

新冠肺炎疫情下的骨質疏鬆處置考量

林旺生^{1,2} 周正亮^{2,3} 陳秀玉⁵ 劉冠甫³ 楊振亞^{2,4}

臺北榮民總醫院員山暨蘇澳分院¹ 復健科⁵ 護理部

² 國立陽明交通大學醫學系

³ 臺北榮民總醫院 復健醫學部

⁴ 臺中榮民總醫院嘉義暨灣橋分院 復健科

摘 要

2019年底，自中國武漢地區開始流行的急性呼吸症候群大規模擴散以來，全球的醫療系統和公衛體系受到了莫大的威脅。醫療系統的樣貌正在慢慢改變，尤其是針對慢性病的照護也面臨許多挑戰。骨質疏鬆症正是在此浪潮當中明顯被影響的慢性疾病之一。根據統計，全球的骨質疏鬆症從診斷、治療到追蹤，在這段時間和過去相比有著巨大的改變。因此，對於這襲捲而來的變化，我們必須要以新的思維和決策模式來處理這個年長者中隱形的殺手。本文旨在藉由回顧實證醫學和文獻，提供臨床工作者於疫情期間處理骨質疏鬆症時，從評估診斷，實驗室數據的蒐集，骨鬆藥物的特殊考量和轉換，與配合疫情可進行的復健活動做完整介紹。我們同時也會就骨鬆藥物和新冠肺炎的風險，以及新冠肺炎的疫苗接種做通盤的探討。

關鍵詞：雙能量 X 光吸收儀 (Dual-energy X-ray absorptiometry, DXA)
維生素 D (Vitamin D)
雙磷酸鹽 (Bisphosphonate)
骨折風險評估工具 (Fracture risk assessment tool, FRAX)
新型冠狀病毒 (SARS-COV-2)

簡 介

新型冠狀病毒感染所造成的急性呼吸道症候群，自 2019 年底開始從中國地區快速傳播到世界各地對各國的衛生醫療系統造成衝擊¹。世界衛生組織也自 2020 年 3 月宣布新興冠狀病毒為全球公衛危機。因為此病毒傳染途徑主要藉由飛沫和接觸感染，因此各國的公衛政策皆為維持社交距離，減少人與人的接觸和集會，和提高公共場所的清潔消毒²。有些疫情嚴重地區

更是嚴格執行社交隔離，將一切社交和社會運作行為降到最低³。醫療資源在病患滿載的狀態之下，也被要求降載非急迫的醫療行為。台灣地區自 2021 年 4 月以來由於疫情進入社區傳染階段，疾管署自 2021 年 5 月 15 日開始也將全國列為第三級警戒狀態。全國醫療院所無不嚴陣以待，集中資源處置新冠肺炎病患。在此社會氛圍和中央政策執行之下，非緊急和慢性醫療的乘載量大幅下降。

骨質疏鬆症為一骨頭質和量皆下降之代謝

疾病⁴。根據統計在台灣地區大於 65 歲的長者其盛行率可高達 16.8%⁵。然而其進程緩慢，也不容易會有明顯症狀，但若無及時介入往往會產生嚴重後果，造成非創傷性骨折進而影響生活品質和行動能力，導致更多失能以及長期臥床相關的內科併發症。其治療需要即時偵測，並且持之以恆的配合生活習慣調整、飲食和藥物多管齊下，才有可能反轉未來骨折風險。然而在此新冠肺炎肆虐之際，許多地區陸續停止非緊急醫療服務。警戒狀態也會造成老年者不願意到醫療院所接受慢性的骨質疏鬆治療，降低藥物的順從性。加上社交距離甚至隔離的措施，可能使骨質疏鬆患者的身體活動急速下滑，營養的補充缺乏而更讓骨質惡化加劇。因此在新冠肺炎的流行之際，骨質疏鬆的處置必須有其特殊考量之處。

骨質疏鬆與新冠肺炎感染嚴重程度的關聯性

骨質疏鬆和嚴重新冠肺炎感染兩者之間有著共通的危險因子，其中包含像是年紀，免疫抑制劑的使用，慢性腎病變，維生素 D 缺乏等^{6,7}。而根據一項英國研究，曾經在髖部，脊柱，和手腕骨折的患者，若是得到新冠肺炎，其死亡率和住院率也比一般人較高⁸。另根據一篇統合研究，在髖部骨折的患者當中，新冠肺炎的盛行率可以高達 28%，而且死亡率在髖部骨折合併新冠肺炎的狀態下，較無新冠肺炎的髖部骨折患者高達七倍之多⁹。然而，不只骨質疏鬆會影響新冠肺炎的嚴重度，新冠肺炎感染也有可能會反過來造成骨質流失，而主要的機制就在於感染期間系統性發炎反應誘發破骨細胞和活化 RANK-RANKL 系統¹⁰。要證實此機制，仰賴新冠肺炎感染後長期的世代研究以追蹤骨質密度的變化情形。

骨質密度測量

骨質疏鬆的臨床診斷仰賴雙能量 X 光吸收儀 (dual-energy X-ray absorptiometry, DXA) 作為黃金標準，其結果也將決定病人在台灣健保制度下能夠接受的治療選項。若已在接受骨鬆

治療的病患，DXA 的結果也能提供臨床醫師指引，計算骨鬆性骨折發生率的變化。然而，在疫情期間可以觀察到全世界的 DXA 使用量都顯著下降，根據多國的骨鬆臨床醫師問卷調查，在疫情期間有三分之二的 DXA 檢查因為疫情被延後，只有 29% 的 DXA 檢查根據原定計畫執行¹¹。由於 DXA 設備的體積和台灣健保給付情形，一般的 DXA 設備都設立於區域醫院等級以上的中大型醫院。患有骨質疏鬆的患者多為嚴重新冠肺炎的高風險族群，因此在新冠肺炎的社交距離和非緊急醫療降載的政策下，DXA 的使用應根據當時的醫療乘載量和疫情流行狀況予以延遲執行¹²。在沒有 DXA 的情況，有指引指出 10 年骨折風險 > 20% 的高齡女性，若處方雙磷酸鹽口服藥，可有效降低髖部骨折風險¹²。但這些病人應該在 DXA 可以實行後，盡快接受此檢查以評估治療策略是否適當¹³。

骨折風險評估工具 (Fracture risk assessment tool, FRAX)

骨折風險評估工具，是在診斷和評估骨鬆患者當中重要的工具。目前根據不同的人種資料庫，已建立資料庫供 66 國涵蓋全世界 80% 的人口使用¹⁴。儘管計算骨折風險不需要骨質密度的檢查數據¹⁴，但是根據統計在歐美國家新冠肺炎流行期間，其使用率仍然大幅下降¹⁵。尤其在多數歐洲國家和拉丁美洲，其使用頻率下降了 50% 以上，而亞洲地區的使用頻率下降相對較少¹⁵。這代表了臨床醫師將骨鬆的評估，列為非必要緊急處置，因此延後安排。然而由於此計算過程簡單，也不具侵入性，所以即使在疫情中，若必須減少接觸而無法安排 DXA 評估，建議可使用 FRAX 作為無法進行骨質密度檢查的替代評估工具。

實驗室數據檢查

通常在進行針劑的抗破骨細胞類藥物前，會先檢驗血中鈣磷濃度，腎功能和維生素 D 的濃度檢查以降低低血鈣的風險。另外，骨質新生指標 PINP 也可以用來監測病人進行藥物治療的順從度¹⁶。由於腎功能不佳是雙磷酸鹽的

禁忌症，若病人是初次接受此類針劑治療，仍會建議接受抽血檢查。然而，在腎功能正常的狀態下，無論是接受雙磷酸鹽或是 RANKL 抑制劑，會導致低血鈣的風險都極低^{17,18}。因此若病人已非首次接受此藥物治療，且先前的檢查數據皆為正常的情況之下，臨床醫師得以在社交距離的規範下，免於重複抽血。然而，如果病人先前就已有腎功能低下病史，或是有其他代謝性疾病使得低血鈣風險較高的話，仍然會建議抽血檢查¹²。根據腎功能的等級，eGFR > 40 的低風險個案，建議可調整為 3-4 個月追蹤一次，eGFR < 40 則建議於治療前 7-10 天檢驗¹³。

維生素 D、鈣質補充和居家運動建議

維生素 D 可以幫助鈣質的吸收，避免骨質進一步惡化。虛弱的高齡患者可能因社交隔離而無法出門就醫，若日照不足且飲食狀況不佳者，將易導致血中維生素 D 濃度過低，因此建議可補充足量的維生素 D 和鈣質。維生素 D 的補充可以考慮每日 600-1000 IU，而鈣質的補充根據美國內分泌醫學會 2020 年的準則建議 51-70 歲的男性每日補充 1000 毫克，而 51-70 歲的女性以及 71 歲以上的男性則建議每日補充 1200 毫克¹⁹。在居家防疫期間的運動選擇上，規則的承重運動（例如：每週 3-4 次，每次 30-40 分鐘的室內腳踏車或原地快走，加上數分鐘背部肌群的肌力訓練和姿態強化）可以避免骨質密度的衰退¹⁹。但若有嚴重的骨質疏鬆，在運動選擇上宜避免腰椎過度前彎、旋轉或側彎的動作，也該避免提重物，才不會對椎體造成過度壓力而引起骨折⁷。

骨質疏鬆症的藥物治療考量

一、骨鬆治療藥物與新冠肺炎風險

Denosumab (Prolia[®]) 為一單株抗體抑制 RANKL 進而抑制破骨細胞活性。同時 RANKL 也可活化 T 細胞影響免疫系統，故使用 Denosumab (Prolia[®]) 也曾被認為和皮膚和軟組織感染的風險增加有關。然而目前沒有證據指出 Denosumab(Prolia[®]) 會增加新冠肺炎

或是其他上呼吸道的感染風險²⁰⁻²²。此外根據一篇 Formenti et al. 的初步觀察性研究可以得知，除了 RANKL 抑制劑，像是雙磷酸鹽類藥物與類副甲狀腺藥物，也不會增加新冠肺炎的風險²³。COVID-19 可能會造成高凝血狀態 (hypercoagulable state)²⁴，所以在使用兩種可能增加血栓形成的藥物如 estrogen 以及 raloxifene 的時候，應該衛教患者：若有疑似新冠肺炎的症狀時，暫時停用這些荷爾蒙製劑^{12, 25}。

二、骨鬆治療藥物與新冠肺炎疫苗

目前沒有證據指出骨鬆藥物會和 COVID-19 疫苗起交互作用。口服雙磷酸鹽和選擇性雌激素接受器調節劑（例如：Raloxifene）不需特別停藥。然而，某些針劑例如 Zoledronic acid (Aclasta[®])，Ibandronate (Boniva[®]) 或是 Denosumab (Prolia[®]) 治療，注射後三天左右有機會產生類似流感的症狀^{26,27}，這些症狀容易和現在使用的腺病毒疫苗，或是 mRNA 疫苗注射後所產生的反應雷同^{28,29}。因此，建議疫苗和骨鬆藥物需要錯開幾天時間施打。另外一種抑制硬化蛋白的藥物 Romosozumab (Evenity[®]) 可能會有局部注射部位不適，但不會有注射後的急性反應，因此若注射在不同部位，不需要和疫苗接種錯開時間³⁰。根據國際骨質疏鬆協會 (International Osteoporosis Federation, IOF) 建議靜脈注射 Zoledronic acid (Aclasta[®])，Ibandronate (Boniva[®]) 和疫苗接種之間應間隔 7 天，而 Denosumab (Prolia[®]) 和 Romosozumab (Evenity[®]) 則應該間隔 4-7 天（若同部位），Teriparatide (Forteo teriparatide[®]) 則可同時給予。針劑治療位置也該注意，應與疫苗注射在不同部位。執行針劑前進行衛教也是很重要的，避免接受針劑治療後的副作用，被病患誤認為是新冠肺炎感染，而造成不必要的恐慌和醫療資源浪費³¹。

三、在疫情期間收治住院的脆弱性骨折患者

根據流病學研究指出在疫情期間，無論是在亞洲或是歐洲地區，創傷性骨折的發生率都大幅下降，但高齡的低創傷性骨折發生率卻維持不變。因此，醫療系統還是必須有資

源處理這類患者^{32, 33}。若是需要收住院的骨折患者，應於住院期間就開始藥物治療。因為在新冠疫情期間治療患者的時間變得不固定，所以須把握每次診療個案的機會。文獻曾提及 alendronate 會造成非典型股骨骨折和延遲骨折癒合，但最近的研究指出，住院時早期給予藥物治療，沒有證據顯示會影響骨折癒合，因此可以在住院當中就開始給予藥物³⁴。但要特別注意的是，初次接受靜脈注射途徑的雙磷酸鹽類藥物，可能引起注射後發炎反應例如發燒、和肌肉酸痛等，需要鑑別是否為新冠肺炎所造成的症狀，避免讓住院患者的診治更為複雜，或造成住院時間的延長。在實務上，建議患者在接受靜脈注射雙磷酸鹽後，除非症狀持續超過 4 天，否則不需要安排新冠肺炎的檢測。

四、骨質疏鬆症的非口服藥物替代給藥途徑和場域

- 遠距醫療：在地連線即時診治。

民國 110 年是台灣遠距醫療健保給付元年，5G 時代的浪潮襲來，加上全球疫情持續延燒，世界各國紛紛鬆綁法規限制，使得遠距醫療蓬勃發展。在台灣的健保體制規範下，遠距醫療也正式納入給付。若有提供此項服務的醫療院所，其骨質疏鬆的診療場域，可轉換為非面對面的門診方式進行。骨鬆患者於遠端居家就醫，專科醫師能現場連線，透過視訊進行患者的評估，並且給予衛教。尤其是有高度骨折風險的患者（例如，患有脆弱性骨折或長期使用類固醇的個案），個案可在指導後開始服用口服藥物，實務上並不困難；但若需使用 Teriparatide 和 Denosumab 等針劑藥物者，則需要衛教個案於家中自我執行皮下注射，較為繁瑣。藉由電話或視訊，進行藥物注射及復健運動的指導，尤其是要強調手部清潔與衛生，並衛教注射後可能之副作用。在國外已有小規模試辦患者自行注射 Denosumab 或 Romosozumab 的計畫。加拿大曾針對個案對遠距醫療的滿意度做過研究，患者大多表示更為方便、又能減少交通時間和花費。另一方面這些患者也建議對於骨質疏鬆相關的跨團隊處置可多著墨，例

如：骨質疏鬆患者的飲食建議與生活方式調整。生活型態方面，團隊可事先製作好線上的飲食建議指南，戒菸方案，與減少酒精的攝取。運動方面，可由專業的物理治療師線上個別指導個案於居家進行抗重力運動，或錄製運動教學短片來達到目的³⁵。

- 建立骨質疏鬆個案管理體系：個案管理師送藥上門並施打。

國內過去即有前往行動不便患者進行居家訪視的經驗，個案管理師可協助醫師掌握骨鬆患者並建立資料庫，進行骨鬆衛教，運動指導，改善居家環境。疫情之際，個管師可佩戴完整的個人防護裝備，前往患者家中直接評估並且執行藥物注射，對於生活無法自理的病人，實為一可行方案。

- 醫療得來速：免下車給藥。

全台各地醫療院所可建立小型衛星骨質疏鬆門診。個案於新冠疫情期間外出就診，可驅車駛入免下車，全程佩戴口罩，減少接觸。醫護人員可於評估後直接執行藥物施打。

五、暫時中斷骨質疏鬆症的藥物治療

根據疫情期間多國的問卷調查，有高達 43% 的臨床醫師認為在疫情期間持續骨鬆治療是有困難的。在荷蘭地區甚至有 45.4% 的雙磷酸鹽治療因疫情中斷³⁶。因此，因為 COVID-19 疫情而必須暫時中斷骨質疏鬆症治療的情況十分普遍。我們回顧了現今的實證醫學，討論治療中斷帶來的影響，並提供延遲治療或暫時過渡到其他藥物的建議。如果疫情受到控制，建議盡量恢復至原本的骨質疏鬆治療計劃。

(一) 雙磷酸鹽類藥物 (Bisphosphonates)

注射劑型的雙磷酸鹽類停藥後，原本受藥物抑制的骨骼代謝指標（例如：Alk-P, PINP, CTx）會緩慢回升，且骨質密度會於停用後保持穩定一段時間，或在數年內緩慢地降低³⁷。此為雙磷酸鹽類與羥基磷灰石 (hydroxyapatite) 的高親和力特性，讓其可在停用之後，持續保有

抗蝕骨的功效。因此擁有較強結合能力的雙磷酸鹽類如 Alendronate 和 Zoledronate，比起較弱結合力的 Risedronate 而言，對於維持骨質密度和抑制骨骼代謝指標更為持久³⁸。部份研究指出，雙磷酸鹽於停藥後，還能保有抗骨折的效果³⁹。此外，有研究指出，降低 Zoledronate 的給藥頻率，可能反而對骨骼有益處，且能防止骨折⁴⁰。總而言之，針對無法繼續由靜脈注射施用雙磷酸鹽的患者，即使延遲幾個月的治療也不太可能有害。但是，如果 zoledronate 延遲超過 6 至 9 個月，可以考慮轉換至口服雙磷酸鹽。雖然在實務上，通常會採用針劑雙磷酸鹽的患者很多都無法耐受口服藥。

(二) Denosumab (Prolia[®])

Denosumab 的治療若貿然中止、遺漏或延遲進行，會造成反彈性的骨質流失，且會增加多發性脊椎骨折的風險⁴¹。脊椎骨折最快會於最後一次 Denosumab 注射的七個月後發生⁴²。部份證據指出，若患者僅接受過 Denosumab 的短期治療再口服雙磷酸鹽類如 Alendronate 可防止停藥後的反彈效應⁴³。然而，若患者接受 Denosumab 治療平均 3.5 年後，即便給予 Alendronate，還是可能有多發性脊椎骨折的風險⁴⁴。至於 Zoledronate 是否可預防 Denosumab 停藥所致的反彈性骨質流失，目前證據正反不一，數據顯示當患者接受 Denosumab 治療超過兩年時，相較於僅短期治療者，其維持骨質密度的效果較差。⁴⁵

至於 Denosumab 停藥後，雙磷酸鹽類藥物的治療最佳時機和劑量，目前沒有定論。效力較弱的抗蝕骨藥物，如 Raloxifene (Evista[®])，能否有效避免此反彈效應也尚未可知⁴⁶。如果是從 Denosumab 過渡至 Teriparatide，有證據指出會造成高度的骨骼代謝狀態，皮質骨的骨質密度會暫時性地快速下降⁴⁷。但如果是由 Denosumab 過渡至 Romosozumab (Evenity[®])，則可小幅增加骨質密度⁴⁸。

若患者在最近一次注射 Denosumab 後 7 個月內，無法繼續接受治療，實證強烈建議暫時過渡到口服雙磷酸鹽 (例如每週一次的

Alendronate)。雙磷酸鹽類於慢性腎衰竭個案是禁忌症；此類患者，可謹慎考慮給予個案仿單標示外的治療：低劑量的口服雙磷酸鹽類 (例如，每週 35 毫克 Alendronate，或每 2 週 70 毫克 Alendronate)。目前無實證支持這些用法，新冠疫情之下，臨床醫師當權衡仿單標示外用法的潛在益處和風險，以及 Denosumab 停藥後的反彈效應，給予患者客製化的治療選項。

(三) Teriparatide (Forteo teriparatide[®])

Teriparatide 停藥後會造成骨質密度在第一年逐漸下降 (但沒有證據顯示反彈性骨折風險增加)⁴⁹。相反的，研究指出 Teriparatide 停藥後，抗骨折的療效可維持長達 18 個月^{50, 51}。然而，因停藥後骨質會持續流失，若沒有轉換至抗蝕骨藥物，Teriparatide 的抗骨折療效最終會消失。很多抗蝕骨藥物可在 Teriparatide 停藥後，進一步增加骨質密度^{47, 52}。值得一提的是，四年的循環式 teriparatide 療程 (即治療 3 個月後停藥 3 個月) 和兩年的每日標準 Teriparatide 療程相比，骨質密度增加的程度相當^{53, 54}。這告訴我們一個觀念，如果疫情預期趨緩，在三個月內可重拾治療，那麼短期中斷 Teriparatide 不會對長期的骨質密度有負面效果。

(四) Romosozumab (Evenity[®])

Romosozumab 如果沒有於停藥轉換至其他藥物，會在 1 年內引起急遽地骨質流失⁵⁵。蝕骨作用在 Romosozumab 停藥後三個月內也明顯上升，但骨折風險未顯著上升。⁵⁵ 研究指出從 Romosozumab 過渡至 Alendronate 或 Denosumab 可持續增加骨質密度^{56, 57}。從骨骼代謝指標可以看出，Romosozumab 引起的造骨作用，主要發生在治療的前半年，隨後的效果則近似於抗蝕骨藥物^{56, 57}。因此，建議因新冠疫情無法持續 Romosozumab 之個案，臨床醫師可視情況延遲其治療，若延後超過 3 個月，可考慮暫時轉換至口服雙磷酸鹽類。如已接受了超過 6 個月的 Romosozumab，可考慮永久轉換至口服雙磷酸鹽類。

表一：骨鬆藥物在新冠肺炎疫情下的考量

	抗破骨類藥物		促骨質新生藥物	
藥理分類	雙磷酸鹽類： Alendronate (Fosamax [®]) Zoledronate (Aclasta [®]) Ibandronate (Boniva [®])	RANKL 抑制劑： Denosumab (Prolia [®])	重組副甲狀腺素： Teriparatide (Forteo teriparatide [®])	硬化蛋白 (sclerostin) 抑制劑： Romosozumab (Evenity [®])
新冠肺炎感染風險	無顯著上升	無顯著上升	無顯著上升	無顯著上升
接種新冠肺炎疫苗	口服藥不須和疫苗錯開時間，但針劑建議間隔 7 天，	建議間隔 4-7 天	不需中斷	建議間隔 4-7 天
可接受治療中斷期限	注射劑型雙磷酸鹽類以 Zoledronate 為例： 6-9 個月	最近一次注射後 7 個月內	3 個月	3 個月
接續治療選擇	口服雙磷酸鹽類	• 一般：alendronate • 慢性腎臟病：off-label use, 35 毫克 alendronate/周，或 70 毫克 alendronate/兩周	口服雙磷酸鹽類	口服雙磷酸鹽類
非口服藥物替代給藥途徑和場域	遠距醫療：在地連線即時診治 建立骨質疏鬆個案管理體系：送藥上門並施打 醫療得來速：免下車給藥			

結論 (如表一)

儘管在嚴格的防疫措施之下，台灣對 COVID-19 的控制或許可逐漸鬆綁，但未來仍可能間歇性地視情況維持社交距離。在後 COVID-19 的時代中，臨床醫師應該要具備在面臨各種臨床的挑戰下，仍可以持續提供骨質疏鬆患者完善的評估與處置的能力。願本文可於新冠疫情期間，提供臨床醫師實用的骨質疏鬆治療指引，讓患者都能得到適切的治療與照護。

參考文獻

- Pollard CA, Morran MP, Nestor-Kalinoski AL. The COVID-19 pandemic: a global health crisis. *Physiol Genomics* 2020; 52(11):549-57.
- Shen J, Duan H, Zhang B, et al. Prevention and control of COVID-19 in public transportation: experience from China. *Environ Pollut* 2020;266(Pt 2):115291.
- Zhang X, Ji Z, Zheng Y, et al. Evaluating the effect of city lock-down on controlling COVID-19 propagation through deep learning and network science models. *Cities* 2020;107:102869.
- Lane JM, Russell L, Khan SN. Osteoporosis. *Clin Orthop Relat Res* 2000(372):139-50.
- Chen PH, Lin MS, Huang TJ, et al. Prevalence of and factors associated with adopting bone health promoting behaviours among people with osteoporosis in Taiwan: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2017;7(9):e015980.
- Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020;584(7821):430-6.
- Camacho PM, Petak SM, Binkley N, et al. American association of clinical endocrinologists/american college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis-2020 update. *Endocr Pract* 2020;26(Suppl 1):1-46.
- Clift AK, Coupland CAC, Keogh RH, et al. Living risk prediction algorithm (QCOVID) for risk of hospital admission and mortality from coronavirus 19 in adults: national derivation and validation cohort study. *BMJ* 2020;371:m3731.
- Clement ND, Ng N, Simpson CJ, et al. The prevalence, mortality, and associated risk factors for developing COVID-19 in hip fracture patients: a systematic review and meta-analysis. *Bone & Joint Research* 2020;9(12):873-83.
- Salvio G, Gianfelice C, Firmani F, et al. Bone metabolism in SARS-CoV-2 disease: possible osteoimmunology and gender implications. *Clinical reviews in bone and mineral metabolism* 2020:1-7.
- Fuggle NR, Singer A, Gill C, et al. How has COVID-19 affected the treatment of osteoporosis? An IOF-NOF-ESCEO global survey. *Osteoporosis International* 2021;32(4):611-7.
- Yu EW, Tsourdi E, Clarke BL, et al. Osteoporosis management in the era of COVID-19. *J Bone Miner Res* 2020;35(6):1009-13.

13. Hampson G, Stone M, Lindsay JR, et al. Diagnosis and management of osteoporosis during COVID-19: systematic review and practical guidance. *Calcif Tissue Int* 2021;1-12.
14. Kanis JA, Harvey NC, Johansson H, et al. A decade of FRAX: how has it changed the management of osteoporosis? *Aging Clin Exp Res* 2020;32(2):187-96.
15. McCloskey EV, Harvey NC, Johansson H, et al. Global impact of COVID-19 on non-communicable disease management: descriptive analysis of access to FRAX fracture risk online tool for prevention of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2021;32(1):39-46.
16. Morris HA, Eastell R, Jorgensen NR, et al. Clinical usefulness of bone turnover marker concentrations in osteoporosis. *Clin Chim Acta* 2017;467:34-41.
17. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356(18):1809-22.
18. Block GA, Bone HG, Fang L, et al. A single-dose study of denosumab in patients with various degrees of renal impairment. *J Bone Miner Res* 2012;27(7):1471-9.
19. Arteta J, Cobos B, Hu Y, et al. Evaluation of how depression and anxiety mediate the relationship between pain catastrophizing and prescription opioid misuse in a chronic pain population. *Pain Med*. 2016;17(2):295-303.
20. Sobacchi C, Menale C, Villa A. The RANKL-RANK axis: a bone to thymus round trip. *Front Immunol* 2019;10:629.
21. Blanch-Rubió J, Soldevila-Domenech N, Tío L, et al. Influence of anti-osteoporosis treatments on the incidence of COVID-19 in patients with non-inflammatory rheumatic conditions. *Aging (Albany NY)* 2020;12(20):19923-37.
22. Diker-Cohen T, Rosenberg D, Avni T, et al. Risk for infections during treatment with denosumab for osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(5).
23. Formenti AM, Pedone E, di Filippo L, et al. Are women with osteoporosis treated with denosumab at risk of severe COVID-19? *Endocrine* 2020;70(2):203-5.
24. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol* 2020;95(7):834-47.
25. Artero A, Tarín JJ, Cano A. The adverse effects of estrogen and selective estrogen receptor modulators on hemostasis and thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2012;38(8):797-807.
26. Reid IR, Gamble GD, Mesenbrink P, et al. Characterization of and risk factors for the acute-phase response after zoledronic acid. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(9):4380-7.
27. Chandran T, Venkatachalam I. Efficacy and safety of denosumab compared to bisphosphonates in improving bone strength in postmenopausal osteoporosis: a systematic review. *Singapore Med J* 2019;60(7):364-78.
28. Zhu FC, Li YH, Guan XH, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet* 2020;395(10240):1845-54.
29. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med* 2021;384(5):403-16.
30. Kaveh S, Hosseini-fard H, Ghadimi N, et al. Efficacy and safety of Romosozumab in treatment for low bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2020;39(11):3261-76.
31. Girgis CM, Clifton-Bligh RJ. Osteoporosis in the age of COVID-19. *Osteoporos Int* 2020;31(7):1189-91.
32. González-Martín D, Álvarez-De la Cruz J, Martín-Vélez P, et al. Quantitative and qualitative analysis of the influence of confinement by COVID-19 in fracture patients entered in a traumatology service at a third level hospital. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol (Engl Ed)* 2020.
33. Lv H, Zhang Q, Yin Y, et al. Epidemiologic characteristics of traumatic fractures during the outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A retrospective & comparative multi-center study. *Injury* 2020;51(8):1698-704.
34. Paul A, Lewis M, Shadforth MF, et al. A comparison of four shoulder-specific questionnaires in primary care. *Ann Rheum Dis* 2004;63(10):1293-9.
35. Kirwan R, McCullough D, Butler T, et al. Sarcopenia during COVID-19 lockdown restrictions: long-term health effects of short-term muscle loss. *Geroscience* 2020;42(6):1547-78.
36. Peeters JJM, van den Berg P, van den Bergh JP, et al. Osteoporosis care during the COVID-19 pandemic in the Netherlands: A national survey. *Arch Osteoporos* 2021;16(1):11.
37. Black DM, Reid IR, Boonen S, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res* 2012;27(2):243-54.
38. Henneman ZJ, Nancollas GH, Ebetino FH, et al. Bisphosphonate binding affinity as assessed by inhibition of carbonated apatite dissolution in vitro. *J Biomed Mater Res A* 2008;85(4):993-1000.
39. Watts NB, Chines A, Olszynski WP, et al. Fracture risk remains reduced one year after discontinuation of risedronate. *Osteoporos Int* 2008;19(3):365-72.
40. Reid IR, Horne AM, Mihov B, et al. Fracture prevention with zoledronate in older women with osteopenia. *N Engl J Med* 2018;379(25):2407-16.
41. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, 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;33(2):190-8.
42. Gonzalez-Rodriguez E, Aubry-Rozier B, Stoll D, et al. Sixty spontaneous vertebral fractures after denosumab discontinuation in 15 women with early-stage breast cancer under aromatase inhibitors. *Breast Cancer Res Treat* 2020;179(1):153-9.
43. Freemantle N, Satram-Hoang S, Tang ET, et al. Final results of the DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) study: a 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2012;23(1):317-26.
44. Lamy O, Fernández-Fernández E, Monjo-Henry I, et al.

- Alendronate after denosumab discontinuation in women previously exposed to bisphosphonates was not effective in preventing the risk of spontaneous multiple vertebral fractures: two case reports *Osteoporos Int*. 2019;30(5):1111-5.
45. Anastasilakis AD, Papapoulos SE, Polyzos SA, et al. Zoledronate for the prevention of bone loss in women discontinuing denosumab treatment. a prospective 2-year clinical trial. *J Bone Miner Res* 2019;34(12):2220-8.
 46. Gonzalez-Rodriguez E, Stoll D, Lamy O. Raloxifene has no efficacy in reducing the high bone turnover and the risk of spontaneous vertebral fractures after denosumab discontinuation. *Case Rep Rheumatol* 2018;2018:5432751.
 47. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, et al. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386(9999):1147-55.
 48. Kendler DL, Bone HG, Massari F, et al. Bone mineral density gains with a second 12-month course of romosozumab therapy following placebo or denosumab. *Osteoporos Int* 2019;30(12):2437-48.
 49. Leder BZ, Neer RM, Wyland JJ, et al. Effects of teriparatide treatment and discontinuation in postmenopausal women and eugonadal men with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(8):2915-21.
 50. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344(19):1434-41.
 51. Lindsay R, Scheele WH, Neer R, et al. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med* 2004;164(18):2024-30.
 52. Kurland ES, Heller SL, Diamond B, et al. The importance of bisphosphonate therapy in maintaining bone mass in men after therapy with teriparatide [human parathyroid hormone(1-34)]. *Osteoporos Int* 2004;15(12):992-7.
 53. Cosman F, Nieves JW, Zion M, et al. Daily or cyclical teriparatide treatment in women With osteoporosis on no prior therapy and women on alendronate. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(7):2769-76.
 54. Cosman F, Nieves JW, Roimisher C, et al. Administration of teriparatide for four years cyclically compared to two years daily in treatment Naïve and alendronate treated women. *Bone* 2019;120:246-53.
 55. McClung MR, Brown JP, Diez-Perez A, et al. Effects of 24 months of treatment with romosozumab followed by 12 months of denosumab or placebo in postmenopausal women with low bone mineral density: a randomized, double-blind, phase 2, parallel group study. *J Bone Miner Res* 2018;33(8):1397-406.
 56. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2016;375(16):1532-43.
 57. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2017;377(15):1417-27.

Clinical Considerations in Osteoporosis Management During the COVID-19 Pandemic

Wang-Sheng Lin^{1,2}, Chen-Liang Chou^{2,3}, Hsiu-Yu Chen⁵, Kuan-Fu Liu³, and Chen-Ya Yang^{2,4}

¹Department of Physical Medicine and Rehabilitation, ⁵Department of Nursing, Taipei Veterans General Hospital, Yuan-Shan/Su-Ao Branch, Yilan, Taiwan;

²School of Medicine, National Yang-Ming Chiao-Tong University, Taiwan;

³Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan;

⁴Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Taichung Veterans General Hospital, Chiayi and Wanqiao Branch, Chiayi, Taiwan

Coronavirus disease of 2019(COVID-19) is a highly contagious viral disease, causing reparatory symptoms, ranging from flu-like symptoms to acute respiratory distress. Since the end of 2019, COVID-19 has posed a tremendous threat to the healthcare systems nationwide. Multiple public health interventions, including mandating social distancing, closing outpatient visits, or postponing elective procedures have been implemented to mitigate the impact on disease transmission and prevent consumption of medical resources. Since the beginning of the pandemic, resources have been shifted away from chronic disease management and prevention. Osteoporosis, a chronic condition, which requires continuous and concerted medical attention to alleviate the long-term consequences such as osteoporotic fractures, morbidities, or mortalities. In this review article, we will discuss the strategies to cope with osteoporosis, especially focusing on pharmaceutical management considerations during the era of COVID-19 pandemic. We will also discuss different drug distribution models when outpatient clinics are not readily available or mandatory social distancing policy is employed. After all, we will propose alternative therapeutic options when the continuity of particular medications cannot be maintained. (J Intern Med Taiwan 2021; 32: 333-341)