005; 353: 1711-23.
- van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002; 13: 777-87.
- Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, de Laet C, Melton III LJ, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 893-9.
- Di Munno O, Delle Sedie A. Glucocorticoid-induced osteoporosis and rheumatic diseases. Pathogenesis, prevention and treatment. *Reumatismo* 2006; 58: 11-21.
- Caplan L, Saag KG. Glucocorticoids and the risk of osteoporosis. *Expert Opin Drug Saf* 2009; 8: 33-47.
- van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 993-1000.
- van Staa TP, Leufkens HGM, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatol* 2000; 39: 1383-1389.
- van Staa TP, Laan RF, Barton IP, Cohen S, Reid DM, Cooper C. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3224-3229.
- Ohnaka K, Tanabe M, Kawate H, Nawata H, Takayanagi R. Glucocorticoid suppresses the canonical Wnt signal in cultured human osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 29: 177-81.
- Ohnaka K, Taniguchi H, Kawate H, Nawata H, Takayanagi R. Glucocorticoid enhances the expression of dickkopf-1 in human osteoblasts: novel mechanism of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 318: 259-64.
- Bonewald LF, Johnson ML. Osteocytes, mechanosensing and Wnt signaling. *Bone* 2008; 42: 606-15.
- Manolagas SC, Weinstein RS. New developments in the pathogenesis and treatment of steroid-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003; 14: 1061-6.
- Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas FC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest* 1998; 102: 274-82.
- Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL, Lacey DL, Dunstan CR, Spelsberg TC, et al. Stimulation of Osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology* 1999; 140: 4382-9.
- Sasaki N, Kusano E, Ando Y, Yano K, Tsuda E, Asano Y. Glucocorticoid decreases circulating osteoprotegerin (OPG): possible mechanism for glucocorticoid induced osteoporosis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 479-82.
- Weinstein RS. Glucocorticoids, osteocytes, and skeletal fragility: the role of bone vascularity. *Bone* 2010; 46: 564-70.
- Ito S, Suzuki N, Kato S, Takahashi T, Takagi M. Glucocorticoids induce the differentiation of a mesenchymal progenitor cell line, ROB-C26 into adipocytes and osteoblasts, but fail to induce terminal osteoblast differentiation. *Bone* 2007; 40: 84-92.
- Yao W, Cheng Z, Busse C. Glucocorticoid excess in mice results in early activation of osteoclastogenesis and adipogenesis and prolonged suppression of osteogenesis: a longitudinal study of gene expression in bone tissue from glucocorticoid-treated mice. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1674-86.
- Compston J. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Nat Rev Rheumatol* 2010; 6: 82-88.
- Silverman SL, Lane NE. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2009; 7: 23-6.
- Vidal NO, Brändström H, Jonsson KB. Osteoprotegerin mRNA is expressed in primary human osteoblast-like cells: down-regulation by glucocorticoids. *J Endocrinol* 1998; 159: 191-5.
- Hofbauer LC, Zeitl U, Schoppert M, Skalicky M, Schüler C, Stolina M. Prevention of glucocorticoid-induced bone loss in mice by inhibition of RANKL. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1427-37.
- Cohen SB, Dore RK, Lane NE, Ory PA, Peterfy CG, Sharp JT et al. Denosumab treatment effects on structural damage, bone mineral density, and bone turnover in rheumatoid arthritis: a twelve-month, multicenter, randomized, dou-

- ble-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1299-309.
28. Dore RK, Cohen SB, Lane NE, Palmer W, Shergy W, Zhou L et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in patients with rheumatoid arthritis receiving concurrent glucocorticoids or bisphosphonates. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 872-5.
  29. Hofbauer LC, Rauner M. Minireview: Live and let die: Molecular effects of glucocorticoids on bone. *Mol Endocrinol* 2009; 23: 1525-31.
  30. Stahn C, Buttgerit F. Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008; 4: 525-33.
  31. Buttgerit F, Burmester GR, Lipworth BJ. Optimised glucocorticoid therapy: the sharpening of an old spear. *Lancet* 2005; 365: 801-3.
  32. Jacobs JWG, Bijlsma JWJ. Modified release prednisone in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1257-9.
  33. Canova M, Zen M, Bettio S. Terapia con glucocorticoidi nelle malattie reumatiche: nuove luci e prospettive. *Reumatismo* 2010; 62: S1.
  34. Buttgerit F, Doering G, Schaeffler A, Witte S, Sierakowski S, Gromnica-Ihle E, et al. Efficacy of modified-release versus standard prednisone to reduce duration of morning stiffness of the joints in rheumatoid arthritis (CAPRA-1): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 205-14.
  35. Alten R, Döring G, Cutolo M, Gromnica-Ihle E, Witte S, Straub R, et al. Hypothalamus-pituitary-adrenal axis function in patients with rheumatoid arthritis treated with nighttime-release prednisone. *J Rheumatol* 2010; 37: 2025-31.
  36. Buttgerit F, Doering G, Schaeffler A, Witte S, Sierakowski S, Gromnica-Ihle E, et al. Targeting pathophysiological rhythms: prednisone chronotherapy shows sustained efficacy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1275-80.
  37. Hashizume M, Hayakawa N, Mihara M. IL-6 trans-signalling directly induces RANKL on fibroblast-like synovial cells and is involved in RANKL induction by TNF-alpha and IL-17. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 1635-40.
  38. De Benedetti F, Bugatti S, De Pasquale L, Montecucco C. Interleuchina-6 ed omeostasi ossea nell'artrite reumatoide. *Reumatismo* 2008; 60 (Suppl. 3): 8-13.
  39. Fonseca JE, Santos MJ, Canhão H, Choy E. Interleukin-6 as a key player in systemic inflammation and joint destruction. *Autoimmun Rev* 2009; 8: 538-42.
  40. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res* 2010; 62: 1515-26.
  41. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1496-503.
  42. Adami S, Bertoldo F, Brandi ML, Cepollaro C, Filippini P, Fiore E, et al. Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro. Guidelines for the diagnosis, prevention and treatment of osteoporosis. *Reumatismo* 2009; 61: 260-84.
  43. FRAX. WHO Fracture Risk Assessment Tool. URL: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/>
  44. Kanis JA, Oden A, Johansson H, Borgström F, Ström O, McCloskey E. FRAX and its applications to clinical practice. *Bone* 2009; 44: 734-43.
  45. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int* 2011; 22: 809-16.
  46. Dawson-Hughes B, Tosteson AN, Melton LJ 3rd, Baim S, Favus MJ, Khosla S, et al. Implications of absolute fracture risk assessment for osteoporosis practice guidelines in the USA. *Osteoporos Int* 2008; 19: 449-58.
  47. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, et al. and the Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1998; 339: 292-9.
  48. Cohen S, Levy RM, Keller M, Boling E, Emkey RD, Greenwald M, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2309-18.
  49. Reid DM, Hughes RA, Laan RF, Sacco-Gibson NA, Wenderoth DH, Adami S, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. *European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study. J Bone Miner Res* 2000; 15: 1006-13.
  50. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Roux C, Lau CS, Reginster JY, et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomized controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1253-63.
  51. Saag KG, Shane E, Boonen S, Marín F, Donley DW, Taylor KA, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *Engl J Med* 2007; 357: 2028-39.
  52. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, Adler RA, Eastell R, See K, et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorti-

- coid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 3346-55.
53. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
  54. US Food and Drug Administration. Menopause & hormones. 2003. <http://www.fda.gov/default.htm>
  55. Miller PD, Delmas PD, Lindsay R, Watts NB, Luckey M, Adachi J, et al. Open-label Study to determine how prior therapy with alendronate or risedronate in postmenopausal women with osteoporosis influences the clinical effectiveness of teriparatide investigators. Early responsiveness of women with osteoporosis to teriparatide after therapy with alendronate or risedronate. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3785-93.
  56. Burshell AL, Mörcke R, Correa-Rotter R, Chen P, Warner MR, Dalsky GP, et al. Correlations between biochemical markers of bone turnover and bone density responses in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis treated with teriparatide or alendronate. *Bone* 2010; 46: 935-9.
  57. Carpinteri R, Porcelli T, Mejia C, Patelli I, Bilezikian JP, Canalis E, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis and parathyroid hormone. *J Endocrinol Invest* 2010; 33 (Suppl. 7): 16-21.
  58. Reid IR, Miller PD, Brown JP, Kendler DL, Fahrleitner-Pammer A, Valter I, et al. Denosumab Phase 3 Bone Histology Study Group. Effects of denosumab on bone histomorphometry: the FREEDOM and STAND studies. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 2256-65.
  59. Miller PD, Wagman RB, Peacock M, Lewiecki EM, Bolognese MA, Weinstein RL, et al. Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: six-year results of a phase 2 clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96: 394-402.
  60. Curtis JR, Westfall AO, Allison JJ, Becker A, Casebeer L, Freeman A, et al. Longitudinal patterns in the prevention of osteoporosis in glucocorticoid-treated patients. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2485-94.
  61. Feldstein AC, Elmer PJ, Nichols GA, Herson M. Practice patterns in patients at risk for glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 2005; 16: 2168-74.
  62. Blalock SJ, Norton LL, Patel RA, Dooley MA. Patient knowledge, beliefs, and behavior concerning the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 732-9.