

# Sellado con ácido zoledrónico tras el tratamiento con denosumab. Análisis de la masa ósea y marcadores de remodelado a los 12 meses

Isabel Aymar<sup>1,2</sup>, Pilar Colomer<sup>1,2</sup>, Marta Pineda-Moncusí<sup>1</sup>, Maria Lourdes Cos<sup>1,2</sup>, Abora Rial<sup>1,2</sup>, Jaime Rodríguez-Morera<sup>1,2</sup>, Leonardo Mellibovsky<sup>1,2</sup>, Adolfo Díez-Pérez<sup>1,2</sup>, Natalia García-Giralt<sup>1</sup>, Xavier Nogués<sup>1,2</sup>

1. IMIM (Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas), Centro de Investigación Biomédica en Red de Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES), Barcelona (España)

2. Departamento de Medicina Interna, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona (España).

## Introducción

Denosumab (Dmab) ha demostrado efectividad en la reducción de fracturas por fragilidad con una disminución del 68% del riesgo para fracturas vertebrales, 40% para fractura de cadera y 20% para fracturas no vertebrales (1). También se han registrado aumentos de la masa ósea que llegan hasta el 21,7% en columna lumbar, 9,0% en cuello femoral y 9,2% en cadera total a 10 años (2). Sin embargo, se ha descrito recientemente que tras la suspensión de Dmab se produce una pérdida de masa ósea con un incremento del riesgo de nuevas fracturas (3-7). Como realizar un "sellado" para evitar esa pérdida de masa ósea es una cuestión no resuelta. Se han realizado algunos estudios exploratorios utilizando ácido zoledrónico (ZLN) con resultados no concluyentes (8-9) y la cuestión de cómo suspender el tratamiento con Dmab sigue estando abierta (10).

En este estudio exploratorio se describe la evolución de la masa ósea a 12 meses en pacientes que tras suspender Dmab reciben una dosis de 5 mg de ZLN.

## Pacientes y métodos

Estudio piloto prospectivo, de pacientes postmenopáusicas con osteoporosis en tratamiento con Dmab.

### ● Criterio de inclusión:

Pacientes con osteoporosis posmenopáusica que se les suspende el tratamiento con Dmab por diferentes motivos: **1)** tras alcanzar un objetivo terapéutico de masa ósea con una densitometría que el clínico considera adecuada. **2)** decisión del paciente de no continuar tratamiento. **3)** retirada por efectos secundarios.

### ● Criterios de exclusión:

Pacientes afectos de enfermedades que alteren el metabolismo óseo como Insuficiencia renal grave FG<20 ml/h, endocrinopatías, hepatopatía crónica, Enfermedad de Paget, artritis Reumatoide

Pacientes que estén recibiendo fármacos que alteren el metabolismo óseo como corticoides, antiepilépticos, anticoagulantes orales, litio, terapia de privación androgénica, inhibidores de la aromatasas, tamoxifeno.

Todas las pacientes reciben una dosis de ZLN ev entre el 5º y 6º mes tras la última dosis de Dmab. Todas reciben calcio y vitamina D (Vit D) de forma rutinaria para mantener niveles por encima de 30 ng/ml de 25(OH) Vit D.

Se realiza una densitometría HOLOGIC QDR 4500 SL de columna lumbar (DMO\_CL), cuello femoral (DMO\_CF) y cadera total (DMO\_CT) así como la determinación de marcadores de remodelado, niveles de 25 (OH)D y Parathormona (PTH), antes de la dosis de ZLN y a los 12 de meses.

Se ha realizado una t-test para medidas relacionadas y un test de Wilcoxon entre las medidas basales y al año.

## Resultados

Se han incluido hasta Mayo 2018, 18 pacientes, se dispone de resultados de 10 de ellas. Edad 73,87 ± 5,5(media ±DE). Ocho de ellas tenían antecedente de fractura por fragilidad. El tiempo medio de Dmab era de 54,4 meses (24-84). No se hallaron diferencias significativas en la DMO\_CL y DMO\_CF pero la DMO\_CT descendió de forma significativa (p=0,016). Nueve de los 10 pacientes perdieron masa ósea a nivel de DMO\_CT con una pérdida media de 1,9%. Respecto a los marcadores de remodelado C-telopéptido (Ctx) y P1NP se incrementaron de forma significativa (p=0,022 y p=0,009 respectivamente). La PTH se redujo significativamente p=0,011. (Tabla)

	Basal	12 m	p
DMO_CL	0,859±0,06	0,862±0,07	ns
DMO_CF	0,692±0,05	0,695±0,07	ns
DMO_CT	0,853±0,08	0,836±0,07	0,016
Ctx	0,126±0,06	0,313±0,11	0,022
P1NP	21,9±7,9	47,7±23,1	0,009
FAO	9,78±6,7	9,34±3,7	ns
PTH	62,6±29,6	45,8±18,0	0,011
Vit D	55,06±16,3	49,3±14,4	ns

## Conclusiones

La administración de una dosis de 5 mg ev de ZLN, tras la suspensión del tratamiento con Dmab, mantiene la masa ósea a nivel de columna lumbar y cuello femoral pero no a nivel de cadera total. En el estudio de McClung et al (11) la pérdida de DMO en cadera total en las pacientes que suspendieron Dmab y no se les administraba ningún otro fármaco antiresortivo se situaba en el 6,7%. En nuestro estudio con ZLN la pérdida de masa ósea se reduce a un 1,9%.

Los marcadores de remodelado aumentaron de forma significativa como era esperable, aunque se mantuvieron en rangos bajos debido a la acción del ZLN.

Estos resultados plantean la necesidad de realizar un seguimiento de la DMO de las pacientes a las que se les realiza un sellado con una única dosis de ZLN. Se prevé valorar a los 24 meses la DMO y los marcadores de remodelado de las pacientes con el objetivo de decidir si fuera necesaria una segunda dosis de ZLN.

Además, se plantea la necesidad de realizar un estudio prospectivo multicéntrico al que nuestro grupo invita a otros centros a participar. Interesados contactar con:

[xnognes@hospitaldelmar.cat](mailto:xnognes@hospitaldelmar.cat)

## Bibliografía

- Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2009;361:756-65.
- Bone HG, Wagman RB, Brandt ML, Brown JP, Chapurlat R, Cummings SR, 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.
- Zanchetta MB, Boalchuk J, Massari F, Silveira F, Bogado C, Zanchetta JR. Significant bone loss after stopping long-term denosumab treatment: a post FREEDOM study. Osteoporos Int. 2018;29:41-47.
- Popp AW, Varathan N, Buffat H, Senn C, Perrelet R, Lippuner K. Bone Mineral Density Changes After 1 Year of Denosumab Discontinuation in Postmenopausal Women with Long-Term Denosumab Treatment for Osteoporosis. Calcif Tissue Int. 2018;103:50-54.
- Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, Gilchrist N, Jensen JB, McClung M, Roux C, Törring O, Valter I, Wang AT, Brown JP. Vertebral Fractures After Discontinuation of Denosumab: A Post Hoc Analysis of the Randomized Placebo-Controlled FREEDOM Trial and Its Extension. J Bone Miner Res. 2018;33:190-198.
- Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, Aubry-Rozier B, Kaouri S, Lamy O. Clinical Features of 24 Patients With Rebound-Associated Vertebral Fractures After Denosumab Discontinuation: Systematic Review and Additional Cases J Bone Miner Res. 2017 Jun;32(6):1291-1296.
- Lamy O, Gonzalez-Rodriguez E, Stoll D, Hans D, Aubry-Rozier B. Severe Rebound-Associated Vertebral Fractures After Denosumab Discontinuation: 9 Clinical Cases Report. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102:354-358.
- Reid IR, Horne AM, Mihov B, Gamble GD. Bone loss after denosumab: only partial protection with zoledronate. Calcif Tissue Int 2017;101:371-374
- Lehmann T, Aeberli D. Possible protective effect of switching from denosumab to zoledronic acid on vertebral fractures. Osteoporos Int 2017;10:3067-3068
- Tsourdil E, Zillikens MC. Certainties and Uncertainties About Denosumab Discontinuation. Calcif Tissue Int. 2018;103:1-4.
- McClung MR, Wagman RB, Miller PD, Wang A, Lewicki EM. Observations following discontinuation of long-term denosumab therapy. Osteoporos Int. 2017;28:1723-1732