

TERAPIA ANABOLICA NELL'OSTEOPOROSI: A CHI, COME E QUANDO?

Stefano Gonnelli, Carla Caffarelli

Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università degli Studi di Siena.

stefano.gonnelli@unisi.it

I Farmaci Anabolici

Il teriparatide, ossia la porzione 1-34 N-terminale della molecola del paratormone (PTH) prodotta con tecnologia ricombinante, è l'unico farmaco anabolico attualmente disponibile in commercio in Italia. Abaloparatide, un analogo del PTH-related-Protein umano (1-34 PTHrP), è un nuovo farmaco ad attività anabolica già approvato da FDA ed EMA e di prossima commercializzazione in Italia. Romosozumb, un anticorpo monoclonale umanizzato antisclerostina, in valutazione per la sua efficacia anabolica associata ad una riduzione del riassorbimento osseo, non è stato ancora approvato da FDA che ha richiesto nuovi dati di sicurezza in relazione a una possibile maggiore incidenza di eventi cardiovascolari e di ictus.

Chi trattare?

I dati della letteratura indicano che il teriparatide, l'unico farmaco anabolico attualmente disponibile, è superiore ai tradizionali farmaci anticatabolici (alendronato e risedronato) nel ridurre il rischio di fratture vertebrali e cliniche sia nell'osteoporosi involutiva che nell'osteoporosi steroidea. Occorre però tenere presente che la terapia con teriparatide e, tra breve, con abaloparatide trova dei limiti importanti nella durata del trattamento (massimo 24 mesi) e nel costo economico che risulta ancora essere più elevato rispetto a tutti gli altri farmaci disponibili. Pertanto la maggior parte delle Linee Guida raccomandano l'uso del teriparatide solo in prevenzione secondaria nei pazienti con osteoporosi severa.

La Nota AIFA 79, definisce le condizioni nelle quali il rischio di frattura da fragilità è tale da giustificare l'impiego del teriparatide come farmaco di prima scelta e quindi rimborsabile: a) pazienti con un carico fratturativo vertebrale molto elevato e quindi ad alto rischio di nuove fratture; b) pazienti con una o più fratture ed in terapia da oltre 12 mesi con glucocorticoidi ad una dose giornaliera 5 mg di prednisone o equivalente; c) pazienti con una o più fratture da fragilità ed una BMD lombare o femorale < -4.0 T-score; d) pazienti con una nuova frattura da fragilità lombare o femorale in corso di trattamento da almeno 12 mesi con un farmaco appartenente alla Nota 79 regolarmente assunto.

In campo ortopedico, l'uso del teriparatide è stato consigliato per ridurre i tempi di guarigione ed i ritardi di consolidazione nei pazienti con fratture complesse ed in particolare nelle fratture atipiche. Altre condizioni, molto più rare, nelle quali il

teriparatide può rappresentare una opzione terapeutica importante, pur in assenza di rimborsabilità, sono rappresentate da anoressia nervosa, osteoporosi post-partum, osteogenesis imperfecta, osteonecrosi mandibolare(ONJ), etc.

Quando e come trattare?

In passato si è discusso se utilizzare i 24 mesi di terapia anabolica in un'unica soluzione o suddividerli in più periodi. I dati disponibili, peraltro basati solo sulle variazioni della densità minerale ossea (BMD) e dei marcatori ossei, indicano la superiorità del trattamento continuativo per 24 mesi. Questa raccomandazione è supportata anche dal fatto che la riduzione delle fratture non-vertebrali si rende evidente soprattutto nel corso del secondo anno di terapia. I pazienti osteoporotici con elevato rischio di frattura sono candidati ad essere trattati con farmaci specifici per molti anni e questo ha stimolato l'interesse verso l'impiego di schemi terapeutici sequenziali.

E' noto da tempo come la risposta in termini di BMD al trattamento con teriparatide sia inferiore nei pazienti precedentemente trattati con bisfosfonati. Comunque gli studi clinici ed istomorfometrici più recenti hanno dimostrato come la pregressa assunzione di bisfosfonati non influisca sugli effetti anabolici del teriparatide sia a livello corticale che midollare.

Alla sospensione del trattamento con teriparatide si assiste ad un rapido calo densitometrico che si associa ad un aumento del *turnover* osseo. E' un dato acquisito da diversi anni che la somministrazione di un aminobisfosfonato, dopo l'interruzione del teriparatide, sia in grado di mantenere ed incrementare i benefici acquisiti in termini di BMD.

Lo studio DATA-Switch ha evidenziato come il trattamento sequenziale con teriparatide (2 anni) seguito da denosumab per ulteriori 2 anni determini incrementi della BMD nettamente superiori a quelli ottenibili con i farmaci utilizzati singolarmente per lo stesso periodo di tempo. Inoltre, i dati preliminari dello studio ACTIVEExtend hanno evidenziato come 18 mesi di terapia con abaloparatide, seguiti da 24 mesi di terapia con alendronato, abbiano determinato una persistente riduzione del rischio di fratture vertebrali e non vertebrali. Pertanto, i pazienti con osteoporosi severa dovrebbero essere trattati prioritariamente con un farmaco anabolico per poi passare ad un farmaco antiassorbitivo di adeguata potenza (alendronato, zoledronato oppure densumab). Non risulta invece supportata dai dati della letteratura l'abitudine di molti medici che di fronte ad un paziente con osteoporosi severa iniziano sempre un trattamento con farmaci antiassorbitori e prendono in considerazione la terapia anabolica solo in presenza di effetti collaterali o di fallimento terapeutico.

Invece i pazienti trattati primariamente con denosumab e successivamente passati al teriparatide presentano una riduzione persistente della BMD femorale e radiale.

Un'ulteriore possibilità di trattamento potrebbe essere rappresentata dall'adozione di schemi di terapia combinata. In passato, i tentativi di associare il teriparatide con i bisfosfonati non dimostrarono maggiore efficacia in confronto all'utilizzo dei singoli farmaci. Invece la somministrazione combinata di teriparatide e denosumab per 12 mesi ha indotto aumenti della BMD nettamente superiori a quelli ottenibili con i due farmaci usati singolarmente. A tutt'oggi il limite maggiore all'adozione nella pratica clinica degli schemi sequenziali o combinati è rappresentato dalla scarsità di dati che confermino la loro reale efficacia antifratturativa.

Tabella 1. Farmaci Anabolici

		Trial clinici	Dose e somministrazione	Riduzione fratture vertebrali	Riduzione fratture non vertebrali	Eventi avversi
Teriparatide	Approvato (FDA, EMA)	FTP [Neer DM et al. NEJM 2001]	20 µg/die sottocute	65%	35%	reazione nel sito di iniezione, ipercalcemia, vertigine, ipotensione ortostatica, cefalea, artralgie, crampi muscolari
Abaloparatide	Approvato (FDA, EMA)	ACTIVE [Miller PD et al. JAMA 2016]	80 µg/die sottocute	86%	43%	reazione nel sito di iniezione, ipercalcemia, vertigine, ipotensione ortostatica, cefalea, artralgie
Romozosumab	Pendente (FDA)	FRAME [Cosman F et al. NEJM 2016]	210 mg/mese sottocute	73%	25%	reazione nel sito di iniezione, ONJ, fratture femorali atipiche, ictus

Conflitti di interesse: Gli Autori, Stefano Gonnelli e Carla Caffarelli, dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Riferimenti Bibliografici

1. Cosman F, Nieves JW, Dempster DW (2017) Treatment sequence matters: anabolic and antiresorptive therapy for osteoporosis. *J Bone Miner Res*,32(2): 198-202.
2. Khosla S and Hofbauer LC (2017) Osteoporosis treatment: recent developments and ongoing challenges. *Lancet*, 5:898-907.
3. Kendler DL, Marin F et al (2017) Effect of teriparatide and risidronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicenter, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet*, doi: 10.1016/S0140-6736(17)32137-2.