

ZOLEDRONATO: PREVENZIONE PERDITA DI MASSA OSSEA DOPO SOSPENSIONE DENOSUMAB

È noto un effetto *rebound* sulla densità minerale ossea (BMD) e sulle fratture vertebrali al termine del trattamento con denosumab (Dmab). Al fine di contrastarlo, è stata valutata l'efficacia di una singola infusione di zoledronato (ZOL, 5 mg ev a 6 mesi dalla somministrazione di Dmab) in serie di casi e studi osservazionali, evidenziando un effetto solo parzialmente protettivo di ZOL (1).

I recenti studi AFTERDMAB del 2019 (2) e ZOLARMAB del 2020 (3) portano a conclusioni differenti.

STUDIO AFTERDMAB

57 donne (età > 50 anni, media 65), non precedentemente trattate con farmaci osteotrofici, affette da osteoporosi post-menopausale (post-M), che in corso di terapia con Dmab 60 mg sc ogni 6 mesi (durata media 2.5 anni) avessero raggiunto alla densitometria ossea (DEXA) un valore di *T-score* alla colonna o al femore nel *range* osteopenico (fra -1 e -2.5), sono state arruolate in uno studio prospettico di efficacia, multicentrico, in aperto, che le ha randomizzate in due gruppi con un *follow-up* di 2 anni:

- gruppo ZOL (n = 27): trattate con una singola infusione di ZOL 5 mg ev a 6 mesi dall'ultima somministrazione di Dmab;
- gruppo Dmab (n = 30): trattate con altre 2 somministrazioni di Dmab.

Tutte le pazienti assumevano colecalciferolo 800 IU/die e calcio carbonato 1000 mg/die.

Al tempo 0, 12 e 24 mesi sono stati valutati: marcatori di *turnover* osseo (BTM = P1NP e CTX sierici), DEXA lombare e femorale (con LSC - *least significant change* - pari al 5% per la colonna e al 4% per il collo femorale) e morfometria vertebrale.

End-point: differenza nella variazione di BMD lombare e femorale e nei livelli sierici dei BTM fra i due gruppi durante il *follow-up*, correlazione fra livelli sierici dei BTM e variazioni di BMD, incidenza di nuove fratture vertebrali (cliniche e morfometriche) e di altre fratture da fragilità durante i 24 mesi di *follow-up*.

Risultati:

- a 24 mesi la BMD lombare e al collo femorale era stabile rispetto al basale nel gruppo ZOL, mentre si riduceva in modo significativo nel gruppo Dmab;
- l'infusione di ZOL era seguita da un lieve ma significativo incremento dei livelli di CTX sierico durante il primo anno, con successiva stabilizzazione lievemente al di sopra del *cut-off* di 0.300 ng/mL a 24 mesi;
- nelle pazienti trattate con Dmab i livelli di CTX sierico erano stabili durante il primo anno, ma a 15 mesi aumentavano, raggiungendo valori significativamente più alti rispetto a quelli del gruppo ZOL e che persistevano anche a 24 mesi nella maggior parte delle pazienti;
- non vi era correlazione fra i livelli di BTM e le variazioni di BMD a 12 mesi in entrambi i gruppi;
- nel gruppo Dmab qualunque modifica individuale della BMD lombare a 12 e 24 mesi non aveva correlazione con età, numero di somministrazioni di Dmab e valori dei BTM;
- durante lo studio 3 pazienti hanno avuto fratture vertebrali cliniche, una nel gruppo ZOL (a 12 mesi dall'infusione) e 2 nel gruppo Dmab (a 9 e a 12 mesi dall'ultima somministrazione); si è verificato 1 solo caso di frattura non vertebrale (V metatarso) a 17 mesi dall'ultima somministrazione di Dmab;
- non si è verificato nessun caso di ONJ (osteonecrosis mascellare) o frattura atipica del femore (AFF) nei 2 gruppi durante il *follow-up* dello studio.

Conclusioni

Gli autori concludono che **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-M, diventate osteopeniche in corso di terapia con Dmab (durata media 2.5 anni). Inoltre, le variazioni dei BTM, l'età e il numero di somministrazioni di Dmab non sono predittive delle modifiche di BMD che seguono la singola somministrazione di ZOL o la sospensione di Dmab.



Lo **studio di estensione** della durata di 12 mesi ha dimostrato una sostanziale stabilità della BMD. Gli autori concludono che a **3 anni di follow-up** circa l'**80% delle pazienti era ancora nel range densitometrico osteopenico**, mentre solo il 20% si trovava nel *range* osteoporotico.

STUDIO ZOLARMAB

60 pazienti (87% donne in post-M da almeno 2 anni, 13% maschi di età > 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 per una durata media di 4.5 anni (*range* 2-7 anni) sono stati arruolati in uno studio prospettico di efficacia, in aperto, che li ha randomizzati a ricevere un'infusione di ZOL 5 mg ev con 3 diverse tempistiche dopo l'ultimo Dmab (a 6, 9 o 12 mesi) e un successivo *follow-up* di 12 mesi.

Tutti i pazienti assumevano colecalciferolo 38 µg/die (circa 1500 U) e calcio carbonato 1000 mg/die.

I pazienti dei gruppi trattati a 9 e 12 mesi di distanza dall'ultima somministrazione di Dmab eseguivano dosaggio mensile di CTX sierico e DEXA lombare e femorale al 9° mese e anche al 12° mese nel gruppo "12 mesi". Nel gruppo "9 mesi" 2 pazienti hanno anticipato l'infusione di ZOL per riscontro di CTX > 1.26 ng/mL o di frattura vertebrale/femorale da fragilità. Nel gruppo "12 mesi", 10 pazienti hanno anticipato l'infusione di ZOL per riscontro di CTX > 1.26 ng/mL o di frattura vertebrale/femorale da fragilità o per perdita di massa ossea lombare/femorale totale > 5%.

Dopo la prima infusione di ZOL 5 mg ev, nei successivi 12 mesi di *follow-up* 19 pazienti (10 del gruppo "6 mesi", 4 del gruppo "9 mesi" e 5 del gruppo "12 mesi") sono stati trattati con una seconda infusione di ZOL per riscontro di CTX > 1.26 ng/mL o di perdita di massa ossea lombare/femorale totale > 5% (DEXA eseguita a 6 e 12 mesi dalla prima infusione di ZOL).

End-point: modificazioni di BMD lombare a 6 mesi dalla prima somministrazione di ZOL, percentuale di pazienti che non mantenevano BMD (perdita lombare > 3% o femorale > 5%), modifiche dei BTM (CTX e P1NP), della BMD lombare e femorale e del TBS (*trabecular bone score*) a 6 e 12 mesi dalla prima somministrazione di ZOL, fratture morfometriche a 12 mesi dalla prima infusione di ZOL.

Risultati:

- progressivo significativo calo di BMD lombare e femorale totale a 6 e 12 mesi dalla prima somministrazione di ZOL in tutti e 3 i gruppi, in assenza di differenze significative fra i gruppi;
- significativo calo di BMD del collo femorale a 6 mesi da ZOL solo nei gruppi 9 e 12 mesi; tale calo era ancora significativo a 12 mesi e lo diventava anche per il gruppo "6 mesi", in assenza di differenze significative fra i 3 gruppi;
- riduzione significativa di TBS nel gruppo "9 mesi" a 12 mesi di *follow-up*, in assenza di altre differenze significative fra i 3 gruppi;
- la percentuale di pazienti con perdita di BMD > LSC a 12 mesi dalla prima somministrazione di ZOL era così ripartita:
 - BMD lombare: nel 65%, 65% e 63%, rispettivamente, nel gruppo 6, 9 e 12 mesi;
 - BMD femorale totale: nel 15%, 35% e 37%, rispettivamente, nel gruppo 6, 9 e 12 mesi;
 - BMD collo femorale: nel 20%, 30% e 37%, rispettivamente, nel gruppo 6, 9 e 12 mesi;
- significativo incremento di CTX e P1NP a 6 e 12 mesi dalla prima infusione di ZOL, con una differenza significativa solo per il CTX fra i 3 gruppi a 6 e 12 mesi;
- non c'è stata differenza nella variazione percentuale dei BTM a 12 mesi dalla prima somministrazione di ZOL fra i pazienti pre-trattati o meno con bisfosfonati prima del Dmab;
- la durata del trattamento con Dmab correlava con la variazione della BMD del collo femorale e lombare, rispettivamente a 6 e 12 mesi dalla prima infusione di ZOL;
- vi era maggiore perdita di massa ossea nei pazienti con maggior durata del trattamento con Dmab (5-6 anni);
- il CTX basale e l'età correlavano con la variazione percentuale della BMD del femore totale a 6 e 12 mesi dalla prima somministrazione di ZOL;

- a 6 mesi dalla prima infusione di ZOL vi era maggior perdita di massa ossea a livello del femore totale nei pazienti con un valore maggiore di CTX basale (0.150-0.350 ng/mL);
- non si sono verificati casi di ONJ o AFF;
- 4 pazienti hanno avuto fratture in corso *di follow-up*: 1 frattura omerale traumatica nel gruppo “6 mesi”, 1 frattura costale da fragilità nel gruppo “12 mesi”, 2 fratture cliniche da fragilità di L1 nel gruppo “9 mesi”.

Conclusioni

Gli autori concludono che **una singola infusione di ZOL non è sufficiente** per mantenere la soppressione del CTX e **per prevenire completamente la perdita di massa ossea** nei 3 gruppi. L’infusione di ZOL a 6 mesi dall’ultima somministrazione di Dmab è la migliore strategia clinica.

COMMENTO

I **due studi clinici** AfterDmab e Zolarmab portano a **conclusioni opposte sull’effetto protettivo o meno dello ZOL dopo sospensione di Dmab**. Ad un’attenta analisi, la prima considerazione da fare è relativa ad alcune differenze sostanziali fra i due studi per quanto riguarda la popolazione di pazienti indagata, la pregressa terapia con bisfosfonati, e soprattutto la durata della terapia con Dmab prima del passaggio a ZOL (tabella).

	Tipologia di paziente	Pregressa terapia con bisfosfonati	Durata terapia con Dmab	Mantenimento BMD
AfterDmab (2)	Solo donne in post-M	No	2.5 anni	Sì (80% casi)
Zolarmab (3)	Donne in post-M e maschi	Sì	4.5 anni	No (50% dei casi ha richiesto una II infusione di ZOL)

Il differente effetto di ZOL a 6 mesi dall’ultima somministrazione di Dmab nei 2 studi potrebbe essere ricondotto alla differente durata della terapia con Dmab. È stato ipotizzato che una maggiore durata della terapia con Dmab possa determinare, in risposta alla prolungata soppressione del *turnover*, l’instaurarsi di un meccanismo di contro-regolazione, in termini di incremento compensatorio della produzione di RANK-L e accumulo di pre-osteoclasti. Pertanto, una singola infusione di ZOL non sarebbe in grado di determinare una sufficiente soppressione del *turnover* osseo nei pazienti in terapia con Dmab da un maggior numero di anni (4).

Sulla scorta di questi dati, il recente *Position Statement* della ECTS (*European Calcified Tissue Society*) (5) raccomanda una **differente strategia di consolidamento farmacologico a seconda della durata di trattamento pregresso con di Dmab**:

- in caso di sospensione dopo un periodo di trattamento < 2.5 anni, si propone alendronato orale per 12-24 mesi, da iniziare a 6 mesi dall’ultima somministrazione di Dmab, con monitoraggio del CTX sierico a 3 mesi e poi ogni 6 mesi se in *range* (< 0.280 ng/mL);
- in caso di sospensione dopo un periodo di trattamento > 2.5 anni, si propone infusione di ZOL 5 mg ev a 6 mesi dall’ultima somministrazione di Dmab, con monitoraggio del CTX sierico a 3 e 6 mesi e indicazione a una 2° infusione di ZOL 5 mg ev in caso di CTX > 0.280 ng/mL.

BIBLIOGRAFIA

1. Guabello G. Consolidamento farmacologico dopo sospensione di denosumab: quale, come e quando? AME Flash [17/2019](#).
2. 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](#).
3. 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](#).
4. Anastasilakis AD, et al. Increased osteoclastogenesis in patients with vertebral fractures following discontinuation of denosumab treatment. *Eur J Endocrinol* [2017, 176: 677-83](#).
5. 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: 2064-81](#).