

LA TERAPIA NEI PAZIENTI OSTEOPOROTICI *POOR RESPONDERS*

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Il trattamento del paziente osteoporotico si prefigge l'obiettivo di ridurre il rischio di frattura. Tuttavia, nessuna terapia farmacologica è in grado di azzerare tale rischio. Pertanto, una frattura da fragilità verificatasi in corso di terapia non è necessariamente indicativa di inefficacia terapeutica e non necessariamente richiede una modifica al trattamento. La definizione di mancata risposta alla terapia e l'eventuale gestione del paziente *poor responder* rimangono ancora oggi oggetto di discussione.

Viene considerato un **good responder** il paziente osteoporotico che dopo almeno un anno di terapia:

- non incorra in nessuna nuova frattura, né clinica né morfometrica vertebrale;
- presenti un significativo incremento della densità minerale ossea (BMD) e una variazione degli indici di *turn-over* scheletrico in linea con il tipo di trattamento utilizzato (una riduzione se anti-riassorbitivo e un incremento se anabolico).

Qualora, invece, una di queste condizioni non venga rispettata dopo almeno un anno di un trattamento farmacologico (di dimostrata efficacia anti-fratturativa), è opportuno:

- verificare l'**aderenza alla terapia**, sia farmacologica sia non farmacologica di supplementazione con calcio e colecalciferolo. L'efficacia dei farmaci disponibili per il trattamento per l'osteoporosi è stata dimostrata, infatti, solo in presenza di un'adeguata *compliance* e di un adeguato introito di calcio e vitamina D. **La scarsa aderenza al trattamento e l'utilizzo di dosi inadeguate di calcio e vitamina D sono le principali cause di inefficacia terapeutica;**
- valutare l'eventuale presenza di una **causa misconosciuta di osteoporosi**: è dimostrato che in un paziente con osteoporosi secondaria l'efficacia del trattamento farmacologico potrebbe risultare non ottimale; inoltre, la problematica sottostante potrebbe essere direttamente suscettibile di un trattamento che andrebbe poi a migliorare anche il quadro scheletrico.

Una volta valutate *compliance* e presenza di cause secondarie di osteoporosi, le linee guida elaborate nel 2012 dall'*International Osteoporosis Foundation* (IOF) raccomandano una **modifica alla terapia farmacologica nelle seguenti circostanze**:

- due o più fratture incidenti da fragilità;
- una frattura incidente associata a un decremento significativo della BMD e/o a una mancata riduzione significativa degli indici di *turn-over* scheletrico (in caso di terapia anti-riassorbitiva);
- un decremento significativo della BMD associato a una mancata riduzione significativa degli indici di *turn-over* scheletrico (in caso di terapia anti-riassorbitiva).

Sebbene le evidenze in merito siano scarse, Diez-Perez e coll forniscono consigli pratici per il trattamento del paziente *poor responder* e raccomandano di prendere in considerazione una variazione della terapia in corso secondo le seguenti regole generali:

- sostituire un farmaco anti-riassorbitivo meno potente con uno più potente;
- sostituire un farmaco per via orale con uno per via parenterale;
- sostituire un farmaco anti-riassorbitivo potente con uno anabolico.

Queste raccomandazioni sottintendono il presupposto che il farmaco inizialmente scelto risulti adeguato al rischio di frattura di quel determinato paziente, poiché altrimenti il rischio di fallimento terapeutico potrebbe inevitabilmente risultare maggiore. In quest'ottica di un *treatment-to-target*, ci viene in aiuto la nota AIFA 79 per la prescrizione a carico del SSN dei farmaci per il trattamento dell'osteoporosi, che suddivide tali farmaci in prima, seconda e terza scelta a seconda del profilo di rischio dello specifico paziente che si è deciso di porre in terapia. Analogamente, è la stessa nota AIFA, in maniera per certi versi meno conservativa rispetto alle raccomandazioni della IOF, che ci suggerisce e ammette il passaggio da un farmaco di prima scelta a quello di una categoria successiva in caso di nuova frattura vertebrale o femorale durante trattamento con farmaci della nota da almeno un anno.



Elisa Cairoli^{1,2} (elisa.cairoli@live.it) & Iacopo Chiodini^{1,3}

¹Università degli Studi di Milano – Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità

²UOC Endocrinologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda - Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

³Unità per le malattie del metabolismo osseo e diabete & Lab di ricerca endocrino-metabolica, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano

Tuttavia, alla luce di alcune evidenze più recenti, anche la scelta della terapia sequenziale va eseguita con cautela, specialmente nel paziente *poor responder* che ha già sperimentato una scarsa risposta a un precedente trattamento farmacologico per l'osteoporosi. Va considerato che gli studi disponibili in merito sono gravati da alcuni limiti: la risposta alla terapia farmacologica è generalmente descritta unicamente in termini densitometrici e non di riduzione del rischio di frattura; inoltre, pochi studi prendono in considerazione la terapia sequenziale specificatamente nella categoria dei pazienti *poor responder* e in questi casi i criteri per definire la risposta inadeguata alla terapia sono estremamente variabili tra i diversi studi. Pur con queste limitazioni, possono essere tratte le seguenti conclusioni.

Bisfosfonati → denosumab: ✓

Denosumab ha un'azione di inibizione del riassorbimento scheletrico maggiore rispetto ai bisfosfonati per *os*. Il passaggio da un bisfosfonato per *os* (alendronato, risedronato o ibandronato) a denosumab si è dimostrato in grado di determinare un modesto ma significativo aumento della BMD nei successivi 12 mesi di *follow-up*. Tale incremento è risultato inferiore rispetto a quello ottenuto in pazienti *naïve* al trattamento, ma maggiore rispetto a quello ottenuto nelle pazienti passate da un bisfosfonato per *os* a zoledronato per via ev. Questo dato si è confermato anche in pazienti che avevano precedentemente presentato una scarsa risposta in termini densitometrici ai bisfosfonati per *os*.

Bisfosfonati → teriparatide: ✓

Il passaggio a teriparatide dopo una precedente esposizione anche a lungo termine ai bisfosfonati si è dimostrato in grado di indurre una risposta positiva sia sulla BMD sia sugli indici di neoformazione scheletrica. Tale risposta è stata descritta anche in pazienti considerati *poor responder* alla terapia con bisfosfonati. In diversi studi è stato descritto un transitorio decremento della BMD femorale dopo 12 mesi di terapia con teriparatide, sia in pazienti *naïve* al trattamento sia pre-trattati con anti-riassorbitivi, senza che questo andamento inficiasse la risposta densitometrica alla terapia anabolica a fine trattamento.

Denosumab → teriparatide: ✗

Il passaggio da denosumab a teriparatide, soluzione apparentemente interessante in caso di fallimento terapeutico di denosumab anche in linea con le raccomandazioni dell'IOF (sostituzione di una potente terapia anti-riassorbitiva con una anabolica), in realtà si è rivelato fallimentare, determinando un calo della BMD a livello sia femorale sia vertebrale. Il meccanismo sottostante non è completamente chiarito, ma potrebbe essere ricondotto all'ulteriore stimolo esercitato da teriparatide nel contesto di un *turn-over* scheletrico già soggetto a *rebound* per riattivazione di un consistente *pool* di precursori osteoclastici precedentemente dormienti per effetto di denosumab.

Denosumab → bisfosfonati: ✓

Sulla base delle evidenze oggi disponibili, i bisfosfonati rappresentano l'unica opzione terapeutica raccomandabile in caso di sospensione della terapia con denosumab, per evitare il successivo *rebound* del *turn-over* scheletrico che sembrerebbe esporre il paziente a un elevato rischio di frattura, soprattutto vertebrale. È pertanto possibile che la sequenza denosumab-teriparatide prima citata, se indicata dal punto di vista clinico in considerazione della precedente risposta a denosumab e/o di un rischio di frattura persistentemente elevato, sia ammissibile purché intercalata da un trattamento intermedio con un bisfosfonato (la cui durata dovrà essere oggetto di ulteriori studi), per gestire il *rebound* del *turn-over* osseo determinato dalla sospensione di denosumab.

Teriparatide → bisfosfonati/denosumab: ✓

Nell'ambito di terapia sequenziale, va infine specificato che alla sospensione di teriparatide dopo 24 mesi di trattamento, sia bisfosfonati sia denosumab si sono dimostrati efficaci non solo nel prevenire il declino della BMD osservabile in assenza di terapia, ma anche nell'indurre un ulteriore incremento della BMD, in maniera significativamente maggiore con denosumab rispetto ai bisfosfonati per *os*.

Bibliografia

1. Diez-Perez A, Adachi JD, Agnusdei D, et al. Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporos Int* [2012, 23: 2769-74](#).
2. Adami S, Isaia G, Luisetto G, et al. Fracture incidence and characterization in patients on osteoporosis treatment: the ICARO study. *J Bone Miner Res* [2006, 21: 1565-70](#).
3. Hofbauer LC, Hamann C, Ebeling PR. Approach to the patient with secondary osteoporosis. *Eur J Endocrinol* [2010, 162: 1009-20](#).
4. Determina n. 446/2017 del 14 marzo 2017. [Aggiornamento della nota 79](#) di cui alla determina 4 gennaio 2007: «Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci».
5. McClung MR. Using osteoporosis therapies in combination. *Curr Osteoporos Rep* [2017, 15: 343-352](#).
6. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, et al. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomized controlled trial. *Lancet* [2015, 386: 1147-55](#).