

# Il ruolo dell'inibizione del rank-ligando nel trattamento dell'osteoporosi postmenopausale

## *The role of rank-ligand inhibition in the treatment of postmenopausal osteoporosis*

M. Varenna<sup>1</sup>, D. Gatti<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centro per la Diagnosi e la Terapia delle Patologie Osteometaboliche, U.O.C. Day Hospital di Reumatologia, Dipartimento di Reumatologia, Istituto "Gaetano Pini", Milano;

<sup>2</sup>Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università di Verona

### SUMMARY

*Osteoporosis is a skeletal disease affecting millions of people worldwide in which a decreased bone mass and a microarchitectural deterioration compromise bone strength leading to bone fragility and increased susceptibility to fracture. Bone turnover increases at menopause, with osteoclast-mediated bone resorption exceeding bone formation. Recent discoveries in bone biology have demonstrated that RANKL, a cytokine member of the tumor necrosis factor superfamily, is an essential mediator of osteoclast formation, function and survival. Denosumab is a fully human monoclonal antibody with a high affinity and specificity for human RANKL. By binding to its target, denosumab prevents the interaction of RANKL with its receptor RANK on osteoclasts and their precursors and inhibits osteoclast-mediated bone resorption. Administered as a subcutaneous injection every six months, denosumab has been shown to decrease bone turnover and to increase bone mineral density in postmenopausal women with low bone mass and osteoporosis. In these patients denosumab significantly reduced the risk of vertebral fractures, hip fractures and non-vertebral fractures. In all clinical trials published to date, denosumab was well tolerated with an incidence of adverse events, including infections and malignancy, generally similar to subjects receiving placebo or alendronate. The denosumab therapeutic regimen consisting in a subcutaneous injection every 6 months may increase patient compliance and persistence with a further benefit from treatment. By providing a new molecular target for osteoporosis treatment, denosumab is a promising drug for the treatment of postmenopausal osteoporosis and the prevention of fragility fractures.*

Reumatismo, 2010; 62(3):163-171

### INTRODUZIONE

Gli ultimi dati ISTAT aggiornati a Gennaio 2009 mostrano come la quota degli ultrasessantacinquenni rappresenti oltre il 19% di tutta la popolazione residente in Italia (1), con proiezioni future che indicano come tale percentuale sia destinata a rappresentare circa un quarto della popolazione totale entro la fine dell'attuale decennio. La spesa devoluta alla prevenzione e al trattamento delle patologie cronico-degenerative subisce quin-

di l'effetto moltiplicativo del costante aumento dell'età media e dell'incremento percentuale della quota di soggetti anziani che rappresentano il bersaglio naturale di tali affezioni.

In questo contesto, le patologie dell'apparato locomotore e l'osteoporosi (OP) in particolare occupano una posizione di rilevanza preminente. L'OP, infatti, costituisce uno degli aspetti più preoccupanti in ragione sia dell'elevato numero di eventi fratturativi destinati a verificarsi, sia degli enormi oneri economici e sociali che comporta la gestione del paziente fratturato, ascrivibili a voci quali il trattamento medico e chirurgico, la riabilitazione e il supporto assistenziale della disabilità conseguente alle fratture da fragilità.

Alcune cifre possono servire a quantificare in modo approssimativo l'impatto sanitario ed economi-

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Massimo Varenna  
Day Hospital di Reumatologia.  
Istituto Ortopedico Gaetano Pini  
Via Gaetano Pini, 9 - 20122 Milano  
E-mail: varenna@gpini.it

co dell'OP. Si stima che circa 75 milioni di individui in Europa, Stati Uniti e Giappone siano affetti da OP (2) e che una donna su tre e un uomo su cinque andrà incontro ad una frattura da fragilità (3, 4), con una stima del rischio per le fratture più frequenti (femore, vertebre e radio distale) del 40%, simile cioè al rischio di cardiopatia ischemica (5) e, relativamente al sesso femminile, con una mortalità legata alle complicanze della frattura di femore pari a quella del carcinoma mammario (6). Le proiezioni future sembrano mostrare uno scenario ancora più inquietante, con un incremento previsto per le fratture di femore entro il 2050 pari al 310% nei maschi e al 240% nelle femmine (7).

Nell'ambito della Comunità Europea, le 414.000 fratture di femore verificatesi nel 2000 sembrano destinate a divenire 972.000 entro i prossimi 40 anni e, di conseguenza, il numero di posti-letto ospedalieri destinati al ricovero di tali pazienti dovrà passare dagli attuali 25.000 ad oltre 56.000 nel 2050 (8).

Al di là delle cifre, il dato più allarmante è a tutt'oggi rappresentato dalla sottostima di tali evidenze. Sebbene una precedente frattura da OP aumenti dell'86% il rischio di successive fratture (9), la grande maggioranza di tali pazienti (probabilmente l'80%) non viene adeguatamente diagnosticata, né trattata (10), perdendo quindi l'opportunità di impiegare gli strumenti ad oggi disponibili in grado di ridurre significativamente la probabilità di incorrere in una successiva frattura.

Un altro aspetto che relativamente all'OP contribuisce in modo sostanziale alla ridotta efficacia degli strumenti terapeutici è la scarsa aderenza da parte dei pazienti alle terapie prescritte (11). In questi termini l'OP e i farmaci attualmente impiegati per il suo trattamento sembrano assommare tutte le caratteristiche che vengono correlate ad una scarsa aderenza terapeutica: la malattia è cronica, tipica del soggetto anziano ed asintomatica sino al verificarsi dell'evento fratturativo; i trattamenti vengono impiegati cronicamente, prevedono delle modalità d'assunzione relativamente complesse, possono generare effetti collaterali e il paziente non avverte alcun miglioramento soggettivo connesso alla loro assunzione.

Inoltre, l'obiettivo terapeutico è abitualmente rappresentato dalla misurazione densitometrica che, necessariamente, richiede tempi di rivalutazione durante i quali il paziente ha già avuto modo di sospendere il trattamento.

A riprova delle difficoltà che abitualmente si incontrano nell'ottenere un'aderenza terapeutica ade-

guata, sono stati pubblicati negli ultimi anni una serie di studi dai risultati tra loro sostanzialmente coerenti, che mostrano come circa il 50% dei pazienti trattati con bisfosfonati orali abbandonò il trattamento durante il primo anno dall'inizio della terapia (12, 13) e come una copertura farmacologica di questo tipo sia del tutto inefficace nel prevenire le fratture da fragilità (14).

Partendo da tali evidenze, diventa quindi indispensabile individuare nuovi trattamenti e, soprattutto, nuove modalità di somministrazione dei farmaci in grado di risolvere la problematica della bassa aderenza alle terapie per l'OP.

## IL RUOLO DEL SISTEMA RANKL/RANK/OPG NELLA PATOGENESI DELL'OSTEOPOROSI

Il processo di invecchiamento comporta in entrambi i sessi una graduale riduzione della densità ossea, ma le donne vanno sistematicamente incontro ad una fase di rapida ed intensa perdita di massa ossea che coincide con la menopausa. L'aumento di attività degli osteoclasti, il prolungamento della loro vita media e l'aumentato numero dei siti attivi di rimodellamento osseo sono i momenti fisiopatologici essenziali di tale fenomeno, che viene innescato dal deficit estrogenico e dalla conseguente aumentata produzione di citochine in grado di stimolare l'osteoclastogenesi ed inibire l'apoptosi osteoclastica (15).

La comprensione dei meccanismi che presiedono all'osteoclastogenesi risale alla fine degli anni '90, quando diversi studi avevano iniziato a caratterizzare il ruolo del sistema RANK-ligando/Osteoprotegerina nel controllo della maturazione osteoclastica. Sotto il controllo di svariati fattori comprendenti ormoni, fattori di crescita e alcune citochine, l'osteoblasta è in grado di esprimere e di liberare uno specifico mediatore appartenente alla famiglia del Tumor Necrosis Factor denominato RANK-ligando (RANKL), che è in grado di interagire con un recettore specifico denominato RANK presente sia sui precursori ematopoietici mononucleati della linea monocito-macrofagica sia sugli osteoclasti maturi.

L'interazione fra RANKL e RANK promuove la differenziazione dei precursori mononucleati in precursori multinucleati e, in ultima analisi, in osteoclasti maturi (16).

Questo meccanismo risulta essere essenziale per la formazione, la funzione e la sopravvivenza dell'osteoclasta e rappresenta la condizione neces-

saria perché l'osteoclasta possa svolgere la sua azione di riassorbimento dell'osso. In vivo esiste un meccanismo di controllo fisiologico rappresentato da un recettore "esca" denominato Osteoprotegerina (OPG), anch'esso di derivazione osteoblastica, in grado di legare il RANKL e di bloccarne l'interazione con i recettori presenti sui pre-osteoclasti, impedendone di fatto la differenziazione, oltre ad inibire l'attivazione degli osteoclasti maturi e a ridurne la sopravvivenza.

L'importanza di questo sistema come motore principale ed essenziale dell'osteoclastogenesi è esemplificata dai dati derivanti dagli esperimenti di manipolazione genetica negli animali da esperimento. I ratti che iperesprimono il RANKL sviluppano precocemente una condizione di OP secondaria all'eccessivo riassorbimento osseo; allo stesso modo, quando non è presente produzione osteoblastica di OPG, come avviene nei ratti knock-out per il gene che codifica tale proteina, il prevalere del RANKL conduce ad un'esaltata osteoclastogenesi con conseguente precoce sviluppo di OP.

Quando invece è il RANKL a non essere prodotto, si assiste in questi animali ad un marcato incremento della densità minerale ossea (17). In generale quindi è possibile affermare che l'attività osteoclastica è strettamente dipendente dal rapporto tra RANKL e OPG. Quando quest'ultima prevale, l'attivazione osteoclastica viene inibita e il riassorbimento osseo è rallentato, mentre quando prevale il RANKL, l'osteoclastogenesi è esaltata e

il riassorbimento osseo procede con conseguenze negative sull'omeostasi scheletrica (16). Studi recenti hanno definitivamente dimostrato che la carenza estrogenica nella donna è in grado di indurre un'iperespressione di RANKL nell'ambiente midollare, diversamente da quanto si osserva in premenopausa o quando la menopausa viene trattata con una terapia estrogenica sostitutiva (18).

### DENOSUMAB

Sulla base di queste premesse, risulta evidente che l'inibizione della formazione, della funzione e della sopravvivenza degli osteoclasti attraverso un'inibizione del RANKL può rappresentare una via efficace per modificare la fisiopatologia del riassorbimento osseo e contrastare quindi il momento patogenetico fondamentale nell'OP postmenopausale.

Denosumab è un anticorpo monoclonale di tipo IgG2 completamente umano caratterizzato da un'elevata affinità e specificità per il RANKL umano e in grado di contrastarne efficacemente l'attività biologica.

Negli studi clinici fino ad ora effettuati non si è riscontrata la comparsa di anticorpi neutralizzanti in ragione del basso potenziale antigenico legato alla struttura totalmente umana. L'effetto dell'anticorpo consiste nel legare il RANKL impedendone l'interazione con il RANK in modo da inibire l'osteoclasto-

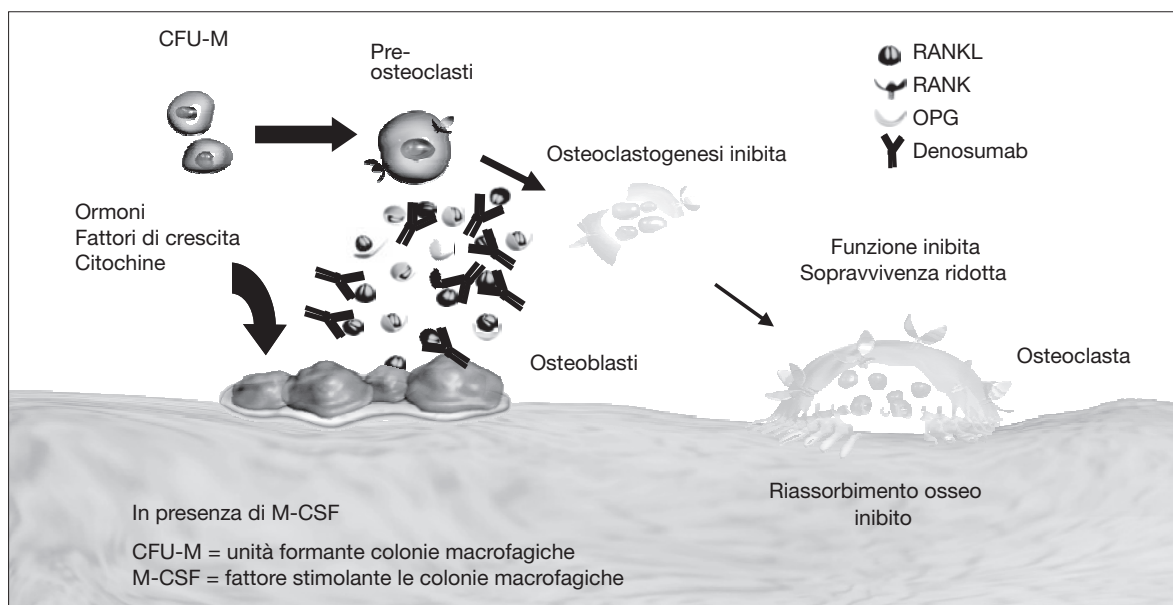


Figura 1 - Meccanismo d'azione di denosumab.

clastogenesi, impedendo di fatto il riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti (Fig. 1). L'effetto biologico persiste finché l'anticorpo è presente in concentrazioni adeguate e appare totalmente reversibile dopo la sospensione del trattamento. Analogamente ad altri anticorpi umani, la farmacocinetica di denosumab è non lineare. Ad una fase prolungata di assorbimento durante la quale il farmaco raggiunge il picco di concentrazione tra i 5 e i 21 giorni, segue una fase- $\beta$  con un'emivita sierica superiore ai 30 giorni, prima di una rapida fase finale di eliminazione.

L'assorbimento del farmaco avviene probabilmente attraverso il sistema linfatico e l'eliminazione attraverso il sistema reticolo-endoteliale. Denosumab non sembra essere filtrato o escreto a livello renale (19).

## PROFILO DI EFFICACIA

L'effetto di denosumab sul rimodellamento osseo è stato inizialmente studiato su donne sane in menopausa (Fase 1) mediante la valutazione dei marcatori di turnover osseo. Quarantanove donne in menopausa sono state trattate con una singola somministrazione sottocutanea (sc) di denosumab a dosaggi crescenti (0,01 - 0,03 - 0,1 - 0,3 - 1,0 o 3,0 mg/kg) o con placebo (20). Il follow-up prevedeva un controllo fino a 6 mesi che, nel caso dei 3 dosaggi maggiori, veniva protratto fino a 9 mesi dalla somministrazione del farmaco. L'NTX urinario (cross-linked N-telopeptide del collagene di tipo I; marker di riassorbimento osseo) è andato incontro ad una rapida (entro 12 ore) e marcata riduzione (che ha raggiunto l'84%). Questo effetto si manteneva nel tempo (fino a 6 mesi) e risultava del tutto reversibile. Un andamento simile presentava anche la BALP (isoenzima osseo della fosfatasi alcalina; marker di neoformazione ossea), ma l'effetto era più tardivo e meno marcato.

La successiva fase di sviluppo del farmaco (Fase 2) ha coinvolto donne in menopausa con bassa densità ossea. Le pazienti incluse presentavano un T-score (differenza in termini di deviazioni standard tra la misura del soggetto e la media delle donne giovani sane) lombare compreso tra -1,8 e -4,0 oppure femorale (collo femorale o femore totale) compreso tra -1,8 e -3,5. In questo studio randomizzato e controllato contro placebo (in doppio cieco) o alendronato settimanale alla dose di 70 mg (in aperto) (21) sono state reclutate 412 donne, che sono state suddivise in maniera casuale nei

vari gruppi di trattamento. Lo studio, infatti, prevedeva un gruppo placebo, un gruppo trattato con alendronato orale settimanale e diversi gruppi trattati con denosumab sc.: 6, 14, o 30 mg ogni 3 mesi (3M) oppure 14, 60, 100, o 210 mg ogni 6 mesi (6M). L'obiettivo primario dello studio era relativo all'effetto sulla densità minerale ossea (BMD: bone mineral density) lombare dopo 12 mesi. Dai risultati emergeva un effetto dose/intervallo dipendente di denosumab sulla BMD lombare (variazioni significative comprese tra +3,0 e +6,7%). Più modesti, seppur significativi, gli incrementi registrati a carico degli altri siti scheletrici. I dosaggi più efficaci di denosumab sono risultati essere 30 mg ogni 3M e 60 mg 6M. Il successivo prolungamento del trattamento a 24 mesi ha confermato il dato, rilevando un continuo aumento della BMD e una persistente inibizione del turnover osseo (22).

Tale studio è stato poi ulteriormente prolungato per altri 24 mesi dopo una riassegnazione dei gruppi di trattamento (23). I pazienti in alendronato hanno sospeso il trattamento e non hanno assunto nessun altro farmaco; i pazienti in placebo hanno proseguito con tale trattamento per tutti i 48 mesi, mentre i pazienti che inizialmente assumevano denosumab sono stati suddivisi in 3 gruppi: un gruppo ha proseguito con denosumab 60 mg 6M, un gruppo ha interrotto il trattamento attivo per i successivi 24 mesi e l'ultimo gruppo ha interrotto il trattamento attivo per 12 mesi e ha poi ripreso la terapia con denosumab 60 mg 6M per i rimanenti 12 mesi. Dai risultati è emerso che i pazienti che hanno mantenuto il trattamento con denosumab per 48 mesi sono andati incontro a continui e rilevanti aumenti densitometrici (colonna lombare +9,4-11,8% rispetto al basale; femore totale +4,0-6,1% rispetto al basale) e hanno presentato un turnover osso ridotto per l'intera durata dello studio. Nel gruppo che ha sospeso il trattamento con denosumab è stata osservata una perdita di massa ossea paragonabile al guadagno registrato durante i primi 24 mesi di terapia, con valori di BMD che sono ritornati a livelli simili al basale a 48 mesi e comunque superiori rispetto a quelli del gruppo placebo. Alla sospensione della terapia è stata inoltre osservata una ripresa del turnover osseo, con livelli dei marcatori che sono risultati superiori al basale dopo 12 mesi e che si sono normalizzati dopo 24 mesi dalla sospensione stessa. Questo tipo di andamento dei marcatori ossei appare simile a quanto descritto alla sospensione della terapia ormonale sostitutiva (24) e si di-

stingue invece da quanto abitualmente si osserva alla sospensione dei bisfosfonati. Infatti, nel gruppo che ha sospeso alendronato dopo 24 mesi di trattamento sono stati osservati decrementi più limitati della BMD e una più modesta ripresa del turnover osseo, con marcatori che sono rimasti al di sotto dei livelli di partenza. Infine, nel gruppo che dopo un anno di sospensione ha ripreso la terapia con denosumab 60 mg 6M la risposta densitometrica è risultata del tutto sovrapponibile a quella registrata durante il primo anno di terapia. Tali evidenze testimoniano come l'effetto di denosumab sia totalmente reversibile alla sospensione del trattamento e venga ripristinato al momento della sua ripresa. Un ulteriore prolungamento dello studio per altri 2 anni, al fine di valutare la sicurezza e l'efficacia di un trattamento protratto (fino a 6 anni) con denosumab, ha recentemente dimostrato come il farmaco sia ben tollerato e produca continui aumenti della BMD (25).

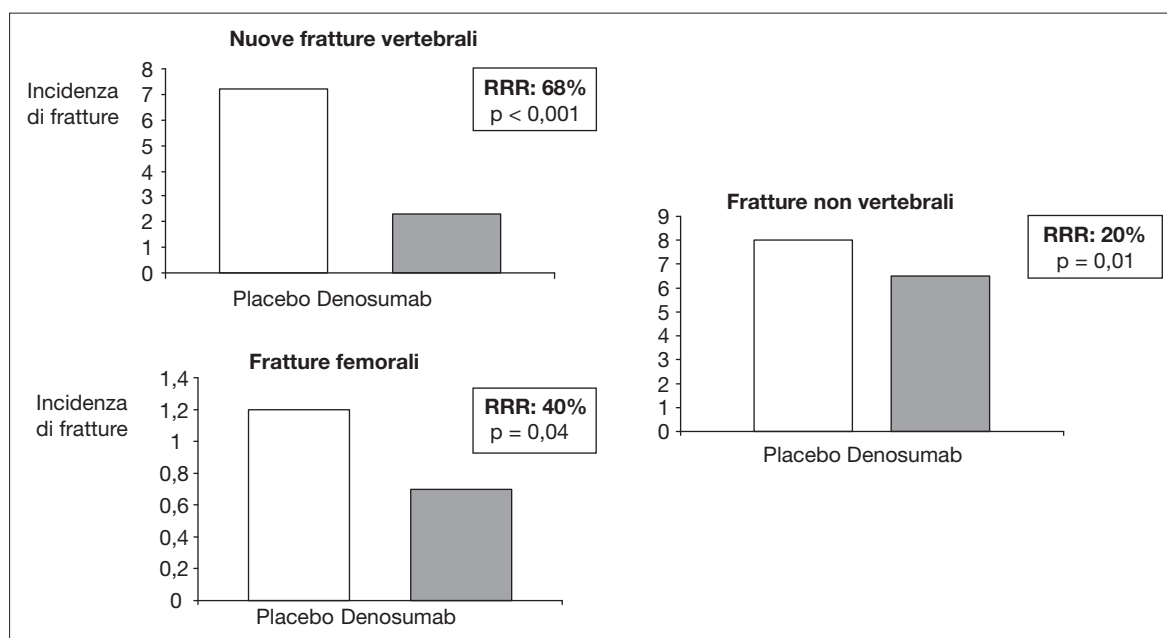
Gli studi descritti sono il fondamento dei trial clinici di fase 3 che hanno valutato vari aspetti del trattamento con denosumab quali l'efficacia anti-fratturativa, l'efficacia nella prevenzione della perdita ossea postmenopausale e il posizionamento rispetto alle terapie attuali. Lo studio FREEDOM (Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every 6 Months) è lo studio clinico pivotal della durata di 3 anni che ha coinvolto 7.868

donne con OP postmenopausale suddivise, in maniera randomizzata ed in doppio cieco, a ricevere denosumab 60 mg sc ogni 6 mesi (3.902 pazienti) o placebo (3.906 pazienti) (26). Al momento dell'arruolamento le donne presentavano valori di T-score della BMD lombare o del femore totale inferiori a -2,5 e superiori o uguali a -4 e nel 23% circa della popolazione era già presente una pregressa frattura vertebrale.

L'obiettivo primario dello studio era relativo alle nuove fratture vertebrali a 36 mesi, mentre gli obiettivi secondari valutavano l'effetto anche sulle fratture non vertebrali e di femore. I risultati hanno evidenziato il rilevante effetto protettivo del trattamento sull'incidenza delle nuove fratture vertebrali: 2,3% nel gruppo trattato con denosumab vs 7,2% nel gruppo placebo, con una riduzione del rischio relativo del 68% ( $p < 0,001$ ). Il farmaco ha assicurato anche una significativa riduzione dell'incidenza di fratture non vertebrali (riduzione del rischio relativo del 20%,  $P=0,01$ ) e di fratture femorali (riduzione del rischio relativo del 40%,  $P=0,04$ ) (Fig. 2).

Gli studi descritti di seguito hanno invece voluto valutare il posizionamento del farmaco rispetto alle opportunità terapeutiche disponibili, considerando i bisfosfonati, ed in particolare alendronato settimanale, come terapia di riferimento.

Lo studio DECIDE (Determining Efficacy: Com-



**Figura 2** - Riduzione del rischio relativo di frattura a 3 anni con denosumab in 7.868 donne in postmenopausa con osteoporosi (Studio FREEDOM) (26).

parison of Initiating Denosumab versus alEndronate) è uno studio di fase 3 della durata di un anno, controllato in doppio cieco, double-dummy (ogni paziente assume il placebo di un trattamento e la forma attiva dell'altro), che ha confrontato l'effetto densitometrico di denosumab 60 mg 6M rispetto ad alendronato settimanale 70 mg (27). Il trial ha coinvolto 1189 donne in menopausa con T-score lombare o femorale inferiore o uguale a -2,0 e aveva come obiettivo primario la non inferiorità delle variazioni densitometriche a livello del femore totale. In realtà, dopo 12 mesi, l'aumento della BMD nel gruppo trattato con denosumab è risultato essere significativamente superiore a quello prodotto da alendronato, non solo a livello del femore totale (denosumab 3,5% vs alendronato 2,6%,  $P < 0,0001$ ), ma in tutti i siti scheletrici misurati. La differenza rispetto al gruppo trattato con alendronato è risultata sempre statisticamente significativa ( $P \leq 0,0002$ ) e pari a +0,6% al collo femorale, +1,0% al trocantere, +1,1% alla colonna lombare e +0,6% al terzo distale del radio. Come atteso, la riduzione dei marcatori di turnover osseo è risultata significativamente superiore con denosumab rispetto ad alendronato.

In modo analogo lo studio STAND (Study of Transitioning from AleNdrionate to Denosumab) ha confermato il superiore incremento densitometrico in tutte le sedi di misurazione in donne postmenopausali in precedenza trattate con alendronato e successivamente poste in terapia con denosumab rispetto a quelle che assumevano alendronato in continuo (28).

## PROFILO DI SICUREZZA

Denosumab rappresenta senza dubbio un'interessante novità nell'orizzonte delle terapie per l'OP, che si accompagna a potenziali benefici. Il farmaco, a differenza dei bisfosfonati, non si accumula a livello osseo ed ha un effetto rapidamente reversibile. Inoltre, non viene eliminato per via renale e questo potrebbe rappresentare un importante vantaggio nei pazienti nefropatici, in cui i bisfosfonati sono controindicati (29). Un recente lavoro presentato al Congresso "National Kidney Foundation" tenutosi ad Orlando nell'Aprile 2010 (30) ha valutato l'effetto di denosumab 60 mg in 55 pazienti con vari gradi di deficit della funzionalità renale, inclusi pazienti in dialisi, dimostrando che il grado di compromissione renale non ha alcun effetto sulla farmacocinetica di denosumab. Per que-

sto motivo, per i pazienti con insufficienza renale non è richiesto alcun aggiustamento della dose. Inoltre, in tutti gli studi sino ad ora condotti non è stata riportata alcuna differenza significativa rispetto al placebo nell'incidenza di reazioni di fase acuta (tipiche dei bisfosfonati, specialmente in somministrazione parenterale), di fratture atipiche e di fibrillazione atriale.

A fronte di tali potenziali vantaggi, è tuttavia necessario approfondire il profilo di sicurezza di denosumab, soprattutto riguardo ad alcuni aspetti legati al suo peculiare meccanismo d'azione.

### *Immunosoppressione*

Come è noto il sistema RANKL/RANK/OPG è coinvolto nello sviluppo del sistema immunitario e pertanto le problematiche relative al potenziale sviluppo di infezioni e all'eventuale suscettibilità alle neoplasie sono state indagate con particolare attenzione nel corso dello sviluppo clinico di denosumab. In condizioni fisiologiche l'OPG non influenza l'immunità sia cellulare sia umorale e il suo utilizzo negli animali da esperimento alla dose in grado di inibire il riassorbimento osseo non si accompagna ad aumento del rischio di infezioni né ad alterazioni dell'eventuale stato infiammatorio (31). Nei vari trial clinici condotti nel corso dello sviluppo clinico di denosumab per la terapia dell'OP non sono emerse differenze nell'incidenza di infezioni riportate come eventi avversi tra i gruppi trattati con placebo, denosumab o alendronato (20-22, 23, 27), ad eccezione di uno degli studi di fase 3 (32). Nelle 332 pazienti incluse in questo studio della durata di 24 mesi è emersa infatti una differenza significativa ( $p < 0,05$ ) nell'incidenza di infezioni gravi tra denosumab (4,9%) e placebo (0,6%). In termini assoluti si tratta di 8 casi di infezioni comuni trattate con terapia antibiotica tradizionale e risoltesi con successo nel corso di ricoveri ospedalieri senza complicanze.

Va inoltre sottolineato come in tutti gli altri studi, di dimensioni molto maggiori, il dato relativo alle infezioni non ha trovato alcuna conferma. Si segnala solo che nello studio FREEDOM, tra gli eventi avversi rari, è emersa una differenza statisticamente significativa nell'incidenza di infezioni cutanee gravi tipo cellulite che hanno comportato ospedalizzazione (0,1% nel gruppo placebo vs 0,3% nel gruppo denosumab) (26). Se si considerano però in maniera cumulativa tutte le infezioni cutanee tipo cellulite e tutte le infezioni, comprese quelle gravi, non emerge alcuna differenza significativa fra i due gruppi di trattamento.

Per quanto riguarda invece il rischio di neoplasie (sempre riportate come evento avverso all'interno dei trial clinici) nessuna differenza è emersa tra pazienti trattati con denosumab, con bisfosfonati e con placebo, sia negli studi in OP (20-22, 23, 27, 32) sia in quelli in campo oncologico (33-36).

### ***Osteonecrosi della mandibola***

Le prime segnalazioni di osteonecrosi alla mandibola (ONJ) da bisfosfonati risalgono al 2003 (37). L'uso di elevati dosaggi di bisfosfonati in pazienti oncologici è associato ad un aumentato rischio di ONJ, che appare dipendente dalla dose utilizzata e dalla durata del trattamento. Questo tipo di associazione non è stato confermato con l'impiego dei ridotti dosaggi di bisfosfonati tipici della terapia per l'OP (38). Va ricordato che l'incidenza di ONJ nella popolazione generale non è ancora nota e che questo processo patologico può verificarsi anche in corso di radioterapia, chemioterapia e di terapia steroidea, anche in assenza di concomitante trattamento con bisfosfonati. Negli studi finora pubblicati sullo sviluppo clinico di denosumab per il trattamento dell'OP non sono stati registrati casi di ONJ. In maniera analoga ai bisfosfonati invece, l'impiego di denosumab in campo oncologico a dosaggi anche 10 volte superiori a quelli per il trattamento dell'OP (120 mg/4 settimane), si è accompagnato all'insorgenza di casi di ONJ (incidenza del 2,0%) (39). Va comunque ricordato che l'uso di semplici misure profilattiche ha permesso ormai di limitare sensibilmente l'incidenza di questa patologia anche in campo oncologico (40).

### ***Effetto sulla riparazione delle fratture***

Gli studi eseguiti su animali da esperimento con OPG ad elevato dosaggio non hanno evidenziato eventuali effetti negativi sulla formazione del callo osseo in seguito a fratture (41). Studi eseguiti con denosumab e alendronato hanno invece evidenziato come questi farmaci siano in grado di ritardare il rimodellamento del callo osseo (42). Tale evenienza non ha in realtà prodotto alcuna conseguenza in termini di integrità meccanica dell'osso riparato ed anzi ne ha aumentato le competenze in termini di resistenza ossea (42).

## **ADERENZA TERAPEUTICA**

Come precedentemente accennato, uno dei problemi più rilevanti nella gestione del paziente osteoporotico è quello relativo all'ottenimento di

un adeguato livello di aderenza terapeutica. Questo aspetto è stato valutato nell'ambito dei due studi di fase 3 che hanno confrontato in doppio cieco alendronato e denosumab (DECIDE e STAND), ovvero due farmaci totalmente differenti non solo per meccanismo d'azione, ma per frequenza e modalità di somministrazione (43). Lo strumento impiegato per valutare la preferenza ed il grado di soddisfazione dei pazienti era un questionario di 34 items specificamente sviluppato per valutare questi aspetti, che parte dal presupposto che tali parametri siano in grado di influenzare significativamente il livello di persistenza e di compliance del paziente.

Dai risultati di questi studi emerge che la maggior parte dei pazienti preferiva ed esprimeva un maggior grado di soddisfazione per la somministrazione sottocutanea semestrale, ed indicava tale modalità di assunzione del farmaco come preferibile per l'uso continuativo. Tale giudizio era condiviso dai pazienti indipendentemente dall'età o dalla presenza di precedenti fratture. Infine, la maggior parte dei pazienti indicava l'assunzione del farmaco a cadenza semestrale come la più adeguata a combinarsi con le proprie abitudini di vita. In ragione del disegno in doppio cieco degli studi presi in considerazione, va sottolineato che tali risultati sono stati ottenuti a prescindere dai riscontri di efficacia terapeutica e dall'incidenza di eventuali effetti collaterali.

## **CONCLUSIONI**

In donne affette da OP, denosumab si è dimostrato in grado di incrementare la massa ossea attraverso una rapida, marcata e reversibile soppressione dei processi di riassorbimento osteoclastico. Somministrato per via sottocutanea ogni sei mesi ha ridotto il rischio di fratture vertebrali, di femore e di tutte le altre fratture da fragilità, con riscontri di efficacia tra i più elevati rispetto a tutte le opzioni terapeutiche attualmente disponibili. Il profilo di sicurezza si è dimostrato nella maggior parte degli studi sovrapponibile al placebo. Tali caratteristiche rendono questo farmaco tra i più interessanti e promettenti strumenti per la prevenzione e il trattamento dell'OP postmenopausale.

### ***Ringraziamenti***

*La pubblicazione di questo articolo è stata realizzata grazie al supporto educativo incondizionato di Amgen Dompé e di GlaxoSmithKline.*

## RIASSUNTO

Denosumab, un anticorpo monoclonale interamente umano dotato di elevata affinità e specificità per il RANKL, consente di ottenere una significativa e prolungata inibizione del processo di osteoclastogenesi, riducendo l'eccessivo riassorbimento osseo che si verifica nella postmenopausa. Il farmaco è in grado di ridurre rapidamente e significativamente i marcatori di riassorbimento osseo, inducendo un importante miglioramento densitometrico in tutti i siti scheletrici. Denosumab ha ridotto il rischio di frattura del 68% a livello vertebrale, del 40% a livello femorale e del 20% nei confronti di tutte le fratture non-vertebrali. Gli studi finora condotti non hanno evidenziato alcun effetto collaterale di particolare rilevanza clinica.

**Parole chiave** - Denosumab, densità minerale ossea, osteoporosi, trattamento.

**Key words** - Denosumab, bone mineral density, osteoporosis, treatment.

## BIBLIOGRAFIA

1. ISTAT. Bilanci Demografici. Popolazione residente 2009. www.ISTAT.it
2. Anonymous. Who are candidates for prevention and treatment for osteoporosis? *Osteoporos Int* 1997; 7: 1-6.
3. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Sembo I, Redlund-Johnell I, Dawson A, et al. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmo. *Osteoporos Int* 2000; 11: 669-74.
4. Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, O'Connor MK, O'Fallon WM, Riggs BL. Bone density and fracture risk in men. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1915-23.
5. WHO Scientific Group. WHO Technical Report Series: 921. 2003.
6. Cummings SR, Black DM, Rubin SM. Lifetime risks of hip, Colles', or vertebral fracture and coronary heart disease among white postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2445-51.
7. Gullberg B, Johnell O, Kanis JA. World-wide projections for hip fracture. *Osteoporos Int* 1997; 7: 407-13.
8. European Commission. Report on osteoporosis in the European Community-action for prevention, 1998.
9. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 2004; 35: 375-82.
10. Nguyen TV, Center JR, Eisman JA. Osteoporosis: underrated, underdiagnosed and undertreated. *Med J Aust* 2004; 180: S18-S24.
11. Varenna M., Sinigaglia L. L'aderenza al trattamento dell'Osteoporosi: una questione aperta. *Reumatismo* 2009; 61: 4-9.
12. Kothawala P, Badamgarav E, Ryu S, Miller RM, Halbert RJ. Systematic review and meta-analysis of real-world adherence to drug therapy for osteoporosis. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 1493-501.
13. Cramer JA, Gold DT, Silverman SL, Lewiecki EM. A systematic review of persistence and compliance with bisphosphonates for osteoporosis. *Osteoporos Int* 2007; 18: 1023-31.
14. Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, Barr CE, Arvesen JN, Abbott TA, et al. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1013-22.
15. Compston JE. Sex steroids and bone. *Physiol Rev* 2001; 81: 419-47.
16. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003; 423: 337-42.
17. Hofbauer LC. Osteoprotegerin ligand and Osteoprotegerin: novel implications for osteoclast biology and bone metabolism *Eur J Endocrinol* 1999; 141: 195-210.
18. Eghbali-Fatourehchi G, Khosla S, Sanyal A, Boyle WJ, Lacey DL, Riggs BL. Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. *J Clin Invest* 2003; 111: 1221-30.
19. Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP. Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Pharm Sci* 2004; 93: 2645-68.
20. Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, Murphy R, Martin SW, Leese PT, et al. A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1059-66.
21. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson GC, Moffett AH, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2006; 354: 821-31.
22. Lewiecki EM, Miller PD, McClung MR, Cohen SB, Bolognese MA, Liu Y, et al. Two-year treatment with denosumab (AMG 162) in a randomized phase 2 study of postmenopausal women with low bone mineral density. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 1832-41.
23. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, McClung MR, Ding B, Austin M, et al. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone* 2008; 43: 222-9.
24. Gallagher JC, Rapuri PB, Haynatzki G, Detter JR. Effect of discontinuation of estrogen, calcitriol, and the combination of both on bone density and bone markers. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4914-23.
25. Miller P, Bolognese M, Lewiecki E, McClung MR, Ding B, Austin M, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: 6 years results of a phase 2 clinical trial. *J Bone Miner Res* 2009; 24 (Suppl. 1).



26. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 756-65.
27. Brown JP, Prince RL, Deal C, Recker RR, Kiel DP, de Gregorio LH, 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.
28. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, Brown JP, Lillstol M, Siddhanti S, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res* 2009; 25: 72-81.
29. Canalis E. New Treatment Modalities in Osteoporosis. *Endocr Pract* 2010; 29: 1-23.
30. Block G, Bone HG, Fang L, et al. A Single Dose Study of Denosumab in Patients With Various Degrees of Renal Impairment; "National Kidney Foundation" Congress. Orlando 13-17 Aprile 2010.
31. Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocr Rev.* 2008; 29: 155-92.
32. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Wang H, Liu Y, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2149-57.
33. Body JJ, Facon T, Coleman RE, Lipton A, Geurs F, Fan M, et al. A study of the biological receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand inhibitor, denosumab, in patients with multiple myeloma or bone metastases from breast cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 1221-8.
34. Lipton A, Steger GG, Figueroa J, Alvarado C, Solal-Celigny P, Body JJ, et al. Randomized active-controlled phase II study of denosumab efficacy and safety in patients with breast cancer-related bone metastases. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4431-7.
35. Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, Paul D, Spadafora S, Smith J, et al. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4875-82.
36. Lipton A, Steger GG, Figueroa J, Alvarado C, Solal-Celigny P, Body JJ, et al. Extended efficacy and safety of denosumab in breast cancer patients with bone metastases not receiving prior bisphosphonate therapy. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 6690-6.
37. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1115-7.
38. Khan AA, Sándor GK, Dore E et al. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol* 2009; 36: 478-90.
39. Stopeck A, Body JJ, Fujiwara Y, et al. Denosumab versus zoledronic acid for the treatment of breast cancer patients with bone metastases: results of a randomized phase 3 study; *European Journal of Cancer Supplements* 2009; 7: 2.
40. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B; American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - 2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67(Suppl. 5): 2-12.
41. Ulrich-Vinther M, Andreassen TT. Osteoprotegerin treatment impairs remodeling and apparent material properties of callus tissue without influencing structural fracture strength. *Calcif Tissue Int* 2005;76: 280-6.
42. Gerstenfeld LC, Sacks DJ, Pelis M, Mason ZD, Graves DT, Barrero M, et al. Comparison of effects of the bisphosphonate alendronate versus the RANKL inhibitor denosumab on murine fracture healing. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 196-208.
43. Kendler DL, Bessette L, Hill CD, Gold DT, Home R, Varon SF, et al. Preference and satisfaction with a 6-month subcutaneous injection versus a weekly tablet for treatment of low bone mass. *Osteoporos Int* 2010; 21: 837-46.