

Nuove prospettive nella terapia dell'osteoporosi: il ruolo dell'inibizione del RANK Ligando

Ranuccio Nuti, Salvatore Minisola*

Dipartimento di Medicina Interna, Scienze Endocrino-Metaboliche e Biochimica, Università di Siena;

* Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza Università di Roma

Epidemiologia dell'osteoporosi

L'osteoporosi è una malattia sistemica dello scheletro caratterizzata da una ridotta massa ossea e da alterazioni qualitative (macro- e microarchitettura, proprietà materiali), che si accompagnano ad aumento del rischio di frattura.

Negli Stati Uniti più di 20 milioni di persone sono affette da osteoporosi, che determina circa 1,5 milioni di fratture per anno¹, rappresentando pertanto una malattia di rilevanza sociale. La sua incidenza aumenta con l'età sino a interessare la maggior parte della popolazione oltre l'ottava decade di vita. La prevalenza generale varia dal 5% delle donne di 50 anni fino al 50% delle donne di 85 anni di età, mentre tra gli uomini si attesta rispettivamente al 2,4 e al 20%².

La diffusione dell'osteoporosi è stata documentata in Italia dallo studio epidemiologico ESOP (Epidemiological Study On the Prevalence of Osteoporosis), da cui è emerso che la prevalenza di osteoporosi e di osteopenia è rispettivamente del 22,8 e del 42,3% nelle donne di 40-79 anni e del 14,5 e del 34,3% negli uomini nella fascia di età compresa tra 60 e 79 anni (Fig. 1). È stata inoltre osservata in ambedue i sessi una significativa associazione tra osteoporosi e presenza di fratture nella storia clinica individuale³.

Oggi, in Italia, si stima che circa 3,5 milioni di donne e 1 milione di uomini siano affetti da osteoporosi. Poiché si stima che nei prossimi 20 anni la percentuale della popolazione italiana al di sopra dei 65 anni d'età aumenterà del 25%, ci dovremo attendere un proporzionale incremento dell'incidenza dell'osteoporosi. Bisogna

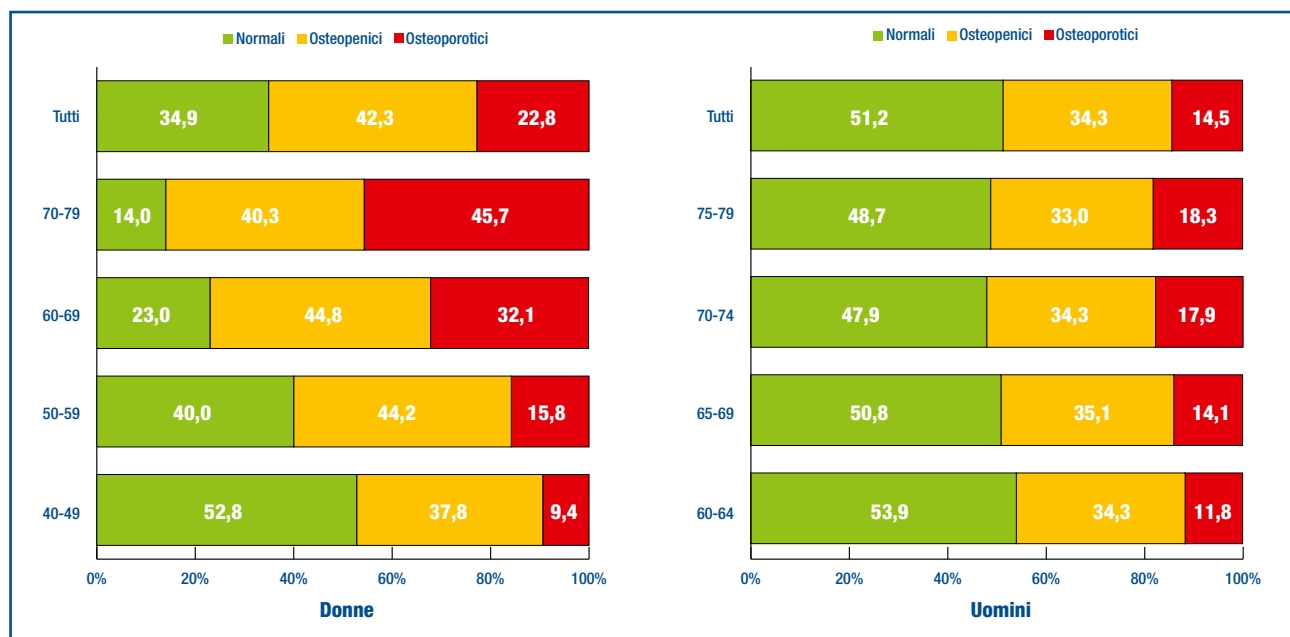


Figura 1

Prevalenza di osteopenia e osteoporosi in donne e uomini italiani (studio ESOP) (da Maggi et al., 2006, mod.)³.

inoltre sottolineare che la sua elevata prevalenza è tuttavia sottovalutata, poiché tale patologia è spesso clinicamente silente finché non si manifesta la sua complicità più importante, ovvero la frattura. L'evento fratturativo determina una rilevante compromissione della qualità della vita poiché rappresenta una delle più comuni cause di disabilità e costituisce una delle maggiori voci nel bilancio della spesa sanitaria di molti Paesi del mondo. L'impatto sociale dell'osteoporosi è tanto rilevante che il rischio di andare incontro a frattura del femore nel restante arco della vita per una donna caucasica di 50 anni è più elevato (15%) rispetto a quello di sviluppare un carcinoma della mammella (10%) o dell'endometrio (2,6%)⁴.

Le fratture femorali, vertebrali e del polso rappresentano le più tipiche fratture osteoporotiche. Tuttavia, numerosi studi hanno dimostrato che nei pazienti con massa ossea ridotta tutti i tipi di fratture risultano più frequenti. Inoltre, indipendentemente dal segmento scheletrico interessato, una frattura prevalente aumenta del 50-100% la probabilità di andare incontro a un'altra frattura⁵.

Nella popolazione statunitense è stato stimato che il 40% delle donne e il 13% degli uomini di 50 anni nel corso della loro vita andranno incontro ad almeno una frattura da fragilità. Le fratture vertebrali sono le fratture osteoporotiche più comuni; tuttavia, i dati epidemiologici concernenti tale evento sono scarsi e spesso non univoci. Ciò è legato a numerosi motivi, tra cui il fatto che solo un terzo delle fratture vertebrali è clinicamente sintomatico, e una percentuale inferiore al 10% richiede l'ospedalizzazione⁶. Il significato clinico ed epidemiologico delle fratture vertebrali è comunque rilevante, se si considera che proprio i pazienti con questo tipo di frattura sono quelli che più beneficiano della terapia farmacologica in termini di riduzione del rischio di future fratture vertebrali o del femore.

La frattura del femore è la complicità più importante dell'osteoporosi, poiché determina una maggiore disabilità e costi sanitari più elevati rispetto alla frattura vertebrale. Poiché essa richiede nella quasi totalità dei casi l'ospedalizzazione, i dati epidemiologici in merito sono più facilmente desumibili e confrontabili tra le varie popolazioni. L'incidenza della frattura del femore aumenta in modo esponenziale con l'età in entrambi i sessi e nella maggior parte delle regioni del mondo⁷. Questo aumento del rischio di frattura sembra essere correlato tanto alla fisiologica riduzione della densità minerale ossea, che si osserva con l'invecchiamento, quanto a un aumento della tendenza a cadere, tipico dell'età avanzata; infatti, le cadute sono responsabili di almeno il 90% delle fratture femorali. L'incidenza della frattura del femore nelle diverse popolazioni è molto variabile; ad esempio, nella sola Europa essa varia anche di 7 volte da un Paese all'altro, suggerendo così che, oltre alla variabilità genetica, i fattori ambientali giochino un ruolo importante nella patogenesi di tale evento. La maggiore perdita di massa ossea con l'età, la più facile tendenza a cadere, nonché la maggiore longevità osservate nel sesso femminile rispetto a quello maschile, giustificano la più elevata incidenza delle fratture femorali nelle donne rispetto agli uomini⁸.

Infatti, negli Stati Uniti, per un soggetto di 50 anni il rischio di andare incontro a frattura del femore nel restante arco della vita è stato stimato pari al 17% per le donne e al 6% per gli uomini.

Le conseguenze più importanti delle fratture osteoporotiche si esprimono in termini di mortalità, morbidità e quindi di costi. La frattura del femore è la frattura osteoporotica gravata dalla più alta mortalità e disabilità a lungo termine. La mortalità in fase acuta è maggiore nel maschio rispetto alla femmina, è correlata all'età ed è più elevata nei pazienti con malattie concomitanti prima della frattura. Negli Stati Uniti si verificano ogni anno circa 300.000 fratture del femore, che causano entro i primi 6 mesi dall'evento 31.000 morti in eccesso rispetto alla mortalità attesa per età. A un anno dalla frattura la mortalità è ancora elevata, pari rispettivamente al 36% negli uomini e al 21% nelle donne. Soltanto in pochi casi, tuttavia, l'eccesso di mortalità è effettivamente correlato alle conseguenze dirette della frattura; la maggior parte dei decessi, infatti, è legata alle condizioni cliniche preesistenti, che facilitano l'evento terminale⁹. Studi condotti negli Stati Uniti hanno dimostrato che, globalmente, il 7% circa dei pazienti con fratture osteoporotiche ha un qualche grado di disabilità permanente e che l'8% circa dei malati necessita di istituzionalizzazione. Le fratture del femore esercitano il peso maggiore anche in termini di morbidità. Infatti, a un anno dalla frattura, il 40% dei pazienti non è ancora in grado di deambulare autonomamente, il 60% necessita di assistenza in almeno un'attività basilare della vita quotidiana, come vestirsi o andare in bagno, e l'80% non è in grado di svolgere in maniera autonoma neppure un'attività ricreativa. Le conseguenze cliniche delle fratture vertebrali sono invece molteplici e legate soprattutto alla rachialgia acuta e cronica, alla limitazione dell'attività fisica, alla cifosi progressiva, alla riduzione della statura. A ciò consegue la perdita della capacità funzionale, l'isolamento sociale, la depressione, la riduzione dell'autostima e della qualità di vita¹⁰. Le fratture vertebrali cliniche, inoltre, comportano un maggior numero di giorni trascorsi a letto, limitazione dell'attività e ospedalizzazione.

I costi sociali ed economici dell'osteoporosi sono rilevanti. In specifico, in Italia i dati relativi alla gestione di pazienti con età superiore a 65 anni con frattura di femore indicano che il costo complessivo relativamente all'anno 2002 è stato superiore a un miliardo di euro, e i costi principali sono rappresentati dai costi sociali e di riabilitazione, che nel complesso rappresentano il 50% del totale¹¹.

I dati epidemiologici indicano che la prevalenza e l'incidenza della patologia osteoporotica e delle conseguenti fratture sono destinate ad aumentare grandemente in tutto il mondo, così come in Italia, con implicazioni importanti dal punto di vista economico-sanitario.

Aderenza al trattamento

La mancata adesione da parte del paziente alla prescrizione medica costituisce una problematica sanitaria che nel corso delle ultime decadi ha assunto i contorni di un fenomeno dalle ingenti

conseguenze sanitarie ed economiche. Definita "epidemia silenziosa", si stima che negli Stati Uniti la mancata aderenza terapeutica sia responsabile di una percentuale compresa tra il 33 e il 69% di tutti i ricoveri ospedalieri, con una spesa conseguente equiparata a quella derivante dagli incidenti stradali¹².

L'aderenza a un trattamento farmacologico comprende due componenti, di cui una correlata alla "qualità" dell'assunzione e denominata *compliance*, e l'altra correlata alla "quantità" dell'assunzione e denominata "persistenza". Risulta pertanto evidente come la possibilità da parte del medico di riconoscere una scarsa aderenza in molti casi possa essere del tutto insoddisfacente, limitando in tal modo i risultati di un'eventuale strategia correttiva.

In generale l'aderenza ai trattamenti riportata nel corso di trial clinici controllati (RCT) risulta essere, per ovvie ragioni quali la selezione dei pazienti sulla base di criteri ben definiti (pazienti senza patologie o trattamenti concomitanti) e l'esecuzione di controlli periodici a cui i pazienti vengono sottoposti, assai superiore a quella che si osserva nella pratica clinica reale. Il problema dell'aderenza a un trattamento, inoltre, sembra essere tanto maggiore quanto minore è il quadro sintomatologico, e l'aderenza in generale è decisamente più bassa nel trattamento di condizioni a decorso cronico rispetto alle forme acute. Non esiste un'opinione comune riguardo alla definizione di livello adeguato di aderenza. Secondo alcuni autori, tassi di persistenza in trattamento superiori all'80% possono essere considerati adeguati, mentre altri invocano una persistenza superiore al 95%, specie in gruppi di pazienti portatori di condizioni più gravi.

Anche per quanto riguarda l'osteoporosi, l'efficacia dei trattamenti farmacologici utilizzati è correlata al grado di aderenza da parte del paziente ai farmaci prescritti. Infatti, l'osteoporosi e i farmaci attualmente impiegati per il suo trattamento sembrano assommare tutte le caratteristiche che vengono correlate a una scarsa aderenza terapeutica: la malattia è cronica e tipica del soggetto anziano ed è asintomatica sino al verificarsi dell'evento fratturativo; i trattamenti devono essere impiegati cronicamente, prevedono delle modalità di assunzione relativamente complesse, generano con una certa frequenza effetti collaterali soprattutto a livello gastrointestinale, sono costosi e il paziente non avverte alcun miglioramento soggettivo connesso alla loro assunzione. Pertanto, il limite principale delle attuali terapie per l'osteoporosi è rappresentato da una scarsa aderenza al trattamento, sia in termini di *compliance* che di persistenza, spesso causata dalla complessità di assunzione e dal profilo di tollerabilità non ottimale, che si traduce in una riduzione dell'efficacia terapeutica. Inoltre, l'obiettivo terapeutico è spesso rappresentato dalla misurazione densitometrica che, necessariamente, richiede tempi di rivalutazione durante i quali il paziente può incorrere nella sospensione del trattamento. Anche l'utilizzo di altri endpoint surrogati, quali tipicamente i marcatori di rimodellamento osseo, non sembra conferire un miglioramento dei livelli di aderenza significativamente superiore rispetto a quanto offerto dall'attività educativa di supporto da parte del personale che gestisce il trattamento¹³. A riprova di quanto sia importante e sentito il problema dell'aderenza terapeutica, vi è la crescente quantità

di letteratura pubblicata negli ultimi anni sull'argomento, con diversi studi dai risultati tra loro sostanzialmente coerenti che mostrano come circa il 50% dei pazienti arrivi ad abbandonare il trattamento durante il primo anno dalla prescrizione¹⁴. In analogia ai riscontri ottenuti in altre patologie, che mostrano come la riduzione della frequenza di somministrazione del farmaco correli con un incremento dell'aderenza, alcune segnalazioni riportano come il passaggio da un'assunzione del farmaco quotidiana a una settimanale o mensile porti a un aumento di persistenza al trattamento che tuttavia rimane largamente insoddisfacente anche con gli schemi più refratti¹⁵.

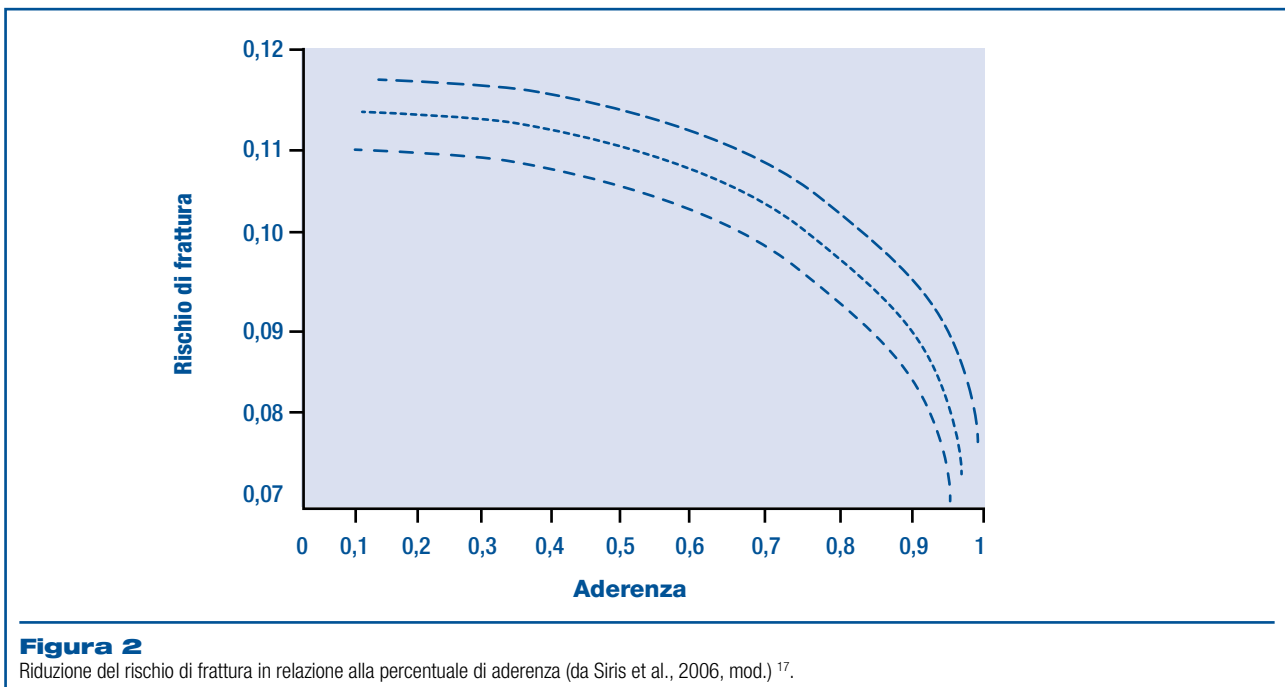
La prescrizione di un farmaco che di fatto non viene utilizzato dal paziente in modo adeguato ha implicazioni negative sull'efficacia del trattamento, che si traducono in un aumento delle prestazioni mediche e dei ricoveri ospedalieri, con un conseguente incremento dei costi di gestione della patologia e un inefficiente utilizzo delle risorse sanitarie. Con i limiti dovuti al fatto che i pazienti non aderenti sono verosimilmente quelli più predisposti a eventi fratturativi (maggiore comorbidità, politerapie), il dato che emerge in maniera inequivocabile è che la mancata assunzione dei farmaci si accompagna a un prevedibile aumento del numero di fratture, del numero di ospedalizzazioni e dei costi da esse derivanti¹⁶. Studi osservazionali su ampie casistiche dimostrano come l'assunzione di terapia antiosteoporotica per periodi inferiori ai sei mesi non modifichi in alcun modo la probabilità di andare incontro a eventi fratturativi. Inoltre, valutando la riduzione del rischio di frattura in un periodo di 24 mesi e impiegando come variabile esplicativa dell'aderenza la percentuale di copertura farmacologica (*Medication Possession Ratio*, MPR), il dato che emerge è che la probabilità di frattura inizia a ridursi per una copertura farmacologica di almeno il 50% e che oltre questo valore la probabilità del verificarsi di una frattura si riduce linearmente con l'aumentare del livello di aderenza alla terapia¹⁷ (Fig. 2).

L'affidabilità dei risultati di tali studi può essere desunta dai riscontri che evidenziano come nei pazienti che presentano i più elevati livelli di aderenza la riduzione dell'incidenza di fratture è sostanzialmente sovrapponibile ai risultati degli RCT dove i livelli di aderenza al trattamento sono ottimali.

La possibilità di avere a disposizione in futuro nuovi trattamenti per l'osteoporosi che siano efficaci e che possano essere somministrati con una formulazione e posologia diversa da quella dei bisfosfonati, attualmente farmaci di riferimento per la terapia dell'osteoporosi, consentirà potenzialmente di migliorare l'aderenza alla terapia, incidendo positivamente sugli esiti clinici della patologia e quindi anche sui costi di gestione del paziente a rischio di frattura osteoporotica.

Biologia ossea e sistema RANKL/RANK/OPG

Il processo di rimodellamento osseo è caratterizzato da un equilibrio alternarsi di riassorbimento e neoformazione della matrice ossea mineralizzata. Tale processo è reso possibile dalla presenza di due principali tipi di cellule: gli osteoblasti e gli osteoclasti.



Queste cellule, a seguito di stimoli di natura ormonale e citochinica, esprimono e producono svariate molecole proteiche, che giocano un ruolo essenziale nel regolare i processi di attivazione e inibizione dell'osteoclastogenesi, e quindi del processo di rimodellamento osseo.

Sia gli uomini che le donne sono soggetti a una graduale perdita di densità ossea nel corso del processo di invecchiamento, ma certamente il sesso femminile subisce una perdita ossea più rapida e marcata dopo la menopausa, determinata principalmente dal calo dei livelli di estrogeni. Studi recenti suggeriscono che gli effetti degli estrogeni e della loro deficienza sul rimodellamento osseo sono in parte dovuti all'attivazione del sistema RANKL/RANK/OPG¹⁸.

Il RANKL (RANK-Ligando) è un mediatore specifico appartenente alla famiglia del *Tumor Necrosis Factor* (TNF), che viene prodotto dagli osteoblasti a seguito di svariati stimoli, che possono essere di natura ormonale, citochine o fattori di crescita. Il RANKL è in grado di legarsi a un recettore specifico (RANK) espresso sia sulle cellule progenitrici degli osteoclasti, sia sugli osteoclasti maturi. L'interazione del RANKL con il RANK determina la trasformazione dei precursori mononucleati in osteoclasti maturi¹⁹. Questo meccanismo è essenziale per la formazione, la funzione e la sopravvivenza dell'osteoclasta ed è una condizione necessaria affinché gli osteoclasti possano svolgere l'attività di riassorbimento osseo a cui sono deputati.

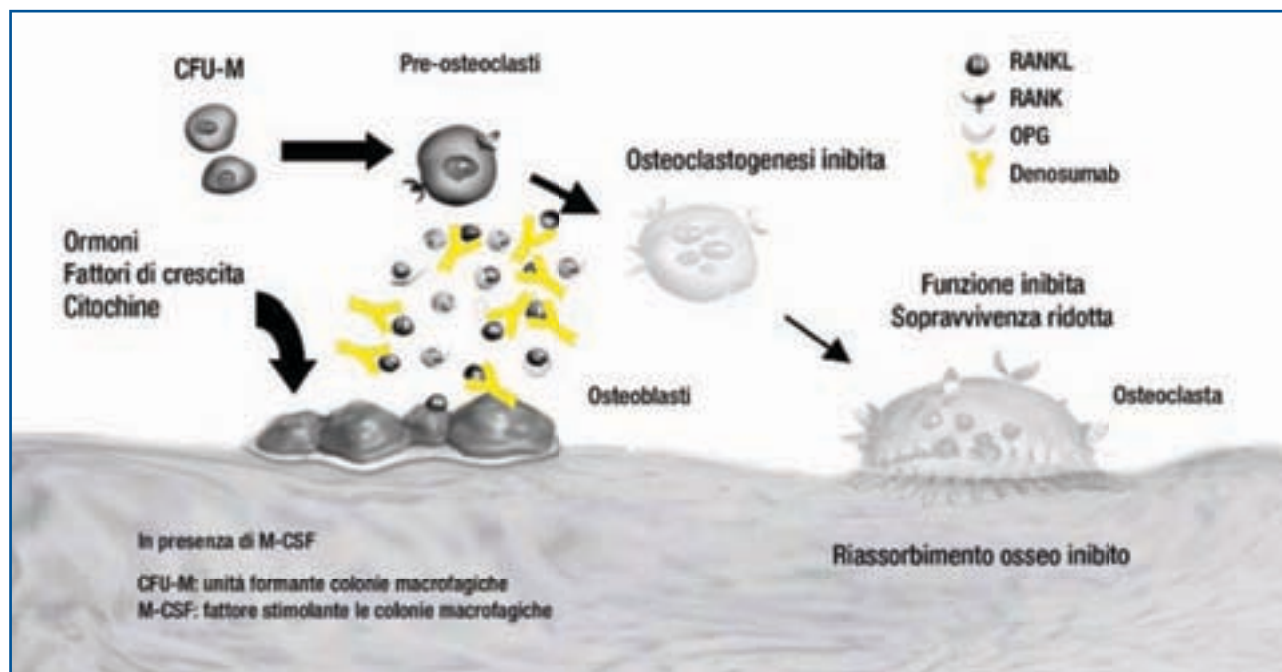
L'osteoprotegerina (OPG) è un fattore solubile prodotto dagli osteoblasti, strutturalmente simile al RANK. L'OPG agisce da recettore "esca" legando il RANKL prima della sua interazione con il RANK e di fatto bloccandone le attività biologiche.

L'attività degli osteoclasti è dipendente dal rapporto tra RANKL e OPG. Quando vi è un eccesso di RANKL prevale il riassorbimento osseo, mentre quando prevale l'OPG il riassorbimento osseo viene rallentato.

Nelle donne in post-menopausa, a seguito del calo dei livelli estrogenici, vengono espressi livelli aumentati di RANKL da parte degli osteoblasti, e ciò suggerisce che vi sia una modifica del rapporto tra RANKL e OPG che favorisce il riassorbimento osseo¹⁸, con conseguenze negative sull'omeostasi dello scheletro.

La modulazione del segnale RANKL/RANK/OPG con proteine di fusione di OPG o di RANK o con anticorpi inibenti il RANKL ha dimostrato, nel modello animale, di essere in grado di prevenire la perdita di massa ossea sistemica (osteoporosi) e focale (erosioni articolari), confermando come il riassorbimento osteoclastico RANKL-mediato abbia un ruolo patogenetico nel processo dell'osteoporosi.

Recentemente l'impiego clinico di un anticorpo monoclonale completamente umano (denosumab) in grado di legare specificamente il RANKL, inibendone l'attività, e determinando cioè un'inibizione della differenziazione, dell'attivazione e della sopravvivenza degli osteoclasti (Fig. 3), ha dato risultati significativi in termini sia di incremento della massa ossea, sia di riduzione dei marcatori del turnover osseo (BTM), a 12²⁰ e a 24 mesi dall'inizio del trattamento²¹ in donne in post-menopausa con ridotta densità minerale ossea. Inoltre, questo approccio terapeutico ha dimostrato di possedere una significativa efficacia antifratturativa a 36 mesi²² in donne osteoporotiche, identificandosi pertanto come una nuova opportunità terapeutica nelle malattie del metabolismo osseo.

**Figura 3**

Meccanismo d'azione di denosumab (da Boyle et al., 2003, mod.)¹⁹.

Denosumab

Denosumab è un anticorpo monoclonale di tipo IgG2 completamente umano che si caratterizza per un'elevata affinità e specificità per il RANKL umano, contrastandone efficacemente l'attività biologica. Essendo totalmente umano, possiede un basso potenziale antigenico, e ciò è confermato dal fatto che negli studi clinici fino a oggi condotti non si è evidenziata la comparsa di anticorpi neutralizzanti. L'effetto biologico persiste finché denosumab è presente in concentrazioni adeguate e appare completamente reversibile dopo la sospensione del trattamento. La farmacocinetica di denosumab è non lineare. A 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- β 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 renale²³.

Studi clinici sull'effetto dell'inibizione del RANKL nell'osteoporosi: profilo di efficacia

Numerosi sono stati gli studi clinici condotti con denosumab, che hanno costituito il dossier a supporto della registrazione da parte di EMA (*European Medicines Agency*) e FDA (*Food and Drug Administration*) del farmaco nel trattamento della osteoporosi

post-menopausale. Il programma di sviluppo clinico di denosumab ha coinvolto infatti più di 10.500 pazienti con osteoporosi. L'effetto del farmaco sul riassorbimento scheletrico è stato inizialmente valutato in uno studio di *fase 1* condotto su 49 donne in menopausa trattate con una singola somministrazione sottocutanea (sc) di denosumab a dosaggi crescenti (0,01, 0,03, 0,1, 0,3, o 3,0 mg/kg) o con placebo²⁴. La singola somministrazione di denosumab ha determinato una rapida (entro le prime 12 ore), significativa (fino all'84%) e sostenuta (fino a 6 mesi) soppressione dell'NTX urinario (telopeptide amino-terminale del collagene di tipo I, marker di riassorbimento osseo). Il marker di neoformazione ossea, nello specifico la BALP (isoenzima osseo della fosfatasi alcalina), ha mostrato un andamento simile, ma più tardivo (dopo il primo mese) e meno marcato. Ciò dimostra la peculiare caratteristica anti-riassorbitiva di denosumab, cui consegue, per l'accoppiamento tra i due processi del rimodellamento scheletrico, una secondaria riduzione del processo di formazione ossea. Nella *fase 2* di sviluppo clinico è stato condotto uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo in 412 donne in menopausa con ridotta densità minerale ossea a livello del femore e della colonna lombare, assegnate in modo randomizzato a vari gruppi di trattamento. Le pazienti incluse erano caratterizzate da valori di *T-score* lombare compresi tra -1,8 e -4,0, oppure da valori di *T-score* femorale compresi tra -1,8 e -3,5. Lo studio prevedeva un gruppo placebo, un gruppo trattato in aperto con alendronato orale settimanale alla dose di 70 mg 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)²⁰.

L'obiettivo principale dello studio era la valutazione dell'effetto di denosumab sulla densità minerale ossea (*Bone Mineral Density*, BMD) lombare, dopo 12 mesi. I principali risultati di questo lavoro hanno dimostrato che denosumab determina una rapida e sostenuta riduzione dei marker del turnover scheletrico, unitamente a un rapido e significativo incremento della BMD a livello della colonna lombare, del femore e del radio distale. Tali incrementi densitometrici sono risultati superiori a quelli osservati con placebo e, per quanto riguarda le modificazioni a livello del femore totale e del radio, significativamente superiori anche rispetto all'alendronato. Un'estensione di questo studio per ulteriori 12 mesi ha confermato i risultati della prima fase²¹.

Nell'ulteriore estensione dello studio per altri 24 mesi²⁵, 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 ogni 6 mesi, 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 ogni 6 mesi 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 e il turnover osseo si è mantenuto 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 2 anni di terapia; anche se la BMD dopo 48 mesi era ritornata ai livelli basali, si è mantenuta a livelli comunque superiori rispetto a quelli registrati nel gruppo che ha assunto placebo. Alla sospensione della terapia è stata inoltre osservata una ripresa del turnover osseo, con livelli dei marker che sono risultati superiori al basale dopo 12 mesi e che si sono normalizzati dopo 24 mesi dalla sospensione stessa. Nel gruppo che ha sospeso alendronato dopo 24 mesi di trattamento sono state osservate diminuzioni meno marcate della BMD e una più modesta ripresa del turnover osseo, con marker che sono rimasti al di sotto dei livelli basali. Infine, nel gruppo che dopo un anno di sospensione ha ripreso la terapia con denosumab 60 mg ogni 6 mesi la BMD è aumentata riportandosi a valori del tutto sovrapponibili rispetto a quelli registrati durante il primo anno di terapia. Dall'insieme di questi e di altri studi emerge che la somministrazione di denosumab determina un incremento dei valori densitometrici durante tutto il periodo di somministrazione. Quando il trattamento viene interrotto, si osserva una perdita del tessuto osseo guadagnato durante il periodo di trattamento e i valori dei marker del turnover scheletrico tendono a ritornare ai valori basali o comunque si attestano a valori lievemente superiori (Fig. 4). Ciò suggerisce che l'effetto di denosumab è totalmente reversibile alla sospensione del trattamento analogamente a quanto è possibile osservare alla sospensione della terapia estrogenica, e ne differenzia l'effetto rispetto a quanto si rileva alla sospensione della terapia con bisfosfonati. Vi è inoltre da notare

che l'aumento del turnover scheletrico e la riduzione della densità minerale ossea osservati alla sospensione del trattamento con denosumab non implicano necessariamente una riduzione della resistenza scheletrica, analogamente a quanto è stato ipotizzato dopo la sospensione della terapia estrogenica sostitutiva; ulteriori studi sono comunque necessari al fine di stabilire se l'aumento del turnover scheletrico in tali particolari condizioni si traduca in un reale aumento del rischio di frattura.

Lo studio FREEDOM (*Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every 6 Months*) è lo studio clinico pivotal di fase 3, della durata di 3 anni, che ha portato alla registrazione del farmaco. Sono state arruolate 7868 donne con osteoporosi post-menopausale, di età compresa tra i 60 e i 90 anni, con valori di densità minerale ossea in termini di *T-score* compresi tra -2,5 e -4,0 a livello della colonna lombare o del femore totale. In circa un quarto delle pazienti (23%) era già presente una pregressa frattura vertebrale al momento dell'arruolamento nello studio.

Nel corso dei 3 anni dello studio, le pazienti hanno ricevuto, in maniera randomizzata e in doppio cieco, denosumab alla dose di 60 mg (3902 pazienti) o placebo (3906 pazienti) per via sottocutanea ogni 6 mesi. L'endpoint primario era rappresentato dall'incidenza di nuove fratture vertebrali, mentre gli endpoint secondari erano l'incidenza di nuove fratture non vertebrali e di femore. I risultati di questo studio dimostrano che denosumab riduce significativamente il rischio di nuove fratture vertebrali rispetto al placebo, con una riduzione del rischio relativo del 68% ($p < 0,001$). Denosumab ha inoltre ridotto il rischio di frattura di femore, con un decremento relativo del 40% ($p = 0,04$), e il rischio di fratture non vertebrali, con un decremento relativo del 20% ($p = 0,01$) (Fig. 5). Tali evidenze hanno chiaramente indicato che denosumab somministrato per via sottocutanea due volte l'anno per 36 mesi è associato a una riduzione importante del rischio di fratture vertebrali, non vertebrali e di femore in donne affette da osteoporosi²². L'efficacia di denosumab è stata dimostrata in modo costante in pazienti con o senza una frattura vertebrale prevalente in condizioni basali. Il rilievo di un ampio ventaglio di riduzione del rischio fratturativo pone il farmaco in una posizione preminente rispetto agli altri farmaci attualmente disponibili per il trattamento dell'osteoporosi.

Studi clinici comparativi con alendronato e differenze rispetto ai bisfosfonati

Uno degli aspetti con cui i medici dovranno confrontarsi una volta che denosumab sarà disponibile in commercio, è quello di valutare il posizionamento del farmaco rispetto agli altri trattamenti per l'osteoporosi, tra cui in particolare i bisfosfonati quali alendronato, che rappresenta il bisfosfonato attualmente più utilizzato e considerato il farmaco di riferimento per il trattamento dell'osteoporosi. A tal fine sono stati condotti due studi clinici di confronto diretto verso alendronato.

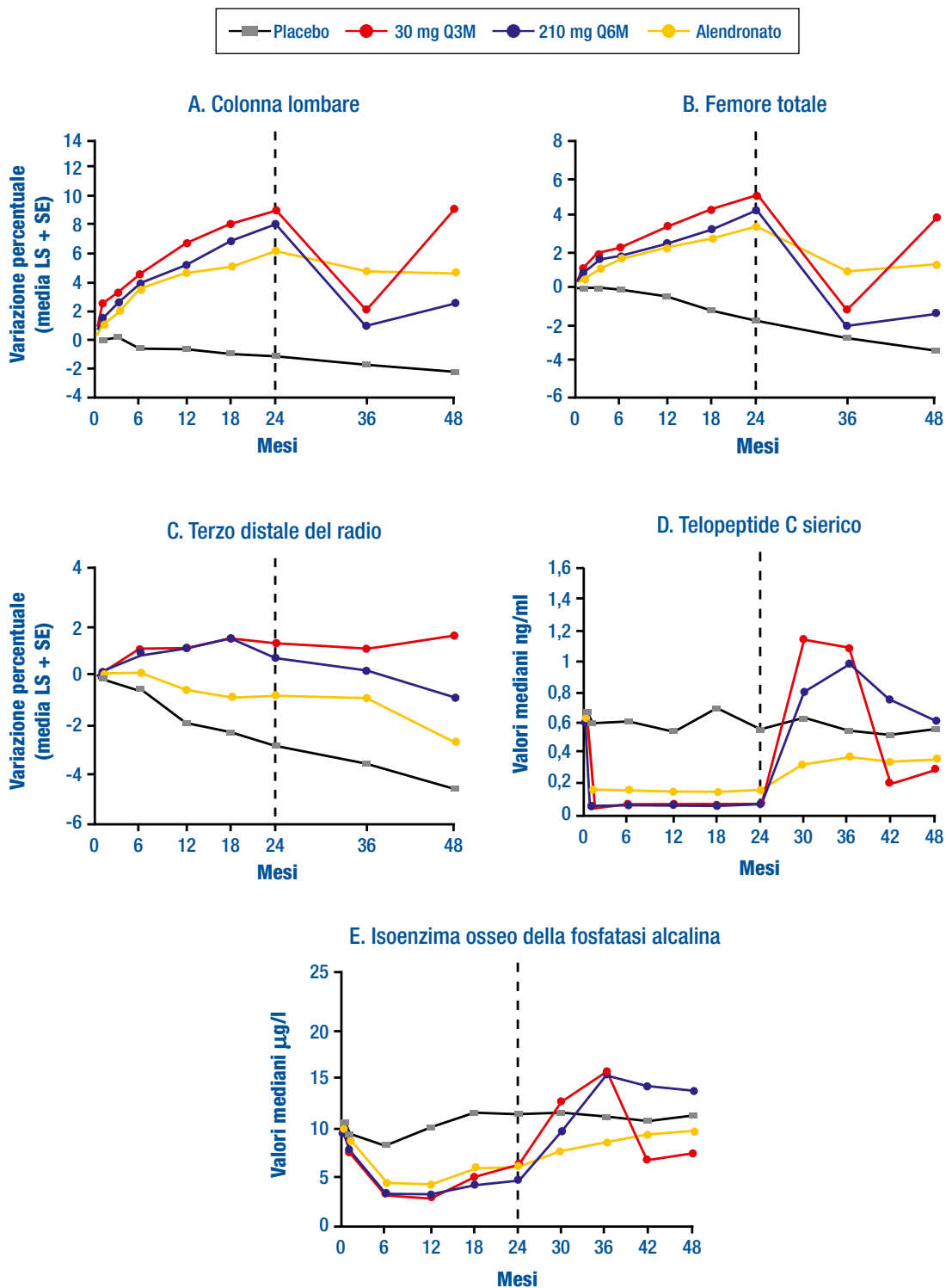
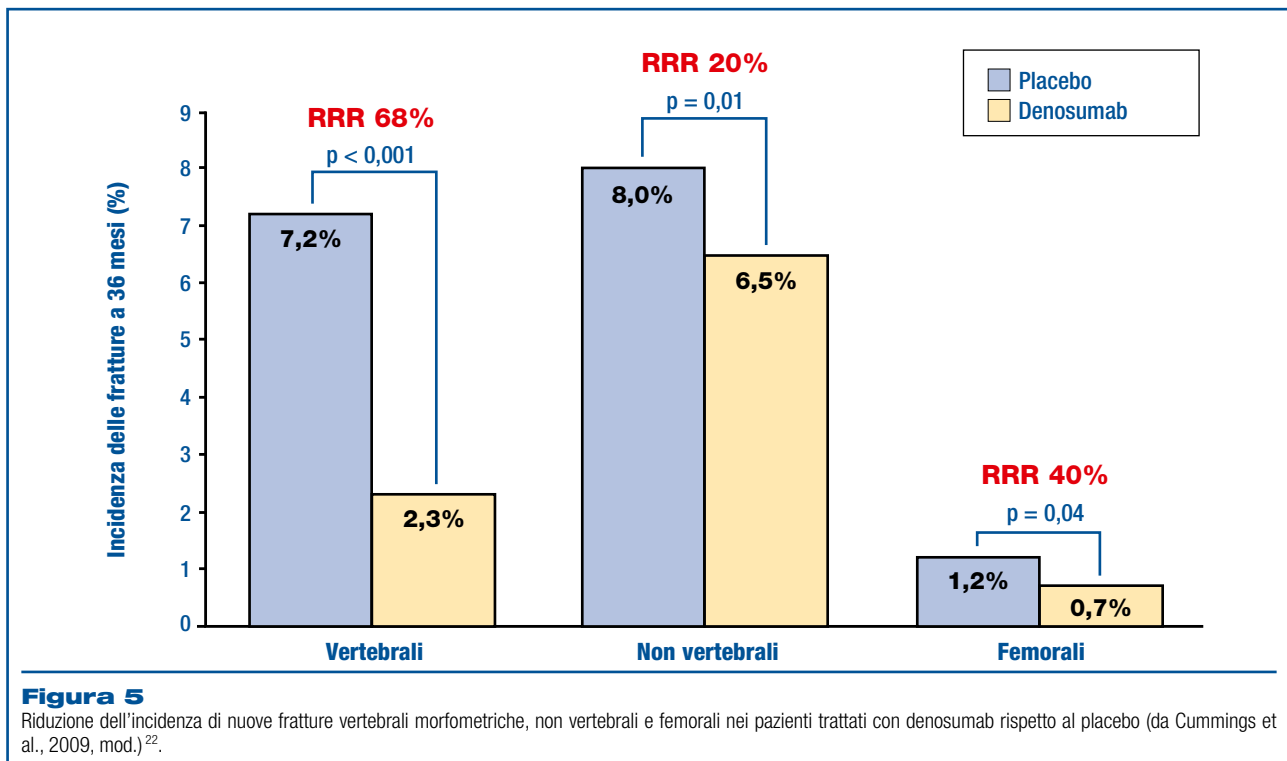


Figura 4

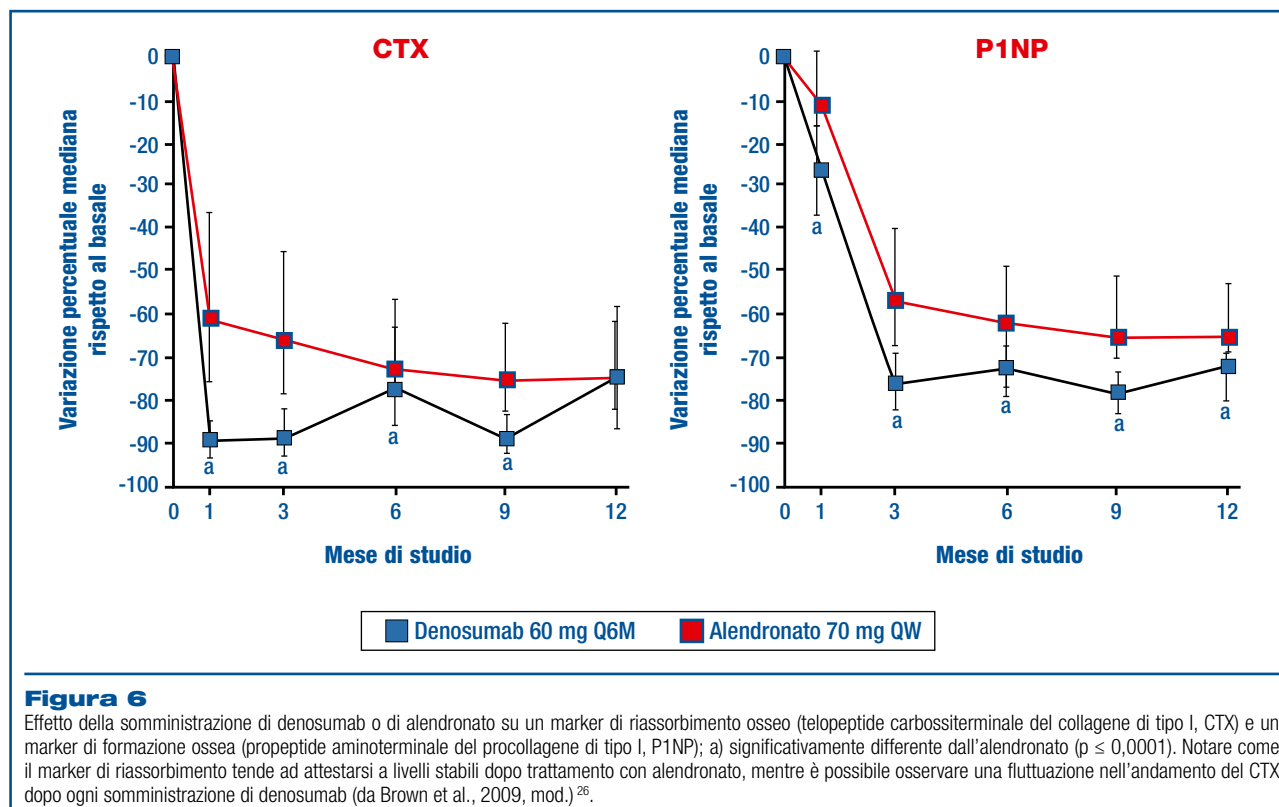
Modificazioni percentuali rispetto al basale della densità minerale ossea e valori assoluti dei marker del turnover scheletrico in pazienti che interrompono la terapia con denosumab nei rimanenti 24 mesi (210 mg Q6M), in pazienti nuovamente trattati con denosumab alla dose di 60 mg ogni 6 mesi a partire dal mese 36 (30 mg Q3M, per i primi due anni), oppure in pazienti che hanno interrotto il trattamento con alendronato. La linea tratteggiata al ventiquattresimo mese, indica il momento in cui i vari schemi di trattamento sono stati modificati (da Miller et al., 2008. mod.)²⁵.



Il primo studio, DECIDE (*Determining Efficacy: Comparison of Initiating Denosumab versus alEndronate*), è uno studio di fase 3, della durata di 12 mesi, multicentrico, randomizzato e condotto in doppio cieco per paragonare l'efficacia e la sicurezza di denosumab rispetto ad alendronato nelle donne in menopausa con ridotta massa ossea. Millecentoottantanove donne in menopausa con un *T-score* $\leq -2,0$ a livello della colonna lombare o del femore totale sono state randomizzate in un rapporto 1:1 a ricevere somministrazioni sottocutanee di denosumab (60 mg sc ogni 6 mesi) e placebo per via orale una volta a settimana ($n = 594$) oppure alendronato (70 mg) per via orale una volta a settimana e iniezioni sottocutanee di placebo ogni sei mesi ($n = 595$) (tecnica del *double-dummy* o doppio mascheramento). A 6 e 12 mesi sono state valutate le modificazioni della densità minerale ossea a livello del femore totale, del collo femorale, del trocantere, della colonna lombare e del terzo distale del radio, mentre i marker del turnover osseo sono stati determinati a 1, 3, 6, 9 e 12 mesi. L'obiettivo primario era dimostrare la non inferiorità delle variazioni della densità minerale ossea di denosumab vs. alendronato a livello del femore totale. Denosumab ha significativamente incrementato la BMD a livello del femore totale rispetto all'alendronato a 12 mesi (3,5% rispetto al 2,6%; $p < 0,0001$), così come significativi aumenti della densità, rispetto ad alendronato, sono stati osservati in tutti gli altri siti scheletrici esaminati. L'effetto di denosumab sui marker del turnover osseo è stato rapido, significativo e prolungato nel tempo, con riduzioni significativamente superiori rispetto ad alendronato. È tuttavia importante notare che, qualora si parago-

nino nel tempo le modificazioni dei marker del turnover scheletrico con i due trattamenti, è possibile osservare il raggiungimento di una stabilità in coloro che sono stati trattati con il bisfosfonato. Le modificazioni dei marker del turnover in coloro che sono stati trattati con denosumab mostrano invece una modesta fluttuazione, poiché viene raggiunto il nadir in coincidenza della somministrazione di denosumab; da tale livello di maggiore soppressione i valori tendono poi lentamente a incrementare per poi ridursi nuovamente con la successiva somministrazione sottocutanea (Fig. 6). I risultati di questa indagine dimostrano pertanto che la terapia con denosumab determina un maggiore aumento medio della BMD e un più significativo decremento medio dei valori dei marker del turnover osseo rispetto a quelli comunemente osservati durante il trattamento con alendronato²⁶.

Nel secondo studio di confronto, STAND (*Study of Transitioning from AlendroNate to Denosumab*), multicentrico, internazionale, randomizzato e condotto in doppio cieco e in *double-dummy*, della durata di 1 anno, sono state arruolate 504 donne in menopausa con età maggiore di 55 anni, con un valore di densità minerale ossea in termini di *T-score* compreso tra $-2,0$ e $-4,0$ a livello lombare o del femore totale, che avevano assunto terapia con alendronato settimanale (70 mg) per almeno 6 mesi. Le pazienti sono state assegnate in maniera casuale a continuare la terapia settimanale con alendronato, oppure al trattamento per via sottocutanea con denosumab alla dose di 60 mg ogni 6 mesi. Sono state valutate le modificazioni della BMD e dei marker biochimici del turnover scheletrico. Nelle pazienti che passavano al



trattamento con denosumab è stato rilevato un incremento della BMD del femore totale dell'1,9% a 12 mesi rispetto a un incremento dell'1,05% nelle pazienti che continuavano ad assumere alendronato; tale differenza risultava statisticamente significativa ($p < 0,0001$). Un aumento significativo della BMD rispetto ad alendronato è stato ottenuto con denosumab anche a livello lombare, del collo del femore e del terzo distale del radio. I livelli medi circolanti del telopeptide carbossiterminale del collagene di tipo I (CTX) sono rimasti costanti durante tutto il tempo di osservazione nel gruppo trattato con alendronato, mentre nel gruppo trattato con denosumab si è osservata una riduzione significativamente superiore del CTX a ogni momento della rilevazione²⁷. I risultati di questo studio indicano pertanto che il passaggio dalla terapia con alendronato al trattamento con denosumab determina incrementi densitometrici superiori in ogni sito scheletrico esaminato e una maggiore riduzione del turnover scheletrico rispetto al proseguimento della terapia con alendronato, con un profilo di sicurezza simile in entrambi i gruppi.

Volendo schematicamente tracciare le differenze principali tra i bisfosfonati e denosumab, potremmo considerare che denosumab diminuisce il numero degli osteoclasti mentre i bisfosfonati ne inibiscono la funzione²⁸; rispetto ad alendronato, denosumab determina una più rapida e maggiore riduzione dei marker del turnover scheletrico; vi è una più rapida risoluzione dell'effetto di denosumab rispetto ad alendronato, per ciò che concerne sia i valori di densità minerale ossea che i livelli dei marker del turnover

scheletrico; stando ai risultati precedentemente descritti, l'effetto sia sulla BMD che sui marker di turnover scheletrico è, in termini quantitativi, superiore con denosumab rispetto ad alendronato.

Profilo di sicurezza di denosumab

Denosumab rappresenta una novità nell'orizzonte terapeutico dell'osteoporosi. È un farmaco dall'innovativo meccanismo d'azione, che lo differenzia chiaramente rispetto ai bisfosfonati, in quanto non si accumula a livello osseo e ha un effetto rapidamente reversibile. Inoltre, non viene eliminato per via renale, e questo potrebbe rappresentare un importante vantaggio nei pazienti nefropatici²⁹. Un recente lavoro³⁰ ha valutato l'effetto di denosumab 60 mg in 55 pazienti con vari gradi di compromissione della funzionalità renale, compresi pazienti in dialisi, dimostrando che la farmacocinetica di denosumab non è influenzata dal grado di compromissione della funzionalità renale. Per questo motivo, per i pazienti con insufficienza renale non è richiesto alcun aggiustamento della dose. Inoltre, in tutti gli studi sinora 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. Denosumab non viene eliminato attraverso meccanismi di metabolizzazione epatica, e questo può determinare un particolare vantaggio in una popolazione anziana spesso sottoposta a politerapie.

La somministrazione sottocutanea offre inoltre un vantaggio per i pazienti che presentano problemi a livello del tratto gastrointestinale, nei quali la somministrazione dei bisfosfonati è controindicata.

Per ciò che riguarda alcuni eventi avversi di particolare interesse, in tutti gli studi condotti nelle pazienti in epoca postmenopausale sino ad oggi pubblicati, non sono state trovate differenze statisticamente significative nell'incidenza di mancata o ritardata formazione del callo osseo e di osteonecrosi della mandibola (ONJ). Poiché il sistema RANKL/RANK/OPG è implicato anche nello sviluppo del sistema immunitario, le problematiche concernenti il potenziale sviluppo di infezioni o l'eventuale suscettibilità alle neoplasie sono indagate con particolare attenzione qualora si interferisca farmacologicamente con questo sistema. In tutti gli studi ad oggi in letteratura nel trattamento dell'osteoporosi non sono state riportate significative differenze nell'incidenza di infezioni tra i pazienti trattati con denosumab rispetto a quelli trattati con placebo o alendronato. Vi è un'unica eccezione in questo senso, rappresentata da uno studio condotto in 332 pazienti con osteopenia, in cui è stata rilevata una maggiore incidenza di infezioni gravi nelle pazienti trattate con denosumab (4,9%) rispetto a quelle trattate con placebo (0,6%). Le infezioni non erano dovute a germi opportunistici e si sono tutte favorevolmente risolte, senza complicanze, con un trattamento antibiotico orale standard³¹. È importante sottolineare come questo dato non abbia trovato poi conferma negli studi successivi di più ampie dimensioni. Per quanto riguarda il rischio di neoplasie, non sono state registrate differenze significative nell'incidenza di neoplasie tra denosumab, bisfosfonati e placebo, nel corso dello sviluppo clinico di denosumab.

Conclusioni

Denosumab, attraverso il peculiare meccanismo d'azione che determina l'inibizione del RANKL, costituisce una nuova opzione terapeutica nel trattamento della osteoporosi e nella prevenzione delle fratture a essa conseguenti. Quando somministrato per via sottocutanea ogni 6 mesi alla dose di 60 mg, ha inoltre dimostrato di possedere un'efficacia importante nella riduzione delle fratture vertebrali, non vertebrali e di femore, che lo pone come farmaco promettente nel trattamento dell'osteoporosi. Negli studi clinici finora condotti nelle donne in menopausa, il profilo di tollerabilità è stato simile a quello rilevato con placebo o bisfosfonati, indicando pertanto un profilo di sicurezza favorevole. Tuttavia il monitoraggio post-marketing sarà importante per giudicare il profilo di sicurezza nel lungo termine.

Ringraziamenti

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

Bibliografia

- 1 NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy*. JAMA 2001;285:785-95.
- 2 Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. *Risk of hip fracture according to the World Health Organization criteria for osteopenia and osteoporosis*. Bone 2000;27:585-90.
- 3 Maggi S, Noale M, Giannini S, et al.; ESOP Study Group. *Quantitative heel ultrasound in a population-based study in Italy and its relationship with fracture history: the ESOP study*. Osteoporos Int 2006;17:237-44.
- 4 Johnell O, Kanis J. *Epidemiology of osteoporotic fractures*. Osteoporos Int 2005;16:S3-7.
- 5 Reginster JY, Sarlet N, Lecart MP. *Fractures in osteoporosis: the challenge for the new millennium*. Osteoporos Int 2005;16(Suppl.1):S1-S3.
- 6 Cooper C. *The epidemiology of osteoporosis*. Osteoporos Int 1999;10:S2-S8.
- 7 Walker-Bone K, Walter G, Cooper C. *Recent developments in the epidemiology of osteoporosis*. Curr Opin Rheumatol 2002;14:411-5.
- 8 Cummings SR, Melton LJ III. *Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures*. Lancet 2002;359:1761-7.
- 9 Braithwaite RS, Col NF, Wong JB. *Estimating hip fracture morbidity, mortality and costs*. J Am Geriatr Soc 2003;51:364-70.
- 10 Papaioannou A, Watts NB, Kendler DL, et al. *Diagnosis and management of vertebral fractures in elderly adults*. Am J Med 2002;113:220-8.
- 11 Piscitelli P, Iolascon G, Gimigliano F, et al. *Incidence and costs of hip fractures compared to acute myocardial infarction in the Italian population: a 4-year survey*. Osteoporos Int 2007;18:211-9.
- 12 Osterberg R, Blaschke T. *Adherence to medication*. N Engl J Med 2005;353:487-97.
- 13 Clowes JA, Peel NFA, Eastell R. *The impact of monitoring on adherence and persistence with antiresorptive treatment for postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial*. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:1117-23.
- 14 Kothawala P, Badamgarav E, Ryu S, et al. *Systematic review and meta-analysis of realworld adherence to drug therapy for osteoporosis*. Mayo Clin Proc 2007;82:1493-501.
- 15 Ettinger MP, Gallagher R, MacCosbe P. *Medication persistence with weekly vs. daily doses of oral bisphosphonates*. Endocr Pract 2006;12:522-8.
- 16 Huybrechts KF, Ishak KJ, Caro JJ. *Assessment of compliance with osteoporosis treatment and its consequences in a managed care population*. Bone 2006;38:922-8.
- 17 Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, 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.
- 18 Delmas PD. *Clinical potential of RANKL inhibition for the management of postmenopausal osteoporosis and other metabolic bone diseases*. J Clin Densitom 2008;11:325-38.
- 19 Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. *Osteoclast differentiation and activation*. Nature 2003;423:337-42.
- 20 McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al. *Denosumab in postmenopausal women with low bone density*. N Engl J Med 2006;354:821-31.
- 21 Lewiecki EM, Miller PD, McClung MR, et al. *Two-year treatment with denosumab (AMG 162) in a randomized phase 2 study of postmenopausal women with low BMD*. J Bone Miner Res 2007;22:1832-41.

- ²² Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. *FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis.* N Engl J Med 2009;361:756-65.
- ²³ Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP. *Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics.* J Pharm Sci 2004;93:2645-68.
- ²⁴ Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, et al. *A single-dose placebo-controlled study of AMG162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women.* J Bone Miner Res 2004;19:1059-66.
- ²⁵ Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, 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.
- ²⁶ Brown JP, Prince RL, Deal C, et al. *Comparison of the effect of denosumab and alendronate on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with bone loss: a randomized, blinded, phase 3 trial.* J Bone Miner Res 2009;24:153-61.
- ²⁷ 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.
- ²⁸ Russell RG. *Bisphosphonates: mode of action and pharmacology.* Pediatrics 2007;119(Suppl.2):S150-62.
- 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, April 13-17, 2010.
- ³¹ Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et al. *Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women.* J Clin Endocrinol Metab 2008;93:2149-57.

Di casa in casa

La Medicina fuori dagli ospedali. Pazienti, familiari, medici e futuri medici si raccontano

Maria Stella Padula - Modena, Athena Ed. 2010



Stavolta a scrivere per gli studenti non sono i professori, ma gli studenti stessi. Tutto nasce nell'ambito del periodo di tirocinio trascorso sotto la guida dei Tutor medici di famiglia. *“Ho pensato che invitarli a scrivere quanto osservato nelle case e che li aveva colpiti – scrive Maria Stella Padula – potesse rendere ancora più efficace l'apprendimento della cura del malato, lì nella casa dove il sollievo della sofferenza spesso non era il farmaco ma tutto il contesto”.*

In questo libro in effetti non si parla di malattie, ma di malati. Non si spiegano le “evidenze”, ma ci si confronta con i vissuti di malattia.

Il libro è tutto questo e anche di più: è far apprendere allo studente (ma anche al medico che si sta preparando ad esercitare la professione nell'ambito delle cure primarie) tutto quello che c'è “oltre” un farmaco o un esame di laboratorio.

Con la strategia didattica della narrazione gli studenti hanno potuto *“ricordare e fissare e far proprie le abilità apprese e rendere il medico consapevole dell'importanza dell'ascolto al di là di tutto quello che ha studiato sui sacri testi, per coniugare scienza ed umanità”.*

È il primo volume della collana di medicina narrativa creata da Maria Stella Padula, sotto l'egida della SIMG modenese, dell'Università di Modena e Reggio Emilia e della SIPeM.

Il fine educativo del testo è di alto profilo e nasce dalla consapevolezza che la formazione attuale dei nuovi medici manca dell'apporto fondamentale della Medicina Generale, fatta di un metodo clinico tutt'affatto peculiare ma anche di un approccio umano. E questo giustifica l'attenzione nel percorso di studio allo sviluppo della qualità della relazione con la persona sofferente, che promette dalle pagine di questo libro e rappresenta la sua forza educativa maggiore.

Completa il testo una serie di griglie di osservazione-valutazione, strumento didattico di grande valore per lo studente che viene portato ad apprendere dal caso narrato, seguendo un percorso logico e non trascurando gli aspetti che ad una lettura veloce potrebbero non emergere dalla storia.

A chi è già medico di medicina generale, questa lettura offre il piacere di riconoscersi nelle storie; e di vedere come anche un giovane studente, seguendo la nostra attività, possa scoprire quanto essa sia ricca e appassionante.

Complimenti a Maria Stella Padula, esponente di primo piano e dirigente della SIMG, anche per aver saputo stimolare nei medici di medicina generale Tutor il piacere di trasmettere agli studenti a loro affidati i valori profondi della medicina delle cure primarie che, come si evince dai racconti del libro, sono “passati” in modo impeccabile. Essi sono diventati patrimonio degli studenti del corso di laurea che ormai sulla soglia (per qualcuno appena varcata) della Laurea, senza ombra di dubbio ne sono risultati arricchiti nel loro patrimonio non solo scientifico ma anche, e soprattutto, umano. Perché è all'uomo che primariamente va diretto ogni nostra attenzione di medici di medicina generale.

Giuseppe Ventriglia

Responsabile Nazionale Area di Formazione, SIMG