

## TERIPARATIDE IN DONNE CON OSTEOPOROSI PRE-MENOPAUSALE

L'osteoporosi idiopatica nelle donne in pre-menopausa è una condizione rara, ma potenzialmente invalidante. Attualmente c'è ampia discussione sulla gestione di tale patologia e non sono disponibili terapie registrate.

Una decina di anni fa, in questa categoria di pazienti era stata evidenziata una possibile alterazione a carico degli osteoblasti e un danno della micro-architettura ossea non spiegabile con il diverso grado di *turn-over* scheletrico e indipendente dalla presenza o meno di fratture (1). Successivamente, gli stessi autori avevano effettuato una valutazione pilota sull'effetto di teriparatide sulla massa ossea, riscontrandone l'efficacia nella maggior parte di queste pazienti, anche se non in tutte (2).

Recentemente, gli stessi autori hanno pubblicato i risultati del *trial* di fase II e la sua estensione in aperto sull'uso di teriparatide in donne con osteoporosi idiopatica (3). Gli autori hanno valutato gli effetti della terapia a livello quantitativo (analisi della massa ossea) e qualitativo (analisi di biopsia ossea) e hanno analizzato dei surrogati in grado di prevedere l'andamento delle due valutazioni (marcatori di *turn-over* scheletrico e *trabecular bone score* - TBS).

Lo **studio randomizzato controllato (RCT)** ha arruolato **41 donne eugonadiche con osteoporosi idiopatica**. Questa è stata definita dalla presenza di bassa massa ossea ( $T\text{-score} \leq -2.5$  o  $Z\text{-score} \leq -2.0$ ) e/o fratture da fragilità e dall'esclusione di cause secondarie di osteoporosi (biochimiche o genetiche). Le pazienti sono state **randomizzate** a teriparatide ( $n = 28$ ) o *placebo* ( $n = 13$ ) **per 6 mesi**; successivamente come **estensione** dello studio, tutte le pazienti sono state trattate con teriparatide **fino a raggiungere i 24 mesi**.

**End-point primario** dell'RCT a 6 mesi: valutazione dell'efficacia della terapia, analizzando la differenza tra i 2 gruppi in termini di massa ossea alla colonna e percentuale di formazione di tessuto osseo; valutazione della sicurezza della terapia analizzando la comparsa di eventi avversi quali ipercalcemia e ipercalciuria.

**End-point primario** dell'estensione dello studio: valutazione dell'efficacia della terapia analizzando l'aumento della massa ossea a livello lombare, rispetto al basale, dopo 12 e 24 mesi.

Lo studio ha evidenziato un **aumento significativo della massa ossea** alla colonna, ma non al femore, accompagnato da un aumento dei marcatori di *turn-over* scheletrico. L'effetto risultava paragonabile, con l'eccezione del sito femorale, a quello ottenuto nelle donne in post-menopausa trattate con teriparatide. La biopsia ossea, ottenuta 2.5 mesi dopo l'inizio della terapia, mostrava un aumento significativo della percentuale di formazione ossea a livello della superficie trabecolare e corticale (endo- e intra-corticale). Non sono stati riportati eventi avversi; una paziente ha mostrato la comparsa di ipercalcemia e un'altra di ipercalciuria, risoltesi dopo riduzione del supplemento di calcio.

L'estensione dello studio ha mostrato un aumento significativo della massa ossea, rispetto al basale, sia alla colonna sia al femore, e una riduzione al radio. Vi è stato un aumento del TBS e un aumento dei marcatori di *turn-over* scheletrico, con un picco a 6 mesi per quelli di apposizione (P1NP e osteocalcina) e a 12 mesi per quello di riassorbimento (CTX), seguito da stabilità e graduale riduzione senza però raggiungere i livelli basali. Gli aumenti di P1NP e osteocalcina a 3 mesi risultavano essere i migliori predittori di risposta al trattamento.

### Conclusioni e commento

Lo studio mostra dati incoraggianti sull'efficacia di teriparatide nelle donne eugonadiche con osteoporosi idiopatica, in termini di aumento della formazione di tessuto osseo e aumento dei marcatori di *turn-over* scheletrico, che si associano con un significativo miglioramento della massa ossea nelle maggior parte delle donne trattate (82%).

Purtroppo, ci sono molte **cose ancora non chiarite**.

- Lo studio non ha una numerosità tale da poter dare informazioni riguardo l'**effetto anti-fratturativo** del trattamento. D'altra parte, l'effetto noto di teriparatide nella prevenzione delle fratture nelle donne in menopausa, la consolidata associazione tra aumento di massa ossea e riduzione delle fratture e l'effetto non trascurabile di teriparatide sul TBS in questo studio possono rassicurarci sulla possibilità che anche nelle donne in pre-menopausa possa esserci una riduzione delle fratture conseguente a tale trattamento.



- Non è chiaro perché **un numero non trascurabile di soggetti non risponda al trattamento** (7/40 che hanno concluso lo studio). La mancata risposta non dipende né dal *turn-over* scheletrico basale né dalla modifica del *turn-over* dopo 3 mesi. Vi è una differenza in termini di peso, con un indice di massa corporea più alto nelle donne che non rispondono al trattamento.

In conclusione, l'osteoporosi idiopatica pre-menopausale è una malattia rara e difficilmente avremo uno studio con una numerosità adeguata. Pertanto, possiamo ampiamente considerare **teriparatide come opzione di trattamento in questi soggetti, anche alla luce della sostanziale assenza di importanti effetti avversi**.

#### **Bibliografia**

1. Cohen A, Dempster DW, Recker RR, et al. Abnormal bone microarchitecture and evidence of osteoblast dysfunction in premenopausal women with idiopathic osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* [2011, 96: 3095-105](#).
2. Cohen A, Stein EM, Recker RR, et al. Teriparatide for idiopathic osteoporosis in premenopausal women: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* [2013, 98: 1971-81](#).
3. Cohen A, Shiao S, Nair N, et al. Effect of teriparatide on bone remodeling and density in premenopausal idiopathic osteoporosis: a phase II trial. *J Clin Endocrinol Metab* [2020, 105: e3540-56](#).