

## Aggiornamenti Scientifici FADOI

### Denosumab e alendronato non riescono ad arrestare la progressione della stenosi aortica calcifica

#### Premessa

Nonostante decenni di ricerca e diversi studi randomizzati controllati, la stenosi aortica rimane una malattia senza un trattamento medico efficace. Inoltre, l'allungamento della vita e il conseguente invecchiamento della popolazione generale ne aumenta progressivamente la prevalenza. Ciò ha portato all'incremento degli interventi di sostituzione valvolare, che restano l'unico trattamento per la malattia allo stadio terminale, anche se comportano significativi rischi peri-procedurali e a lungo termine. Una terapia medica che rallenti la progressione della stenosi aortica sarebbe quindi un importante progresso, che risponderebbe a un'importante esigenza clinica insoddisfatta.

La patologia della stenosi aortica è guidata dall'infiammazione e dalla calcificazione, con chiare somiglianze con la formazione dell'osso scheletrico. L'attività degli osteoblasti nella valvola e degli osteoclasti nell'osso sembrano importanti, con molteplici potenziali percorsi coinvolti nella regolazione del *turn-over* osseo e della calcificazione valvolare.

L'asse RANKL/RANK/osteoprotegerina è uno di tali percorsi. RANK è una proteina di membrana di tipo I, espressa sulla superficie degli osteoclasti, coinvolta nella loro attivazione mediante il legame con RANK-ligando, che si ritrova sulla membrana delle cellule stromali, degli osteoblasti e dei linfociti T. Nell'osso, il legame di RANKL stimola l'attività osteoclastica, provocando il rilascio di calcio e fosfato nel sistema cardio-vascolare (CV). In modelli murini, l'inattivazione mirata dell'osteoprotegerina, un recettore esca per RANKL, conduce a diffuse calcificazioni vascolari e grave osteoporosi, che può essere evitata proprio dalla somministrazione di osteoprotegerina. Nella valvola, il legame di RANKL stimola la differenziazione osteogenica delle cellule interstiziali valvolari in osteoblasti, con formazione di noduli calcifici ed espressione di fosfatasi alcalina e osteocalcina.

Studi preclinici dimostrano che anche i bisfosfonati possono ridurre la produzione di citochine pro-infiammatorie, diminuire l'attività osteoclastica ossea e inibire la calcificazione arteriosa e valvolare. Dati clinici hanno dimostrato un legame tra progressione della stenosi aortica, vitamina D e rimodellamento osseo, mentre studi clinici osservazionali hanno dimostrato un'associazione tra l'uso di bisfosfonati e ridotta progressione di stenosi aortica e calcificazioni coronariche. Un ulteriore supporto arriva dal registro del *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*, che ha rilevato che l'uso di bisfosfonati era associato a minor prevalenza di calcificazioni CV in donne > 65 anni.

Tuttavia, tali associazioni non sono costanti e una relazione causale non può essere stabilita senza dati da studi randomizzati e controllati.

Pawade e coll hanno dimostrato la natura attiva della degenerazione valvolare aortica, utilizzando in vivo la PET-TC con  $^{18}\text{F-NaF}$ .  $^{18}\text{F-NaF}$  è un tracciante osseo che si lega all'idrossiapatite, componente cristallina chiave della calcificazione valvolare, con maggiore rappresentazione nelle regioni di sviluppo delle micro-calcificazioni. Un maggiore assorbimento valvolare di  $^{18}\text{F-NaF}$  è associato indipendentemente a più rapida progressione della malattia e quindi rappresenta un potenziale biomarcatore dell'attività della malattia da stenosi aortica.

## Aggiornamenti Scientifici FADOI

**Lo studio SALTIRE2** (*Study Investigating the Effect of Drugs Used to Treat Osteoporosis on the Progression of Calcific Aortic Stenosis*)

**Obiettivo:** determinare se denosumab o acido alendronico possono ridurre la progressione della stenosi aortica calcifica.

**Disegno:** studio monocentrico randomizzato, controllato, in doppio cieco, a gruppi paralleli.

**Criteri di inclusione:** pazienti > 50 anni con stenosi aortica asintomatica (velocità di picco del getto aortico > 2.5 m/s).

**Interventi:** i partecipanti sono stati randomizzati 2:1:2:1 a denosumab (60 mg ogni 6 mesi), iniezione di *placebo*, acido alendronico (70 mg una volta a settimana) o capsula di *placebo*.

**Misurazioni:** valutazioni seriate con ecocardiografia Doppler, tomografia computerizzata con misurazione del contenuto di calcio della valvola aortica e PET <sup>18</sup>F-NaF.

**End-point primario:** variazione a 24 mesi del punteggio di calcio nella valvola aortica.

**Pazienti:** un totale di 150 pazienti (età media 72 ± 8 anni, 21% donne) con stenosi aortica calcifica (velocità di picco del getto aortico 3.36 m/s, IC95% 2.93-3.82; punteggio del calcio nella valvola aortica 1152 unità Agatston, IC95% 655-2065) sono stati randomizzati a:

- denosumab 60 mg sc ogni 6 mesi (n = 49);
- *placebo* iniezione sc ogni 6 mesi (n = 25);
- acido alendronico 70 mg/settimana (n = 51);
- *placebo* 1 capsula/settimana (n = 25).

**Risultati:** il telopeptide C-terminale sierico, una misura del *turn-over* osseo, si è dimezzato dal basale a 6 mesi con denosumab (da 0.23 a 0.11 ng/mL) e alendronato (da 0.20 a 0.09 ng/mL), ma è rimasto invariato con il *placebo* (da 0.23 a 0.26 ng/mL). Non ci sono state differenze nelle variazioni del punteggio di calcio della valvola aortica tra denosumab e *placebo* (343 vs 354 AU) e tra alendronato e *placebo* (326 vs 354 AU), né differenze nella velocità di picco aortico o nella captazione aortica di <sup>18</sup>F-NaF.

### Conclusioni

Né il denosumab né l'acido alendronico hanno influenzato la progressione della calcificazione della valvola aortica in pazienti con stenosi aortica, pur avendo ottenuto l'inibizione del riassorbimento osseo. È necessario esplorare percorsi e meccanismi alternativi per identificare terapie in grado di modificare il decorso della malattia per la crescente popolazione di pazienti con questa condizione potenzialmente fatale.

### Bibliografia

1. Pawade TA, et al. Effect of denosumab or alendronic acid on the progression of aortic stenosis: a double-blind randomized controlled trial. *Circulation* [2021, 143: 2418–27.](#)