

FOCUS SU DENOSUMAB: EFFICACIA ANTI-FRATTURATIVA, SICUREZZA E TOLLERABILITÀ

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Denosumab è un anticorpo monoclonale umano di tipo IgG2, prodotto mediante tecnologia del DNA ricombinante, che lega con elevata affinità e specificità il ligando di RANK (RANKL). Il legame di denosumab a RANKL previene l'attivazione di RANK sulla superficie degli osteoclasti e dei relativi precursori. Impedendo l'interazione RANKL/RANK, **denosumab blocca in modo reversibile la formazione, la funzione e la sopravvivenza degli osteoclasti**, determinando pertanto una potente inibizione del riassorbimento osseo.

Denosumab 60 mg (Prolia®), somministrato per **via sottocutanea ogni 6 mesi**, è stato approvato in Europa nel 2010 per il trattamento dell'osteoporosi in donne e uomini ad aumentato rischio di frattura. In Italia la prescrizione di denosumab a carico del Sistema Sanitario Nazionale, sia in prevenzione primaria sia in prevenzione secondaria, è regolamentata dalla Nota AIFA 79 e può avvenire mediante la compilazione di **piano terapeutico, annuale e rinnovabile**, da parte di medici specialisti abilitati.

L'inibizione del riassorbimento osseo mediata da denosumab determina una riduzione statisticamente significativa degli indici di *turnover* osseo e un altrettanto significativo incremento della densità minerale ossea (BMD), effetto quest'ultimo che perdura anche nella terapia a lungo termine, con un **incremento cumulativo della BMD dopo 8 anni** di terapia pari al **18.4% alla colonna lombare e all'8.4% al femore totale**.

L'efficacia anti-fratturativa di denosumab è stata dimostrata nello **studio FREEDOM**, internazionale, di fase 3 randomizzato, in doppio cieco vs placebo, nel quale la somministrazione di denosumab (60 mg ogni 6 mesi per 36 mesi) ha significativamente **ridotto il rischio di fratture vertebrali (-68%), non vertebrali (-20%) e femorali (-40%) in donne in età post-menopausale** con osteoporosi. Inoltre, nell'estensione di tale studio la prosecuzione della terapia con denosumab oltre i 36 mesi si è dimostrata associata a un'ulteriore riduzione del rischio di fratture non vertebrali e a una persistente riduzione del rischio di frattura vertebrale, che **perdura fino a 8 anni di terapia continuativa**.

La somministrazione di denosumab si è inoltre dimostrata in grado di **ridurre** precocemente e significativamente rispetto a *placebo* il rischio di **fratture cliniche in donne trattate con inibitori dell'aromatasi** come terapia adiuvante per il carcinoma mammario (studio ABCSG-18) e di ridurre del 62% rispetto a *placebo* l'incidenza di fratture vertebrali a 36 mesi **in uomini con carcinoma prostatico avanzato sottoposti a terapia di deprivazione androgenica** (studio HALT). Con l'esclusione di quest'ultima specifica categoria di pazienti, l'efficacia anti-fratturativa di denosumab non è stata direttamente dimostrata nell'osteoporosi maschile. Tuttavia, poiché lo studio ADAMO ha dimostrato che in uomini con ridotta BMD il trattamento con denosumab per 24 mesi determina un incremento della BMD di entità sovrapponibile a quello ottenuto nelle donne con osteoporosi post-menopausale e negli uomini in deprivazione ormonale, è legittimo supporre che sia simile anche l'effetto sul rischio di frattura.

Analogamente, anche per quanto riguarda **l'osteoporosi da glucocorticoidi**, non sono disponibili studi clinici aventi la frattura come *end-point*. Tuttavia, anche in questo tipo di osteoporosi è stato dimostrato un incremento significativo della BMD associato al trattamento con denosumab, confermato anche in pazienti in terapia steroidea a lungo termine e precedentemente trattati con bisfosfonati.

Diversamente dai bisfosfonati, che risultano controindicati in caso di grave insufficienza renale, l'utilizzo di denosumab può essere preso in considerazione senza alcuna necessità di aggiustamento della dose anche in presenza di una grave **riduzione della funzione renale**, tenendo presente tuttavia che in tal caso sussiste un maggior rischio di sviluppare ipocalcemia successivamente alla somministrazione.

Denosumab è generalmente ben tollerato. Nello studio FREEDOM era stata riportata un'incidenza significativamente maggiore di eczema e celluliti gravi nel gruppo trattato con denosumab. Tuttavia, nell'estensione di tale studio l'incidenza di **eventi avversi**, come infezioni gravi, cellulite ed eczema, si è mantenuta estremamente bassa e non ha mostrato alcuna tendenza ad aumentare nel corso di 8 anni di trattamento. Sono stati osservati anche casi di osteonecrosi della mandibola (ONJ) e di fratture atipiche femorali (AFF), tuttavia con frequenze estremamente basse (4.2 casi di ONJ per 10000 soggetti/anno e 1.0 casi di AFF per 10000 soggetti/anno).



Elisa Cairoli (elisa.cairoli@live.it) & **Iacopo Chiodini**

Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano, UO di Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Il favorevole profilo di sicurezza è sicuramente uno dei fattori che favorisce un'adeguata **aderenza** al trattamento, requisito fondamentale per permettere l'efficacia di un intervento farmacologico. Gli studi disponibili in merito suggeriscono una migliore aderenza al trattamento con denosumab rispetto ad altre alternative terapeutiche per l'osteoporosi, in particolare i bisfosfonati, probabilmente attribuibile, oltre che alla buona tollerabilità del farmaco, anche a frequenza e via di somministrazione.

Un aspetto che differenzia in modo sostanziale denosumab dai bisfosfonati è la **reversibilità del suo effetto**, riconducibile al suo meccanismo di azione e alla mancata incorporazione della molecola nella matrice ossea. Dopo la sospensione di denosumab si assiste, infatti, a un incremento repentino degli indici di *turnover* osseo, che possono transitoriamente anche aumentare oltre i limiti di norma, riportandosi ai valori basali entro 24 mesi circa dalla sospensione, e a un altrettanto rapido decremento della BMD (-6.6% alla colonna lombare e -5.3% al femore totale entro i primi 12 mesi di interruzione), che tende a tornare ai livelli precedenti il trattamento. Il meccanismo alla base di questo **fenomeno di rimbalzo del riassorbimento osseo** non è completamente chiarito, ma potrebbe essere riconducibile a un elevato rapporto RANKL/osteoprotegerina o a un *pool* estremamente numeroso di precursori osteoclastici, che si attivano simultaneamente dopo la scomparsa di denosumab dal circolo. È estremamente plausibile che questo brusco incremento del *turnover* osseo e questa accelerata perdita di BMD si associno a un incremento del rischio di frattura. Vi sono numerosi *case-report* pubblicati nel 2016 che descrivono la precoce comparsa di fratture cliniche vertebrali, quasi sempre multiple, dopo la sospensione della terapia con denosumab: si tratta complessivamente di 112 fratture vertebrali verificatesi in 24 donne in età post-menopausale in un lasso di tempo compreso tra 2 e 10 mesi dopo il termine dell'effetto di denosumab (quindi da 8 e 16 mesi dall'ultima iniezione). Pertanto, considerata la possibile insorgenza estremamente precoce dell'evento fratturativo, il paziente dovrebbe venire opportunamente edotto circa l'importanza di **rispettare rigorosamente i tempi di somministrazione** di denosumab, così da incentivare una *compliance* ottimale alla terapia.

Ulteriori studi sono necessari per identificare eventuali marcatori di fragilità ossea dopo la sospensione di denosumab. In attesa dell'acquisizione di ulteriori informazioni in merito, l'interruzione di denosumab deve essere presa in considerazione con cautela. Qualora si ritenga comunque opportuno sospendere il trattamento (ad esempio in caso di prevenzione primaria), una **strategia** appropriata potrebbe essere quella di somministrare, a partire da 6 mesi dall'ultima iniezione di denosumab, un altro farmaco anti-riassorbitivo **per evitare il rimbalzo** del *turnover* osseo e il conseguente incremento del rischio di frattura nell'anno successivo alla sospensione di denosumab. In questo contesto, quindi, i bisfosfonati potrebbero avere un ruolo fondamentale. Al contrario, teriparatide non appare la scelta idonea, poiché indurrebbe un ulteriore incremento del *turnover* osseo, come suggeriscono anche i risultati dello studio DATA-Switch, che dimostrano come il passaggio a teriparatide da denosumab, a differenza della sequenza inversa, sia associato a una riduzione, almeno transitoria, della BMD. In quest'ottica emerge infine anche la necessità di riflettere, fin dal momento in cui si intraprende un trattamento con denosumab in un determinato paziente, su quale potrebbe essere poi l'eventuale terapia farmacologica successiva e restano pertanto quesiti aperti sulla modalità di gestione di determinate categorie di soggetti, come i pazienti con insufficienza renale grave, in cui la somministrazione di bisfosfonati è controindicata.

Bibliografia

1. Determinazione [n° 589/2015 del 14/05/2015](#), che sostituisce il testo della Nota 79 di cui alla Determinazione del 7 giugno 2011.
2. Papapoulos S, Lippuner K, Roux C, et al. The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study. *Osteoporos Int* [2015, 26: 2773-83](#).
3. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* [2009, 361: 745-55](#).
4. Gnant M, Pfeiler G, Dubsy PC, et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABC SG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* [2015, 386: 433-43](#).

5. Langdahl BL, Teglbjærg CS, Ho PR, et al. A 24-month study evaluating the efficacy and safety of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density: results from the ADAMO trial. *J Clin Endocrinol Metab* [2015, 100: 1335-42](#).
6. Mok CC, Ho LY, Ma KM. Switching of oral bisphosphonates to denosumab in chronic glucocorticoid users: a 12-month randomized controlled trial. *Bone* [2015, 75: 222-8](#).
7. Cairolì E, Eller-Vainicher C, Chiodini I. Update on denosumab in the management of postmenopausal osteoporosis: patient preference and adherence. *Int J Womens Health* [2015, 7: 833-9](#).
8. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, et al. Clinical features of 24 patients with rebound-associated vertebral fractures after denosumab discontinuation: systematic review and additional cases. *J Bone Miner Res* [2017, doi: 10.1002/jbmr.3110](#).
9. 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](#).