

10. BISFOSFONATI E OSTEODISTROFIA RENALE *Up-to-date 2006*

Stefania Sella, Sara Zordan, Sandro Giannini

Clinica Medica 1, Azienda Ospedaliera-Università di Padova

Introduzione

Il rene svolge un ruolo chiave nella regolazione dell'omeostasi minerale. Un progressivo declino della funzionalità renale si associa a significative alterazioni del metabolismo osseo e minerale [1]. Con il termine di osteodistrofia renale vengono descritte tutte le anomalie scheletriche che si verificano nei pazienti con insufficienza renale cronica e con malattie renali in fase terminale. Istologicamente, l'osteodistrofia renale si presenta soprattutto sotto due forme: ad alto turnover (con o senza osteite fibrosa) causata dall'iperparatiroidismo, oppure a basso turnover con malattia adinamica dell'osso. Più rari sono i quadri di osteomalacia isolata. La compromissione della funzionalità renale può essere il risultato di molti processi patologici che colpiscono il rene oppure essere età-correlata. Dati dallo studio NHANES III indicano come in soggetti altrimenti sani ci sia un declino della funzionalità renale età-dipendente [2]. All'età di 70 anni circa il 25% di soggetti adulti sani presenta un filtrato glomerulare renale (GFR) <25 ml/min, senza alcuna concomitante disfunzione renale.

I pazienti con deterioramento della funzionalità renale presentano un quadro di fragilità scheletrica e un aumentato rischio di frattura, con una prevalenza di fratture vertebrali del 21% [3]. L'incidenza delle patologie renali e quella delle alterazioni ossee a esse associate tendono ad aumentare con l'invecchiamento della popolazione. Di qui la necessità di identificare e trattare tali alterazioni. Di fronte a un soggetto con insufficienza renale cronica che presenti una bassa densità minerale ossea e fratture da fragilità risulta, innanzitutto, fondamentale distinguere un quadro osteoporotico da altre forme di patologie metaboliche ossee. I trattamenti disponibili al momento possono, infatti, essere appropriati per un quadro di osteoporosi, inefficaci o addirittura controindicati in altre forme non osteoporotiche di osteodistrofia renale (ad esempio, osteomalacia, malattia adinamica dell'osso). Attualmente non sono disponibili linee guida relative al trattamento dell'osteopenia e/o osteoporosi in pazienti con compromissione renale cronica o in fase terminale. I bisfosfonati (BF) orali si sono dimostrati molto efficaci nel ridurre l'incidenza di fratture vertebrali e femorali. Ci sono, a oggi, pochi dati in letteratura relativi all'uso dei BF orali in pazienti con severa compromissione renale. Alendronato e risedronato sono i due BF orali disponibili in commercio. Vengono escreti per via renale; pertanto una riduzione della funzionalità renale si traduce in un declino della loro eliminazione. L'uso di alendronato è sconsigliato in pazienti con clearance della creatinina <35 ml/min, mentre quello di risedronato lo è per valori <30 ml/min. Non sono previsti aggiustamenti del

dosaggio in pazienti con valori più elevati di clearance. I dati relativi ai BF endovena sono contrastanti. Nei pazienti con insufficienza renale cronica risulta consigliabile una somministrazione lenta del farmaco, al fine di evitare livelli tossici nel tubulo renale.

Rassegna bibliografica

■ L'osteoporosi e le patologie renali croniche

Nei pazienti con patologie renali croniche o in fase terminale la diagnosi di osteoporosi non è semplice. I criteri diagnostici normalmente utilizzati per la diagnosi di osteoporosi post-menopausale (bassa densità minerale ossea, fratture da fragilità) non possono essere applicati con altrettanta facilità in questa popolazione di pazienti, dal momento che tutti i quadri di osteodistrofia renale comportano una bassa massa ossea e una conseguente fragilità scheletrica. La diagnosi di osteoporosi diventa inizialmente una diagnosi di esclusione. Il profilo biochimico, in particolare i livelli di PTH e ALP ossea, possono indirizzare verso un determinato quadro clinico, ma la diagnosi di certezza deriva dall'istomorfometria ossea con doppia marcatura di tetraciclina. La valutazione biochimica può infatti non essere discriminante, essendo possibili condizioni di overlap. La Tabella 1 mostra il profilo biochimico delle varie patologie renali ossee. Prima di intraprendere un trattamento con BF devono essere escluse tutte quelle condizioni nelle quali il loro uso potrebbe essere controindicato (osteomalacia, malattia adinamica dell'osso ecc.).

Per quanto riguarda la terapia dell'osteoporosi nei pazienti con insufficienza renale cronica, Miller e coll. [4] hanno preso in considerazione i trial clinici che avevano portato alla registrazione di farmaci quali alendronato, risedronato, ibandronato. In nessuno di questi studi è stata richiesta la determinazione del GFR quale criterio di inclusione/esclusione. Valori di creatininemia >2 mg/dl comportavano l'esclusione del paziente. Nel

Tabella 1. Profilo biochimico in pazienti con severa compromissione renale

PATOLOGIA	PTH (pg/ml)
Iperparatiroidismo	
Lieve	200 - 400
Moderato	350 - 800
Severo	>700
Patologia ossea da alluminio	10 - 500 (in genere <100)
Malattia adinamica dell'osso	<100 - 150
PATOLOGIA	ALP OSSEA
Iperparatiroidismo	Elevata
Patologia ossea da alluminio	Bassa
Malattia adinamica dell'osso	Bassa
Osteomalacia	Elevata
Osteoporosi	Normale

periodo di osservazione (almeno 3 anni) non sono state dimostrate differenze significative nei livelli di creatinina sierica tra i pazienti trattati con BF e quelli in placebo, pur non rappresentando tali osservazioni un endpoint dello studio. In un'analisi *post hoc* su circa 9.000 pazienti trattati con risedronato, il GFR è stato valutato attraverso la formula di Cockcroft-Gault [5]. I soggetti sono stati divisi in tre gruppi a seconda del grado di insufficienza renale (lieve, moderata, severa) ed equamente randomizzati in gruppo di trattamento e gruppo placebo. L'incidenza di eventi avversi nel periodo di osservazione (tempo medio 2,4 anni) è risultata simile nei due gruppi e non si sono osservate variazioni nei livelli di GFR. Risedronato si è dimostrato sicuro ed efficace nel ridurre l'incidenza di fratture in tutti e tre i sottogruppi, anche nei pazienti con GFR <30 ml/min al basale. È importante sottolineare che si tratta di soggetti in cui la riduzione del GFR è legata esclusivamente all'età. Questi risultati non possono essere estesi ai pazienti con patologie renali specifiche o con severa compromissione della funzionalità renale (GFR <15 ml/min). Inoltre, in considerazione della farmacocinetica dei BF orali, l'Autore ha sottolineato come in questi pazienti la dose dovrebbe essere dimezzata e la durata del trattamento ridotta.

Altrettanto importante risulta il problema della sicurezza renale con l'uso dei BF per via endovenosa. Attualmente, questi farmaci vengono utilizzati per il trattamento dell'osteoporosi "fuori indicazione", nei pazienti con severi disturbi gastrointestinali o problemi di malassorbimento e il loro impiego è stato associato al manifestarsi di lesioni a livello renale. Tali effetti avversi sembrano dipendere dalla velocità di infusione del farmaco e non dalla dose. In trial clinici con zoledronato, riducendo la sua velocità di somministrazione non si sono osservate variazioni nei livelli di creatinemia.

Commento

In letteratura sono scarsi i dati relativi all'utilizzo dei BF in pazienti con compromissione della funzionalità renale. In questo lavoro [4] Miller e coll. analizzano due aspetti importanti del problema: da una parte l'importanza di una corretta diagnosi di osteoporosi nei pazienti con patologie renali croniche o in stadio terminale, dall'altra l'approccio terapeutico in questi soggetti. Dati preliminari sembrano suggerire che i BF orali sono sicuri ed efficaci nel trattamento dell'osteoporosi. Possono essere usati nei pazienti con insufficienza renale età-correlata ai dosaggi usuali. Sicuramente nuovi studi si rendono necessari per stabilire un uso appropriato dei BF nei pazienti uremici.

■ Pazienti anziani affetti da insufficienza renale: il trattamento con BF

Nel lavoro condotto da Linnebur e coll. [6] sono state valutate le variazioni della clearance della creatinina (CrCl) e gli eventi avversi in pazienti anziani con diversi gradi d'insufficienza renale. Si tratta di uno studio retrospettivo su pazienti di età compresa tra 65 e 89 anni, a cui era prescritta una terapia con BF orali per un quadro di osteoporosi o osteopenia (periodo di osservazione: gennaio 1999 - marzo 2003). I pazienti inclusi nello studio sono stati 181 (88,4% donne e 11,6% uomini; età media 79,2 anni). Trentuno (17,1%) di questi soggetti presentavano una severa compromissione della funzionalità

renale (CrCl <35 ml/min), 20 avevano una CrCl <30 ml/min. Centoquattordici pazienti hanno iniziato il trattamento con BF, alendronato o risedronato, nel corso dello studio (durata media della terapia 22,3 mesi). Sono stati raccolti dati sull'età, sesso, peso, altezza, azotemia e creatininemia, nonché storia di eventi avversi. Nei pazienti in esame non sono state osservate variazioni nei livelli di CrCl, né di azotemia dopo l'inizio del trattamento con BF. Eventi avversi si sono verificati in 24 pazienti (13,3%). Si trattava per lo più di disturbi di tipo gastrointestinale, quali nausea, piroisi, disfagia, reflusso gastroesofageo, dolore addominale, insorti in media dopo 10 mesi di terapia. Confrontando la prevalenza di eventi avversi tra i soggetti con e senza severa compromissione della funzionalità renale non sono state notate differenze statisticamente significative tra i due gruppi. Anche per quanto riguarda il numero di soggetti che hanno interrotto la terapia (9 su 181) a causa degli eventi avversi non sono state osservate differenze significative tra i due gruppi (6,5% dei pazienti con severa compromissione renale vs 4,7% dei pazienti con CrCl più alta). Le caratteristiche dei 9 pazienti che hanno interrotto la terapia per gli effetti avversi sono riassunte nella Tabella 2. I dati emersi da questo studio sono sovrapponibili a quelli riportati in altri lavori sull'uso dei BF in pazienti anziani con insufficienza renale. Hansen e coll. [7] hanno valutato l'efficacia e la tollerabilità di alendronato 10 mg/die o 70 mg /sett in 45 maschi di età media di 69,5 anni, 12 dei quali con grave insufficienza renale. La risposta terapeutica in termini di densità minerale ossea è stata simile nei due gruppi, come pure la percentuale di interruzione del trattamento. Lewiecki e Rudolph [8] hanno riportato risultati simili nel loro studio retrospettivo su 124 donne anziane in terapia con BF orali. Nelle donne con grave compromissione renale non sono stati segnalati eventi avversi seri. Miller e coll. [9] hanno valutato l'effetto dell'insufficienza renale sulla tollerabilità e sull'efficacia di risedronato 5 mg/die in 9.000 donne con osteoporosi. L'incidenza di eventi avversi e il grado di riduzione del rischio di frattura sono risultati simili nel gruppo risedronato e nel gruppo placebo. Siris e coll. [10] non hanno riportato una correlazione tra incidenza di eventi avversi e grado di insufficienza renale in 276 pazienti affetti da morbo di Paget trattati con risedronato 30 mg/die (età media 68,1 anni; CrCl 65,9 ml/min).

Tabella 2. Caratteristiche dei 9 pazienti che hanno interrotto il trattamento con bisfosfonati a causa degli eventi avversi

Età	CrCl calcolata (ml/min)	Evento avverso
68	45	Disfagia
72	33	Rash
73	61	Disturbi GI
76	54	Ipertensione, dolore toracico
77	41	Disfagia
82	45	Reflusso GE
85	43	Disfagia
86	68	Reflusso GE, diarrea
87	27	Dolore esofageo, dolore addominale

Commento

Dal lavoro di Linnebur emergono dati interessanti e promettenti. Non sono state riscontrate variazioni nella CrCl in pazienti con insufficienza renale, anche severa, in corso di terapia con BF. Questo sembra suggerire che tali farmaci non alterino la funzionalità renale. Non solo, ma l'incidenza di eventi avversi, per lo più di tipo gastrointestinale, è sostanzialmente sovrapponibile nei pazienti con o senza compromissione severa renale. La percentuale di soggetti che interrompono il trattamento per tali effetti collaterali risulta simile o addirittura inferiore rispetto a quella riportata in altri studi, suggerendo che la tollerabilità della terapia nella popolazione anziana è sovrapponibile a quella in altre popolazioni studiate. Sebbene lo studio presenti dei limiti, ad esempio il disegno retrospettivo e la scarsa numerosità del campione, i dati sono comunque incoraggianti. Sicuramente sono necessari studi prospettici che includano questa tipologia di pazienti.

■ Etidronato: effetti sulla progressione delle calcificazioni delle arterie coronariche di soggetti in emodialisi

Gli eventi cardiovascolari rappresentano la causa di morte più frequente in pazienti con insufficienza renale cronica, spiegando fino al 50% dei decessi. Ai comuni fattori di rischio si devono aggiungere quelli legati all'uremia: durata della dialisi, anemia, severità dell'ipertensione, iperfosforemia e aumentato prodotto calcio-fosfato, disfunzione endoteliale, infiammazione cronica [11].

Nitta e coll. [12] nel loro lavoro hanno valutato gli effetti di un BF, etidronato, sulla progressione delle calcificazioni delle arterie coronariche (CAC) in pazienti in emodialisi e la possibile correlazione tra essa e i livelli circolanti di osteoprotegerina (OPG). Si tratta di 35 soggetti (29 maschi e 6 femmine), di età media di $63,2 \pm 8,2$ anni e con una durata media di dialisi di $7,4 \pm 5,5$ anni. I pazienti sono stati sottoposti a esami bioumoralici (Ca, P, PCR, PTH, OPG sierica) e a indagine densitometrica. Per stimare la progressione delle calcificazioni coronariche è stata utilizzata la tomografia spirale computerizzata (tre misurazioni) e il livello di calcificazione è stato espresso in termini di CAC score. Dopo la seconda scansione TAC i pazienti sono stati trattati con 200 mg/die di etidronato per 14 giorni. Il ciclo è stato ripetuto per 3 volte ogni 90 giorni. Sulla base della risposta alla terapia, espressa come CAC score, i pazienti trattati sono stati, successivamente, suddivisi in *responder* (26) e *non responder* (9). Come gruppo di controllo sono stati studiati 21 soggetti (16 maschi e 5 femmine) in trattamento dialitico da lungo termine, in assenza di terapia con etidronato. Essi sono stati sottoposti a due scansioni TAC con un intervallo medio di 388 ± 21 giorni. Non sono state osservate differenze significative nei livelli plasmatici di Ca, P e PTH, mentre i valori di PCR sono aumentati significativamente (da $0,13 \pm 0,08$ a $0,15 \pm 0,09$ mg/dl; $p=0,02$) nell'intervallo di tempo tra le due misurazioni. Per quanto riguarda le calcificazioni coronariche è stato riscontrato un aumento del CAC score (Tabella 3). Nei pazienti trattati con etidronato, sia nel gruppo dei *responder* che nei *non responder*, i livelli sierici di Ca, P e PTH sono risultati sovrapponibili. I valori di PCR si sono ridotti in modo significativo nei *responder* (da $0,20 \pm 0,14$ a $0,14 \pm 0,09$ mg/dl; $p<0,0001$), mentre sono aumentati nei *non responder* (da $0,12 \pm 0,07$

Tabella 3. Variazione dei dati biochimici e del CAC score nei pazienti di controllo in emodialisi

	TAC 1	TAC 2	p
Ca plasmatico (mg/dl)	8,8 ± 1,0	8,8 ± 0,9	0,797
P plasmatico (mg/dl)	5,6 ± 0,8	5,7 ± 0,7	0,089
PTH (pg/ml)	178,9 ± 65,1	188,4 ± 65,5	0,002
PCR (mg/dl)	0,13 ± 0,08	0,15 ± 0,09	0,020
CAC score (mm ³)	1.345,5 ± 801,3	1.517,2 ± 880,3	< 0,001

a 0,14±0,05 mg/dl; p=0,005). Durante il trattamento con etidronato è stata osservata, inoltre, una riduzione significativa dei livelli di OPG (256,8±15,9 vs 245±14,0 pg/ml; p=0,0161) e si è assistito a una significativa riduzione della progressione delle calcificazioni coronariche (+195 mm³ nei non trattati vs -490 mm³ nei trattati; p<0,01) (Tabella 4). Un'analisi di regressione multipla ha dimostrato che i livelli di OPG rappresentano una variabile indipendente associata alle variazioni di CAC score (p=0,0379). Dal punto di vista densitometrico i valori di densità minerale ossea sono risultati sovrapponibili (da 0,941±0,125 a 0,968±0,246 g/cm²). Nel corso dello studio il farmaco è stato ben tollerato.

Questo lavoro sottolinea come il trattamento con etidronato rallenti la progressione delle calcificazioni coronariche attraverso una riduzione dei livelli di PCR e OPG, suggerendo un effetto diretto del farmaco sulle cellule dei vasi.

Commento

La patologia cardiovascolare è la prima causa di morbilità e mortalità nei pazienti in trattamento dialitico. Studi recenti hanno documentato come i processi di calcificazione vascolare siano attivamente regolati da geni fisiologicamente coinvolti nel metabolismo osseo. Un processo di calcificazione osteogenesi-simile è stato descritto in pazienti diabetici [13]. Il legame tra aterosclerosi e metabolismo osseo è di indubbio interesse e rappresenta, a tutt'oggi, un problema aperto. Il lavoro di Nitta e coll. ci offre nuovi spunti di riflessione sul possibile ruolo dell'OPG nella patogenesi delle calcificazioni nel paziente

Tabella 4. Variazione dei dati biochimici e del CAC score nei pazienti in emodialisi trattati con etidronato

	Responder		Non responder	
	TAC 2	TAC 3	TAC 2	TAC 3
PCR (mg/dl)	0,20 ± 0,14	0,14 ± 0,09*	0,12 ± 0,07	0,14 ± 0,05*
CAC score (mm ³)	3.476 ± 2.618	2.993 ± 2.213*	1.042 ± 811	1.240 ± 1.001*

* p < 0,05 rispetto alla TAC 2

uremico. Questa proteina tende ad aumentare in condizioni di elevato turnover osseo, verosimilmente come meccanismo compensatorio, mentre tende a essere più bassa in condizioni a basso turnover, come la malattia adinamica dell'osso. Molti Autori hanno confermato nei loro lavori questi dati suggerendo un possibile legame tra OPG e calcificazioni vascolari.

La conoscenza dei meccanismi patogenetici alla base dei processi di calcificazioni extrascheletriche può permettere lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche e può gettare le basi per una migliore comprensione della vasculopatia del soggetto non uremico.

Bibliografia

1. Sutton R, Cameron E (1992) Renal osteodystrophy: pathophysiology. *Semin Nephrol* 12:91-100
2. Klawansky S, Komaroff F, Cavanaugh PF et al (2003) Relationship between age, renal function and bone mineral density in the US population. *Osteoporos Int* 14:570-576
3. Sprague S, Josephson M (2004) Bone disease after kidney transplantation. *Semin Nephrol* 24:82-90
4. Miller PD (2005) Treatment of osteoporosis in chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Curr Osteoporos Rep* 3(1):5-12. Review
5. Miller PD, Roux C, Boonen S et al. (2005) Safety and efficacy of oral risedronate in patients with age-related reduced renal function as estimate by the Cockcroft-Gault method: a pooled analysis from 9 clinical trials. *J Bone Miner Res* 20(12):2105-2115
6. Linnebur SA, Milchak JL (2004) Assessment of oral bisphosphonates use in elderly patients with varying degrees of kidney function. *Am J Geriatr Pharmacother* 2(4):213-218
7. Hansen KE, Drake RK, Good TR et al (2003) Efficacy and tolerability of alendronate in veterans with renal insufficiency. Poster presented at 25th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, Minneapolis. Available at: [//www.asbmr.org/mmmeeting/abstracts.cfm](http://www.asbmr.org/mmmeeting/abstracts.cfm). Accessed Number 16, 2003
8. Lewiecki EM, Rudolph LA (2002) Oral bisphosphonates for treatment of osteoporosis in elderly patients with impaired renal function. Poster presented at 24th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, San Antonio. Available at: [//www.asbmr.org/mmmeeting/abstracts.cfm](http://www.asbmr.org/mmmeeting/abstracts.cfm). Accessed Number 16, 2003
9. Miller P, Barton I, Dunlap L et al (2004) Safety and efficacy of risedronate in patients with reduced renal function. A pooled analysis of 9 clinical trials. Poster presented at: 2004 International Osteoporosis Foundation World Congress on Osteoporosis, Rio de Janeiro. Available at: [//www.osteofound.org/wco/2004/pdf/congress_abstracts.pdf](http://www.osteofound.org/wco/2004/pdf/congress_abstracts.pdf). Accessed June 21, 2004
10. Siris E, Magowan S, Brown J et al (2004) Safety and efficacy of risedronate 30 mg/day in patients with reduced renal function. Poster presented at 86th Annual Meeting of the Endocrine Society, New Orleans. Available at: [//www.abstracts2view.com/endo/sessionindex.php](http://www.abstracts2view.com/endo/sessionindex.php). Accessed June 21, 2004
11. Reslerova M, Moe SM (2003) Vascular calcification in dialysis patients: pathogenesis and consequences. *Am J Kidney Dis* 41:S96-S99
12. Nitta K et al (2004) Effects of cyclic intermittent etidronate therapy on coronary artery calcification in patients receiving long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 44:680-688
13. Moe SM, O'Neil KD, Duan D et al (2002) Medial artery calcification in ESRD patients is associated with deposition of bone matrix proteins. *Kidney Int* 61:638-647