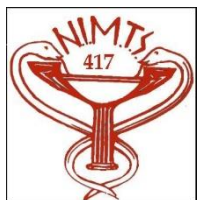


«Διαδοχική Θεραπεία στην Οστεοπόρωση (Quiz)»

Αλέξιος Ηλιόπουλος, Ρευματολογικό Τμήμα ΝΙΜΤΣ
Ευαγγελία Καταξάκη, Γ.Ν.Ελευσίνας Θριάσιο

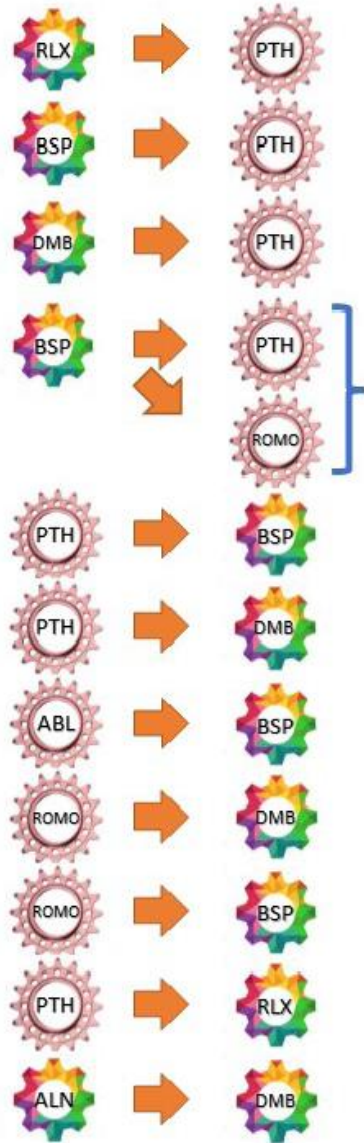


Σύγκρουση συμφερόντων Conflict of interest

Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων για την παρουσίαση

Εκπαιδευτικές-ερευνητικές-συμβουλευτικές επιχορηγήσεις τα τελευταία έτη:
Amgen-GSK, BMS, UCB, MSD, Pfizer, Novartis, Enorasis, Abbvie, Lilly

Δεδομένα διαδοχικής θεραπείας στη οστεοπόρωση



Sequential Therapy

Spine BMD – Benefit Hip BMD – Benefit
Spine BMD – Benefit Hip BMD – No benefit
Spine BMD – Benefit Hip BMD – No benefit. Loss x 18 months
Spine BMD – No benefit Hip BMD – No benefit. Loss x 18 months also Loss of Cortical BMD and Hip strength x 18 months
Spine BMD – Benefit Hip BMD – Benefit. Cortical BMD and Hip Strength benefit
Spine BMD – Benefit Hip BMD – Benefit
Spine BMD – Benefit Hip BMD – Benefit
Vertebral and Non-Vertebral # Risk Reduction in ABL → ALN x 2 years
Vertebral, Clinical and Non-Vertebral # Risk Reduction in Romo → DMB x 1 year
Vertebral and Non-Vertebral # Risk Reduction in Romo → ALN X 1 year
Spine BMD – Maintained Hip BMD – Benefit
Spine BMD – Benefit Hip BMD – Benefit

*“Switch to or ADD”
Cosman F et al. JCEM
2009;94(10);
3772*

*DATA Switch - Leder BZ et al.
Lancet 2015;386(9999);1147*

*STRUCTURE
Langdahl BL et al.
Lancet 2017;390*

*PaTH Black DM
et al. NEJM 2005;353*

*DATA Switch - Leder BZ et al.
Lancet 2015;386(9999);1147*

*ACTIVEXTEND
Bone HG et al. JCEM 2018;103*

*FRAME Cosman
F et al. NEJM 2016;375*

*ARCH Saag KG
et al. NEJM 2017;377*

*EUROFORS
Eastell R et al. JBMR 2009; 726*

Kendler DL et al. JBMR 2010; 72

Treatment Sequence for Osteoporosis

Table 1
Effects of Osteoporosis Medication Discontinuation

Medication	Effect on bone turnover	Rate of bone loss	Effect on fracture
Bisphosphonates ^{4,5}	Gradual increase toward baseline	↑	Largely maintained antifracture efficacy for 4-5 y
Denosumab ^{6,10}	Rapid increase to levels above baseline	↑↑↑	Prompt loss of antifracture efficacy and increased risk of multiple vertebral fractures
Teriparatide ^{8,9,11}	Return to baseline from higher levels on treatment	↑↑	Some possible maintenance of antifracture efficacy through 30 mo
Romosozumab ⁷	Increase to levels above baseline	↑↑	Not evaluated
Hormone therapy ^{12,14,15} Raloxifene ¹³	Return to baseline levels	↑↑	Attenuation of antifracture efficacy for hormone therapy, unknown for raloxifene

Highlights

- When osteoporosis medications are discontinued, bone loss occurs at varying rates.
- Stopping denosumab can be accomplished safely by transition to an adequate bisphosphonate regimen.
- Switching from bisphosphonates to denosumab results in further improvement BMD.
- Treating with osteoanabolic agents first, followed by anti-resorptive agents, produces substantially larger BMD gains than the reverse sequence.
- Switching from a bisphosphonate to romosozumab is superior to switching from a bisphosphonate to teriparatide.

Clinical Relevance

Sequencing from one treatment to another at different ages and stages of disease is an approach that can maximize benefits and avoid potential risks from long-term treatment with any single agent. Awareness of the importance of treatment sequence can help improve osteoporosis care across the postmenopausal lifespan.

Περίπτωση 1

Γυναίκα 65 ετών λαμβάνει από 5ετίας αγωγή με ριζεδρονάτη 35mg και έχει **T-score σε αριστερό ισχίο (T1) -2,2, και στο O2-O4 -2,5**. Οι τιμές της BMD είναι σταθερές για την τελευταία 3ετία. Δεν έχει ιστορικό κατάγματος, λήψης ΚΣ, ούτε δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης, BMI 27. Τι θα πρέπει να γίνει;

A. Να γίνει drug holiday για ένα έτος

B. Να δοθεί denosumab για να βελτιωθεί η οστική πυκνότητα και να μειωθεί ο κίνδυνος ΟΝ της γνάθου και άτυπου κατάγματος του ισχίου από συνεχιζόμενο διφωσφονικό (ΔΦ)

Γ. Να δοθεί τεριπαρατίδη σε έδαφος αποτυχίας των ΔΦ

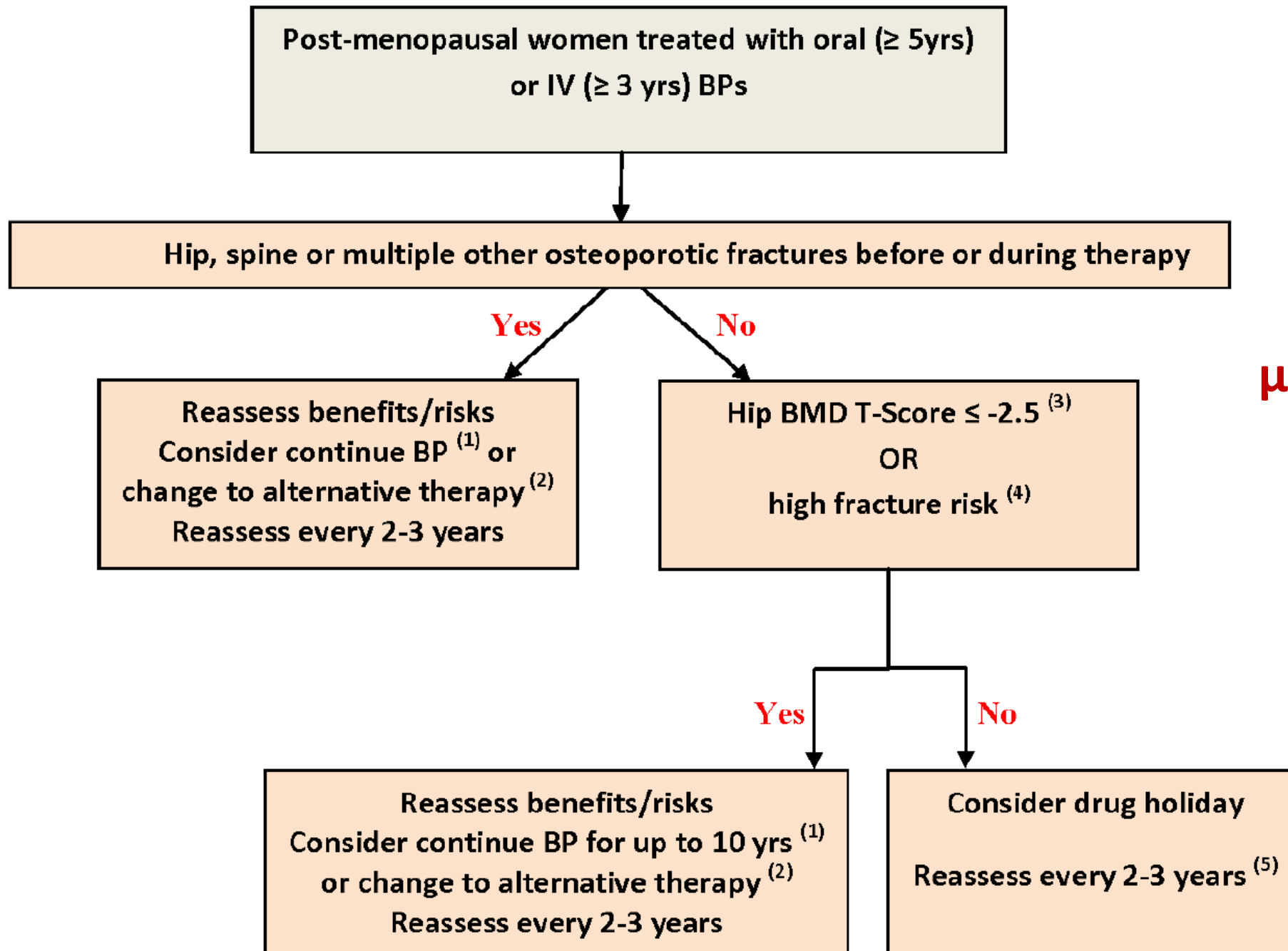
Δ. Να συνεχιστεί η αγωγή με ριζεδρονάτη για άλλα 2 έτη

E. Να γίνει μια ένεση ζολενδρονικού 5mg iv

ΣΤ. Να δοθούν για άλλα 5 έτη αλενδρονάτη για περαιτέρω βελτίωση της BMD

Ποιοι ασθενείς πρέπει να λάβουν θεραπεία για οστεοπόρωση;

- Θεραπεία σε όλους τους ασθενείς με κάταγμα σπονδυλικό ή/και ισχίου ή περισσότερα από ένα έτερα κατάγματα χαμηλής βίας
- Θεραπεία σε όλους τους ασθενείς με T-score < -2,5 (ολικό ισχίο ή αυχέννας μηριαίου) ή/και Ο.Μ.Σ.Σ.
- Μέτρηση οστικής πυκνότητας με T score μεταξύ -1,0 και -2,5 (οστεοπενία) αλλά με 10-ετή καταγματικό κίνδυνο (FRAX) $\geq 10\%$ για μείζον οστεοπορωτικό κάταγμα ή/και $\geq 2,5\%$ για κάταγμα ισχίου, για άτομα ηλικίας 50-75 ετών
- Μέτρηση οστικής πυκνότητας με T score μεταξύ -1,0 και -2,5 (οστεοπενία) αλλά με 10-ετή καταγματικό κίνδυνο (FRAX) $\geq 15\%$ για μείζον οστεοπορωτικό κάταγμα ή/και $\geq 5\%$ για κάταγμα ισχίου, για άτομα ηλικίας άνω των 75 ετών



**Αλγόριθμος
θεραπείας σε
μετεμμηνοπαυσιακές
γυναίκες με
οστεοπόρωση σε
μακροχρόνια
χορήγηση ΔΦ**

Οδηγίες για την θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης

Essential Points

- Treat high risk individuals - particularly those with previous fracture.
- Consider bisphosphonates as the first line therapeutic choice for postmenopausal women at high risk of fracture.
- Reassess fracture risk after patient has been on bisphosphonates for 3-5 years.
- Following reassessment, prescribe a “bisphosphonate holiday” for women who are on bisphosphonates and are low-to-moderate risk of fracture.
- Consider anabolic therapy (teriparatide or abaloparatide) for women at very high risk of fractures, including those with multiple fractures.
- All women undergoing treatment with osteoporosis therapies other than anabolic therapy should consume calcium and vitamin D in their diet or via supplements.
- Monitor the BMD of high-risk individuals with a low BMD every 1 to 3 years.

Bisphosphonate Drug Holidays: Evidence From Clinical Trials and Real-World Studies

Bisphosphonate Drug Holiday

REDUCE the risk of Atypical Femoral Fracture

Individual factors:

- Treatment duration > 5-8 years
- Asian ethnicity
- Glucocorticoid use
- Femoral geometry
- Anthropomorphic features

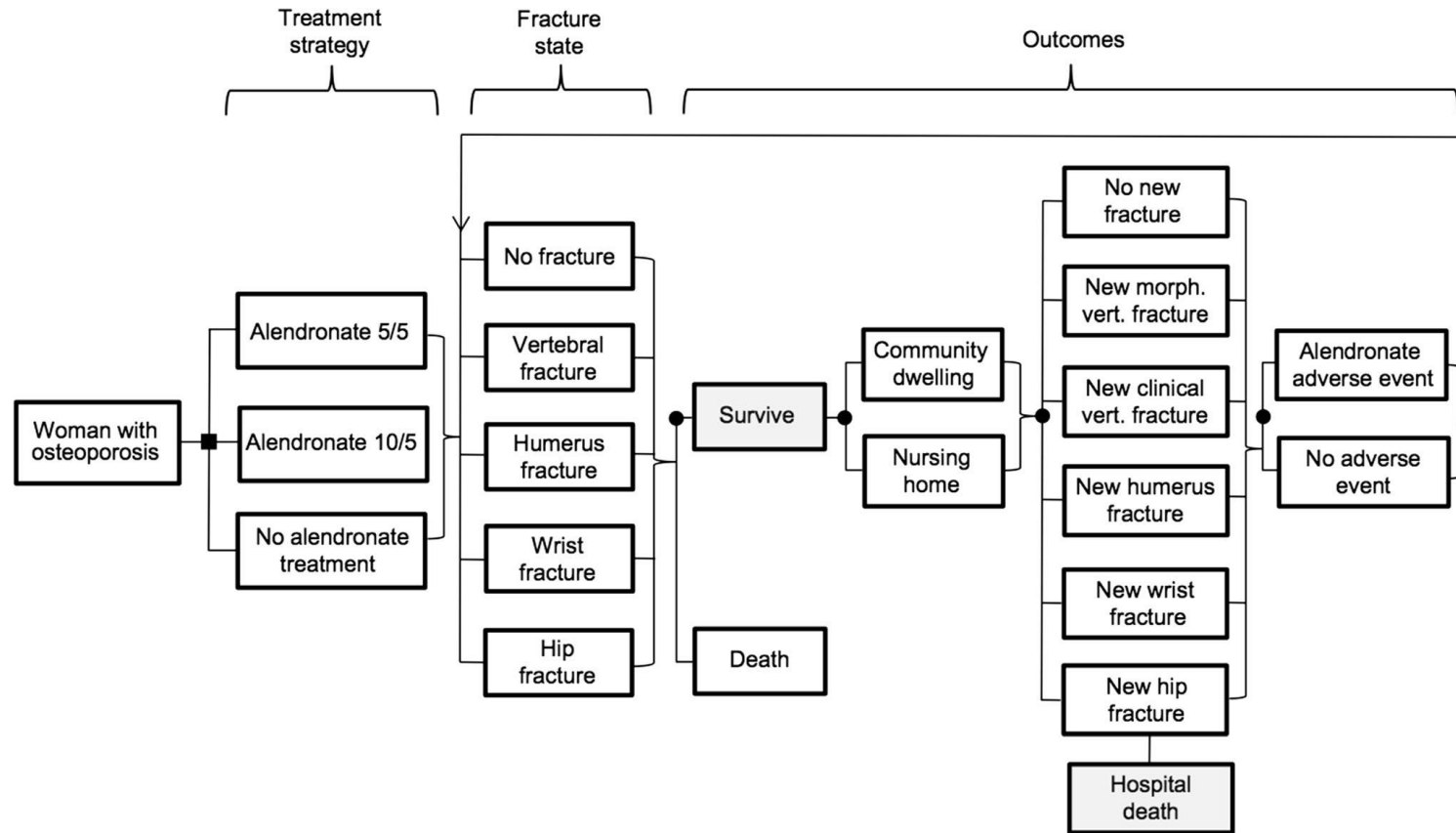


INCREASE the risk of Fragility Fracture

Individual factors:

- Prevalent/incident fracture
- Low hip BMD ≤ -2.5 S.D. at end of treatment
- Older age
- Underweight
- Low adherence

Cost-effectiveness of five versus ten years of alendronate treatment prior to drug holiday for women with osteoporosis

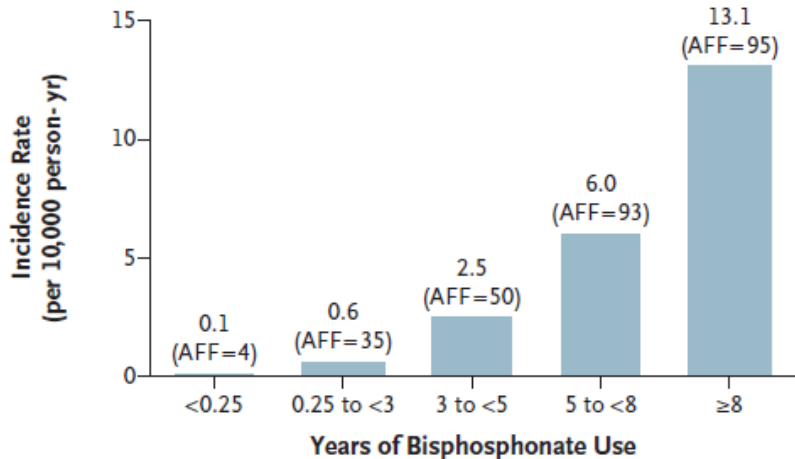


Μετά 5 έτη αγωγής με αλενδρονάτη οι νεότερες γυναίκες (ηλικίας 50–70) θα μπορούσαν να ωφεληθούν πιθανά από μία drug holiday, ενώ οι μεγαλύτερες γυναίκες (ηλικίας 80) είναι πιθανότερο να ωφεληθούν από 10ετή χορήγηση πριν μία drug holiday.

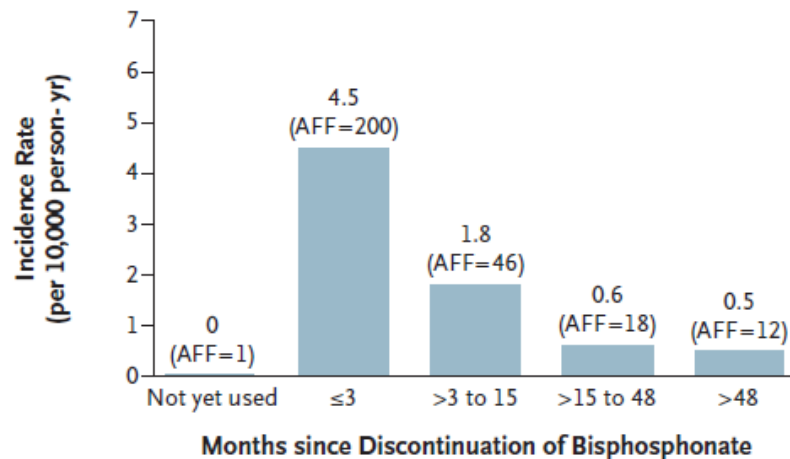
Τα άτυπα κατάγματα του μηριαίου αυξάνονται με την μακροχρόνια χρήση των ΔΦ και μειώνονται με την διακοπή τους

Atypical Femur Fracture Risk versus Fragility Fracture Prevention with Bisphosphonates

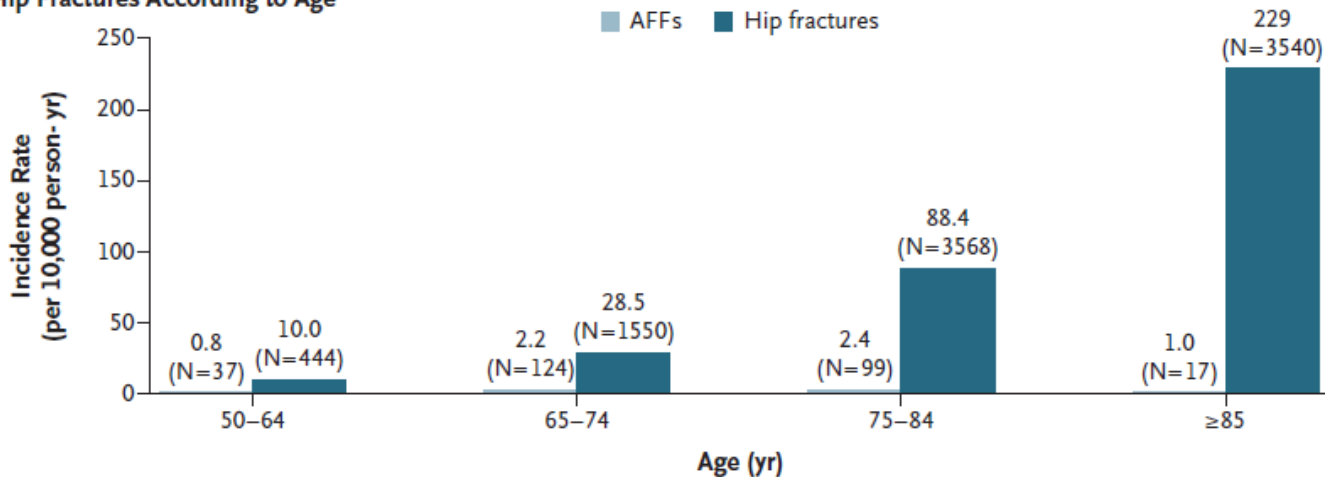
C AFFs According to Cumulative Bisphosphonate Exposure



D AFFs According to Time since Bisphosphonate Discontinuation



E AFFs and Hip Fractures According to Age



- Kaiser Permanente Southern California health care system; Οι γυναίκες παρακολουθήθηκαν από Ιαν 2007- Νοε 2017
- Σε 196.129 women, συνέβησαν 277 άτυπα κατάγματα του μηριαίου
- Η επίπτωση των άτυπων καταγμάτων αυξήθηκε με την διάρκεια της αγωγής με ΔΦ, από 0,07 ανά 10.000 ασθενο-έτη σε γυναίκες με λήψη ΔΦ λιγότερη από 3 μήνες σε 13,10 ανά 10.000 ασθενο-έτη σε εκείνες με πάνω από 8 έτη λήψης

Risk for osteonecrosis of the jaw higher with denosumab vs. bisphosphonates

#ASBMR #BoneScienceNews

<http://ow.ly/M3FV50IEoBJ>

Incidence rates of osteonecrosis of the jaw in adults with osteoporosis



Bisphosphonate therapy

4.5

per 10,000 person-years

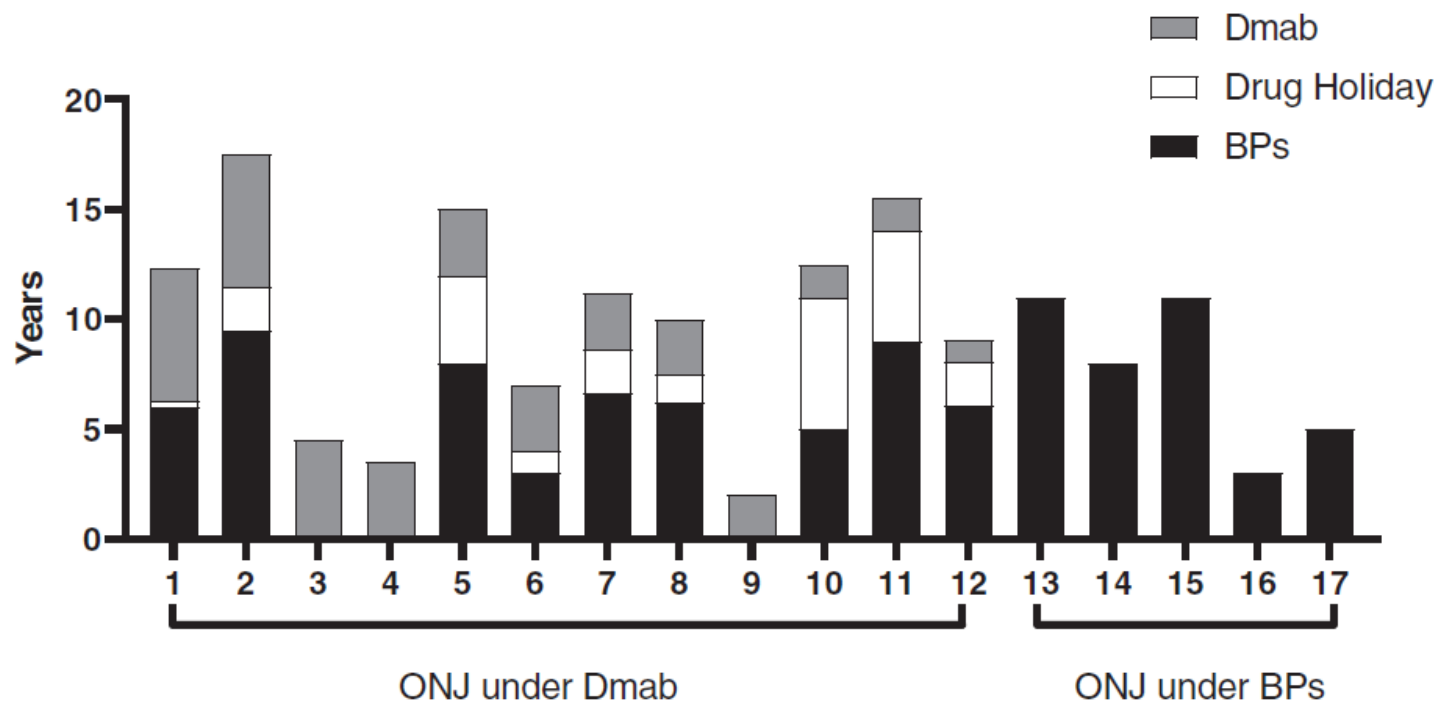


Denosumab therapy

28.3

per 10,000 person-years

Risk of Osteonecrosis of the Jaw Under Denosumab Compared to Bisphosphonates in Patients With Osteoporosis

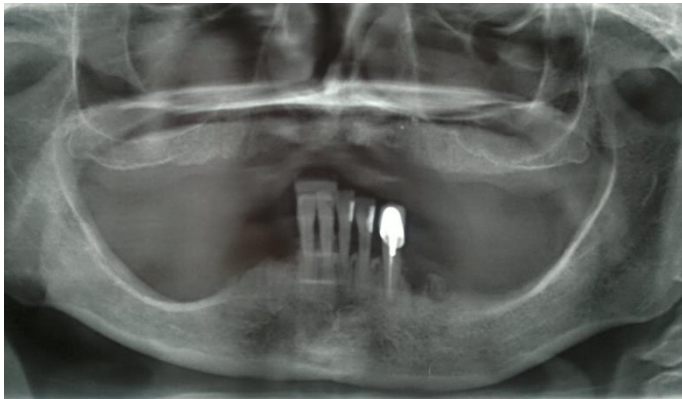


Subjects who underwent at least one dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) examination were included in the osteoporosis register of the Swiss Society of Rheumatology between January 1, 2015, and September 30, 2019.

ΟΝΓ: Ποιο συχνή σε Denosumab ή ΔΦ;

Ο κίνδυνος για ΟΝΓ ήταν υψηλότερος στους ασθενείς που λάμβαναν denosumab σε σύγκριση με τα ΔΦ (σχετικός κίνδυνος 3.49, 95% CI 1.16 to 10.47, $p = 0.026$). Προηγούμενη αγωγή με ΔΦ πριν χορηγηθεί το denosumab μπορεί να είναι επιπρόσθετος κίνδυνος για εμφάνιση ΟΝΓ.

ΔΦ + Denosumab και επακόλουθη οστεονέκρωση της γνάθου



- Γυναίκα ηλικίας 65 ετών έλαβε για 2 συνεχόμενα έτη αγωγή με ζολενδρονικό οξύ 5mg ενδοφλεβίως
- Επειδή δεν βελτιώθηκε η οστική πυκνότητα, 3 μήνες μετά την δεύτερη έγχυση, έλαβε 2 εξαμηνιαίες δόσεις Denosumab
- Δυο μήνες αργότερα, μετά εξαγωγή οδόντος παρουσίασε οστεονέκρωση της γνάθου

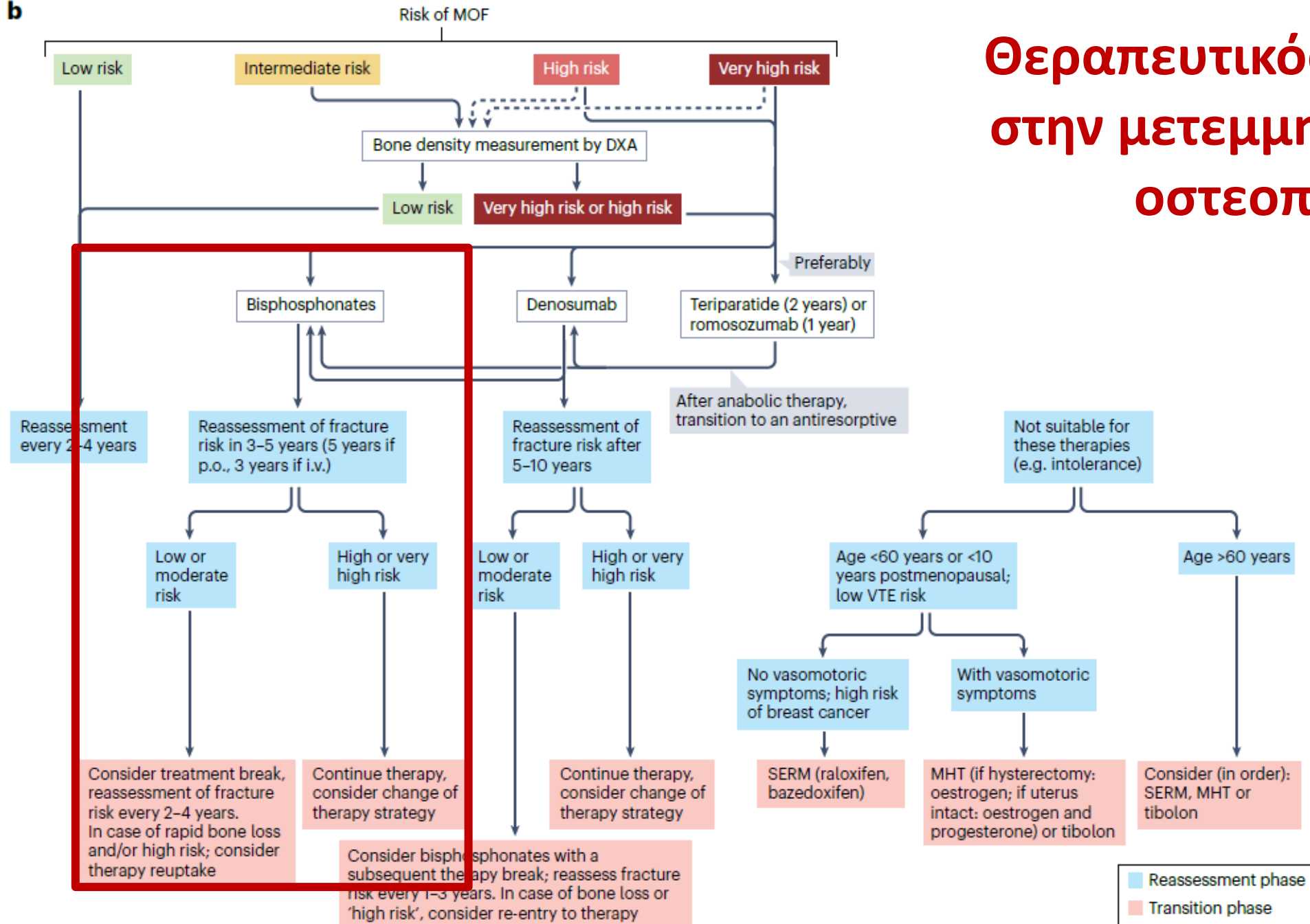
Διαφορετικές οδηγίες θεραπείας οστεοπόρωσης από διαφορετικές ειδικότητες

Guideline	Intervention Threshold	Initial Treatment		Duration
		High Risk of Fracture	Very High Risk of Fracture†	
AACE–ACE 2020 ¹¹	T score of –2.5 or less at the spine, femoral neck, total hip, or 33% radius; osteopenia (T score, –1.00 to –2.49) and history of fragility fracture of the hip or spine; osteopenia and high probability of fracture as estimated with the	Alendronate, denosumab, risedronate, zoledronate; ibandronate or raloxifene are alternatives for spine-specific therapy only ²²	Abaloparatide, denosumab, romosozumab, teriparatide, zoledronate; alternate therapy is alendronate and risedronate	Oral bisphosphonates ²² — treat for 5 yr, then consider holiday if fracture risk is no longer high; if fracture risk remains high, continue treatment for up to an additional 5 yr; in patients at very high risk, consider holiday after 6–10 yr of stable BMD; zoledronic acid ²² — consider holiday after 3 yr of high risk or until fracture risk is no longer

Very high risk is variably defined but is often used to describe patients with a T score of less than –3.0, spine or hip fracture and T score of –2.5 or less at the lumbar spine or hip, or multiple spine or fragility fractures. Some guidelines include in this category patients who have had a fracture within the previous 12 months, fracture occurring during therapy, fracture while receiving drugs causing bone loss (e.g., long-term glucocorticoid therapy), high risk of falling, and very high fracture probability according to FRAX scale (e.g., major osteoporosis fracture >30%, hip fracture >4.5%, or age).

by DXA; osteopenia at the femoral neck or total hip by DXA with 10-yr hip fracture risk ≥3% or MOF risk ≥20% by FRAX; osteopenia with fracture of proximal humerus, pelvis, or distal forearm; individualized approach for those with proximal humerus, pelvis, or distal forearm fractures without osteopenia

remain at high fracture risk (e.g., T score of –2.5 or less or recent fracture or both), consider alternative treatment or continued treatment with a bisphosphonate for ≤10 yr (oral) or ≤6 yr (annual IV zoledronic acid)²²

b

Θεραπευτικός αλγόριθμος στην μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση

Περίπτωση 1

Γυναίκα 65 ετών λαμβάνει από 5ετίας αγωγή με ριζεδρονάτη 35mg και έχει T-score σε αριστερό ισχίο -2,2 και στο O2-O4 -2,5. Οι τιμές της BMD είναι σταθερές για την τελευταία 3ετία. Δεν έχει ιστορικό κατάγματος, λήψης ΚΣ, ούτε δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης, BMI 27. Τι θα πρέπει να γίνει;

A. Να γίνει drug holiday για ένα έτος

B. Να δοθεί denosumab για να βελτιωθεί η οστική πυκνότητα και να μειωθεί ο κίνδυνος ΟΝ της γνάθου και άτυπου κατάγματος του ισχίου

Γ. Να δοθεί τεριπαρατίδη σε έδαφος αποτυχίας των ΔΦ

Δ. Να συνεχιστεί η αγωγή με ριζεδρονάτη για άλλα 2 έτη

E. Να γίνει μια ένεση ζολενδρονικού 5mg iv

ΣΤ. Να δοθούν για άλλα 5 έτη αλενδρονάτη για περαιτέρω βελτίωση της BMD

CLINICAL DECISIONS
INTERACTIVE AT NEJM.ORG

Continuation of Bisphosphonate Therapy
for Osteoporosis beyond 5 Years

A 71-year-old postmenopausal woman presents to you, her primary care physician, for follow-up. She received a diagnosis of osteoporosis at the age of 66 after dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) for routine screening showed a T score of -2.7 at the femoral neck. **She has just completed a 5-year course of alendronate therapy and did not have any adverse effects. Her repeat DXA scan showed mild improvement in bone mineral density, with a T score of -2.6 at the femoral neck.**

Option 1
Recommend Continuation
of Bisphosphonate Therapy
Richard Eastell, M.D.

Our patient does not appear to be at particularly high risk for atypical femur fracture since she is not taking glucocorticoids, nor is she very lean (BMI <18.5) — both important risk factors for these fractures. Thus, the benefits from further reduction in fracture risk from continued therapy for an additional 5 years are likely to outweigh the risks of atypical femur fracture in her case.

Option 2
Recommend Discontinuation
of Bisphosphonate Therapy,
with Regular Monitoring
of Bone Mineral Density
Paul D. Miller, M.D., H.D.Sc.

Although evidence remains insufficient to reliably predict fracture risk after discontinuation of a molecule that is retained and recycled, perhaps for life, the risks of atypical femur fractures and osteonecrosis of the jaw along with the available data lead me to favor discontinuing alendronate in this woman and then monitoring bone mineral density and markers of bone turnover to decide whether and when it should be restarted.

Περίπτωση 1

Θα πρέπει να γίνει αξιολόγηση του κινδύνου κατάγματος της συγκεκριμένης ασθενούς από τον θεράποντα (κλινική εκτίμηση)

Περίπτωση 2

Γυναίκα 67 ετών λαμβάνει από 7ετίας αγωγή με Denosumab και έχει **T-score σε αριστερό ισχίο -1,6**. Η αγωγή άρχισε με T-score -2,9. Δεν έχει ιστορικό κατάγματος, λήψης ΚΣ, ούτε δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης, BMI 27. Πέρασαν 6 μήνες από την τελευταία ένεση.

Τι θα πρέπει να γίνει;

A. Να γίνει drug holiday για ένα έτος και επανεκτίμηση της BMD

B. Να συνεχιστεί η αγωγή με denosumab

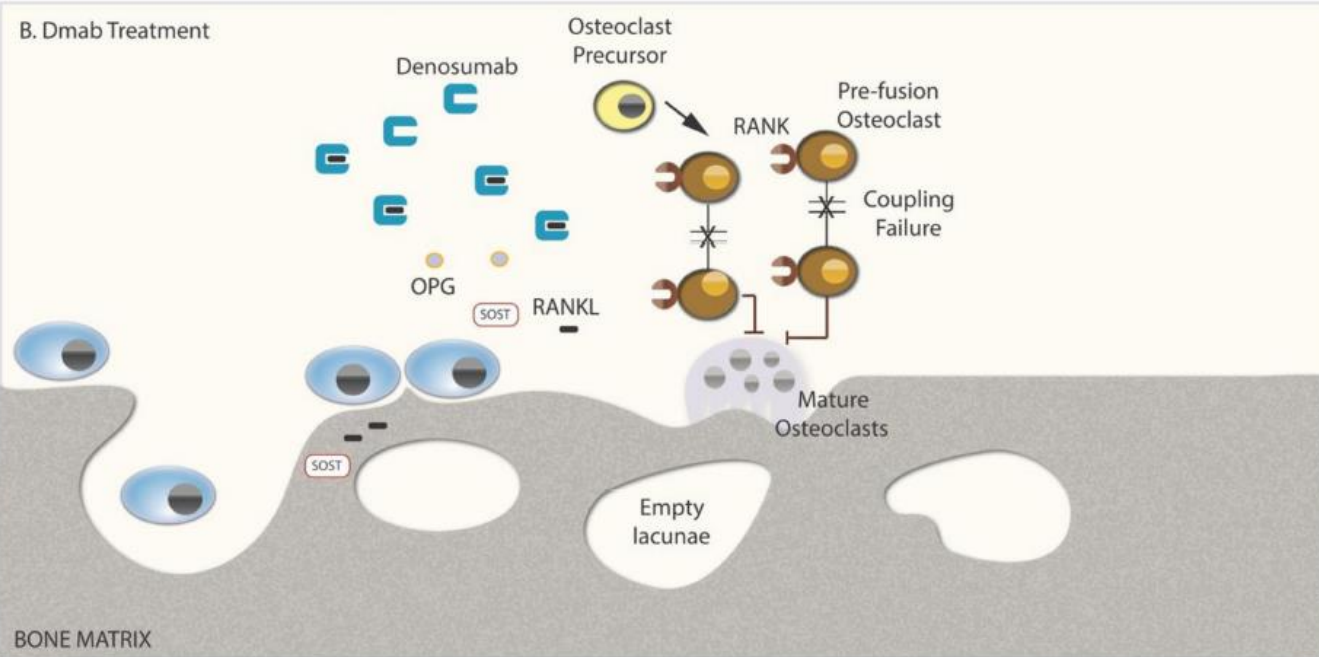
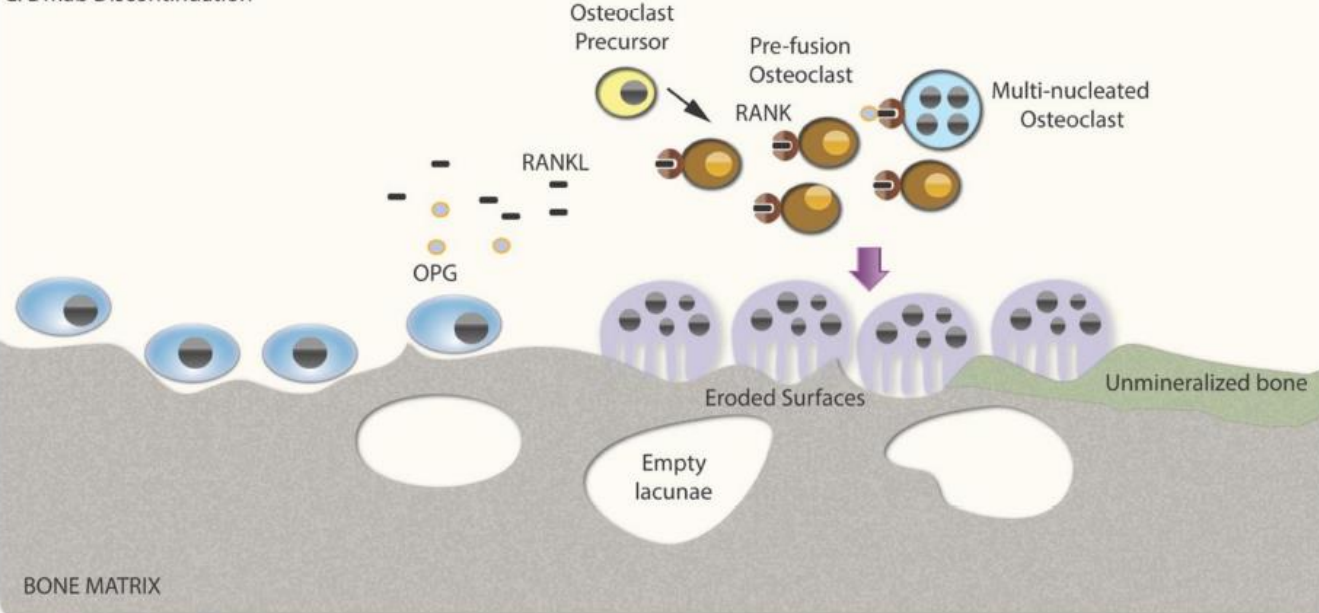
Γ. Να δοθεί αγωγή με ριζεδρονάτη για άλλα 2 έτη

Δ. Να γίνει μια ένεση ζολενδρονικού 5mg iv

E. Να δοθεί για άλλα 2 έτη αλενδρονάτη

ΣΤ. Να διακοπεί η αγωγή με denosumab και να γίνουν οστικοί δείκτες σε 6 μήνες

Z. Να δοθεί για άλλα 2 έτη ραλοξιφένη

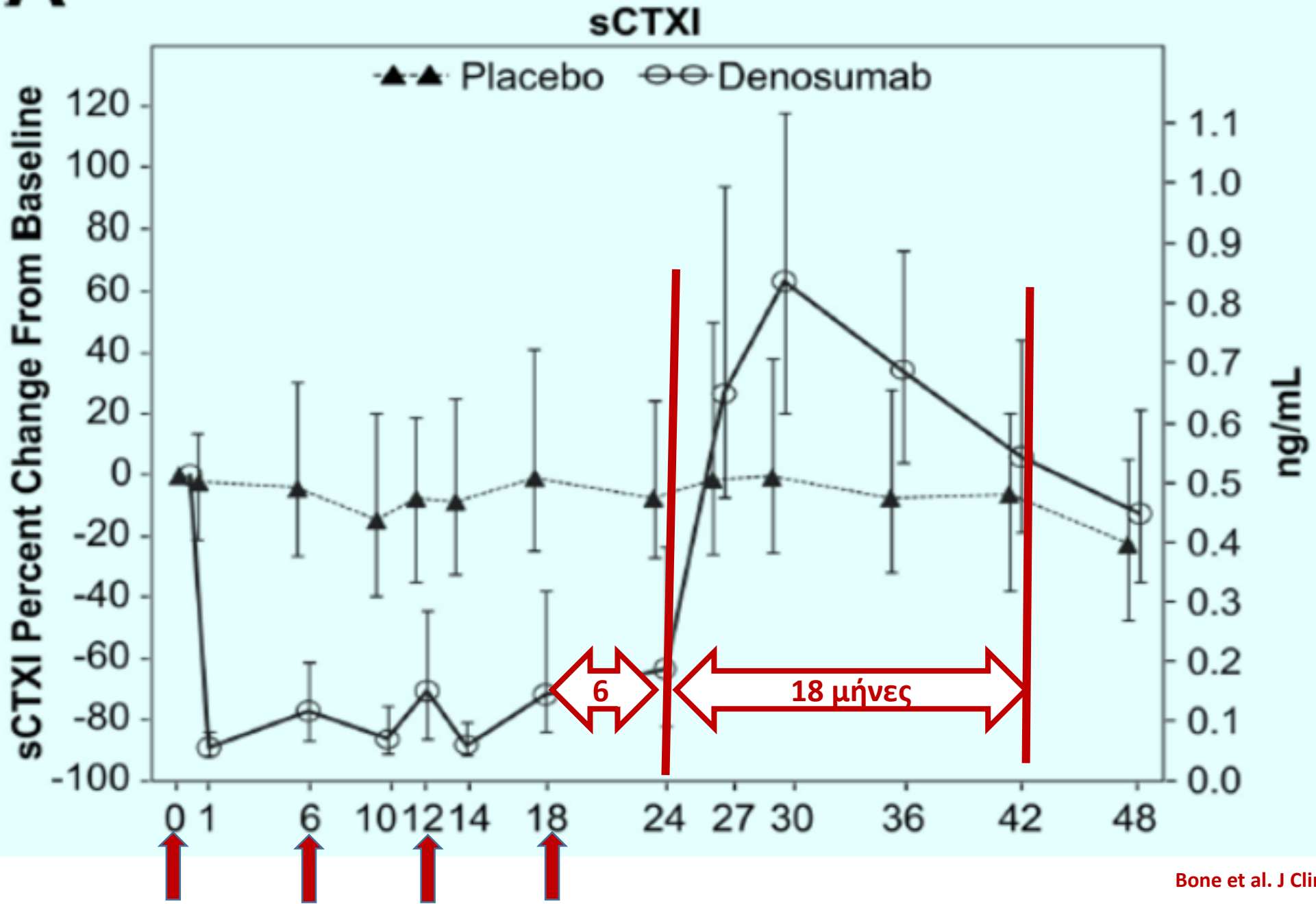
**C. Dmab Discontinuation**

Denosumab Discontinuation and the Rebound Phenomenon

Denosumab discontinuation abrogates the suppression on the cells of osteoclastic lineage, leading to increased osteoclastogenesis and subsequently increased osteoblastogenesis.

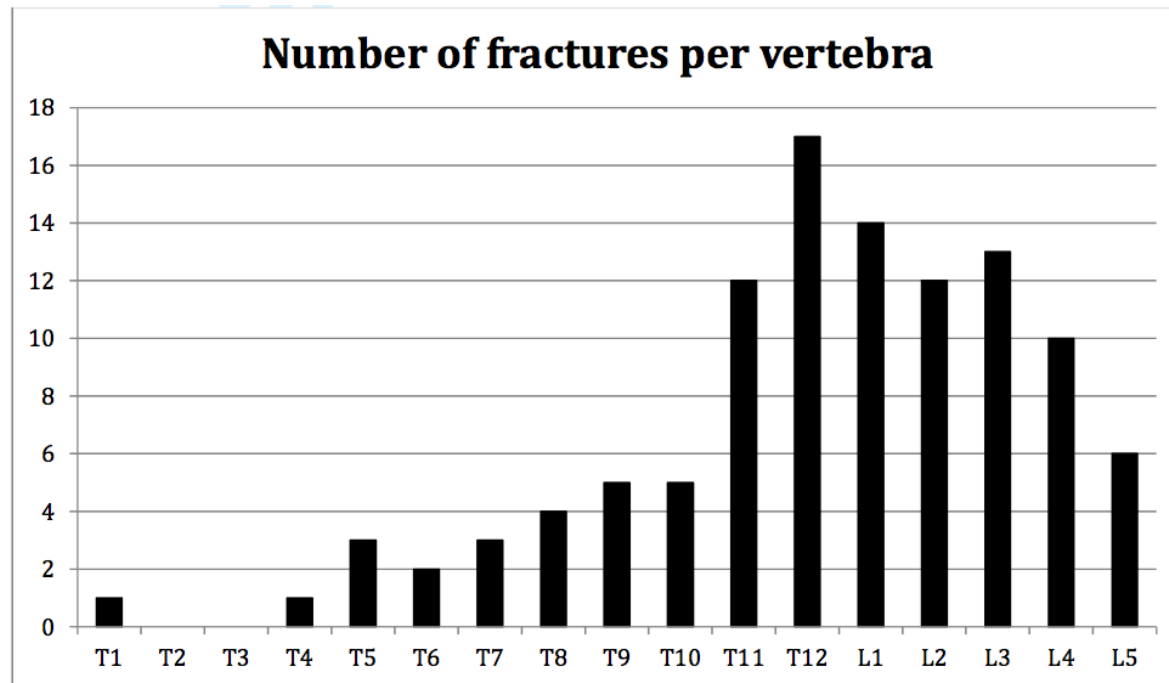
Unmineralized bone is increased due to high bone remodeling rate while the number of osteopetrotic empty lacunae remain unchanged.

Anastasilakis AD, Makras P, Yavropoulou MP, Tabacco G, Naciu AM, Palermo A. Denosumab Discontinuation and the Rebound Phenomenon: A Narrative Review. *J Clin Med.* 2021 Jan 4;10(1):152.

A

Μελέτη της πορείας του CTx μετά από διατήρηση αγωγή με Denosumab και διακοπή του

“24 patients with rebound-associated vertebral fractures following denosumab discontinuation”



Κατανομή των σπονδυλικών καταγμάτων

- 4,7 κατάγματα ανά ασθενή
- Περισσότεροι οι ασθενείς σε αγωγή >2 έτη
- Όλα τα κατάγματα 8-16 μήνες από την τελευταία ένεση Denosumab
- 83% των ασθενών δεν είχαν λάβει προηγούμενη αγωγή

Underestimation of Vertebral Fractures After Denosumab Discontinuation





Olivier Lamy and Elena Gonzalez-Rodriguez

Center of Bone Diseases, Lausanne University Hospital (CHUV-DAL), Lausanne, Switzerland

Επίπτωση σπονδυλικών καταγμάτων μετά την διακοπή του denosumab

- **Cummings and colleagues: Denosumab discontinuation is followed by a rebound effect with an increase of CTX above baseline values for 2 years and a decrease of BMD to baseline value after 1 year.(2) Spontaneous clinical vertebral fractures, most often multiple, occur in the 8 to 16 months (median, 11.2 months) following the last denosumab injection.(3) The risk of clinical vertebral fractures in the 12 months following the last denosumab injection was evaluated at 7.3%. We think that the difference between the previously published data and the actual study is because the duration of the follow-up was not sufficient to capture all the vertebral fractures.**
- **A follow-up of at least 16 months after the last denosumab injection is required, or 9 months after the 7 months from the last dose according to the definition used by the authors. Thus, 25% to 33% of the vertebral fractures were not captured for the 327 women who discontinued FREEDOM, and 66% to 75% of the vertebral fractures were not captured for the 678 women who discontinued FREEDOM EXT. We can thus estimate with a follow-up of 16 months after the last injection of denosumab, that the risk of vertebral fracture is close to 15%.**

Fractures After Denosumab Discontinuation: A Retrospective Study of 797 Cases

Peter Burckhardt,¹  Mohamed Faouzi,²  Thierry Buclin,³  and Olivier Lamy,⁴ 
and the Swiss Denosumab Study Group[†]

¹Clinic Bois Cerf/Hirslanden, Lausanne, Switzerland

²University Center for Primary Care and Public Health Biostatistics, Lausanne, Switzerland

³University Institute of Clinical Pharmacology, Lausanne, Switzerland

⁴University Hospital CHUV, Lausanne, Switzerland

Burckhardt P, J Bone Miner Res. 2021 Sep;36(9):1717-1728

Είναι πιθανό ότι τα κατάγματα από την διακοπή ή καθυστέρηση της λήψης του Denosumab αποτελούν την συχνότερη σύγχρονη αιτία αναζήτησης ιατρικής βοήθειας από ασθενείς για πολλαπλά σπονδυλικά κατάγματα

MULTIPLE REBOUND-ASSOCIATED VERTEBRAL FRACTURES AFTER DENOSUMAB DISCONTINUATION IN RHEUMATOLOGY CLINIC

Gerasimos Evangelatos¹, George E Fragoulis², Alexios Iliopoulos¹

SAT0464

1.Rheumatology Department, 417 Army Share Fund Hospital (NIMTS), Athens, Greece

2.First Department of Propaedeutic Internal Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Background

Denosumab, a monoclonal antibody against RANKL, is an effective treatment for osteoporosis. Discontinuation of denosumab has been shown to lead in multiple vertebral fractures in some patients due to a severe acceleration of bone resorption (rebound-associated vertebral fractures-RAVFs). Limited data published during the last 2 years highlighted this issue.

Objectives

The aim of this case series is to describe features of the denosumab-associated RAVFs and the characteristics of these patients.

Methods

Patients from our outpatient rheumatology clinic who were diagnosed with recent vertebral fractures after denosumab discontinuation from January 2019 to December 2019 were included. Diagnosis was based on x-ray and/or magnetic resonance imaging (MRI) of thoracic (T) or lumbar (L) spine. All cases were the result of reduced compliance of the patients to the treatment regimen. A baseline x-ray examination was available in all patients included and was compared in order to exclude prevalent osteoporotic fractures. Demographic and clinical parameters were recorded.

References

- 1.Durden E, Pinto L, Lopez-Gonzalez L, Juneau P, Barron R. Two-year persistence and compliance with osteoporosis therapies among postmenopausal women in a commercially insured population in the United States. Arch Osteoporos. 2017 Dec;12(1):22.
- 2.McClung MR, Wagman RB, Miller PD, Wang A, Lewiecki EM. Observations following discontinuation of long-term denosumab therapy. Osteoporos Int. 2017 May;28(5):1723-1732.

Results

Nine patients (8 females) with a mean±SD age of 71.3±11.9 years were included (Table 1). A total of 32 fractures occurred, affecting median 4 (range 1-6) vertebrae (Figure 1). The mean±SD duration of denosumab treatment prior to discontinuation was 54.0±30.1 months, while the mean±SD time that RAVFs occurred after the last denosumab injection was 8.8±2.4 (range 7-12) months. The most commonly affected vertebra was L3 (Table 1). Most patients (66.7%) did not have any prevalent osteoporotic fracture. Four patients (44.4%) were receiving drugs that affected bone metabolism (mainly corticosteroids and aromatase inhibitors). Only 33.3% of the patients had a history of previous treatment with bisphosphonates.

Conclusions

Denosumab-associated RAVFs usually occur within 7-12 months after the last denosumab injection and affect multiple vertebrae. Most cases are associated with long-term (>2 years) denosumab administration without previous treatment with bisphosphonates. Rheumatologists should be alert of this complication since the reported compliance in patients under denosumab treatment is only 46% (1) and the expected incidence of RAVFs after denosumab discontinuation has been reported to be 10% (2).

Females (%)	88.9%
Age (years) (mean±SD)	71.3±11.9
Affected vertebrae (median, range)	4, 1-6
Treatment duration (mean±SD) (months)	54.0±30.1
Time after last injection (mean±SD) (months)	8.8±2.4
Vertebral fracture site	
T10	1
T11	3
T12	2
L1	5
L2	5
L3	8
L4	5
L5	5
Patients with prevalent osteoporotic fractures (%)	33.3
Patients receiving drugs affecting bone metabolism (%)	44.4
Patients with previous treatment with bisphosphonates (%)	33.3

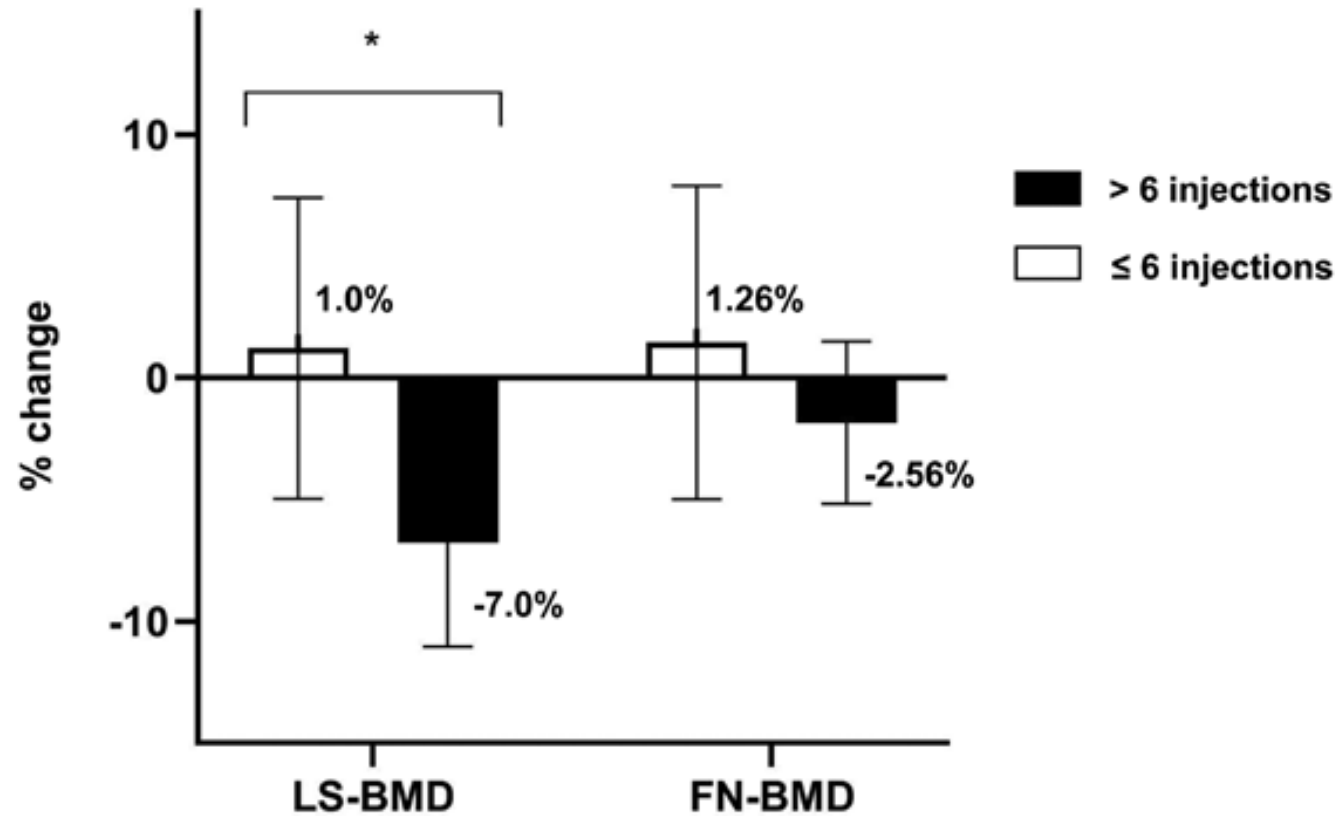
Table 1. Characteristics of RAVFs and patients affected. L: Lumbar, T: Thoracic, SD: Standard Deviation



Figure 1. Multiple vertebral fractures (yellow arrows - T11, T12, L2-L5) in a patient 7.5 months after the last denosumab injection. T: thoracic, L: Lumbar



Έχει κλινική σημασία η διάρκεια της αγωγής με Denosumab



Η ασθενής μας έχει λάβει
14 δόσεις denosumab

Percentage changes in bone mineral density after 12 months

Makras P, J Clin Endocrinol Metab. 2021 May 12:dgab321

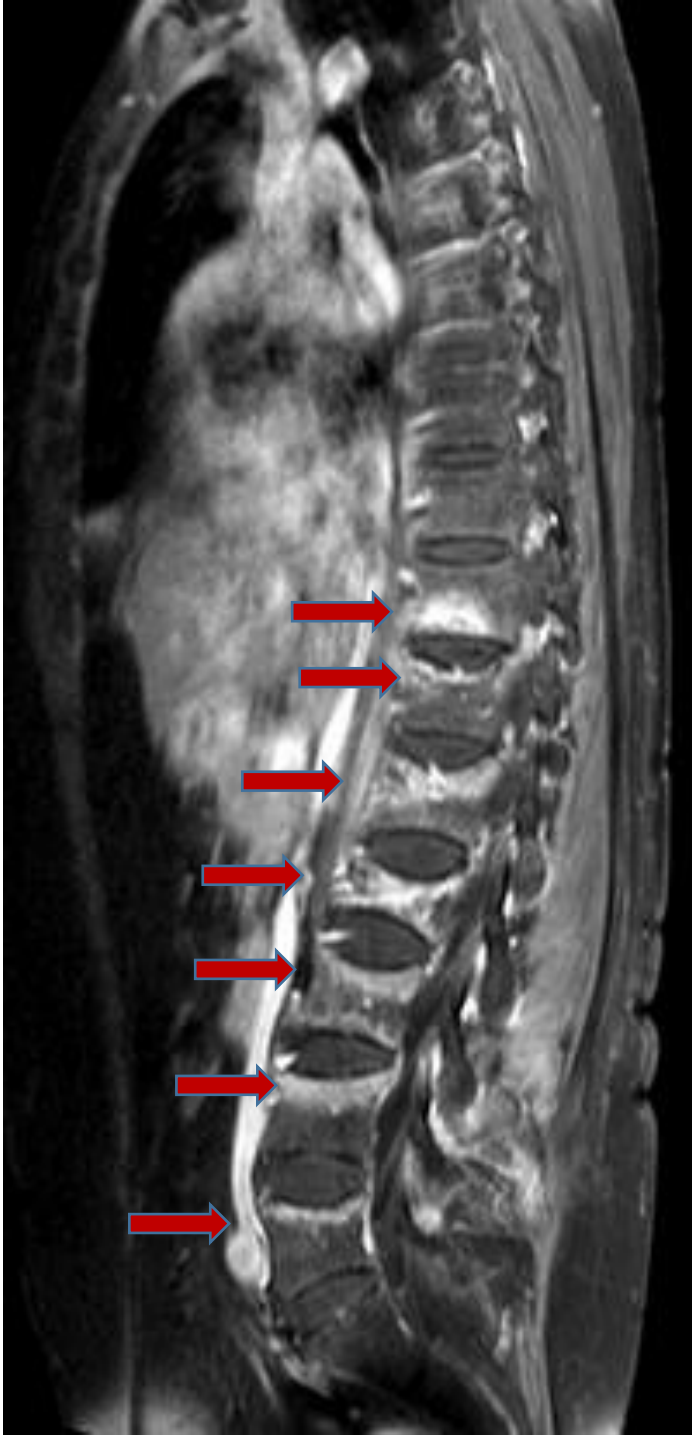


Κατάγματα από καθυστέρηση δόσης Denosumab

- Παθολόγος 57 ετών με διάγνωση Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας (ΑΣ) σε ηλικία 32 ετών σε εγκυμοσύνη
- HLA-B27+, ΤΚΕ 20mm, CRP 7mg/L (φ.τ. <5)
- Από διμήνου επίμονη ραχιαλγία, μέτρια απάντηση σε ΜΣΑΦ
- Πρόσφατη MRI ιερολαγονίων με ελάχιστο οστικό οίδημα στις ιερολαγόνιες αρθρώσεις
- Προσέρχεται για δεύτερη γνώμη λόγω σύστασης για έναρξη αγωγής με βιολογικούς παράγοντες
- Κατάγματα Θ9, Θ11, Θ12 στην MRI με οστικό οίδημα, κάταγμα Ο3 στην α/α
- Ανέφερε αγωγή με denosumab από 3ετίας και καθυστέρηση στην λήψη του κατά 3 μήνες

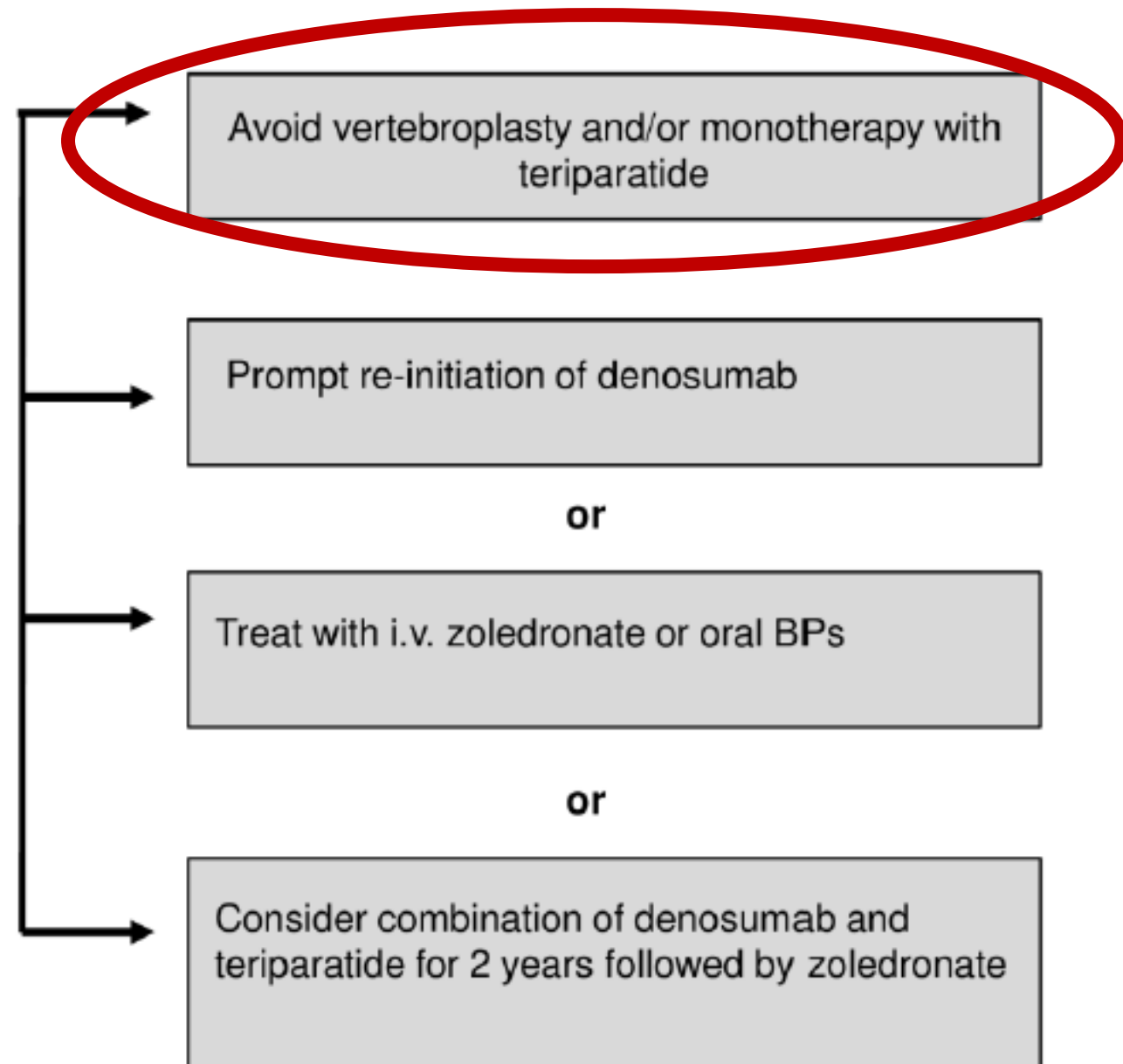
Κατάγματα από διακοπή ή καθυστέρηση δόσης Denosumab

Σύζυγος διευθυντή Παθολογικής κλινικής ηλικίας 64 ετών παρουσίασε έντονη οσφυαλγία η οποία θεωρήθηκε μηχανικής αρχής και αντιμετωπίσθηκε με ΜΣΑΦ και αναλγητικά με μικρή βελτίωση. Τρεις εβδομάδες αργότερα παρουσίασε υποτροπή του άλγους οπότε υποβλήθηκε σε MRI ΟΜΣΣ. Με τα ευρήματα της MRI πιθανολογήθηκε υποκείμενο κακοήθες νόσημα, αλλά ο εκτενής εργαστηριακός έλεγχος ήταν αρνητικός. Ένα μήνα αργότερα τέθηκε η διάγνωση των πολλαπλών οστεοπορωτικών καταγμάτων λόγω καθυστέρησης της δόσης του denosumab κατά 1,5 μήνα.



Fracture risk and management of discontinuation of denosumab therapy: a systematic review and position statement by ECTS

VFx occurring within 1-2 years after denosumab discontinuation



Όχι κυφοπλαστική σε κατάγματα από διακοπή Denosumab



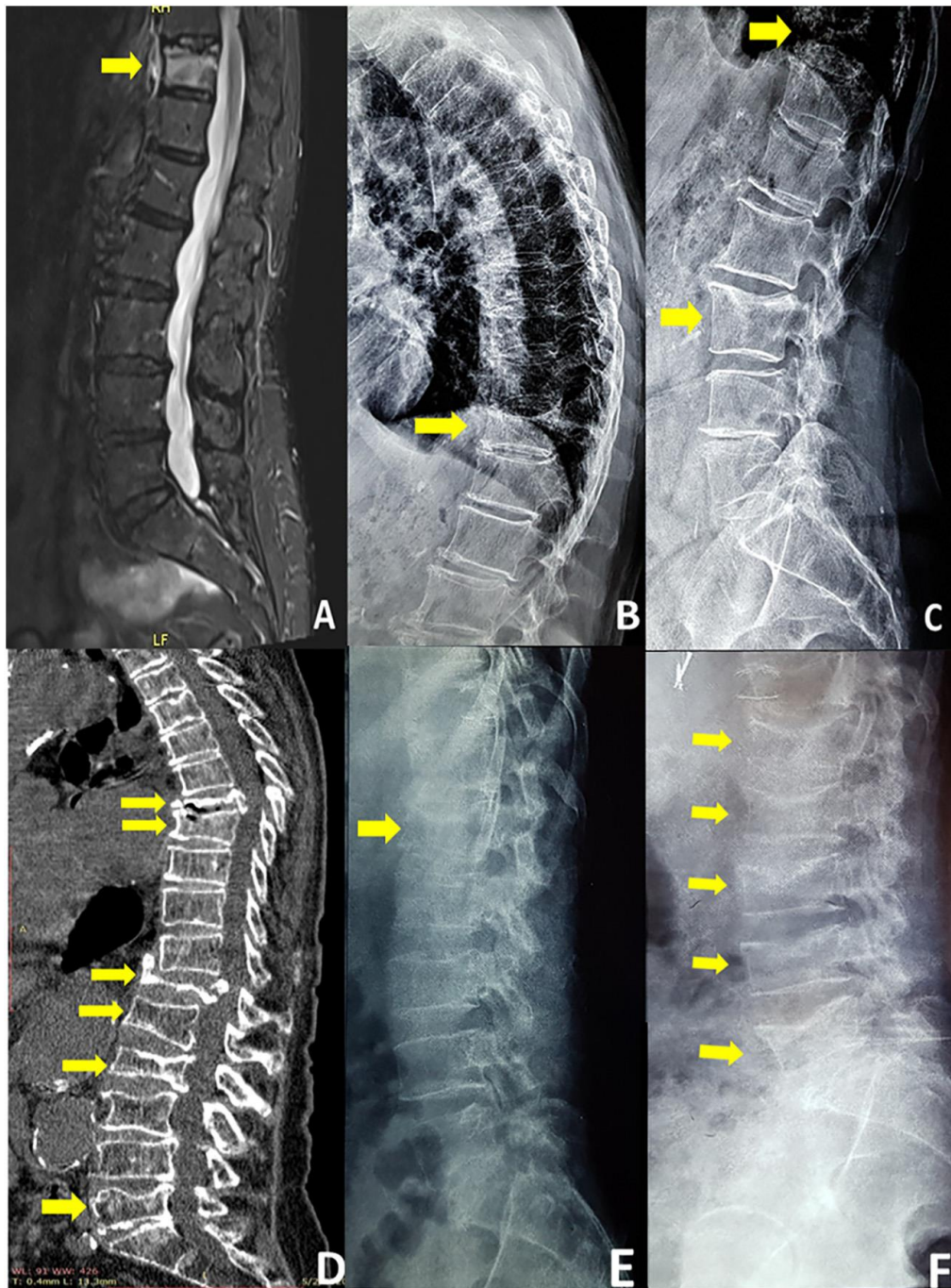
Γυναίκα ηλικίας 72 ετών διέκοψε προ 2ετίας την αγωγή με denosumab και υπέστη 3 σπονδυλικά κατάγματα που αντιμετωπίστηκαν με κυφοπλαστική. Στη συνέχεια υπέστη άλλες 3 φορές από 3 σπονδυλικά κατάγματα, που αντιμετωπιζόντουσαν κάθε φορά με κυφοπλαστική. Μετά 12 κατάγματα έγινε 1 ένεση denosumab.

Ιδία περίπτωση

Είναι πιθανό ότι τα αυτόματα πολλαπλά σπονδυλικά κατάγματα γίνονται διαδοχικά σε διάστημα εβδομάδων ή ολίγων μηνών

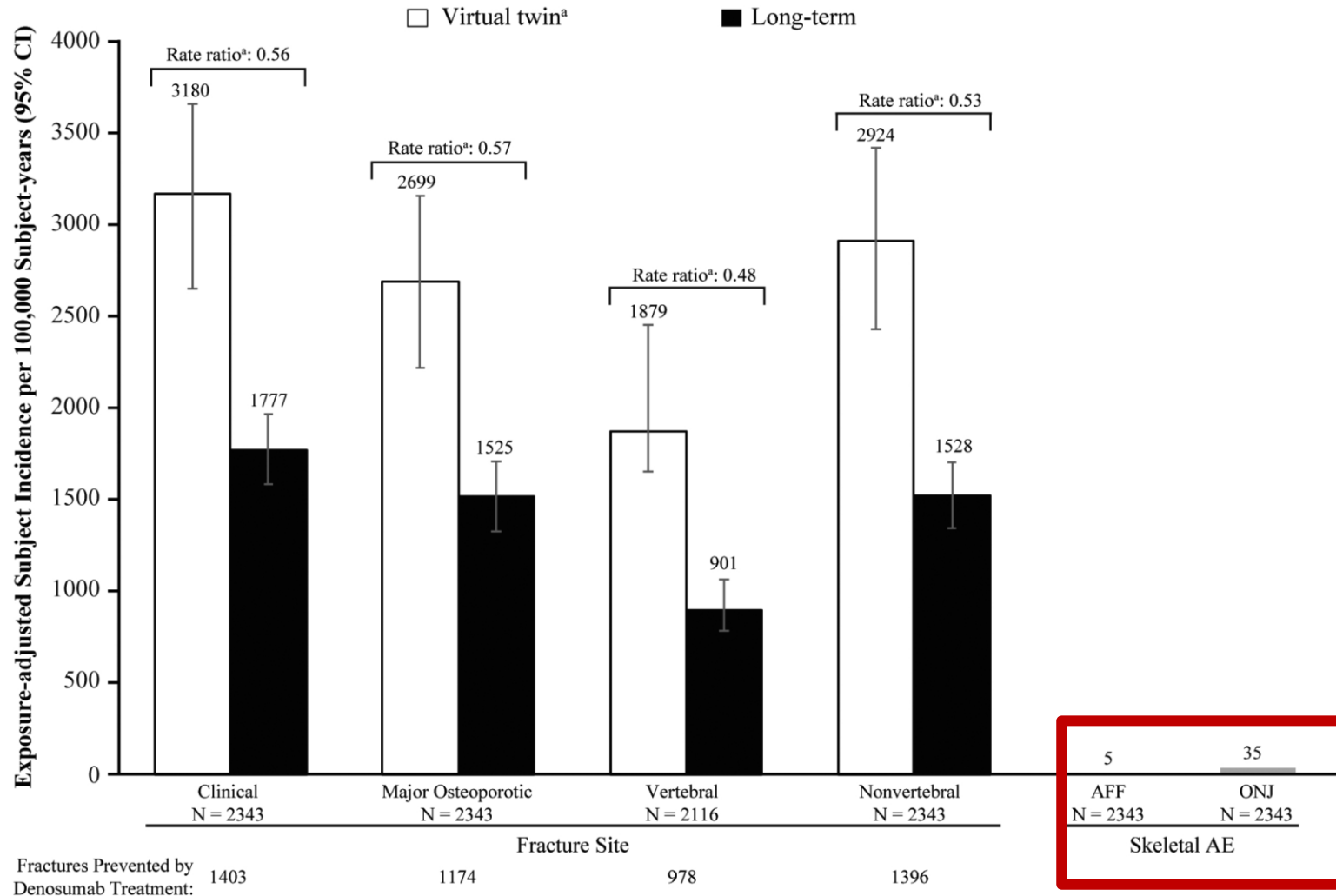
Magnetic resonance imaging of the spine (Panel A) and X-rays (Panel B) depicting the fracture at T11 in Patient 1. X-Rays showing the new fracture at L3 in Patient 1 (Panel C).

Computed Tomography of the spine showing the multiple vertebral fractures in patient 2 (Panel D). X-rays depicting the first time point fracture at L1 (Panel E) and the additional fractures at L2, L3, L4, and L5 at the second time point in patient 3 (Panel F).



Anastasilakis AD, Evangelatos G, Makras P, Iliopoulos A. Rebound-associated vertebral fractures may occur in sequential time points following denosumab discontinuation: need for prompt treatment re-initiation. *Bone Rep.* 2020 Apr 22;12:100267

Η μακροχρόνια αγωγή με Denosumab επίσης προκαλεί άτυπα κατάγματα του μηριαίου και οστεονέκρωση της γνάθου

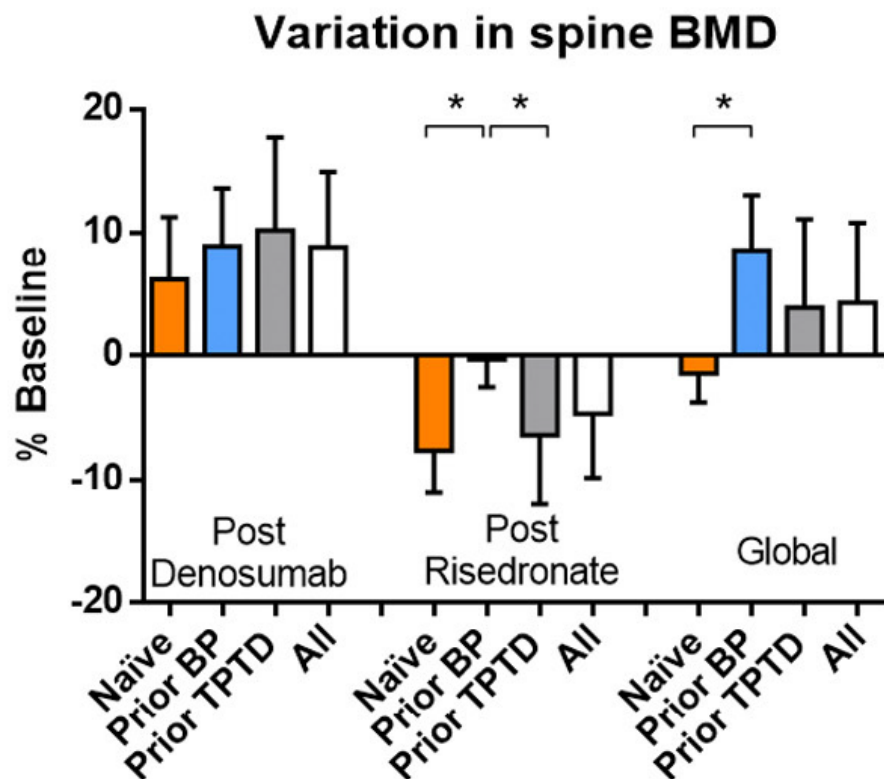


Υπολογίζεται ότι σε 10ετή συνεχή χορήγηση Denosumab θα προληφθούν 40 οστεοπορωτικά κατάγματα, για την πιθανότητα μιας περίπτωσης οστεονέκρωσης της γνάθου

Effect of risedronate on bone loss at discontinuation of denosumab

Michel Laroche^{a,b,*}, Guillaume Couture^{a,b}, Adeline Ruyssen-Witrand^{a,b}, Arnaud Constantin^{a,b}, Yannick Degboé^{a,b}

Ριζεδρονάτη μετά denosumab



Global: after denosumab + risedronate sequence

- Eighteen female patients, aged 69.8 years (56–79), were followed. All patients were prescribed 35 mg of risedronate per week for 3 months, starting when the next denosumab injection would have been administered. We measured BMD at denosumab initiation (T0), denosumab withdrawal (T1), and nine months after the discontinuation of risedronate (1 year post-denosumab: T2).**
- Results: 1 year after denosumab discontinuation, the mean bone loss at the spine was $-4.6 \pm 5.2\%$ for the total population, $-0.3 \pm 2.3\%$ in patients with prior exposure to bisphosphonates, $-6.3 \pm 5.7\%$ in patients with prior exposure to teriparatide, and $-7.6 \pm 3.5\%$ in naïve patients. Spine BMD loss after the risedronate bridging therapy (T2 vs. T1) was significantly lower in patients who experienced prior exposure to bisphosphonates, when compared to naïve patients ($p = .0190$) and to patients with prior teriparatide exposure ($p = .0176$).**
- Conclusions: Three months of risedronate treatment does not prevent bone loss in patients who have not been treated with bisphosphonates before denosumab**

Αλενδρονάτη μετά Denosumab

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

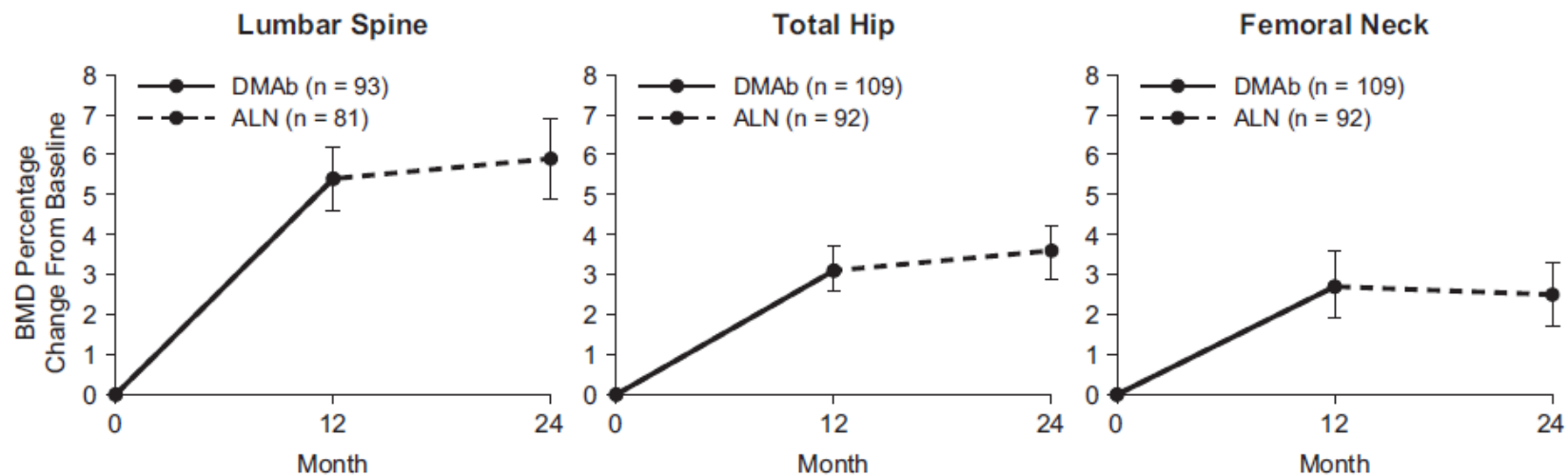
- Δύο ομάδες 126 και 124 ασθενών που έλαβαν το πρώτο έτος αλενδρονάτη ή denosumab και το δεύτερο έτος άλλαξαν την αγωγή αντίστοιχα
- Η μέση μεταβολή της BMD από την έναρξη του δευτέρου έτους έως το τέλος της μελέτης για την ομάδα denosumab/αλενδρονάτη ήταν ΟΜΣΣ 0.6% (n=82), ολικό ισχίο 0.4% (n=92) και αυχένιας του μηριαίου -0.1% (n=92)
- Η μεταβολή των επιπέδων του CTX-1 από τη έναρξη, στο τέλος πρώτου έτους και στο τέλος της μελέτης για την ομάδα denosumab/αλενδρονάτη ήταν 0.465 ng/mL (n=75), 0.139 ng/mL (n=108), και 0.223 ng/mL (n=92)

Bone Mineral Density After Transitioning From Denosumab to Alendronate

Table 2. Participant Characteristics at Study Baseline

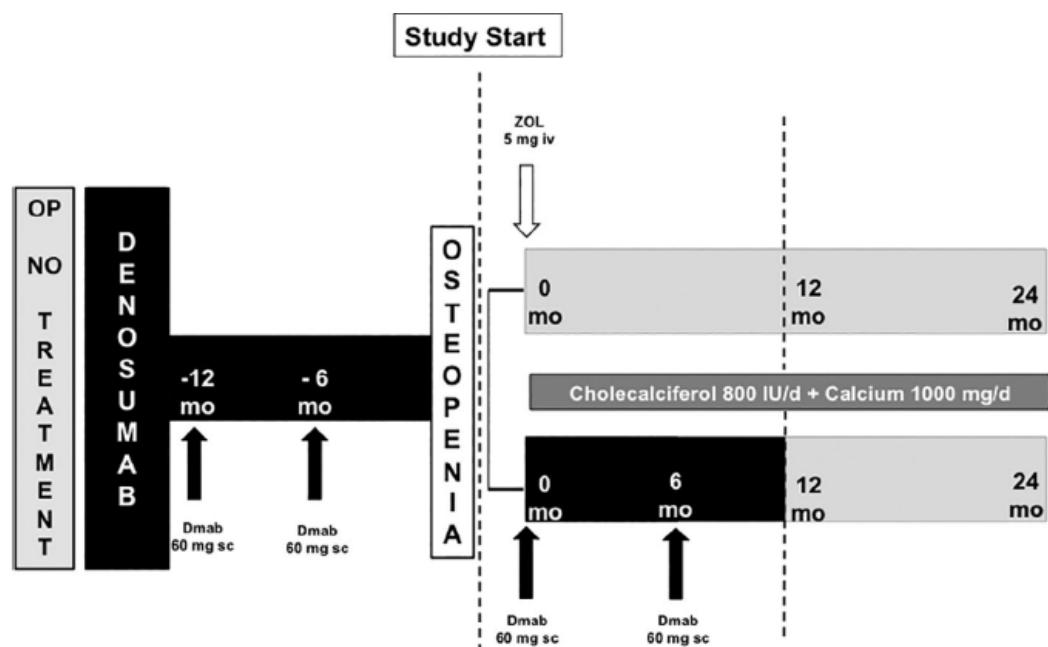
	Denosumab/Alendronate Sequence	
	Denosumab Year 1 (N = 126)	Alendronate Year 2 (N = 115)
Race/ethnicity—white, n (%)	115 (91)	107 (93)
Age, mean (SD), years	65.1 (7.6)	65.1 (7.4)
Years since menopause, mean (SD)	18.2 (11.4)	17.9 (10.9)
BMD T-score at the start of each year, mean (SD)		
Lumbar spine	-2.04 (1.16)	-1.61 (1.29)
Total hip	-1.60 (0.74)	-1.38 (0.74)
Femoral neck	-2.01 (0.55)	-1.84 (0.6)
Prior osteoporotic fracture, n (%)	47 (37.3)	41 (35.7)

N = number of participants randomized (year 1) or crossed over (year 2); n = number of participants with the characteristic of interest.
Abbreviations: BMD, bone mineral density SD, standard deviation.



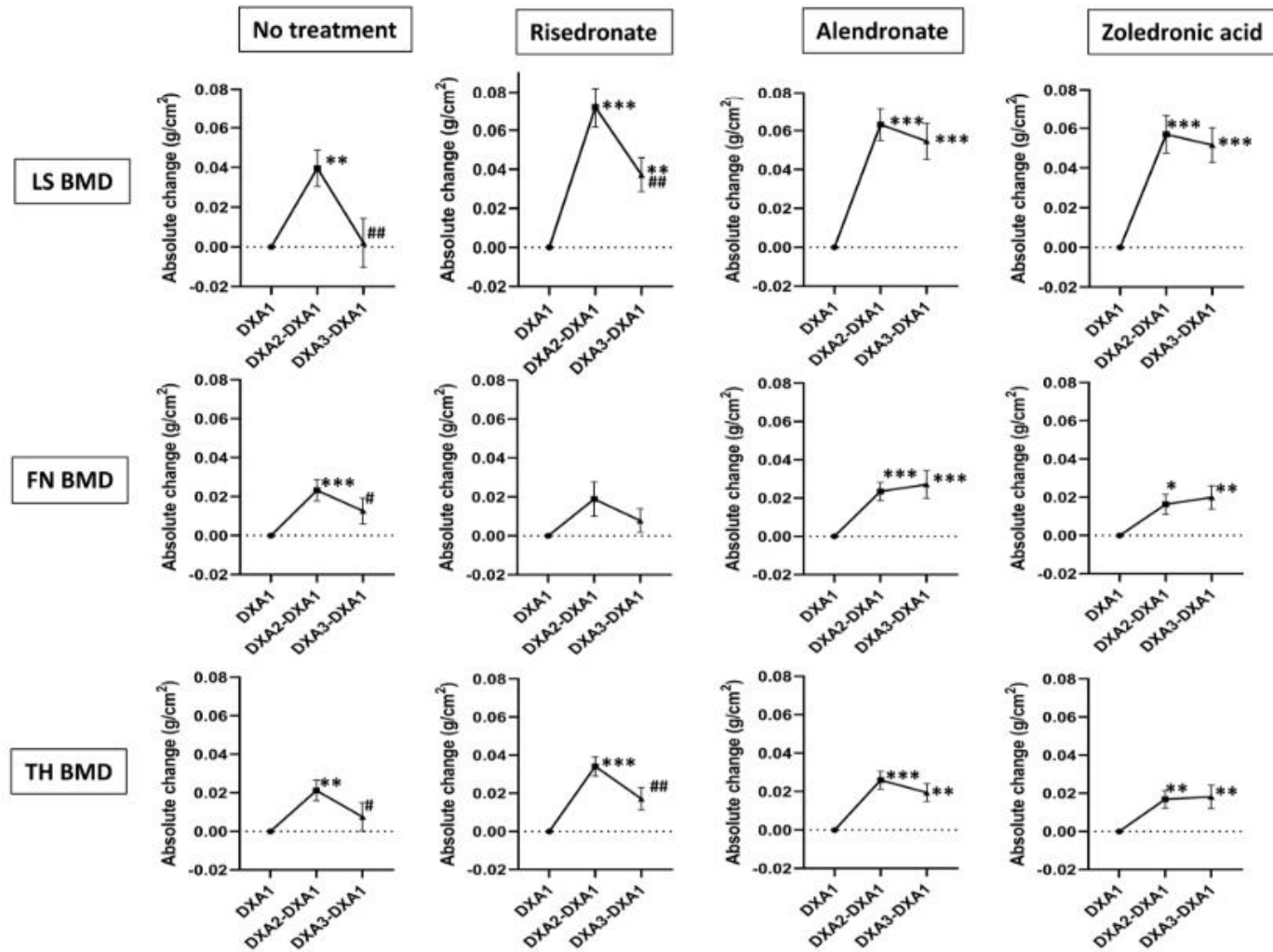
Zoledronate for the Prevention of Bone Loss in Women Discontinuing Denosumab Treatment. A Prospective 2-Year Clinical Trial

Athanasios D Anastasilakis,¹ Socrates E Papapoulos,² Stergios A Polyzos,³ Natasha M Appelman-Dijkstra,² and Polyzois Makras⁴



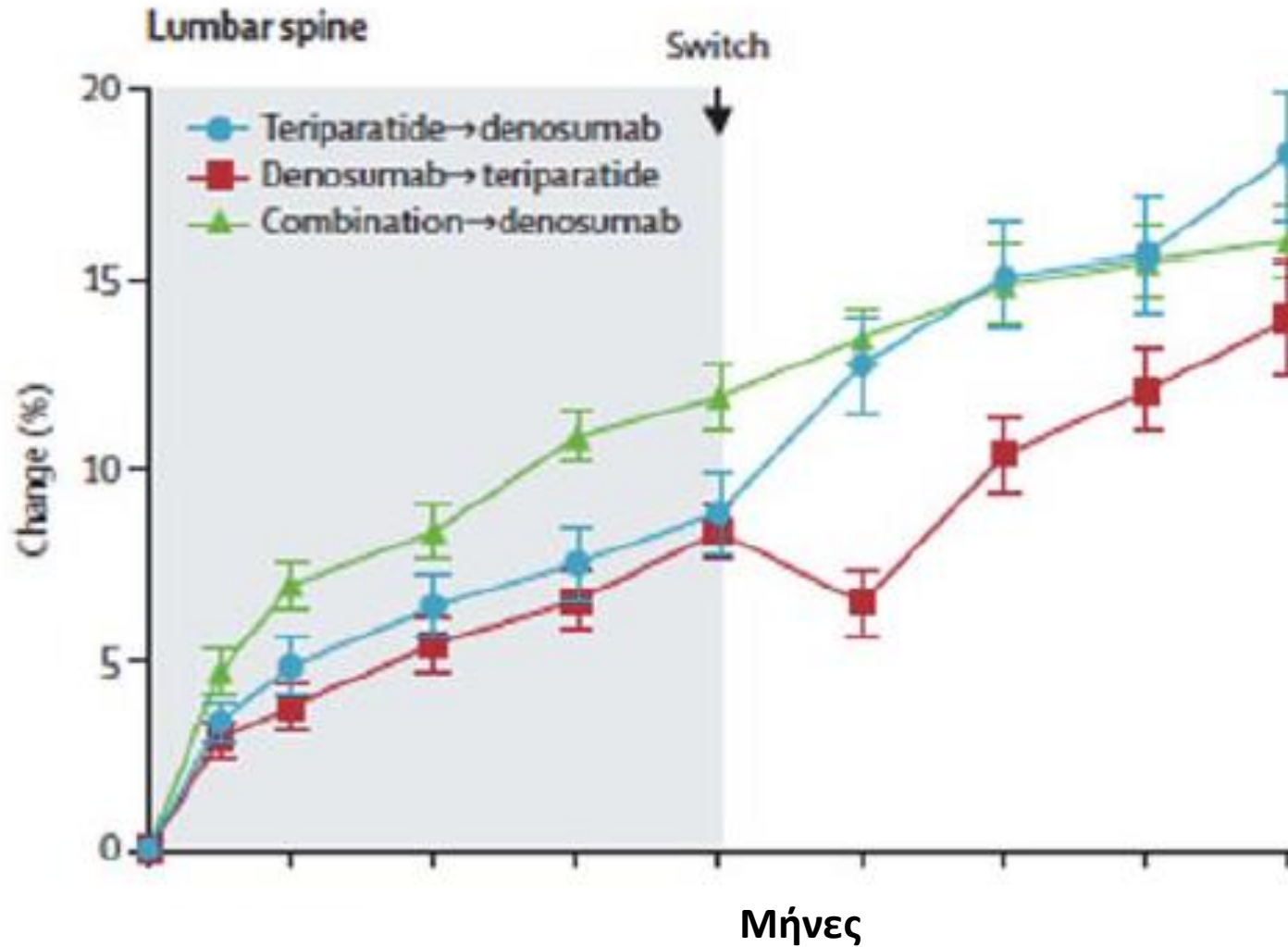
Efficacy of zoledronate to prevent this bone loss in women with postmenopausal osteoporosis who were treated with denosumab (mean duration 2.2 years) and discontinued treatment **after achieving osteopenia**. Women were randomized to receive a single 5-mg infusion of zoledronate (ZOL) (n = 27) or two additional 60-mg injections of denosumab (Dmab) (n = 30). Both groups were followed for a total period of 24 months. At 24 months lumbar spine–bone mineral density (LS-BMD) was not different from baseline in the ZOL group, but decreased in the Dmab group by (mean SD) 4.82% 0.7% (p < 0.001) from the 12-month value; the difference in BMD changes between the two groups, the primary endpoint of the study, was statistically significant (p = 0.025). **In the Dmab group, three patients sustained vertebral fractures** (two patients multiple clinical, one patient morphometric) whereas one patient in the ZOL group sustained clinical vertebral fractures 12 months after the infusion. In conclusion, a single intravenous infusion of ZOL given 6 months after the last Dmab injection prevents bone loss for at least 2 years independently of the rate of bone turnover. **Follow-up is recommended, because in a few patients ZOL treatment might not have the expected effect at 2 years.**

Bone loss after denosumab discontinuation is prevented by alendronate and zoledronic acid but not risedronate



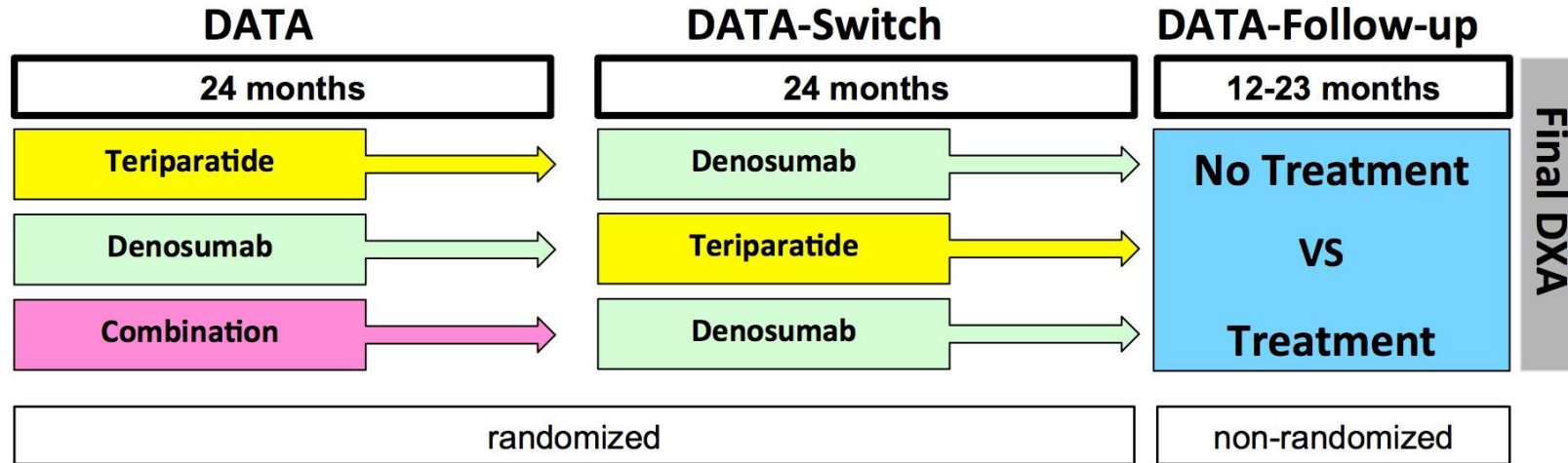
Absolute change (mean±SEM) in LS, FN, and TH BMD during denosumab treatment and after receiving no subsequent therapy or received subsequent treatment with risedronate, alendronate, or zoledronic acid. DXA1 (baseline), BMD at the time of Dmab initiation; DXA2-DXA1, BMD gained during Dmab treatment; DXA3- DXA1, BMD after Dmab discontinuation (±subsequent therapy) when compared to DXA1 (baseline)

Τεριπαρατίδη και Denosumab σε συνδυασμό και διαδοχικά





Importance of prompt antiresorptive therapy in postmenopausal women discontinuing teriparatide or denosumab: The Denosumab and Teriparatide Follow-up study (DATA-Follow-up)



Η BMD στον αυχένα του μηριαίου μειώθηκε περισσότερο σε αυτούς που διέκοψαν το denosumab ($-5.8 \pm 4.0\%$), από εκείνους που διέκοψαν την τεριπαρατίδη ($-0.8 \pm 2.6\%$, $P=0.008$). Η BMD ολικού ισχίου επίσης μειώθηκε περισσότερο σε αυτούς που διέκοψαν το denosumab ($-5.6 \pm 2.5\%$) από εκείνους που διέκοψαν την τεριπαρατίδη ($-2.1 \pm 4.5\%$, $P=0.03$). Σε αντίθεση οι μεταβολή της BMD στην ΟΜΣΣ ήταν παρόμοια μεταξύ αυτών που διέκοψαν το denosumab ($-10.2 \pm 4.7\%$) και εκείνων που διέκοψαν την τεριπαρατίδη ($-9.5 \pm 7.8\%$, $P=NS$).

Reports and Recommendations

**Fracture Risk and Management of
Discontinuation of Denosumab Therapy:
A Systematic Review and Position Statement
by ECTS**

Elena Tsourdi,^{1,2} M. Carola Zillikens,³ Christian Meier,⁴
Jean-Jacques Body,⁵ Elena Gonzalez Rodriguez,⁶
Athanasios D. Anastasilakis,⁷ Bo Abrahamsen,^{8–10} Eugene McCloskey,¹¹
Lorenz C. Hofbauer,^{1,2,12} Nuria Guañabens,¹³ Barbara Obermayer-Pietsch,^{14,15}
Stuart H. Ralston,¹⁶ Richard Eastell,¹⁷ Jessica Pepe,¹⁸ Andrea Palermo,¹⁹
and Bente Langdahl²⁰

1. Young patient with low risk of fracture

2. Denosumab treatment for short duration [i.e. up to 2.5 years] and low fracture risk

3. Denosumab treatment for long duration [i.e. more than 2.5 years] and/ or high fracture risk

Denosumab treatment is generally not recommended

Switch to oral BPs for 12-24 months or administer zoledronate for 1-2 years depending on re-evaluation of BTMs and BMD

Continue denosumab for up to 10 years [Individualized decision after that timepoint]

Switch to zoledronate:

Begin 6 months after last denosumab injection and measure BTMs 3 and 6 months later. Consider repeated infusion of zoledronate in case of persistently increased BTMs

In case BTMs are not available administer zoledronate 6 and 12 months after last denosumab injection

If zoledronate is not an option due to availability, patient preference or intolerance: treat with oral BPs for 12-24 months depending on re-evaluation of BTMs and BMD

Οδηγίες διακοπής του denosumab

Περίπτωση 2

Γυναίκα 67 ετών λαμβάνει από 7ετίας αγωγή με Denosumab και έχει T-score σε αριστερό ισχίο -1,6. Η αγωγή άρχισε με T-score -2,9. Δεν έχει ιστορικό κατάγματος, λήψης ΚΣ, ούτε δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης, BMI 27. Πέρασαν 6 μήνες από την τελευταία ένεση.

Τι θα πρέπει να γίνει;

A. Να γίνει drug holiday για ένα έτος και επανεκτίμηση της BMD

B. Να συνεχιστεί η αγωγή με denosumab

Γ. Να δοθεί αγωγή με ριζεδρονάτη για άλλα 2 έτη

Δ. Να γίνει μια ένεση ζολενδρονικού 5mg iv

E. Να δοθεί για άλλα 2 έτη αλενδρονάτη

ΣΤ. Να διακοπεί η αγωγή με denosumab και να γίνουν οστικοί δείκτες σε 6 μήνες

Περίπτωση 3

Γυναίκα 65 ετών χωρίς κατάγματα, λαμβάνει από 4 ετίας αγωγή με ριζεδρονάτη 35mg και έχει T-score σε αριστερό ισχίο -2,5 και στο O2-O4 -2,6. Οι τιμές της BMD είναι σταθερές την τελευταία 3ετία. Ελεύθερο οικογενειακό και ατομικό ιστορικό. Από 4 μήνου αναφέρει ραχιαλγία, και η α/α δείχνει 2 σπονδυλικά κατάγματα. Ποια πρέπει να είναι η αντιμετώπιση της ασθενούς;

A. Να συνεχίσει την ίδια αγωγή για άλλο ένα χρόνο, ώστε να συμπληρώσει 5ετία RIS

B. Να γίνει αλλαγή σε αλενδρονάτη για 5 επιπλέον έτη

Γ. Να χορηγηθεί denosumab

Δ. Να χορηγηθεί τεριπαρατίδη για 2 χρόνια

E. Να χορηγηθεί romosozumab για ένα χρόνο

ΣΤ. Να γίνει 1 έγχυση ζολενδρονικού 5mg iv

Z. Να χορηγηθεί αναβολική θεραπεία και εν συνεχεία denosumab ή διφωσφονικά

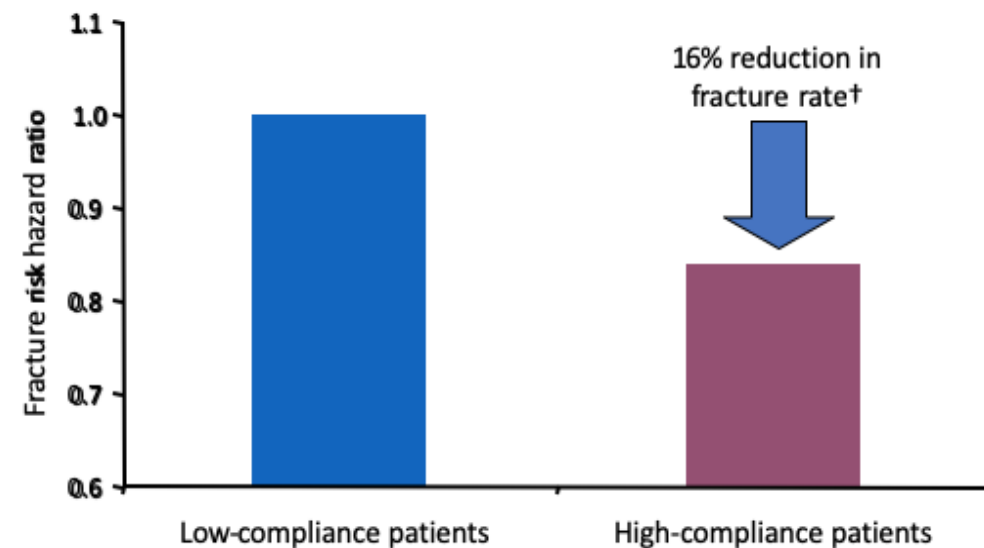
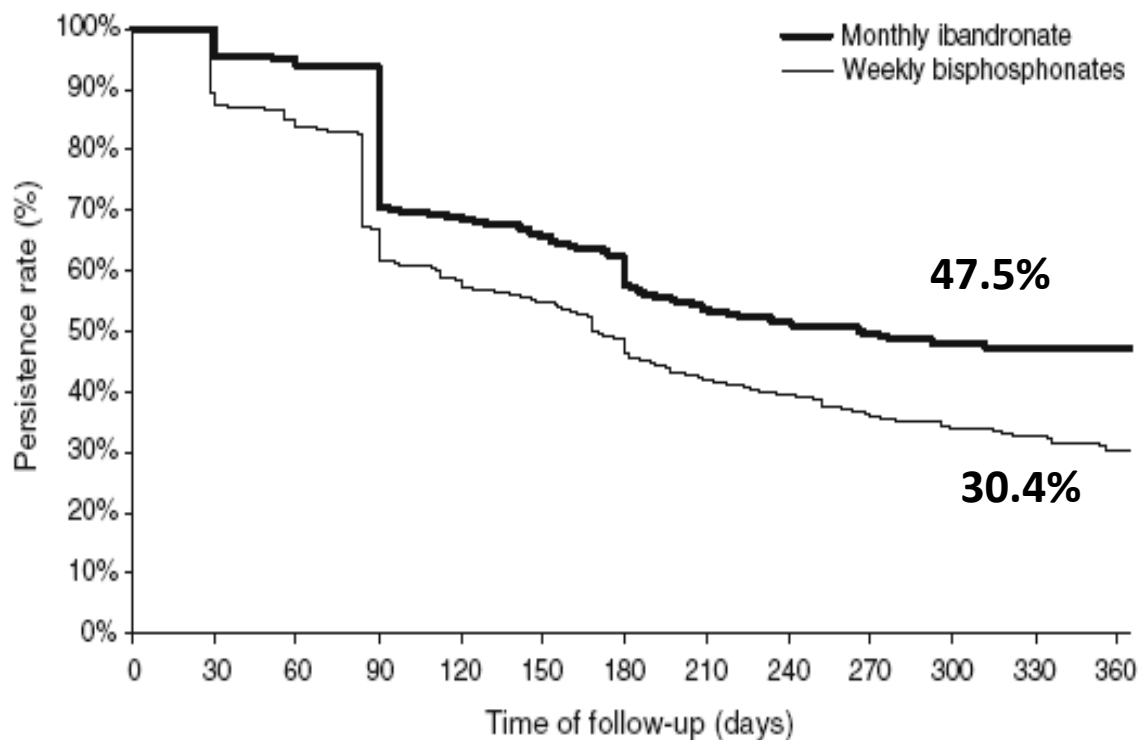
Που μπορεί να οφείλεται η εμφάνιση καταγμάτων ;

- **Μη συμμόρφωση του ασθενή στο θεραπευτικό σχήμα**
- **Αποτυχία θεραπευτικής αγωγής**
- **Ανάπτυξη υποκείμενης παθολογίας που προκάλεσε αύξηση του καταγματικού κινδύνου**
- **Λήψη αγωγής από ιατρό άλλης ειδικότητας που σχετίζεται με καταγματικό κίνδυνο**

Adherence to monthly and weekly oral bisphosphonates in women with osteoporosis

F.-E. Cotté • P. Fardellone • F. Mercier • A.-F. Gaudin • C. Roux

Συμμόρφωση και κίνδυνος κατάγματος



High compliance = drug available to cover $\geq 80\%$ of time
† $p < 0.005$ vs low compliance patients

Μετά την συμπλήρωση ενός έτους αγωγής ως αποτυχία θεωρείται:

- Η εμφάνιση δύο τουλάχιστον νέων οστεοπορωτικών καταγμάτων

ή

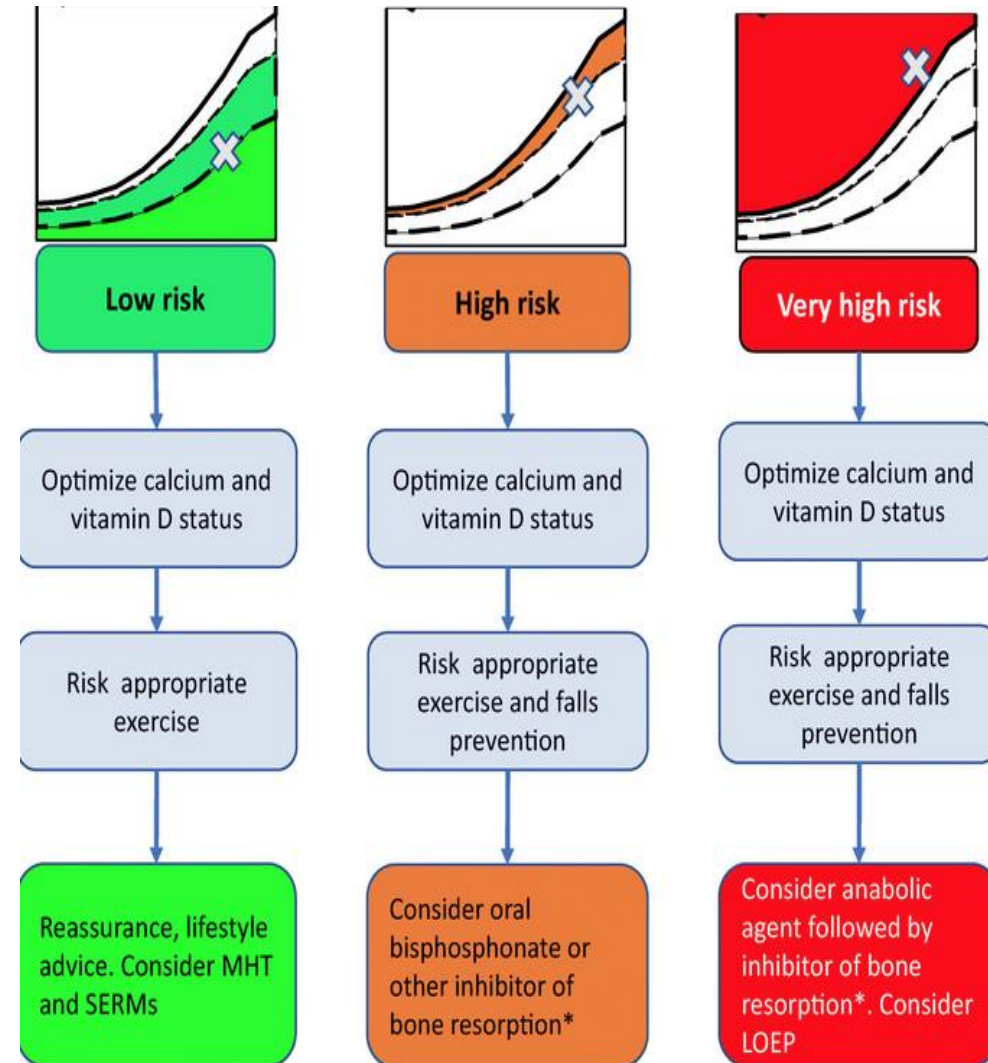
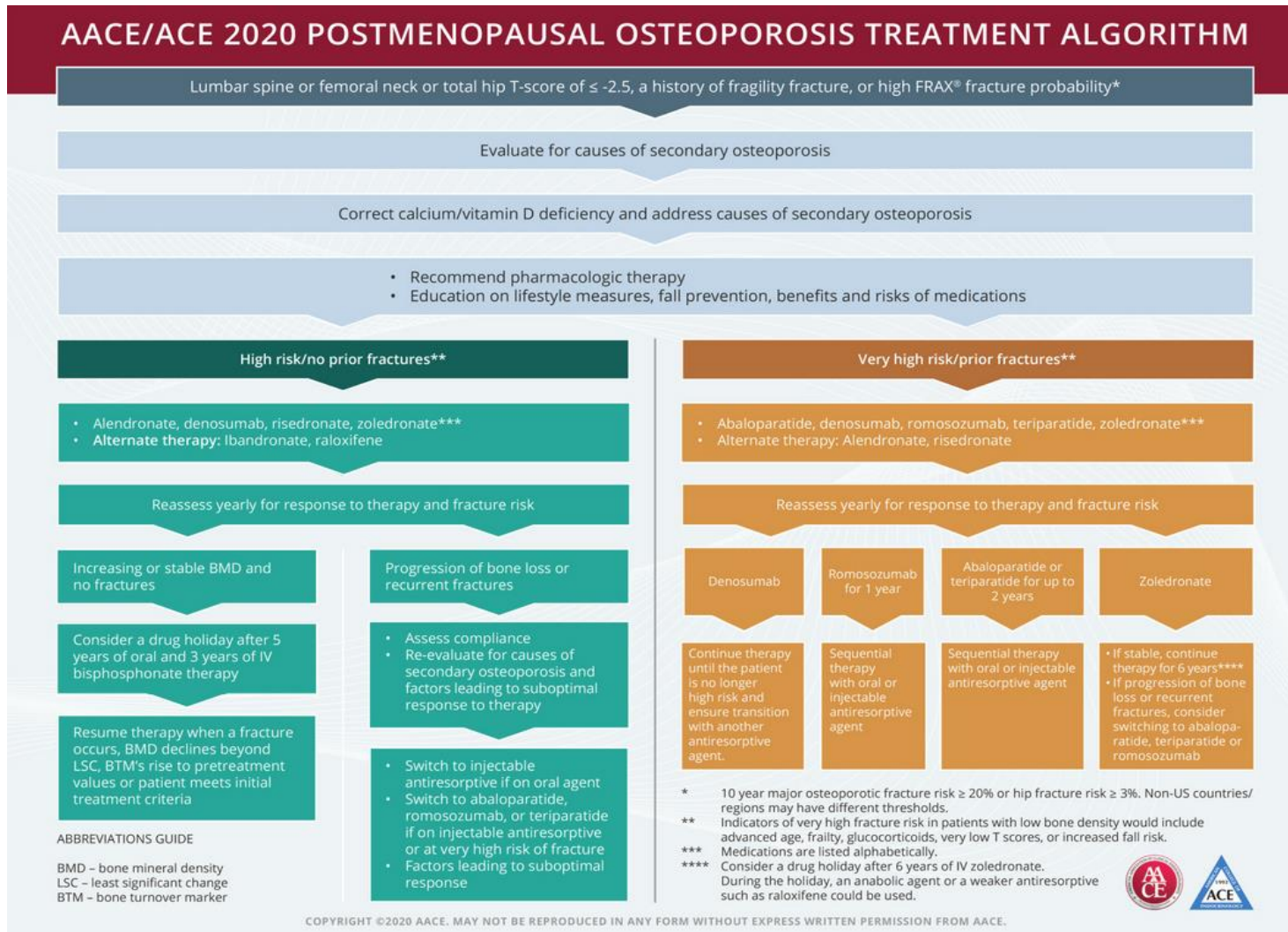
- Ενόσ νέου οστεοπορωτικού κατάγματος, με ταυτόχρονη μείωση της BMD τουλάχιστον 5% στην ΟΜΣΣ ή 4% στο ισχίο,

ή

- Ενόσ νέου κατάγματος με ταυτόχρονη σημαντική μείωση της οστικής πυκνότητας ή ταυτόχρονη μη πτώση των οστικών βιοχημικών δεικτών από την αρχική τους τιμή

Επιλογή Θεραπείας ανάλογα τον κίνδυνο κατάγματος

AACE και το IOF προτείνουν την κατηγοριοποίηση των ασθενών σε χαμηλό, υψηλό ή πολύ υψηλό κίνδυνο κατάγματος



AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS/ AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS— 2020 UPDATE

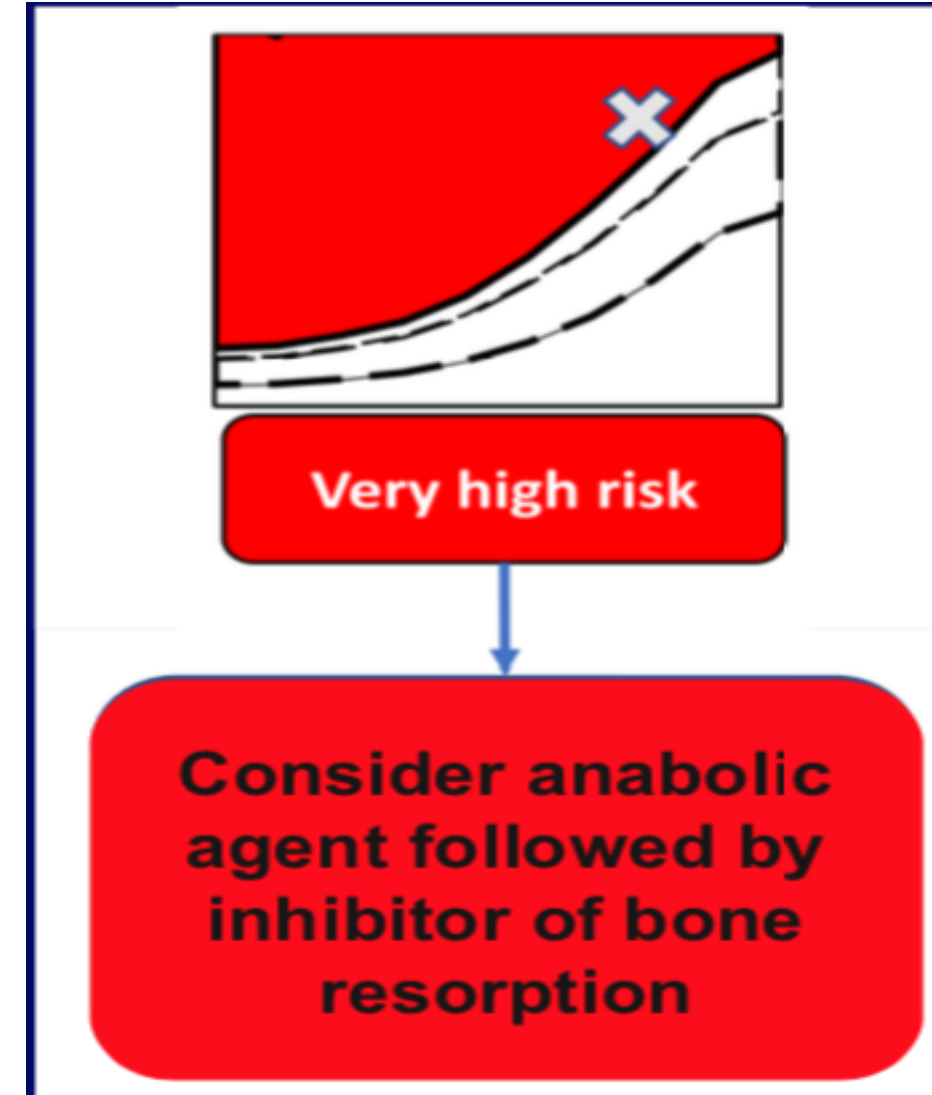
Camacho PM et al. *Endocr Pract* 2020;26(Suppl 1):1-46

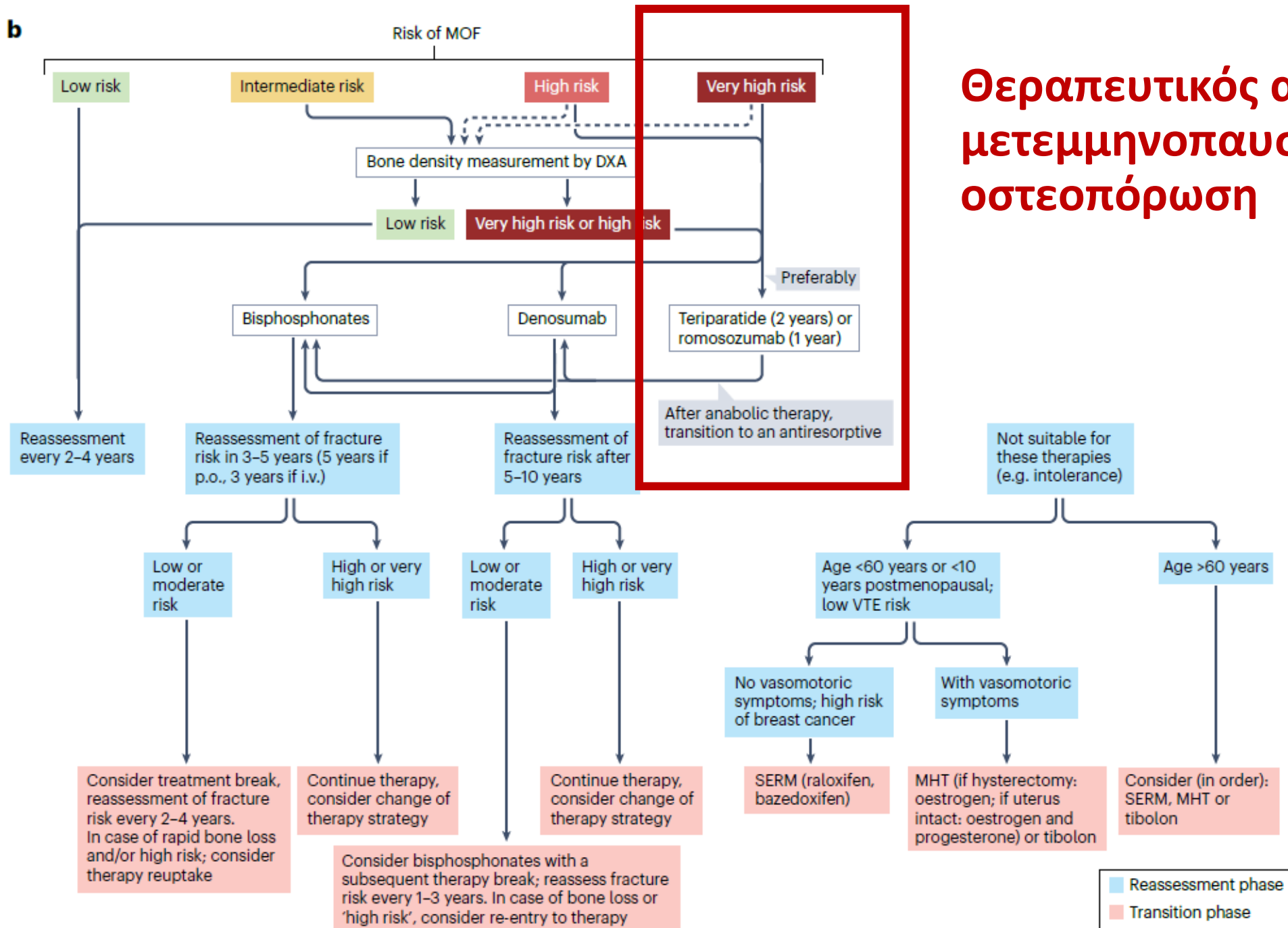
Very high risk patients

- *Fracture within the past 12 months*
- *Multiple fractures have previously occurred*
- *Fracture has occurred during osteoporosis therapy*
- *Fracture has occurred owing to medication*
- *Very low T-score (less than -3.0)*
- *FRAX risk (calculated 10-year) > 30% for MOF >4.5% at the hip*

Επιλογή θεραπείας ανάλογα τον κίνδυνο κατάγματος

Σε ασθενείς με πολύ υψηλό κίνδυνο κατάγματος συνιστάται αναβολική θεραπεία



b

Θεραπευτικός αλγόριθμος στην μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση

Αναβολικές Θεραπείες

Τεριπαρατίδη

- Διάρκεια αγωγής 24 μήνες (καθημερινή υποδόρια χορήγηση)

Romosozumab

- Διάρκεια αγωγής 12 μήνες (δύο υποδόριες ενέσεις 105 mg)

Θεραπευτικές

Ενδείξεις

Τεριπαρατίδη

- Θεραπεία οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και άντρες με αυξημένο κίνδυνο για κάταγμα
- Θεραπεία οστεοπόρωσης από γλυκοκορτικοειδή σε γυναίκες και άντρες

Romosozumab

- Θεραπεία οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με υψηλό κίνδυνο κατάγματος

Αντενδείξεις

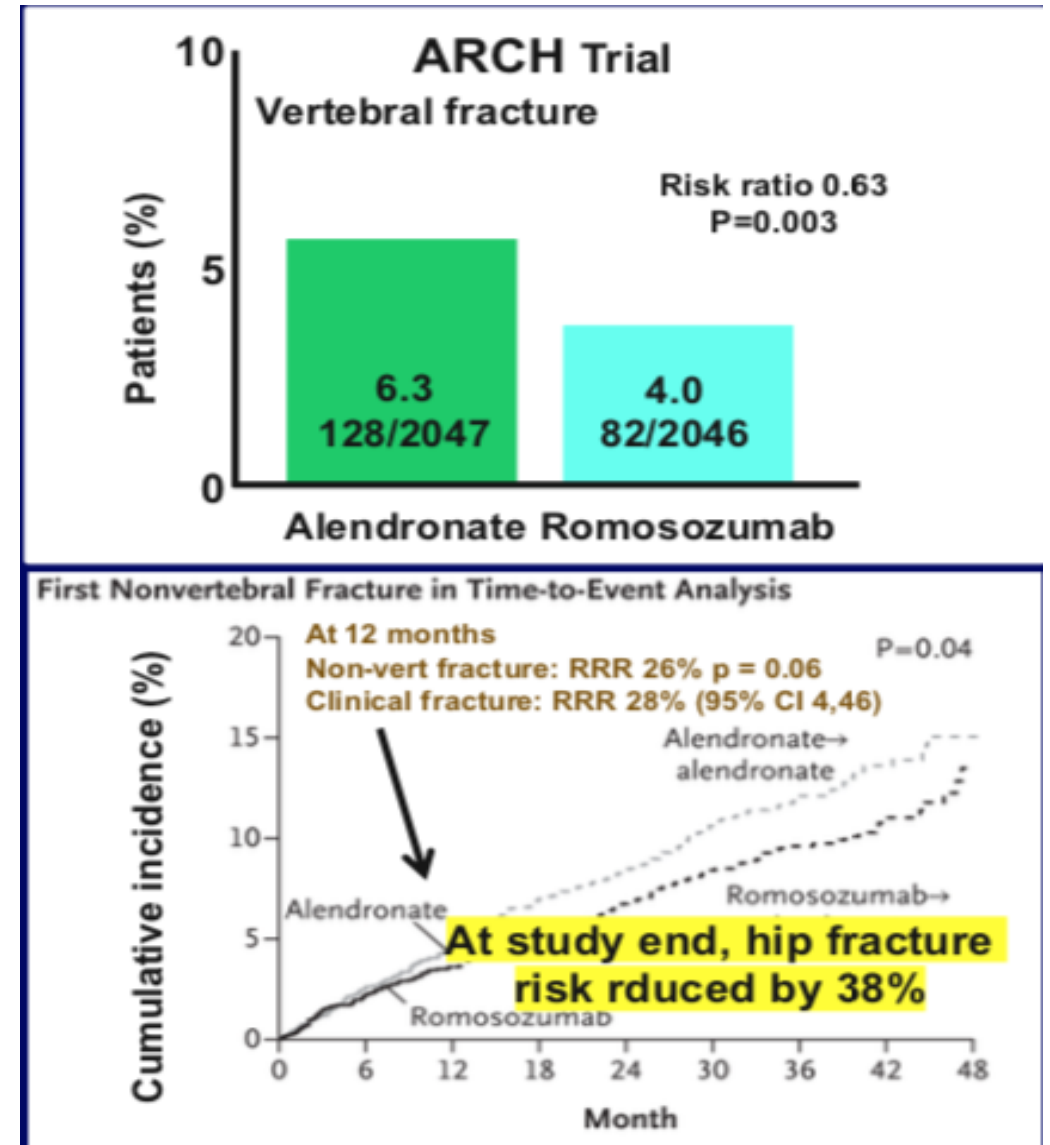
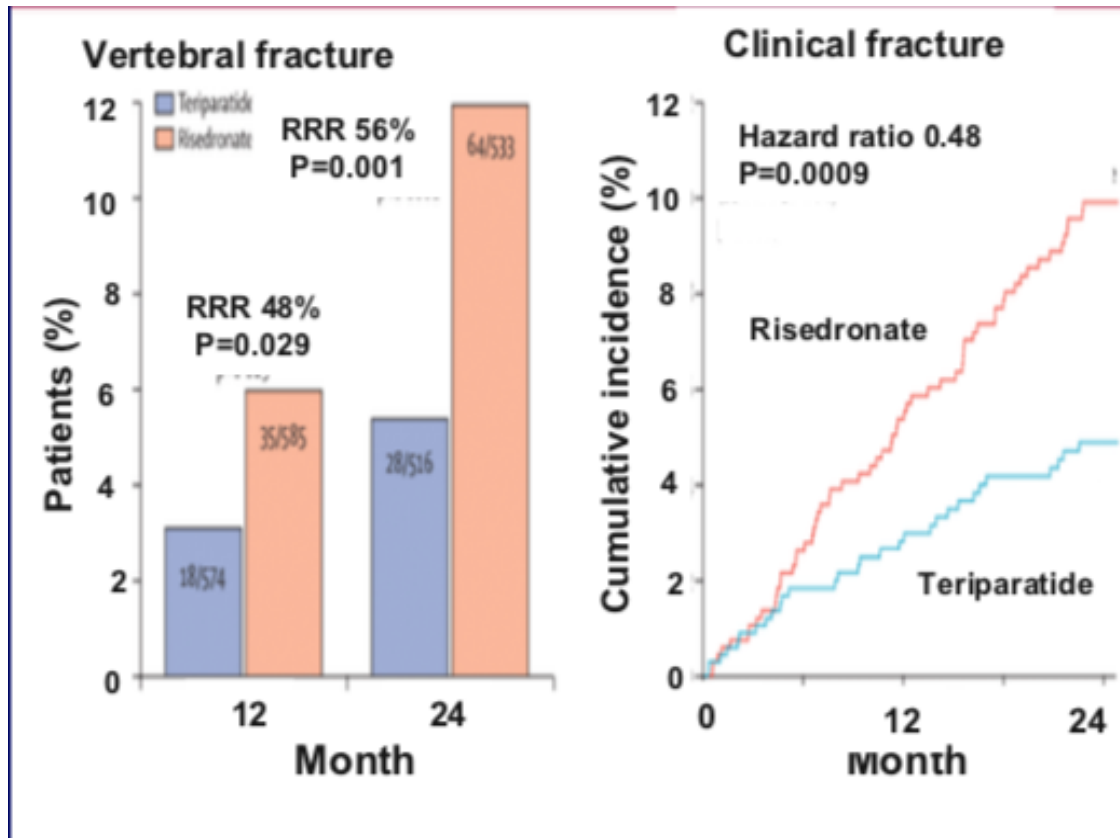
- Κύηση και θηλασμός
- Προϋπάρχουσα υπερασβεστιαμία
- Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια
- Άλλες μεταβολικές παθήσεις των οστών (περιλαμβανομένου του υπερπαραθυρεοειδισμού και της νόσου Paget των οστών)
- Μη-ερμηνεύσιμες αυξήσεις των τιμών της αλκαλικής φωσφατάσης
- Ασθενείς με κακοήθειες σκελετού ή οστικές μεταστάσεις

- Υπασβεστιαμία
- Ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου

Αναβολική θεραπεία vs Διφωσφονικών

Teriparatide and romosozumab reduce fracture risk better than do oral bisphosphonates

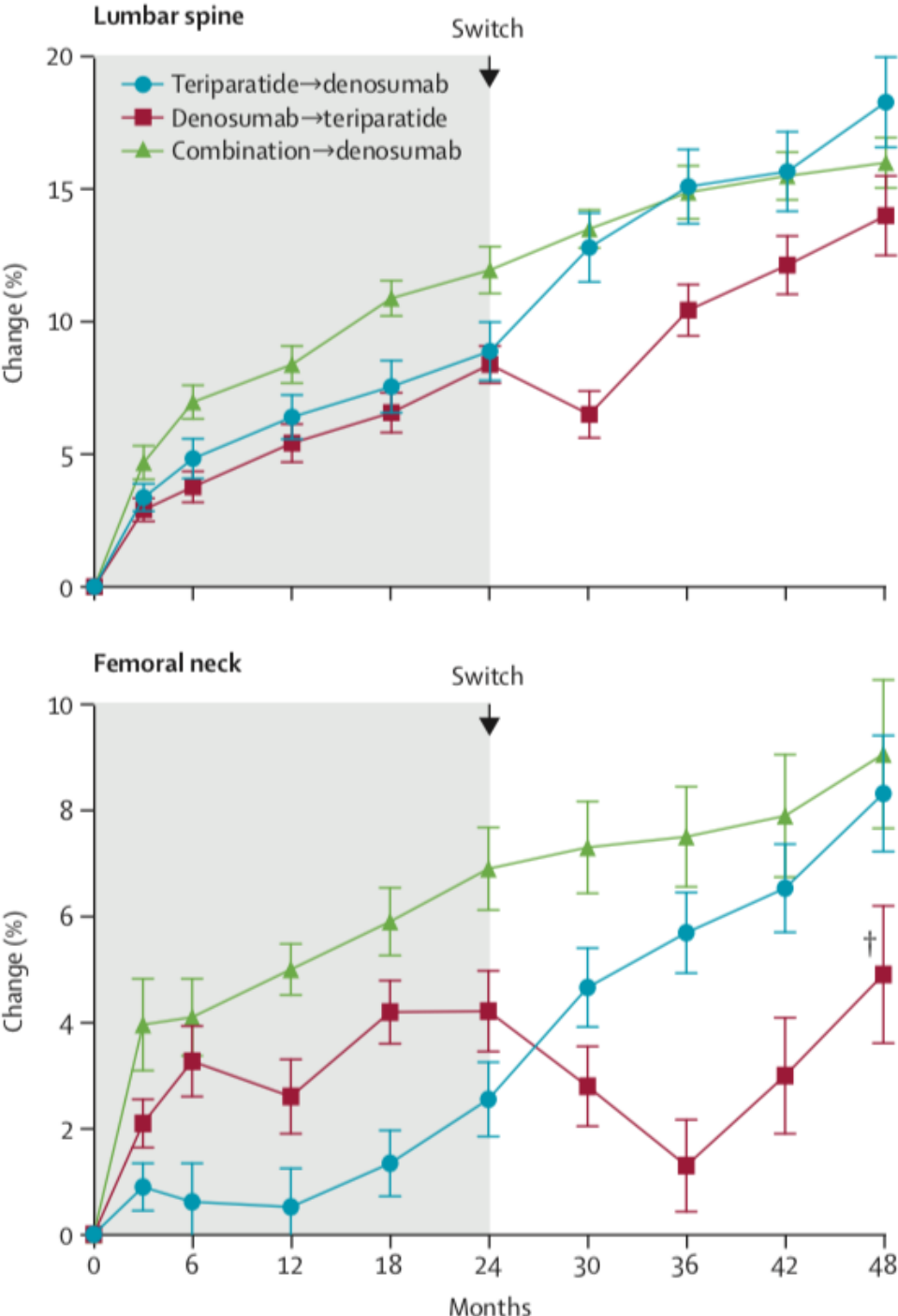
VERO Study



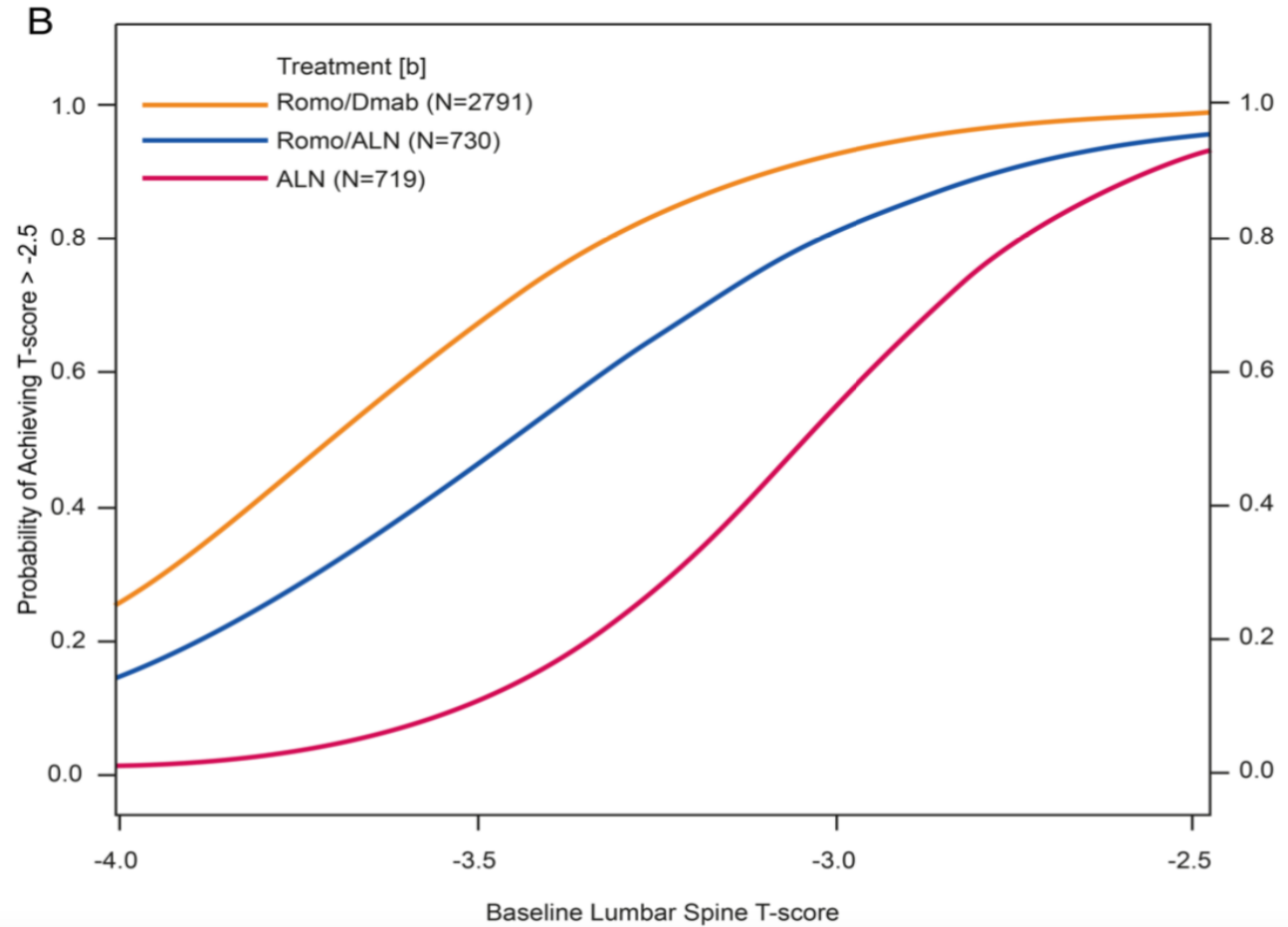
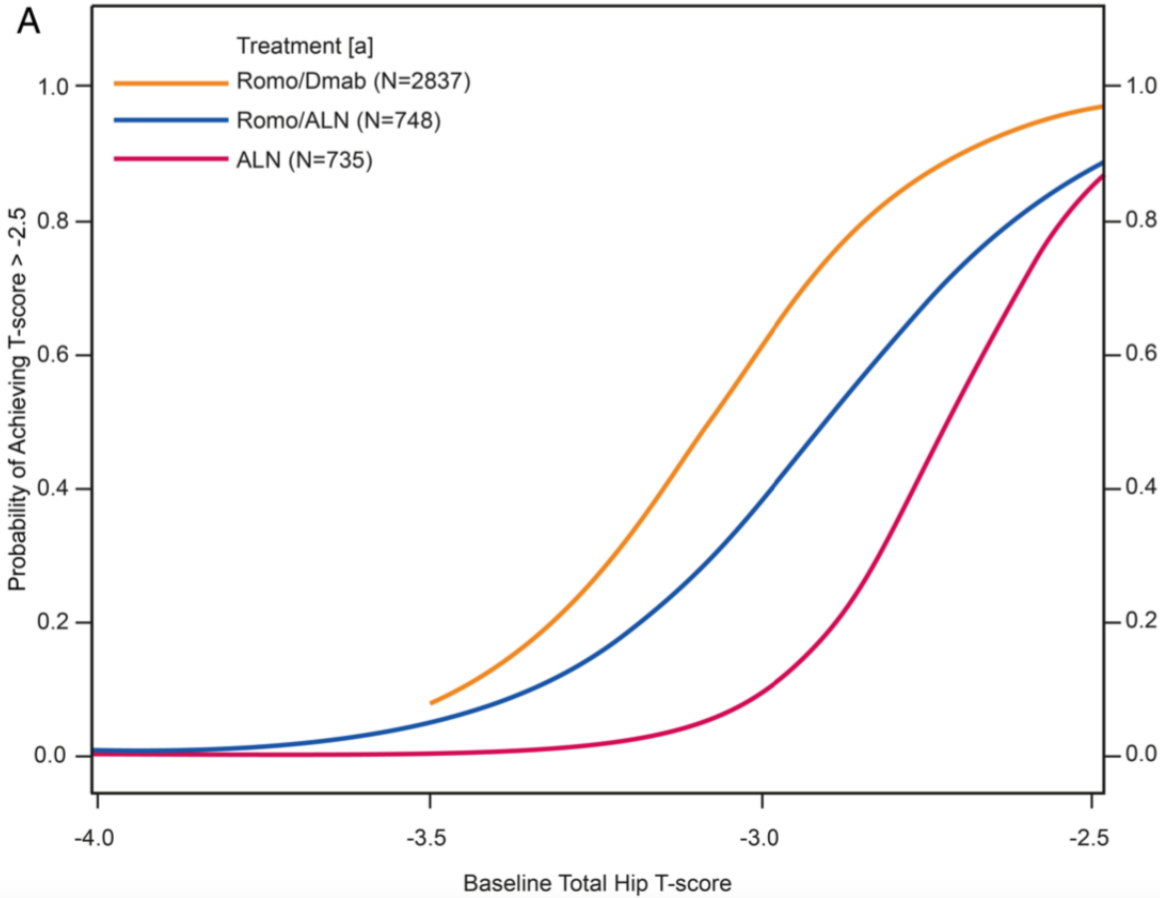
Osteoporosis Treatment Sequence : 4 Year Sequential Treatment with Teriparatide and Denosumab (DATA –Switch)

Greater BMD gains when an anabolic agent is used first followed by a potent antiresorptive agent, as compared to when an anabolic is used second line after therapy with an antiresorptive

- Green: Combination Teriparatide +Denosumab for 2 years followed by Denosumab for 2 years
- Red: Denosumab for 2 years followed by Teriparatide for 2 years
- Blue: Teriparatide for 2 years followed by Denosumab for 2 years



Romozumab Followed by Antiresorptive Treatment Increases the Probability of Achieving Bone Mineral Density Treatment Goals

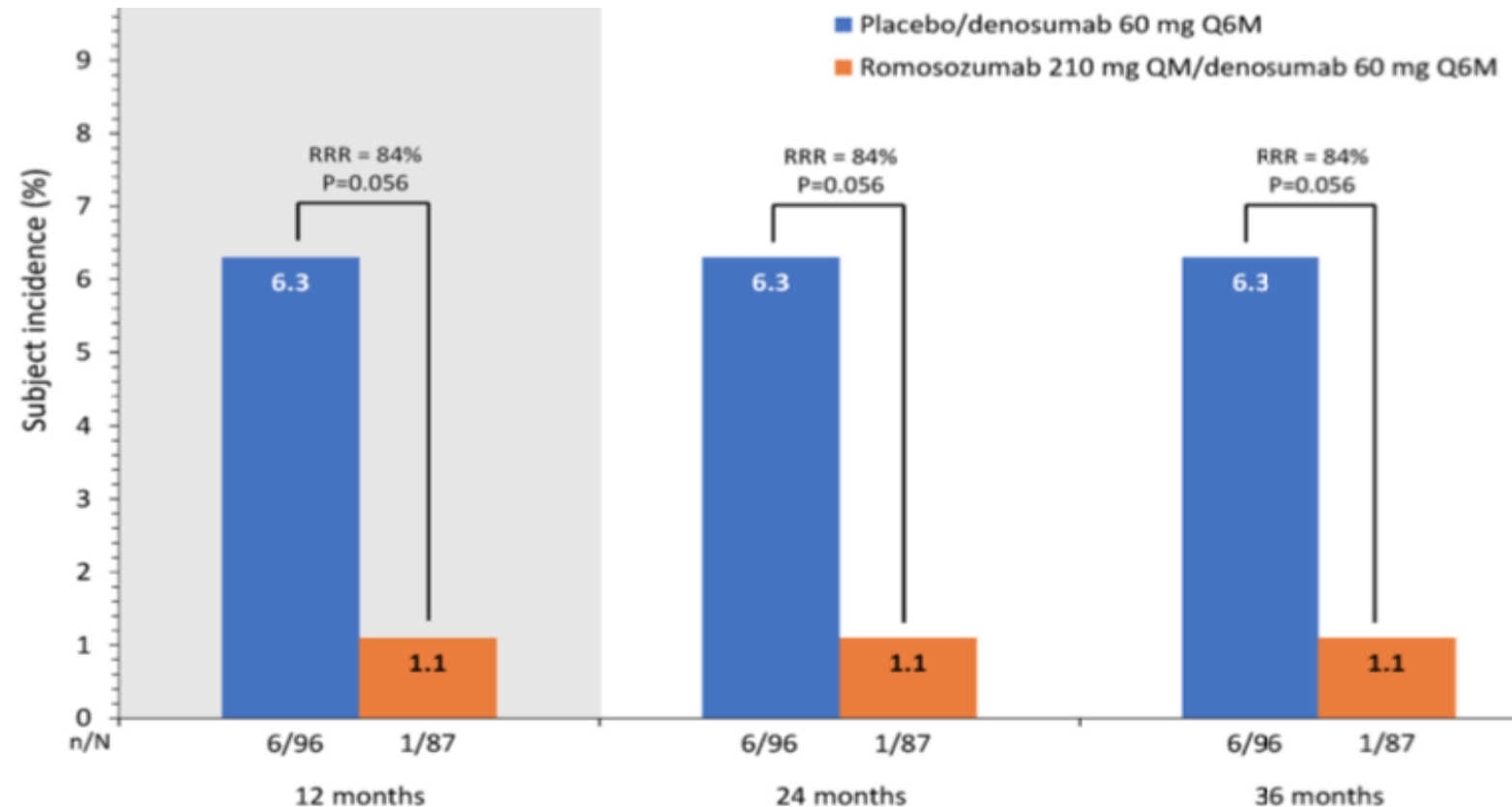




Romozosumab followed by denosumab in Japanese women with high fracture risk in the FRAME trial

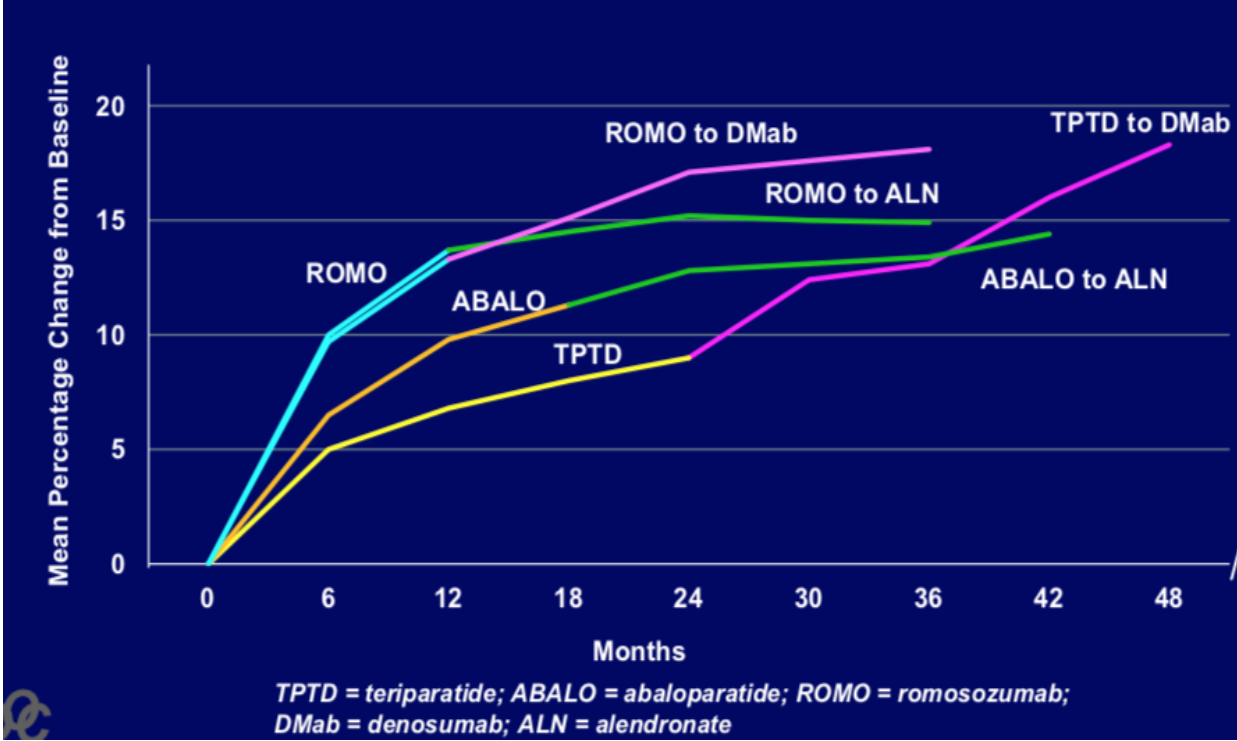
Akimitsu Miyauchi¹ · Etsuro Hamaya² · Wenjing Yang³ · Kiyoshi Nishi² · Cesar Libanati⁴ · Cae Tolman⁵ · Junichiro Shimauchi²

Received: 30 June 2020 / Accepted: 20 August 2020

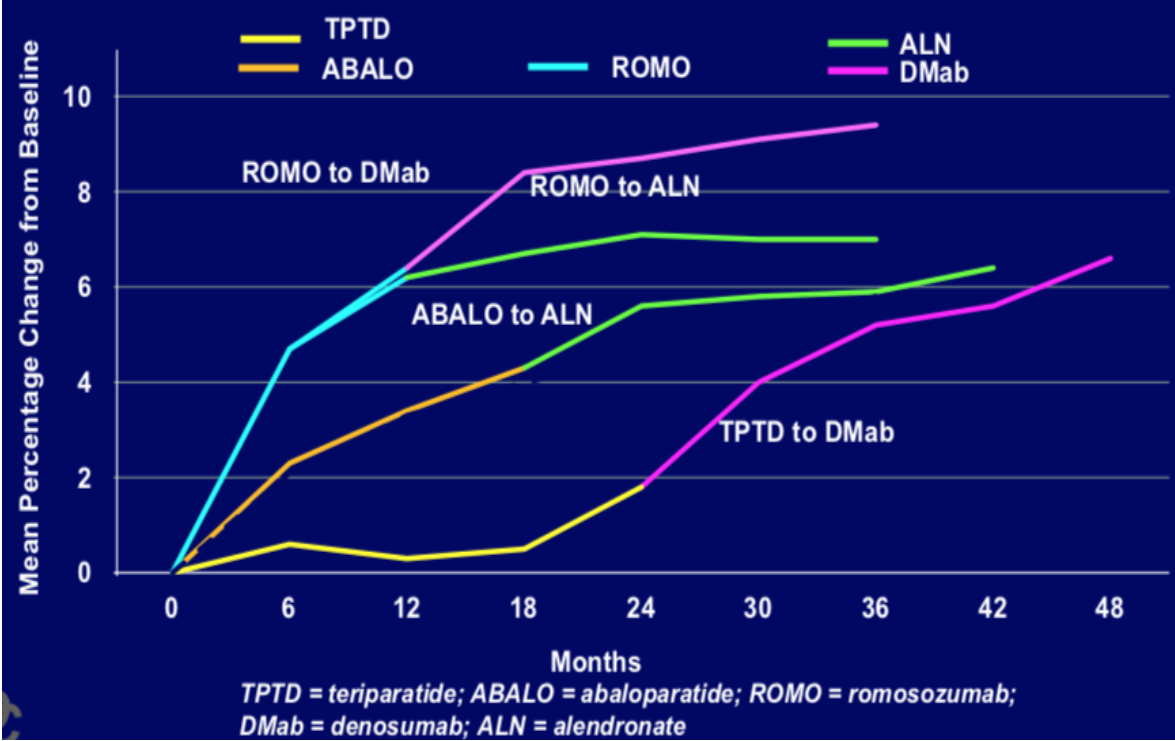


Osteoporosis Therapies -*Bone Mineral Density*

Lumbar Spine



Total Hip



Περίπτωση 3

Γυναίκα 65 ετών λαμβάνει από 4 ετίας αγωγή με ριζεδρονάτη 35mg και έχει T-score σε αριστερό ισχίο -2,0 και στο O2-O4 -2,6. Οι τιμές της BMD είναι σταθερές την τελευταία 3ετία. Ελεύθερο οικογενειακό και ατομικό ιστορικό. Πριν 4 μήνες αναφέρει ραχιαλγία, έγινε α/α έλεγχος όπου φάνηκαν 2 σπονδυλικά κατάγματα. Ποια θα είναι η αντιμετώπιση της ασθενούς;

A. Να συνεχίσει την ίδια αγωγή για άλλο ένα χρόνο, να συμπληρώσει 5ετία

B. Να γίνει αλλαγή σε άλλο διφωσφονικό

Γ. Να χορηγηθεί denosumab

Δ. Να χορηγηθεί τεριπαρατίδη για 2 χρόνια

E. Να χορηγηθεί romosozumab για ένα χρόνο

ΣΤ. Να γίνει 1 έγχυση ζολενδρονικού 5mg iv

Z. **Να χορηγηθεί αναβολική θεραπεία και εν συνεχεία denosumab ή διφωσφονικά**



ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ
ΕΝΩΣΗ ΓΙΑ ΤΗ
ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΗ
ΥΓΕΙΑ

www.epenmy.gr

ΗΜΕΡΙΔΑ

Οστεο πόρω σης

Αντιμέτωπη περιστατικών

*Που βρισκόμαστε σήμερα;
30 χρόνια μετά
το πρώτο φάρμακο
για την Οστεοπόρωση*

Διάλογος των 3 ειδικοτήτων
Ορθοπαιδικοί, Ενδοκρινολόγοι, Ρευματολόγοι

27 Σεπτεμβρίου
Παρασκευή 2024
18:00 - 22:00 μ.μ.

Ξενοδοχείο
Royal Olympic Athens
Στύλοι του Ολυμπίου Διός

✦ Θα ακολουθήσει δείπνο στο
Roof Garden "ΙΟΑΝΝΙΣ" στον
7^ο όροφο του ξενοδοχείου



Global Events
www.globalevents.gr