

L'obiettivo fondamentale del trattamento farmacologico dell'osteoporosi severa è di ridurre il rischio di ri-fratture; di conseguenza la scelta del farmaco si deve basare su solide evidenze scientifiche, ottenute a seguito di studi clinici controllati su ampie popolazioni di soggetti a rischio nei quali il farmaco in oggetto abbia ridotto significativamente il numero di fratture rispetto al gruppo placebo. La Tabella 7.1 riassume, per ciascun farmaco preso in esame, i livelli di evidenza differenziati per i vari obiettivi terapeutici (Appendice A punti 8-10).

Molti di questi farmaci sono indicati solo nel trattamento dell'osteoporosi post-menopausale. Tuttavia alendronato, etidronato, risedronato, zoledronato e teriparatide sono indicati per la prevenzione e il trattamento dell'osteoporosi secondaria alla terapia corticosteroidica. Alendronato, risedronato e teriparatide sono indicati anche nel trattamento dell'osteoporosi maschile.

In considerazione del largo spettro di efficacia antifratturativa dimostrato, l'alendronato, il risedronato, lo zoledronato e lo stronzio ranelato sono indicati nella prevenzione delle fratture da fragilità [37]. Questa distinzione è importante perché, una volta verificatasi la prima frattura da fragilità, il rischio di avere una nuova frattura è molto elevato, indipendentemente dal grado di densità minerale ossea, e, quindi, è importante intraprendere una terapia in grado di ridurre il rischio di ulteriori fratture vertebrali, non vertebrali e femorali.

Lo stronzio ranelato si è dimostrato particolarmente efficace nella popolazione molto anziana (sottogruppo di donne di età ≥ 80 anni a elevato rischio di frattura) [38]. Esso, inoltre, rappresenta una valida opzione in quei soggetti non complianti alla terapia con bisfosfonati.

Anche lo zoledronato per via endovenosa rappresenta una valida alternativa. Per la mancata evidenza scientifica di efficacia nella prevenzione delle fratture di collo femore, raloxifene e ibandronato non sono indicati. In considerazione dell'elevato costo del paratormone e del teriparatide, il loro utilizzo è limitato ai soggetti con osteoporosi severa e/o ai soggetti non responder agli altri trattamenti per l'osteoporosi.

Tabella 7.1 Farmaci in uso per la terapia dell'osteoporosi: tipo e risultati negli obiettivi terapeutici (livelli di evidenza)

Farmaco	Obiettivo terapeutico			
	massa ossea	fratture vertebrali	fratture non-vertebrali	fratture femorali
Etidronato (**^)	I	I	III	III
Clodronato 800 mg/die (*)	I	I	III	III
Alendronato 70 mg/sett (*)	I	I	I	I
Risedronato 35 mg/sett (*)	I	I	I	I
Ibandronato 150 mg/mese (*)	I	I	II	--
Zoledronato 5 mg/anno (**)	I	I	I	I
Raloxifene 60 mg/die (*)	I	I	--	--
Teriparatide (1-34) 20 µg/die s.c.	I	I	I	--
Paratormone (1-84) 100 µg/die s.c.	I	I	--	--
Stronzio ranelato 2 g/die (*)	I (^)	I	I	I (§)

(**^)

(*) Per via orale.

(**) Per via endovenosa.

(^)

(§)

È stato dimostrato che l'effetto protettivo sulle fratture dei bisfosfonati e dello stronzio ranelato è rapido e viene raggiunto entro i 12 mesi di terapia.

La durata ottimale della terapia è ancora incerta. Non si dispone di dati in grado di indicare quanto protrarre il trattamento nel singolo paziente per ottenere il massimo beneficio. Ci sono dati che ipotizzano come un trattamento a lungo termine con bisfosfonati possa aumentare i microdanni e ridurre i processi riparativi dell'osso aumentando così il rischio di frattura. Tuttavia, anche il mancato controllo di un turnover osseo troppo rapido e la conseguente perdita di massa ossea sono alla base di un elevato rischio di frattura. L'attuale indicazione è quella di proseguire il trattamento per un periodo di almeno 5 anni. Nei soggetti in cui il rischio di frattura rimane elevato (bassa BMD, presenza di fratture durante il trattamento o di altri fattori di rischio) il trattamento dovrebbe essere proseguito per un periodo maggiore [39].

7.1 Bisfosfonati

I bisfosfonati sono i farmaci maggiormente utilizzati per il trattamento dell'osteoporosi. Essi sono composti sintetici in grado di fissarsi elettivamente sulle superfici ossee sottoposte a rimodellamento, bloccando l'attività osteoclastica con un mecca-

nismo d'azione diverso in funzione della presenza o meno del gruppo amminico. I bisfosfonati sono assorbiti solo per lo 0,5-5% nel tratto gastro-intestinale. Formulati all'inizio per una somministrazione giornaliera, oggi la gran parte degli analoghi è in commercio in formulazioni settimanali, mensili, trimestrali o annuali. È opportuno precisare che per alendronato, risedronato e ibandronato gli studi registrativi sono stati condotti mediante somministrazione giornaliera e gli effetti sulle fratture sono stati attribuiti a formulazioni intermittenti mediante studi di bioequivalenza.

Una caratteristica che distingue i bisfosfonati dagli altri farmaci utilizzati nella prevenzione e nella cura dell'osteoporosi è che l'effetto farmacologico tende a persistere per lunghi periodi di tempo dopo l'interruzione del trattamento. Dopo la sospensione della terapia con bisfosfonati, infatti, il turnover osseo rimane basso e la BMD stabile per lunghi periodi di tempo. Sembra che la persistenza dell'effetto sia da riferire all'accumulo del farmaco all'interno del tessuto osseo e che l'entità del fenomeno coinvolga i vari bisfosfonati in misura differente, in funzione della loro affinità e stabilità di legame con i cristalli di idrossiapatite.

L'*etidronato* è stato il primo bisfosfonato studiato nella prevenzione delle fratture da fragilità. Con lo schema di 400 mg/die per 14 giorni, seguito da 76 giorni di trattamento con calcio carbonato ogni 3 mesi, i risultati dei primi studi in donne con osteoporosi post-menopausale avevano mostrato effetti incoraggianti sulla mineralizzazione e sugli indici di turnover osseo. Studi condotti in seguito per periodi più lunghi e con campioni adeguati non hanno confermato le aspettative iniziali [40].

Il *clodronato* alla dose di 800 mg/die per os ha ridotto significativamente il numero di fratture "cliniche" (tutte le sedi) in una popolazione selezionata in base a età (≥ 75 anni) e a rischio elevato di frattura, senza tuttavia incidere sul rischio di frattura del femore. Per la formulazione iniettabile del clodronato non esistono ad oggi dati di efficacia sulla riduzione del rischio di fratture osteoporotiche.

L'*alendronato* e il *risedronato* sono in grado di aumentare la densità vertebrale ossea in 3 anni dell'1 e del 6% rispettivamente. Entrambi hanno un'ampia documentazione di efficacia nella prevenzione delle fratture vertebrali e non-vertebrali (incluse quelle di femore) e si sono dimostrati efficaci anche nel ridurre l'incidenza di fratture vertebrali nell'osteoporosi indotta da corticosteroidi [41].

L'*ibandronato* è stato registrato sulla base di studi condotti utilizzando un dosaggio di 2,5 mg/die.

A questo dosaggio il farmaco si è dimostrato efficace nel ridurre solo il rischio di fratture vertebrali. L'*ibandronato* è stato tuttavia successivamente commercializzato al dosaggio di 150 mg/mese o 3 mg per via e.v. ogni 3 mesi, ovvero a dosaggi cumulativi-biodisponibili doppi rispetto a quelli utilizzati negli studi registrativi. A questo dosaggio l'*ibandronato* si è dimostrato in grado di ridurre il rischio di fratture non-vertebrali rispetto al dosaggio di 2,5 mg/die [42, 43].

Lo *zoledronato* è efficace a dosi molto basse e questa caratteristica ne consente l'infusione endovenosa in un tempo breve (15-30 minuti) [44].

La monodose annuale e.v. di 5 mg di acido zoledronico per 3 anni ha ridotto il rischio di fratture vertebrali, non-vertebrali e di femore. Lo *zoledronato* si è dimostrato altresì efficace nel ridurre il rischio di nuove fratture cliniche quando somministrato 2 settimane dopo un frattura di femore. Con *zoledronato* è stata anche

7 dimostrata una riduzione della mortalità globale [45].

Alendronato, risedronato e zoledronato sono stati registrati anche per il trattamento dell'osteoporosi maschile.

7.2

Modulatori selettivi del recettore estrogenico (SERMs)

I modulatori selettivi del recettore estrogenico (SERMs) sono composti sintetici in grado di legarsi al recettore per gli estrogeni e produrre effetti agonistici nel tessuto osseo ed epatico e antagonisti nel tessuto mammario e nell'apparato genito-urinario.

L'unico SERMs attualmente in commercio con l'indicazione per la prevenzione e il trattamento dell'osteoporosi è il *rалoxifene*.

L'efficacia antifratturativa del rалoxifene è stata documentata per le fratture vertebrali, mentre manca la documentazione di efficacia per quelle non-vertebrali. Lo studio MORE stabilisce che l'effetto terapeutico è più evidente in prevenzione secondaria soprattutto per evitare una nuova frattura vertebrale in donne trattate con 60mg/die per 3 anni [46]. Il rалoxifene, al pari di ogni terapia con estrogeni, si associa ad aumentato rischio di eventi tromboembolici e può accentuare i fenomeni vasomotori post-menopausali.

7.3

Teriparatide (1-34 PTH) e paratormone (1-84)

A differenza di altri farmaci usati per il trattamento dell'osteoporosi che agiscono riducendo il turnover dell'osso, il teriparatide (frammento 1-34 del paratormone) e l'ormone paratiroideo 1-84 somministrati in modo intermittente per via iniettiva sottocutanea ai dosaggi di 20 µg e di 100 µg, rispettivamente, aumentano la densità minerale ossea stimolando la formazione di tessuto osseo.

Il teriparatide (frammento 1-34) e il paratormone 1-84 sono stati registrati dall'EMA per la terapia dell'osteoporosi severa post-menopausale. Si tratta dei primi farmaci in grado di stimolare direttamente la neoformazione ossea osteoblastica. La terapia con teriparatide e paratormone determina i maggiori incrementi della massa ossea trabecolare, mentre l'effetto sull'osso corticale è paragonabile a quello dei bisfosfonati. Mentre il paratormone riduce il rischio di fratture vertebrali [47], il teriparatide è in grado di ridurre il rischio di fratture vertebrali e non-vertebrali, inoltre, è prescrivibile anche in pazienti con fratture vertebrali in trattamento con corticosteroidi [48] e nell'osteoporosi maschile [49].

7.4

Ranelato di stronzio

Il *ranelato di stronzio* è un composto di sintesi costituito da due atomi di stronzio salificati con l'acido ranelico. Diversi studi hanno dimostrato come il ranelato di stronzio sia in grado di riequilibrare il rimodellamento osseo a favore della neoformazione attraverso una duplice azione. Da un lato si assiste a una stimolazione della neoformazione ossea mediata da un aumento della differenziazione e dell'attività degli osteoblasti e dall'altro a un decremento dose-dipendente dei processi di riassorbimento mediati da un aumento dell'apoptosi degli osteoclasti e da una conseguente riduzione dell'attività osteoclastica [50]. L'efficacia del ranelato di stronzio è stata dimostrata in due trial clinici randomizzati della durata di 5 anni con analisi principale a 3 anni. I risultati a 3 anni hanno dimostrato che il farmaco ha ridotto rispettivamente del 41%, del 16% e del 36% il rischio di fratture vertebrali, non-vertebrali e femorali. I risultati a 5 anni hanno confermato quelli osservati nei primi 3 anni [51].

7.5

Farmaci in via di approvazione

Il *bazedoxifene* è un nuovo farmaco per il trattamento dell'osteoporosi post-menopausale, recentemente approvato dalla FDA e dall'EMA, che appartiene alla categoria dei SERMs. Gli studi clinici randomizzati e controllati, condotti in donne osteoporotiche, hanno dimostrato che, al dosaggio quotidiano di 20 mg per os, bazedoxifene determina significativi incrementi della BMD in tutti i siti scheletrici valutati, riduzioni dei marcatori del turnover osseo e significative riduzioni del rischio di nuove fratture vertebrali in soggetti ad elevato rischio di frattura. In un'analisi post-hoc, bazedoxifene ha dimostrato la capacità di ridurre il rischio di fratture non vertebrali in un sottogruppo ad elevato rischio di fratture vs placebo e raloxifene [52–54]. Bazedoxifene, al pari di ogni terapia con estrogeni, si associa a un aumento del rischio di eventi tromboembolici, può accentuare i fenomeni vasomotori post-menopausali e procurare crampi agli arti inferiori. Non è aumentata l'incidenza di episodi di IMA o strokes a 3 anni e inoltre il farmaco è associato a un favorevole profilo di sicurezza per i tessuti endometriale, ovarico e mammario [55].

Il *denosumab* è un nuovo farmaco per il trattamento dell'osteoporosi. È un anticorpo monoclonale interamente umano diretto specificamente contro il RANKL, che ne impedisce il legame con il suo recettore RANK presente sulla superficie degli osteoclasti e dei loro precursori, bloccandone la maturazione, l'attivazione e la sopravvivenza [56]. Denosumab, quindi, determina una riduzione del rimodellamento osseo e un incremento della densità minerale, del volume e della resistenza meccanica dell'osso. Gli studi clinici randomizzati e controllati, condotti in donne osteopeniche ed osteoporotiche, hanno dimostrato che, al dosaggio di 60 mg per via s.c. ogni 6 mesi, il denosumab determina significativi e costanti incrementi della BMD in tutti i si-

ti scheletrici valutati, rapide e prolungate riduzioni dei markers di turnover osseo e significative riduzioni del rischio di frattura vertebrale, non vertebrale e di femore. Denosumab ha, inoltre, dimostrato di possedere un buon profilo di tollerabilità e sicurezza in quanto la frequenza e tipologia degli eventi avversi riportati è risultata simile al placebo o al trattamento con bisfosfonati [57–61]. La caratteristica che distingue il denosumab dai bisfosfonati utilizzati nella cura dell'osteoporosi è che l'effetto farmacologico è reversibile alla sospensione del trattamento [59].

Punti chiave

- › Il trattamento dell'osteoporosi severa deve essere finalizzato a ridurre il rischio di ri-frattura.
- › I provvedimenti non farmacologici (dieta, attività fisica) e l'eliminazione di fattori di rischio modificabili (fumo, igiene di vita) dovrebbero essere raccomandati a tutti.
- › L'ipovitaminosi D nell'anziano si associa ad aumentato rischio di fratture da fragilità, in particolare di femore.
- › È raccomandabile una strategia di prevenzione delle cadute nei soggetti anziani che preveda un adeguato apporto di vitamina D, esercizio fisico ed educazione sui rischi ambientali, soprattutto in casa (tappeti, illuminazione inadeguata, ecc.).
- › La scelta di un farmaco deve basarsi su solide evidenze scientifiche, ottenute a seguito di studi clinici controllati su ampie popolazioni di soggetti a rischio in cui il farmaco in oggetto abbia dimostrato di ridurre significativamente il numero delle fratture rispetto al gruppo trattato con placebo.