

## COMPLICANZE SCHELETRICHE DEI FARMACI, A PARTE I GLUCOCORTICOIDI

Responsabile Editoriale  
**Vincenzo Toscano**

Le cause di osteoporosi secondaria rappresentano il 40% circa delle cause di frattura da fragilità e sono legate sia a malattie croniche (1) che a diversi farmaci: oltre ai ben noti effetti legati all'uso cronico di glucocorticoidi, altri tipi di farmaci sono stati associati ad aumentato rischio fratturativo, come recentemente riportato in un articolo pubblicato su *Clinical Endocrinology* (2).

### TERAPIE ORMONALI

#### Inibitori dell'aromatasi (AI)

L'uso degli AI è correlato a un'accelerazione della perdita di densità minerale ossea (DMO), in quanto l'inibizione dell'aromatasi (reversibile - con anastrozolo e letrozolo - o irreversibile - con exemestane) comporta l'eliminazione dell'unica fonte in fase post-menopausale di estrogeni, i cui livelli sono inversamente correlati alla riduzione della DMO. I dati presenti in letteratura al riguardo sono molto interessanti:

- è possibile che gli effetti scheletrici avversi degli AI siano stati sovrastimati, in quanto nella maggior parte degli studi sono stati confrontati con il tamoxifene, che esercita effetto positivo sulla DMO. Tuttavia, nell'unico studio disponibile *vs placebo*, exemestane ha determinato un aumento del riassorbimento osseo e una diminuzione della DMO al femore;
- non esistono studi che abbiano valutato come *end-point* primario il rischio di frattura legato alla terapia con AI, ma in alcuni *trial* oncologici nelle donne trattate con AI è stato documentato un incremento del rischio di frattura di circa 1.5 volte rispetto a quelle trattate con tamoxifene, che può ridursi alla sospensione della terapia (3);
- nell'unico studio *vs placebo*, di piccola dimensione campionaria, non è stato documentato un incremento del rischio di frattura con exemestane.

Gli autori concludono che **la terapia con AI va considerata come fattore di rischio aggiuntivo per frattura nelle pazienti dopo i 60 anni di età.**

#### Analoghi del GnRH

**Nelle donne** in pre-menopausa l'uso degli analoghi del GnRH, che determinano ipogonadismo centrale, è correlato ad aumento della perdita di DMO (30% delle adolescenti con endometriosi trattate con analoghi del GnRH hanno riduzione della DMO), parzialmente recuperabile dopo sospensione; non sono disponibili dati sul rischio di frattura di queste pazienti e degli adolescenti trattati con analoghi del GnRH. Tuttavia, se è previsto un trattamento > 6 mesi, è suggerita l'aggiunta di estro-progestinici ("*add-back*") per ridurre il rischio di osteoporosi; in alternativa, nelle pazienti con accelerata perdita di DMO e/o ad alto rischio di frattura è possibile considerare la sospensione della terapia.

**Negli uomini** trattati per carcinoma prostatico, studi prospettici hanno dimostrato una riduzione della DMO del 2-3%/anno nei primi anni e un progressivo declino nei soggetti trattati a lungo termine. Studi osservazionali hanno suggerito un incremento delle fratture cliniche (4), per cui nei pazienti anziani con carcinoma della prostata sembra opportuna la valutazione del rischio di frattura.

#### Medrossiprogesterone acetato *depot* (DMPA)

Il DMPA è un agente anti-concezionale non prescrittibile in Italia, che agisce inducendo ipogonadismo ipogonadotropo e di conseguenza perdita di DMO. Questo effetto viene prevenuto dalla somministrazione di estrogeni e regredisce alla sospensione di DMPA. I pochi studi caso-controllo disponibili sembrano suggerire un incremento del rischio di frattura di 1.2-1.5 volte nelle donne in terapia con DMPA. Considerando, tuttavia, il basso rischio di frattura in pre-menopausa, la durata della terapia (frequentemente breve) e la reversibilità del suo eventuale effetto negativo sul tessuto scheletrico **nelle donne in età fertile**, gli autori sostengono come non siano necessari accorgimenti specifici in queste pazienti.



**Iacopo Chiodini** ([iacopo.chiodini@policlinico.mi.it](mailto:iacopo.chiodini@policlinico.mi.it)) & **Elisa Cairolì**  
Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità - Università degli Studi di Milano  
UO Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Fondazione IRCCS Ca' Granda  
Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

A cura di:  
**Renato Cozzi**

Invece, **nelle donne in post-menopausa**, il pregresso utilizzo di DMPA può essere considerato un fattore di rischio per osteoporosi.

## CHEMIOTERAPICI

### Chemioterapia

Studi *in vitro* e su modelli animali hanno dimostrato che metotrexate, doxorubicina e cisplatino hanno effetto di deplezione dei precursori degli osteoblasti.

**Nei bambini** questi agenti determinano una riduzione della crescita lineare e dell'altezza finale e verosimilmente anche della DMO, con aumento del rischio di frattura nell'età adulta.

**Nelle donne in età pre-menopausale** l'effetto negativo a livello osseo sembra legato al deficit gonadico indotto dalla chemioterapia stessa, che è massimo nei primi 6-12 mesi dall'inizio della terapia. Tuttavia, è ipotizzabile un effetto diretto di questi farmaci sulle cellule ossee, alla luce del fatto che anche **donne in post-menopausa** trattate con chemioterapici presentano una perdita di DMO.

I dati **nel maschio** sono contrastanti ed è possibile che il riscontro di ridotta DMO in uomini trattati per linfoma di Hodgkin e per neoplasie ematologiche sia in realtà legato alla presenza di ipogonadismo.

Non sono disponibili dati sull'effetto pro-fratturativo di questi agenti né linee guida condivise: tuttavia, **nei bambini e nelle donne in pre-menopausa la terapia con bisfosfonati è efficace nel ridurre la perdita di DMO**; appare inoltre utile il monitoraggio della velocità di crescita e la determinazione della DMO nell'età adulta.

### Inibitori delle tirosin-chinasi (TKI)

I bersagli molecolari dei TKI (imatinib, nilotinib e dasatinib) sono presenti anche nelle cellule del tessuto scheletrico e questo spiega il loro effetto inibitorio sulla proliferazione osteoblastica e sull'osteoclastogenesi; non sembra esserci effetto inibitorio sulla funzione osteoblastica. Studi su modelli animali hanno dimostrato come l'imatinib riduca la DMO e l'apposizione ossea. Studi sull'uomo hanno suggerito che imatinib e nilotinib determinano iperparatiroidismo secondario e incremento del rimodellamento scheletrico, ma non perdita di DMO.

In generale **nell'adulto** i TKI appaiono sicuri per il tessuto scheletrico, mentre dati **sui bambini** sembrano suggerire la possibile inibizione della crescita lineare.

Gli autori dell'articolo non ritengono che in letteratura siano attualmente presenti sufficienti evidenze per raccomandare la valutazione della salute scheletrica in tutti i pazienti trattati con TKI.

### Ciclosporina e terapia anti-retrovirale (ART)

I pochi studi disponibili sull'effetto della ciclosporina sull'osso in mono-terapia (senza associazione con glucocorticoidi) non suggeriscono un effetto negativo.

Negli ultimi anni l'attenzione nei pazienti con HIV si è focalizzata sulle complicanze dell'ART, che possono riguardare anche il tessuto scheletrico. Dati preclinici suggeriscono un effetto da ART di incremento dell'attività osteoclastica e di inibizione di quella osteoblastica. Tuttavia, i dati clinici sono influenzati dal fatto che la DMO in questi pazienti risente del basso peso corporeo e dell'ipovitaminosi D.

**Il rischio di frattura è aumentato**, ma apparentemente solo nei primi due anni di terapia, dopo i quali la DMO non appare diminuita (5): all'inizio dell'ART (in particolare con tenofovir), infatti, il *turn-over* osseo è aumentato e la DMO diminuita, probabilmente sia per un effetto diretto sulle cellule ossee che per un effetto fosforico.

## TERAPIE NEURO-PSICHIATRICHE

### Inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI)

Questi farmaci aumentano i livelli di serotonina. Le cellule del tessuto osseo esprimono diversi recettori per la serotonina, la cui attivazione può determinare effetti diversi a seconda del tipo di recettore coinvolto. Gli studi su animali hanno dato risultati contrastanti. Studi in vivo hanno mostrato (sia in donne che in uomini e bambini) un effetto negativo degli SSRI sulla DMO; tuttavia, il WHI e un altro studio di coorte in donne di mezza età non hanno confermato questi dati. Alcuni studi osservazionali hanno suggerito un rischio fratturativo aumentato di 1.5 volte nei soggetti che fanno uso di SSRI. Tuttavia, data la mancanza di studi randomizzati d'intervento, non è possibile escludere che tale rischio sia legato all'influenza della gravità della malattia di per sé su fattori extra-scheletrici (attività fisica, rischio di cadute, ecc), piuttosto che a un effetto diretto degli SSRI. In assenza di linee guida, gli autori concludono che nei soggetti in terapia con SSRI una **valutazione della DMO e del rischio di frattura appare utile solo dopo i 60 anni**.

### Anti-psicotici

Alcuni studi osservazionali hanno suggerito una riduzione della DMO e un aumento del rischio di frattura nei pazienti in terapia con questi farmaci: questo potrebbe dipendere dall'ipogonadismo indotto dall'iperprolattinemia iatrogena legata all'impiego di alcuni di questi agenti. Tuttavia, nei pazienti trattati con questi farmaci non sembrano esserci differenze in termini di DMO o rischio di frattura associate ai livelli di prolattina. Un recente studio ha suggerito che l'effetto negativo degli anti-psicotici sulla DMO è indipendente dalla presenza di fattori confondenti quali basso peso corporeo, fumo di sigaretta, ridotta attività fisica e abitudini alimentari. In presenza di osteopenia od osteoporosi, si suggerisce al momento l'utilizzo di anti-psicotici che non aumentino i livelli di prolattina, ma attualmente non vi sono specifiche linee guida.

### Anti-epilettici

Quelli che possono avere un effetto negativo sul tessuto scheletrico sono gli induttori del citocromo P450 (fenobarbital, fenitoina, carbamazepina e primidone) e il valproato di sodio, che aumentano il catabolismo della vitamina D determinando osteomalacia. In accordo con tale ipotesi, alcuni studi hanno dimostrato in questi pazienti bassi livelli di vitamina D, iperparatiroidismo secondario, aumento dei marcatori di *turn-over* scheletrico e riduzione della DMO, che raggiunge l'1.8%/anno nei maschi giovani. Una recente metanalisi suggerisce anche un incremento del rischio di frattura nei soggetti trattati con questi agenti (6). Alla luce di questi dati, appare **utile una valutazione dei livelli di vitamina D nei soggetti trattati con anti-epilettici**.

## ALTRE TERAPIE

### Tiazolidinedioni (TZD)

Questi farmaci (rosiglitazone e pioglitazone) sono agonisti del PPAR $\gamma$ , importante fattore di trascrizione che stimola la differenziazione della cellula mesenchimale in adipocita anziché in osteoblasta. Studi preclinici hanno suggerito un effetto di stimolo sugli osteoclasti e inibizione sugli osteoblasti legato ai TZD; alcuni studi randomizzati hanno suggerito un effetto di inibizione dell'apposizione ossea e riduzione della DMO in pazienti trattati con TZD. L'**aumento del rischio di frattura** (1.5 volte in soggetti di mezza età) sembra presente solo nella popolazione femminile, ma potrebbe essere maggiore in donne più anziane ed essere presente anche nei maschi anziani; l'effetto sembra comparire dopo almeno due anni di terapia e non è chiaro se sia reversibile. L'utilizzo di questi farmaci dovrebbe essere riservato a soggetti a basso rischio di frattura.

### Diuretici dell'ansa

L'effetto di questi farmaci sul cotrasportatore Na-K-Cl (inibizione del riassorbimento renale di sodio e cloro nell'ansa di Henle), determina ipercalciuria e iperparatiroidismo secondario. Questo spiega l'incremento degli indici di *turn-over* scheletrico e l'osservazione in uno studio randomizzato della riduzione della DMO femorale (2%/anno) in donne in post-menopausa e in maschi adulti. Diversi studi hanno valutato il rischio di frattura associato ai diuretici dell'ansa senza evidenziarne un aumento significativo, con l'eccezione di uno studio in soggetti anziani in cui la terapia con diuretici dell'ansa era associata a un aumento di 3.9 volte del rischio di frattura di femore.

### Inibitori di pompa protonica (PPI)

L'effetto negativo dei PPI sul tessuto scheletrico può essere dovuto a una riduzione dell'assorbimento gastro-intestinale di calcio e a un effetto inibitorio diretto sugli osteoclasti e osteoblasti. Studi in vivo hanno però evidenziato che la riduzione dell'assorbimento di calcio è presente solamente in condizioni di dieta ipocalcica e non hanno mostrato una chiara influenza di questi farmaci sul *turn-over* scheletrico; inoltre, la maggior parte degli studi non ha dimostrato una riduzione della DMO nei soggetti in terapia con PPI. Tuttavia, gli studi osservazionali disponibili suggeriscono nel loro insieme la presenza in questi pazienti di un **aumento del rischio di frattura** (1.4 volte al femore e 1.6 volte a livello vertebrale).

### COMMENTO

La revisione della letteratura nell'articolo è certamente completa. È necessario sottolineare però che non viene considerato un **elemento fondamentale nella patogenesi del danno scheletrico da farmaci, la riduzione della qualità dell'osso**. Ciò spiega perché i soggetti trattati con questi farmaci spesso presentino frattura in presenza di DMO ancora nella norma o solamente lievemente ridotta e di conseguenza come sia utile la morfometria vertebrale. Inoltre, l'assunto più volte riproposto nel testo, per cui nelle popolazioni a basso rischio di frattura, l'aumento del rischio fratturativo ha poco impatto, può essere importante dal punto di vista di stime di costo-efficacia ma appare non applicabile nella pratica clinica nel singolo soggetto.

### CONCLUSIONI

Diversi farmaci oltre ai glucocorticoidi sono al momento sotto osservazione per il loro potenziale danno scheletrico:

- per TKI, ciclosporina, diuretici dell'ansa i dati sono al momento insufficienti per stabilire un chiaro effetto negativo;
- per **SSRI, anti-psicotici, anti-epilettici e PPI** è stato suggerito un **aumento del rischio fratturativo** e quindi nei pazienti trattati con questi farmaci può essere necessaria la valutazione del rischio di frattura;
- altri agenti (DMPA, chemioterapici e ART) sono certamente associati ad aumento del rischio di frattura, ma vengono generalmente prescritti a soggetti a basso rischio fratturativo generale;
- un ultimo gruppo di agenti (**AI, analoghi del GnRH e TZD**) è associato a un **aumento del rischio di frattura ulteriore rispetto a quello già aumentato per la patologia di base** per cui questi farmaci vengono prescritti: in questi soggetti è necessaria la stima del rischio di frattura.

In generale, la valutazione del metabolismo calcio-fosforo e del rischio di frattura è utile in tutti i pazienti in terapia con questi farmaci, sia per la patologia stessa per la quale vengono utilizzati che per i loro effetti sul tessuto scheletrico (7).

#### BIBLIOGRAFIA

1. Eller-Vainicher C, et al. Prevalence of subclinical contributors to low bone mineral density and/or fragility fracture. *Eur J Endocrinol* [2013, 169: 225-37](#).
2. O' Sullivan S, Grey A. Adverse effect of drugs – beyond glucocorticoid. *Clin Endocrinol* [2015, 82: 12-22](#).
3. Amir E, et al. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* [2011, 103: 1299-309](#).
4. Shahinian VB, et al. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Eng J Med* [2005, 352: 154-64](#).
5. Yin MT, et al. Fractures after antiretroviral initiation. *AIDS* [2012, 26: 2175-84](#).
6. Shen C, et al. Association between use of antiepileptic drugs and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *Bone* [2014, 64: 246-53](#).
7. Hofbauer LC, et al. Approach to the patient with secondary osteoporosis. *Eur J Endocrinol* [2010, 162: 1009-20](#).
8. Chiodini I, Palermo A. Osteoporosi iatrogena non steroidea. [Endowiki](#).