

## ACIDO ZOLEDRONICO POST-SOSPENSIONE DENOSUMAB

È stato ampiamente documentato che la sospensione del trattamento con denosumab si associa a un fenomeno di *rebound*, caratterizzato da rapida perdita di massa ossea, probabilmente legata a un significativo aumento del *turn-over* (1-3). Al fine di prevenire questa condizione, viene raccomandato l'utilizzo di bisfosfonati (acido zoledronico o alendronato), pur mancando solidi studi a conferma di tale efficacia.

Recentemente è stato pubblicato uno **studio prospettico** (4) atto a valutare l'impatto dell'acido zoledronico sulla prevenzione della perdita di massa ossea post-sospensione della terapia con denosumab. Sono state arruolate **57 donne** affette da **osteoporosi post-menopausale**, trattate con denosumab 60 mg sc ogni 6 mesi (durata media del trattamento 2.2 anni) fino al raggiungimento di uno stato di osteopenia e successivamente **randomizzate** in due gruppi: uno trattato con una singola infusione di zoledronato 5 mg ev a distanza di 6 mesi dalla precedente iniezione di denosumab (n = 27) e uno sottoposto ad altre due iniezioni di denosumab 60 mg (n = 30). Tutte le donne ricevevano supplementazione con colecalciferolo (800 U/die) e calcio carbonato (1 g/die). Entrambi i gruppi sono stati seguiti per un periodo totale di **2 anni dopo la randomizzazione**.

**Densità minerale ossea (BMD):** alla fine dei 24 mesi, la BMD lombare risultava sovrapponibile rispetto ai valori basali nel gruppo trattato con acido zoledronico, mentre si riduceva significativamente nel gruppo trattato con denosumab. Pure la differenza in termini di variazione della BMD lombare e femorale a 24 mesi tra i due gruppi era **a favore dell'utilizzo dell'acido zoledronico**.

**Marcatori di turn-over osseo (BTM): l'infusione** di zoledronato era seguita da lievi ma significativi aumenti del propeptide N-terminale del proto-collagene di tipo 1 e del telopeptide C-terminale del collagene di tipo 1 durante il primo anno, con successiva stabilizzazione dei valori nel corso del secondo anno di osservazione. Nel gruppo denosumab, i valori di tali BTM erano stabili nei primi 12 mesi, ma aumentavano significativamente durante il secondo anno. Tuttavia, in nessuno dei due gruppi i valori di P1NP e CTX correlavano con le variazioni della BMD.

**Fratture:** nel gruppo denosumab tre pazienti presentavano fratture vertebrali (2 con multiple fratture cliniche e 1 con singola deformità morfometrica), mentre nel gruppo zoledronato un paziente aveva fratture vertebrali cliniche 12 mesi dopo l'infusione.

### Conclusioni

Questo studio ha dimostrato che **una singola infusione endovenosa di acido zoledronico 5 mg, somministrata 6 mesi dopo l'ultima iniezione di denosumab, contrasta efficacemente la perdita ossea per almeno i due anni successivi**. Tuttavia, in considerazione della scarsa numerosità campionaria, del tipo di disegno di studio (in aperto), della relativa breve durata del trattamento con denosumab e degli obiettivi primari (non incentrati sull'incidenza di fratture post-denosumab), sono necessari ulteriori studi per supportare l'utilizzo dell'acido zoledronico nella terapia di consolidamento dopo sospensione del denosumab.

### Bibliografia

1. Bone HG, 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. McClung MR, et al. Observations following discontinuation of long-term denosumab therapy. *Osteoporos Int* [2017, 28: 1723-32](#).
3. Anastasilakis AD, et al. Clinical features of 24 patients with rebound-associated vertebral fractures after denosumab discontinuation: systematic review and additional cases. *J Bone Min Res* [2017, 32: 1291-6](#).
4. Anastasilakis AD, et al. Zoledronate for the prevention of bone loss in women discontinuing denosumab treatment. A prospective 2-year clinical trial. *J Bone Min Res* [2019, DOI: 10.1002/jbmr.3853](#).

