

FARMA CI

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

©2023 • Volume 22 • N. 3 (Estratto)

L'ottimizzazione della terapia a lungo termine nei pazienti con osteoporosi con un focus su teriparatide a livello generale e nei casi particolari

Ombretta Viapiana, Davide Gatti
UOC Reumatologia, AOUI Verona

Comitato Scientifico Editoriale

BASSETTI M.
DI BIAGIO A.
FERRARA P.

MARZETTI A.
PACE F.
SCAGLIONE F.

VAIRA D.
VERALDI S.

FARMACI

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

Direttore Responsabile: Antonio Guastella

©2023 MEDIZIONI S.r.l. - Cod. 10/23
Via Monte delle Gioie, 13 - 00199 Roma
Tel. 06.31050390 - 06.31050602
medizioni@medizioni.it - medizioni@ohspe.it

Vol. 22 - n. 3/2023 - settembre-dicembre
Reg. Trib. di Roma n. 238 del 23/5/2002
Periodicità quadrimestrale

Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo (comprese fotocopie),
senza il permesso scritto dell'editore.

Diritti di riproduzione acquisiti da:
Surveymed S.r.l. - Corso della Repubblica, 224 - 04100 Latina (LT)
Tel. 345.3059648

Stampa: GESCOM S.p.A. Strada Teverina km 7 (via pian di Giorgio 27/29)
Loc. Acquarossa - 01100 Viterbo - Italia

Finito di stampare nel mese di dicembre 2023

L'ottimizzazione della terapia a lungo termine nei pazienti con osteoporosi con un focus su teriparatide a livello generale e nei casi particolari

Ombretta Viapiana, Davide Gatti
UOC Reumatologia, AOUI Verona

Introduzione

L'osteoporosi è una malattia scheletrica sistemica caratterizzata da uno squilibrio metabolico del rimodellamento osseo che conduce ad un riassorbimento in eccesso rispetto alla neoformazione ossea. Questo produce perdita ossea, degradazione della sua microarchitettura e, clinicamente, un elevato rischio di fratture da fragilità.

Tra le opzioni terapeutiche disponibili per affrontare questa sfida clinica, la teriparatide rappresenta una importante opportunità rappresentando tuttora il principale farmaco puramente osteoanabolico. In questa breve panoramica, esploreremo l'osteoporosi ed il ruolo chiave della teriparatide rispondendo ad alcune domande che speriamo possano rappresentare davvero i quesiti pratici di maggiore interesse per i clinici che gestiscono questa patologia.

1. Come possiamo definire i fattori di rischio di osteoporosi nel lungo termine? (1)

Numerosi sono i fattori di rischio che concorrono ad aumentare il rischio di fratture da fragilità, alcuni agendo sulla massa ossea ed altri meno (tabella 1). Non tutti questi fattori possono essere corretti, come ad esempio l'età e il sesso. Altri, invece, dipendono dallo stile di vita del soggetto e rappresentano l'obiettivo della prevenzione primaria: l'abitudine tabagica, l'assunzione di alcool, la ridotta attività fisica, lo scarso introito di calcio e l'ipovitaminosi D.

Molte poi sono le condizioni patologiche che possono sostenere forme di osteoporosi secondaria, come ad esempio le patologie reumatologiche infiammatorie, diverse patologie en-

docrinologiche (ipertiroidismo, ipercortisolismo, ecc), gastroenterologiche infiammatorie e non (es. celiachia), pneumologiche ed ematologiche. Rilevanti sono anche le forme iatrogene secondarie all'uso, ad esempio, degli steroidi o al blocco ormonale per carcinoma della mammella o della prostata.

Indipendentemente dalla patogenesi dell'osteoporosi, la ridotta massa ossea misurata con metodica DXA, e ancor più la storia di pregresse fratture da fragilità, rimangono comunque i principali determinanti del rischio di frattura.

La complessità e la numerosità delle condizioni di rischio che possono essere, spesso contemporaneamente, presenti in ciascun paziente rende estremamente difficoltoso stimare il rischio assoluto nel singolo soggetto. Per questo sono stati sviluppati e validati degli algoritmi che sono in grado di fornire una stima del rischio di frattura a 10 anni, considerando il peso relativo di ciascun fattore di rischio. Nelle recenti linee guida dell'ISS viene riconosciuto il ruolo fondamentale di questi algoritmi per poter avere una corretta stratificazione del rischio di frattura di ciascun paziente, aspetto fondamentale anche per poter scegliere la terapia farmacologica più appropriata.

2. Quale è il ruolo della diagnostica strumentale? (1-4)

La densità minerale ossea (Bone Mineral Density o BMD), misurata con tecnica DEXA (Dual Energy X-ray Absorptiometry), è tra i determinanti principali del rischio di frattura. Al calare del dato densitometrico espresso come T-score (differenza in termini di deviazioni standard tra dato misurato e cosiddetto picco di massa ossea dei soggetti giovani e sani), si ha un progressivo aumento del rischio di frattura che diventa significativo per valori di T-score al di sotto di -2,5 (soglia per la definizione di oste-

Tabella 1. Principali fattori di rischio per osteoporosi e fratture da fragilità.

Non correggibili	Stili di vita modificabili	Principali patologie osteopenizzanti	Farmaci
<ul style="list-style-type: none">• Sesso• Età• Menopausa precoce• Pregresse fratture• Genetica	<ul style="list-style-type: none">• Scarso introito di calcio• Scarso esposizione solare• Scarso intake vitamina D• Fumo• Alcool• Sedentarietà	<ul style="list-style-type: none">• Pat. infiammatorie• Pat. endocrine• Pat. associate a malassorbimento o denutrizione• Pat. renali• Pat. ematologiche• Pat. neurologiche associate a disabilità• Pat. genetiche	<ul style="list-style-type: none">• Glucocorticoidi• Terapie blocco ormonale• Inibitori pompa protonica• Anti-epilettici

oporosi). Inoltre, i miglioramenti della BMD indotti dalla terapia rappresentano un solido indicatore dell'effetto anti-fratturativo, dal momento che all'aumentare del recupero densitometrico corrisponde una maggiore riduzione del rischio di frattura.

Oltre alla DXA, disponibile da anni, diverse tecniche sono in via di sviluppo. Tra queste la REMS (Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry) può vantare l'endorsement dell'ESCEO e delle linee guida ISS. È una tecnologia italiana che permette di valutare, nelle stesse sedi (colonna e femore) in cui viene eseguita la DEXA, la densità minerale ossea senza l'utilizzo di raggi X. Vasti studi di confronto diretto hanno dimostrato una elevata concordanza tra le due metodiche. La REMS, in particolare alla colonna, è in grado di escludere automaticamente molti possibili artefatti, quali gli osteofiti o le calcificazioni aortiche, che possono produrre una rilevante sovrastima della misura DXA. Nella tabella 2 sono riportati i principali vantaggi e svantaggi delle due metodiche. La REMS in particolare evita qualsiasi tipo di esposizione radiologica che, pur essendo molto limitata nella scansione DXA, ne giustifica la controindicazione nelle donne in gravidanza accertata. Altri vantaggi della REMS sono le dimensioni ridotte dello strumento che ne facilitano l'uso anche all'interno della stessa struttura. La REMS è pertanto una valida alternativa alla DXA.

Tabella 2. Vantaggi e svantaggi di DXA e REMS.

DXA	REMS
<ul style="list-style-type: none"> • Tecnologia a raggi X • Scarsa esposizione radiologica • Non trasportabile • Riconosciuta come gold standard nella diagnosi e nel monitoraggio della terapia • Possibili artefatti se calcificazioni aortiche, scoliosi, osteofitosi vertebrale 	<ul style="list-style-type: none"> • Tecnologia ecografica • Nessuna esposizione radiologica • Facilmente trasportabile • Riconosciuta come tecnica diagnostica, in corso studi per valutare ambiti specifici di applicazione ed effetto dei farmaci

3. Quali sono le differenze tra gli algoritmi FRAX e DeFRA? (5-9)

Il FRAX è stato il primo algoritmo per la determinazione del rischio di frattura a 10 anni. Il DeFRA (Derived FRAX), è una evoluzione del FRAX realizzata in Italia per superarne alcuni dei limiti intrinseci. Contrariamente al DeFRA, infatti, il FRAX considera tutte le variabili inserite come dicotomiche (sì/no) senza riconoscere per molti fattori di rischio un peso diverso in base alla loro severità.

Ad esempio chi è in trattamento cortisonico ha certamente un rischio maggiore di chi non lo è (cortisone sì – cortisone no), ma è evidente, e ben dimostrato dalla letteratura, che tale rischio è dose dipendente per cui chi assume 5 mg/die di prednisone cronicamente ha un rischio significativamente inferiore rispetto a chi ne assume di più. Lo stesso concetto vale per il numero delle pregresse fratture.

Per quanto riguarda le comorbilità in grado di amplificare il rischio, il FRAX considera la sola artrite reumatoide e riunisce tutte le altre osteoporosi secondarie in un'unica categoria. Il DeFRA invece associa a ciascuna delle patologie presenti il rischio emerso dagli studi clinici pubblicati. La recente proposta di un FRAX-plus (peraltro a pagamento), che introduce nuovi fattori di rischio e, in analogia al DeFRA, riconosce una gradualità del rischio in base alla dose assunta di steroide e del numero di fratture esistenti, dimostra come gli Autori stessi siano ben consapevoli dei limiti presenti finora.

In tabella 3 sono riportate le principali differenze tra le variabili considerate nel FRAX e nel DeFRA.

Tabella 3. Principali differenze tra le variabili considerate nel FRAX e nel DeFRA.

FRAX (OMS)	DeFRA (SIOMMMS-SIR)
• Età	• Età
• BMD del collo femorale	• BMD di femore/colonna
• BMI	• BMI
• Fratture pregresse (sì/no)	• Fratture pregresse (numero e sede)
• Familiarità (sì/no)	• Familiarità (sì/no)
• Tabagismo (sì/no)	• Tabagismo (0, <15 o >15 sig./die)
• Alcol (sì/no)	• Alcol (0, <3 o >3 unità/die)
• Terapia con glucocorticoidi (sì/no)	• Terapia con glucocorticoidi (<2,5, tra 2,5 e 5 o >5 mg/die)
• Artrite reumatoide (sì/no)	• Connettivopatie (LES, AR, sclerodermia)
• Osteoporosi secondaria	

4. Radiografia, morfometria e fratture subcliniche (1-2)

La storia di pregresse fratture vertebrali aumenta notevolmente il rischio di nuove fratture da fragilità. Meno del 50% dei pazienti che incorre in una frattura vertebrale riferisce la presenza di una sintomatologia dolorosa sospetta: dolore acuto in stazione eretta o sotto carico che migliora col riposo, inizialmente localizzato al sito di frattura che poi si diffonde a tutto il tratto dorso-lombare. Nella maggior parte dei casi tali fratture sono paucisintomatiche tanto da non essere neanche riconosciute. Queste fratture non cliniche, e perciò morfometriche, contribuiscono comunque al rischio di rifrattura sia vertebrale che non. È fondamentale cer-

care attivamente queste fratture mediante studio morfometrico della colonna dorso-lombare (radiografico o con tecnica DXA), di fronte ad un riscontro di osteoporosi soprattutto se con valori di BMD particolarmente scaduti, in caso di riferito calo di altezza o di sintomatologia sospetta. Le linee guida, considerata l'alta prevalenza di fratture misconosciute, raccomandano questo esame negli ultrasettantenni se non disponibile in precedenza. La radiografia della colonna dorsale e lombare tuttavia espone il paziente ad una dose radiante non indifferente. La morfometria vertebrale con la metodica DXA permette di minimizzare l'esposizione a raggi X e di identificare le eventuali deformità vertebrali. In figura 1 sono riportate le indicazioni ad eseguire lo studio morfometrico, ed un esempio di morfometria DXA con evidenti fratture vertebrali morfometriche.

Figura 1. Indicazioni ad eseguire lo studio morfometrico (con RX o VFA) ed esempio di morfometria DXA.

Indicazioni per la diagnostica delle fratture vertebrali mediante Rxografie tradizionali oppure Vertebral Fracture Assessment mediante DXA:

- A.** Sintomatologia sospetta per frattura vertebrale: dolore vertebrale intenso, che peggiora con la stazione eretta (dolore da carico), anamnestico o in corso.
- B.** In assenza di sintomatologia:
- donne ≥ 70 anni e uomini ≥ 80 anni;
 - donne tra 65 e 69 anni e uomini tra 70 e 79 anni se T-score < -1.5 ;
 - donne in post-menopausa e uomini ≥ 50 anni con specifici fattori di rischio:
 - pregresse fratture da fragilità;
 - riduzione dell'altezza > 4 cm rispetto alla giovane età o > 2 cm rispetto all'ultimo controllo;
 - marcata riduzione dei valori densitometrici (T-score < -3);
 - terapia corticosteroidica equivalente a > 5 mg/die di prednisone per > 3 mesi;
 - patologie concomitanti associate di per sé ad aumentato rischio di fratture vertebrali.



5. Qual è la terapia sequenziale migliore nei pazienti con fratture severe? (9-12)

I farmaci per l'osteoporosi possono agire:

- inibendo il riassorbimento osseo (bisfosfonati, denosumab, terapie ormonali);
- stimolando la neoformazione (teriparatide ed abaloparatide);
- stimolando la neoformazione ed inibendo il riassorbimento (romosozumab).

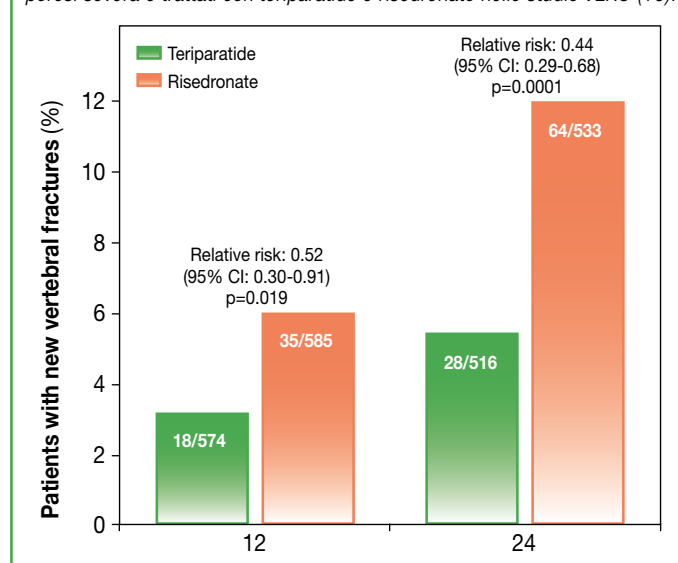
La disponibilità di farmaci con meccanismi d'azione così diversa ha reso indispensabile identificare, specie nelle forme di osteoporosi severa, quale sia la strategia terapeutica migliore sia come prima scelta che come possibile strategia sequenziale.

In soggetti con 2 o più fratture vertebrali pregresse, teriparatide si è dimostrato superiore all'inibitore del riassorbimento osseo (risedronato). Oltre ad un maggiore effetto densitometrico, teriparatide ha infatti ridotto significativamente il numero delle nuove fratture: di oltre il 55% le nuove fratture vertebrali, di oltre il 50% quelle cliniche, e di oltre il 30% quelle non vertebrali.

La protezione anti-fratturativa del teriparatide è tanto maggiore quanto più sono le fratture presenti e quanto più esse siano severe. Anche per questo, in coloro che sono ad alto rischio di frattura, dovrebbe essere garantito in prima linea l'approccio con uno stimolatore della neoformazione seguito da un inibitore del riassorbimento (concetto ribadito anche dalle recenti Linee Guida Italiane dell'ISS). Questo schema sequenziale (prima anabolico e poi anti-catabolico) è dimostrato sia la strategia migliore, essendo in grado di garantire i maggiori incrementi densitometrici. È auspicabile (anche in considerazione della rimodulazione dei prezzi di teriparatide biosimilare), che la nota 79 venga presto aggiornata alle più recenti linee guida perché ad oggi, non solo in Italia, l'uso dei farmaci anabolici in pazienti ad alto rischio di frattura è ancora subottimale.

In figura 2 sono riportati i risultati dello studio VERO citato sopra, in particolare per quanto riguarda le nuove fratture vertebrali.

Figura 2. Incidenza di nuove fratture vertebrali in pazienti affetti da osteoporosi severa e trattati con teriparatide o risedronato nello studio VERO (10).



6. Teriparatide e fratture femorali (3,13-16)

Lo studio registrativo del teriparatide Fracture Prevention Trial non ha potuto dimostrare un effetto protettivo sulle fratture del femore, ma solo un effetto positivo sul complesso delle fratture non vertebrali (comprese le femorali). Questo risultato è attribuibile alla scarsa incidenza di questo tipo di fratture nell'ambito dello studio, con una sola frattura femorale da fragilità riscontrata nel gruppo trattato con teriparatide, rispetto a quattro casi nel gruppo di controllo trattato con placebo. Tuttavia, è importante sottolineare che l'incremento della densità minerale ossea del collo del femore associato al trattamento con teriparatide emerso dagli studi clinici (3,6-3,9% in 2 anni), suggerisce una significativa riduzione del rischio di frattura dell'anca, stimato nell'ordine del 44-67%. Questa stima è stata recentemente confermata da una metanalisi condotta per valutare gli effetti del teriparatide sulle fratture dell'anca e degli arti superiori in pazienti con osteoporosi. Questo studio si distingue per l'approccio sistematico e metanalitico rigoroso che ha coinvolto dati provenienti da 23 studi clinici controllati diversi, con un totale di 8.644 partecipanti, di cui 3.893 trattati con teriparatide. I risultati hanno confermato che l'approccio anabolico osseo del teriparatide è in grado di ridurre il rischio di fratture da fragilità dell'anca del 66%, dunque in maniera statisticamente significativa (figura 3).

7. Teriparatide e osteonecrosi (17-18)

L'osteonecrosi della mandibola (ONJ) è un effetto collaterale legato all'uso cronico di anti-rassorbitivi che è raro nei pazienti in trattamento per l'osteoporosi, mentre è un po' più frequente (fino al 5%) nei pazienti in cura per problematiche ossee di tipo oncologico per le quali si utilizzano dosi decine di volte superiori.

Anche se la patogenesi non è ancora del tutto compresa, l'inibizione del turnover osseo indotta da bisfosfonati e denosumab, inibendo il rimodellamento rallenterebbe i processi riparativi all'interno dell'alveolo dentario (dopo estrazione), aumentando il rischio di sovrainfezione. Teriparatide non inibendo il riassorbimento osseo non è associato a rischio di ONJ, e non necessita di sospensione in caso di interventi odontoiatrici invasivi. Anzi, proprio grazie al suo effetto anabolico neoformativo nei pazienti osteoporotici in trattamento con anti-rassorbitivi che vadano incontro a ONJ viene suggerito, ove possibile, di passare a teriparatide che avrebbe un effetto diretto sul processo di guarigione dell'osteonecrosi stessa. In tabella 4 sono riportate le indicazioni degli odontoiatri per il management dei pazienti in terapia con inibitori del riassorbimento osseo.

Figura 3. Effetto del teriparatide sulle fratture di femore (16).

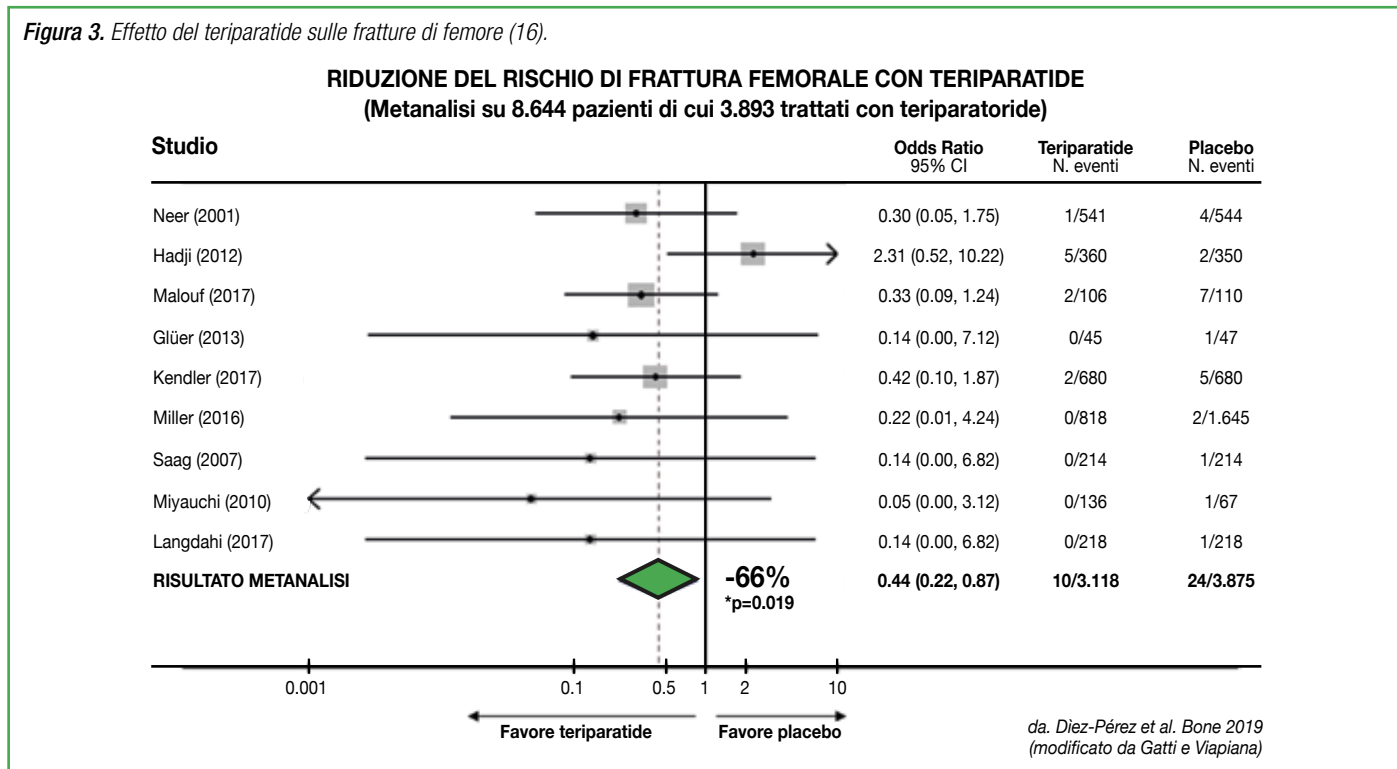


Tabella 4. Management odontoiatrico in pazienti in terapia con farmaci antirassorbitivi per patologie osteometaboliche o tumorali secondo le linee guida degli odontoiatri (17).

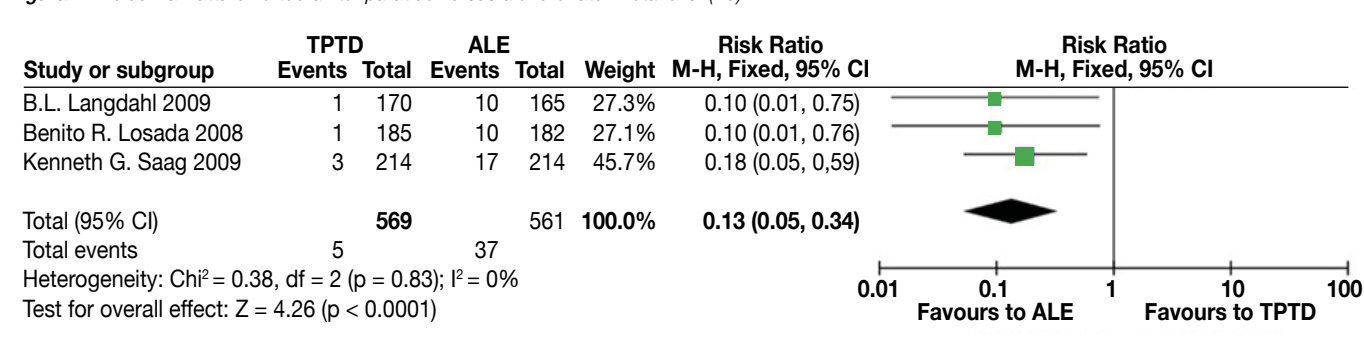
Procedure non chirurgiche	Pazienti oncologici con MTS ossee o MM	Pazienti osteometabolici
Conservativa	Indicata	Indicata
Endodonzia	Indicata	Indicata
Ortodonzia	Possibile	Possibile
Parodontologia non chirurgica	Indicata	Indicata
Protesi	Possibile	Possibile
Procedure chirurgiche		
Chirurgia dento-alveolare (e.g. avulsioni dentarie)	Indicata	Indicata
Chirurgia ossea pre-implantare	Controindicata	Possibile
Implantologia	Controindicata	Possibile
Parodontologia chirurgica ed endodonzia chirurgica	Indicata	Indicata

male. In questi pazienti quindi il dato densitometrico non è in grado di predire accuratamente il rischio reale di fratture da fragilità. Per questo motivo, anche nei pazienti nei quali si programmi l'avvio di un trattamento steroideo prolungato viene raccomandata anche una terapia specifica per l'osteoporosi, indipendentemente dal valore di massa ossea presente.

Va sottolineato come, diversamente da come si pensa, non esistano dosi minime di steroide che siano davvero sicure per la salute ossea. Anche le dosi più basse hanno infatti un effetto negativo sull'osso e sul rischio di frattura, anche se tale rischio cresce progressivamente all'aumentare delle dosi e della durata della terapia. In questo tipo di osteoporosi in cui è compromessa anche e soprattutto la neoformazione ossea l'uso del teriparatide ha un fortissimo razionale. Gli studi clinici hanno documentato come teriparatide produca effetti densitometrici significativamente superiori ai bisfosfonati orali. Nello studio versus alendronato, teriparatide ha assicurato anche una significativa maggiore protezione dalle nuove fratture vertebrali rispetto l'alendronato stesso, consolidato trattamento efficace nella GIOP.

In figura 4 viene riportato l'effetto anti-fratturativo di teriparatide rispetto ad alendronato.

Figura 4. Incidenza fratture vertebrali teriparatide versus alendronato: metanalisi (20).



8. Teriparatide e GIOP (19-21)

L'osteoporosi da glucocorticoidi è molto differente da quella post-menopausale e senile. Lo steroide ha infatti un effetto negativo diretto su tutte le linee cellulari ossee, con il risultato finale di un deficit di neoformazione ossea e una severa alterazione della qualità ossea. L'esito di tutto questo è un importante aumento delle fratture (soprattutto vertebrali) anche in presenza di densità minerale ossea nor-

9. Teriparatide nel paziente oncologico (22-25)

La presenza di controindicazioni all'uso di teriparatide nel paziente oncologico è stata a lungo discussa. In un vecchio studio preclinico, il rilievo dell'aumento del rischio di osteosarcoma in topi in crescita trattati con dosi sovralfisiologiche di teriparatide, aveva generato grande preoccupazione al punto da limitarne l'uso nell'uomo a soli 2 anni. Gli studi post-marketing e una stretta sorveglianza effettuata ormai da almeno 20 anni nei

pazienti trattati con teriparatide hanno completamente sfatato questo timore ormai del tutto ingiustificato. Lo dimostra anche il fatto che la FDA ha fatto rimuovere il warning dalle schede tecniche del farmaco e ha esteso il limite temporale di utilizzo dello stesso. I dati raccolti hanno escluso un aumento di qualsiasi altro tipo di neoplasia. La RCP del farmaco sottolinea come il farmaco rimanga controindicato solamente in pazienti con tumori maligni con coinvolgimento scheletrico o con metastasi ossee. Non vi è alcuna controindicazione assoluta all'uso di teriparatide in pazienti con pregressa neoplasia in altra sede dopo una attenta valutazione che escluda la presenza di lesioni ossee sospette per secondarismo. L'aver escluso che teriparatide possa avere un effetto sulla genesi tumorale ha al contrario aperto nuovi scenari per l'uso del farmaco in alcune patologie oncologiche come ad esempio il mieloma in cui risulta compromessa la fase neoplastica (tabella 5).

Tabella 5. Studio pilota che ha valutato l'effetto densitometrico di teriparatide in pazienti affetti da mieloma multiplo con osteoporosi severa non responsiva agli anti-riassorbitivi (25).

Caratteristiche basali	Esiti
• 12 pazienti affetti da mieloma multiplo	• Aumento DXA lombare (+44%)
• Osteoporosi (T-score medio alla colonna -4,9)	• Aumento P1NP
• 2-9 fratture vertebrali	• No alterazioni bioumorali
• Teriparatide per 1 anno associato a terapia specifica per il mieloma	• Non incremento della paraproteina
• Pregresso trattamento con bisfosfonati	• Non nuove fratture né comparsa di lesioni litiche

10. Teriparatide domani: sequenzialità e combinazioni (26-29)

Ad oggi la terapia con teriparatide è rimborsata per un periodo di due anni ed in particolari situazioni ad elevato rischio. In particolare è previsto l'uso già in prima linea di teriparatide nei pazienti con 3 o più fratture vertebrali o femorali (da sottolineare che non è richiesto un grading delle fratture), oppure in pazienti con densità minerale scaduta (≤ -4 di T-score a livello vertebrale o femorale) associato ad almeno una frattura vertebrale o femorale. La terapia è inoltre la prima scelta per quei pazienti che vanno incontro ad una frattura da fragilità a livello vertebrale o femorale, nonostante siano già in trattamento con farmaci della nota 79 da almeno 1 anno. La nota 79 riconosce poi il ruolo di

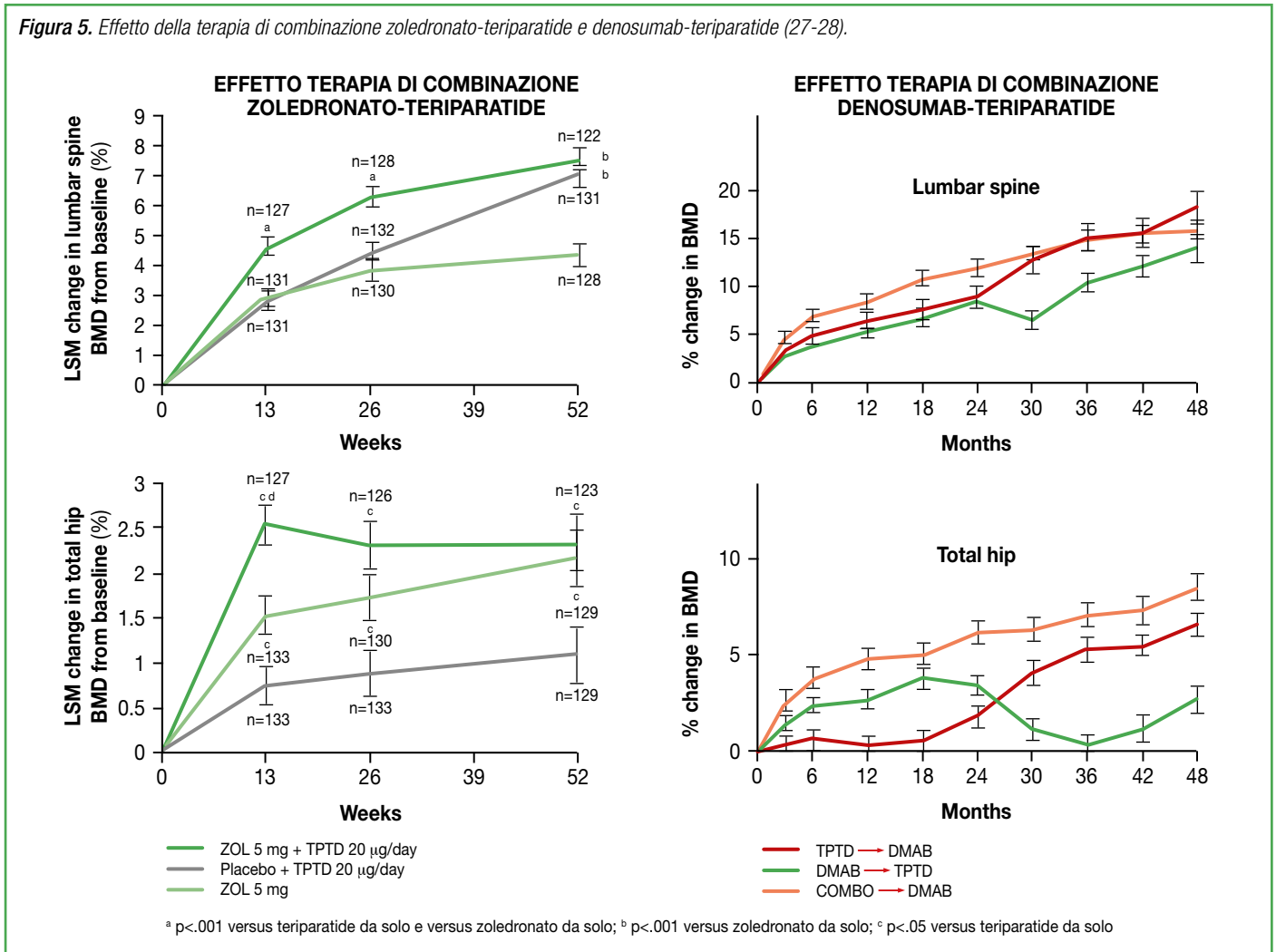
teriparatide nei pazienti in terapia cronica con dosi di steroide superiori ai 5 mg/die di prednisone equivalente, e una pregressa frattura vertebrale o femorale (tabella 6).

La disponibilità di trattamenti osteometabolici con meccanismi d'azione differenti apre però la possibilità di instaurare strategie terapeutiche nel lungo termine di tipo sequenziale o combinato. È ampiamente dimostrato che fare in prima linea uno stimolatore della neoformazione, seguito poi da un anti-riassorbitivo, sia la strategia di gran lunga più efficace. Infatti si ottengono i maggiori incrementi densitometrici con una importante riduzione del rischio di frattura. Al contrario, la sequenza da anti-riassorbitivo ad anabolico fa perdere gran parte dell'effetto di stimolo della neoformazione risultando essere la scelta in assoluto peggiore. Purtroppo, attualmente, la nota 79 prevede la sequenza teriparatide ---> anti-riassorbitivo in poche condizioni ad altissimo rischio di rifrattura: pazienti naïve che abbiano almeno 3 fratture OPPURE che abbiano almeno una frattura e un trattamento cronico con glucocorticoide da più di un anno, o un T-score al di sotto di -4. Il calo di prezzo di teriparatide e le sempre

Tabella 6. Attuali condizioni di prescrivibilità di teriparatide secondo la nota 79 (26).

Nota 79			
La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni di rischio di frattura osteoporotica: <ul style="list-style-type: none"> • Prevenzione secondaria in soggetti con pregresse fratture osteoporotiche • Fratture vertebrali o di femore 			
Condizione	Trattamento I scelta	Trattamento II scelta	Trattamento III scelta
• ≥ 3 fratture	Teriparatide	Denosumab Zoledronato	Alendronato (\pm vit. D) Risedronato, Ibandronato
• ≥ 1 frattura + T-score colonna o femore ≤ -4			
• ≥ 1 frattura + trattamento >12 mesi con prednisone o equivalenti ≥ 5 mg/die			
• Nuova frattura vertebrale o femorale nonostante trattamento in nota 79 da almeno 1 anno			

Figura 5. Effetto della terapia di combinazione zoledronato-teriparatide e denosumab-teriparatide (27-28).



maggiori documentazioni di efficacia rendono auspicabile un allargamento della nota 79 anche in pazienti non pretrattati con livelli di rischio molto inferiori a quello attualmente presente in Italia nei pazienti in trattamento con teriparatide (rischio a 10 anni >50%). Lo stesso concetto può valere anche per la terapia combinata. Gli studi con zoledronato e soprattutto quelli con il denosumab (DATA Study) hanno documentato come la terapia di combinazione sia significativamente migliore anche rispetto quella sequenziale ideale (figura 5). La terapia di combinazione

ha un effetto estremamente rapido che permette di raggiungere in 1-2 anni quello che la terapia sequenziale teriparatide in prima linea, seguito da antiassorbitivo, ottiene non prima di 4 anni. Questa scelta appare particolarmente intrigante in pazienti ad altissimo rischio di frattura imminente (frattura maggiore recente), e soprattutto in quelli che si fratturano sotto antiassorbitivo dove l'aggiunta del teriparatide è molto più efficace e razionale del passaggio da antiassorbitivo ad anabolico, sequenza che come abbiamo visto è senza dubbio quella peggiore.

Bibliografia

- Rossini M, Adami S, Bertoldo F, et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis. *Reumatismo* 2016;68:1-39.
- Kanis JA et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in post-menopausal women. *Osteoporos Int* 2019;3-44.
- Bouxsein ML, Eastell RR, Lui L, et al. Change in bone density and reduction of fracture risk: a meta-regression of published-trials. *J Bone Min Res* 2019;34:632-642.
- Diaz-Perez A, Brandi ML, Al-Daghri N, et al. Radiofrequency echographic multi-spectrometry for the in-vivo assessment of bone strength: state of the art – outcomes of an expert consensus meeting organized by the european society for clinical and economic aspects of osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases (ESCEO). *Aging Clin Exp Res* 2019;31:1375-1389.
- Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int* 2007;18:1033-1046.
- www.frax.shef.ac.uk
- www.defra-osteoporosis.it
- Bonaccorsi G, Fila E, Cervellati C, et al. Assessment of fracture risk in a population of postmenopausal Italian women: a comparison of two deferent tools. *Cacif Tissue Int* 2015;97:50-57.
- SNLG ISS. Diagnosi, stratificazione del rischio e continuità assistenziale delle fratture da fragilità. www.iss.it
- Kendler DL, Marin F, Zerbini CAF, et al. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomized controlled trial. *Lancet* 2018;391:230-240.
- Prevrhal S, Kregge JH, Chen P, et al. Teriparatide vertebral fracture risk reduction determined by quantitative and qualitative radiographic assessment. *Curr Med Res Op* 2009;25:921-928.
- Diffenderfer BW, Wang Y, Pearman L, et al. Real-World management of patients with osteoporosis at very high-risk of fracture. *J Am Acad Orthop Surg* 2023;31:e327-e335.
- Dobnig H. A review of teriparatide and its clinical efficacy in the treatment of osteoporosis. *Exp Opin Pharmacother* 2004;5:1153-1162.
- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434-1441.
- Black DM, Bauer DC, Vittinghoff E, et al. Treatment-related changes in bone mineral density as a surrogate biomarker for fracture risk reduction: meta-regression analyses of individual patient data from multiple randomized controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:672-682.
- Díez-Pérez A, Marin F, Eriksen EF, et al. Effects of teriparatide on hip and upper limb fractures in patients with osteoporosis: A systematic review and meta-analysis. *Bone* 2019;120:1-8.
- Campisi G, Mauceri R, Bertoldo F, et al. Medication-Related Osteonecrosis of Jaws (MRONJ) Prevention and Diagnosis: Italian Consensus Update 2020. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:5998; doi:10.3390/ijerph17165998
- Anastasilakis AD, Pepe J, Napoli N et al. Osteonecrosis of the Jaw and Antiresorptive Agents in Benign and Malignant Diseases: A Critical Review Organized by the ECTS. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107:1441-1460.
- Saag K, Zanchetta JR, Devogelaer J et al. Effect of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arth Rheum* 2009;60:3346–3355.
- Liu ZM et al. The efficiency and safety of alendronate versus teriparatide for treatment glucocorticoid-induced osteoporosis: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *PLoS ONE* 2022; 17:e0267706.
- Adami G, Fassio A, Rossini M et al. Bone loss occurs in inflammatory rheumatic musculoskeletal diseases (iRMD)patients treated with low dose glucocorticoids, but is prevented by anti-osteoporosis medications. *Arthritis Rheumatol* 2023 doi: 10.1002/art.42529.
- Krege JH, Gilsenan AW, Komacko JL et al. Teriparatide and osteosarcoma risk: history, science, elimination of boxed warning, and other label updates. *J Bone Miner Res Plus* 2022;6:e10665.
- McDonald CL, Johnson K, Alsoof D et al. Treatment of osteoporosis with anabolic agents and the risk of primary bone cancers: a study of 44,781 patients treated with teriparatide and abaloparatide. *J Am Academy Orthop Surg* 2023.
- [sondelbay-epar-product-information_it%20\(1\).pdf](https://www.fda.gov/oc/ohrt/sondelbay-epar-product-information_it%20(1).pdf)
- Diamond TH, Golombick T, Manoharan A et al. Teriparatide (recombinant human parathyroid hormone 1-34) therapy in myeloma patients with severe osteoporosis and fractures despite effective anti-myeloma therapy and bisphosphonates: A pilot study. *Am J Hematol* 2020 doi: 10.1002/ajh.25919.
- <https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1728074/nota-79.pdf>.
- Cosman F, Eriksen EF, Recknor C et al. Effects of Intravenous Zoledronic Acid Plus Subcutaneous Teriparatide in Postmenopausal Osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2011;26:503-511.
- 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.
- 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.

