Società Medico Chirurgica di Ferrara

dal 1846

Update sulla gestione del rischio di frattura

Sabato 29 marzo 2025

La terapia sequenziale

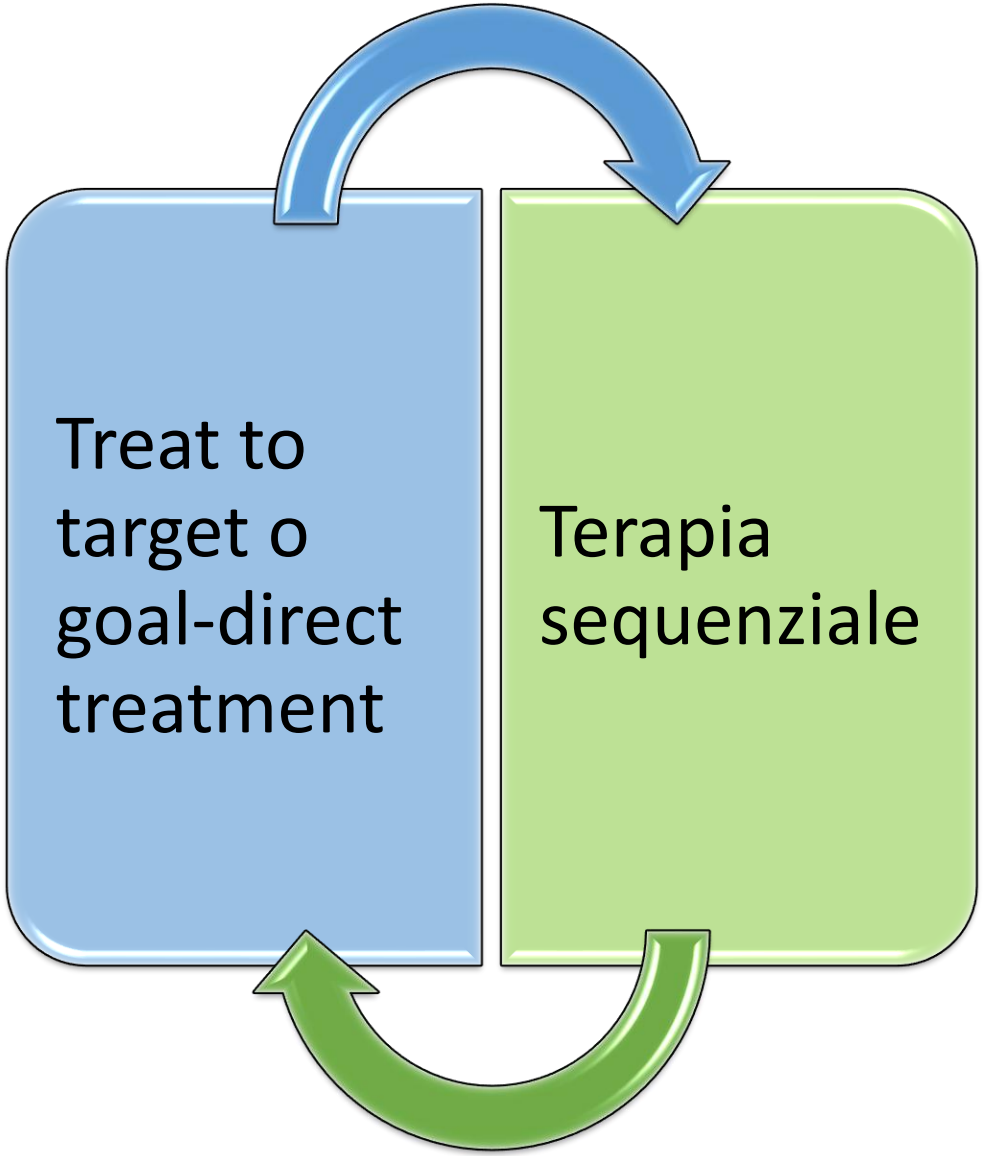
Lupo Sabrina

Università degli Studi di Ferrara

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara
Azienda Unità Sanitaria Locale di Ferrara

AME

sie Società Italiana Endocrinologia


Treat to target o goal-direct treatment
Terapia sequenziale

Terapia sequenziale

Trattamento individualizzato basato sul **rischio fratturativo**:

- **Storia di fratture** (sede, numero, tempo intercorso dalla frattura)
- **BMD di partenza**
- Età
- Altri fattori di rischio

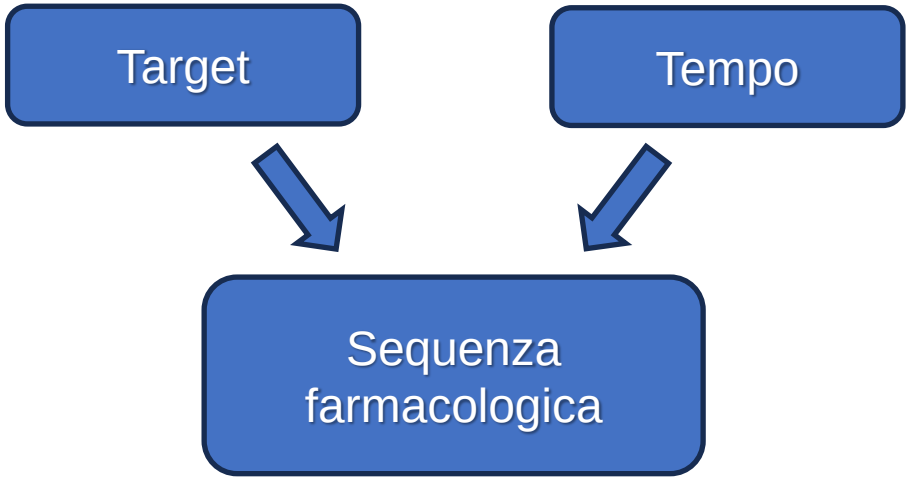
→ **Rischio imminente di frattura**

↓

Frattura da fragilità nei due anni precedenti o fratture multiple indipendentemente dalla BMD

↓

Rapida e massimale riduzione del rischio fratturativo!



Cosman, F, et al. JBMR (2024)

Table 1
Effects of Osteoporosis Medication Discontinuation

Medication	Effect on bone turnover	Rate of bone loss	Effect on fracture
Bisphosphonates[4,5]	Gradual increase toward baseline	↑	Largely maintained antifracture efficacy for 4-5 y
Denosumab[6,10]	Rapid increase to levels above baseline	↑↑↑	Prompt loss of antifracture efficacy and increased risk of multiple vertebral fractures
Teriparatide[8,9,11]	Return to baseline from higher levels on treatment	↑↑	Some possible maintenance of antifracture efficacy through 30 mo
Romosozumab[7]	Increase to levels above baseline	↑↑	Not evaluated
Hormone therapy[12,14,15] Raloxifene[13]	Return to baseline levels	↑↑	Attenuation of antifracture efficacy for hormone therapy, unknown for raloxifene

Cosman, F et al *Endocrine practice* (2024)

Osteoanabolico → Antiriassorbitivo

Nota 79 prevenzione secondaria!

- **Prevenzione secondaria in soggetti con pregresse fratture osteoporotiche**
  - ***Fratture vertebrali o di femore***

Condizione	Trattamento I scelta[a]	II scelta	III scelta
1-2 fratture[b]	Alendronato (± vit.D), Risedronato, Zoledronato[d]	Denosumab[e] Ibandronato, Raloxifene, Bazedoxifene	
≥ 3 fratture	Teriparatide[g]	Denosumab[e] Zoledronato[d]	Alendronato (± vit.D) Risedronato, Ibandronato
≥ 1 frattura + T-score colonna o femore[c] ≤ -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			
Pazienti di sesso femminile in postmenopausa con T-score colonna o femore <-2,5 e > -5.0 (T-score <-2,0 e > -5.0 se di età superiore a 65 anni) + ≥2 fratture vertebrali lievi o almeno 1 moderata o storia di frattura ad avambraccio, omero, sacro, pelvi, anca, femore, o tibia negli ultimi 5 anni.	Abaloparatide[h]		
Pazienti di sesso femminile con T-score colonna o femore <-2,5 (<-2,0 se ≥2 fratture vertebrali moderate o gravi oppure se frattura femorale nei 2 anni precedenti) + anamnesi ≥1 fratture vertebrali moderate o gravi oppure ≥2 fratture vertebrali lievi oppure frattura femorale + rischio di frattura a 10 anni (determinato con calcolatore validato) elevato ≥20% + impossibilità a seguire altri trattamenti efficaci (intolleranza, inefficacia o scadenza del periodo di impiego autorizzato)	Romosozumab[f] per max 12 mesi, seguito da farmaci antiriassorbitivi (bisfosfonati o denosumab)		

  - ***Fratture non vertebrali e non femorali***

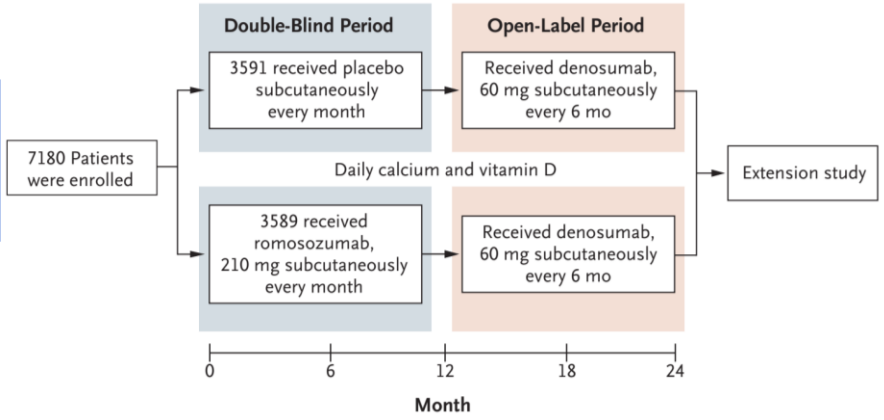
+ T-score colonna o femore ≤-3	Alendronato (± vit.D), Risedronato, Zoledronato[d]	Denosumab[e] Ibandronato, Raloxifene, Bazedoxifene	
Pazienti di sesso femminile con T-score colonna o femore <-2,5 + anamnesi ≥2 fratture non vertebrali + rischio di frattura a 10 anni (determinato con calcolatore validato) elevato ≥20% + impossibilità a seguire altri trattamenti efficaci (intolleranza, inefficacia o scadenza del periodo di impiego autorizzato)	Romosozumab[f] per max 12 mesi, seguito da farmaci antiriassorbitivi (bisfosfonati o denosumab)		

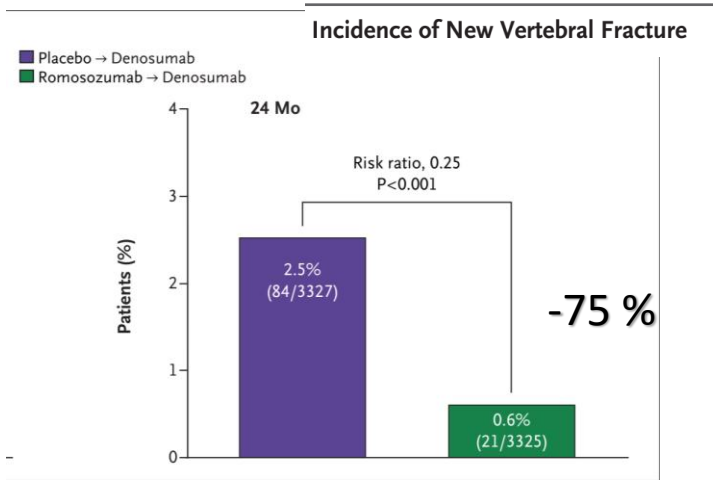
FRAME trial

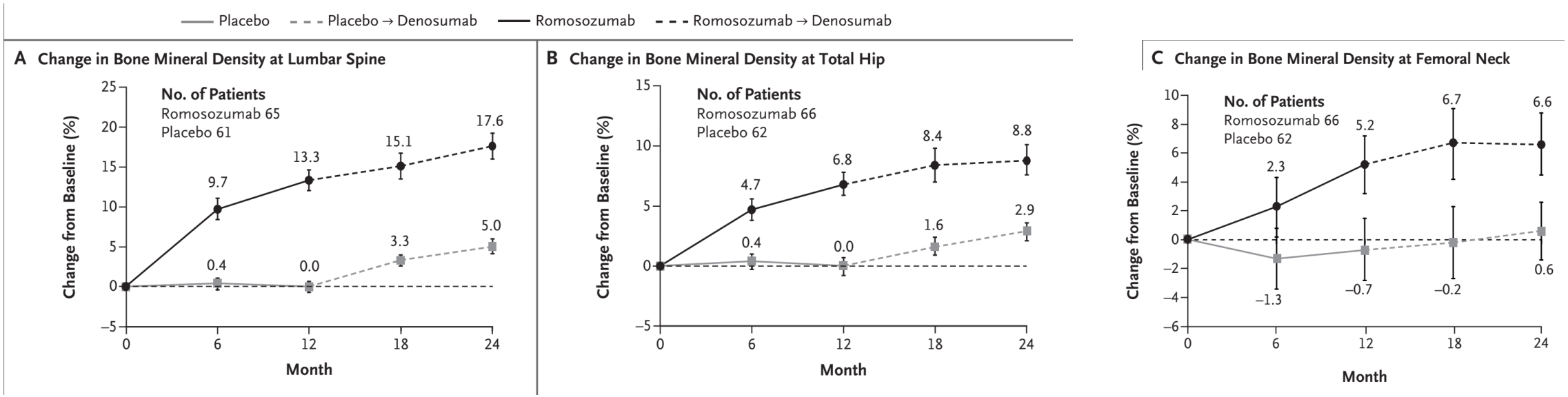
Romosozumab → Denosumab

Osteoanabolico → Antiriassorbitivo

postmenopausal women who had a T score of –2.5 to –3.5 at the total hip or femoral neck







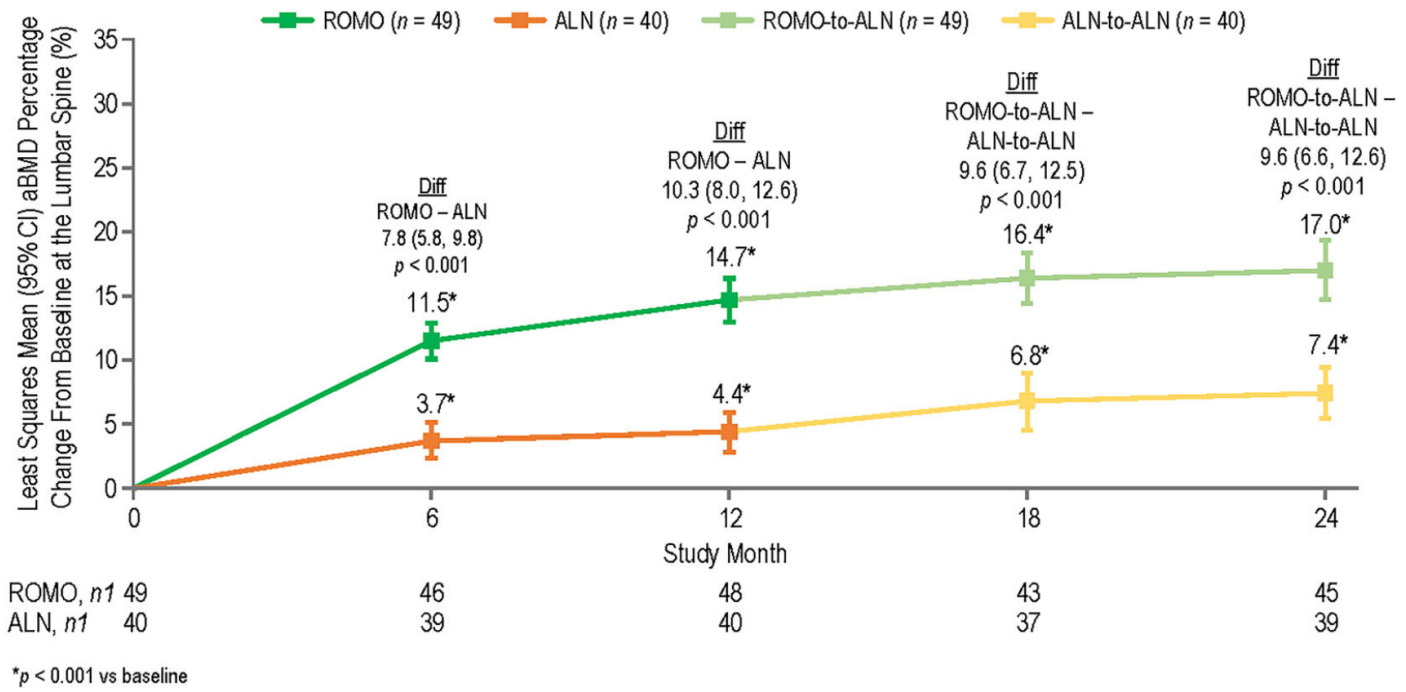
Cosman, F.et al The New England journal of medicine, (2016)

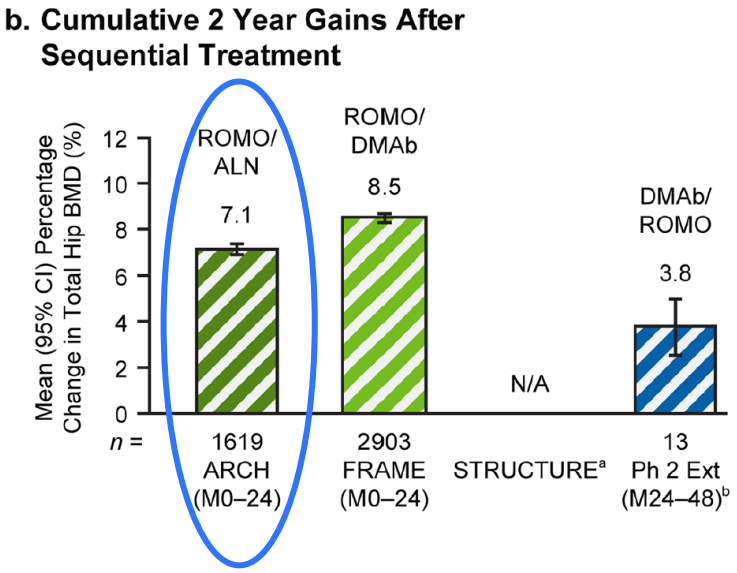
ARCH study

Romosozumab → Alendronato

Osteoanabolico → Antiriassorbitivo

4093 postmenopausal women with severe osteoporosis received monthly romosozumab 210 mg sc or weekly oral alendronate 70 mg for 12 months, followed by open-label weekly oral alendronate 70 mg for ≥12 months





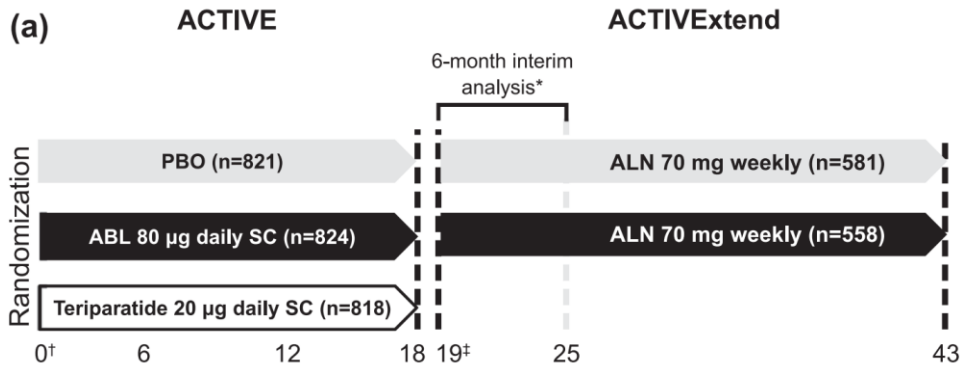
Brown, J. P. JBMR (2021)

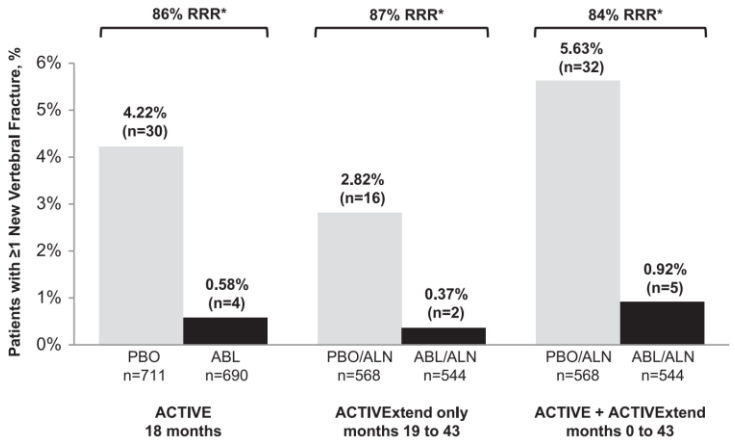
Cosman, F. Osteoporosis (2022)

ACTIVExtend

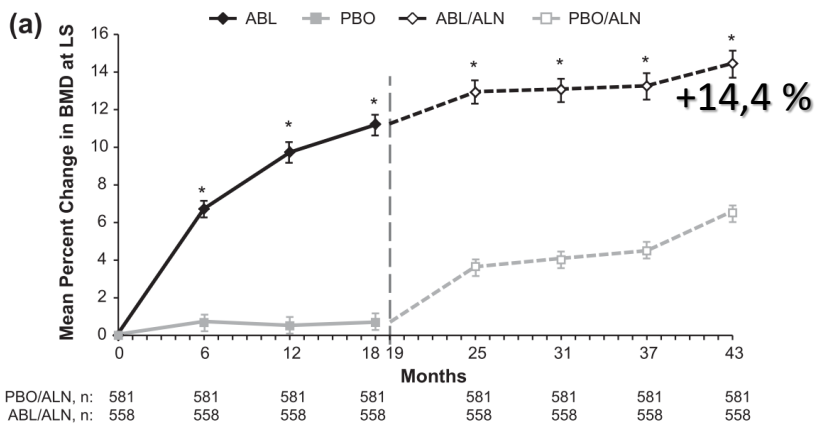
Abaloparatide → Alendronato

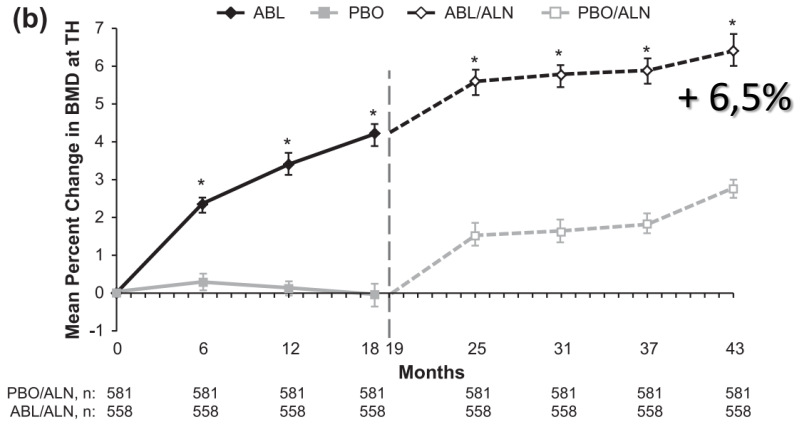
Osteoanabolico → Antiriassorbitivo

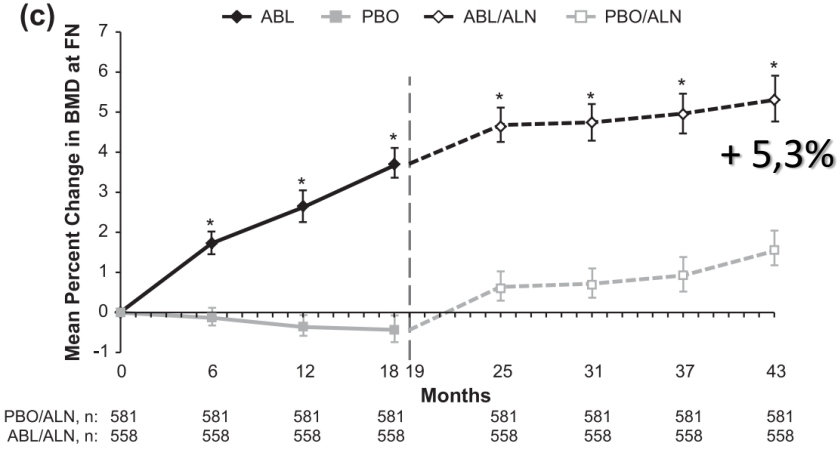




- -39 % nuove fratture vertebrali
- -34 % fratture cliniche
- -50 % fratture osteoporotiche maggiori





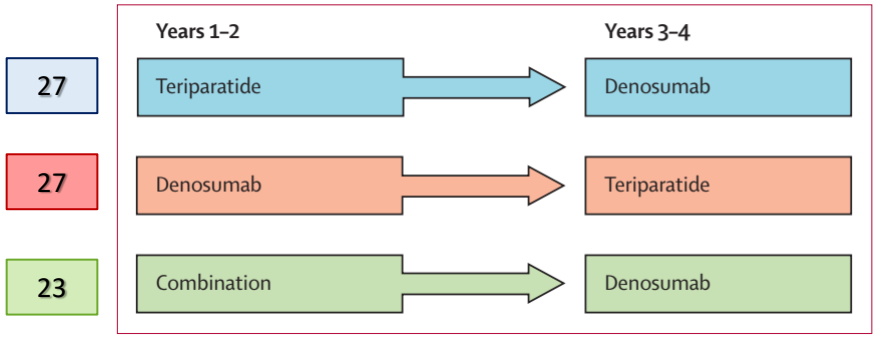


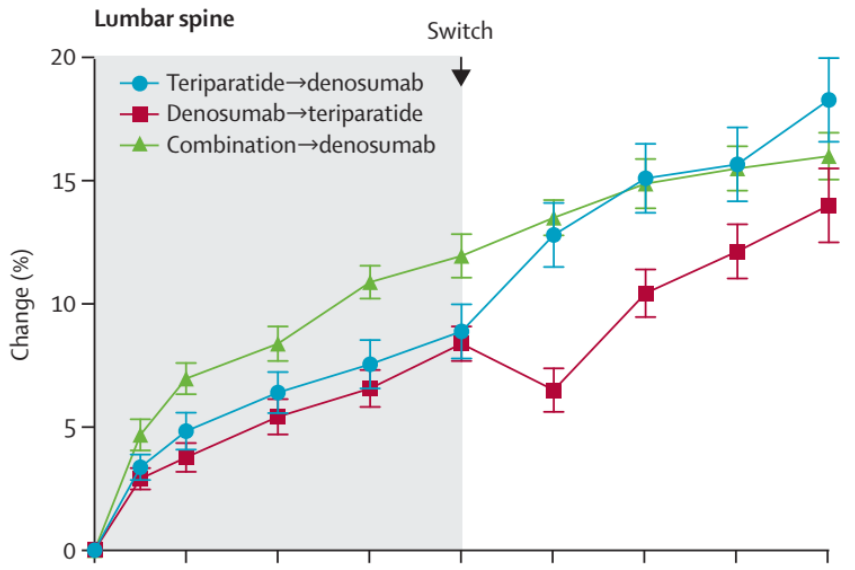
Bone, H. G . *JCEM* (2018)

DATA Switch

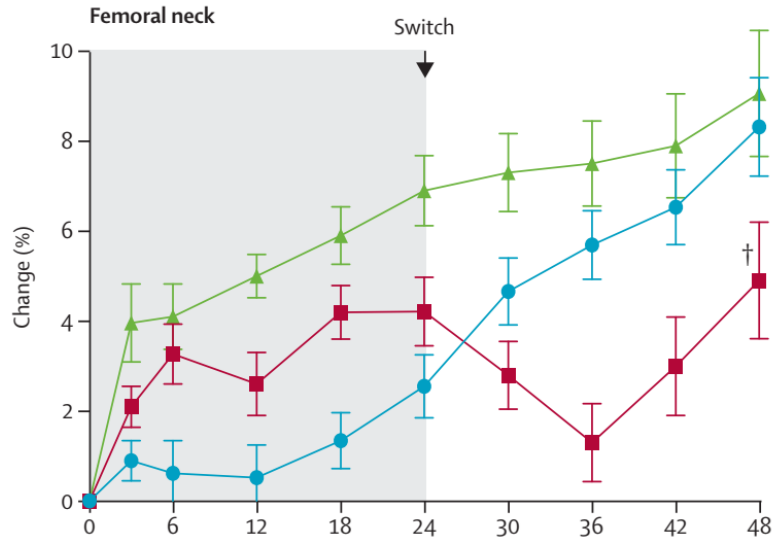
Teriparatide → Denosumab

Osteoanabolico → Antiriassorbitivo

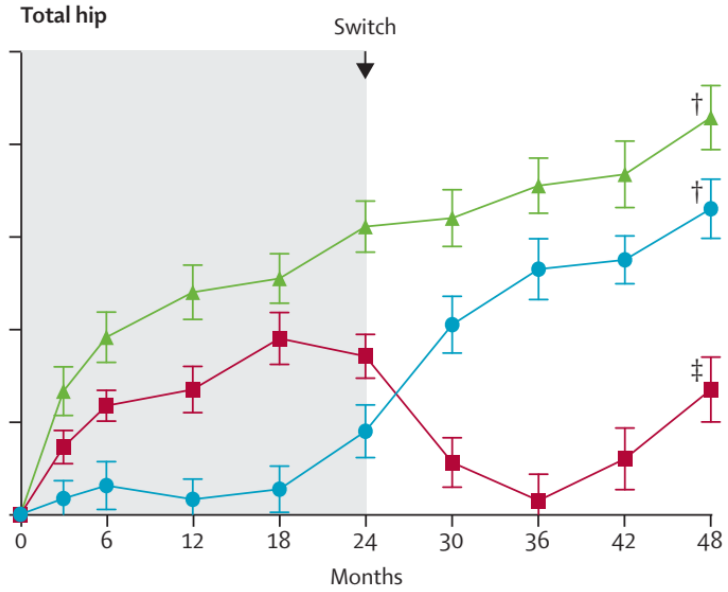




+18,3 %



+6,6 %



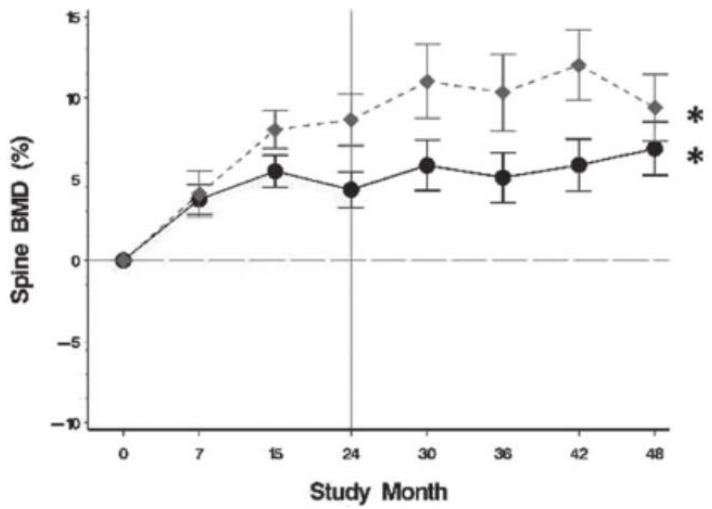
+8,3 %

Leder, B. Z., et al *Lancet* (2015)

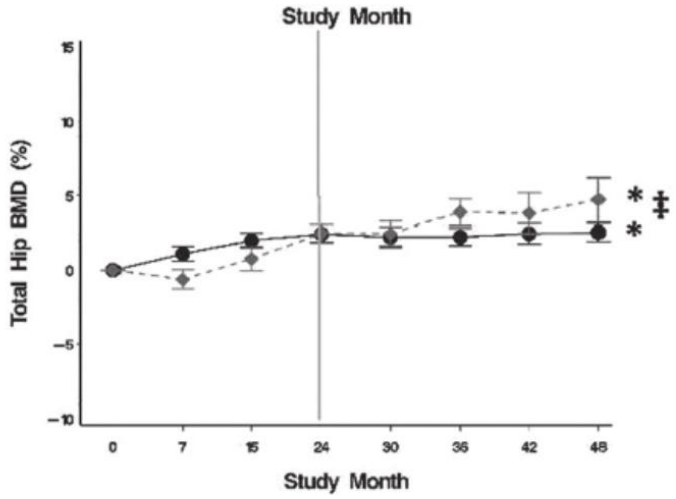
Teriparatide → Alendronato

Osteoanabolico → Antiriassorbitivo

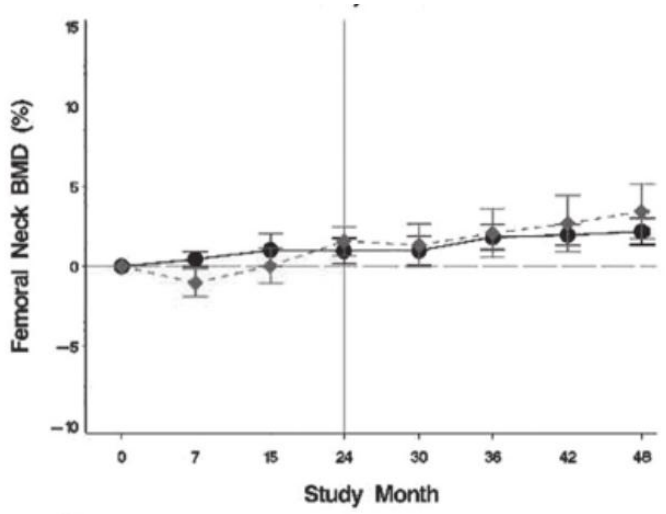
23 donne in post menopausa trattate con teriparatide per 2 anni seguito da 2 anni di alendronato



+ 9,4 %



+ 4,7 %

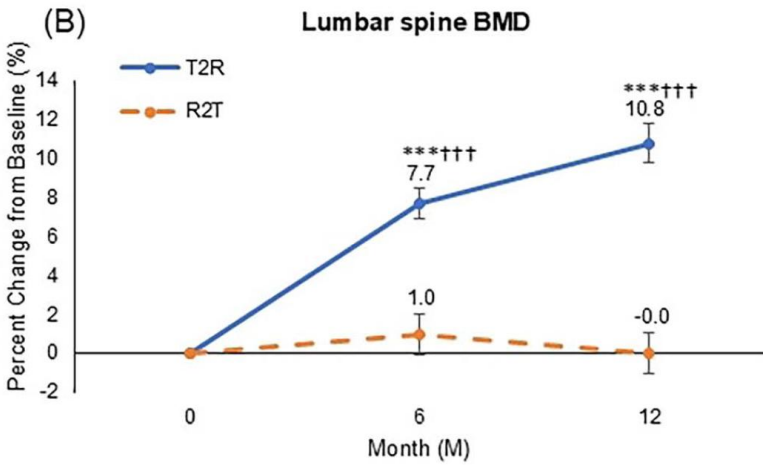


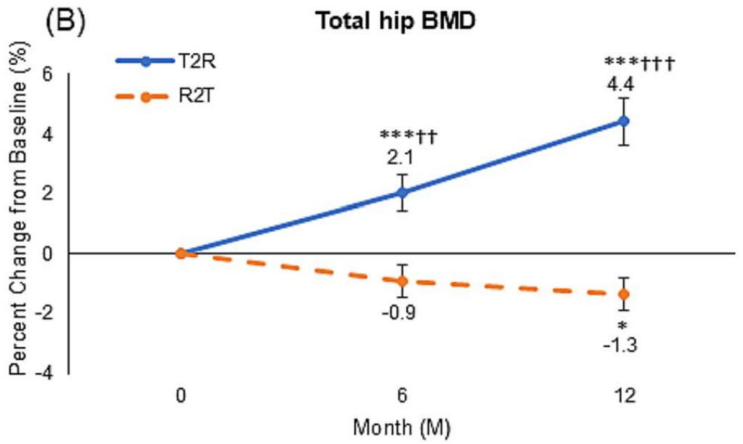
+ 3,4 %

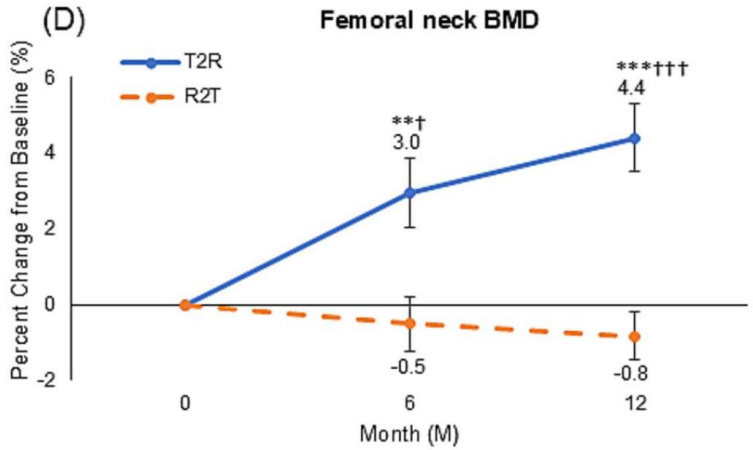
Cosman, F. et al *Bone* (2019)

Osteoanabolico ➡ Osteoanabolico

In uno studio retrospettivo su 94 donne in post-menopausa con OP severa quelle trattate con teriparatide prima e romosozumab poi (69) avevano un aumento della BMD al LS di + 10,8 % e al TH e al FN di +4,4, mentre quelle trattate con romosozumab prima e teriparatide poi (25) non mostravano alcun incremento della BMD alla LS e un decremento al TH (-1,3 %) e al FN (-0,8%)







Kobayakawa, T et al. *JBMR plus* (2024)

Osteoanabolico → Osteoanabolico

- ✓ In uno studio osservazione prospettico si 138 donne in post-menopausa con OP severa già trattate con teriparatide la somministrazione successiva di romosozumab determina un incremento significativo della BMD a 12 mesi a livello della LS (+7,9 %) e un incremento non significativo (+2,1 %) al TH; a livello lombare la risposta in termini di incremento della BMD è maggiore nelle forme primarie di OP rispetto alle secondarie

Mineta, K., et al; Bone (2025)

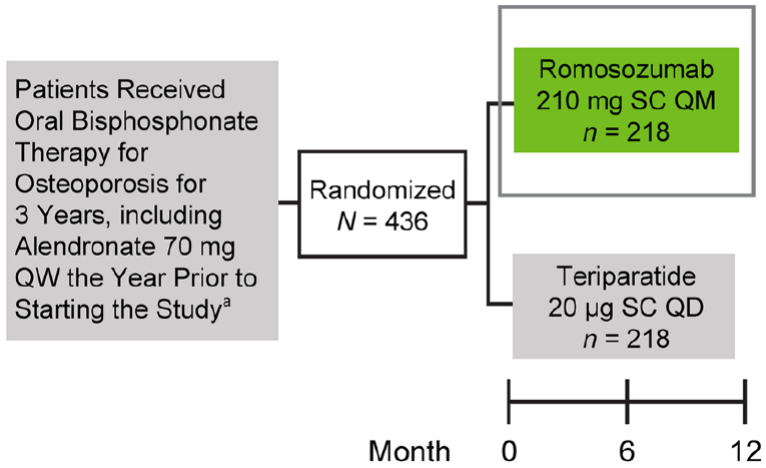
- ✓ In uno studio retrospettivo caso controllo su 88 donne in post menopausa con OP severa, 44 naive e 44 pretrattate con teriparatide, l'aumento della BMD a livello della LS è significativamente maggiore nel gruppo naive (+17,3 %) rispetto al gruppo già trattato con TPD (+10,3 %); stessi risultati sulla BMD del TH (+7,8 % vs 3,1 %); nel gruppo naive è stato osservato un maggiore aumento del P1NP rispetto al gruppo pretrattato

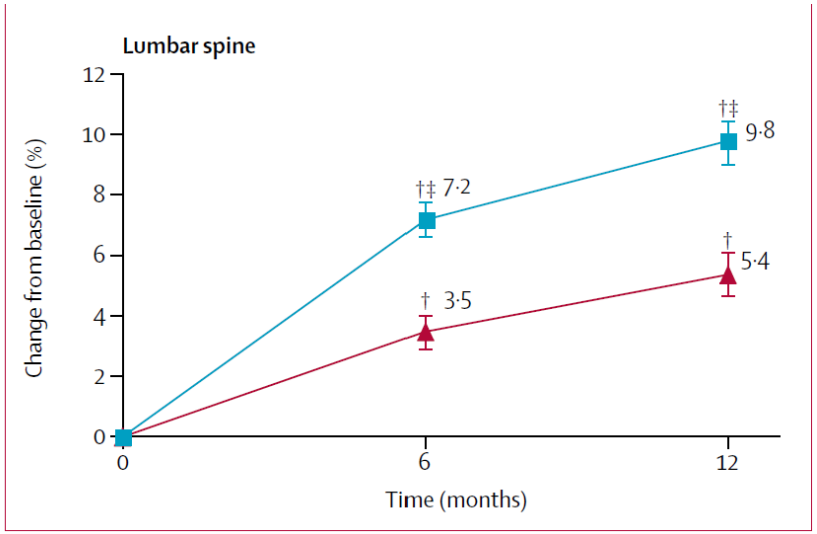
Ebina K., et al, Bone (2025)

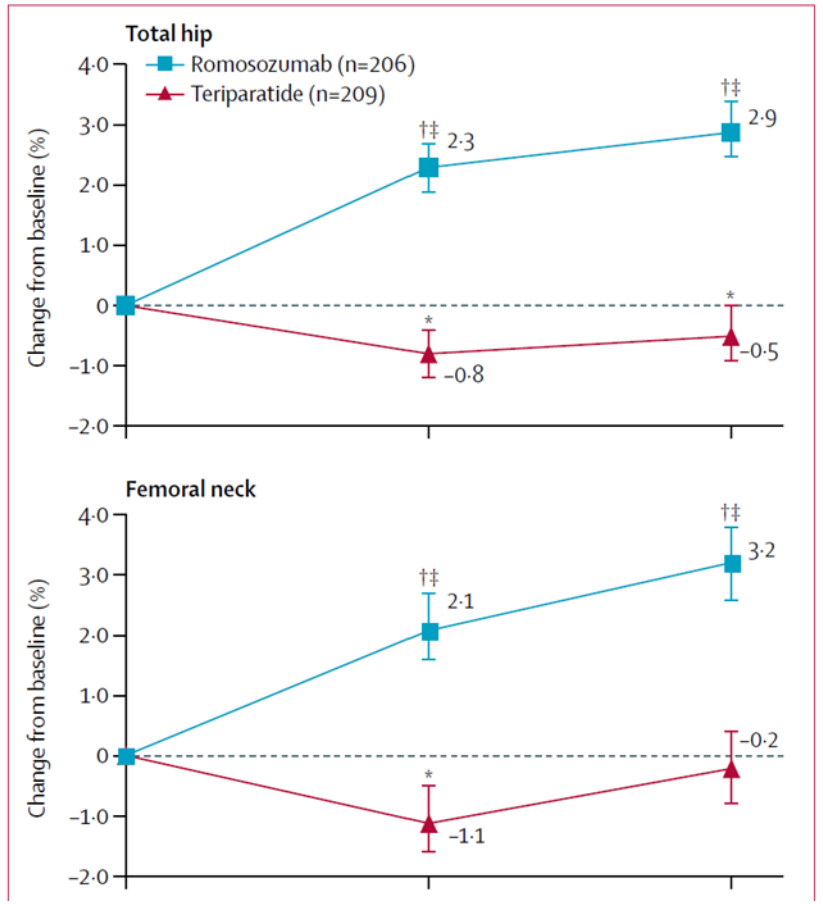
Antiriassorbitivo → Osteoanabolico

STRUCTURE Study

Antiriassorbitivo → Osteoanabolico







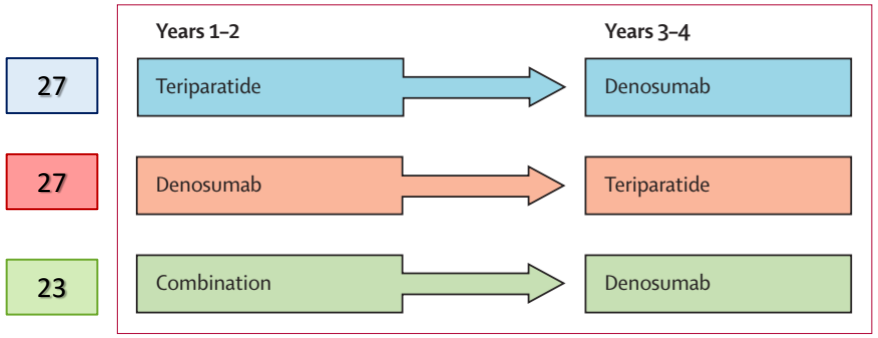
Cosman, F. Osteoporosis (2022)

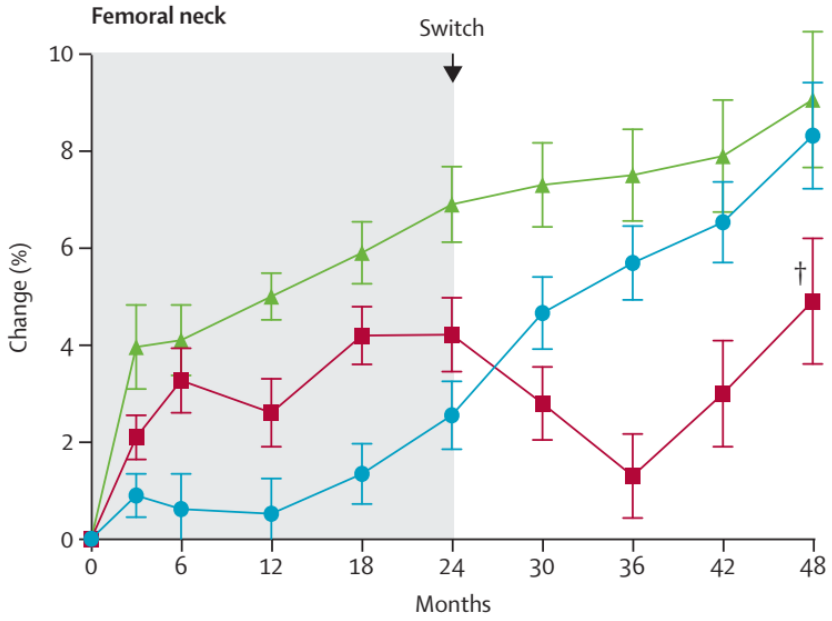
Langdahl, B. Let al *Lancet* (2017)

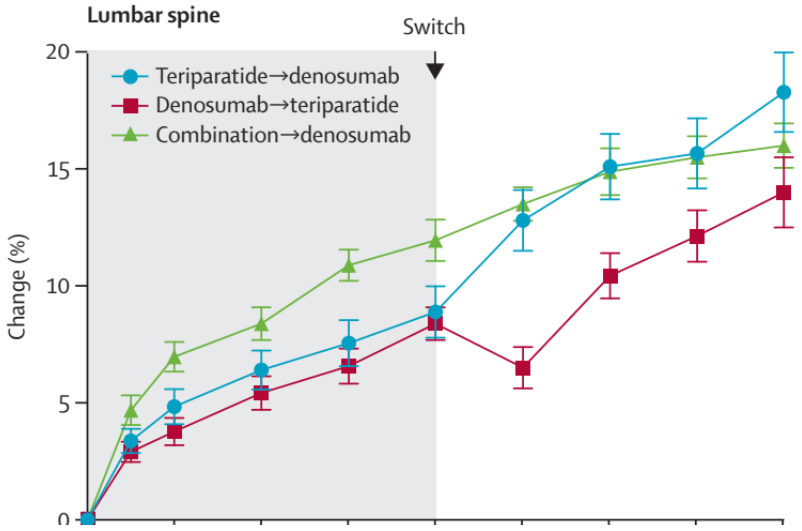
DATA Switch

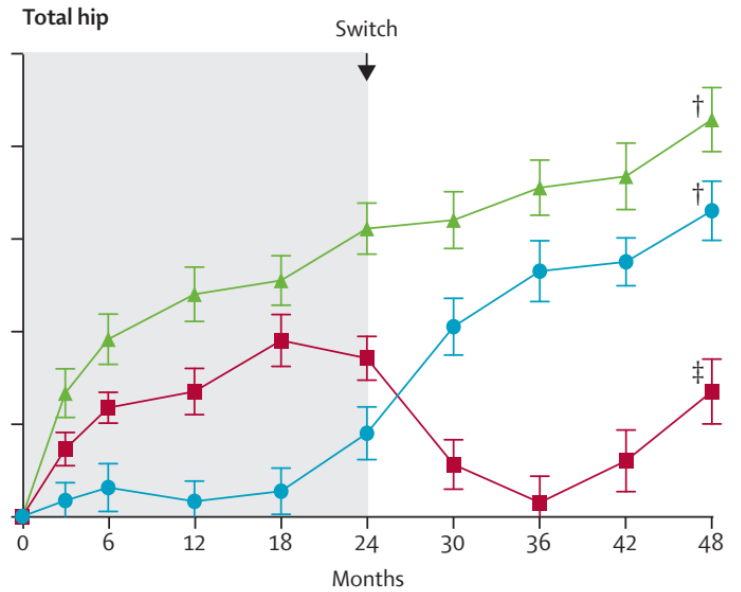
Denosumab → Teriparatide

Antiriassorbitivo → Osteoanabolico







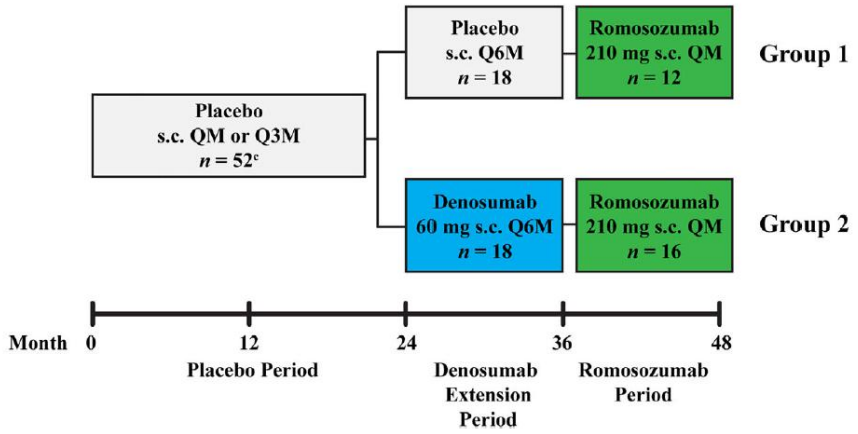


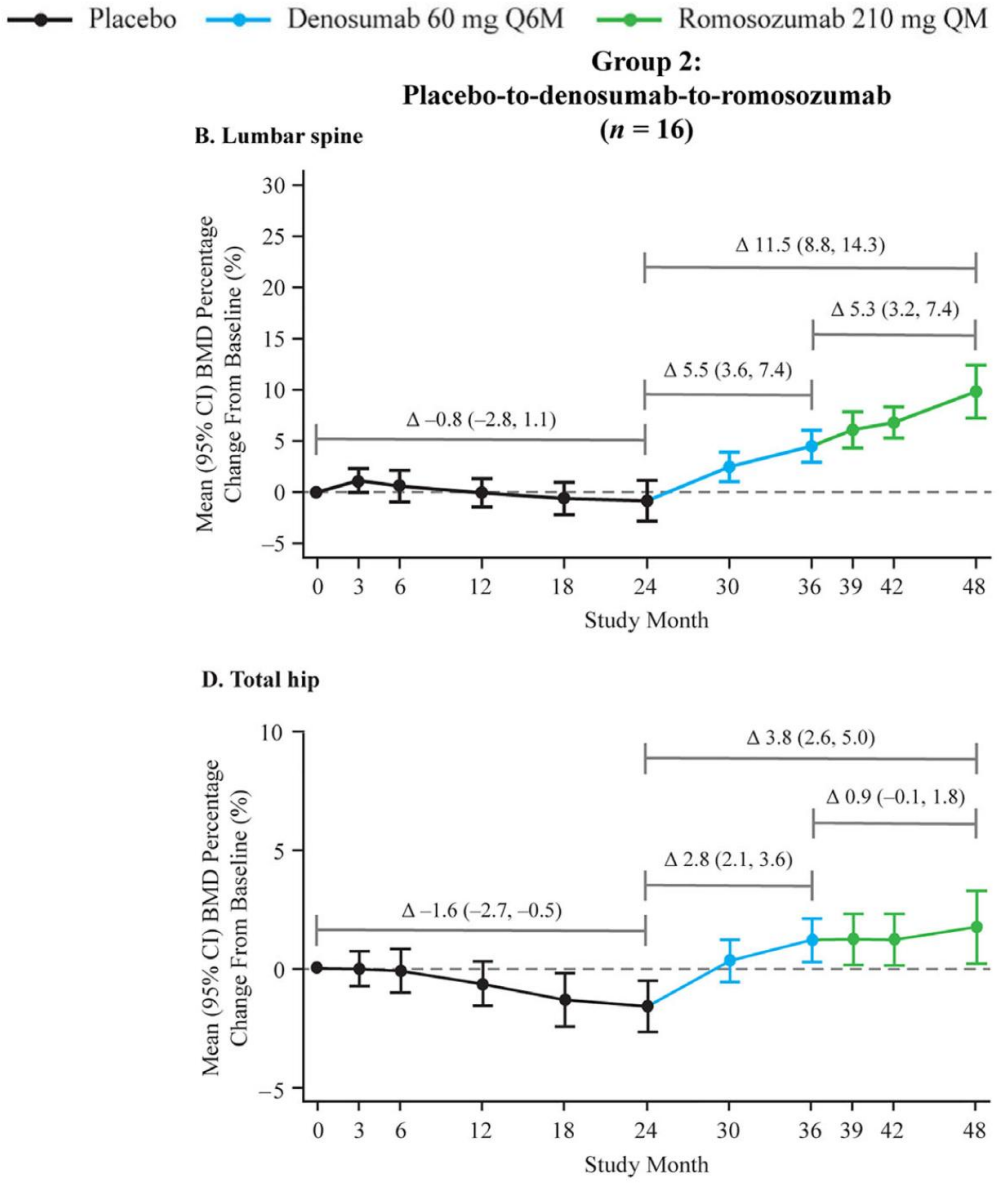
Leder, B. Z., et al *Lancet* (2015)

Denosumab → Romosozumab

Antiriassorbitivo → Osteoanabolico

B. Treatment-naïve patients ($n = 52$)

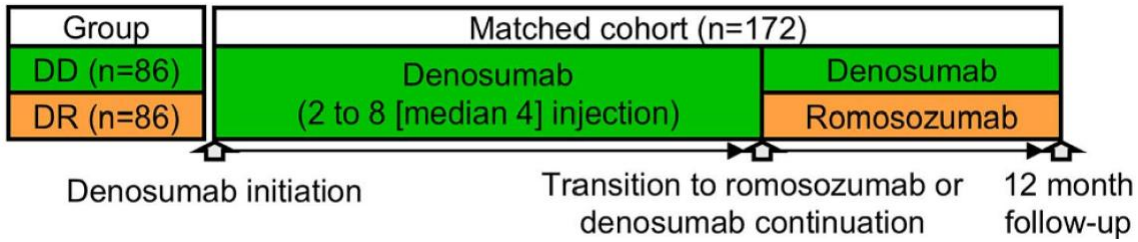


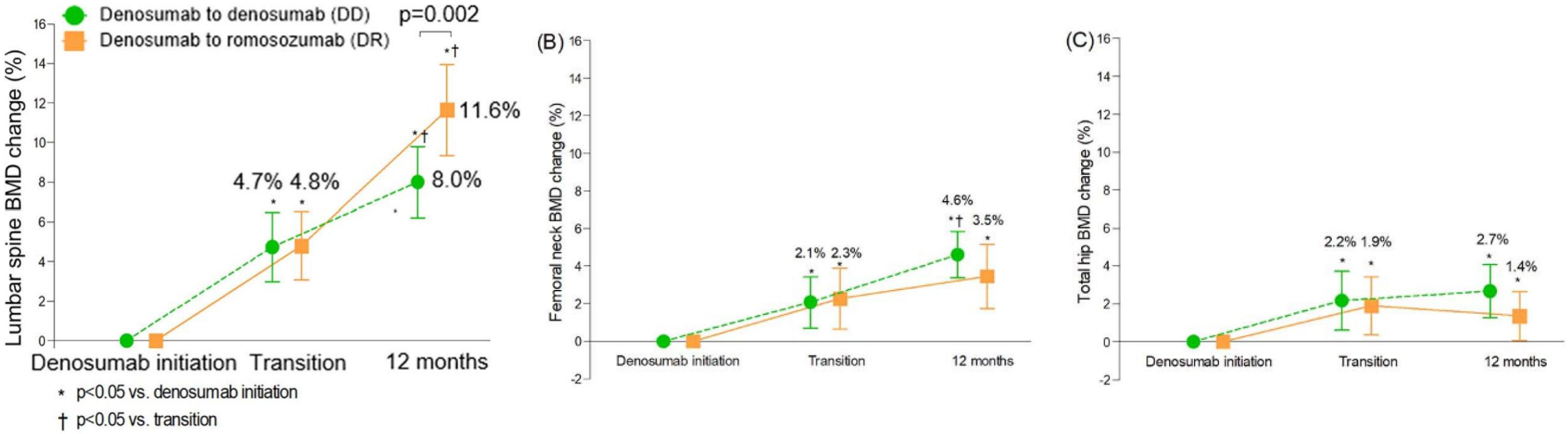


McClung et al; *JBMR plus* (2021)

Denosumab → Romosozumab

Antiriassorbitivo → Osteoanabolico

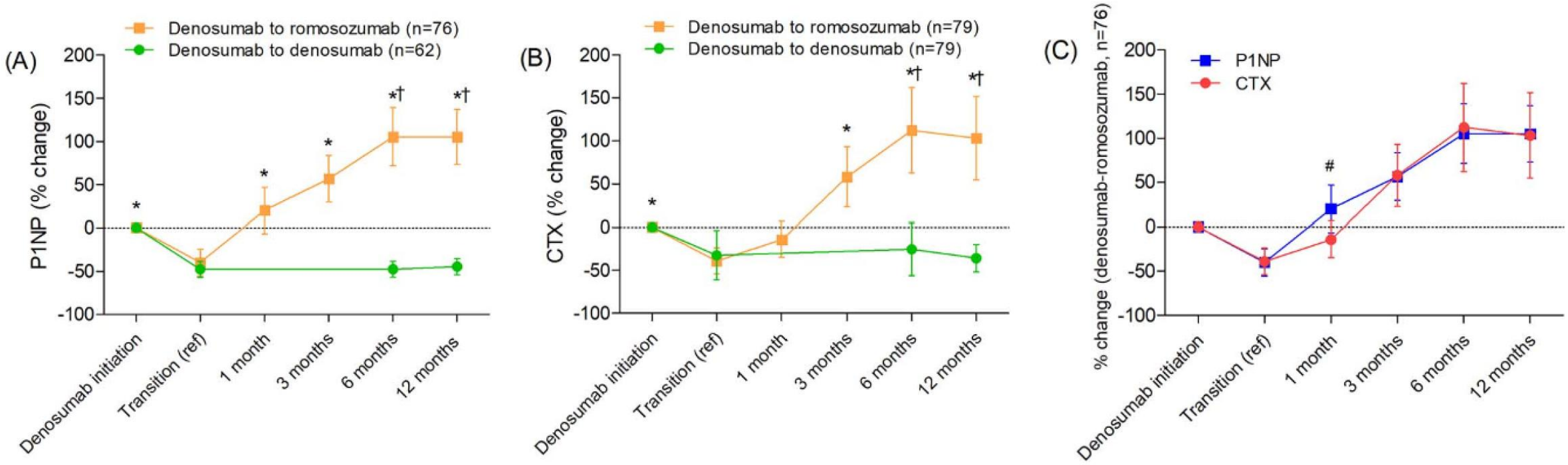




Hong, N et al ; *JBMR* (2025)

Denosumab → Romosozumab

Antiriassorbitivo → Osteoanabolico



Hong, N et al ; *JBMR* (2025)

Sospensione denosumab

Antiriassorbitivo → Antiriassorbitivo

1. Young patient with low risk of fracture → Denosumab treatment is generally not recommended

2. Denosumab treatment for short duration [i.e. up to 2.5 years] and low fracture risk → Switch to oral BPs for 12-24 months or administer zoledronate for 1-2 years depending on re-evaluation of BTMs and BMD

3. Denosumab treatment for long duration [i.e. more than 2.5 years] and/ or high fracture risk →

Continue denosumab for up to 10 years [Individualized decision after that timepoint]

Switch to zoledronate:

Begin 6 months after last denosumab injection and measure BTMs 3 and 6 months later. Consider repeated infusion of zoledronate in case of persistently increased BTMs

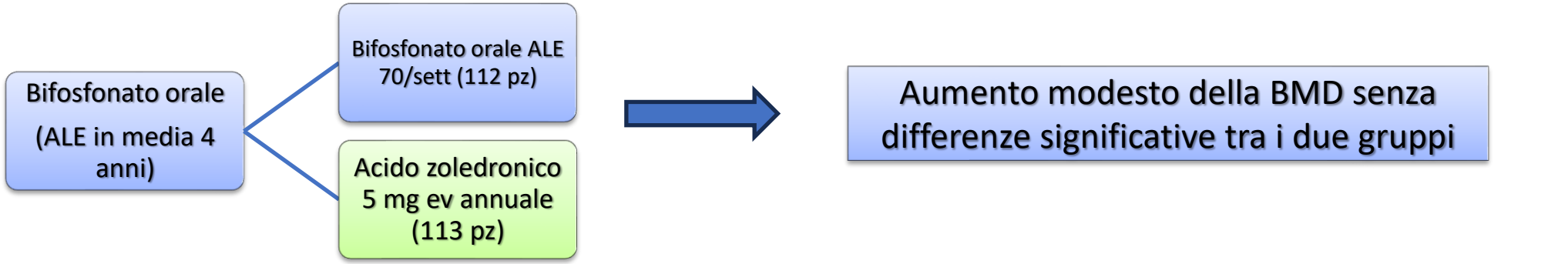
In case BTMs are not available administer zoledronate 6 and 12 months after last denosumab injection

If zoledronate is not an option due to availability, patient preference or intolerance: treat with oral BPs for 12-24 months depending on re-evaluation of BTMs and BMD

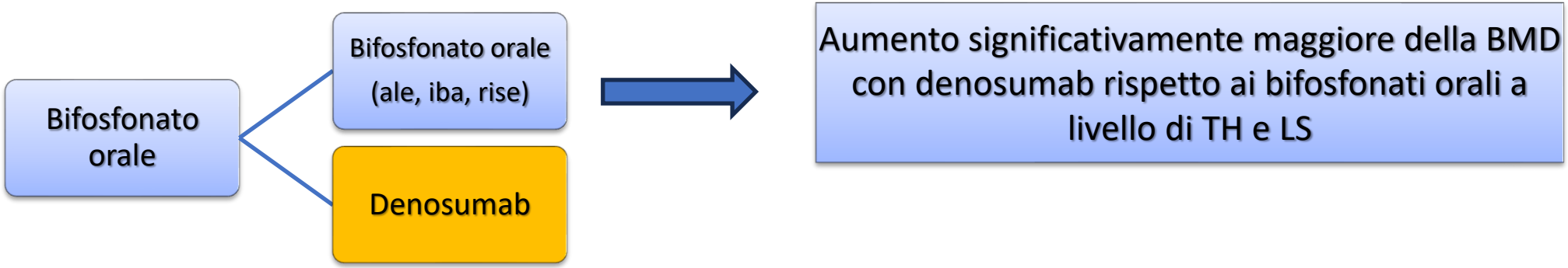
Fracture Risk and Management of Discontinuation of Denosumab Therapy: A Systematic Review and Position Statement by ECTS

Tsourdi, E. et al, JCEM (2020)

Antiriassorbitivo → Antiriassorbitivo



McClung et al, *Bone* (2007)



Kendler, D. Let al JBMR (2010)

Recknor, C et al Obstetrics and gynecology (2013)

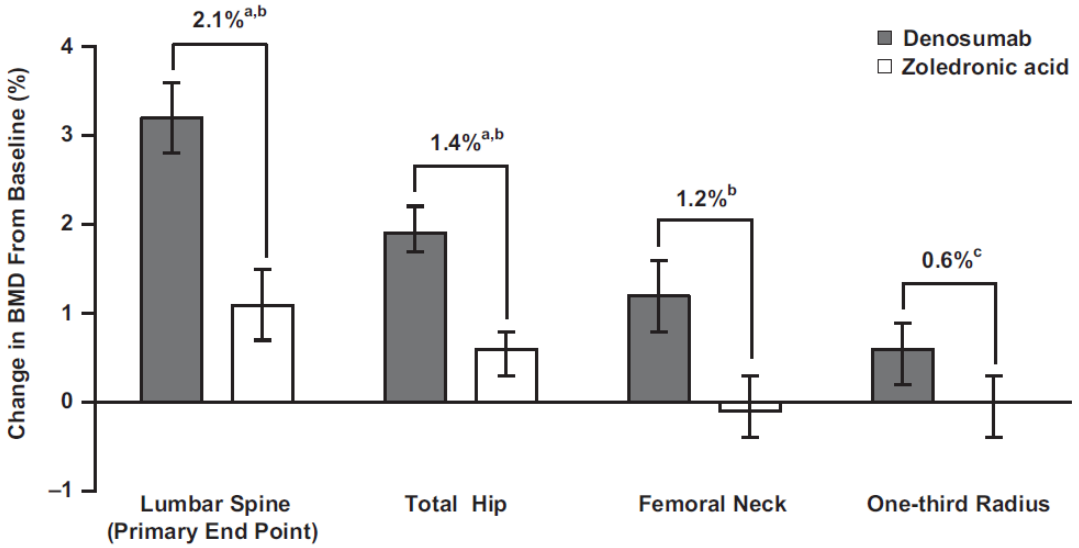
Roux, C et al Bone (2014)

Antiriassorbitivo → Antiriassorbitivo

Denosumab or Zoledronic Acid in Postmenopausal Women With Osteoporosis Previously Treated With Oral Bisphosphonates

643 donne in post-menopausa già trattate con BS orali

- Zoledronato 5 mg ev ogni 12 mesi (322)
- Denosumab 60 mg sc ogni 6 mesi (321)



Miller, P. D. et al; *JCEM* (2016)

Table 1. Baseline Demographics and Characteristics

	Denosumab (n = 321)	Zoledronic Acid (n = 322)
Age, y, mean (SD)	68.5 (7.1)	69.5 (7.7)
Race/ethnic group, n, %		
White or Caucasian	309 (96.3)	314 (97.5)
Asian	5 (1.6)	4 (1.2)
Black or African American	1 (0.3)	0
Other[a]	6 (1.8)	4 (1.2)
BMI, kg/m^2, mean (SD)	24.3 (4.0)	24.3 (4.2)
Years since menopause, mean (SD)	19.9 (8.2)	20.8 (8.9)
History of fracture, n, %		
Any	169 (52.6)	159 (49.4)
Osteoporotic	120 (37.4)	121 (37.6)
Nonvertebral	109 (34.0)	106 (32.9)
Vertebral	24 (7.5)	28 (8.7)
Lumbar spine BMD T-score		
Mean (SD)	−2.74 (0.83)	−2.64 (0.86)
≤−2.5, n, %	230 (71.7)	229 (71.1)
>−2.5, n, %	91 (28.3)	91 (28.3)
Total hip BMD T-score		
Mean (SD)	−1.93 (0.74)	−1.93 (0.80)
≤−2.5, n, %	74 (23.1)	75 (23.3)
>−2.5, n, %	246 (76.6)	243 (75.5)
Prior oral bisphosphonate treatment duration, y, mean (SD)	6.2 (3.8)	6.4 (3.7)
Serum CTX, pg/mL, median (Q1, Q3)	209 (146, 303)	212 (151, 297)
Serum CTX,[b] pg/mL, median (Q1, Q3)	211 (134, 303)	194 (133, 292)
Serum P1NP,[b] ng/mL, median (Q1, Q3)	26 (16, 34)	23 (19, 32)
Serum iPTH,[b] ng/mL, median (Q1, Q3)	39 (29, 49)	36 (29, 51)

Conclusioni

La terapia sequenziale:

- deve essere personalizzata sulla base del rischio fratturativo (n° fratture, tempo intercorso dalle fratture, BMD di partenza)
- deve essere finalizzata al raggiungimento di un target (treat to target)
- deve iniziare con l'uso di un anabolico (quando possibile)
- deve terminare con l'uso di un bifosfonato
- va sempre rivalutata sulla base del rischio fratturativo del paziente

Grazie per l’attenzione!