



EDITORIAL / *Editorial*

NO A LAS “VACACIONES TERAPÉUTICAS” DE DENOSUMAB

Núria Guañabens*

Servicio de Reumatología. Hospital Clínic de Barcelona, España.

Desde hace años estamos acostumbrados a realizar discontinuación del tratamiento o “vacaciones terapéuticas” en el abordaje farmacológico de la osteoporosis. Racionalizándolo, ¿en qué otra enfermedad se realiza esta acción? Si lo pensamos, solo en la osteoporosis. Ello sería inaudito en otras enfermedades crónicas como la diabetes, la cardiopatía isquémica, etc. Esta actitud terapéutica se basa en que en las últimas décadas hemos utilizado los bifosfonatos como primera línea de tratamiento, y sabemos que permiten este abordaje debido a que se depositan en el tejido óseo durante años, con una liberación progresiva a partir de la resorción osteoclástica.¹ De hecho, se pueden encontrar trazas de alendronato en orina de pacientes que lo han suspendido casi 2 años antes.² Pero ello no ocurre con otros fármacos con indicación en la osteoporosis, entre los que se incluye denosumab. Este anticuerpo monoclonal anti-RANKL, cuya administración ha aumentado de forma progresiva en los últimos años, es un fármaco eficaz en la reducción del riesgo de fractura vertebral, no vertebral y de cadera.³

Es importante recordar que el mecanismo de acción antirresortiva de denosumab es distinto del de los bifosfonatos y que su efecto es reversible. Así, ya hace 8 años se describió que la ganancia de densidad mineral ósea (DMO) obtenida durante el tratamiento con denosumab se perdía rápidamente tras su discontinuación y al año se situaba en valores basales tanto en columna lumbar como en fémur. Esta reducción de DMO se asociaba a un pronunciado y rápido aumento de los marcadores del recambio óseo, en concreto del telopéptido carboxiterminal del colágeno I (sCTX) y del propéptido aminoterminal del procolágeno I (PINP) ya a los 3 y 6 meses (9 y 12 meses después de la última dosis), respectivamente.⁴ Este “rebote” del recambio óseo planteó la posibilidad de un aumento inminente del riesgo de fractura, asociado a un deterioro de la microarquitectura ósea. Un análisis inicial de un grupo de pacientes que habían discontinuado el fármaco durante el ensayo FREEDOM (*Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months*) no evidenció un exceso del riesgo de fractura, quizá debido a que el período postratamiento fue corto y a que casi un tercio de los pacientes recibieron un tratamiento alternativo.⁵ Posteriormente, se describieron diversos casos clínicos de fracturas vertebrales múltiples tras la discontinuación de denosumab, la mayoría entre 8 y 16 meses tras la última dosis.^{6,7}

Un análisis *post-hoc* de FREEDOM y su extensión, publicado en 2018, evidenció que la tasa de nuevas fracturas vertebrales y no vertebrales fue similar en el grupo que discontinuó deno-

*Correspondencia: Universidad de Barcelona. C/Villarroel 170. Barcelona 08036. España.
E-mail: nguanabens@ub.edu

sumab o placebo. Sin embargo, entre las mujeres que tras discontinuar denosumab tuvieron al menos una fractura vertebral, la incidencia de fracturas vertebrales múltiples fue superior a la observada en el grupo placebo. Además, se identificó como principal factor de riesgo, la existencia de fracturas vertebrales previas.⁸ Otros estudios han sugerido factores protectores frente al desarrollo de esta complicación. En este sentido, se ha indicado que el tratamiento previo con bisfosfonatos reduciría el riesgo, o bien que una administración de denosumab inferior a dos años no conferiría un riesgo aumentado para desarrollar fracturas vertebrales múltiples.⁹ Sin embargo, estos factores protectores no han sido confirmados. Así, se ha observado en series con un número reducido de pacientes que la administración previa de bisfosfonatos no parecía ser un factor protector^{10,11} y, aunque no está bien establecida la duración del tratamiento no asociada a este riesgo, no se ha descrito ningún paciente con fracturas vertebrales múltiples tras discontinuar después de una dosis única del fármaco.⁹

Los mecanismos implicados en este efecto “rebote” del remodelado óseo no están aclarados. Se han sugerido ciertas hipótesis que incluyen la reactivación del *pool* de precursores osteoclasticos “durmientes” y/o un índice RANKL/OPG muy aumentado, tras la discontinuación de denosumab y su aclaramiento de la circulación.¹² De hecho, se han demostrado niveles séricos elevados de RANK mRNA en este contexto.¹³

Tampoco se conoce la mejor opción terapéutica tras discontinuar denosumab, aunque hay acuerdo en que, en esta situación, se debe administrar un fármaco antirresortivo potente. Parece que la administración de una dosis única de ácido zoledrónico 5 mg a los 6 meses de la última dosis de denosumab no es suficiente para evitar el “rebote”, cuando el remodelado óseo está aún suprimido.¹⁴ Otra opción, basada en los resultados del ensayo DAPS (*Denosumab Adherence Preference Satisfaction*), podría ser la administración de alendronato durante al menos un año.¹⁵

El conjunto de estas observaciones e incertidumbres terapéuticas motivó un artículo de posicionamiento de la European Calcified Tissue Society (ECTS), que propone una reevaluación de la paciente a los 5 años. Las pacientes con alto riesgo de fractura deberían continuar el tratamiento con denosumab hasta 10 años o cambiar a un tratamiento alternativo, especialmente bisfosfonatos. Si el riesgo de fractura es bajo a los 5 años, denosumab podría ser discontinuado pero, nuevamente, se debería administrar un bisfosfonato para reducir o prevenir el “rebote” del remodelado óseo.¹⁶ Quizás un tratamiento más intensivo con ácido zoledrónico 5 mg o con alendronato durante uno o más años sea la secuencia óptima.

Es importante hacer un llamamiento a todos los facultativos de atención primaria, odontólogos, reumatólogos, endocrinólogos, entre otros, que tratan a pacientes con osteoporosis por su enfermedad ósea o por procesos intercurrentes, para que se conciencien del riesgo que supone suspender denosumab sin planificar la administración posterior de otro antirresortivo potente. Aunque hay dudas y muchos interrogantes por responder, también disponemos de certezas: No a las “vacaciones terapéuticas” de denosumab.

Conflicto de intereses: honorarios por colaboración en *Advisory Boards* y/o financiación de congresos de Amgen, Eli Lilly, UCB y Alexion.



Referencias

1. Russell RGG. Bisphosphonates: The first 40 years. *Bone* 2011; 49:2-19.
2. Peris P, Torra M, Olivares V, et al. Prolonged bisphosphonate release after treatment in women with osteoporosis. Relationship with bone turnover. *Bone*. 2011; 49:706-9.
3. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009; 361:756-65.
4. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, 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.
5. Brown JP, Roux C, Törring O, et al. Discontinuation of denosumab and associated fracture incidence: analysis from the Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months (FREEDOM) trial. *J Bone Miner Res*. 2013; 28: 746-52.
6. Anastasilakis AD, Makras P. Multiple clinical vertebral fractures following denosumab discontinuation. *Osteoporos Int*. 2016; 27:1929-30.
7. Aubry-Rozier B, González-Rodríguez E, Stoll D, Lamy O. Severe spontaneous vertebral fractures after denosumab discontinuation: three case reports. *Osteoporos Int*. 2016; 27:1923-5.
8. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, et al. 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; 33:190-8.
9. Tripto-Shkolnik L, Rouach V, Marcus Y, Rotman-Pikielny P, Benbassat C, Vered I. Vertebral Fractures Following Denosumab Discontinuation in Patients with Prolonged Exposure to Bisphosphonates. *Calcif Tissue Int*. 2018; 103:44-9.
10. 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; 32:1291-6.
11. Florez H, Ramírez J, Monegal A, Guañabens N, Peris P. Spontaneous vertebral fractures after denosumab discontinuation: a report of 6 cases. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77(Suppl A447).
12. McClung MR. Cancel the denosumab holiday. *Osteoporos Int*. 2016; 27:1677-82.
13. Anastasilakis AD, Yavropoulou MP, Makras P, et al. Increased osteoclastogenesis in patients with vertebral fractures following discontinuation of denosumab treatment. *Eur J Endocrinol*. 2017; 176:677-83.
14. Reid IR, Horne AM, Mihov B, Gamble GD. Bone Loss after Denosumab: Only Partial Protection with Zoledronate. *Calcif Tissue Int*. 2017; 101:371-4.
15. 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.
16. Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, et al. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. *Bone*. 2017; 105:11-7.