

DENOSUMAB E FRATTURE FEMORALI ATIPICHE

Vincenzo Toscano

Una recente nota informativa dell'AIFA, che richiama l'attenzione dei Clinici sul rischio di fratture femorali atipiche (FFA) in corso di terapia con denosumab [1], testualmente riporta: *“Casi di frattura femorale atipica sono stati confermati in pazienti che ricevevano Prolia e che partecipavano alla fase di estensione in corso dello studio pivotal in aperto di fase 3 sulle fratture, nella osteoporosi post-menopausale (FREEDOM). La durata dell'esposizione a Prolia al momento della diagnosi di frattura femorale atipica era a partire da 2 anni e mezzo. Questi eventi si sono verificati raramente ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) sulla base di 8.928 soggetti esposti a Prolia in studi sulla perdita ossea”*.

In realtà l'estensione dello studio FREEDOM è stata pubblicata nel marzo 2012 e nell'articolo non vengono riportati casi di FFA, sia nel gruppo di pazienti destinati al trattamento “extended”, sia in quelli del braccio placebo assegnati al “cross-over” [2].

Con ogni probabilità la nota AIFA riprende quella diramata, alcuni mesi fa, dalla Compagnia “AMGEN Canada Inc”, congiuntamente all'Agenzia della salute canadese (Health Canada), nella quale venivano segnalati alcuni casi di FFA, con un'incidenza inferiore a 1 su 10.000 pazienti, su un campione di 31.266 soggetti/anno trattati con denosumab [3].

Ad ogni modo si ricorda che **si tratta di eventi estremamente rari**.

È stato anche riportato il caso di una donna ottantunenne, con insufficienza renale cronica, iperparatiroidismo secondario e osteopenia, andata incontro a FFA dopo una singola iniezione di denosumab [4]. Il caso è molto interessante, perché permette alcune valutazioni. Infatti, in una revisione sistematica della letteratura, veniva chiaramente evidenziato che i casi di FFA, in corso di terapia con bisfosfonati, avvenivano in pazienti trattate senza indicazione; infatti il 75% dei casi descritti assumeva bisfosfonati pur avendo semplicemente un'osteopenia (T-score $> - 2.5$) e addirittura il 18% della casistica era in terapia nonostante presentasse valori di densità minerale ossea nella norma al momento della FFA [5]. Questi autori hanno anche dimostrato come molti cofattori giochino un ruolo fondamentale della patogenesi delle FFA, in particolare il concomitante uso di steroidi e/o di inibitori della pompa protonica [5].

Un'attenzione particolare va riservata **alla sintomatologia clinica**. Le FFA, infatti, presentano sintomi prodromici caratteristici, quali il dolore, *sine causa*, a livello dell'inguine, della coscia e dell'osso femorale. Tale sintomatologia non deve essere mai sottovalutata, perché permette, con semplici indagini radiologiche, di identificare la FFA prima che si verifichi [6].

In merito alla sua **eziopatogenesi**, potrebbe giocare un ruolo l'eccessiva soppressione del turn-over osseo, indotta dai bisfosfonati e, probabilmente, dal denosumab. Anche su questo punto il dubbio è tuttavia legittimo; infatti, nel caso della paziente ottantunenne [4] i marcatori di turn-over osseo erano perfettamente nella norma.

In conclusione, **tutti i Medici dovrebbero avvisare i propri pazienti, in trattamento con farmaci anti-riassorbitivi, di riferire la comparsa di dolore insolito a livello dell'inguine, della coscia o del femore**; in questo caso dovrebbero valutare radiologicamente sia la sede del dolore, sia il femore controlaterale, per evidenziare la presenza dei segni prodromici e patognomonici di FFA [1,3,5-6].

Comunque va ricordato che il **rapporto rischio/beneficio** della terapia con bisfosfonati e/o denosumab è ancora **estremamente favorevole** a questi farmaci, perché la riduzione del numero di fratture osteoporotiche “classiche” è enormemente superiore al rischio di incorrere in FFA [4].

Bibliografia

1. http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/nii_prolia_20022013.pdf
2. Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM extension. *J Bone Miner Res* **2012**, *27*: 694–701.
3. http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2012/prolia_hpc-cps-eng.php
4. Papparodis R, Buehring B, Binkley N, Pelley E. An unusual subtrochanteric fracture in a patient receiving denosumab. *Endocr Pract* **2013 Jan 21**: 1-17 [Epub ahead of print].
5. Giusti A, Hamdy NAT, Papapoulos SE. Atypical fractures of the femur and bisphosphonate therapy. A systematic review of case/case series studies. *Bone* **2010**, *47*: 169–80.
6. Shane E, Burr D, Ebeling PR, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society of Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* **2010**, *25*: 2267-94.
7. Vescini F, Cesareo R, Zini M. Terapia dell'osteoporosi primaria. Endowiki.
(http://www.endowiki.it/index.php?option=com_content&view=article&id=307&Itemid=500&lang=it)