

TERAPIA COMBINATA E SEQUENZIALE NELL'OSTEOPOROSI POST-MENOPAUSALE: GLI STUDI DATA E DATA-SWITCH

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Nel trattamento dell'osteoporosi (OP) post-menopausale (PM) è generalmente utilizzato un singolo farmaco somministrato a dosaggio *standard* e frequenza fissa nel tempo; tuttavia, nessuna delle terapie attualmente registrate per l'OP è in grado di ricostituire una completa integrità scheletrica nella maggior parte dei pazienti e la somministrazione della terapia a lungo termine è tuttora oggetto di dibattito. Ne consegue che molti pazienti sono trattati nel tempo con la somministrazione sequenziale di due o più farmaci.

Il **DATA-Study** (Denosumab *And* Teriparatide *Administration Study*) (1) aveva dimostrato che la terapia combinata anabolizzante + anti-riassorbitiva (teriparatide 20 µg/die sc + denosumab 60 mg sc ogni 6 mesi) per 24 mesi in donne affette da OP-PM severa determinava un aumento della densità minerale ossea (BMD) a livello lombare e femorale maggiore rispetto a quello ottenuto con la monoterapia (solo teriparatide oppure solo denosumab) e di entità mai raggiunta con qualsiasi terapia osteotrofica ad oggi valutata negli studi clinici. A differenza degli amino-bisfosfonati che si fissano nell'osso, con conseguente "effetto coda" alla sospensione della terapia, il teriparatide e il denosumab sono farmaci "on-off", per cui alla loro sospensione si verifica un rapido e inevitabile declino della BMD, che impone al clinico la prosecuzione della terapia con un altro farmaco osteotrofico.

Alla luce di questa considerazione, il **DATA-Switch study** (2) si pone come obiettivo quello di valutare le modificazioni della BMD nella terapia sequenziale dell'OP-PM. Si tratta di uno studio che nasce come estensione del DATA-Study (randomizzato controllato) con disegno in aperto:

- gruppo 1: le pazienti precedentemente trattate con teriparatide (20 µg/die sc) per 24 mesi venivano assegnate al trattamento con denosumab (60 mg sc ogni 6 mesi) per altri 24 mesi;
- gruppo 2: quelle precedentemente trattate con denosumab (60 mg sc ogni 6 mesi) per 24 mesi venivano assegnate al trattamento con teriparatide (20 µg/die sc) per altri 24 mesi;
- gruppo 3: quelle precedentemente trattate con terapia combinata denosumab + teriparatide per 24 mesi venivano assegnate al trattamento con denosumab (60 mg sc ogni 6 mesi) per altri 24 mesi.

End-point dello studio è stata la BMD a livello lombare, femorale e del terzo distale del radio, misurata a 6, 12, 18 e 24 mesi dopo lo *switch* di terapia.

Risultati

L'aumento della **BMD a livello lombare** nell'arco dei 48 mesi totali di trattamento è stato del 18.3% nel gruppo 1, del 14% nel gruppo 2 e del 16% nel gruppo 3, **senza una differenza significativa fra i 3 gruppi**.

La **BMD a livello femorale** nell'arco dei 48 mesi totali di trattamento è aumentata maggiormente nel gruppo 1 (incremento a livello del collo femorale e femore totale rispettivamente dell'8.3% e 6.6%) rispetto al gruppo 2 (incremento rispettivamente del 4.9% e 2.8%) e **ha avuto il maggiore incremento nel gruppo 3** (incremento rispettivamente del 9.1% e 8.6%), con una differenza significativa fra gruppo 3 e gruppo 1 rispetto al gruppo 2.

La **BMD a livello del terzo distale del radio** nell'arco dei 48 mesi totali di trattamento è risultata invariata nel gruppo 1, ridotta dell'1.8% nel gruppo 2 e **aumentata del 2.8% nel gruppo 3**.

Le **conclusioni** degli autori sono state che nello *switching* da teriparatide a denosumab la BMD continua ad aumentare, mentre **nello *switching* da denosumab a teriparatide si verifica una perdita transitoria di BMD a livello lombare e femorale e una progressiva perdita di BMD a livello del terzo distale del radio**.

Gli autori sottolineano come questo calo della BMD sia un effetto inaspettato e in controtendenza rispetto alle evidenze della letteratura, che documentano un incremento della BMD nello *switching* da bisfosfonato a teriparatide (anche se di minore entità rispetto a quanto si verifica nei pazienti che iniziano teriparatide senza pregressa terapia con bisfosfonato, in quanto l'effetto coda del bisfosfonato nei pazienti che iniziano teriparatide frena in parte l'effetto anabolico del teriparatide stesso) (3). Il calo della BMD nello *switching* da denosumab a teriparatide potrebbe essere spiegato, a fronte del massimo effetto anabolico del teriparatide, dalla potente riattivazione osteoclastica di rimbalzo (effetto *on-off* del denosumab), che spiegherebbe la perdita di massa ossea riscontrabile soprattutto al femore e al radio, costituiti prevalentemente da osso corticale.



Gregorio Guabello (gregorio.guabello@gmail.com)

Ambulatorio di Patologia Osteo-Metabolica, UO Reumatologia, Istituto Ortopedico Galeazzi IRCCS, Milano

Lo studio ha importanti **ripercussioni nella pratica clinica** che si possono così riassumere:

- **in caso di monoterapia sequenziale, il trattamento iniziale con teriparatide** (quando prescrivibile secondo la nota AIFA 79 e in assenza di controindicazioni) **è sempre la scelta “vincente”**, in quanto il successivo *switch* dopo 18-24 mesi a denosumab si traduce in un massimo guadagno di BMD a livello lombare e femorale;
- **la terapia combinata teriparatide + denosumab** (non prevista nella scheda tecnica dei farmaci e quindi prescrivibile *off-label* secondo giudizio clinico in caso di osteoporosi severa pluri-fratturativa) seguita, alla sospensione del teriparatide dopo 18-24 mesi, dalla prosecuzione di denosumab **conduce al più grande guadagno di BMD** a livello lombare, femorale e radiale, mai dimostrato ad oggi dalle evidenze pregresse della letteratura;
- **lo *switch* da denosumab a teriparatide dovrebbe essere evitato**, perché si traduce in una perdita transitoria di BMD a livello lombare e femorale e in una progressiva perdita di BMD a livello del terzo distale del radio (in caso di nuova frattura vertebrale o di femore in corso di terapia con denosumab si potrebbe pensare di avviare il teriparatide a non più di 2-3 mesi di distanza dall'iniezione di denosumab, per sfruttare un blocco prolungato del *turn-over* osseo, ma al momento questa ipotesi non è dimostrata).

Il *DATA-Switch study* ha come **limite** fondamentale la scarsa numerosità del campione (83 pazienti), che preclude una valutazione definitiva relativa alla sicurezza e all'efficacia anti-fratturativa dei tre regimi terapeutici indagati. Sono quindi necessari ulteriori studi che coinvolgano un maggior numero di pazienti e che ci permettano di comprendere se il guadagno di massa ossea si traduca anche in una riduzione significativa del rischio fratturativo.

Bibliografia

1. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, et al. Two years of denosumab and teriparatide administration in postmenopausal women with osteoporosis (The DATA Extension Study): a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* [2014, 99: 1694-700](#).
2. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, et al. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. *Lancet* [2015, 386: 1147-55](#).
3. Obermayer-Pietsch BM, Marin F, McCloskey EV, et al. Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment. *J Bone Miner Res* [2008, 23: 1591-600](#).