



LETTERA AL DIRETTORE DE "IL SALVAGENTE"

Caro Direttore,

vorremmo fornire alcune informazioni che possono aiutare i lettori ad avere una visione più completa e più imparziale sulla terapia dell'osteoporosi con il denosumab, riguardo alla quale il Salvagente ha pubblicato ben due articoli:

il primo sul n.48 (8-15 dicembre) del 2011 e il secondo sul n. 4 (26 gennaio-2 febbraio) del 2012.

Malgrado l'approvazione del farmaco da parte dell'EMA (European Medicines Agency), nella comunità scientifica internazionale esistono ancora molti dubbi sull'opportunità di usare il denosumab, sia perché non è mai stata dimostrata la sua superiorità rispetto ai bisfosfonati, sia perché il farmaco è gravato da numerosi effetti collaterali. Il denosumab riduce le difese immunitarie e ciò potrebbe implicare non solo un aumento delle infezioni opportunistiche, ma anche una minore sorveglianza immunologica sulle neoplasie. Tra i più comuni effetti collaterali sono segnalati: infezioni delle vie urinarie e delle vie aeree superiori, lombosciatalgie e cataratta. Più raramente possono verificarsi pancreatiti, endocarditi, osteonecrosi della mascella, fratture atipiche, ritardo di consolidazione delle fratture, ipocalcemia, eruzioni cutanee e persino tumori.

Ecco cosa scrivono alcune fonti di informazione indipendente a proposito del denosumab:

- **La revue Prescrire** (Francia):

Nelle donne in menopausa, affette da osteoporosi, secondo un confronto indiretto, l'efficacia del denosumab nella prevenzione delle fratture è probabilmente inferiore a quella dell'acido alendronico. D'altra parte va detto che il denosumab può determinare un aumento del rischio di tumori e infezioni e ci sono interrogativi su numerosi altri potenziali effetti indesiderati. Tanto vale continuare ad utilizzare l'acido alendronico che resta il farmaco di riferimento. Negli uomini affetti da cancro della prostata, l'unico studio disponibile di confronto denosumab versus placebo non dimostra che il denosumab sia efficace nella prevenzione delle fratture sintomatiche. Il farmaco espone a numerosi effetti indesiderati. In pratica, l'efficacia del denosumab confrontata con i suoi rischi accertati o potenziali, risulta essere troppo debole per giustificare l'impiego sia nelle donne in menopausa affette da osteoporosi, sia negli uomini operati per cancro della prostata.

Rev Prescrire 2011; 31 (329): 168-172.

- **The Medical Letter** (USA): il confronto dell'efficacia e degli effetti collaterali del denosumab in rapporto ai bisfosfonati non è ancora stabilito.

Med Lett Drugs Ther 2010; 52 (1349): 81-82

- **Australian Prescriber** (Australia): denosumab sembra ridurre le fratture in donne in post-menopausa con bassa densità ossea in un grande studio contro placebo. Tuttavia, a causa della mancanza di uno studio comparativo con i bisfosfonati, non è noto come questa efficacia si confronti con gli attuali trattamenti per l'osteoporosi. Le pazienti potrebbero preferire il denosumab per il fatto che richiede una somministrazione ogni sei mesi, ma dovranno prendere in considerazione l'aumento del rischio di infezioni e di tumori. E' necessaria una farmacovigilanza post-vendita per questi effetti indesiderati.

Australian Prescriber 2010; 33 (6): 194

- **Dialogo sui Farmaci** (Italia).

L'impiego del denosumab andrebbe limitato a donne ad alto rischio di frattura, con storia di fratture osteoporotiche o con fattori di rischio di frattura multipli, qualora altre misure terapeutiche di efficacia consolidata e maggiore esperienza abbiano fallito o non siano state tollerate. DsF 2011; 6: 262-4.

- **Der Arzneimittelbrief** (Germania): fino a quando non saranno effettuati grandi studi comparativi, ad esempio con i bisfosfonati, i vantaggi e gli svantaggi del denosumab non potranno essere giudicati. Un altro problema del denosumab potrebbe riguardare gli effetti indesiderati sul sistema immunitario. Der Arzneimittelbrief 2009; 43: 79.

- **UpToDate**, la banca dati più consultata negli USA in campo sanitario, riporta che "non c'è un consenso internazionale sull'uso di denosumab: alcuni esperti lo escludono come farmaco di prima scelta". UpToDate lo esclude come terapia iniziale dell'osteoporosi postmenopausale. E' preferibile iniziare con un bisfosfonato per i costi ridotti e la sicurezza nel lungo periodo. Il denosumab può essere preso in considerazione in pazienti a rischio elevato o per inefficacia delle altre terapie o per intolleranza agli altri farmaci.

In un editoriale apparso sul **New England Journal of Medicine**, il prof. Sundeep Khosla, della prestigiosa Mayo Clinic, scrive che l'efficacia del denosumab appare simile a quella dell'acido zolendronico (1 fiala ev l'anno) o del teriparatide sotto cute, un poco più efficace dei bisfosfonati, anche se la riduzione del rischio per fratture vertebrali appare sovrapponibile. La conclusione è che il denosumab appare altrettanto efficace delle terapie già presenti sul mercato.

S. Khosla. Increasing Options for the Treatment of Osteoporosis

N Engl J Med 2009; 361:818-820.

Infine vorremmo sottolineare che il **Prof. Silvio Garattini**, illustre farmacologo dell'Istituto Mario Negri, al quale ci siamo rivolti per un parere, ha dichiarato di

essere d'accordo con le nostre considerazioni in quanto "il denosumab è stato studiato contro placebo nonostante esistano molti farmaci anti-osteoporotici con cui è necessario fare confronti".

Per chi fosse interessato, questo è il link al profilo del farmaco come registrato dall'EMA

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001120/WC500093529.pdf

Fiduciosi nella sua attenzione e nella volontà del suo giornale di informare il più correttamente possibile i lettori, mettendoli in grado di crearsi un'opinione veritiera, attendiamo la pubblicazione integrale di questa lettera e porgiamo cordiali saluti.

Ermanno Pisani, medico ospedaliero, Cosenza

Luisella Grandori, pediatra, Modena, coordinatrice del gruppo "Nograziepagoio"

Giovanni Peronato, reumatologo, Vicenza.

domenica 19 febbraio 2012