

TERAPIE SEQUENZIALI E COMBinate PER L'OSTEOPOROSI POST-MENOPAUSALE

Coordinatori

Vincenzo Toscano & Renato Cozzi

Editor

Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

PREMESSA

Se il fisiologico rimodellamento dell'osso prevede un'attività di osteoblasti e osteoclasti accoppiata e bilanciata, l'osteoporosi è una condizione patologica in cui osteoblasti e osteoclasti sono accoppiati ma non bilanciati oppure disaccoppiati: ne consegue una perdita di massa ossea per aumentato riassorbimento e/o ridotta neoformazione (1).

I farmaci per il trattamento dell'osteoporosi vengono tradizionalmente classificati in anti-riassorbitivi (aminobisfosfonati, estrogeni/SERM, denosumab) e anabolizzanti (teriparatide e abaloparatide, quest'ultimo non disponibile in Italia); in prossima uscita sul mercato italiano è il **romosozumab**, anticorpo monoclonale anti-sclerostina, che è a tutti gli effetti il **primo farmaco con azione duplice** (anabolizzante ma in parte anche anti-riassorbitivo).

Meccanismi di azione

Gli **aminobisfosfonati** (alendronato, risedronato, ibandronato, zoledronato), captati dallo scheletro, adesi ai cristalli della matrice e internalizzati negli osteoclasti, agiscono inibendo l'enzima farnesil-pirofosfato-sintetasi e inducendo apoptosi e morte cellulare. Il **denosumab** è un anticorpo monoclonale anti-RANKL, che blocca la maturazione e l'attivazione dei pre-osteoclasti in osteoclasti maturi. In corso di terapia sia con aminobisfosfonati sia con denosumab si modificano i livelli di sclerostina e DKK1 (potenti inibitori dell'osteoblastogenesi), ma mentre i bisfosfonati determinano un aumento della sclerostina senza modificare i livelli di DKK1, il denosumab determina un aumento della sclerostina ma una contestuale riduzione di DKK1, il che renderebbe ragione del relativo anabolismo indotto dal denosumab rispetto agli aminobisfosfonati (2). Il teriparatide e il romosozumab sono entrambi farmaci anabolizzanti, ma il loro meccanismo di azione è profondamente diverso: mentre il **teriparatide** agisce attraverso un meccanismo recettoriale su osteoblasti e osteociti, inducendo neoformazione ossea ma anche liberazione di RANKL con secondaria attivazione degli osteoclasti, il **romosozumab** agisce come anticorpo anti-sclerostina, inducendo neoformazione ossea ma anche parziale inibizione del riassorbimento osseo (la sclerostina con effetto autologo stimola la liberazione di RANKL dagli osteociti). Il teriparatide ha un effetto sul *modeling* (neoformazione in zone non precedentemente sottoposte a riassorbimento osseo) ma anche sul *remodeling* (attivazione degli osteoclasti secondaria all'attivazione degli osteoblasti); il romosozumab ha un effetto sul *modeling* ma l'effetto sul *remodeling* è opposto a quello di teriparatide (inibizione diretta degli osteoclasti) (1). La **finestra anabolica indotta da romosozumab è quindi più ampia** rispetto a quella indotta da teriparatide e abaloparatide (3).

Nel 2020 è stata pubblicata una revisione molto interessante sulla terapia combinata e sequenziale con i farmaci anabolizzanti e anti-riassorbitivi e su come questa viene aggiornata con l'introduzione nell'armamentario farmacologico del romosozumab (4).

TERAPIA COMBINATA: ANABOLIZZANTE + ANTI-RIASSORBITIVO

Razionale

Il razionale di tale terapia combinata risiede nel fatto che, avendo il teriparatide anche un effetto proattivo sul riassorbimento osseo, è stato ipotizzato che aggiungere all'anabolizzante un anti-riassorbitivo possa avere un effetto additivo sul guadagno di massa ossea.

Dati della letteratura

La terapia combinata **PTH 1-84 100 µg sc/die + alendronato 70 mg/settimana** per 12 mesi non determina un aumento della BMD maggiore rispetto a quello ottenuto con i due trattamenti singoli.



Gregorio Guabello (gregorio.guabello@gmail.com)

Ambulatorio di Patologia Osteo-Metabolica, UO Reumatologia, IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano
Ambulatorio di Endocrinologia Oncologica, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

La terapia combinata **teriparatide 20 µg sc/die per 12 mesi + singola infusione di zoledronato 5 mg ev al tempo 0** determina un maggior guadagno di BMD rispetto al trattamento con solo teriparatide, soprattutto a livello femorale, suggerendo che la singola somministrazione di zoledronato non frena l'effetto anabolico del teriparatide alla colonna e al tempo stesso previene la stimolazione del *remodeling* corticale indotta da teriparatide.

La terapia combinata **teriparatide 20 µg sc/die + denosumab 60 mg sc ogni 6 mesi per 24 mesi** determina un aumento della BMD maggiore rispetto a quello ottenuto con i due trattamenti singoli; tuttavia, i marcatori di *turnover* osseo (BTM) nel gruppo combinato sono più simili a quelli del gruppo denosumab rispetto a quelli del gruppo teriparatide, suggerendo che la terapia combinata può ridurre almeno in parte l'effetto anabolico del teriparatide.

Poiché il romosozumab è un farmaco ad azione doppia (con parziale inibizione del riassorbimento osseo), la terapia combinata **romosozumab + anti-riassorbitivo** non è stata indagata perché un effetto aggiuntivo anti-riassorbitivo non sembra oggetto di interesse scientifico.

Ripercussioni nella pratica clinica

La terapia combinata non è di per sé contemplata dalla nota AIFA 79, ma è assolutamente **prescrivibile nella pratica clinica (apertura di 2 distinti piani terapeutici)**: l'aggiunta a teriparatide di zoledronato (singola infusione) o di denosumab, ma non di alendronato, può e deve essere considerata in casi attentamente selezionati, in particolare per donne con osteoporosi post-menopausale con valori di BMD particolarmente bassi e con più di 3 fratture vertebrali e/o di femore, *naive* al trattamento.

TERAPIA SEQUENZIALE: ANABOLIZZANTE SEGUITO DA ANTI-RIASSORBITIVO

Razionale

Il razionale consiste nel fatto che gli effetti della terapia anabolica sono reversibili e quindi la successiva terapia anti-riassorbitiva è necessaria per mantenere o incrementare ulteriormente la massa ossea.

Dati della letteratura

Il *follow-up* delle pazienti studiate nel **Fracture Prevention Trial** (teriparatide 20 µg sc/die vs *placebo*) dimostra che la BMD lombare e femorale dopo 2 anni di teriparatide aumenta ulteriormente e l'efficacia anti-fratturativa (per le fratture vertebrali e non vertebrali) è mantenuta nel gruppo che inizia un aminobisfosfonato orale rispetto al gruppo che non assume una terapia anti-riassorbitiva dopo teriparatide.

Lo **studio DATA** dimostra che la terapia con denosumab 60 mg sc ogni 6 mesi per 2 anni dopo 2 anni di terapia con teriparatide 20 µg sc/die determina un ulteriore incremento della BMD lombare e femorale nel corso di soppressione del *turn-over* osseo.

Lo **studio FRAME** (romosozumab 210 mg sc mensile vs *placebo* per 12 mesi) dimostra che proseguire con denosumab 60 mg sc ogni 6 mesi per 12 mesi dopo 12 mesi di terapia con romosozumab determina un ulteriore incremento della BMD sia lombare sia femorale, mentre la riduzione del rischio fratturativo è mantenuta solo per le fratture vertebrali. L'estensione del FRAME a 24 mesi conferma il dato sulla BMD.

Lo **studio ARCH** (romosozumab 210 mg sc mensile vs alendronato 70 mg settimanale per 12 mesi) dimostra che proseguire con alendronato 70 mg settimanale per 24 mesi dopo 12 mesi di terapia con romosozumab determina un mantenimento della BMD (sia lombare sia femorale) e della riduzione del rischio fratturativo (sia per le fratture vertebrali sia per quelle non vertebrali).

Ripercussioni nella pratica clinica

Secondo le linee guida, **dopo terapia anabolizzante con teriparatide per 2 anni è comune pratica clinica proseguire con una terapia anti-riassorbitiva** (alendronato, zoledronato, denosumab), al fine di mantenere o ulteriormente incrementare la BMD (l'effetto maggiore sulla BMD si ottiene nel passaggio a denosumab). Allo stesso modo, in un prossimo futuro, le attuali evidenze ci raccomandano, dopo una terapia anabolizzante con romosozumab per 1 anno, di proseguire con alendronato o denosumab, al fine di mantenere o incrementare ulteriormente la BMD (l'effetto maggiore sulla BMD si ottiene nel passaggio a denosumab).

LA TERAPIA SEQUENZIALE: ANTI-RIASSORBITIVO SEGUITO DA ANABOLIZZANTE

Razionale

Il razionale di sospendere una terapia anti-riassorbitiva e indirizzare il paziente a una terapia anabolizzante riguarda quei pazienti che nella pratica clinica vengono definiti “non-responsivi”, essenzialmente inquadrabili in due categorie:

- quelli che sviluppano 2 o più fratture da fragilità (vertebrali e/o femorali) in corso di una terapia anti-riassorbitiva assunta da almeno 1 anno;
- quelli che sviluppano una perdita di BMD > 5% (calcolata su 2 densitometrie DEXA con intervallo temporale di almeno 2 anni) a fronte dell’assunzione di una terapia anti-riassorbitiva potente (alendronato, zoledronato, denosumab) con la corretta aderenza (5,6).

In entrambe le categorie di pazienti è sempre necessario escludere tutte le cause secondarie di osteoporosi, che possono essere sopraggiunte in corso di terapia anti-riassorbitiva.

Dati della letteratura

Il passaggio da alendronato o risedronato a teriparatide determina nei primi 6 mesi di trattamento un transitorio calo della BMD femorale (pari allo 0.8-1.9%) ma non lombare, con successivo recupero a 24 mesi; il dato è confermato dalla tomografia quantitativa (QCT) e dall’isto-morfometria e sembra legato all’aumento della porosità corticale indotta da teriparatide (7). È altresì dimostrato che aggiungere teriparatide ad alendronato (terapia combinata) determina un aumento della BMD femorale pari al 3.2% a 18 mesi di trattamento, suggerendo che il proseguimento di alendronato contrasta l’aumento della porosità corticale indotta da teriparatide. Se si opta per uno *shift* da alendronato a denosumab (quindi da un anti-riassorbitivo meno potente ad uno più potente anziché a teriparatide), ciò determina un progressivo incremento della BMD femorale.

Lo studio **STRUCTURE** ha confrontato romosozumab 210 mg sc mensile vs teriparatide 20 µg sc/die per 12 mesi in donne con osteoporosi post-menopausale, tutte precedentemente trattate con un aminobisfosfonato orale per almeno 3 anni, di cui l’ultimo anno solo con alendronato. Lo studio dimostra che l’incremento della BMD, sia lombare sia femorale, è significativamente maggiore con romosozumab rispetto a teriparatide e che, mentre in corso di teriparatide si verifica il noto iniziale decremento della BMD femorale, in corso di romosozumab non solo tale decremento non si verifica, bensì si assiste a un progressivo significativo incremento nei successivi 12 mesi di trattamento. La QCT femorale dimostra che entrambi i trattamenti portano a incremento della BMD volumetrica trabecolare, ma i cambiamenti sono significativamente differenti: in particolare, la BMD volumetrica corticale incrementa dell’1.1% con romosozumab ma si riduce del 3.6% con teriparatide; la «*bone strength*» (dedotta dalla QCT femorale) incrementa del 2.5% nel gruppo romosozumab rispetto a un decremento dello 0.7% nel gruppo teriparatide.

L’estensione dello studio **DATA** dimostra che la terapia con teriparatide 20 µg sc/die per 2 anni dopo 2 anni di terapia con denosumab 60 mg sc ogni 6 mesi determina un decremento lieve e transitorio della BMD lombare e un decremento importante sebbene temporaneo della BMD femorale, verosimilmente legato all’accelerazione del *turn-over* osseo indotta dalla sospensione di denosumab e non contrastata da teriparatide.

Il passaggio a romosozumab 210 mg sc mensile per 12 mesi dopo 12 mesi di terapia con denosumab 60 mg sc ogni 6 mesi determina un ulteriore incremento della BMD lombare e il mantenimento della BMD femorale, verosimilmente legato all’attenuazione del *rebound* del CTX sierico da parte dell’effetto anti-riassorbitivo di romosozumab; il *bias* di questo studio è che la terapia con denosumab è di soli 12 mesi, quindi non ci sono ancora dati sull’effetto di romosozumab dopo trattamento con denosumab per alcuni anni, come avviene nella pratica clinica.

Ripercussioni nella pratica clinica

Nella pratica clinica, sebbene sia noto che il massimo beneficio della terapia anabolizzante si ottiene nelle pazienti *naive*, è indicato iniziare una terapia anabolizzante nelle pazienti con osteoporosi severa non responsive nonostante la progressa terapia anti-riassorbitiva.

Il passaggio da bisfosfonato orale a teriparatide è consentito nella pratica clinica; tuttavia, è doveroso ricordare che tale schema di trattamento determina un transitorio calo della BMD femorale (poco auspicabile, ad esempio, in una paziente con recente frattura di femore), cosa che non si verifica nel passaggio da bisfosfonato a

romosozumab oppure aggiungendo teriparatide ad alendronato (terapia combinata).

Il **passaggio da denosumab a teriparatide** è svantaggioso sulla BMD per cui tale approccio è **sconsigliato** nella pratica clinica; è consigliato eventualmente proseguire con il solo denosumab oppure aggiungere teriparatide (il *caveat* è rappresentato dal fatto che se da un lato lo studio DATA ha dimostrato che la terapia combinata denosumab + teriparatide è efficace, dall'altro le pazienti dello studio erano *naive* per il 60% e per il 40% pretrattate con un bisfosfonato ma non con denosumab).

Il **passaggio da denosumab a romosozumab** invece è efficace sulla BMD, ma i dati sono limitati a un solo anno di terapia con denosumab. La conclusione è che al momento non è noto quale sia la migliore strategia da utilizzare per le pazienti che si fratturano in corso di denosumab.

CONCLUSIONE

L'attuale nota AIFA 79 riflette un approccio terapeutico dell'osteoporosi che possiamo definire **target to treat**:

- il farmaco di I livello è un aminobisfosfonato orale/endovena;
- in caso di fallimento terapeutico, allo scopo di preservare la BMD femorale, più che il passaggio a teriparatide, è auspicabile l'aggiunta di teriparatide o lo *shift* a denosumab;
- in caso di fallimento terapeutico in corso di denosumab, è sconsigliato lo *shift* a teriparatide, mentre è consigliata l'aggiunta di teriparatide;
- alla sospensione su giudizio clinico di denosumab, è obbligatorio il consolidamento farmacologico con un aminobisfosfonato potente (alendronato o zoledronato) (8).

Il futuro della nota AIFA 79 prevede invece un approccio terapeutico che possiamo definire **treat to target** (obiettivo rappresentato da un valore di T-score > -2.5). Nell'ottica di allargare la platea dei pazienti da candidare alla terapia anabolizzante, il farmaco di I livello sarebbe teriparatide (per 2 anni) o romosozumab (per 1 anno), quindi successiva terapia con un aminobisfosfonato o denosumab (maggiore guadagno della BMD con denosumab). Al raggiungimento del *target* (BMD > -2.5), si procede con la sospensione di denosumab e contestuale consolidamento farmacologico (7).

BIBLIOGRAFIA

1. Baron R, Hesse E. Update on bone anabolics in osteoporosis treatment: rationale, current status, and perspectives. J Clin Endocrinol Metab [2012, 97: 311-25](#).
2. Rossini M, Gatti D, Adami S. Involvement of WNT/ β -catenin signaling in the treatment of osteoporosis. Calcif Tissue Int [2013, 93: 121-32](#).
3. Tabacco G, Bilezikian JP. Osteoanabolic and dual action drugs. Br J Clin Pharmacol [2019, 85: 1084-94](#).
4. Langdahl B. Treatment of postmenopausal osteoporosis with bone-forming and antiresorptive treatments: Combined and sequential approaches. Bone [2020, 139: 115516](#).
5. Ensrud KE, Schousboe JT. Anabolic therapy for osteoporosis. JAMA [2021, 326: 350-1](#).
6. Diez-Perez A, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian JP. Treatment failure in osteoporosis. Osteoporos Int [2012, 23: 2769-74](#).
7. Cosman F, Nieves JW, Dempster DW. Treatment sequence matters: anabolic and antiresorptive therapy for osteoporosis. J Bone Min Res [2017, 32: 198-202](#).
8. Bertoldo F. Osteoporosi: nuove strategie di trattamento? Congresso SIOMMMS ottobre 2021.

ADDENDUM 3 marzo 2022

In attesa che in un prossimo futuro si possa avere una revisione della nota AIFA 79 nell'ottica di un approccio *Treat To Target* e in attesa di poter utilizzare nella pratica clinica il romosozumab con rimborso a carico del SSN (attualmente il farmaco è disponibile in Italia in fascia C), dobbiamo seguire la [nota 79](#) così come è strutturata e quindi con un approccio *Target To Treat*:

- i pazienti che **rientrano nelle categorie** della nota 79, sia in prevenzione primaria sia in prevenzione secondaria, devono essere **tutti avviati a un trattamento anti-osteoporosi**;

- per i pazienti che **non rientrano in nota** è indicato il **calcolo del rischio** fratturativo a 10 anni tramite l'algoritmo FRAX o DEFRA, **per avviare al trattamento quelli con rischio aumentato** (per il FRAX > 3% per le fratture di femore e > 20% per le fratture maggiori; per il DEFRA > 10-20%). **Per ora, questi pazienti dovranno sostenere in proprio il costo della terapia** in quanto non ricompresi nella nota 79.

Prevenzione primaria: il trattamento è sempre iniziato con un farmaco anti-riassorbitivo (amino-bisfosfonato orale/ev, denosumab).

Prevenzione secondaria con rischio fratturativo molto alto (almeno 3 fratture di vertebra/femore, almeno 1 frattura di vertebra/femore + T-score lombare o femorale < -4, osteoporosi da steroidi fratturativa): possono e devono essere avviati a terapia anabolizzante con teriparatide per una durata di 2 anni.

In caso di fallimento terapeutico:

- in corso di amino-bisfosfonato: la nota 79 prevede il passaggio a terapia anabolizzante con teriparatide (per i pazienti con bassa BMD femorale e aumentato rischio di frattura di femore, valutare invece il passaggio a Denosumab);
- in corso di denosumab: è sconsigliato il passaggio a teriparatide; quindi, la strategia migliore è quella di proseguire con denosumab (valutare su giudizio clinico l'aggiunta di teriparatide, che prevede quindi una **terapia combinata con costo a carico del paziente di uno dei due farmaci**).

Alla sospensione di denosumab: è obbligatorio il consolidamento farmacologico con un amino-bisfosfonato potente (alendronato o zoledronato) con stretto monitoraggio del CTX sierico.