

CONSOLIDAMENTO FARMACOLOGICO DOPO SOSPENSIONE DI DENOSUMAB: QUALE, COME E QUANDO?

Coordinatore

Vincenzo Toscano

Editors

Marco Caputo & Renato Cozzi

Nell'annosa questione della sospensione del denosumab, tutte le raccomandazioni cliniche enfatizzano come sia necessaria una terapia di consolidamento farmacologico con un amino-bisfosfonato, al fine di contrastare la perdita di massa ossea e le fratture vertebrali da rimbalzo (1). Tuttavia, ad oggi non è noto quale sia il migliore regime di terapia: molecola da utilizzare, momento di iniziare la somministrazione e durata del trattamento.

Nel gennaio del 2019 sono state pubblicate alcune **raccomandazioni per la gestione terapeutica dei pazienti alla sospensione del denosumab** (2).

La prima parte dell'articolo è dedicata alle poche evidenze scientifiche presenti in letteratura, in particolare gli autori segnalano i seguenti **studi osservazionali**:

- Freemantle et al (3) descrivono 115 donne con osteoporosi post-menopausale (T-score lombare o femorale compreso fra -4 e -2) trattate con denosumab 60 mg sc ogni 6 mesi per 1 anno e quindi passate ad **alendronato 70 mg/settimana** per un altro anno (a partire da 6 mesi dopo la seconda somministrazione di denosumab), dimostrando alla fine dei 12 mesi di terapia con alendronato una sostanziale stabilità del guadagno densitometrico ottenuto nel primo anno di terapia con denosumab (+0.6% alla colonna, +0.4% al femore totale e -0.1% al collo femorale). Un'analisi *post-hoc* (4) dello stesso studio ha dettagliato che nel secondo anno di terapia con alendronato la maggior parte delle pazienti ha mantenuto o incrementato la BMD, con calo solo nel 15.9% dei casi alla colonna, nel 7.6% al femore totale e nel 21.7% al collo femorale. Gli autori concludono, quindi, per un effetto protettivo dell'alendronato;
- Lehmann et al (5) descrivono 22 donne con osteoporosi post-menopausale (7 con fratture vertebrali e 7 non vertebrali) trattate con denosumab 60 mg sc ogni 6 mesi per 30 mesi e quindi passate a una **singola infusione di zoledronato 5 mg ev** (somministrato dopo 6 mesi dall'ultima somministrazione di denosumab), dimostrando una perdita del guadagno di BMD lombare e femorale rispettivamente del 40% e 45% e l'assenza di fratture vertebrali da rimbalzo a 5 anni di *follow-up* dopo la sospensione del denosumab. Gli autori concludono per un effetto protettivo dello zoledronato sulle fratture a fronte di una perdita significativa di BMD;
- Reid et al (6) descrivono 6 donne con osteoporosi post-menopausale trattate con denosumab 60 mg sc ogni 6 mesi per 7 anni (pazienti dello studio FREEDOM) e quindi passate a una **singola infusione di zoledronato 5 mg ev** (somministrato dopo 6 mesi dall'ultima somministrazione di denosumab), dimostrando una perdita del guadagno di BMD lombare e femorale rispettivamente del 50% e 100% e l'assenza di fratture vertebrali da rimbalzo a due anni di *follow-up* dopo la sospensione del denosumab. Gli autori concludono per un effetto di protezione parziale dello zoledronato;
- Horne et al (7) descrivono 11 donne con osteoporosi post-menopausale trattate con denosumab 60 mg sc ogni 6 mesi per due anni (dopo un anno di romosozumab - pazienti dello studio FRAME) e quindi passate a una **singola infusione di zoledronato 5 mg ev** (somministrato con una latenza temporale dall'ultima somministrazione di denosumab compresa fra 0.5 e 5.5 mesi - media 2), dimostrando una perdita del guadagno di BMD lombare e femorale rispettivamente del 27% (preservazione del guadagno di BMD = 73%) e 13% (preservazione del guadagno di BMD = 87%) a un *follow-up* < 1 anno (a 2 anni si verifica una minima ulteriore perdita di BMD lombare e femorale); in questo stesso studio osservazionale, 5 donne sono invece passate a **risedronato 35 mg/settimana** per un anno (a partire da 6 mesi dopo l'ultima somministrazione di denosumab), con una perdita di BMD lombare e femorale rispettivamente del 59% e 36% ad un *follow-up* di un anno. Gli autori concludono per un migliore effetto sul mantenimento della BMD se lo zoledronato viene somministrato a 7-8 mesi dall'ultima somministrazione di denosumab;
- Leder et al (8) descrivono 50 donne che hanno completato lo studio DATA (due anni di teriparatide e/o denosumab seguiti nei successivi due anni dalla terapia alternativa o da solo denosumab dopo terapia combinata), valutate a 15 mesi dalla fine dello studio: la BMD è mantenuta solo nelle pazienti che hanno ricevuto una terapia anti-risorbitiva immediata (**denosumab, zoledronato, alendronato o ibandronato orale**) e nessuna paziente ha sviluppato fratture vertebrali. Gli autori concludono per la necessità di una



tempestiva terapia di consolidamento farmacologico alla sospensione del denosumab o del teriparatide;

- Anastasilakis et al (9) descrivono 27 donne con osteoporosi post-menopausale (10 con fratture vertebrali) trattate con denosumab 60 mg sc ogni 6 mesi (durata media della terapia due anni) e quindi passate (dopo raggiungimento di T-score osteopenico) a una **singola infusione di zoledronato 5 mg ev** (somministrato dopo 6 mesi dall'ultima somministrazione di denosumab, con una finestra temporale di tre settimane), dimostrando un incremento (anche se non significativo) della BMD lombare e femorale a 12 mesi e un ritorno al valore basale a 24 mesi e la comparsa in una paziente di due fratture vertebrali 12 mesi dopo l'infusione. Gli autori concludono per un effetto protettivo dello zoledronato sulla BMD.

Gli studi suddetti permettono di fare le seguenti **considerazioni**:

- al fine di contrastare la perdita di BMD alla sospensione del denosumab, la scelta deve ricadere necessariamente su un **amino-bisfosfonato "efficace"**, cioè con elevata affinità per i cristalli di idrossi-apatite e con elevata potenza anti-riassorbitiva (alendronato orale, zoledronato endovena);
- il **timing di somministrazione dell'amino-bisfosfonato** cambia a seconda che si tratti di una formulazione orale o endovena: è consigliabile iniziare la somministrazione dell'alendronato orale a partire da 5-6 mesi dopo l'ultima somministrazione di denosumab, in modo che il farmaco inizi il suo progressivo accumulo nella matrice ossea mano a mano che riparte il rimodellamento osseo, mentre è consigliabile infondere lo zoledronato endovena 7-8 mesi dopo l'ultima somministrazione di denosumab (o in base al valore appropriato di CTX sierico), in modo da sfruttare il momento di picco del CTX sierico alla sospensione del denosumab e al tempo stesso non aspettare troppo a lungo, rischiando una frattura vertebrale da rimbalzo;
- in corso di terapia di consolidamento farmacologico per un *follow-up* di due anni, è necessario eseguire un **monitoraggio del CTX sierico ogni tre mesi circa** (obiettivo < 0.300 ng/mL che è il limite superiore del *range* pre-menopausale) e della **DEXA lombare e femorale ogni 12 mesi** (obiettivo variazione di BMD inferiore al LSC - *least significant change* -, pari al 5% per la colonna e al 4% per il collo femorale).

Alla luce delle suddette considerazioni, **gli autori propongono**:

- per i pazienti per i quali si è scelta come terapia di consolidamento l'alendronato orale 70 mg/settimana: se in corso di *follow-up* il valore di CTX sierico è < 0.300 ng/mL e/o la variazione di BMD è < LSC, si prosegue con alendronato 70 mg/settimana; se, al contrario, CTX sierico è > 0.300 ng/mL e/o la variazione di BMD è > LSC, si passa a zoledronato 5 mg endovena;
- per i pazienti per i quali si è scelta come terapia di consolidamento l'infusione di zoledronato 5 mg endovena: se in corso di *follow-up* il valore di CTX sierico è < 0.300 ng/mL e/o la variazione di BMD è < LSC, si prosegue con il *follow-up*; se, al contrario, il valore di CTX sierico è > 0.300 ng/mL e/o la variazione di BMD è > LSC, si somministra una seconda infusione di zoledronato 5 mg endovena.

In caso di fratture vertebrali da rimbalzo in corso di sospensione del denosumab, gli autori consigliano quanto segue:

- la vertebro-plastica è contro-indicata, in quanto può favorire ulteriori cedimenti vertebrali;
- è necessario eseguire un pannello biochimico completo del metabolismo fosfo-calcico (incluso CTX sierico) e RM del rachide lombare e dorsale;
- è necessario ricominciare immediatamente la terapia con denosumab;
- in assenza di contro-indicazioni e dopo avere accertato la soppressione del CTX sierico, è necessario aggiungere al denosumab la terapia anabolizzante con teriparatide;
- alla sospensione del teriparatide dopo due anni, è necessario proseguire con il denosumab con una o più somministrazioni (a seconda del *target* di BMD);
- dopo la sospensione del denosumab, è necessario iniziare un potente amino-bisfosfonato.

Considerazioni sulle raccomandazioni

Se da un lato le suddette raccomandazioni rappresentano un tentativo di impostare un *follow-up* attento e approfondito del paziente che interrompe la terapia con denosumab, dall'altro sono **poco applicabili alla pratica clinica quotidiana** per svariati motivi, non ultimo il fatto che la terapia di consolidamento potrebbe spesso essere *off-label* (pazienti con densitometria nel *range* non osteoporotico, infusione di zoledronato con intervallo < 1 anno).

Sono necessari studi randomizzati per una corretta validazione delle suddette raccomandazioni. È in corso uno studio di intervento, randomizzato, in aperto (NCT03087851, 10), con lo scopo di indagare l'effetto sulla BMD di una singola infusione di zoledronato 5 mg ev in tre bracci: a 6 mesi o 9 mesi dall'ultima somministrazione di denosumab o quando il CTX sierico è > 1.26 ng/mL.

Conclusioni per la pratica clinica

I dati di efficacia e sicurezza per denosumab sono dimostrati fino a 10 anni consecutivi di trattamento.

Pazienti ad alto rischio fratturativo (pregressa frattura di femore da fragilità, pregressa frattura vertebrale da fragilità, T-score colonna o femore < -3 associato a frattura di polso o di omero da fragilità): è ragionevole proseguire la terapia per 10 anni consecutivi.

Pazienti in trattamento con denosumab in prevenzione primaria (T-score lombare o femorale < -4 oppure < -3 associato a comorbidità o familiarità per frattura di femore o vertebra): se dopo 5 anni di trattamento e in presenza di T-score osteopenico lo specialista opta per la sospensione, è d'obbligo il consolidamento farmacologico:

- con alendronato orale, da iniziare 5-6 mesi dopo l'ultima somministrazione di denosumab;
- con zoledronato ev, il cui esatto *timing* di somministrazione non è univoco (6 mesi oppure 7-8 mesi oppure 9 mesi dopo l'ultima somministrazione di denosumab oppure in base al valore di CTX sierico), con stretto *follow-up* clinico nei successivi due anni (la determinazione del CTX sierico ogni tre mesi e della DEXA ogni anno appaiono poco praticabili nella vita reale e devono essere validati da studi randomizzati).

Bibliografia

1. 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](#).
2. Lamy O, Stoll D, Aubry-Rozier B, Rodriguez EG. Stopping denosumab. *Curr Osteoporos Rep* [2019, 17: 8-15](#).
3. 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](#).
4. Kendler D, Chines A, Clark P, et al. Bone mineral density after transitioning from denosumab to alendronate. *J Clin Endocrinol Metab* [2019, DOI: 10.1210/clinem/dgz095](#).
5. Lehmann T, Aeberli D. Possible protective effect of switching from denosumab to zoledronic acid on vertebral fractures. *Osteoporos Int* [2017, 28: 3067-8](#).
6. Reid IR, Horne AM, Mihov B, Gamble GD. Bone loss after denosumab: only partial protection with zoledronate. *Calcif Tissue Int* [2017, 101: 371-4](#).
7. Horne AM, Mihov B, Reid IR. Bone loss after romosozumab/denosumab: effects of bisphosphonates. *Calcif Tissue Int* [2018, 103: 55-61](#).
8. Leder BZ, Tsai JN, Jiang LA, Lee H. 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. 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, DOI: org/10.1002/jbmr.3853](#).
10. Treatment with zoledronic acid subsequent to denosumab in osteoporosis (ZOLARMAB). [NCT03087851](#).