



QUIZ 271

Una frattura scomoda

Paziente di nazionalità svizzera di 72 anni seguita ambulatorialmente da diversi anni per osteoporosi post menopausale complicata da deformità vertebrali di D11 e D12. Da aprile 2014 è in terapia con Denosumab 60 mg 1 fl s.c. ogni 6 mesi. Assume inoltre colecalciferolo 50000 1 fl mensile e calcio carbonato 500 mg die. La paziente ha sempre riferito nei vari accessi ambulatoriali una corretta aderenza al trattamento. In anamnesi patologica remota presenta ipertensione arteriosa, trait talassemico, isterectomia, colecistectomia e correzione di ernia inguinale. Ricovero per ischemia miocardica acuta senza sopra livellamento del tratto ST l'anno precedente. Alla diagnosi erano state escluse forme secondarie di osteoporosi. Menopausa spontanea all'età di 50 anni senza successiva terapia ormonale sostitutiva. Peso: 73 kg, H 165 cm. Purtroppo, nell'ultima visita ambulatoriale riferisce recenti plurime fratture da fragilità (D8, D9 e D10) con indicazione a vertebroplastica, già programmata.

Esami eseguiti circa 2 mesi prima dell'ultima iniezione di Denosumab:

creatinina 0.79 mg/dl (vn 0.7-1.2 mg/dl), TSH 1.57 mIU/L (0.27-4.2 mIU/L), PTH 46 pg/ml (15-65 pg/ml), elettroforesi siero-proteica nella norma, albumina 40 g/L, Ca 9.7 mg/dl (8.6-10.2 mg/dl), fosforo 4.3 mg/dl (vn 2.8-4.8 mg/dl), calciuria 250 mg/24h (vn 73-292 mg/24h), CTX 0.35 ng/ml (vn in corso di terapia < 0.28 ng/ml), 25OH VitD 42 ng/ml (vn 30-100 ng/ml). All'ultima Moc DEXA T score L1-L4 -2.4, T score femore collo -0.8, intero -1.6

La paziente ha nuovamente eseguito uno screening per forme secondarie di osteoporosi, risultato negativo.

Quale è la migliore scelta terapeutica, considerato che, poiché la paziente non è cittadina italiana e acquista i farmaci, non dobbiamo una volta tanto preoccuparci della loro rimborsabilità in nota 79, ma solo delle migliori evidenze scientifiche?

1. *Passare a zoledronato 5 mg ev annuale*
2. *Passare a teriparatide 20 mcg sc die*
3. *Proseguire con denosumab 60 mg 1 fl sc ogni 6 mesi associando Teriparatide 20 mcg sc. die*
4. *Passare a romosozumab 210 mg 1 fl sc mensile*

La risposta corretta è la numero 3

Proseguire con denosumab 60 mg 1 fl sc ogni 6 mesi associando Teriparatide 20 mcg sc. die

Perché:

Denosumab è un anticorpo monoclonale anti-RANKL che blocca la maturazione e l'attivazione dei pre-osteoclasti in osteoclasti maturi. Il trattamento con Denosumab è generalmente ben tollerato ed efficace fino a 10 anni di durata; tuttavia, alla sospensione del farmaco si assiste ad un aumentato rischio di fratture vertebrali per effetto rebound che richiede necessariamente un consolidamento farmacologico con bisfosfonati o, se indicato, passaggio a romosozumab. Il fallimento terapeutico in corso di denosumab è una sfida per i clinici, poiché si hanno poche valide possibilità di scelte terapeutiche. Il passaggio da un trattamento prolungato con denosumab ad un bisfosfonato, anche per via endovenosa, non previene del tutto la perdita di massa minerale ossea guadagnata dal trattamento con Denosumab (risposta 1 non corretta). Il passaggio da denosumab a romosozumab potrebbe risultare invece efficace sulla BMD, ma la paziente è ad alto rischio cardiovascolare con pregresso IMA, la principale controindicazione all'uso di questo farmaco (risposta 4 non corretta). Il passaggio da denosumab a trattamento anabolico con teriparatide risulta svantaggioso sulla densità minerale ossea e pertanto rappresenta un approccio sconsigliato nella pratica clinica (risposta 2 non corretta). La risposta corretta è la numero 3 in quanto il DATA trial ha dimostrato che il trattamento combinato denosumab più teriparatide per due anni è in grado di incrementare sensibilmente la BMD in modo superiore rispetto ai singoli trattamenti.

Al di fuori del caso presentato c'è da considerare che sebbene tale approccio terapeutico sia consigliato da Società Scientifiche internazionali (J Clin Endocrinol Metab. 2020 Oct 26; dgaa756. doi: 10.1210/clinem/dgaa756), in Italia di norma la terapia di combinazione denosumab + teriparatide risulta difficilmente utilizzabile nella pratica clinica, soprattutto per l'impossibilità di rimborsare i due farmaci mediante attivazione contemporanea di due piani terapeutici.

Bibliografia di riferimento

1. Kendler DL, et. all Denosumab in the Treatment of Osteoporosis: 10 Years Later: A Narrative Review. Adv Ther. 2022 Jan;39(1):58-74.
2. Sjølling AS, et. all Treatment with Zoledronate Subsequent to Denosumab in Osteoporosis: a Randomized Trial. J Bone Miner Res. 2020, 35:1858-1870.
3. Langdahl B, et. all Treatment of postmenopausal osteoporosis with bone-forming and antiresorptive treatments: Combined and sequential approaches. Bone. 2020, 139:1155-16.
4. Birtolo MF e Mazziotti G. Effetti scheletrici della terapia sequenziale con romosozumab dopo 12 mesi di terapia con denosumab. L'Endocrinologo. (2021) 22:579-580. <https://doi.org/10.1007/s40619-023-01348-w>
5. Terapia sequenziali e combinate per l'osteoporosi post-menopausale. (2022). Accessed: <https://www.associazionemediciendocrinologi.it/images/publicazioni/AMEFlash/2022/AMEFlash-03-febbraio-2022.pdf>.
6. Pigni S e Mazziotti G. Gestione clinica della terapia con Denosumab: in chi, quando e come interromperla, l'Endocrinologo 2023, 24: 34-42. <https://doi.org/10.1007/s40619-023-01207-8>

AUTORI

Andrea Delbarba SSD Endocrinologia Spedali Civili di Brescia
Mail: delb.andrea@gmail.com