

# 13<sup>ο</sup> Συνέδριο ΕΠΕΜΥ

## Συνέχιση αντιοστεοπορωτικής αγωγής με Denosumab



**Κωνσταντίνος Σαρόπουλος**

**Δ/ντής Η' Ορθοπαιδικής Κλινικής Ερρίκος Ντυνάν**

**Μέλος ΔΣ ΕΠΕΜΥ**

**Αντιπρόεδρος Διοικούσας ΠΦΥ ΕΕΧΟΤ**

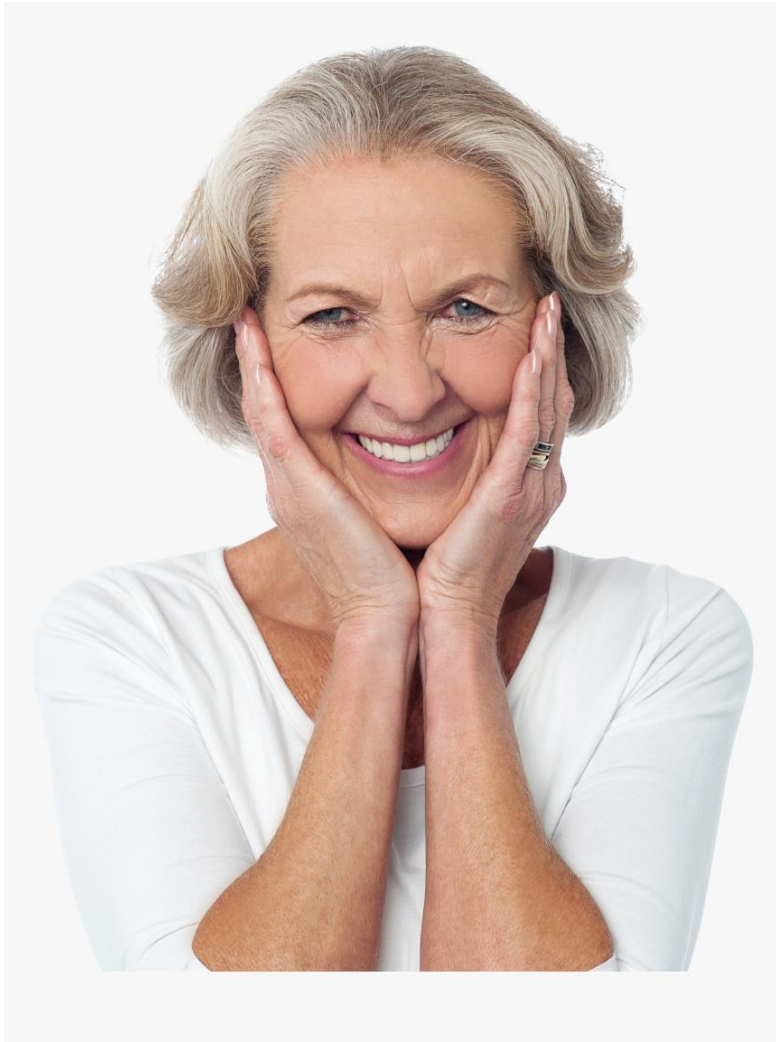
# Δήλωση Συμφερόντων

Η παρουσίαση επιχορηγείται από την εταιρεία AMGEN



Τιμητική αμοιβή για ομιλίες-εκπαιδευτικές- υπηρεσίες την τελευταία 2ετία:  
BIANEX ΑΕ, Amgen, Menarini.

# Παρουσίαση περιστατικού οστεοπόρωσης



- Γυναίκα 70 ετών, 164 εκ, 62 κιλά.
- Χωρίς ιστορικό κατάγματος.
- Κάταγμα ισχίου μητέρας στα 78 έτη.
- Εκφυλιστική νόσο του δίσκου-σπονδυλαρθρίτιδα.
- Λαμβάνει αντιοστεοπορωτική θεραπεία τα τελευταία 6 χρόνια.
- 3 χρόνια Ιβανδρονάτη από το στόμα και τα 3 τελευταία Δενοσουμάμπη.
- Επίσης, λαμβάνει αντιϋπερτασική αγωγή το πρωί, μετφορμίνη το μεσημέρι για τον διαβήτη και σποραδικά αναστολέα αντλίας πρωτονίων και ήπια οπιοειδή.
- Περπατάει καθημερινά 30 λεπτά.
- T- score αρ μηριαίου αυχένα: -1,7.
- T-score ΟΜΣΣ: -2,0.

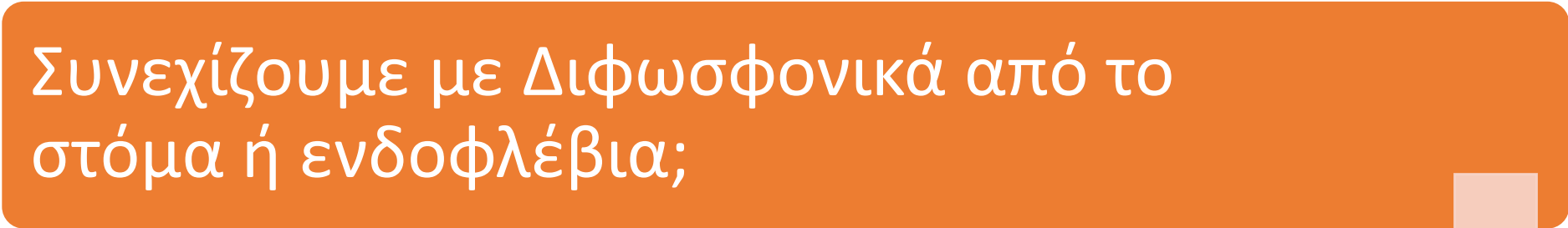


**Η οστεοπόρωση προκαλεί κατάγματα  
τα οποία διαταράσσουν την ποιότητα της ζωής  
για κάποιο χρονικό διάστημα ή για πάντα και  
πρέπει να επιμένουμε στον έλεγχο των ασθενών  
και την εφαρμογή προληπτικών  
και θεραπευτικών μέσων.**

# Ποιές είναι οι επόμενες επιλογές μας;

---

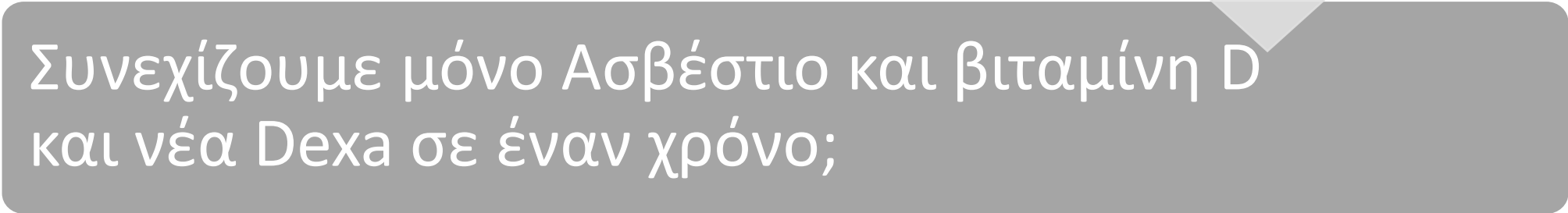
Συνεχίζουμε με Διφωσφονικά από το στόμα ή ενδοφλέβια;



Συνεχίζουμε τη Δενοσουμάμπη;



Συνεχίζουμε μόνο Ασβέστιο και βιταμίνη D και νέα Dexa σε έναν χρόνο;



Να αλλάξουμε  
σε Διφωσφονικά;





# Διαδοχικά Θεραπευτικά σχήματα



Η κλασική κλινική πρακτική για τη διαδοχική θεραπεία είναι η έναρξη με Διφωσφονικά ή Δενοσουμάμπη.



Η Dmab μετά από προηγούμενη αγωγή με BPs οδηγεί σε επιπλέον αύξηση της οστικής πυκνότητας.



Τα Διφωσφονικά μετά τη Dmab διατηρούν την αύξηση της BMD.  
Όμως, η έρευνα συνεχίζεται....

---

Reid IR, Horne AM, Mihov B, et al. Bone loss after denosumab: only partial protection with zoledronate. *Calcif Tissue Int* **2017**.

Horne AM, Mihov B, Reid IR. Bone loss after romosozumab/denosumab: effects of bisphosphonates. *Calcif Tissue Int* **2018**.

Lewiecki E. M. New and emerging concepts in the use of denosumab for the treatment of osteoporosis. *Ther Adv Musculoskel Dis* **2018**.

EULAR 2019 : Study supports bps use prior to denosumab to prevent loss of bone mineral density in post-menopausal women. *Ther Med Man* **2019**.

Florez H, et al. Spontaneous vertebral fractures after denosumab discontinuation: A case collection and review of the literature. *Semin Arthr Rheum*. **2019**.

Kendler D, et al. Bone Mineral Density After Transitioning From Denosumab to Alendronate. *J Clin Endocrinol Metab* **2020**.

Πριν σκεφτούμε τα Διφωσφονικά

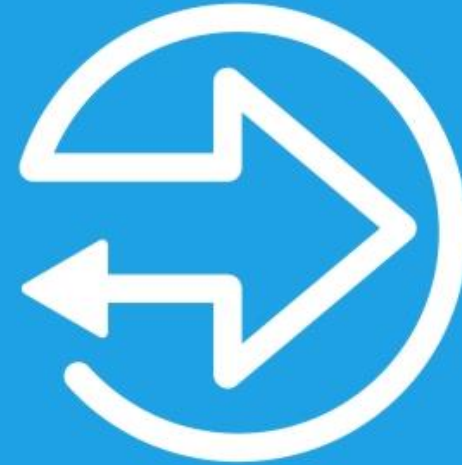
Πρέπει να απαντηθεί το ερώτημα:

Γιατί άλλαξε η Ιβανδρονάτη;

Λόγω μη αποτελεσματικότητας;

Λόγω κακής ανοχής από το πεπτικό;

Λόγω μη συμμόρφωσης στη θεραπεία;



CHANGE

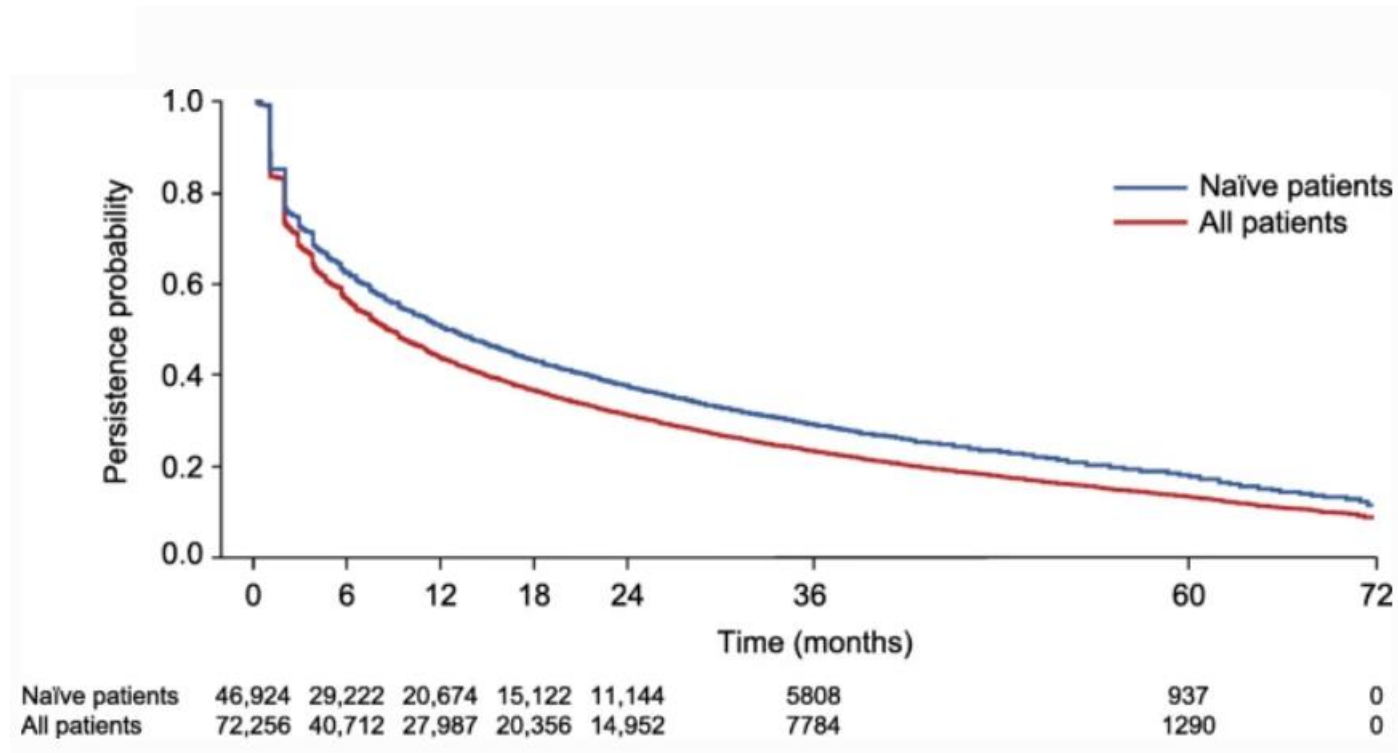


Επειδή δεν την έχουμε παρούσα.

Ας εξετάσουμε το θέμα της  
συμμόρφωσης στη θεραπεία.



## Οι μισοί ασθενείς στο ένα έτος δεν λαμβάνουν τη θεραπεία τους

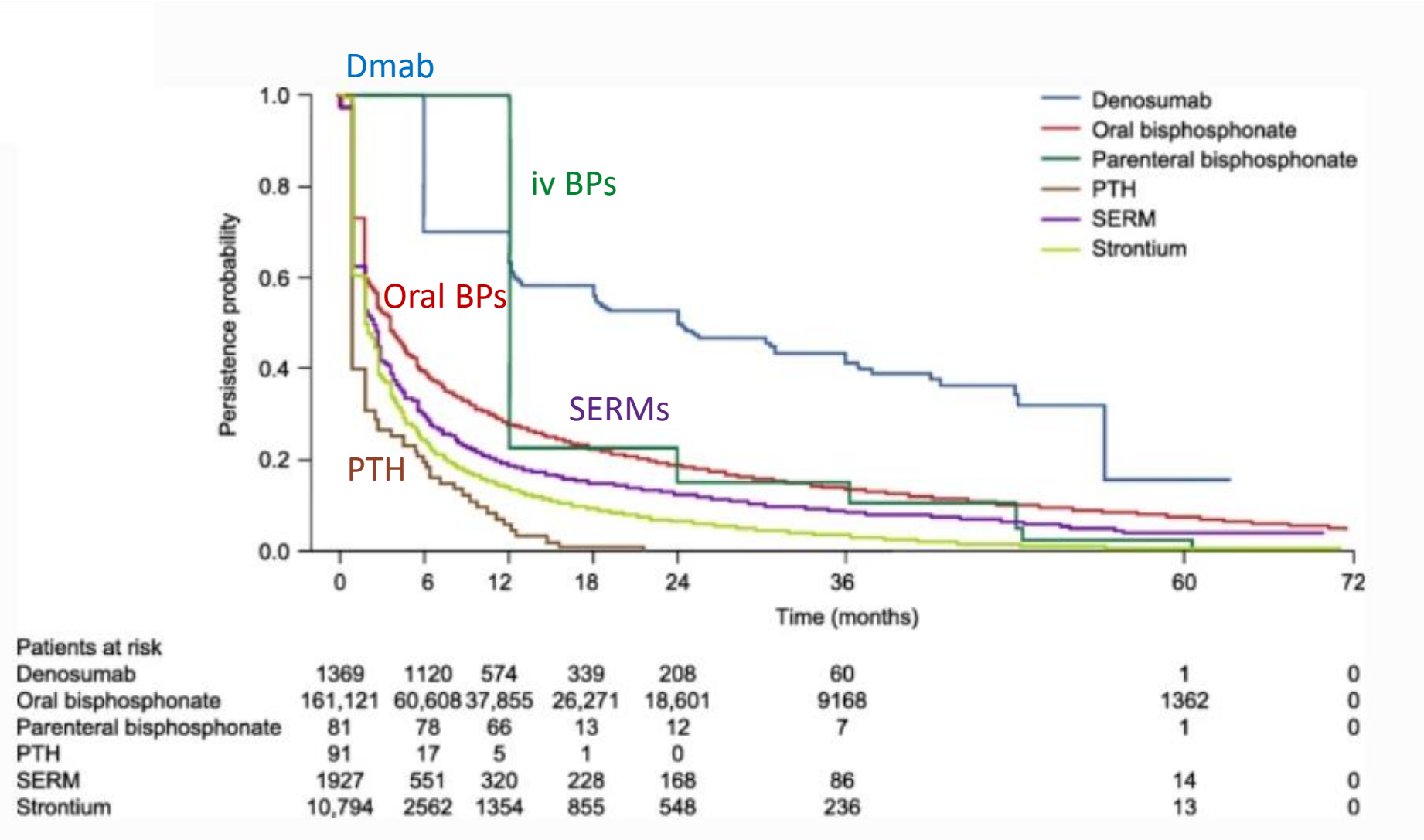


Ziller V, et al. Persistence and compliance of medications used in the treatment of osteoporosis--analysis using a large scale, representative, longitudinal German database. *Int J Clin Pharmacol Ther* **2012**.

Durden E, Pinto L, Lopez-Gonzalez L, et al. Two-year persistence and compliance with osteoporosis therapies among postmenopausal women in a commercially insured population in the United States. *Arch Osteoporos* **2017**.

Morley J, et al. Persistence and compliance with osteoporosis therapies among postmenopausal women in the UK Clinical Practice Research Datalink. *Osteoporos Int*. **2020**.

Την καλύτερη συμμόρφωση στη θεραπεία τον 1<sup>ο</sup> χρόνο την έχουν το Dmab και τα iv BPs



Φαίνεται λοιπόν ότι η συμμόρφωση στα BPS από το στόμα δεν είναι καλή, εις βάρος του θεραπευτικού αποτελέσματος.

Επομένως αν δυσκολευόταν να λάβει τη θεραπεία της, γιατί να της χορηγήσουμε BPs από το στόμα;

Επειδή οι ασθενείς ανταποκρίνονται καλύτερα στις πιο αραιές θεραπείες, μήπως να της χορηγήσουμε Ιβανδρονάτη ενδοφλεβίως κάθε 3 μήνες ή Ζολεδρονικό άπαξ το έτος;

Δεν επιθυμεί να επισκεφθεί κάποια κλινική λόγω πανδημίας.



Αν δεν υπήρχε πρόβλημα πρόσβασης, ώστε να γίνει Ζολενδρονικό ενδοφλεβίως;

Θα το κάναμε και τότε;





# DEBATE



Θεωρητικά το ZOL σταθεροποιεί την οστική μάζα μετά τη Dmab και αποδίδει στο ισχίο σε σύγκριση με την IBN.

*«Μία ένεση ZOL 6 μήνες μετά την τελευταία ένεση Dmab προστατεύει την οστική απώλεια για τουλάχιστον 2 έτη ανεξαρτήτως του ρυθμού της οστικής εναλλαγής».*

Anastasilakis A, Papapoulos S, Polyzos S, Appelman-Dijkstra N, Makras P. Zoledronate for the Prevention of Bone Loss in Women Discontinuing Denosumab Treatment. A Prospective 2-Year Clinical Trial. JBMR **2019**.

Όμως.....

*«Η θεραπεία με ZOL δεν απέτρεψε πλήρως την απώλεια BMD, όταν χορηγήθηκε μετά από Dmab».*

Sølling AS, et al. Treatment with Zoledronic Acid Subsequent to Denosumab Cannot Fully Prevent Bone Loss. J Endocrine Society **2020**.

Kadaru T, Shibli-Rahhal A. Zoledronic Acid after Treatment with Denosumab is Associated with Bone Loss within 1 Year. J Bone Metabolism **2021**.

? Καλύτερη τακτική χορήγησης: ZOL στους 8 μήνες μετά την τελευταία δόση της Dmab.

E. M. Lewiecki. New and emerging concepts in the use of denosumab for the treatment of osteoporosis. Ther Adv Musculoskel Dis **2018**.

Horne AM, Mihov B, Reid IR. Bone loss after romosozumab/denosumab: Effects of bisphosphonates. Calcif Tissue Int **2018**.

Μήπως όμως άλλαξε η αγωγή  
λόγω θεραπευτικής απόδοσης;



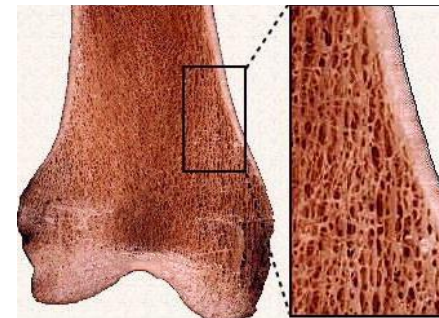




Εμείς οι ορθοπαιδικοί οι οποίοι ανατάσσουμε, βλέπουμε,  
χειρουργούμε το οστόν, χρησιμοποιούμε φάρμακα  
που προστατεύουν από όλα τα κατάγματα.



| Φαρμακευτική αγωγή       | Αντικαταγματική δράση |               |        |
|--------------------------|-----------------------|---------------|--------|
|                          | Σπονδυλικά            | Μη σπονδυλικά | Ισχίου |
| Αλενδρονάτη              | +                     | +             | +      |
| Ρισεδρονάτη              | +                     | +             | +      |
| <del>Ιμπανδρονάτη</del>  | +                     | +             | -      |
| Ζολεδρονάτη              | +                     | +             | +      |
| Denosumab                | +                     | +             | +      |
| <del>Ραλοξιφαίνη</del>   | +                     | -             | -      |
| <del>Βαζεδοξιφαίνη</del> | +                     | +             | -      |
| Τεριπαρατίδη             | +                     | +             | -      |





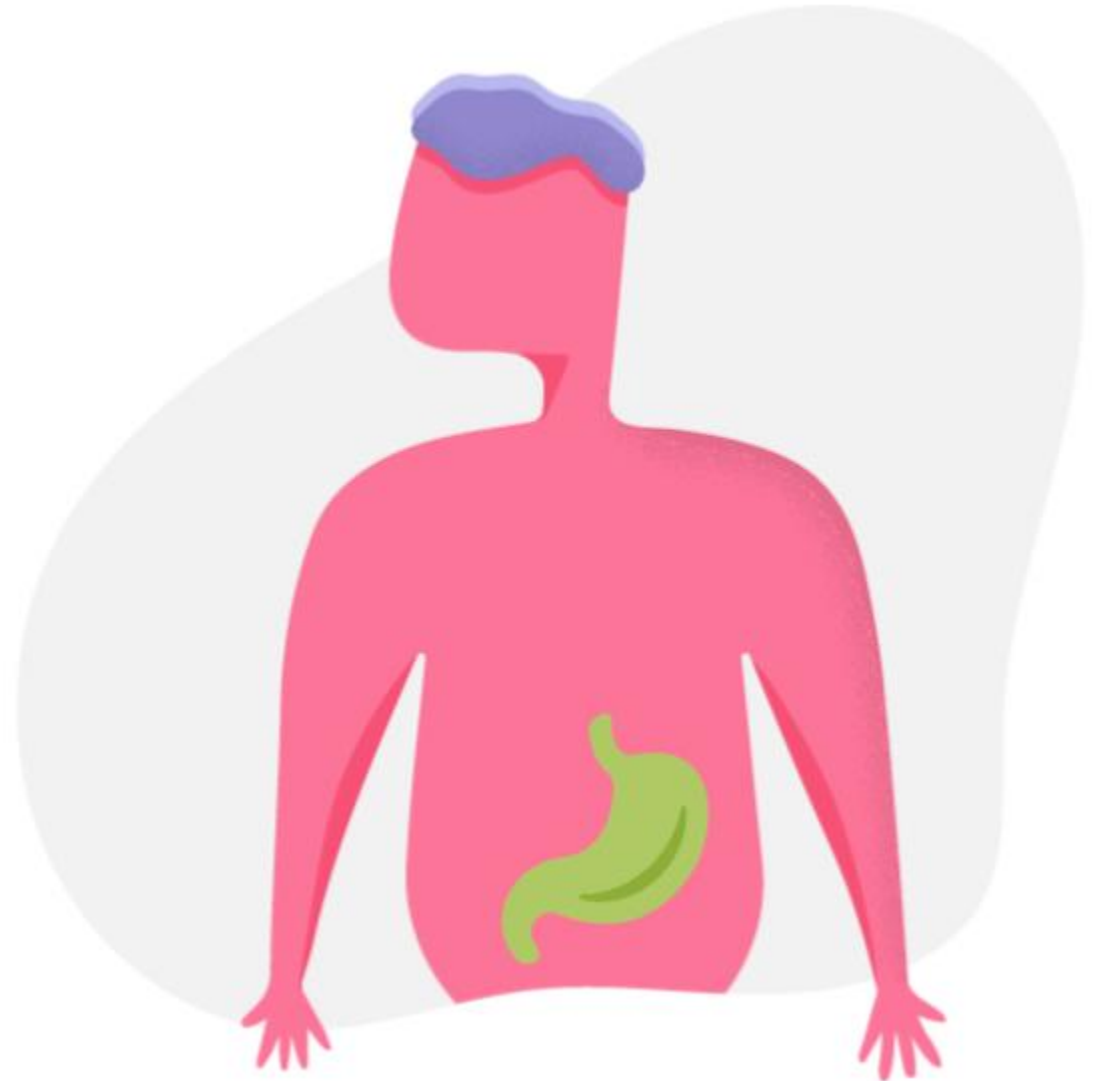


Άρα μπορεί τη θεραπεία να την  
άλλαξε συνάδελφος λόγω  
μη αποτελεσματικής προστασίας  
της Ιβανδρονάτης στο ισχίο



Μήπως σταμάτησε το φάρμακο λόγω  
ενοχλημάτων από το πεπτικό;

Τότε δεν μπορούμε να συνεχίσουμε,  
ούτε με Διφωσφονικά από το στόμα!





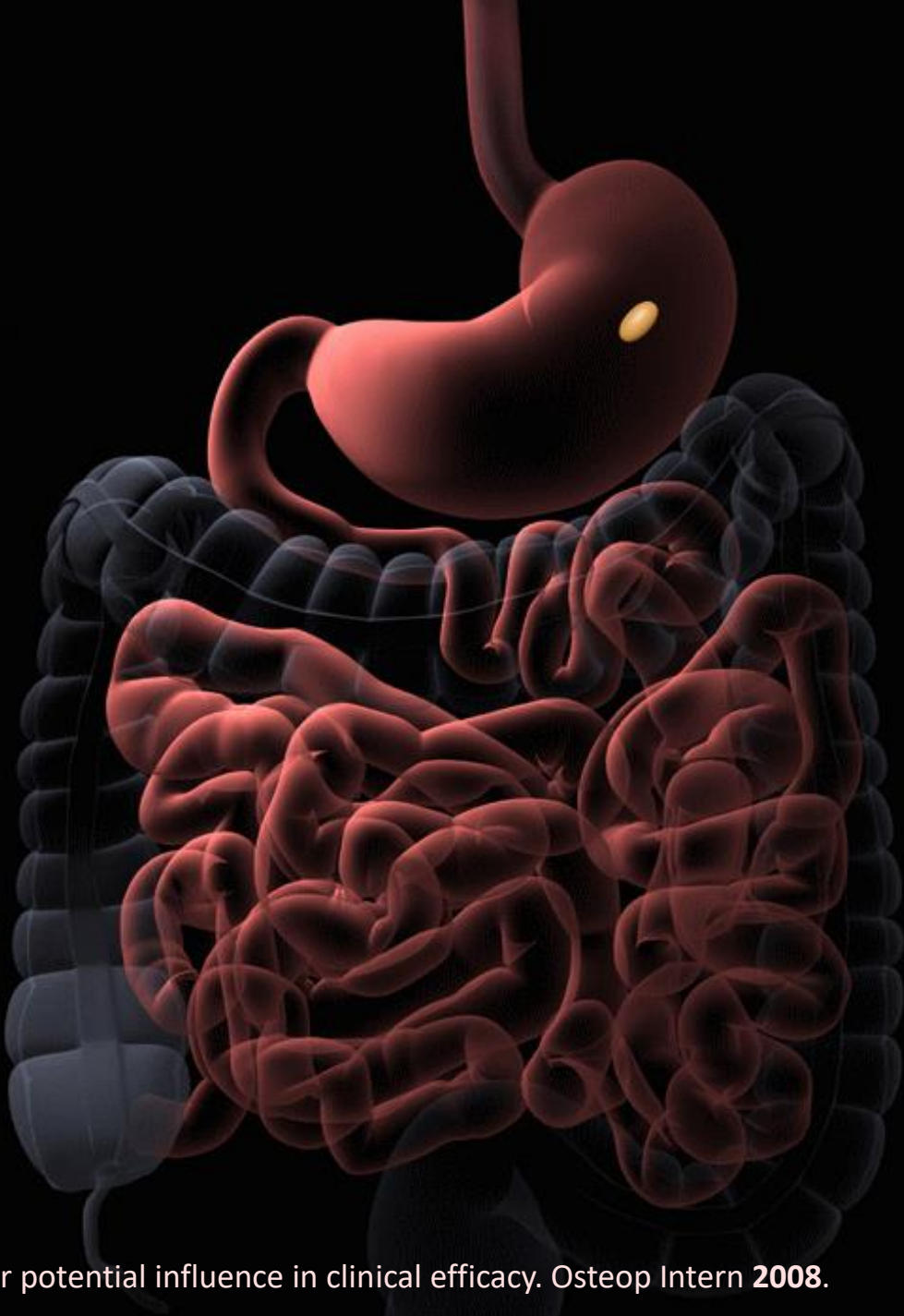
Γιατί να μη δοκιμάσουμε με Αλενδρονάτη;



Μπορεί εκείνη την εποχή να είχε κι άλλους λόγους για γαστρεντερικά προβλήματα, που μπορεί να έπαψαν να υπάρχουν, αφού γνωρίζουμε ότι η Ιβανδρονάτη έχει λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από το πεπτικό.

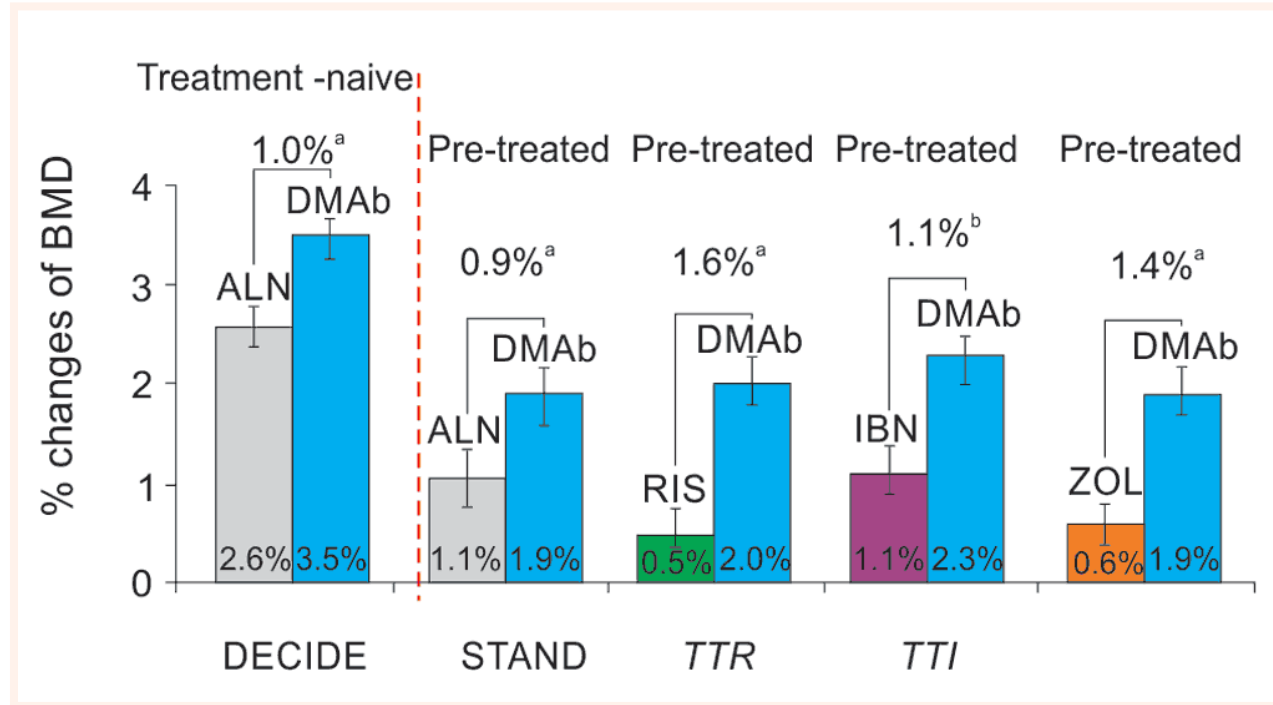


Άλλωστε η Αλενδρονάτη είναι πιο αποτελεσματική από τα άλλα BPs.



Η ALN, όμως, δεν είναι πιο αποτελεσματική από τη Dmab.

Το αντίθετο!



### Dmab vs BPs

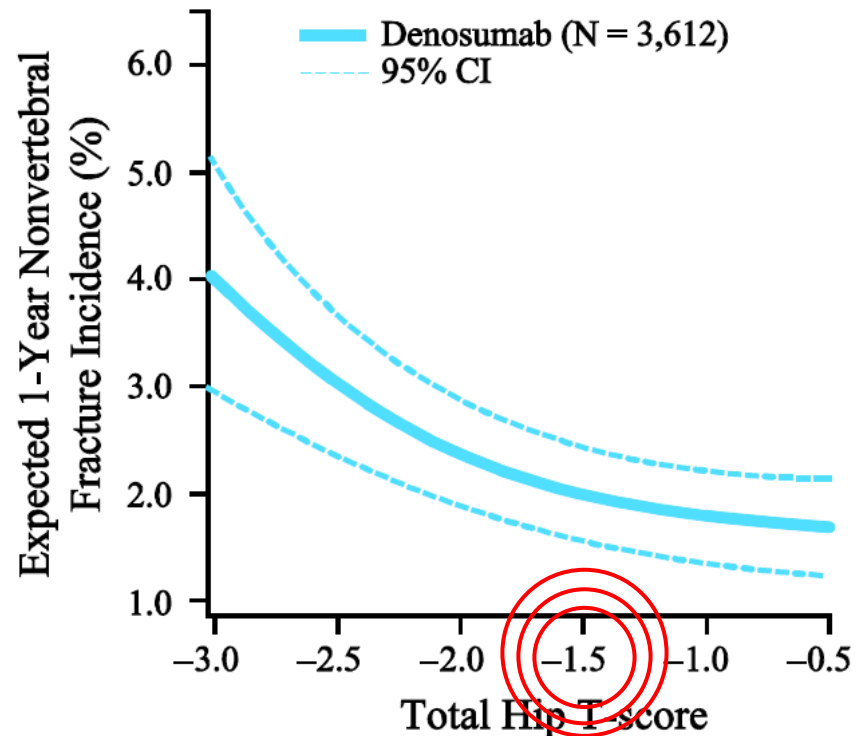
Η Dmab πέτυχε μεγαλύτερη αύξηση της BMD τόσο στη ΣΣ, όσο και στο ολικό ισχίο στους 12, 24 και 36 μήνες σε head to head μελέτες σε σύγκριση με ALN, RIS, IBN, ZOL.

Γιατί να την αλλάξουμε τότε;

Πετύχαμε τον θεραπευτικό μας στόχο;

Πέρασε η 10ετία;

Η σχέση μεταξύ BMD και κινδύνου εμφάνισης καταγμάτων  
έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς που λάμβαναν Dmab



Ο κίνδυνος κατάγματος ελαττώνεται σταθερά έως T score -1,5

Υψηλότερα T-SCORE στο ολικό ισχίο κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Dmab σχετίστηκαν με χαμηλότερη επίπτωση μη σπονδυλικών καταγμάτων.

Όσο βελτιώνεται η οστική μάζα τόσο ελαττώνεται ο κίνδυνος καταγμάτων και συνεχίζεται μέχρι τη ζώνη του **-1,5** έως -1.0.

**Θεραπευτικός στόχος**

Μη ξεχνάμε ότι η αντιοστεοπορωτική θεραπεία μειώνει τον καταγματικό κίνδυνο, δεν τον εξαλείφει, άρα οφείλουμε να πάρουμε το μεγαλύτερο δυνατό όφελος από το φάρμακο.





Άλλωστε η ασθενής μας, αν και περπατάει καθημερινά για 30', δεν παύει να παίρνει ήπια οπιοειδή λόγω των συμπτωμάτων από τη σπονδυλική της στήλη, που αυξάνουν τον κίνδυνο των πτώσεων.



Έχει επίσης επιπλέον παράγοντες κινδύνου για την οστεοπόρωση, αφού πάσχει από σακχαρώδη διαβήτη και λαμβάνει πραζόλες.

Ito T, Jensen R. Association of Long-term Proton Pump Inhibitor Therapy with Bone Fractures and effects on Absorption of Calcium, Vitamin B12, Iron, and Magnesium. Curr Gastroenterol Rep **2010**.

Paschou S, et al. Type 2 Diabetes and Osteoporosis: A Guide to Optimal Management. J Cl Endocr & Metab **2017**.

Συνεπώς, η αντιοστεοπορωτική αγωγή  
πρέπει να συνεχιστεί!





Εάν διακόψουμε την θεραπεία, τότε η οστική μάζα, μπορεί να επανέλθει στο αρχικό επίπεδο!



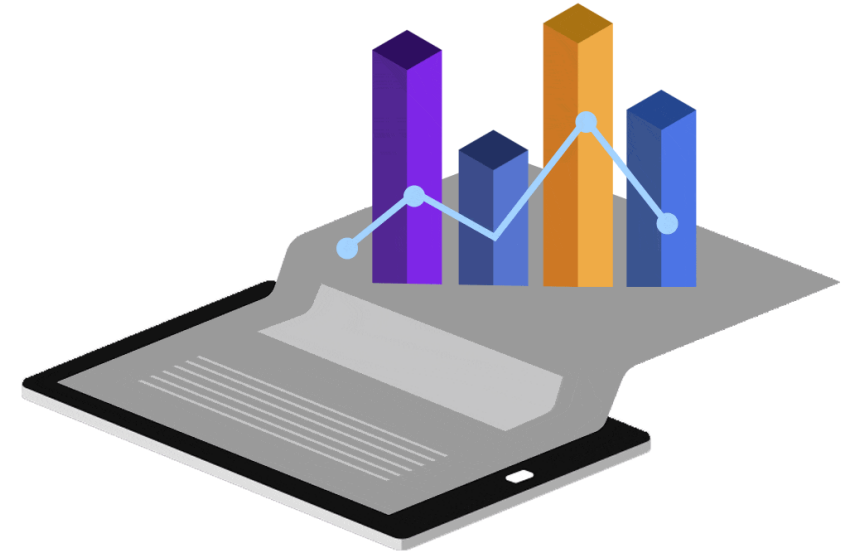
Ως γνωστόν με τα SERMs, την Τεριπαρατίδη, τη Denosumab, σε ένα χρόνο οι απώλειες είναι σημαντικές!



Ενώ με τα Διφωσφονικά οι ανάλογες απώλειες είναι ήπιες. Απαιτούν περισσότερα από 2 χρόνια!



Γι' αυτό η διακοπή της θεραπείας με SERMs, Dmab και TPTD θα πρέπει να ακολουθείται από άλλη αγωγή, καθώς αναμένεται ταχεία απώλεια του θεραπευτικού αποτελέσματος.



Αν αποφασίσουμε να σταματήσουμε την θεραπεία με τη Dmab, πρέπει να λύσουμε το πρόβλημα της αναστροφής της δράσης της, δηλαδή του υψηλού ρυθμού οστικής εναλλαγής, της απώλειας της οστικής πυκνότητας και του κινδύνου κατάγματος.



Laroche M, et al. Effect of risedronate on bone loss at discontinuation of denosumab. Bone Rep **2020**.

Davidoff D, Girgis C. Failure of Oral Risedronate Therapy to Prevent Spontaneous Vertebral Fracture in a Patient Ceasing Dmab: A Cautionary Case. JBMR Plus **2020**.

Kendler D, et al. Bone Mineral Density After Transitioning From Denosumab to Alendronate. J Cl End & Metab **2020**.

Kondo H, et al. Zoledronic acid sequential therapy could avoid disadvantages due to the discontinuation of less than 3-year dmab treatment. JBMM **2020**.

Sølling AS, et al. Treatment with Zoledronate Subsequent to Dmab in Osteoporosis: a Randomized Trial. JBMR **2020**.

Anastasilakis AD, et al. Denosumab Discontinuation and the Rebound Phenomenon: A Narrative Review. J Clin Med **2021**.

## Η διακοπή της θεραπείας με denosumab προκαλεί:



Ανάκαμψη της υψηλής οστικής εναλλαγής.



Ταχεία απώλεια οστού εντός 1 έτους.



Αύξηση του καταγματικού κινδύνου.



Πολλαπλά σπονδυλικά κατάγματα.



Επομένως, μπορεί να προκληθούν κατάγματα,  
ιδίως στις ασθενείς με εύθραυστους σπονδύλους.

---

Polyzos SA, Terpos E. Clinical vertebral fractures following denosumab discontinuation. *Endocrine* **2016**.

Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, Aubry-Rozier B, Kaouri S, Lamy O. Clinical features of 24 patients with rebound-associated vertebral fractures after denosumab discontinuation: systematic review and additional cases. *J Bone Miner Res* **2017**.

Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, et al. Vertebral fractures after dis-continuation of denosumab: a post hoc analysis of the randomized placebo-controlled FREEDOM trial and its extension. *J Bone Miner Res* **2018**.

Gonzalez-Rodriguez E, Aubry-Rozier B, Stoll D, Zaman K, Lamy O. Sixty spontaneous vertebral fractures after denosumab discontinuation in 15 women with early-stage breast cancer under aromatase inhibitors. *Breast Cancer Res Treat* **2020**.



Ιδίως σε τέτοιους σπονδύλους!

### DXA Results Summary:

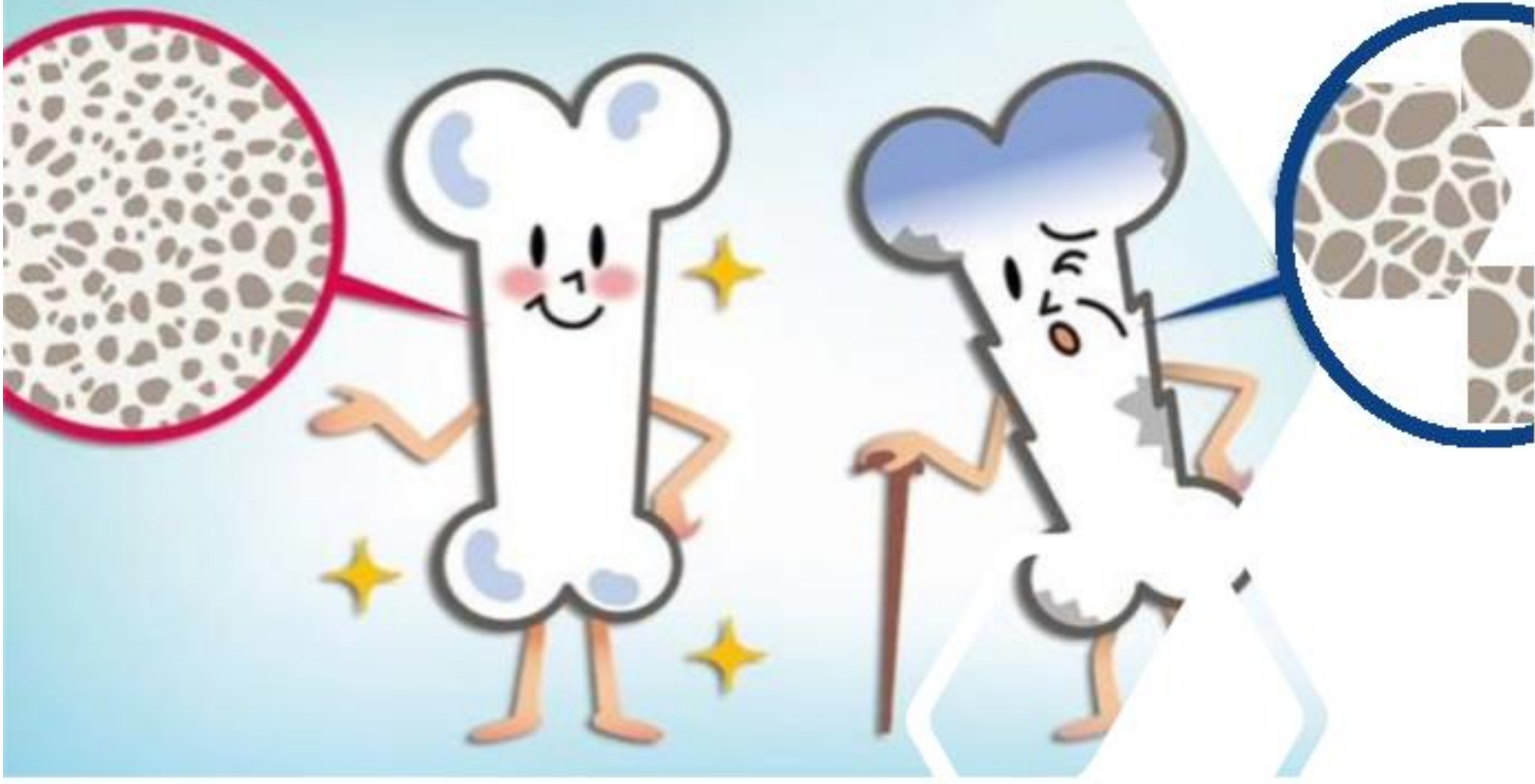
| Region | Area<br>(cm <sup>2</sup> ) | BMC<br>(g) | BMD<br>(g/cm <sup>2</sup> ) | T -<br>Score | PR<br>(%) | Z -<br>Score | AM<br>(%) |
|--------|----------------------------|------------|-----------------------------|--------------|-----------|--------------|-----------|
| L1     | 12.05                      | 7.62       | 0.632                       | -2.7         | 68        | -1.6         | 78        |
| L2     | 12.12                      | 9.31       | 0.768                       | -2.4         | 75        | -1.2         | 86        |
| L3     | 13.85                      | 12.96      | 0.936                       | -1.3         | 86        | -0.1         | 99        |
| L4     | 16.28                      | 15.29      | 0.939                       | -1.6         | 84        | -0.3         | 96        |
| Total  | 54.30                      | 45.18      | 0.832                       | -2.0         | 79        | -0.7         | 91        |

Total BMD CV 1.0%, ACF = 1.019, BCF = 0.993, TH = 7.299

WHO Classification: Osteopenia

Fracture Risk: Increased

Άρα, δεν μπορούμε να συνεχίσουμε μόνο με ασβέστιο & βιταμίνη D.



Επομένως, δεν σταματάμε τη Denab ή συνεχίζουμε με άλλο φάρμακο!



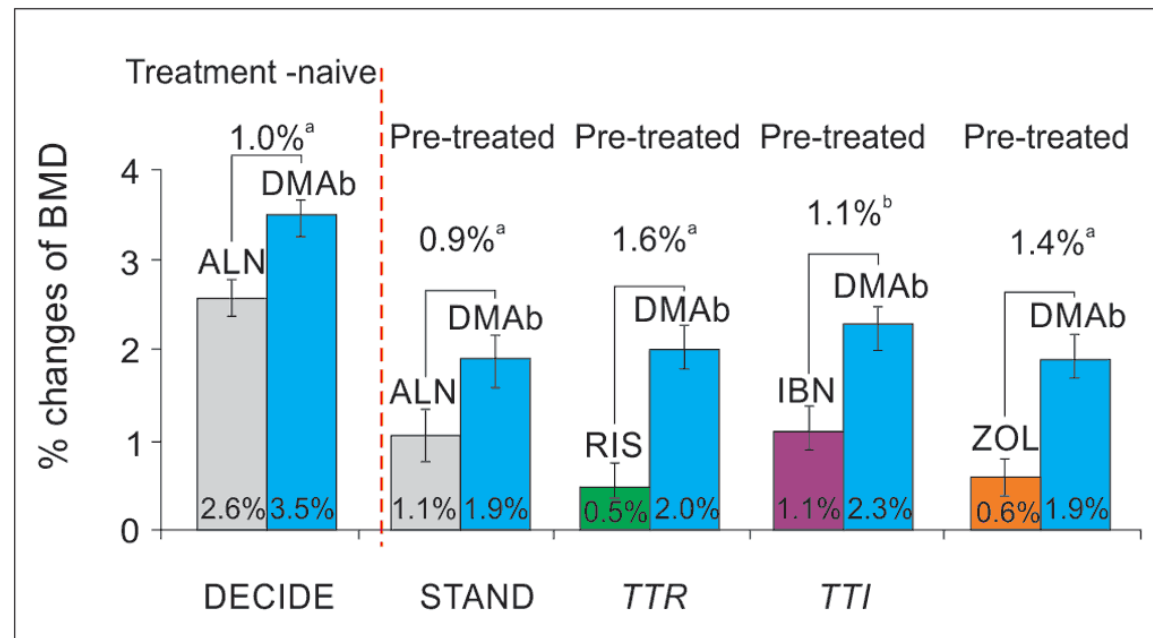
McClung MR, Wagman RB, Miller PD, Wang A, Lewiecki EM. Observations following discontinuation of long-term denosumab therapy. Osteoporos Int. **2017**.

Cummings SR, et al. Vertebral fractures after discontinuation of denosumab: a post hoc analysis of the randomized placebo-controlled freedom trial and its extension. J Bone Miner Res. **2018**.

Makras P, Anastasilakis A. Questions and facts regarding denosumab discontinuation among postmenopausal women. Expert Opinion on Drug Safety **2021**.

Τα BPs, όμως, δεν είναι πιο αποτελεσματικά από τη Dmab.

Το αντίθετο!

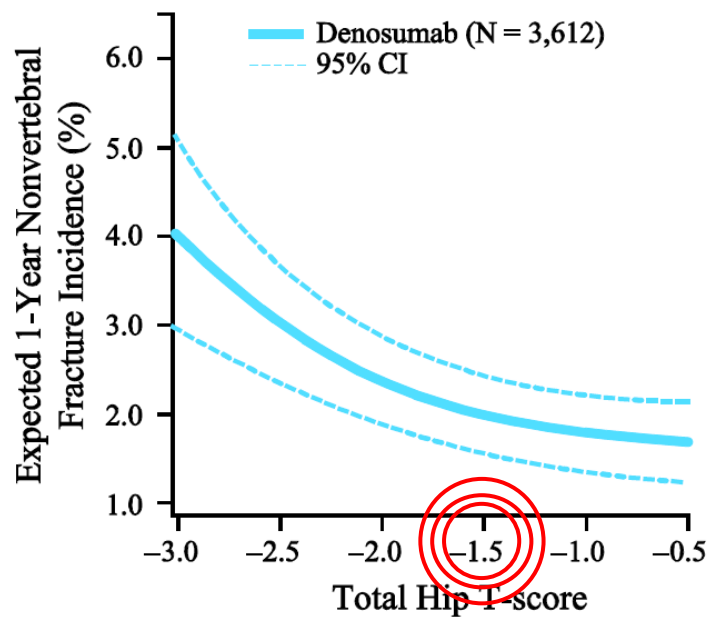


Dmab > BPs



# Θυμίζω

Η σχέση μεταξύ BMD και κινδύνου εμφάνισης καταγμάτων έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς που λάμβαναν Dmab



Ο κίνδυνος κατάγματος ελαττώνεται σταθερά έως T score -1,5

Όσο βελτιώνεται η οστική μάζα τόσο ελαττώνεται ο κίνδυνος καταγμάτων και συνεχίζεται μέχρι τη ζώνη του **-1,5** έως -1.0.

**Θεραπευτικός στόχος**



# Τι μας έδειξε η προηγούμενη 10ετία με Dmab;



Ευχαριστημένους γιατρούς και ασθενείς.



Καλύτερη συμμόρφωση στη θεραπεία.



Καλύτερα αποτελέσματα.



**Γιατί, λοιπόν, να διακόψουμε ή να αλλάξουμε  
τη θεραπεία και να μη συνεχίσουμε με Dmab;**



**Πέρασε η 10ετία;**

# Κι αν πέρασε η 10 ετία;

- Συνεχίζουμε πέραν της 10ετίας;

ή

- Προχωράμε σε διάδοχη θεραπεία;





Θα γίνουμε όλοι αιρετικοί, παραβαίνοντας τις κατευθυντήριες οδηγίες;  
ή  
Θα περιμένουμε νεότερα δεδομένα που θα έρχονται σιγά-σιγά από νέες μελέτες;

# Κι αν πέρασε η 10 ετία;

- Συνεχίζουμε πέραν της 10ετίας;

- Προχωράμε σε διάδοχη θεραπεία;

Ποιο διφωσφονικό;

Ριζεδρονάτη;

Ζολεδρονικό: Νοσοκομειακό, αλλά μια φορά το χρόνο.

Αλεδρονάτη: Αποτελεσματική, συνδυασμός με βιταμίνη D, αλλά κάθε εβδομάδα.





## Άλλες δυσκολίες που αντιμετωπίζουμε όσο αυξάνει η οστική πυκνότητα



Ο ασθενής δεν αντιλαμβάνεται εύκολα το γεγονός ότι δεν έπαθε κάταγμα, ωστόσο του δείχνουμε την μέτρηση και τον καθησυχάζουμε, ώστε να συμμορφώνεται στη θεραπεία.



Όσο διορθώνεται, όμως, η οστική πυκνότητα, ο στόχος της θεραπείας δεν είναι πια ξεκάθαρος, όπως γίνεται στις άλλες χρόνιες νόσους σαν την υπέρταση, το διαβήτη ή την υπερλιπιδαιμία.



Οι οδοντίατροι, οι οποίοι όποια εξέλκωση βλέπουν στο στόμα, την αποδίδουν σε οστεονέκρωση από την αντιοστεοπορωτική θεραπεία.



# Συμπεράσματα



Η συνεχής χορήγηση Dmab αυξάνει την BMD.

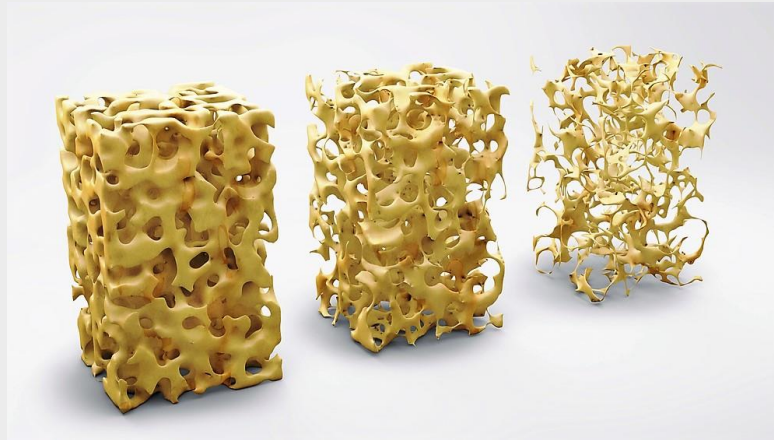
Ο κίνδυνος κατάγματος ελαττώνεται σταθερά τουλάχιστον έως T-score -1,5 με -1,0.

Η θεραπεία με Dmab δεν πρέπει να διακόπτεται (no drug holiday).

Μετά από 10 έτη συνεχούς χορήγησης δεν εμφανίζονται σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.



# Η οστεοπόρωση είναι χρόνια νόσος!



Πρέπει να αξιοποιήσουμε κατάλληλα τις διαθέσιμες θεραπείες,  
ώστε να μπορούμε να προφυλάσσουμε τους ασθενείς μας  
για όσο μεγαλύτερο χρονικό διάστημα μπορούμε.

# 13<sup>ο</sup> Συνέδριο ΕΠΕΜΥ

## Συνέχιση αντιοστεοπορωτικής αγωγής με Denosumab



**Κωνσταντίνος Σαρόπουλος**

**Δ/ντής Η' Ορθοπαιδικής Κλινικής Ερρίκος Ντυνάν**

**Μέλος ΔΣ ΕΠΕΜΥ**

**Αντιπρόεδρος Διοικούσας ΠΦΥ ΕΕΧΟΤ**