

EDITORIALE

Bruno Frediani
Responsabile
Centro Osteoporosi
Istituto di Reumatologia
Università di Siena

L'OSTEOPOROSI DA CORTICOSTEROIDI

I corticosteroidi (CS) hanno rivoluzionato il trattamento di un largo numero di patologie fra cui l'asma, varie forme di artrite, alcune malattie del tessuto connettivo, alcune malattie autoimmuni del tratto gastroenterico e alcune malattie del sistema nervoso centrale. I CS sono spesso dei veri e propri salva-vita, sia usati per terapie a breve termine, sia per terapie a medio e lungo termine. Soprattutto in quest'ultimo caso causano frequenti e importanti effetti collaterali, compresa l'osteoporosi (OP).

Estrapolando i dati di studi anglosassoni si può stimare che circa 300.000 italiani assumano CS per via orale in maniera continuativa e che circa 1.800.000 lo facciano per via inalatoria.

L'OP primitiva riguarda 3.000.000 di donne in postmenopausa, di cui 1/3 va incontro a fratture, ma la prevalenza di fratture nell'osteoporosi indotta da CS (CIO) è 20 volte superiore, come si può dedurre valutando i gruppi di controllo dei più recenti trial internazionali sull'uso di bisfosfonati nell'OP postmenopausale e nella CIO.

L'uso di CS si verifica maggiormente nel sesso femminile e tra i 50 e gli 80 anni, ossia in un momento critico per il metabolismo osteoscheletrico. La prevalenza di CIO dipende da numerosi fattori, legati alla dose cumulativa, alla durata del trattamento, alla presenza di altri fattori di rischio fra cui anche la malattia di fondo curata con i CS. Alcuni studi clinici hanno evidenziato una più rapida perdita di massa ossea nei primi 6-12 mesi che mediamente è del 7% annuo, mentre altri studi biotipici hanno evidenziato una demineralizzazione trabecolare che raggiunge il 30%.

Questi dati sono una media di valori molto variabili. A parità di dosaggio, età postmenopausale e attività e stadio di malattia di fondo vari soggetti possono essere diversamente sensibili all'impatto dei CS. In merito si sta studiando il polimorfismo del recettore dei CS. Un altro aspetto genetico riguarda il polimorfismo del recettore della vitamina D, che avrebbe un ruolo nel determinismo del picco di massa ossea e nella risposta ai CS.

Patogenesi della CIO

I CS influenzano l'omeostasi osteoscheletrica attraverso numerosi e complessi meccanismi in parte diretti sulle cellule ossee e in parte mediati da modificazioni degli ormoni calciotropi.

A livello cellulare i CS sopprimono il reclutamento degli osteoblasti e ne determinano la depressione funzionale, con conseguente riduzione della matrice non

calcificata neoformata. Ciò avviene per diretta inibizione dell'espressione genica a livello trascrizionale e post-trascrizionale del gene che codifica il collagene di tipo I, ma anche per stimolo alla produzione di mRNA del collagene di tipo 3. I CS, inoltre, riducono negli osteoblasti l'espressione genica dell'inibitore tissutale della metalloproteasi I (TIMP), che riduce la degradazione del collagene di tipo I. I CS inibiscono l'espressione del gene che codifica l'integrina B-1, che determina l'adesione degli osteoblasti alla matrice proteica e la sua mineralizzazione. I CS inibiscono la sintesi delle PGE₂, che stimolano la sintesi delle proteine collageniche e non collageniche dell'osso. Altri effetti riguardano i cosiddetti fattori di crescita.

I CS riducono direttamente l'IGF-1 e indirettamente, attraverso l'incremento della sintesi dell'IGFBP-6, l'IGF-2 con riduzione della matrice proteica e del riassorbimento osteoclastico. Inoltre, viene inibito il legame del TGF-beta con il suo recettore, con conseguente riduzione dell'attività osteoblastica e stimolo dell'attività osteoclastica e aumento della sensibilità alla IL-1.

Il numero dei recettori della vitamina D (VDR) negli osteoblasti è risultato drasticamente ridotto in presenza di CS.

L'effetto più sorprendente è stato dimostrato nel 1998 dal gruppo di Manolagas: i CS inducono, sia nell'animale sia nell'uomo, l'apoptosi degli osteoblasti e degli osteociti. La morte degli osteociti sarebbe tra l'altro la causa dell'osteonecrosi.

L'azione sugli osteoclasti è più controversa: l'effetto diretto sarebbe prevalentemente inibitorio, nonostante le modificazioni sulle citochine abbiano spesso segno opposto, mentre in caso di aumento del PTH, il riassorbimento può essere aumentato soprattutto nelle terapie a lungo termine.

Recentemente è stato dimostrato che i CS inibiscono l'osteoprotegerina (OPG), proteina che inibisce l'osteoclastogenesi, interagendo con il RANKL al posto del RANK. L'interazione fra RANK e RANKL normalmente provoca la differenziazione e la maturazione sia dei precursori degli osteoclasti sia degli osteoblasti.

Riguardo agli effetti sul metabolismo calcio-fosforo, i CS riducono l'assorbimento intestinale del calcio (per riduzione dei VDR e forse per ridotta attivazione renale della vitamina D) e aumentano la calciuria, determinando indirettamente un aumento del PTH. Inoltre, i CS avrebbero effetti diretti anche sulla secrezione di questo ormone e sulla sensibilità del relativo recettore osteoblastico.

I GC causano la riduzione degli ormoni sessuali sia indirettamente, riducendo la produzione pituitaria e surrenalica, sia direttamente sulla secrezione gonadica.

Prevenzione e trattamento della CIO

Nei pazienti che assumono CS la riduzione della massa ossea porta a un rischio di frattura che, come abbiamo detto all'inizio, è molto più alto di quello di soggetti affetti da OP postmenopausale o senile, ma anche di quello di soggetti con artrite non trattata con CS. Ciò avviene non solo per una maggiore demineralizzazione, ma anche a parità di massa ossea, a testimoniare la presenza di alterazioni biomeccaniche di tipo qualitativo oltreché quantitativo. Le fratture sono più comuni là dove prevale l'osso trabecolare (vertebre e coste), ma anche a livello femorale, dove risultano triplicate rispetto ai soggetti non sottoposti a terapia cortisonica. Nei soggetti trapiantati il rischio raddoppia ulteriormente anche per l'uso di immunosoppressori.

Ciò fa sì che nella CIO non si possa accettare quella di -2,5 DS come soglia densitometrica diagnostica e di intervento terapeutico, ma si debbano considerare valori di guardia quelli di -1 o -1,5 DS.

In due studi è stato osservato che solamente l'8-14% dei soggetti in trattamento cronico con CS si sottopone a una qualche terapia o prevenzione della CIO, per cui occorre sensibilizzare la classe medica, e di conseguenza i pazienti, a questo problema attraverso un'attenta informazione oltre che attraverso linee guida facilmente praticabili.

Non completamente soddisfacenti sono risultate le linee guida emanate nel 1996 e nel 1998, rispettivamente, dall'ACR e da un gruppo britannico appositamente costituitosi.

Le linee britanniche sono previste per chi assume la dose quotidiana di almeno 7,5 mg di prednisone o equivalente. In realtà tutta una serie di lavori, fra cui anche uno recente del gruppo SIR per lo studio dell'OP nelle malattie reumatiche, ha dimostrato che anche dosi quotidiane più piccole sono osteopenizzanti.

La riduzione del fumo e dell'alcol, lo svolgimento di una regolare attività fisica, la riduzione del rischio di cadute, personale e ambientale, la supplementazione di calcio e vitamina D in anziani istituzionalizzati e in caso di carenza alimentare devono essere considerate quali misure generali. Inoltre, è raccomandata la rivalutazione della dose minima efficace del CS e, in caso di intolleranza ai glucidi o di altri effetti collaterali, il passaggio a deflazacort.

In presenza di dosi di almeno 15 mg di prednisone o equivalente per almeno 6 mesi, in presenza di una frattura o di altri forti fattori di rischio (età >65 anni, menopausa antecedente i 45 anni, indice di massa corporea <20, fumo, anamnesi familiare di fratture da fragilità), si può prescindere da una valutazione densitometrica, sebbene occorra procedere a una serie di valutazioni di laboratorio che sono tese anche a escludere altre cause di OP secondaria (rx colonna, VES, calcemia, fosforemia, fosfatasi alcalina, emocromo, elettroforesi proteica, ormoni tiroidei, testosterone totale nei maschi, estradiolo nelle donne amenorroiche in premenopausa). In caso di ipogonadismo la terapia di prima scelta consigliata è l'estradiolo (in premenopausa), l'HRT (in postmenopausa), il testosterone (nel maschio). In assenza di ipogonadismo (quindi in premenopausa o nel maschio) o in caso di insuccesso o rifiuto da parte del paziente si consigliano bisfosfonati, calcitriolo, fluoro, calcitonina nasale.

In caso di dosi inferiori ai 15 mg di prednisolone o equivalente, in assenza di fratture e di altri fattori forti di rischio, la BMD indirizza il comportamento da seguire. Se il T-score è <-1,5 si rientra automaticamente nell'iter sopraesposto; se il T è compreso fra 0 e -1,5 bisogna valutare la perdita dopo un anno; se supera il 4% lombare o il 7% femorale si rientra nell'iter sopraesposto, altrimenti si rimisura la BMD ogni 3-5 anni. Se il T-score è >0 basta rimisurare la BMD dopo 3-5 anni.

Con particolare riferimento ai bambini viene consigliato l'uso di deflazacort, CS per via inalatoria o topica e somministrazione a giorni alterni.

Le linee guida dell'ACR sono simili e distinguono formalmente il paziente con o senza frattura da fragilità e, nella sostanza, presentano dei provvedimenti simili. Viene anche qui consigliata una valutazione clinica-laboratoristica, che è ancor più estesa (per esempio, il dosaggio della 25-OHvitD). La densitometria viene comunque consigliata (femorale in tutti i soggetti, lombare prima dei 60 anni), ma la terapia indicata è indipendente dal risultato densitometrico e dei test di laboratorio: calcio + vitamina D + HRT (estradiolo in premenopausa con irregolarità mestruali) + aumento dell'attività fisica. In assenza di fratture, in caso di T-score >-1, si consiglia l'HRT solo in postmenopausa. Solo in seconda battuta vengono consigliati bisfosfonati, calcitonina, fluoro e steroidi anabolizzanti. In presenza di calciuria >300

mg/die e in assenza di terapia con calcitriolo, viene indicato l'uso di un tiazidico, altrimenti deve essere corretta la dose di calcio e/o di calcitriolo.

Per concludere bisogna fare un cenno su alcune problematiche sollevate soprattutto dalle linee guida britanniche.

Riguardo all'ipotetico ruolo protettivo svolto da deflazacort sulla massa ossea, in letteratura non sono presenti dati concordanti su questa azione; forse è ipotizzabile per l'impiego di deflazacort ad alti dosaggi, mentre per bassi dosaggi esso è dubbio, anche perché il farmaco sembra troppo spesso essere stato sottodosato in virtù di un erroneo rapporto dose/equivalenza con prednisone (non 6/5 bensì 7-8/5).

Un altro aspetto riguarda la cosiddetta dose minima efficace. Alcuni studi hanno dimostrato che il sottodosaggio di CS soprattutto in presenza di artrite in fase attiva determina una maggiore demineralizzazione rispetto a un dosaggio minimo ma tale da abbattere gli indici di flogosi. Del resto è noto che i CS abbattano i livelli di IL-6 e TNF, che sono causa di OP nell'artrite reumatoide.

L'altra considerazione riguarda la terapia a giorni alterni, che non si è dimostrata protettiva anche in presenza di dosi cumulative più basse, rispetto alla terapia quotidiana.

Per quanto riguarda gli steroidi per via inalatoria, essi risultano particolarmente osteopenizzanti se vengono superate le dosi consigliate (da 2 a 8 spray al dì); comunque, seppur in minor misura rispetto alla terapia orale, determinano demineralizzazione anche a dosi di comune uso, soprattutto dopo alcuni anni di terapia. A tal riguardo esistono molecole che alle dosi comuni sono meno dannose, come budesonide e fluticasone, ma che purtroppo non sono assorbite per via orale e parenterale.

A tale proposito la ricerca si sta indirizzando nell'allestire molecole selettive che agiscano soprattutto come antiflogistici a livello dei fattori di trascrizione (trans-soppressione; origine degli effetti benefici dei CS) non avendo azioni endocrino-metaboliche mediate da meccanismi di legame col recettore (transattivazione; origine degli effetti collaterali).

Ma la cosa più importante è che, alla luce dei più recenti dati pubblicati, le linee guida risultano datate soprattutto per il ruolo secondario che attribuiscono ai bisfosfonati.

Infatti nel 1998 sono stati pubblicati i risultati della prevenzione e terapia della CIO a un anno di studio con alendronato in pazienti affetti da varie patologie e che assumevano mediamente 10 mg di prednisone. Tutti i pazienti assumevano calcio (800-1000 mg/die) e vitamina D (250-500 UI/die). La massa ossea risultava aumentata in tutto lo scheletro, indipendentemente dal sesso, dallo stato menopausale, dalla dose di CS e dalla patologia di fondo (*Figura 1*); la riduzione delle fratture vertebrali non risultava significativa, pur essendo del 40%. Lo studio, esteso al secondo anno, raggiungeva la significatività in termini di riduzione dell'incidenza di fratture (oltre il 60%) riunendo i dati di diversi dosaggi. Infatti, solo il 2% dei pazienti trattati, rispetto a quasi il 4% di quelli trattati con placebo, presentava fratture vertebrali (*Figura 2*). Alendronato risultava ben tollerato; in particolare non si registrava aumento degli effetti collaterali in associazione a FANS o a farmaci di fondo.

Risultati sovrapponibili sono stati recentemente pubblicati per residronato. Anche in questo caso la significatività statistica nella riduzione delle fratture è stata raggiunta

Figura 1. CIO: valutazione della BMD vertebrale a seconda del sesso/menopausa/impiego di estrogeni

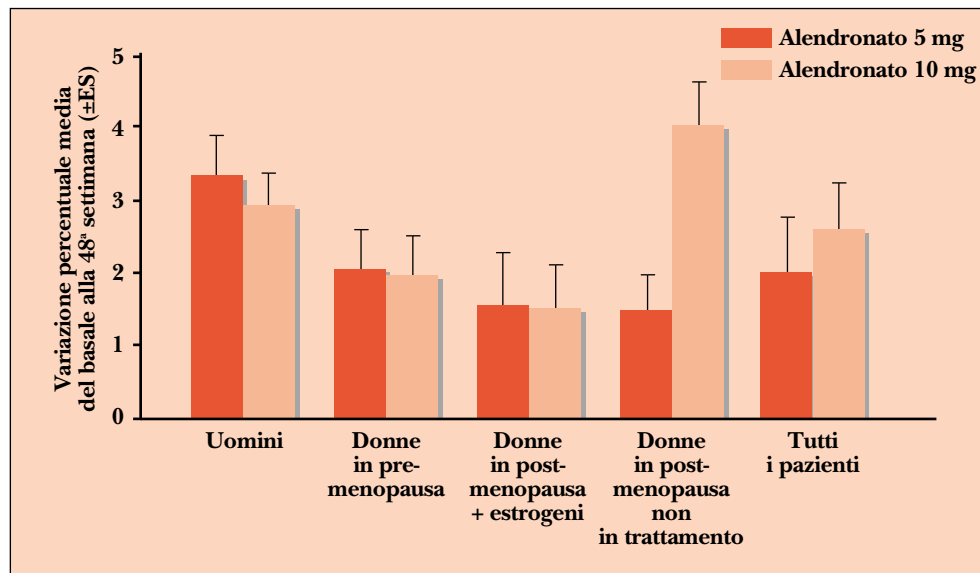
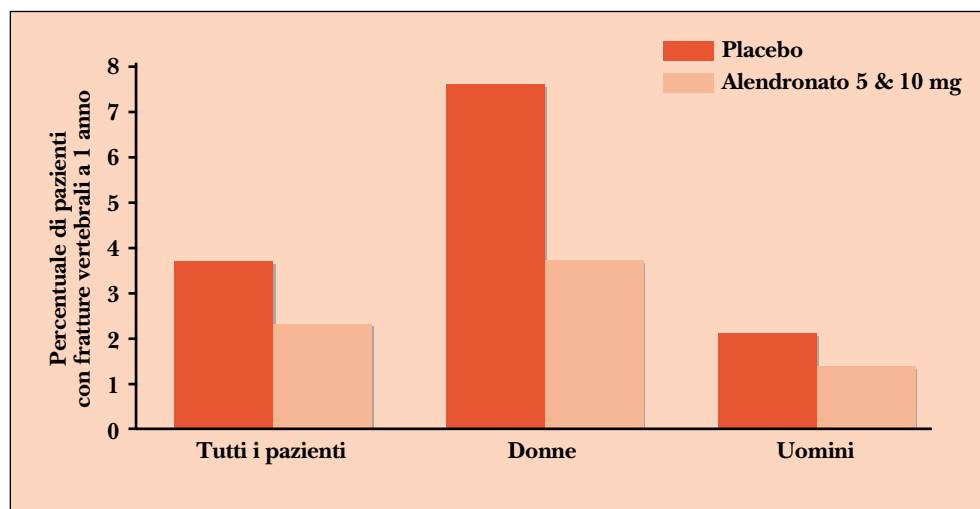


Figura 2. CIO: efficacia di alendronato sulle fratture vertebrali morfometriche a seconda del sesso



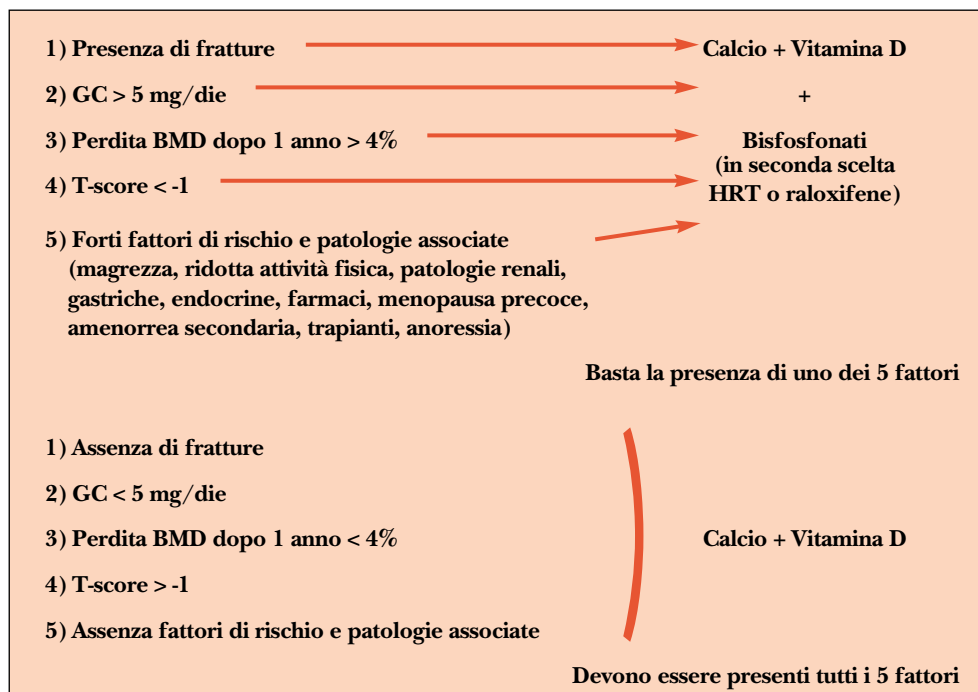
riunendo due sottogruppi di studio: quello di prevenzione e quello di trattamento.

Questi studi hanno portato in Italia, solamente per queste due molecole, all'indicazione "osteoporosi da corticosteroidi" e alla rimborsabilità (nota 79), in presenza di una frattura e nel caso di dosi di almeno 7,5 mg di prednisone o equivalente, protrattesi per almeno 6 mesi.

A nostro avviso, seguendo un comportamento più rispondente all'esperienza quotidiana e ad alcuni contributi scientifici, si potrebbe porre l'indicazione all'uso di un bisfosfonato, in presenza di un fattore di rischio già a dosi di 5 mg di prednisone protrattesi (o in previsione di protrarsi) per tre mesi (Figura 3).

Quello che stupisce in questi studi è che l'effetto di alendronato e risedronato sulla

Figura 3. Linee guida terapeutiche nel paziente da trattare a lungo termine con glucocorticoidi (GC) (> 3 mesi)



massa ossea, seppur significativo, non sia esaltante ad onta di un massiccio effetto sulla riduzione di incidenza di fratture. Questi risultati sono ancora più favorevolmente sorprendenti se si tiene conto dei meccanismi patologici della CIO (inibizione prevalentemente osteoblastica) e del meccanismo di azione più noto degli aminobisfosfonati (inibizione prevalentemente osteoclastica).

Tutto ciò fa ipotizzare che queste molecole abbiano un meccanismo di azione più complesso.

Recentemente è stato dimostrato che alendronato inibisce l'IL-6, uno dei fattori osteopenizzanti della flogosi soprattutto nell'artrite reumatoide; tale IL risulta comunque aumentata dalla carenza estrogenica e stimola il riassorbimento osteoclastico, ma inibisce anche l'attività osteoblastica.

Ancora più interessante è l'osservazione in vitro che alendronato inibisce l'apoptosi degli osteoblasti e degli osteociti indotta da CS. Un simile effetto è attribuibile al paratormone, che si è rivelato estremamente efficace nella CIO se associato a estrogeni.

L'associazione di un potente stimolatore degli osteoblasti (PTH) con un potente inibitore degli osteoclasti, che rispetta se non addirittura stimola l'attività osteoblastica (un aminobisfosfonato come alendronato o residronato) dovrebbe in futuro dare i migliori risultati nella terapia della CIO.