

Efficacia del Denosumab in pazienti affetti da osteoporosi secondaria a patologia ipofisaria: uno studio retrospettivo e longitudinale.

Alessandra Vicari ^{*1,2}, Sabrina Chiloiro ^{1,2}, Antonella Giampietro ^{1,2}, Flavia Costanza ^{1,2}, Chiara Palumbo ^{1,2}, Laura De Marinis ^{1,2}, Antonio Bianchi ^{1,2}, Alfredo Pontecorvi ^{1,2}.

1. Dipartimento di Medicina e Chirurgia traslazionale, Università Cattolica del Sacro Cuore, Largo A. Gemelli, Rome, Italy.
2. Pituitary Unit, Dipartimento di Endocrinologia e Diabetologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS, Rome, Italy.
- * corresponding author: alessandra.vicari@guest.policlinicogemelli.it

Introduzione

La fragilità scheletrica e l'osteoporosi secondaria rappresentano una sfida significativa nella gestione terapeutica dei pazienti affetti da patologia ipofisaria. Sebbene il ruolo del Denosumab sia centrale nell’ambito dell’osteoporosi primaria (OP), attualmente non ci sono dati in letteratura che ne validino l’uso, l’efficacia e la sicurezza nell’ambito dell’osteoporosi secondaria(OS) a patologie ipofisarie.

Materiali e metodi

Abbiamo condotto uno studio *monocentrico, retrospettivo, osservazionale* su **70 pazienti, 35 affetti da osteoporosi secondaria (OS) e 35 affetti da osteoporosi primaria (OP)**, trattati con denosumab e in follow-up presso il nostro centro. L’ OS era dovuta a:

- *ipopituitarismo secondario ad adenoma ipofisario non secernente* in 17 pazienti (48,6%);
- *iperprolattinemia* in 5 pazienti (14,3%);
- *acromegalia* in 6 pazienti (17,1%);
- *malattia di Cushing* in 6 pazienti (17,1%);
- *adenoma TSH-secernente* in 1 paziente (2,9%).

L’obiettivo primario è stato *valutare la frequenza di fratture femorali e vertebrali incidenti* (IVFs) fra i pazienti affetti da OS o OP e trattati con denosumab.

L’obiettivo secondario è stato *valutare i cambiamenti nella BMD e nel T-score femorali e lombari* negli stessi gruppi di trattamento.

Per tutti i pazienti, i **criteri di inclusione** sono stati:

- Diagnosi di osteoporosi, secondo gli attuali criteri diagnostici;
- Pregresso utilizzo di bifosfonati o teriparatide;
- Trattamento con denosumab per via sottocutanea alla dose di 60 mg/6 mesi per almeno 1 anno;
- Valutazione mediante Rx morfometrica vertebrale e DXA di femore e colonna lombare prima dell'inizio del trattamento e annualmente durante il FUP;
- FUP presso l'Unità di Endocrinologia FPG per almeno 18 mesi;
- Firma del consenso informato;

I **criteri di esclusione** per entrambi i gruppi sono stati:

- Neoplasia maligna in fase attiva;
- Iperparatiroidismo primario;
- Iperparatiroidismo non trattato;
- Sindrome MEN1;
- Malattia di Paget;
- Trattamenti precedenti o in corso con farmaci correlati a fragilità ossea, ad eccezione della terapia cortisonica sostitutiva per l’insufficienza surrenalica centrale;
- Anamnesi di chirurgia o trauma spinale.

Fratture da fragilità di nuova insorgenza	Coorte totale	Osteoporosi primaria	Osteoporosi secondaria	p-value
1 anno (70 pts)				
No n, (%)	66 (94.3%)	31 (47%)	35 (53%)	0.06
Si n, (%)	4 (5.7%)	4 (100%)	0 (0%)	
2 anni (58 pts)				
No n, (%)	57 (98.3%)	29 (50.9%)	28 (49.1%)	0.509
Si n, (%)	1 (1.7%)	0 (0%)	1 (100%)	
5 anni (44 pts)				
No n, (%)	42 (95.5%)	23 (54.8%)	19 (45.2%)	0.708
Si n, (%)	2 (4.5%)	1 (50%)	1 (50%)	
10 anni (10 pts)				
No n, (%)	10 (100%)	1 (10%)	9 (90%)	n.a.
Si n, (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

Risultati

Fra i pazienti affetti da OP, 4 pazienti (11.4%) hanno sviluppato IVFs al FUP ad 1 anno, mentre 1 paziente (4.2%) ha sviluppato IVF al FUP a 5 anni. Nessun paziente ha sviluppato IVFs al FUP a 2 e 10 anni. Fra i pazienti affetti da OS, 1 paziente (3.4%) ha sviluppato IVF al FUP a 2 anni ed un altro paziente (5%) ha sviluppato IVF al FUP a 5 anni, mentre nessun paziente ha sviluppato IVFs al FUP a 1 e 10 anni. **La frequenza di IVFs è stata sovrapponibile tra i due gruppi in tutti gli anni di FUP.**

Per quanto riguarda gli outcome complessivi a livello lombare (IVFs, T-score e BMD), tra i pazienti affetti da OP hanno mostrato un peggioramento 5 pazienti (62,5%) al FUP a 1 anno, 3 pazienti (100%) al FUP a 2 anni e 2 pazienti (100%) al FUP a 5 anni. Tra i pazienti affetti da OS, 3 pazienti (37,3%) sono peggiorati al FUP a 1 anno e 1 paziente (100%) ha mostrato un peggioramento al FUP a 10 anni. Nessun paziente ha sviluppato un peggioramento al FUP a 2 e 5 anni.

Per quanto riguarda gli outcome complessivi a livello femorale (nuove fratture, T-score e BMD) tra i pazienti affetti da OP, hanno mostrato un peggioramento 11 pazienti (39,7%) al FUP a 1 anno, 14 pazienti (51,9%) al FUP a 2 anni, 7 pazienti (50%) al FUP a 5 anni e 3 pazienti (42,9%) al FUP a 10 anni. Tra i pazienti affetti da OS, hanno mostrato un peggioramento 17 pazienti (60,7%) al FUP a 1 anno, 13 (48,1%) al FUP a 2 anni, 7 (50%) al FUP a 5 anni e 4 (57,1%) al FUP a 10 anni.

In entrambi i gruppi, **non sono state identificate alterazioni statisticamente significative nel tempo tra i pazienti affetti da OP e quelli affetti da OS** a patologie ipofisarie: infatti, il p-value è risultato invariabilmente superiore a 0.05.

Outcome BMD e T-score colonna lombare	Coorte totale	Osteoporosi primaria	Osteoporosi secondaria	p-value
1 anno (70 pts)				
Peggiorato n, (%)	8 (11.4%)	5 (14.3%)	3 (8.6%)	0.295
Immodificato/migliorato n, (%)	62 (88.6%)	30 (85.7%)	32 (91.4%)	
2 anni (59 pts)				
Peggiorato n, (%)	3 (5.1%)	3 (10%)	0 (0%)	0.125
Immodificato/migliorato n, (%)	56 (94.9%)	27 (90%)	29 (100%)	
5 anni (46 pts)				
Peggiorato n, (%)	2 (4.3%)	2 (8.3%)	0 (0%)	0.271
Immodificato/migliorato n, (%)	44 (95.7%)	22 (91.7%)	22 (100%)	
10 anni (18 pts)				
Peggiorato n, (%)	1(5.6%)	0 (0%)	1 (12.5%)	0.529
Immodificato/migliorato n, (%)	17 (94.4%)	10 (100%)	7 (87.5%)	
Outcome BMD e T-score collo femorale	Coorte totale	Osteoporosi primaria	Osteoporosi secondaria	p-value
1 anno (66 pts)				
Peggiorato n, (%)	28 (42.4%)	11 (35.5%)	17 (48.6%)	0.205
Immodificato/migliorato n, (%)	38 (57.6%)	20 (64.5%)	18 (51.4%)	
2 anni (54 pts)				
Peggiorato n, (%)	27 (50%)	14 (53.8%)	13 (46.4%)	0.369
Immodificato/migliorato n, (%)	27 (50%)	12 (46.2%)	15 (53.6%)	
5 anni (42 pts)				
Peggiorato n, (%)	14 (33.3%)	7 (33.3%)	7 (33.3%)	0.628
Immodificato/migliorato n, (%)	28 (66.7%)	14 (66.7%)	14 (66.7%)	
10 anni (19 pts)				
Peggiorato n, (%)	7 (36.8%)	3 (27.3%)	4 (50%)	0.297
Immodificato/migliorato n, (%)	12 (63.2%)	8 (72.7%)	4 (50%)	

Conclusioni

Questo studio ha dimostrato che **l'efficacia del denosumab nell'osteoporosi secondaria è paragonabile a quella osservata nell'osteoporosi primaria**. Ciò valida l'efficacia del denosumab come strumento fondamentale nella gestione dell’osteoporosi secondaria a patologie ipofisarie.