



Osteoporosi:



ROME CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

valutazione della risposta alla terapia

Dott Gregorio Guabello

Ambulatorio di Endocrinologia Oncologica

IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

UO di Medicina Generale ad Indirizzo Endocrino-Metabolico

Dipartimento di Medicina Interna e Specialistica

Resp. Prof. Emanuele Bosi

Ambulatorio di Patologia Osteo-Metabolica

IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano

U.O. Reumatologia

Resp. Dott. Matteo Longhi



Roma, 9-12 novembre 2017

Quando è efficace un farmaco anti-riassorbitivo?



ITALIAN CHAPTER



END-POINTS DEGLI STUDI DI FASE 3

End-point primario

➔ Riduzione significativa (non azzeramento!) del rischio di fratture vertebrali (30-70%), femorali (40-50%), non vertebrali (15-20%)

End-points secondari

(surrogati imperfetti dell'efficacia anti-fratturativa)

➔ Incremento della BMD
Soppressione dei marker di turnover osseo (CTX/P1NP)



OP post-M: armi terapeutiche



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

Table XIX - Levels of evidence.

Bisphosphonates	Treatment target			
	BMD	Vert Fx	Non-vert. Fx	Hip Fx
Alendronate	1	1	1	1
Clodronate 800 mg/die/os	1	1	1	-
Etidronato	1	1	-	-
Ibandronate	1	1	1*	-
Risedronate	1	1	1	1
Zoledronate	1	1	1	1

BMD, bone mineral density. *Evidence from *post-hoc* studies or meta-analyses (see text).

Table XX - Levels of evidence.

Other therapies	Treatment target			
	BMD	Vert Fx	Non-vert. Fx	Hip Fx
Teriparatide	1	1	1	-
PTH 1-84	1	1	-	-
Strontium ranelate	1*	1	1	1°
Hormone replacement therapy#	1	1	1	1
Raloxifene	1	1	-	-
Bazedoxifene	1	1	-	-
Denosumab	1	1	1	1

BMD, bone mineral density; PTH, parathyroid hormone. *Affected by strontium ranelate's higher molecular weight; °evidence from *post-hoc* studies (see text); #no longer indicated for the treatment of osteoporosis due to its adverse effects.

(Linee guida
SIOMMMS
2016)



Roma, 9-12 novembre 2017

Efficacia e fallimento della terapia anti-OP



ITALIAN CHAPTER



Sul singolo soggetto ...

... una questione ancora aperta



Roma, 9-12 novembre 2017

La terapia per l'osteoporosi funziona sempre...?



ITALIAN CHAPTER



Osteoporos Int (2012) 23:2769–2774
DOI 10.1007/s00198-012-2093-8

POSITION PAPER

Treatment failure in osteoporosis

A. Diez-Perez • J. D. Adachi • D. Agnusdei • J. P. Bilezikian • J. E. Compston •
S. R. Cummings • R. Eastell • E. F. Eriksen • J. Gonzalez-Macias • U. A. Liberman •
D. A. Wahl • E. Seeman • J. A. Kanis • C. Cooper
for the **IOF CSA Inadequate Responders Working Group**

**Committee of Scientific Advisors
Of International Osteoporosis Foundation**

Received: 9 July 2012 / Accepted: 10 July 2012 / Published online: 27 July 2012

© International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2012



Roma, 9-12 novembre 2017

La terapia per l'osteoporosi Funziona sempre?



ITALIAN CHAPTER





Roma, 9-12 novembre 2017

Criteria di risposta in corso di trattamento



ITALIAN CHAPTER



**Non comparsa di nuove fratture
in corso di trattamento
(fratture incidenti)**

Incremento della BMD

**Soppressione dei marker di turn-over osseo
(CTX/P1NP)**



Fratture incidenti



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

Un farmaco anti-riassorbitivo **RIDUCE** il rischio fratturativo
ma **NON** lo azzerava



Non è possibile asserire che

la comparsa di una frattura incidente in corso di un trattamento iniziato da almeno 6 mesi significativi necessariamente un fallimento della terapia

l'assenza di una frattura in corso di trattamento significativi necessariamente un successo del trattamento stesso (la maggior parte di pazienti nel gruppo placebo di un trial di fase III non sviluppa una frattura!!!)



BMD: errore di precisione



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

Table 1 Derivation of least significant change from the coefficient of variation (expressed as percent) and the confidence assumed for the difference

Confidence %	Multiple of CV	Δ LS BMD % (CV 2 %)	Δ FN BMD % (CV 1.6 %)	Δ PINP % (CV 10 %)	Δ CTX % (CV 10 %)
Two-sided					
99	3.64	7.3	5.8	36	36
95	2.77	5.5	4.4	28	28
90	2.33	4.7	3.7	23	23
85	2.04	4.1	3.3	20	20
80	1.81	3.6	2.9	18	18
One-sided					
99	3.29	6.6	5.3	33	33
95	2.33	4.7	3.7	23	23
90	1.81	3.6	2.9	18	18
85	1.47	2.9	2.4	15	15
80	1.19	2.4	1.9	12	12

Nella pratica clinica CV (coefficiente di variazione): 2% alla colonna e 1,6% al FN, quindi un decremento della BMD con intervallo di confidenza del 95% è stimato circa il 4-5%



CTX/P1NP: errore di precisione



Table 1 Derivation of least significant change from the coefficient of variation (expressed as percent) and the confidence assumed for the difference

Confidence %	Multiple of CV	Δ LS BMD % (CV 2 %)	Δ FN BMD % (CV 1.6 %)	Δ PINP % (CV 10 %)	Δ CTX % (CV 10 %)
Two-sided					
99	3.64	7.3	5.8	36	36
95	2.77	5.5	4.4	28	28
90	2.33	4.7	3.7	23	23
85	2.04	4.1	3.3	20	20
80	1.81	3.6	2.9	18	18
One-sided					
99	3.29	6.6	5.3	33	33
95	2.33	4.7	3.7	23	23
90	1.81	3.6	2.9	18	18
85	1.47	2.9	2.4	15	15
80	1.19	2.4	1.9	12	12

Nella pratica clinica CV (coefficiente di variazione): 10% quindi un decremento del CTX/P1NP con intervallo di confidenza 95% è stimato circa 25%



Roma, 9-12 novembre 2017

Criteria di risposta in corso di trattamento



ITALIAN CHAPTER



SODDISFATTI



Rischio fratturativo è ridotto e la terapia dovrebbe essere proseguita

NON SODDISFATTI (entro 1 anno dall'inizio della terapia)



Valutare aderenza alla terapia (frequente!!!)
cause occulte di OP secondaria
farmaci osteopenizzanti

Se aderenza confermata ed esclusa OP secondaria:
valutare passaggio ad altra terapia



Roma, 9-12 novembre 2017

Aderenza alla terapia



ITALIAN CHAPTER



ADERENZA

=

PERSISTENZA + COMPLIANCE



Roma, 9-12 novembre 2017

Aderenza alla terapia



ITALIAN CHAPTER



Meno del 50% dei pazienti mantiene l'aderenza alla terapia per l'osteoporosi per più di un anno

È indispensabile



aderenza al trattamento > 80%



aderenza ad un adeguato apporto di calcio e vitamina D (spesso sottodosati)



periodo minimo per valutare l'effetto di un trattamento per osteoporosi: 1 anno



Roma, 9-12 novembre 2017

Cause occulte di osteomalacia: non solo ipovitaminosi D...



ITALIAN CHAPTER



TABLE 1. Differential diagnosis of hypophosphatemia

Increased renal excretion		Impaired intestinal absorption or intake	Transcellular shifts	Others
FGF23-mediated	Non-FGF23-mediated			
XLH (<i>PHEX</i>)	Hyperparathyroidism	Impaired dietary intake	Refeeding syndrome	Mannitol
ADHR (<i>FGF23</i>)	HHRH	Phosphate binders	Glucose infusion	Bisphosphonates
ARHR (<i>DMP1, ENPP1</i>)	Diuretics: acetazolamide, thiazides,	Sevelamer	Insulin infusion	
TIO	loop diuretics	Antacids containing calcium,	Salicylate poisoning	
FD	Fanconi syndrome	magnesium, aluminum	Hyperventilation	
Linear sebaceous nevus syndrome	Genetic causes: Dent's disease, cystinosis, NaPi2a mutations, others	Alcoholism	Respiratory alkalosis	
Postrenal transplantation hypophosphatemia	Drug induced: toluene, streptozocin, ifosfamide, cisplatin, tetracyclines,	Premature infants	Catecholamines	
Iron polymaltose infusions	aminoglycosides, antiretrovirals (tenofovir, adefovir), and imatinib	Malabsorption		
		Vitamin D deficiency		
		Vitamin D metabolism defects		
		1 α -hydroxylase deficiency		
		Vitamin D receptor mutation		

(Imel EA et al, JCEM 2012)



Roma, 9-12 novembre 2017

Cause occulte di OP secondaria



ITALIAN CHAPTER



Endocrine disorders	Kidney diseases
<ul style="list-style-type: none"> Hypogonadism Hypercortisolism Hyperparathyroidism Hyperthyroidism Hyperprolactinaemia Diabetes mellitus type 1 and 2 Acromegaly GH deficiency 	<ul style="list-style-type: none"> Idiopathic renal hypercalciuria Renal tubular acidosis Chronic kidney disease
Haematologic disorders	Neurologic disorders
<ul style="list-style-type: none"> Myelo- and lymphoproliferative diseases Multiple myeloma Systemic mastocytosis Thalassemia Monoclonal gammopathies Sickle cell anaemia Haemophilia 	<ul style="list-style-type: none"> Parkinson's disease Multiple sclerosis Paraplegia Sequelae of stroke Muscular dystrophies
Gastrointestinal disorders	Genetic disorders
<ul style="list-style-type: none"> Chronic liver disease Primary biliary cirrhosis Celiac disease Chronic inflammatory bowel disease Gastrointestinal resection Gastric bypass Lactose intolerance Intestinal malabsorption Pancreatic insufficiency 	<ul style="list-style-type: none"> Osteogenesis Imperfecta Ehlers-Danlos Gaucher's disease Glycogenosis Hypophosphatasia Haemochromatosis Homocystinuria Cystic fibrosis Marfan syndrome Menkes syndrome Porphyria Riley-Day syndrome
Rheumatic disorders	Other disorders
<ul style="list-style-type: none"> Rheumatoid arthritis Systemic lupus erythematosus Ankylosing spondylitis Psoriatic arthritis Scleroderma Other connective tissue diseases 	<ul style="list-style-type: none"> Chronic obstructive pulmonary disease Anorexia nervosa AIDS/HIV Amyloidosis Sarcoidosis Depression

(Linee guida
SIOMMMS
2016)



Roma, 9-12 novembre 2017

Farmaci osteopenizzanti



ITALIAN CHAPTER

Drug class	Active substance	Possible mechanism of action
Glucocorticoids*	Hydrocortisone, prednisone, dexamethasone	Inhibition of osteoblast activity/osteocyte apoptosis
Aromatase inhibitors*	Letrozole, anastrozole, exemestane	Hypogonadism with high turnover
SSRIs*	Citalopram, fluoxetine, paroxetine	Inhibition of osteoblast proliferation, RANKL activation
Proton pump inhibitors*	Esomeprazole, omeprazole, lansoprazole	Reduced calcium intestinal absorption
H2-inhibitors	Ranitidine, cimetidine	Reduced calcium absorption
Thiazolidinediones*	Rosiglitazone, pioglitazone	Inhibition of bone formation and osteoblast differentiation
Thyroid hormone (excess)*	Levothyroxine	Increased bone turnover
Anticoagulants*	Heparin, warfarin	Reduced osteocalcin activity
Anticonvulsants*	Phenobarbital, valproic acid, oxcarbazepine, phenytoin	Altered vitamin D metabolism
GnRH*	Leuprolide, goserelin	Hypogonadism with high turnover
Loop diuretics	Furosemide	Calciuric effect
Antiretroviral agents	Efavirenz, nevirapine Tenofovir Protease inhibitors	Altered vitamin D metabolism Increased urinary phosphate excretion Inhibition of osteoblastogenesis/increased RANKL
Calcineurin inhibitors*	Ciclosporin A (high doses), tacrolimus	Increased bone turnover. Increased RANKL expression
Parenteral nutrition		Unclear

(Linee guida
SIOMMMS
2016)



Roma, 9-12 novembre 2017

Criteria per passaggio ad altra terapia



ITALIAN CHAPTER



➔ 2 o più fratture da fragilità *in corso di terapia*

➔ 1 frattura da fragilità
+
CTX sierico/P1NP elevato al basale senza significativa riduzione in corso di terapia e/o significativa riduzione della BMD

➔ Non significativo calo del CTX sierico/P1NP
+
significativa riduzione della BMD



Roma, 9-12 novembre 2017

Specifica su fratture/CTX/BMD



ITALIAN CHAPTER



FRATTURE

Fratture da fragilità: **vertebrali, femorali, omero, polso, coste**

NON sono fratture da fragilità: **fratture di mano, cranio, piede, caviglia**

BMD

Sempre valutata con lo stesso densitometro certificato FDA (Hologic, Lunar)

Calo significativo della BMD fra due densitometrie a distanza di 18-24 mesi:

≥ 5% alla colonna lombare e ≥ 4% al collo femorale

CTX/P1NP

Sempre dosato nello stesso laboratorio

Risposta significativa: calo del 25% rispetto al basale in corso di terapia anti-riassorbitiva, incremento del 25% in corso di terapia anabolizzante dopo 6 mesi



Roma, 9-12 novembre 2017


Quale terapia sequenziale?





ITALIAN CHAPTER



Anti-riassorbitivo  Anti-riassorbitivo più potente
(della stessa classe)

Farmaco orale  Farmaco EV

Bisfosfonato  Denosumab

Potente anti-riassorbitivo  Farmaco anabolizzante
(da bisfosfonato a PTH SI,
da Dmab a PTH NO)



Roma, 9-12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER

Grazie
per l'attenzione

gregorio.guabello@gmail.com
guabello.gregorio@hsr.it