

ASSOCIAZIONE FRA DENOSUMAB E TERIPARATIDE NELLE DONNE CON OSTEOPOROSI POST-MENOPAUSALE

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

L'introduzione dei bisfosfonati (BP) negli anni '90 ha modificato significativamente l'approccio terapeutico all'osteoporosi, perché questi farmaci si sono dimostrati in grado di ridurre il rischio di frattura dei pazienti trattati¹. Con la commercializzazione del teriparatide (TPTD), farmaco particolarmente efficace nei pazienti con osteoporosi severa, l'obiettivo della terapia si è spostato dall'inibizione dell'attività osteoclastica alla stimolazione dell'osteo-formazione osteoblastica².

Dato che nessun farmaco è in grado di azzerare il rischio di frattura, si è subito pensato che l'associazione di un anti-riassorbitivo (BP) e un osteo-anabolizzante (TPTD) potesse indurre una maggiore efficacia anti-fratturativa. Gli studi di combinazione, purtroppo, hanno dato risultati deludenti, non mostrando alcun vantaggio dell'associazione, rispetto alla mono-somministrazione dei singoli farmaci¹.

Recentemente è stato commercializzato un nuovo farmaco anti-riassorbitivo, il denosumab (Dmab), che è un anticorpo monoclonale diretto contro RANKL. In studi *head-to-head* fra alendronato e Dmab, è stato dimostrato che quest'ultimo è in grado di produrre un'inibizione del riassorbimento osseo significativamente superiore a quella del BP³⁻⁴. In un lavoro condotto su ratti, la co-somministrazione di osteoprotegerina, che ha un'azione analoga a Dmab, e TPTD ha indotto un incremento della densità minerale e della resistenza ossea maggiore rispetto ai due farmaci somministrati da soli¹.

Sulla base di queste osservazioni è stato recentemente pubblicato lo studio DATA, che ha valutato gli effetti della somministrazione di TPTD e Dmab da soli, o in combinazione, su 94 donne con osteoporosi post-menopausale. Nel gruppo che aveva assunto per 12 mesi la terapia di combinazione sono stati osservati incrementi della BMD lombare e femorale pari, rispettivamente, al 9.1% e al 4.9%. Nelle stesse sedi ossee ciascun farmaco, in mono-somministrazione, ha prodotto incrementi significativamente inferiori a quelli della terapia combinata. Una possibile spiegazione di queste differenze può essere fornita dall'andamento dei marcatori di *turn-over* osseo: infatti, l'associazione di TPTD e Dmab ha indotto un'inibizione del marcatore di riassorbimento (β -CTX) ampia e prolungata, sovrapponibile a quella osservata nel gruppo trattato con il solo Dmab; al contrario il marcatore di osteo-formazione risultava meno soppresso dalla terapia di combinazione, rispetto a quella con il solo Dmab.

I risultati di questo studio dimostrano che **Dmab, al contrario dei BP, è in grado di sopprimere il riassorbimento osseo anche quando venga somministrato in combinazione con TPTD** e che, allo stesso tempo, **l'effetto osteo-anabolizzante di TPTD non viene completamente inibito dall'azione di Dmab**. Queste due azioni sono probabilmente alla base dell'incremento di BMD dimostrato dalla terapia di combinazione fra TPTD e Dmab. L'interesse di questo studio, al di là della ridotta numerosità del campione, risiede nella dimostrazione dell'esistenza di un effetto sinergico fra TPTD e Dmab e apre importanti orizzonti sia sulle terapie di combinazione, sia, forse, su quelle sequenziali.

Bibliografia

1. Tsai JN, Uihlein AV, Lee H, et al. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial. *Lancet* doi: [10.1016/S0140-6736\(13\)60856-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60856-9).
2. 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: 1434–41.
3. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res* 2010, 25: 72–81.
4. Brown JP, Prince RL, Deal C, et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res* 2009, 24: 153–61.