

IPOCALCEMIA INDOTTA DA DENOSUMAB IN PAZIENTI CON MALATTIA RENALE AVANZATA

Coordinatori
Vincenzo Toscano & Renato Cozzi
Editor
Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

In seguito alla somministrazione di denosumab in pazienti affetti da malattia renale avanzata o dializzati, sono stati descritti **casi di ipocalcemia grave** (1,2), che hanno comportato ospedalizzazione e, in alcuni casi, morte (3). Non sembra esserci correlazione tra il momento della somministrazione del denosumab e l'insorgenza del quadro clinico di ipocalcemia (4). Nei pazienti con malattia renale avanzata il denosumab è molto utilizzato, sebbene privo di evidenze forti a favore del suo utilizzo nel trattamento dell'osteoporosi anche in questa popolazione.

Il **meccanismo** che determina l'ipocalcemia nei pazienti con grave insufficienza renale è multi-fattoriale:

- inibizione da denosumab dell'attività osteoclastica, che riduce il riassorbimento di calcio dall'osso;
- aumentata ritenzione di fosfato, che determina da una parte l'incremento della secrezione di FGF-23, con conseguente inibizione della secrezione di PTH, e dall'altra il maggior legame con il calcio;
- riduzione dell'attività dell'1 α -idrossilasi renale, con conseguente diminuzione dell'assorbimento gastro-intestinale di calcio.

La revisione in corso da parte della FDA americana non è ancora conclusa (5), ma è comunque importante informare gli operatori sanitari di questo potenziale rischio dei soggetti con malattia renale avanzata e/o in dialisi.

I pazienti sono invitati a:

- non sospendere il trattamento con denosumab;
- a riconoscere la sintomatologia relativa all'ipocalcemia e avvertire il proprio medico di riferimento (vedi oltre).

Gli operatori sanitari devono:

- ricordare che la prescrizione di denosumab, come quella di altri farmaci per la cura dell'osteoporosi, deve sempre essere accompagnata da supplementazione di vitamina D e calcio (o eventuale attenta valutazione dell'apporto alimentare);
- avvertire i pazienti della possibilità che si verifichi ipocalcemia e della sintomatologia con la quale si presenta;
- eseguire più frequentemente il controllo della calcemia in questi pazienti.

Dei 224 casi di ipocalcemia registrati attraverso il sistema *Eudravigilance* al 26/11/2022, l'esito è stato riportato solo in 76, 15 dei quali hanno richiesto l'ospedalizzazione.

Suggerimenti per la prevenzione dell'ipocalcemia nei pazienti con nefropatia avanzata in trattamento con denosumab (4)	
Prima della somministrazione di denosumab	Valutare con cura l'indicazione e consultare il nefrologo di riferimento. Controllare il valore di calcemia corretto per albumina prima di ogni somministrazione. Correggere l'eventuale presenza di ipocalcemia. Valutare la presenza di eventuali altri farmaci che possano determinare ipocalcemia (diuretici d'ansa, calcio-mimetici, steroidi, bisfosfonati, calcitonina, barbiturici, chetoconazolo).
Dopo la somministrazione di denosumab	Informare gli altri operatori sanitari che hanno in carico il paziente dell'avvenuta somministrazione. Controllare settimanalmente la calcemia fino a 12 settimane. Identificare precocemente la tendenza alla riduzione della calcemia e correggere preventivamente la supplementazione di calcitriolo e calcio.
Informazioni per i pazienti	Spiegare il rischio di ipocalcemia. Assicurarsi che abbiano capito l'importanza di eseguire la determinazione della calcemia, al fine di identificare precocemente l'ipocalcemia. Istruire sulla sintomatologia dell'ipocalcemia. Porre sotto stretta osservazione tutti coloro che lamentino astenia inusuale, parestesie, spasmi muscolari, crampi, torpore, confusione, convulsioni.



Commissione Farmaci AME

Vincenzo De Geronimo (Coordinatore) (vdg@iol.it)

Giacomo Accardo, Graziella Borzi, Valentina Bullara, Palma Dicorato, Giuseppe Lisco, Pasqualino Malandrino, Ida Fabrizia Pastore, Cinzia Pupilli, Anna Tortora

Bibliografia

1. Dave V, Chiang CY, Booth J, Mount PF. Hypocalcemia post denosumab in patients with chronic kidney disease stage 4-5. *Am J Nephrol* [2015, 41: 129-37](#).
2. Akshan Puar, MBBS, Zeb Ijaz Saeed. Prolonged hypocalcemia after a single dose of denosumab in chronic kidney disease. *J Endocr Soc* [2021, 5 suppl 1: A216-7](#).
3. Imatoh T, Sai K, Takeyama M, et al. Evaluating the impact of regulatory action on denosumab-induced hypocalcaemia in Japan. *J Clin Pharm Ther* [2019, 44: 788-95](#).
4. Jalleh R, Basu G, Le Leu R, Jesudason S. Denosumab-induced severe hypocalcaemia in chronic kidney disease. *Case Rep Nephrol* [2018, 2018: 7384763](#).
5. FDA Drug Safety Communication. FDA investigating risk of severe hypocalcemia in patients on dialysis receiving osteoporosis medicine Prolia (denosumab). [22/11/2022](#).