



Οστεοπόρωση και διφωσφονικά: Παρόν και μέλλον

11ο Ετήσιο Πανελλήνιο Επιστημονικό Συνέδριο ΕΠΕΜΥ

«Κλινικά Διλήμματα στις Μυοσκελετικές Παθήσεις»

20 Απριλίου 2019 • Corfu Holiday Palace • Κέρκυρα

Δρ. Σιδέρης Δελαρούδης
Ενδοκρινολόγος

Διευθυντής Τμήματος Ενδοκρινολογίας, Σακχαρώδη Διαβήτη & Μεταβολισμού
424 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Εκπαίδευσης – Θεσσαλονίκη

Δήλωση Σύγκρουσης Συμφερόντων

Έχω λάβει τιμητική αμοιβή για ομιλίες σε δορυφορικά sympόσια ή/και
συμβουλευτικές υπηρεσίες από:

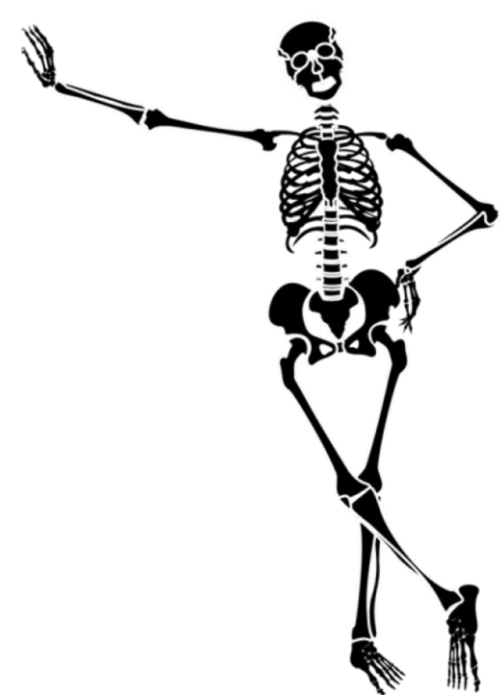
Amgen Hellas Pharmaceuticals, AstraZeneca/Bristol-Myers Squibb,
Boehringer Ingelheim, ELPEN, ITF Hellas Pharmaceuticals, Novartis,
SANOFI-AVENTIS, VIANEX-MSD, ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ ΛΙΛΛΥ

ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΚΑΤΑΓΜΑΤΩΝ
ΙΣΧΙΟΥ

1/5: ΘΑΝΑΤΟΣ ΑΠΟ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

1/4-: ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ

**2/3: ΠΙΘΑΝΗ ΜΗ ΕΠΑΝΑΚΤΗΣΗ
ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ**



Στόχος της αντι-οστεοπορωτικής αγωγής

- ♦ πρόληψη του πρώτου κατάγματος ή/και
- ♦ αποφυγή νέων καταγμάτων στους ασθενείς με προϋπάρχοντα κατάγματα.

Εξαιρετικής σημασίας η αναγνώριση των ασθενών με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος

Εκτίμηση καταγματικού κινδύνου

- ♦ **FRAX**: υπολογισμός απόλυτου 10-ετούς κινδύνου κατάγματος σε ασθενείς ≥ 40 ετών, που δεν έχουν λάβει ποτέ αντι-οστεοπορωτική αγωγή

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΟΣΤΕΟΠΩΡΩΣΗΣ

• ΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ

- ΔΙΑΤΡΟΦΗ
- ΑΣΚΗΣΗ
- ΔΙΑΚΟΠΗ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ
- ΑΠΟΦΥΓΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
- ΠΡΟΛΗΨΗ ΠΤΩΣΕΩΝ
 - ΟΔΗΓΙΕΣ ΑΠΟΦΥΓΗΣ
 - ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΣ ΣΥΝΕΠΕΙΩΝ
 - ΑΝΑΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗ ΔΟΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
 - ΕΛΕΓΧΟΣ ΟΠΤΙΚΗΣ ΟΞΥΤΗΤΑΣ

• ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ

- ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΩΝ ΝΟΣΩΝ
- ΔΙΟΡΘΩΣΗ ΙΣΟΖΥΓΙΟΥ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ-BIT. D
- ΑΝΤΙΟΣΤΕΟΚΛΑΣΤΙΚΑ
- ΟΣΤΕΟΠΑΡΑΓΩΓΙΚΑ

Η βιταμίνη D είναι θεραπευτικά απαραίτητη για την κλινική αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης

Χωρίς ασβέστιο & βιταμίνη D: ενδεχόμενη απώλεια της δράσης του κυρίου φαρμάκου κατά 30%

Φαρμακευτική Θεραπεία Οστεοπόρωσης

• ΑΝΤΙΟΣΤΕΟΚΛΑΣΤΙΚΑ

- ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ
- ΤΙΒΟΛΟΝΗ
- SERMs
- ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗ
- ΚΑΛΣΙΤΟΝΙΝΗ
- ΡΑΝΕΛΙΚΟ ΣΤΡΟΝΤΙΟ
- ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΑ
- DENOSUMAB

• ΟΣΤΕΟΠΑΡΑΓΩΓΙΚΑ

- ΠΑΡΑΘΟΡΜΟΝΗ
- ΡΑΝΕΛΙΚΟ ΣΤΡΟΝΤΙΟ
- ΑΥΞΗΤΙΚΗ ΟΡΜΟΝΗ
- ΤΕΡΙΠΑΡΑΤΙΔΗ
- ΑΒΑΛΟΠΑΡΑΤΙΔΕ
- ROMOSOZUMAB

Κατευθυντήριες γραμμές

για τη διάγνωση και
αντιμετώπιση της

Οστεοπόρωσης

στην Ελλάδα



Αθήνα 2018



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΜΕΛΕΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ
ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ



ΚΕΝΤΡΙΚΟ
ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ
ΥΓΕΙΑΣ

ΟΔΗΓΙΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ – 2017

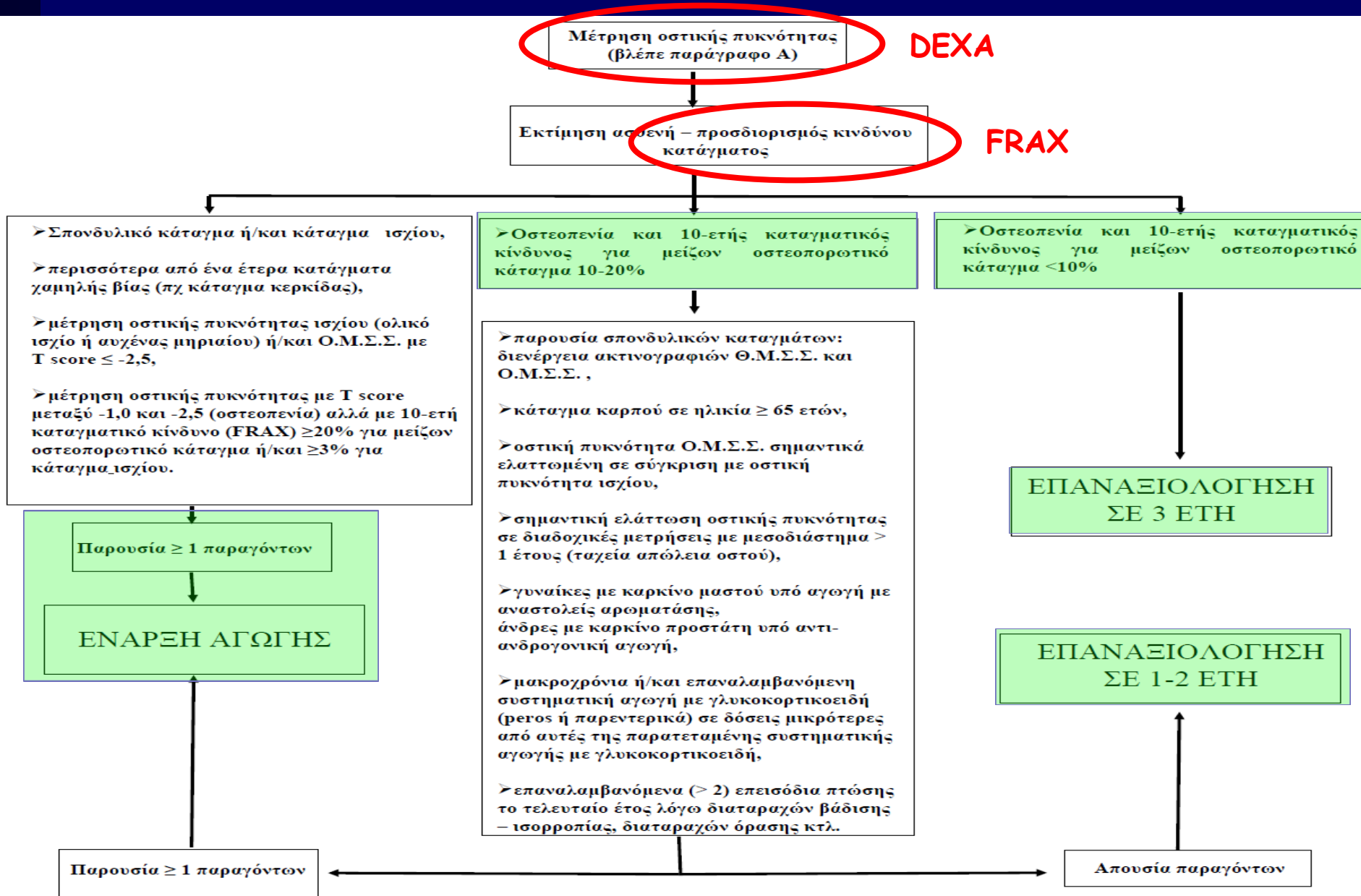
Ποιοι χρειάζονται θεραπεία:

Τον Ιούλιο του 2017 εγκρίθηκαν από την ολομέλεια του ΚΕ.Σ.Υ.⁷⁶ και ισχύουν οι ΟΔΗΓΙΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ - 2017, με βάση τις οποίες αναπτύχθηκε το πρωτόκολλο συνταγογράφησης για την οστεοπόρωση.

Το πρωτόκολλο ενσωματώνει το FRAX στην διαδικασία επιλογής ατόμων για θεραπεία πρόληψης καταγμάτων χαμηλής βίας. Οι επί μέρους περιπτώσεις ατόμων, τα οποία πρέπει να λάβουν θεραπευτική αγωγή, αναλύονται ως εξής:

- Σπονδυλικό κάταγμα χαμηλής βίας.
- Κάταγμα ισχίου χαμηλής βίας.
- Περισσότερα από ένα έτερα κατάγματα χαμηλής βίας (π.χ. κάταγμα κερκίδας).
- Μέτρηση οστικής πυκνότητας ισχίου (ολικό ισχίο ή αυχένas μηριαίου) ή/και Ο.Μ.Σ.Σ. με T score $\leq -2,5$.
- 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 προσδιορισμού ανάγκης θεραπείας μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών και ανδρών ≥50 ετών



Ασθενής με ανάγκη αγωγής για οστεοπόρωση

Κάταγμα κατά τη διάγνωση

Σπονδυλικό

Μη Σπονδυλικό

Ισχίου

Διαταραχές ανώτερου
γαστρεντερικού (πχ γαστρίτιδα,
οισοφαγίτιδα, κλπ)

Διαταραχές ανώτερου
γαστρεντερικού (πχ γαστρίτιδα,
οισοφαγίτιδα, κλπ)

Διαταραχές ανώτερου
γαστρεντερικού (πχ γαστρίτιδα,
οισοφαγίτιδα, κλπ)

NAI

OXI

NAI

OXI

NAI

OXI

-Διφωσφονικά (iv)

-Τεριπαρατίδη
-PTH 1-84
-Denosumab
-Ραν. Στρώντιο
-Ραλοξιφένη
-Βαζεδοξιφένη

-Διφωσφονικά
(peros & iv)

-Τεριπαρατίδη
-PTH 1-84
-Denosumab
-Ραν. Στρώντιο
-Ραλοξιφένη
-Βαζεδοξιφένη

-Διφωσφονικά (iv)

-Τεριπαρατίδη
-Denosumab
-Ραν. Στρώντιο

-Διφωσφονικά
(peros & iv)

-Τεριπαρατίδη
-Denosumab
-Ραν. Στρώντιο

-Ζολεδρονάτη (iv)

-Denosumab
-Ραν. Στρώντιο

-Ζολεδρονάτη (iv)

-Αλενδρονάτη
-Ρισεδρονάτη
-Denosumab
-Ραν. Στρώντιο

Osteoporosis: A Review of Treatment Options

Table 2 Food and Drug Administration-Approved Indications for Osteoporosis Treatments^{42–46,49–51,71,75,78,84–86,88,89,93,97}

Drug (Brand, Manufacturer)	Treatment of PMO	Prevention of PMO	Treatment (men)	Treatment of GIO	Prevention of GIO
Alendronate (Fosamax, Merck)	x	x	x	x	x
Alendronate/cholecalciferol (Fosamax Plus D, Merck)	x		x		
Alendronate effervescent (Binosto, Mission Pharmacal)	x		x		
Risedronate IR (Actonel, Warner Chilcott)	x	x	x	x	x
Risedronate DR (Atelvia, Warner Chilcott)	x				
Ibandronate Injection (Boniva, Genentech)	x				
Ibandronate tablets (Boniva, Genentech)	x	x			
Zoledronic acid (Reclast, Novartis)	x	x	x	x	x
Denosumab (Prolia, Amgen) ^a	x		x		
Raloxifene (Evista, Lilly USA)	x	x			
Conjugated estrogens/bazedoxifene (Duavee, Pfizer)		x			
Teriparatide (Forteo, Lilly USA) ^b	x		^c	x	
Abaloparatide (Tymlos, Radius Health)	x				
Calcitonin-salmon ^d	x				

^a Also indicated to increase bone mass in women and men at high risk of fracture without osteoporosis.

^b Treatment only for those at high risk of fracture.

^c Increases bone mass in men with primary or hypogonadal osteoporosis at high risk of fracture.

^d Miacalcin injection (Novartis) is indicated for the treatment of PMO in women more than five years postmenopause when alternative treatments are not suitable.

GIO = glucocorticoid-induced osteoporosis; PMO = postmenopausal osteoporosis.

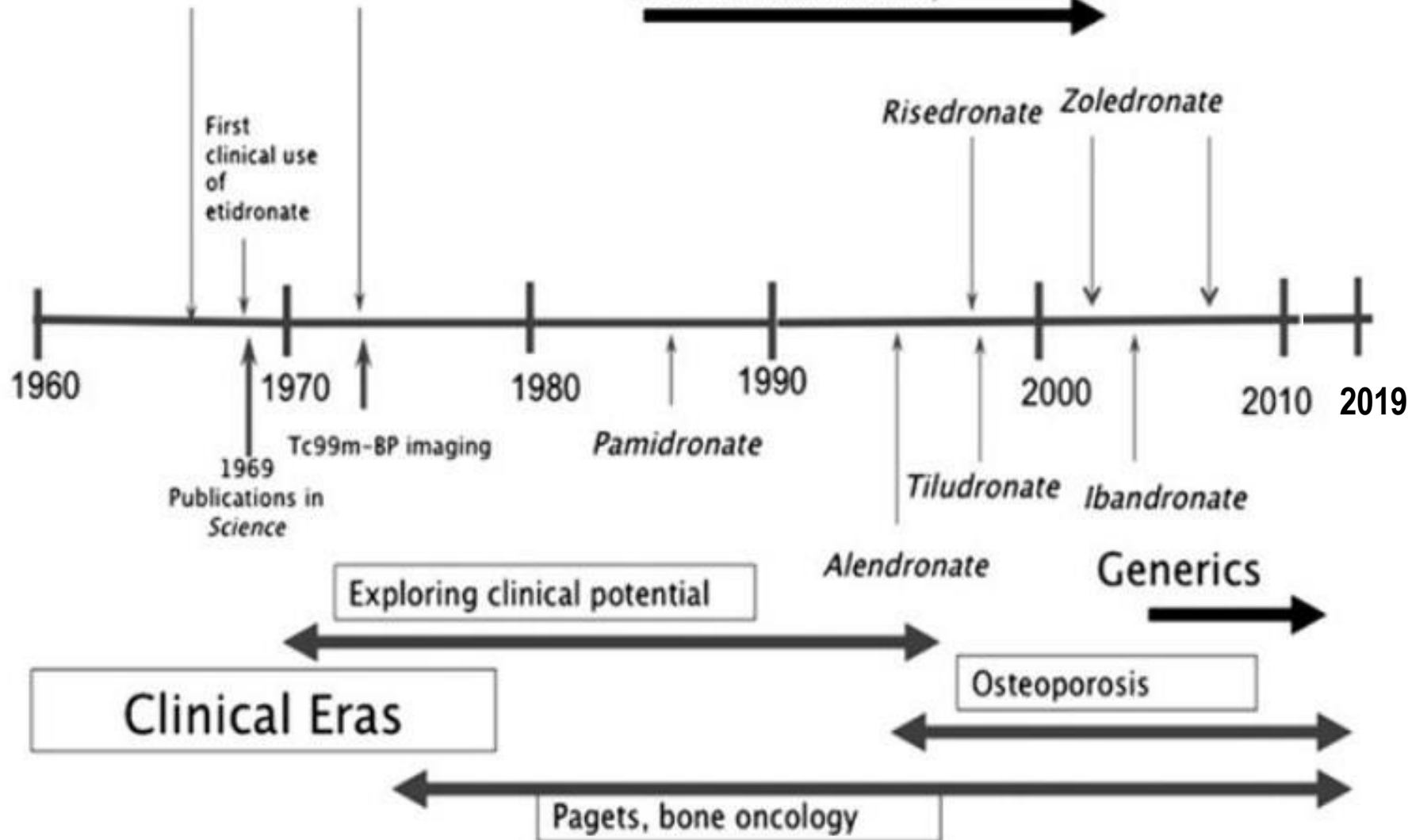
History of the Bisphosphonates

Studies of bisphosphonates
begin in Davos, Switzerland

Approvals & Registrations for clinical uses

Etidronate

Era of medicinal chemistry

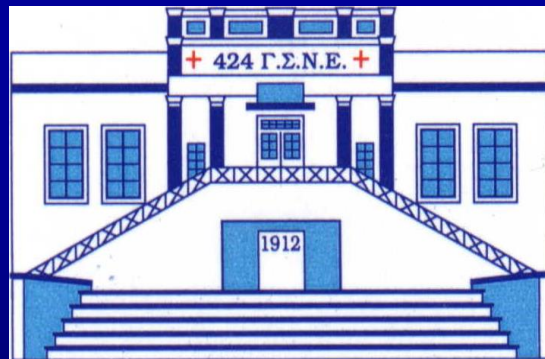


History

- In 1897, Von Baeyer and Hoffman reported the synthesis of the first bisphosphonates.
- Initially used in chemical industry as anticorrosive & anti-scaling agent by virtue of their ability to inhibit formation of calcium on surfaces.
- In 1960, Fleisch et al. first reported their ability to inhibit hydroxyapatite dissolution in bone.
- First human use of a bisphosphonate, etidronate, was reported by Bassett et al. in 1969 for the treatment of Myositis Ossificans Progressiva (MPO).
- H. Fleisch, R.G.G. Russell & M.D. Francis: three distinguished researchers who became the leaders of international research on bisphosphonates.
- Smith et al. (1971) were the first to report the evidence of effectiveness of the bisphosphonates for the treatment of Paget's disease of bone.

ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΑ

ΣΙΔΕΡΗΣ Π. ΔΕΛΑΡΟΥΔΗΣ
ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΟΣ



ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΚΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ
424 ΣΤΡΑΤΙΩΤΙΚΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ 21 ΜΑΡΤΙΟΥ 2004

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΧΡΗΣΗΣ ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΩΝ

- **ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΟΣΤΙΚΗΣ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗΣ**
 - ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ (ΠΡΟΛΗΨΗ – ΘΕΡΑΠΕΙΑ)
 - ΜΕΤΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΗ
 - ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΑΝΔΡΙΚΗ
 - ΕΚ ΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΩΝ
 - ΝΕΑΝΙΚΗ
 - ΝΟΣΟΣ PAGET
 - ΥΠΕΡΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΑ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ
- **ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΕΚΤΟΠΩΝ ΕΠΑΣΒΕΣΤΩΣΕΩΝ**
- **ΠΡΟΛΗΨΗ –ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ**

Articles

Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures

Dennis M Black, Steven R Cummings, David B Karpf, Jane A Cauley, Desmond E Thompson, Michael C Nevitt, Douglas C Bauer, Harry K Genant, William L Haskell, Robert Marcus, Susan M Ott, James C Torner, Sara A Quandt, Theodore F Reiss, Kristine E Ensrud, for the Fracture Intervention Trial Research Group

Summary

Background Previous studies have shown that alendronate can increase bone mineral density (BMD) and prevent radiographically defined (morphometric) vertebral fractures. The Fracture Intervention Trial aimed to investigate the effect of alendronate on the risk of morphometric as well as clinically evident fractures in postmenopausal women with low bone mass.

Methods Women aged 55–81 with low femoral-neck BMD were enrolled in two study groups based on presence or absence of an existing vertebral fracture. Results for

alendronate versus placebo were 0.49 (0.23–0.99) and 0.52 (0.31–0.87). There was no significant difference between the groups in numbers of adverse experiences, including upper-gastrointestinal disorders.

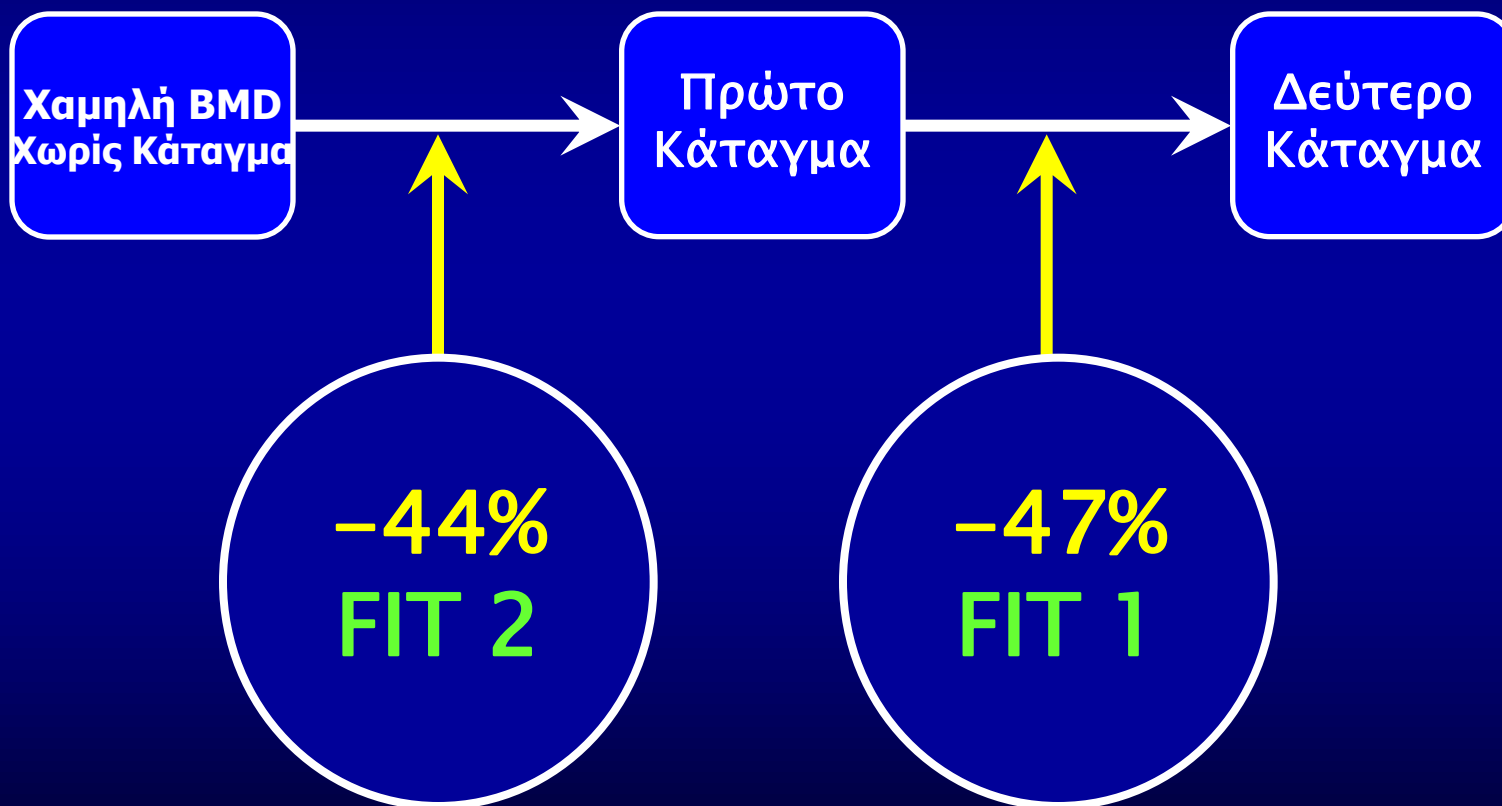
Interpretation We conclude that among women with low bone mass and existing vertebral fractures, alendronate is well tolerated and substantially reduces the frequency of morphometric and clinical vertebral fractures, as well as other clinical fractures.

Lancet 1996; **348**: 1535–41

Black DM et al, Lancet 1996; 348: 1535–41

ΑΛΕΝΔΡΟΝΑΤΗ (ΜΕΛΕΤΗ FIT)

ΕΛΑΤΤΩΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΠΟΝΔΥΛΙΚΩΝ ΚΑΤΑΓΜΑΤΩΝ



Black DM et al *Lancet* 1996;348:1535-1541;
Cummings SR et al *JAMA* 1998;280(24):2077-2082.

Table 2. Drugs Approved by the Food and Drug Administration for the Treatment and Prevention of Osteoporosis.*

Drug Class and Agent	Method and Frequency of Administration	Type of Fracture Risk Reduction	Side Effects	Approved Use for Osteoporosis
Bisphosphonates†				
Alendronate	Oral: 35–70 mg/wk	Vertebral, nonvertebral, hip	Common: esophagitis, musculoskeletal symptoms; rare: ONJ, atypical femur fractures	Treatment and prevention
Risedronate	Oral: 35 mg/wk or 150 mg/mo (in a single dose or in two 75-mg doses on consecutive days)	Vertebral, nonvertebral, hip	Common: esophagitis, musculoskeletal symptoms; rare: ONJ, atypical femur fractures	Treatment and prevention
Ibandronate	Oral: 150 mg/wk; intravenous: 3 mg every 3 mo	Vertebral	Common: first-dose (intravenous) reaction, esophagitis, musculoskeletal symptoms; rare: ONJ, atypical femur fractures	Treatment and prevention
Zoledronic acid	Intravenous: 5 mg/yr	Vertebral, nonvertebral, hip	Common: acute-phase response (most often after first dose),‡ musculoskeletal symptoms; rare: ONJ, atypical femur fractures	Treatment and prevention
Biologic: denosumab	Subcutaneous: 60 mg every 6 mo	Vertebral, nonvertebral, hip	Common: cellulitis or skin reactions; rare: ONJ, atypical femur fractures	Treatment
Anabolic: teriparatide	Subcutaneous: 20 µg/day	Vertebral, nonvertebral	Common: nausea, leg cramps; rare: hypercalcemia, osteosarcoma§	Treatment
Calcitonin¶	Intranasal: 200 IU/day	Vertebral	Nasal congestion	Treatment
SERM: raloxifene	Oral: 60 mg/day	Vertebral	Venous thromboembolism, hot flashes, leg cramps, nausea	Treatment and prevention
Estrogens 			Venous thromboembolism, increased risk of breast cancer and cardiovascular disease	Prevention
Conjugated equine estrogen	Oral: 0.15–1.25 mg/day	Vertebral, nonvertebral, hip		
17β-estradiol	Oral: 0.025–0.10 mg/day; transdermal: 2 times/wk	No data from randomized trials		
Ultra-low-dose 17β-estradiol	Oral: 0.014 mg/day			

POSITION PAPER

UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis

J. Compston¹ · A. Cooper² · C. Cooper³ · N. Gittoes⁴ · C. Gregson⁵ · N. Harvey³ · S. Hope⁶ · J. A. Kanis⁷ · E. V. McCloskey⁸ · K. E. S. Poole¹ · D. M. Reid⁹ · P. Selby¹⁰ · F. Thompson¹¹ · A. Thurston¹¹ · N. Vine¹ · The National Osteoporosis Guideline Group (NOGG)

Pharmacological intervention in postmenopausal women

1. Alendronate or risedronate are first line treatments in the majority of cases. In women who are intolerant of oral bisphosphonates or in whom they are contraindicated, intravenous bisphosphonates or denosumab provide the most appropriate alternatives, with raloxifene or hormone replacement therapy as additional options. The high cost of teriparatide restricts its use to those at very high risk, particularly for vertebral fractures.

Compston J, Arch Osteoporos (2017) 12:43

ORIGINAL ARTICLE

Ten Years' Experience with Alendronate for Osteoporosis in Postmenopausal Women

Henry G. Bone, M.D., David Hosking, M.D., Jean-Pierre Devogelaer, M.D.,
Joseph R. Tucci, M.D., Ronald D. Emkey, M.D., Richard P. Tonino, M.D.,
Jose Adolfo Rodriguez-Portales, M.D., Robert W. Downs, M.D.,
Jayanti Gupta, Ph.D., Arthur C. Santora, M.D., Ph.D.,
and Uri A. Liberman, M.D., Ph.D.,
for the Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group

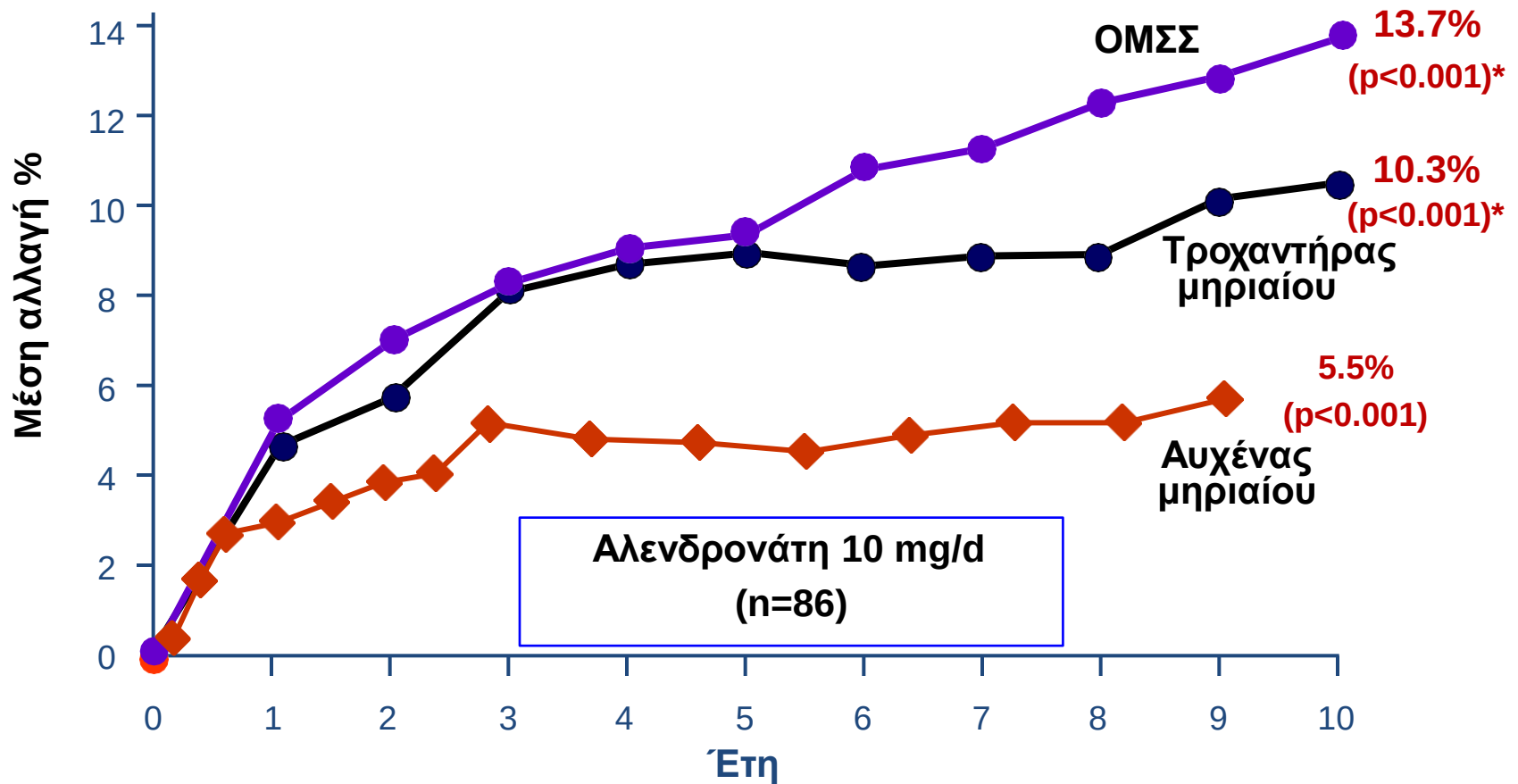
Bone et al.

"Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women"

New England Journal Of Medicine

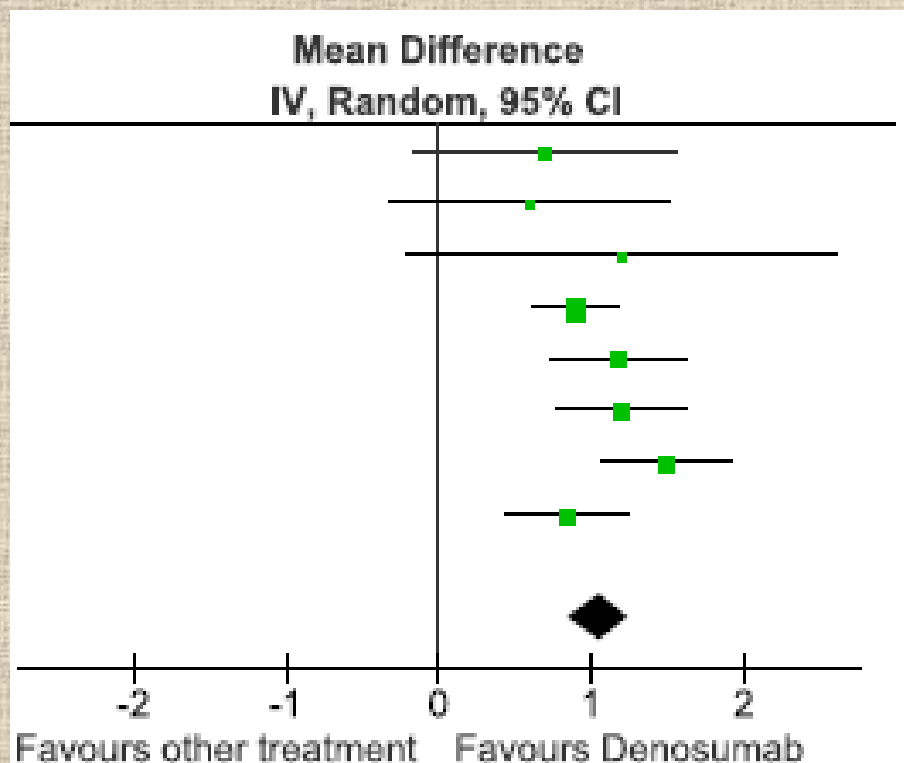
Vol. 350, Apr 2004, Pages 1189-99

Η δράση της Αλενδρονάτης στη BMD διατηρείται στη διάρκεια της 10ετίας

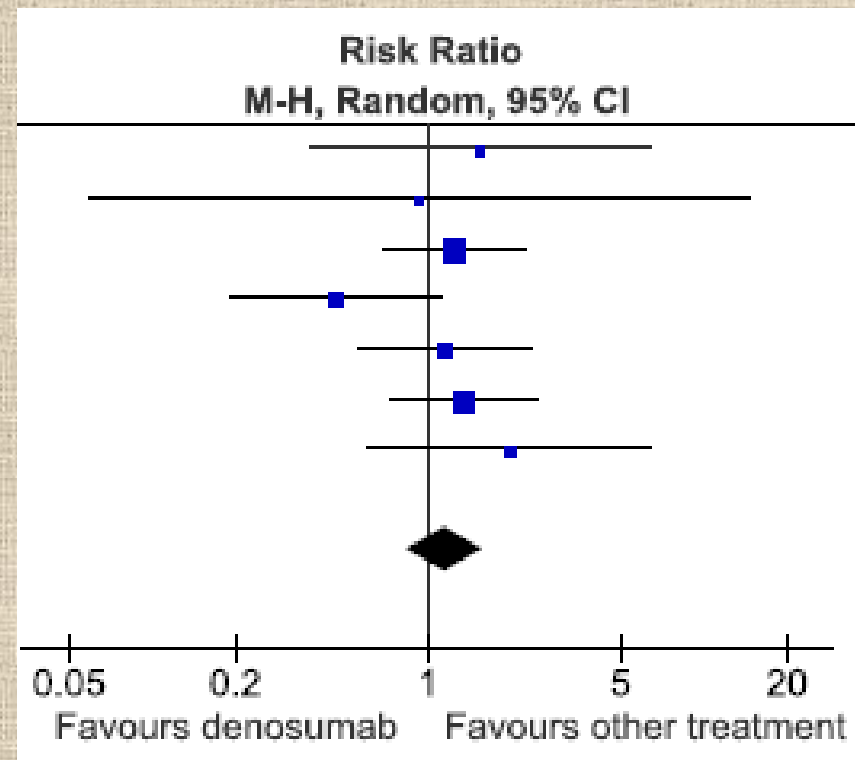


Denosumab compared to other treatments to prevent or treat osteoporosis in individuals at risk of fracture: a systematic review and meta-analysis

Meta-analysis of percent change in total hip BMD



Meta-analysis of fracture risk



Conclusions: ... the safety and efficacy of denosumab for reducing fracture risk is not significantly different from bisphosphonates despite higher gains in bone mineral density...

[1007] The effect of bisphosphonates on all-cause and post-fracture mortality risk in the population-based Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMOS)

AUTHOR'S CONCLUSION

- BP treatment appears to be associated with better survival after adjusting for confounding factors, in both genders
- The effect was only observed for n-BPs and was not related to a decline in subsequent fractures
- This observation requires further attention and mechanistic exploration

PARTICIPANTS

- Age 50+, all community dwelling

METHODS

- Fracture and mortality over 15 years (1996-2011)
- Co-morbidities, medication and life-style measured (to assess healthy user bias)

This decreased mortality effect was not related to a reduction in subsequent fractures

Patients	Mortality Risk	
Current BP users	reduced	[HR 0.58 (0.48-0.71)]
Past BP users	reduced	[HR 0.53 (0.41-0.69)]
On Hormone Therapy	-	[HR 1.08 (0.87-1.33)]

BP: bisphosphonates; BP: bisphosphonate

RESEARCH ARTICLE

Bisphosphonates and Risk of Cardiovascular Events: A Meta-Analysis

Dae Hyun Kim^{1,3*}, James R. Rogers¹, Lisa A. Fulchino¹, Caroline A. Kim³, Daniel H. Solomon^{1,2}, Seouyoung C. Kim^{1,2}

Conclusions

Bisphosphonates do not have beneficial or harmful effects on atherosclerotic CV events, but zoledronic acid may modestly increase the risk of atrial fibrillation. Given the large reduction in fractures with bisphosphonates, changes in osteoporosis treatment decision due to CV risk are not justified.



Original Article

Association of Alendronate and Risk of Cardiovascular Events in Patients With Hip Fracture

Chor-Wing Sing, Angel YS Wong, Douglas P Kiel, Elaine YN Cheung, Joanne KY Lam, Tommy T Cheung, Esther W Chan, Annie WC Kung, Ian CK Wong, Ching-Lung Cheung ✉

First published: 09 May 2018 | <https://doi.org/10.1002/jbmr.3448> | Cited by: 6

... Alendronate significantly reduces the risk of cardiovascular events in patients treated with the bisphosphonate following a hip fracture...
 ... post-hip fracture use of alendronate [significantly] reduced cardiovascular mortality [and] this highlights the importance of initiating alendronate treatment after hip fracture ...

Ανεπιθύμητες ενέργειες Διφωσφονικών

Table 2
Overview of side effects associated with bisphosphonates

Side Effect	Upper Gastrointestinal Tract Discomfort	Acute Phase Response	Renal Insufficiency	AFFs	Osteonecrosis of the Jaw	Ocular Inflammation	Severe Musculoskeletal Pain	Esophageal Cancer	Afib
Incidence	Common with oral BPs	Common with initial IV BP infusion	Rare, mostly with IV BPs	Rare ^a	Rare ^a	Rare ^a	Rare ^a	Rare ^a	Rare, only seen in one controlled study with ZA
Strength of association	Definite	Definite	Probable	Probable	Probable	Probable	Possible ^b	Questionable ^c	Questionable ^d
Mechanism	Irritation of upper gastrointestinal mucosa	Activation of $\gamma\delta$ T lymphocytes	FSGS with nephrotic syndrome, other ? mechanisms	Unknown at risk ? patients changes ? in bone material properties	Unknown impaired ? repair against oral infections impaired ? mucosal healing	Release of inflammatory mediators	Unknown	Esophageal inflammation with oral BPs	Unknown inflammation ? changes in electrolytes or in heart structure
Comments	Increased incidence of nausea, dyspepsia, abdominal pain, and acid regurgitation	Incidence decreases with repeated dosing	FSGS case reports with oral and IV BP Higher risk of rise in SCr in IV BP trials	Incidence increases with prolonged BP use, decreases with BP cessation	Incidence increases with prolonged BP use	Scleritis, uveitis, conjunctivitis, other symptoms Cases of recurrence on rechallenge with same or different BP	Severe bone, joint, muscle pain Variable time to onset after starting BP Subset with pain recurrence on BP rechallenge	Oral BP users at higher risk for upper gastrointestinal symptoms and thus for undergoing endoscopy ? detection bias	Significantly increased risk seen in a single randomized placebo-controlled trial. Data from observational studies are conflicting.

Οστεονέκρωση γνάθου από χρόνια λήψη διφωσφονικών

Κλινικά χαρακτηριστικά

- Πόνος
- Οστική απογύμνωση
- Περιοστικό οίδημα & φλεγμονή
- Έλκωση μαλακών ιστών
- Λοίμωξη, οστεομυελίτιδα, οστικά απολείμματα
- Οστική νέκρωση
- Ξηρό φατνίο



ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com



ScienceDirect

American Journal of
OTOLARYNGOLOGY

American Journal of Otolaryngology–Head and Neck Medicine and Surgery 28 (2007) 158–163

www.elsevier.com/locate/amjoto

Osteonecrosis of the jaws due to bisphosphonate use. A review of 60 cases and treatment proposals

Christos Magopoulos, DDS^{a,*}, Georgios Karakinaris, DDS^a, Zisis Telioudis, DDS^b,
Konstantinos Vahtsevanos, MD, DDS^b, Ioannis Dimitrakopoulos, MD, DDS^a,
Konstantinos Antoniadis, MD, DDS^a, Sideris Delaroudis, MD^c

^aDepartment of Oral and Maxillofacial Surgery, Aristotle University, Thessaloniki, Greece

^bTheagenio' Cancer Institute, Thessaloniki, Greece

^cDepartment of Endocrinology, Military Hospital, Thessaloniki, Greece

Received 15 May 2006

Οστεονέκρωση γνάθου: παράγοντες υψηλού κινδύνου

I. Φάρμακο – οδός χορήγησης

1. Ενδοφλέβια χορήγηση
2. Δόση και διάρκεια θεραπείας

II. Τοπικοί παράγοντες στο στόμα

A. Οδοντοφατνιακή χειρουργική

1. Χειρουργικές παρεμβάσεις στις γνάθους
2. Εξαγωγές
3. Εμφυτεύματα
4. Περιοδοντική χειρουργική
5. Περιακροριζική χειρουργική (π.χ. ακροριζεκτομή)
6. Μικροτραυματισμοί βλεννογόνου γνάθων

B. Περιοχή επέμβασης

1. Κάτω γνάθος (υψηλός κίνδυνος)
2. Άνω γνάθος (χαμηλός κίνδυνος)

Γ. Συνυπάρχουσα τοπική νόσος

1. Περιοδοντίτιδα
2. Περιοδοντικό και οδοντικό απόστημα
3. Περιοδοντικό και οδοντικό συρίγγιο

III. Ηλικία και συστηματικό νόσημα

- Αύξηση κινδύνου με την ηλικία
- Νεοπλασία και μορφή νεοπλασίας, μεγαλύτερος κίνδυνος σε πολλαπλούν μνέλωμα
- Οστεοπόρωση-Οστεοπενία

IV. Άλλοι παράγοντες

- Χρόνια λήψη κορτικοστεροειδών
- Χημειοθεραπεία
- Ακτινοθεραπεία
- Νοσήματα μεταβολισμού
- Νοσήματα αίματος (αναιμία, λευκοπενία, θρομβοπενία)
- Συστηματικές λοιμώξεις
- Κάπνισμα
- Αλκοόλ
- Πτωχή στοματική υγιεινή

Οστεονέκρωση γνάθου από χρόνια λήψη διφωσφονικών

Ανά 100 περιστατικά: **96 I.V.** χορήγηση vs **4 P.O.** χορήγηση
Από του στόματος: κίνδυνος από **1/10.000 μέχρι 1/100.000** patient-years
Κάτω/άνω γνάθος: 2/1

Μηχανισμοί πρόκλησης

- Αναστολή δράσης οστεοκλαστών, οστικού remodelling
- Διαταραχή κυκλοφορίας αίματος (αντιαγγειογενετική δράση)
- Γνάθοι: αυξημένη ανάγκη remodelling (πχ μασητικές φορτίσεις, επεμβάσεις), μικροβιακή χλωρίδα στόματος, εγγύτητα φαρνιακού οστού μέσω ουλοδοντικής σχισμής, μεγαλύτερη συγκέντρωση φαρμάκου (λόγω αυξημένης αιματικής ροής)

Προγνωστικός δείκτης κινδύνου: Επίπεδα CTX

<100 pg/mL: υψηλός κίνδυνος

>150 pg/mL: χαμηλός κίνδυνος

AAOMS: P.O. διφωσφονικά (οδηγίες μόνο για χρήση > 3 ετών)

- Διακοπή διφωσφονικών 3 μήνες προ & μετά γναθοχειρουργική επέμβαση



American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons
Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw—2009 Update
Approved by the Board of Trustees January 2009



saving faces | changing lives®

American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons

Position Paper

Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update

**Special Committee on Medication-
Related Osteonecrosis of the Jaws:**

Introduction

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

Επιδημιολογία

Ο κίνδυνος της ONJ 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

Οστεονέκρωση της γνάθου: νεότερα δεδομένα

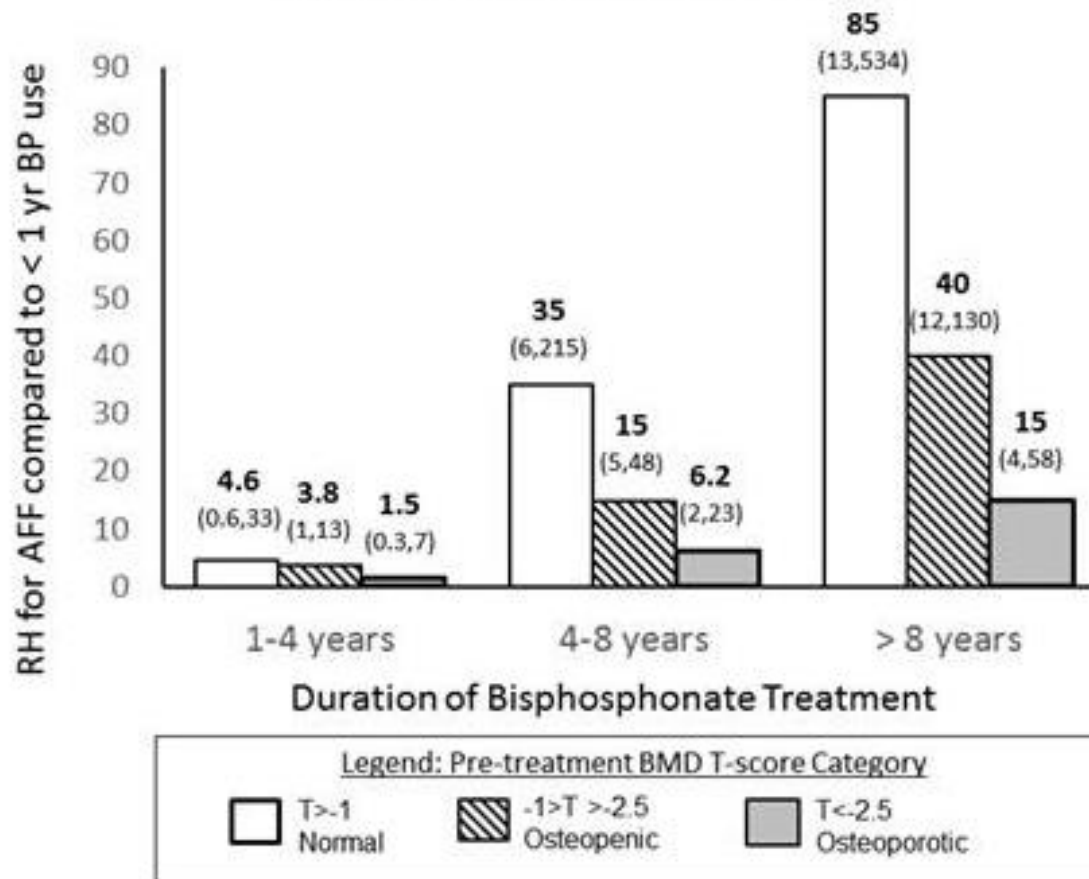
Χειρισμός εν όψει σοβαρών οδοντιατρικών επεμβάσεων:

Εάν ο κίνδυνος για ONJ είναι αυξημένος και ο κίνδυνος κατάγματος υψηλός ($\geq 20\%$ για τα επόμενα 10 έτη) **και προγραμματίζεται** μείζων χειρουργική επέμβαση στο στόμα, **μπορεί να σταματήσει** η αντι-οστεοαπορροφητική αγωγή. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί τεριπαρατίδη κατά την διάρκεια της διακοπής της αντι-οστεοαπορροφητικής αγωγής, εάν δεν υπάρχουν αντενδείξεις.

Εάν ο κίνδυνος για ONJ είναι χαμηλός και ο κίνδυνος κατάγματος είναι μέτριος ή υψηλός τότε η αντι-οστεοαπορροφητική αγωγή **μπορεί να συνεχιστεί**

Όχι ΔΦ χωρίς ένδειξη

Increase in AFF Risk with BP Use is Greater For Normal Pre-treatment BMD vs. Osteopenic & Osteoporotic BMD for Each BP Duration
(Relative Hazard (RH) and 95% CI)



Dennis M. Black, Bisphosphonate Use and Risk of AFF Varies by Pre-treatment BMD Level: Results from the Southern California Osteoporosis Cohort Study (SOCS) **ASBMR 2018**

Άτυπα κατάγματα από χρόνια λήψη διφωσφονικών

Άτυπα κατάγματα:

Ασυνήθη κατάγματα, χαμηλής ενέργειας, κάτω του ελάσσονος τροχαντήρα (Υποτροχαντήρια- ST, διάφυσης μηριαίου-FS) με ιδιαίτερα ακτινολογικά ευρήματα

Θεωρητικός κίνδυνος: «Frozen bone»

- ...παρατεταμένη χορήγηση
- ...υπερκαταστολή οστικού turnover
- ...αυξημένη οστική ευθραυστότητα

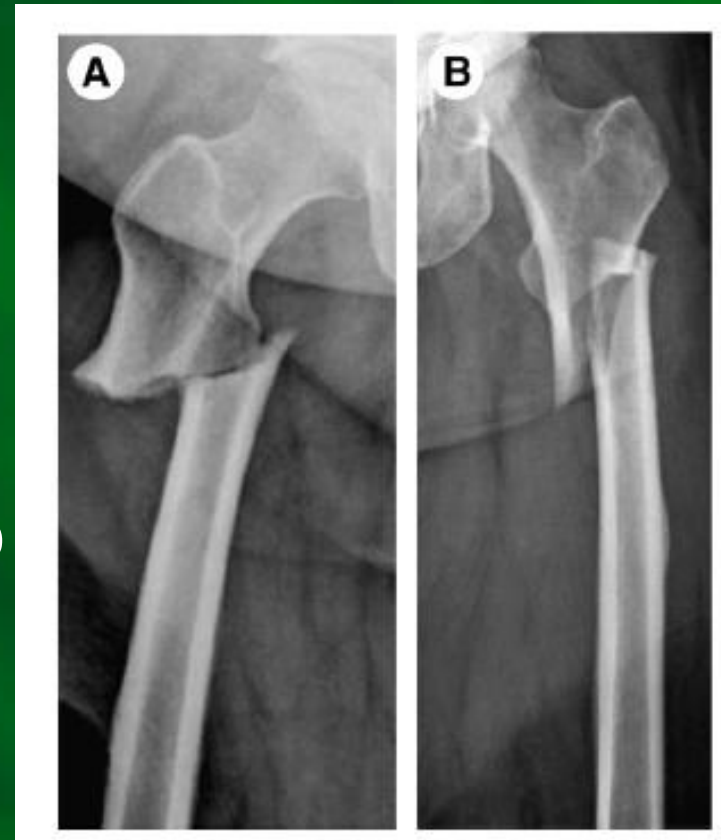
Επίπτωση: πολύ μικρή

- 1/100 ασθενείς με κάταγμα ισχίου
- 1/10 ασθενείς με συνήθη ST, FS

Απόλυτος κίνδυνος:

- 3-50 ανά 100.000 ασθενείς/έτη
(ενδεχομένως x2 σε αγωγή με $\Delta\Phi \geq 5$ έτη)
- Adler RA et al. JBMR, 2016

Δεν εξακριβώθηκε αιτιολογική συσχέτιση
Πιθανή υποομάδα υψηλού κινδύνου



Άτυπα κατάγματα του ισχίου μετά 10ετή λήψη αλενδρονάτης

10.000 υγιείς γυναίκες,
ηλικίας 67.8 ετών, με T-
score -2.5 ή χαμηλότερο
στον αυχένα του μηριαίου,
με το 35% να έχει
ιστορικό οποιουδήποτε
κατάγματος (όχι
σπονδυλικό) από την
ηλικία των 45 ετών



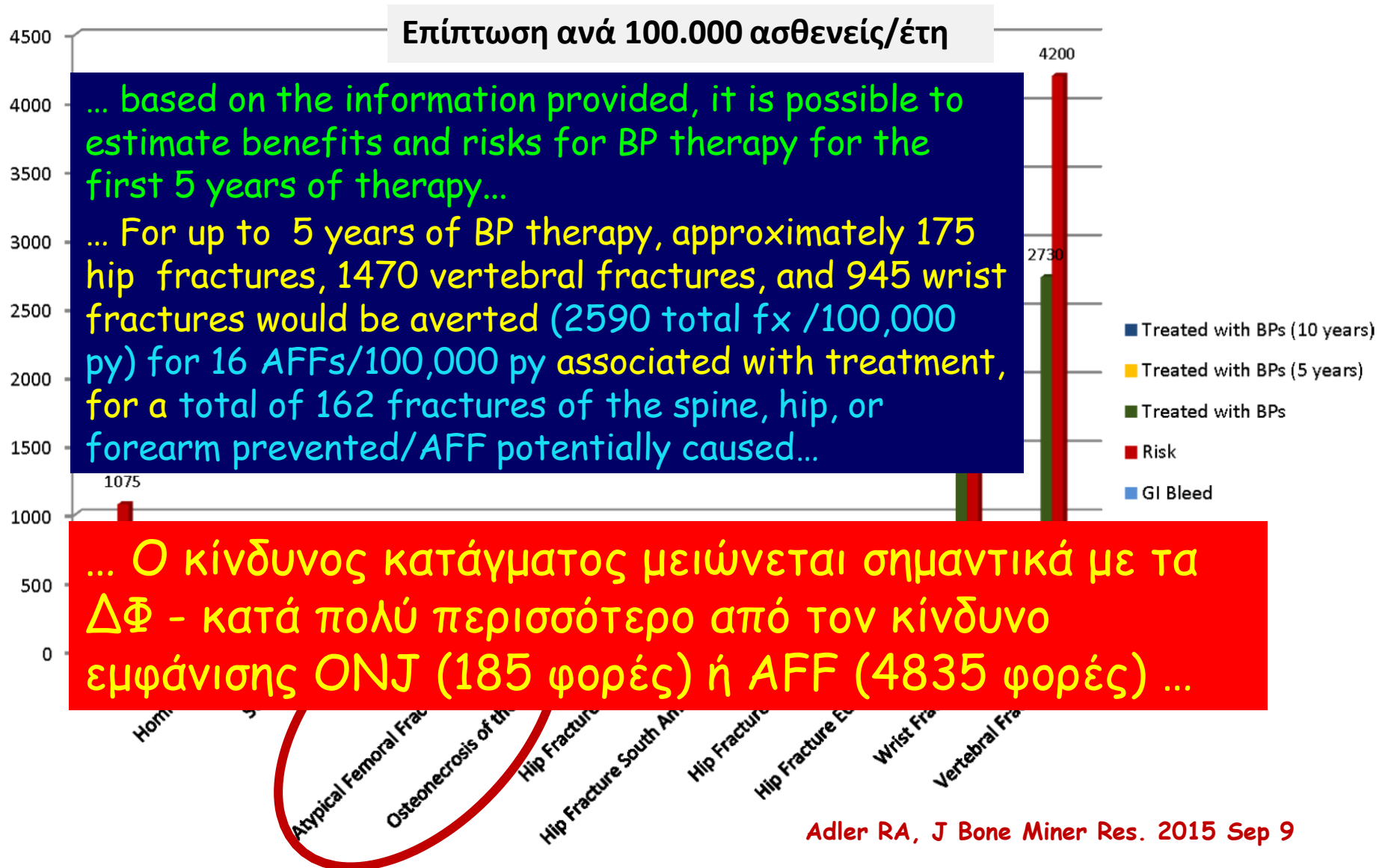
Μετά 10ετή λήψη αλενδρονάτης,
θα προληφθούν:

- 550 σπονδυλικά κατάγματα
- 250 κατάγματα του ισχίου
- 1.620 κλινικά κατάγματα
- 100 θάνατοι

Θα επέλθουν:

- 11 άτυπα κατάγματα

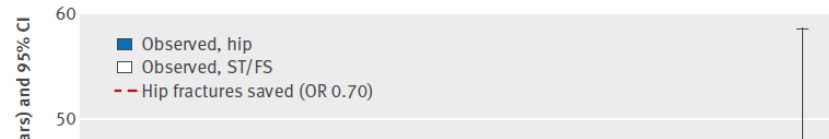
Κίνδυνοι από μακροχρόνια χορήγηση ΔΦ και άλλα προβλήματα υγείας



Risk of hip, subtrochanteric, and femoral shaft fractures among mid and long term users of alendronate: nationwide cohort and nested case-control study

Bo Abrahamsen,^{1,2} Pia Eiken,^{3,4} Daniel Prieto-Alhambra,^{5,6} Richard Eastell⁷

Αλενδρονάτη και άτυπα κατάγματα



Alendronate dose years	OR (95%CI)	OR (95%CI)
Femoral shaft		
<5		Reference

WHAT THIS STUDY ADDS

Long term adherent use of alendronate in excess of 10 dose years was associated with an adjusted 30% lower risk of hip fracture and no increase in the risk of fractures of the subtrochanteric femur or femoral shaft

Even if all subtrochanteric and femoral shaft fractures observed in alendronate users were atypical, the number remains too low to offset the benefits on hip fracture with long term alendronate treatment for up to 10 years

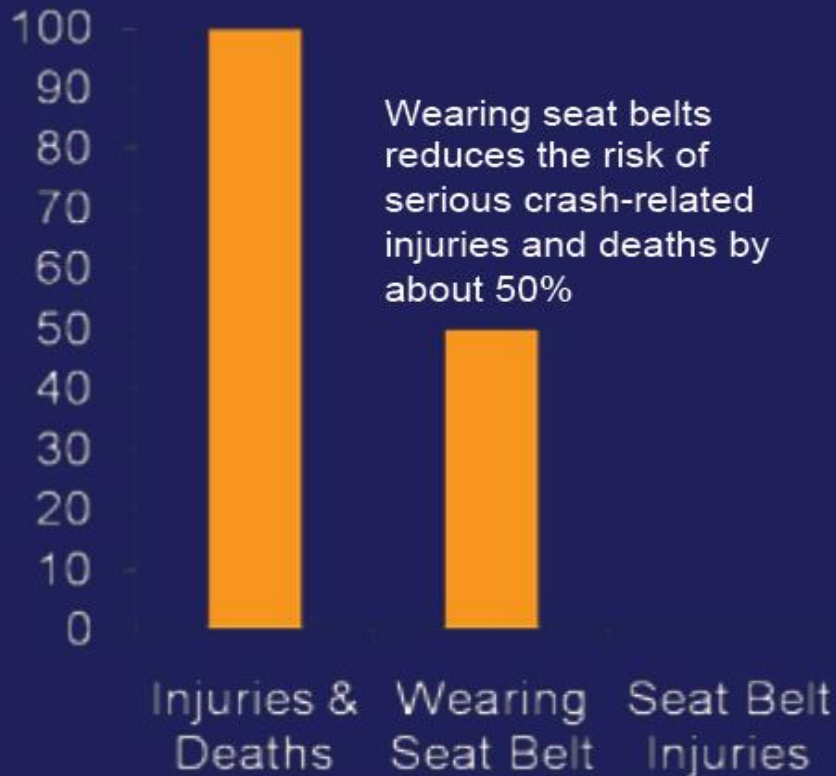
The findings support a good benefit:risk with alendronate in terms of bone health for over 10 years of continuous use

Καταγραφή του συνόλου των καταγμάτων του ισχίου σε ασθενείς που ελάμβαναν αγωγή με αλενδρονάτη έως 15 έτη.

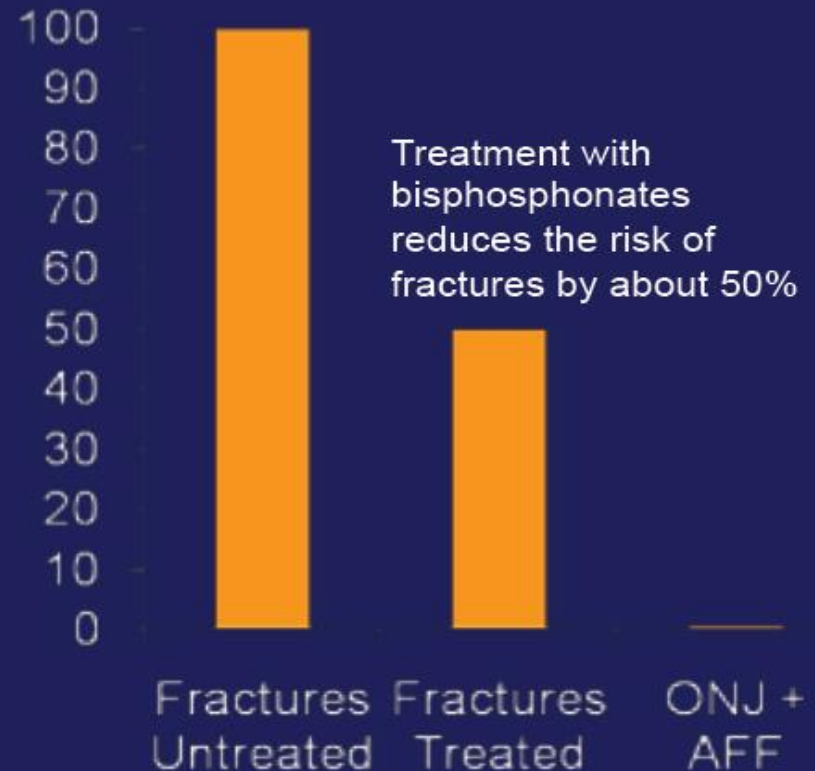
Μελέτη στο σύνολο του πληθυσμού της Δανίας το διάστημα 1996-2007

Benefits and Risks

Motor Vehicle Accidents



Osteoporosis



There are about 2.3 million adults treated in ERs each year for injuries from MVAs and about 2 million osteoporotic fractures each year. The risk of seat belt injuries and serious side effects from osteoporosis treatment is very small in proportion to the benefits. Data from multiple sources.

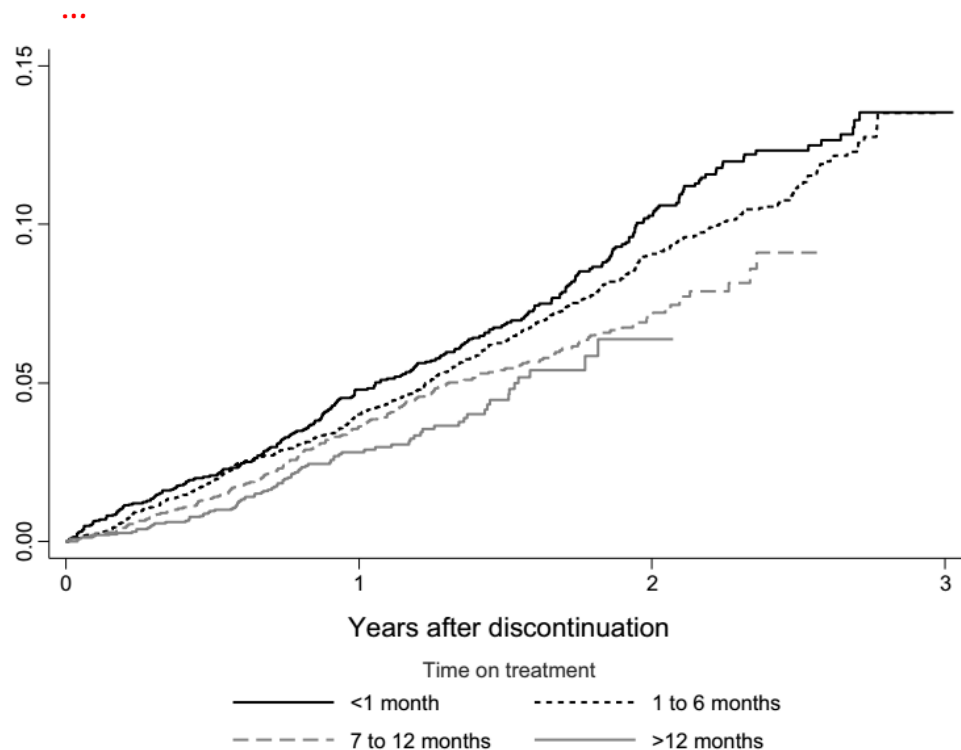
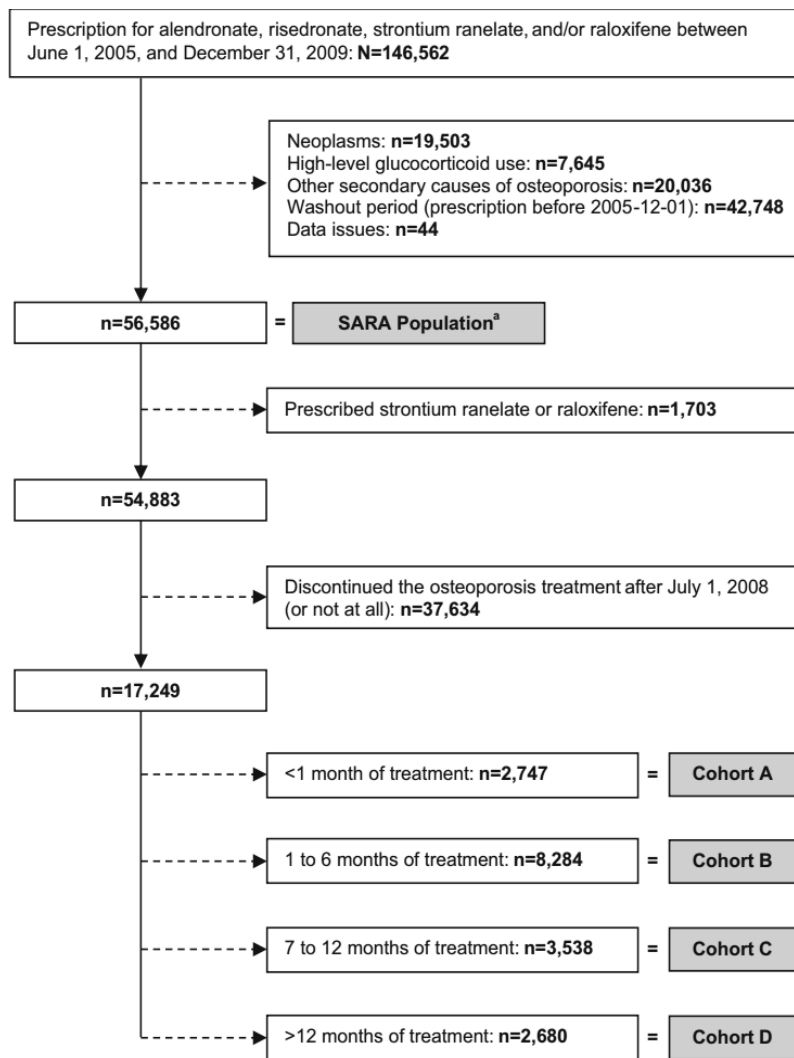
Effects of discontinuing oral bisphosphonate treatments for postmenopausal osteoporosis on bone turnover markers and bone density

Διακοπή των ΔΦ μετά 2 έτη αγωγής

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

Υπολειπόμενη αντικαταγματική προστασία των $\Delta\Phi$ μετά την διακοπή τους

... Η αντικαταγματική προστασία των $\Delta\Phi$ διατηρείται μετά τη διακοπή τους και είναι ανάλογη με το διάστημα λήψης τους ...



... time on bisphosphonate treatment was significantly inversely associated with the incidence of hospitalized fractures during posttreatment follow-up ...



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Continuing Bisphosphonate Treatment for Osteoporosis — For Whom and for How Long?

Dennis M. Black, Ph.D., Douglas C. Bauer, M.D., Ann V. Schwartz, Ph.D., M.P.H., Steven R. Cummings, M.D., and Clifford J. Rosen, M.D.

Bisphosphonates for Osteoporosis — Where Do We Go from Here?

Marcea Whitaker, M.D., Jia Guo, Ph.D., Theresa Kehoe, M.D., and George Benson, M.D.

Long-Term Efficacy against Fracture for Three Bisphosphonates in Core Registration and Extension Studies.*						
Study Phase	Alendronate (Fosamax)		Risedronate (Actonel)		Zoledronic Acid (Reclast)	
	Yr	Patients with Osteoporotic Fracture	Yr	Patients with Osteoporotic Fracture	Yr	Patients with Osteoporotic Fracture
Core registration study†	0–4	Placebo, 21.0%; alendronate, 10.6%	0–3	Placebo, 32.1%; risedronate, 20.5%	0–3	Placebo, 20.0%; zoledronic acid, 9.8%
Extension study	5–10	Alendronate/alendronate, 17.7%; alendronate/placebo, 16.9%	4–5	Placebo, 32.1%; risedronate/risedronate, 19.3%;	4–6	Zoledronic acid/zoledronic acid, 8.6%; zoledronic acid/placebo, 12.0%
			6–7	Risedronate/risedronate/risedronate, 13.3%		

FDA: ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΜΕΛΕΤΕΣ FLEX, HORIZON, VERT-MN

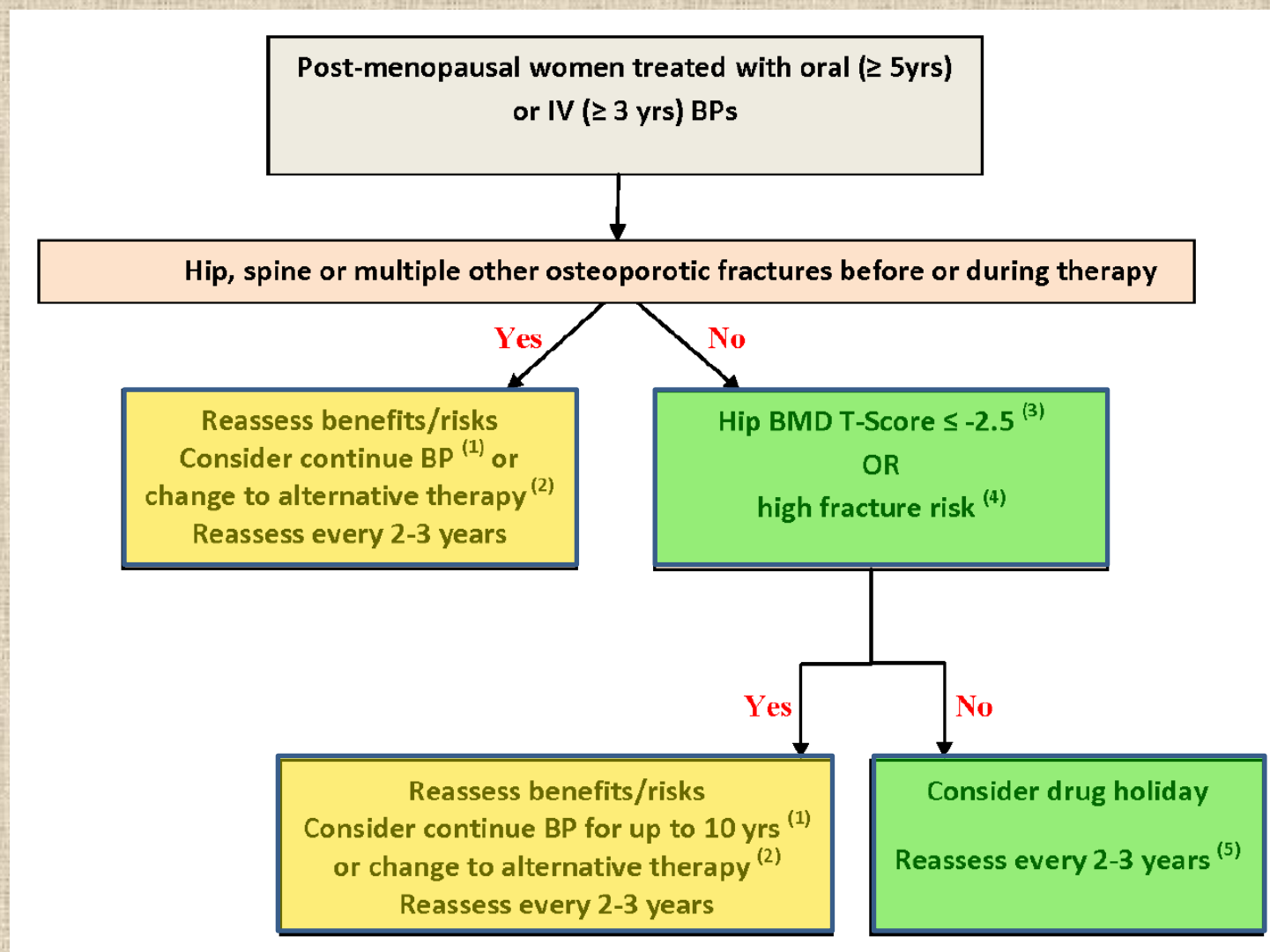
Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research

Robert A Adler,^{1*} Ghada El-Hajj Fuleihan,^{2*} Douglas C Bauer,³ Pauline M Camacho,⁴ Bart L Clarke,⁵ Gregory A Clines,⁶ Juliet E Compston,⁷ Matthew T Drake,⁵ Beatrice J Edwards,⁸ Murray J Favus,⁹ Susan L Greenspan,¹⁰ Ross McKinney Jr,¹¹ Robert J Pignolo,¹² and Deborah E Sellmeyer¹³

ABSTRACT

Bisphosphonates (BPs) are the most commonly used medications for osteoporosis. This ASBMR report provides guidance on BP therapy duration with a risk-benefit perspective. Two trials provided evidence for long-term BP use. In the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX), postmenopausal women receiving alendronate for 10 years had fewer clinical vertebral fractures than those switched to placebo after 5 years. In the HORIZON extension, women who received 6 annual infusions of zoledronic acid had fewer morphometric vertebral fractures compared with those switched to placebo after 3 years. Low hip T-score, between -2 and -2.5 in FLEX and below -2.5 in HORIZON extension, predicted a beneficial response to continued therapy. Hence, the Task Force suggests that after 5 years of oral BP or 3 years of intravenous BP, reassessment of risk should be considered. In women at high risk, for example, older women, those with a low hip T-score or high fracture risk score, those with previous major osteoporotic fracture, or who fracture on therapy, continuation of treatment for up to 10 years (oral) or 6 years (intravenous), with periodic evaluation, should be considered. The risk of atypical femoral fracture, but not osteonecrosis of the jaw, clearly increases with BP therapy duration, but such rare events are outweighed by vertebral fracture risk reduction in high-risk patients. For women not at high fracture risk after 3 to 5 years of BP treatment, a drug holiday of 2 to 3 years can be considered. The suggested approach for long-term BP use is based on limited evidence, only for vertebral fracture reduction, in mostly white postmenopausal women, and does not replace the need for clinical judgment. It may be applicable to men and patients with glucocorticoid-induced osteoporosis, with some adaptations. It is unlikely that future trials will provide data for formulating definitive recommendations. © 2015 American Society for Bone and Mineral Research.

Αλγόριθμος Θεραπείας σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση σε μακροχρόνια χορήγηση ΔΦ



Διακοπή και επαναχορήγηση των ΔΦ

Table 2 Recommendations for Drug Holiday from Bisphosphonates

Patient Category	Recommendation	Comment
High-risk: T-score still ≤ -2.5 at the hip, previous fracture of the hip or spine or ongoing high-dose glucocorticoid therapy.	Drug holiday not justified.	Re-assess the need for therapy at regular intervals.
Moderate risk: Hip bone mineral density value is now > -2.5 (T-score), and no prior hip or spine fracture.	Consider drug holiday after 3-5 years of alendronate, risedronate, or zoledronic acid therapy. No information about ibandronate and drug holidays.	These patients should not be forced to take a drug holiday—decision should be an individual, informed choice with discussion of the potential benefits and risks.
Low risk: Did not meet current treatment criteria at the time of treatment initiation.	Discontinue therapy	Re-start when indications for therapy are met.

Διάρκεια Θεραπείας με διφωσφονικά

Δεν υπάρχει consensus (για απόλυτες ρυθμιστικές οδηγίες)

Αποδεδειγμένη 10ετής αποτελεσματικότητα αλενδρονάτης
«Εμμένουσα» δραστηριότητα και παρατεταμένο αντικαταγματικό
όφελος

Επανεκτίμηση μετά από συνεχόμενη 5-ετή χορήγηση
Αποφάσεις κατά περίπτωση

Συνέχιση Θεραπείας και πέραν της 5ετίας

Σε άτομα υψηλού καταγματικού κινδύνου (ηλικιωμένοι, χαμηλή BMD,
T-score ισχίου <-2.5, ιστορικό οσφυϊκού κατάγματος & T-score <-2.0)

Διακοπή αγωγής «Drug Holiday»: 1-5 χρόνια

Διακοπή: ενδεχομένως λογική προσέγγιση σε άτομα χαμηλού
καταγματικού κινδύνου (σταθερή βελτίωση BMD, T-score >-2.0 , χωρίς
ιστορικό οσφυϊκού κατάγματος, νεώτερες ηλικίες)

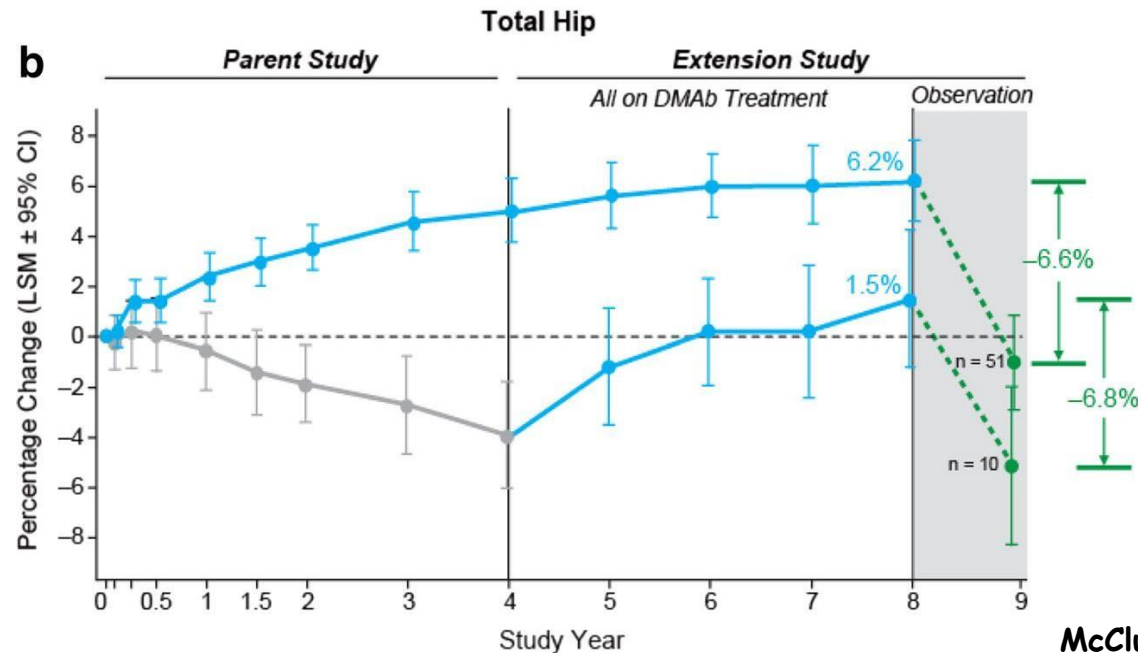
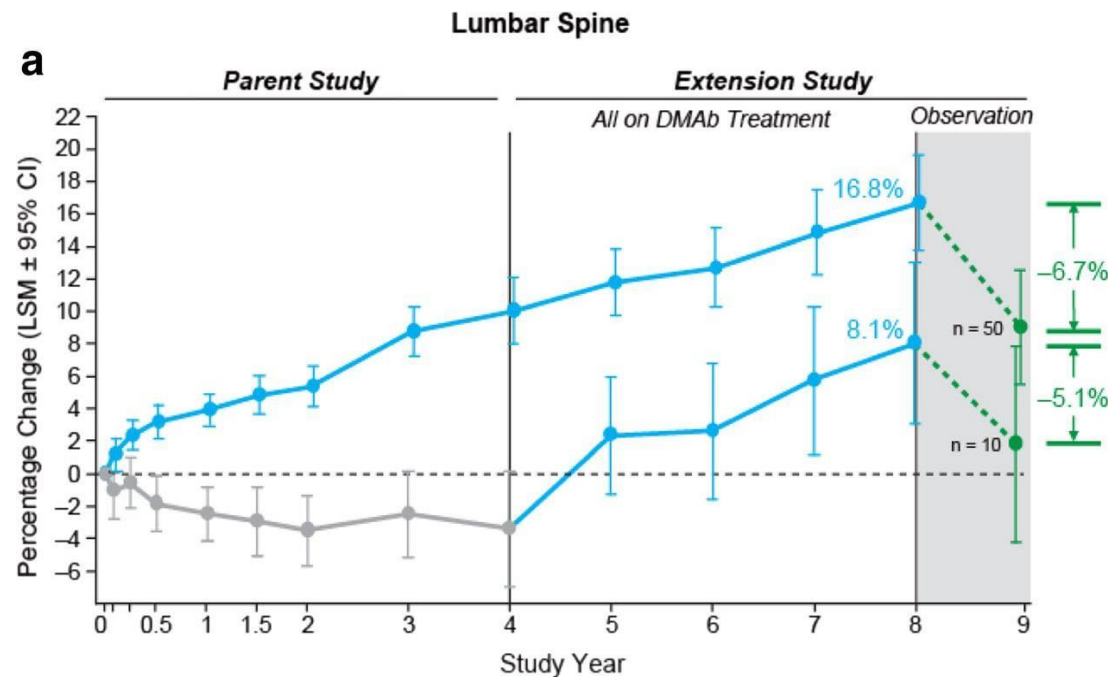
Επαναχορήγηση μετά από διακοπή

Οστική απώλεια >5% σε δύο μετρήσεις DEXA

Σε άτομα που έδειξαν βελτίωση κατά την αρχική χορήγηση

Άνοδος δεικτών οστικού μεταβολισμού

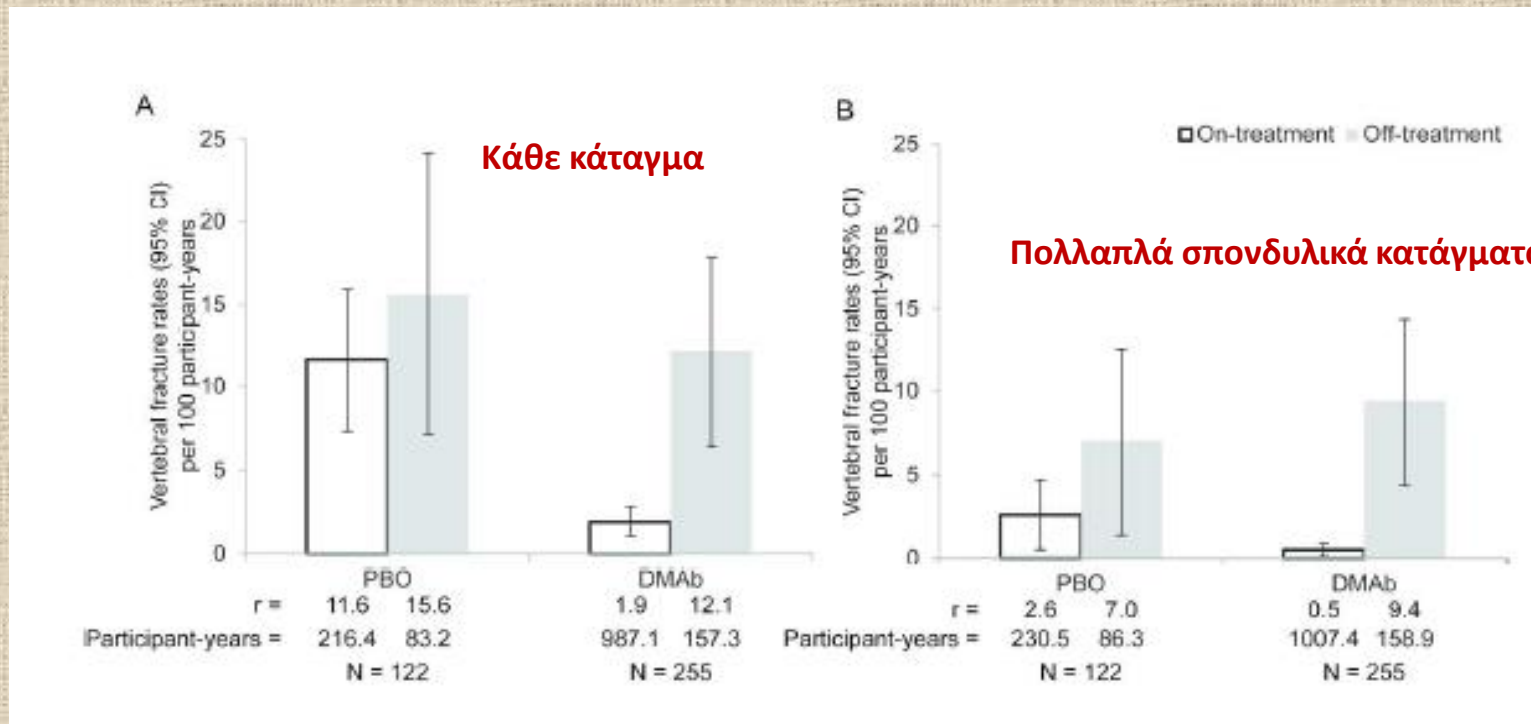
Διακοπή του Denosumab μετά 8 έτη συνεχούς αγωγής



- 82 ασθενείς διέκοψαν το Denosumab μετά 8 έτη συνεχούς αγωγής, οι 65 χωρίς να λάβουν κάποια αγωγή στη συνέχεια
- Όλοι παρουσίασαν πολύ μεγάλη μείωση της οστικής μάζας, τόσο στην ΟΜΣΣ, όσο και στο ισχίο
- Οκτώ ασθενείς (9.8%) παρουσίασαν 17 κατάγματα
- 4 ασθενείς είχαν πολλαπλά σπονδυλικά κατάγματα

Vertebral Fractures Following Discontinuation of Denosumab: a Post-hoc Analysis of the Randomized Placebo-controlled FREEDOM Trial and its Extension[†]

- A majority of participants who sustained a vertebral fracture after discontinuing denosumab had multiple vertebral fractures, with greatest risk in participants with a prior vertebral fracture.
- Therefore, patients who discontinue denosumab should rapidly transition to an alternative antiresorptive treatment.



Exposure-adjusted rates of (A) any and (B) multiple vertebral fractures in participants with prevalent vertebral fractures who received placebo or denosumab in the FREEDOM study and denosumab in the Extension before (white bar) and after (gray bar) discontinuing treatment.
DMAb: denosumab; PBO: placebo; r: rate per 100 participant-years.

Severe rebound-associated vertebral fractures after denosumab discontinuation: nine clinical cases report

Olivier Lamy, Elena Gonzalez-Rodriguez, Delphine Stoll, Didier Hans, Bérengère Aubry-Rozier

Bone Unit, Lausanne University Hospital, Lausanne, Switzerland

The JCEM, Volume 102, Issue 2, 1 February 2017

Context: Denosumab inhibits bone resorption, increases bone mineral density (BMD), and reduces fracture risk. Denosumab was approved for the treatment of osteoporosis and the prevention of bone loss in some oncologic situations. Denosumab discontinuation is associated with a severe bone turnover rebound (BTR) and a rapid loss of BMD. The clinical consequences of the BTR observed after denosumab discontinuation are not known.

Cases description: We report 9 women who presented 50 rebound-associated vertebral fractures (RAVFs) after denosumab discontinuation. A broad biological and radiological assessment excluded other causes than osteoporosis. These 9 cases are unusual and disturbing for several reasons. **First**, all VFs were spontaneous and most patients had a high number of VFs (mean = 5.5) in a short period of time. **Second**, the fracture risk was low for most of these women. **Third**, their VFs occurred rapidly after last denosumab injection (9 to 16 months). **Forth**, vertebroplasty was associated with a high number of new VFs. **All the observed VFs seem to be related to denosumab discontinuation, and unlikely to the underlying osteoporosis or osteopenia. We hypothesize that the severe BTR is involved in microdamage accumulation in trabecular bone and thus promotes VFs.**

1008

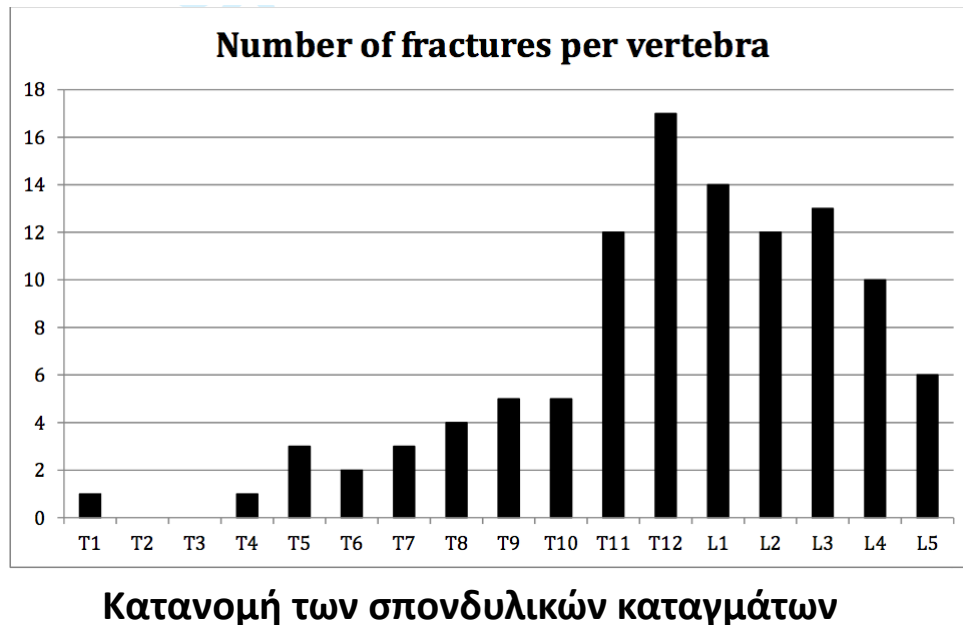
Clinical features of 35 patients with 172 spontaneous vertebral fractures after denosumab discontinuation: a single center observational study Elena Gonzalez-Rodriguez*, Berengere Aubry-Rozier, Delphine Stoll, Didier Hans, Olivier Lamy. Lausanne University Hospital, Switzerland

Συμπέρασμα: Μετά την διακοπή του denosumab, γυναίκες < 65 ετών έχουν **υψηλότερο αριθμό αυτόματων κλινικών σπονδυλικών καταγμάτων (ΑΚΣΚ)** και σε πλέον σύντομο διάστημα από γυναίκες >65 ετών. Τα ΑΚΣΚ είναι πολύ σοβαρή και συχνή κλινική επιπλοκή μετά την διακοπή του denosumab. Απαιτείται στενή παρακολούθηση για 2 έτη μετά την διακοπή του denosumab. Τα **ΔΦ μπορεί να μειώσουν το φαινόμενο rebound στην διακοπή του denosumab.**

ASBMR 2018

Clinical features of 24 patients with rebound-associated vertebral fractures after denosumab discontinuation: systematic review and additional cases.

J Bone Miner Res 2017;32:1291-1296



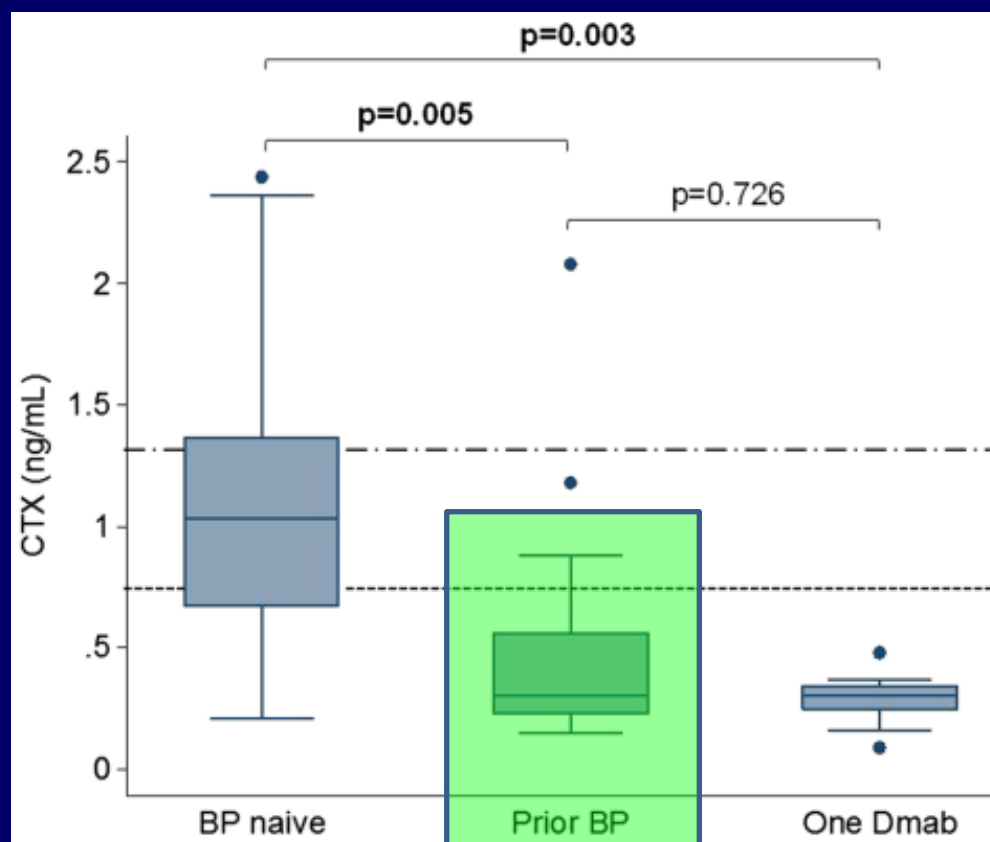
- 4,7 κατάγματα ανά ασθενή
- Περισσότεροι οι ασθενείς σε αγωγή >2 έτη
- Όλα τα κατάγματα 8-16 μήνες από την τελευταία ένεση Denosumab
- 83% των ασθενών δεν είχαν λάβει προηγούμενη αγωγή

Anastasilakis AD, J Bone Miner Res 2017;32:1291-1296

ORIGINAL ARTICLE

Retrospective evaluation of serum CTX levels after denosumab discontinuation in patients with or without prior exposure to bisphosphonates

B. Uebelhart^{1,2}  • R. Rizzoli¹ • S. L. Ferrari¹



**Dmab μόνο
μετά ΔΦ;**

**Ασθενείς οι οποίοι
ελάμβαναν BPs πριν τη
λήψη denosumab,
έχουν λιγότερες
πιθανότητες να
αναπτύξουν rebound
effect μετά τη διακοπή
του denosumab**

LETTER

Possible protective effect of switching from denosumab to zoledronic acid on vertebral fractures

T. Lehmann¹ · D. Aeberli²

RAVFs. We found that one third of the gain in BMD at the LS provided by denosumab was eventually lost. Thus, a single infusion of zoledronic acid is not effective to sustain BMD, but is enough to avoid complete bone loss, as would be expected [4]. Until randomized

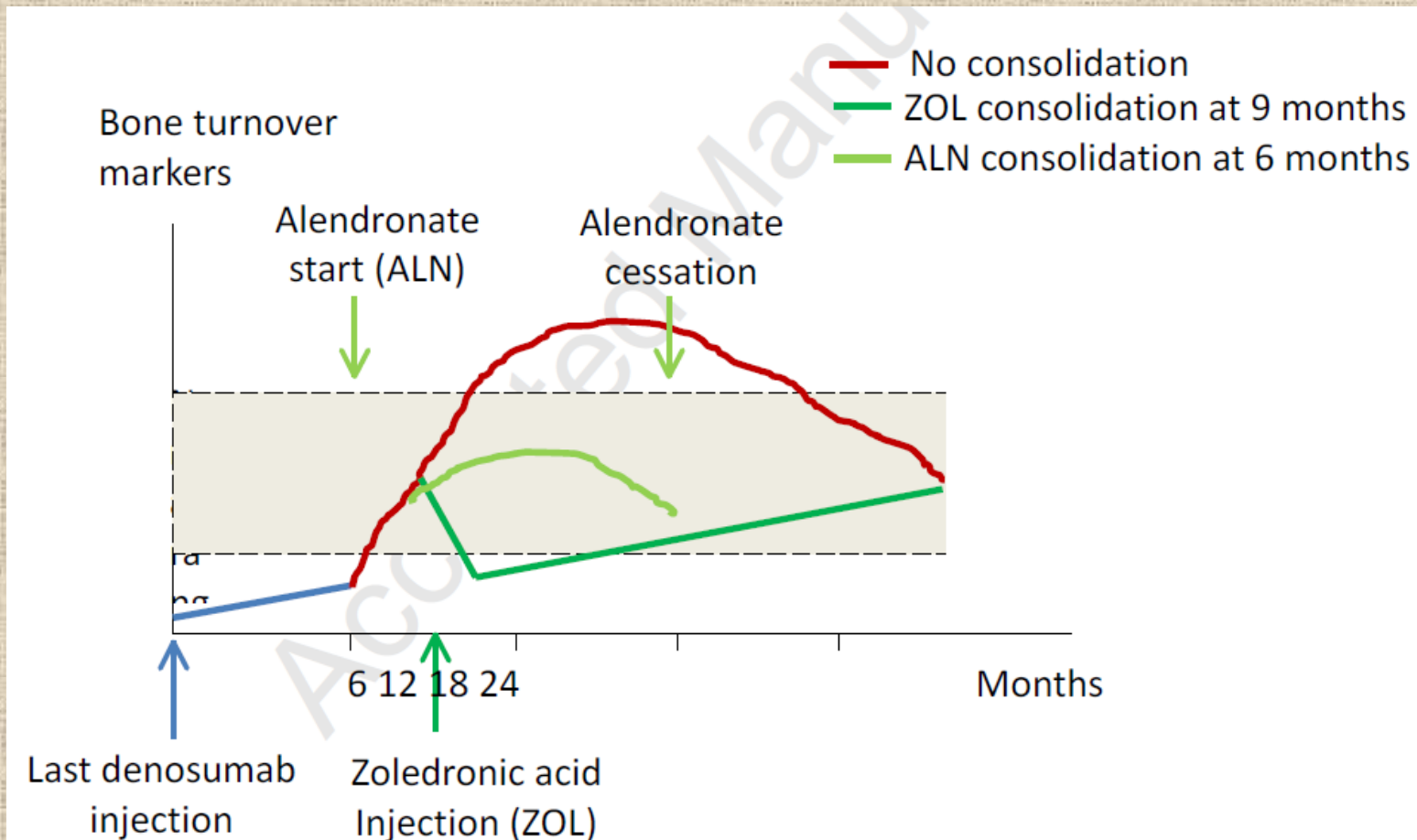
ORIGINAL RESEARCH

Bone Loss After Denosumab: Only Partial Protection with Zoledronate

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

It is concluded that a single infusion of zoledronate 6 months after the last dose of denosumab is not adequate to preserve BMD gains over the first 2 years following discontinuation of long-term denosumab treatment.

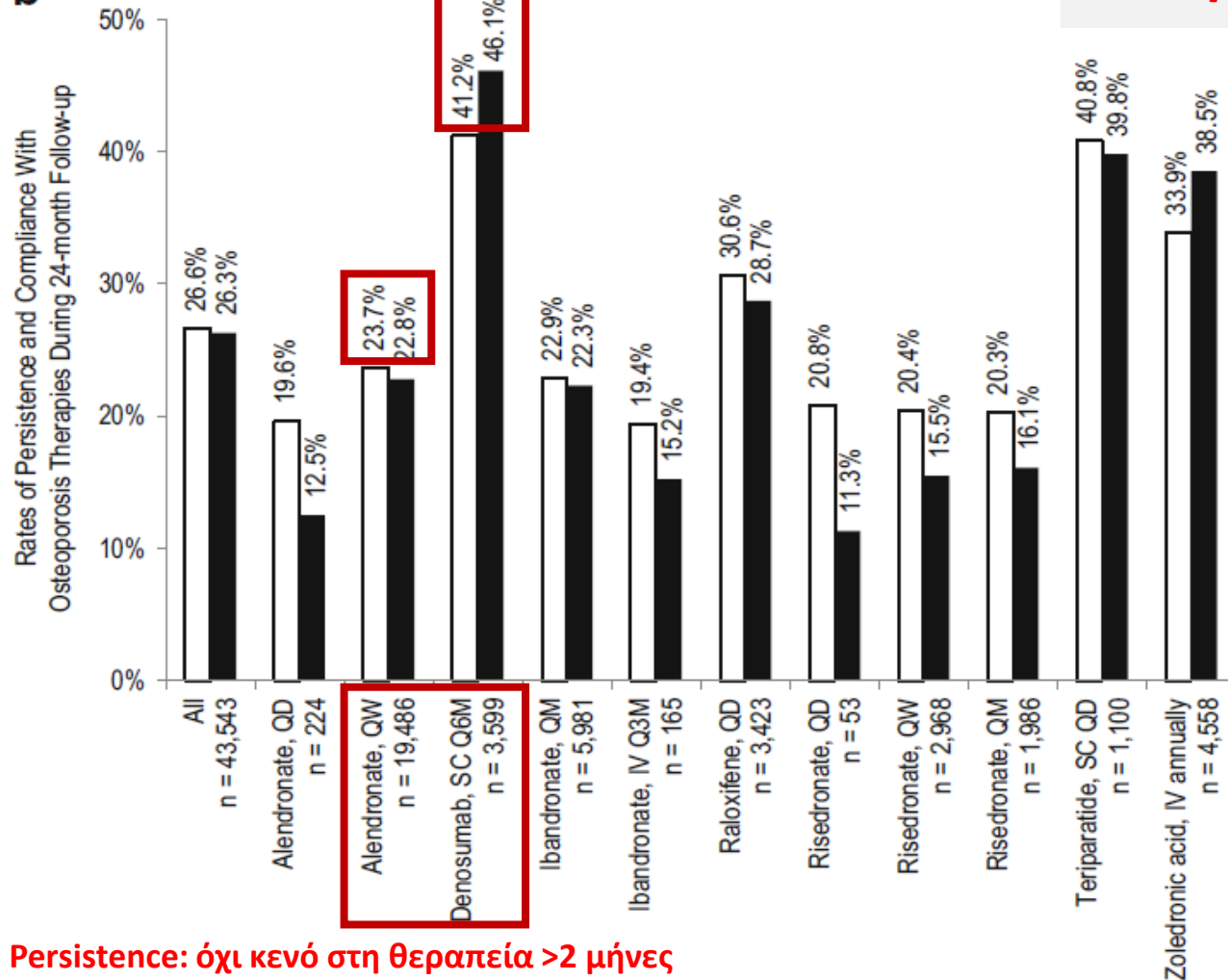
ΔΦ μετά την διακοπή του Denosumab



Μετά την τελευταία δόση του denosumab η από του στόματος αλενδρονάτη πρέπει να ξεκινά στους 6 μήνες, ενώ η έγχυση ZOL να γίνει μετά 9 μήνες. Θεραπεία να δοθεί τουλάχιστον για 1 έτος.

Two-year persistence and compliance with osteoporosis therapies among postmenopausal women in a commercially insured population in the United States

b



ΗΠΑ: Παραμονή στην αντι-οστεοπορωτική αγωγή στην πραγματική ζωή

- Μεταξύ 1^{ης} Ιανουαρίου 2012 και 31 Δεκεμβρίου 2014
- 43.543 ασθενείς με μέση ηλικία 65 (±10) έτη

Rates of persistence (white bars) and compliance (black bars)

Persistence: όχι κενό στη θεραπεία >2 μήνες

Compliance: απόκτηση >80% των προβλεπόμενων συσκευασιών

ECTS Position Statement

Bone 105 (2017) 11–17



Contents lists available at ScienceDirect

Bone

journal homepage: www.elsevier.com/locate/bone



Review Article

Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS



Elena Tsourdi^{a,b}, Bente Langdahl^c, Martine Cohen-Solal^d, Bérengère Aubry-Rozier^e, Erik Fink Eriksen^f, Nuria Guañabens^g, Barbara Obermayer-Pietsch^{h,i}, Stuart H. Ralston^j, Richard Eastell^k, M. Carola Zillikens^{l,*}

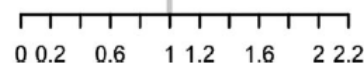
Conclusion: There appears to be an increased risk of multiple vertebral fractures after discontinuation of denosumab although strong evidence for such an effect and for measures to prevent the occurring bone loss is lacking. Clinicians and patients should be aware of this potential risk. Based on available data, a re-evaluation should be performed after 5 years of denosumab treatment. Patients considered at high fracture risk should either continue denosumab therapy for up to 10 years or be switched to an alternative treatment. For patients at low risk, a decision to discontinue denosumab could be made after 5 years, but bisphosphonate therapy should be considered to reduce or prevent the rebound increase in bone turnover. However, since the optimal bisphosphonate regimen post-denosumab is currently unknown continuation of denosumab can also be considered until results from ongoing trials become available. Based on current data, denosumab should not be stopped without considering alternative treatment in order to prevent rapid BMD loss and a potential rebound in vertebral fracture risk.

Effectiveness of Oral Bisphosphonates in Reducing Fracture Risk Among Oral Glucocorticoid Users: Three Matched Cohort Analyses

M Amine Amiche,^{1,2} Linda E Lévesque,^{1,2} Tara Gomes,^{1,2,3} Jonathan D Adachi,⁴ and Suzanne M Cadarette^{1,2}

Unexposed (reference)		Exposed	Unexposed		HR [95%CI]
Alendronate (n= 3,945 pairs)	Hip	20	38		0.46 [0.25-0.80]
	Vertebral	80	147		0.52 [0.39-0.68]
	Forearm	16	26		0.73 [0.38-1.39]
	Humerus	9	10		1.00 [0.35-2.85]
Etidronate (n= 8,464 pairs)	Hip	81	93		0.87 [0.65-1.17]
	Vertebral	145	243		0.59 [0.48-0.73]
	Forearm	27	40		0.73 [0.44-1.20]
	Humerus	16	27		0.61 [0.31-1.18]
Risedronate (n= 5,825 pairs)	Hip	30	52		0.58 [0.36-0.90]
	Vertebral	96	190		0.47 [0.36-0.60]
	Forearm	33	36		0.97 [0.60-1.58]
	Humerus	21	21		1.05 [0.57-1.94]
All bisphosphonates (n=18,234 pairs)	Hip	131	183		0.71 [0.57-0.89]
	Vertebral	323	552		0.58 [0.51-0.66]
	Forearm	76	98		0.81 [0.60-1.11]
	Humerus	46	56		0.85 [0.60-1.21]

Η αλενδρονάτη και η ριζεδρονάτη μειώνουν κατά 50% τα σπονδυλικά κατάγματα και τα κατάγματα του ισχίου σε ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρονίως κορτικοειδή



Summary of main recommendations

Glucocorticoid-induced osteoporosis

1. Women and men age ≥ 70 years with a previous fragility fracture, or taking high doses of glucocorticoids (≥ 7.5 mg/day prednisolone), should be considered for bone protective therapy.
2. In other individuals fracture probability should be estimated using FRAX with adjustment for glucocorticoid dose.
3. Bone-protective treatment should be started at the onset of glucocorticoid therapy in individuals at high risk of fracture.
4. Alendronate and risedronate are first line treatment options. Where these are contraindicated or not tolerated, zoledronic acid or teriparatide are alternative options.
5. Bone protective therapy may be appropriate in some premenopausal women and younger men, particularly in individuals with a previous history of fracture or receiving high doses of glucocorticoids.

Table 3. Effect of approved interventions for glucocorticoid-induced osteoporosis on BMD and fracture risk.

Intervention	Spine BMD	Hip BMD	Vertebral fracture	Non-vertebral fracture
Alendronate	A	A	B ^b	NAE
Risedronate	A	A	A ^b	NAE
Teriparatide	A ^a	A ^a	A ^{ab}	NAE
Zoledronic acid	A ^a	A ^a	NAE	NAE

A: Grade A recommendation

B: Grade B recommendation

a: comparator study

b: not a primary endpoint

NAE: not adequately evaluated

Ανδρική Οστεοπόρωση: Φαρμακευτική αγωγή

Άνδρες

- ✓ αλενδρονάτη
- ✓ ρισεδρονάτη
- ✓ ζολεδρονάτη
- ✓ denosumab
- ✓ τεριπαρατίδη

Άνδρες με καρκίνο του προστάτη που λαμβάνουν θεραπεία αποκλεισμού των ανδρογόνων (ADT)

Συστήνεται φαρμακευτική αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης στους άνδρες με μη μεταστατικό καρκίνο του προστάτη που λαμβάνουν αγωγή καταστολής των ανδρογόνων και οι οποίοι έχουν υψηλό κίνδυνο κατάγματος.

- Έναρξη θεραπείας με διφωσφονικό σε άνδρες με κάταγμα ελάχιστης βίας, βαθμολογία T-score BMD ≥ -2.5 ή εάν ο απόλυτος κίνδυνος 10 χρόνων για μείζον οστεοπορωτικό κάταγμα είναι $>20\%$

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του denosumab σε άνδρες με χαμηλή BMD (πρωταρχική ή σχετιζόμενη με υπογοναδισμό) έχουν ελεγχθεί στη μελέτη ADAMO.

Σε ασθενείς με μη μεταστατικό καρκίνο προστάτη υπό αγωγή με αντιανδρογόνα δύναται να χορηγηθεί είτε διφωσφονικό, είτε denosumab

Osteoporosis in men

1. Alendronate and risedronate are first line treatments in men. Where these are contraindicated or not tolerated, zoledronic acid or denosumab provide the most appropriate alternatives, with teriparatide as an additional option.
2. For estimation of fracture probability, femoral neck BMD T-scores in men should be based on the NHANES female reference database. When using the online version of FRAX for the estimation of fracture probability, femoral neck BMD values (g/cm²) should be entered and the manufacturer of the densitometer specified.

THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE

Denosumab vs bisphosphonates for the treatment of postmenopausal osteoporosisAthanasios D Anastasilakis^{1,*}, Stergios A Polyzos^{2,*} and Polyzois Makras^{3,*}¹Department of Endocrinology, 424 General Military Hospital, Thessaloniki, Greece, ²First Department of Pharmacology, Medical School, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece, and ³Department of Endocrinology and Diabetes, 251 Hellenic Air Force & VA General Hospital, Athens, Greece

* (A D Anastasilakis, S A Polyzos and P Makras contributed equally to this work)

Correspondence
should be addressed
to A D Anastasilakis
Email
a.anastasilakis@gmail.com**Table 1** Schematic synopsis of the advantages/disadvantages of denosumab vs bisphosphonates for the treatment of postmenopausal osteoporosis.

	Denosumab	Bisphosphonates			
		Alendronate	Risedronate	Ibandronate	Zolendronic acid
Efficacy					
Bone markers	↓↓↓	↓↓	↓	↓	↓↓
BMD	↑↑↑	↑↑	↑	↑	↑↑
VFx	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓
Non-VFx	↓↓	↓↓	↓↓	↓	↓↓
Treatment duration	Up to 10 years	Up to 10 years	Up to 7 years	Up to 5 years	Up to 9 years
Residual effect (1 year after discontinuation)					
Bone markers	↑↑↑	↓	Return to baseline	Return to baseline	↓↓
BMD	↓↓↓	—	↓	↓	—
VFx	Return to baseline	↓↓	↓	Return to baseline	↓↓
Non-VFx	Return to baseline*	Return to baseline	Return to baseline	Return to baseline	Return to baseline
Safety—adverse effects					
ONJ	+	+	+	+	+
AFF	+	+	+	+	+
Other	+	—	—	—	+
Cost (annual)	++	+	+	+	+

(↑), increased; (↓), decreased; (—), unchanged; (+), possibility; (*), multiple VFx in a minority of patients following discontinuation of Denosumab; (**), atrial fibrillation in a very small proportion of patients receiving Zolendronic acid.

AFF, atypical femoral fractures; BMD, bone mineral density; non-VFx, non-vertebral fracture; ONJ, osteonecrosis of the jaw; VFx, vertebral fracture.

AACE/ACE Guidelines

AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND
AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY
CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND
TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS – 2016
EXECUTIVE SUMMARY

Complete Guidelines available at <http://journals.aace.com>

*Pauline M. Camacho, MD, FACE¹; Steven M. Petak, MD, MACE, FACP, FCLM, JD²;
Neil Binkley, MD³; Bart L. Clarke, MD, FACP, FACE⁴;
Steven T. Harris, MD, FACP⁵; Daniel L. Hurley, MD, FACE⁶;
Michael Kleerekoper, MBBS, MACE⁷; E. Michael Lewiecki, MD, FACP, FACE⁶;
Paul D. Miller, MD⁹; Harmeet S. Narula, MD, FACP, FACE¹⁰;
Rachel Pessah-Pollack, MD, FACE¹¹; Vin Tangpricha, MD, PhD, FACE¹²;
Sunil J. Wimalawansa, MD, PhD, MBA, FCCP, FACP, FRCP, DSc, FACE¹³;
Nelson B. Watts, MD, FACP, MACE¹⁴*

treatment criteria

very high risk of fracture

^{****} Consider a drug holiday after 6 years of IV zoledronic acid. During the holiday, another agent such as teriparatide or raloxifene could be used.



3.Q5. What Medication Should Be Used to Treat Osteoporosis?

- **R23.** Approved agents with efficacy to reduce hip, non-vertebral, and spine fractures including alendronate, risedronate, zoledronic acid, and denosumab are appropriate as initial therapy for most patients at high risk of fracture (Grade A; BEL 1).
- **R24.** Teriparatide, denosumab, or zoledronic acid should be considered for patients unable to use oral therapy and as initial therapy for patients at especially high fracture risk (Grade A; BEL 1).

3.Q8. How Long Should Patients Be Treated?

- **R33.** Treatment with teriparatide should be limited to 2 years (Grade A; BEL 1).
- **R34a.** For oral bisphosphonates, consider a “bisphosphonate holiday” after 5 years of stability in moderate-risk patients (Grade B; BEL 1, downgraded due to limitations of data).

- R34b. For oral bisphosphonates, consider a “bisphosphonate holiday” after 6 to 10 years of stability in higher-risk patients (Grade B; BEL 1, downgraded due to limitations of data).
- R34c. For intravenous (IV) zoledronic acid, consider a drug holiday after 3 annual doses in moderate-risk patients and after 6 annual doses in higher-risk patients. (Grade B, BEL 1, downgraded due to limitations of data).
- R34d. Teriparatide or raloxifene may be used during the “bisphosphonate holiday” period for higher-risk patients (Grade D; BEL 4).
- R34e. A drug “holiday” is not recommended with denosumab (Grade A; BEL 1).
- R34f. The ending of the “holiday” for bisphosphonate treatment should be based on individual patient circumstances (fracture risk or change in BMD or BTMs) (Grade B; BEL 4, upgraded based on expert consensus).
- R34g. Other therapeutic agents should be continued for as long as clinically appropriate (Grade D; BEL 4).

Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline

Richard Eastell,¹ Clifford J. Rosen,² Dennis M. Black,³ Angela M. Cheung,⁴ M. Hassan Murad,⁵ and Dolores Shoback^{6,7}

¹University of Sheffield, Sheffield S10 2TN, United Kingdom; ²Maine Medical Center Research Institute, Scarborough, Maine 04074; ³University of California San Francisco, San Francisco, California 94107; ⁴University of Toronto, Toronto, Ontario M5S 1A1, Canada; ⁵Mayo Clinic Evidence-Based Practice Center, Rochester, Minnesota 55905; ⁶Endocrine Research Unit, San Francisco Veterans Affairs Medical Center, San Francisco, California 94121; and ⁷Department of Medicine, University of California San Francisco, San Francisco, California 94143

ORCID numbers: [0000-0003-3436-8199](https://orcid.org/0000-0003-3436-8199) (C. J. Rosen).

*Cosponsoring Association: European Society of Endocrinology.

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.
- In postmenopausal women with osteoporosis who are at high risk for osteoporotic fractures, we recommend using denosumab as an alternative initial treatment.
- 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.

Treatment of Low Bone Density or Osteoporosis to Prevent Fractures in Men and Women: A Clinical Practice Guideline Update from the American College of Physicians

Οδηγίες ACP

Μάιος 2017



Recommendation 1: ACP recommends that clinicians offer pharmacologic treatment with **alendronate, risedronate, zoledronic acid, or denosumab** to reduce the risk for hip and vertebral fractures in women who have known osteoporosis. (Grade: strong recommendation; high-quality evidence)

Recommendation 2: ACP recommends that clinicians treat osteoporotic women with pharmacologic therapy for 5 years. (Grade: weak recommendation; low-quality evidence)

Recommendation 3: ACP recommends that clinicians offer pharmacologic treatment with bisphosphonates to reduce the risk for vertebral fracture in men who have clinically recognized osteoporosis. (Grade: weak recommendation; low-quality evidence)

Recommendation 4: ACP recommends against bone density monitoring during the 5-year pharmacologic treatment period for osteoporosis in women. (Grade: weak recommendation; low-quality evidence)

Recommendation 5: ACP recommends against using menopausal estrogen therapy or menopausal estrogen plus progestogen therapy or raloxifene for the treatment of osteoporosis in women. (Grade: strong recommendation; moderate-quality evidence)

Recommendation 6: ACP recommends that clinicians should make the decision whether to treat osteopenic women 65 years of age or older who are at a high risk for fracture based on a discussion of patient preferences, fracture risk profile, and benefits, harms, and costs of medications. (Grade: weak recommendation; low-quality evidence)



Executive summary of the European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women

J. A. Kanis^{1,2} · C. Cooper^{3,4} · R. Rizzoli⁵ · J.-Y. Reginster^{6,7} on behalf of the Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF)

Pharmacological treatment

a. Intervention threshold

- ▶ FRAX® Score for major osteoporotic fractures (or hip fracture) $\geq$ risk equivalent to that associated with a prevalent fragility fracture
- ▶ Fragility spine or hip fracture (role of Fracture Liaison Service)

b. Intervention type (selection based on osteoporosis severity, patient preference and regional drug reimbursement policy)

- ▶ Oral bisphosphonates (gastro-resistant formulation may increase adherence)
- ▶ Intravenous bisphosphonates
- ▶ Denosumab
- ▶ Menopausal Hormone Therapy, raloxifene, bazedoxifene
- ▶ Teriparatide (if high fracture risk or imminent risk)
- ▶ Local osteo-enhancement procedure (if increased hip fracture risk)

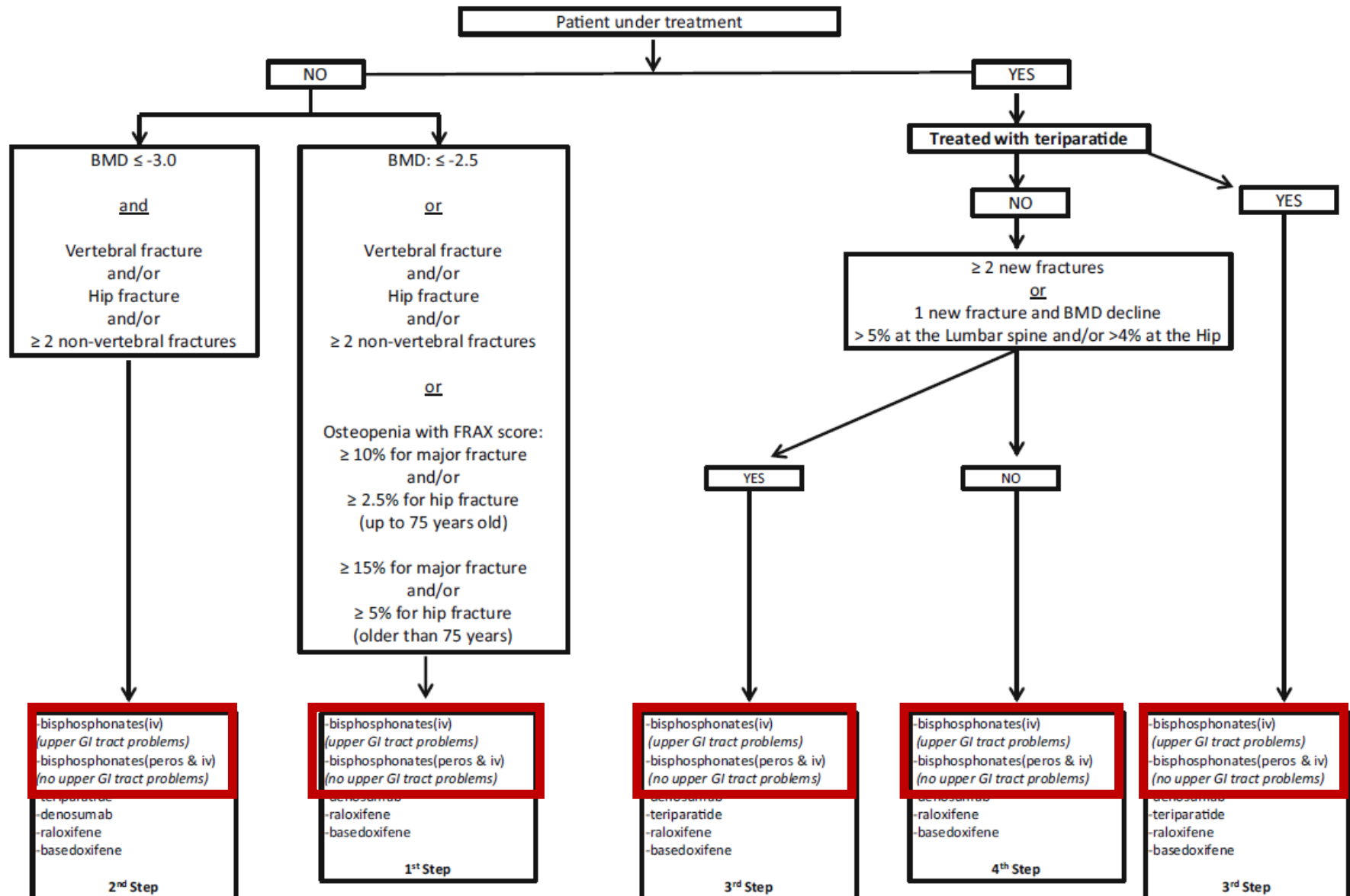
Follow-up

- ▶ Assess for compliance and/or side effects
- ▶ Bone turnover markers to verify compliance to bone resorption inhibitors (after 3-6 months)
- ▶ Consider continuing or changing treatment:
 - After 3 years for iv or 5 years for oral bisphosphonates
 - If incident fracture
 - Low risk patients: possible discontinuation for 2 years (reconsider yearly)
 - High risk patients: continue treatment
- ▶ Denosumab discontinuation may be associated with vertebral (multiple) fractures, consider then bisphosphonates for 1-2 years

Ευρωπαϊκές οδηγίες
για την διάγνωση
και θεραπεία της
οστεοπόρωσης (2019)

The 2018 Guidelines for the diagnosis and treatment of osteoporosis in Greece

ALGORITHM FOR THE TREATMENT OF OSTEOPOROSIS



Παρόν & Μελλοντικές Προοπτικές

- Αρκετά αντιοστεοπορωτικά φάρμακα έχουν ενταχθεί στη θεραπευτική φαρέτρα κατά τα τελευταία 25 έτη (διφωσφονικά, SERMs, denosumab και τεριπαρατίδη).
- Τα πιο αποτελεσματικά φάρμακα ελαττώνουν τον κίνδυνο των σπονδυλικών καταγμάτων κατά 70%, των καταγμάτων ισχίου κατά 40-50% και συνολικά των μη-σπονδυλικών καταγμάτων κατά 20-30% (περιθώρια βελτιστοποίησης).
- Η **συμμόρφωση και προσήλωση** στις υπάρχουσες θεραπείες είναι συχνά **σχετικά** **πτωχή** και **πρέπει να βελτιωθεί**.
- Τα **υπάρχοντα φάρμακα** μπορούν να χρησιμοποιηθούν για **συγκεκριμένο χρονικό διάστημα** (τεριπαρατίδη έως 2 έτη, διφωσφονικά και denosumab έως 10 έτη).
- Η **οστεοπόρωση** όμως είναι **χρόνια πάθηση με ανάγκη διαρκούς αντιμετώπισης**, άρα τα υπάρχοντα θεραπευτικά σχήματα είναι **ανεπαρκή ως προς την πλήρη χρονική κάλυψη των θεραπευτικών απαιτήσεων** πχ μιας γυναίκας με οστεοπόρωση 50 ετών για τα επόμενα 30-40 έτη.
- Είναι, προφανώς, επιτακτική η **ανάγκη ανεύρεσης** νέων αντιοστεοπορωτικών **φαρμάκων** έναντι υπάρχοντων ή νέων στόχων.

Παρόν & Μελλοντικές Προοπτικές

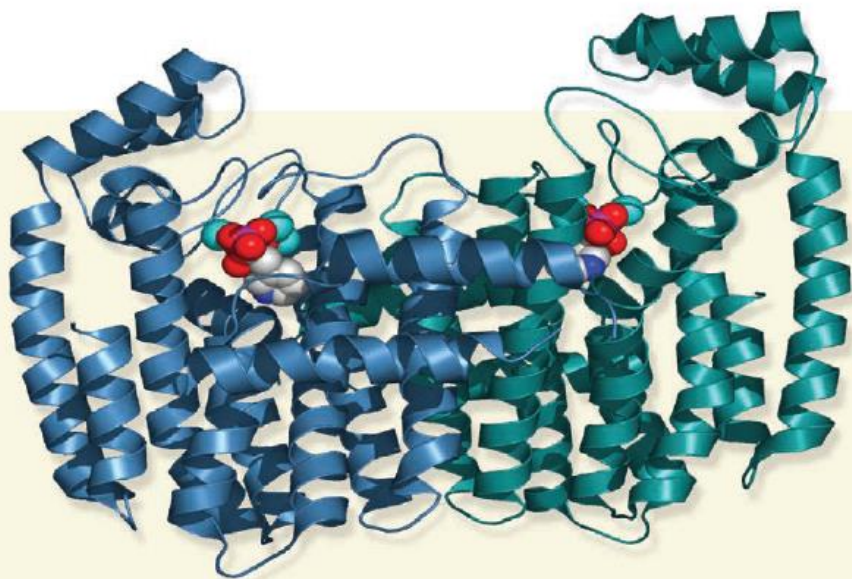
- Μελλοντικά, ενδέχεται επίσης να υπάρξουν **εκλεκτικά συστήματα μεταφοράς** των αντιστεοπορωτικών φαρμάκων στο οστό. Ίσως υπάρξει πιο εκλεκτική και πιο παρατεταμένη δράση των φαρμάκων στο οστό, εφόσον ο μεταφορέας θα τα οδηγεί εκλεκτικά στη θέση δράσης τους, όπου και θα παραμένει προσδεδμένος εκεί για ορισμένο επιθυμητό διάστημα.
- Τα ίδια τα **διφωσφονικά** έχουν προταθεί ως **συστήματα μεταφοράς άλλων φαρμάκων** (οιστρογόνα, denosumab), λόγω της υψηλής τους εκλεκτικότητας με τις θέσεις πρόσδεσης τους στα οστά και της παρατεταμένης τους σύνδεσης.
- Μελλοντικά, πρέπει να αποσαφηνιστεί ο **βέλτιστος χρόνος δράσης** κάθε φαρμάκου, αλλά και η **βέλτιστη διαδοχική θεραπεία** της οστεοπόρωσης.
- Ενδέχεται να μπορεί να χρησιμοποιηθούν ταυτόχρονα σε ορισμένους ασθενείς **συνδυαστικές θεραπείες** (ένα οστεοαναβολικό μαζί με ένα αντιστεοκλαστικό φάρμακο).
- Λόγω γενικότερων δυσκολιών στην προσπάθεια ανεύρεσης νέων αντιστεοπορωτικών φαρμάκων, αυτό που αναμένεται στο άμεσο μέλλον είναι η **βελτιστοποίηση της χρήσης των υπαρχόντων**, καθώς και η πιο **εξατομικευμένη θεραπευτική προσέγγιση**.

bisphosphonates2019

CELEBRATING 50 YEARS

15-17 JULY 2019

SHEFFIELD, UK



FIRST ANNOUNCEMENT

An invitation to bisphosphonates2019

Dear Colleagues

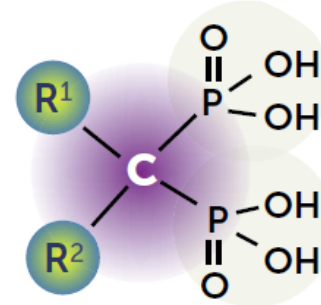
The year 2019 will mark 50 years since the first publications on the biological effects of the bisphosphonates. Since then more than 27000 papers have appeared on PubMed! We invite you to join us in Sheffield as we celebrate this golden anniversary. The meeting will review developments over the past 50 years, discuss our current understanding and look at what the future may hold.

The discovery that BPs could inhibit bone resorption led very quickly to their clinical use in Paget's disease and in patients with skeletal complications of cancer and later in osteoporosis. They remain the major drugs used for these conditions and their use in clinical therapeutics is likely to continue well into the future.

Sheffield is England's 5th largest city, and with its two universities has been voted the UK's most popular student destination. It has a vibrant and diverse social scene, and at the same time is one of the UK's greenest cities, with one third of the city lying within the Peak District National Park. Transport links are good and there is a choice of international airports within an hour of the city.

We look forward to welcoming you to Sheffield in July 2019!

Graham Russell
Meeting Chairman



TOPICS TO INCLUDE:

- | | | |
|-------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|
| ■ Historical aspects | ■ Osteoporosis | ■ Ageing and life span |
| ■ Chemistry | ■ Bone oncology | ■ Epidemiology |
| ■ Mechanisms of action | ■ Myeloma | ■ Safety |
| ■ Pharmacology | ■ Osteoarthritis | ■ Bisphosphonates for drug delivery |
| ■ Bone imaging | ■ Rare diseases | ■ Legal aspects |
| ■ The bisphosphonate spectrum | ■ Dental aspects | ■ Future directions |
| ■ Paget's disease | ■ Calcification | |
| | ■ Pyrophosphate diseases | |



Οστεοπόρωση: μακροχρόνια πάθηση

Στρατηγικές μακροπρόθεσμης αντιμετώπισης

Διφωσφονικά: ασφαλή & αποτελεσματικά φάρμακα πρώτης επιλογής