

AGGIORNAMENTO LG DELL'ENDOCRINE SOCIETY SU TRATTAMENTO OSTEOPOROSI POST-MENOPAUSALE

Coordinatore

Vincenzo Toscano

Editors

Marco Caputo & Renato Cozzi

È di recentissima pubblicazione (1) un aggiornamento delle linee guida (LG) dell'*Endocrine Society* inerenti il trattamento farmacologico dell'osteoporosi nelle donne in post-menopausa (post-M): sono sostanzialmente sovrapponibili alla precedente versione del 2019 e **non apportano novità sostanziali per la comune pratica clinica**, tranne la novità dell'introduzione fra le terapie anabolizzanti del romosozumab, attualmente disponibile sul mercato americano.

A seguire una sintesi delle principali raccomandazioni, ciascuna delle quali viene classificata secondo il sistema GRADE:

- forza della raccomandazione: 1 forte, 2 condizionale;
- qualità dell'evidenza: +++++ alta, +++ moderata, ++ bassa, + molto bassa.

1. CHI TRATTARE

1.1. Si raccomanda di trattare le donne in post-M ad aumentato rischio di frattura, soprattutto quelle con una recente frattura da fragilità, con terapia farmacologica, in quanto i benefici superano i rischi (GRADE: 1/++++).

2. BISFOSFONATI

2.1. Nelle donne in post-M ad aumentato rischio di frattura, si raccomanda un trattamento iniziale con un amino-bisfosfonato (alendronato, risedronato, ibandronato, zoledronato) allo scopo di ridurre il rischio di frattura (GRADE: 1/++++).

Specifica: l'ibandronato non è raccomandato per ridurre il rischio di fratture non vertebrali e di femore.

Commento: nella nota AIFA 79 l'ibandronato è dispensato dal SSN:

- in prevenzione primaria come II linea di trattamento in caso di T-score < -4 oppure T-score < -3 + familiarità/fattore di rischio;
- in prevenzione secondaria come II linea di trattamento in caso di T-score < -3 + frattura non vertebrale/non femorale e come III linea di trattamento dopo 2 anni di anabolizzante.

2.2. Nelle donne in post-M con osteoporosi che assumono un amino-bisfosfonato, si raccomanda una rivalutazione del rischio di frattura dopo 5 anni di terapia orale e dopo 3 anni di terapia ev. La terapia deve essere proseguita nelle pazienti che rimangono ad alto rischio, mentre si può considerare la "vacanza terapeutica" nelle pazienti passate a rischio basso-moderato (GRADE: 1/++).

Specifica: la vacanza terapeutica è definita come sospensione temporanea della terapia. La sua durata dipende dall'andamento della densità minerale ossea (BMD) e dalle condizioni cliniche della singola paziente. Durante la vacanza terapeutica si raccomanda una rivalutazione del rischio di frattura ogni 2-4 anni. La terapia anti-riassorbitiva deve essere ricominciata in caso di passaggio ad aumentato rischio: calo significativo di BMD, comparsa di frattura da fragilità o di patologia osteopenizzante che modifica lo stato clinico di rischio.

3. DENOSUMAB

3.1. Nelle donne in post-M ad aumentato rischio di frattura, si raccomanda un trattamento con denosumab come terapia iniziale alternativa all'amino-bisfosfonato (GRADE: 1/++++).

Specifica: il dosaggio è di 60 mg sc ogni 6 mesi; in considerazione del noto effetto *rebound* alla sospensione, non è raccomandata per questo farmaco la vacanza terapeutica.

Commento: la nota 79 italiana consiglia in primis il bisfosfonato; il passaggio dalla prima scelta di trattamento alle successive richiede la presenza di intolleranza, incapacità di assunzione corretta, effetti collaterali o controindicazioni al farmaco della classe precedente.



3.2. Nelle pazienti in terapia con denosumab, si suggerisce una rivalutazione del rischio fratturativo dopo 5-10 anni: le pazienti che rimangono ad alto rischio fratturativo possono proseguire il trattamento con denosumab oppure, in caso di decisione clinica di sospensione, passare ad altra terapia anti-osteoporosi (GRADE: 2/+).

3.3. Nelle pazienti in terapia con denosumab, la sospensione non può essere fatta senza un tempestivo "consolidamento farmacologico" (amino-bisfosfonato, terapia ormonale sostitutiva, SERM) allo scopo di prevenire il rebound del turn-over osseo e le possibili fratture vertebrali conseguenti (UNGRADED).

4. TERIPARATIDE E ABALOPARATIDE

4.1. Nelle donne in post-M con osteoporosi a rischio di frattura molto alto, come nelle pazienti con fratture vertebrali multiple, si raccomanda terapia anabolizzante con teriparatide o abaloparatide per 2 anni, allo scopo di ridurre il rischio di fratture vertebrali e non vertebrali (GRADE: 1/+++).

Commento: abaloparatide è stato approvato da FDA nell'aprile 2017 ma non da EMA e quindi non è disponibile sul mercato europeo.

Secondo la nota AIFA 79, la rimborsabilità del teriparatide è limitata solo a 4 categorie di pazienti:

- ≥ 3 fratture vertebrali/femorali;
- nuova frattura vertebrale/femorale nonostante trattamento anti-riassorbitivo da almeno un anno;
- ≥ 1 fratture vertebrali/femorali in pazienti con terapia in atto o pregressa con prednisone o equivalenti ≥ 5 mg/die;
- T-score < -4 + frattura vertebrale/femorale.

4.2. Nelle donne in post-M che hanno completato due anni di trattamento con teriparatide o abaloparatide, si raccomanda di instaurare una terapia anti-riassorbitiva, allo scopo di mantenere il guadagno di massa ossea (GRADE: 1/++).

5. ROMOSUZUMAB

5.1. Nelle donne in post-M con osteoporosi a rischio di frattura molto alto, come nelle pazienti con osteoporosi severa (T-score < -2.5 + frattura da fragilità) oppure con fratture vertebrali multiple, si raccomanda trattamento con romosozumab per 1 anno, allo scopo di ridurre il rischio di fratture vertebrali, non vertebrali e di femore (GRADE 1/+++).

Specifica: il dosaggio è di 210 mg sc mensile per 1 anno. Questo trattamento non dovrebbe essere somministrato alle pazienti con alto rischio cardio- o cerebro-vascolare (pregresso infarto o ictus) in attesa di ulteriori studi sulla possibile associazione fra romosozumab e tale rischio.

5.2. Nelle donne in post-M con osteoporosi che hanno completato 1 anno di romosozumab, si raccomanda di instaurare una terapia anti-riassorbitiva, allo scopo di mantenere il guadagno di massa ossea e ridurre il rischio di frattura (GRADE: 1/+++).

Commento: romosozumab è stato approvato da FDA nell'aprile 2019 e da EMA nel gennaio 2020, ma non ancora da AIFA e quindi non è disponibile in Italia.

6. SERM

6.1. Nelle pazienti in post-M con osteoporosi ed elevato rischio di frattura, si raccomanda terapia con raloxifene o basedoxifene, allo scopo di ridurre il rischio di fratture solo vertebrali, in caso di: basso rischio di tromboembolismo venoso, controindicazione/intolleranza ai bisfosfonati/denosumab, alto rischio di neoplasia mammaria (GRADE: 1/++++).

Commento: in nota 79 sono rimborsati:

- in prevenzione primaria in caso di T-score < -4 o T-score < -3 + familiarità/fattore di rischio;
- in prevenzione secondaria in caso di T-score < -3 + frattura non vertebrale/non femorale.

7. TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA E TIBOLONE

7.1. Nelle donne in post-M ad alto rischio di frattura, si suggerisce la terapia ormonale sostitutiva (estrogenica nelle donne con utero, solo estrogenica nelle donne senza utero), allo scopo di ridurre il rischio di tutte le fratture, in caso di: età < 60 anni e comunque entro 10 anni dall'inizio della menopausa, basso rischio di trombo-embolismo venoso, controindicazione/intolleranza ai bisfosfonati/denosumab, presenza di sintomi vaso-motori, assenza di controindicazioni (pregresso infarto o *ictus*, carcinoma mammario), *compliance* adeguata (GRADE: 2/+++).

7.2. Nelle donne in post-M con osteoporosi ad elevato rischio di frattura, si suggerisce terapia con tibolone, allo scopo di ridurre le fratture vertebrali e non vertebrali, in caso di: età < 60 anni e comunque entro 10 anni dall'inizio della menopausa, basso rischio di trombo-embolismo venoso, controindicazione/intolleranza ai bisfosfonati/denosumab, presenza di sintomi vaso-motori, assenza di controindicazioni (pregresso infarto o *ictus*, carcinoma mammario), *compliance* adeguata (GRADE: 2/+++).

8. CALCIO E VITAMINA D

8.1. Nelle donne in post-M con bassa BMD e alto rischio di frattura, si suggerisce che la somministrazione di calcio e vitamina D sia concomitante alla terapia anti-osteoporosi (GRADE: 2/++).

8.2. Nelle donne in post-M con osteoporosi ad alto rischio di frattura, che hanno intolleranza a tutte le terapie suddette, si raccomanda supplementazione con calcio e vitamina D allo scopo di prevenire le fratture di femore (GRADE: 1/+++).

9. MONITORAGGIO

9.1. Nelle donne in post-M con bassa BMD e alto rischio di frattura che sono in trattamento con farmaci anti-osteoporosi, si suggerisce monitoraggio densitometrico lombare e femorale ogni 1-3 anni per valutare la risposta al trattamento (GRADE: 2/+).

Specifica: il monitoraggio dei marcatori di *turn-over* osseo (CTX per la terapia anti-riassorbitiva e P1NP per la terapia anabolica) è un'alternativa per valutare ridotta risposta o non aderenza alla terapia.

Commento: il dosaggio del P1NP in Italia è eseguito solo a scopo di ricerca e nella pratica clinica può essere agevolmente sostituito dalla fosfatasi alcalina ossea.

BIBLIOGRAFIA

1. Shoback D, Rosen CJ, Black DM, et al. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an Endocrine Society guideline update. *J Clin Endocrinol Metab* [2020, 105: 587-94](#).