

5. Bisfosfonati ed endocrinopatie *Up-to-date 2005*

Alfredo Scillitani, Claudia Battista, Vincenzo Carnevale
*Ospedale "Casa Sollievo della Sofferenza" IRCCS,
San Giovanni Rotondo (FG)*

Introduzione

I bisfosfonati sono i farmaci più comunemente utilizzati per il trattamento dell'osteoporosi, la cui efficacia è largamente documentata nei pazienti affetti da osteoporosi sia involutiva (post-menopausale e senile) che da glucocorticoidi. Tuttavia, pochi studi hanno indagato l'efficacia terapeutica dei bisfosfonati nelle condizioni di osteoporosi secondaria ad altre patologie, fra cui si annoverano svariate endocrinopatie (Tabella 1). In alcune di esse si rileva, infatti, una riduzione della massa ossea che migliora con la normalizzazione della disfunzione ormonale e in cui l'impiego di tali farmaci potrebbe rivelarsi vantaggioso.

Tra gli articoli recentemente pubblicati riguardanti l'efficacia della terapia con bisfosfonati in soggetti affetti da malattie endocrine e osteoporosi, ne abbiamo scelti tre: deficit di GH, ipogonadismo iatrogeno in pazienti con carcinoma prostatico e diabete mellito tipo II.

Nei pazienti con deficit di GH (GHD) sono stati documentati un basso turnover scheletrico, una ridotta massa ossea e un aumentato rischio di fratture [1]. È stato altresì dimostrato che la terapia sostitutiva con ormone della crescita ricombinante (GHRh) incrementa il turnover scheletrico e la massa ossea nei primi anni di terapia; pochi e discordanti sono invece i dati sull'effetto della terapia sostitutiva a lungo termine. Biermasz e coll. [2] hanno dimostrato che l'uso prolungato della terapia con GHRh in pazienti con deficit di GH e osteoporosi non preclude un effetto benefico aggiuntivo della terapia con alendronato.

L'ipogonadismo determinato dalla terapia con agonisti del GnRH, utilizzata sempre più frequentemente per il trattamento delle forme avanzate di carcinoma della prostata, induce osteoporosi e conseguente aumento del rischio di frattura [3]. Sono disponibili pochi dati prospettici riguardanti la terapia e la prevenzione dell'osteoporosi in questi pazienti. Nei pazienti sottoposti a terapia antiandrogenica (ADT) vengono generalmente

Tabella 1. Endocrinopatie potenzialmente responsabili di osteoporosi secondaria

- | | |
|----------------------|-------------------|
| • Tireotossicosi | • Deficit di GH |
| • Ipercortisolismo | • Ipogonadismo |
| • Iperparatiroidismo | • Diabete mellito |

raccomandate una modificazione dello stile di vita e l'assunzione della supplementazione di calcio e vitamina D. Il trattamento con farmaci anti-riassorbitivi dovrebbe essere suggerito agli uomini con osteoporosi, fratture, o aumentata perdita di massa ossea in corso di terapia antiandrogenica. Morabito e coll. [4] hanno utilizzato neridronato in pazienti osteoporotici trattati per 3 mesi con triptorelina per carcinoma prostatico. Tali pazienti non mostravano alcuna variazione della BMD e dei marker del rimodellamento scheletrico; al contrario, un gruppo di controllo trattato solo con calcio e vitamina D presentava una significativa riduzione della BMD della colonna e del femore.

Il diabete mellito tipo 2 è indubbiamente una patologia frequente tra le donne anziane, associata a un aumentato rischio di fratture [5], nonostante il fatto che tali pazienti, a differenza di quelli con diabete di tipo 1, presentino spesso un'aumentata massa ossea. L'apparente discrepanza tra elevata BMD e incremento del rischio di fratture può essere spiegata dalla combinazione di due elementi: ridotta qualità dell'osso e maggiore frequenza delle cadute, a causa di fattori extra-scheletrici quali complicazioni neuropatiche e microangiopatiche. Anche alla luce di queste ultime considerazioni in tali pazienti, oltre al controllo metabolico del diabete, è particolarmente importante preservare la massa ossea. Il lavoro di Keegan e coll. [6] ha valutato prospetticamente gli effetti di 3 anni di terapia con alendronato sulla massa ossea e sui marker del turnover osseo in un campione di pazienti affette da diabete mellito tipo 2 e bassa BMD, paragonate sia a pazienti di controllo trattate con placebo, sia a 2 sottogruppi di donne non diabetiche, in trattamento rispettivamente con alendronato e placebo. Gli Autori hanno dimostrato che, sebbene le pazienti diabetiche trattate con placebo avessero una perdita di massa ossea femorale significativamente superiore alle donne non diabetiche, la presenza del diabete non modificava l'efficacia del trattamento con alendronato in termini di densità minerale ossea.

I casi discussi suggeriscono come i bisfosfonati possano essere utilizzati, in associazione con la terapia ormonale sostitutiva, anche nei pazienti con osteoporosi secondaria a endocrinopatia.

Rassegna bibliografica

■ GHRh da solo o in associazione ad alendronato: effetti scheletrici a lungo termine

I pazienti con deficit di ormone della crescita (GHD) hanno un basso turnover osseo, una ridotta massa ossea e un aumento del rischio di fratture. La terapia sostitutiva con ormone della crescita ricombinante (GHRh) aumenta il turnover scheletrico; ciò si traduce in un'iniziale riduzione della massa ossea, probabilmente causata dall'ampliamento degli spazi di rimodellamento. Si assiste, quindi, a un successivo aumento della massa ossea, dell'ordine di circa 1% l'anno, per i primi due anni di terapia. I dati sull'effetto di una terapia prolungata sono pochi e non univoci: fra di essi alcuni indicano una tendenza a un continuo minimo aumento, altri invece una stabilizzazione della massa ossea. Secondo i risultati disponibili in letteratura, nei pazienti con GHD la terapia sostitutiva con GHRh darebbe incrementi più sostenuti della massa ossea nei pazienti di sesso maschile, con

GHD insorto in età infantile e con più bassi valori di BMD di partenza.

Gli autori di questo studio, Biermasz e coll. [2], hanno voluto valutare: a) quali fossero gli effetti scheletrici a lungo termine della terapia con GHRh in pazienti con GHD e osteoporosi o osteopenia, anche in rapporto ai valori basali di BMD e al sesso; b) se l'aggiunta successiva di alendronato potesse determinare un ulteriore aumento della BMD rispetto alla sola terapia con GHRh. Sono stati studiati 30 pazienti con GHD, selezionati a partire da un campione di oltre 100 pazienti, di cui 15 osteoporotici (gruppo osteoporotici) e 15 osteopenici (gruppo di controllo). Tutti sono stati trattati con GHRh a un dosaggio tale da ottenere valori di IGF1 costantemente nel range della norma. Nei primi 4 anni i due gruppi sono stati trattati solo con GHRh, calcio e vitamina D; in seguito al gruppo di GHD osteoporotici è stata somministrata anche la terapia con 10 mg al giorno di alendronato (per 3 anni), mentre il gruppo di controllo continuava a essere trattato con il solo GHRh. I due gruppi erano paragonabili per età, sesso e causa di GHD.

Nella prima parte dello studio è stato indagato l'effetto di 4 anni di trattamento con GHRh sulla massa ossea, in entrambi i gruppi. Nell'estensione dello studio è stato valutato l'effetto dei 3 anni di trattamento combinato nel gruppo osteoporotici confrontandolo con quello della sola terapia con GHRh del gruppo di controllo. Non è stata osservata alcuna differenza nella concentrazione sierica di IGF1 durante il periodo di terapia con GH tra i due sessi e nei due gruppi. La massa ossea fu misurata annualmente per i primi 4 anni a livello della colonna lombare (L1-L4) e per i successivi 3 anni anche a livello del collo femorale.

I valori medi (\pm ES) di BMD (L1-L4) prima dell'inizio del trattamento con GHRh, espressi in termini di Z-score, erano pari a $-1,44 \pm 0,21$ nel gruppo osteoporotici e a $-0,38 \pm 0,32$ nel gruppo di controllo ($p=0,011$). Nei primi quattro anni di trattamento la massa ossea aumentava continuamente e significativamente ($p<0,0001$); non si rilevavano differenze significative ($p=0,23$) tra i due gruppi studiati: nel gruppo con osteoporotici la massa ossea aumentò da $-1,44$ a $-1,10$ e in quello di controllo da $-0,38$ a $+0,23$ dopo terapia con GHRh. Dopo tre anni di terapia con alendronato, la BMD del rachide lombare aumentava nel gruppo osteoporotici da $-1,10 \pm 0,20$ a $-0,36 \pm 0,22$ ($p<0,0001$), il che corrispondeva a un incremento dell'8,7%; nel gruppo di controllo, che continuava ad assumere solo GHRh, l'aumento (da $0,23 \pm 0,32$ a $0,48 \pm 0,30$; $p=0,02$) risultava molto meno pronunciato, pari a 1,5%. A livello del collo femorale, la BMD aumentava del 3,5% nel gruppo con osteoporotici trattato con alendronato, mentre non si osservava alcuna variazione nel gruppo di controllo in terapia con il solo GHRh. Nei primi quattro anni di trattamento, l'aumento di BMD ottenuto nei maschi era significativamente maggiore che nelle femmine ($p=0,032$), mentre gli effetti di alendronato sulla BMD risultavano equivalenti nei due sessi.

La maggior parte degli studi finora pubblicati ha dimostrato una bassa massa ossea a livello della colonna e alcuni anche a livello del collo femorale nei pazienti adulti affetti da GHD. Studi istomorfometrici eseguiti in un paziente con GHD hanno mostrato un'esaltazione del riassorbimento scheletrico, in presenza di un normale processo di formazione ossea, il che suggerisce un ritardo nel coupling tra riassorbimento e formazione ossea. Lo studio di Biermasz e coll. [2] ha dimostrato che in adulti con GHD la terapia sostitutiva con GHRh determina un aumento della massa ossea a livello della colonna, probabilmente stimolando il reclutamento di nuovi osteoblasti dai precursori mesenchimali e ini-

bendone l'apoptosi. Ha inoltre documentato come i maschi presentassero un maggior incremento di massa ossea rispetto alle femmine e come l'incremento di massa ossea non differisse tra i pazienti osteoporotici e quelli osteopenici, risultando quindi indipendente dai valori iniziali di massa ossea.

Inoltre, ha dimostrato come nei pazienti osteoporotici la somministrazione aggiuntiva di alendronato comportasse, nei tre anni successivi, un ulteriore significativo aumento di massa ossea; quest'ultimo era paragonabile nei due sessi.

Al contrario, nello stesso periodo la sola terapia sostitutiva somministrata al gruppo di pazienti osteopenici non induceva alcun ulteriore aumento della BMD.

In conclusione tale studio ha dimostrato: a) un aumento progressivo di massa ossea nei primi quattro anni in pazienti GHD in terapia sostitutiva, senza ulteriore incremento nei successivi tre anni; b) che l'incremento in BMD non era differente tra pazienti con o senza osteoporosi; c) una differenza tra i due sessi, i maschi presentando un maggior guadagno di BMD rispetto alle femmine; d) che l'aggiunta successiva di alendronato determinava un ulteriore significativo aumento della massa ossea tanto a livello della colonna che del femore.

La più rilevante ricaduta pratica di questo studio è che nel management di pazienti adulti osteoporotici con GHD, quindi ad alto rischio di fratture, anche se adeguatamente trattati con GHRh, è consigliabile associare la terapia con alendronato.

■ **Ca prostatico e terapia antiandrogenica: prevenzione di perdita ossea con neridronato**

La terapia antiandrogenica (ADT) è sempre più utilizzata per il trattamento del carcinoma della prostata, uno dei tumori più frequenti e seconda causa di morte da cancro nel sesso maschile. Tale terapia è in grado di ridurre la crescita tumorale nell'80-90% dei pazienti e migliora la prognosi delle forme non metastatiche, localmente avanzate. Tuttavia, essa determina una complicazione importante, l'osteoporosi, per cui il rischio di fratture risulta progressivamente più elevato con il prolungarsi del trattamento. Studi recenti hanno mostrato l'efficacia di pamidronato [7] e di zoledronato [8] nel prevenire la perdita di osso in corso di terapia con agonisti del GnRH.

Neridronato, un amino-bisfosfonato strutturalmente simile ad alendronato e a pamidronato, già utilizzato nel trattamento delle ipercalcemie neoplastiche e del morbo di Paget, si è anche dimostrato capace di determinare un aumento della BMD nell'osteogenesi imperfetta e nell'osteoporosi post-menopausale. Morabito e coll., autori dell'articolo recensito [4] hanno indagato se neridronato (25 mg im ogni mese), somministrato per 1 anno in associazione con calcio (500 mg/die di calcio elementare) e vitamina D (400 UI di colecalciferolo), prevenisse la perdita di massa ossea in un gruppo di pazienti osteoporotici con carcinoma della prostata in trattamento con ADT (triptorelina depot) per 3 anni. Tale gruppo di pazienti osteoporotici veniva confrontato con soggetti affetti da carcinoma prostatico sottoposti alla stessa terapia, ma senza neridronato.

Lo studio è stato condotto su un campione di 48 pazienti, suddivisi in due gruppi randomizzati di pari numerosità (gruppo A: solo calcio e vitamina D; gruppo B: neri-

dronato, calcio e vitamina D); in tutti i pazienti i livelli sierici di testosterone erano nel range degli uomini castrati, e il BMI aumentava in modo non significativo durante tutto il periodo di studio. Gli Autori hanno osservato come il trattamento con ADT inducesse un aumento dei marker del turnover osseo e una riduzione della massa ossea sia del rachide lombare che del femore (colonna lombare: $-4,9\%$, $p=0,002$; *total hip*: $-1,9\%$, $p=0,04$) nel gruppo trattato esclusivamente con calcio e vitamina D.

Neridronato è risultato in grado di prevenire tale perdita, in quanto tanto i marker del rimodellamento scheletrico quanto la BMD non si modificano rispetto ai valori basali, nonostante la terapia con ADT. Pertanto in questa condizione di osteoporosi secondaria ad alto turnover la terapia con bisfosfonati, come neridronato, è quella di scelta; essa è consigliabile agli uomini con carcinoma prostatico trattati con GnRH agonisti, in particolare a coloro che presentassero una bassa BMD prima del trattamento e/o fratture e/o una riduzione progressiva della massa ossea in corso di trattamento con ADT. Rispetto ad altri bisfosfonati, neridronato presenta il vantaggio di poter essere somministrato in modo intermittente per via intramuscolare.

■ Effetti della terapia con alendronato in donne in post-menopausa con diabete mellito tipo 2 e bassa BMD

Negli ultimi anni la prevalenza del diabete tipo 2 è aumentata di circa il 20% negli Stati Uniti. Nelle pazienti diabetiche più anziane è stato riportato un aumentato rischio di fratture del collo femorale, dell'omero e del piede. Si è suggerito che ciò fosse almeno in parte riconducibile a fattori concausali, quali l'accelerata perdita ossea, la ridotta qualità dell'osso e l'aumentato rischio di cadere. Di conseguenza attualmente si ritiene particolarmente importante preservare la densità minerale ossea (BMD), sia attraverso l'adozione di norme igieniche che con l'impiego di farmaci come alendronato.

Tuttavia, la loro efficacia non è stata specificamente indagata in tali pazienti.

Scopo principale dello studio di Keegan [6] è stato quello di valutare l'effetto di alendronato sui marker del rimodellamento scheletrico e sulla massa ossea, a confronto del placebo, in donne anziane con diabete tipo 2 e bassa BMD.

Lo scopo secondario era quello di confrontare l'effetto esercitato dal trattamento farmacologico sugli stessi parametri, in soggetti con e senza diabete. Per tale studio è stata utilizzata una parte dei dati del *Fracture Intervention Trial* (FIT), ossia di uno studio di intervento, in doppio cieco, randomizzato controllato vs. placebo. Nel FIT erano state arruolate oltre 6000 donne di età compresa tra 54 e 81 anni, in menopausa da almeno 2 anni e con una BMD del collo femorale $<0,680$ g/cm², cui era stato somministrato alendronato (5 mg/die i primi 2 anni, quindi 10 mg/die) o placebo, oltre alla supplementazione di calcio e vitamina D. In 297 donne affette da diabete mellito di tipo 2 è stata misurata con cadenza annuale la BMD a livello del femore e della colonna lombare, mentre i marker del rimodellamento scheletrico (fosfatasi alcalina ossea, CTX e NTX) sono stati dosati alla visita iniziale e dopo un anno. Le pazienti diabetiche trattate con alendronato hanno presentato aumenti della BMD di tutti i siti analizzati (2,4% al *total hip*; 6,6% alla colonna lombare), mentre quelle che assumevano placebo avevano un modesto aumento della BMD (pari a 0,5%) della colonna lombare e una sua riduzione in corrisponden-

za di tutti gli altri siti. Non si rilevavano differenze di BMD tra soggetti diabetici e non diabetici trattati con alendronato. D'altra parte le donne diabetiche che assumevano placebo avevano una perdita di tessuto osseo più pronunciata ($p=0,04$) rispetto alle non diabetiche nei siti femorali soggetti a misurazione (*total hip* e regione intertrocanterica). La riduzione dei marker dosati, nei pazienti trattati con alendronato, era altrettanto marcata nei pazienti diabetici e in quelli non diabetici; anche fra i soggetti che assumevano placebo, i diabetici non differivano dai non diabetici per le variazioni dei marker di rimodellamento. Fra i soggetti in terapia con alendronato si riscontrava un maggior numero di episodi di dolore addominale, rispetto a quelli che assumevano il placebo.

In conclusione, tale studio ha dimostrato che la terapia con alendronato è in grado di aumentare la massa ossea in donne anziane affette da diabete tipo 2 nei tre anni di trattamento e che tale aumento è paragonabile a quello osservato nelle donne non diabetiche. Inoltre, nelle donne diabetiche trattate con placebo è stata osservata, almeno a livello del collo femorale, una perdita di massa ossea accelerata rispetto a quella rilevata nelle donne non diabetiche, trattate con placebo. Le dimensioni del campione non gli conferivano un potere statistico tale da confrontare l'incidenza di fratture nei due gruppi di pazienti diabetiche; di conseguenza, anche se nel gruppo trattato con alendronato il rischio di fratture non vertebrali si riduceva del 26% (con un rischio relativa di 0,74), questo rilievo non raggiungeva la significatività statistica. Per la verifica sperimentale di tale ipotesi nei pazienti anziani con diabete tipo 2, notoriamente esposti a un maggior rischio di cadere e quindi di andare incontro a un evento fratturativo, sarebbe pertanto necessario disegnare uno studio *ad hoc*, il cui end point primario sia la valutazione del rischio di frattura.

Bibliografia

1. Verhelst J et al (2002) Long-term growth hormone replacement therapy in hypopituitary adults. *Drugs* 62: 2399-2412
2. Biermasz NR et al (2004) Long-term skeletal effects of recombinant human growth hormone (rhGH) alone and rhGH combined with alendronate in GH-deficient adults: a seven-year follow-up study. *Clinical Endocrinology*; 60: 568-575
3. Hatano T et al (2000) Incidence of bone fracture in patients receiving luteinizing hormone-releasing hormone agonists for prostate cancer. *BJU Int* 86: 449-452
4. Morabito N et al (2004) Neridronate prevents bone loss in patients receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Bone Miner Res*; 19: 1766-1770
5. Schwartz AV et al (2001) Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 32-38
6. Keegan TH et al (2004) Effect of alendronate on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in type 2 diabetic women: The Fracture Intervention Trial (2004) *Diabetes Care* 27: 1547-1553
7. Smith MR et al (2001) Pamidronate to prevent bone loss in men receiving gonadotropin releasing hormone agonist therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 345: 948-955
8. Smith MR et al (2003) Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol* 169: 2008-2012