

CONSOLIDAMENTO FARMACOLOGICO DOPO INTERRUZIONE DI DENOSUMAB: A CHE PUNTO SIAMO?

Coordinatori

Vincenzo Toscano & Renato Cozzi

Editor

Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

PREMESSA

Al fine di contrastare il noto effetto *rebound* sulla densità minerale ossea (BMD) e sulle fratture vertebrali determinato dall'interruzione di denosumab (Dmab), è stato indagato l'effetto dei farmaci anti-riassorbitivi, in particolare alendronato e zoledronato (ZOL), sul mantenimento del guadagno di massa ossea ottenuto in corso di terapia con Dmab. È stato ipotizzato che una maggiore durata in anni della terapia con Dmab determini, in risposta alla prolungata soppressione del *turn-over*, l'instaurarsi di un meccanismo di contro-regolazione in termini di incremento compensatorio della produzione di RANKL e accumulo di pre-osteoclasti, tale per cui una singola infusione di ZOL non sarebbe in grado di determinare una sufficiente soppressione del *turn-over* osseo (1). In effetti, gli studi clinici hanno dimostrato un differente effetto protettivo a seconda che la durata della terapia con Dmab sia inferiore o superiore a 3 anni.

EFFETTO DI ALENDRONATO E ZOLEDRONATO

STUDIO DAPS (*Denosumab Adherence Preference Satisfaction*, 2): 115 donne con osteoporosi post-menopausale trattate con **denosumab 60 mg sc ogni 6 mesi per 1 anno** sono state *shiftate*, dopo 6 mesi dalla seconda somministrazione di Dmab, ad alendronato 70 mg/settimana per un altro anno. Al termine dei 12 mesi di terapia con alendronato, si dimostrava una sostanziale stabilità del guadagno densitometrico ottenuto con Dmab. In una analisi *post-hoc* dello stesso studio si evidenziava che la maggior parte delle pazienti aveva mantenuto o incrementato la BMD nel secondo anno di terapia con alendronato. La conclusione degli autori era quella di un **effetto protettivo dell'alendronato**.

AFTERDMAB (3): studio prospettico di efficacia, randomizzato, multicentrico, in aperto, in cui 57 donne (età media 65 anni) affette da osteoporosi post- menopausale non precedentemente trattate con farmaci osteotrofici, che avevano raggiunto un valore di T-score nel range osteopenico in corso di terapia con **Dmab 60 mg sc ogni 6 mesi (durata media 2.5 anni)**, venivano randomizzate a:

- ZOL, singola infusione ev da 5 mg dopo 6 mesi dall'ultima somministrazione di Dmab (27 pazienti);
- Dmab, altre 2 somministrazioni (30 pazienti).

Risultati a 24 mesi:

- BMD lombare e al collo femorale: stabile rispetto al basale nel gruppo ZOL, mentre si riduceva in modo significativo nel gruppo Dmab, raggiungendo valori significativamente più bassi rispetto a quelli basali;
- fratture vertebrali cliniche: una nel gruppo ZOL (12 mesi dopo l'infusione) e due nel gruppo Dmab (9 e 12 mesi dopo l'ultima somministrazione).

Conclusioni: una singola infusione di ZOL a 6 mesi dall'ultima somministrazione di Dmab è in grado di prevenire la perdita di massa ossea per almeno 2 anni nella maggior parte delle pazienti con osteoporosi post-menopausale, diventate osteopeniche in corso di terapia con Dmab (durata media 2.5 anni). Lo **studio di estensione** della durata di 12 mesi ha dimostrato un sostanziale mantenimento della BMD lombare e femorale a 3 anni di *follow-up*. Gli autori concludono che **a 3 anni di follow-up circa l'80% delle pazienti era ancora in range densitometrico osteopenico**, mentre solo il 20% era sceso nel *range* osteoporotico.

ZOLARMAB (4): studio randomizzato in aperto, con *follow-up* di 12 mesi, in cui sono stati arruolati 60 pazienti (87% donne in post-menopausa da almeno 2 anni, 13% uomini > 50 anni), di età media 68 anni, nel 70% dei casi precedentemente trattati con alendronato < 3 anni (solo 9 pazienti erano stati trattati con risedronato o ibandronato), con T-score nel *range* osteopenico, sottoposti a terapia con **Dmab 60 mg sc ogni 6 mesi per una durata media di 4.5 anni (range 2-7)**, randomizzati a ricevere un'infusione di ZOL 5 mg ev con tre diverse tempistiche dopo l'ultimo Dmab (a 6, 9 o 12 mesi). I pazienti dei gruppi 9 e 12 mesi eseguivano dosaggio mensile del CTX sierico e DEXA lombare e femorale (al 9° mese nel gruppo 9 mesi e al 9° e 12° mese nel gruppo 12 mesi). Si procedeva a nuova infusione di ZOL 5 mg ev prima della scadenza prestabilita per riscontro di CTX > 1.26 ng/mL o di perdita di massa ossea lombare o femorale totale > 5% o di frattura vertebrale o femorale da fragilità in 2/20



Gregorio Guabello (gregorio.guabello@gmail.com)

Ambulatorio di Patologia Osteo-Metabolica, UO Reumatologia, IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano
Ambulatorio di Endocrinologia Oncologica, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

pazienti nel gruppo 9 mesi e in 10/20 pazienti nel gruppo 12 mesi.

Risultati

Percentuale di pazienti con perdita di BMD > *least significant change* (LSC) a 12 mesi dalla prima somministrazione di ZOL:

- BMD lombare: gruppo 6 mesi = 65%; gruppo 9 mesi = 65%; gruppo 12 mesi = 63%;
- BMD femorale totale: gruppo 6 mesi = 15%; gruppo 9 mesi = 35%; gruppo 12 mesi = 37%;
- BMD collo femorale: gruppo 6 mesi = 20%; gruppo 9 mesi = 30%; gruppo 12 mesi = 37%.

Fratture durante il *follow-up*: nel gruppo 6 mesi una frattura di omero da trauma efficiente; nel gruppo 9 mesi due fratture di L1 cliniche da fragilità; nel gruppo 12 mesi una frattura di costa da fragilità.

Conclusioni: una singola infusione di ZOL non è sufficiente per mantenere la soppressione del CTX e per prevenire completamente la perdita di massa ossea nei tre gruppi. La miglior strategia clinica è l'infusione di ZOL a 6 mesi dall'ultima somministrazione di Dmab.

Studio retrospettivo svizzero (5) in 120 donne con osteoporosi post-menopausale (26% con fratture vertebrali) trattate con **denosumab 60 mg sc ogni 6 mesi (durata 2-5 anni)** e quindi *shiftate* a una singola infusione di zoledronato 5 mg ev (a 6 mesi dall'ultima somministrazione di denosumab). È stato dimostrato un mantenimento del guadagno di BMD lombare e femorale (rispettivamente del 66% e del 49%), dopo un *follow-up* di 2.5 anni. Si sono verificate 3 fratture vertebrali e 4 fratture non vertebrali, ma nessun caso di fratture vertebrali multiple. Gli autori concludono per una **parziale perdita del guadagno di BMD ottenuto con Dmab, dopo infusione di zoledronato**.

Studio multicentrico prospettico di coorte greco-olandese (6) in 47 donne in post-menopausa, che avevano ricevuto una singola infusione di ZOL 5 mg ev, 6 mesi dopo l'ultima somministrazione di Dmab 60 mg sc (≤ 6 somministrazioni di Dmab in 27 pazienti, > 6 in 20 pazienti), seguite per 1 anno. Lo studio ha dimostrato stabilità della BMD lombare e femorale nel gruppo ≤ 6 e decremento significativo nel gruppo > 6 . Gli autori concludono che **la durata della terapia con Dmab condiziona l'efficacia dello ZOL nel mantenimento del guadagno di BMD**.

Casistica svizzera (7) di 32 pazienti (31 donne): è stato valutato l'effetto sulla BMD di una **singola somministrazione di Dmab 60 mg sc seguita dopo 6 mesi da una singola infusione di ZOL 5 mg ev**. A 18 mesi dall'inizio della terapia (12 mesi dopo ZOL) il guadagno di massa ossea è stato pari al 7.6% al rachide lombare, 3.5% al femore totale e 4.6% al collo del femore. Tale incremento di massa ossea è stato confrontato con quello di 110 pazienti trattati con Dmab per 2.5 anni e quindi con una singola infusione di ZOL 5 mg ev (6 mesi dopo): la variazione di BMD lombare, femore totale e collo femore in questi pazienti è stata significativamente inferiore.

Raccomandazioni cliniche per l'utilizzo di alendronato e zoledronato

Sulla scorta di questi dati, il **Position Statement dell'European Calcified Tissue Society** del 2021 (8,9) raccomanda una **differente strategia di consolidamento farmacologico** a seconda della durata di trattamento con Dmab:

- dopo trattamento con **Dmab < 2.5 anni** si propone **alendronato** orale (da iniziare a 6 mesi dall'ultima somministrazione di Dmab) per 12-24 mesi, con monitoraggio del CTX sierico, dapprima ogni 3 mesi e quindi, se in *range* (< 0.28 ng/mL), ogni 6 mesi; se non è raggiunto il *target* del CTX sierico, deve essere valutato lo *shift* da alendronato a ZOL;
- dopo trattamento con **Dmab > 2.5 anni** si propone **zoledronato** 5 mg ev (da infondere a 6 mesi dall'ultima somministrazione di Dmab), con monitoraggio del CTX sierico a 3 e 6 mesi, con indicazione a una seconda infusione di ZOL 5 mg ev in caso di CTX > 0.28 ng/mL.

Le raccomandazioni consigliano di eseguire una DEXA a 6 mesi dall'ultima somministrazione di Dmab e dopo 12 mesi di terapia anti-riassorbitiva: una riduzione della BMD > LSC è da considerare come risposta inadeguata.

EFFETTO DI ROMOSUZUMAB

Il romosozumab (ROMO) è un anticorpo monoclonale anti-sclerostina, che associa alla potente azione anabolica anche un parziale effetto anti-riassorbitivo (farmaco a duplice azione). Proprio per questa sua azione anti-riassorbitiva, è stato studiato dopo Dmab per valutarne il potenziale nell'interruzione.

La somministrazione in 18 pazienti (10) di **ROMO 210 mg sc/mese per 1 anno dopo 1 anno di terapia con Dmab 60 mg sc** ha determinato ulteriore incremento della BMD lombare e stabilizzazione della BMD femorale. L'andamento del CTX sierico dimostra un'attenuazione dell'effetto *rebound*, con graduale ritorno ai valori basali dopo un anno di terapia anabolica. Gli autori concludono che **dopo un solo anno di terapia con Dmab, il ROMO è efficace nel mantenimento della BMD.**

Uno studio di confronto pre-post (11) ha valutato pazienti trattati con **ROMO per 1 anno, dopo terapia con Dmab**: nei pazienti con pregresso trattamento con Dmab > 1 anno la risposta densitometrica ottenuta nel corso dei 12 mesi di ROMO (+6% BMD lombare e -1% BMD femore totale) è risultata inferiore a quella ottenuta nei pazienti con durata del pregresso trattamento Dmab < 1 anno. Gli autori concludono che **la durata della pregressa terapia con Dmab condiziona la successiva risposta densitometrica a ROMO.**

Raccomandazioni cliniche per l'utilizzo di romosozumab

L'attuale indicazione per l'utilizzo del ROMO è l'osteoporosi post-menopausale ad aumentato rischio di frattura (è di recente pubblicazione la revisione AIFA della nota 79 per la dispensazione del farmaco a carico del SSN). **I dati per un suo utilizzo nell'interruzione di Dmab sono ad oggi solo speculativi.**

BIBLIOGRAFIA

1. Anastasilakis AD, et al. Increased osteoclastogenesis in patients with vertebral fractures following discontinuation of denosumab treatment. *Eur J Endocrinol* [2017, 176: 677-83](#).
2. Freemantle N, Satram-Hoang S, Tang ET, et al. Final results of the DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) study: a 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women. *Osteoporos Int* [2012, 23: 317-26](#).
3. Anastasilakis AD, Papapoulos SE, Polyzos SA, et al. Zoledronate for the prevention of bone loss in women discontinuing denosumab treatment. A prospective 2-year clinical trial. *J Bone Miner Res* [2019, 34: 2220-8](#).
4. Sjølling AS, Harsløf T, Langdahl B. Treatment with zoledronate subsequent to denosumab in osteoporosis: a randomized trial. *J Bone Miner Res* [2020, 35: 1858-70](#).
5. Everts-Graber J, Reichenbach S, Ziswiler HR, et al. A single infusion of zoledronate in postmenopausal women following denosumab discontinuation results in partial conservation of bone mass gains. *J Bone Miner Res* [2020, 35: 1207-15](#).
6. Makras P, Appelman-Dijkstra NM, Papapoulos SE, et al. The duration of denosumab treatment and the efficacy of zoledronate to preserve bone mineral density after its discontinuation. *J Clin Endocrinol Metab* [2021, 106: e4155-62](#).
7. Everts-Graber J, Lehmann T. Bone mass gains after one denosumab injection followed by zoledronate. *J Clin Densitom* [2022, 25: 293-8](#).
8. Tsourdi E, Zillikens MC, Meier C, et al. Fracture risk and management of discontinuation of denosumab therapy: a systematic review and position statement by ECTS. *J Clin Endocrinol Metab* [2021, 106: 264-81](#).
9. Anastasilakis AD, Makras P, Yavropoulou MP, et al. Denosumab discontinuation and the rebound phenomenon: a narrative review. *J Clin Med* [2021, 10: 152](#).
10. McClung MR, Bolognese MA, Brown JP, et al. Skeletal responses to romosozumab after 12 months of denosumab. *JBMR Plus* [2021, 5: e10512](#).
11. Tominaga A, Wada K, Okazaki K, et al. Effect of the duration of previous osteoporosis treatment on the effect of romosozumab treatment. *Osteoporos Int* [2022, 33: 1265-73](#).