

# **OSTEOPOROSI: DESCRIZIONE, DIAGNOSI E TERAPIA**

## **(focus su bifosfonati e ranelato di stronzio)**

Come tutti i tessuti viventi anche quello osseo è costituito da cellule viventi, sostanza organica e fluidi interstiziali. La componente cellulare è rappresentata dagli osteoblasti e dagli osteoclasti, cellule deputate rispettivamente al riassorbimento e alla ricostruzione delle componenti strutturali dell'osso (organiche e minerali). L'osso contiene anche un terzo tipo di cellule, gli osteociti. Dalla membrana di queste ultime partono lunghi e sottilissimi filamenti che si irradiano all'interno dell'osso formando una fitta rete sensoriale. Sembrerebbe che gli osteociti, attraverso questi filamenti, sentano le pressioni dovute alla forza di gravità o le tensioni e deformazioni provocate nell'osso durante i movimenti e in questo modo possano segnalare agli osteoclasti e osteoblasti i punti in cui l'osso è troppo debole e va sostituito, o dove la componente minerale è in eccesso rispetto alle esigenze locali di robustezza dell'osso, e può quindi essere almeno in parte riassorbita.

La componente minerale, di per sé inerte, è costituita essenzialmente da cristalli di fosfato di calcio (idrossiapatite) e da altri minerali e dà all'osso robustezza. Infine la componente organica è costituita da una rete di lunghe fibre di collagene sulla quale si cristallizzano i sali minerali.

## **IL RIMODELLAMENTO OSSEO**

L'osso non va considerato come un organo statico, infatti, è sottoposto a un'incessante attività di rimodellamento attraverso l'attività di riassorbimento da parte degli osteoclasti e di rideposizione di osso nuovo da parte degli osteoblasti.

Al raggiungimento dell'età adulta il valore di massa minerale ossea raggiunge il suo apice. Questo valore è detto Picco di Massa Ossea (PMO) ed è legato a diversi fattori: genetici, alimentari, ormonali o ancora legati allo stile di vita.

Dopo aver raggiunto il pmo, il rimodellamento continua, mantenendosi perfettamente in equilibrio fino alla prima parte dell'età adulta in quanto il quantitativo di osso nuovo che si deposita va a sostituire interamente quello riassorbito. Nella tarda maturità la massa ossea inizia lentamente a diminuire in virtù del fatto che la quantità di osso riassorbito supera quello che è ricostruito. Entro certi limiti, questo è un fenomeno fisiologico. Se il picco raggiunto in gioventù è alto, e se la perdita è lenta, non bisogna preoccuparsi oltre misura. I problemi nascono per chi può contare su un PMO non elevato, o su chi perde minerali dall'osso a una velocità anomala ed elevata.

## L'OSTEOPOROSI

L'osteoporosi è una malattia sistemica dello scheletro, manifesta solitamente nell'età adulta, caratterizzata dal deterioramento della microarchitettura e della massa del tessuto osseo con conseguente aumento della fragilità ossea e predisposizione alle fratture dell'anca, della colonna vertebrale e del polso associata a un significativo aumento della morbilità e mortalità.<sup>[1, 2]</sup>

Si calcola che nel mondo circa 200 milioni di persone siano affette da osteoporosi.<sup>[1]</sup> La tendenza all'allungamento della vita media e all'invecchiamento delle popolazioni, in mancanza di seri interventi di prevenzione, determinerà nei prossimi decenni un significativo aumento dei casi. Il rischio di arrivare all'osteoporosi è il risultato della combinazione di tre fattori:

- PMO: è la quantità di tessuto minerale osseo presente alla fine dell'accrescimento; è raggiunto intorno ai 20-25 anni nelle donne e intorno ai 25-30 negli uomini (fig.1);
- La velocità con cui procede la perdita di massa ossea che inevitabilmente inizia fra i 40 e i 50 anni e per le donne a partire dalla menopausa;
- La durata di questa perdita, che ovviamente dipende dalla longevità dell'individuo e che nelle donne è tanto più lunga quanto più la menopausa è precoce.

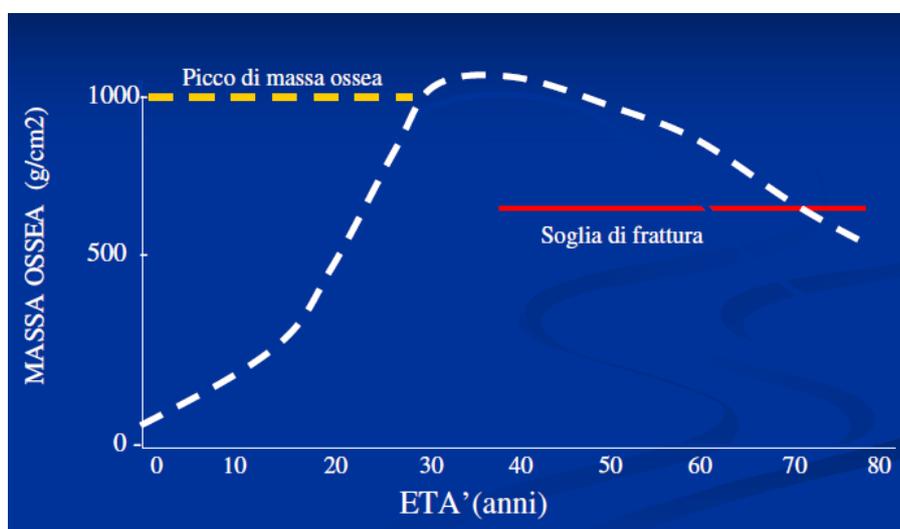


Fig.1: Picco di massa ossea

Un corretto programma di prevenzione, basato su una dieta corretta e su una regolare attività fisica, può modificare sensibilmente i primi due fattori e ridurre significativamente i rischi di fratture ossee da osteoporosi.

L'osteoporosi è una malattia difficile da riconoscere: il più delle volte è asintomatica e per questo è stata definita “malattia silenziosa”. Infatti, solo in alcuni casi può accompagnarsi a dolore

osseo, che viene spesso associato con i dolori determinati da un'altra malattia molto frequente negli anziani, l'artrosi.

Nella maggior parte dei casi l'osteoporosi non dà alcun segnale premonitore e si manifesta improvvisamente con una delle tipiche fratture da fragilità ossea dell'anziano. Spesso il primo allarme è dato da una frattura del polso, la cosiddetta frattura di Colles, a seguito di una banalissima caduta. Le fratture vertebrali si manifestano con un dolore improvviso e violento alla schiena, che di solito, specie se a livello lombare, rende difficili o quasi impossibili i movimenti. Le fratture vertebrali possono avvenire non solo a seguito di una caduta, ma anche facendo movimenti scorretti. Le fratture di femore sono fortunatamente più rare, ma molto più temibili. Di solito colpiscono persone più anziane, con un'osteoporosi avanzata e magari non riconosciuta e non curata, a seguito di una caduta e richiedono il ricovero in ospedale, un intervento chirurgico, e una più o meno lunga riabilitazione.

## **ESAMI STRUMENTALI E T-SCORE**

L'unico mezzo attualmente disponibile per effettuare una diagnosi di osteoporosi è misurare direttamente il contenuto minerale osseo. L'indagine strumentale è la Mineralometria Ossea Computerizzata (MOC). La MOC viene eseguita con apparecchiature specialistiche che misurano il contenuto minerale osseo del segmento osseo in esame. Di questa tecnica esistono diverse tipologie ma sicuramente la più utilizzata la MOC DEXA (Dual-energy X-ray absorptiometry). Attraverso la MOC DEXA viene calcolato il T-score, la differenza tra il valore di densità minerale ossea registrato nel soggetto esaminato e quello di riferimento nella popolazione sana nel periodo di vita in cui la massa ossea raggiunge il valore massimo.

In base alle direttive dell'Organizzazione Mondiale della Sanità se il T-score è compreso tra +1 e -1 la densità ossea è normale, se è minore di -1 si è in presenza di osteopenia (modesta perdita di minerali, ma campanello di allarme di un possibile futuro peggioramento in osteoporosi) mentre se è inferiore a -2,5 si è in presenza di osteoporosi (tab.1).

Valore T-SCORE	
+1 e -1	Densità ossea normale
-1 e -2,5	Osteopenia
< -2,5	Osteoporosi

**Tab.1: valori T-Score**

## TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

### 1. Bifosfonati

I bifosfonati (acido zoledronico, etidronato, pamidronato, ibandronato, tiludronato, l'acido risedronico e l'acido alendronico) sono farmaci impiegati nel trattamento dell'osteoporosi che agiscono principalmente attraverso l'inibizione del riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti. Più recentemente evidenze hanno indicato un meccanismo d'azione alternativo, che si esplica attraverso un aumento dei meccanismi di differenziazione delle cellule osteoblastiche <sup>[3]</sup>. La combinazione dei due processi ha come effetto finale una riduzione nel turnover del tessuto osseo con conseguente aumento nell'emivita dell'osso stesso <sup>[4]</sup>.

Nonostante gli indubbi benefici derivanti dall'uso dei bifosfonati, nel corso degli ultimi anni è emerso che, quando utilizzati sotto forma di aminoderivati in pazienti con neoplasie maligne, possono essere associati ad osteonecrosi della mandibola (ONM), un evento avverso grave caratterizzato da alcuni dei seguenti sintomi:

- irregolare ulcerazione delle mucose con esposizione ossea a livello della mandibola o della mascella;
- dolore o gonfiore della mandibola;
- infezione spesso accompagnata da infiltrato purulento.

Il 95% dei casi di ONM sembrano associati al trattamento con acido zoledronico o pamidronato per via endovenosa nel controllo delle metastasi ossee ed il tempo medio di insorgenza varia da uno a tre anni a seguito dell'esposizione al farmaco <sup>[5,6]</sup>. L'incidenza di ONM risulta decisamente più bassa quando i BF vengono somministrati per via orale alle tipiche dosi del trattamento preventivo delle fratture osteoporotiche.

L'Agenzia Italiana del Farmaco autorizza il rimborso a carico del SSN dei BF in alcune condizioni riportate nella Nota 79 AIFA<sup>[7]</sup>. (Tab. 2)

Limitazioni alla rimborsabilità dei Bifosfonati da parte del SSN
• soggetti di età superiore a 50 anni in cui sia previsto un trattamento > 3 mesi con dosi > 5 mg/die di prednisone o dosi equivalenti di altri corticosteroidi
• soggetti con pregresse fratture osteoporotiche vertebrali o di femore
• soggetti di età superiore a 50 anni con valori di T-score della BMD femorale o ultrasonografica del calcagno < - 4 (o < -5 per ultrasuoni falangi)

- soggetti di età superiore a 50 anni con valori di T-score della BMD femorale o ultrasonografica del calcagno  $< -3$  (o  $< -4$  per ultrasuoni falangi) e con almeno uno dei seguenti fattori di rischio aggiuntivi:
  - storia familiare di fratture vertebrali;
  - artrite reumatoide e altre connettiviti;
  - pregressa frattura osteoporotica al polso;
  - menopausa prima dei 45 anni di età;
  - terapia cortisonica cronica.

**Tab. 2: Nota AIFA 79**

<b>ADRs legate all'utilizzo dei bifosfonati</b>	
<b>Osteonecrosi della mandibola</b>	Quando i bifosfonati sono utilizzati sotto forma di aminoderivati in pazienti con neoplasie maligne.
<b>Effetti Gastrointestinali</b>	Nelle formulazioni orali i bifosfonati possono causare irritazione della mucosa del tratto gastrointestinale superiore.
<b>Dolori Muscolo Scheletrici</b>	Dolore che può coinvolgere diversi muscoli. I meccanismi coinvolti sono dubbi.
<b>Reazioni di fase acuta</b>	Causata dall'attivazione e proliferazione delle cellule T. Avviene solitamente entro 3 giorni dall'assunzione del farmaco.
<b>Fibrillazione Atriale</b>	Probabilmente causato da un'alterazione della conduzione atriale. Particolarmente evidente con acido zoledronico.
<b>Fratture ossee atipiche</b>	Fratture atipiche e sotto trocanteriche o ritardata guarigione delle fratture nei soggetti in cura con bifosfonati, riconducibile, probabilmente, alla riduzione del turnover osseo.

**Tab. 3: ADRs legate all'utilizzo dei bifosfonati**

## 2. Ranelato di Stronzio

Il ranelato di stronzio è un farmaco impiegato nel trattamento dell'osteoporosi attivo per via orale. In vitro l'efficacia di questo farmaco sembra essere riconducibile alla capacità di promuovere la proliferazione di cellule pre-osteoblastiche e la sintesi proteica da cellule osteoblastiche mature da un lato e di rallentare il riassorbimento osseo inibendo la differenziazione delle cellule pre-osteoclastiche e l'attività degli osteoclasti dall'altro <sup>[8]</sup>. L'efficacia del ranelato di stronzio nella prevenzione di fratture vertebrali e di fratture non vertebrali, incluse frattura dell'anca, è stata dimostrata in diversi studi clinici: SOTI e TROPOS <sup>[9,10]</sup>.

L'analisi di alcuni studi di fase III sul ranelato di stronzio ha mostrato un lieve aumento dell'incidenza di tromboembolismo venoso (TEV) rispetto al placebo. Nel Regno Unito è stato condotto uno studio retrospettivo su pazienti di sesso femminile dai 50 anni in su alle quali era stata effettuata almeno una prescrizione di ranelato di stronzio o alendronato sodico. Questo è il primo studio effettuato per confrontare l'incidenza di TEV in donne osteoporotiche e non osteoporotiche. Tuttavia questo primo studio aveva dato rassicurazioni sul rapporto rischio/benefico derivante dall'utilizzo del ranelato di stronzio.

Durante il meeting tenuto ad aprile 2013, a seguito della valutazione dei dati che mostrano un aumento del rischio di malattie cardiache, compresi attacchi cardiaci, il Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha raccomandato restrizioni per l'uso del ranelato di stronzio. La revisione da parte del PRAC è stata effettuata nell'ambito di una valutazione rischio-beneficio di routine della medicina (noto come Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza o PSUR), che ha incluso i nuovi dati che mostrano un aumento del rischio di TEV.

Dati provenienti da studi clinici hanno mostrato che vi è un aumento del rischio di attacchi cardiaci in donne in post-menopausa che assumono ranelato di stronzio rispetto a quelli trattati con placebo (trattamento fittizio), anche se non si registra un aumento dei decessi.

Alla luce di questi dati il PRAC raccomanda alcune modifiche relativamente alle informazioni sulla prescrizione per il ranelato di stronzio. Questi cambiamenti sono i seguenti:

- il ranelato di stronzio deve essere utilizzato solo per il trattamento dell'osteoporosi grave ad alto rischio di fratture;
- il ranelato di stronzio non deve essere usato in pazienti con storia di cardiopatia ischemica (come l'angina o un attacco cardiaco), malattia arteriosa periferica (ostruzione dei vasi sanguigni di grandi dimensioni, spesso nelle gambe) o malattia cerebrovascolare (malattie che interessano i vasi sanguigni che irrorano il cervello, come l'ictus);
- il ranelato di stronzio non deve essere usato nei pazienti con ipertensione (pressione alta) non adeguatamente controllati.

L'Aifa, visto il parere della Commissione Tecnico Scientifica nella seduta del 10-11 settembre 2013, al fine di tutelare i pazienti da possibili rischi cardiovascolari, con la determina n. 800 del 13 settembre 2013, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 220 del 19 settembre 2013 per la prescrizione del ranelato di stronzio ha deciso di applicare il piano terapeutico (da rinnovare ogni 6 mesi) rilasciato da parte di centri specializzati o delle Aziende autonome di Trento e Bolzano.

<b>ADRs legate all'utilizzo del ranelato di stronzio</b>	
<b>Tromboembolismo venoso</b>	Dati provenienti da studi clinici hanno mostrato che vi è un aumento del rischio di attacchi cardiaci in donne in post-menopausa che assumono ranelato di stronzio rispetto a quelli trattati con placebo (trattamento fittizio), anche se non si registra un aumento dei decessi
<b>Reazioni di ipersensibilità</b>	Bassa incidenza

**Tab. 4: ADRs legate all'utilizzo del ranelato di stronzio.**

Altri farmaci disponibili contro l'osteoporosi:

- Estrogeni: farmaci utilizzabili solo dalle donne; costituiscono la terapia ormonale sostitutiva (TOS) dopo la menopausa.
- SERM, prodotti simili agli estrogeni, sempre utilizzabili solo dalle donne, ma che a differenza degli estrogeni hanno effetti limitati all'osso (nessuna azione su utero e mammella): il primo SERM utilizzato specificamente per l'osteoporosi è il raloxifene.
- Teriparatide e ormone paratiroideo: sono i primi farmaci capaci di stimolare specificamente la formazione di osso.
- Denosumab: un nuovo "farmaco biologico" che blocca il principale sistema di attivazione dei osteoclasti, riducendo il riassorbimento osseo.
- Calcitonina: ormone normalmente prodotto dalla tiroide, che si prende come "spray" nasale. È stato uno dei primi farmaci anti-osteoporosi, ma oggi è raramente usato.
- Vitamina D e suoi derivati attivi (calcifediolo, calcitriolo, alfa-calcidolo): sostanze con azione ormonale, capaci di favorire l'assorbimento del calcio nell'intestino e la corretta mineralizzazione dell'osso.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Cooper C. The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life. Am J Med 1997; 103:12S-17.
2. Sambrook P, Cooper C Osteoporosis. Lancet 367: 2010-2018.
3. Fromigue O, Body JJ: Bisphosphonates influence the proliferation and the maturation of normal human osteoblasts. J Endocrinol Invest 2002; 25:539-546.

4. Boivin G, Meunier PJ: Changes in bone remodeling rate influence the degree of mineralization of bone. *Connect Tissue Res* 2002, 43: 535-537.
5. Bilezikian JP. Osteonecrosis of the jaw do bisphosphonates pose a risk? *N Engl J Med* 2006; 355: 2278-81.
6. Zavras AI, Zhu S. Bisphosphonates are associated with increased risk for jaw surgery in medical claims data: is it osteonecrosis? *J Oral Maxillofac Surg* 2006; 64:917-23.
7. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/nota-79>.
8. Marie PJ, Ammann P, Boivin G, Rey C Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone. *Calcif Tissue Int* 2001; 69:121–129.
9. Meunier PJ, Roux C, Seeman E. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350:459–468.
10. 107. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2816–2822.
11. Breart G, Cooper C, Meyer. Osteoporosis and venous thromboembolism: a retrospective cohort study in the UK General Practice Research Database. *Osteoporos Int* 2010; 21:1181–1187.