

ARTICOLI ORIGINALI

# Prevenzione del danno osseo nei pazienti trattati con corticosteroidi in Piemonte e Valle d'Aosta



Per il Gruppo di Nefrologia Clinica Piemontese: **Silvana Savoldi**<sup>1</sup>, Franca Giacchino<sup>2</sup>, Cristiana Rollino<sup>3</sup>, Marco Manganaro<sup>4</sup>, Luca Besso<sup>5</sup>, Cristina Izzo<sup>6</sup>, Bruno Gianoglio<sup>7</sup>, Alessandro Amore<sup>7</sup>, Roberta Fenoglio<sup>3</sup>, Piero Stratta<sup>6</sup>

(1) Unit of Nephrology and Dialysis - Ospedale di Cirié (TO)

(2) Unit of Nephrology and Dialysis - Ospedale di Ivrea (TO)

(3) SCUD of Nephrology and Dialysis - Ospedale S. G. Bosco - Torino

(4) Unit of Nephrology and Dialysis - Ospedale SS Antonio e Biagio e C. Arrigo - Alessandria

(5) Unit of Nephrology and Dialysis - Città della Salute - Torino

(6) Unit of Nephrology and Dialysis - Università del Piemonte Orientale - Novara

(7) Unit of Nephrology and Dialysis - Ospedale Infantile Regina Margherita - Torino

Collaborators: <sup>a</sup>Vella Maria Carmela, <sup>b</sup>Piccoli Giorgina B, <sup>c</sup>Cesano Giulio, <sup>d</sup>Chiarinotti Dorian, <sup>1</sup>Licata Carolina, <sup>e</sup>Cravero Raffaella, <sup>f</sup>Bainotti Serena, <sup>g</sup>Manes Massimo, <sup>h</sup>Berutti Silvia, <sup>4</sup>Brezzi Brigida, <sup>2</sup>Reinero Giovanni, <sup>6</sup>Elisabetta Radin.

<sup>a</sup>Unit of Nephrology and Dialysis, Verbania

<sup>b</sup>Unit of Nephrology and Dialysis - San Luigi (TO)

<sup>c</sup>Unit of Nephrology and Dialysis, Ospedale Martini - Torino

<sup>d</sup>Unit of Nephrology and Dialysis, Ospedale Maggiore - Novara

<sup>e</sup>Unit of Nephrology and Dialysis, Ospedale di Biella

<sup>f</sup>Unit of Nephrology and Dialysis, Santa Croce e Carle Hospital - Cuneo

<sup>g</sup>Unit of Nephrology and Dialysis, Ospedale di Aosta

<sup>h</sup>Unit of Nephrology and Dialysis, Mauriziano Hospital - Torino

Corrispondenza a: Silvana Savoldi; Mail: [ssilvana@tin.it](mailto:ssilvana@tin.it)

## Abstract

Nel 2014 il gruppo di Nefrologia Clinica Piemontese ha condotto un'indagine retrospettiva in Piemonte e Valle d'Aosta per confrontare l'approccio terapeutico di prevenzione del danno osseo nei pazienti in terapia con corticosteroidi. Hanno partecipato all'indagine quindici centri di Nefrologia e Dialisi di Piemonte e Valle d'Aosta. L'incidenza delle fratture è estremamente variabile fra i centri; 3 centri non dispongono del dato e 1 riferisce rari casi di frattura femorale e di frattura vertebrale sintomatica; più frequenti risultano le fratture vertebrali asintomatiche. Quattro centri (27%) riferiscono di non aver mai osservato fratture, in 6 centri (40%) l'incidenza varia da 1 a 4%, 1 centro riporta un'incidenza del 18%. Sesso, età e menopausa sono tra i principali fattori di rischio considerati in 11/14 centri (79%) (escluso il centro pediatrico); precedenti fratture e patologia ossea preesistente vengono considerati fattori di rischio per 4 centri (27%); tabagismo e potus sono considerati rispettivamente in 3 e 2 centri; 4 centri indicano dose e durata della terapia; nel bambino il bilancio calcio-fosforo e l'età ossea. Dodici centri (80%) eseguono la MOC (Mineralometria Ossea Computerizzata) nei pazienti a maggior rischio identificando vari fattori di rischio quali dose e durata della terapia, età avanzata, sesso femminile e menopausa, patologia ossea preesistente e fratture pregresse, malnutrizione e malassorbimento. La MOC non viene eseguita nei bambini. Otto

centri (57%) eseguono la MOC nel follow-up, 4 dopo 12 mesi dalla terapia e 2 centri dopo 2-3 anni, dando come indicazione la durata della terapia (13/14 centri). Nel bambino il follow-up prevede visita auxologia e valutazione dell'età ossea. Soltanto 1/14 centri riferisce di impiegare calcolatori di rischio. L'analisi relativa alla terapia utilizzata ha mostrato un'ampia diversità tra i centri piemontesi. L'utilizzo di vitamina D è sistematico in 12 centri/15 (80%) per dosaggio di steroide >5 mg/die, in 6 centri a qualunque dosaggio di steroide. L'associazione con calcio viene consigliata in 9 centri (60%), in 2 centri in caso di osteopenia o di bassi livelli di Ca ionizzato; non viene utilizzata nel bambino. Le indicazioni per l'utilizzo dei bifosfonati ricalcano quelle della nota AIFA numero 79, che vengono impiegati fino ad un filtrato glomerulare di 30 ml/min. Tutti i centri utilizzano l'alendronato, 7 centri anche il risedronato, 2 centri anche l'ibandronato; 1 centro ha utilizzato in una occasione il denosumab. L'analisi condotta dimostra un'estrema variabilità in Piemonte e Valle d'Aosta nella gestione della prevenzione del danno osseo in corso di terapia steroidea e nell'adesione alle linee guida.

Parole chiave: corticosteroidi, osso, osteoprotezione, vitamina d

## Bone protection in corticosteroid treated patients

The Piedmont Group of Clinical Nephrology compared the activity of 15 nephrology centers in Piedmont and Aosta Valley as regards bone protection in patients on corticosteroids therapy.

Fracture prevalence shows great variability: in 4/15 centers (27%) no fractures were found, in 6/15 centers (40%) fractures were present in 1-4% of cases, in 1 center in 18% of patients.

Clinical risk of fracture was based on sex, age and postmenopausal status in 11/14 of the centers (79%), history of fractures and bone disease in 4/14 centers (27%), smoking and alcohol consumption in 3 and 2 centers respectively, glucocorticoid dose and duration in 4, in children bone age and calcium phosphorus status.

Dual energy X-ray absorptiometry was performed in 12 centers based on risk factors, in 8 (57%) DXA was performed during the follow-up, in 4 it was performed after 12 months and in 2 after 2-3 years. DXA is not prescribed in children.

Only in one center, risk assessment is based on FRAX.

Most of the patients are treated with vitamin D supplementation at a dose of steroids of 5 mg/d (80%). Calcium carbonate is used in 9 centers (60%), in two it is used only in the presence of low ionized calcium or bone mineral density. Bisphosphonates are used following AIFA prescription, in particular alendronate in all centers, risedronate in seven and denosumab in one.

The analysis shows the great variability of the clinical and therapeutic approach regarding bone protection in patients on corticosteroids therapy, in Piedmont and Aosta Valley.

Key words: bone protection, corticosteroids, vitamin d

## Introduzione

Il gruppo di Nefrologia Clinica Piemontese nel 2014 ha condotto un'indagine retrospettiva sulla prevenzione del danno osseo nei pazienti in terapia con corticosteroidi per confrontare l'approccio terapeutico nei centri di Nefrologia di Piemonte e Valle d'Aosta. La terapia steroidea aumenta il riassorbimento osseo e ne riduce la formazione [1]. Questi aspetti sono più pronunciati nei primi mesi di terapia con un aumento del rischio di fratture, a dosi di prednisone di 2.5-7.5 mg/die, che possono essere presenti nel 30-50% dei pazienti trattati per più di 3 mesi e per livelli di densità ossea anche superiori a quelli presenti nella osteoporosi postmenopausale [2] [3]. Recentemente sono state pubblicate Linee Guida internazionali [3] [4] [5] [6] (full text) sulle indicazioni sul trattamento dell'osteoporosi da corticosteroidi. La nostra indagine è iniziata tramite un questionario inviato alla mailing list degli iscritti alla sezione Piemonte e Valle d'Aosta della Società Italiana di Nefrologia. I risultati raccolti sono stati organizzati e presentati da cinque relatori e discussi con tutti i

partecipanti dei vari centri piemontesi nel corso di una riunione dedicata della Scuola di Specializzazione in Nefrologia delle Università di Torino e del Piemonte Orientale.

## Metodi

L'indagine tra i centri del Piemonte e della Valle d'Aosta, i cui rappresentanti si sono incontrati per dibattere i temi scelti, è stata preceduta da un'indagine per via informatica.

Sono stati inviati 17 quesiti ai centri di nefrologia piemontesi.

Le domande sono state le seguenti:

1. Qual è nella vostra esperienza la percentuale di fratture ossee patologiche/infrazioni nei pazienti con terapia steroidea?
2. Quali fattori di rischio per osteoporosi valutate prima della prescrizione della terapia steroidea?
3. Eseguite uno studio della massa ossea con densitometria prima dell'avvio di terapia steroidea?
4. In quale tipologia di pazienti eseguite uno studio della massa ossea?
5. L'indicazione alla densitometria è correlata alla durata della terapia steroidea?
6. È previsto un "follow-up radiologico dell'osso" durante la terapia steroidea prolungata?
7. Se sì, ogni quanto tempo?
8. Dosate la vit-D prima e/o durante il trattamento con terapia steroidea?
9. È prevista una terapia di supporto (Calcio, vitamina D, bifosfonati) per qualunque dosaggio di steroide e/o durata di malattia?
10. Se no a quale dosaggio di steroide associate terapia di supporto?
11. Qual è la durata minima di terapia steroidea alla quale associate terapia di supporto?
12. Prescrivete terapia con vitamina D da sola o sempre in associazione con calcio?
13. Utilizzate terapia con estrogeni ed analoghi nelle donne in età peri/post-menopausale?
14. Quali inibitori del riassorbimento osseo (bifosfonati) utilizzate?
15. Quali sono le indicazioni per l'utilizzo dei bifosfonati (età, pregresse fratture, densitometria...)?
16. Fino a che livelli di funzione renale prescrivete i bifosfonati?
17. Osteoprotezione nel bambino: quale atteggiamento adottate se avete esperienza diretta?

Centro	N fratture
Alessandria	18%
Cuneo	/
Cirié	- 1/30
TO Molinette	1/78
Biella	rare le fratture sintomatiche non vertebrali (casi isolati di frattura del collo del femore in paz. anziani o con LES in trattamento da molti anni); più frequenti le fratture vertebrali asintomatiche. Casi isolati di frattura vertebrale sintomatica
Aosta	/
Novara Uni	- 8/200
Novara ospedale	2-3% in pazienti con durata di terapia > 1 anno
Ivrea	0
TO S. G. Bosco	-2/160
TO S. Luigi	1/40
TO Mauriziano	/
TO Reg. Margherita	0
TO Martini	0
Verbania	0

**Figura 1.**

La figura riporta la risposta alla domanda: «Qual è nella vostra esperienza la percentuale di fratture ossee patologiche/infrazioni nei pazienti con terapia steroidea?»

Centro	
Alessandria	età avanzata - sesso e menopausa - durata steroide - BMI < 18 - patologia ossea pre-esistente - MRC avanzata
Cuneo	PTH in caso di IRC e vit D; Nei trapiantati calcio ionizzato, TSH, cross-laps, fosfati alcalina, calcitriolo, osteocalcina, Ca e P
Cirié	sesso, età, menopausa, attività fisica
TO Molinette	sesso, età, menopausa, attività fisica
Biella	età > 65 anni, menopausa, fumo, alcol, immobilità, osteopenia o osteoporosi postmenopausale, esposizione al sole, ridotta assunzione di Ca e carenza di Vit. D, precedenti fratture, dose e tempo di steroide, malnutrizione, uso di altri farmaci: leiodottrina (a dosi soppressive), antiepilettici, anticoagulanti (eparina), immunosoppressori, antiretrovirali, sali di litio, inibitori dell'aromatasi e inibitori pompa protonica. Utilizziamo attualmente un software per il calcolo del rischio fratture a inizio terapia e in corso di FU (Defracal: nelle donne con età superiore ai 50 anni e PMA negli altri casi)
Aosta	età, sesso, anamnesi di frattura pregressa, comorbidità, altre terapie osteo-impattanti
Novara Uni	BMI < 20 - tabagismo attivo e potus - dose elevata di steroide giornaliera ( maggiore di 0.2-0.3 mg/kg/die) con associati pregressi boli di steroide familiarità per fratture del bacino - dato di rapido declino della densità minerale ossea (BMD)
Novara ospedale	Età > 55 anni, sesso femminile, menopausa precoce, familiarità per osteoporosi, diabete, durata presunta della terapia
Ivrea	anamnesi positiva per fratture, sesso, età, fumo
TO S. G. Bosco	sesso, età, menopausa, patologia di base, immobilizzazione, osteoporosi nota
TO S. Luigi	età, sesso, stato nutrizionale, menopausa per le donne, grado di malattia renale, terapie pregresse
TO Mauriziano	anamnesi familiare, patologica e farmacologica
TO Reg. Margherita	Bilancio Ca-P. Visita auxologica con età ossea
TO Martini	età, sesso, menopausa, obesità
Verbania	sesso, età, e diabete mellito

**Figura 2.**  
La figura riporta la risposta alla domanda: «Quali fattori di rischio per osteoporosi valutate prima della prescrizione della terapia steroidea?»

Centro	
Alessandria	Non sempre
Cuneo	Sì, nei trapiantati
Cirié	Non sempre
TO Molinette	No
Biella	Non sempre
Aosta	Solo in casi selezionati
Novara Uni	Sempre quando la previsione della lunghezza della terapia è >3-4 mesi
Novara ospedale	Non sempre
Ivrea	In casi selezionati
TO S. G. Bosco	In casi selezionati
TO S. Luigi	In casi selezionati
TO Mauriziano	No
TO Reg. Margherita	No
TO Martini	No
Verbania	No

**Figura 3.**  
La figura riporta la risposta alla domanda: «Eseguite uno studio della massa ossea con densitometria prima dell'avvio di terapia steroidea?»

Centro	
Alessandria	casi selezionati (soprattutto donne post menopausa)
Cuneo	donne giovani in età premenopausale (prevenzione); nell'ambulatorio trapianti viene eseguita la DEXA ogni due anni a tutti i pazienti
Cirié	in tutti i pazienti. Sempre nelle donne in menopausa
TO Molinette	Se durata > 6 mesi nei paz. a > rischio di osteoporosi e/o con storia nota di osteoporosi
Biella	Negli anziani e nelle donne in età postmenopausale, nei casi con steroidi > 5 mg/die e >3 mesi, in situazioni di maggior rischio (immobilità, fumo, non esposizione al sole, dieta ipocalorica) o precedenti fratture, osteopenia/osteoporosi o BMD, familiarità per fratture da osteoporosi
Aosta	anamnesi pos. per fratture, età avanzata, previsione di lunga terapia
Novara Uni	Prima o contestuale all'avvio dello steroide MOC in tutti i pazienti quando la previsione della lunghezza della terapia è >3-4 mesi
Novara osp.	donne in menopausa, terapie steroidee > 1 anno
Ivrea	Donne anziane, malassorbimento, terapia prolungata specie in trapiantati o LES steroide-dipendente
TO S. G. Bosco	Osteoporosi nota, terapia protratta > 6 mesi
TO S. Luigi	Donne, specie postmenopausa, anziani, diabetici, obesi, malnutriti, pazienti con CKD stadio 3-5, specie se con Iperparatiroidismo, ed in tutti i soggetti con terapie prolungate + familiarità e pregresse fratture
TO Mauriziano	Donne in menopausa. Steroidi per periodi prolungati (indicativamente per più di 1 anno)
TO Reg. Margh.	--
TO Martini	donne con indicazione a terapia protratta (es. LES)
Verbania	donne in menopausa

**Figura 4.**  
La figura riporta la risposta alla domanda: «In quale tipologia di pazienti eseguite uno studio della massa ossea (pazienti anziani, donne in menopausa.....)?»

Centro	
Alessandria	Sì
Cuneo	No
Cirié	Sì, se > 3 mesi
TO Molinette	Sì
Biella	Sì
Aosta	Sì
Novara Uni	Sì nel giovane
Novara ospedale	Sì
Ivrea	Sì
TO S. G. Bosco	Sì
TO S. Luigi	Sì, se > 6 mesi
TO Mauriziano	Sì
TO Reg. Margherita	--
TO Martini	Sì
Verbania	Sì

**Figura 5.**  
La figura riporta la risposta alla domanda: «L'indicazione alla densitometria è correlata alla durata della terapia steroidea?»

Centro	
Alessandria	--
Cuneo	Solo in presenza di trapianto d'organo
Cirié	Ogni 18 mesi
TO Molinette	--
Biella	Ogni 2 anni
Aosta	--
Novara Uni	MOC della colonna e dell'anca dopo circa un anno e poi: se BMD è stabile o migliorato ogni 2-3 anni. Nel caso di successiva interruzione della terapia steroidea con BMD stabile controllo dopo circa 5 anni
Novara ospedale	--
Ivrea	Dopo 1 anno
TO S. G. Bosco	Dopo 1 anno e poi ogni 2 anni se densità ossea ridotta, ogni 3-5 anni se normale
TO S. Luigi	Personalizzato, in base ai fattori di rischio, alla posologia dello steroide, ai dati e alla discussione con l'endocrinologo
TO Maurizioano	Ogni 2/3 anni nelle donne con LES
TO Reg. Margherita	--
TO Martini	--
Verbania	Ogni anno

**Figura 6.**  
La figura riporta la risposta alla domanda: «Se sì, ogni quanto tempo?»

Centro	
Alessandria	non sistematicamente
Cuneo	Sì
Cirié	Sì
TO Molinette	No prima. Non sistematicamente durante
Biella	Sì. Poi ogni 6 mesi
Aosta	Sì
Novara Uni	Sì. Poi ogni 6 mesi
Novara ospedale	Sì
Ivrea	Sì
TO S. G. Bosco	Non sistematicamente
TO S. Luigi	Sì, anche durante la terapia
TO Maurizioano	Sì
TO Reg. Margherita	No
TO Martini	Sì
Verbania	Sì

**Figura 7.**  
La figura riporta la risposta alla domanda: «Dosate la vitamina D prima e/o durante il trattamento con terapia steroidea?»

Centro	
Alessandria	calcio e vit. D sì: dose > 5 mg/die per durata > 3 mesi. Bifosfonati: solo in pz a maggior rischio
Cuneo	calcio e vit. D. Bifosfonati: uso saltuario
Cirié	calcio e vit. D per tutti i dosaggi
TO Molinette	No
Biella	Sì. Se osteoporosi, con controindicazione a bifosfonati o non risposta, denosumab. Se osteoporosi severa, con fratture, teriparatide
Aosta	sì per posologia >5 mg/die e durata > 1 mese
Novara Uni	Sì se durata >3 mesi Bifosfonati negli uomini >50 anni e donne in menopausa con steroide >7,5 mg/die per >4 mesi Negli uomini <50 anni e donne in pre-menopausa se >4 mesi se fragilità ossea intesa come pregresse fratture patologiche, osteopenia, osteoporosi o accelerata perdita ossea
Novara ospedale	Calcio e vit. D pressoché sempre, difosfonati solo se durata >6 mesi con dosaggio >7,5mg/die in paziente di età >55anni, donne
Ivrea	Vit.D, a volte supplementazione di Ca se Ca++ basso, a volte bifosfonati
TO S. G. Bosco	Vit. D e Ca. Bifosfonati negli anni precedenti, ora solo se severa osteoporosi o altra fragilità ossea
TO S. Luigi	No
TO Maurizioano	Vit. D. Calcio in caso di osteopenia o apporto di Ca <800-1000 mg/die. Bifosfonati in casi selezionati
TO Reg. Margh.	Vit. D. No Ca.
TO Martini	Calcio e Vit D
Verbania	Vit D

**Figura 8.**  
La figura riporta la risposta alla domanda: «E' prevista una terapia di supporto (Calcio, vitamina D, bifosfonati) per qualunque dosaggio di steroide e/o durata di malattia?»

Centro	
Alessandria	>5 mg/die
Cuneo	qualunque
Cirié	qualunque
TO Molinette	≥7,5 mg/die
Biella	>5 mg/die
Aosta	>5 mg/die
Novara Uni	qualunque
Novara ospedale	>7,5 mg/die
Ivrea	qualunque
TO S. G. Bosco	>5 mg/die
TO S. Luigi	>5 mg die
TO Maurizioano	qualunque
TO Reg. Margherita	--
TO Martini	>3 mg
Verbania	qualunque

**Figura 9.**  
La figura riporta la risposta alla domanda: «Se no a quale dosaggio di steroide associate terapia di supporto?»

## Risultati

Quindici centri di nefrologia delle regioni Piemonte e Valle d'Aosta hanno partecipato all'indagine: Aosta, Alessandria, Biella, Cirié, Cuneo, Ivrea, Novara Università, Novara ospedale, Torino Città della Salute e della Scienza, Torino S.G. Bosco, Torino Mauriziano, Torino Martini Nuovo, Torino S. Luigi, Torino Ospedale Infantile Regina Margherita, Verbania.

1. Qual è nella vostra esperienza la percentuale di fratture ossee patologiche/infrazioni nei pazienti con terapia steroidea? L'incidenza è estremamente variabile fra i centri e verosimilmente riflette la diversa sensibilità al problema; 3 centri non dispongono del dato e un centro riferisce rari casi di frattura femorale e di frattura vertebrale sintomatica, mentre più frequenti, ma non quantizzabili, risultano le fratture vertebrali asintomatiche. Quattro centri riferiscono di non aver mai osservato fratture né infrazioni, ma non riportano il numero di pazienti trattati con steroide. In 6 centri

Centro	
Alessandria	3 mesi
Cuneo	Non c'è durata minima
Cirié	1 mese
TO Molinette	3-6 mesi
Biella	3 mesi
Aosta	1 mese
Novara Uni	3 mesi
Novara ospedale	6 mesi
Ivrea	Non c'è durata minima
TO S. G. Bosco	1 mese
TO S. Luigi	3-6 mesi
TO Mauriziano	qualunque
TO Reg. Margherita	4 mesi
TO Martini	2 mesi
TO Verbania	qualunque

Figura 10.

La figura riporta la risposta alla domanda: «Qual è la durata minima di terapia steroidea alla quale associate terapia di supporto?»

Centro	
Alessandria	sempre in associazione con calcio
Cuneo	non sempre in associazione con calcio; dipende anche dalla presenza di IRC
Cirié	sempre in associazione con calcio
TO Molinette	in genere in associazione con calcio
Biella	in base al livello sierico del 25OHcolecalcif; calcio 500-1000 mg/die in caso di carenza alimentare (non uso di latticini per dislipidemia, uso di acqua locale molto povera di calcio); in alternativa consigliamo l'uso di acque ricche di calcio o l'introduzione di alimenti particolarmente ricchi di calcio
Aosta	in genere in associazione con calcio
Novara Uni	sempre in associazione con calcio (1200 mg/die di Ca e 800 UI/die di vit. D)
Novara ospedale	Sempre in associazione
Ivrea	da sola, a volte con calcio se Ca++ basso
TO S. G. Bosco	sempre in associazione con calcio
TO S. Luigi	Dipende dai casi, dallo stato nutrizionale, dal livello di PTH, dalla funzione renale, dalla presenza o meno di calcificazioni vascolari
TO Mauriziano	Calcio in caso di osteopenia dimostrata oppure di apporto alimentare <800-1000 mg/die
TO Reg. Margherita	Solo Vit. D. No Ca
TO Martini	Abitualmente associazione
Verbania	Sempre Vit. D. Ca solo se non vi è elevato rischio di calcificazione vascolare.

Figura 11.

La figura riporta la risposta alla domanda: «Prescrivete terapia con vitamina D da sola

o sempre in associazione con calcio?»

### Confronto fra Linee guida

	ACR	NOF	Brasile
<b>MOC PREVENTIVA</b>	quando possibile	soprattutto nei pazienti a rischio intermedio	sempre
<b>FOLLOW UP</b>	MOC seriali	MOC ad appropriati intervalli	MOC seriali

Fig. 12. Confronto fra varie linee guida (da Venuturupalli et al -12-)  
MOC: Mineralometria Ossea Computerizzata; ACR America College of Rheumatology;  
NOF: National Osteoporosis Foundation

Figura 12.

- l'incidenza varia dall'uno al 4% ed un solo centro riporta un'incidenza del 18% (Figura 1).
2. Quali fattori di rischio per osteoporosi valutate prima della prescrizione della terapia steroidea? Sesso, età e menopausa sono tra i principali fattori di rischio considerati in 11 centri su 14 (escluso il centro pediatrico). L'anamnesi positiva per precedenti fratture e la presenza di patologia ossea preesistente vengono considerati da 4 centri; tabagismo e potus sono considerati rispettivamente in 3 e 2 centri. La dose di steroide e la durata della terapia vengono valutati in 4 centri. Il BMI viene preso in considerazione da 1 centro, lo stato di nutrizione da 2 centri. Solo 2 centri considerano la familiarità per fratture come fattore di rischio. Immobilizzazione e scarsa attività fisica sono fattori di rischio per 4 centri. Due centri riportano come fattori di rischio la presenza di malattia renale cronica avanzata e di iperparatiroidismo. Per il centro pediatrico sono presi in considerazione il bilancio calcio-fosforo e l'età ossea (Figura 2).
  3. Eseguite uno studio della massa ossea con densitometria prima dell'avvio di terapia steroidea? Un solo centro esegue, prima o contestualmente all'avvio dello steroide, la MOC (Mineralometria Ossea Computerizzata) in tutti i pazienti quando la previsione della durata della terapia è superiore a 3-4 mesi. Un centro studia la massa ossea solo nei trapiantati; in 8 centri avviene una selezione dei pazienti da sottoporre a tale indagine. Cinque centri, compreso quello pediatrico, indicano di non eseguire lo studio della massa ossea (Figura 3).
  4. In quale tipologia di pazienti eseguite uno studio della massa ossea? I 4 centri dell'adulto che alla domanda precedente indicavano di non eseguire indagini di questo tipo, effettuano la MOC nelle donne in menopausa e/o in caso di terapia steroidea prolungata. Gli 8 centri in cui avviene una selezione, identificano nei pazienti a maggior rischio (menopausa, terapia prolungata, precedenti fratture, osteoporosi) coloro che dovranno eseguire uno studio della massa ossea. Un centro esegue la MOC nelle donne giovani o nei trapiantati. La MOC non viene eseguita nei bambini (Figura 4). Se cerchiamo di fare una sintesi delle risposte a questa e alla domanda precedente, 12 centri eseguono la MOC nei pazienti a maggior rischio e identificano come causa di rischio: dose e durata della terapia (citati per 8 volte), età avanzata, sesso femminile e menopausa (citati per 6 volte), patologia ossea preesistente e fratture pregresse (citati per 4 volte), malnutrizione e malassorbimento (citati 3 volte), familiarità per fratture e malattia renale cronica avanzata (2 citazioni), immobilità, fumo, no sole, dieta ipocalcica, diabete, obesità (citati un'unica volta).
  5. L'indicazione alla densitometria è correlata alla durata della terapia steroidea? Tredici su 14 centri dell'adulto ritengono che la durata della terapia, pur con alcune variazioni, è una delle indicazioni maggiori all'esecuzione della densitometria (Figura 5).
  6. È previsto un "follow-up radiologico dell'osso" durante la terapia steroidea prolungata?;
  7. Se sì, ogni quanto tempo? In assenza di sintomi, non viene previsto alcun follow-up con radiografia diretta in 7 centri, ma poi 4 di questi centri denunciano che viene eseguita MOC a cadenza variabile; è verosimile che si sia ritenuto che il quesito riguardasse l'IMAGING (radiografia diretta della colonna) in senso stretto. Sei centri dichiarano di eseguire follow-up con MOC. In sintesi, 8 centri eseguono MOC nel follow-up (Figura 6).
  8. Dosate la vitamina D prima e/o durante il trattamento con terapia steroidea? Il dosaggio non viene effettuato in modo sistematico in soli 3 centri/15, di cui uno è quello pediatrico (Figura 7).
  9. È prevista una terapia di supporto (Calcio, vitamina D, bifosfonati) per qualunque dosaggio di steroide e/o durata di malattia? L'utilizzo di vitamina D è sistematico in 12

- centri/15 per dosaggio di steroide > 5 mg/die, in un centro quando la durata della corticoterapia sia > 3 mesi; 2 centri non prescrivono supporti farmacologici (Figura 8).
10. Se no a quale dosaggio di steroide associate terapia di supporto? La dose di prednisone a cui viene prescritta Vitamina D è >5 mg/die in 5 centri, 3 mg/die in 1 centro, 7,5 mg/die in 2 centri. Sei centri la prescrivono per qualunque dosaggio di corticosteroidi (Figura 9).
  11. Qual è la durata minima di terapia steroidea alla quale associate terapia di supporto? La durata minima della terapia steroidea per la quale viene indicata la vitamina D è 1 mese in 3 centri, 2 mesi in 1 centro, 3 mesi in 5 centri, 4 mesi in 1 centro, 6 mesi in 1 centro, sempre in 4 centri (Figura 10).
  12. Prescrivete terapia con vitamina D da sola o sempre in associazione con calcio? L'associazione con calcio viene consigliata in 9 centri; due centri consigliano il calcio solo in caso di osteopenia o di bassi livelli di Ca ionizzato. Due centri valutano l'apporto alimentare (Figura 11). Il centro pediatrico prescrive la vitamina D sola.
  13. Utilizzate terapia con estrogeni ed analoghi nelle donne in età peri/post-menopausale? Nessun centro utilizza terapia sostitutiva a meno che non esista una specifica prescrizione endocrinologica per questo.
  14. Quali inibitori del riassorbimento osseo (bifosfonati) utilizzate? Tutti i centri utilizzano l'alendronato, 7 centri anche il risedronato, 2 centri anche l'ibandronato. Un centro ha utilizzato in una occasione il denosumab.
  15. Quali sono le indicazioni per l'utilizzo dei bifosfonati (età, pregresse fratture, densitometria...)? Le motivazioni sostanzialmente ricalcano quelle della nota AIFA numero 79.
  16. Fino a che livelli di funzione renale prescrivete i bifosfonati? Tutti i centri riferiscono di utilizzare i bifosfonati fino ad un valore minimo di filtrato glomerulare di 30 ml/min.
  17. Osteoprotezione nel bambino: quale atteggiamento adottate se avete esperienza diretta? Prima della prescrizione della terapia steroidea vengono valutati il bilancio calcio-fosforo, la situazione auxologica di base, l'età ossea mediante l'esame radiografico del polso. Viene anche calcolata la statura adulta prevista tenendo conto del grado di maturazione ossea e del target genetico. Le valutazioni auxologiche e di danno osseo vengono ripetute a cadenza semestrale. È usuale la supplementazione con Vitamina D.

## Conclusioni

La sensibilità globale mostrata verso questo tema in Piemonte e Valle d'Aosta è stata solo parziale, poiché ha aderito all'iniziativa solo il 60% circa dei centri di nefrologia. Rispetto ai quesiti analizzati inoltre, l'atteggiamento dei centri non è del tutto omogeneo e non è pienamente conforme alle linee guida (LG). Le LG dell'American College of Rheumatology (ACR) [4] sottolineano che il rischio di fratture è aumentato con terapia con prednisone a partire da 2.5 mg/die. In uno studio che comprendeva più di 240000 pazienti in terapia steroidea, l'incidenza di fratture non vertebrali era del 2% all'anno e tale incidenza aumentava esponenzialmente nelle donne con l'aumentare dell'età fino a 4,5% all'anno. Inoltre l'incidenza aumentava con l'aumento delle dosi di steroide e la durata della terapia [7]. In un ulteriore studio condotto su un più piccolo numero di pazienti l'incidenza di fratture ossee era del 20% dopo 31 mesi di terapia steroidea [8] (full text). Una metanalisi effettuata su 7 studi prospettici ha evidenziato che il rischio frattura variava da 2.13 a 4.42 e dipendeva dall'età [9]. In un recente studio su 9,263 pazienti arruolati, l'incidenza di fratture di ogni tipo era di circa il 12% per un periodo di osservazione di 10 anni [10]. Un dubbio irrisolto dalla letteratura, è se, alla sospensione dello steroide, quando il rischio di fratture scompare, si verifichi anche una normalizzazione della mineralizzazione del tessuto osseo. Dai dati rac-

colti in Piemonte l'incidenza di fratture di ogni tipo è risultato estremamente variabile fra i centri e verosimilmente riflette la diversa sensibilità al problema; infatti non tutti i centri sono in grado di fornire un dato certo in proposito. I centri piemontesi sono risultati attenti nella valutazione dei fattori di rischio, benché solo un centro utilizzi un calcolatore di rischio quale il FRAX (Fracture Risk Assessment Tool), che è in grado di predire il rischio di frattura in uomini e donne con o senza studio della densità ossea [11]. Usando il calcolatore FRAX, il panel di esperti ha definito "pazienti a basso rischio" quelli con probabilità di fratture a 10 anni  $\leq 10\%$ , con "rischio medio" quelli con probabilità del 10-20%, ad "alto rischio" quelli con probabilità  $>20\%$  o un T-score alla densitometria  $\leq -2.5$  [11]. Il FRAX tiene conto di età, sesso, razza, altezza, peso, BMI, storia di pregresse fratture, familiarità, fumo, alcool e della terapia steroidea, ma non della dose cumulativa o dell'impiego di boli, fattori che possono far shiftare i pazienti da una categoria di rischio all'altra [4]. La metodica DEXA è il gold standard della misurazione della densità ossea. In letteratura ci si riferisce agli esami di studio osseo come MOC (Mineralometria Ossea Computerizzata). Le più comuni LG non danno indicazioni concordi rispetto all'esecuzione di MOC prima dell'inizio della terapia steroidea. Le ARC [4] suggeriscono di farla ogniqualvolta sia possibile, le National Osteoporosis Foundation (NOF) [5] nei pazienti a rischio intermedio, le LG brasiliane [12] sempre. Le varie LG risultano invece concordi nell'indicare MOC seriate nel follow-up, pur senza consenso sulla frequenza dei controlli (Figura 12). I centri piemontesi riservano la DEXA ai pazienti che presentano fattori di rischio e 8 centri la effettuano nel monitoraggio. Nessun centro impiega l'imaging della colonna con radiografia diretta prima della terapia steroidea. Poiché una frattura vertebrale, che può passare clinicamente inosservata, è fortemente predittiva di ulteriori successive fratture [13] e poiché la presenza di fratture potrebbe porre indicazione ad avviare fin da subito anche i bifosfonati, si è molto dibattuto questo punto e si è deciso di includere l'esame radiografico diretto, come consigliato da Rosen [13] nello studio da effettuare prima della somministrazione di un ciclo di steroidi in Piemonte e Valle d'Aosta. Si è poi stabilito di uniformare l'atteggiamento dei nefrologi effettuando un controllo della MOC dopo un anno di terapia e, in funzione del risultato, i successivi controlli dopo 2 o 3 anni. Le più comuni LG raccomandano nei pazienti a rischio intermedio e alto di fratture il dosaggio della Vitamina D [3] [4] [5], che viene effettuato da 12/15 centri. La supplementazione con vitamina D viene indicata opportuna in caso di terapia con prednisone a dose  $\geq 7.5$  mg/die per 3 mesi e sempre se presenti fattori di rischio (ACR -4-), in caso di terapia steroidea  $\geq 5$  mg/die per una durata di almeno 3 mesi (NOF -5-). Le LG dell'ACR [4] e della NOF [5] consigliano supplementi di calcio di 800-1000 mg/die. I nefrologi piemontesi prescrivono la vitamina D a tutti i pazienti trattati con almeno 5 mg/die di prednisone. L'associazione con calcio viene consigliata in 9 centri; 2 centri consigliano il calcio solo in caso di osteopenia o di bassi livelli di Ca ionizzato, 2 centri in base all'apporto alimentare. Più dubbio è il quadro relativo ai bifosfonati. L'atteggiamento dei nefrologi piemontesi è guidato dai parametri della nota AIFA numero 79 relativa alla prescrivibilità dei bifosfonati. Vengono utilizzati per valori di filtrato glomerulare  $>30$  ml/min alendronato, risedronato e in 2 centri anche l'ibandronato, che sembra più sicuro nei nefropatici [13] [14]. Le LG internazionali [3] [4] consigliano i bifosfonati se la dose di prednisone è  $\geq 7.5$  mg/die nei pazienti a basso rischio e per ogni dose di steroide per i pazienti a medio e alto rischio. Teriparatide è un'opzione per i pazienti ad alto rischio con dose di prednisone  $>5$  mg/die. Nella popolazione pediatrica è eccezionale il rilievo di fratture ossee patologiche e/o infrazioni mentre il danno osseo si estrinseca principalmente come ritardo di crescita spesso reversibile e associato a ritardo di maturazione ossea ma talvolta anche definitivo. Prima della prescrizione della terapia steroidea vengono valutati il bilancio calcio-fosforo, la situazione audiologica di base e prevista. Recentemente in casi selezionati si è ricorso ad una valutazione mediante ultrasonografica quantitativa della falange distale 1, un metodo

scarsamente invasivo con cui si ottengono risultati sovrapponibili a quelli delle metodiche radiologiche tradizionali. In uno studio effettuato nel centro pediatrico su 40 soggetti sottoposti a trapianto renale (15 femmine 25 maschi di età media  $20 \pm 8.4$  anni), in cui abbiamo valutato il danno osseo mediante ecografia falangea, abbiamo dimostrato che tale danno, che si estrinseca principalmente come assottigliamento della corticale più che come perdita di densità ossea globale, correla con l'età, i livelli di PTH, la maturazione sessuale e principalmente con la dose cumulativa di steroide assunta nel primo anno post-trapianto [15]. Le valutazioni auxologiche e di danno osseo vengono ripetute a cadenza semestrale per un'eventuale indicazione alla terapia con ormone della crescita ricombinante. È usuale una supplementazione con Vitamina D per os che viene in genere sospesa nelle fasi di terapia con basse dosi di steroide; l'uso dei bifosfonati in pediatria è proscritto. In conclusione, i nefrologi piemontesi sembrano dimostrare un'insufficiente sensibilità rispetto alla problematica legata al danno osseo in corso di terapia steroidea e ciò è dimostrato dalla non unanime partecipazione all'audit, dalla disomogeneità di comportamento dei vari centri e dalla scarsa adesione alle linee guida. Pur considerando i maggiori fattori di rischio noti, solo un centro usa calcolatori di rischio. La MOC non viene eseguita di routine prima della terapia steroidea, ma vi è stato accordo sul pieno impiego nel follow-up. Questo studio dimostra come anche in una piccola area geografica come il Piemonte ci sia eterogeneità relativa ad argomenti di interesse quasi quotidiano e come siano opportune osservazioni territoriali di questo tipo.

## Bibliografia

- [1] Canalis E, Mazziotti G, Giustina A et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2007 Oct;18(10):1319-28
- [2] van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C et al. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2002 Oct;13(10):777-87
- [3] Adami S, Romagnoli E, Carnevale V et al. [Guidelines on prevention and treatment of vitamin D deficiency. Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS)]. *Reumatismo* 2011 Nov 9;63(3):129-47
- [4] Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis care & research* 2010 Nov;62(11):1515-26
- [5] Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D et al. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2012 Sep;23(9):2257-76
- [6] Pereira RM, Carvalho JF, Paula AP et al. Guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Revista brasileira de reumatologia* 2012 Aug;52(4):580-93 (full text)
- [7] Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. June, 2000. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2005 Aug;20(8):1487-94; discussion 1486
- [8] Gudbjornsson B, Juliusson UI, Gudjonsson FV et al. Prevalence of long term steroid treatment and the frequency of decision making to prevent steroid induced osteoporosis in daily clinical practice. *Annals of the rheumatic diseases* 2002 Jan;61(1):32-6 (full text)
- [9] Kanis JA, Johansson H, Oden A et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2004 Jun;19(6):893-9
- [10] Ioannidis G, Pallan S, Papaioannou A et al. Glucocorticoids predict 10-year fragility fracture risk in a population-based ambulatory cohort of men and women: Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Archives of osteoporosis* 2014;9(1):169
- [11] Unnanuntana A, Gladnick BP, Donnelly E et al. The assessment of fracture risk. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 2010 Mar;92(3):743-53
- [12] Venuturupalli SR, Sacks W Review of new guidelines for the management of glucocorticoid induced osteoporosis. *Current osteoporosis reports* 2013 Dec;11(4):357-64
- [13] Bergner R, Henrich DM, Hoffmann M et al. Renal safety and pharmacokinetics of ibandronate in multiple myeloma patients with or without impaired renal function. *Journal of clinical pharmacology* 2007 Aug;47(8):942-50

[14] Bergner R, Henrich DM, Hoffmann M et al. [Therapy of hypercalcemia with ibandronate in case of acute renal failure]. *Der Internist* 2006 Mar;47(3):293-6

[15] Mussa A, Porta F, Gianoglio B et al. Bone alterations in children and young adults with renal transplant assessed by phalangeal quantitative ultrasound. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2007 Sep;50(3):441-9