

7. Bisfosfonati e osteoporosi da glucocorticoidi *Up-to-date 2005*

Ombretta Di Munno, Andrea Delle Sedie

*U.O. Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna,
Università di Pisa*

Introduzione

Dalla loro scoperta e dal loro primo impiego in ambito clinico (1948), i glucocorticoidi (GC) sono divenuti farmaci pressoché insostituibili in ambito reumatologico, pneumologico, gastroenterologico, dermatologico, ematologico e, più recentemente, nel trapianto d'organo. Il loro diffuso utilizzo, spesso per lunghi periodi e a dosaggi elevati, ne ha peraltro evidenziato anche effetti negativi di tipo metabolico ed endocrino. Nell'ambito di questi, gli effetti sul metabolismo osseo, caratterizzati da osteopenia, osteoporosi (Op) e fratture (Fx), appaiono i più rilevanti sul piano medico-sociale.

Gli effetti negativi dei GC sul metabolismo del calcio e sulla neoformazione ossea sono responsabili di una riduzione della massa ossea (BMD) [1, 2] che raggiunge i valori più elevati (12-15%) entro i primi 6-12 mesi dall'inizio del trattamento e interessa preferenzialmente l'osso trabecolare, con riduzioni fino al 30%. L'effetto sulla BMD è dose/durata dipendente, ma già dosaggi $\geq 2,5$ mg/die di prednisone equivalente riducono la BMD e aumentano il rischio di Fx; entrambi gli effetti, più rilevanti a livello vertebrale e femorale, appaiono reversibili all'interruzione del trattamento [3]. Circa un terzo dei pazienti in trattamento con GC per oltre 3 mesi sviluppa Op e Fx, soprattutto se si tratta di donne in post-menopausa, pazienti di età ≥ 65 anni, oppure se le dosi utilizzate sono elevate (≥ 15 mg/die di prednisone equivalente).

Una prevalenza di Fx vertebrali (≥ 1 Fx) del 37,6% è stata documentata anche in uno studio italiano (studio GIOVE) condotto su donne in post-menopausa (n=563) in trattamento con GC da oltre 6 mesi. Da numerosi studi emerge inoltre che le Fx si verificano per valori di BMD più elevati di quelli dei pazienti non in trattamento con GC [4], lasciando ipotizzare alterazioni dello scheletro anche di tipo qualitativo.

Nonostante gli studi epidemiologici condotti in popolazioni di differente nazionalità, estrazione, età, sesso, tipo di malattia, evidenzino un'elevata incidenza di Op e Fx in corso di terapia con GC [1, 4, 5], il loro impatto è a tutt'oggi ancora sottovalutato nei pazienti e nella stessa classe medica. Infatti, la percentuale di pazienti in trattamento con GC che ricevono un qualunque tipo di prevenzione o di terapia per l'Op è estremamente bassa, come è emerso anche da una recente indagine condotta fra reumatologi americani che operavano in reparti universitari del Massachusetts: solo il 23% dei pazienti era stato sottoposto a una densitometria e solo il 42% dei pazienti era stato trattato con anti-riassorbitivi [6].

Nell'ambito delle varie patologie in cui si fa ricorso ai GC, le malattie dell'apparato respiratorio (BPCO, sarcoidosi, asma bronchiale) sono quelle in cui l'impiego è più diffuso; da un'indagine condotta nel Regno Unito nell'ambito dei medici di medicina generale, emerge che le malattie respiratorie rappresentano il 40% delle indicazioni all'uso dei GC orali [3] e negli Stati Uniti sono state documentate recentemente oltre 27 milioni/anno di prescrizioni di GC inalatori. È pertanto insorta una crescente preoccupazione, tra gli pneumologi, che anche la via inalatoria di somministrazione dei GC possa avere effetti negativi sulla BMD e aumentare l'incidenza di Fx, come anche recentemente evidenziato su larga scala in bambini asmatici [7]. Sebbene molti elementi confondenti (tipo di malattia respiratoria e tipologia del paziente, fumo, dosi e tipo di GC utilizzati, associazione con GC orali, modalità e tipo di tecniche inalatorie) rendano difficile un'esatta valutazione dell'impatto sulla BMD e sull'incidenza di Fx dei GC inalatori [8, 9], gli pneumologi consigliano oggi uno screening per Op e adeguate misure di prevenzione e trattamento, almeno in alcune tipologie di pazienti con broncopneumopatie [10]. Gli effetti della somministrazione a giorni alterni e dei boli di GC sono ancora controversi, ma alcuni recenti studi sembrano documentare, almeno per i boli, minori effetti negativi sulla BMD e sulle Fx [11]. Tutte le linee guida delle più importanti società scientifiche [12-14] raccomandano dunque misure generali, riassunte nella Tabella 1, da adottare in tutti i pazienti che necessitano di una terapia con GC, indipendentemente dalla dose e dalla durata di questa. Tali misure prevedono di sensibilizzare i pazienti per i rischi dei GC; adottare uno stile di vita che garantisca un'adeguata attività fisica, consentita dalla malattia di base; ridurre il consumo di alcol; abolire il fumo; garantire un adeguato introito di calcio con gli alimenti; misurare le concentrazioni sieriche di vitamina D [25(OH)D₃] ricorrendo, se ridotte, a una supplementazione farmacologica; mantenere un peso corporeo nella norma. È importante anche mantenere in questi pazienti l'introito di sodio entro i 2 g/die, in quanto un'elevata eliminazione urinaria di sodio aumenta la perdita urinaria di calcio che si aggiunge a quella legata all'effetto ipercalcemicco dei GC. Più specificamente, si consiglia di utilizzare la dose minima di GC sufficiente a controllare la malattia, possibilmente in unica somministrazione mattutina per non interferire con la cortisolemia endogena e quindi con il ritmo di produzione del CRF ipotalamico e dell'ACTH ipofisario, ricorrere quando possibile, a vie alternative quali la via topica, intrartico-

Tabella 1. Misure generali

- Sensibilizzare i pazienti per il rischio di Op
- Correggere i fattori di rischio modificabili per Op: deficit di ormoni sessuali, fumo, alcol, sedentarietà, basso BMI (<19), uso concomitante di altri farmaci osteopenizzanti
- Assumere una quantità di calcio di almeno 1,2-1,5 g/die, preferibilmente per via alimentare
- Correggere un'eventuale ipovitaminosi D (dosare 25-OH-D₃) con supplementazione farmacologica (400-800 UI/die di vitamina D₃)
- Ridurre l'apporto giornaliero di sodio (≤ 2 g/die)
- Utilizzare la dose minima efficace di GC preferibilmente in unica somministrazione mattutina e, se possibile, ricorrere a vie alternative di somministrazione (topica, intrarticolare, inalatoria)

lare e inalatoria che sembrerebbero comunque caratterizzate da un minor impatto sulla massa ossea.

Nell'ambito dei farmaci utilizzati per la prevenzione e il trattamento dell'Op indotta da GC (GIO), i bisfosfonati (BF) sono considerati la terapia di prima scelta in tutte le linee guida delle più importanti società scientifiche [12-14] per la loro documentata efficacia sulla BMD e sull'incidenza di Fx. Infatti, uno dei principali meccanismi d'azione dei BF è proprio rappresentato dall'interferenza con la funzione cellulare e l'induzione di apoptosi degli osteoclasti, entrambe rispettivamente attivate e inibite dai GC [15]. L'impatto della GIO e l'efficacia dei BF, entrambi risultanti dalla Medicina Basata sull'Evidenza (EBM), hanno indotto recentemente l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), che ha sostituito la CUF, a ridefinire la Nota 79 sulla rimborsabilità dei farmaci per l'Op prevedendo, dal 19 novembre 2004, la rimborsabilità di alendronato e risedronato anche per la prevenzione primaria, almeno in alcune categorie di pazienti in trattamento con GC (Tabella 2).

Tabella 2. Nota 79 (GU 4-11-2004)

Prescrizione a carico del SSN per il trattamento della

- PROFILASSI SECONDARIA di fratture osteoporotiche in donne o uomini in trattamento da almeno 3 mesi con dosi > 5 mg/die di prednisone o dosi equivalenti di altri corticosteroidi, con pregresse fratture vertebrali [riduzione 4 mm o più (15%) dell'altezza globale del corpo vertebrale] o del femore non dovute a traumi efficienti (alendronato, risedronato)
- PROFILASSI PRIMARIA di fratture osteoporotiche in donne in menopausa o uomini di età >50 anni in trattamento da almeno 3 mesi con dosi >5 mg/die di prednisone o dosi equivalenti di altri corticosteroidi (alendronato, risedronato)

Rassegna bibliografica

■ Trattamento dell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi

Il lavoro di Cohen e coll. [16] è una review su epidemiologia, patogenesi, prevenzione e trattamento dell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi (GIO) alla luce delle più recenti acquisizioni ed evidenze.

Nell'epidemiologia si sottolineano il diffuso uso dei GC, particolarmente nei pazienti anziani, l'elevata incidenza di Fx dose-dipendente (20% circa per dosi ≤ 5 mg/die e 60% circa per dosi ≥ 20 mg/die di prednisone equivalente), la possibilità che gli effetti negativi siano presenti, seppur di minore entità, anche per i GC inalatori o intermittenti, la bassa percentuale di trattamenti osteoprotettivi concomitanti (4,0-5,5%).

Nella patogenesi si evidenziano i principali effetti metabolici (\downarrow assorbimento intestinale e \uparrow escrezione renale di calcio), quelli diretti sugli osteoblasti (inibizione dell'osteoblastogenesi e della sopravvivenza degli osteoblasti), quelli sugli ormoni sessuali che vengono inibiti a vari livelli e la cui inibizione potrebbe stimolare ulteriormente il riassorbimento osseo.

Per ciò che riguarda poi la prevenzione e il trattamento della GIO, si indicano misure generali (che si identificano in larga parte in quelle già indicate nella Tabella 1 dell'introduzione) da adottarsi in tutti i pazienti già in terapia o che debbano iniziare terapia steroidea. In particolare, nei pazienti anziani, si consigliano sia prudenza nell'uso di farmaci con effetto sedativo o ipotensivo, sia un attento controllo dei deficit visivi e dell'equilibrio, per l'influenza che questi elementi possono avere sul rischio di cadute.

Poiché l'inizio della terapia steroidea e la risultante perdita di massa ossea che ne deriva rendono molto alto il rischio di Fx, gli Autori consigliano di iniziare una terapia osteoprotettiva sempre e indipendentemente dal valore della BMD.

Bisfosfonati (BF)

Vengono esaminati studi randomizzati, controllati vs. placebo (RCT) di trattamento (efficacia di una terapia nel mantenere la massa ossea, possibilmente aumentarla e ridurre il rischio di Fx in pazienti già in trattamento cronico con GC e in pazienti in cui la riduzione di massa ossea si sia già verificata) e di prevenzione (efficacia di una terapia nel prevenire la perdita di massa ossea in pazienti che iniziano un trattamento con GC). Una recente meta-regressione di studi RCT ha messo in evidenza per i BF un indice di efficacia di 1,03 che sale a 1,31 se si associa la vitamina D, mentre l'effetto di quest'ultima da sola è risultato di 0,46 e quello della calcitonina di 0,51.

Dall'analisi degli studi RCT di prevenzione emerge un effetto positivo sulla BMD per risedronato (RIS), alendronato (ALN), etidronato (ETI), clodronato (CLO) e pamidronato (PAM); per alcuni di questi (RIS), anche una tendenza alla riduzione dell'incidenza di Fx vertebrali.

Dall'analisi degli studi RCT di trattamento ugualmente emerge un incremento della BMD nei confronti del gruppo di controllo, nei pazienti trattati con ETI, ALN, RIS e PAM. Una significativa riduzione dell'incidenza di Fx vertebrali viene riportata inoltre dopo un anno e dopo due anni di terapia, rispettivamente, con RIS e ALN.

Un recente studio evidenzia che anche il trattamento per quattro anni con CLO per via intramuscolare, alla posologia di 100 mg/settimana, aumenta in modo significativo la BMD e riduce del 37% l'incidenza di Fx vertebrali nei confronti del gruppo placebo.

Anche PAM, somministrato per via endovenosa in modo intermittente, aumenta significativamente la BMD dopo 1 e 2 anni, come emerge da uno studio RCT.

Gli Autori sottolineano che gli effetti positivi dei BF, seppur documentati anche in uomini e in donne in età pre-menopausale, sono particolarmente evidenti in donne anziane in post-menopausa che sono a rischio più elevato di Fx; inoltre, evidenziano come l'impiego di tali farmaci sia caratterizzato da un profilo favorevole, anche in termini di costi/benefici secondo criteri di EBM.

Terapia ormonale sostitutiva (HRT)

A proposito della HRT gli Autori riportano alcuni studi nei quali è stato documentato un incremento di BMD nei confronti del gruppo placebo. Vengono poi riportati i risultati di recenti studi che hanno documentato in pazienti trattate con HRT (WHI Study Group, JAMA 2002; HERS I, JAMA 1998 ed HERS II, JAMA 2002) per periodi medi di 5-6 anni

come, a fronte di una riduzione dell'incidenza di Fx vertebrali (WHI, HERS I e HERS II), femorali (WHI) e di cancro del colon (WHI, HERS I e HERS II), si sia manifestato un aumentato rischio di cancro al seno, di trombosi venosa profonda, di embolia polmonare, di coronaropatie. Si conclude pertanto che, per la controversia ancora esistente sui rischi/benefici della HRT, il suo impiego nella GIO dovrebbe esser limitato a quelle pazienti in cui sia importante ottenere anche un miglioramento della sintomatologia climaterica, valutando sempre e comunque i rischi/benefici di tale terapia nel lungo termine.

Calcitonina e fluoruri

In riferimento alla calcitonina e ai fluoruri, gli Autori segnalano che i risultati degli studi, limitati spesso a un numero esiguo di pazienti, hanno evidenziato effetti modesti e in qualche caso controversi, sia sulla BMD lombare che sul rischio di Fx.

Farmaci a effetto anabolico

Per ciò che riguarda i farmaci con effetto anabolico (PTH, testosterone e nandrolone decanoato), gli studi disponibili evidenziano effetti positivi soprattutto a livello della BMD lombare, ma i dati sono al momento troppo pochi per raccomandarne l'impiego nella prevenzione e nel trattamento della GIO.

Calcio, vitamina D e suoi derivati

Sia gli studi di prevenzione, sia quelli di trattamento hanno evidenziato effetti sulla BMD da nulli, per il solo calcio, a modesti, per le associazioni di calcio e vitamina D anche nelle forme attivate [$1\alpha(\text{OH})$ vitamina D, $1,25(\text{OH})_2$ vitamina D]. Gli Autori segnalano inoltre il rischio di ipercalciuria e pertanto, la necessità di monitorare i livelli sierici e urinari di calcio in corso di tale terapia. Viene sottolineato inoltre come nei pazienti in trattamento cronico con GC, pazienti che nella maggior parte dei casi presentano una deambulazione limitata al di fuori della mura domestiche e condizioni generali di salute scadute, sia importante una valutazione dello stato vitaminico D con eventuali supplementazioni, soprattutto se in aggiunta ai trattamenti attivi con BF.

Conclusioni

Nell'approccio clinico conclusivo ai pazienti che iniziano un trattamento cronico con GC, presumibilmente inferiore a tre mesi, gli Autori fanno riferimento a misure generali da adottare come indicato nella Tabella 1 dell'introduzione. Se invece si prevede un trattamento superiore a tre mesi, viene consigliato l'uso dei BF. L'uso dei BF richiede cautela nelle pazienti in età fertile per i possibili rischi per il feto derivanti dal loro impiego. In pazienti ipogonadici si consiglia una terapia sostitutiva con testosterone, mentre in pazienti in post-menopausa l'uso della HRT è limitato alle indicazioni elencate nel paragrafo sulla HRT. Si dà inoltre l'indicazione alla misurazione della BMD dopo un anno dall'inizio della terapia, sottolineando che tale terapia dovrebbe esser modificata, qualora si assista a una riduzione della BMD, in qualunque sito scheletrico, superiore al 3%.

■ Identificazione dell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi nel trattamento delle malattie respiratorie

Il lavoro originale di Gluck e coll. [10] è una review sull'effetto sulla BMD e sulle Fx dei glucocorticoidi orali (oGC) e inalatori (iGC), largamente utilizzati nelle malattie respiratorie di tipo ostruttivo, quali la BPCO e l'asma, nelle interstiziopatie e nella sarcoidosi.

Quattro sono i suoi obiettivi: 1) innalzare il livello di guardia degli pneumologi per l'osteoporosi indotta da glucocorticoidi (GIO) quando prescrivono oGC e iGC; 2) fare un punto aggiornato sulla patogenesi della GIO e sui mezzi per diagnosticarla; 3) valutare il rapporto dose-effetto sulla BMD e sulle Fx degli oGC e degli iGC, identificando eventuali differenze tra loro; 4) suggerire, nell'ambito delle linee guida per la prevenzione e trattamento della GIO in generale, i provvedimenti da adottare anche in pazienti con malattie polmonari. Particolarmente rilevante risulta la trattazione dei punti 1, 3 e 4.

Nel punto 1 gli Autori sottolineano due aspetti importanti sul piano clinico quali l'impatto negativo della GIO sulla funzionalità polmonare e la possibile associazione di alcune malattie polmonari (BPCO e fibrosi cistica) *di per sé* a un maggior rischio di osteoporosi (Op). Il primo aspetto è chiaramente legato al fatto che le Fx vertebrali sono una causa importante di disabilità e di dorsalgie, soprattutto se associate a cifosi, e che la presenza e il numero di Fx vertebrali si correlano con deficit ventilatorio di tipo restrittivo e riduzione della capacità vitale forzata (FVC). Per ciò che riguarda il secondo aspetto è stata documentata un'elevata incidenza di Op in pazienti con BPCO che non erano mai stati trattati con GC. Sempre in pazienti con BPCO una percentuale del 12% di Fx vertebrali è stata evidenziata in uno studio prospettico su 653 pazienti di 50 anni trattati con iGC, che fumavano 40 pacchetti/anno; tale percentuale risultava addirittura del 48,7% in uno studio osservazionale su 117 pazienti, tutti di sesso maschile, di oltre 60 anni mai trattati con GC, che fumavano oltre 60 pacchetti/anno. L'importanza della malattia *di per sé* è stata inoltre confermata anche da un ampio studio osservazionale condotto nel Regno Unito su oltre 250.000 pazienti con BPCO che, pur usando solo broncodilatatori, presentavano un'elevata incidenza di Fx.

Il fumo, ben noto fattore di rischio per Op e che rappresenta la principale causa di BPCO, e i livelli circolanti di $TNF\alpha$ (citochina che stimola il riassorbimento osseo) innalzati dall'ipossiemia, entrambi aspetti di questa malattia, potrebbero rientrare fra le cause di Op. Nella fibrosi cistica, invece, l'aumentata produzione di citochine infiammatorie unitamente alla scarsa nutrizione, al ridotto assorbimento di calcio e vitamina D e alla ridotta produzione di ormoni sessuali, sembra essere rilevante per l'aumentato rischio di Op e di Fx.

I pazienti asmatici, al contrario, non sembrano presentare aumentato rischio di Op, come documentato in un ampio studio osservazionale condotto in Finlandia; anche nei pazienti con sarcoidosi, l'elevata incidenza di osteopenia e Op potrebbe dipendere dal concomitante uso di GC, utilizzati spesso a dosaggi elevati. GC ad alte dosi sono considerati come i maggiori responsabili dell'elevata incidenza di Op e di Fx anche in pazienti sottoposti a trapianto di polmone, sia nel periodo pre- che post-trapianto.

Per ciò che riguarda la dose soglia dei GC per il rischio di Op e Fx (punto 3), gli Autori sottolineano che una dose superiore a 5 mg/die di prednisone equivalente, che corri-

sponde a quella secreta dal surrene, può aumentare il rischio di eventi avversi, inclusa l'Op, e riportano alcuni fra i più importanti aspetti segnalati nell'ambito delle recenti raccomandazioni dell'*American College of Rheumatology* (update 2001):

- misure di prevenzione e trattamento soprattutto nei pazienti che inizino o che siano in terapia cronica con ≥ 5 mg/die di prednisone per via orale
- incremento dose-dipendente del rischio di Op e Fx
- rischio più elevato durante i primi 6 mesi di terapia.

In termini di rapporto dose-effetto degli iGC sulla BMD e sull'incidenza di Fx, gli Autori sottolineano la difficoltà di trarre delle conclusioni in quanto gli studi condotti sugli iGC sono pochi, su casistiche limitate, utilizzando GC di diversa potenza, con modalità inalatorie spesso non corrette e con l'associazione frequente degli oGC, per periodi di differente durata. Tuttavia, dall'analisi degli studi disponibili, sia osservazionali che prospettici, si può concludere che, sebbene non possa al momento esser individuata una dose soglia per gli effetti degli iGC sulla BMD e sulle Fx, l'uso continuo e prolungato (>12 mesi) di dosi elevate di iGC (>700 $\mu\text{g}/\text{die}$) riduce la BMD e aumenta il rischio di Fx, all'incirca raddoppiandolo nelle pazienti in post-menopausa e nei pazienti di età ≥ 65 anni. Dati più limitati suggeriscono peraltro che anche bassi dosaggi degli iGC, se associati a frequenti periodi di oGC, influenzano negativamente la BMD.

Infine, per ciò che riguarda la prevenzione e il trattamento della GIO (punto 4), gli Autori riportano le raccomandazioni dell'*American College of Rheumatology* (update 2001) che, alla luce dei risultati di studi RCT condotti in pazienti in trattamento con oGC, identificano i BF (alendronato e risedronato) come terapia di prima scelta. Gli studi disponibili in pazienti con sole malattie respiratorie (asma, BPCO) sono in realtà pochi e hanno incluso un numero molto più limitato di soggetti: tuttavia, hanno tutti confermato l'efficacia dei BF utilizzati (alendronato, risedronato e clodronato) nell'aumentare la BMD, sia in pazienti trattati con gli iGC associati con gli oGC, sia in quelli trattati con soli iGC ad alte dosi. Gli Autori indicano anche il PTH 1-34 come possibile alternativa ai BF. Nel lavoro viene inoltre rappresentato un algoritmo di identificazione e trattamento della GIO, sottolineando che gli pneumologi dovrebbero valutare per possibili complicanze osteoporotiche i pazienti con accelerata riduzione di altezza, ipercifosi, progressiva riduzione della FVC. Nella Tabella 3, tratta dall'algoritmo, vengono identificati i pazienti a più elevato rischio di Op. Questi pazienti dovrebbero essere sottoposti a misurazione della BMD e, se si identificano osteopenia od Op, dovrebbero essere adottate le misure di prevenzione o trattamento raccomandate dall'*American College of Rheumatology* (update 2001).

Tabella 3. Pazienti a elevato rischio di GIO

- Donne in post-menopausa con età >65 anni
- Donne in post-menopausa con età 60-64 anni e peso <70 kg
- Uomini e donne con BPCO con età >60 anni e con storia di fumo eccessivo
- Adulti con fibrosi cistica
- Pazienti in attesa di trapianto polmonare
- Terapia cronica con iGC ad alto dosaggio
- Terapia cronica con iGC a medio-basso dosaggio associati a dosi frequenti di oGC

Nelle conclusioni gli Autori sottolineano dunque che anche l'uso degli iGC a dosaggi elevati, o in associazione con oGC, in particolari malattie respiratorie (BPCO) e in alcune tipologie di pazienti (con età superiore a 60 anni), può accompagnarsi a effetti negativi sulla BMD e sull'incidenza di Fx.

Pertanto, anche i pazienti con malattie respiratorie dovrebbero essere sottoposti a misurazione della BMD e misure di prevenzione e trattamento adeguate (risedronato o alendronato associati a calcio e vitamina D) dovrebbero essere rapidamente adottate per prevenire ulteriori complicazioni.

■ Effetti dei glucocorticoidi sulla BMD: uno studio osservazionale, prospettico, a breve termine

La somministrazione dei glucocorticoidi (GC) in boli intermittenti per via endovenosa si ritiene non essere associata a variazioni della BMD nel lungo termine e lo scopo dello studio di Haugeberg e coll. [17] è stato quello di valutare gli effetti sulla BMD dei boli di GC (metilprednisolone, MP) in uno studio osservazionale prospettico, a breve termine. Trentotto pazienti con varie malattie reumatiche (MR) hanno ricevuto complessivamente 6 boli a dosaggi di 6,6-10 mg/kg di MP durante un periodo medio di 6 mesi, secondo un protocollo standardizzato, ma che prevedeva comunque variazioni nelle dosi e nella frequenza dei boli in rapporto al quadro clinico del paziente.

Dei 38 pazienti, 14 (Gruppo B) erano stati trattati solo con boli, 16 (Gruppo BO) erano stati trattati anche con GC orali a una dose media di prednisolone (P) di 14,3 mg/die e 8 (Gruppo ART) avevano ricevuto un trattamento concomitante con anti-riassorbitivi (5 BF, 3 HRT); da segnalare che nel gruppo ART, 4 pazienti oltre ai boli avevano ricevuto anche P orale.

La dose cumulativa media dei boli di MP per tutti i pazienti è risultata di 2.969 mg suddivisi in 6 boli; tale dose in equivalente di P risultava di 4.401 mg ed era significativamente inferiore ($p=0,02$) a quella cumulativa dei boli associati a GC orali, che risultava di 7.604 mg. Tuttavia, poiché il periodo di osservazione era stato significativamente più lungo nel gruppo BO rispetto a quello nel gruppo B (7,2 mesi vs. 4,2 mesi), la dose media giornaliera in P equivalente era risultata del tutto sovrapponibile (30,9 vs. 31,1 mg). Nella Figura 1 sono riportate le variazioni percentuali della BMD, misurata a livello del collo femorale, del femore totale e della colonna, basalmente e alla fine del periodo di osservazione. Nella Tabella delle caratteristiche dei pazienti e dei trattamenti, presentata nel lavoro, gli Autori indicano che l'intervallo medio di misurazione è risultato di 5,7 mesi nei pazienti considerati nel loro insieme ($n=38$) e, rispettivamente di 4,2 mesi nei pazienti del gruppo B, 7,2 mesi in quelli del gruppo BO e 13,8 mesi in quelli del gruppo ART. Al termine del periodo di follow-up la BMD è risultata ridotta in tutti i siti esaminati nei 38 pazienti totali, nei pazienti del gruppo B e in quelli del gruppo BO, senza differenze significative tra i gruppi. Solo i pazienti che avevano ricevuto BF o HRT (gruppo ART) mostravano un incremento significativo della BMD rispettivamente dell'1,6% al collo femorale, del 3,2% al femore totale e del 4,5% alla colonna.

Dall'analisi statistica delle variabili esaminate, che includevano oltre alle dosi dei GC utilizzati anche gli indici di attività flogistica (VES e PCR), la terapia con anti-riassorbitivi

vi è risultata l'unica variabile indipendente associata a variazioni della BMD, sia nel modello di regressione lineare univariata che multivariata. Gli Autori evidenziano ovviamente i limiti di questo studio: non è uno studio randomizzato, manca un gruppo di controllo, le MR sono differenti tra loro e, pertanto, con differente attività infiammatoria che può aver influenzato *di per sé* la riduzione della BMD; inoltre i dosaggi e gli intervalli dei singoli boli, come pure i dosaggi della concomitante terapia orale di GC, sono stati soggetti a variazioni dettate dalla risposta clinica dei pazienti, come comunque si verifica nella realtà. Sulla base dei risultati ottenuti gli Autori concludono che la somministrazione di boli di MP in pazienti con MR è responsabile di un'importante perdita di massa ossea che non può essere sottovalutata; un concomitante trattamento con anti-risorbitivi (BF o HRT), che interferisce positivamente con tale perdita (Figura 1), si rende pertanto necessario anche in questa modalità terapeutica.

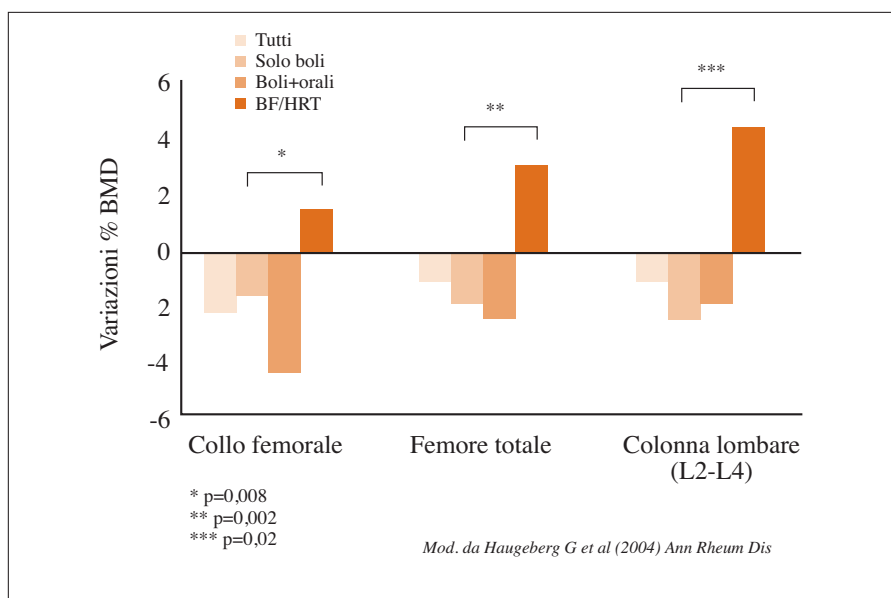


Figura 1. Variazioni della BMD durante un follow-up medio di 5,7 mesi (range 2,3-33,7) nei pazienti considerati nel loro insieme (tutti), nei pazienti trattati solo con boli di GC (solo boli), con boli e GC orali (boli+orali) e nei pazienti in trattamento con BF e HRT (BFs/HRT)

Commento

Questo è in realtà uno dei pochissimi studi esistenti sugli effetti sulla BMD dei GC somministrati in boli, una modalità terapeutica molto diffusa soprattutto per la sua rapida efficacia clinica a fronte di non rilevanti effetti negativi sistemici. Peraltro, le affermazioni a cui arrivano gli Autori non possono considerarsi del tutto conclusive. Un recente studio RCT di Frediani e coll. [11] ha infatti evidenziato che in 31 pazienti con artrite reumatoide trattata con boli di MP (1000 mg) e confrontati con 31 pazienti trattati con soli GC orali (4,6 mg/die) si assisteva a una significativa riduzione di BMD a livello lombare, del collo femorale e dello scheletro *in toto* dopo 12 mesi,

nel gruppo trattato con GC orali, mentre nel gruppo trattato con soli boli non si avevano riduzioni significative. Anche per ciò che riguarda il turnover osseo, la fosfatasi alcalina è risultata significativamente ridotta dopo 12 mesi solo nel gruppo trattato con GC orali. Gli Autori concludono pertanto per una sicurezza sia in termini di BMD, sia di turnover osseo per i boli di GC.

Pur con le differenze esistenti fra lo studio di Haugeberg e quello di Frediani (durezza della terapia, tipologia dei pazienti e delle MR, dosaggio e frequenza dei boli, dosaggi dei GC orali, mancanza di un gruppo di controllo trattato con soli boli nel primo studio), responsabili, almeno in parte, delle opposte conclusioni a cui arrivano gli Autori, appare prudente adottare sempre e comunque misure di prevenzione e, se necessario, di trattamento in pazienti che assumono GC, soprattutto se ad alto rischio come quelli affetti da MR.

Bibliografia

1. van Staa TP et al (2002) The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: A meta-analysis. *Osteoporosis Int* 13:777-787
2. Reid IR (2003) Steroid-induced osteoporosis. *Adv Osteoporotic Fract Manag* 2(3):79-87
3. van Staa TP et al (2000) Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 15(6):993-1000
4. Kanis JA et al (2004) A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 19(6):893-899
5. Steinbuch M et al (2004) Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fracture. *Osteoporosis Int* 15:323-328
6. Solomon DH et al (2002) Management of glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 46(12):3136-3142
7. van Staa TP et al (2004) Are inhaled corticosteroids associated with an increased risk of fracture in children? *Osteoporosis Int* 15(10):785-791
8. Wong CA et al (2000) Inhaled corticosteroid use and bone-mineral density in patients with asthma. *Lancet* 355:1399-1403
9. Israel E et al (2001) Effects of inhaled glucocorticoids on bone density in premenopausal women. *N Engl J Med* 345:941-947
10. Gluck O et al (2004) Recognizing and treating glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with pulmonary diseases. *Chest* 125:1859-1876
11. Frediani B et al (2004) Effects of high dose methylprednisolone pulse therapy on bone mass and biochemical markers of bone metabolism in patients with active rheumatoid arthritis: a 12-month randomized prospective controlled study. *J Rheumatol* 31:1083-1087
12. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update (2001) American College of Rheumatology. *Arthritis Rheum* 44:1496-1503
13. Compston J on behalf of Guidelines Writing Group (2002) Glucocorticoid-induced osteoporosis: guidelines for prevention and treatment. Royal College of Physicians of London, UK
14. Adler RA et al (2003) Suggested guidelines for evaluation and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis for the department of veterans affairs. *Arch Intern Med* 163:2619-2624
15. Weinstein RS et al (2002) Promotion of osteoclast survival and antagonism of bisphosphonate-induced osteoclast apoptosis by glucocorticoids. *J Clin Invest* 109:1041-1048
16. Cohen D et al (2004) The treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 88(4-5):337-349
17. Haugeberg G et al (2004) Bone loss in patients treated with pulses of methylprednisolone is not negligible: a short-term prospective observational study. *Ann Rheum Dis* 63:940-944