

## **NUOVE STRATEGIE PER IL TRATTAMENTO DELL'OSTEOPOROSI**

*S. Giannini (Padova)*

L'osteoporosi è una malattia tipica della popolazione geriatrica e si caratterizza per l'insorgenza di fratture da fragilità scheletrica, dovute ad uno specifico danno microstrutturale, in sedi caratteristiche come il femore, la colonna ed il polso. E' importante considerare come questa malattia non debba essere intesa come un aspetto fisiologico dell'invecchiamento ma che comunque resta una frequentissima condizione patologica

L'osteoporosi è una malattia tipica della popolazione geriatrica e si caratterizza per l'insorgenza di fratture da fragilità scheletrica, dovute ad uno specifico danno microstrutturale, in sedi caratteristiche come il femore, la colonna ed il polso. E' importante considerare come questa malattia non debba essere intesa come un aspetto fisiologico dell'invecchiamento ma che comunque resta una frequentissima condizione patologica. Una donna su due, all'età di 50 anni, incorrerà nel resto della sua vita in una frattura osteoporotica ed il 20% di queste fratture riguarderanno il femore prossimale. Anche l'uomo è interessato in maniera sostanziale da questa patologia. La mortalità da frattura di femore e vertebrale resta importante. In soggetti che sopravvivono alla frattura spesso permane una non autosufficienza che può durare l'intera esistenza. Per quanto riguarda la terapia, bisogna dire che solo da pochi anni possediamo armi efficaci. I principali farmaci per cui esistono evidenze certe per la riduzione del rischio di frattura comprendono l'alendronato ed il raloxifene. Si parla in questo caso del 50% in meno di fratture in 2 o 3 anni di trattamento. Tutti i farmaci in commercio interferiscono sul riassorbimento osteoclastico dell'osso. Esistono invece poche evidenze cliniche per quanto riguarda quei farmaci che stimolano la neoformazione ossea come paratormone, GH e fluoruri. La terapia con fluoruro nelle donne in menopausa si è accompagnata ad un aumento impressionante della densità dell'osso, con un incremento del 15% in un solo anno di terapia, quando i comuni farmaci di cui disponiamo aumentano la densità ossea in un anno di appena il 4%. Tuttavia a questo aumento di densità non è corrisposta una riduzione del rischio di frattura, anzi, in alcuni studi quest'ultimo appare aumentato. Questo perché l'osso fluorurato è alterato dal punto di vista strutturale. Occorre considerare quindi anche la qualità dell'osso. I dati di maggiore interesse riguardano il PTH umano. Il PTH è in uso da molti anni per la terapia delle forme gravi di ipoparatiroidismo. Il PTH è da tutti concepito come un ormone essenzialmente catabolico per l'osso. Il razionale terapeutico dipende dall'effetto dicotomico che quest'ormone presenta in relazione al modo in cui viene usato. E' noto che livelli continuativamente elevati hanno un effetto nettamente osteoclastogenico che induce un incremento del riassorbimento osseo. Molto diverso è l'effetto quando la somministrazione è pulsata. Piccoli boli determinano un effetto completamente diverso con un prevalente effetto sulle cellule della linea osteoblastica ed un conseguente aumento della neoformazione e della massa ossea. Alcuni studi mostrano che la somministrazione del farmaco una volta al giorno si accompagna ad un aumento dell'osteoblastogenesi mentre la somministrazione continua si associa ad un aumento dell'osteoclastogenesi con un calo dell'osteoprotegerina ed un aumento di rank ligand. Questo è quello che succede negli animali da esperimento come la scimmia. Sulla scorta di questi dati preclinici è stato verificato cosa succede sull'uomo con la somministrazione di teriparatide: il PTH 1-34 ricombinante umano. Sono stati arruolati 1.600 soggetti di sesso femminile con pregresse fratture vertebrali, quindi ad alto rischio di sviluppare una nuova frattura. Tutti venivano trattati con calcio e vitamina D; quelle che prendevano il teriparatide ne assumevano 20 o 40 microgrammi. Il trial era stato programmato per durare 3 anni ed è stato invece interrotto precocemente dopo 19 mesi per valutare la rilevanza di alcuni dati clinici rilevati sul ratto. Sul ratto infatti la somministrazione di questo farmaco induceva un aumento di lesioni proliferative fra cui l'osteosarcoma. I ratti comunque erano trattati per tutta la durata della loro vita con PTH con dosi che andavano dalle 50 alle 70 volte il dosaggio usato nell'uomo. La dose più alta si associava ad un'incredibile aumento della massa ossea al momento in cui lo studio è stato interrotto (circa il 14% con valori di 9-10% per quanto riguarda la dose di 20 microgrammi). Un aumento della densità ossea si osserva non solo per i siti trabecolari ma anche per le localizzazioni come il femore a struttura compatta. Vi è inoltre una grande riduzione del rischio di frattura col 65% in meno per i 20 microgrammi e 70% in meno per i 40 microgrammi. I soggetti che prendevano solo calcio e vitamina D, in soli 19 mesi presentavano invece un rischio di frattura elevato. L'indagine istomorfometrica dell'osso dopo biopsia mostra un aumento della massa e delle dimensioni dell'osso con un aumento dello spessore delle trabecole ed un aumento della connettività

delle trabecole stesse, la quale migliora la competenza meccanica dell'osso. Gli effetti indesiderati (prevalentemente nausea e cefalea) si verificano alle dosi più elevate. Alle dosi più basse si rilevavano prevalentemente crampi alle gambe. Non vi è stato inoltre un aumento della cancerogenesi. L'80% delle pazienti che avevano preso il farmaco fino al ventesimo mese sono state arruolate per un trial di follow-up. Dopo la sospensione si osserva un modesto decremento della densità ossea che poi rimane invariata e nettamente superiore rispetto a quella dei soggetti trattati con placebo.