



bg

Denosumab: efecte rebot i altres efectes indesitjats greus

El denosumab és un anticòs monoclonal que inhibeix la resorció òssia produïda pels osteoclasts. Va ser comercialitzat al 2010 per al tractament de l'osteoporosi. En aquests anys se n'han identificat diversos efectes indesitjats potencialment greus: predisposició a infeccions, càncer, reaccions d'hipersensibilitat, trastorns autoimmunitaris, i increment de la incidència de múltiples fractures vertebrals espontànies en suspendre el tractament. En aquest número revisem aquestes novetats.

El denosumab s'administra per via subcutània. A dosis de 60 mg cada 6 mesos (Prolia®) està autoritzat per al tractament de l'osteoporosi en dones després de la menopausa i en homes amb risc elevat de fractura, i per al tractament de la pèrdua òssia associada a la supressió hormonal en homes amb càncer de pròstata i alt risc de fractura. A dosis de 120 mg cada 4 setmanes (Xgeva®) ho està per a la prevenció de fractures patològiques i altres complicacions en adults amb neoplàsia i limfoma avançat amb metàstasis òssies. **Es dubta de la rellevància clínica de la seva suposada superioritat sobre placebo.**¹

Infeccions greus, càncer i patologia autoimmunitària

Com amb els bisfosfonats, en pacients tractats amb denosumab s'hi han descrit efectes adversos greus, com **hipocalcèmia** (i hipercalcèmia de rebot en retirar-lo), **osteonecrosi maxil·lar** i **fractures atípiques**.² Aquests efectes ja eren

coneguts en el moment de la comercialització i consten a la fitxa tècnica.

Quan el denosumab va ser comercialitzat, ja es coneixia pels assaigs clínics que pot augmentar el risc d'**infecció**. Fins ara se n'han notificat milers de casos, incloent un bon nombre d'episodis d'osteomielitis, cel·lulitis, endocarditis, artritis sèptica i dos casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva.

A l'anàlisi agrupada de quatre assaigs clínics en pacients amb neoplàsia i afectació òssia s'hi va observar una incidència més alta de nous **càncers** primaris en els tractats amb ▼Xgeva® (denosumab 120 mg una vegada al mes) que en els tractats amb àcid zoledrònic (4 mg una vegada al mes).³ La incidència acumulada a l'any va ser d'1,1% amb denosumab i de 0,6% amb àcid zoledrònic. No es va observar cap associació amb algun tipus específic de neoplàsia.

També s'han descrit **trastorns autoimmunitaris**.⁴ El 2016, el Programa de Farmacovigilància de l'OMS n'havia reunit una cinquantena de notificacions. Trenta casos eren vasculitis, de vegades acompanyades d'alteracions cutànies o d'artràlgies. De les d'evolució coneguda, 10 casos es van curar (cinc després de suspendre el denosumab), sis van tenir seqüeles i un pacient va morir. També s'han notificat casos de líquen pla. A la base de dades europea de farmacovigilància hi ha casos de sarcoïdosi, hepatitis autoimmunitària, tiroïditis, malaltia de Basedow, síndromes lúpiques i desenvolupament d'anticossos antinuclears.

Efecte rebot i fractures vertebrals múltiples

A diferència dels bisfosfonats, el denosumab no s'incorpora a la matriu òssia, i després de la seva retirada la resorció òssia no està suprimida. Mentre que l'efecte antiresortiu després de suspendre un tractament amb un bisfosfonat pot persistir durant anys, el del denosumab desapareix al cap de 6 mesos. La retirada del denosumab després de dos anys de tractament se segueix d'un efecte rebot que cursa amb un augment dels marcadors de recanvi ossi i una disminució de la DMO, que torna al valor anterior al tractament després d'un any.⁵ Independentment de la durada del tractament, l'augment de la DMO lumbar es perd de manera parcial o total un any després de suspendre el tractament. En un assaig clínic en dones que van rebre denosumab durant 7 a 10 anys, la pèrdua de DMO del maluc en l'any següent a la retirada del fàrmac va ser superior al guany obtingut durant el tractament. Sembla que la magnitud de la pèrdua òssia és proporcional a la durada del tractament.⁶

Des de 2016⁷ s'han descrit diverses sèries de pacients amb fractures vertebrals i no vertebrals espontànies múltiples després d'interrompre el tractament amb denosumab.⁸⁻¹⁴ En una revisió es va comptabilitzar una mitjana de cinc fractures per pacient en l'any següent a l'última injecció de denosumab, en 24 dones (de les quals 16 sense antecedent de fractura) que n'havien rebut entre dues i 10 injeccions.¹⁵ En el moment del diagnòstic de fractura, els valors dels paràmetres de recanvi ossi eren molt elevats; aquest excés d'activitat dels osteoclasts és probablement el responsable de les fractures (vegeu el Quadre 1).

Aquest risc s'ha observat tant amb l'especialitat a dosis de 60 mg (Prolia®) per a l'osteoporosi,

Quadre 1. Dependència de denosumab: la retirada del tractament se segueix d'un increment del risc de fractura.

El denosumab no té efecte persistent sobre el recanvi ossi i la DMO després de suspendre'l.

El guany de DMO obtingut durant el període de tractament es perd ràpidament després de suspendre'l.

Els marcadors de recanvi ossi augmenten ràpidament després de la interrupció del denosumab i retornen als valors basals al cap de dos anys.

Les dades de sèries de casos i d'un assaig clínic indiquen que després de suspendre el tractament augmenta la incidència de fractura.

com a dosis de 120 mg (▼Xgeva®) en pacients amb metàstasis òssies de tumors sòlids.

Si l'efecte rebot es limités a una pèrdua de DMO, seria clínicament banal. Per contra, les complicacions de les fractures poden ser importants: dolor que pot ser invalidant, modificació de la posició corporal, disminució de la capacitat pulmonar, trastorns digestius, ansietat i depressió. No s'ha establert clarament la incidència de fractures després de retirar el denosumab.

Informació per les agències reguladores

Fins a febrer de 2018, l'agència suïssa havia rebut més de 110 notificacions de fractures vertebrals múltiples després de retirar el denosumab. Swissmedic va ser la primera a alertar del risc de fractures vertebrals múltiples després de la retirada del denosumab (Prolia®), al desembre de 2016 i després al setembre de 2017.¹⁶ El juny de 2018 va alertar del risc després d'interrompre el tractament amb denosumab a dosis més altes (▼Xgeva®), **així com del risc de nou tumor maligne primari**.¹⁷

Quadre 2. Es coneix la incidència de fractures vertebrals després de retirar el denosumab?

En un estudi observacional, 82 pacients tractades amb denosumab durant 4 a 8 anys van ser revisades un any després. Set (8,5%) havien patit fractures vertebrals (en 4 eren múltiples; 4,9%).¹⁸

De 38 pacients tractades amb denosumab durant 7 a 10 anys que van ser seguides durant 17 mesos després de l'última injecció, sense rebre cap altre tractament de l'osteoporosi, quatre (10,5%) van patir almenys una fractura vertebral (una amb fractures múltiples; 2,6%).¹⁹

En una anàlisi de la fase d'extensió de l'assaig FREEDOM, entre les 1.001 pacients que havien suspès el denosumab i seguides almenys 7 mesos, el risc de fractura vertebral va ser de 7,1 per 100 pacients i any; en un 60% de les afectades les fractures van ser múltiples.²⁰

Aquest risc podria ser més elevat; s'ha suggerit que al cap de 16 mesos després de la darrera injecció de denosumab, la incidència de fractura vertebral podria apropar-se al 15% (en participants en assaigs clínics, les quals generalment tenen més bona salut que les persones que després reben el fàrmac, de manera que podria ser més alta).²¹

A altres països, el procés ha seguit camins més erràtics. L'**FDA** en va alertar el gener del 2017. El juny de 2017 l'**EMA** va anunciar que els resultats dels assaigs clínics indicaven que la freqüència seria de 0,18%; i va considerar que no es justificava una alerta. No obstant, generalment en els assaigs clínics no s'hi comptabilitzen els efectes adversos tardans ni els que apareixen després de suspendre el tractament. Les escasses dades observacionals disponibles no descarten que la **incidència pugui ser més alta** (vegeu el Quadre 2¹⁸⁻²¹).

Vigilar el recanvi ossi accelerat: podria evitar les fractures vertebrals múltiples?

L'any 2008, en un estudi clínic de dosi-resposta, ja s'hi havia descrit l'efecte rebot biològic i sobre la DMO.²² El 2011 es va quantificar aquest rebot associat a una pèrdua completa del guany de DMO amb la dosi comercialitzada de 60 mg.⁵ S'ha proposat que el denosumab no s'hauria d'aturar sense considerar un tractament alternatiu, a fi de prevenir la pèrdua ràpida de DMO i el possible rebot en el risc de fractura vertebral.²³

Tot i que no se sap si això és beneficiós, s'ha proposat considerar la prescripció d'un bisfosfonat en retirar el denosumab, preferiblement un de potent com l'alendronat o l'àcid

zoledrònic.^{18,24} Però a falta de proves, les recomanacions es limiten a dir que cal un fàrmac antiresortiu, sense precisar quin, ni les modalitats de seguiment, ni els objectius a assolir.²⁵ De fet, hi ha en curs un assaig clínic obert per avaluar l'efecte sobre la DMO d'una infusió única d'àcid zoledrònic 6 o 9 mesos després de la darrera infusió de denosumab.²⁶

Tot i que alguna sèrie de casos suggereix que administrar un bisfosfonat abans del denosumab podria limitar l'efecte rebot en retirar aquest darrer,²⁷ a l'estudi d'extensió de l'assaig FREEDOM no s'hi van observar diferències de risc de fractures segons l'ús previ d'un bisfosfonat.²⁰ De fet, en un petit estudi en nou pacients, tots van presentar fractures vertebrals malgrat l'exposició prolongada prèvia a un bisfosfonat.¹³

I la teriparatida?

La teriparatida és una hormona paratiroidal recombinant que també està autoritzada per al tractament de l'osteoporosi en dones després de la menopausa i en homes amb alt risc de fractura, així com en l'osteoporosi per corticoides, però durant un màxim de 24 mesos. La finalització d'un tractament amb teriparatida se segueix d'una reducció de la DMO, però no es coneix si això es tradueix en un augment de la

Quadre 3. És més efectiu prevenir les caigudes que tractar la densitat mineral òssia.

- Les caigudes, i no l'osteoporosi, constitueixen el factor de risc més potent de fractures en la gent gran. La densitat mineral òssia (DMO) no té valor predictiu.
- Els fàrmacs utilitzats en l'osteoporosi tenen una eficàcia modesta i produeixen nombrosos efectes adversos, que poden ser greus. **És més eficient prevenir les caigudes que reforçar l'os.**
- Nombrosos fàrmacs d'ús molt ampli incrementen el risc de fractura de coll de fèmur: inhibidors de la bomba de protons, hipnòtics i sedants, antidepressius, antipsicòtics, analgèsics opiacis, antihipertensius (sobretot IECA i antagonistes de l'angiotensina), pregabalina i gabapentina, i probablement els fàrmacs anticolinèrgics.¹ El risc es multiplica quan se'n pren més d'un. A Catalunya, un 76% de les persones de més de 65 anys pren com a mínim un d'aquests fàrmacs, un 20% en prenen dos i un 12,2% en prenen tres o més.² Entre un 25% i un 30% de les fractures de fèmur que ocorren anualment a Catalunya (entre 8.000 i 9.000) són atribuïbles a l'ús d'aquests fàrmacs.
- En les persones amb risc de caiguda és imperatiu revisar la medicació, retirar la que es consideri innecessària i mirar de substituir-la per alternatives de menys risc.
- Diversos assaigs clínics controlats han mostrat que en gent gran les següents intervencions poden reduir-hi la incidència de caigudes:
 - Recomanar exercici físic i de l'equilibri (per exemple, taitxi).
 - Revisar la necessitat de la medicació i eventualment retirar-la, amb atenció especial als psicofàrmacs, antihipertensius, analgèsics opiacis, gabapentinoides i antihistamínics i altres anticolinèrgics, així com sobretot al seu ús simultani.
 - Visitar el domicili i l'entorn del pacient per avaluar si cal retirar-ne els obstacles, millorar la il·luminació, col·locar baranes, etc.

1. Butll Groc. 2015;28:1-4.

2. Medicaments i fractures en la gent gran.

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/seguretat/fitxes-seguretat/fractura-gent-gran/>

incidència de fractures, perquè moltes dones van rebre un bisfosfonat després de la teriparatida.^{28,29}

Convé recordar que tant en dones joves amb osteoporosi com després de la menopausa, l'increment de la DMO que produeixen estrògens, raloxifè, denosumab o teriparatida es perd en un a dos anys.³⁰

Conclusió

Fa gairebé 10 anys, **Butlletí Groc** va informar sobre l'eficàcia i els efectes indesitjats de l'ús prolongat de bisfosfonats. En aquella ocasió vàrem concloure que l'eficàcia de bisfosfonats, teriparatida, raloxifè i altres fàrmacs per prevenir fractures és molt limitada, i que poden ser causa de dolor generalitzat, osteonecrosi mandibular, fractures atípiques i fibril·lació auricular. Afegíem que en persones d'alt risc es pot treure més profit de les mesures tendents a prevenir les caigudes que d'intentar augmentar la densitat mineral òssia. El 2014, un número de l'òrgan de la Comissió Farmacoterapèutica de l'ICS, **TerapiCS** (que ha estat retirat de l'abast universal i que podeu trobar reconstruït aquí), insistia en concentrar els esforços en la prevenció de caigudes (vegeu el Quadre 3).

El denosumab és un inhibidor potent de la resorció òssia, que comparteix els efectes indesitjats dels bisfosfonats. Després de suspendre'n un tractament, es produeix un **efecte rebot** que es caracteritza per un augment important de la incidència de **fractures vertebrals múltiples**, acompanyades d'augment dels marcadors de recanvi ossi i d'una ràpida reducció de la DMO. No es coneix bé si la durada del tractament amb denosumab i el tractament previ amb bisfosfonats afecten el risc de fractura.

També s'ha documentat un **augment de la incidència d'infeccions greus, patologies autoimmunitàries i càncer** en pacients tractades amb denosumab, en diversos estudis.

Per a **les pacients que estan rebent o han rebut denosumab**, s'ha aconsellat no aturar el tractament sense considerar un tractament alternatiu, com un bisfosfonat potent (àcid zoledrònic, alendronat), amb la intenció de minimitzar-ne l'efecte rebot. No obstant, l'eficàcia i la seguretat d'aquesta mesura no han estat demostrades. Atesos els riscos associats, cal un seguiment biològic i clínic estret i regular de les pacients que han rebut denosumab durant uns dos anys, tot i que no hi ha cap estratègia validada.

Els fàrmacs per a l'osteoporosi tenen un efecte clínic molt minso. Generalment els prenen pacients que ja reben tractament amb molts altres fàrmacs. Sovint entre aquests fàrmacs n'hi ha que incrementen el risc de caiguda i fractura. No té molt sentit que una dona gran rebi a la vegada un hipnòtic o sedant, un antidepressiu, un analgèsic opiàtic o altres fàrmacs, junt amb un fàrmac "antiresortiu". Les possibles interaccions farmacològiques en pacients tractades amb més de tres fàrmacs a la vegada no han estat mai estudiades de manera sistemàtica.

Els fàrmacs per a l'osteoporosi són sovint mal tolerats; els bisfosfonats poden donar lloc a dolor generalitzat, la causa del qual passa desapercebuda i condueix a la prescripció d'analgèsics, sovint opiàcis, gabapentina o pregabalina i altres depressors del sistema nerviós central que incrementen el risc de caure. Cal limitar molt la prescripció d'antiresortius, i fins i tot evitar-la. **En aquest context, el cas del denosumab és particularment preocupant: és una "droga dels ossos", que produeix dependència i síndrome d'abstinència, a més de càncer. Fareu bé si n'eviteu la prescripció.**

Bibliografia

1. Denosumab en el tractament de l'osteoporosi en dones postmenopàusiques i de la pèrdua òssia associada amb la supressió hormonal en homes amb càncer de pròstata. **Comitè d'avaluació de nous medicaments de l'ICS. Octubre de 2011.**
2. Butll Farmacovigilància Catalunya 2014;12:14-16.
3. AEMPS. **Boletín mensual.**
4. Rev Prescrire. 2018;38:591-92.
5. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:972-80.
6. Popp AW, Varathan N, Buffat H, Senn C, Perrelet R, Lippuner K. Calcif Tissue Int. 2018;103:50-54.
7. Aubry-Rozier B, Gonzalez-Rodriguez E, Stoll D, Lamy O. Osteoporos Int. 2016;27:1923-25.
8. Anastasilakis AD, Makras P. Osteoporos Int. 2016;27:1929-30.
9. Popp AW, Zysset PK, Lippuner K. Osteoporos Int. 2016;27:1917-21.
10. Polyzos SA, Terpos E. Endocrine. 2016;54:271-72.
11. Lamy O, Gonzalez-Rodriguez E, Stoll D, Hans D, Aubry-Rozier B. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102:354-58.
12. Niimi R, Kono T, Nishihara A, Hasegawa M, Kono T, Sudo A. Osteoporos Int. 2018;29:769-72.
13. Tripto-Shkolnik L, Rouach V, Marcus Y, Rotman-Pikielny P, Benbassat C, Vered I. Calcif Tissue Int. 2018;103:44-49.
14. De Sousa SMC, Jesudason D. Clin Endocrinol (Oxf). 2018; 30 setembre.
15. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, Aubry-Rozier B, Kaouri S, Lamy O. J Bone Miner Res. 2017;32:1291-96.
16. Swissmedic, **6 de setembre de 2017.**

17. Swissmedic, 13 de juny de 2018.
18. McClung MR, Wagman RB, Miller PD, Wang A, Lewiecki EM. Osteoporos Int. 2017;28:1723-32.
19. Zanchetta MB, Boailchuk J, Massari F, Silveira F, Bogado C, Zanchetta JR. Osteoporos Int. 2018;29:41-47.
20. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, et al. J Bone Miner Res. 2018;33:190-98.
21. Lamy O, Lamy O, Gonzalez-Rodriguez E. J Bone Miner Res. 2018;33:547.
22. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, et al. Bone. 2008;43:222-29.
23. Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, et al. Bone. 2017;105:11-17.
24. Reid IR, Horne AM, Mihov B, Gamble GD. Calcif Tissue Int. 2017;101:371-74.
25. Chapurlat R. Joint Bone Spine. 2018; 6 gener.
26. Tsourdi E, Zillikens MC. Calcif Tissue Int. 2018;103:1-4.
27. Uebelhart B, Rizzoli R, Ferrari SL. Osteoporos Int. 2017;28:2701-05.
28. Murphy PZ, Iranikhah M, Deas CM, Freeman MK. Consult Pharm. 2018;33:365-75.
29. Napoli N, Langdahl BL, Ljunggren Ö, et al. Calcif Tissue Int. 2018; 16 juny.
30. Cohen A, Kamanda-Kosse M, Recker RR, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100:4208-14.

Director Joan-Ramon Laporte. **Redactora en cap** Montserrat Bosch.

Comitè de redacció M Bosch, I Danés.

Comitè editorial A Agustí, C Asensio, JM Castel, G Cereza, E Diogène, A Figueras, I Fuentes, L Ibáñez, D Rodríguez, X Vidal.

Maquetació C Figuerola.

Fundació Institut Català
de Farmacologia



© Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 489 41 05. www.icf.uab.cat. La Fundació Institut Català de Farmacologia és independent dels laboratoris farmacèutics i de les administracions sanitàries. No té finalitats de lucre i promou un ús saludable dels medicaments.

Els articles i notes publicats a Butlletí Groc no poden ser utilitzats per a anuncis, publicitat o altra promoció de vendes, ni poden ser reproduïts sense autorització escrita.

ISSN 0214-1922 - Dipòsit legal: B-20.962-88

Les peticions de subscripció s'han de dirigir a la Fundació Institut Català de Farmacologia.



Centre Col·laborador de l'OMS
per a la Recerca i la Formació
en Farmacoepidemiologia



Hay una versión de este boletín en castellano. Si desea recibir información de manera regular en castellano, comuníquelo a la Fundació Institut Català de Farmacologia.