

denosumab, novità per la terapia dell'osteoporosi

Il principio attivo rappresenta l'ultima frontiera nella terapia dell'osteoporosi post menopausale. Rispetto ai comuni bisfosfonati ci sono molti vantaggi che potrebbero eleggerlo a farmaco di riferimento

Ottobre è un mese importante per il mondo della salute. Per questioni di costo, il farmaco è prescrivibile in fascia A (quindi a carico del Ssn) solo nel caso di osteoporosi post menopausale con aumentato rischio di frattura e quindi solo se rispettati contestualmente tutti i seguenti requisiti: età superiore a 70 anni, nota pregressa frattura osteoporotica vertebrale o di femore, significativo calo della densità minerale ossea alla Moc (in particolare valori di T-score femorale <-4 oppure <-3, più almeno uno dei seguenti fattori di rischio: storia familiare di fratture vertebrali o di femore, artrite reumatoide o connettivite, pregressa frattura osteoporotica di polso, menopausa precoce, trattamento steroideo cronico).

Per il suo peculiare meccanismo d'azione, denosumab potrebbe in futuro essere utilizzato per contrastare l'attivazione non fisiologica del sistema Rank/Rank ligando tipica di alcune patologie sia in campo reumatologico (artrite reumatoide) sia in campo oncologico (mieloma multiplo, metastasi osteolitiche da carcinoma mammario e prostatico).

Denosumab vs bisfosfonati

Attualmente, salvo casi selezionati di grave osteoporosi plurifratturata in cui trova indicazione una terapia anabolizzante con paratormone umano ricombinante, la terapia più largamente utilizzata per l'osteoporosi consiste nella somministrazione di bisfosfonati, unitamente a un adeguato apporto di calcio e vitamina D.

Denosumab però, per le sue peculiari caratteristiche di farmacodinamica e farmacocinetica, presenta indubbi vantaggi rispetto ai comuni bisfosfonati:

- denosumab non è controindicato nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica anche avanzata, a differenza dei bisfosfonati che non possono essere utilizzati in caso di valori di filtrato glomerulare <30-35 ml/min/1,73 mq;

- i bisfosfonati assunti per via orale, dopo l'assorbimento intestinale, hanno una breve emivita plasmatica in quanto si concentrano all'interfaccia osteoclasto-matrice ossea (sede del riassorbimento osseo) e vengono internalizzati negli osteoclasti ove svolgono un'azione citotossica; qualora assunti per molti anni, alla sospensione, conferiscono all'osso una condizione di avanzata soppressione del turnover (una sorta di "effetto coda" fino al cosiddetto "frozen bone"), inoltre agiscono prevalentemente sull'osso trabecolare (i pre-osteoclasti si differenziano a osteoclasti maturi che non sono vitali). Al contrario, denosumab ha una lunga emivita plasmatica, alla sospensione della dose semestrale si verifica un rapido recupero del turnover osseo (il cosiddetto "fenomeno on-off"), inoltre agisce sia sull'osso trabecolare sia sull'osso corticale (impedendo la differenziazione dei pre-Oc in Oc maturi);

- lo stesso meccanismo di farmacodinamica fa sì che denosumab sia più potente rispetto ai bisfosfonati per quanto concerne l'azione anti riassorbitiva (solo lo zoledronato per via endovenosa ha verosimilmente un'efficacia anti fratturativa sovrapponibile a quella di denosumab);

- l'assunzione dei bisfosfonati per via orale, settimanale o mensile, in pazienti in età media o avanzata, spesso affetti da reflusso gastro-esofageo, determina frequentemente una ridotta compliance alla terapia che ne condiziona l'efficacia a lungo termine; denosumab abbatte la problematica dell'aderenza alla terapia con la già citata somministrazione sottocute ogni sei mesi.

- la terapia con bisfosfonati tende a stabilizzare la densità minerale ossea nel tempo mentre denosumab (pur non essendo un anabolizzante) promette nel lungo termine una lenta ma continua risalita della mineralizzazione dell'osso;
- come ci insegnano le evidenze della letteratura, sia i

bisfosfonati sia denosumab, ai dosaggi comunemente utilizzati nella terapia dell'osteoporosi post menopausale, hanno un rischio di comparsa di necrosi ossea del mascellare (Onj) molto basso (è stata stimata una incidenza di Onj negli osteoporotici in terapia pari a 1/10.000 casi trattati); la sospensione che spesso impongono ai pazienti i colleghi odontoiatri in previsione di un intervento di estrazione dentaria o di implantologia non ha un razionale medico proprio per il meccanismo d'azione del farmaco stesso e del suo noto effetto coda; il ragionamento potrebbe completamente cambiare in relazione a denosumab in quanto, come detto, la sospensione temporanea della terapia permette una rapida ripresa del rimodellamento dell'osso, condizione tanto auspicata dai dentisti per l'attaccamento favorevole dell'impianto.

Denosumab risulta quindi un'ottima alternativa terapeutica all'utilizzo dei bisfosfonati, anche se attualmente limitata dai criteri per la prescrivibilità del farmaco.

Inoltre, per i pazienti plurifratturati o affetti da osteoporosi da glucocorticoidi che hanno beneficiato di 24 mesi di terapia con paratormone umano ricombinante, rappresenta ad oggi la migliore terapia di prosecuzione in cronico.

Dott. Gregorio Guabello

UO di endocrinologia
Ospedale Fatebenefratelli
San Giuseppe, Milano

PREVENIRE LE INFEZIONI PROTESICHE CON UN GEL AL GALEAZZI PARTE UNA RICERCA FINANZIATA DALL'UNIONE EUROPEA



Le infezioni osteo-articolari e, in particolare, le infezioni protesiche, sono tra le prime cause del fallimento delle protesi di anca e ginocchio che, solo in Italia, vengono impiantate annualmente in ben 150mila pazienti.

Il trattamento dell'infezione, oltre ad essere di difficile gestione, comporta ingenti costi economici e sociali, tanto da rappresentare una priorità sanitaria per la Comunità Europea, che ha scelto di finanziare, per un valore complessivo di 6 milioni di euro, il progetto Idac (Implant Disposable Antibacterial Coating), che si pone l'obiettivo di sviluppare un rivoluzionario rivestimento riassorbibile e biocompatibile, per la prevenzione e la cura delle infezioni provocate da protesi e da materiali impiantabili.

Il progetto Idac è ideato e coordinato dal professor Carlo Luca Romanò, responsabile del centro di chirurgia ricostruttiva e delle infezioni osteo-articolari (Crio) dell'Irccs Istituto Ortopedico Galeazzi, che già nel 2010 ricevette, con il suo staff, l'Award for best research project per la migliore ricerca sulle infezioni osteo-articolari a livello europeo.

«Questa ricerca ha l'obiettivo di individuare il farmaco o la combinazione di farmaci più idonea per il singolo paziente, con lo scopo di rendere la protesi il più inattaccabile possibile dai batteri - spiega il professor Romanò, che è anche alla presidenza della European Bone and Joint Infection Society (Ebjis) -». Questo progetto ci permetterà di affiancare alla profilassi standardizzata preoperatoria, anche una profilassi locale e personalizzata, che tenga conto delle specifiche necessità del paziente». In concreto lo studio mira a creare un idrogel, rivestimento perfettamente riassorbibile e biocompatibile, che addizionato con antibiotici o farmaci antibiofilm, come l'aceticisteina, crei una barriera a protezione della protesi, che impedisca quindi la colonizzazione dei batteri. Durante la fase operatoria, l'idrogel viene veicolato tra osso e protesi, tramite un apposito kit in grado di assicurarne localmente la permanenza e l'efficacia.

Il progetto ha una durata di tre anni e si avvale del lavoro sinergico tra i diversi partner europei, appartenenti al mondo dell'imprenditoria, scientifico ed accademico: Università di Heidelberg (Germania), Larissa (Grecia), Lovanio (Belgio), Utrecht (Olanda). È strutturato in tre fasi: la ricerca in vitro, per la quale in Galeazzi è capofila, il test preliminare sugli animali e, in conclusione, la sperimentazione sull'uomo. Il team guidato dal professor Carlo Luca Romanò si avvarrà della collaborazione del laboratorio di analisi cliniche e di microbiologia dello stesso Galeazzi, tra i più avanzati nella diagnostica e nel trattamento di questa patologia.

A. P.



> Carlo Luca Romanò