

CONSOLIDAMENTO FARMACOLOGICO DOPO SOSPENSIONE DI DENOSUMAB

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Il denosumab è un anticorpo monoclonale diretto contro RANK-L, il principale mediatore dell'osteoclastogenesi, che agisce come potente inibitore del riassorbimento osseo ed è utilizzato nel trattamento dell'osteoporosi post-menopausale e maschile ad aumentato rischio di frattura.

I livelli plasmatici di denosumab calano velocemente alla sospensione del trattamento, determinando un brusco e cospicuo rimbalzo del CTX sierico, marcatore di riassorbimento osseo, che raggiunge nei 6 mesi successivi un valore più che raddoppiato rispetto al pre-trattamento (1). Tale rimbalzo del CTX sierico risulta molto inferiore nei pazienti con pregresso trattamento con amino-bisfosfonati, in relazione alla soppressione del *turn-over* osseo indotta dalla prolungata permanenza del bisfosfonato nella matrice ossea (2). **Nei 12 mesi successivi alla sospensione della terapia, viene persa l'intera massa ossea acquisita in corso di trattamento** (1) e i valori di BMD risultano significativamente inferiori rispetto a quelli basali pre-trattamento (3), **con aumentata comparsa di fratture vertebrali multiple**.

Una recente analisi *post-hoc* dello studio FREEDOM (registrativo per denosumab) e della sua estensione a 10 anni ha confermato l'aumentato rischio fratturativo dopo sospensione del trattamento con denosumab: fratture vertebrali multiple nel 61% dei casi (≥ 4 nel 23%) vs 39% e 6%, rispettivamente, delle pazienti che hanno sospeso il *placebo*. La stessa analisi ha inoltre stabilito come **fattori predittivi di frattura** (4):

- la presenza di una precedente frattura vertebrale;
- la durata (anni) della sospensione della terapia;
- la perdita percentuale annua di massa ossea a livello femorale dopo sospensione del trattamento.

Per contrastare questa rapida perdita dell'efficacia anti-fratturativa dopo sospensione del denosumab, è stato suggerito di **proseguire da subito con un amino-bisfosfonato** (consolidazione farmacologica) **allo scopo di creare una soppressione duratura del *turn-over* osseo** con effetto coda a lungo termine (5).

Freemantle et al descrivono 115 pazienti con osteoporosi post-menopausale trattate con denosumab 60 mg sc ogni 6 mesi per 1 anno e quindi passate dopo 6 mesi dalla seconda somministrazione di denosumab ad alendronato 70 mg/settimana per un altro anno. Alla fine dei 12 mesi di terapia con alendronato si dimostra una sostanziale stabilità del guadagno densitometrico ottenuto nel primo anno di terapia con denosumab (6).

Reid et al descrivono 6 pazienti con osteoporosi post-menopausale trattate con denosumab 60 mg sc ogni 6 mesi per 7 anni e quindi passate a una singola infusione di acido zoledronico 5 mg ev, 6 mesi dopo l'ultima somministrazione di denosumab. A 18-23 mesi dall'infusione di zoledronato si dimostra un calo sia della BMD lombare (che rimane tuttavia superiore al valore basale pre-trattamento con denosumab) sia della BMD femorale (che scende al di sotto del valore basale pre-trattamento con denosumab) (7).

Il *DATA Follow-up Study* ha dimostrato che il guadagno di BMD ottenuto dopo 4 anni di terapia sequenziale (2 anni di denosumab seguiti da 2 anni di teriparatide, 2 anni di teriparatide seguiti da 2 anni di denosumab, 2 anni di terapia combinata denosumab + teriparatide seguiti da 2 anni di denosumab) è mantenuto nei pazienti che dopo la sospensione hanno proseguito con una terapia anti-riassorbitiva (iniziata dopo 3.8 ± 3.1 mesi dalla fine dei 4 anni dello studio), mentre è perso in quelli senza una fase successiva di consolidamento farmacologico (8).

Sono in corso protocolli atti a valutare l'impatto su BMD e rischio di frattura di una singola infusione di acido zoledronico, eseguita in epoche differenti dopo l'ultima somministrazione di denosumab.

In un recente editoriale Roland Chapurlat (9), sulla scorta dei pochi dati a disposizione e in attesa dei dati di futura pubblicazione, pur in assenza di reali dati EBM, fornisce alcune **importanti raccomandazioni per la pratica clinica**:

- **la terapia con denosumab non dovrebbe essere sospesa senza una consolidazione farmacologica con amino-bisfosfonati**, se sono state somministrate almeno 2 dosi del farmaco;
- **se prima dell'inizio del denosumab il paziente ha assunto almeno 1-2 anni di un amino-bisfosfonato** con elevata affinità per la matrice ossea inorganica (alendronato, zoledronato), il rimbalzo del *turn-over* osseo dopo sospensione del denosumab potrebbe essere mitigato, per cui **si consiglia il monitoraggio del CTX sierico**: se rimane entro il *range* della pre-menopausa (0.1-0.3 ng/mL), **la consolidazione farmacologica potrebbe essere NON necessaria**;



- la **consolidazione** farmacologica potrebbe **essere iniziata dopo 6 mesi dall'ultima somministrazione di denosumab in caso di alendronato orale e dopo 9 mesi in caso di zoledronato ev** (lo scopo è quello di ottenere un'impregnazione della matrice ossea da parte del bisfosfonato, sfruttando una finestra temporale di riattivazione del rimodellamento osseo e della maturazione degli osteoclasti);

- **la durata della consolidazione può essere valutata caso per caso in base al monitoraggio del CTX sierico.**

Non si fa cenno nell'editoriale alle donne in post-menopausa con carcinoma mammario in blocco ormonale adiuvante con inibitore dell'aromatasi (IA) in terapia con denosumab in prevenzione primaria. Alla sospensione dell'IA dopo 5-10 anni di terapia, le pazienti escono, di fatto, dalla rimborsabilità della nota 79 e per il medico si pone la delicata questione se impostare o meno una consolidazione farmacologica con amino-bisfosfonato. La decisione di non prescrivere in questo caso specifico una successiva terapia anti-riassorbitiva potrebbe trarre forza dal fatto che si tratta di pazienti diventate a basso rischio fratturativo, venendo meno l'effetto negativo dell'IA sulla BMD. Tuttavia, non esistono a oggi evidenze che dimostrino in questa specifica categoria di pazienti l'assenza di fratture da rimbalzo alla sospensione di denosumab senza successiva consolidazione farmacologica.

Bibliografia

1. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* [2011, 96: 972–80.](#)
2. Uebelhart B, Rizzoli R, Ferrari SL. Retrospective evaluation of serum CTX levels after denosumab discontinuation in patients with or without prior exposure to bisphosphonates. *Osteoporos Int* [2017, 28: 2701–5.](#)
3. Popp AW, Buffat H, Senn C, et al. Rebound-associated bone loss after non-renewal of long-term denosumab treatment offsets 10-year gains at the total hip within 12 months. *J Bone Miner Res* [2016, 31 suppl: S408.](#)
4. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R et al. Vertebral fractures after discontinuation of denosumab: a post hoc analysis of the randomized placebo-controlled FREEDOM trial and its extension. *J Bone Miner Res* [2018, 33: 190-8.](#)
5. Meier C, Uebelhart B, Aubry-Rozier B et al. Osteoporosis drug treatment: duration and management after discontinuation. A position statement from the SVGO/ASCO. *Swiss Med Wkly* [2017, 147: w14484.](#)
6. Freemantle N, Satram-Hoang S, Tang ET, et al; DAPS Investigators. 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.](#)
7. Reid IR, Horne AM, Mihov B, Gamble GD. Bone loss after denosumab: only partial protection with zoledronate. *Calcif Tissue Int* [2017, 101: 371–4.](#)
8. Leder BZ, Tsai JN, Jiang LA, et al. Importance of prompt antiresorptive therapy in postmenopausal women discontinuing teriparatide or denosumab: the denosumab and teriparatide follow-up study (DATA-follow-up). *Bone* [2017, 98: 54–8.](#)
9. Chapurlat R. Effects and management of denosumab discontinuation. *Joint Bone Spine* [2018, DOI: 10.1016/j.jbspin.2017.12.013.](#)