

Per combattere l'osteoporosi sono in arrivo nuove molecole, che andranno a implementare le già numerose armi farmacologiche disponibili attualmente. Calcio, vitamina D e un regime di vita poco sedentario rimangono i capisaldi della terapia

DI ANNALISA GANDINI
FARMACISTA

L'osteoporosi è una patologia che colpisce soprattutto il sesso femminile con un'incidenza tre volte più frequente rispetto a quello maschile. Com'è ormai noto, è caratterizzata da una perdita di massa ossea, che provoca un aumento della fragilità scheletrica e del rischio di fratture, in particolar modo alle vertebre (si calcola che in Italia circa 700.000 donne vadano incontro a fratture vertebrali di natura osteoporotica) e al femore (ogni anno ci sono più di 50.000 fratture, soprattutto nel sesso femminile). Nel nostro Paese, a soffrirne è circa un milione e mezzo di donne, il 90 per cento delle quali è affetta da osteoporosi di tipo primitivo, ossia associata a menopausa e a invecchiamento. Accanto a questa, si annovera anche una forma di osteoporosi meno comune, quella secondaria, provocata dall'utilizzo di alcuni farmaci o da certe malattie. Tra i farmaci, il cortisone è il più osteopenizzante, insieme a eparina e chemioterapici, come pure ai medicinali usati per curare il tumore della mammella (per esempio gli inibitori dell'aromatasi) e della prostata (gli antiandrogeni). Tra le malattie che portano al manifestarsi di osteoporosi, invece, citiamo l'artrite reumatoide e certe patologie endocrine,

come l'iperparatiroidismo o l'ipertiroidismo. Alcune patologie, infine, favoriscono l'insorgenza di osteoporosi perché causano situazioni di malassorbimento, come per esempio la celiachia.

INTEGRAZIONE OBBLIGATORIA

Condurre una vita attiva e assumere calcio e vitamina D rimangono i cardini della prevenzione e della cura dell'osteoporosi, ma, purtroppo, l'alimentazione moderna non aiuta. Al di fuori dei prodotti lattier caseari, gli alimenti che portiamo in tavola, a causa della raffinazione industriale, contengono poco calcio, cosicché se per diversi motivi (ipercolesterolemia, deficit di lattasi) non si possono assumere latte e formaggi, si va incontro a una dieta povera di questo minerale. La vitamina D deriva, invece, da due fonti principali: grassi animali ed esposi-

zione solare. Alcuni popoli, per esempio gli eschimesi, ottengono questa vitamina da un'alimentazione ricca di grassi animali, come foche e pesci grassi, mentre la dieta mediterranea ne contiene quantità pressoché insignificanti. «La quota legata all'alimentazione», afferma Silvano Adami, ordinario di Reumatologia dell'Università degli studi di Verona, responsabile del reparto di Reumatologia dell'Ospedale civile maggiore di Verona e presidente del Gruppo italiano per lo studio dei bifosfonati (Gibis), «copre circa il venti per cento del nostro fabbisogno giornaliero, che si aggira attorno alle 1.000 UI. Il 90 per cento dei nostri anziani ha una grave carenza di vitamina D. Perché tendono a prendere poco sole e, in più, a parità di esposizione solare, ne producono un decimo rispetto a un soggetto giovane, per varie ragioni,

Ossa di vetro



Vitamina preziosa

Numerosi studi indicano la carenza di vitamina D come una delle cause di rischio di ammalarsi, oltre che di osteoporosi, anche di altre malattie. Si è scoperto che la reazione di idrossilazione in posizione uno della vitamina D₃ non avviene solo nel rene ma anche in altre cellule, per esempio in quelle del sistema immunitario o in quelle a rapida replicazione, come le cellule della mucosa intestinale o mammarie. Il metabolita che si forma, il calcitriolo, agirebbe all'interno della cellula stessa, soprattutto bloccando la proliferazione cellulare. Una carenza di vitamina D₃ non permetterebbe a questo meccanismo di innescarsi, favorendo lo sviluppo di malattie cardiovascolari (aumentato rischio di tre volte), di tumore al colon (di otto volte) e alla mammella (di sei volte).

soprattutto vascolari e di cheratinizzazione della cute».

Occorre quindi ricorrere a supplementi di calcio, per lo più carbonato, e di vitamina D, di solito sottoforma di vitamina D₃, altrimenti detta colecalciferolo. Alle nostre latitudini si forma nella cute solo nel periodo estivo, nelle ore in cui il sole è più alto, per cui in inverno è necessario avere delle scorte. «Il colecalciferolo», continua Adami, «può essere assunto una volta all'anno all'inizio della stagione invernale, perché si accumula nelle zone adipose e da qui viene liberato poco per volta (500.000-600.000 unità all'anno è il quantitativo massimo). Io consiglio l'assunzione di 100.000 unità, in pratica tutto il flaconcino del farmaco dispensato in gocce, una volta al mese, da novembre a febbraio».

Esistono però in commercio forme di vi-

tamina D, derivanti da passaggi metabolici di attivazione del colecalciferolo, che non sono indicati per curare la carenza evidenziabile nell'osteoporosi, anche se questa indicazione è presente nella scheda tecnica.

«Mentre il colecalciferolo si deposita nel grasso cutaneo e da qui è liberato a poco a poco», spiega Adami, «il calcifediolo ha una capacità di deposito nel fegato limitata e, se viene superata, si incorre nel rischio di intossicazione. Inoltre, se non si assume calcifediolo per un mese si va di nuovo incontro a carenza. Il calcitriolo e l'alfacalcidolo, salvavita nell'insufficienza renale, non sono invece necessari a chi ha una piena funzionalità renale. In più, il calcitriolo deve essere assunto due volte al giorno e in base al fabbisogno giornaliero. Se si assumono quantità eccessive di calcitriolo o alfa-

calcidolo si sviluppa uno stato di ipercalcemia, che può portare all'insufficienza renale. Quindi, curare la carenza di vitamina D nell'osteoporosi con questi metaboliti, in realtà, è un nonsenso».

VECCHIE CONOSCENZE E NUOVE MOLECOLE

La terapia farmacologica comprende due grandi categorie di farmaci: quelli che bloccano la distruzione delle ossa e quelli che ne favoriscono la formazione. Gli estrogeni sono stati i primi utilizzati per bloccare la distruzione dell'osso. Oggi, invece, i farmaci più sfruttati sono i bifosfonati, in grado di azzerare l'attività degli osteoclasti. Grazie al loro effetto protratto e alla lunga permanenza nell'osso si è passati, in un primo tempo, dalla somministrazione giornaliera a quella settimanale, poi a molecole ad assunzione mensile e, addirittura, annuale. La scelta di un bifosfonato rispetto a un altro seguirebbe motivi legati al costo o alla semplicità di assunzione (mensile per l'acido ibandronico e annuale per l'acido zoledronico, a favore della compliance), piuttosto che reali >



differenze tra le molecole. «Per quanto riguarda la durata della terapia», continua Silvano Adami, «dopo sette o otto anni di assunzione continua, senza aver riportato fratture, è meglio sospendere per otto mesi i farmaci e poi riprenderli, continuando invece per tutto il periodo l'assunzione di calcio e di vitamina D₃. Abbiamo da poco pubblicato un lavoro da cui è emerso che i pazienti in trattamento con bifosfonati ma in carenza di vitamina D non hanno ricevuto alcun beneficio dal trattamento farmacologico» (Adami S., Giannini S., Bianchi G., et al. *Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis*. *Osteoporos Int*. 2009 Feb; 20 (2): 239-44. Epub 2008, Jun 13).

Un problema molto dibattuto è quello riguardante gli effetti collaterali di questi farmaci. Il più noto è quello per cui se la pastiglia non è ben deglutita si può attaccare alla parete dell'esofago e dare erosione. Non solo. «Negli ultimi mesi», riprende Adami, «sono apparse osservazioni che indicavano un aumento dell'incidenza di tumori all'esofago e di fibrillazione atriale in chi assumeva bifosfonati, ma sono state entrambe smentite. Quella che, seppur rarissima, è diventata oggi molto attuale è l'osteonecrosi della mandibola (Onj, *osteonecrosis of the jaw*), una complicanza molto grave». Si tratta di un'osteomielite delle ossa della bocca, infezione che ha un aumentato rischio di svilupparsi nei soggetti in cura con bifosfonati, quando si sottopongono a estrazione o a impianti dentari. «Le osteomieliti sono le infezioni più difficili da curare. Questa evenienza colpisce l'1 per cento di chi usa i bifosfonati per curare patologie tumorali, quindi a dosaggi 5-6 volte più alti di quelli necessari per l'osteoporosi, e soprattutto si verifica se c'è un quadro di immunodepressione». In chi assume i bifosfonati per la cura dell'osteoporosi, questa complicanza sembra invece molto rara, riferi-

ta in un caso su 100.000, ma è necessario mantenere una buona igiene dentale e in caso di estrazione di un dente o di impianto è necessario seguire una terapia antibiotica, mentre sembrerebbe inutile sospendere i bifosfonati, perché sono in grado di rimanere all'interno dell'osso anche per un periodo di vent'anni. Una valida alternativa ai bifosfonati, in termini di efficacia, è il ranelato di stronzio, di cui però non è ancora chiaro il meccanismo d'azione.

Tra i farmaci che favoriscono la neoformazione ossea, si annovera il paratormone, presente in commercio in due forme: quello definito intatto e il suo ricombinante umano teriparatide. Entrambi devono essere iniettati sottocute tutti i giorni, per un periodo non superiore ai diciotto mesi perché, nelle fasi di sperimentazione, un trattamento prolungato nei ratti ha causato la formazione di osteosarcomi. «Teriparatide si usa per le forme più gravi di osteoporosi», spiega Adami. «Di solito si alterna ai bifosfonati. Il protocollo prevede una terapia di 4-5 anni con bifosfonati, l'assunzione per un anno di teriparatide, per poi ritornare ai bifosfonati. Non vanno somministrati contemporaneamente, perché si assiste a una riduzione dell'effetto».

Infine, citiamo i modulatori selettivi dei recettori degli estrogeni (Serm), che agi-

scono come agonisti su alcuni recettori degli estrogeni, come quelli presenti a livello della struttura ossea, e da antagonisti su altri, come quelli dell'utero e della mammella. «Come gli estrogeni», afferma Adami, «presentano un aumentato rischio tromboembolico. Agendo, invece, da antiestrogeni su utero e cervello aumentano la secchezza vaginale e le vampate. Per questi motivi non hanno riscontrato molto successo. Di recente sono stati approvati dall'Ema due nuovi Serm: il lasofoxifene e il bazedoxifene. Quest'ultimo sarà commercializzato in associazione agli estrogeni per limitare gli effetti collaterali (per esempio secchezza vaginale) tipici di questa classe di farmaci».

Ma le novità non finiscono qui.

«Nel 2011 sarà lanciato denosumab», anticipa Adami, «un anticorpo monoclonale completamente umano che agisce inibendo il Rankl (*vedi box in basso*). Sarà somministrato attraverso iniezioni sottocutanee ogni sei mesi. Stiamo anche finendo il reclutamento di fase III per l'odanacatib, una molecola che si propone di bloccare l'attività degli osteoclasti attraverso l'inibizione specifica di catepsina K. Ci sono, infine, i primi dati di fase II di farmaci che agiscono sulla via Wnt/beta catenina, ostacolando l'attività di Dkk1, sclerostina e Sfrp1».

Nuovi bersagli

Il tessuto osseo è un particolare tessuto connettivo costituito da una matrice proteica di fibre di collagene e da una parte minerale di cristalli di idrossiapatite. Per l'intera vita è soggetto a un rimodellamento a opera di cellule, osteoblastiche e osteoclastiche, che promuovono anche le sue differenziazioni delle altre. Il rimodellamento è un meccanismo complesso in cui intervengono diversi tipi di molecole, alcune delle quali saranno il bersaglio di nuovi farmaci per l'osteoporosi. Una di queste è il Rankl, termine che indica una citochina utilizzata dagli osteoblasti per promuovere la differenziazione degli osteoclasti. Esiste anche il cosiddetto segnale Wnt/beta catenina, che altro non è che un insieme di proteine che favoriscono l'attività osteoblastica. Tale attività è inibita da alcune molecole, come Dkk1, sclerostina e Sfrp1. Un futuro bersaglio potrebbe essere, poi, catepsina k, una collagenasi che permette agli osteoclasti di digerire la parte proteica dell'osso durante la fase di riassorbimento.