

6. Bisfosfonati e osteoporosi da trapianto *Up-to-date 2005*

Sandro Giannini, Stefania Sella

Clinica Medica I - Azienda Ospedaliera Università di Padova

Introduzione

Il trapianto è oggi la prospettiva terapeutica più concreta per molti pazienti con malattia terminale d'organo. Negli Stati Uniti, tra il 1988 e il 2003 sono stati effettuati circa 300.000 nuovi trapianti, il cui numero è peraltro, in questa Nazione, raddoppiato tra il 1988 e il 2002 [1]. In Italia, tra il 1992 e il 2003, sono stati effettuati circa 25.000 trapianti d'organo [2]. Attualmente, il nostro Paese si colloca ai primi posti, nell'ambito dell'Unione Europea, per numero di donazioni e trapianti. La sopravvivenza è anch'essa rapidamente cresciuta e per quasi tutti i tipi di trapianti, oltre l'80% dei pazienti sopravvive oltre il quinto anno [2]. La tendenza a trapiantare più spesso anche soggetti di età avanzata e, soprattutto, l'inevitabile impiego di farmaci in grado di indurre fragilità ossea, hanno tuttavia progressivamente amplificato il rischio di insorgenza di una tra le più severe forme di osteoporosi secondaria.

Si calcola che circa il 10-15% dei soggetti con insufficienza d'organo e in attesa di trapianto possa essere portatore di fratture da fragilità prima di giungere al trapianto [3]. Successivamente, il rischio di frattura aumenta in modo drammatico. Per i trapiantati di fegato e cuore, il rischio di frattura vertebrale raggiunge circa il 30% nei primi 12-18 mesi dopo l'intervento chirurgico [3]. Nel trapianto di rene le fratture vertebrali hanno un'incidenza simile solo nei pazienti diabetici. Non vi sono dati attendibili per il trapianto di polmone, in cui la frequenza di fratture sembrerebbe, tuttavia, tra le più elevate.

L'incidenza di frattura e la perdita di massa ossea sembrano ridursi a partire dal 2°-3° anno dopo il trapianto. Nel trapianto di rene, vi sarebbe, invece, un andamento opposto, con un progressivo aggravamento nel tempo del rischio di frattura [4]. L'impiego di farmaci immunosoppressori e, in particolare, di corticosteroidi è senza dubbio il principale fattore patogenetico per lo sviluppo dell'osteoporosi post-trapianto. I glucocorticoidi sono adoperati a dosi estremamente elevate durante i primi 4-6 mesi dopo il trapianto e raramente è possibile dosare questi farmaci sotto i 6-8 mg/die prima del 4°-6° mese. La possibile tossicità ossea della ciclosporina A è oggetto di studio da molto tempo, ma, a oggi, non vi sono dati conclusivi.

L'età superiore ai 50 anni si associa a un netto incremento del rischio di osteoporosi e fratture, in entrambi i sessi. Anche il sesso femminile costituisce un rischio aggiuntivo. Ogni tipo di trapianto presenta poi i suoi specifici fattori di rischio per osteoporosi e frattura. Nel trapianto di rene, la persistenza di valori elevati di paratormone

costituisce un indubbio fattore aggravante [5]. Tra i trapiantati di cuore, i soggetti con cardiopatia post-infartuale sembrano presentare un rischio di frattura decisamente superiore, così come tra i trapiantati di fegato quelli con patologie colestatiche [3].

Per le sue caratteristiche generali, l'osteoporosi dopo trapianto d'organo, costituisce una delle più severe e aggressive forme di malattia fragilizzante dello scheletro oggi note.

Rassegna bibliografica

■ Incidenza di fratture vertebrali in soggetti sottoposti a trapianto

Il lavoro condotto da Leidig-Bruckner e coll. [3] rappresenta il primo studio a riportare dati organici sull'incidenza di fratture vertebrali su una coorte sufficientemente ampia di soggetti sottoposti a trapianto di cuore e fegato. I risultati, infatti, riguardano ben 105 trapiantati di cuore (88 maschi, 17 donne) e 130 trapiantati di fegato (75 maschi e 55 donne). I trapiantati di cuore erano in media di età più avanzata rispetto a quelli di fegato (51 vs. 45 anni, circa). Circa l'85% dei pazienti era in trattamento con calcio e vitamina D. La presenza di fratture vertebrali è stata valutata sia attraverso metodo qualitativo che quantitativo. Una valutazione densitometrica veniva, invece, effettuata in circa la metà dei pazienti, solo prima del trapianto ed esclusivamente in sede vertebrale. La prevalenza di fratture vertebrali prima dell'intervento era pari al 5% nei portatori di cardiopatia e al 7% negli epatopatici. La prevalenza dell'osteoporosi prima del trapianto era, tuttavia, in entrambi i gruppi nettamente superiore nelle donne rispetto agli uomini (45 vs. 6% nei cardiopatici e 55 vs. 16% negli epatopatici). Il follow-up durava in media, rispettivamente, 3,7 e 3,3 anni nei cardiotrapiantati ed epatotrapiantati.

Durante il primo anno dopo il trapianto vi era un'incidenza di almeno una nuova frattura vertebrale nel 21% dei cardiotrapiantati, e nel 14% dei trapiantati di fegato. Questa percentuale saliva in modo ancora molto sostenuto durante il secondo anno, raggiungendo il 27% e il 21% dei cardiotrapiantati ed epatotrapiantati, rispettivamente. Un ulteriore, seppure più modesto aumento, si verificava durante il terzo anno, quando l'incidenza risultava pressoché sovrapponibile tra i due gruppi (31 vs. 32% nei cardio- ed epatotrapiantati, rispettivamente). Nel quarto anno, non vi era nessun ulteriore aggravamento della patologia (incidenza di fratture vertebrali pari al 33% in entrambi i gruppi). Ben il 47% dei pazienti aveva lamentato, nel periodo di follow-up, due o più nuove fratture vertebrali. Fratture non-vertebrali venivano riportate solo nel 7% degli epatotrapiantati e in nessun cardiotrapiantato. Tra i cardiotrapiantati, l'incidenza di fratture vertebrali al 3° anno era del 50% per i pazienti con malattia ischemica del cuore. L'incidenza di fratture vertebrali era identica negli epatotrapiantati per malattia colestatica primitiva. In entrambi i casi, l'incidenza di fratture vertebrali era circa doppia rispetto ai rimanenti pazienti trapiantati per altre patologie cardiache ed epatiche. Le principali variabili associate allo sviluppo di fratture vertebrali sono riportate in Tabella 1. Nei pazienti in cui era stata eseguita la densitometria ossea pre-trapianto, una bassa massa scheletrica era correlata con un maggiore rischio di sviluppare fratture vertebrali.

Tabella 1. Fattori correlati allo sviluppo di nuove fratture vertebrali in pazienti sottoposti a trapianto di cuore o fegato

	RR	IC 95%
Cardiotrapianto		
Sesso	0,88	0,30-2,54
Età	1,34	1,03-1,75
Malattia di base (ischemica vs. altro)	1,68	0,79-3,58
Fratture vertebrali pre-trapianto	1,92	0,55-6,73
Dosaggio cumulativo di corticosteroidi	0,99	0,96-1,04
	RR	IC 95%
Epatotrapianto		
Sesso	1,33	0,62-2,90
Età	1,07	0,90-1,30
Malattia di base (ischemica vs. altro)	1,48	0,55-3,90
Fratture vertebrali pre-trapianto	8,57	3,5-20,80
Dosaggio cumulativo di corticosteroidi	1,06	0,95-1,20

Commento

Lo studio riporta un drammatico aumento del rischio di fratture vertebrali nei soggetti sottoposti a trapianto di cuore e fegato: circa un paziente su tre sviluppa una frattura vertebrale nei primi tre anni dopo l'intervento nonostante la supplementazione con calcio e vitamina D. Il rischio di frattura non è confinato ai primi 6-18 mesi dopo il trapianto, ma è progressivamente crescente almeno fino al 36° mese, con indubbie ripercussioni sulle strategie di prevenzione e trattamento di questi pazienti. Età e presenza di fratture vertebrali pre-trapianto costituiscono i maggiori fattori di rischio per successive fratture, il che comporta la necessità di un'attenzione ancora maggiore nei soggetti più anziani (in una tipologia di paziente comunque giovane) e con fragilità ossea anche prima del trapianto. Mentre era già noto che le malattie colestatiche del fegato comportano un maggior rischio di frattura, originale è il dato di una maggiore incidenza di eventi nei pazienti trapiantati per malattia coronarica. Questo risultato è interessante anche in vista di un possibile legame tra osteoporosi e aterosclerosi anche nella popolazione generale [6]. La mancata evidenza di un rapporto causa-effetto tra assunzione di corticosteroidi e rischio di frattura non è certamente probante di assenza di effetti negativi di questi farmaci sullo scheletro ed è largamente probabile che sia connessa con la complessità clinica di questa tipologia di pazienti. Lo studio sottolinea, con solide argomentazioni, la necessità di prevenzione e trattamento della patologia ossea dopo trapianto di cuore e fegato.

■ Rischio di frattura a lungo termine in seguito a trapianto

Nello studio di popolazione condotto da Vautour e coll. [4], 86 pazienti trapiantati di rene sono stati seguiti per un periodo medio di tempo di oltre 13 anni dopo l'intervento, sebbene un numero più modesto di pazienti avesse un follow-up superiore ai 15 anni. I

pazienti erano in media giovani (età 38 ± 15 anni). Solo 27 erano donne, di cui 7 in postmenopausa. Il diabete mellito era stato la causa dell'insufficienza renale terminale nel 35% dei pazienti. I dati di follow-up venivano raccolti attraverso l'analisi di un database che comprendeva sia le visite ambulatoriali che i ricoveri ospedalieri. La diagnosi di frattura veniva posta in base alla presenza di specifici referti radiologici, sebbene i radiogrammi, e in particolare quelli del rachide, non fossero più disponibili per una rianalisi morfometrica. L'incidenza di fratture veniva confrontata con quella attesa in soggetti normali di pari età e sesso della stessa nazione. Quindici anni dopo il trapianto, l'incidenza di qualsiasi frattura era pari al 60% contro il 20% atteso. Un terzo di queste fratture veniva attribuito a traumi di entità ragguardevole; le rimanenti erano comunque occorse per traumi a bassa energia e il 38% spontaneamente.

Il rischio di incorrere in una qualunque frattura durante il periodo di osservazione era aumentato di 5 volte rispetto alla norma (RR 4,8; IC 95% 3,6-6,4). Il rischio di frattura dei pazienti rispetto ai soggetti di controllo (siti scheletrici più significativi) è riportato in Tabella 2. L'incidenza di fratture vertebrali era pari al 20% nei trapiantati di rene

**Tabella 2. Rischio di frattura (osservato vs. atteso, SIR)
in soggetti sottoposti a trapianto di rene (maschi e femmine)**

	SIR	IC 95%
Polso	2,8	0,8-7,1
Clavicola/scapola/sterno	6,4	2,1-15*
Coste	15	9,5-22*
Vertebre	23,1	12,3-40*
Pelvi	17,1	4,7-44*
Femore prossimale	3,1	0,1-17
Gambe	4,4	2,1-8,1*
Piede	8,4	5,1-13*

* $p < 0,05$

SIR = *Standardized Incidence Ratio*

rispetto all'1% atteso nei controlli, con un rischio che era circa 23 volte superiore a quello atteso per sesso ed età. Il rischio era anche largamente e significativamente aumentato per coste, pelvi e arti inferiori. L'aumento di rischio associato a fratture da trauma a bassa energia era, nel complesso, pari a 10,7 (IC 95%; 5,8-18). Il rischio relativo di qualunque frattura nei primi 5 anni era pari a 5,0 (IC 95% 2,8-8,5). Sorprendentemente, il rischio rimaneva del tutto immutato tra i 5-10 anni dal trapianto (5,0; IC 95% 2,8-8,5), per dimezzarsi, pur rimanendo ampiamente superiore a quello atteso, solo dopo il decimo anno (2,3; IC 95% 0,8-5,5). In un'analisi multivariata, solo età (RR 1,3; IC 95% 1,1-1,6) e diabete mellito (come causa della nefropatia, RR 3,6, IC 95% 1,6-6,6) erano predittori indipendenti del rischio di frattura. Il rischio di frattura era enormemente più elevato nei soggetti diabetici rispetto a quelli portatori di altra nefropatia (Tabella 3). In particolare, il rischio di fratture classicamente "osteoporotiche" (femore, vertebre e polso, da trauma a bassa energia e nei soggetti di età più avanzata) era aumentato di oltre 30 volte nei diabetici (RR 33, IC 95% 12-72) contro un aumento pari a 7,1 (IC 95% 3,0-14) nei trapiantati per altre cause. Anche in questo studio, la terapia immunosoppressiva non costituiva un fattore di rischio indipendente di frattura.

Tabella 3. Rischio di frattura (osservato vs. atteso, SIR) in soggetti sottoposti a trapianto di rene, diabetici e non diabetici

	Diabete		Non diabete	
	SIR	IC 95%	SIR	IC 95%
Polso	11,2	1,4-4*	1,6	0,2-5,6
Clavicola/scapola/sterno	18,7	3,9-55*	3,2	0,4-11
Coste	45,0	23-79*	8,7	4,3-16*
Vertebre	33,5	6,9-98*	21,2	10-39*
Pelvi	23,0	0,6-128	15,7	3,2-4,6*
Femore prossimale	33,1	0,8-184	0,0	0,0-1,3
Piede	26,6	14-46*	4,1	1,8-8,1
Qualunque sito	13,0	8,2-20*	3,2	2,1-4,6*

* p<0,05
SIR = Standardized Incidence Ratio

Commento

I risultati di questo studio sono molto originali poiché l'incidenza di fratture veniva rilevata non solo dai record ospedalieri, ma anche da referti delle visite ambulatoriali. Nonostante questo, è ancora possibile che lo studio abbia sottostimato le fratture incidenti e in particolare quelle vertebrali. Una rianalisi morfometrica dei radiogrammi non è stata, infatti, possibile e la diagnosi è stata posta solo in base al referto radiologico ambulatoriale. L'incidenza cumulativa di fratture, in soggetti peraltro giovani, è stata 5 volte superiore a quanto atteso. L'aumento di rischio era associato prevalentemente all'avanzare dell'età e, soprattutto, alla presenza di nefropatia diabetica. Il diabete mellito, come riportato anche da altri, si conferma un potentissimo fattore di rischio per frattura nel trapiantato di rene. Tuttavia, il dato probabilmente più originale di questo studio è la dimostrazione che il rischio di frattura rimane drammaticamente elevato almeno per i primi dieci anni dopo il trapianto di rene, il che distingue in modo sostanziale questa condizione dagli altri tipi di trapianto. È probabile che un ruolo essenziale sia rivestito dalla persistenza a lungo termine, in oltre il 50% dei pazienti, dell'iperparatiroidismo secondario, tipico dell'osteodistrofia uremica [5]. In base a questi risultati, un'appropriata vigilanza circa la salute ossea è necessaria anche nel lunghissimo termine dopo trapianto di rene.

■ Trattamento della perdita ossea dopo trapianto d'organo

Il lavoro eseguito da Cohen e coll. [7] rappresenta certamente la review più estesa che sia mai stata condotta sul trattamento dell'osteoporosi da trapianto d'organo, comprendente una valutazione su farmaci diversi. Per brevità e per la natura stessa di questo lavoro, ci limiteremo a discutere del ruolo dei bisfosfonati in questo contesto. Considerata l'importanza del "fattore tempo" nello sviluppo di questa patologia, gli Autori hanno distinto gli interventi "preventivi", iniziati entro i primi sei mesi

dal trapianto, da quelli di “trattamento”, iniziati almeno 6-12 mesi dopo. In genere, si tratta di studi di contenute proporzioni e quasi sempre condotti su casistiche così modeste, considerata la complessità della malattia, da non consentire una sostanziale valutazione dell'efficacia antifrattura di questi farmaci.

Studi di prevenzione

Le prime esperienze sono state condotte con etidronato, senza una sostanziale efficacia nella profilassi della perdita di massa ossea nel trapianto di cuore e polmone. Dati più interessanti provengono dagli studi in cui sono stati adoperati bisfosfonati per via sistemica, quali pamidronato, ibandronato e zoledronato. In trapiantati di polmone per fibrosi cistica, 30 mg di pamidronato ev ogni 3 mesi per 24 mesi (più calcio e vitamina D) aumentavano la massa ossea in modo significativo rispetto al solo trattamento calcio-vitaminico, sia al rachide (8,8 vs. 2,6%) che al femore (8,2 vs. 0,3%). In due studi indipendenti su trapiantati di rene, pamidronato somministrato nei primi mesi dopo il trapianto preveniva completamente la perdita di massa ossea, anche dopo la sospensione della terapia. Ibandronato per via endovenosa preveniva la perdita di massa ossea post-trapianto di fegato e rene. In quest'ultimo caso, si osservava anche una riduzione delle fratture vertebrali e, curiosamente, un minor numero di rigetti. La somministrazione di zoledronato (4 mg ev) 2 settimane e 3 mesi dopo trapianto di rene si associava alla completa profilassi della perdita di massa ossea in questi pazienti. Alendronato (ALN) è stato comparato al calcitriolo in uno studio su trapiantati di cuore. Rispetto ai soggetti di controllo, entrambe queste terapie si associavano a una minore perdita di massa ossea, cosa più evidente nei soggetti in alendronato. In entrambi i gruppi si osservava una pur non significativa riduzione dell'incidenza di fratture rispetto ai controlli (ALN 3,6%, calcitriolo 6,8%, controlli 13,6%). Nel gruppo trattato con calcitriolo si osservava un numero ragguardevole di casi di ipercalcemia (8%) e ipercalciuria (27%) [8].

Studi di trattamento

In trapiantati di rene 800 mg/die di clodronato per os non aumentavano in modo significativo la densità ossea rispetto a soggetti in trattamento con calcitonina o solo calcio. Con dosi più elevate di clodronato (1600 mg/die) e calcio in trapiantati di cuore, la densità ossea vertebrale aumentava significativamente rispetto a soggetti in terapia con solo calcio. Dati più convincenti provengono dall'uso dei più potenti amino-bisfosfonati. La somministrazione di pamidronato (60 mg ev ogni 3 mesi per 3 anni) in pazienti trapiantati di cuore mediamente 6 mesi prima e con densità ossea $< -2,5$ DS, aumentava del 14,3% la densità ossea del rachide. In un altro studio, la terapia con pamidronato (30 mg ev ogni 3 mesi per 2 anni) in trapiantati di fegato e cuore mediamente 2 anni prima aumentava significativamente (10,4 e 7%, rispettivamente) la densità vertebrale e femorale. Alendronato è stato abbastanza studiato nel trattamento dell'osteopenia post-trapianto di rene. Nella nostra esperienza, condotta su trapiantati di rene da in media 5 anni, questo farmaco, somministrato per un anno, induceva un incremento di densità ossea vertebrale e femorale pari al 5% circa, con mag-

giore efficacia rispetto all'impiego di calcitriolo 0,5 µg/die. Il farmaco si dimostrava ben tollerato e non produceva alcuna alterazione della funzionalità renale [9].

Studi successivi, ma su soggetti di età di trapianto renale simile o anche superiore, hanno confermato che la terapia con alendronato è in grado di indurre un significativo beneficio in termini di massa ossea, anche a notevole distanza dalla fase iniziale. Tuttavia, nessuno degli studi con alendronato era stato disegnato per verificarne l'efficacia anti-frattura in questo specifico contesto.

Commento

Una notevole messe di dati, provenienti sia da studi spontanei che da studi randomizzati e controllati, testimonia oggi come diversi amino-bisfosfonati abbiano una notevole capacità di arrestare la perdita di massa ossea o anche migliorare la mineralizzazione scheletrica, sia quando somministrati precocemente che quando impiegati nelle fasi più tardive del trapianto. Pur in assenza di dati convincenti sull'efficacia anti-frattura, si può certamente ritenere che questi farmaci costituiscano oggi la prima linea di trattamento anche nell'osteoporosi dopo trapianto d'organo.

Bibliografia

1. United Network for Organ Sharing (2003) www.unos.org
2. Ministero della Salute, Centro Nazionale Trapianti (2004) www.sanita.it/Trapianti
3. Leidig-Bruckner G et al (2001) Frequency and predictors of osteoporotic fractures after cardiac or liver transplantation: a follow-up study. *Lancet* 357:342-347
4. Vautour LM et al (2004) Long-term fracture risk following renal transplantation: a population-based study. *Osteoporos Int* 15:160-167
5. Giannini S et al (2002) The effects of vitamin D receptor polymorphism on secondary hyperparathyroidism and bone density after renal transplantation. *J Bone Miner Res* 17:1768-1773
6. McFarlane SI et al (2004) Osteoporosis and cardiovascular disease: brittle bones and boned arteries, is there a link? *Endocrine* 23:1-10
7. Cohen A et al (2004) Management of bone loss after organ transplantation. *J Bone Miner Res* 19:1919-1932
8. Shane E et al (2004) Alendronate versus calcitriol for the prevention of bone loss after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 350:767-776
9. Giannini S et al (2001) Alendronate prevents further bone loss in renal transplant recipients. *J Bone Miner Res* 16: 2111-2117