

- 
- Editoriali ✓
 - Aggiornamenti ✓
 - Articoli Originali ✓
 - Brevi Comunicazioni ✓
 - Case Reports ✓
 - Lettere all'Editore ✓
 - Reviews ✓
 - Proposte di Ricerca ✓
 - Congressi ✓

Direttore della Rivista
Carlo Ruosi, MD
(Università di Napoli)

Direttore Scientifico
Luigi Molfetta, MD
(Università di Genova - Corsi di Laurea in Scienze Motorie)

Condirettore Scientifico
Bruno Serio, MD
(Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche, Università di Genova)

Comitato Editoriale (in itinere)
A. Aloisi (Lecce)
P. Borgh (Roma)
A. Corigliano (Firenze)
G. Costanzo (Roma)
A. Izzotti (Genova)
R. Malberti, MD (Monza)
A. Monroe, MD (Angers, France)
E. Mortilla (Roma)
M. Ranieri (Foggia)
G. Rocca, MD (Novara)
P. Ruggeri, MD (Genova)
C. Ruosi, MD (Napoli)
F. Schena (Verona)
C. Scotton (Genova)
A. Traverso, MD (Genova)

Direttore Responsabile
Patrizia Alma Pacini

Ufficio editoriale
Lucia Castelli
Pacini Editore Srl
Via Gherardesca 1
56121 Pisa, Italy
Tel. +39 050 3130224 – Fax +39 050 3130300
E-mail: lcastelli@pacinieditore.it

Edizione
Pacini Editore Srl
Via Gherardesca 1
56121 Pisa, Italy
Tel. +39 050 313011 – Fax +39 050 3130300
www.pacini medicina.it – info@pacinieditore.it

© Copyright Pacini Editore Srl

Iscrizione al Tribunale di Brindisi al n. 7/2007 e n. 303/87 R.G.V.G.



Sommario

REVIEWS

- Fratture da fragilità: aspetti clinici e terapeutici
Fragility fractures: clinical and therapeutic aspects
N. Malavolta, E. Rossi, A. Buffa, A. Falchetti 21
- Fisiopatogenesi dell'osteoporosi: dall'analisi dei fattori di rischio al trattamento
Physiopathology of osteoporosis: from risk factors analysis to treatment
A. Del Puente, A. Esposito, A. Del Puente, L. Costa, F. Caso, R. Scarpa 29
- Artrosi e osteoporosi articolare: correlazioni patogenetiche in funzione dell'artroprotesi
Osteoarthritis and osteoporosis joint: pathogenetic correlations according arthroplasty
L. Molfetta, B. Seriolo 33
- Clodronato: nuove prospettive per un farmaco datato
Clodronate: old drug new uses
G. Saviola, L. Abdi-Ali, M.R. Povino 38
- La terapia medica dell'osteoartrite in funzione della protesi: profili di indicazione e di appropriatezza terapeutica
Medical therapy of osteoarthritis according to the prosthesis: profiles indication and therapeutic appropriateness
L. Molfetta, C. Trompetto, E. Silvestri 41

ORGANO UFFICIALE
della SOCIETÀ ITALIANA
di GINNASTICA MEDICA,
MEDICINA FISICA,
SCIENZE MOTORIE
e RIABILITATIVE

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633.

Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, e-mail: segreteria@aidro.org e sito web: www.aidro.org.

REVIEW

Fratture da fragilità: aspetti clinici e terapeutici

Fragility fractures: clinical and therapeutic aspects

N. MALAVOLTA¹, E. ROSSI¹, A. BUFFA¹, A. FALCHETTI²

¹Azienda Ospedaliera-Universitaria, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Università di Bologna; ²Centro Hercolani, Bologna

PAROLE-CHIAVE

Osteoporosi • Fratture • Fragilità • Terapia

KEY-WORDS

Osteoporosis • Fractures • Frailty • Therapy

Riassunto

L'osteoporosi è la più importante malattia metabolica dello scheletro ed è caratterizzata da riduzione della massa ossea e deterioramento della sua microarchitettura con aumento del rischio di fratture da fragilità. Le fratture osteoporotiche costituiscono un importante problema sanitario e sociale per il loro crescente numero, a fronte del costante aumento della popolazione in età anziana. Oggi disponiamo di strumenti appropriati in grado di individuare quei soggetti che, sulla base del proprio rischio di frattura, sono eleggibili al trattamento appropriato. La disponibilità di una vasta gamma di farmaci per prevenire le fratture, con diversi effetti sul riassorbimento e sulla formazione ossea, allarga ulteriormente le prospettive di prevenzione delle fratture nei pazienti ad alto rischio.

Summary

Osteoporosis is the most important metabolic disease of the skeleton and is characterized by low bone mass and deterioration of bone microarchitecture with increased risk of fragility fractures. Osteoporotic fractures are a major health and social problems for their growing number, in the face of the constant increase in the elderly population. Today we have the appropriate tools to identify those persons who, based on their own risk of fracture, are eligible for the appropriate treatment. The availability of a wide range of drugs to prevent fractures, with different effects on resorption and bone formation, further expands the prospects for preventing fractures in high-risk patients.

Introduzione

L'osteoporosi (OP) è un disordine metabolico scheletrico caratterizzato da perdita di massa ossea, deterioramento della sua microarchitettura con conseguente compromissione della resistenza ossea che portano all'aumento del rischio di frattura. Le fratture da fragilità, che occorrono a seguito di traumi minimi o in assenza totale di trauma, sono associate a dolore severo, disabilità e anche a morte prematura nei pazienti affetti, con costi socio-economici elevati. La disponibilità di una vasta scelta di farmaci per prevenire le fratture con differenti effetti su riassorbimento e formazione ossea, offre la possibilità di trattare i pazienti ad alto rischio di frattura in modo mirato e individualizzato.

Aspetti clinici e stima del rischio di frattura

L'OP, definita come una riduzione di densità minerale ossea (BMD) pari a 2,5 deviazioni standard (DS) rispetto alla BMD media di un giovane adulto sano dello stesso sesso e popolazione, misurata mediante densitometria ossea (*Dual X-rays Absorptiometry*, DXA), è una patologia ad alta prevalenza che interessa il 20,3% di

oggetti italiani con età compresa tra 65 e 74 anni (dati ISTAT 2014). Si stima che negli Stati Uniti d'America l'OP causi più di 1,5 milioni di fratture da fragilità ogni anno¹. In Italia più di 3 milioni di persone soffrono di OP e nel 2010 sono state stimate più di 465.000 fratture da fragilità (Tab. I)².

La mortalità associata alla frattura di femore varia dal 15 al 30%, similmente al cancro della mammella e allo stroke. Il 50% dei pazienti con frattura di femore presenta, inoltre, una consistente riduzione del livello di autosufficienza che, in circa il 30% dei casi, comporta l'istituzionalizzazione a lungo termine^{3,4}. Le conseguenze cliniche delle fratture vertebrali sono molteplici, legate alla rachialgia acuta e cronica, alla limitazione dell'attività fisica, alla cifosi progressiva, alla riduzione della statura, all'ospedalizzazione, al numero di giorni trascorsi a letto, alla perdita di autostima e alla depressione⁵. Le fratture vertebrali possono essere sospettate mediante la valutazione clinica, calcolando la riduzione in altezza del paziente, e confermate mediante l'indagine radiologica. Tuttavia, poiché solitamente ne vengono diagnosticate solamente il 50%, queste sono sotto-stimate e sottotrattate. Le fratture osteoporotiche hanno un forte impatto sulla qualità di vita in quanto limitano la mobilità e la capacità di svolgere le normali attività quotidiane e causano la perdita di anni

Tab. I. Incidenza di fratture in Italia nel 2010, divise per sesso, età e sito di frattura.

Età (anni)	Femore	Vertebre	Avambraccio	Altre	Tutte
Donne					
50-74	12.298	18.582	32.856	44.355	108.091
75+	55.297	29.339	28.667	100.888	214.191
Totale	67.595	47.921	61.523	145.243	322.282
Uomini					
50-74	6.345	11.053	6.721	40.133	64.252
75+	16.598	12.488	3.435	46.345	78.866
Totale	22.944	23.540	10.156	86.478	143.118

di vita in buona salute (*Disability Adjusted Life Years or DALYs*), più della maggior parte della neoplasie, eccetto il tumore del polmone⁶. Altri aspetti negativi sulla qualità di vita legati alle fratture osteoporotiche, sono descritti nella Tabella II⁷ (www.iofbonehealth.org). È stato dimostrato che la maggior parte delle fratture da fragilità avviene in donne in postmenopausa con valori DXA che ricadono nel range di osteopenia⁸. Questi risultati, oltre la riduzione della massa ossea, hanno suggerito l'esistenza di diversi fattori di rischio e la necessità di riconoscerli al fine di poterli utilizzare nella valutazione clinica per l'identificazione precoce dei soggetti a rischio di frattura da fragilità. Alcuni fattori aumentano il rischio fratturativo mediante la riduzione della massa ossea (sesso femminile, inadeguato apporto di calcio con la dieta, scarsa attività fisica, menopausa precoce), altri aumentano il rischio di caduta (disabilità, abuso di benzodiazepine, fattori ambientali, abuso alcolico), altri ancora agiscono sia sulla massa ossea che sul rischio di cadute (età, fumo, basso peso corporeo, carenza di vitamina D). Oggi abbiamo a disposizione degli strumenti appropriati capaci di dare una stima del rischio assoluto di frattura a 10 anni sulla base dell'analisi di diverse variabili (età, BMI, storia familiare di frattura dell'anca, storia personale di fratture da fragilità, fumo di sigaretta, eccessivo consumo di alcol, prolungato uso di glucocorticoidi orali, artrite reumatoide e altre cause secondarie di OP), in grado di condizionare in maniera indipenden-

te il rischio di frattura^{9,10}. Questi strumenti consentono di individuare quei soggetti, che sulla base del proprio rischio fratturativo, sono eleggibili a un trattamento appropriato.

Tenendo presente che le raccomandazioni fornite nella Tabella III sono di valore universale e che la terapia farmacologica deve essere sempre associata con l'attività fisica appropriata e adeguata, vogliamo brevemente esaminare i farmaci attualmente in uso per la prevenzione/riduzione del rischio di frattura da fragilità, concludendo con una menzione di quelle molecole innovative promettenti, ancora in fase di studio.

Trattamenti farmacologici antifratturativi: farmaci antiriassorbitivi e anabolizzanti

I farmaci antifratturativi più comunemente utilizzati possono essere classificati in agenti antiriassorbitivi, che prevengono il riassorbimento osseo, e agenti anabolizzanti che ne promuovono la formazione. I farmaci antiriassorbitivi approvati sono: la terapia ormonale sostitutiva (HRT), i bisfosfonati, i SERMS e il denosumab. I trattamenti anabolizzanti sono il teriparatide e il ranelato di stronzio (questo appartenente, in realtà, alla categoria "dual action", ovvero anti-riassorbitivo con proprietà anche neo-formativa). È stato dimostrato che tutti questi

Tab. II. Fratture da fragilità: impatto sulla qualità di vita, morbidità e mortalità.

Aspetti psicologici negativi:	<ul style="list-style-type: none"> • comparsa o peggioramento di ansia pre-esistente, depressione (si verifica nel 40% dei casi), isolamento sociale • il 58% dei pazienti soffre di senso di scarso benessere • il 41% dei pazienti ha un peggioramento della qualità di vita
Dolore:	<ul style="list-style-type: none"> • è riferito nel 50% dei casi, il 26% dei quali ne soffre per più di 10 ore al giorno
Mortalità in Europa:	<ul style="list-style-type: none"> • il 24% delle donne e il 33% degli uomini muore entro il primo anno dopo una frattura di femore
Morbidità a seguito di frattura di femore:	<ul style="list-style-type: none"> • il 40% dei pazienti è incapace di camminare indipendentemente e più dell'80% non è in grado di svolgere le normali attività di vita quotidiana (il 30% dei pazienti viene istituzionalizzato negli anni successivi alla frattura)

Tab. III. Interventi raccomandati per preservare la resistenza ossea nella popolazione generale.

1. Adeguato apporto giornaliero di calcio e vitamina D
2. Attività fisica, costante e moderata, con rinforzo muscolare
3. Abolizione del fumo di sigaretta
4. Abolizione del consumo/abuso di alcol
5. Identificazione e prevenzione dei fattori di rischio di caduta

agenti farmacologici sono in grado di ridurre il rischio di fratture vertebrali. Alcuni hanno anche mostrato una capacità di ridurre il rischio di fratture non vertebrali e femorali (Tab. IV) ¹¹.

Farmaci antiassorbitivi

Per quanto riguarda l'aderenza alla maggior parte dei farmaci antiassorbitivi, emergono i seguenti dati: a) rivalutando i pazienti dopo 12 mesi dall'inizio del trattamento è stato dimostrato che oltre il 50% non assume più il farmaco e, pertanto, il livello ideale di aderenza ($\geq 80\%$) viene raggiunto da meno del 50% dei pazienti; b) la percentuale di coloro che hanno rispettato le regole di assunzione non può essere definita ¹². In Italia, si segnala che l'aderenza ai farmaci per l'OP nella prima parte del 2013 è stata del 49% (a 6 mesi) e circa il 13% dei pazienti ha assunto la terapia in modo occasionale ¹³. Un'adeguata assunzione di vitamina D è necessaria per ottenere una risposta appropriata con i farmaci antiassorbitivi ¹⁴.

BISFOSFONATI

Sono il trattamento di prima linea per l'OP e il loro uso è approvato per l'OP postmenopausale, da glucocorticoidi e nel maschio. In particolare, l'alendronato è ancora con-

siderato avere il miglior rapporto costo/efficacia, sia per la prevenzione primaria sia per quella secondaria delle fratture da fragilità ¹⁵. Come classe, i bisfosfonati riducono il rischio di frattura vertebrale del 48%, di frattura di femore del 31% e di tutte fratture non vertebrali del 17% ¹⁶. In particolare, l'alendronato riduce l'incidenza di frattura vertebrale e di femore di circa il 50% in pazienti con una precedente frattura da fragilità o in pazienti con OP a livello femorale ^{17 18} e riduce l'incidenza di frattura vertebrale del 48% in pazienti senza una precedente frattura vertebrale ¹⁹; l'ibandronato riduce l'incidenza di fratture vertebrali di circa il 50% per più di 3 anni, mentre la riduzione del rischio di frattura non vertebrale non è stata ancora documentata ²⁰; il risedronato riduce l'incidenza di frattura vertebrale dal 41 al 49% e di quella non vertebrale del 36%, con una significativa riduzione del rischio a un anno di trattamento in pazienti con una precedente frattura vertebrale ^{21 22}; l'acido zoledronico riduce l'incidenza del rischio di frattura vertebrale del 70%, di frattura del femore del 41% e di frattura non vertebrale del 25%, per più di 3 anni, in pazienti con OP densitometrica e con storia di precedenti fratture ²³. Tuttavia, il trattamento con bisfosfonati impone alcune considerazioni ²⁴. Quando il farmaco è somministrato per via orale (giornalmente/settimanalmente/mensilmente) predispone a irritazione esofagea e ad eventi avversi gastrointestinali che sono causa di discontinuità dell'assunzione nel 20% dei pazienti. La somministrazione intravenosa (ogni 4 mesi, ibandronato, o annuale, zoledronato) può essere associata alla reazione di fase acuta, responsabile di manifestazioni simil-influenzali nel 20-30% dei casi; questi sintomi tendono ad essere più pronunciati alla prima somministrazione e meno importanti alle dosi successive. La somministrazione di bisfosfonati non è consigliabile in pazienti con insufficienza renale cronica (eGFR < 35 ml/min/1,73 m²). Infine, il tratta-

Tab. IV. Effetto antifratturativo dei trattamenti più frequentemente utilizzati nell'OP postmenopausale come emerge dai trials randomizzati e controllati.

	Effetti sulle fratture vertebrali		Effetti sulle fratture non vertebrali	
	Osteoporosi	Osteoporosi stabilizzata ¹	Osteoporosi	Osteoporosi stabilizzata ¹
Alendronato	+	+	NA	+ (incluso il femore)
Risedronato	+	+	NA	+ (incluso il femore)
Ibandronato	NA	+	NA	+ ²
Acido zoledronico	+	+	NA	+ ³
HRT	+	+	+	+ (incluso il femore)
Raloxifene	+	+	NA	NA
Teriparatide	NA	+	NA	+
Ranelato di stronzio	+	+	+ (incluso il femore) ²	+ (incluso il femore) ²
Denosumab	+	+ ³	+ (incluso il femore)	+ ³

NA: nessuna evidenza disponibile; ¹ Donne con una precedente frattura da fragilità; ² Solo in sottogruppo di pazienti (analisi post-hoc); ³ Gruppo misto di pazienti con o senza fratture vertebrali.

mento a lungo termine con bisfosfonati può associarsi, anche se in casi molto rari, ad aumento dell'incidenza di frattura femorale atipica e ad osteonecrosi mandibolo-mascellari (prevalenza 1:100.000 casi)^{25 26}. In conclusione anche l'uso dei soli bisfosfonati per il trattamento dell'OP risulta non essere ottimale e quindi è auspicabile la ricerca di nuovi farmaci che riducano il rischio di frattura con un'efficacia uguale o superiore a questi e con minori effetti collaterali.

Il clodronato è un bisfosfonato che non contiene il gruppo aminico, è approvato per il trattamento dell'ipercalcemia, dell'osteolisi da neoplasia maligna, del mieloma multiplo e dell'OP post menopausale. Sembra avere una tollerabilità migliore rispetto a quella degli amino-bisfosfonati e sembra essere privo di controindicazioni ad alto rischio²⁷. Circa il 50% del clodronato, somministrato per via intramuscolare (formulazione più utilizzata nell'OP postmenopausale) viene escreto immutato per via renale, mentre il restante 50% ha un'affinità molto elevata per il tessuto osseo e viene rapidamente assorbito dalla superficie ossea. La sua efficacia nella prevenzione dell'OP nelle donne in postmenopausa è stata documentata in diversi studi condotti con somministrazione per via orale e che hanno dimostrato la sua utilità non solo nell'aumentare la BMD, ma anche nel ridurre il rischio di fratture da fragilità²⁸.

ESTROGENI/TERAPIA ORMONALE

La somministrazione di estrogeni (ET), soli o in combinazione con progestinici (terapia ormonale HT) è in grado di aumentare la massa ossea. Lo studio Women's Health Initiative ha dimostrato che la terapia con estrogeni coniugati riduce il rischio di ogni tipo di frattura osteoporotica. Tuttavia, il loro uso è drasticamente diminuito dopo che lo stesso studio ha anche dimostrato un aumento del rischio di cancro della mammella, ictus, cardiopatia ischemica ed eventi trombo-embolici, con un rapporto rischio/beneficio sfavorevole, specie per trattamenti di lunga durata^{29 30}. Per questi dati la terapia estrogenica, o estrogeno-progestinica, non ha più l'indicazione come terapia o prevenzione dell'osteoporosi. La terapia ET/HT può essere utilizzata alla dose minima efficace e per breve periodo di tempo per il trattamento dei sintomi climaterici nei primi anni dopo la menopausa.

Modulatori selettivi del recettore estrogenico (SERMS)
Sono composti sintetici in grado di legarsi al recettore per gli estrogeni e produrre effetti agonisti a livello osseo ed epatico e antagonisti a livello di mammella e apparato genito-urinario. I SERM attualmente approvati in Italia per la prevenzione e il trattamento dell'osteoporosi postmenopausale sono il raloxifene (RLX) e il bazedoxifene (BDX). Il RLX riduce il rischio di cancro della mammella del 65% e riduce il rischio di frattura vertebrale del 30% in donne con fratture vertebrali preesistenti e del 50% in quelle senza precedenti fratture^{31 32}. In uno studio clinico di fase 3 il BDX, SERM di terza

generazione, ha dimostrato una riduzione significativa (42%) del rischio di frattura vertebrale rispetto al placebo. Il prolungamento dello studio a 5 anni, ha dimostrato la persistenza dell'effetto sulle fratture vertebrali (riduzione del rischio del 32%). La valutazione post-hoc in pazienti ad alto rischio ha permesso di dimostrare una significativa riduzione del rischio di fratture non vertebrali sia a 3 che a 5 anni. Inoltre, il BDX ha mostrato un maggior effetto antiestrogenico a livello uterino, in assenza di significativi effetti collaterali³³.

Una nuova strategia di modulazione del recettore estrogenico, chiamata *Tissue Selective Estrogen Complex* (TSEC), combina la terapia estrogenica con estrogeni equini coniugati e il bazedoxifene. I dati dei trials clinici indicano che quest'associazione porti a un miglioramento dei sintomi climaterici e della massa ossea e non causi eventi avversi a livello uterino e mammario. Tuttavia, l'effetto antifratturativo di questa combinazione non è stato ancora studiato^{34 35}.

DENOSUMAB

Si tratta di un anticorpo monoclonale interamente umanizzato in grado di neutralizzare il *Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand* (RANKL) e, conseguentemente, di inibire la funzione e la sopravvivenza degli osteoclasti, contrastando l'eccessiva perdita di massa ossea che si verifica nell'OP. Il RANKL è prodotto da osteoblasti, osteociti e cellule mesenchimali del microambiente osseo^{36 37}. Il trial clinico di fase III del denosumab ha dimostrato una riduzione del rischio di frattura vertebrale del 68%, di femore e non vertebrale del 40% e del 20%, rispettivamente³⁸. Sono stati recentemente pubblicati i dati relativi al follow-up in aperto del gruppo attivo trattato per 8 anni. I dati mostrano un aumento della BMD a livello vertebrale e del femore totale, rispettivamente di 18,5% e di 8,2% rispetto al valore di baseline dopo 8 anni di trattamento. L'incidenza di fratture vertebrali e non vertebrali si è mantenuta bassa (1,3% e 1,6%, rispettivamente)³⁹. Gli studi clinici non hanno evidenziato effetti collaterali rilevanti. Negli studi di estensione post-registrativa sono stati osservati rari casi di osteonecrosi mandibolo-mascellari e di frattura atipica del femore (stesso ordine di grandezza di quello osservato per gli amino-bisfosfonati), ipocalcemia sintomatica severa e anafilassi⁴⁰.

Farmaci anabolici

TERIPARATIDE

Il teriparatide è una forma ricombinante di PTH umano (frammento 1-34) il cui uso è approvato per il trattamento dell'OP severa e dell'OP da glucocorticoidi. La durata della terapia è attualmente consentita fino a 24 mesi. La somministrazione sotto-cutanea del frammento 1-34 dell'ormone paratiroideo stimola l'attività osteoblastica,

con un effetto anabolizzante sull'osso. Attualmente, il teriparatide induce il maggior aumento di BMD rispetto a qualsiasi altra terapia antiosteoporotica, riducendo il rischio di fratture vertebrali e non vertebrali nelle donne in postmenopausa con precedente frattura vertebrale. In pazienti con OP severa, la somministrazione sottocutanea giornaliera di teriparatide per 18 mesi riduce il rischio di frattura vertebrale del 65% e di frattura non vertebrale del 53%^{41 42}.

Lo studio DANCE (*Direct Assessment of Nonvertebral Fractures in Community Experience*) ha valutato l'incidenza di nuove fratture non vertebrali in 4000 uomini e donne trattati con teriparatide per 24 mesi, con un periodo di osservazione esteso anche ai successivi 24 mesi dopo la fine del trattamento. È stato osservato che l'incidenza di nuove fratture non vertebrali si riduce in tutto il periodo di osservazione anche dopo la sospensione del trattamento⁴³. Al contrario della terapia antirassorbitiva, il teriparatide aumenta la formazione ossea inibendo la produzione di sclerostina, inibitore della differenziazione e attività osteoblastica, da parte degli osteociti e aumenta, nel lungo periodo, il riassorbimento osseo stimolando la produzione di RANKL da parte di osteoblasti e osteociti. Il teriparatide, per 24 mesi, incrementa la formazione ossea in misura maggiore rispetto al riassorbimento osseo dando origine alla cosiddetta finestra anabolica, all'interno della quale le azioni del teriparatide si ritengono essere massimamente anabolizzanti^{44 45}. A livello dell'osso trabecolare aumenta la BMD e il suo spessore⁴⁶. A livello dell'osso corticale incrementa il rimodellamento osseo endostale e la formazione ossea periostale⁴⁷. Presi insieme questi risultati indicano che il teriparatide ha effetti sia sul "bone remodelling" sia sul "bone modelling"⁴⁸. Dopo 18-24 mesi di trattamento, l'osso neofornato è moderatamente mineralizzato e tende a essere perso rapidamente, pertanto è necessario preservare tale perdita ossea e incrementarne la mineralizzazione con una terapia sequenziale utilizzando farmaci antirassorbitivi⁴⁸. Il trattamento con teriparatide è stato studiato anche con altri intervalli di somministrazione oltre a quello giornaliero e con altre vie di somministrazione (orale, transdermica, inalatoria). La somministrazione settimanale di teriparatide riduce il rischio di nuove fratture vertebrali dell'80% dopo 72 settimane di trattamento⁴⁹.

Tra gli eventi avversi correlati all'uso del teriparatide, si segnala la comparsa di osteosarcoma in ratti trattati per 2 anni. Tuttavia, un report americano di 549 pazienti con osteosarcoma non ha rilevato nessun caso correlato a una precedente esposizione al teriparatide⁵⁰. Lieve ipercalcemia, 4-6 ore dopo l'iniezione, è stata riscontrata in rari casi. Anche sintomi gastrointestinali e vertigini sono molto rari⁵¹.

RANELATO DI STRONZIO

Il ranelato di stronzio (RS) è stato approvato per il trattamento dell'OP severa in soggetti ad alto rischio di frat-

tura per i quali non esistano alternative terapeutiche. Lo stronzio, assorbito sulla superficie cristallina dell'osso, inibisce l'attività degli osteoclasti e aumenta l'attività degli osteoblasti e quindi riduce il riassorbimento osseo aumentando la formazione ossea, la massa e la resistenza ossea. Il RS riduce il rischio di frattura vertebrale del 50% e di tutte le fratture osteoporotiche del 31%, ma non ha effetti sul rischio di frattura femorale⁵². Il RS è associato con un aumentato rischio di tromboembolismo venoso e infarto del miocardio e quindi è controindicato in soggetti con ipertensione non controllata e storia di tromboembolismo, malattia ischemica cardiaca, malattia cerebrovascolare⁵³. Inoltre sono stati segnalati rari casi di gravi reazioni allergiche cutanee, talora associate a sintomi sistemici potenzialmente fatali (DRESS, *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*; sindrome di Stevens Johnson; necrosi epidermica tossica)⁵⁴. Attualmente, in accordo alle raccomandazioni EMA e recepite da AIFA, la sua prescrizione è riservata esclusivamente a centri autorizzati dalla regione di appartenenza.

Nuove terapie

Le nuove conoscenze sulla biologia dell'osso, sulle dinamiche scheletriche, sulle vie ossee anaboliche e cataboliche hanno aperto la strada a nuove terapie per l'OP sempre più selettive e specifiche per determinate cellule ossee. Tra i nuovi farmaci antirassorbitivi, l'odanacatib, un inibitore selettivo della catepsina K, è in fase avanzata di sviluppo. Tra i nuovi trattamenti osteoanabolici, particolarmente interessanti sono quelli che agiscono come inibitori della sclerostina.

ODANACATIB

L'odanacatib è un inibitore specifico della catepsina-K, enzima che è prodotto dagli osteoclasti che degrada il collagene osseo di tipo I. L'odanacatib aumenta la BMD a livello vertebrale e femorale e tale effetto è immediatamente reversibile dopo la sospensione del farmaco⁵⁵. I marcatori del riassorbimento osseo rimangono soppressi per tutta la durata del trattamento, mentre si assiste solo a una temporanea soppressione dei marcatori di formazione ossea, diversamente dagli altri farmaci antirassorbitivi. Ciò indica un disaccoppiamento del riassorbimento e della formazione ossea con odanacatib⁵⁶. Infatti, a differenza dei bisfosfonati, che esercitano l'attività antirassorbitiva legandosi all'osso e compromettendo la funzionalità e numerosità degli osteoclasti, gli inibitori della catepsina K sono molecole di piccole dimensioni che si concentrano nella lacuna di riassorbimento impedendo la formazione del complesso substrato-catepsina K, lasciando inalterati la vitalità e il numero degli osteoclasti. I dati relativi al rischio di frattura derivano da un trial clinico, randomizzato, controllato con placebo, di fase 3, il

Long-term Odanacatib Fracture trial (LOFT) che ha reclutato 16.713 donne con OP postmenopausale⁵⁷. I risultati mostrano una riduzione del rischio di frattura clinica vertebrale del 72%, una riduzione del rischio di frattura di femore del 47% e una riduzione del rischio di frattura non vertebrale del 23%⁵⁸. Sono stati riportati casi di aumentato rischio, ma con bassa incidenza, di lesioni cutanee morfea-simili (odanacatib 0,1% vs placebo < 0,1%), di frattura atipica del femore (0,1% vs 0), di fibrillazione atriale (1,1% vs 1,0%) e di stroke (1,4% vs 1,1%)⁵⁹.

ANTICORPI ANTISCLEROSTINA (ROMOSUZUMAB)

La sclerostina è una proteina espressa pressoché esclusivamente dagli osteociti, che modula negativamente l'attività osteoblastica. La delezione della sclerostina nel topo determina un incremento della massa ossea per aumentata formazione della componente corticale e di quella trabecolare. Soggetti omozigoti per una mutazione con perdita di funzione del gene *SOST*, che codifica per la sclerostina, sono affetti da malattia di van Buchem caratterizzata da iperostosi endostale delle ossa lunghe e del cranio, con mento protrudente e fronte sporgente e paralisi del nervo facciale e/o di altri nervi cranici.

La sclerostina è un inibitore endogeno del segnale Wnt, via importante per la differenziazione, maturazione e attivazione degli osteoblasti, e, a differenza di altri inibitori, restringe la sua attività alle linee cellulari osteoblastiche e osteoclastiche. La sclerostina si configura, quindi, come un target ottimale per la terapia dell'OP.

Il romosozumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che agisce come antagonista della sclerostina. In un trial clinico randomizzato, controllato con placebo,

di fase 2, romosozumab 210 mg, somministrato per sottocute mensilmente per 12 mesi, ha indotto un significativo aumento della BMD a livello vertebrale rispetto ad alendronato e teriparatide ($p < 0,001$) in donne in postmenopausa, in assenza di storia pregressa di frattura da fragilità, con un T score DXA al baseline compreso tra -2,0 e -3,5 DS a livello lombare, femore totale o collo femorale. È stato osservato un aumento transitorio dei marcatori di formazione ossea durante i primi 3 mesi di trattamento. Le reazioni al sito d'iniezione sono risultate più comuni nei pazienti trattati rispetto al placebo⁶⁰.

Conclusioni

Le fratture da fragilità costituiscono un importante problema sanitario e sociale per il loro crescente numero a fronte del costante aumento della popolazione in età anziana. L'eziologia delle fratture osteoporotiche è multifattoriale e include fattori che aumentano il rischio di fragilità ossea e il rischio di caduta. Nella maggior parte delle donne in postmenopausa a rischio di frattura, il rimodellamento osseo, espresso come frequenza di attivazione delle "bone remodelling units" (BMUs), è aumentato. Quindi, la terapia antiassorbitiva che riduce l'alto turnover osseo è a tutt'oggi ancora il migliore approccio per la prevenzione delle fratture. Tuttavia nei pazienti con OP severa e in pazienti con basso rimodellamento osseo, come nell'OP da glucocorticoidi, deve essere considerata la terapia osteoanabolica. L'arrivo di odanacatib e degli anticorpi antisclerostina potrebbe consentire ulteriormente l'individualizzazione del trattamento per la prevenzione delle fratture.

Bibliografia

- Cooper C, Cole ZA, Holroyd CR, et al. *Secular trends in the incidence of hip and other osteoporotic fractures*. *Osteoporos Int* 2011;22:1277-88.
- Svedbom A, Hernlund E, Ivergard M, et al. *Epidemiology and Economic Burden of Osteoporosis in Italy*. *Arch Osteoporos* 2013;8:137.
- Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo minerale e delle Malattie dello Scheletro (SIOMMMS). *Linee guida per la diagnosi, prevenzione e terapia osteoporosi* - 2015.
- Tajeu GS, Delzell E, Smith W, et al. *Death, Debility, and Destitution Following Hip Fracture*. *J Gerontol A Biol Sci Med* 2014;69:346-53.
- Cauley JA, Hochberg MC, Lui LY, et al. *Long-term risk of incident vertebral fractures*. *JAMA* 2007;298:2761-7.
- Johnell O, Kanis A. *An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures*. *Osteoporos Int* 2006;17:1726-33.
- Bianchi ML, Orsini MR, Saraifoger S, et al. *Quality of life in postmenopausal osteoporosis*. *Health Qual Life Outcomes* 2005;1:3:78.
- Siris ES, Chen YT, Abbott TA, et al. *Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures*. *Arch Intern Med* 2004;24:164:1108-12.

- Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. *FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK*. *Osteoporos Int* 2008;19:385-97.
- Adami S, Bianchi G, Brandi ML, et al. *Validation and further development of the WHO 10-year fracture risk assessment tool in Italian postmenopausal women: project rationale and description*. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:561-70.
- Kanis JA1, McCloskey EV, Johansson H, et al. *European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women*. *Osteoporos Int* 2013;24:23-57.
- Crandall CJ, Newberry SJ, Diamant A, et al. *Treatment to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis: 2012 update of a 2007 report*. Agency for Healthcare Research and Quality U.S. Department of Health and Human Services. 2012 march.
- AIFA, L'uso dei farmaci in Italia. *Rapporto nazionale gennaio-settembre 2012*. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/luso-dei-farmaci-italia-rapporto-osmed-gennaio-settembre-2012>.
- Adami S, Giannini S, Bianchi G, et al. *Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis*. *Osteoporos Int* 2009;20:239-44.
- Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and strontium ranelate for the primary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women (amended)*. Issued: October 2008 last modified: January 2011 and Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, strontium ranelate and teriparatide for the sec-

- ondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women (amended). Issued: October 2008 last modified: January 2011. <http://www.nice.org.uk>.
- 16 Freemantle N, Cooper C, Diez-Perez A, et al. *Results of indirect and mixed treatment comparison of fracture efficacy for osteoporosis treatments: a meta-analysis*. *Osteoporos Int* 2013;24:209-17.
 - 17 Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. *Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures*. *Fracture Intervention Trial Research Group*. *Lancet* 1996;348:1535-41.
 - 18 Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al. *Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial*. *FIT Research Group*. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4118-24.
 - 19 Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. *Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial*. *JAMA* 1998;280:2077-82.
 - 20 Chesnut CH 3rd, Skag A, Christiansen C, et al. *Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis*. *J Bone Miner Res* 2004;19:1241-9.
 - 21 Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. *Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial*. *Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group*. *JAMA* 1999;282:1344-52.
 - 22 Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, et al. *Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis*. *Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group*. *Osteoporos Int* 2000;11:83-91.
 - 23 Black DM, Delmas PD, Eastell R, HORIZON Pivotal Fracture Trial, et al. *Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis*. *N Engl J Med* 2007;356:1809-22.
 - 24 Ishtiaq S, Fogelman I, Hampson G. *Treatment of post-menopausal osteoporosis: beyond bisphosphonates*. *J Endocrinol Invest* 2015;38:13-29.
 - 25 Shane E, Burr D, Abrahamsen B, et al. *Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research*. *J Bone Miner Res* 2014;29:1-23.
 - 26 Khosla S, Burr D, Cauley J, et al. *Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research*. *J Bone Miner Res* 2007;22:1479-91.
 - 27 Muratore M, Quarta E, Grimaldi A, et al. *Clinical utility of clodronate in the prevention and management of osteoporosis in patients intolerant of oral bisphosphonates*. *Drug Design, Development and Therapy* 2011;5:445-54.
 - 28 McCloskey E, Selby P, Davies M, et al. *Clodronate reduces vertebral fracture risk in women with postmenopausal or secondary osteoporosis: Results of a double-blind, placebo controlled 3-year study*. *J Bone Miner Res* 2004;19:728-36.
 - 29 Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. *Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial*. *JAMA* 2002;288:321-33.
 - 30 Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. *Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the women's health initiative randomized trial*. *JAMA* 2003;290:1729-38.
 - 31 Dickler MN, Norton L. *The MORE trial: multiple outcomes for raloxifene evaluation. Breast cancer as a secondary end point: implications for prevention*. *Ann N Y Acad Sci* 2001;949:134-42.
 - 32 Seeman E, Crans GG, Diez-Perez A, et al. *Anti vertebral fracture efficacy of raloxifene: a metaanalysis*. *Osteoporos Int* 2006;17:313-6.
 - 33 Silverman SL, Chines AA, Kendler DL, et al. *Sustained efficacy and safety of bazedoxifene in preventing fractures in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled study*. *Osteoporos Int* 2012;23:351-63.
 - 34 Sharifi M, Lewiecki EM. *Conjugated estrogens combined with bazedoxifene: the first approved tissue selective estrogen complex therapy*. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2014;7:281-91.
 - 35 Valera MC, Gourdy P, Tremollieres F, et al. *From the Women's Health Initiative to the combination of estrogen and selective estrogen receptor modulators to avoid progestin addition*. *Maturitas* 2015;82:274-7.
 - 36 Nakashima T, Hayashi M, Fukunaga T, et al. *Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression*. *Nat Med* 2011;17:1231-4.
 - 37 Xiong J, Onal M, Jilka RL, et al. *Matrix-embedded cells control osteoclast formation*. *Nat Med* 2011;17:1235-41.
 - 38 Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. *FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis*. *N Engl J Med* 2009;361:756-5.
 - 39 Papapoulos S, Lippuner K, Roux C, et al. *The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study*. *Osteoporos Int* 2015;7:833-9.
 - 40 Geller M, Wagman RB, Ho PR, et al. *Early findings from Prolia_® post-marketing safety surveillance for atypical femoral fracture, osteonecrosis of the jaw, severe symptomatic hypocalcemia, and anaphylaxis*. *Osteoporos Int* 2014;25(Suppl. 2):56-7.
 - 41 Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. *Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis*. *N Engl J Med* 2001;344:1434-41.
 - 42 Lindsay R, Scheele WH, Neer R, et al. *Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis*. *Arch Intern Med* 2004;164:2024-30.
 - 43 Silverman S, Miller P, Sebba A. *The Direct Assessment of Non-vertebral Fractures in Community Experience (DANCE) study: 2-year nonvertebral fragility fracture results*. *Osteoporos Int* 2013;24:2309-17.
 - 44 Bilezikian JP. *Combination anabolic and antiresorptive therapy for osteoporosis: opening the anabolic window*. *Curr Osteoporos Rep* 2008;6:24-30.
 - 45 Baron R, Hesse E. *Update on bone anabolics in osteoporosis treatment: rationale, current status, and perspectives*. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:311-25.
 - 46 Jobke B, Mueche B, Burghardt AJ, et al. *Teriparatide in bisphosphonate-resistant osteoporosis: microarchitectural changes and clinical results after 6 and 18 months*. *Calcif Tissue Int* 2011;89:130-9.
 - 47 Borggrefe J, Graeff C, Nickelsen TN, et al. *Quantitative computed tomographic assessment of the effects of 24 months of teriparatide treatment on 3D femoral neck bone distribution, geometry, and bone strength: results from the EUROFORs study*. *J Bone Miner Res* 2010;25:472-81.
 - 48 Prince R, Sipos A, Hossain A, et al. *Sustained nonvertebral fragility fracture risk reduction after discontinuation of teriparatide treatment*. *J Bone Miner Res* 2005;20:1507-13.
 - 49 Nakamura T, Sugimoto T, Nakano T, et al. *Randomized Teriparatide [human parathyroid hormone (PTH) 1-34] Once-Weekly Efficacy Research (TOWER) trial for examining the reduction in new vertebral fractures in subjects with primary osteoporosis and high fracture risk*. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3097-106.
 - 50 Andrews EB, Gilsenan AW, Midkiff K, et al. *The US postmarketing surveillance study of adult osteosarcoma and teriparatide: study design and findings from the first 7years*. *J Bone Miner Res* 2012;27:2429-37.

- ⁵¹ Cipriani C, Irani D, Bilezikian JP. *Safety of osteoanabolic therapy: a decade of experience*. J Bone Miner Res 2012;27:2419-28.
- ⁵² Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. *A meta-analysis of the effect of strontium ranelate on the risk of vertebral and nonvertebral fracture in postmenopausal osteoporosis and the interaction with FRAX®*. Osteoporos Int 2011;22:2347-55.
- ⁵³ *European Medicines Agency recommends that protelos/oseor remain available but with further restrictions*. London: European Medicines Agency; [updated 2014 Feb 21; cited 2015 Apr 6]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/02/news_detail_002031.jsp&mid=WC0b01ac058001d126.
- ⁵⁴ Cacoub P, Descamps V, Meyer O, et al. *Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) in patients receiving strontium ranelate*. Osteoporos Int 2013;24:1751-7.
- ⁵⁵ Langdahl B, Binkley N, Bone H, et al. *Odanacatib in the treatment of postmenopausal women with low bone mineral density: five years of continued therapy in a phase 2 study*. J Bone Miner Res 2012;27:2251-8.
- ⁵⁶ Jensen PR, Andersen TL, Pennypacker BL, et al. *A supra-cellular model for coupling of bone resorption to formation during remodeling: lessons from two bone resorption inhibitors affecting bone formation differently*. Biochem Biophys Res Commun 2014;443:694-9.
- ⁵⁷ Bone HG, Dempster DW, Eisman JA, et al. *Odanacatib for the treatment of postmenopausal osteoporosis: development history and design and participant characteristics of LOFT, the Long-Term Odanacatib Fracture Trial*. Osteoporos Int 2015;26:699-712.
- ⁵⁸ McClung MR, Langdahl B, Papapoulos S, et al. *Odanacatib antifracture efficacy and safety in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase III long-term odanacatib fracture trial (LOFT) [abstract OC1]*. Osteoporos Int 2015;26(Suppl. 1):OC1.
- ⁵⁹ Merck announces data from pivotal phase 3 fracture outcomes study for odanacatib, an investigational oral, once-weekly treatment for osteoporosis. Kenilworth (NJ). [updated 2014 Sep15; cited 2015 Mar 15]. Available from: <http://www.mercknewsroom.com/news-release/research-and-development-news/merck-announces-data-pivotal-phase-3-fracture-outcomes-st>.
- ⁶⁰ McClung MR, Grauer A, Boonen S, et al. *Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density*. N Engl J Med 2014;370:412-20.

■ **Indirizzo per la corrispondenza:** Nazzarena Malavolta, Azienda Ospedaliera-Universitaria di Bologna, Policlinico S. Orsola-Malpighi, via Albertoni 15, 40138 Bologna - E-mail: nazzarena.malavolta@aosp.bo.it

REVIEW

Fisiopatogenesi dell'osteoporosi: dall'analisi dei fattori di rischio al trattamento

Physiopathology of osteoporosis: from risk factors analysis to treatment

A. DEL PUENTE¹, A. ESPOSITO¹, A. DEL PUENTE², L. COSTA¹, F. CASO¹, R. SCARPA¹¹ Unità di Reumatologia, ² Unità di Riabilitazione, Università di Napoli "Federico II"

PAROLE-CHIAVE

Osteoporosi • Rischio Frattura • Omeostasi Ossea • FRAX

KEY-WORDS

Osteoporosis • Fracture Risk • Bone Homeostasis • FRAX

Riassunto

Quale causa primaria di frattura nell'anziano, con le conseguenti implicazioni in termini di sopravvivenza e costi sociali, l'osteoporosi rappresenta una problematica di grande rilevanza nel panorama della salute. I progressi nella conoscenza della fisiopatogenesi di questa malattia hanno portato a una nuova definizione di osteoporosi, che sposta l'attenzione dalla "riduzione nella massa ossea" su svariati elementi connessi a ciò che è stato globalmente definito come qualità dell'osso. I fattori in grado di modificare l'omeostasi dell'osso, infatti, coincidono con i fattori di rischio per l'osteoporosi. L'analisi di tali fattori di rischio è un importante elemento nella valutazione del rischio globale di frattura. La disponibilità di strumenti per la stima del rischio globale di frattura suggerisce anche un cambiamento nella prospettiva clinica e sta ponendo nuovi quesiti ancora non risolti.

Introduzione

L'osteoporosi affligge milioni di persone ed è la maggiore causa di frattura nella donna in post-menopausa e nell'anziano, rappresentando una problematica drammaticamente in ascesa in termini di costi sociali e umani ¹. La definizione di osteoporosi è stata recentemente rivista a partire da quella formulata nel 1993, che individuava nella "riduzione della massa ossea" la maggiore caratteristica della patologia ². La nuova definizione include diversi elementi, tutti determinati da fattori inerenti lo stile di vita, i quali rappresentano fattori di rischio per lo sviluppo di osteoporosi ³.

Particolarmente nelle fasce d'età più avanzate, per esempio, è stato mostrato come fattori di rischio non scheletrici quali età, *Body Mass Index*, precedenti fratture, familiarità per fratture da fragilità, fumo, uso di steroidi, eccessiva assunzione di alcool, presenza di malattie articolari infiammatorie croniche giochino un ruolo rilevante nel determinare il rischio di frattura ⁴. Tale evidenza sottolinea la necessità di prestare attenzione a questi fattori nella pratica clinica. Come è ovvio che sia, l'atten-

Summary

Osteoporosis represents a relevant health issue, being the first cause of bone fractures in the elderly with subsequent implications in terms of survival and social costs. The improved knowledge about the physiopathology of this disease has led to a new definition of Osteoporosis, which shifts the attention from the "decrease in bone mass" to several elements related to what has globally been defined as bone quality. In fact, it has been shown that clinical risk factors affecting bone homeostasis coincide with osteoporosis risk factors. The valuation of such clinical risk factors is an important element in the assessment of the global fracture risk. The availability of instruments for the assessment of the global fracture risk is also suggesting a change in the clinical perspective and is raising new questions still unanswered.

zione deve essere rivolta ai fattori di rischio modificabili che rappresentano un campo in cui la collaborazione tra medico e paziente può essere efficace e deve essere incrementata.

Sistemi omeostatici

I fattori che alterano l'omeostasi dell'osso coincidono con i fattori di rischio per l'osteoporosi. Due sono i maggiori sistemi omeostatici nel metabolismo osseo: il Ciclo del Calcio e il Ciclo del Coupling.

CICLO DEL CALCIO

Il calcio è un nutriente soglia essenziale ⁵. Va sottolineato come la finalità dell'omeostasi calcica non sia quella di proteggere dalla perdita di massa ossea bensì di mantenere il calcio sierico all'interno del breve intervallo di concentrazione fisiologico. Esso rappresenta infatti una delle costanti più strettamente regolate nella fisiologia dell'organismo umano, coerentemente con l'importantissimo ruolo che assume il calcio intracellulare nella trasduzione del segnale nella biologia cellulare ⁶.

In effetti la perdita di massa ossea può avere luogo come meccanismo compensatorio per il mantenimento di una concentrazione sierica di ioni calcio costante. Ogni apporto ed escrezione di calcio dall'organismo passa attraverso un pool di calcio rapidamente miscibile che include il plasma, i fluidi extracellulari e componenti dell'osso, probabilmente le superfici ossee. Tale pool rappresenta approssimativamente l'1% dei 1000 grammi di calcio presenti nello scheletro di una donna di media corporatura. Il calcio entra a far parte di questo pool sia attraverso l'assorbimento intestinale del calcio della dieta, sia tramite il riassorbimento osseo; lascia invece il pool per mezzo della secrezione intestinale (calcio fecale endogeno), di quella urinaria e tramite la deposizione nel tessuto osseo. Approssimativamente, per una persona il cui intake di calcio con la dieta è di 1000 mg, i tassi giornalieri di questi flussi sono 300 mg per l'assorbimento intestinale, 100 mg di calcio fecale endogeno, 200 mg per l'escrezione urinaria di calcio, 200 mg per la neoformazione ossea e 200 mg per il riassorbimento osseo. In aggiunta esistono perdite cutanee, che in passato fu stimato ammontassero a circa 20 mg/die, mentre più recentemente è stato calcolato arrivino a circa 60 mg/die. Questi flussi sono regolati da cambiamenti nella concentrazione plasmatica di numerosi ormoni, specialmente 1,25 diidrossivitamina D₃ (1,25(OH)₂D₃), la forma fisiologica della vitamina D. La vitamina D regola le variazioni nell'assorbimento di calcio e i livelli del paratormone (PTH), il quale a sua volta regola il rimodellamento osseo e il riassorbimento tubulare di calcio. Tali cambiamenti omeostatici sono in grado di mantenere una concentrazione sierica di ioni calcio costante ⁷.

CICLO DEL COUPLING

Il rimodellamento osseo è essenziale per varie necessità dell'organismo: ricostituire il pool di ioni calcio, adeguare segmenti scheletrici a un incremento di attività, riparare periodicamente le microfratture. Per questo motivo l'intero scheletro subisce un turnover completo, ogni anno nel bambino e ogni sette anni nell'adulto.

Il ciclo del Coupling consiste di diverse tappe. La superficie mineralizzata è di norma coperta da osteoblasti quiescenti. L'osso è suddiviso in unità di rimodellamento: unità volumetriche ognuna delle quali è gestita da un certo numero di osteoblasti. Gli osteoblasti, con regolarità, scoprono la superficie ossea che viene istantaneamente coperta dagli osteoclasti, come una reazione da corpo estraneo. Gli osteoclasti generano quindi una nicchia di riassorbimento di dimensioni definite. Nell'ultima tappa gli osteoblasti sono reclutati sulla superficie della cavità che è stata generata e la riempiono con matrice osteoide e fattori di crescita.

In dettaglio, gli osteoblasti espongono il RANK-Ligando (RANK-L), il quale interagisce con il recettore RANK sui precursori degli osteoclasti. Parallelamente gli osteoblasti secernono anche l'osteoprognerina (OPG), un *de-*

coy receptor che è la forma solubile di RANK, in modo da modulare l'attività del RANK-L. Il legame RANK/RANK-L attiva gli osteoclasti che diventano cellule polarizzate ⁸: aderiscono strettamente alla superficie ossea ^{9 10} e, sotto l'area di adesione, secernono alte dosi di ioni idrogeno ed enzimi, tra cui la catepsina-k ¹¹. In questo modo si viene a creare un microambiente chimico in grado di distruggere l'osso all'interno della nicchia ¹². Dall'osso eroso si liberano i fattori di crescita depositati nella matrice dagli osteoblasti nel ciclo precedente. Tali fattori agiscono sui precursori mesenchimali degli osteoblasti innescando il pathway di WNT/ β -Catenina e, in tal modo, trasformando i precursori in osteoblasti maturi ^{8 13 14}.

Nel deporre la matrice alcuni osteoblasti si lasciano intrappolare nella matrice stessa, continuando a rimanere legati agli altri tramite prolungamenti citoplasmatici, in un grande sincizio e trasformandosi così in osteociti. Gli osteociti fungono da meccanocettori: all'interno della matrice mineralizzata avvertono le sollecitazioni di carico e modulano il ciclo del Coupling tramite la produzione di sclerostina (SOST). La SOST ostacola l'attivazione della cascata di WNT, bloccando la maturazione degli osteoblasti e facendo prevalere in tal modo la componente di riassorbimento dell'osso ¹⁵.

Sintetizzando, il ciclo del Coupling consiste in due bracci: riassorbimento (RANK/RANK-L/osteoclasti) e formazione (SOST/WNT/osteoblasti).

Ormoni sessuali, PTH, calcitonina, vitamina D, attività fisica influenzano questi due sistemi omeostatici: il ciclo del calcio e il ciclo del Coupling, con i suoi due bracci.

Fattori di rischio clinici

I fattori di rischio per osteoporosi e frattura sono gli stessi fattori che alterano questi sistemi omeostatici.

Un illustrativo esempio di ciò è rappresentato dalle citochine infiammatorie. Da un lato esse attivano la cascata del RANK/RANK-L con un incremento dell'attività degli osteoclasti, dall'altro agiscono contemporaneamente sul TNF α aumentando la concentrazione di DKK-1, che inibisce la maturazione degli osteoblasti ^{16 17}. In tal modo le citochine infiammatorie non solo aumentano il riassorbimento, ma riducono contemporaneamente la neoformazione. L'insieme di queste azioni può determinare un incremento nell'attività degli osteoclasti che non è sufficientemente bilanciata dall'attività neoformentiva degli osteoblasti, causando alterazioni nell'architettura dell'osso. Alterazioni e interruzioni delle trabecole ossee non sono correttamente riparate e ciò può compromettere la statica dei segmenti scheletrici ¹⁸. È ben noto infatti che una struttura formata da supporti orizzontali e verticali non è in grado di sostenere lo stesso carico se i supporti orizzontali vengono rimossi, riducendo finanche di venti volte la capacità di sostegno. Questo è il motivo

per cui alterazioni della struttura possono determinare un incremento del rischio fratturativo anche in assenza di significative riduzioni della massa ossea^{19,20}.

Ciò è confermato dall'analisi dei fattori di rischio: diversi fattori, infatti, determinano un incremento significativo del rischio di frattura in maniera indipendente dalle variazioni della massa ossea. Tra di essi si annoverano il *Body Mass Index*, precedenti fratture, la familiarità per fratture da fragilità, il fumo, l'uso di steroidi, l'eccessiva assunzione di alcool, la presenza di malattie articolari infiammatorie croniche. Quindi la valutazione dei fattori di rischio clinici è un elemento di estrema importanza nella stima del rischio globale di frattura. In particolare i fattori di rischio clinici e l'età modulano il rischio globale di frattura che è espressione della "forza dell'osso". In tempi recenti l'attenzione della comunità scientifica è stata rivolta a definire tale rischio globale fratturativo. Attualmente sono disponibili due principali tipologie di strumenti. Il primo è il registro della casistica di soggetti ad alto rischio, che definisce profili clinici ad alto rischio di frattura. In Italia questo approccio è rappresentato, ad esempio, dai casi individuati nella cosiddetta "nota 79"²¹, il cui valore è principalmente di tipo normativo in relazione alla rimborsabilità dei farmaci. Un secondo approccio è rappresentato da diversi algoritmi che sono stati sviluppati negli ultimi anni²². Essi sono funzioni matematiche che considerano in maniera combinata l'effetto dei vari fattori di rischio clinici presenti nello stesso soggetto allo scopo di valutare il rischio di frattura globale. La maggior parte di questi algoritmi esprime questo rischio in probabilità percentuale di frattura in un determinato tempo.

La disponibilità di questi due strumenti, profili clinici e algoritmi, suggerisce un cambio nella prospettiva clinica. L'atteggiamento attuale volto a identificare i pazienti meritevoli di trattamento, il cosiddetto approccio "target to treat", dovrebbe essere accompagnato dal tentativo di trattare i pazienti allo scopo di modificare il loro profilo di rischio e ridurre il rischio globale di frattura, l'approccio cosiddetto "treat to target". Il management del paziente dovrebbe avere come obiettivo il passaggio del profilo del soggetto da una categoria ad alto rischio a una a basso rischio.

Per quanto riguarda l'uso dei fattori di rischio clinico nel management dei pazienti, si pongono due questioni chiave.

La prima domanda che sorge è: il rischio così identificato è reversibile con i trattamenti a nostra disposizione? Questo è un punto delicato e cruciale, in quanto tutti i

farmaci attualmente disponibili sono stati testati in relazione alla loro efficacia nel ridurre le fratture agendo sulla massa ossea. La seconda questione è diretta conseguenza della prima: cercare di comprendere, per i farmaci oggi disponibili e per quelli che saranno sviluppati in futuro, quali sono i determinanti dell'efficacia anti-fratturativa.

Una serie di analisi hanno già rivalutato i risultati disponibili negli studi sui vari farmaci con l'intento di appurare se il trattamento fosse di fatto realmente in grado di spostare i soggetti da una categoria di rischio maggiore a una di rischio minore secondo l'algoritmo maggiormente usato, il FRAX. Tale effetto esiste e si è verificato essere maggiore per i pazienti in categorie ad alto rischio, ma solo alcuni farmaci (clodronato, bazedoxifene, denosumab) hanno dimostrato essere in grado di produrre questo spostamento. Gli altri farmaci non hanno dimostrato questo effetto, nonostante in tutti gli studi esaminati avessero riportato la capacità di ridurre il rischio di frattura con una riduzione significativa dell'incidenza di fratture nel gruppo trattato²³⁻²⁸.

Queste due domande restano attualmente come punti critici, quindi sarà necessario un approccio più complesso e più completo al paziente con osteoporosi. Tale approccio dovrà considerare sia l'efficacia dei farmaci sia l'eventuale capacità degli stessi di agire su altri parametri oltre che sulla massa ossea (e al momento ciò non è ancora evidente per nessuno dei farmaci disponibili). Inoltre sarà necessario allargare l'approccio terapeutico includendo in maniera sempre più determinata l'azione sugli altri fattori di rischio modificabili, con lo scopo, quindi, non solo di incrementare la massa ossea ma anche di migliorare il profilo di rischio del paziente da trattare.

Conclusioni

La nuova definizione di osteoporosi risulta essere molto più appropriata rispetto alla precedente³. Essa include diversi elementi connessi a ciò che è globalmente definito come qualità dell'osso. Tali elementi (macroarchitettura, connettività, microarchitettura, proprietà dei costituenti della matrice) sono tutti influenzati dall'interazione con i fattori di rischio clinici. Quindi, anziché focalizzare l'attenzione solo sulla riduzione della massa ossea come nella vecchia definizione, l'osteoporosi è attualmente definita come riduzione della "forza dell'osso", tenendo conto in tal modo di tutte queste complesse variabili.

Bibliografia

¹ Kanis JA, the WHO Study Group. *World Health Organization Study Document. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report*. *Osteoporosis Int* 1994;4:368-81.

² *Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis*. *Am J Med* 1993;94:646-50.

³ NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy*. *JAMA* 2001;285:785-95.

⁴ Dennison E, Eastell R, Fall CHD, et al. *Determinants of bone loss*

- in elderly men and women: prospective population-based study. *Osteoporos Int* 1999;10:384-91.
- 5 Heaney RP. Low calcium intake among African Americans: effects on bones and body weight. *J Nutr* 2006;136:1095-8.
 - 6 Edel KH, Kudla J. Increasing complexity and versatility: How the calcium signaling toolkit was shaped during plant land colonization. *Cell Calcium* 2015;57:231-46.
 - 7 NIH Consensus conference. *Optimal calcium intake. NIH Consensus Development Panel on Optimal Calcium Intake*. *JAMA* 1994;272:1942-8.
 - 8 Cappariello A, Maurizi A, Veeriah V, et al. Reprint of: The Great Beauty of the osteoclast. *Arch Biochem Biophys* 2014;561:13-21.
 - 9 Marchisio PC, Cirillo D, Naldini L, et al. Cell-substratum interaction of cultured avian osteoclasts is mediated by specific adhesion structures. *J Cell Biol* 1984;99:1696-705.
 - 10 Saltel F, Chabadel A, Bonnelye E, et al. Actin cytoskeletal organization in osteoclasts: a model to decipher transmigration and matrix degradation. *Eur J Cell Biol* 2008;87:459-68.
 - 11 Zaidi M, Troen B, Moonga BS, et al. Cathepsin K, osteoclastic resorption, and osteoporosis therapy (Editorial). *J Bone Miner Res* 2001;16:1747-9.
 - 12 Peruzzi B, Teti A. The physiology and pathophysiology of the osteoclast. *Clin Rev Bone Miner Metab* 2012;10:71-97.
 - 13 Takeshita S, Kaji K, Kudo A. Identification and characterization of the new osteoclast progenitor with macrophage phenotypes being able to differentiate into mature osteoclasts. *J Bone Miner Res* 2000;15:1477-88.
 - 14 Rosenberg N, Rosenberg O, Soudry M. Osteoblasts in bone physiology-mini review. *Rambam Maimonides Med J* 2012;3:e0013.
 - 15 You L, Chen L, Pan L, et al. Zinc finger protein 467 regulates Wnt signaling by modulating the expression of sclerostin in adipose derived stem cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2015;456:598-604.
 - 16 Weitzmann MN, Roggia C, Toraldo G, et al. Increased production of IL-7 uncouples bone formation from bone resorption during estrogen deficiency. *J Clin Invest* 2002;110:1643-50.
 - 17 Goldring SR, Gravallese EM. Bisphosphonates: environmental protection for the joint? *Arthritis Rheum* 2004;50:2044-7.
 - 18 Parfitt AM. Trabecular bone architecture in the pathogenesis and prevention of fracture. *Am J Med* 1987;82:68-72.
 - 19 Carballido-Gamio J, Harnish R, Saeed I, et al. Proximal femoral density distribution and structure in relation to age and hip fracture risk in women. *J Bone Miner Res* 2013;28:537-46.
 - 20 Carballido-Gamio J, Harnish R, Saeed I, et al. Structural patterns of the proximal femur in relation to age and hip fracture risk in women. *Bone* 2013;57:290-9.
 - 21 AIFA <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-79>.
 - 22 Siris ES, Baim S, Nattiv A. Primary care use of FRAX: absolute fracture risk assessment in postmenopausal women and older men. *Postgrad Med* 2010;122:82-90.
 - 23 McCloskey EV, Johansson H, Oden A, et al. Ten-year fracture probability identifies women who will benefit from clodronate therapy-additional results from a double-blind, placebo-controlled randomised study. *Osteoporos Int* 2009;20:811-7.
 - 24 Cummings SR, Donaldson ML, Palermo L, et al. Efficacy of alendronate for reducing nonvertebral and clinical fractures by FRAX score. *J Bone Miner Res* 2009;24(Suppl. 1):S10.
 - 25 Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of the efficacy of raloxifene on all clinical and vertebral fractures and its dependency on FRAX. *Bone* 2010;47:729-35.
 - 26 Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. Bazedoxifene reduces vertebral and clinical fractures in postmenopausal women at high risk assessed with FRAX. *Bone* 2009;44:1049-54.
 - 27 Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of the effect of strontium ranelate on the risk of vertebral and non-vertebral fracture in postmenopausal osteoporosis and the interaction with FRAX®. *Osteoporos Int* 2011;22:2347-55.
 - 28 McCloskey EV, Johansson H, Oden A, et al. Denosumab reduces the risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women, particularly in those with moderate to high fracture risk as assessed with FRAX. *J Bone Miner Res* 2012;27:1480-6.

■ **Indirizzo per la corrispondenza:** A. Del Puente, Unità di Reumatologia, Università di Napoli “Federico II” - E-mail: delpuent@unina.it

REVIEW

Artrosi e osteoporosi articolare: correlazioni patogenetiche in funzione dell'artroprotesi

Osteoarthritis and osteoporosis joint: pathogenetic correlations according arthroplasty

L. MOLFETTA, B. SERIOLO

Università di Genova, Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche, Centro di Ricerca sull'Osteoporosi e le Patologie Osteoarticolari

PAROLE-CHIAVE

Artrosi • Osteoporosi • Clodronato • Protesi

KEY-WORDS

Osteoarthritis • Osteoporosis • Clodronate • Prosthesis

Riassunto

La flogosi nell'artrosi è un momento patogenetico peculiare soprattutto negli stadi avanzati della malattia. Essa interessa anche l'osso subcondrale iuxtarticolare, attraverso i medesimi mediatori chimici (citochine, chemochine, metalloproteasi ecc.) che alterano la meccanobiologia cartilaginea e creano un danno osteometabolico alla spongiosa subcondrale. Il dolore è il sintomo principale dell'OA, le cui caratteristiche correlano i due momenti patogenetici della malattia, ossia meccanico e flogistico. La terapia del dolore è stata codificata nelle linee guida internazionali dell'EULAR, ACR e AAOS, individuando il timing dei principali farmaci antinfiammatori e antalgici. Il danno osteometabolico spongioso richiede, in associazione ai primi, l'impiego di antiassorbitivi e in particolare del clodronato, che possiede anche proprietà antalgiche e antinfiammatorie. In una visione moderna della terapia globale dell'articolazione da protesizzare il controllo del danno osteometabolico diviene così un momento terapeutico fondamentale in funzione della protesi. Si facilita in tal modo il processo di osteointegrazione dopo una prima fase di diminuzione della BMD periprotetica.

Summary

The inflammation in osteoarthritis is a time pathogenetic peculiar especially in advanced stages of the disease. It's interesting subchondral bone iuxtarticolare through the same chemical mediators (cytokines, chemokines, metalloproteinases, etc.) that alter and create meccanobiologia cartilage damage osteometabolico the spongy subchondral. Pain is the main symptom of OA, whose characteristics correlate the two moments pathogenesis of the disease, ie mechanical and inflammatory. Pain therapy has been codified in the International Guidelines EULAR, ACR and AAOS, identifying the timing of the main anti-inflammatory drugs and analgesics. The damage osteometabolico cancellous requires, in association with the first, the use of anti-resorptive and in particular of clodronate, which also possesses analgesic and anti-inflammatory. In a modern vision of global therapy joint prosthesis from the damage control osteometabolico becomes a crucial moment in the therapeutic function of the prosthesis. It thereby facilitates the osseointegration process after a first phase of decrease of periprothetic BMD.

Introduzione

L'osteoartrosi (OA) è una malattia complessa prevalentemente degenerativa a carico di tutti i componenti articolari, risultato della perdita del fisiologico equilibrio tra fenomeni degenerativi e riparativi della cartilagine articolare, che coinvolge l'osso subcondrale, con un progressivo disequilibrio meccanico articolare sino allo scompenso globale dell'articolazione¹. La progressione della stessa determina disabilità e peggioramento della qualità di vita ed è la causa principale di dolore muscolo-scheletrico².

La definizione nosografica dell'OA negli anni ha annoverato quale fattore patogenetico fondamentale la componente flogistica rispetto a quella degenerativa, ambedue causa della degradazione e scomparsa del tessuto³. La cartilagine è certamente il tessuto-bersaglio della malattia, la cui usura totale richiede la sostituzione pro-

tesica, allo scopo di abolire la condizione algico-disfunzionale distrettuale e generale e ripristinare la funzione. I meccanismi patogenetici della condropatia sono ben noti; lo scompaginamento della struttura cartilaginea e l'alterazione della sua meccanobiologia vengono causati dalle citochine (IL-1beta, IL-17, IL-18, TNF ecc.) che accentuano la fase catabolica a danno di quella anabolica⁴. Prima delle caratteristiche alterazioni radiografiche correlate ai segni clinici, si manifestano alterazioni biochimiche subentranti scatenate, ad esempio, da traumi o microtraumi. Vi sono tuttavia tentativi da parte dei condrociti di riparazione del danno tissutale, che nel tempo diventa strutturale, con la perdita di competenza meccanobiologica del tessuto ialino. Il processo degradativo prosegue arruolando altri tessuti articolari e in particolare il tessuto osseo sub condrale, la cui sofferenza è l'evento chiave del processo artrosico nello *starting* ma soprattutto nella progressione dell'artrosi, laddove la

cartilagine abbia terminato il suo ruolo perché totalmente degenerata¹⁵. Radin e Paul affermano che è l'osso sub condrale più che la cartilagine a svolgere il principale ruolo di *shock absorber* e a causa di ciò subisce microfratture che sono state ritrovate presenti all'esordio dell'OA^{6,7} con aumento del *turnover* osseo⁸ con calo della mineralizzazione secondaria²⁸ a vantaggio dei processi osteoformativi⁹. Westcott et al. addirittura hanno documentato che gli osteoblasti rilasciano fattori responsabili della degradazione cartilaginea¹⁰.

Artrosi e flogosi

La componente flogistica è importante e decisiva nella patogenesi dell'OA, a fronte di una condizione vulnerante meccanico-degenerativa che si estrinseca sulla cartilagine ialina. L'OA si caratterizza sempre più come una patologia infiammatoria cronica, subentrante, recidivante, con lo specifico corteo di sintomi della flogosi, presenti in ogni momento del divenire patogenetico¹. Il liquido sinoviale spesso presenta un aumento di cellule mononucleate e dei livelli di Ig e di Complemento, mentre la membrana sinoviale dimostra le modificazioni specifiche, quali l'iperplasia cellulare con infiltrati di cellule infiammatorie nel tessuto sottoepiteliale; l'istomorfologia della membrana sinoviale di tali articolazioni richiama la sinovia dei pazienti con AR early¹¹.

La cartilagine, benché priva di vasi sanguigni e quindi esclusa da qualsiasi sorveglianza immunologica, esprime un'importante reattività immunologica, che può spiegare la condizione di infiammazione cronica. Questa ultima viene indotta dalla produzione e dal rilascio di citochine infiammatorie, chemochine, ossido nitrico e prostaglandine ed enzimi distruttivi, in un quadro macroziologico di eventi traumatici, di sovraccarico funzionale, di invecchiamento, di condizioni patologiche associate ecc. Si crea un circolo vizioso (degradazione, citochine, flogosi, degradazione, rilascio di fattori antigenici ecc.) che rende cronico il processo infiammatorio (Fig. 1) e incrementa il momento catabolico della cartilagine articolare per un'attivazione disarmonica del network citochinico intrarticolare¹².

Nel determinismo della flogosi è ben conosciuto infine il ruolo delle **chemochine**, delle **prostaglandine** e dei **leucotrieni** (eicosanoidi). Le **chemochine** partecipano alla cascata patogenetica nell'OA, al pari del loro ruolo svolto nell'AR, per un'inappropriata attivazione del network chemochinico¹³. Le **prostaglandine E2** (PGE2) compaiono in quantità notevoli nei tessuti osteoartrosici per la presenza delle cicloossigenasi 2 (COX-2) che portano all'iperproduzione di prostaglandina E2 (PGE2). Ne deriva il ruolo importante dei FANS in funzione anti-COX/PGE2 almeno nelle fasi iniziali dell'OA. Le **metalloproteinasi** degradano tutti i componenti della matrice cartilaginea a pH neutro¹⁴.

Questo processo patologico si caratterizza come autoimmune allorquando, danneggiando la cartilagine, causa il rilascio di determinanti antigenici cartilaginei, che si espongono al sistema immune.

Trentham et al. hanno dimostrato nei ratti una situazione di immunizzazione utilizzando collagene di tipo II eterologo e omologo con l'insorgenza di una poliartrite infiammatoria distruttiva. I condrociti possiedono determinanti antigenici che si svelano e si 'espongono' in presenza di degradazione della matrice extracellulare. Tale dato ha trovato poi conferma nelle risultanze di studi istomorfologici di OA che hanno evidenziato infiltrati cellulari mononucleati e aggregati linfocitari, nella membrana sinoviale e il deposito di anticorpi e immunocomplessi nella cartilagine artrosica¹⁵.

Il dolore dell'OA

Dolore, deformità, disabilità sono i tre elementi-cardine della malattia, con *grading* e *timing* differenti a seconda del contesto generale e distrettuale del singolo paziente.

Il dolore è il sintomo principale dell'OA, le cui caratteristiche correlano i due momenti patogenetici della malattia, ossia meccanico e flogistico, intersecati fra loro e variamente presenti nel tempo. Al dolore si associa un corteo di segni e sintomi che vanno valutati sempre attentamente: rigidità, debolezza muscolare, deformità ecc., per "tipizzare" il dolore, la sua origine e pianificare il trattamento nel momento della valutazione. Lo studio del dolore correla la valutazione complessiva del danno, della deformità articolare, dell'atrofia muscolare e della flogosi. Questa è indotta da meccanismi diversi, come la presenza di microcristalli di idrossiapatite, lo smascheramento di antigeni cartilaginei o la fagocitosi di frammenti di degradazione. È espressa, quando eclatante, da arrossamento, calore, tumefazione e dolorabilità diffusa alla palpazione; tuttavia vi può essere una condizione subacuta di flogosi, meno eclatante e persistente tanto da divenire un subdolo momento di peggioramento della degenerazione cartilaginea e di precoce danno extracartilagineo, come quello osseo. Il dolore correla inoltre la limitazione funzionale articolare, che riconosce però altre concause quali l'incongruenza-deformità dei capi articolari, spasmi muscolari, rigidità, perdite significative del range articolare ecc.¹⁶. Nel divenire dell'OA sempre più importante diviene il ruolo dell'osso sub condrale, compartecipe della condropatia e traccia evidente nella stadiazione radiografica della malattia, con la riduzione della rima, l'osteofitosi, i geodi e le modificazioni di densità minerale. Le radiografie sono quindi utili per stadiare l'OA soprattutto se post-traumatica, accompagnano la diagnosi clinica ossia il dolore e il suo correlato anatomo-patologico.

Nell'arto inferiore il dolore articolare è correlato al cari-

co (starting del movimento, ortostasi e/o deambulazione prolungate o corsa, passaggio di posizione). Gli indici di valutazione del dolore (VAS, Womac, Lequesne)¹⁷ identificano l'entità del dolore stesso, mentre per la sua tipizzazione occorre una precisa attribuzione dei segni e dei sintomi al distretto articolare malato, escludendone l'origine extrarticolare (borsiti o periartriti, entesiti ecc.). È tuttavia difficile nell'OA schematizzare rigidamente il dolore e la sua patogenesi, poiché le fasi evolutive hanno andamento variabile, la deviazione assiale articolare lo rende più localizzato, l'interessamento di più tessuti lo rende totalizzante e la presenza della flogosi ne modifica il profilo.

La patologia ossea iuxtarticolare nell'OA

La partecipazione al processo patologico nell'OA dell'osso subcondrale accade nelle fasi generalmente più avanzate; il suo coinvolgimento riconosce i medesimi meccanismi patogenetici e gli stessi mediatori chimici della condropatia ed è possibile riconoscere un primo momento (secondario alla condropatia) della **reattività sclerotica**, definita di compenso meccanico elementare al deficit meccanobiologico compartimentale della condropatia e un secondo momento del **danno osteometabolico**, di cedimento e compartecipazione flogistica alla malattia, divenuta quindi osteocartilaginea¹⁸. Questa evoluzione modifica e generalmente aumenta l'intensità del dolore.

Nella fase di reattività sclerotica il dolore si caratterizza come nocicettivo, meccanico nella sua essenza principale, remittente con il riposo, con buona risposta al trattamento antalgico.

Nella fase di sofferenza osteometabolica il dolore si trasforma per intensità, sede, tipologia, durata e correlato funzionale. Un'articolazione subisce micro danni con conseguente accumulo di alterazioni strutturali che portano a una riduzione dello spessore cartilagineo e aumento del turnover sub condrale; quest'ultimo diviene l'attore principale del processo artrosico cui compartecipa la cartilagine^{19,20}. Il tutto va inquadrato in una velocità di perdita del tessuto osseo con l'età²¹.

L'aumento degli episodi di flogosi articolare induce a sospettare l'inizio o l'aggravarsi del danno osteometabolico, che la RM documenta come 'edema osseo', o come sindrome algodistrofica con chiare immagini in alcune scansioni. Il dolore diviene sia da carico che a riposo e con i segni della flogosi²².

Nella sostituzione protesica si asporta la cartilagine patologica, mentre la sofferenza ossea spongiosa non viene emendata ed è a carico di questa sofferente che dovrà avvenire il processo di *bone-growth* all'interfaccia e di *bone-remodeling* periprotetico, ossia quel complesso processo biologico che traduce la stabilità primaria in stabilità biologica secondaria e che realizza la cosiddetta osteointegrazione periprotetica.

Bone-stock periprotetico

La protesi sostituisce le superfici articolari gravemente degenerate per ripristinare una funzione motoria compromessa gravemente. I componenti protesici devono essere fissati all'epifisi articolari contigue in maniera stabile, con l'ausilio del cemento acrilico (polimetilmetacrilato o PMMA) che garantisce la fissazione, l'adesione e la stabilità primaria dei componenti, oppure senza la resina acrilica, con fissazione non cementata dove l'osso è il 'cemento biologico', che garantisce l'adesione, la fissazione e quindi la stabilità primaria a press-fit con la spongiosa o la corticale ossea²³.

La condizione metabolica dell'osso al momento dell'intervento chirurgico condiziona i fenomeni riparativi post-chirurgici. Questi constano di un primo momento di riparazione all'interfaccia (*bone-growth*) con l'osteogenesi riparativa dei fenomeni destruenti chirurgici necessari per l'impianto e per la ricerca della stabilità primaria. Il tessuto osseo neofornito, variabile per intensità e tempo nelle diverse zone attorno all'impianto, diviene poi "meccanicamente competente", adattando la propria micro e macrostruttura alle esigenze meccaniche peculiari del distretto articolare (*bone-remodeling*)²⁴.

Tutto il processo di 'osteointegrazione' è preceduto da una fase di riduzione della *Bone mineral density* (BMD), che è un dato costante in letteratura e va interpretato come uno "stupor osseo" in ragione delle sollecitazioni meccaniche che si esercitano all'interfaccia. Tale decremento della BMD oscilla fra il 3% e oltre il 15% nel primo trimestre, recuperando poi aritmeticamente entro i successivi mesi²⁵.

L'interpretazione di questo dato è di tipo meccanico e correla il fenomeno dello *stress-shielding*. La differenza del modulo di elasticità di Young fra osso e componente protesico metallico genera un trasferimento di sollecitazioni all'interfaccia durante il carico, causando una perdita di densità minerale che viene poi recuperata in condizioni ottimali entro 1 anno. Il decremento della BMD nelle zone di Gruen femorali nelle protesi d'anca esprime un fenomeno meccanico che correla una reazione biologica temporaneamente negativa, di adattamento con successivo compenso nell'arco massimo di 12-24 mesi, in ragione dell'età del paziente, del genere e del tipo di impianto; le diverse aree di Gruen esprimono poi una specifica perdita ossea in funzione del proprio ruolo biomeccanico, ad alto turnover (zona 1-7 di Gruen), di stabilità meccanica (zona 2 e 6) e di *centralizing* (zone 3 e 5)²⁶.

L'uso del cemento acrilico diminuisce l'incidenza di tale fenomeno limitando la perdita ossea periprotetica soprattutto a livello femorale nella protesi d'anca²⁷. Il *bone loss* periprotetico correla il patrimonio osseo di partenza, il danno del *rasping*, ma soprattutto la sollecitazione meccanica come dimostrato da Leichtle et al.²⁸. Le caratteristiche del componente protesico nell'anca

ad esempio, condiziona la maggiore perdita di densità minerale negli steli retti rispetto a quelli anatomici, in ragione di una trasmissione di sollecitazioni meno invasiva di questi rispetto agli steli retti²⁹. Anche a distanza di anni il *bone remodeling* porta a differenziare aree di Gruen in maggiore rimodellamento come la zona 1 e 7, in ragione delle peculiari sollecitazioni ivi trasmesse. In generale il decremento della BDM periprotetica va sempre rapportata all'età del paziente e al patrimonio osseo prechirurgico. Tale peculiare dato si dissocia in ciascun paziente dalla DBM valutata in altre sedi come la colonna e il polso e quindi non esprime lo stato osteometabolico generale del paziente.

L'uso di antiriassorbitivi mitiga la perdita periprotetica da *stress shielding* come dimostrato in letteratura³⁰, oltre che in modelli sperimentali nei ratti; in particolare il clodronato ha dimostrato di esercitare un effetto di controllo dell'infiammazione nell'artrite reumatoide sperimentale dei ratti interferendo con i polimorfo nucleati e diminuendo il danno cartilagineo³¹.

Tutela dell'osteointegrazione periprotetica long time

L'osteointegrazione osso-protesi nel tempo è funzione di numerose variabili relative all'osso ospite, alle modalità di impianto (adesione, fissazione, stabilità primaria), alle caratteristiche meccaniche dei componenti protesici (stelo retto, anatomico, cementato, non cementato), al paziente (peso, lavoro, sollecitazioni, farmaci ecc.). I componenti dell'impianto esercitano un costante trasferimento di sollecitazioni all'interfaccia direttamente con l'osso (o per il tramite del cemento acrilico). Lo stimolo meccanico viene costantemente tradotto in stimolo biologico, grazie agli osteociti, veri e propri trasduttori meccanici che recepiscono ogni tipo di sollecitazione indotta nell'osso.

Un rapporto osso-protesi mantenuto entro limiti fisiologici porta a una condizione di 'nuova normalità' dell'articolazione protesizzata senza dolore e con un'ottimale funzione articolare.

Se l'interazione osso protesi già all'impianto o nel tempo diviene patologica, crea una perdita del rapporto di stabilità. I macromovimenti all'interfaccia inducono la perdita del *bone-ingrowth*, la comparsa di una radiolucenza, espressione di un *fibrous ingrowth* con mobilizzazione del componente protesico e quindi la comparsa del dolo-

re, espressione di un'articolazione protesizzata patologica. Appare quindi essenziale la gestione del *bone-growth* post-chirurgico, quale premessa per un successivo *remodeling* positivo. L'aiuto farmacologico all'osteogenesi periprotetica nell'immediato post-operatorio appare oggi inprendibile, posta l'evidenza scientifica ormai accettata in letteratura. I bisfosfonati hanno dimostrato un'azione positiva in tale direzione; il clodronato in particolare negli ultimi 15 anni ha affermato il suo peculiare ruolo di antiriassorbitivo, con azione antalgica e antiinfiammatoria che ben si coniuga con il momento post-chirurgico dove concomitano un *bone-loss*, una flogosi reattiva e il dolore nell'articolazione operata³².

Conclusioni

Il deterioramento articolare nell'OA non può essere considerato soltanto un fenomeno meccanico e la condropatia correlata come espressione di un semplice sovraccarico funzionale. Ogni fenomeno biologico evoca sempre una flogosi reattiva, la cui evoluzione si esprime ugualmente in ogni parte del corpo. Anche l'articolazione artrosica attraversa fasi di flogosi anche severa, soprattutto negli stadi avanzati della sua storia naturale. In questo divenire anche l'osso iuxtaarticolare viene coinvolto nella patogenesi della malattia; da una prima fase di reazione meccanica (sclerosi sub condrale) si passa a una fase di alterazione osteometabolica vera e propria, che porta a un decremento della BMD, esprimendosi radiograficamente con l'edema osseo sino alla vera e propria algodistrofia compartimentale o articolare in toto.

La gestione farmacologica dell'OA, imperniata oggi su farmaci di controllo del dolore come paracetamolo, FANS selettivi e non e oppiacei, deve prevedere ormai il controllo farmacologico della quota di dolore correlata all'alterazione osteometabolica iuxtaarticolare, attraverso i bisfosfonati, privilegiando quelli capaci di controllare la perdita ossea, la flogosi e il dolore. È pertanto indispensabile che nell'approccio alla chirurgia protesica di un'articolazione severamente artrosica si consideri il danno metabolico dell'osso iuxtaarticolare per un trattamento completo dell'artrosi in tutti i suoi aspetti. L'articolazione viene così ben preparata alla sostituzione protesica, che prevederà un ulteriore decremento post-chirurgico immediato della BMD, comportando una "fatica biologica" maggiore nel percorso di osteointegrazione periprotetica.

Bibliografia

- ¹ Altman R, Asch E, Bloch D, et al. *Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis, classification of osteoarthritis of the knee*. Arthritis Rheum 1986;29:1039.
- ² Gray ML, Pizzanelli AM, Grodzinsky AJ, et al. *Mechanical and physiological determinants of the chondrocyte biosynthetic response*. J Orthop Res 1988;6:777-92.
- ³ Creamer P, Hochberg MC. *Osteoarthritis*. Lancet 1997;350:503-9.
- ⁴ Murphy G, Hembry RM, Heghes CE, et al. *Role and regulation of metalloproteinases in connective tissue turnover*. Biochem Soc Trans 1990;18:812-5.
- ⁵ Adami S, Viapiana O. *Pathophysiology of osteoarthritis: perspectives*. Reumatismo 2001;53:18-25.
- ⁶ Radin EL, Paul IL. *Does cartilage compliance reduce skeletal impact loads? The relative force attenuating properties of articular cartilage, synovial fluid, periarticular soft tissue and bone*. Arthritis Rheum 1970;13:139-44.
- ⁷ Fazzalari NL. *Trabecular microfractures*. Calcif Tissue Int 1993; 53(Suppl. 1):S143-7.
- ⁸ Campion GV, Delms PD, Dieppe PA. *Serum and synovial fluid osteocalcin levels in joints disease*. Br J Rheum 1989;28:393-8.
- ⁹ Parfitt AM. *Skeletal heterogeneity and the purposes of bone remodelling*. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, eds. *Osteoporosis*. San Diego, CA, USA: Academic Press 1996, pp. 315-29.
- ¹⁰ Westacott CI, Webb GR, Warnock MG, et al. *Alteration of cartilage metabolism by cells from osteoarthritic bone*. Arthritis Rheum 1997;40:1282-91.
- ¹¹ Kwan Tat S, Lajeunesse D, Pelletier JP, et al. *Targeting subchondral bone for treating osteoarthritis: what is the evidence?* Best Pract Res Clin Rheumatol 2010;24:51-70.
- ¹² Kapoor M, Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, et al. *Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis*. Nat Rev Rheumatol 2011;7:33-42.
- ¹³ Murphy G, Hembry RM, Heghes CE, et al. *Role and regulation of metalloproteinases in connective tissue turnover*. Biochem Soc Trans 1990;18:812-3.
- ¹⁴ Breedveld FC, Dnesius-Trentham R, De Sousa M, et al. *Collagen arthritis in the rats is initiated by cd4+ T cells and can be amplified by iron*. Cell Immunol 1989;21:1-12.
- ¹⁵ Yuan GH, Masuko-Hongo K, Kato T, et al. *Immunologic Intervention in the Pathogenesis of Osteoarthritis*. Arthritis Rheum 2003;48:602-11.
- ¹⁶ Viapiana O, Povino MR, Liuzza S, et al. *Artrosi: fisiopatologia e nuove indicazioni terapeutiche*. GIBIS 2009;10:5-18.
- ¹⁷ Salaffi F, Stancati Q. *Scale di valutazione e malattie reumatiche*. Parma: Mattioli Editore 2001.
- ¹⁸ Bettica P, Cline G, Hart DJ, et al. *Evidence for increased bone resorption in patients with progressive knee osteoarthritis: longitudinal results from the Chingford study*. Arthritis Rheum 2002;46:3178-84.
- ¹⁹ Peterson IF, Boegard T, Dahlstrom J, et al. *Bone scan and serum markers of bone and cartilage in patients with knee pain and osteoarthritis*. Osteoarthritis and Cartilage 1998;6:33-9.
- ²⁰ Dieppe P. *Osteoarthritis: time to shift the paradigm*. BMJ 1999;318:1299-300.
- ²¹ Burger H, van Daele PL, Odding E, et al. *Association of radiographically evident osteoarthritis with higher bone mineral density and increased bone loss with age*. Arthritis Rheum 1996;39:81-6.
- ²² Roemer FW, Eckstein F, Hayashi D, et al. *The role of imaging in osteoarthritis*. Best Pract Res Clin Rheumatol 2014;28:31-60.
- ²³ Molfetta L. *La chirurgia protesica delle grandi articolazioni*. Reumatologo 2003;56:29-33.
- ²⁴ Chang CY, Huang AJ, Palmer WE. *Radiographic evaluation of hip implants*. Semin Musculoskelet Radiol 2015;19:12-20.
- ²⁵ Smolders JM, Pakvis DF, Hendrickx BW, et al. *Periacetabular bone mineral density changes after resurfacing hip arthroplasty versus conventional total hip arthroplasty. A randomized controlled DEXA study*. J Arthroplasty 2013;28:1177-84.
- ²⁶ Molfetta L, Palermo A, Monteforte P, et al. *DEXA analysis of Antega Total Hip Prosthesis*. J Orthop Traumatol 2000;1:17-21.
- ²⁷ Vidovic D, Matejic A, Punda M, et al. *Periprosthetic bone loss following hemiarthroplasty: a comparison between cemented and cementless hip prosthesis*. Injury 2013;44(Suppl. 3):S62-6.
- ²⁸ Leichtle UG, Leasure J, Martini F, et al. *Immediate changes of bone density caused by the implantation of a femoral stem - a DEXA study*. Hip Int 2011;21:706-12.
- ²⁹ Grochola LF, Habermann B, Mastrodomenico N, et al. *Comparison of periprosthetic bone remodelling after implantation of anatomic and straight stem prostheses in total hip arthroplasty*. Arch Orthop Trauma Surg 2008;128:383-92.
- ³⁰ Zeng Y, Lai O, Shen B, et al. *A systematic review assessing the effectiveness of alendronate in reducing periprosthetic bone loss after cementless primary THA*. Orthopedics 2011;34. doi: 10.3928/01477447-20110228-09.
- ³¹ Bendele AM, Hulman JF. *Spontaneous cartilage degeneration in guinea pigs*. Arthritis Rheum 1988;31:561-5.
- ³² Bhandari M, Bajammal S, Guyatt GH, et al. *Effect of Bisphosphonates on Periprosthetic Bone Mineral Density After Total Joint Arthroplasty: a meta analysis*. J Bone Joints Surg (A) 2005;87:293-301.

■ **Indirizzo per la corrispondenza:** Luigi Molfetta, Scuola di Scienze mediche e Farmaceutiche, Università di Genova - E-mail: prof.molfetta@gmail.com

Clodronato: nuove prospettive per un farmaco datato

Clodronate: old drug new uses

G. SAVIOLA, L. ABDI-ALI, M.R. POVINO

UOS Reumatologia Riabilitativa, Fondazione Salvatore Maugeri IRCCS, Castel Goffredo, Mantova

PAROLE-CHIAVE

Clodronato • Osteoartrite • Calcificazioni extra-articolari • Mobilizzazione asettica di protesi articolare

KEY-WORDS

Clodronate • Osteoarthritis • Extra-articular calcifications • Aseptic loosening of prosthesis

Riassunto

Il clodronato è un bisfosfonato di comprovata efficacia nel trattamento dell'osteoporosi. La sua attività è legata dall'azione anti-riassorbitiva, che è una comune caratteristica dei bisfosfonati. Al contrario di altri bisfosfonati il clodronato mostra una relativamente bassa affinità per l'osso e un peculiare meccanismo d'azione. Il clodronato è efficace in numerose patologie accomunate dall'eccesso di riassorbimento osseo, come il morbo di Paget osseo e la sindrome algodistrofica di tipo I. Inoltre sono disponibili dati che mostrano come il clodronato sia efficace nell'osteoartrosi erosiva delle mani, nella gonartrosi, nel trattamento di calcificazioni extra-articolari e nel prevenire la mobilizzazione delle protesi di ginocchio e di anca.

Summary

Clodronate is a bisphosphonate with proved efficacy in the treatment of osteoporosis. The reason of its activity is the anti-resorptive action, which is a common characteristic of bisphosphonates. Contrary to other bisphosphonates, clodronate has a relatively low affinity for bone and a peculiar mechanism of action. Clodronate is effective in several diseases associated to excessive bone resorption as bone Paget's disease and CRPS type I. Moreover there are data showing activity of clodronate in the erosive osteoarthritis of the hands, in the osteoarthritis of the knees, in the treatment of the extra-articular calcifications and in preventing the loosening of knee and hip prosthesis.

Introduzione

I bisfosfonati (BF) sono i farmaci anti-riassorbitivi più utilizzati nel trattamento dell'osteoporosi e in altre patologie caratterizzate dall'eccessivo riassorbimento osseo. Sulla base della loro struttura chimica e sulla natura della catena laterale R² possono essere divisi in due gruppi: gli amino-BF e i non-amino-BF. Il clodronato (CLO) appartiene alla prima generazione di BF, caratterizzato da struttura chimica alogenata non azotata. Pertanto il suo meccanismo d'azione è completamente differente da quello degli amino-BF. Il CLO è capace di produrre un analogo tossico dell'ATP che inibisce il consumo di ossigeno nel mitocondrio inducendo l'apoptosi degli osteoclasti¹. L'efficacia clinica del CLO nella prevenzione e nel trattamento dell'osteoporosi post-menopausale e nell'osteoporosi da glucocorticoidi è ben nota²⁻⁴, così come nel trattamento del morbo di Paget osseo, nella ipercalcemia neoplastica, nelle metastasi ossee osteolitiche, nell'iperparatiroidismo primario e nella sindrome algodistrofica⁵. Inoltre il CLO possiede attività anti-infiammatoria, che si esplica attraverso l'inibizione delle prostaglandine E₂, ciclo-ossigenasi-2 dipendenti. Per contro gli amino-BF possono produrre un particolare effetto collaterale: la cosiddetta reazione di fase acuta dovuta all'inibizione della via del mevalonato, che è il

meccanismo d'azione attraverso il quale questi farmaci producono l'effetto anti-riassorbitivo⁶⁻⁸. Il CLO è generalmente bene tollerato. Effetti indesiderati a carico del sistema gastrointestinale sono stati segnalati nel 2-10% dei pazienti che lo assumono per via orale ad alto dosaggio, mentre il farmaco, contrariamente agli altri BF, non sembra essere controindicato nei pazienti con insufficienza renale⁵. Inoltre nell'osteneccrosi della mandibola, che si ritiene essere un effetto indesiderato dei BF, il CLO è stato raramente implicato, prevalentemente in pazienti che avevano assunto anche amino-BF⁹. Il CLO ha dimostrato una significativa riduzione del dolore in pazienti con patologie reumatologiche e oncologiche, contrariamente al severo dolore osteo-muscolare segnalato durante il trattamento con alendronato o pamidronato⁵. CLO è disponibile in Europa sotto forma di compresse da 400 e 800 mg e sotto forma di fiale per uso endovenoso; inoltre, in Italia è disponibile anche in 2 diverse formulazioni intramuscolari da 100 e 200 mg.

Clodronato: i nuovi campi di ricerca

OSTEOARTROSI (OA)

I farmaci in grado di sopprimere il turnover osseo, compresi i BF, sono ritenuti capaci di ridurre alcune lesioni

della regione subcondrale dell'osso in pazienti con OA. Le lesioni subcondrali (tra cui disorganizzazione della connettività e della microarchitettura dell'osso trabecolare) sembrano giocare un ruolo importante nello sviluppo della OA¹⁰⁻¹². Inoltre ci sono dati che mostrano come il CLO sia capace di produrre un effetto anabolico su colture di condrociti, migliorando il danno cartilagineo. Questi ultimi effetti sono veicolati attraverso la via dei recettori purinergici¹³. Seguendo questa ipotesi e precedenti osservazioni cliniche¹⁴, l'OA erosiva delle mani in fase algica venne trattata con CLO per via endovenosa (come dose di attacco), seguita da una dose di mantenimento per via intramuscolare per un periodo di 24 mesi. Gli autori dimostrarono riduzione del dolore ($p = 0,0011$), della scala della disabilità di Dreiser ($p = 0,0026$), del numero di articolazioni dolorose ($p = 0,0011$) e un miglioramento della forza di presa di entrambe le mani ($p = 0,04$ a destra, $p = 0,0016$ a sinistra)¹⁵.

Il CLO è stato utilizzato, inoltre, anche per via intra-articolare, in pazienti con gonartrosi, concludendo che il farmaco produce miglioramenti sintomatologici e funzionali per lo meno quanto l'acido ialuronico¹⁶. Un secondo studio in doppio cieco, con un follow-up di 12 settimane ha mostrato che il CLO intra-articolare alla dose di 2 mg è più efficace del placebo nel ridurre il dolore ($p < 0,05$), mentre l'indice funzionale di Lequesne era significativamente migliorato¹⁷. Queste osservazioni potrebbero aprire una nuova strada nel trattamento dell'OA, a migliorare, non soltanto la sintomatologia, quanto l'evoluzione della malattia.

CALCIFICAZIONI EXTRA-ARTICOLARI

I cristalli di idrossiapatite (HA) formano spesso depositi in prossimità delle articolazioni, ove possono produrre una periartrite clinica. I BF sono in grado di legare i cristalli di HA inibendone la crescita¹⁸: Il CLO, grazie alla sua relativamente bassa affinità per l'osso, è capace di inibire la produzione di calcificazioni extra-scheletriche e dei tessuti molli. Due casi clinici di periartrite calcifica altamente invalidante delle spalle, perdurante da anni e resistente a ogni terapia tradizionale (inclusi steroidi ad alto dosaggio), infiltrazioni e trattamenti chirurgici, furono trattate con successo con cicli di CLO (100 mg intramuscolo per 20 giorni consecutivi, ogni 3 mesi), ottenendo repentino miglioramento clinico e funzionale, confermato a 18 mesi da evidente miglioramento radiologico¹⁹. Uno studio con un maggiore numero di pazienti è necessario per confermare questi dati.

Bibliografia

¹ Lehenkari PP, Kellinsami M, Juha P, et al. *Further insight into mechanism of action of clodronate: inhibition of mitochondrial ADP/ATP translocase by a nonhydrolyzable, adenine-containing metabolite*. Mol Pharmacol 2002;61:1255-62.

PREVENZIONE DELLA MOBILIZZAZIONE DELLE PROTESI D'ANCA E DI GINOCCHIO

L'osteolisi periprotetica e la perdita di massa ossea sono tra le più importanti cause di fallimento asettico delle artroprotesi. I BF, a causa del loro effetto anabolico sugli osteoblasti hanno la potenzialità di sostenere la crescita dell'osso nelle porosità dell'impianto protesico e di prevenire il riassorbimento osseo anche in condizioni ambientali sfavorevoli, prolungando visibilmente la durata delle protesi articolari²⁰. IL registro dell'*United Kingdom General Practice Research* degli anni 1986-2006 ha preso in considerazione 41.995 pazienti sottoposti a primaria protesizzazione di anca o di ginocchio, tra i quali 1912 erano pazienti che utilizzavano BF. Gli autori hanno concluso che, a 5 anni, la sopravvivenza protesica era per lo meno raddoppiata nei pazienti che utilizzavano BF²¹. Inoltre il registro del *Danish Nationwide* ha preso in esame 80.342 pazienti trattati con primaria protesizzazione d'anca o di ginocchio: coloro che utilizzavano BF hanno registrato un rischio di revisione protesica ridotto del 59%. L'associazione era più forte nei pazienti con trattamenti di lunga durata e buona aderenza e quando i BF erano stati iniziati dopo l'intervento chirurgico²². In uno studio in doppio cieco randomizzato con un follow-up di 4 anni, il CLO venne utilizzato per via orale (1,6 mg die) a iniziare 3 settimane prima dell'intervento chirurgico di protesizzazione di ginocchio e continuato per i 6 mesi successivi. Gli autori hanno dimostrato una netta riduzione della migrazione protesica valutata mediante radiostereometria che a 4 anni era presente nel gruppo CLO con una minore migrazione del 25%²³.

Il CLO intramuscolare (100 mg/settimana) fu testato su steli non cementati dopo protesi totale d'anca. A 12 mesi la densità minerale ossea (BMD) periprotetica comparata con l'anca controlaterale, dimostrò riduzione di perdita di massa ossea ($p < 0,05$) con l'eccezione delle zone di Gruen 4 e 5²⁴. Risultati analoghi vennero riportate in un altro studio²⁵.

Proseguendo lungo questa strada la prossima meta potrebbe essere quella di utilizzare il CLO per ridurre la sintomatologia delle protesi dolorose, non mobilizzate, ove la perdita di massa ossea è probabilmente la causa del dolore.

In conclusione, come ampiamente dimostrato il CLO è un farmaco non giovane, ma dotato di un peculiare meccanismo d'azione e una buona tollerabilità. Per questi motivi sarebbe opportuno approfondire gli studi a dimostrare la sua efficacia, estendendone l'uso in altri campi.

² McCloskey E, Selby P, Davies M, et al. *Clodronate reduces vertebral fracture risk in women with postmenopausal or secondary osteoporosis: results from a double-blind, placebo controlled 3-year study*. J Bone Miner Res 2004;19:728-36.

³ McCloskey EV, Beneton M, Charlesworth D, et al. *Clodronate reduces the incidence of fractures in community-dwelling elderly*

- women unselected for osteoporosis: Result of a double-blind placebo-controlled randomized study. *J Bone Miner Res* 2007;22:135-41.
- 4 Frediani F, Falsetti P, Baldi F, et al. *Effects of 4-year treatment with once-weekly clodronate on prevention of corticosteroid-induced bone loss and fractures in patients with arthritis.* *Bone* 2003;33:575-81.
 - 5 Frediani B, Cavalieri L, Cremonesi G. *Clodronic acid formulations available in Europe and their use in osteoporosis. A review.* *Clin Drug Invest* 2009;29:359-79.
 - 6 Ghonoi V, Brandi ML. *Clodronate: mechanism of action on bone remodelling and clinical use in osteometabolic disorders.* *Expert Opin Pharmacoter* 2002;3:1643-56.
 - 7 Liu L, Igarashi K, Kenzaki H, et al. *Clodronate inhibits PGE(2) production in compressed periodontal ligament cells.* *J Dent Res* 2006;85:757-60.
 - 8 Hewitt RE, Lissina A, Green AE, et al. *The bisphosphonate acute phase response: rapid and copious production of proinflammatory cytokines by peripheral blood $\gamma\delta$ T cells in response to aminobisphosphonates is inhibited by statins.* *Clin Exp Rheumatol* 2005;139:101-11.
 - 9 Diel IJ, Fogelman I, Al-Nawas B, et al. *Pathophysiology risk factors and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: is there a diverse relationship of amino and non-aminobisphosphonates?* *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;64:198-207.
 - 10 Bergman AG, Willen HK, Lindstrand AL. *Osteoarthritis of the knee: correlation of subchondral MR signal abnormalities with histopathologic and radiographic features.* *Skeletal Radiol* 1994;23:445-8.
 - 11 Carbone LD, Nevitt MC, Wildy K, et al. *The relationship of antiresorptive drug use to structural finding and symptoms of knee osteoarthritis.* *Arthritis Rheum* 2004;50:3516-25.
 - 12 Zhen G, Wen C, Jia X, et al. *Inhibition of TGF- β signalling in mesenchymal stem cells of subcondral bone attenuates osteoarthritis.* *Nat Med* 2013;19:704-12.
 - 13 Rosa RG, Collavino K, Lakhani A, et al. *Clodronate exerts an anabolic effect on articular chondrocytes mediated through the purinergic receptor pathway.* *Osteoarthritis Cartilage* 2014;22:1324-36.
 - 14 Saviola G, Santoro L. *Clodronate in erosive osteoarthritis of the hand; efficacy for pain and function recovery.* *G Ital Med Lav Erg* 2000;22:328-31.
 - 15 Saviola G, Abdi-Ali L, Campostrini I, et al. *Clodronate and hydroxychloroquine in erosive osteoarthritis: a 24 month open randomized pilot study.* *Mod Rheumatol* 2012;22:256-63.
 - 16 Rossini R, Viapiana O, Ramonda R, et al. *Intra-articular clodronate for the treatment of knee osteoarthritis: dose ranging study vs hyaluronic acid.* *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:773-8.
 - 17 Rossini M, Adami S, Fracassi E, et al. *Effects of intra-articular clodronate in the treatment of knee osteoarthritis: results of a double-blind, randomized placebo-controlled trial.* *Rheumatol Int* 2015;35:255-63.
 - 18 Fleisch H. *Bisphosphonates: mechanism of action.* *Endocr Rev* 1998;19:80-100.
 - 19 Saviola G, Abdi-Ali L, Baiardi P, et al. *Can clodronate be effective in the treatment of disabling hydroxyapatite crystal-deposition disease? A report of two cases.* *Rheumatol Int* 2011;31:415-7.
 - 20 Shanbhag AS. *Use of bisphosphonates to improve the durability of total joint replacement.* *J Am Acad Orthop Surg* 2006;14:215-25.
 - 21 Prieto-Alhambra D, Javaid MK, Judge A, et al. *Arden NK, Association between bisphosphonate use and implant survival after primary total arthroplasty of the knee or hip: population based retrospective cohort study.* *BMJ* 2013;347:f6956.
 - 22 Prieto-Alhambra D, Lalmohamed A, Abrahamsen B, et al. *Oral bisphosphonate use and total knee/hip implant survival: validation of results in an external population-based cohort.* *Arthritis Rheum* 2014;66:3233-40.
 - 23 Hilding M, Aspenberg P. *Postoperative clodronate decreases prosthetic migration.* *Acta Orthop* 2006;77:912-6.
 - 24 Trevisan S, Ortolani S, Romano P, et al. *Decreased periprosthetic bone loss in patients treated with clodronate; a 1-year randomized controlled study.* *Calcif Tissue Int* 2010;86:436-46.
 - 25 Massari L, De Rito G, Brunoro A, et al. *Il disodio clodronato riduce il riassorbimento periprotetico in impianti non cementati nelle fasi precoci: studio prospettico con controllo.* *GIOT* 2002;28:79-87.

■ **Indirizzo per la corrispondenza:** Gianantonio Saviola, UOS Reumatologia Riabilitativa, Fondazione Salvatore Maugeri IRCCS, via Ospedale 36, 46042 Castel Goffredo, Mantova - E-mail: gianantonio.saviola@fsm.it

REVIEW

La terapia medica dell'osteoartrosi in funzione della protesi: profili di indicazione e di appropriatezza terapeutica

Medical therapy of osteoarthritis according to the prosthesis: profiles indication and therapeutic appropriateness

L. MOLFETTA¹, C. TROMPETTO², E. SILVESTRI³^{1,2}Università di Genova, Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche; ¹Centro di Ricerca sull'Osteoporosi e le Patologie Osteoarticolari; ²Dipartimento di Neuroscienze, DINOGMI; ³Ospedale Evangelico Internazionale, Dipartimento di Radiodiagnostica

PAROLE-CHIAVE

Artrosi • Antinfiammatori • Linee guida • Protesi

KEY-WORDS

Osteoarthritis • Anti-inflammatory • Guidelines • Prosthesis

Riassunto

La terapia comprensiva dell'artrosi (OA), dagli esordi sino alla protesizzazione, deve ispirarsi all'eziopatogenesi della malattia stessa, alle linee guida (LG) nazionali e internazionali, con i criteri di appropriatezza prescrittiva. Le LG sono raccomandazioni operative non vincolanti; sono il risultato di un'interpretazione multidisciplinare e critica delle molteplici informazioni disponibili, per orientare la pratica clinica con strumenti appropriati di decisione diagnostico-terapeutica. L'Autorità del Farmaco (AIFA) inoltre sottopone periodicamente gli orientamenti a revisione per l'esigenza di aggiornare le indicazioni rispetto a ulteriori nuove evidenze della letteratura scientifica, circa le prove di efficacia e di sicurezza. La flogosi articolare nell'artrosi porta a una sofferenza osteometabolica della spongiosa subcondrale, ben evidente all'esame di risonanza magnetica; tale dato anatomico-clinico richiede la terapia farmacologica con antirassorbitivi, così da condurre alla sostituzione protesica l'articolazione con la minore sofferenza ossea possibile.

Summary

The comprehensive therapy of osteoarthritis (OA), from the beginning until the prosthesis, must be inspired by the etiopathogenesis of the disease itself, the Guidelines domestic and international, with the criteria of prescription appropriateness. The LG operational recommendations are not binding; they are the result of a multidisciplinary and critical interpretation of the wealth of information available to guide clinical practice with appropriate tools of diagnostic and therapeutic decision. The Authority Medical Agency (AIFA) also submit the guidelines regularly reviewed for the need to update the information compared to other new evidence from the scientific literature, about the evidence of effectiveness and safety. The joint inflammation of arthritis leads to suffering osteometabolica the spongy subchondral evident examination of MRI; such as anatomical and clinical requires drug therapy with anti-resorptive, so as to lead to the articulation joint replacement with the least possible suffering bone.

Introduzione

L'artrosi di un'articolazione destinata negli anni alla sostituzione protesica è una patologia che richiede un trattamento sequenziale, polivalente volto a rallentarne la progressione, procrastinando lo stadio finale della protesizzazione, controllando il dolore attraverso la gestione di tutte le componenti patogenetiche che lo evocano ¹.

Lo specialista ortopedico è chiamato a una gestione completa della malattia, dagli esordi al momento della sostituzione protesica senza approcci di rassegnazione, alla luce delle conoscenze eziopatogenetiche della malattia, dell'evidenza scientifica delle linee guida (LG) formulate in ambito nazionale e internazionale, applicando il dettato del legislatore relativo ai criteri di appropriatezza prescrittiva e di rimborsabilità dei farmaci.

Il paziente merita da parte del medico e dello specialista

in particolare uno sguardo globale alla sua malattia artrosica, un giudizio prognostico sull'evoluzione della stessa, consigli di ordine gestionale ed educativo e infine la prescrizione dei farmaci e degli altri presidi terapeutici più efficaci possibile ².

Linee guida su l'artrosi

Prima dell'avvento della medicina dell'evidenza che ha portato alla formulazione delle LG in ambito nazionale e internazionale, la cura dell'artrosi era affidata esclusivamente all'individuale preparazione sull'argomento dello specialista e all'approccio settoriale che la propria specializzazione prevedeva; l'ortopedico considerava la malattia pressoché in funzione del gesto chirurgico, il fisiatra utilizzando prevalentemente le proprie risorse

professionali in ambito riabilitativo, il reumatologo ponendo in campo prevalentemente la gestione farmacologica³. Il paziente, a parità di patologia, veniva avviato a uno dei tre percorsi terapeutici, potendo usufruire del trattamento “integrato” solo per la sua scelta di avvalersi dei tre specialisti. La terapia restava settoriale, parcellare, con il rischio di perdere la chance di una cura appropriata per il momento clinico, come ad esempio nel caso di un’osteotomia di direzione tibiale di un ginocchio varo costituzionale, ancora indenne da lesioni condrali e quindi beneficiario di tale trattamento chirurgico; il persistere della condizione di grave varismo trattata con la cura del solo dolore avrebbe trasformato un intervento chirurgico risolutivo in un intervento procrastinante⁴.

Le LG alla fine degli anni '90 furono in prima istanza considerate come un obbligo cui sottostare, come uno strumento con cui sindacare l’operato del medico in caso di contestazione giudiziaria. In realtà nella medicina faceva ingresso un prezioso strumento di aggiornamento, di conoscenza, di lavoro e di comunicazione, ossia di governo clinico, indicatore di qualità, appropriatezza, efficacia ed economicità delle prestazioni. Grazie alle LG il panorama scientifico su una patologia diveniva totalizzante, quasi transpecialistico, cancellando quella “corsa al paziente”, caratteristica delle malattie dell’apparato locomotore⁵.

Le LG sono considerate come “raccomandazioni sviluppate in modo sistematico per assistere medici e pazienti nelle decisioni della gestione appropriata di specifiche condizioni cliniche”⁵. Esse sono raccomandazioni di condotta operativa non vincolanti, risultato di un’interpretazione multidisciplinare e critica delle molteplici informazioni disponibili, al fine di orientare la pratica clinica con strumenti di decisione diagnostico-terapeutica per le singole esigenze cliniche.

Le LG nascevano già polispecialistiche, avendo in sé il germe di una condotta equilibrata, sequenziale, completa e discriminante, libera da considerazioni non stringenti sulla focalità del problema, privata di quell’aura di rassegnazione, che è sempre figlia di una conoscenza parziale e di una cultura molto settoriale. Era nata e divenuta reale l’esigenza di tutti di disporre di un elaborato che razionalizzasse la quantità di informazioni esistenti di una specialità, senza prevaricazioni dell’aspetto decisionale del singolo medico; si concentrava un ampio volume di conoscenze scientifiche in un formato fruibile agevolmente dai medici nello specifico contesto lavorativo.

L’approccio medico si focalizzava soprattutto sulla patologia e in misura minore su aspetti di carattere generale del paziente, scoprendo aspetti che nel tempo erano emersi nello studio della patologia, come – nel caso dell’artrosi – gli aspetti infiammatori che segnano il percorso della malattia. L’impiego dei farmaci perdeva la connotazione di una scelta anarchica, incrementale, automedicante, si ispirava solo a criteri di sicurezza che di efficacia⁶.

Tra le società scientifiche a livello europeo e americano che hanno pubblicato le LG consideriamo l’EULAR (Lega Europea contro il Reumatismo), l’ACR (Collegio Americano di Reumatologia) e l’AAOS (Accademia Americana dei Chirurghi Ortopedici). Tali LG sono nate dalla penna di clinici esperti che, dopo una spietata analisi delle evidenze della letteratura con i requisiti stringenti dell’evidenza vera, hanno tratto le opportune conclusioni sull’efficacia delle terapie disponibili, codificando vari livelli di raccomandazione al clinico e rappresentandogli l’operato scientifico esistente, sempre lasciando alla sua scelta “contestualizzata” per ogni paziente la specifica prescrizione.

Le LG EULAR sono state pubblicate in tre documenti, nel 2003, 2005 e 2007 rispettivamente per l’osteoartrite del ginocchio, dell’anca e della mano⁷⁻⁹. In un secondo momento, le LG EULAR sono state adattate alla realtà italiana dalla SIR (Società Italiana di Reumatologia)^{4,5}. Le raccomandazioni delle LG EULAR sull’approccio evidence-based della gestione dell’osteoartrite del ginocchio, pubblicate nel 2003, sono state sintetizzate in 10 punti, partendo dagli aspetti educazionali-comportamentali, proseguendo con le indicazioni delle varie classi di farmaci e dei presidi riabilitativi sino alla indicazione chirurgica. In Italia, le LG EULAR sono state recepite con due documenti di Consensus, relativi all’osteoartrite del ginocchio e dell’anca, allo scopo di adattare alla realtà italiana alcuni elementi delle LG EULAR, come ad esempio il dosaggio del paracetamolo (negli USA la dose massima giornaliera è di 4 g, mentre in Italia è limitato a 3 g)¹⁰. Nelle Consensus italiane si sottolineava come il dolore come espressione del momento degenerativo-biomeccanico, ma soprattutto come espressione di uno stato flogistico subacuto con poussée acute, tali da marcare i momenti di aggravamento della malattia, significando il progressivo coinvolgimento di tutte le strutture articolari e iuxtarticolari come l’osso subcondrale, la terapia del quale non veniva prevista dalle LG¹¹.

Note AIFA per l’artrosi

Le note prodotte dall’Agenzia Italiana del Farmaco, nate come strumento normativo per definire gli ambiti di rimborsabilità di alcuni medicinali, quindi come strumento di governo della spesa farmaceutica, sono poi divenute un mezzo per garantire l’appropriatezza d’impiego dei farmaci, orientando, in alcuni casi, le scelte terapeutiche a favore di molecole più efficaci e sperimentate. Le Note dell’AIFA, più di altre norme, s’ispirano ai criteri della medicina basata sulle prove di efficacia, ossia sui risultati, criticamente valutati, di sperimentazioni cliniche randomizzate e, possibilmente, multiple.

L’Autorità del Farmaco sottopone periodicamente le note a revisione per l’esigenza di aggiornare le indicazioni

rispetto a ulteriori nuove evidenze della letteratura scientifica, circa le prove di efficacia e di sicurezza¹². Le note ministeriali relative alla prescrivibilità e rimborsabilità dei farmaci da parte del SSN si prefiggono dunque un duplice scopo: confermare l'indicazione di una molecola, ribadendo quanto acclarato e statuito dall'Autorità circa la concessione di vendita della molecola e, secondariamente, consentire la fruibilità gratuita del farmaco soltanto da parte dei portatori effettivi della specifica malattia. La nota coniuga quindi il criterio dell'indicazione e quello dell'economicità, differenziandosi in questo dalle LG. La nota 66 AIFA prevede la rimborsabilità dei FANS per l'osteoartrosi in fase algica o infiammatoria, oltre alle artropatie connettiviche, al dolore neoplastico e all'attacco acuto di gotta.

La terapia complessiva dell'artrosi

Le LG EULAR per l'artrosi del ginocchio e dell'anca prevedono circa la terapia farmacologica contro il dolore tre step sequenziali, che correlano la risposta del paziente alla terapia. Paracetamolo (a dosi ≤ 3 g/die, anche in aggiunta ad altri farmaci per l'OA con un buon profilo di sicurezza), FANS (non selettivi o COXIB, topici o sistemici) e oppiacei (con o senza paracetamolo) sono quindi posizionati nell'ordine di risposta clinica verso il dolore⁷⁻⁹. I farmaci SYSADOA si collocano a supporto dei primi e, malgrado una certa diffidenza prescrittiva, dispongono di evidenze scientifiche prevalentemente per il ginocchio¹⁰. Le ultime LG americane ACR (*America College of Rheumatology*) sono state pubblicate in un unico documento nel 2012 cumulativo per l'osteoartrosi della mano, dell'anca e del ginocchio, alla luce dei nuovi elementi scientifici sul trattamento farmacologico emersi negli ultimi anni⁶. Per l'artrosi della mano sono raccomandati i FANS topici o orali (inclusi i COXIB), prestando attenzione al profilo di sicurezza, o tramadolo. Per i pazienti anziani ultra settantacinquenni, può essere preferibile utilizzare i FANS topici. Per l'artrosi del ginocchio si raccomandano oltre al paracetamolo i FANS topici o orali, in particolare i COXIB, di cui viene evidenziata la maggiore selettività e sicurezza gastrointestinale, associando gli inibitori di pompa protonica nei soggetti con sintomi gastrointestinali, o con sanguinamento gastrointestinale nell'anno precedente il trattamento; per il trattamento a lungo termine non vengono menzionati gli oppiacei, mentre iniezioni intrarticolari di corticosteroidi e di ialuronan sono raccomandate nei pazienti con una risposta inadeguata alla terapia iniziale¹³. Per l'artrosi dell'anca, l'approccio farmacologico è simile a quello per il ginocchio; si raccomandano paracetamolo, FANS orali (inclusi i COXIB) o tramadolo. Le LG dell'AAOS (*America Academy of Orthopaedic Surgeons*), pubblicate nel 2013 per l'artrosi del ginocchio, raccomandano l'uso dei FANS (orali o topici) o

il tramadolo (raccomandazione forte), sia COXIB che FANS non selettivi, a seconda del paziente¹⁴. Nel corso di 10 anni di LG, l'esperienza clinica ha riposizionato le opzioni terapeutiche disponibili per la gestione farmacologica del dolore nella malattia osteoartrosica di mano/ginocchio/anca¹⁵, tenendo conto che il controllo della sintomatologia dolorosa non può prescindere dalla componente flogistica e dalla disfunzione dell'articolazione (l'artrosi viene definita una malattia degenerativa con *pousseè* infiammatorie). L'osso subcondrale può passare attraverso una prima fase di reazione meccanica (sclerosi subcondrale) e una fase di vera alterazione osteometabolica, che porta a una diminuzione della BMD, ben espressa nella risonanza magnetica (RM) con edema osseo o reale algodistrofia compartimentale¹⁶. La gestione farmacologica dell'OA oggi deve prevedere anche il controllo farmacologico del dolore legato alle alterazioni iuxta-articolari osteometaboliche, attraverso i bifosfonati, privilegiando quelli che possono controllare la perdita ossea, l'infiammazione e il dolore, come il clodronato.

La responsabilità professionale

L'atteggiamento persecutorio verso la condotta medica ha soprattutto una precisa valenza economica che ne anima l'incremento esponenziale, tanto da creare nell'ambito del diritto un sottosistema autonomo sulla responsabilità civile, con proprie regole e specifiche logiche¹⁷, dettando una sorta di 'favor' sostanziale e processuale nei confronti del paziente, ritenuto contraente debole del rapporto di cura e assistenza.

A fronte della vertiginosa crescita delle rivalse verso il medico, si assiste a un sempre più diffuso atteggiamento difensivo da parte della classe medica, sia nelle scelte di percorsi diagnostici (esami, consulenze, indagini), che addirittura nella presa in carico dei pazienti ad alto rischio o a effettuare interventi chirurgici difficili per quanto innovativi, gravati cioè da possibili insuccessi o complicanze. Tale atteggiamento si sta radicando nel comportamento medico tanto da divenire quasi inconscio. La medicina difensiva è l'antidoto spontaneo contro l'accanimento giudiziario verso il medico; esso non solo non salva il medico, ma ne inasprisce e complica la posizione, perché la medicina difensiva stessa diviene "un altro capitolo" di attenzione giudiziaria.

Il trattamento farmacologico del danno osteometabolico subcondrale diventa necessario quando esso è documentato da una RM o scintigrafia; il dolore osseo correlato non può essere controllato attraverso l'unico trattamento analgesico sintomatico. Pertanto, l'uso di bifosfonati può trovare indicazione, in questa situazione di sofferenza osteoporotica distrettuale¹⁸. L'uso di clodronato combina l'efficacia antirassorbitiva e l'efficacia analgesica e antiinfiammatoria, controllando sia la perdita di BMD

che i dolori articolari per la componente metabolica¹⁹. Il controllo della perdita ossea iuxtaarticolare contribuisce a preparare l'articolazione all'impianto della protesi e all'osteointegrazione, evitando un'eccessiva "fatica biologica" dell'osso^{20,21}.

Nel caso specifico del trattamento dell'artrosi e dell'approccio completo a tutti gli aspetti diagnostico-terapeutici, secondo il dettato delle LG, occorre forse rammentare il dettato costituzionale che all'art. 32, che recita "La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività, garantisce cure gratuite agli indigenti. Nessuno può essere obbligato a un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge. La legge non può in nessun caso violare i limiti imposti dal rispetto della persona umana." L'Art. 3 del Codice deontologico altresì

relativo ai doveri del medico statuisce che "Dovere del medico è la tutela della vita, della salute fisica e psichica dell'Uomo e il sollievo dalla sofferenza nel rispetto della libertà e della dignità della persona umana..."²². In conclusione, nella terapia dell'artrosi non è opportuno né produttivo suddividere le varie componenti della malattia (dolore, patologia osteometaboliche, deficit funzionale) e affidarle separatamente a diversi specialisti, senza un coordinamento, come prescritto dal codice deontologico e come tacitamente richiesto dal paziente che vorrebbe affidarsi a un solo specialista. La "estrapolazione del dolore" dal progress patogenetico della malattia e dal contesto clinico del paziente e il suo trattamento "isolato" e decontestualizzato, disattende i canoni della corretta cura del paziente e genera la perdita dell'unicità terapeutica verso il paziente.

Bibliografia

- 1 Creamer P, Hochberg MC. *Osteoarthritis*. Lancet 1997;350:503-9.
- 2 Viapiana O, Povino MR, Liuzza S, et al. *Artrosi: fisiopatologia e nuove indicazioni terapeutiche*. GIBIS 2009;10:5-18.
- 3 Sackett DL, Rosenberg WMC, Muir Gray LA, et al. *Evidence based medicine: what it is and what it isn't*. BMJ 1996;312:71-7.
- 4 Brouwer RW, Huizinga MR, Duivenvoorden T, et al. *Osteotomy for treating knee osteoarthritis*. Cochrane Database Syst Rev 2014.
- 5 Plebani M, Trenti T, eds. *Praticare il governo clinico: qualità, efficacia e professionalità in medicina*. Torino: Centro Scientifico Editore 2002.
- 6 Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, et al. *Potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines*. BMJ 1999;318:527-30.
- 7 KM Jordan, NK Arden, M Doherty, et al. *EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT)*. Ann Rheum Dis 2003;62:1145-55.
- 8 Zhang W, Doherty M, Arden N, et al. *EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT)*. Ann Rheum Dis 2004;64:669-81.
- 9 Zhang W, Doherty M, Leeb BF, et al. *EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis – report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT)*. Ann Rheum Dis 2007;66:377-88.
- 10 Punzi L, Canesi B, Carrabba M, et al. *Consensus italiana sulle raccomandazioni dell'EULAR 2003 per il trattamento dell'artrosi del ginocchio*. Reumatismo 2004;56:190-201.
- 11 Bhandari M, Bajammal S, Guyatt GH, et al. *Effect of Bisphosphonates on Periprosthetic Bone Mineral Density After Total Joint Arthroplasty: a meta analysis*. J Bone Joints Surg (A) 2005;87(2):293-301.
- 12 Genovese U, Mariotti P, Zoja R. *Le Linee guida e la responsabilità sanitaria*. Rimini: Maggioli Editore 2013.
- 13 Hochberg MC, Altman RD, Toupin K, et al. *American College of Rheumatology 2012 Recommendations for the Use of Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapies in Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee*. ACR 2012;64:465-74.
- 14 American Academy of Orthopaedic Surgeons. *Treatment of osteoarthritis of the knee*. Evidence-based-Guideline, 2nd Edition, Mat 2013.
- 15 Bianchi G, Molfetta L, Saggini R. *Italian survey on the use of anti-inflammatory drugs in Osteoarthritis*. Int J Immunopathol and Pharmacol 2014;27:467-71.
- 16 Roemer FW, Eckstein F, Hayashi D, et al. *The role of imaging in osteoarthritis*. Best Pract Res Clin Rheumatol 2014;28:31-60.
- 17 Introna F. *Responsabilità professionale medica e gestione del rischio*. Riv It Med Leg 2007;3:666-73.
- 18 Ji WP, Wang XL, Ma MQ, et al. *Prevention of early bone loss around the prosthesis by administration of anti-osteoporotic agents and influences of collared and non-collared femoral stem prostheses on early periprosthetic bone loss*. Eur J Orthop Surg Traumatol 2013;23:565-71.
- 19 Carbone LD, Nevitt MC, Wildy K, et al. *The relationship of antiresorptive drug use to structural finding and symptoms of knee osteoarthritis*. Arthritis Rheum 2004;50:3516-25.
- 20 Prieto-Alhambra D, Javaid MK, Judge A, et al. *Association between bisphosphonate use and implant survival after primary total arthroplasty of the knee or hip: population based retrospective cohort study*. BMJ 2011;343:d7222.
- 21 Hilding M, Aspenberg P. *Postoperative clodronate decreases prosthetic migration: 4-year follow-up of a randomized radiostereometric study of 50 total knee patients*. Acta Orthop 2006;77:912-6.
- 22 Mariotti P, Serpetti A, Ferrario A, et al. *La medicina difensiva*. Rimini: Maggioli Editore 2011.

■ **Indirizzo per la corrispondenza:** Luigi Molfetta, Scuola di Scienze mediche e Farmaceutiche, Università di Genova - E-mail: prof.molfetta@gmail.com