

Multiple vertebrale frakturer efter ophør med denosumab

Louise Tjelum & Pia Eiken

KASUISTIK

Endokrinologisk og Nefrologisk Afdeling, Nordsjællands Hospital, Hillerød

Ugeskr Læger
2018;180:V12170948

Denosumab (Dmab) er et rekombinant humant monoklonalt immunglobulin G2-antistof, som hæmmer osteoklasterne, og det anvendes bl.a. som halvårlige injektioner mod osteoporose. Dmab deponeres ikke i skelettet, og effekten ophører ca. seks måneder efter sidste injektion. Der er flere kasuistikker om øget risiko for multiple vertebrale frakturer efter behandlingsophør [1]. Formålet med denne kasuistik er at understrege, at man ikke umiddelbart kan ophøre med Dmab, heller ikke hvis patienten i behandlingsforløbet ikke længere har osteoporose.

SYGEHISTORIER

I. En 77-årig, lettere hukommelsessvækket kvinde, der var disponeret for osteoporose og havde mange komor-

biditeter samt polyfamaci, fik i 2014 konstateret to sammenfald i ryggen, L1 (20% sammenfald (nyt)) og TH6 (70% sammenfald (ældre)). En *dual-energy X-ray absorptiometry*-skanning viste svær osteoporose i lænden (T-score -3,4) og hoften (T-score -2,6). Ved biokemisk udredning fandt man tegn til betydelig nedsat nyrefunktion, men normalt niveau af ioniseret calcium og parathyroideahormon. Man påbegyndte behandling med Dmab 60 mg givet subkutant hvert halve år sammen med tablettilskud af 400 mg kalk og 19 µg cholecalciferol. Hun fik sin sidste injektion af Dmab i marts 2016. Da hun umiddelbart før den planlagte Dmab-injektion i september 2016 blev indlagt med dehydrering, hypoparathyroid hyperkalcæmi og svært nedsat nyrefunktion sekundært til diarré fik hun ikke injektionen. Ved udredning afkræftedes malignitet, og efter rehydrering blev hun udskrevet med habituelle biokemiske værdier. I marts 2017, et år efter sidste injektion af Dmab, fik hun spontant nyttilkomne rygsmerter, og en røntgenoptagelse af ryggen viste nye frakturer i TH4, TH6 (nu totalt sammenfaldet) Th8 og L3 (alle ≥ 50% sammenfaldne) (Figur 1).

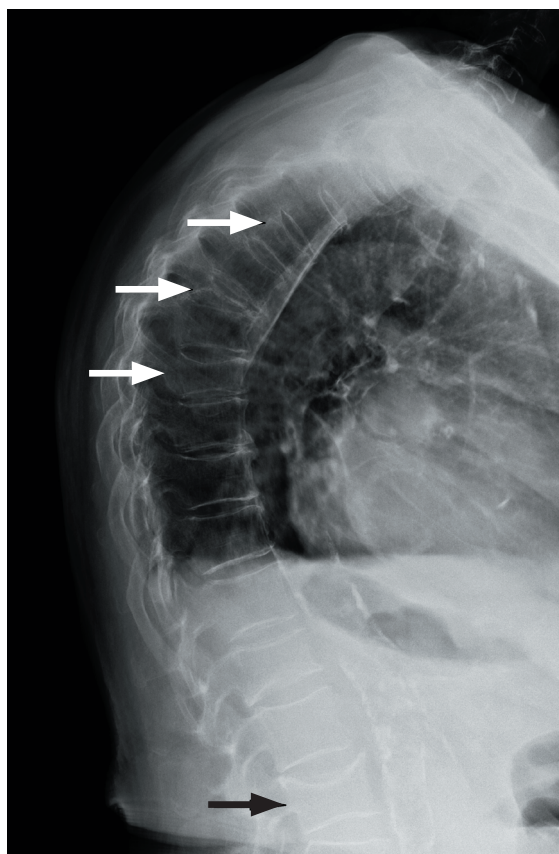
II. En 82-årig kvinde med en kendt ældre fraktur i TH9 og osteoporose fik otte måneder efter ophør af deltagelse i studiet Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis (FREEDOM) i juni 2015 multiple nye indlæggelseskrævende frakturer i ryggen (TH12, L1 og L2). Hun var i studiet blevet behandlet halvårligt først med placebo i tre år og efterfølgende med Dmab i syv år. Hun ophørte i studiet med kun kalk- og D-vitaminbehandling.

DISKUSSION

Ophør med Dmab fører til en *rebound*-accelereret knogleomsætning vurderet ud fra måling af knoglemarkører i blodet og en rapporteret øget risiko for multiple vertebrale sammenfald. Knogleomsætningen er maksimal seks måneder efter, at virkningen af Dmab er ophørt [2], altså 12 måneder efter sidste injektion. Allerede i det første år efter ophør med to eller otte års Dmab-behandling tabes størsteparten af den knoglemasse, der er vundet under behandling [2, 3]. I en post hoc-analyse af patienter, der udgik af det tiårige FREEDOM-studie (Dmab i ti år eller placebo i tre år efterfulgt af

FIGUR 1

Columnasidebillede. Frakturerne er markeret med pile.



Dmab i syv år) og havde fået minimum et års behandling og var fulgt i over syv måneder, fandt man, at risikoen for vertebrale frakturer hos dem, der var ophørt med Dmab, steg til samme risiko, som der var i placebo-gruppen [4]. Man fandt dog øget risiko for multiple vertebrale frakturer efter Dmab-ophør blandt patienter, der havde haft ≥ 1 vertebralfraktur før behandlingsophør [4]. Patienterne i sygehistorierne havde vertebrale frakturer før behandlingsstop og var således i risiko for multiple frakturer. Patienten i sygehistorie I havde multiple risikofaktorer for osteoporose, herunder nedsat nyrefunktion, som også kunne have bidraget til en øget knogleomsætning. Hypoparathyroid hyperkalcæmi, som hos patienten i sygehistorie I førte til indlæggelse, er også beskrevet i en anden case, hvor patienten var asymptomatisk [5], begge tilfælde opstod et halvt år efter sidste injektion med Dmab [5] og er muligvis udtryk for øget knogleomsætning. I begge cases kunne dehydrering/nedsat nyrefunktion være årsag til hyperkalcæmien. Hyperkalcæmien var imidlertid årsag til, at patienten i sygehistorie I fik Dmab seponeret uden skift til anden osteoporosebehandling. I en række cases er der rapporteret om multiple vertebrale frakturer 8-16 måneder efter sidste injektion af Dmab, og blandt 24 patienter, der tilsammen havde fået 112 vertebrale frakturer efter stop med Dmab, var 83% behandlingsnaive, og 33% havde ikke haft frakturer før påbegyndelsen af behandling med Dmab.

Dmab er effektiv, så længe behandlingen pågår, og mange patienter opnår efter års behandling ikke at have osteoporose. Det er vigtigt, at både patient og behandler er informeret om ikke at stoppe med Dmabbehandling, uden at afklare om patienten kan behandles med f.eks. et bisfosfonat for at undgå et accelereret knogletab [1].

SUMMARY

Louise Tjelum & Pia Eiken:

Multiple vertebral fractures after denosumab discontinuation
Ugeskr Læger 2018;180:V12170948

Recent reports imply, that denosumab discontinuation may lead to an increased risk of multiple vertebral fractures. This is a case report about two postmenopausal women, both with previous fragility fractures, who presented multiple vertebral fractures after denosumab discontinuation. One of the women also had symptomatic hypoparathyroid hypercalcaemia, six months after denosumab was discontinued. We recommend, that denosumab treatment should not be stopped without considering an alternative treatment.

KORRESPONDANCE: Louise Tjelum. E-mail: louise.tjelum@regionh.dk

ANTAGET: 13. september 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 5. november 2018

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Tsoardi 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.
2. 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.
3. McClung MR, Wagman RB, Miller PD et al. Observations following discontinuation of long-term denosumab therapy. *Osteoporos Int* 2017;28:1723-32.
4. 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.
5. Sølling AS, Harslof T, Kaal A et al. Hypercalcemia after discontinuation of long-term denosumab treatment. *Osteoporos Int* 2016;27:2383-6.