

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ

ΚΑΤΕΡΙΝΑ ΜΑΤΣΟΥΚΑ

ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΟΣ

ΕΡΕΤΡΙΑ - ΙΟΥΝΙΟΣ 2022

Σύγκρουση Συμφερόντων

- Τιμητική αμοιβή ομιλίας από AMGEN
- Εκπαιδευτικές-ερευνητικές-συμβουλευτικές επιχορηγήσεις την τελευταία διετία:
UCB , AMGEN , ISOPLUS

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΡΧΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΛΟΓΗΣ

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ 1.

Γυναίκα ηλικίας 60 ετών προσήλθε στο ιατρείο και με βάση το ιστορικό, την κλινική εικόνα και τα εργαστηριακά ευρήματα τέθηκε διάγνωση οροθετικής ΡΑ και χορηγήθηκε μεθοτρεξάτη 15mg /εβδομάδα, Filicine και Prezolon 5mg ημερ .

Στον συμπληρωματικό έλεγχο που δόθηκε διαπιστώθηκε οστεοπόρωση [DEXA ΟΜΣΣ Tsc =-3,0 και AP ΙΣΧΙΟΥ Tsc=-2,5]

Προηγούμενη DEXA[2016] ΟΜΣΣ Tsc=-2,4

Κατάγματα[-]

Κληρονομικό ιστορικό [-]

-Θυρεοειδίτις HASHIMOTO υπό αγωγή με T4 50mg

-Υπερλιπιδαιμία υπό αγωγή

Βάρος 62 kgr , Υψος 1.59 - Εμμηνόπαυση 50 ετών - Κάπνισμα [-]

Αναφέρει ιστορικό περιοδοντίτιδας και απροσδιόριστη πιθανότητα τοποθέτησης εμφυτεύματος

Σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου

Ερωτηματολόγιο:

1. Ηλικία (μεταξύ 40 και 90 ετών) ή την ημερομηνία γέννησης

Ηλικία: Ημερομηνία γέννησης: Ε: Μ: Η:

2. Φύλο Άνδρας Γυναίκα

3. Βάρος (κιλά)

4. Ύψος (εκατοστά)

5. Προηγούμενο κάταγμα Όχι Ναι

6. Ιστορικό κατάγματος ισχίου σε γονέα Όχι Ναι

7. Κάπνισμα Όχι Ναι

8. Γλυκοκορτικοειδή Όχι Ναι

9. Ρευματοειδής αρθρίτιδα Όχι Ναι

10. Δευτεροπαθής οστεοπόρωση Όχι Ναι

11. 3 ή περισσότερες μονάδες αλκοόλ ημερησίως Όχι Ναι

12. BMD αυχένα μηριαίου (g/cm²)

T-Score

ΔΜΣ: 24.5
Η δεκαετής πιθανότητα κατάγματος (%)
με BMD

Μειζον οστεοπορωτικό κάταγμα **12**

Κάταγμα ισχίου **3.4**

Εάν έχετε μια τιμή TBS, κάντε κλικ εδώ:

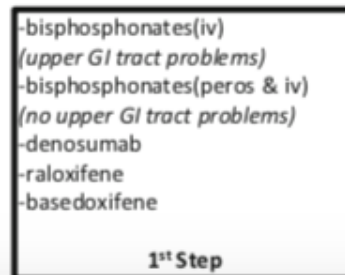
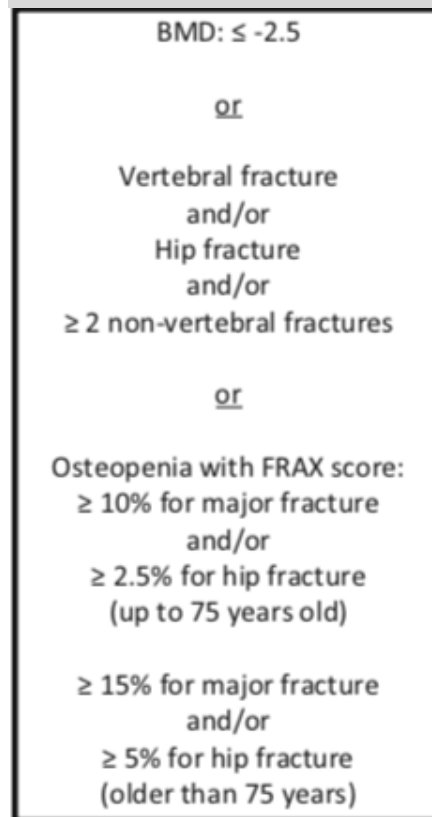
- Ht =38,4 - Λ=6.400
- TKE= 35
- CRP= 6,9 (<6,0)
- Η/Φ λευκ [-]
- 25(OH) D3= 31
- Ca ορού= 9,5
- P =3,7
- ALP=91
- PTH= 62
- TSH=1,3
- Κρεατινίνη = 0,9
- Ασβ. Ουρ.24ωρου = ΕΦΟ
- Ro ΟΜΣΣ [-]
- Ro ΘΜΣΣ [-]



The 2018 Guidelines for the diagnosis and treatment of osteoporosis in Greece

Polyzois Makras^{1,2} · Athanasios D. Anastasilakis^{2,3} · George Antypas^{2,4} · Efstathios Chronopoulos^{2,5} · Evangelia G. Kaskani^{2,6} · Aikaterini Matsouka² · Dimos K. Patrikos^{2,7} · Konstantinos D. Stathopoulos^{2,8} · Symeon Tournis^{2,9} · George Trovas⁹ · Christos Kosmidis^{2,10}

ΠΡΩΤΟ ΒΗΜΑ:
Διφωσφονικά (per os, IV),
Denosumab, SERM's



ΕΠΙΛΟΓΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

- **Αποτελεσματικότητα** στη μείωση καταγμάτων. Μη κατωτερότητα και ει δυνατόν ανωτερότητα έναντι άλλων θεραπειών
- **Ασφάλεια** και ανοχή
- Ικανοποιητική **συμμόρφωση** ασθενούς - Εύκολη χρήση
- **Μακρόχρονο θεραπευτικό πλάνο**
- **Συνοσηρότητες**
- **Κόστος** και σχέση κόστους - οφέλους
- Στα πλαίσια των ελληνικών κατευθυντήριων οδηγιών
- Στα πλαίσια των επιθυμιών του ασθενούς

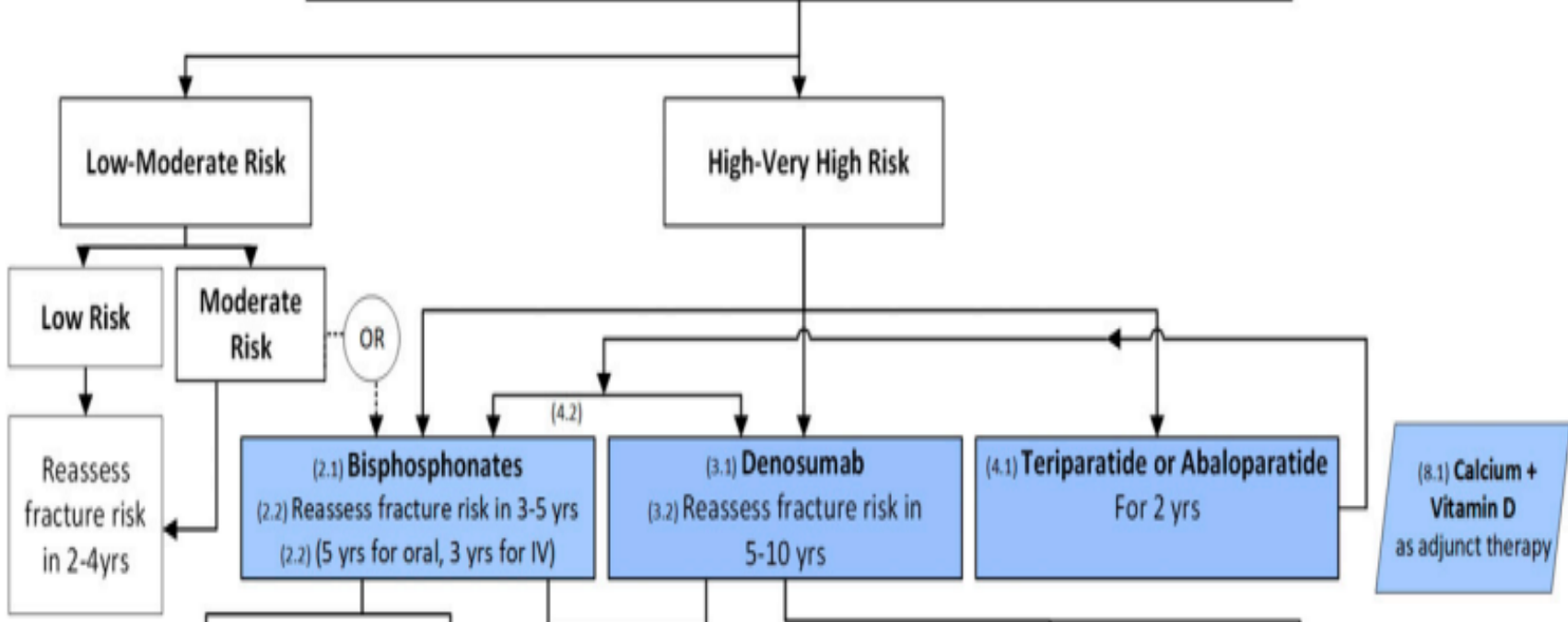
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΑΤΑΓΜΑΤΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Διφωσφονικό ή denosumab???



Η ασθενής ξεκίνησε αγωγή με denosumab

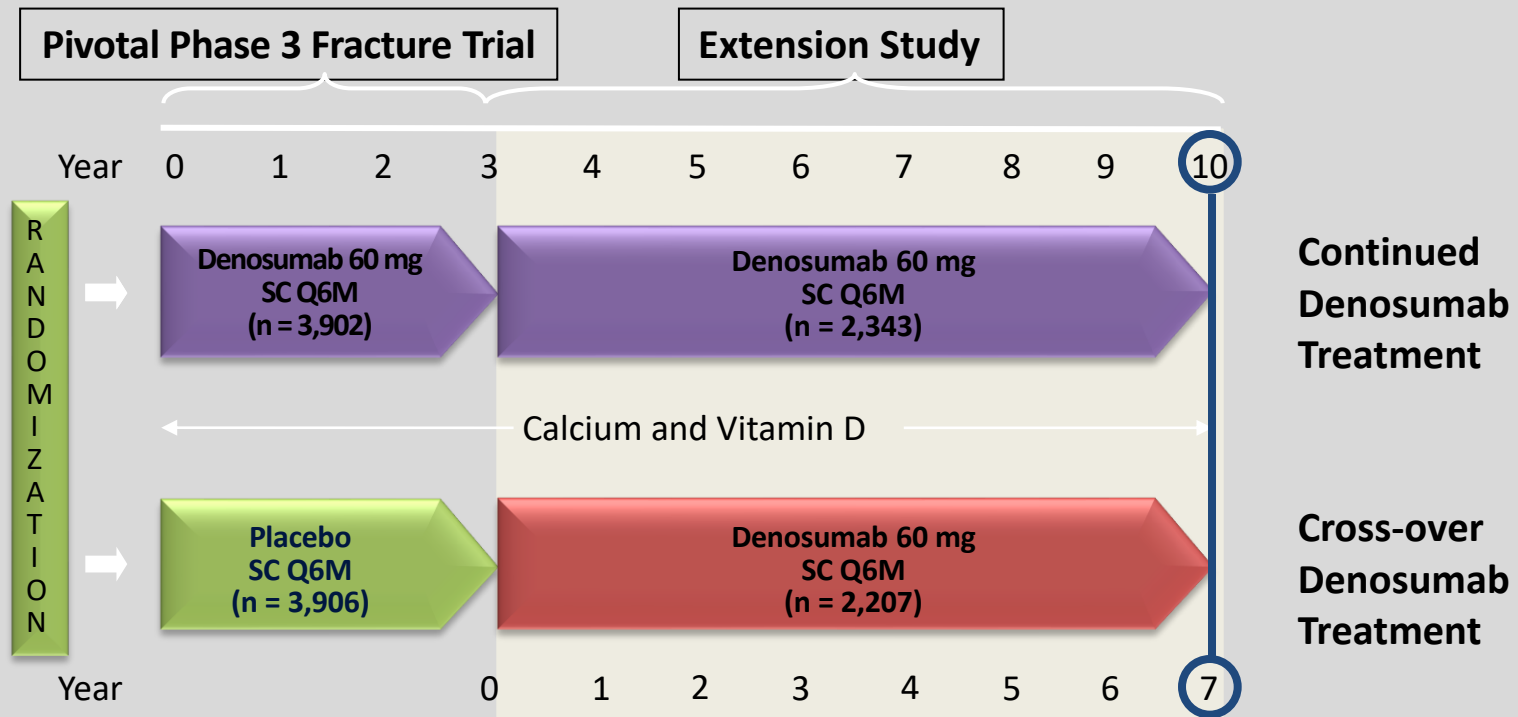
All Postmenopausal Women
1) Lifestyle and Nutritional Optimization for Bone Health Especially Calcium and Vitamin D
2) Determine the 10-year Fracture Risk According to Country-Specific Guidelines



**-ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑΣ
ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Study Design

Pivotal Phase 3 Study – Extension



- All patients who completed the pivotal phase 3 fracture trial (completed their 3-year visit, did not discontinue investigational product, and did not miss more than 1 dose) were eligible to participate.

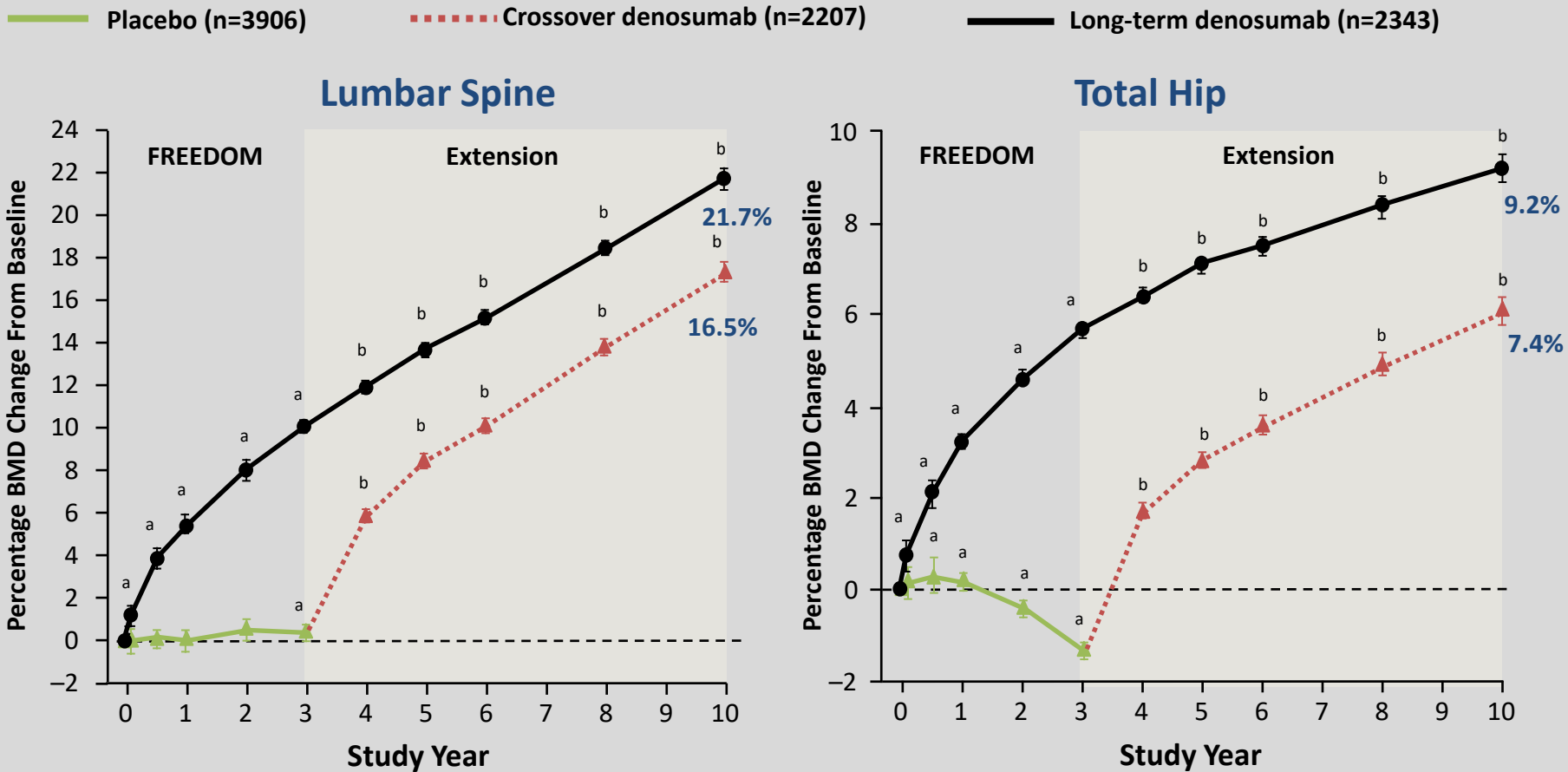
SC = subcutaneous; Q6M = once every 6 months

Adapted from: Bone HG, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5: 513-523.

-Αποτελεσματικότητα
Αντικαταγμματική δράση

Change in Lumbar Spine and Total Hip BMD Through 10 Years With Denosumab Treatment

FREEDOM and the Open-Label FREEDOM Extension

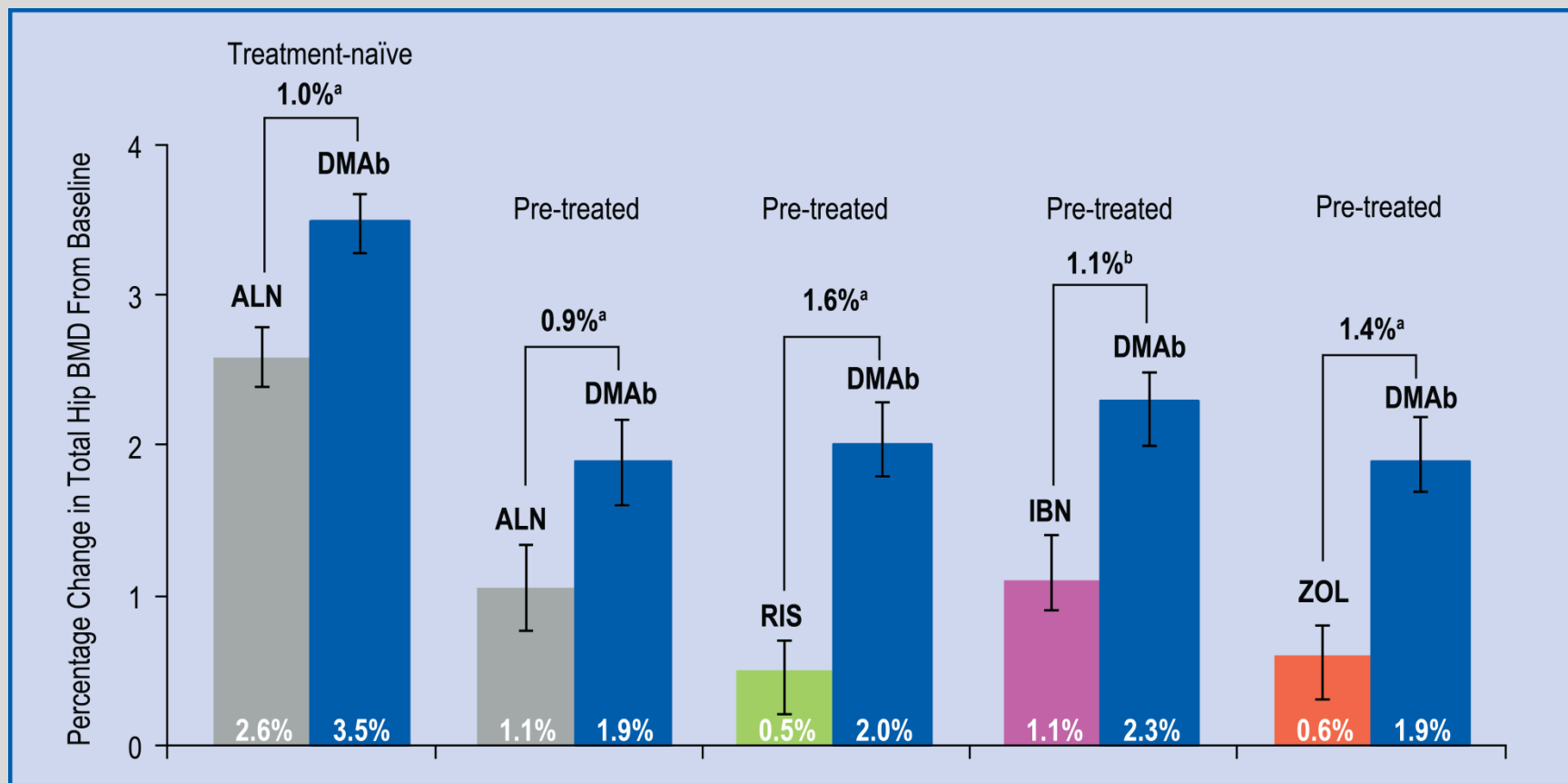


Data represent least-squares means and 95% CI.

^ap<0.05 compared with FREEDOM baseline. ^bp<0.05 compared with FREEDOM and extension baselines.

BMD = bone mineral density. Adapted from: Bone HG, et al. *Lancet* 2017; 5: 513-523.

Results: Figure 5. Percentage Change from Baseline in Total Hip BMD at Month 12 in Head-to-Head Studies of DMAb vs Bisphosphonates^{1-3,5}



Data are least-squares means and 95% confidence intervals. ^a $p < 0.0001$; ^b $p < 0.001$.

ALN, alendronate; BMD, bone mineral density; DMAb, denosumab; IBN, ibandronate; RIS, risedronate; ZOL, zoledronic acid.

Journal of Bone and Mineral Research, Vol. 34, No. 6, 2019, p. 1033–1040

Relationship Between Bone Mineral Density *T*-Score and Nonvertebral Fracture Risk Over 10 Years of Denosumab Treatment

S Ferrari,^{1*} C Libanati,² Celia Jow Fang Lin,³ JP Brown,⁴ F Cosman,⁵ E Czerwiński,⁶ LH de Gregório,⁷ J Malouf-Sierra,⁸ J-Y Reginster,⁹ A Wang,³ RB Wagman,³ and EM Lewiecki¹⁰

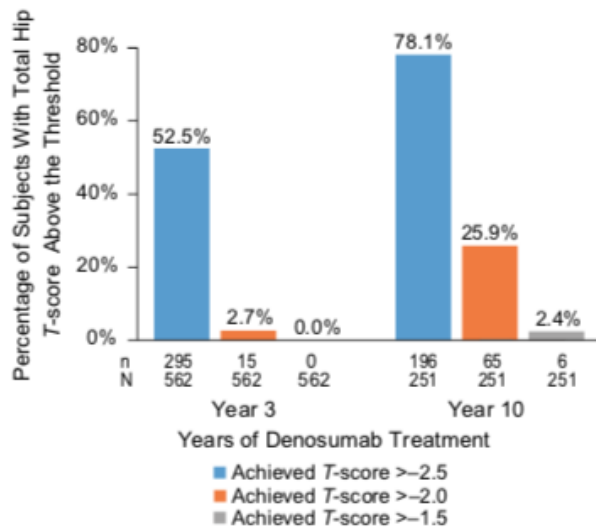
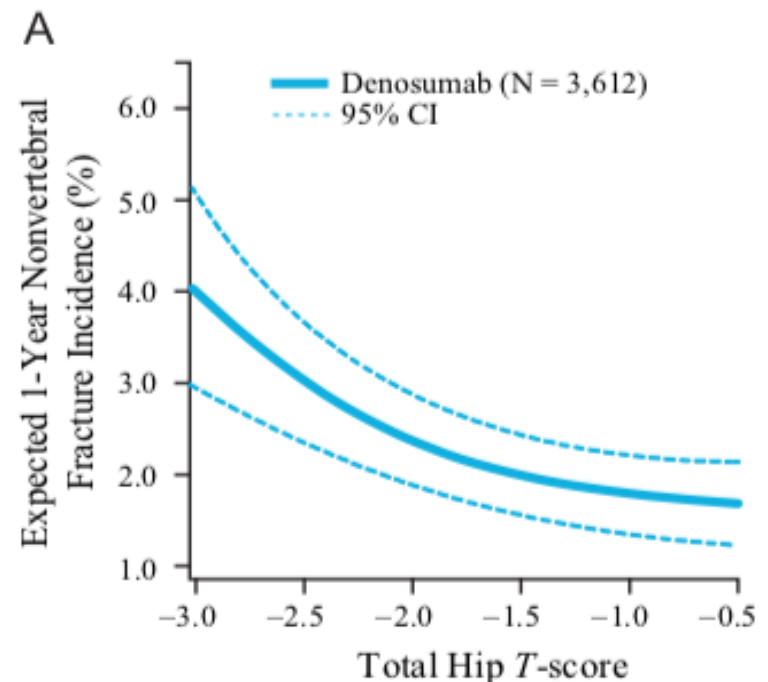


Fig. 3. Percentage of subjects with a total hip *T*-score ≤ -2.5 at FREEDOM baseline attaining *T*-scores of > -2.5 , > -2.0 , and > -1.5 after 3 and 10 years of denosumab treatment. *N* = number of subjects randomized to denosumab in the FREEDOM study and enrolled in the Extension who had a *T*-score of ≤ -2.5 at the total hip at FREEDOM baseline and an observed *T*-score at the time point of interest; *n* = number of subjects with a total hip *T*-score above threshold; BL = baseline

ΒΕΛΤΙΣΤΗ ΑΝΑΜΕΝΟΜΕΝΗ ΕΛΑΤΤΩΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΜΗ ΣΠΟΝΔΥΛΙΚΟΥ ΚΑΤΑΓΜΑΤΟΣ ΜΕ ΥΨΗΛΟΤΕΡΗ ΤΙΜΗ *T*-score ΟΛΙΚΟΥ ΙΣΧΙΟΥ (ΚΑΤΩΦΛΙ: -1,5)



DENOSUMAB

Πολύ καλά δεδομένα αποτελεσματικότητας στη μείωση των καταγμάτων

Μείωση καταγμάτων ισχίου **40%**

Μείωση μη σπονδυλικών καταγμάτων **20%**

Μείωση νέων σπονδυλικών καταγμάτων **69%**



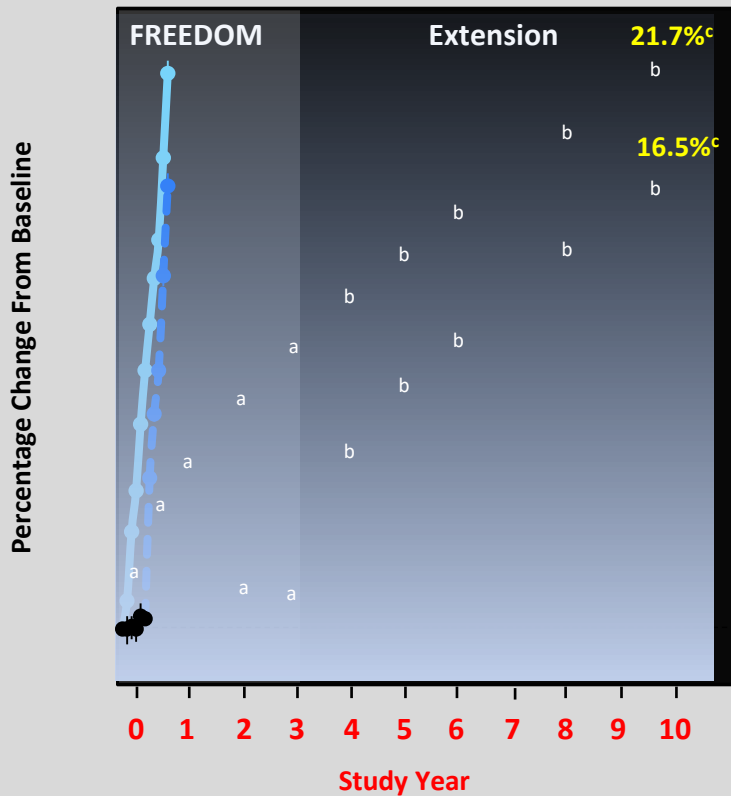
Η ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ DENOSUMAB - 10 ΕΤΗ-ΑΥΞΑΝΕΙ ΤΗΝ ΒΜΔ ΤΗΣ ΣΣ ΚΑΙ ΜΕΙΩΝΕΙ ΤΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΝΕΩΝ ΣΠΟΝΔΥΛΙΚΩΝ ΚΑΤΑΓΜΑΤΩΝ

■ Placebo

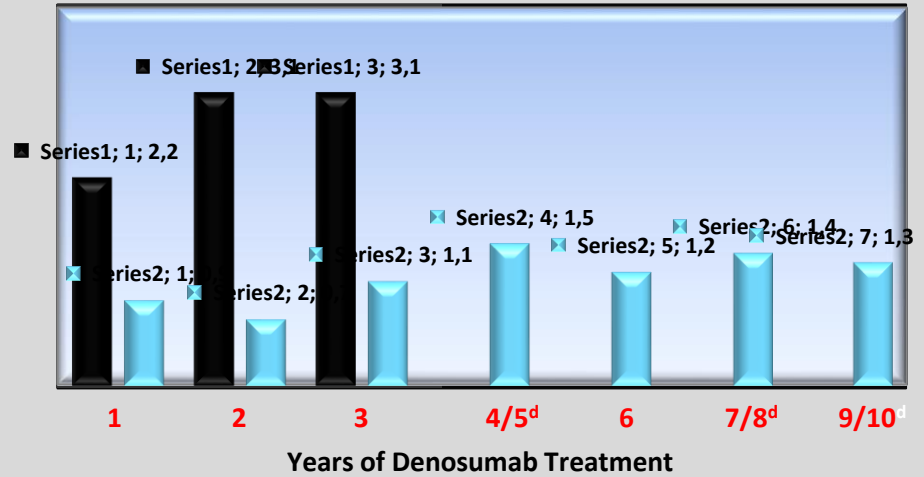
■ Long-term Denosumab

■ Cross-over Denosumab

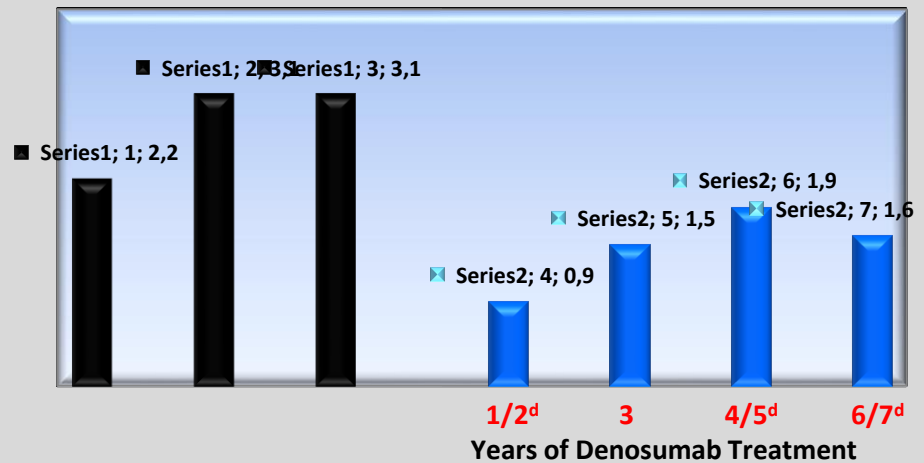
Lumbar Spine



Yearly Incidence of New Vertebral Fractures (%)



Yearly Incidence of New Vertebral Fractures (%)

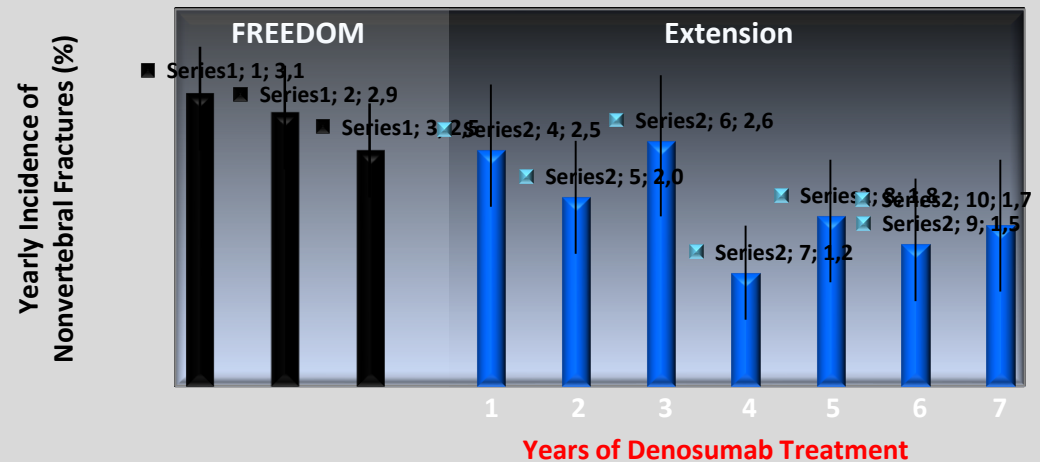
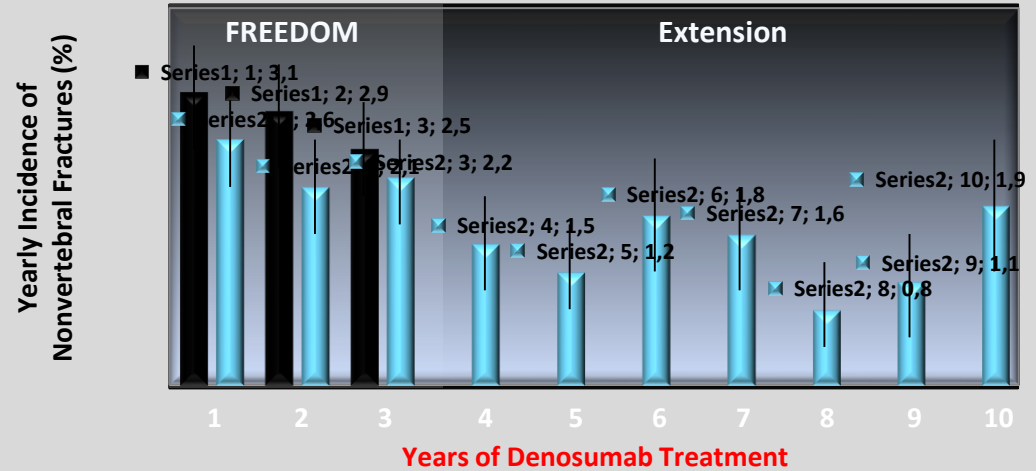
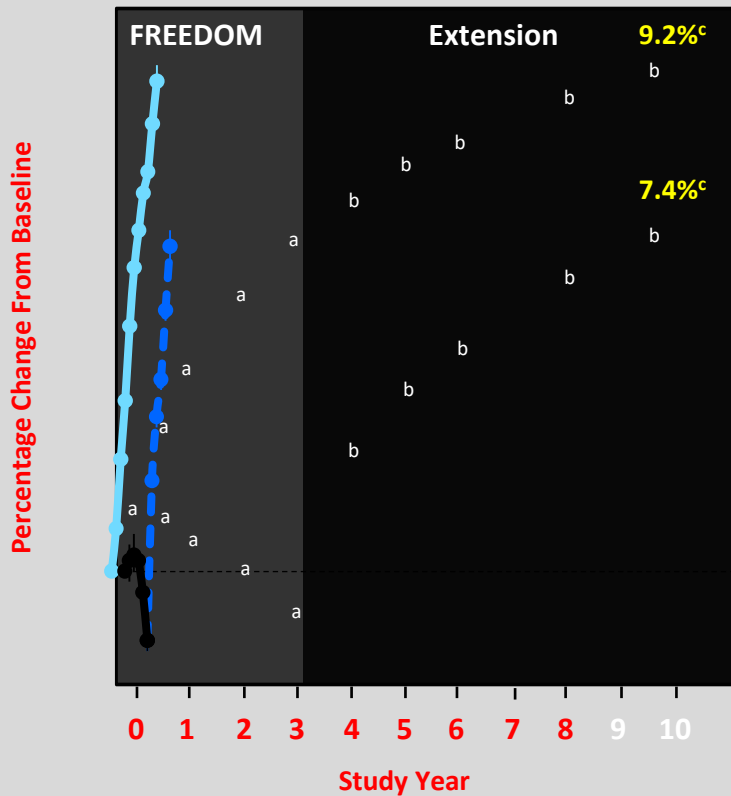


BMD data are LS means and 95% confidence intervals. ^a $P < 0.05$ vs FREEDOM baseline. ^b $P < 0.05$ vs FREEDOM and Extension baselines. ^cPercentage change while on denosumab treatment. ^dAnnualized incidence: (2-year incidence) / 2. Lateral radiographs (lumbar and thoracic) were not obtained at years 4, 7, and 9 (years 1, 4, and 6 of the Extension).

Η ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ DENOSUMAB - 10 ΕΤΗ -ΑΥΞΑΝΕΙ ΣΥΝΕΧΩΣ ΚΑΙ ΧΩΡΙΣ ΠΛΑΤΕΑΥ ΤΗΝ BMD ΤΟΥ ΟΛΙΚΟΥ ΙΣΧΙΟΥ ΚΑΙ ΟΔΗΓΕΙ ΣΕ ΜΕΙΩΜΕΝΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΜΗ ΣΠΟΝΔΥΛΙΚΩΝ ΚΑΤΑΓΜΑΤΩΝ

■ Placebo
 ▲ Long-term Denosumab
 ▲ Cross-over Denosumab

Total Hip



BMD data are LS means and 95% confidence intervals. ^a $P < 0.05$ vs FREEDOM baseline. ^b $P < 0.05$ vs FREEDOM and Extension baselines. ^cPercentage change while on denosumab treatment. Percentages for nonvertebral fractures are Kaplan-Meier estimates.

Ασφάλεια και ανοχή



Yearly Exposure-adjusted Participant Incidence of Adverse Events per 100 Participant-years of Follow-up

FREEDOM and the Open-Label FREEDOM Extension

Years of treatment	Placebo			Long-term and crossover denosumab groups combined									
	1	2	3	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
N =	3,883	3,687	3,454	6085	5787	5452	4099	3890	3582	3261	1743	1585	1451
All adverse events	189.5	156.3	132.8	165.3	137.8	124.6	129.9	110.9	110.0	108.4	107.6	109.5	95.9
Infections	38.6	33.9	31.7	35.1	30.3	29.5	29.1	26.0	27.2	26.5	27.0	27.0	23.0
Malignancies	1.8	1.6	1.5	1.9	1.5	2.2	2.3	2.4	2.2	2.7	1.7	2.6	1.6
Eczema	0.8	0.5	0.6	1.4	1.1	1.0	1.1	1.2	0.9	0.7	0.8	0.9	1.3
Hypocalcemia	<0.1	0	<0.1	<0.1	<0.1	0	<0.1	0.1	0	<0.1	<0.1	0	0.1
Pancreatitis	<0.1	<0.1	0	<0.1	<0.1	<0.1	0	<0.1	0.1	<0.1	0.1	<0.1	0
Serious adverse events	11.7	11.9	10.8	12.0	11.5	12.3	11.5	12.9	12.6	14.4	11.5	13.1	12.3
Infections	1.1	1.4	1.4	1.5	1.6	1.4	1.4	1.3	1.9	2.3	1.2	1.5	2.6
Cellulitis or erysipelas	0	0	<0.1	<0.1	<0.1	0.2	<0.1	<0.1	0.1	<0.1	0.2	<0.1	0.1
Atypical femoral fracture	0	0	0	0	0	<0.1	0	0	0	<0.1	0	0	0
Osteonecrosis of the jaw	0	0	0	0	<0.1	0	<0.1	0	0.2	<0.1	0	<0.1	<0.1
Fatal adverse events	0.8	0.8	1.0	0.7	0.6	0.7	0.5	0.8	0.9	1.5	0.7	1.0	0.9

Analyses were based on the original randomized treatments in FREEDOM. All adverse and serious adverse events were coded using MedDRA v13.0. N = number of women who received ≥ 1 dose of investigational product in FREEDOM or the Extension. All subjects treated with denosumab during FREEDOM are included in the first 3 years. Years 1-7 of denosumab exposure include the first 7 years for the long-term group, and the 7 years of the active treatment extension for the cross-over group. Years 8-10 are the last 3 years for the long-term group only.

Adapted from: Bone HG, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5: 513-523.

Κίνδυνος λοιμώξεων κατά τη διάρκεια της θεραπείας της οστεοπόρωσης με Denosumab

Σύγκριση	RR (95% CI)	Μελέτες (nr)	Ασθενείς (nr)
*SAEI	1.21 (1.04-1.4)	30	21.749
Vs placebo	1.23 (1.05-1.44)	16	15.263
Καυκάσιοι	1.19 (1.0-1.41)	10	13.582
Πάνω από 12m	1.24 (1.05-1.46)	9	15.641
ΩΡΛ	2.66 (1.2-5.91)	17	15.387
Γαστρεντερικού	1.43 (1.02-2.01)	20	16.656

Cardiovascular Safety of Denosumab Across Multiple Indications: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials

Alexander H Seeto,¹ Bo Abrahamsen,^{2,3,4} Peter R Ebeling,^{5,6†} and Alexander J Rodriguez^{2,5,7†}

¹School of Medicine, Griffith University, Gold Coast, Australia

²OPEN-Odense Patient Data Explorative Network, Institute of Clinical Research, University of Southern Denmark, Odense, Denmark

³Musculoskeletal Pharmacology and Device Epidemiology, Centre for Statistics in Medicine, Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal Sciences, University of Oxford, Oxford, UK

⁴Department of Medicine, Holbaek Hospital, Holbaek, Denmark

⁵Bone and Muscle Health Research Group, Department of Medicine, School of Clinical Sciences, Faculty of Medicine, Nursing and Health Sciences, Monash University, Monash Medical Centre, Clayton, Australia

⁶Australian Institute for Musculoskeletal Science, St Albans, Australia

⁷Disorders of Mineralisation Research Group, School of Medical and Health Sciences, Edith Cowan University, Joondalup, Australia

ABSTRACT

The cardiovascular safety of denosumab has not yet been evaluated in a systematic review. This systematic review and meta-analysis sought to quantify the number of randomized controlled trials (RCTs) of denosumab (against comparators) reporting cardiovascular adverse events (CAEs) and examine the balance of CAEs between treatment arms. MEDLINE, Embase, and clinicaltrials.gov were searched from inception to October 26, 2019, for RCTs of denosumab versus comparators for any indication. Included trials were randomized, enrolled ≥ 100 participants, and reported bone-related outcomes. Primary outcome for analysis was all CAEs, a composite endpoint representing summation of all CAEs as reported by included trials. Secondary outcomes included major adverse cardiovascular events (MACE). Data were pooled using a fixed effects model to determine relative risk (RR) and 95% confidence interval (95% CI). Risk of bias was assessed using the Cochrane risk-of-bias tool. Of 554 records screened, 49 were included, while 36 reported CAEs. Twenty-seven included trials (12 eligible for meta-analysis) were conducted in 13,202 postmenopausal women. Compared with bisphosphonates, there was a 46% (95% CI 1.05 to 2.02) increase in CAEs (85/2136 events in denosumab-treated versus 58/2131 events in bisphosphonate-treated; seven trials). There was a similar imbalance in a five-point (stroke, myocardial infarction, cardiovascular death, heart failure, atrial fibrillation) MACE endpoint (28/2053 versus 12/2050; RR = 2.33 [1.19 to 4.56]). Compared with placebo-treated women, there was no imbalance in total CAEs (439/4725 events in denosumab versus 399/4467 in placebo; RR = 0.79 [0.41 to 1.52]; seven trials). No imbalance in total AEs (versus bisphosphonates: 0.98 [0.92 to 1.04]; versus placebo: 0.99 [0.98 to 1.01]) occurred. Other indications showed no statistically significant results. The excess CAEs in postmenopausal women treated with denosumab compared with bisphosphonates, but not placebo, indirectly supports claims that bisphosphonates may suppress CAEs. Future trials should use standardized CAE reporting to better describe cardiovascular effects of bone active medications. (PROSPERO: CRD42019135414.) © 2020 American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR).

Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials* Cardiovascular Safety of Denosumab

- A systematic review and meta-analysis identified RCTs of DMAb vs comparators across all indications that reported CV events
- Primary outcome for analysis: all CV AEs (CAE), a composite endpoint representing summation of all CAEs reported by the trials

CAE Composite in PM Women with OP or Low BMD: DMAB vs PBO†

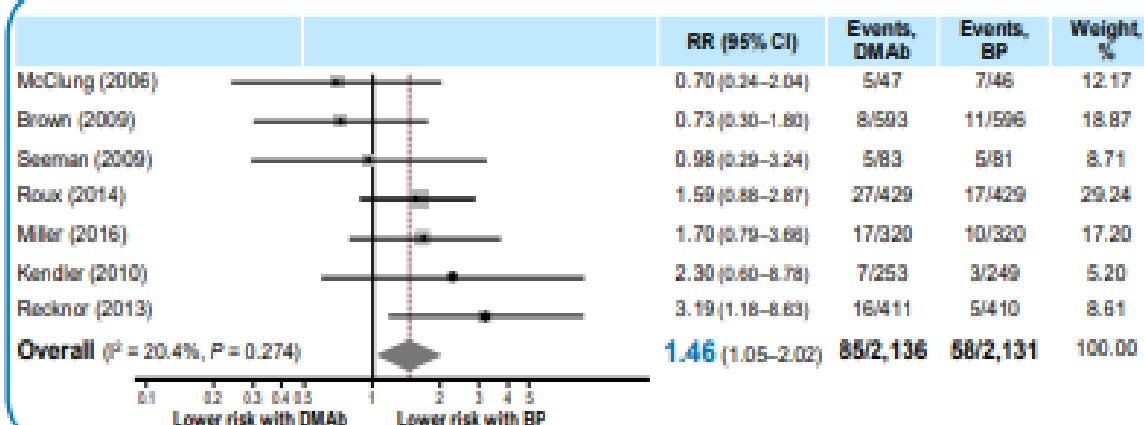
RR (95% CI)	Events		I ²
	DMAb	Placebo	
0.79 (0.41–1.52)	439/4,725	399/4,467	53.6%

Analysis included 7 studies



- Systematic review of large RCTs revealed an approximate **46% increase** in CV events in DMAB-treated vs BP-treated postmenopausal women
- Given that no such imbalance existed in PBO-controlled trials, the authors speculated that the imbalance in CV event rate in BP-controlled trials may reflect a **relative suppression of events in the BP-treated women**
- One important limitation of this study is that **CV events were not prespecified as trial outcomes**, and therefore these results should be interpreted with caution

CV Events in PM Women with OP or Low BMD: DMAB vs BPs



Post Hoc Exploratory Analysis

- The lower boundary of overall RR of 1.05 may not represent a clinically important effect:
 - Calculated **minimum clinically important effect**: 15%, found at the 85% CI level: RR = 1.46 (85% CI 1.15–1.85)
- **Number needed to harm (NNH)**:
 - For every 79 (95% CI 35–714) patients treated with DMAB compared with BPs, there would be one **excess CV event**
 - If **1,000** women were treated for 1 year, there would be an **excess of 12.5 events** (95% CI 1.4–27.8) in those receiving DMAB relative to those receiving BPs

Ετήσια, προσαρμοσμένη στην έκθεση, επίπτωση ανεπιθύμητων συμβάντων ανά 10.000 ανθρωπο-έτη του συνδυασμού των Long-term Denosumab και των Cross-over Denosumab ασθενών όπου τα συμβάντα ενδιαφέροντος ήταν <0.1 ανά 100 άνθρωπο-έτη

	Placebo			Denosumab									
	Year 1	Year 2	Year 3	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5	Year 6	Year 7	Year 8	Year 9	Year 10
N=	3,883	3,687	3,454	6085	5787	5452	4099	3890	3582	3261	1743	1585	1451
Hypocalcemia	5.3	0	3.0	8.4	1.8	0	2.5	13.3	0	3.2	6.0	0	14.3
Pancreatitis	5.3	2.8	0	5.0	3.6	7.7	0	2.7	11.9	6.4	12.1	6.6	0
Serious cellulitis or erysipelas	0	0	3.0	6.7	3.6	15.5	7.5	8.0	11.9	3.2	18.1	6.6	14.3
Osteonecrosis of the jaw	0	0	0	0	3.6	0	2.5	0	17.9	6.4	0	6.6	7.2
Atypical femoral fracture	0	0	0	0	0	1.9	0	0	0	3.2	0	0	0

Analyses were based on the original randomized treatments in FREEDOM. All adverse and serious adverse events were coded using MedDRA v13.0.

N=number of women who received ≥1 dose of investigational product in FREEDOM or the Extension.

All subjects treated with denosumab during FREEDOM are included in the first 3 years.

Πραγματικοί αριθμοί:

Άτυπα κατάγματα ισχίου: 2 αποδόθηκαν στην αγωγή (1 στο long-term group στο έτος 7 - 1 στο crossover group στο έτος 3 της αγωγής με Dmab)

Οστεονέκρωση γνάθου: 13 αποδόθηκαν στην αγωγή (7 στο long-term group - 6 στο crossover group): 0.68% μεταξύ των ασθενών με οδοντιατρικές παρεμβάσεις και 0.05% σε αυτούς χωρίς οδοντιατρικές παρεμβάσεις.

Προσαρμοσμένη στην έκθεση επίπτωση της οστεονέκρωσης της γνάθου και των άτυπων καταγμάτων ισχίου (ανά 100 ασθενο-έτη) κατά τη διάρκεια της FREEDOM Extension

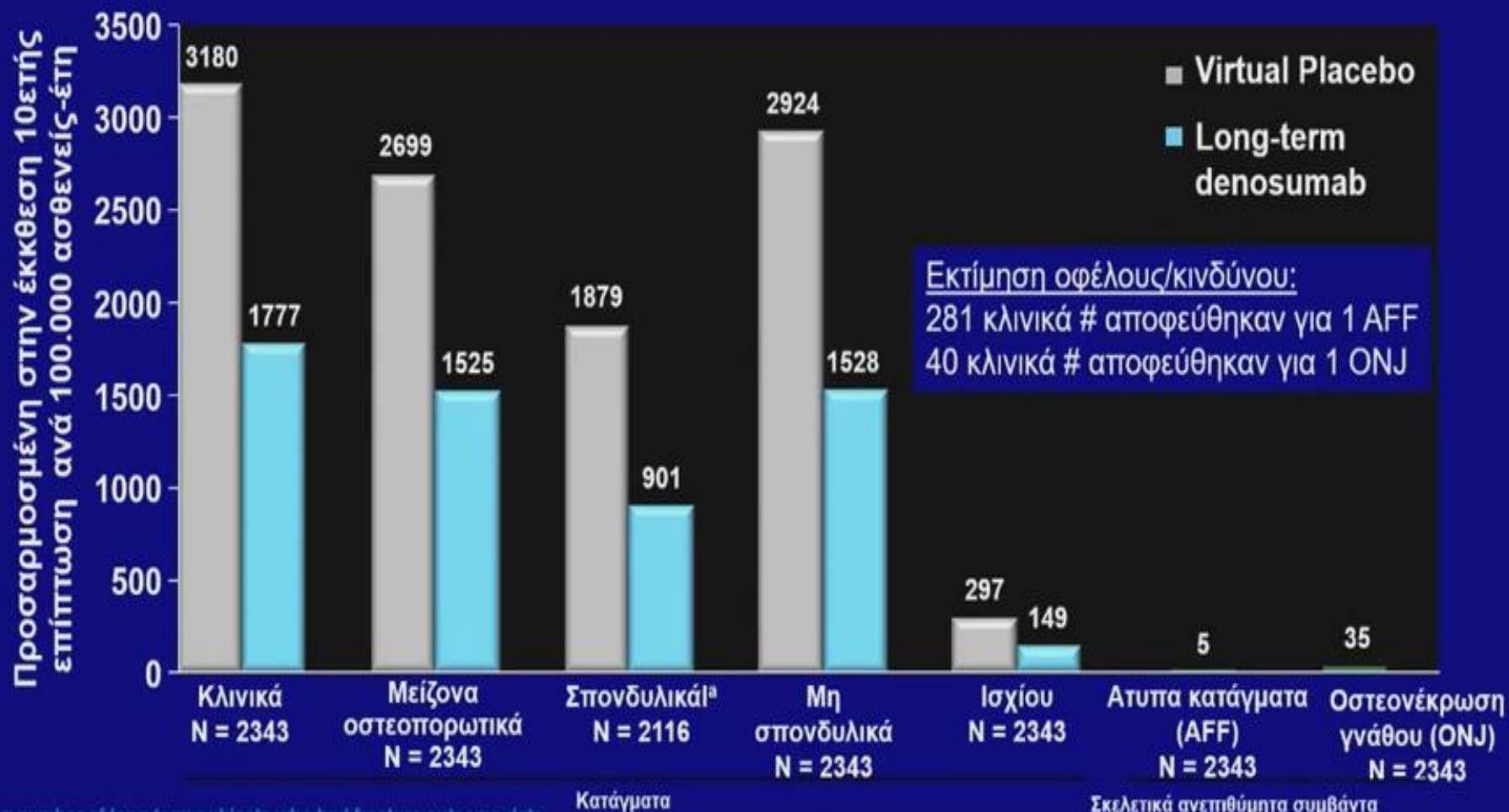
	Ποσοστό ανά 100 ασθένιο-έτη (95% CI) N = 4549
Ανεπιθύμητο συμβάν	
Οστεονέκρωση γνάθου	0.05 (0.03, 0.09)
Άτυπα κατάγματα ισχίου	0.01 (0.00, 0.03)
Οστεονέκρωση γνάθου ή Άτυπο κάταγμα ισχίου	0.06 (0.03, 0.10)

- Δεν υπήρχε κανένα περιστατικό οστεονέκρωσης ή άτυπου ισχιακού κατάγματος στα 3 πρώτα έτη της FREEDOM

N = αριθμός ασθενών που έλαβαν ≥ 1 δόση DMAb κατά τη διάρκεια της FREEDOM Extension

Reference: Ferrari *ASBMR* 2017

Δεκαετής, προσαρμοσμένη στην έκθεση, επίπτωση (ανά 100.000 ασθενο-έτη) των καταγμάτων και των σκελετικών ανεπιθύμητων συμβάντων στο Long-term Denosumab και στο Virtual Placebo Group

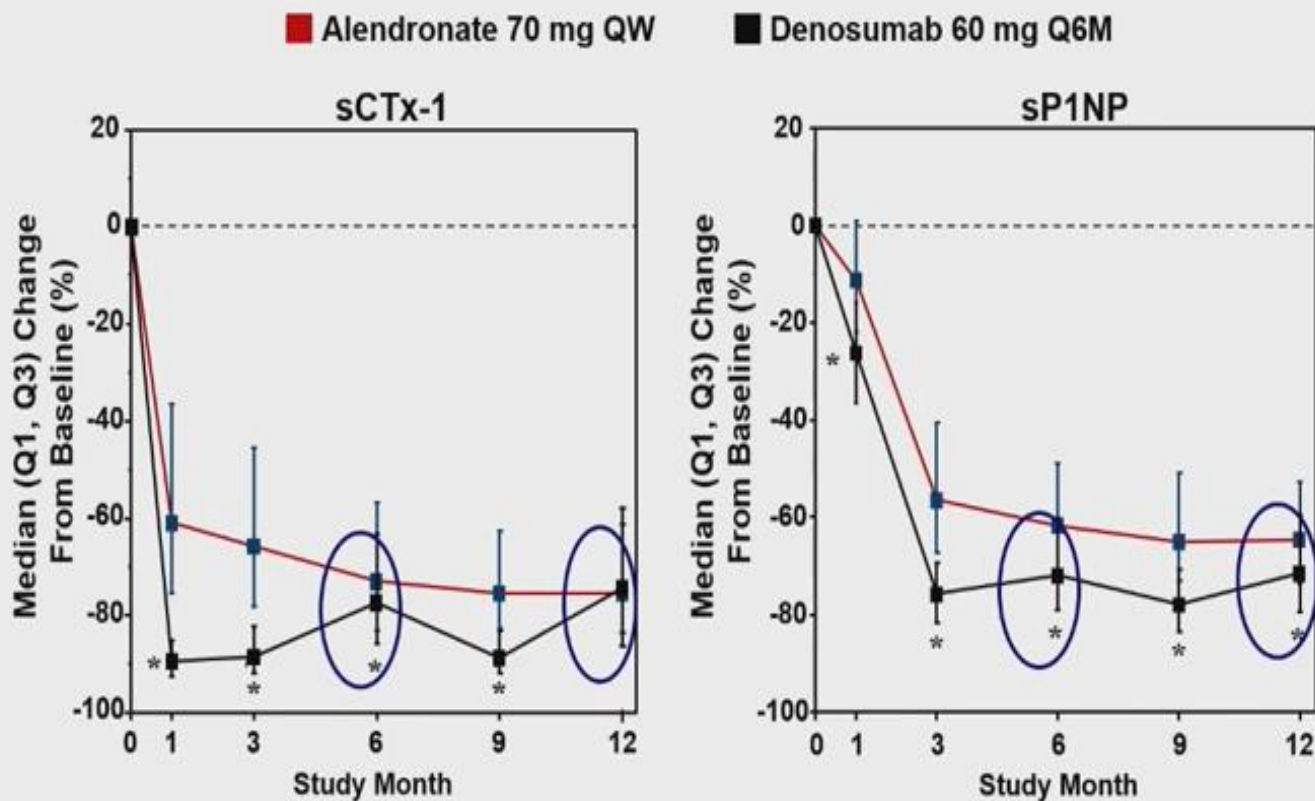


N = number of long-term subjects who had fracture outcome data

^a 227 long-term subjects had missing vertebral fracture outcome data during FREEDOM and/or its Extension

Ferrari S et al. BONE 2020

“Παράθυρο” για οδοντιατρικές εργασίες υπό Denosumab?



* $P \leq 0.0001$.

Adapted from Brown JP, et al. *J Bone Miner Res.* 2009;24:153-161.

Are women with osteoporosis treated with denosumab at risk of severe COVID-19?

Anna Maria Formenti¹ · Erika Pedone¹ · Luigi di Filippo¹ · Fabio Massimo Olivieri¹ · Andrea Giustina¹ 

Our preliminary data suggest that women older than 50 years under pharmacologic treatment for postmenopausal or aromatase inhibitor-induced osteoporosis do not seem to be at high risk of symptomatic/severe COVID-19. Moreover,

Endocrine

<https://doi.org/10.1007/s12020-020-02500-4>

vaccine. Although denosumab treatment is associated with an increased risk of skin and soft tissue infections and injection site reactions,^(38,39) the concomitant use of denosumab in patients with rheumatoid arthritis receiving treatment with biologic agents,^(40–42) or in patients with solid-organ malignancies receiving chemotherapy,^(43,44) was not associated with an increased risk for systemic infection. A recent meta-analysis confirmed that denosumab treatment was not associated with an increased risk for respiratory infections in osteoporosis patients.⁽⁴⁵⁾ It should be noted, however, that denosumab can cause dermatologic reactions, including dermatitis and eczema.^(38,39) Thus, we suggest an interval of 4 to 7 days between treatment with denosumab and COVID-19 vaccination to allow for the potential occurrence of injection site reactions. Moreover, the injection of denosumab should be administered in the contralateral arm or at an alternative site (abdomen or upper thigh).

PERSPECTIVE

JBMR®

Vaccination for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Relationship to Osteoporosis Care: Current Evidence and Suggested Approaches

Elena Tsooudi,^{1,2} Elaine W. Yu,³ Suzanne M. Jan de Beur,⁴ and Matthew T. Drake^{5,6}

¹Department of Medicine III, Universitätsklinikum Dresden, Dresden, Germany

²Center for Healthy Aging, Universitätsklinikum Dresden, Dresden, Germany

³Endocrine Unit, Massachusetts General Hospital/Harvard Medical School, Boston, MA, USA

⁴Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA

⁵Division of Endocrinology, Diabetes, Metabolism and Nutrition, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

⁶Robert and Arlene Kogod Center on Aging, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

ABSTRACT

The development of coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccines has proceeded at an unprecedented pace, with numerous trials conducted simultaneously across the world as a result of massive technological and financial resource expenditures. With multiple vaccines having now received regulatory approval, public health efforts to promote widespread vaccine dissemination are currently underway. There has been particular emphasis placed on vaccination of older populations, the age group in which COVID-19 infection has been most lethal. However, such widespread vaccination approaches have necessarily raised important questions related to potential interactions with underlying diseases and concomitant treatments among persons to be vaccinated. Osteoporosis is a chronic condition marked by reduced bone strength and an associated increased risk for fracture that generally requires sustained medical intervention(s). Osteoporosis is neither associated with a higher risk of COVID-19 infection nor by more pronounced disease severity following infection, such that individuals with osteoporosis need not be more highly prioritized for COVID-19 vaccination. Osteoporosis therapies do not interfere with the efficacy or side effect profiles of COVID-19 vaccines and should not be stopped or indefinitely delayed because of vaccination. Depending on the specific drug profile within an anti-osteoporosis medication category, minor adjustments to the timing of drug administration may be considered with respect to the patient's COVID-19 vaccination schedule. Herein we provide practical recommendations for the care of patients requiring treatment for osteoporosis in the setting of COVID-19 vaccination. © 2021 American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR).

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ 2.

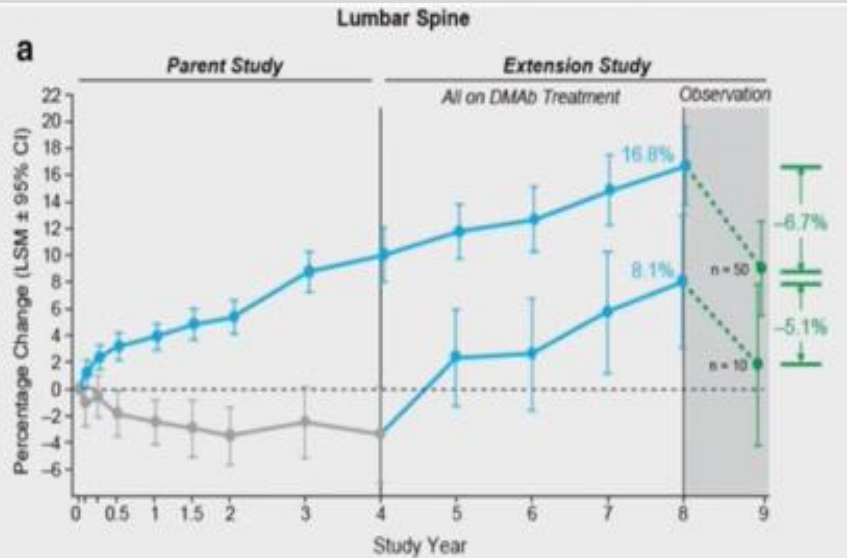
ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΔΙΑΚΟΠΗΣ DENOSUMAB

- Ασθενής ηλικίας 68 ετών λαμβάνει denosumab από δετίας
- Πρόσφατος έλεγχος
DEXA ΟΜΣΣ $T_{sc} = -1,0$
DEXA ισχίου $T_{sc} = -0,8$
- Κατάγματα [-]
- Επιλογή διακοπής αγωγής με Denosumab λόγω επίτευξης θεραπευτικού στόχου

Περαιτέρω χειρισμοί ???

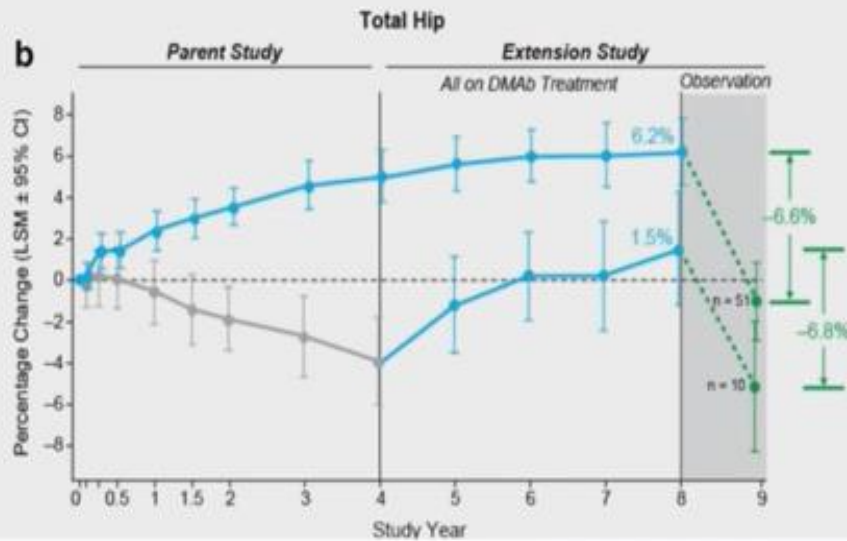
ΠΙΘΑΝΟΙ ΛΟΓΟΙ ΔΙΑΚΟΠΗΣ DENOSUMAB

- ΕΠΙΤΕΥΞΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΥ ΣΤΟΧΟΥ - BMD
- ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΤΗΝ ΑΓΩΓΗ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΗ ΕΝΕΡΓΕΙΑ [Υπερευαισθησία , Υπασβεστιαμία]
- ΑΝΗΣΥΧΙΕΣ ΓΙΑ ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ
[Οστεονέκρωση γνάθου , Ατυπα κατάγματα]
- ΑΠΟΤΥΧΙΑ ΑΓΩΓΗΣ
- ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ - ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗ
- ΚΟΣΤΟΣ - ΑΣΦΑΛΙΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ



ΔΙΑΚΟΠΗ DENOSUMAB ΜΕΤΑ 8 ΕΤΗ

- 82 ασθενείς
- Μείωση BMD σε ΣΣ και ισχίο
- 8 (9.8%) με σπονδυλικά #
- 4 (4.9%) με πολλαπλά σπονδυλικά #



Vertebral Fractures After Discontinuation of Denosumab: A Post Hoc Analysis of the Randomized Placebo-Controlled FREEDOM Trial and Its Extension

Steven R Cummings,¹ Serge Ferrari,² Richard Eastell,³ Nigel Gilchrist,⁴ Jens-Erik Beck Jensen,⁵ Michael McClung,⁶ Christian Roux,⁷ Ove Törring,⁸ Ivo Valter,⁹ Andrea T Wang,¹⁰ and Jacques P Brown¹¹

- ❖ 1001 γυναίκες
- ❖ ≥ 2 δόσεις denosumab
- ❖ μέση παρακολούθηση 0,2-0,5 έτη

Characteristic (mean values)	FREEDOM			FREEDOM Extension	
	All FREEDOM participants (N = 7808)	Discontinued treatment from FREEDOM and had >7 months of follow-up		All Extension participants (N = 4550)	Discontinued treatment from FREEDOM Extension and had >7 months of follow-up (N = 678)
		Placebo (N = 470)	Denosumab (N = 327)		
Age at baseline (years)	72	73	73	72	73
Age at the beginning of off-treatment study (years)	N/A	75	75	N/A	79
Baseline vertebral fracture (%)	24	26	27	23	23
Off-treatment follow-up time* (years)	N/A	0.5 (0.3-1.4)	0.5 (0.2-1.4)	N/A	0.2 (0.1-0.7)
Baseline lumbar spine BMD T-score	-2.8	-2.8	-2.8	-2.8	-2.8
Baseline total hip BMD T-score	-2.1	-2.0	-1.9	-1.9	-1.9
Baseline serum CTx, ng/dL	0.578	0.604	0.579	0.575	0.573

Denosumab discontinuation – ECTS Position Statement

Conclusion: There appears to be an increased risk of multiple vertebral fractures after discontinuation of denosumab although strong evidence for such an effect and for measures to prevent the occurring bone loss is lacking. Clinicians and patients should be aware of this potential risk. Based on available data, a re-evaluation should be performed after 5 years of denosumab treatment. Patients considered at high fracture risk should either continue denosumab therapy for up to 10 years or be switched to an alternative treatment. For patients at low risk, a decision to discontinue denosumab could be made after 5 years, but bisphosphonate therapy should be considered to reduce or prevent the rebound increase in bone turnover. However, since the optimal bisphosphonate regimen post-denosumab is currently unknown continuation of denosumab can also be considered until results from ongoing trials become available. Based on current data, denosumab should not be stopped without considering alternative treatment in order to prevent rapid BMD loss and a potential rebound in vertebral fracture risk.

Final results of the DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) study: a 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women

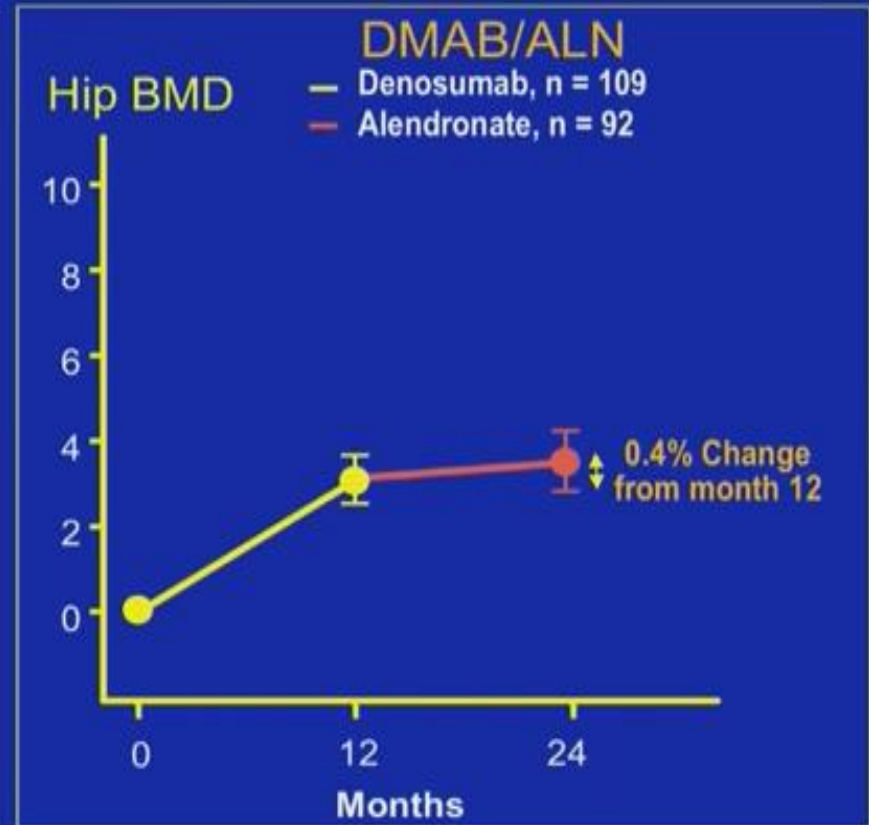
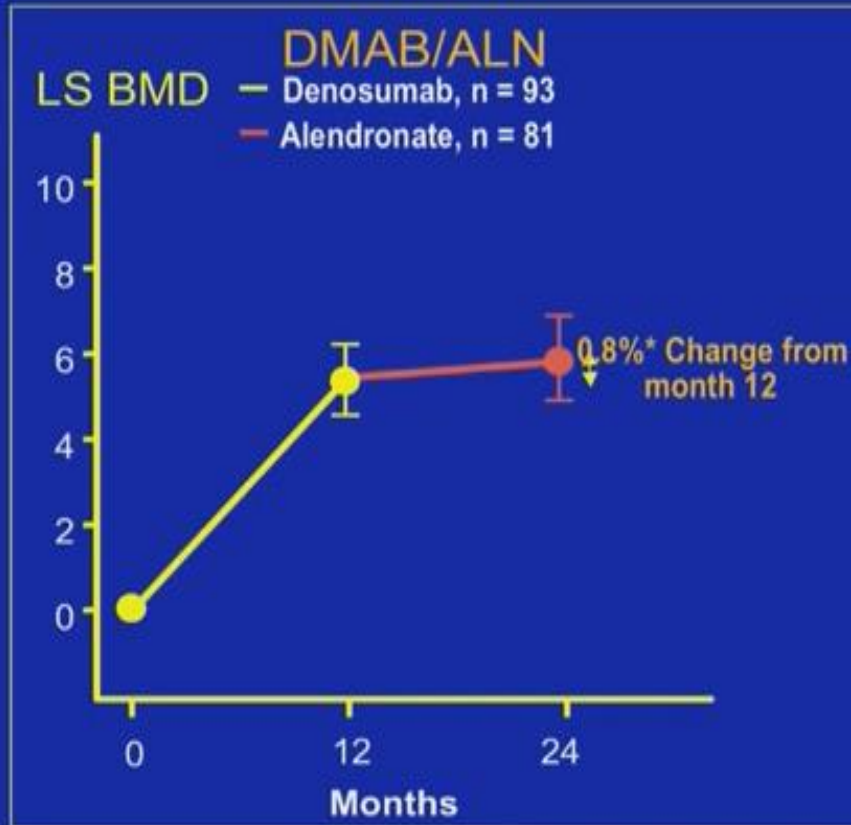
N. Freemantle · S. Satram-Hoang · E.-T. Tang ·
P. Kaur · D. Macarios · S. Siddhanti · J. Borenstein ·
D. L. Kendler · on behalf of the DAPS Investigators

Table 1 Baseline demographics and disease characteristics (efficacy populations)

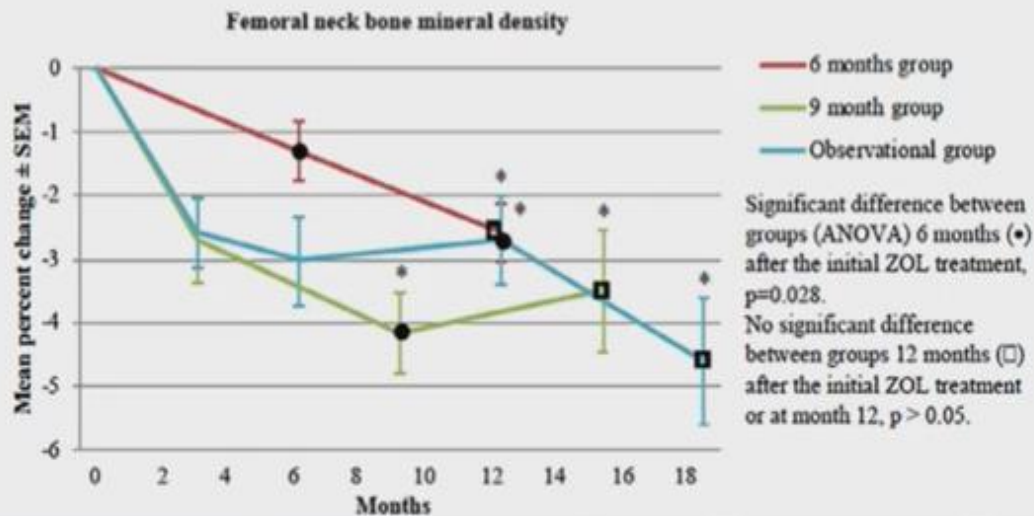
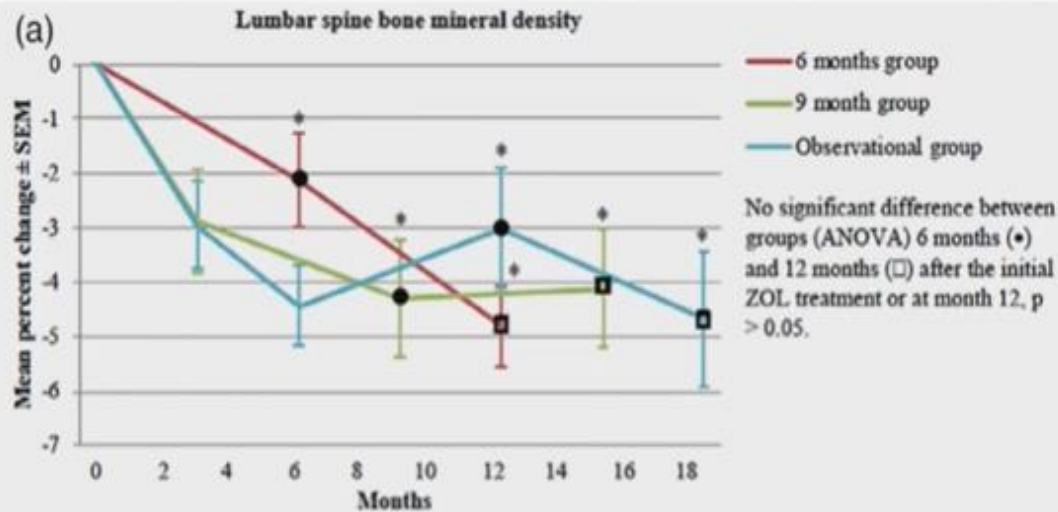
	First year of study		Second year of study	
	Receiving alendronate (n=124)	Receiving denosumab (n=126)	Receiving alendronate (n=115)	Receiving denosumab (n=106)
Sex, female, n (%)	124 (100)	126 (100)	115 (100)	106 (100)
Ethnicity/race, n (%)				
White or Caucasian	119 (96.0)	115 (91.3)	107 (93.0)	102 (96.2)
Hispanic or Latino	1 (0.8)	6 (4.8)	4 (3.5)	1 (0.9)
Black or African American	2 (1.6)	2 (1.6)	1 (0.9)	1 (0.9)
Other	2 (1.6)	3 (2.4)	3 (2.6)	2 (1.9)
Age, years, mean (SD)	65.3 (7.7)	65.1 (7.6)	65.1 (7.4)	65.3 (7.4)
Years since menopause, mean (SD)	17.2 (10.0)	18.2 (11.4)	17.9 (10.9)	17.0 (9.7)
BMD T-scores at year baseline, mean (SD)				
Lumbar spine	-1.89 (1.13)	-2.04 (1.16)	-1.61 (1.29)	-1.44 (1.15)
Total hip	-1.60 (0.76)	-1.60 (0.74)	-1.38 (0.74)	-1.40 (0.73)
Femoral neck	-2.03 (0.62)	-2.01 (0.55)	-1.84 (0.60)	-1.90 (0.63)

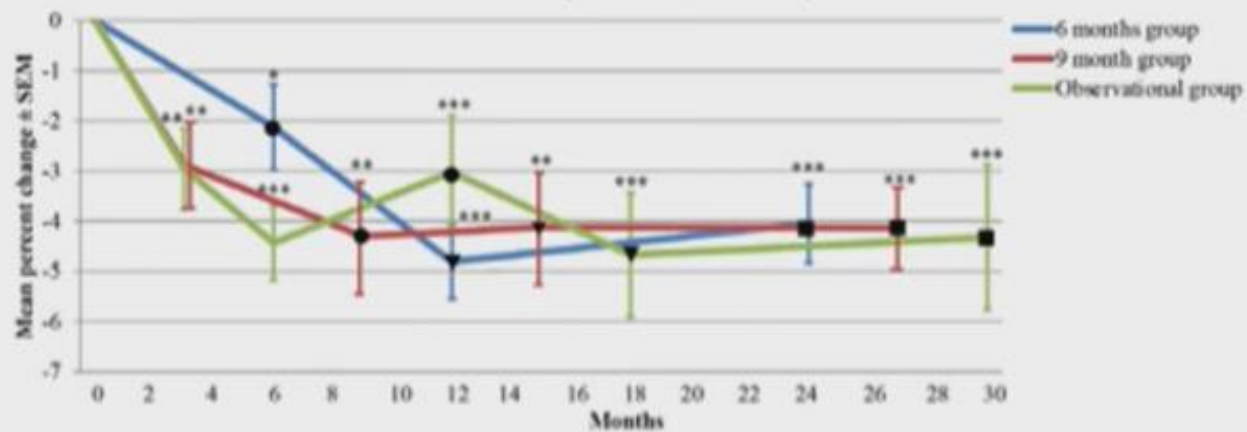
Change of LS and total hip BMD : Denosumab to Alendronate – 2 years

DAPS Study

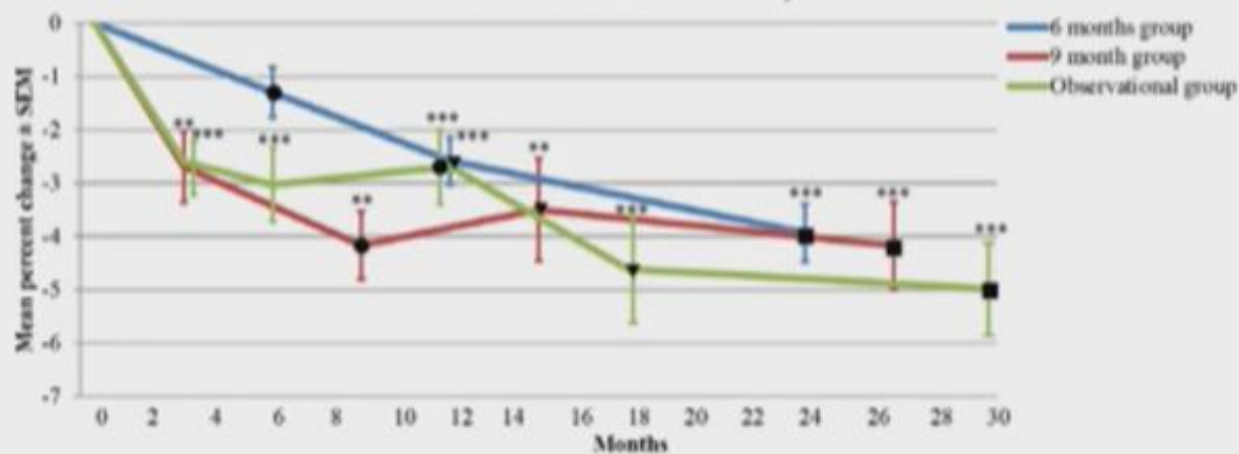


Ασθενείς υπό
Dmab για 4,6 έτη



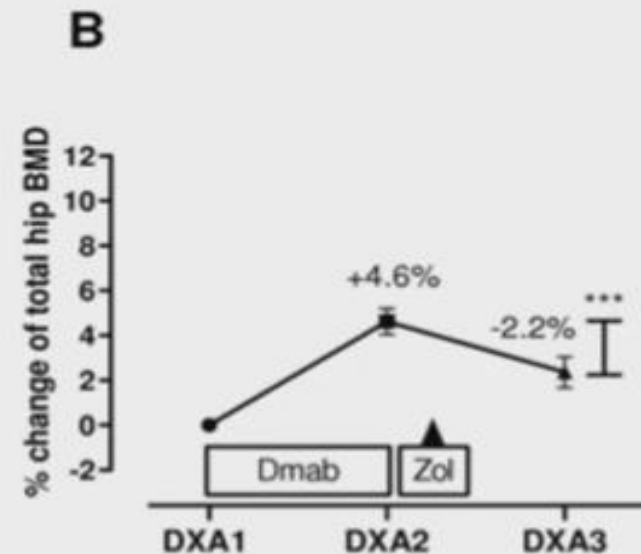
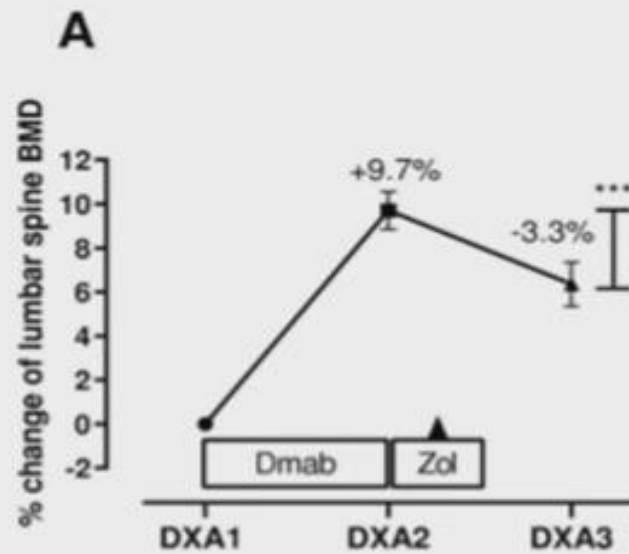
A**Lumbar spine bone mineral density**

Σταθεροποίηση BMD
μεταξύ 12-24 μηνών
από ΖΟΛ

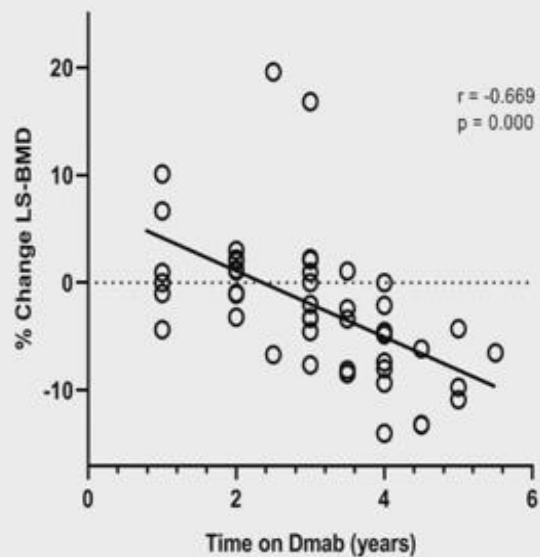
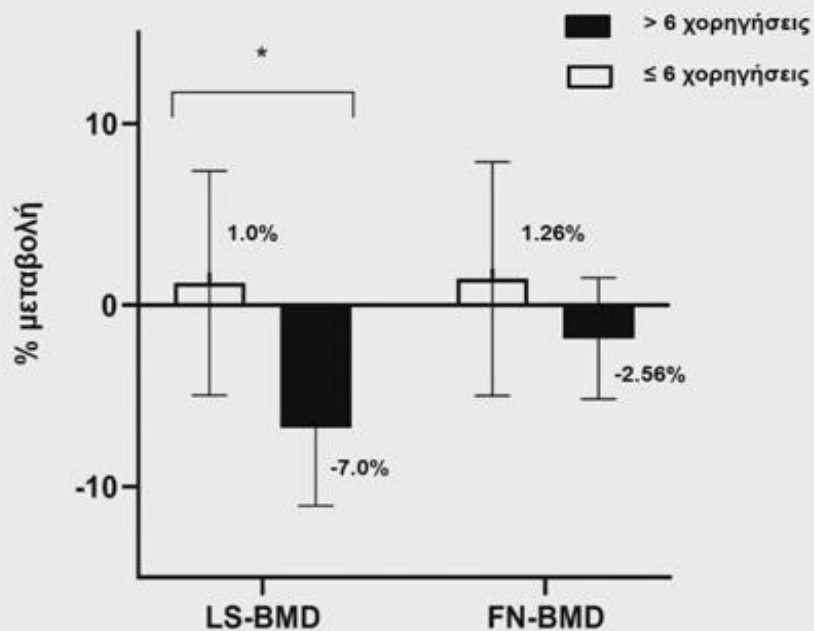
Femoral neck bone mineral density

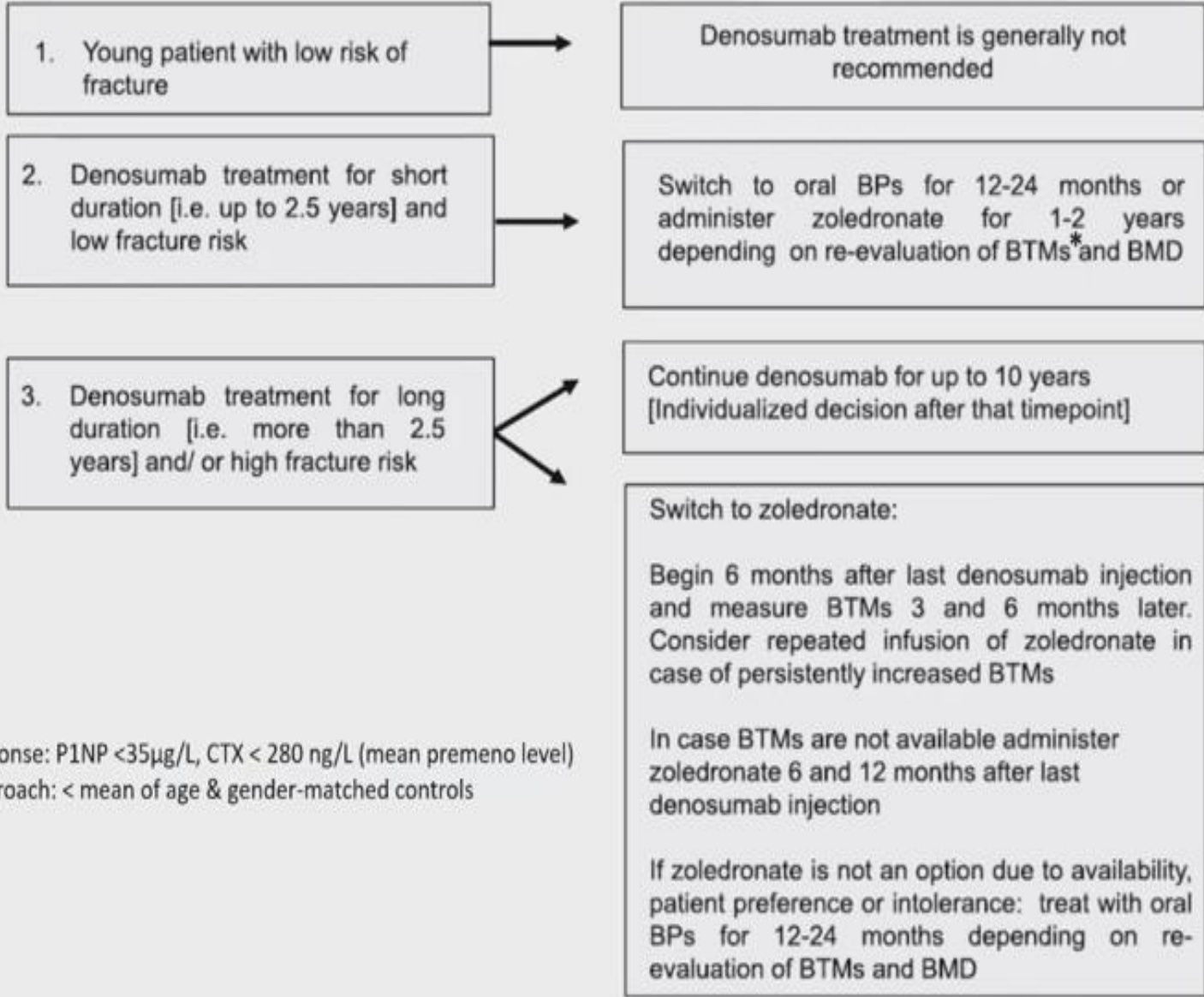
Solling et al, JBMR 2021

γυναίκες υπό DMAB 2-5 έτη
DXA πριν, στη διακοπή & 2,5 έτη μετά



Διάρκεια θεραπείας με Denosumab και ανταπόκριση στη Ζολενδρονάτη





*adequate response: P1NP <35µg/L, CTX < 280 ng/L (mean premeno level)
pragmatic approach: < mean of age & gender-matched controls

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ 3.

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΑ ΣΠΟΝΔΥΛΙΚΑ ΚΑΤΑΓΜΑΤΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΔΙΑΚΟΠΗ DENOSUMAB

Γυναίκα ηλικίας 67 ετών με ιστορικό οστεοπόρωσης και λήψη Denosumab επί 8 έτη , διέκοψε την αγωγή χωρίς διαδοχική θεραπεία ...

Στη συνέχεια παρουσίασε - 10 μήνες μετά την τελευταία ένεση Denosumab – οξύ άλγος ΟΜΣΣ το οποίο απέδωσε σε διαγνωσμένες από MRI του 2014 προπτώσεις ΜΔ. Το άλγος δεν υποχωρούσε και 3 εβδομάδες αργότερα οξύνθηκε οπότε και η ασθενής αναζήτησε ιατρική συμβουλή...

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ: [REDACTED]
ΗΜΕΡ/ΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ: 03/03/1955
ΗΜΕΡ/ΝΙΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ: 24/09/2021

9/2021

ΜΕΤΡΗΣΗ ΟΣΤΙΚΗΣ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑΣ

ΤΕΧΝΙΚΗ: Dual Energy X-ray Absorptiometry (DXA)

ΟΣΦΥΓΙΚΗ ΜΟΙΡΑ ΣΠΟΝΔΥΛΙΚΗΣ ΣΤΗΛΗΣ - ΑΡ(Ο1-Ο4)

Η οστική πυκνότητα (BMD) στο επίπεδο Ο1-Ο4 της σφυικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης είναι $0,961 \text{ gr/cm}^2$.

Η τιμή αυτή αποκλίνει κατά $-1,8$ σταθερές αποκλίσεις (SD) της κορυφαίας οστικής πυκνότητας (T-score = $-1,8$) και κατά $0,0$ σταθερές αποκλίσεις (SD) της μέσης τιμής φυσιολογικών ατόμων αναλόγου ηλικίας και φύλου (Z-score = $0,0$).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ : Η μέτρηση οστικής πυκνότητας της Ο.Μ.Σ.Σ. είναι συμβατή με οστεοπενία.

ΚΤ

Ο ΙΑΤΡΟΣ - Α.Μ.Κ.Α. : 08057103031

ΧΑΡΑΛΑΜΠΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ

ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΟΣ

ΤΜΗΜΑ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗΣ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑΣ

Όνοματεπώνυμο :

ΑΜΚΑ :

Ηλικία : 67 ετών

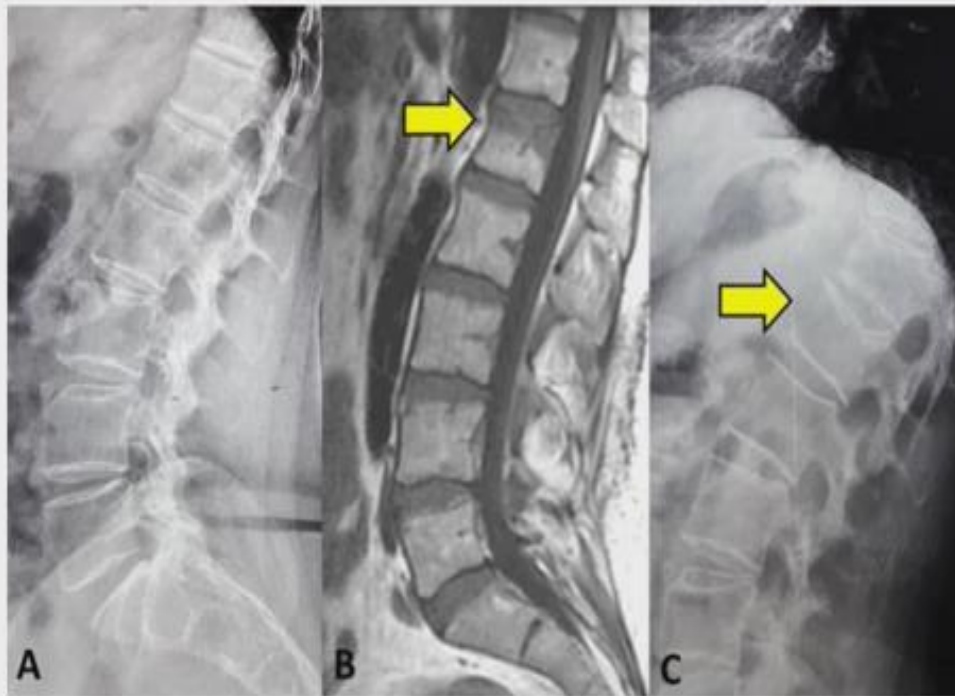
Ημερία : 22/03/2022

Αρ. Εντολής :

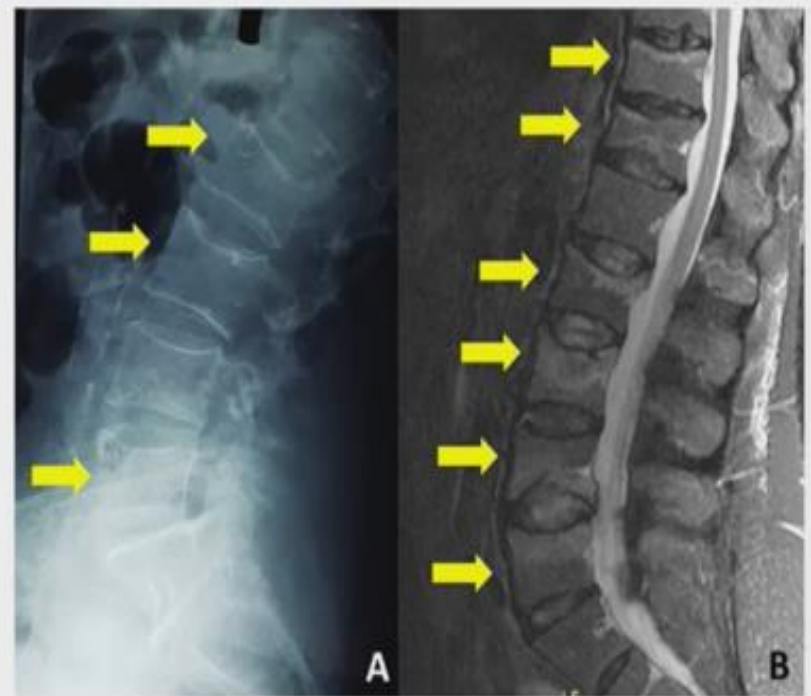
ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΣ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΣ (MRI) ΟΣΦΥΟΙΕΡΑΣ ΜΟΙΡΑΣ ΣΣ

Ελήφθησαν τομά με την τεχνική του Spin echo κατά τον εγκάρσιο, τον οβελιαίο και τον στεφανιαίο άξονα. Ο προσανατολισμός των αξόνων είναι T1/T2. Μερικώς μεταβολικός οσφυοϊερός σπόνδυλος με γαύρωση του αριστερού τμήματος του Ο5 με το Π. Ευρήματα εκφύλισης των Ο4-Ο5 μεσοσπονδύλιο δίσκο και μικρού βαθμού ελάττωση του ύψους λοιπούς μεσοσπονδύλιο δίσκωμα. Στοιχεία αμυδρότητας-οσφύλισης παρατηρούνται και στους λοιπούς μεσοσπονδύλιους δίσκους στην ΟΜΣΣ. Οπίσθια κεντρική πρόπτωση με ευρεία βάση και ελαφρά επίταση επί το αριστερά της μέσης γραμμής στο Ο4-Ο5 μεσοσπονδύλιο δίσκο που σκεπίζει μικρού βαθμού πειστικά σημεία στην Ο5 δίσκος προβάλλει επίσης στην κατώτερη μοίρα των πλευρίων τρημάτων κυκλωτερώς χωρίς όμως να πιέζει τις εξερχόμενες από εκεί νωτιαίες ρίζες. Μικρή ακτινωτή ρήξη των εσωτερικών νών του κώδους δακτυλίου του παραπάνω δίσκου στην οπίσθια κεντρική επιφάνεια αυτού. Συγκριτικά με προηγούμενη εξέταση 09/09/2011 έχει ελαφρά ελαττωθεί ο βαθμός της προς το αριστερό πρόπτωσης του Ο4-Ο5 μεσοσπονδύλιου δίσκου με μικρού βαθμού πειστικά σημεία στην πρόσθια κεντρική επιφάνεια του νωτιαίου σάκου χωρίς όμως να σπινθεί τις Ο4 ρίζες. Ο ίδιος δίσκος κυκλωτερώς προβάλλει ελαφρά στην κατώτερη μοίρα των πλευρίων τρημάτων χωρίς όμως να πιέζει τις εξερχόμενες ρίζες. Η ως άνω προβολή του Ο3-Ο4 δίσκου νέα εύρημα είναι σε σχέση με την προηγούμενη εξέταση. Δεν παρατηρείται οπίσθια εστιακή ή οσισώδης κυκλωτερής προβολή των υπόλοιπων μεσοσπονδύλιων δίσκων της ΟΜΣΣ. Επανελέγχεται διάχυτη ετερογένεια της έντοσης σήματος κατά μήκος των σπονδύλων, εύρημα πιθανότατα σχετιζόμενο με το αναφερόμενο γνωστό ιστορικό οστεοπόρωσης. Μικρού βαθμού ελάττωσης του ύψους στο σώμα του Ο4 σπονδύλου με ελαφρά αμφίκαιλη παραμόρφωση κατά μήκος της άνω της άνω επιφυσιακής πλάκας με παρουσία ταινιοειδούς ζώνη ήπιου οστικού οιδήματος στην άνω επιφυσιακή πλάκα νέο εύρημα. Επίσης ήπια ελάττωση του ύψους στο σώμα του Ο3 σπονδύλου με αρχόμενη αμφίκαιλη διαμόρφωση, και αμυδρά γραμμοειδή ζώνη ήπιου οστικού οιδήματος στην άνω επιφυσιακή πλάκα νέο εύρημα. Ήπια ελάττωση του ύψους στο σώμα του Ο2 με ελαφρά καθίζηση της άνω επιφυσιακής πλάκας και λεπτή ζώνη ήπιου οστικού οιδήματος κατά μήκος αυτής καθώς και προβολή άξου του Schmorl νέο εύρημα. Παρατηρείται επίσης και μικρού βαθμού ελάττωση του ύψους στο σώμα του Ο1 σπονδύλου με καθίζηση κύρια της άνω επιφυσιακής πλάκας όπου παρατηρείται ταινιοειδή ζώνη οστικού οιδήματος κατά μήκος αυτής. Τα παραπάνω επίσης νέο εύρημα. Παρατηρείται επίσης ελάττωση του ύψους με αμφίκαιλη παραμόρφωση στο σώμα του Θ11 σπονδύλου επίσης με παρουσία οστικού οιδήματος σύσταixa στο σπονδυλικό σώμα. Για το παραπάνω δεν δύναται να γίνει σύγκριση με προηγούμενη εξέταση του 2014 λόγω διαφορετικού ανώτερου πεδίου μεταξύ των δύο εξετάσεων. Δεν παρατηρείται οσισώδης ελάττωση του ύψους στα σώματα των Θ12 και

MRI vs α/α επί πιθανού κατάγματος μετά διακοπή Dmab



Images of a 57-year-old female who experienced sharp back pain after neglecting her denosumab injection. Initial X-rays of the spine showed no fracture (a) while magnetic resonance imaging at the same time showed a Garde 2 fracture at L1 (b) which appeared in X-rays performed 2 months later (c)

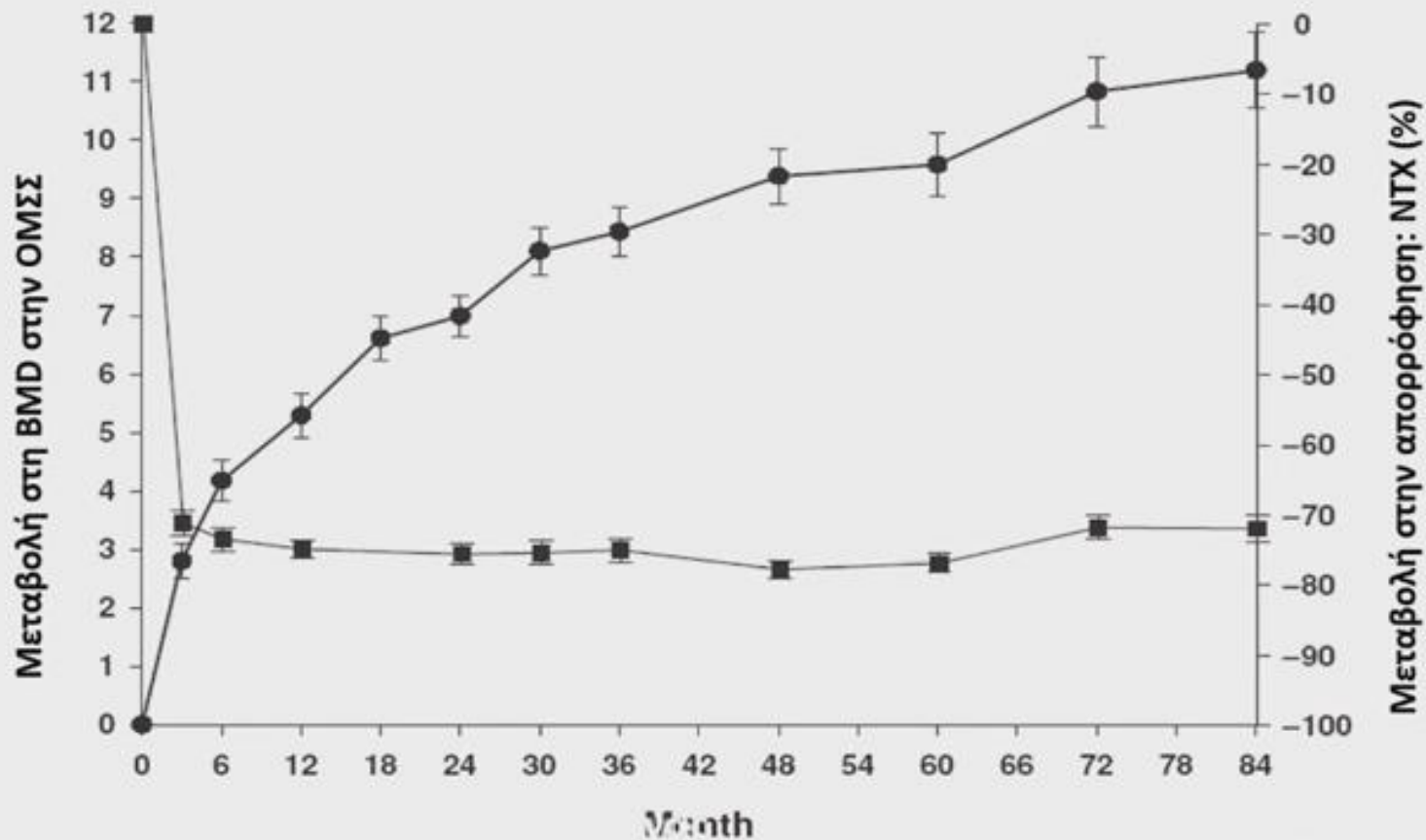


Lateral spine X-rays depicted vertebral fractures at L1 and L2 in a 66-year-old female soon after discontinuing denosumab (a). Magnetic resonance imaging of the spine at the same time revealed additional recent fractures at T10, T11, L3, L4 (b)

RAVFs [Rebound-Associated Vertebral Fractures

- Ειδικό παθοφυσιολογικό υπόβαθρο με ιδιαίτερα μεγάλη αύξηση του ρυθμού της οστικής εναλλαγής
- Συχνότερη εντόπιση στην κατώτερη θωρακική μοίρα ΣΣ και στην οσφυϊκή μοίρα ΣΣ
- Μπορεί να συμβούν όχι ταυτόχρονα αλλά διαδοχικά σε διάστημα εβδομάδων ή και μηνών **ΕΞΕΛΙΚΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΜΕ ΑΝΑΓΚΗ ΑΜΕΣΗΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ**

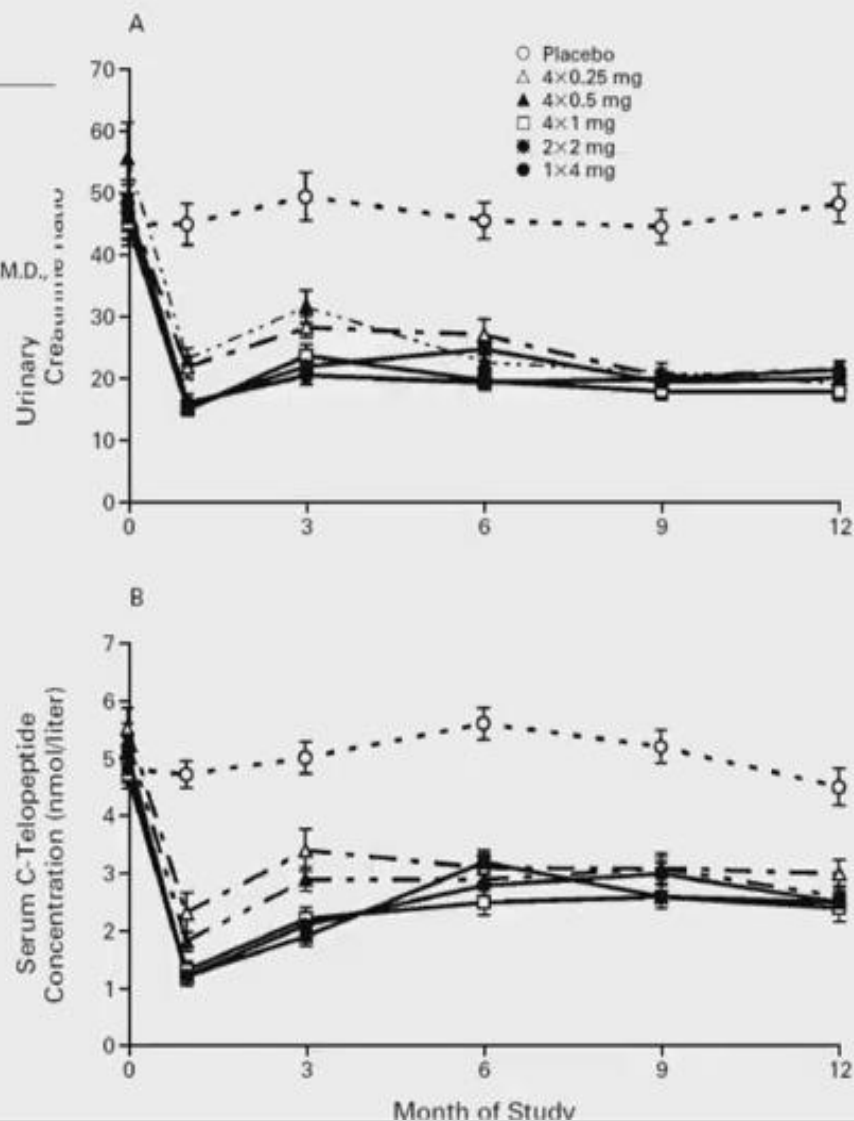
Αλενδρονάτη: μεταβολή δεικτών & BMD



INTRAVENOUS ZOLEDRONIC ACID IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH LOW BONE MINERAL DENSITY

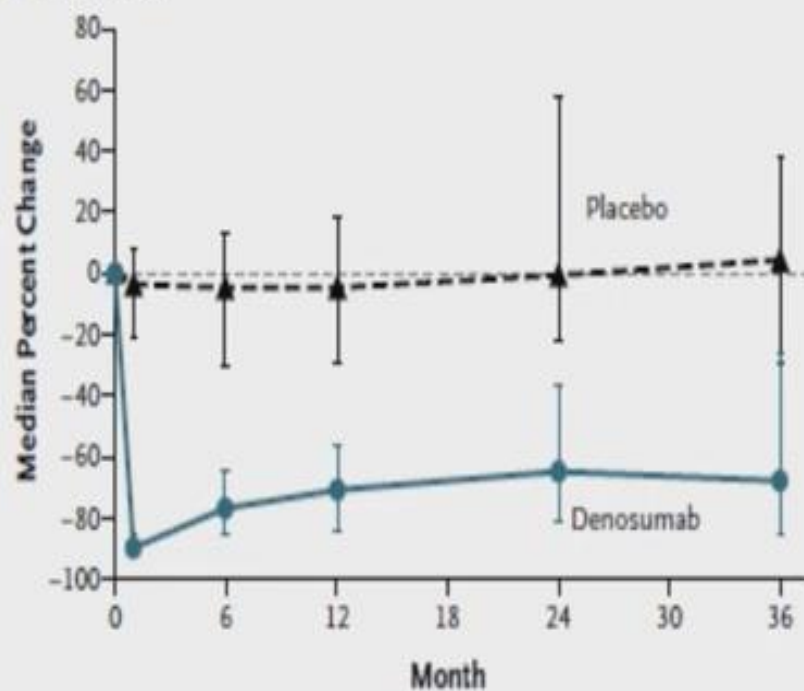
IAN R. REID, M.D., JACQUES P. BROWN, M.D., PETER BURCKHARDT, M.D., ZEBULUN HOROWITZ, M.D., PETER RICHARDSON, M.R.C.P., ULRICH TRECHSEL, M.D., ALBERT WIDMER, DIPL.STAT., JEAN-PIERRE DEVOGELAER, M.D., JEAN-MARC KAUFMAN, M.D., Ph.D., PHILIPPE JAEGER, M.D., JEAN-JACQUES BODY, M.D., Ph.D., AND PIERRE J. MEUNIER, M.D.

Ζολεδρονάτη (👩):
μεταβολή δεικτών

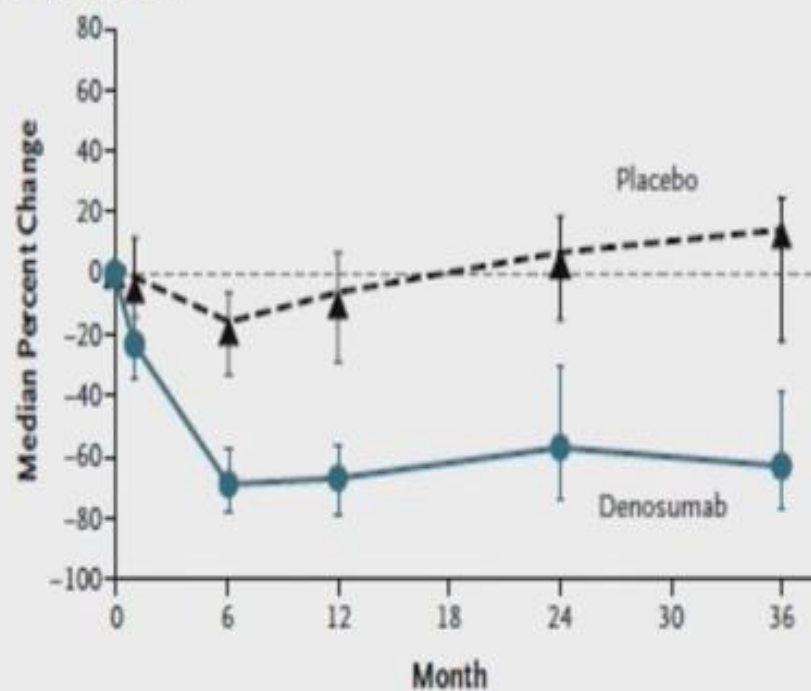


Denosumab: μεταβολή δεικτών

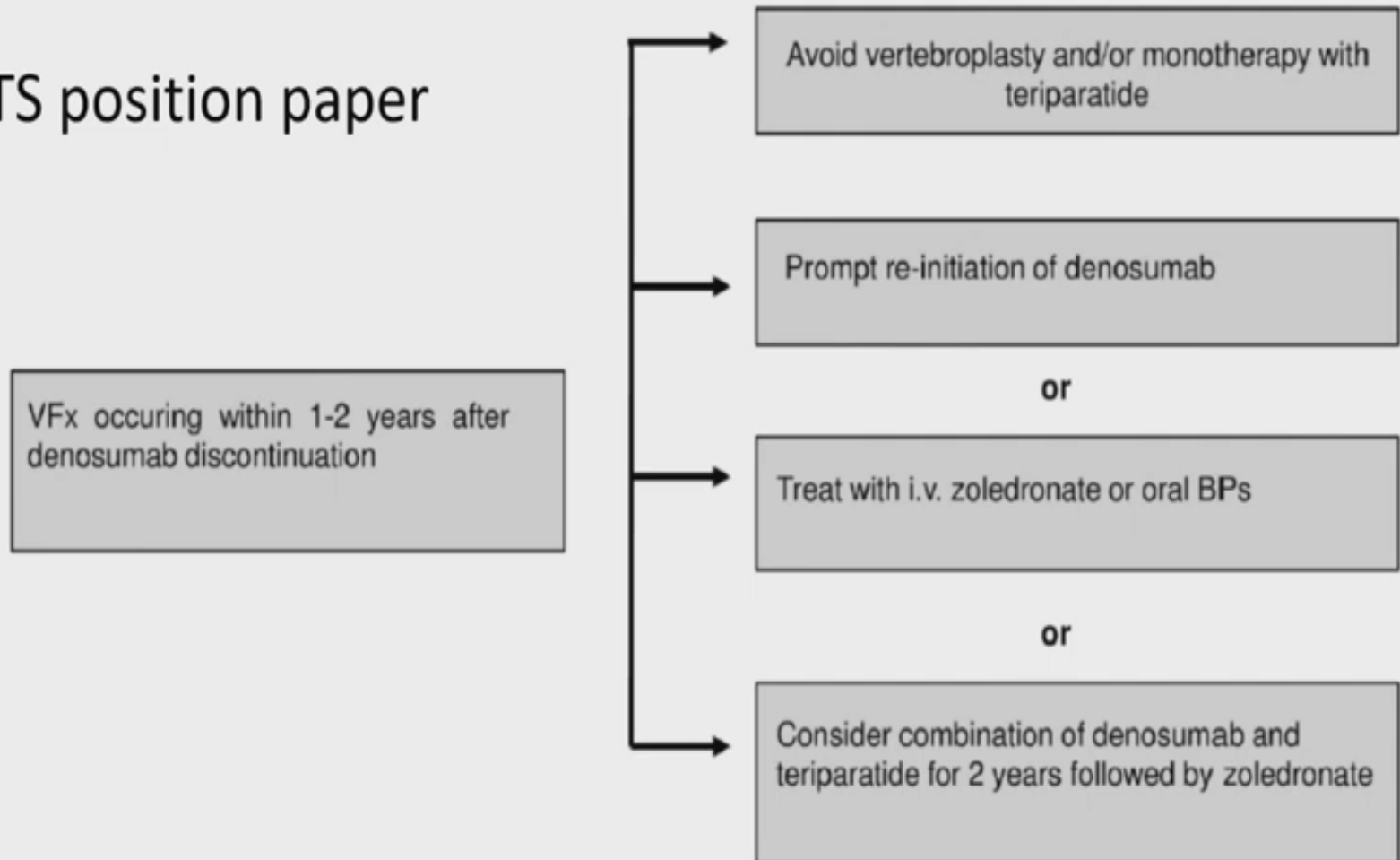
C Serum CTX



D Serum PINP



ECTS position paper



ΣΑΣ ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΑΣ

