



U K
O W L

UNIVERSITÄTSKLINIKUM OWL

der Universität Bielefeld
Campus Klinikum Bielefeld

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΚΥΦΟΠΛΑΣΤΙΚΗΣ-ΣΠΟΝΔΥΛΟΠΛΑΣΤΙΚΗΣ ΣΤΑ REBOUND ΚΑΤΑΓΜΑΤΑ ΎΣΤΕΡΑ ΑΠΟ ΔΙΑΚΟΠΗ ΔΕΝΟΣΟΥΜΑΜΠΗΣ

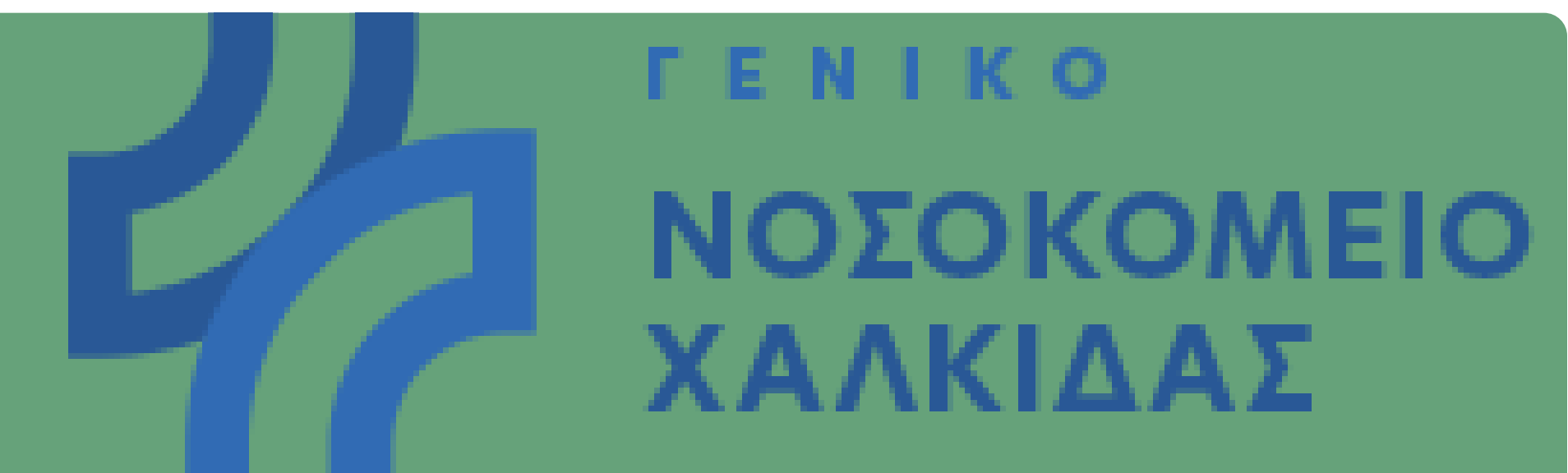
Βελιτσικάκης Π.Α.^{1,2}, Γιοβανίδης Γ.^{1,2}, Κοπανός Σ.³, Μαντά Α.², Ζαφείρης Χ.⁴

¹ Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών "Μεταβολικά νοσήματα των οστών", Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Αθήνα

² Ορθοπαιδική κλινική, ΓΝ Χαλκίδας

³ Universitätsklinik für Allgemeine Innere Medizin und Geriatrie

⁴ Εργαστήριο έρευνας παθήσεων μυοσκελετικού συστήματος "Θ. Γαροφαλίδης"



Περίληψη

Η δανοσουμάμπη είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα που μειώνει σημαντικά τους δείκτες οστικής ανακατασκευής, αυξάνει την ογκομετρική οστική πυκνότητα στο φλοιώδες οστό και έχει ως αποτέλεσμα, την μείωση του κινδύνου σπονδυλικών καταγμάτων. Το διάλειμμα δανοσουμάμπης συσχετίζεται με υψηλό κίνδυνο πολλαπλών σπονδυλικών καταγμάτων σύντομα μετά τη διακοπή χορήγησης. Οι λόγοι διακοπής της φαρμακευτικής αγωγής ποικίλουν, αλλά οι πιο συχνοί είναι επικείμενη ορθοδοντική επέμβαση, θέληση του ασθενούς και μακροχρόνια περίοδος θεραπείας. Η θεραπεία σπονδυλικών καταγμάτων που οφείλονται στη διακοπή χορήγησης της δανοσουμάμπης μπορεί να είναι είτε χειρουργική είτε συντηρητική με χρήση αντικαταβολικών φαρμάκων. Σκοπός αυτής της επιστημονικής εργασίας είναι να εξετάσει τη σύγχρονη βιβλιογραφία σχετικά με την επίδραση της κυφοπλαστικής και της σπονδυλοπλαστικής στον παραπάνω τύπο καταγμάτων. Αρκετές μελέτες έδειξαν πως η χειρουργική αντιμετώπιση σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο πολλαπλών σπονδυλικών καταγμάτων σε σχέση με τη συντηρητική αγωγή και έτσι, δε συστήνεται ως τρόπος θεραπείας, εν τούτοις περαιτέρω έρευνα είναι αναγκαία.

Εισαγωγή

Η δανοσουμάμπη είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα, το οποίο διακόπτει τη σύνδεση του RANK στον υποδοχέα RANK. Είναι ένας αντι-απορροφητικός παράγοντας που αυξάνει την οστική πυκνότητα και μειώνει τον κίνδυνο καταγμάτων.

Πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες της δανοσουμάμπης στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είναι αδυναμία, μυαλγίες και αρθραλγίες (πάνω από 10%), εξανθήματα γαστρεντερολογικά ενοχλήματα και ισχιαλγία (περίπου 10%). Σύμφωνα με την έρευνα FREEDOM, το διάλειμμα φαρμάκου από δανοσουμάμπη έχει συσχετιστεί με πολλαπλά σπονδυλικά κατάγματα (6-8%). Τα σπονδυλικά κατάγματα προκαλούν άλγος, έλλειμα νευρολογικής ή/και μυϊκής λειτουργίας, κοινωνικό αποκλεισμό και κατάθλιψη, και συνολικά προκαλούν μείωση στην ποιότητα ζωής (J. Saufellic-Genoves et al 2002)¹.

Η θεραπεία μπορεί να γίνει είτε συντηρητικά είτε χειρουργικά. Αντίθετα με το γενικό τύπο σπονδυλικών καταγμάτων, τα οστεοπορωτικά κατάγματα θεωρούνται παθολογικά. Ο πιο σημαντικός λόγος για τη χειρουργική αποκατάσταση αυτών των καταγμάτων είναι ο επίμονος πόνος λόγω αστάθειας.

Αποτελέσματα

➤ Η διαταραχή στη ρύθμιση των αναστολέων Wnt, μία ακραία αύξηση στην έκφραση των RANKL και μειωμένα επίπεδα των DKK-1 και SOST ύστερα από τη διακοπή της δανοσουμάμπης πιθανόν να είναι ο λόγος για αυτά τα φαινόμενα rebound, ωστόσο περαιτέρω έρευνα απαιτείται².

➤ Οι Elisa Fernandez Fernandez et al(2018) έδειξαν πως υπάρχει σημαντική μείωση στα T-score στον αυχένα του μηριαίου και την Ο.Μ.Σ.Σ. μόλις έξι μήνες μετά τη διακοπή της δανοσουμάμπης (συγκεκριμένα οι τιμές T-score στον αυχένα του μηριαίου και στην Ο.Μ.Σ.Σ αντίστοιχα ήταν -2.6 ± 0.6 και -3.0 ± 1.3 , ενώ έξι μήνες μετά τη διακοπή ήταν -3.2 ± 0.7 and -3.2 ± 1.6 αντίστοιχα- 3.2 ± 1.6 αντίστοιχα)³

➤ Οι Anastasilakis et al(2017) περιγράφουν νέα σειρά ασθενών με κατάγματα σπονδυλικής στήλης. Οι ασθενείς, στους οποίους τα κατάγματα αντιμετωπίστηκαν με σπονδυλοπλαστική, εμφάνισαν νέα κατάγματα μερικούς μήνες μετά το χειρουργείο. Οι συγγραφείς προτείνουν τη θεωρία πως η εμβιομηχανική της περιοχής αλλάζει ύστερα από την έγχυση ορθοπεδικού τιμμέντου, καθώς αλλάζουν οι δυνάμεις που ασκούνται επί των υγιών σπονδύλων.⁴

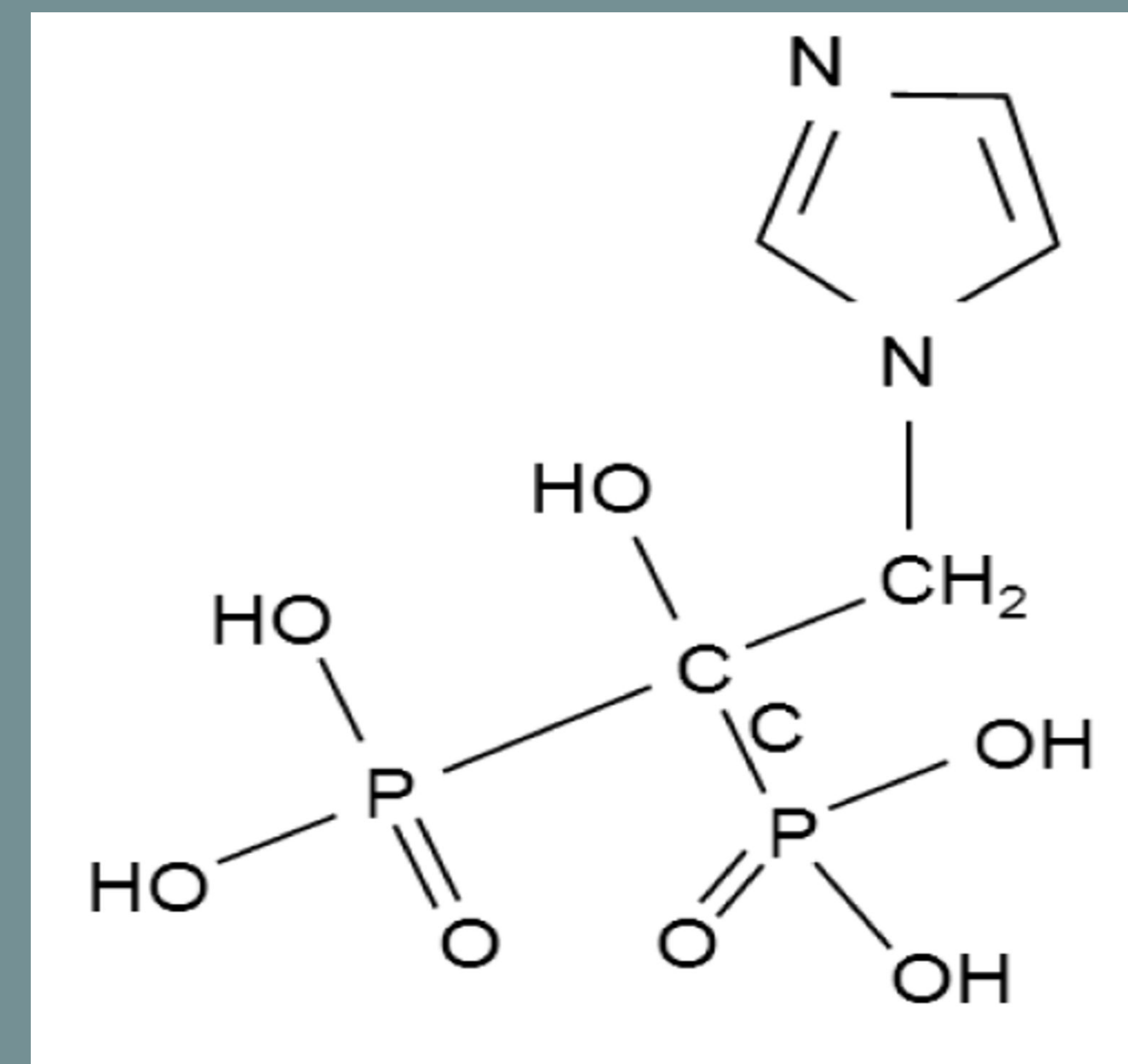
➤ Σειρές από case reports [Olivier Lamy et al(2017), Liana Tripto Shkolnik et al(2021)] καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η κυφοπλαστική και η σπονδυλοπλαστική δεν είναι κατάλληλος τρόπος θεραπείας για τέτοια κατάγματα.^{5,6}

Βιβλιογραφία

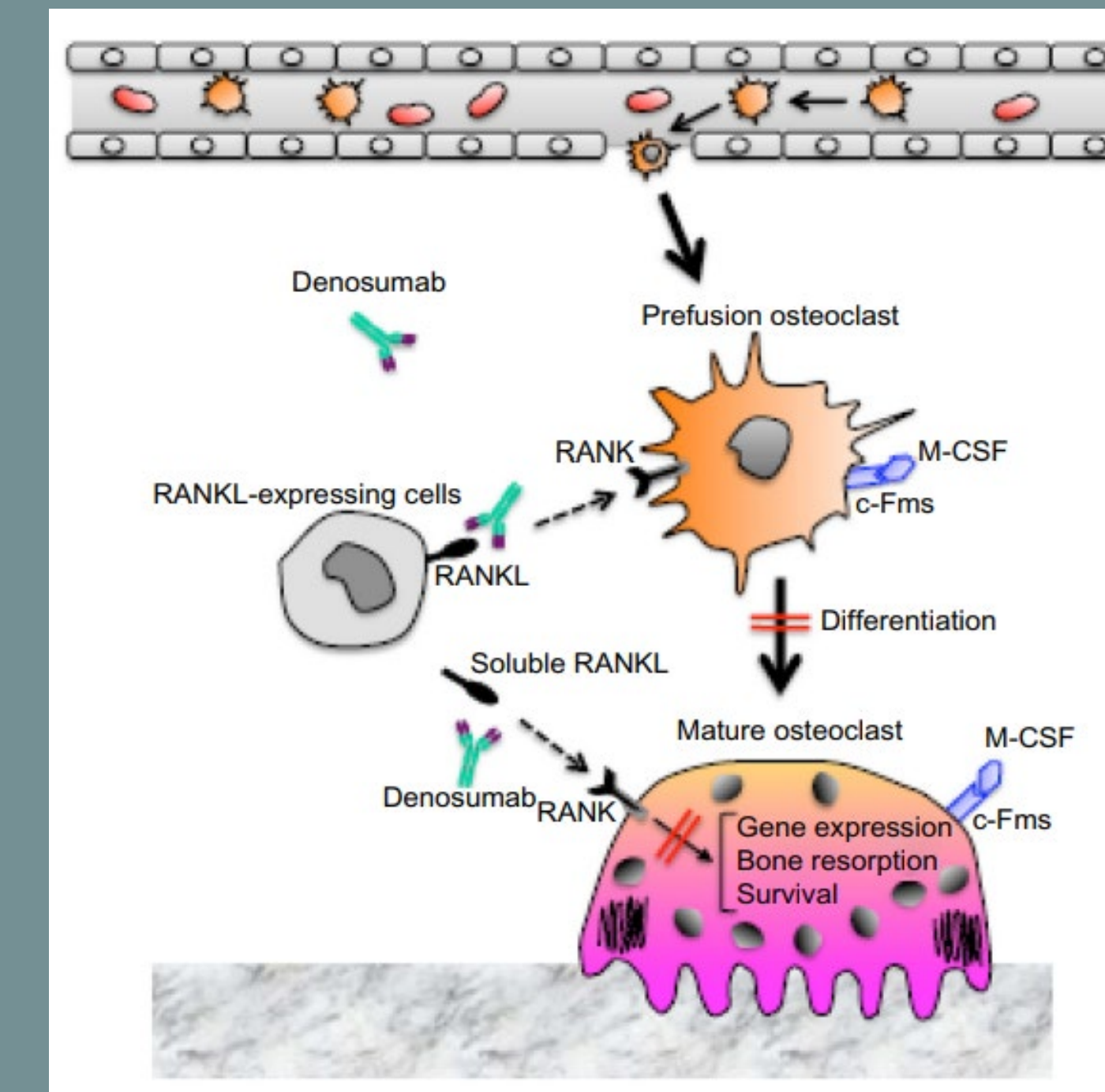
- Sanfélix-Genoves J, Hurtado I, Sanfélix-Gimeno G, Reig-Molla B, Peiró S. Impact of osteoporosis and vertebral fractures on quality-of-life: a population-based study in Valencia, Spain (The FRAVO Study). *Health Qual Life Outcomes*. 2011;9:20.
- Anastasilakis AD, Evangelatos G, Makras P, Iliopoulos A. Rebound-associated vertebral fractures may occur in sequential time points following denosumab discontinuation: need for prompt treatment re-initiation. *Bone Rep*. 2020;12:100267.
- Fernández Fernández E, Banavent Núñez D, Bonilla Hernán G, et al. Multiple vertebral fractures following discontinuation of denosumab treatment: Ten clinical cases report. Fracturas vertebrales múltiples tras la suspensión de tratamiento con denosumab: serie de diez casos. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2020;16(6):480-484.
- Anastasilakis AD, Yavropoulou MP, Makras P. Bisphosphonates or denosumab discontinuation and risk of fractures. *Maturitas*. 2017;102:75.
- Lamy O, Gonzalez-Rodriguez E, Stoll D, Hans D, Aubry-Rozier B. Severe Rebound-Associated Vertebral Fractures After Denosumab Discontinuation: 9 Clinical Cases Report. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(2):354-358.
- Tripto-Shkolnik L, Liel Y, Yekutieli N, Goldshtein I. Long-Term Follow-Up of Denosumab Discontinuers with Multiple Vertebral Fractures in the Real-World: A Case Series. *Horm Metab Res*. 2021;53(3):185-190.
- 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;32(6):1291-1296.

Study	Number of patients	Number of patients that were treated with kypho/vertebroplasty	Number of patients that had new fracture after kyphoplasty/vertebroplasty	Time between -plasty and new fracture
Liana Tripto-Shkolnik et al (2021) ²⁷	12	2	0	Not Described
Elisa Fernández Fernández et al (2018) ³⁶	10	2	2	Not Described
Voormolen MH et al (2006) ⁴⁹	66	66	26	12 (after 3 months) 5 (after 6 months) 3 (after 12 months)
Olivier Lamy et al (2017) ³⁰	9	3	3	In the month following the vertebroplasty
Anastasios D. Anastasilakis (2017) ²⁹	24	5	5	In the month following the vertebroplasty
Dupont et al (2019) ³⁴	4	2	2	2 months and 9 months respectively

Πίνακας 1. Σύνοψη των ερευνητικών δεδομένων που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα επιστημονική εργασία



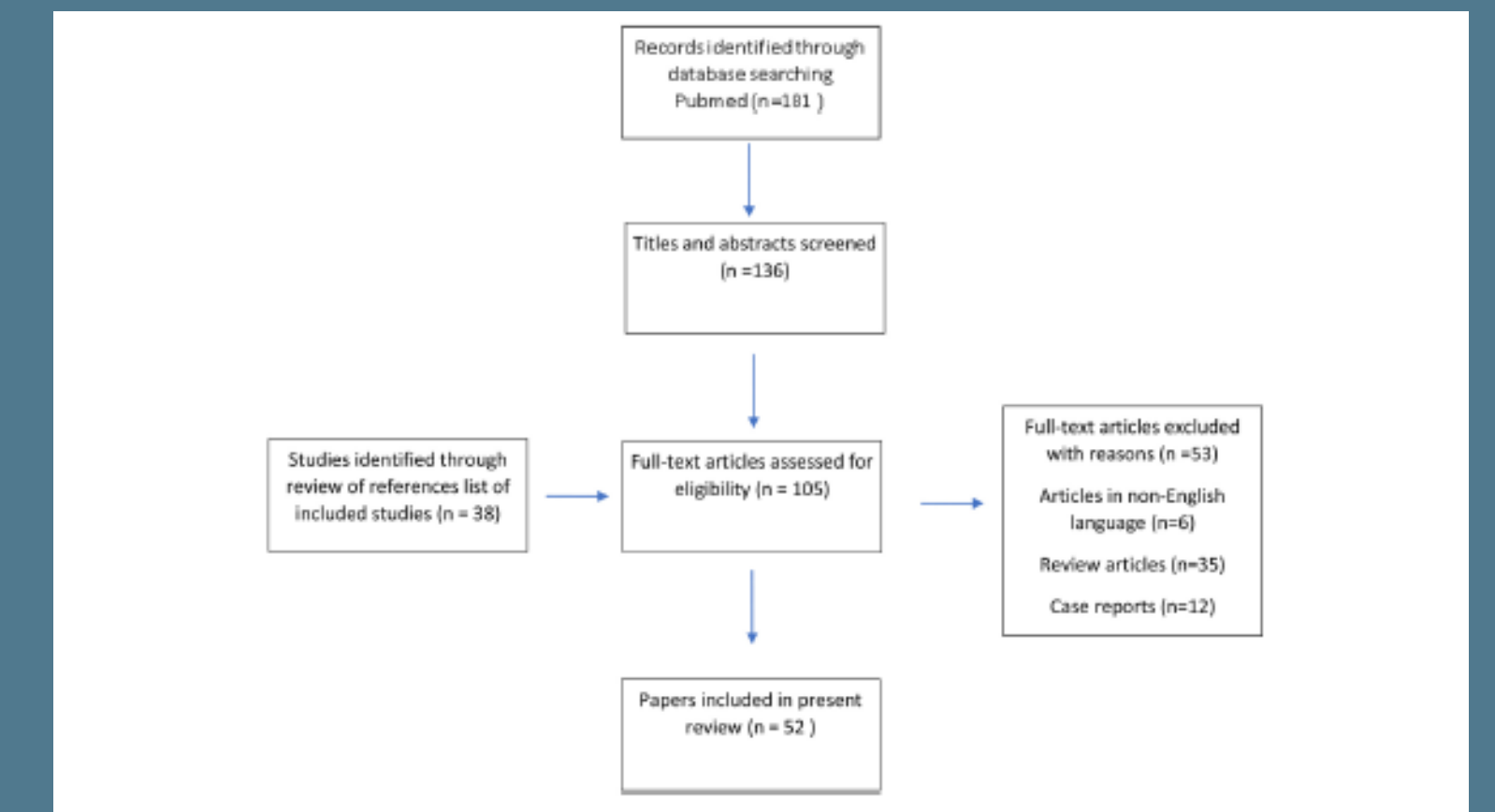
Εικόνα 1. Χημικός τύπος δανοσουμάμπης



Εικόνα 2. Ο μηχανισμός δράσης της δανοσουμάμπης στο μεταβολισμό των οστών.

Υλικά και Μέθοδοι

Για την συγκεκριμένη ανασκόπηση χρησιμοποιήθηκε η ηλεκτρονική βάση δεδομένων του PubMed. Τα άρθρα αναζητήθηκαν με τις παρακάτω λέξεις κλειδιά: ("denosumab discontinuation") AND ("vertebral fracture" OR "drug holiday effect" OR "vertebroplasty" OR "kyphoplasty" OR "rebound fracture" OR "fracture").



Συμπέρασμα

Η κυφοπλαστική και η σπονδυλοπλαστική στα κατάγματα ύστερα από διακοπή δανοσουμάμπης φαίνεται να αυξάνει το σχετικό κίνδυνο για νέα πολλαπλά κατάγματα σε μερικούς ασθενείς. Οι λόγοι που συμβαίνει αυτό δεν είναι ακόμα ξεκάθαροι, αλλά υπάρχουν υποθέσεις πως η έγχυση ορθοπεδικού τιμμέντου αλλάζει την εμβιομηχανική της περιοχής.⁷ Από την άλλη, οι περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν συμπληρωματική αγωγή με τεριπαρατιδή ή άλλο αντι-απορροφητικό παράγοντα, δεν εμφάνισαν νέα κατάγματα. Επομένως, η παρούσα βιβλιογραφία δείχνει ότι η χειρουργική αντιμετώπιση σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο πολλαπλών σπονδυλικών καταγμάτων σε σχέση με τη συντηρητική αγωγή και έτσι, δε συστήνεται ως τρόπος θεραπείας, εν τούτοις περαιτέρω έρευνα είναι αναγκαία.