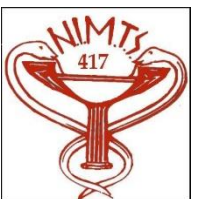


Αντι-οστεοκλαστικές Θεραπείες: Προβλήματα μακροχρόνιας χορήγησης

Αλέξιος Ηλιόπουλος
Ρευματολογικό Τμήμα ΝΙΜΤΣ



Περίγραμμα της παρουσίασης

- Νεότερα δεδομένα στην οστεονέκρωση της γνάθου και τα άτυπα κατάγματα του μηριαίου από ΔΦ
- Denosumab και οστεονέκρωση της γνάθου
- Διακοπή ή συνέχιση αγωγής ΔΦ με την συμπλήρωση 5ετούς χορήγησης;
- Διακοπή αγωγής με Denosumab

Οστεονέκρωση της γνάθου



Sook-Bin Woo, *Ann Intern Med.* 2006;144:753-761

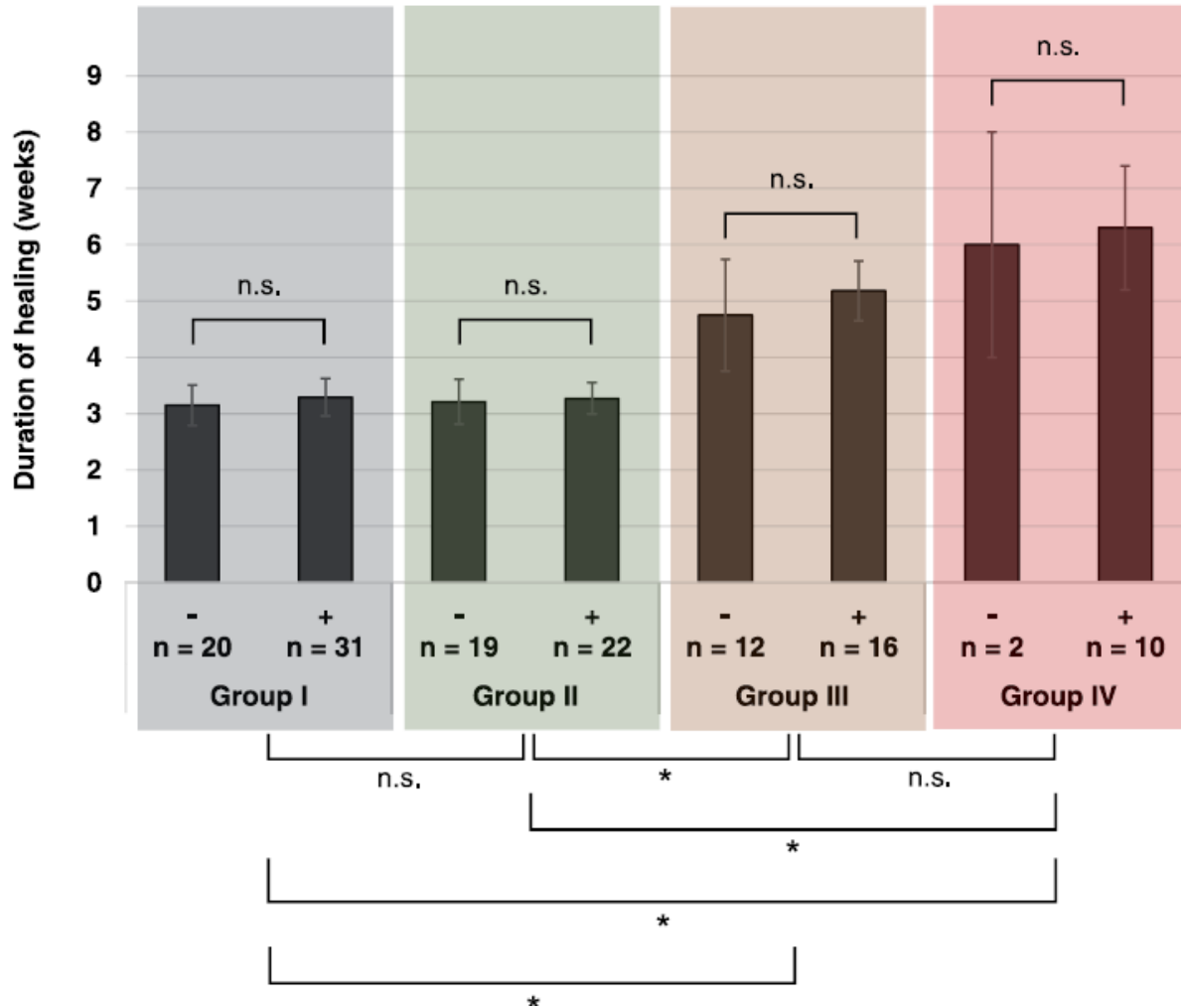
- Οστεονέκρωση της γνάθου είναι μια περιοχή εκτεθειμένου οστού στη στοματική κοιλότητα, η οποία δεν καλύπτεται επί 8 εβδομάδες από την εντόπισή της από επαγγελματία υγείας σε ασθενή που έχει λάβει αγωγή με διφωσφονικά ή denosumab, και δεν έχει λάβει ακτινοθεραπεία στην κρανιοπροσωπική περιοχή, ούτε έχει τοπική κακοήθεια
- Ποσοστό 69-86% του συνόλου των περιπτώσεων έχουν αναφερθεί μετά εξαγωγή οδόντων

ΔΦ και οστεονέκρωση της γνάθου



- Ασθενής ηλικίας 76 ετών με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα από 10ετίας έλαβε αγωγή με χαμηλή δόση κορτιζόνης, λεφλουνομίδη 20mg 1x1, αλενδρονάτη με βιταμίνη D 5600 1/εβδομάδα
- Μετά από 7 έτη, επανήλθε στο εξωτερικό ιατρείο με εικόνα οστεονέκρωσης της γνάθου

Καθυστερημένη επούλωση οδοντιατρικού τραύματος



- Έχει παρατηρηθεί καθυστέρηση στην επούλωση του τραύματος μετά εξαγωγή οδόντων σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά για διάστημα μεγαλύτερο των 5 ετών
- Η καθυστέρηση στην επούλωση δεν θεωρείται οστεονέκρωση της γνάθου
- Σε 274 εξαγωγές οδόντων καμία περίπτωση οστεονέκρωσης

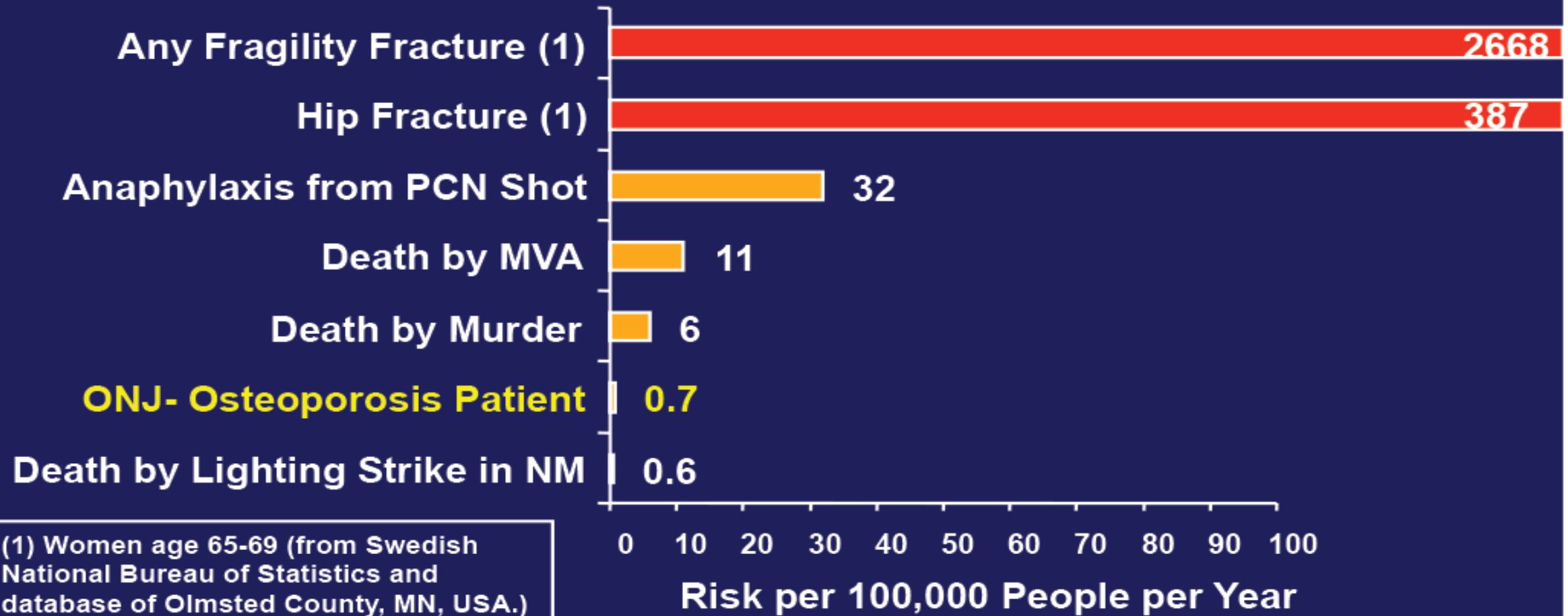
Case-Based Review of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and Application of the International Recommendations for Management From the International Task Force on ONJ

Aliya A. Khan,^{*1} Archie Morrison,² David L. Kendler,³ Rene Rizzoli,⁴ David A. Hanley,⁵ Dieter Felsenberg,⁶ Laurie K. McCauley,⁷ Felice O’Ryan,⁸ Ian R. Reid,⁹ Salvatore L. Ruggiero,^{10,11,12} Akira Taguchi,¹³ Sotirios Tetradis,¹⁴ Nelson B. Watts,¹⁵ Maria Luisa Brandi,¹⁶ Edmund Peters,¹⁷ Teresa Guise,¹⁸ Richard Eastell,¹⁹ Angela M. Cheung,^{20,21,22} Suzanne N. Morin,²³ Basel Masri,²⁴ Cyrus Cooper,^{25,26,27} Sarah L. Morgan,²⁸ Barbara Obermayer-Pietsch,²⁹ Bente L. Langdahl,³⁰ Rana Al Dabagh,³¹ K. Shawn Davison,³² George K. Sándor,³³ Robert G. Josse,³⁴ Mohit Bhandari,³⁵ Mohamed El Rabbany,³⁶ Dominique D. Pierroz,³⁷ Riad Sulimani,³⁸ Deborah P. Saunders,³⁹ Jacques P. Brown,⁴⁰ Juliet Compston⁴¹ on behalf of the International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw

Οστεονέκρωση της γνάθου: Επιδημιολογία

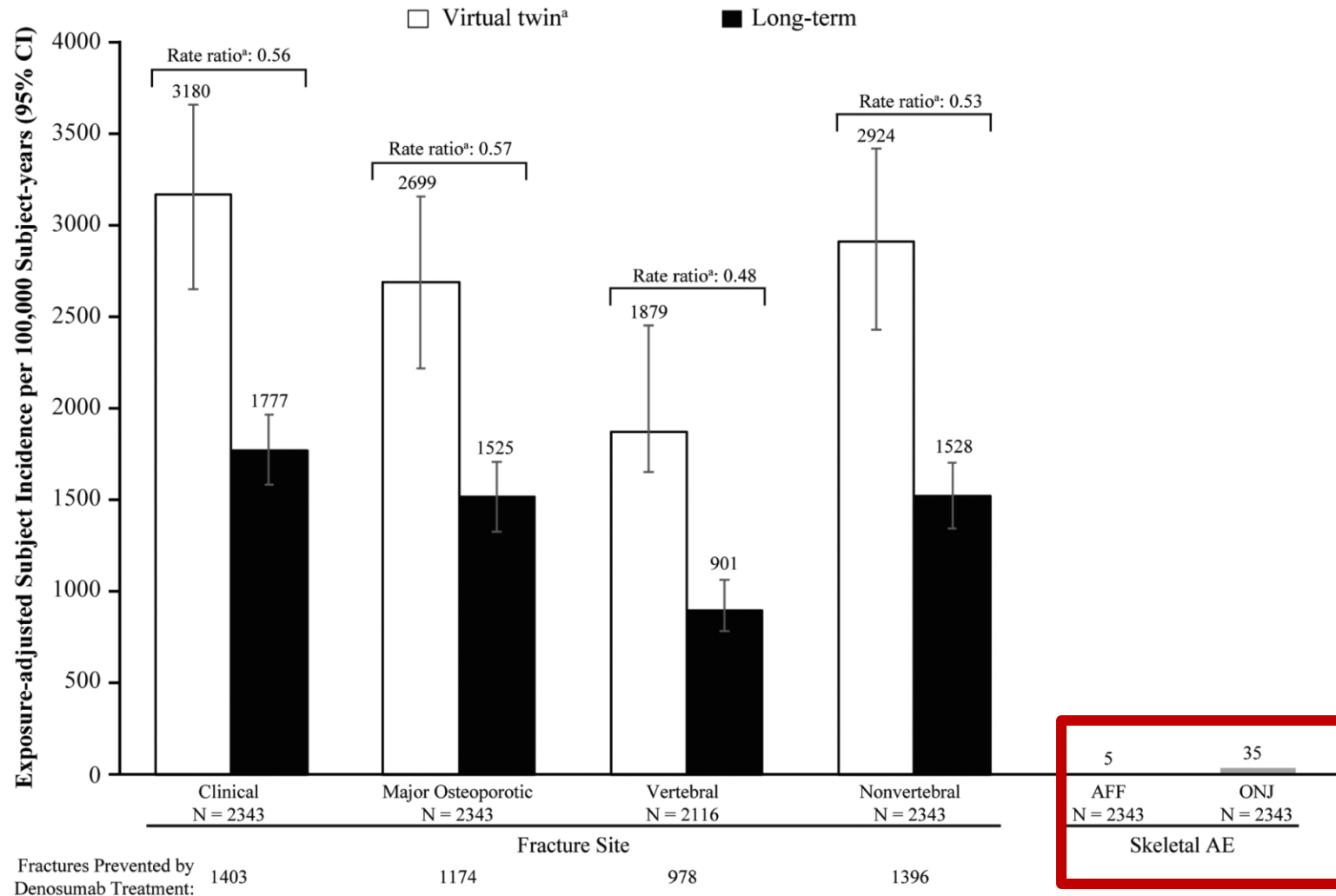
- Ο κίνδυνος της οστεονέκρωσης της γνάθου με χαμηλή δόση ΔΦ ή denosumab σε ασθενείς με οστεοπόρωση εκτιμάται **μεταξύ 1 στις 10.000 και 1 στις 100.000 ανά έτος χρήσης**, και εμφανίζεται ελάχιστα ή καθόλου αυξημένος σε σύγκριση με την εμφάνιση ONJ στον γενικό πληθυσμό που δεν έχει λάβει καθόλου θεραπεία οστεοπόρωσης
- Σε ασθενείς με νεοπλασματικό νόσημα, η οστεονέκρωση της γνάθου έχει βρεθεί να φθάνει σε ποσοστό **1 έως 15%** των ασθενών που λαμβάνουν υψηλή δόση denosumab ή ΔΦ

Comparative Risks



Kanis JA et al. Osteoporos Int. 2001;12:417-427. Pharmcoepidemiol Drug Saf. 2003;12:195-202. National Center for Health Statistics. JADA. 2006;137:1144-1150. www.nssl.noaa.gov/papers/techmemos/NWS-SR-193/techmemo-sr193-4.html

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

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

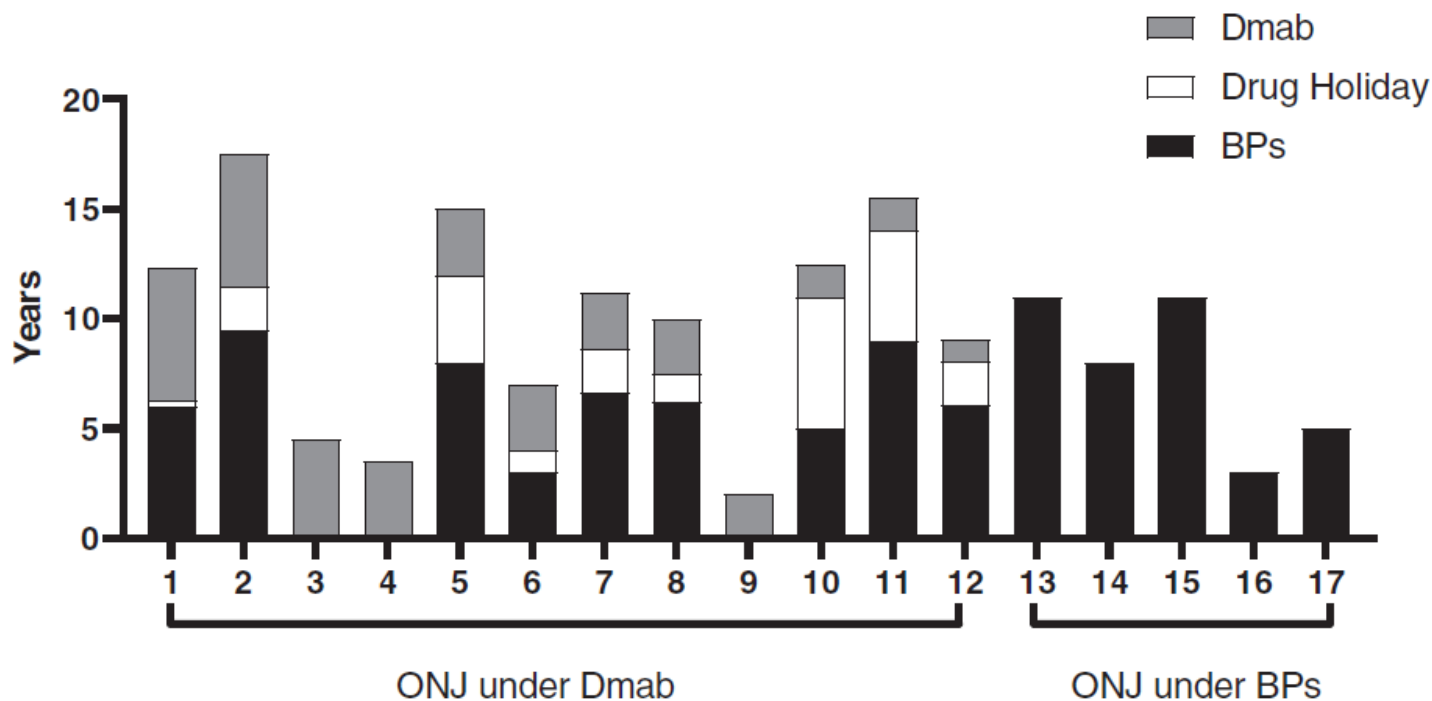


Denosumab therapy

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.

Osteonecrosis of the Jaw and Antiresorptive Agents in Benign and Malignant Diseases: A Critical Review Organized by the ECTS

Athanasios D. Anastasilakis,^{1,*} Jessica Pepe,^{2,*} Nicola Napoli,^{3,*} Andrea Palermo,^{3,} Christos Magopoulos,⁴ Aliya A. Khan,⁵ M. Carola Zillikens,⁶ and Jean-Jacques Body⁷

A. Dental procedures during antiresorptive therapy

Patients at low risk of ONJ

Conservative treatments (restorative treatment, non-surgical endodontic treatment, prosthodontic/orthodontic therapy) are safe

Elective dentoalveolar surgery, simple extractions, and procedures that do not involve osteotomy are considered to be of low risk

Placement of dental implants entails small risk

Antimicrobial mouthwash before/after procedure is advised. Systemic antibiotics are also advised in nonconservative treatments

Antiresorptive treatment management

Osteoporotic patients



Do not discontinue bisphosphonates

Do not discontinue denosumab—perform procedure preferably 5-6 mo following the last injection

Lower doses of antiresorptives? No supporting evidence

Νεότερες οδηγίες στην ΟΝΓ από αντι-οστεοκλαστική θεραπεία

Osteonecrosis of the Jaw and Antiresorptive Agents in Benign and Malignant Diseases: A Critical Review Organized by the ECTS

Athanasios D. Anastasilakis,^{1,*}  Jessica Pepe,^{2,*} Nicola Napoli,^{3,*} Andrea Palermo,^{3,} 
Christos Magopoulos,⁴ Aliya A. Khan,⁵ M. Carola Zillikens,⁶ and Jean-Jacques Body⁷

Patients at high risk of ONJ

Mild conservative treatments (restorative treatment, removal of dental caries) are usually safe

Nonsurgical endodontic treatment has a small risk—could be an alternative to extraction

Root canal treatment and/or decoronation preferred over extraction

Antimicrobial mouthwash, systemic antibiotics before/after the procedure, avoidance of anesthetic agents that contain vasoconstrictor, avoidance of gingival tissue damage

Denture wearing not prohibited (avoid exerting excessive pressure or friction)

Antiresorptive treatment management

Osteoporotic patients

Bisphosphonates could be discontinued (at least 1 wk before and until surgical site healing)

Do not discontinue denosumab—perform procedure preferably 5-6 months following last injection — perform next denosumab injection 4-6 wk after the procedure but not > 4 wk later than it should be done

Consider replacing antiresorptives with teriparatide

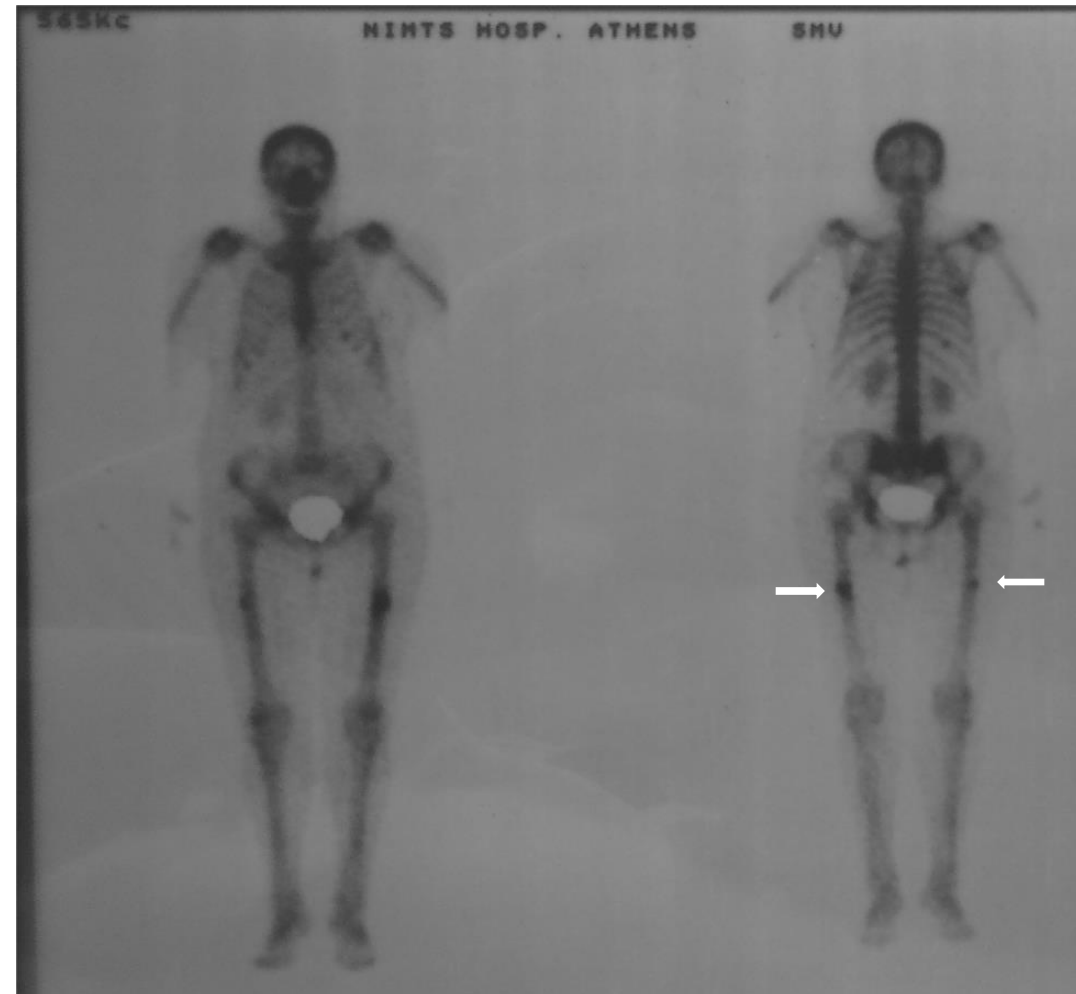
Νεότερες οδηγίες στην ΟΝΓ από αντι-οστεοκλαστική θεραπεία

Τυπικά και άτυπα κατάγματα του μηριαίου



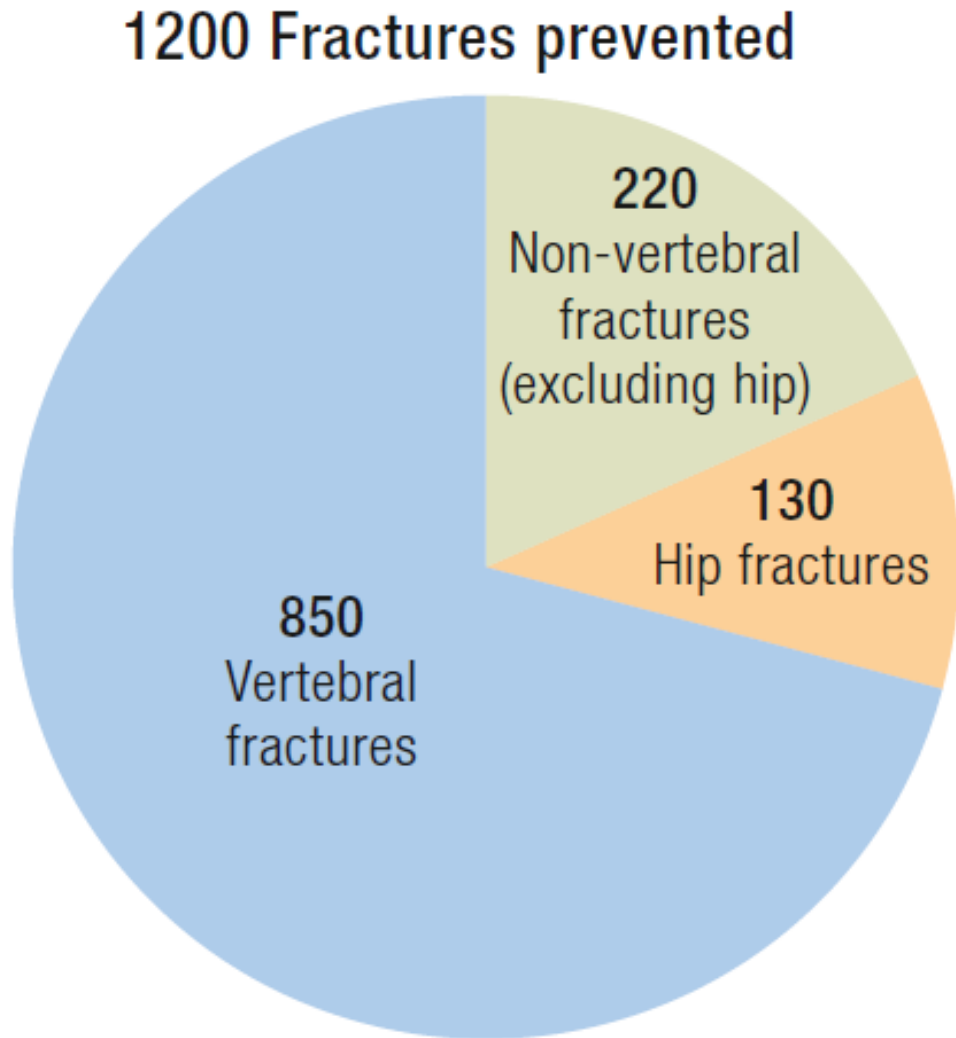
Συνήθη (A, B) και άτυπα (C, D) κατάγματα του μηριαίου

Άτυπα κατάγματα του μηριαίου από ΔΦ



- Γυναίκα ηλικίας 62 ετών, σε συνεχή λήψη ΔΦ από 10ετίας
- Άλγος στη μεσότητα των μηρών από εξαμήνου
- Πλήρης εργαστηριακός έλεγχος χωρίς ευρήματα

ΔΦ και Άτυπα Κατάγματα του Μηριαίου: Αναλογία ωφέλειας προς κίνδυνο



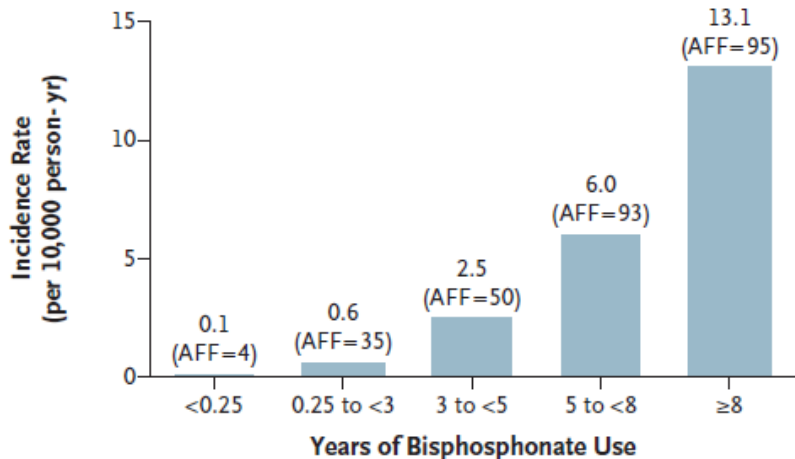
Αριθμός καταγμάτων που προλαμβάνονται, έναντι ενός άτυπου κατάγματος του μηριαίου που θα εμφανιστεί σε οστεοπορωτικές γυναίκες μετά 3 έτη λήψης ΔΦ

ORIGINAL ARTICLE

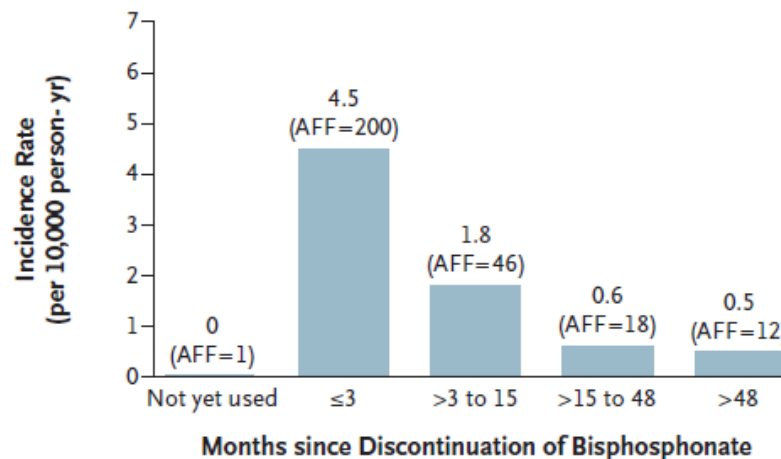
Atypical Femur Fracture Risk versus Fragility Fracture Prevention with Bisphosphonates

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

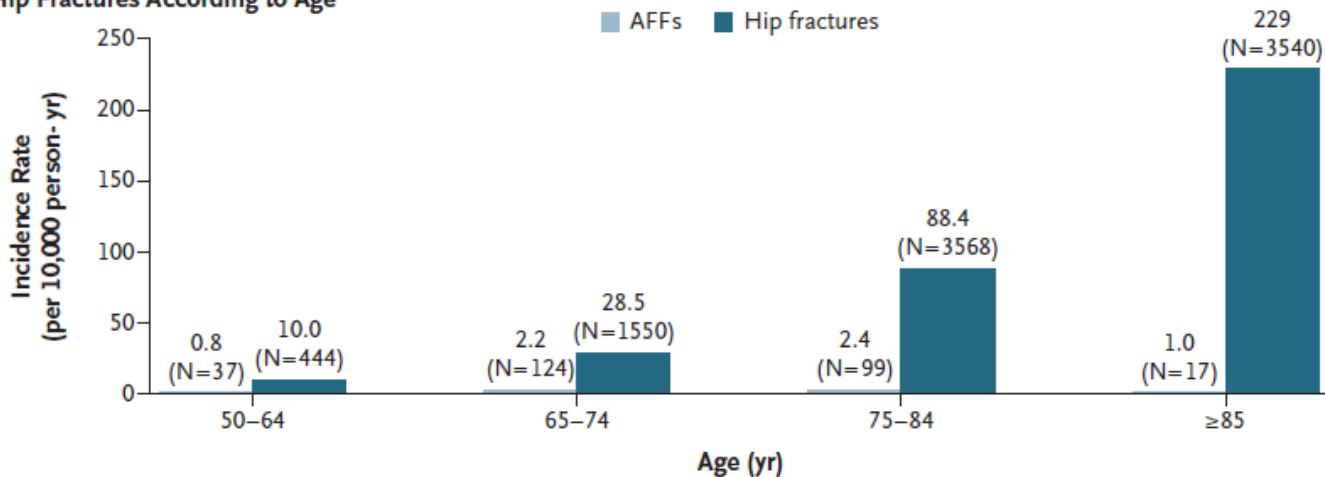
C AFFs According to Cumulative Bisphosphonate Exposure



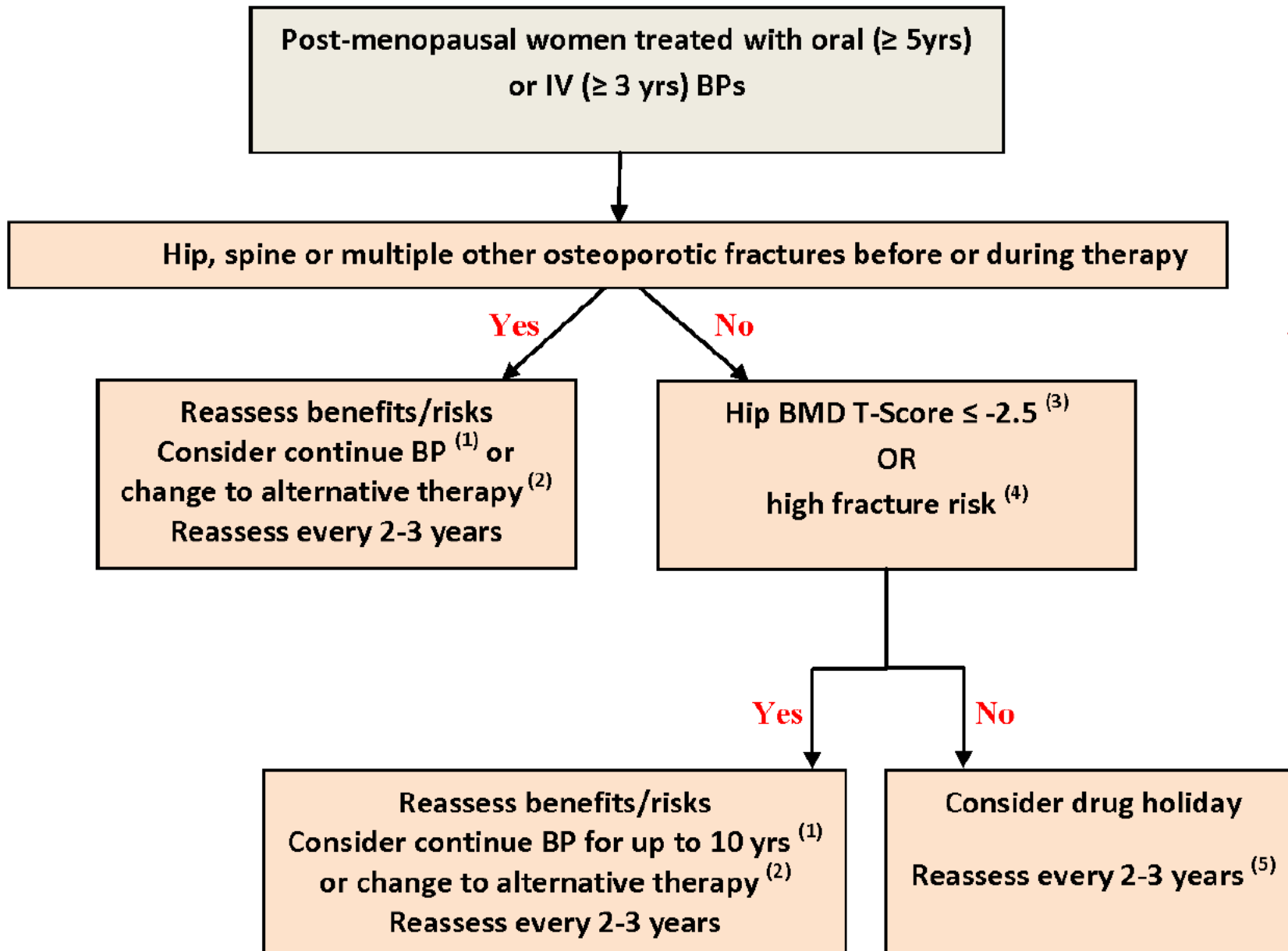
D AFFs According to Time since Bisphosphonate Discontinuation



E AFFs and Hip Fractures According to Age



- Kaiser Permanente Southern California health care system; women were followed from January 1, 2007, to November 30, 2017
- Among 196,129 women, 277 atypical femur fractures occurred
- The incidence of atypical fractures increased as duration of bisphosphonate use increased, from 0.07 per 10,000 person-years among women with less than 3 months of bisphosphonate use to 13.10 per 10,000 person-years among those with 8 years or more of use



Αλγόριθμος θεραπείας σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση σε μακροχρόνια χορήγηση ΔΦ

Drug Holiday: Προστατευτική δράση των ΔΦ μετά την διακοπή της θεραπείας

Η προστατευτική δράση των ΔΦ στην BMD διαρκεί για 2–3 έτη μετά την διακοπή τους για την αλενδρονάτη και πιθανά 1-2 έτη για την ιμπανδρονάτη και την ριζεδρονάτη

Τι θα συμβεί με το Drug Holiday;

Table: Hip fracture Rate for BP Drug Holiday >2 years

Cohort	Women, n	Number of hip fractures, n	Crude Incidence Rate per 1000 person-years	Adjusted* Hazard Ratio (95% CI)
Any BP	160,369	4,823	14.0	1.22 (1.11 – 1.34)
Alendronate users	81,287	2,245	13.1	1.28 (1.12 – 1.46)
Risedronate users	9,823	269	13.8	1.45 (1.00 - 2.11)
Zoledronate users	13,885	367	18.0	1.31 (0.94 - 1.82)
Prior fragility fracture	6,914	430	37.4	1.38 (1.01 – 1.89)

160.369 γυναίκες συμπεριελήφθησαν στην ανάλυση και 36% υποβλήθηκαν σε drug holiday των ΔΦ για >12 μήνες. Συνολικά, κατά την διάρκεια μέσης παρακολούθησης 2,7 ετών, υπήρξαν 4.823 κατάγματα ισχίου. Σε σύγκριση με όσους συνέχισαν την χρήση ΔΦ, η συχνότητα καταγμάτων του ισχίου ήταν σημαντικά αυξημένη στις γυναίκες που υποβλήθηκαν σε drug holidays των ΔΦ.

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.

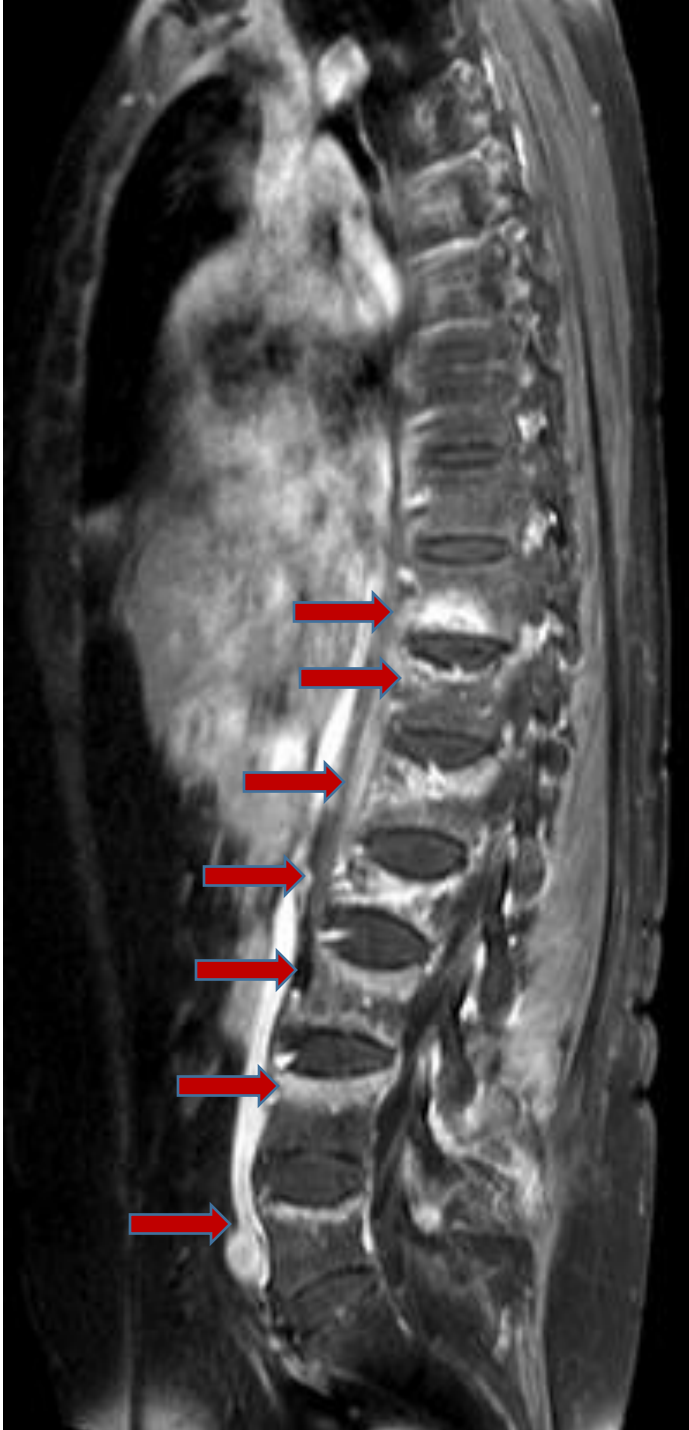
Our patient does not appear to be at particularly high risk for atypical femur fracture since she is not taking glucocorticoids, nor is she very lean (BMI <18.5) — both important risk factors for these fractures. Thus, the benefits from further reduction in fracture risk from continued therapy for an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

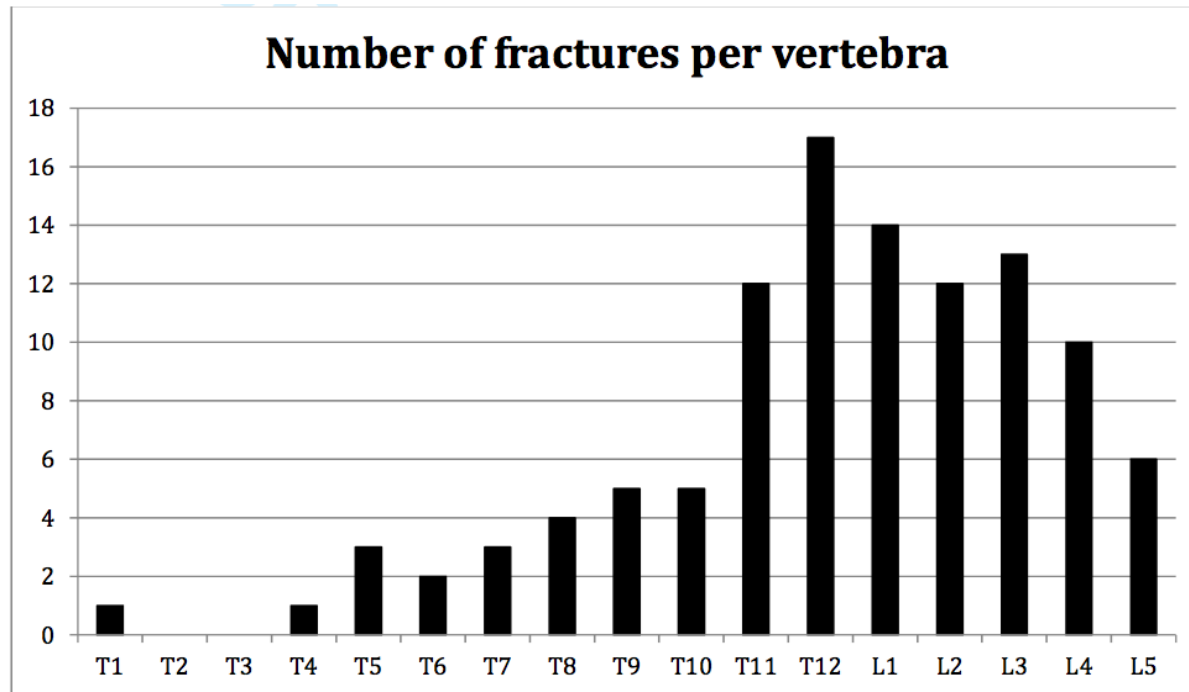
Although evidence remains insufficient to reliably predict fracture risk after discontinuation of a molecule that is retained and recycled, perhaps for life, the risks of atypical femur fractures and osteonecrosis of the jaw along with the available data lead me to favor discontinuing alendronate in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

Κατάγματα από διακοπή ή καθυστέρηση δόσης Denosumab

Γυναίκα ηλικίας 64 ετών τον Ιούνιο του 2020 παρουσίασε έντονη οσφυαλγία η οποία θεωρήθηκε μηχανικής αρχής και αντιμετωπίστηκε 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.



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

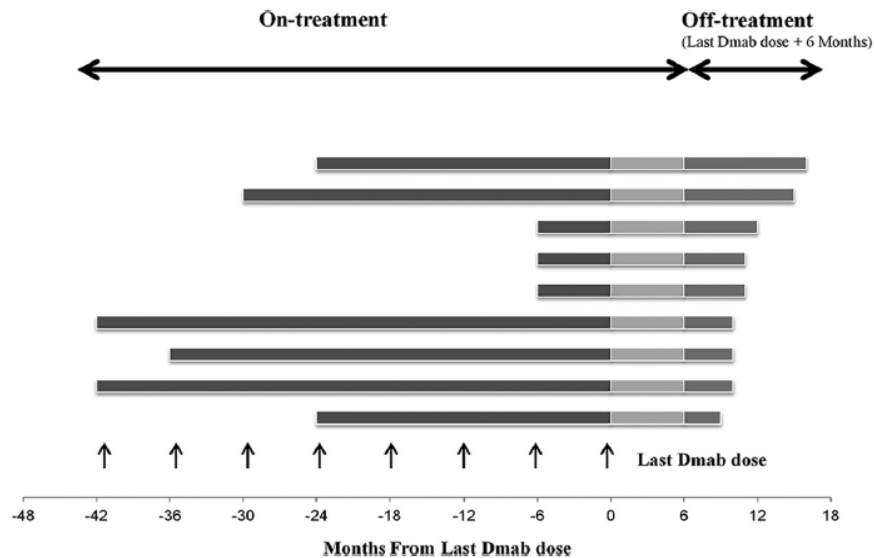


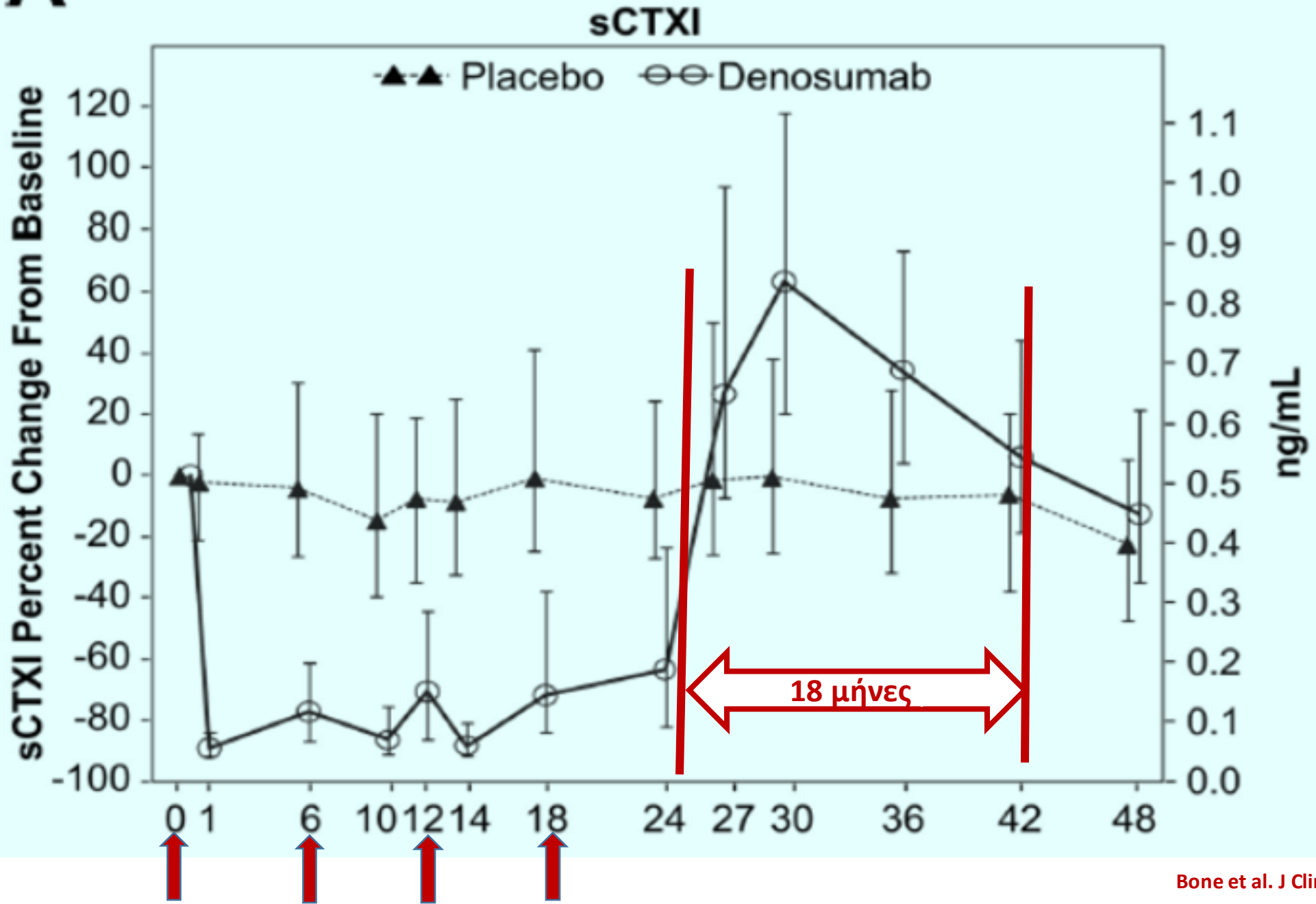
- 4,7 κατάγματα ανά ασθενή
- Περισσότεροι οι ασθενείς σε αγωγή >2 έτη
- Όλα τα κατάγματα 8-16 μήνες από την τελευταία ένεση Denosumab
- 83% των ασθενών δεν είχαν λάβει προηγούμενη αγωγή

Κατανομή των σπονδυλικών καταγμάτων

RAVFs: rebound-associated vertebral fractures

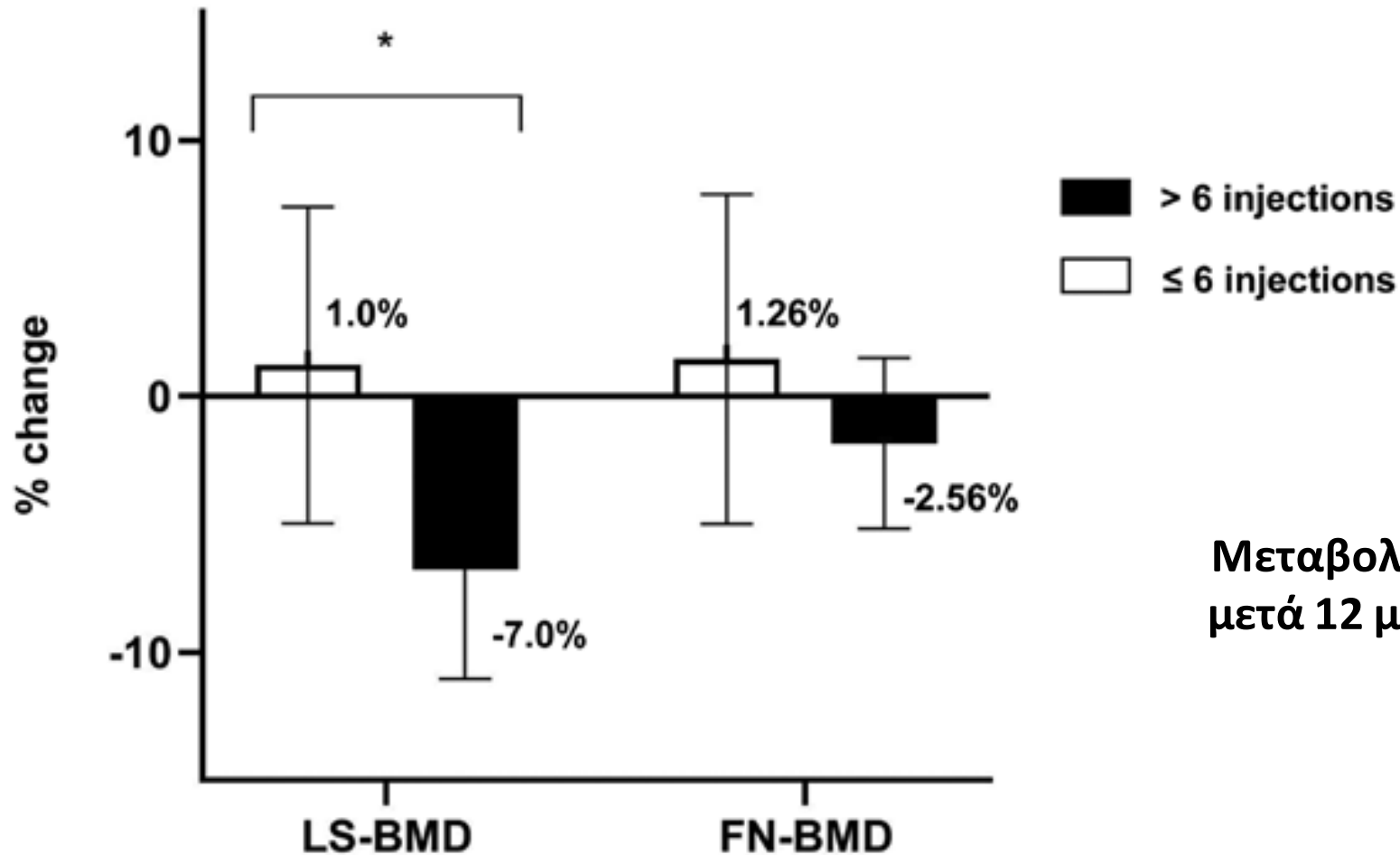
- Κατάγματα με ειδικό παθοφυσιολογικό υπόβαθρο, λόγω πολύ αυξημένου ρυθμού οστικής εναλλαγής
- Ασθενείς που συνήθως το Denosumab χορηγήθηκε σαν πρώτη θεραπεία
- Λόγω αυξημένου ρυθμού οστικής εναλλαγής πρέπει να αντιμετωπισθούν με συνδυασμό Denosumab ή άλλου ισχυρού αντιοστεοκλαστικού παράγοντα και τεριπαρατίδης
- Σπονδυλοπλαστική σε 3 ασθενείς προκάλεσε 10 επιπλέον κατάγματα σε παρακείμενους σπονδύλους τον επόμενο μήνα



A

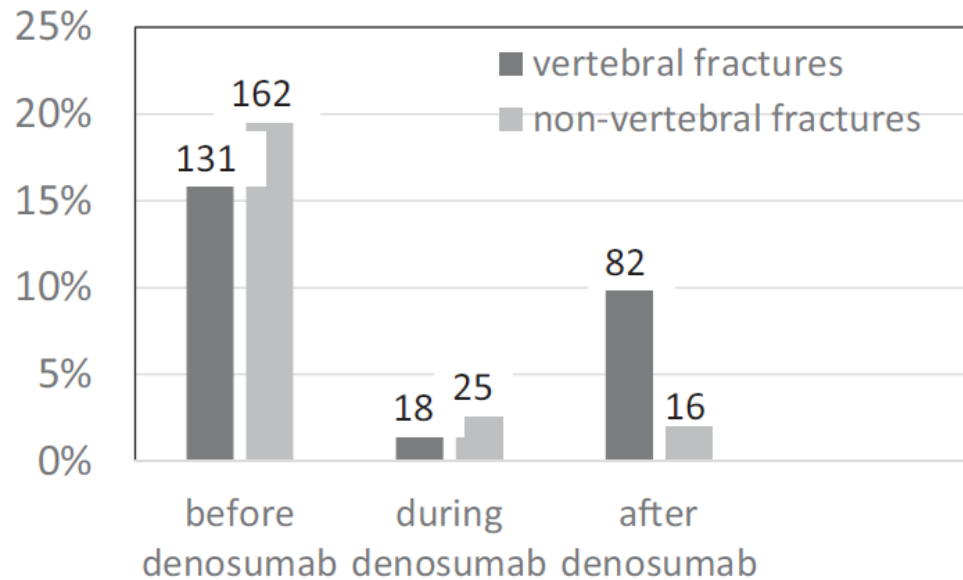
Μελέτη της πορείας του CTx μετά από διατήρηση αγωγή με Denosumab και διακοπή του

Έχει κλινική σημασία η διάρκεια της αγωγής με Denosumab σε περίπτωση διακοπής

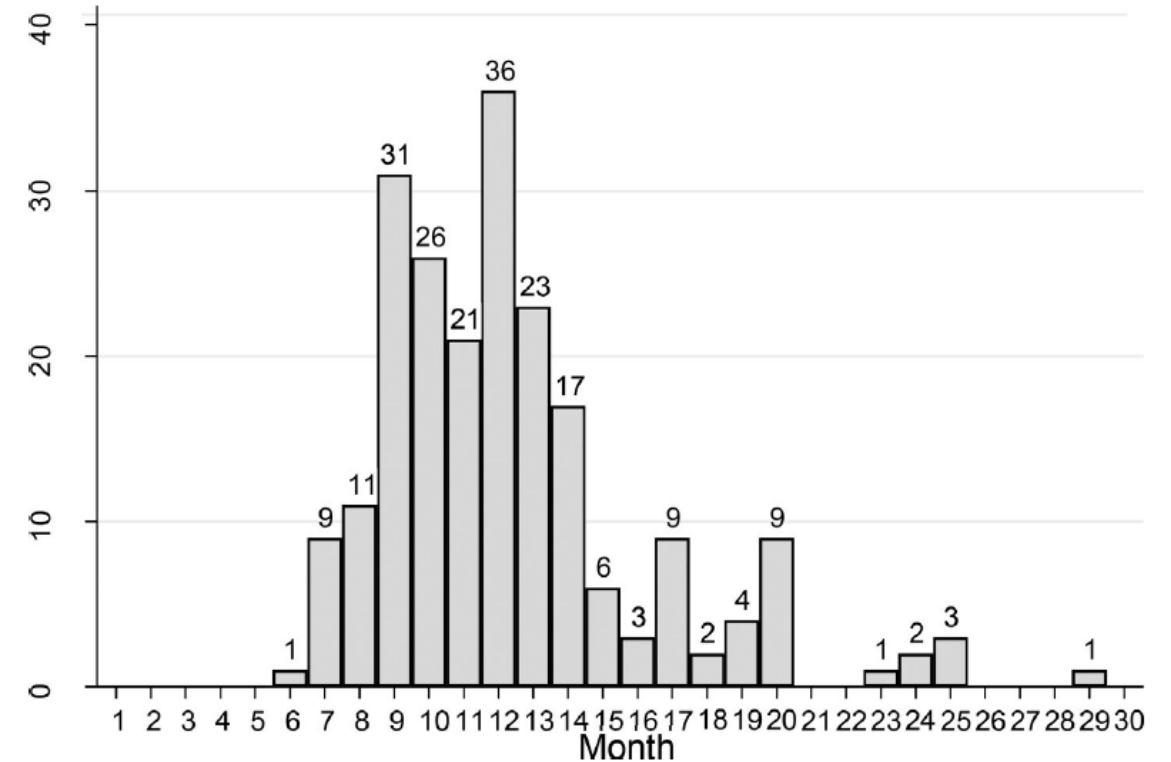


Μεταβολή (%) στην οστική πυκνότητα μετά 12 μήνες από τη τελευταία ένεση Denosumab

Fractures After Denosumab Discontinuation: A Retrospective Study of 797 Cases



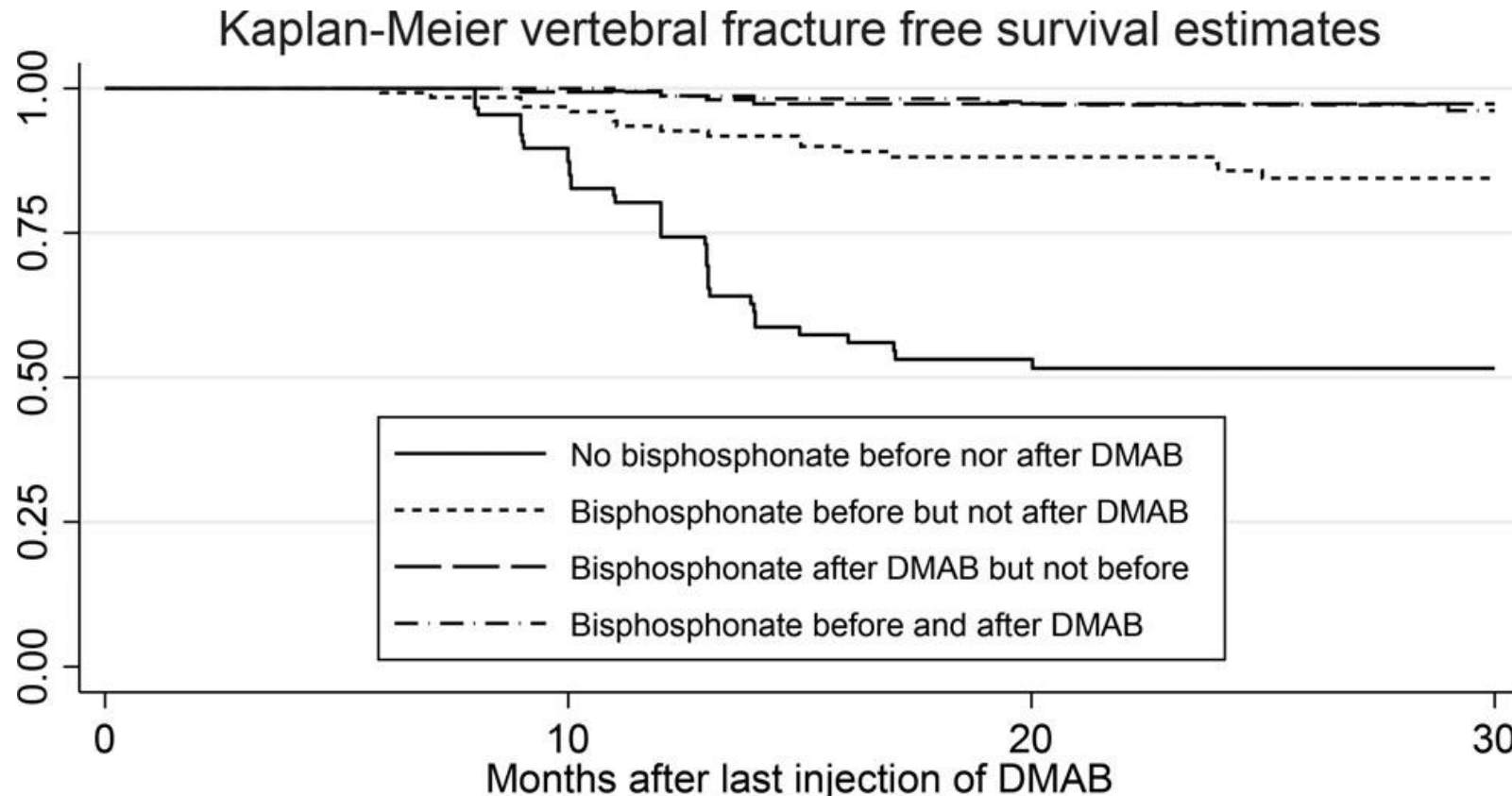
Επίπτωση των σπονδυλικών και μη σπονδυλικών καταγμάτων % (και αριθμός περιπτώσεων), που αναφέρθηκαν συνολικά στους 797 ασθενείς



Επίπτωση των σπονδυλικών καταγμάτων (VFs) 6 έως 30 μήνες μετά την τελευταία ένεση denosumab (215 VFs σε 82 ασθενείς)

Fractures After Denosumab Discontinuation: A Retrospective Study of 797 Cases

**ΔΦ πριν και μετά την
διακοπή του denosumab**



**Καμπύλη επιβίωσης
Kaplan–Meier για
παραμονή χωρίς κάταγμα
μετά την διακοπή του
denosumab –δράση των ΔΦ**

Underestimation of Vertebral Fractures After Denosumab Discontinuation

Olivier Lamy and Elena Gonzalez-Rodriguez

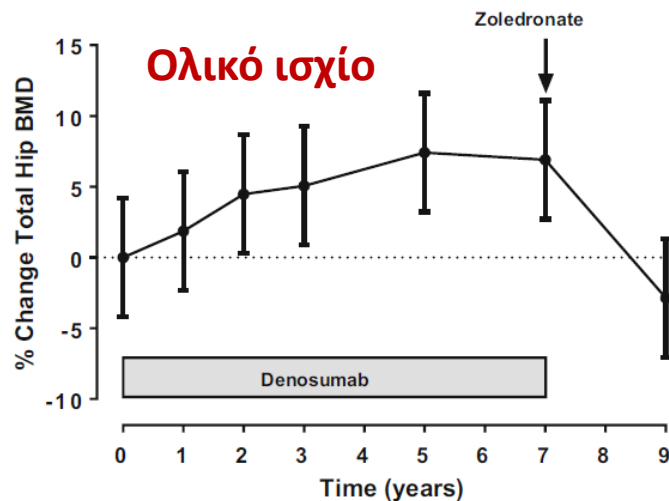
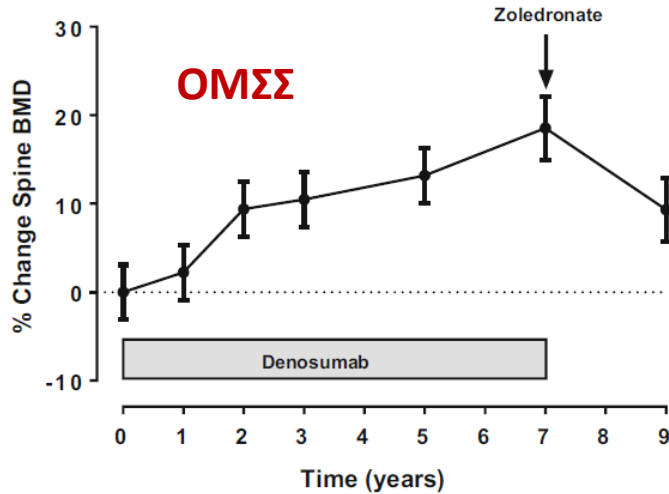
Center of Bone Diseases, Lausanne University Hospital (CHUV-DAL), Lausanne, Switzerland

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%.**

Bone Loss After Denosumab: Only Partial Protection with Zoledronate

Ian R. Reid^{1,2,3} · Anne M. Horne¹ · Borislav Mihov¹ · Gregory D. Gamble¹



Διακοπή Denosumab μετά 7 έτη αγωγής και χορήγηση ζολενδρονικού

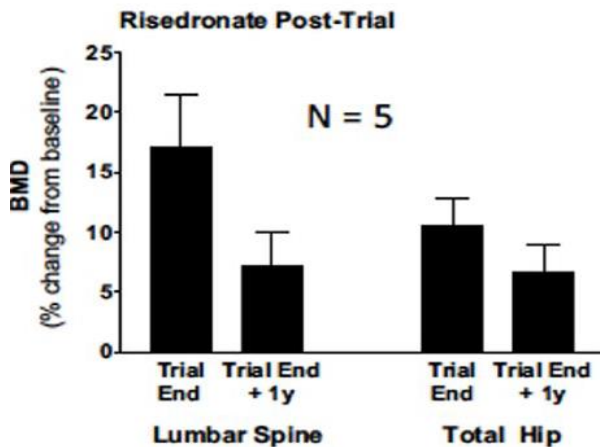
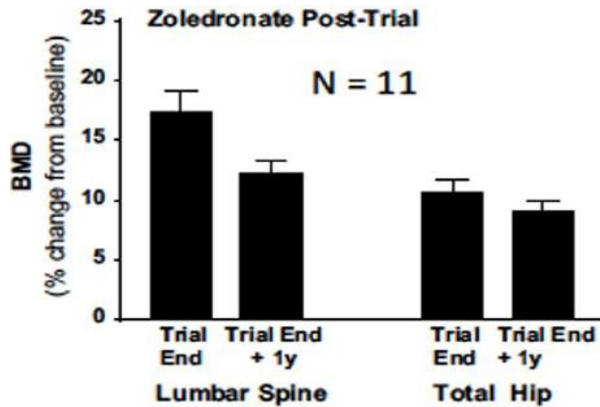
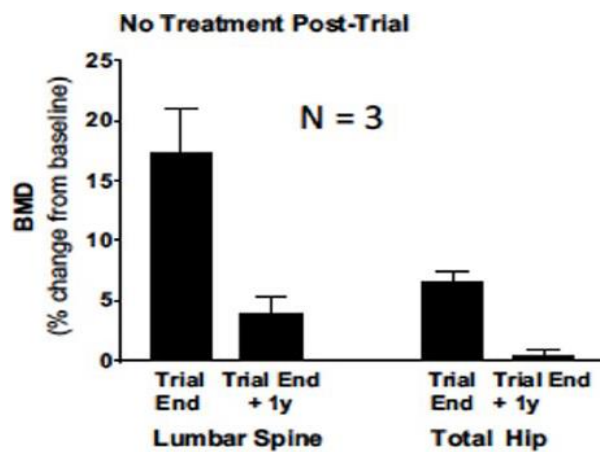
- Η χορήγηση μιας έγχυσης ζολενδρονικού οξέος 6 μήνες μετά την τελευταία χορήγηση Denosumab είχε σαν αποτέλεσμα συγκράτηση της οστικής μάζας στην ΟΜΣΣ, όχι όμως στο ισχίο
- Προτείνεται λοιπόν η χορήγηση διφωσφονικών από του στόματος μετά την διακοπή της αγωγής με Denosumab

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 αυχέννας 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)

Μελέτη FRAME: Χορήγηση ζολενδρονικού ή ριζεδρονάτης για ένα έτος μετά την διακοπή του denosumab

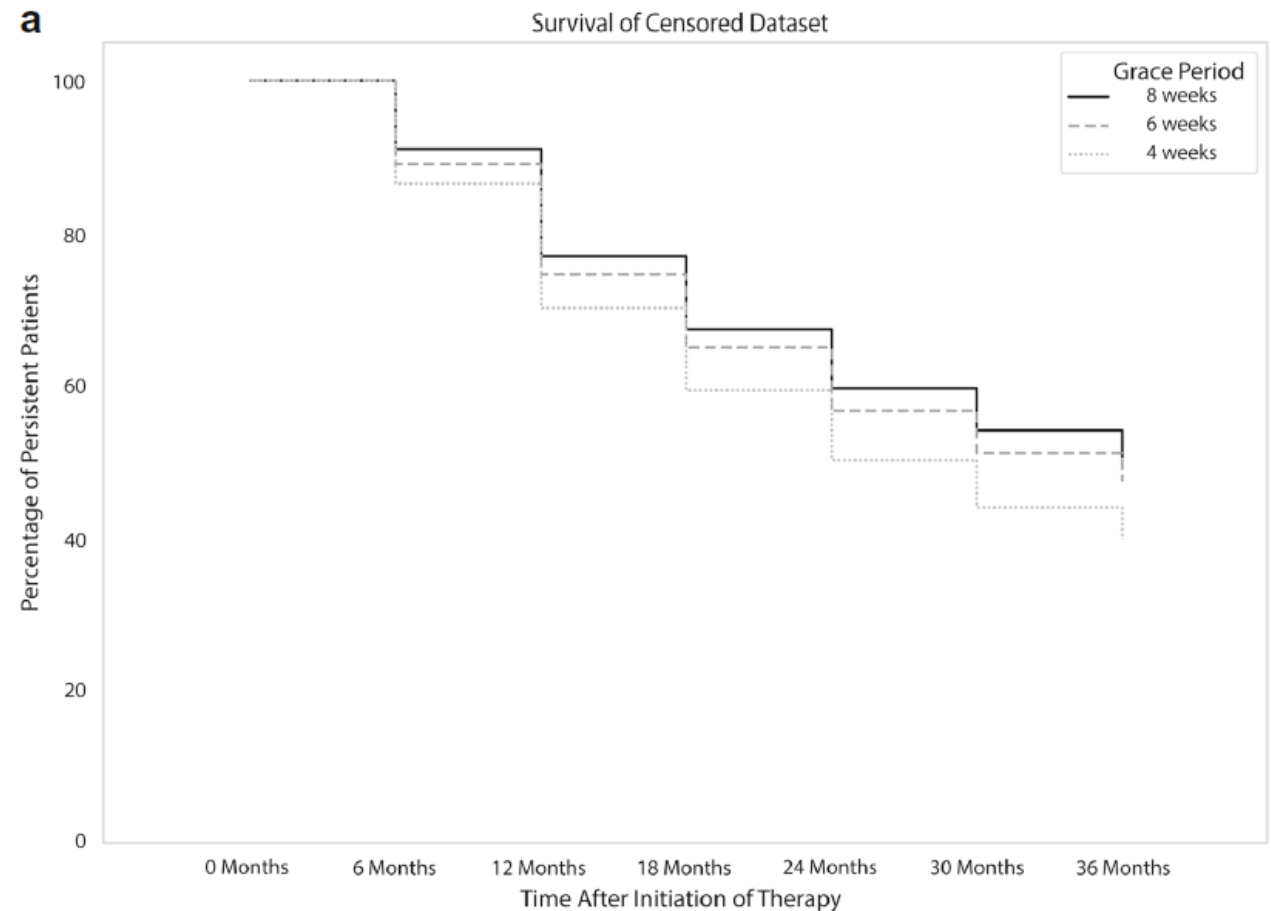


Mean percentage change ($\pm 95\%$ confidence intervals) from baseline at the beginning of the FRAME study to end of trial when denosumab was discontinued and 1 year later after post-trial treatment, with nothing, intravenous zoledronate administered after end of trial, or weekly oral risedronate

Long-term persistence in patients with osteoporosis receiving denosumab in routine practice: 36-month non-interventional, observational study

- 1158 ασθενείς μέσης ηλικίας 68.4 ετών και T-score στην έναρξη – 2.7; Περίπου οι μισοί είχαν παρουσιάσει ένα προηγούμενο οστεοπορωτικό κάταγμα. Σε ανάλυση επιβίωσης Kaplan-Meier η μέση συμμόρφωση για 36 μήνες ήταν 50.7%.
- Η ανάλυση Kaplan-Meier υπολογίζει την συμμόρφωση στην αγωγή με denosumab με επιτρεπόμενα κενά 4-, 6-, και 8 εβδομάδων.

Συμμόρφωση για 36 μήνες στην αγωγή με denosumab



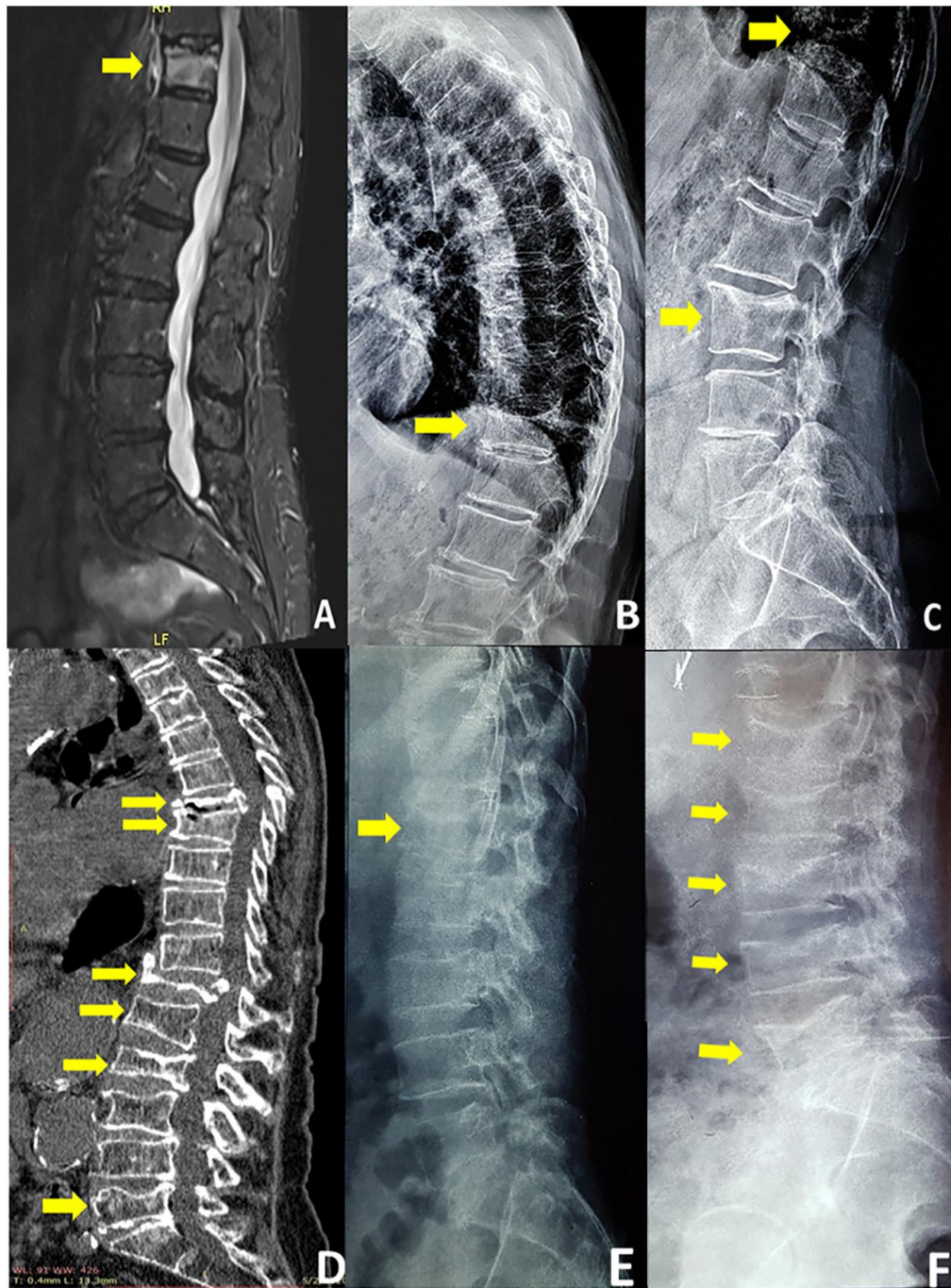
Κίνδυνος κατάγματος από καθυστερημένη χορήγηση Denosumab

H. Lyu^{1,2,3}, K. Yoshida², S. S. Zhao⁴, X. García-Albéniz⁵, J. Wei⁶, C. Zeng³, S. Tedeschi², B. Leder⁷, G. Lei³, P. Tang¹, D. Solomon². ¹National Clinical Research Center for Musculoskeletal Disease, Beijing, China; ²Brigham and Women's Hospital, Division of Rheumatology, Boston, United States of America; ³Xiangya Hospital, Central South University, Department of Orthopaedics, Changsha, China; ⁴University of Liverpool, Institute of Ageing and Chronic Disease, Liverpool, United Kingdom; ⁵RTI Health Solutions, Barcelona, Spain; ⁶Xiangya Hospital, Central South University, Health Management Center, Changsha, China; ⁷Massachusetts General Hospital, Endocrine Unit, Department of Medicine, Boston, United States of America

Στην μελέτη συμπεριλήφθηκαν ασθενείς ηλικίας >45 ετών οι οποίοι ξεκίνησαν denosumab για οστεοπόρωση από την βάση δεδομένων UK THIN, από το 2010 έως το 2019. Δεδομένα παρατήρησης χρησιμοποιήθηκαν σε προσομοίωση μιας «υποθετικής μελέτης» με τρία μεσοδιαστήματα δόσεων: διαδοχική χορήγηση denosumab 24-28 εβδ μετά την προηγούμενη δόση (“on time”), καθυστέρηση 4-16 εβδ (“short delay”), και καθυστέρηση > 16 εβδ (“long delay”).

Table. Rates and Adjusted Hazard Ratios of Fracture

	On-time	Short delay	Long delay	P for linear trend
Composite Fracture				
Rate (per 1000 person-years)	59	61.7	85.4	-
Unadjusted HR (95 %)	Ref	1.05 (0.62, 1.76)	1.45 (0.95, 2.21)	0.097
Adjusted HR (95% CI) †	Ref	1.03 (0.63, 1.69)	1.44 (0.96, 2.17)	0.093
Major Osteoporotic Fracture				
Rate (per 1000 person-years)	34.8	31.9	58	-
Unadjusted HR (95 %)	Ref	0.92 (0.55, 1.53)	1.67 (0.98, 2.84)	0.074
Adjusted HR (95% CI) †	Ref	0.94 (0.57, 1.55)	1.69 (1.01, 2.83)	0.056
Vertebral Fracture				
Rate (per 1000 person-years)	4.9	7.3	19.4	-
Unadjusted HR (95 %)	Ref	1.47 (0.58, 3.71)	3.93 (1.59, 9.72)	0.006
Adjusted HR (95% CI) †	Ref	1.48 (0.58, 3.79)	3.91 (1.62, 9.45)	0.005
Hip Fracture				
Rate (per 1000 person-years)	10.2	9.6	18.3	-
Unadjusted HR (95 %)	Ref	0.94 (0.43, 2.04)	1.78 (0.80, 3.97)	0.18
Adjusted HR (95% CI) †	Ref	0.97 (0.44, 2.12)	1.75 (0.81, 3.79)	0.173



**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).

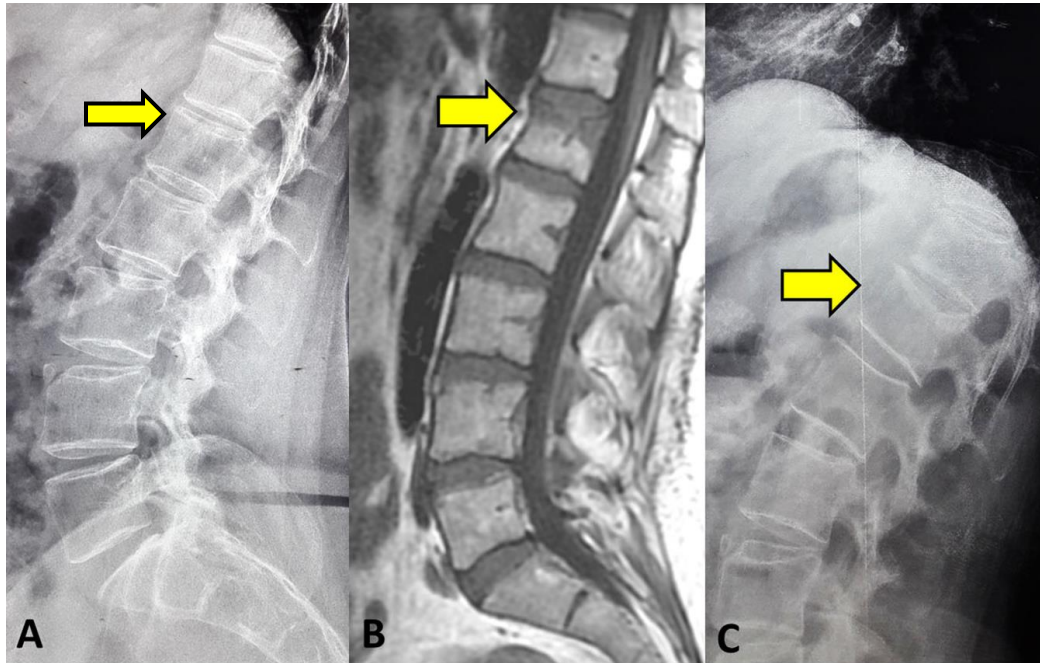
Anastasilakis AD, Evangelatos G, Makras P, Iliopoulos A. Rebound-associated vertebral fractures may occur in sequential time points following denosumab discontinuation: need for prompt treatment re-initiation. Bone Rep. 2020 Apr 22;12:100267

Κατάγματα από διακοπή ή καθυστέρηση δόσης Denosumab

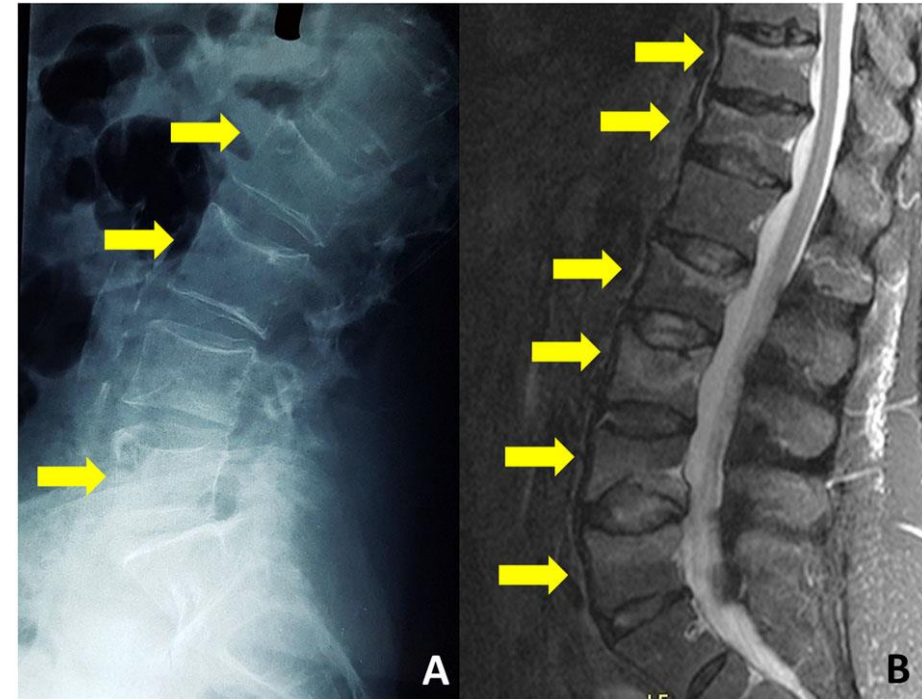


Εάν η διάγνωση είχε γίνει 2-3 εβδομάδες μετά την πρώτη εμφάνιση του άλγους θα μπορούσαν να είχαν προληφθεί 3-4 κατάγματα από τα συνολικά 7

MRI και όχι απλή ακτινογραφία επί πιθανού κατάγματος από διακοπή του denosumab



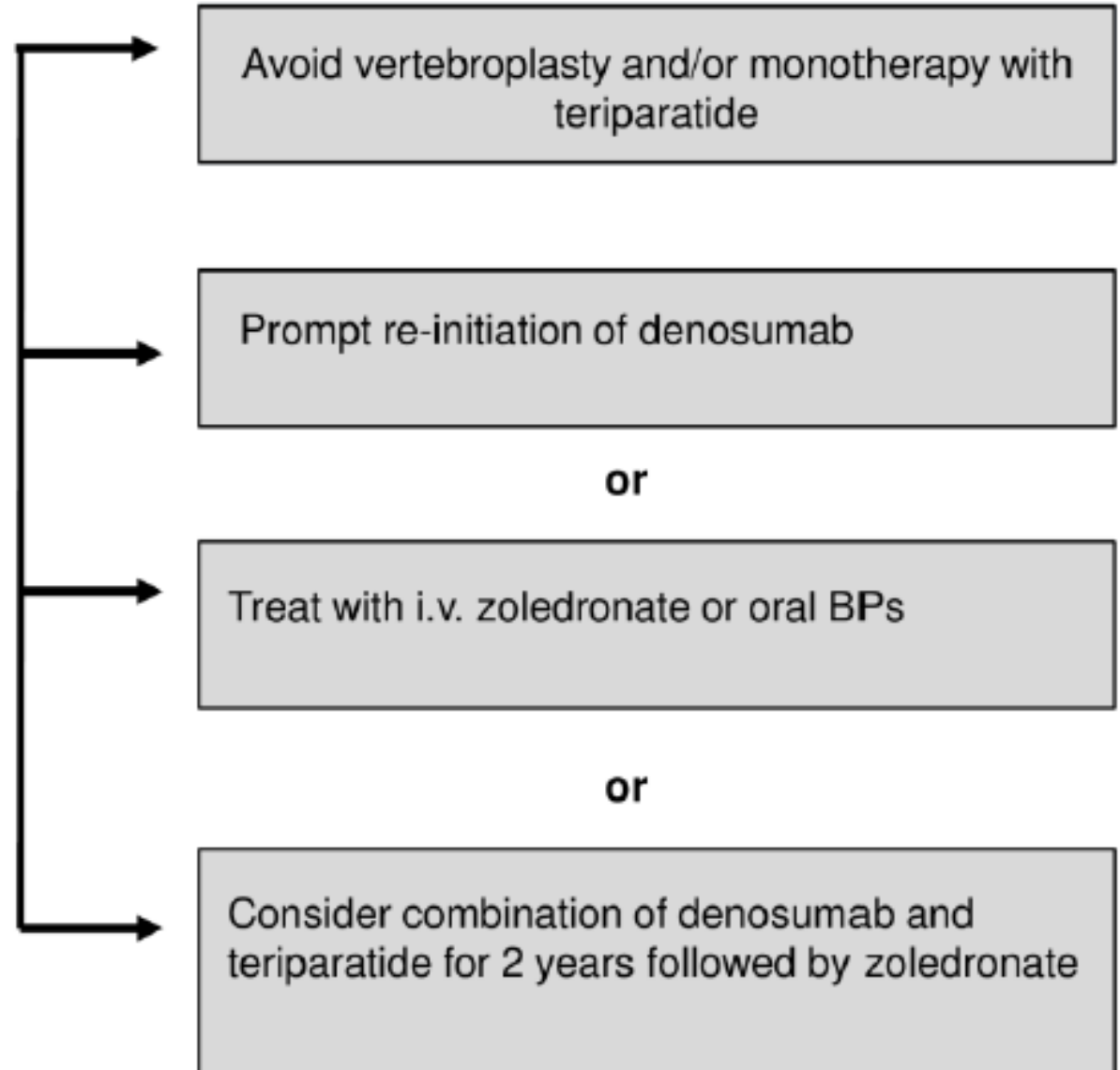
Images of a 57-year-old female who experienced sharp back pain after neglecting her denosumab injection. Initial X-rays of the spine showed no fracture (a) while magnetic resonance imaging at the same time showed a Garde 2 fracture at L1 (b) which appeared in X-rays performed 2 months later (c)



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)

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

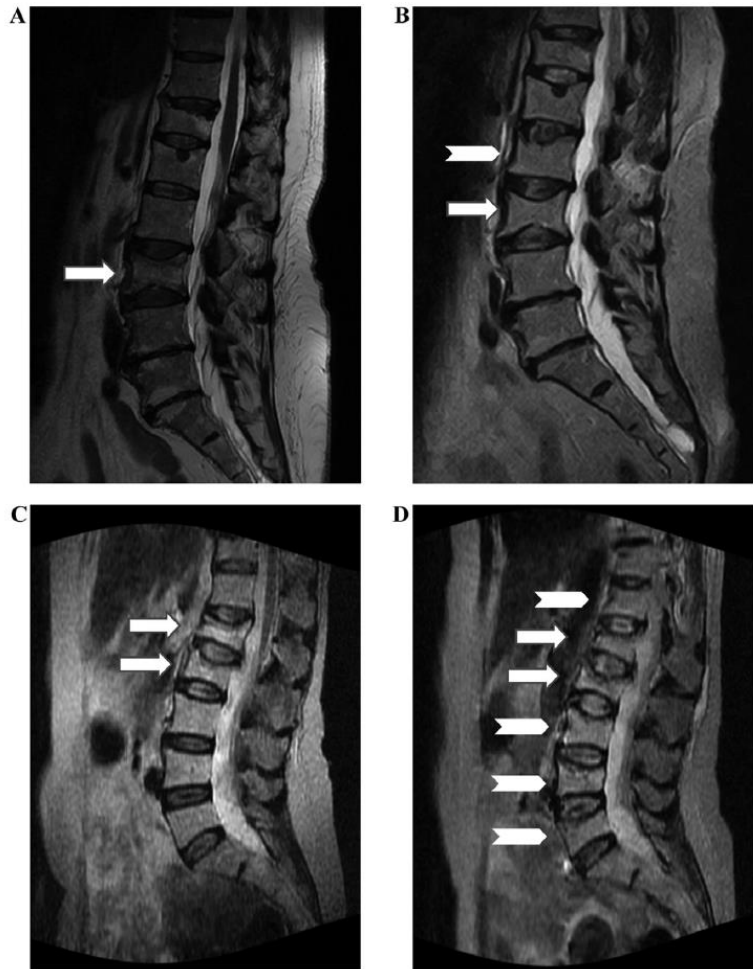
VFx occurring within 1-2 years after denosumab discontinuation



Progression of Rebound-Associated Vertebral Fractures Following Denosumab Discontinuation Despite Reinstitution of Treatment: Suppressing Increased Bone Turnover May Not Be Enough

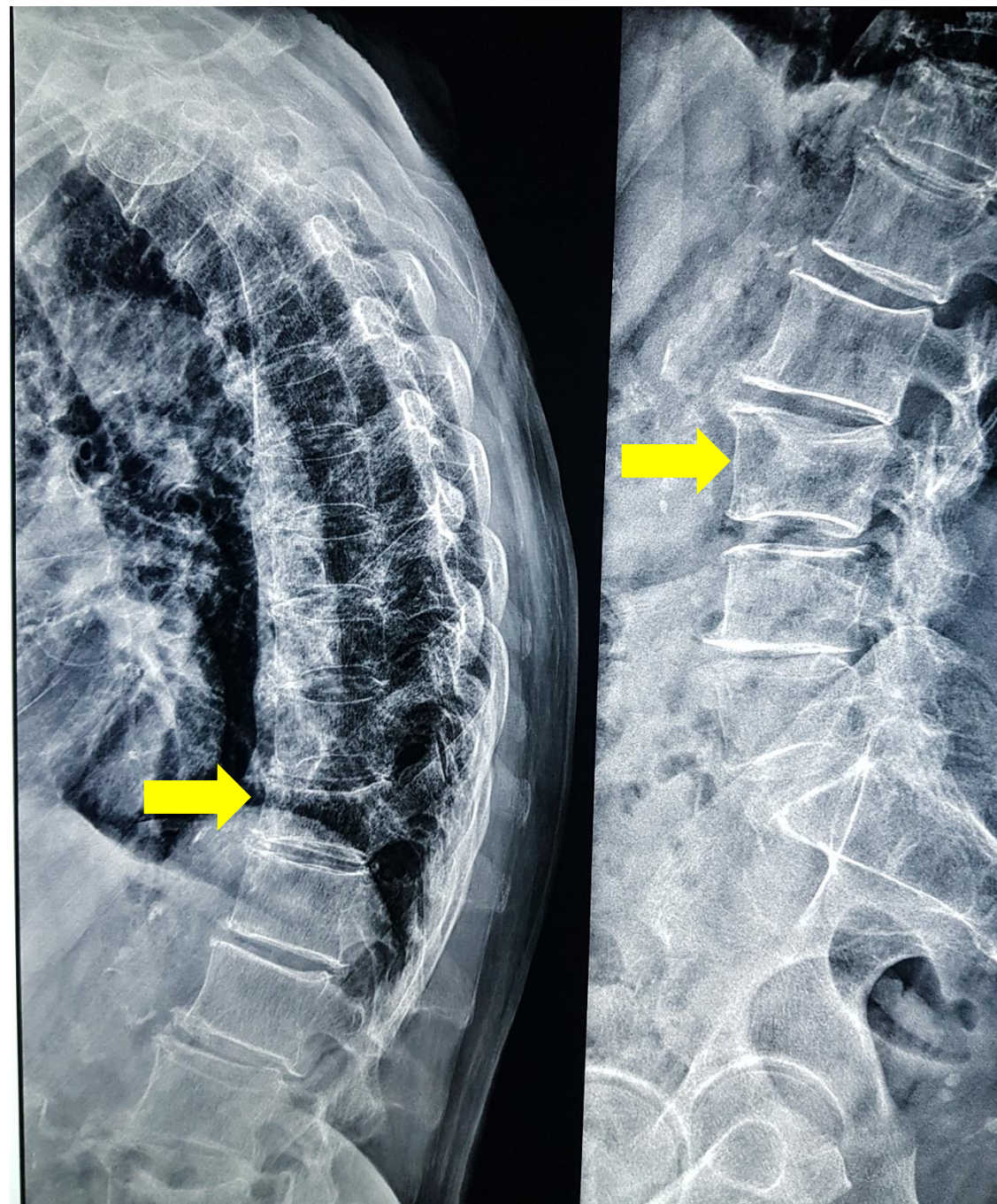
Denosumab μετά την διακοπή του denosumab

Athanasios D. Anastasilakis,^{1*} Georgios Trovas,² Alexia Balanika,³ Stergios A. Polyzos,⁴ Polyzois Makras,⁵ and Symeon Tournis²



(A) Magnetic resonance imaging (MRI) of the spine showing vertebral fracture at L3 in a 59 years old female soon after discontinuing denosumab. (B) At the same patient MRI of the spine 3 months after denosumab reinstatement revealing a new fracture at L2. (C) Vertebral fractures at L1 and L2 in a 69 years old female who delayed her next denosumab dose. (D) At the same patient, additional at T12, L3, L4, and L5 despite reinstatement of denosumab treatment.

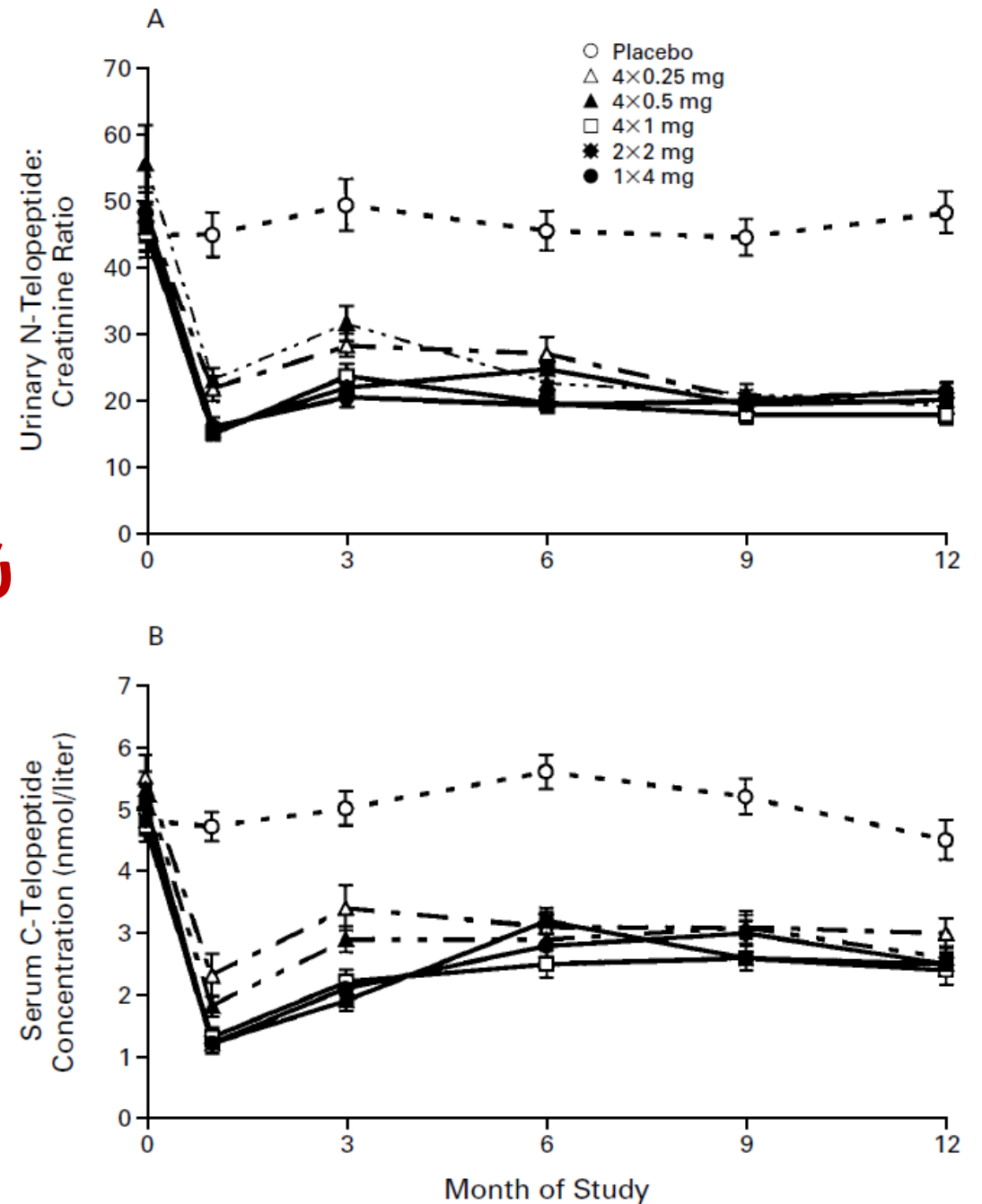
Denosumab άμεσα μετά τα κατάγματα και α/α μετά ένα έτος



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.

Χρόνος δράσης του ζολενδρονικού

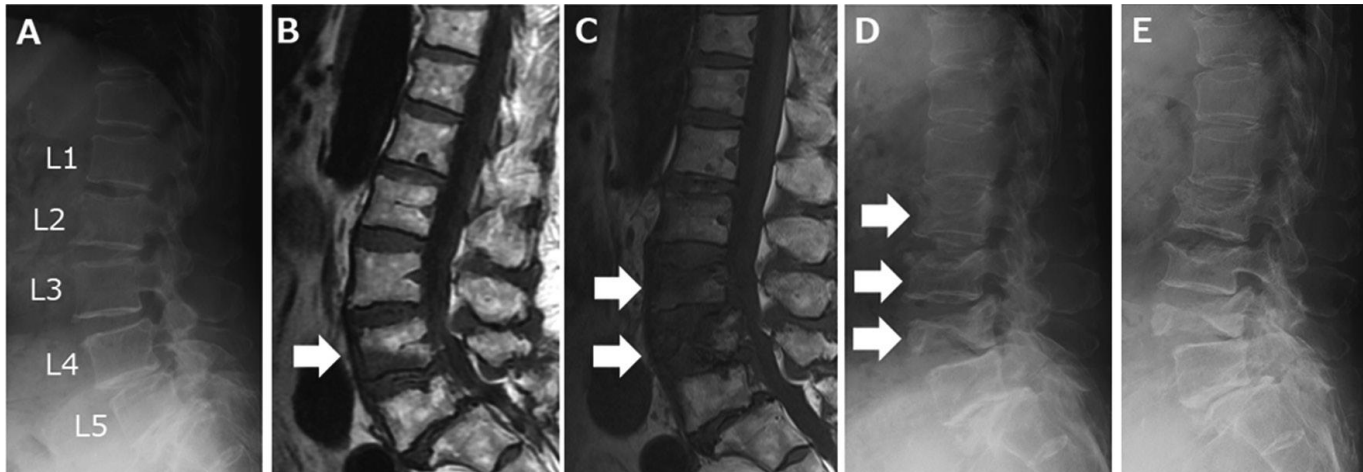


The Effect of Teriparatide for the Treatment of Multiple Spontaneous Clinical Vertebral Fractures after Discontinuation of Denosumab in a Female Patient with Rheumatoid Arthritis: A Case Report

Yu Mori,¹ Takuya Izumiyama,¹ Naoko Mori² and Toshimi Aizawa¹

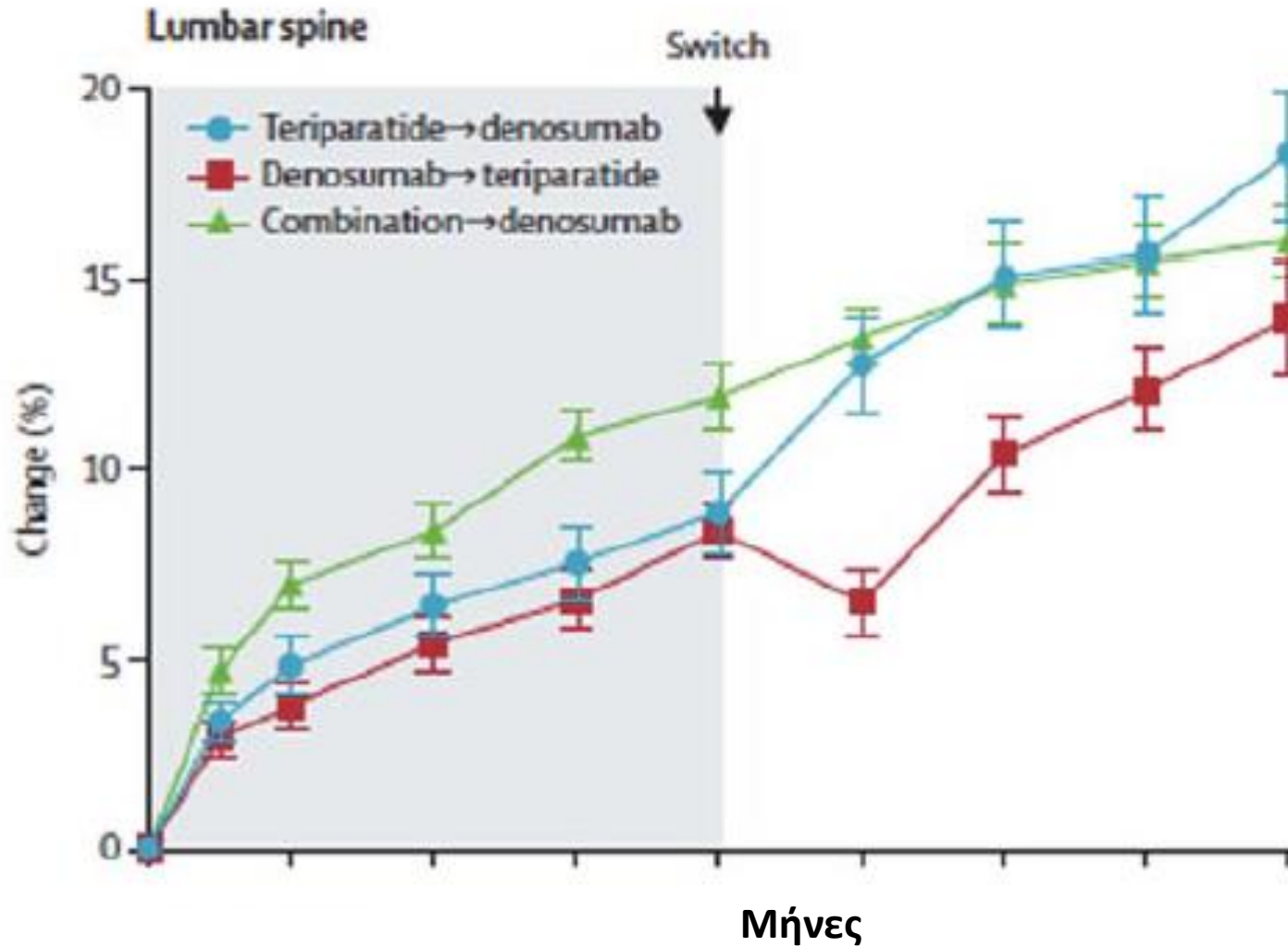
Τεριπαράτιδη για RAVFs

Following 5-year bisphosphonate treatment, the patient had 9 injections of 60-mg denosumab every 6 months. Because of tooth extraction, denosumab treatment was discontinued, and raloxifene was administered. At 9 months after the last denosumab injection, the patient experienced severe low back pain. Magnetic resonance imaging (MRI) and radiograph demonstrated clinical fracture at the fourth lumbar vertebra. MRI performed at 3 months after first fracture showed two additional fractures at the second and third lumbar vertebrae. Teriparatide was administered for management of rebound-associated spontaneous clinical, multiple vertebral fractures. **Teriparatide was effective for accelerating the fracture healing and suppressing the occurrence of new fractures. However, 2-year treatment of teriparatide did not have suppressive effect of rebound in bone turnover and general bone loss.**



(A) Radiograph before denosumab discontinuation. (B) MRI at 9 months after last denosumab administration; an arrow indicates L4 fracture. (C) MRI at 3 months after first fracture; arrows indicate L3 and L4 fractures. (D) Radiograph at 4 months after first fracture; arrows indicate vertebral fractures at L2, L3, and L4. (E) Radiograph at 2 years after teriparatide treatment

Τεριπαρατίδη και Denosumab σε συνδυασμό και διαδοχικά



Using Osteoporosis Therapies in Combination

Michael R. McClung^{1,2}

Τεριπρατίδη και Denosumab σε συνδυασμό

- Over the first year of therapy, the BMD response to combined therapy was greater at 6 and 12 months in both the hip and the spine than occurred with either drug alone
- Two reports describing changes in bone microarchitecture and strength in the distal radius and tibia by HRpQCT at 12 and 24 months in the DATA Trial have been published since the Cosman review. **The effects of combined therapy were superior to that of teriparatide alone in almost all parameters including total and cortical volumetric BMD (vBMD), cortical thickness and bone strength** estimated by microfinite element analysis of both the radius and tibia.

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.

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

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



Ποια είναι η σωστή θεραπευτική αντιμετώπιση αυτών των περιστατικών;

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.

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).

osteoporotic fractures (%)	
Patients receiving drugs affecting bone metabolism (%)	44.4
Patients with previous treatment with bisphosphonates (%)	33.3



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

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.

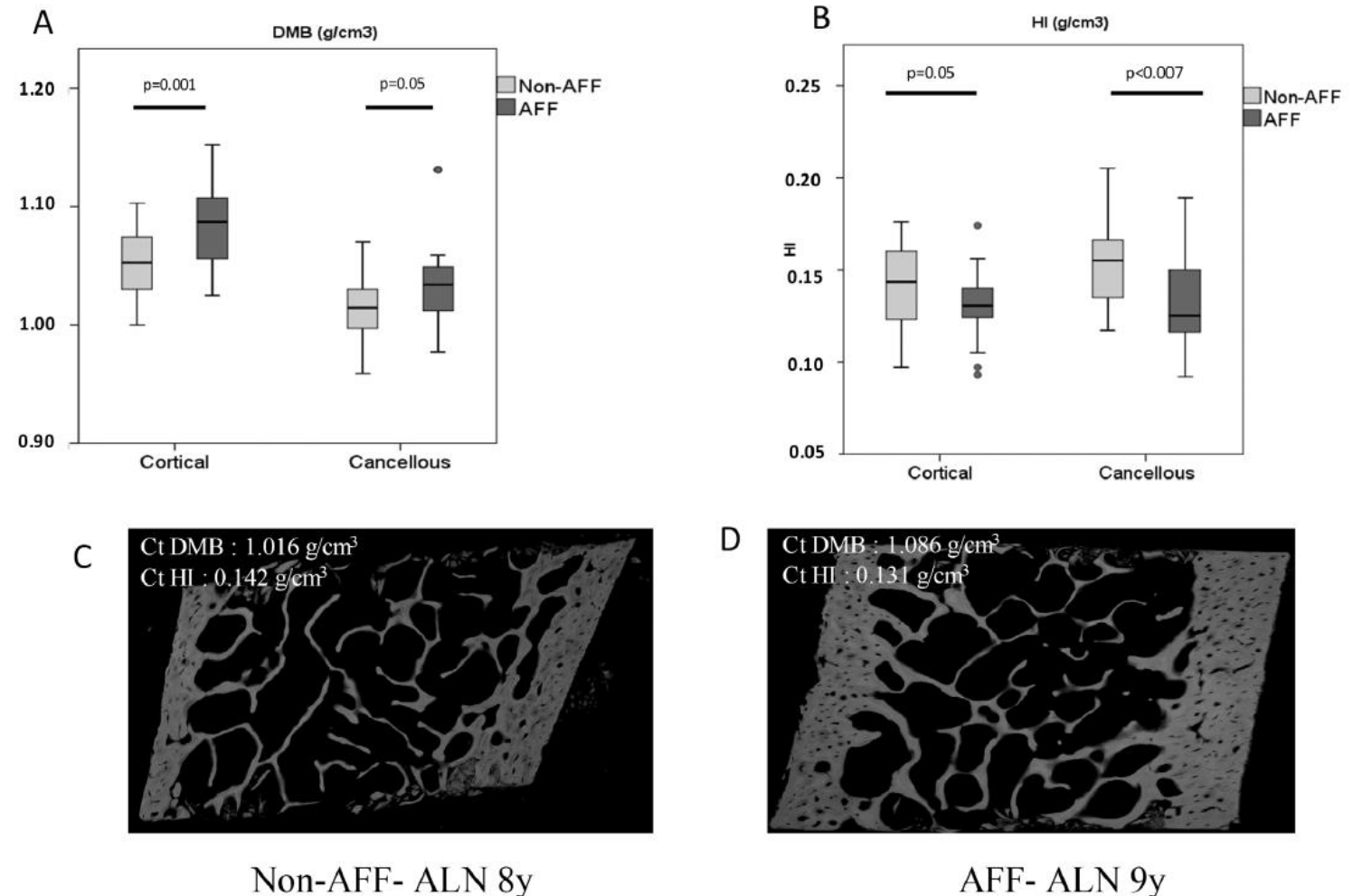


Συμπεράσματα

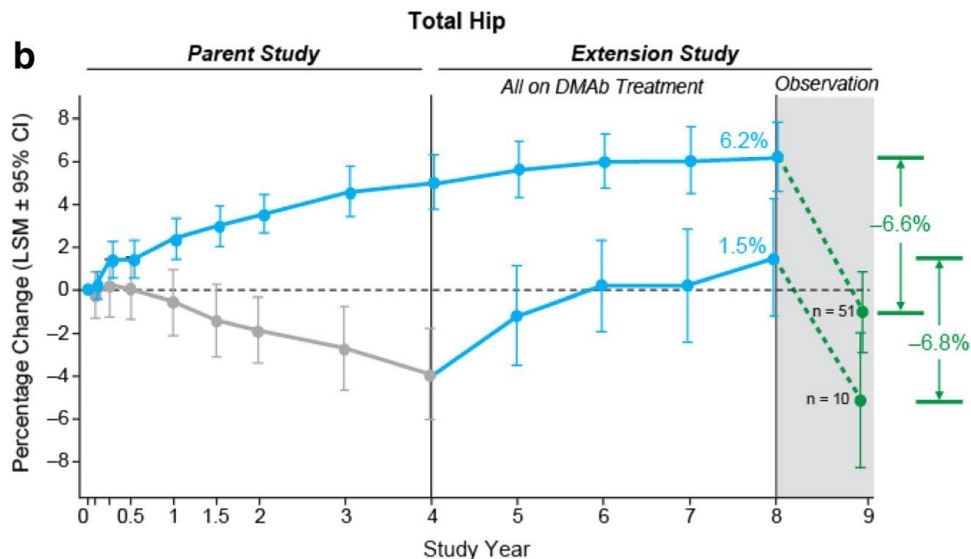
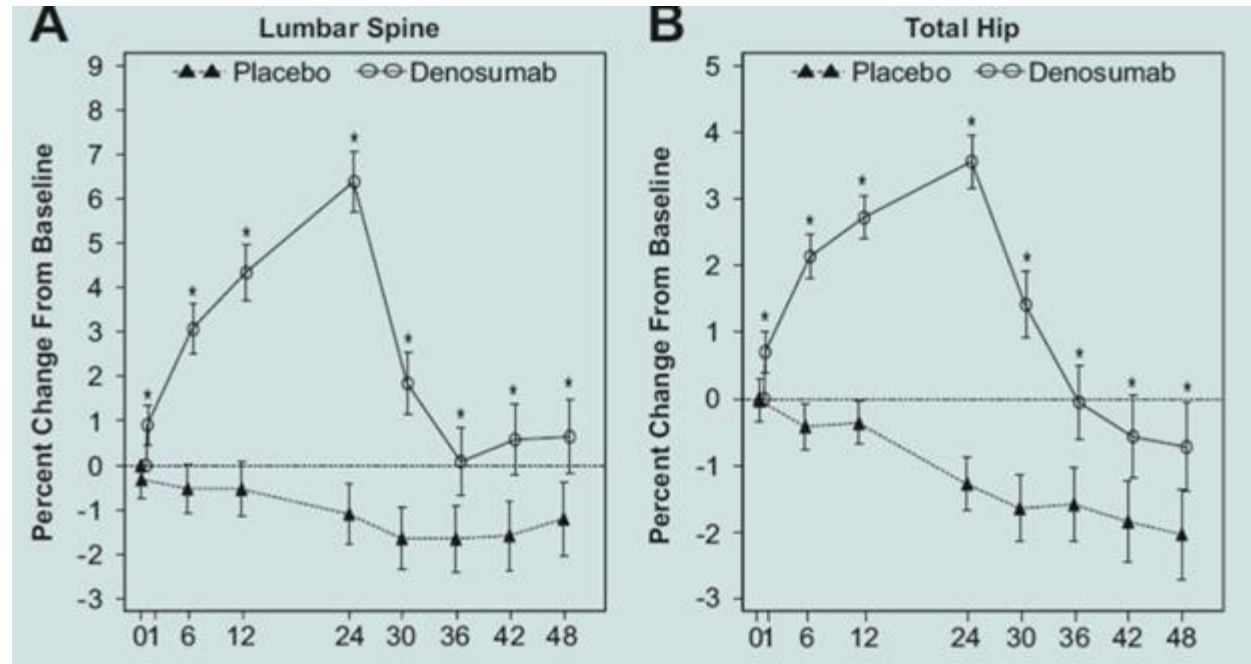
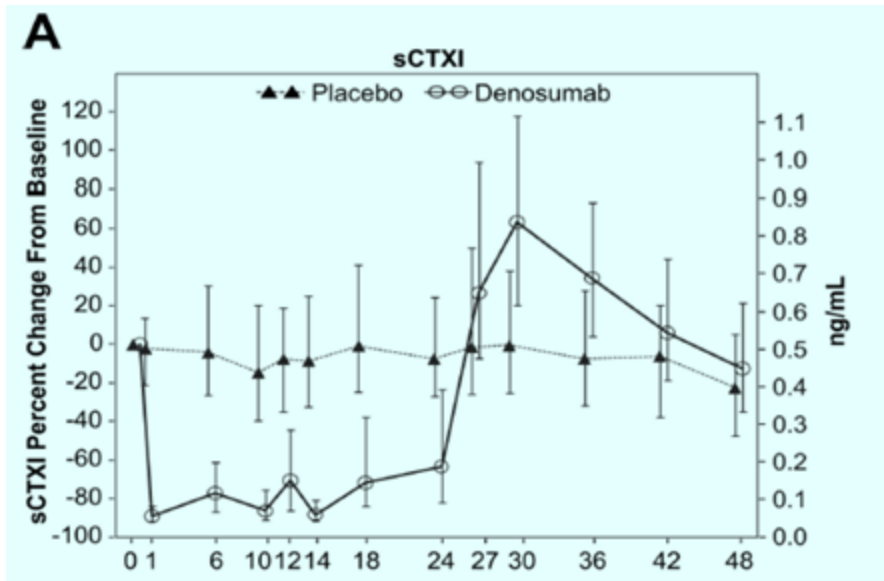
- Η μακροχρόνια αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης με αντιοστεοκλαστικά φάρμακα μπορεί να επιπλακεί με σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως η οστεονέκρωση της γνάθου και τα άτυπα κατάγματα του ισχίου
- Δεν μπορεί να διακοπεί η αγωγή με denosumab χωρίς να δοθεί στη συνέχεια αγωγή με ΔΦ

Duration-Dependent Increase of Human Bone Matrix Mineralization in Long-Term Bisphosphonate Users with Atypical Femur Fracture

(A) DMB (g/cm³) and (B) HI (g/cm³) in non-AFF and AFF groups. DMB values were significantly higher and HI lower in AFF group compared to non-AFF in cortical and cancellous bone. (C,D) X-ray digitized microradiographs of 100- μ m-thick section of iliac bone from (C) non-AFF (woman treated 8 years with alendronate) and (D) AFF (woman treated 9 years with alendronate). DMB = degree of mineralization of bone; HI = heterogeneity index.



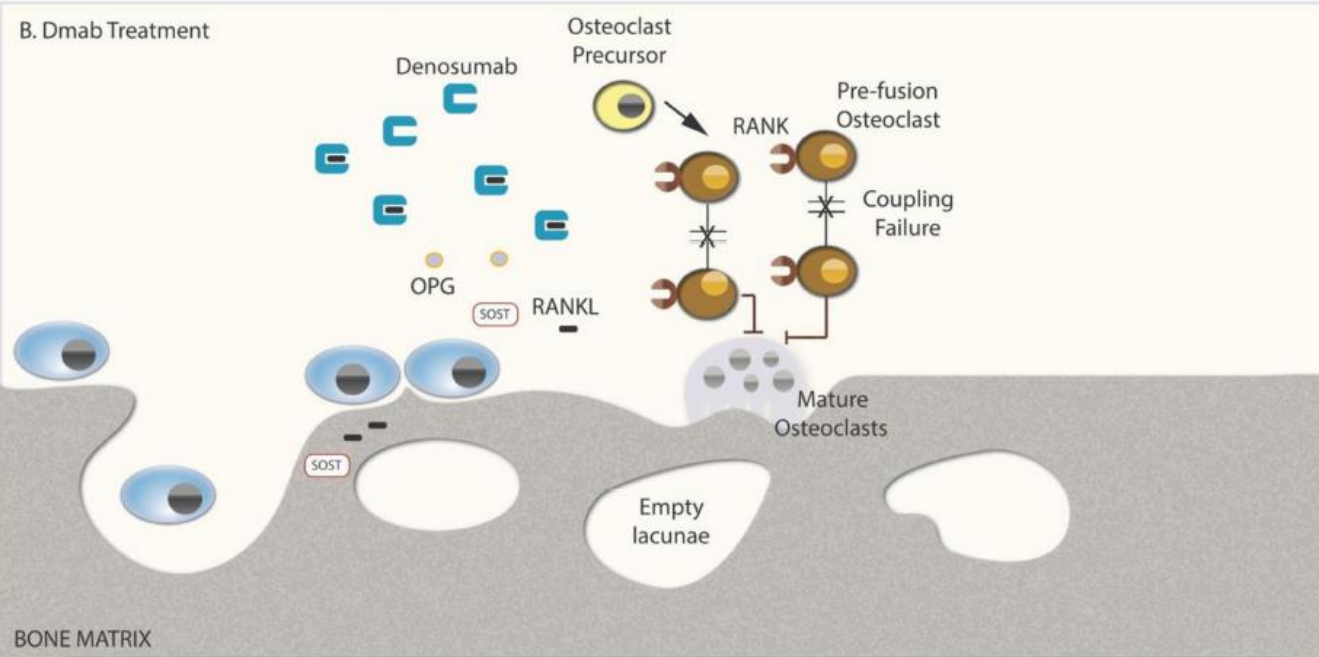
Μελέτη της πορείας του CTx και μεταβολή BMD μετά από διατήρηση με Denosumab και διακοπή του



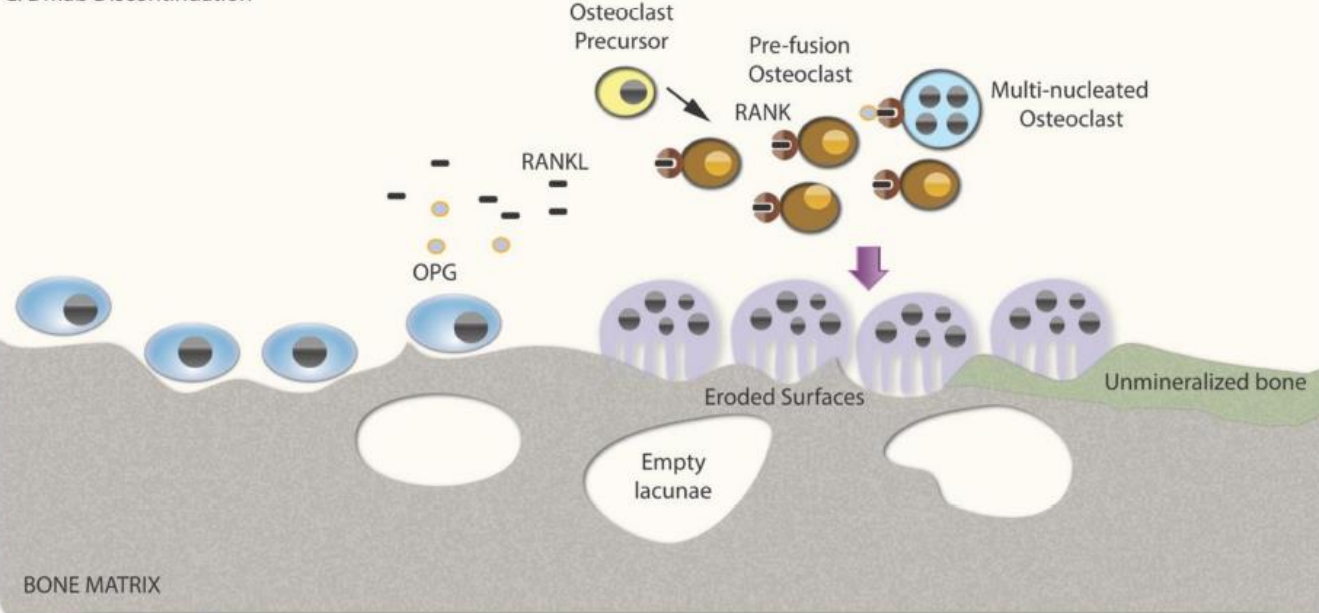
Bone et al. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:972-80

Διακοπή του Denosumab μετά 8 έτη συνεχούς αγωγής

McClung MR, Osteoporos Int 2017; 28:1723-1732



C. Dmab Discontinuation

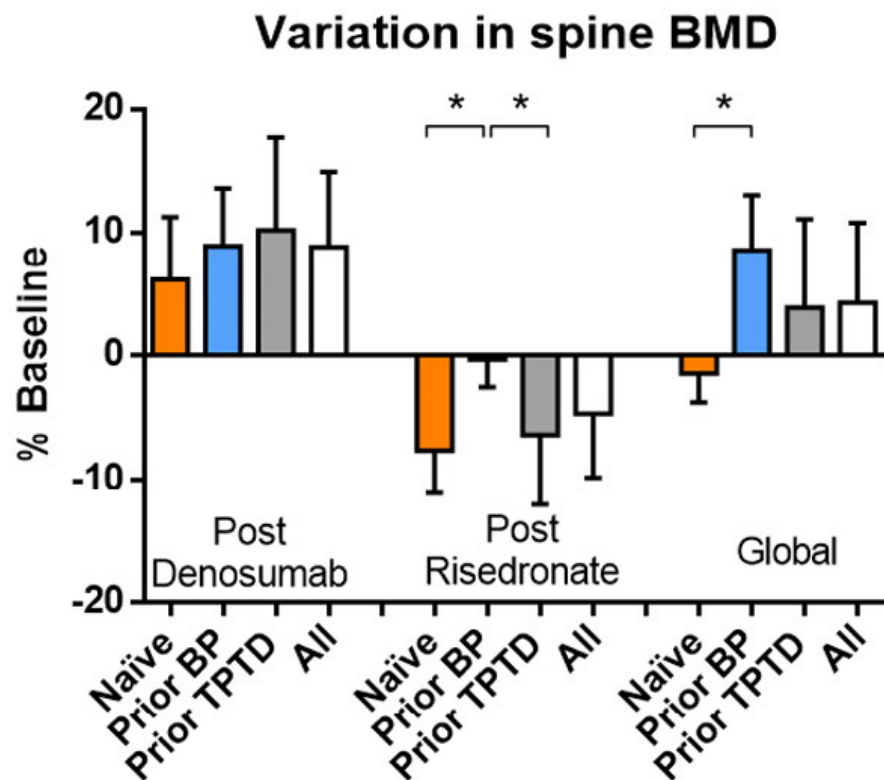


Denosumab Discontinuation and the Rebound Phenomenon

Η διακοπή του Denosumab ακυρώνει την καταστολή στα κύτταρα της οστεοκλαστικής σειράς, με αποτέλεσμα αυξημένη οστεοκλαστογένεση και επακόλουθη αυξημένη οστεοβλαστογένεση. Το μη επιμεταλλωμένο οστόν αυξάνεται λόγω του υψηλού ρυθμού οστικής ανακατασκευής, ενώ ο αριθμός των άδειων οστεοκυτταρικών θέσεων παραμένει αμετάβλητος.

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}



Global: after denosumab + risedronate sequence

Ριζεδρονάτη μετά denosumab

- 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**