

DENOSUMAB NEL TRATTAMENTO DELL'OSTEOPOROSI

A cura del Dott. Corrado Liparoto

INTRODUZIONE

I glucocorticoidi risultano ampiamente prescritti per condizioni infiammatorie ed immuno-mediate¹. Oltre ai benefici, derivanti dal trattamento con glucocorticoidi, esistono numerosi eventi avversi correlati a tali composti². Dosi extra-fisiologiche di glucocorticoidi interferiscono, inevitabilmente, con il metabolismo osseo³, aumentando il rischio di fratture attraverso una varietà di meccanismi che possono essere classificati in effetti diretti ed effetti indiretti. Gli effetti diretti dei glucocorticoidi includono: (1) la diminuzione del numero e della funzione degli osteoblasti e degli osteociti, coinvolti nella formazione dell'osso e (2) l'aumento della formazione e della capacità funzionale degli osteoclasti, implicati nel riassorbimento osseo. D'altra parte, gli effetti indiretti comprendono: (1) la sintesi alterata degli steroidi sessuali; (2) la perdita di massa muscolare; (3) la soppressione del fattore di crescita insulino-simile 1 (IGF-1) e della proteina legante IGF-1 e (4) la diminuzione dell'assorbimento del calcio renale ed intestinale⁴. La prevalenza della ridotta densità minerale ossea (BMD) e dell'osteoporosi, tra gli utilizzatori di glucocorticoidi, varia non solo a seconda del dosaggio del farmaco, della via di somministrazione e della durata del trattamento, ma differisce anche dalla natura della malattia sottostante⁵. Ad esempio, la frequenza dei valori di densità minerale ossea osteoporotica, tra i pazienti che usano glucocorticoidi per le malattie reumatiche, varia tra il 18-38%⁶. L'aumento del rischio di fratture, vertebrali e non vertebrali, rappresenta il principale problema di deterioramento osseo nell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi⁷. Le fratture da fragilità ossea sono associate a morbilità fisiche, sociali e psicologiche, aumento dei costi sanitari e, soprattutto, mortalità⁸. Pertanto, la prevenzione e la gestione ottimale dell'osteoporosi rivestono un ruolo fondamentale in questo gruppo di pazienti. L'ultima linea guida (2017) dell'*American College of Rheumatology (ACR)* raccomanda l'assunzione di calcio e vitamina D, modifiche dello stile di vita come incremento dell'attività fisica cessazione del fumo, e limitazione dell'alcool nei pazienti con osteoporosi indotta da glucocorticoidi. Inoltre, le opzioni farmacologiche disponibili per la cura dell'osteoporosi includono *bifosfonati* orali, *bifosfonati* per via endovenosa, *teriparatide* e *denosumab*⁹.

Denosumab è un anticorpo monoclonale umano di tipo IgG2 prodotto in una linea cellulare di mammifero mediante tecnologia del DNA ricombinante. Questa molecola è stata approvata per l'osteoporosi post-menopausale dall'Agenzia statunitense *Food and Drug Administration (FDA)* e dall'Agenzia europea per i medicinali (EMA)¹⁰, inoltre recentemente (2018) ne è stato approvato l'uso nell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi in uomini e donne con alto rischio di fratture (presenza di più fattori di rischio per

frattura/storia di fratture osteoporotiche/pazienti non responsivi o intolleranti ad altri trattamenti) che stanno iniziando o continuando la somministrazione di una dose ≥ 7.5 mg/giorno di prednisolone o di un suo equivalente, ed hanno programmato di usare il farmaco per almeno 6 mesi¹¹.

EFFICACIA DEL DENOSUMAB NEL TRATTAMENTO DELL'OSTEOPOROSI

Denosumab è un anticorpo monoclonale umano (IgG2), diretto contro il RANKL (recettore attivatore del fattore nucleare kappa B), al quale si lega con elevata affinità e specificità, prevenendo l'attivazione del suo recettore RANK, presente sulla superficie degli osteoclasti e dei loro precursori. Il blocco dell'interazione tra RANKL e RANK inibisce la formazione, la funzionalità e la sopravvivenza degli osteoclasti, riducendo in tal modo il riassorbimento osseo, sia a livello corticale che trabecolare¹². Per valutare l'efficacia di denosumab, nel trattamento dell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi, sono stati selezionati 9 studi (Tabella 1)¹³. Di questi, quattro erano studi controllati randomizzati¹⁴, mentre nei restanti casi si trattava di studi osservazionali prospettici o retrospettivi¹⁵. In quattro studi, il trattamento di confronto è stato condotto con un bisfosfonato¹⁶, gli altri hanno valutato, invece, l'efficacia di denosumab nel tempo¹⁷. La BMD centrale (colonna vertebrale lombare e/o anca) è stata selezionata come risultato principale in tutti gli studi tranne uno, il quale utilizzava solo un sito periferico per la valutazione. Altre misure di outcome utilizzate includevano marcatori di turnover osseo, variazione dell'altezza vertebrale lombare, aderenza al trattamento ed eventi avversi. In generale, la durata del follow-up è stata di 12 mesi.

TABELLA 1. CARATTERISTICHE DEGLI STUDI

STUDIO	INTERVENTO	POPOLAZIONE	OUTCOMES	FOLLOW-UP
<i>Dore et al. (2010)</i> ²⁴	Denosumab (60 mg ogni 6 mesi) v Denosumab (180 mg ogni 6 mesi) vs Placebo	Pazienti con artrite reumatoide (n = 218) A— Utilizzatori di glucocorticoidi B— Non utilizzatori di glucocorticoidi C— Utilizzatori di bifosfonati D— Non utilizzatori di bifosfonati	BMD della colonna vertebrale lombare BMD totale dell'anca CTX-I PinP	12 mesi
<i>Petranova et al. (2014)</i> ²⁰	Denosumab (60 mg ogni 6 mesi)	Donne con osteoporosi (n = 60) A— Utilizzatori di glucocorticoidi (n = 30) B— Non utilizzatori di	BMD della colonna vertebrale lombare BMD totale dell'anca	12 mesi

Denosumab per l'osteoporosi

		glucocorticoidi (<i>n</i> = 30)		
<i>Mok et al. (2015)</i> ¹³	Switching a <i>denosumab</i> (60 mg ogni 6 mesi) vs Continuazione con <i>bifosfonati</i>	Utilizzatori cronici di glucocorticoidi (<i>n</i> = 42) A—Gruppo <i>Denosumab</i> (<i>n</i> = 21) B—Gruppo bifosfonati (<i>n</i> = 21)	BMD della colonna vertebrale lombare BMD totale dell'anca BMD femorale β-CTx Osteocalcina PinP Nuove fratture Eventi avversi	12 mesi
<i>Matsuno (2016)</i> ³⁹	<i>Denosumab</i> (60 mg ogni 6 mesi) vs <i>bifosfonati</i> (<i>minodronato</i> 50 mg ogni 4 settimane o <i>risedronato</i> 75 mg una volta al mese)	A— Gruppo <i>Denosumab</i> (<i>n</i> = 427) B— Gruppo bifosfonati (<i>n</i> = 78)	BMD radiale NTx Aderenza	102 settimane
<i>Sawamura et al. (2017)</i> ¹⁷	<i>Denosumab</i> (60 mg ogni 6 mesi)	Utilizzatori di glucocorticoidi a lungo termine	BMD della colonna vertebrale lombare BMD del collo del femore NTx BAP	12 mesi
<i>Ishiguro et al. (2017)</i> ²¹	<i>Denosumab</i> (60 mg ogni 6 mesi)	Pazienti con malattia polmonare (0–12 mesi: <i>n</i> = 36; 12–28 mesi: <i>n</i> = 25) 1 con un precedente uso di bifosfonati, 15 non utilizzatori di bifosfonati	BMD della colonna vertebrale lombare BMD femorale Altezza vertebra lombare	28 mesi
<i>Suzuki et al. (2018)</i> ²²	<i>Denosumab</i> (60 mg ogni 6 mesi)	Donne con osteoporosi indotta da glucocorticoidi (<i>n</i> = 48) A—pre-trattate con bifosfonati (<i>n</i> = 24) B— senza pre-trattamento con bifosfonati (<i>n</i> = 24)	BMD della colonna vertebrale lombare BMD bilaterale dell'anca PinP _{SEP} TRACP-5b NTx	12 mesi
<i>Iseri et al. (2018)</i> ¹⁴	<i>Denosumab</i> (60 mg ogni 6 mesi) vs <i>alendronate</i> (35 mg una volta a settimana)	Pazienti con malattia glomerulare (<i>n</i> = 32) A— Gruppo <i>Denosumab</i> (<i>n</i> = 16) B— Gruppo <i>alendronato</i> (<i>n</i> = 16)	BMD della colonna vertebrale lombare BMD del collo del femore BMD distale-radiale PinP BAP TRACP-5b	12 mesi
<i>Saag et al. (2018)</i> ¹⁶	<i>Denosumab</i> (60 mg ogni 6 mesi) + <i>risedronate</i> vs <i>risedronate</i> (5 mg al giorno) + <i>denosumab</i>	A— Utilizzatori di glucocorticoidi ≥ 3 mesi (<i>n</i> = 438) B— Utilizzatori di glucocorticoidi < 3 mesi (<i>n</i> = 253)	Non inferiorità rispetto a <i>risedronato</i> nel cambiamento della BMD della colonna vertebrale lombare Superiorità rispetto a <i>risedronato</i> nella modificazione della BMD lombare e dell'anca CTx PinP	12 mesi

BMD=densità minerale ossea; NTx=telo peptide N-terminale del collagene di tipo I; PinP=propeptide N-terminale del procollagene di tipo I; BAP= fosfatasi alcalina ossea-specifica; TRACP-5b=fosfatasi acida tartrato-resistente 5b; CTx=collagene di tipo I C-telo peptide.

Effetti sulla densità minerale ossea

I dati, attualmente disponibili sulle donne in post-menopausa, confermano l'effetto favorevole di denosumab sulla BMD¹⁸. Inoltre, studi comparativi con bifosfonati hanno rivelato una maggiore efficacia di tale molecola¹⁹. In linea con questi dati, i risultati derivanti dagli studi selezionati supportano l'efficacia della terapia con denosumab nei pazienti con osteoporosi indotta da glucocorticoidi. La variazione percentuale della BMD è risultata in generale superiore al 3% dopo 12 mesi di trattamento²⁰. Il miglioramento è stato osservato soprattutto a livello della colonna vertebrale lombare. In alcuni studi non è stato osservato un aumento della BMD dell'anca, dopo 12 mesi di trattamento^{14,21}. Tuttavia, un ulteriore follow-up (28 mesi) ha rivelato un aumento significativo²¹. *Suzuki et al.* hanno riportato un miglioramento della BMD in entrambi i gruppi, pre-trattati e non trattati con bifosfonati. L'aumento è stato più rapido (a 6 mesi) nel gruppo precedentemente non trattato con *bifosfonati*. In un altro studio, l'iniziale trattamento con denosumab ha fornito un miglioramento di BMD più alto di quello osservato durante il trattamento con *bifosfonati*¹⁷. *Saag et al.*, nel loro studio, hanno confermato la non inferiorità di denosumab rispetto a risedronato in termini di aumento della BMD della colonna vertebrale lombare. Inoltre, il denosumab è risultato superiore a risedronato rispetto agli altri endpoint della BMD, compresa la BMD dell'anca al 12° mese. Analogamente, altri tre studi hanno determinato un aumento significativamente maggiore della BMD in seguito al trattamento con denosumab rispetto ai *bifosfonati*^{13,14}.

Effetti sui marcatori di turnover osseo

Essendo un potente inibitore del RANKL, denosumab fornisce una rapida e significativa diminuzione dei marcatori del turnover osseo²³. I marcatori del turnover osseo valutati sono il collagene di tipo I C-telopeptide (CTX), telopeptide N-terminale del collagene di tipo I (NTx), propeptide N-terminale del procollagene di tipo I (PinP), fosfatasi alcalina ossea-specifica (BAP) e fosfatasi acida tartrato-resistente 5b (TRACP-5b). Nello studio di *Dore et al.* (2010), denosumab ha indotto una diminuzione dei livelli di PinP e CTX, che è risultata evidente 3 mesi dopo la somministrazione del farmaco²⁴, mentre *Saag et al.* (2018) hanno riferito una riduzione più rapida di CTX, che è stata ottenuta al decimo giorno di trattamento. Ciò potrebbe rivelarsi molto utile nel trattamento con denosumab dell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi, poiché questi ultimi inducono una rapida perdita ossea, soprattutto nei primi mesi della terapia glucocorticoide²⁵. Tuttavia, alla fine di ogni intervallo di dosaggio, *Dore et al.* hanno rilevato un aumento dei livelli dei marcatori del turnover

osseo, evidenziando la necessità di un'ulteriore somministrazione di *denosumab* senza *gap*²⁶. Al dodicesimo mese di trattamento con *denosumab*, la maggior parte degli studi ha evidenziato riduzioni significative dei marcatori del turnover osseo. Inoltre, i dati comparativi con *bifosfonati* hanno rivelato risultati favorevoli. Rispetto a *risedronato*, il *denosumab* ha indotto una maggiore diminuzione dei marcatori del turnover osseo a quasi tutti i *timepoints* del periodo di trattamento. Infine, *Iseri et al.* (2018) hanno riferito che *denosumab* tendeva a diminuire i livelli di TRACP-5b, BAP e PinP in misura maggiore rispetto ad *alendronato*, anche se non statisticamente significativi.

Effetti sul rischio di frattura

Denosumab si è dimostrato efficace nel prevenire le fratture vertebrali e non vertebrali nell'osteoporosi post-menopausale²⁷. Sebbene gli studi analizzati non abbiano fornito dati sulle fratture a lungo termine, la maggior parte di essi ha permesso di ottenere informazioni relative alle fratture successive. In generale, non sono state segnalate nuove fratture durante il periodo di trattamento. *Ishiguro et al.* (2017) non hanno osservato nessun cambiamento nell'altezza lombare e nessuna frattura vertebrale clinica. Tuttavia, *Iseri et al.* (2018) hanno riportato un caso di frattura del collo del femore nel gruppo trattato con *denosumab*. *Dore et al.* (2010) hanno osservato una bassa incidenza ($\leq 2\%$) di fratture cliniche, ed è stato suggerito di non correlare tale dato con i farmaci utilizzati. Infine, *Petranova et al.* (2014) hanno valutato l'effetto di *denosumab* sul rischio di fratture, ed hanno riferito che la riduzione del rischio di frattura al 12° mese di trattamento è risultata inferiore nei consumatori di glucocorticoidi rispetto ai non utilizzatori.

SICUREZZA E TOLLERABILITA'

Studi condotti su animali hanno confermato un calo del peso corporeo ed episodi di mortalità postnatale in neonati esposti a *denosumab* in utero²⁹. A causa di questa potenziale tossicità fetale, il farmaco è controindicato in gravidanza. I dati, derivanti da ampi studi, hanno rivelato un profilo di trattamento sicuro per *denosumab* nelle donne con osteoporosi post-menopausale³⁰. Tuttavia, eventi avversi riportati in questi studi hanno compreso ipocalcemia, infezioni, reazioni cutanee (es. eczema, erisipela, cellulite), pancreatite; ed a lungo termine, osteonecrosi della mandibola/mascella e fratture femorali atipiche³¹. Una recente revisione sistematica ed una meta-analisi²³ hanno valutato la sicurezza e l'efficacia del *denosumab* tra i

pazienti osteoporotici precedentemente trattati con altri farmaci. Le reazioni avverse più frequenti nei pazienti trattati con *denosumab* sono state lombalgia, artralgia ed infezioni del tratto respiratorio superiore, in percentuale simile rispetto agli altri farmaci utilizzati. Altri eventi avversi segnalati hanno compreso ipertensione, capogiri/vertigini, dispepsia/reflusso, artralgia, insufficienza cardiaca, alopecia e cheratite (Tabella 2).

TABELLA 2. DATI DI SICUREZZA DI DENOSUMAB NELL'OSTEOPOROSI INDOTTA DA GLUCOCORTICOIDI

STUDIO	EVENTI/REAZIONI AVVERSE DENOSUMAB	EVENTI/REAZIONI AVVERSE BIFOSFONATI
<i>Dore et al.</i> ²⁴	Tasso di eventi avversi paragonabile tra tre gruppi	L'uso concomitante di <i>bifosfonati</i> non ha influenzato il tasso di eventi avversi
<i>Petranova et al.</i> ²⁰	Fratture (utilizzatori di glucocorticoidi <i>n</i> = 1, non utilizzatori di glucocorticoidi <i>n</i> = 3)	Non applicabile
<i>Mok et al.</i> ¹³	Febbre dopo iniezione (<i>n</i> = 1) Infezioni delle vie respiratorie superiori (<i>N</i> = 7) Dispepsia/reflusso (<i>n</i> = 3) Capogiri/vertigini (<i>n</i> = 2) Pressione alta (<i>n</i> = 1) Artralgia (<i>n</i> = 1) Eruzione cutanea (<i>n</i> = 1) Alopecia (<i>n</i> = 1) Cheratite (<i>n</i> = 1)	Infezioni delle vie respiratorie superiori (<i>n</i> = 1) Pressione sanguigna alta (<i>n</i> = 1) Artralgia (<i>n</i> = 1) Eruzione cutanea (<i>n</i> = 1) Menorragia (<i>n</i> = 1)
<i>Matsuno</i> ³⁹	Osteonecrosi della mandibola/mascella (<i>n</i> = 1)	Nessuno
<i>Sawamura et al.</i> ¹⁷	Infezioni delle vie respiratorie superiori (<i>n</i> = 2) Nessun evento avverso serio Nessuna frattura	Non applicabile
<i>Ishiguro et al.</i> ²¹	Nessun caso di ipocalcemia Nessun caso di osteonecrosi della mascella/mandibola Nessun caso di frattura femorale atipica	Non disponibile
<i>Suzuki et al.</i> ²²	Nessun evento avverso serio	Non applicabile
<i>Iseri et al.</i> ¹⁴	Eruzione cutanea (<i>n</i> = 1) Tubercolosi polmonare (<i>n</i> = 1) Ipocalcemia (<i>n</i> = 2) Frattura del collo del femore (<i>n</i> = 1)	Nessuno
<i>Saag et al.</i> ¹⁶	Polmonite (<i>n</i> = 5) Infezioni (<i>n</i> = 105) Frattura atipica del femore (<i>n</i> = 1) Fratture correlate all'osteoporosi (<i>n</i> = 26) Malignità (<i>n</i> = 5)	Polmonite (<i>n</i> = 6) Infezioni (<i>n</i> = 111) Fratture correlate all'osteoporosi (<i>n</i> = 23) Malignità (<i>n</i> = 3) Mal di schiena (<i>n</i> = 17)

	Mal di schiena (n = 18) Artralgia (n = 17) Ipertensione (n = 15) Insufficienza cardiaca (n = 3) Attacco ischemico transitorio (n = 3) Diverticolite (n = 1) Pielonefrite acuta (n = 1) Eventi avversi fatali (n = 6)	Artralgia (n = 21) Ipertensione (n = 13) Diverticolite (n = 1) Pielonefrite acuta (n = 1) Bronchite (n = 2) Eventi avversi fatali (n = 2)
--	---	--

Infezioni

Le infezioni costituiscono un'importante fonte di preoccupazione nella terapia con *denosumab*, poiché il farmaco è un anticorpo anti-RANKL ed incorpora la risposta immunitaria associata a RANK-RANKL³². Nello studio *FREEDOM* a 3 anni, la reazione avversa più comune, emergente dal trattamento, è stata l'infezione ad eziologia eterogenea³⁸. Uno studio prospettico di 1 anno sulla perdita ossea post-trapianto, tra i pazienti sottoposti a trapianto renale ed a tripla terapia immunosoppressiva, ha rilevato una maggiore frequenza di infezioni del tratto urinario (cistite) nei soggetti che hanno assunto *denosumab*. Tuttavia, il tasso di tosse, viremia da citomegalovirus e pielonefrite era simile nel gruppo trattato con *denosumab* e nel gruppo placebo³³. Uno studio randomizzato controllato ha riportato 7/21 casi di infezioni minori delle vie respiratorie superiori (6 casi di corizza ed 1 caso di influenza) tra i pazienti che assumevano *denosumab*. Tuttavia, non sono state osservate infezioni gravi e solo un paziente ha richiesto un trattamento antibiotico¹³. In un altro studio controllato randomizzato, il 27% del gruppo trattato con *denosumab* ed il 29% del gruppo in terapia con *risedronato* ha manifestato infezioni. L'evento avverso grave, più comunemente riportato, è stato la polmonite (rispettivamente 1 e 2% nei gruppi *denosumab* e *risedronato*). Tuttavia, né l'incidenza delle infezioni né la gravità differivano tra i gruppi di trattamento. Inoltre, il *denosumab* non è risultato correlato ad un aumento delle infezioni gravi tra i pazienti in trattamento biologico, da solo o in combinazione con immunodepressori non biologici¹⁶. Infine, *Iseri et al.* hanno riportato un caso di tubercolosi polmonare 10 mesi dopo l'iniezione di *denosumab*.

Reazioni cutanee

Le reazioni cutanee rappresentano uno degli eventi avversi più comuni tra i pazienti in terapia con *denosumab*. Lo studio *FREEDOM* ha riportato un più alto tasso di eventi avversi epidermici/cutanei tra gli utilizzatori di *denosumab* rispetto al placebo. Gli eventi avversi riguardanti la pelle, riportati nel corso di tali studi, sono stati eruzioni cutanee ed alopecia. Lo studio di *Mok et al.* (2015) ha segnalato due casi di eruzione

cutanea (uno nel gruppo trattato con *denosumab*, uno nel gruppo dei *bifosfonati*). In uno¹³ degli studi inclusi, gravi eruzioni cutanee (eczema cronico) hanno provocato il ritiro di un paziente dallo studio. Tuttavia, in seguito è stato osservato un miglioramento senza trattamento.

Ipocalcemia

La prevenzione dell'ipocalcemia costituisce un'altra questione importante tra i pazienti che hanno intenzione di iniziare il trattamento con *denosumab*. I rischi di sviluppare ipocalcemia ed i conseguenti aumenti dei livelli dell'ormone paratiroideo aumentano di pari passo con il grado di compromissione renale³⁴. Per cui, pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina < 30 mL/min), o sottoposti a dialisi, presentano un rischio maggiore di sviluppare tale condizione. Inoltre, il trattamento concomitante con glucocorticoidi costituisce un ulteriore fattore di rischio. Tuttavia, un apporto adeguato di calcio, di vitamina D ed un regolare monitoraggio del calcio (prima di ogni dose e, nei pazienti predisposti a sviluppare ipocalcemia, entro due settimane dalla dose iniziale) prevengono dal rischio di ipocalcemia sintomatica. Di conseguenza, lo studio di registrazione di fase III e la sua estensione non hanno segnalato un aumento del rischio di ipocalcemia con *denosumab* rispetto al placebo.

Osteonecrosi della mandibola

Il *denosumab*, in quanto potente agente anti-riassorbimento, potrebbe presentare un rischio di osteonecrosi della mandibola/mascella (ONJ). Tuttavia, i casi riportati in letteratura sono per lo più associati a dosi di trattamento relativamente elevate, utilizzate in pazienti oncologici con metastasi ossee³⁵. Per quanto riguarda i pazienti con osteoporosi, lo studio *FREEDOM* non ha riportato alcun caso di ONJ, mentre 13 casi si sono verificati in donne con osteoporosi post-menopausale durante l'estensione dello studio, in seguito al trattamento con *denosumab* fino a 10 anni. L'incidenza di ONJ è stata 0.04% a 3 anni, 0.06% a 5 anni e 0.44% a 10 anni di trattamento. Il rischio di ONJ è aumentato con la durata dell'esposizione. La scarsa igiene dentale, l'estrazione dentale, la chemioterapia concomitante, le applicazioni dentarie e la terapia anti-angiogenica sono stati indicati come potenziali fattori di rischio per lo sviluppo di ONJ nei pazienti in terapia anti-riassorbimento³⁶. L'inizio del trattamento/nuovo trattamento deve essere posticipato nei soggetti con lesioni non guarite, aperte, dei tessuti molli nella bocca. Si raccomanda una visita odontoiatrica con profilassi dentale ed una valutazione del rapporto beneficio/rischio individuale prima del trattamento con *denosumab* in pazienti con fattori di rischio concomitanti³⁷.

Fratture femorali atipiche

Un altro evento avverso preoccupante, della terapia anti-riassorbimento, consiste nella frattura femorale atipica. Tuttavia, i dati esistenti per il *denosumab* sono relativamente favorevoli. I 10 anni di estensione dello studio *FREEDOM* hanno confermato due delle cinque fratture subtrocanteriche o diafisarie del femore riportate come fratture femorali atipiche (una nel gruppo a lungo termine, una nel gruppo crossover). Nel gruppo a lungo termine, la frattura è stata osservata durante il settimo anno di trattamento con *denosumab*, mentre nel gruppo crossover è stata rilevata durante il terzo anno di estensione (terzo anno di terapia con *denosumab*). Uno studio multicentrico di *Miller et al.* (2016) ha confermato due casi di fratture femorali atipiche correlate alla terapia con *denosumab*, entrambi sottoposti a terapia con *bifosfonati* ed a traumi a bassa energia³⁸. *Saag et al.* (2018) hanno riportato, invece, un caso di frattura femorale atipica dopo la seconda dose di *denosumab*, in un uomo di 60 anni con una storia di uso di glucocorticoidi (più di 30 anni, per il trattamento dell'asma). Pertanto, prima di iniziare in un paziente il trattamento con *denosumab*, è necessario effettuare una cronologia dettagliata dei trattamenti pregressi, specialmente per quanto riguarda la precedente terapia con *bifosfonati*.

CONCLUSIONI

Denosumab appartiene ad una nuova classe di farmaci con attività anti-osteoclastica. Poiché si tratta di un'opzione terapeutica relativamente nuova, i dati di efficacia e sicurezza di *denosumab* risultano ancora limitati. I periodi di follow-up degli studi condotti finora sono relativamente brevi; pertanto, studi futuri con periodi di follow-up più lunghi sarebbero utili per migliorare le conoscenze sul profilo di sicurezza a lungo termine di *denosumab* nell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi.

BIBLIOGRAFIA

1. Saag KG, Buttgerit F (2019) Systemic glucocorticoids in rheumatology. In: Hochberg MC, Gravallese EM, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds) *Rheumatology*, 7th edn. Elsevier, Philadelphia, pp 488–498.
2. Curtis J, Westfall AO, Allison J, Bijlsma JW, Freeman A, George V et al (2006) Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. *Arthritis Rheum* 55:420–426.
3. Hsu E, Nanes M (2017) Advances in treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 24:411–417.
4. Lau AN, Sambrook PN, Adachi JD (2015) Glucocorticoid-induced osteoporosis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds) *Rheumatology*, 6th edn. Elsevier, Philadelphia, pp 1674–1678.
5. Coskun Benlidayi I, Basaran S, Evlice A, Erdem M, Demirkiran M (2015) Prevalence and risk factors of low bone mineral density in patients with multiple sclerosis. *Acta Clin Belg* 70:188–192.
6. Rossini M, Viapiana O, Vitiello M, Malavolta N, La Montagna G, Maddali Bongi S et al (2017) Prevalence and incidence of osteoporotic fractures in patients on long-term glucocorticoid treatment for rheumatic diseases: the Glucocorticoid Induced Osteoporosis Tool (GIOTTO) study. *Reumatismo* 69:30–39.
7. Kim D, Cho SK, Park B, Jang EJ, Bae SC, Sung YK (2018) Glucocorticoids are associated with an increased risk for vertebral fracture in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 45:612–620.
8. Nazrun AS, Tzar MN, Mokhtar SA, Mohamed IN (2014) A systematic review of the outcomes of osteoporotic fracture patients after hospital discharge: morbidity, subsequent fractures, and mortality. *Ther Clin Risk Manag* 10:937–948.
9. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE et al (2017) 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol* 69:1521–1537.
10. Chitre M, Shechter D, Grauer A (2011) Denosumab for treatment of postmenopausal osteoporosis. *Am J Health Syst Pharm* 68:1409–1418.
11. United States Food and Drug Administration (2018) https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125320s186lbl.pdf. Accessed 3 Jul 2018. ^[1]_[SEP]
12. Deal CL, Abelson AG (2019) Management of osteoporosis. In: Hochberg MC, Gravallese EM, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds) *Rheumatology*, 7th edn. Elsevier, Philadelphia, pp 1671–1682.
13. Mok CC, Ho LY, Ma KM (2015) Switching of oral bisphosphonates to denosumab in chronic glucocorticoid users: a 12-month randomized controlled trial. *Bone* 75:222–228.
14. Iseri K, Iyoda M, Watanabe M, Matsumoto K, Sanada D, Inoue T et al (2018) The effects of denosumab and alendronate on glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with glomerular disease: a randomized, controlled trial. *PLoS One* 13:e0193846.
15. Matsuno H (2016) Assessment of distal radius bone mineral density in osteoporosis patients receiving denosumab, including those with rheumatoid arthritis and those receiving oral glucocorticoids. *Drugs R D* 16:347–353.

16. Saag KG, Wagman RB, Geusens P, Adachi JD, Messina OD, Emkey R et al (2018) Denosumab versus risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, double-dummy, non-inferiority study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 6:445–454.
17. Sawamura M, Komatsuda A, Togashi M, Wakui H, Takahashi N (2017) Effects of denosumab on bone metabolic markers and bone mineral density in patients treated with glucocorticoids. *Intern Med* 56:631–636.
18. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, Brown JP, Chapurlat R, Cummings SR et al (2017) 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* 5:513–523.
19. Recknor C, Czerwinski E, Bone HG, Bonnick SL, Binkley N, Palacios S et al (2013) Denosumab compared with ibandronate in postmenopausal women previously treated with bisphosphonate therapy: a randomized open-label trial. *Obstet Gynecol* 121:1291–1299.
20. Petranova T, Sheytanov I, Monov S, Nestorova R, Rashkov R (2014) Denosumab improves bone mineral density and micro-architecture and reduces bone pain in women with osteoporosis with and without glucocorticoid treatment. *Biotechnol Biotechnol Equip* 28:1127–1137.
21. Ishiguro S, Ito K, Nakagawa S, Hataji O, Sudo A (2017) The clinical benefits of denosumab for prophylaxis of steroid-induced osteoporosis in patients with pulmonary disease. *Arch Osteoporos* 12:44.
22. Suzuki T, Nakamura Y, Kato H (2018) Significant improvement of bone mineral density by denosumab without bisphosphonate pre-treatment in glucocorticoid-induced osteoporosis. *Mod Rheumatol* 22:1–5.
23. Fontalis A, Kenanidis E, Prousalis E, Potoupnis M, Tsiridis E (2018) Safety and efficacy of denosumab in osteoporotic patients previously treated with other medications: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf* 17:413–428. [13]
24. Dore RK, Cohen SB, Lane NE, Palmer W, Shergy W, Zhou L, Denosumab RA Study Group et al (2010) Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in patients with rheumatoid arthritis receiving concurrent glucocorticoids or bisphosphonates. *Ann Rheum Dis* 69:872–875
25. Compston J (2018) Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Endocrine*. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1588-2>.
26. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Miller PD, Yang YC et al (2011) Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 96:972–980.
27. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR et al FREEDOM Trial (2009) Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 361:756–765.
28. Block GA, Bone HG, Fang L, Lee E, Padhi D (2012) A single-dose study of denosumab in patients with various degrees of renal impairment. *J Bone Miner Res* 27:1471–1479.
29. Bussiere JL, Pyrah I, Boyce R, Branstetter D, Loomis M, Andrews-Cleavenger D et al (2013) Reproductive toxicity of denosumab in cynomolgus monkeys. *Reprod Toxicol* 42:27–40.
30. Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, Brandi ML, Brown JP, Czerwiński E et al (2012) Five years of denosumab

- exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM extension. *J Bone Miner Res* 27:694–701.
31. Papapoulos S, Lippuner K, Roux C, Lin CJ, Kendler DL, Lewiecki EM et al (2015) The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study. *Osteoporos Int* 26:2773–2783.
 32. Miller PD (2011) A review of the efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with osteoporosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 3:271–282.
 33. Bonani M, Frey D, Brockmann J, Fehr T, Mueller TF, Saleh L et al (2016) Effect of twice-yearly denosumab on prevention of bone mineral density loss in de novo kidney transplant recipients: a randomized controlled trial. *Am J Transplant* 16:1882–1891.
 34. Thongprayoon C, Acharya P, Acharya C, Chenbhanich J, Bathini T, Boonpheng B et al (2018) Hypocalcemia and bone mineral density changes following denosumab treatment in end-stage renal disease patients: a meta-analysis of observational studies. *Osteoporos Int*. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4533-6>.
 35. de Boissieu P, Kanagaratnam L, Mahmoudi R, Morel A, Dramé M, Trenque T (2017) Adjudication of osteonecrosis of the jaw in phase III randomized controlled trials of denosumab: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol* 73:517–523.
 36. Boquete-Castro A, Gómez-Moreno G, Calvo-Guirado JL, Aguilar-Salvatierra A, Delgado-Ruiz RA (2016) Denosumab and osteonecrosis of the jaw. A systematic analysis of events reported in clinical trials. *Clin Oral Implants Res* 27:367–375.
 37. Prolia, AMGEN. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
 38. Miller PD, Pannacciulli N, Brown JP, Czerwinski E, Nedergaard BS, Bolognese MA et al (2016) Denosumab or zoledronic acid in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with oral bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab* 101:3163–3170.
 39. Matsuno H (2016) Assessment of distal radius bone mineral density in osteoporosis patients receiving denosumab, including those with rheumatoid arthritis and those receiving oral glucocorticoids. *Drugs R D* 16:347–353.