

Mi raccomando puntuale!

Ottobre 2020: Giunge in visita endocrinologica Anna, paziente di 70 anni con storia di osteoporosi post-menopausale complicata da frattura di bacino e frattura vertebrale morfometrica di L2 di grado I (lieve) secondo classificazione di Genant, in trattamento di prevenzione secondaria con Denosumab semestrale da circa 3 anni.

Circa due mesi prima della visita, Anna racconta di aver effettuato un accesso in pronto soccorso per forte dolore rachideo insorto sollevando le buste della spesa. Gli accertamenti svolti in tale occasione avevano evidenziato una nuova frattura vertebrale di D12, per la quale è stata data indicazione ortopedica a trattamento conservativo con corsetto rigido.

Indagando sulla compliance alla terapia anti-riassorbitiva, Anna riferisce che, per problematiche connesse alla contingente emergenza sanitaria da COVID-19, non è riuscita a effettuare la somministrazione di Denosumab prevista a fine aprile 2020.

Vengono mostrati i risultati degli ultimi esami ematici effettuati:

-emocromo nella norma, creatinina 0.8 mg/dL, transaminasi nella norma, calcio corretto 9.5 mg/dL, fosforemia 0.47 mg/dL, 25OH vitamina D 42 ng/dL, calciuria 3.2 mg/kg/24h, PTH 83 pg/ml (v.n 12-88), CTX 1.736 ng/ml (v.n. <1), ALP 140 U/L (v.n. 50-150), colesterolo totale 185 mg/dL, trigliceridi 152 mg/dL, HDL 50 mg/dL, acido urico 5.5 mg/dL, Elettroforesi delle proteine negativa per componenti monoclonali

La paziente ha sviluppato una frattura in corso di terapia con Denosumab al dosaggio standard di 60 mg semestrale.

Quale delle seguenti strategie è consigliabile per questa paziente?

1. *proseguire la terapia aumentando il dosaggio del Denosumab a 120 mg una somministrazione al mese*
2. *proseguire la terapia riducendo gli intervalli di somministrazione (Denosumab 60 mg ogni 3 mesi)*
3. *riprendere la terapia alla posologia di 60 mg ogni 6 mesi*
4. *come da indicazioni in Nota AIFA 79, si consiglia di sospendere Denosumab e avviare terapia anabolica con Teriparatide*

La risposta corretta è la n. 3

Riprendere la terapia alla posologia di 60 mg ogni 6 mesi

Perché:

Denosumab è un anticorpo monoclonale anti-RANKL registrato per il trattamento dell'osteoporosi alla posologia di 60 mg sottocute ogni 6 mesi (1). A differenza dei bisfosfonati, Denosumab non viene stabilmente incorporato nella matrice ossea, pertanto in caso di ritardo o interruzione delle somministrazioni il suo effetto anti-riassorbitivo risulta rapidamente reversibile e si verifica il cosiddetto "effetto rebound" post-sospensione di Denosumab, caratterizzato da brusco incremento del turn-over osseo e da rapida perdita di BMD, con conseguente aumento del rischio fratturativo, in particolare a livello vertebrale (2,3). Puntualità e aderenza al trattamento sono quindi di fondamentale importanza per ridurre il rischio di incorrere in nuovi eventi fratturativi, come nel caso presentato. In questo scenario clinico, la nuova frattura vertebrale sviluppata dalla paziente non costituisce un fallimento terapeutico, ma un evento attribuibile alla mancata aderenza alla terapia prescritta (3). Pertanto, vi è indicazione a riprendere la terapia con Denosumab semestrale, effettuando subito una nuova somministrazione (risposta 3 corretta).

Uno schema di trattamento anti-osteoporotico che preveda somministrazioni di Denosumab 60 mg a intervalli minori di 6 mesi non rientra in scheda tecnica del farmaco e non trova attualmente alcuna applicazione terapeutica (risposta 2 errata). Invece, la terapia con Denosumab alla posologia di 120 mg con somministrazione mensile è di pertinenza oncologica e trova impiego solo nella prevenzione degli SRE (eventi scheletrici correlati) in pazienti con metastasi ossee (risposta 1 errata).

La terapia sequenziale denosumab-teriparatide è contemplata dalla nota AIFA 79 per i pazienti che sviluppano una nuova frattura vertebrale e di femore in corso di trattamento con denosumab, ma le evidenze della letteratura non supportano tale approccio evidenziando un possibile peggioramento del rischio fratturativo correlato alla rapida perdita di massa ossea, soprattutto a livello dei distretti scheletrici ricchi di osso corticale (4) (risposta 4 errata).

Pertanto, nei casi di progressione delle fratture vertebrali o di femore prossimale in corso di trattamento con denosumab condotto con ottimale aderenza, la strategia potrebbe essere quella di combinare al denosumab il teriparatide (5), oppure sostituire il denosumab con teriparatide previa somministrazione di zoledronato al fine di prevenire l'atteso rebound del turnover osseo. In questo contesto, il futuro utilizzo dell'anticorpo anti-sclerostina (romosozumab) con duplice azione anabolica ed anti-riassorbitiva, potrebbe rappresentare una valida alternativa di terapia sequenziale per i pazienti che sviluppano fratture osteoporotiche maggiori in corso di trattamento con denosumab (6).

Bibliografia di riferimento

- 1) Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:513–23.
- 2) Burckhardt P, Faouzi M, Buclin T, Lamy O; The Swiss Denosumab Study Group. Fractures After Denosumab Discontinuation: A Retrospective Study of 797 Cases. *J Bone Miner Res.* 2021 Sep;36(9):1717-1728.
- 3) Betella N, Biamonte E, Matarazzo C, Piccini S, Olivetti R, Cellini M, Lania AG, Mazziotti G. Suboptimal medication adherence may favor the progression of vertebral fractures in women with post-menopausal osteoporosis treated with denosumab. *Minerva Endocrinol.* 2020 Sep;45(3):165-171.
- 4) Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, Wallace PM, Lee H, Neer RM, Burnett-Bowie SA. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA- Switch study): extension of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015 Sep 19;386(9999):1147-55.
- 5) Tsoardi E, Zillikens MC, Meier C, Body JJ, Gonzalez Rodriguez E, Anastasilakis AD, Abrahamsen B, McCloskey E, Hofbauer LC, Guañabens N, Obermayer-Pietsch B, Ralston SH, Eastell R, Pepe J, Palermo A, Langdahl B. Fracture risk and management of discontinuation of denosumab therapy: a systematic review and position statement by ECTS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Oct 26:dga756. doi: 10.1210/clinem/dga756.
- 6) McClung MR, Bolognese MA, Brown JP, Reginster JY, Langdahl BL, Shi Y, Timoshanko J, Libanati C, Chines A, Oates MK. Skeletal responses to romosozumab after 12 months of denosumab. *JBMR Plus.* 2021 Jun 3;5(7):e10512

Autori

Dr.ssa Stella Pigni, Prof. Gherardo Mazziotti

UO Endocrinologia, Diabetologia e Andrologia Medica, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano

stella.pigni@humanitas.it

gherardo.mazziotti@hunimed.eu