

RISCHIO DI INFEZIONI IN CORSO DI TERAPIA CON DENOSUMAB PER OSTEOPOROSI

Il denosumab è un potente farmaco anti-riassorbitivo, che esplica la sua azione attraverso l'inibizione di RANK-ligando, la citochina responsabile dell'attivazione e della maturazione dei pre-osteoclasti in osteoclasti maturi, le cellule deputate alla degradazione della matrice osteoide.

Il RANK-ligando è anche un modulatore del sistema immunitario, essendo coinvolto nell'organogenesi del tessuto linfoide, nello sviluppo dei linfociti T e B e nella formazione del timo (1); proprio per questo legame fra RANK-L e sistema immune, ai fini della sicurezza il potenziale rischio di infezioni è sempre stato considerato come esito secondario negli studi clinici randomizzati controllati (RCT) che hanno indagato gli effetti di denosumab su BMD e fratture.

È di recente pubblicazione (2) una **meta-analisi** che ha valutato, **nei pazienti trattati con denosumab per osteoporosi, il rischio di infezioni** in termini di SAEI (*Serious Adverse Events of Infections*). Sono stati inclusi **33 RCT** (per un totale di **22253 pazienti** di età > 18 anni), condotti fra il 2008 e il 2019, che hanno valutato gli effetti di denosumab al dosaggio per osteoporosi (60 mg sc ogni 6 mesi) vs qualsiasi altro farmaco *competitor* (*placebo*/nessun trattamento, bisfosfonato, teriparatide), escludendo quindi gli studi eseguiti nei pazienti oncologici metastatici per la prevenzione degli eventi scheletrici (denosumab al dosaggio di 120 mg sc ogni 28 giorni). Due revisori hanno applicato indipendentemente i criteri di inclusione/esclusione e analizzato i dati.

Anche se è stata trovata una maggiore incidenza di SAEI **durante trattamento con denosumab** vs qualsiasi altro farmaco *competitor* (RR 1.21, IC95% 1.04-1.40), l'analisi dei sottogruppi ha dimostrato un **aumento del rischio relativo vs placebo** (RR 1.23, IC95% 1.05-1.44) **ma non vs bisfosfonato o teriparatide**; inoltre, il rischio di SAEI **non era aumentato nei pazienti immuno-depressi** che assumevano terapia anti-riassorbitiva per osteoporosi indotta da glucocorticoidi.

Per quanto riguarda gli *outcome* secondari, nel gruppo denosumab è stata trovata una **maggiore prevalenza di infezioni dei distretti ORL** – faringite, rino-faringite, sinusite, otite media, labirintite – (RR 2.66, IC95% 1.20-5.91) e **gastro-enterico** – gastro-enterite, diverticolite, gastrite HP+, colecistite, appendicite, infezione da *Clostridium Difficile* – (RR 1.43, IC95% 1.02-2.01). Tuttavia, non vi era differenza significativa fra i due gruppi se si considerava il rischio per qualsiasi infezione (RR 1.03, IC95% 0.99-1.06) o la mortalità infettiva (RR 0.50, IC95% 0.20-1.23).

Gli autori sottolineano come la suddetta metanalisi abbia i seguenti **limiti**: l'eterogeneità degli studi inclusi, l'insufficienza dei dati inerenti le differenze fra maschi e femmine e la possibile presenza in alcuni pazienti di fattori predisponenti l'evento infettivo.

Gli autori concludono affermando che il paziente candidato a terapia anti-riassorbitiva dovrebbe essere informato circa il potenziale rischio infettivo di denosumab. È però doveroso ricordare che **il rapporto rischio/beneficio rimane a favore del beneficio** in tutti i pazienti affetti da osteoporosi candidati a terapia anti-riassorbitiva, soprattutto nei pazienti ad alto rischio fratturativo (3).

Bibliografia

1. Walsh MC, Choi Y. Biology of the RANKL-RANK-OPG system in immunity, bone, and beyond. *Front Immunol* 2014, 5: 511.
2. Diker-Cohen T, Rosenberg D, Avni T, et al. Risk for infections during treatment with denosumab for osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2020, 105: dgz322.
3. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017, 5: 513–23.

