

Giorn. It. Ost. Gin. Vol. XXIX - n. 8/9
 Agosto-Settembre 2007

Nuove frontiere nella terapia dell'osteoporosi: il Ranelato di Stronzio

A. MILITELLO, M. ROMANO, R. GIORDANO, L. GIUFFRIDA, I. LIZZIO, C. NAPOLI

RIASSUNTO: Nuove frontiere nella terapia dell'osteoporosi: il Ranelato di Stronzio.

A. MILITELLO, M. ROMANO, R. GIORDANO, L. GIUFFRIDA, I. LIZZIO, C. NAPOLI

L'osteoporosi è un'alterazione scheletrica caratterizzata dalla compromissione della resistenza ossea. L'osteoporosi è diventata un problema di salute pubblica e ciò è dovuto all'invecchiamento della popolazione su scala mondiale. Negli ultimi anni abbiamo potuto dimostrare un miglioramento nel trattamento dell'osteoporosi in postmenopausa. I farmaci più comunemente prescritti sono quelli che inibiscono il riassorbimento osseo. Recentemente è stato proposto un nuovo farmaco, il Ranelato di Stronzio, che ha la doppia azione di inibire il riassorbimento osseo e di aumentarne la neoformazione. Due trial clinici su più di 7.000 pazienti ne hanno provato l'efficacia antifrattura. Questo farmaco possiede un nuovo meccanismo d'azione sull'osso e ciò gli ha conferito un ruolo chiave tra i farmaci per il trattamento dell'osteoporosi in postmenopausa. Ci sono evidenze che supportano l'efficacia del Ranelato di Stronzio nella riduzione delle fratture vertebrali e non vertebrali (incluso le fratture di femore) nelle donne con osteoporosi in postmenopausa. Gli studi dimostrano anche un aumento del BMD nelle donne in postmenopausa con o senza osteoporosi. La diarrea è l'effetto indesiderato più comune. Gli studi non hanno dimostrato un aumento degli eventi avversi con la somministrazione della dose standard di 2 grammi di Ranelato di Stronzio al giorno.

SUMMARY: The new frontiers in osteoporosis treatment: the Strontium Ranelate.

A. MILITELLO, M. ROMANO, R. GIORDANO, L. GIUFFRIDA, I. LIZZIO, C. NAPOLI

Osteoporosis is a skeletal disorder characterized by compromised of bone strength predisposing to an increased risk of fracture. Osteoporosis has become a public health issue due to the fact that the world population has gotten older. In the past ten years we have witnessed a great improvement in the treatment of postmenopausal osteoporosis. The anti-resorptive drugs are the most prescribed ones. Recently a Strontium Ranelate has occurred as drug with osteoanabolic and anti-resorptive effect in bone formation. Two clinical trials with more than 7.000 patients evaluated have proven the antifracture efficacy of Strontium Ranelate in postmenopausal osteoporosis treatment. This drug is characterized by a new mechanism of action on bone which has a key role among antiosteoporotic drugs in postmenopausal women. There are evidences that support the efficacy of Strontium Ranelate for the reduction of vertebral and non vertebral fracture (also hip fractures) in postmenopausal osteoporotic women. Evidences support also an increased in BMD in postmenopausal women with/without osteoporosis. Diarrhea is the most common adverse events. Clinical studies have demonstrated that adverse events were not significantly increased with taking 2 g of Strontium Ranelate daily.

KEY WORDS: Osteoporosi postmenopausale - Ranelato di Stronzio - BMI - Fratture.
 Postmenopausal osteoporosis - Strontium Ranelate - BMD - Fractures.

Introduzione

L'osso è il frutto di continui processi di neoformazione e di riassorbimento (annualmente viene sostituito l'8-12% della massa ossea), ben bilanciati nel tem-

po dal punto di vista quantitativo. Questo rimodellamento continuo provvede alla riparazione delle fratture e alla liberazione di calcio necessaria all'organismo dai depositi scheletrici. Questo processo è il risultato dell'attività integrata di unità funzionali denominate *Bone Remodelling Units* (BRUs) (Christiansen, 1996). Due tipi di cellule, gli *osteoclasti* e gli *osteoblasti*, sono responsabili di questo processo di rimodellamento dell'osso (o *turnover*) ad opera degli osteoclasti derivanti dal midollo osseo, che successivamente vengono sostituiti da cellule simil-macrofagiche, le quali elaborano un segnale che recluta gli osteoblasti. Questi ultimi,

Università degli Studi di Catania
 Dipartimento di Scienze Microbiologiche
 e Scienze Ginecologiche - Sezione di Ginecologia
 (Direttore: A. Cianci)

© Copyright 2007, CIC Edizioni Internazionali, Roma

anch'essi di derivazione midollare, depositano una matrice organica amorfa, detta osteoide, che viene resa dura dalla precipitazione di calcio e fosfati. La successione di questi eventi è determinata e controllata dall'azione dei fattori locali ad attività paracrina o endocrina prodotti nel microambiente delle BRUs e che sembrano costituire i messaggeri finali dei fattori metabolici ed ormonali che controllano il metabolismo osseo (Danesino, Bolis, Nencioni, 1996).

Il rimodellamento osseo interessa tutte le superfici ossee, ma soprattutto quelle dell'osso trabecolare. La velocità di turnover è aumentata in condizioni di carenza estrogenica e di immobilità e in alcune patologie. Si attivano con una maggiore frequenza nuove sedi di rimodellamento; in queste condizioni di aumentato turnover osseo il riassorbimento è maggiore della formazione, si verifica quindi una progressiva perdita della massa ossea e della microarchitettura, che può portare all'osteoporosi.

Precisamente, l'osteoporosi è una patologia caratterizzata da un'alterazione della resistenza ossea che predispone all'insorgenza di fratture. La riduzione della resistenza è causata dall'insidiosa tendenza delle ossa a impoverirsi di minerali e sali di calcio, rendendoli in tal modo fragili. La perdita di densità ossea comincia, subdola e progressiva, dopo i 50 anni. Nel mondo occidentale colpisce soprattutto le donne, 1 su 3 dopo la menopausa ne è affetta. Se dopo i 75 anni l'incidenza nella donna è del 43%, oltre gli 85 anni riguarda il 60% delle donne. Si stima che nel mondo le fratture di femore per osteoporosi siano state 1.660.000 nel 1990 e saranno 6.260.000 nel 2050, con cifre da capogiro per i costi di cure ospedaliere e di riabilitazione.

Solo in Italia ne soffrono oltre quattro milioni di persone. La donna è più esposta al problema perché dopo la menopausa si ha un calo repentino dei livelli di estrogeni, gli ormoni femminili che, fra l'altro, stimolano e consolidano la produzione di osso.

In generale possiamo dire che l'osteoporosi è diventato un problema di salute pubblica globale e ciò è dovuto all'invecchiamento della popolazione su scala mondiale. Negli ultimi anni si è assistito ad un miglioramento del trattamento per l'osteoporosi.

Da un punto di vista fisiopatologico, come già accennato, l'osteoporosi è caratterizzata da un disequilibrio del turnover dell'osso per cui la "ricostruzione" (formazione) è inferiore alla "demolizione" (riassorbimento). I trattamenti fino ad oggi disponibili sono generalmente classificati in due categorie principali:

- inibitori del riassorbimento osseo;
- stimolanti della neoformazione dell'osso.

Gli inibitori del riassorbimento osseo hanno dimostrato di ridurre il rischio di fratture vertebrali e del femore grazie ad una marcata riduzione del processo di

"demolizione" dell'osso. Contemporaneamente, però, rallentano fortemente anche il processo di "ricostruzione" dell'osso rendendolo così più rigido ma nel tempo anche più fragile. Gli stimolanti della formazione dell'osso hanno dimostrato di ridurre il rischio di fratture vertebrali, ma non quelle del femore. Il loro effetto prevalente è di stimolo alla creazione di osso, ma contemporaneamente attivano anche la "demolizione" dell'osso.

La terapia ottimale per la fragilità ossea sarebbe una combinazione dei due effetti:

- riduzione del processo di riassorbimento dell'osso da parte delle cellule "demolitrici", gli osteoclasti;
- stimolo della "creazione" di osso nuovo da parte delle cellule "ricostruttrici", gli osteoblasti.

I farmaci inibitori del riassorbimento osseo sono quelli più prescritti.

Recentemente è stato introdotto un farmaco con effetto "osteobanabolico" e allo stesso tempo inibente il riassorbimento osseo. Questo farmaco appartiene alla nuova generazione di farmaci per l'osteoporosi, i DABA (*Dual Action Bone Agents*). Il farmaco è stato recentemente introdotto per ridurre il rischio di fratture vertebrali e del femore in pazienti con osteoporosi post-menopausale. Questo farmaco è il Ranelato di Stronzio.

Dagli studi *in vitro*, il Ranelato di Stronzio aumenta la formazione dell'osso nelle colture di tessuto osseo, così come la replicazione dei precursori degli osteoblasti e la sintesi del collagene nelle colture di cellule ossee. Inoltre diminuisce il riassorbimento dell'osso riducendo la differenziazione degli osteoclasti e la loro attività di riassorbimento. Questo determina riequilibrio del turnover osseo a favore della sua formazione.

È stata proposta la regolazione della differenziazione cellulare ossea come possibile meccanismo d'azione, e precisamente (come già accennato) la stimolazione della proliferazione degli osteoblasti e l'inibizione della formazione di osteoclasti. Inoltre, a livello degli osteoblasti stimola l'attivazione dei recettori Ca-sensibili.

È stata anche suggerita l'esistenza di un meccanismo d'azione catione-sensibile, diverso dai recettori sensibili al calcio, che rispondono allo stronzio a livello degli osteoblasti (non Ca-sensibili). Il Ranelato di Stronzio è una molecola costituita da due atomi di stronzio, un catione fisicamente e chimicamente simile al calcio, e una molecola di acido ranelico, priva di attività farmacologica, che funge da carrier.

Il farmaco si sostituisce solo in modo limitato al calcio cristallino di idrossiapatite dell'osso di recente formazione sia negli animali che nell'uomo in trattamento.

Il Ranelato di Stronzio non modifica le caratteristiche dell'osso, come dimostrato da biopsie da ossa del-

la cresta iliaca effettuate dopo trattamento in alcuni studi di fase III. Non si è evidenziato neanche alcun effetto deleterio sulla qualità dell'osso e sulla mineralizzazione.

In base a studi *in vitro*, lo Stronzio sembra possedere una duplice azione che si traduce in un aumento della formazione dell'osso, grazie all'aumento dei precursori degli osteoblasti, e in una riduzione del riassorbimento, per riduzione della replicazione degli osteoclasti (come accennato precedentemente).

A conferma della duplice azione del farmaco sul metabolismo osseo, nelle pazienti trattate con il farmaco, rispetto al placebo, i markers biochimici della formazione dell'osso sono aumentati e quelli del riassorbimento osseo sono diminuiti già a partire al terzo mese.

La molecola dello Stronzio Ranelato si dissocia a livello intestinale, liberando lo Stronzio che viene assorbito grazie al coinvolgimento di un processo attivo vitamina D-dipendente come accade per il calcio. L'escrezione avviene attraverso i reni ed il tratto gastrointestinale.

Biopsie sull'osso su modelli animali e micro Tac su pazienti trattate con il farmaco mostrano che il Ranelato di Stronzio, grazie alla sua azione doppia, aumenta lo spessore e il diametro della parte esterna (corticale) dell'osso che assicura la resistenza e in più aumenta lo spessore della parte interna dell'osso (trabecolare) che assicura l'elasticità: ne risulta un osso più resistente ed elastico, che sopporta meglio le deformazioni e le compressioni e quindi più protetto dalle fratture.

Materiali e metodi

Abbiamo reclutato per il nostro studio 76 pazienti di età compresa tra 48 e 63 anni afferenti al Centro di Fisiopatologia del Climaterio dell'ospedale Santo Bambino di Catania. Tutte le pazienti erano in postmenopausa da un minimo di tre anni a un massimo di 10 anni. Le pazienti erano state sottoposte a terapia con farmaci antiassorbitivi per periodi di tempo superiori ai 18 mesi ed avevano abbandonato il trattamento per problemi di compliance (gastriti, pirosi, acidità, ecc.).

Le pazienti avevano eseguito un esame densitometrico con apparecchio *Lunar DPX DEXA* in scansione L_2-L_4 dal quale si erano evidenziate osteoporosi con valori di T score da -2.6 a -3.4.

Dopo acquisizione del consenso informato, alle pazienti è stato impostato un protocollo terapeutico comprendente la somministrazione di 2 grammi di Ranelato di Stronzio/die.

Sono stati effettuati controlli densitometrici in

scansione L_2-L_4 , a 12 - 18 e 24 mesi di terapia. L'abbandono della terapia si è verificato nel 5% delle pazienti per problemi gastroenterici.

Risultati

Dai nostri studi è emerso un recupero di BMD in percentuali dal 3 al 7% con riduzione del T score da 0.05 a 1.00.

I nostri risultati sono in accordo con i grandi trial clinici internazionali, i quali dimostrano l'efficacia dell'uso del Ranelato di Stronzio nel trattamento dell'osteoporosi postmenopausale. Due studi recenti, la *Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention* (SOTI) e il *Treatment of Peripheral Osteoporosis* (TROPOS) hanno dimostrato che il Ranelato di Stronzio riduce sia le fratture vertebrali che le non vertebrali. Nel trial SOTI, 1649 donne in postmenopausa con osteoporosi e con almeno una frattura vertebrale hanno ricevuto 2 grammi del farmaco o del placebo per una durata complessiva di 3 anni.

Discussione

Il trattamento ha dimostrato l'aumento del BMD a livello vertebrale e femorale, ma in realtà il vero aumento del BMD è difficile da interpretare, nonostante vari algoritmi correttivi. Ciò perché lo stronzio ha un numero atomico più elevato del calcio e di conseguenza si ha un indebolimento della penetrazione dei raggi X con una sovrastima della misura di densità minerale ossea. Pare che l'incorporazione stessa dello ione stronzio nell'osso causi un aumento della densità ossea. Dopo gli aggiustamenti legati al contenuto osseo di stronzio (NEJM), è stato dimostrato un aumento dell'8,1% della densità minerale ossea alla colonna lombare a 3 anni.

Il Ranelato di Stronzio diminuisce il rischio di fratture vertebrali del 49% già al primo anno di trattamento e del 41% dopo 3 anni. È stato anche osservato l'aumento dei markers di neoformazione ossea e la riduzione dei markers di riassorbimento osseo, in accordo con l'idea del doppio effetto del farmaco sull'osso.

Lo studio clinico TROPOS, condotto parallelamente al SOTI, è stato eseguito allo scopo di determinare gli effetti del farmaco sulle fratture non vertebrali. In questo studio 5.091 donne in postmenopausa con osteoporosi sono state randomizzate allo stesso modo dello studio SOTI (2 gr/die di Ranelato di Stronzio o placebo). Il rischio relativo di fratture non vertebrali si è ridotto del 16% al terzo anno di trattamento.

In un gruppo di donne ad alto rischio di fratture dell'anca (età maggiore ai 74 anni e BMD T score al collo del femore <-3) il rischio di fratture dell'anca si è ridotto del 36%. In questo gruppo di pazienti l'incidenza di fratture vertebrali ha anche subito una riduzione del 39%. Nel sottogruppo di pazienti senza precedenti fratture vertebrali, la riduzione del rischio era del 45%.

Effetti indesiderati. Nel nostro studio, così come in entrambi i due grandi trial lo stronzio è stato ben tollerato, con nausea e vomito verificatisi più frequentemente nei primi tre mesi di terapia. Inoltre nel gruppo di trattamento con stronzio è stata osservata una lieve riduzione del PTH a della calcemia e un lieve aumento della fosforemia rispetto al gruppo trattato con placebo. Tuttavia questi cambiamenti non hanno avuto delle conseguenze cliniche. Per quanto riguarda gli effetti collaterali, oltre alle già citate nausea e diarrea, si è anche assistito ad un lieve aumento di cefalea, dermatite ed eczema. Nei 2 grandi trial non si è avuto nessun aumento statisticamente significativo degli eventi tromboembolici. Solo dall'analisi combinata dei 2 studi l'incidenza annuale di eventi di tromboembolia venosa osservata in 4 anni è stata approssimativamente dello 0,7% nel gruppo trattato vs 0,5% nel gruppo placebo = 2,8 a 4 anni vs 2 del placebo. Lo studio Seeman et al. – J Bone Miner Res 2006 – in pazienti >80 anni non ha riscontrato una incidenza di TEV superiore nel gruppo trattato vs placebo, ma ha confermato, anche nella popolazione molto anziana, gli stessi eventi avversi osservati nella popolazione generale.

Dagli studi SOTI – NEJM non è stato osservato alcun aumento dei sintomi muscolari o altra anomalia biologica. La maggior parte degli aumenti della creatinfosfochinasi è stata transitoria e in oltre l'88% delle pazienti con concentrazioni elevate i valori sono tornati, durante il trattamento, nell'intervallo di normalità.

Il trattamento dell'osteoporosi postmenopausale per ridurre il rischio di fratture vertebrali e dell'anca non ha limitazioni di età, anzi l'efficacia e la sicurezza del Ranelato di Stronzio sono state dimostrate in un vasto campione di donne in postmenopausa di tutte le età (fino a 100 anni all'inclusione) affette da osteopo-

rosi. Non è richiesto nessun adattamento posologico in relazione all'età.

Negli studi di fase III, l'85% delle pazienti aveva una clearance della creatinina compresa tra 30 e 70 mg/min all'inclusione e la clearance media della creatinina era 50 ml/min. Non è pertanto richiesto alcun adattamento posologico nelle pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata. Non ci sono dati farmacocinetici nei pazienti con insufficienza renale grave – clearance della creatinina <30 ml/min. In assenza di dati relativi alla sicurezza ossea in pazienti con insufficienza renale grave, il trattamento con il Ranelato di Stronzio non è consigliato nelle pazienti con clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min. Nel rispetto di una buona pratica clinica, si raccomanda un controllo periodico della funzionalità renale nelle pazienti con insufficienza renale cronica.

Conclusioni

Il Ranelato di Stronzio oggi può vantare un'ampia documentazione sull'efficacia antifrattura e pertanto rappresenta una terapia di prima scelta nel trattamento dell'osteoporosi post-menopausale per ridurre il rischio di fratture vertebrali e del femore. Rappresenta un farmaco di prima scelta per tutte le pazienti con osteoporosi a rischio di frattura, così come i bifosfonati. Non ci sono studi che dimostrano la superiorità di questi ultimi.

Inoltre i dati preclinici, basati su studi convenzionali di sicurezza farmacologica, genotossicità e potenziale cancerogeno non hanno rilevato alcun rischio particolare per gli esseri umani.

Vi sono anche dati rassicuranti sul versante della sicurezza a lungo termine:

il Ranelato di Stronzio è stato studiato in sperimentazioni che hanno coinvolto circa 8.000 persone. La sicurezza a lungo termine è stata valutata con studi di fase III, in donne in postmenopausa con osteoporosi, trattate fino a 60 mesi con 2 g di Ranelato di Stronzio. Il 23% delle pazienti arruolate aveva un'età compresa tra 80 e 100 anni.

Bibliografia

- AMMANN P, et al. *Strontium ranelate improves bone resistance by increasing bone mass and improving architecture in intact female rats.* J Bone Miner Res 2004; 19: 2012-20.
- BLACK DM, et al. *Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures.* Lancet 1996; 348: 1535-41.
- BROWN EM. *Is the calcium receptor a molecular target for the actions of strontium on bone?* Osteoporos Int 2003;14(suppl.

- 3):S25-34.
- BRUYERE O, et al. *Fracture prevention in postmenopausal women.* Clin Evid 2004; 12: 1594-11.
- CANALIS E, HOTT M, DELOFFRE P, TSOUDEROS Y, MARIE JP. *The Divalent Strontium Salt S12911 Enhances Bone Cell Replication and Bone Formation In Vitro.* Bone Vol. 18.No.6 June 1996:517-523.
- COHEN-SOLAL M. *Strontium overload and toxicity: impact on re-*

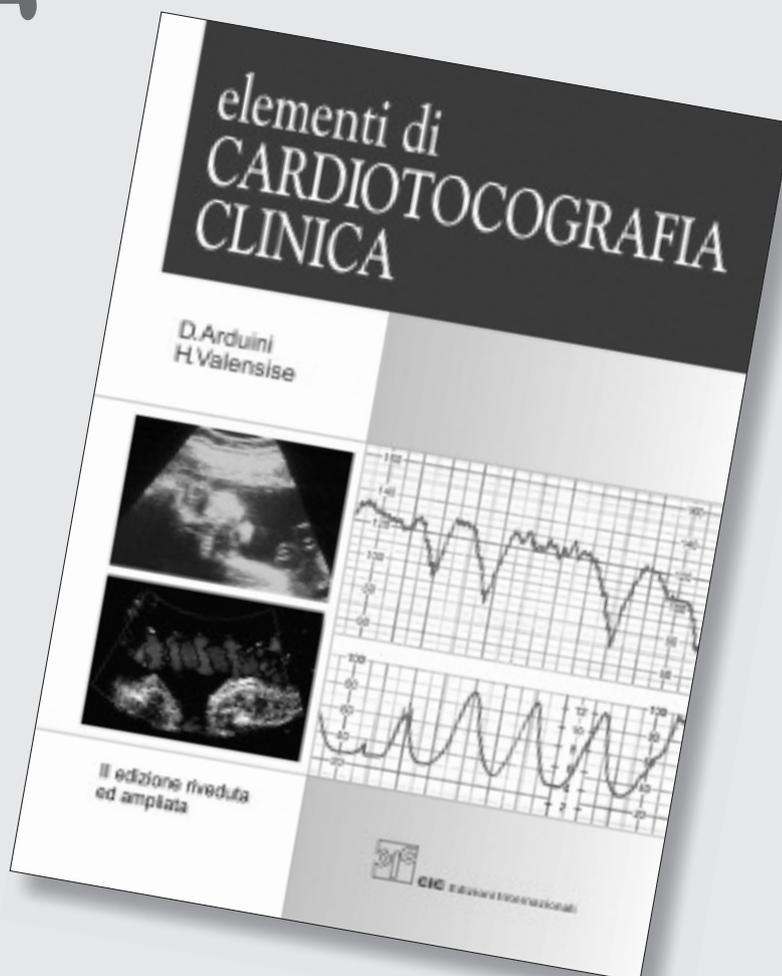
- nal osteodystrophy*. Nephrol Dial Transplant 2002; 17: 30-4.
- D'HAESE C, et al. *Postmenopausal osteoporosis and strontium ranelate*. N Engl J Med 2004; 350: 2001.
- DE LAET CE, et al. *Bone density and risk of hip fracture in men and women: cross sectional analysis*. BMJ 1997; 315: 221-5.
- EASTELL R. *Drug Therapy: treatment of postmenopausal osteoporosis*. N Engl J Med 1998; 338: 736-46.
- FERRARI AG, FRIGERIO LG. *Eziopatogenesi dell'osteoporosi, Manuale di ginecologia e ostetricia*. 2004; 631.
- FROMIGUÈ O, BARABARA A, HAY E, PETREL C, TRAIFFORT E, RUAT M, MARIE PJ. *Strontium Ranelate stimulates murine osteoblast replication independently of calcium sensing receptor-mediated ERK1/2 activation*. Osteoporos Int. 2006; 17 (suppl 2): S227-228.
- MARIE PJ, AMMANN P, BOIVIN G, REY C. *Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone*. Calcif Tissue Int 2001;69(3):121-9.
- MEUNIER PJ, ROUX C, SEEMAN E, ORTOLANI S. et al. *The Effect of Strontium Ranelate on the Risk of Vertebral fracture in women with Postmenopausal Osteoporosis*. N Engl J Med 2004;350:459-68.
- MEUNIER PJ, SLOSMAN DO, DELMAS PD, SEBERT JL, BRANDI ML, ALBANESE C, et al. *Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis-a 2-year randomized placebo controlled trial*. J Clin Endocrinol Metab 2002;87(5):2060-6.
- PESCETTO G, DE CECCO L, PECORARI D, RAGNI N. *Patogenesi dell'osteoporosi*. Vol.1, 2001; 303-304.
- PI M, QUARLES LD. *A novel cation-sensing mechanism in osteoblasts is a molecular target for strontium*. J Bone Miner Res 2004;19(5):862-9.
- REGINSTER JY, SEEMAN E, VERNEJOU MC et al. *Strontium Ranelate Reduces the Risk of Nonvertebral fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) Study*. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90: 2816-2822.
- SEEMAN E, VELLAS B, BENHAMOU C, AQUINO JP, SEMLER J, KAUFMAN JM, HOSZOSWIKI K, VARELA A, FIORE C, BRIXEN K, REGINSTER JY, BOONEN S. *Strontium Ranelate Reduces the Risk of Vertebral and Nonvertebral Fractures in Women Eighty Years of Age and Older* J Bone Miner Res 2006;21:1113-1120.
-

D. Arduini, H. Valensise

ELEMENTI DI CARDIOTOCOGRAFIA CLINICA

Il edizione
riveduta ed
ampliata

Volume cartonato
di 382 pagine
f.to cm 21x29
€ 70,00



per acquisti online www.gruppocic.com



CIC Edizioni Internazionali