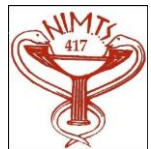


Αλενδρονάτη: Η κύρια επιλογή κατά την έναρξη ή την αλλαγή θεραπείας στην οστεοπόρωση

Αλέξιος Ηλιόπουλος
Ρευματολογικό Τμήμα ΝΙΜΤΣ



Σύγκρουση συμφερόντων

Conflict of interest

Αμοιβή ομιλητού για την παρουσίαση από τη MSD

Εκπαιδευτικές-ερευνητικές-συμβουλευτικές επιχορηγήσεις την τελευταία τετραετία:

Amgen-GSK, BMS, UCB, MSD, Pfizer, Novartis, Enorasis, Abbvie

Περίγραμμα της παρουσίας

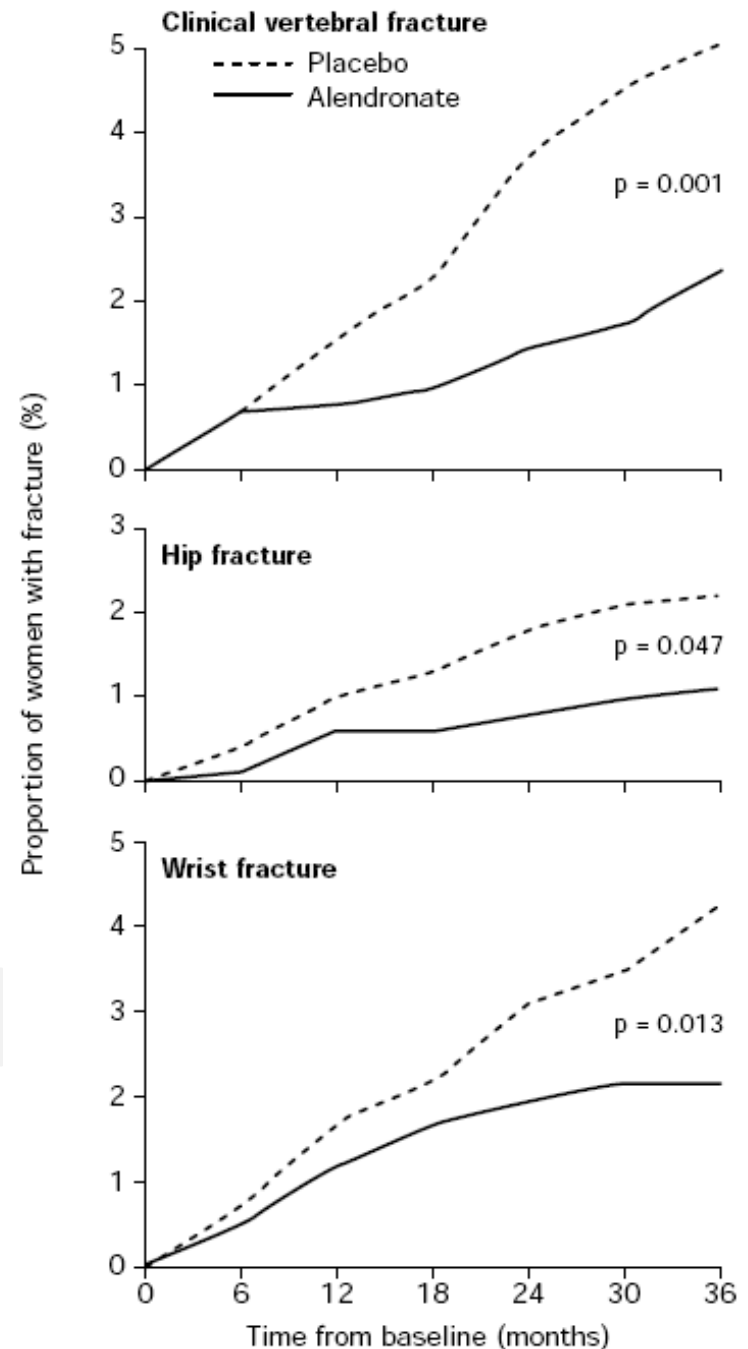
- Η αλενδρονάτη στη θεραπεία της οστεοπόρωσης τα τελευταία 20 έτη
- Παλιά και νέα ζητήματα ασφάλειας της μακροχρόνιας χορήγησης των διφωσφονικών
- Το ζήτημα της μακροχρόνιας αγωγής και της προσωρινής διακοπής της, ωφέλεια προς κίνδυνο
- Υπάρχει υπολειπόμενη δράση των φαρμάκων μετά την διακοπή της αγωγής;
- Η αλενδρονάτη μετά από κάθε άλλη θεραπεία

1997: Η είσοδος της αλενδρονάτης στην κλινική πράξη

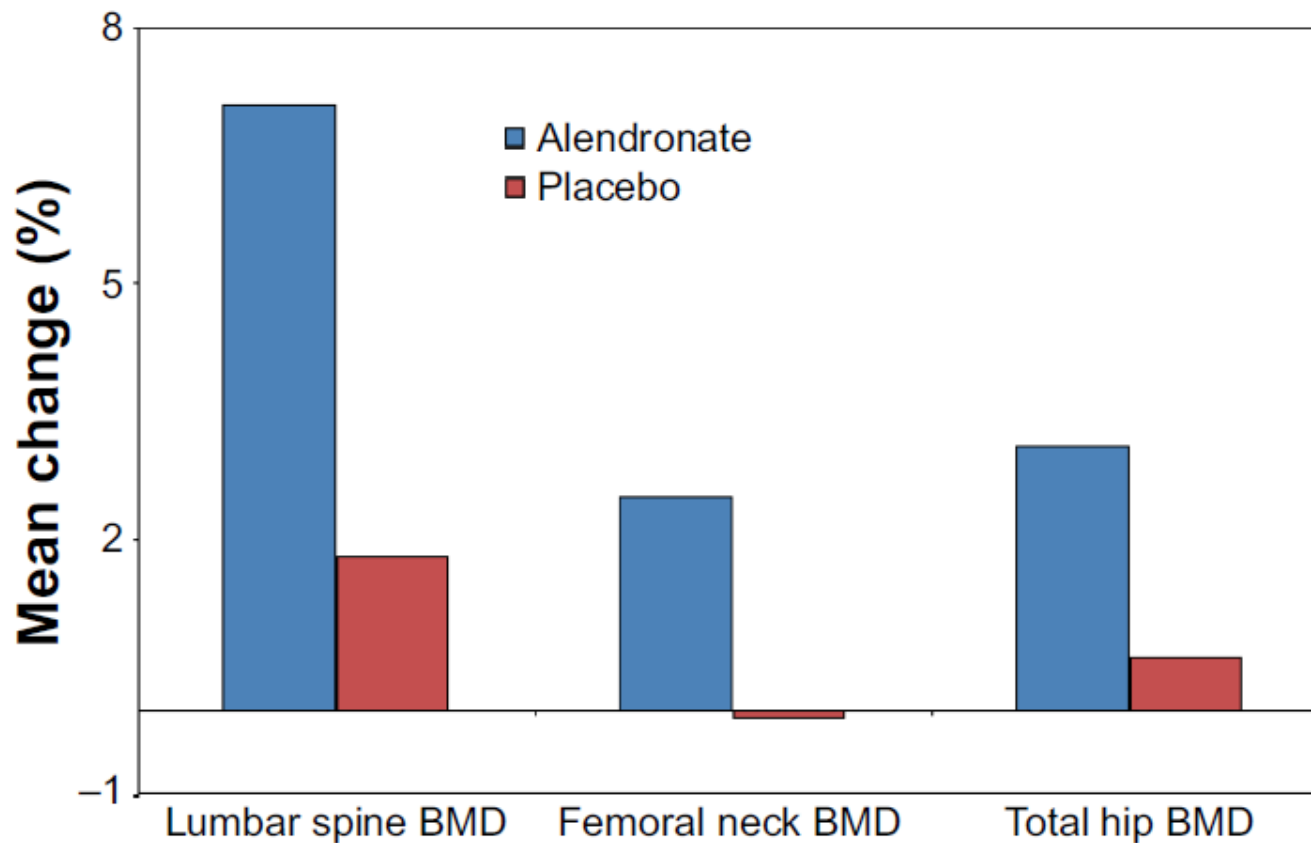
Μείωση των σπονδυλικών καταγμάτων, των καταγμάτων του ισχίου και του καρπού σε ποσοστά ~50%

Ποια είναι η διάρκεια της θεραπείας;

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



Αλενδρονάτη στην ανδρική οστεοπόρωση

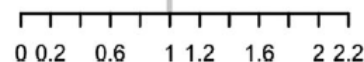


GIOP και ΔΦ

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 μειώνει κατά 50% τα σπονδυλικά κατάγματα και τα κατάγματα του ισχίου σε ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρονίως κορτικοειδή

Διαθέσιμα φάρμακα στην θεραπεία της οστεοπόρωσης στην Ελλάδα

Φαρμακευτική Αγωγή	Αντικαταγματική δράση		
	Σπονδυλικά	Μη σπονδυλικά	Ισχίου
Αλενδρονάτη	+	+	+
Ρισεδρονάτη	+	+	+
Ιμπανδρονάτη	+	+	
Ζολεδρονάτη	+	+	+
Denosumab	+	+	+
Ραλοξιφένη	+		
Βαζεδοξιφένη	+		
Ρανελικό Στρόντιο 	+	+	+
Καλσιτονίνη	+		
Τεριπαρατίδη	+	+	
PTH 1-84 	+		

Εγκεκριμένες Θεραπείες στην οστεοπόρωση από το FDA

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.

POSITION PAPER

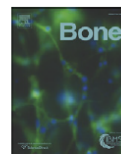
UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis

J. Compston¹ · A. Cooper² · C. Cooper³ · N. Gittos⁴ · 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)

Αρχική επιλογή: Οι πρόσφατες συστάσεις στην θεραπεία της οστεοπόρωσης στο UK

Φαρμακευτική παρέμβαση στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες

1. «Η Αλενδρονάτη ή η ριζεδρονάτη είναι η θεραπεία πρώτης γραμμής στην πλειονότητα των περιπτώσεων. Σε γυναίκες με δυσανεξία ή αντένδειξη στα από του στόματος διφωσφονικά, τα ενδοφλέβια διφωσφονικά ή το denosumab είναι η καλύτερη εναλλακτική θεραπεία, με την ραλοξιφένη ή τα οιστρογόνα σαν επιπλέον επιλογές. Το υψηλό κόστος της τεριπαρατίδης περιορίζει τη χρήση της στις γυναίκες πολύ υψηλού κινδύνου, ειδικά για σπονδυλικά κατάγματα».



Κατανομή ΔΦ στις ΗΠΑ

Original Full Length Article

Trends in osteoporosis treatment with oral and intravenous bisphosphonates in the United States, 2002–2012☆☆☆



Diane K. Wysowski*, Patty Greene

Number (in millions) and percent market share for prescriptions of oral bisphosphonate drugs* dispensed from U.S. outpatient retail pharmacy settings, 2002, 2005, 2008, and 2012.

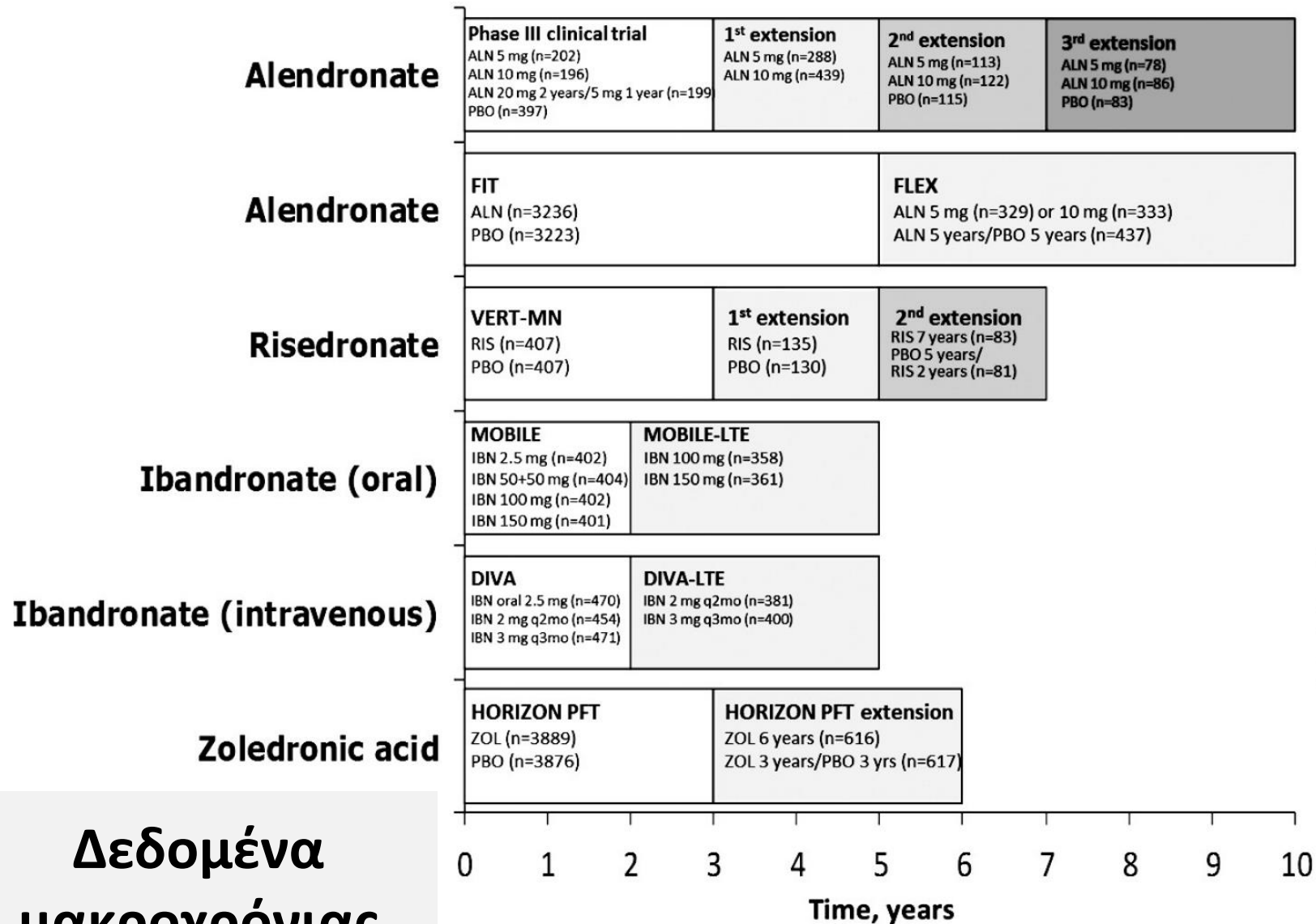
Drug	2002	2005	2008 [†]	2012
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Alendronate (Fosamax)	17.7 (83.1)	18.1 (63.6)	18.3 (59.0)	10.7 (72.4)
Risedronate (Actonel)	3.6 (16.9)	9.7 (34.1)	8.0 (25.9)	2.3 (15.8)
Ibandronate (Boniva)	–	0.7 (2.3)	4.7 (15.1)	1.7 (11.8)
Total**	21.3 (100.0)	28.4 (100.0)	31.0 (100.0)	14.7 (100.0)

Φάρμακα στη θεραπεία της οστεοπόρωσης στην Ελλάδα, δεδομένα 2013

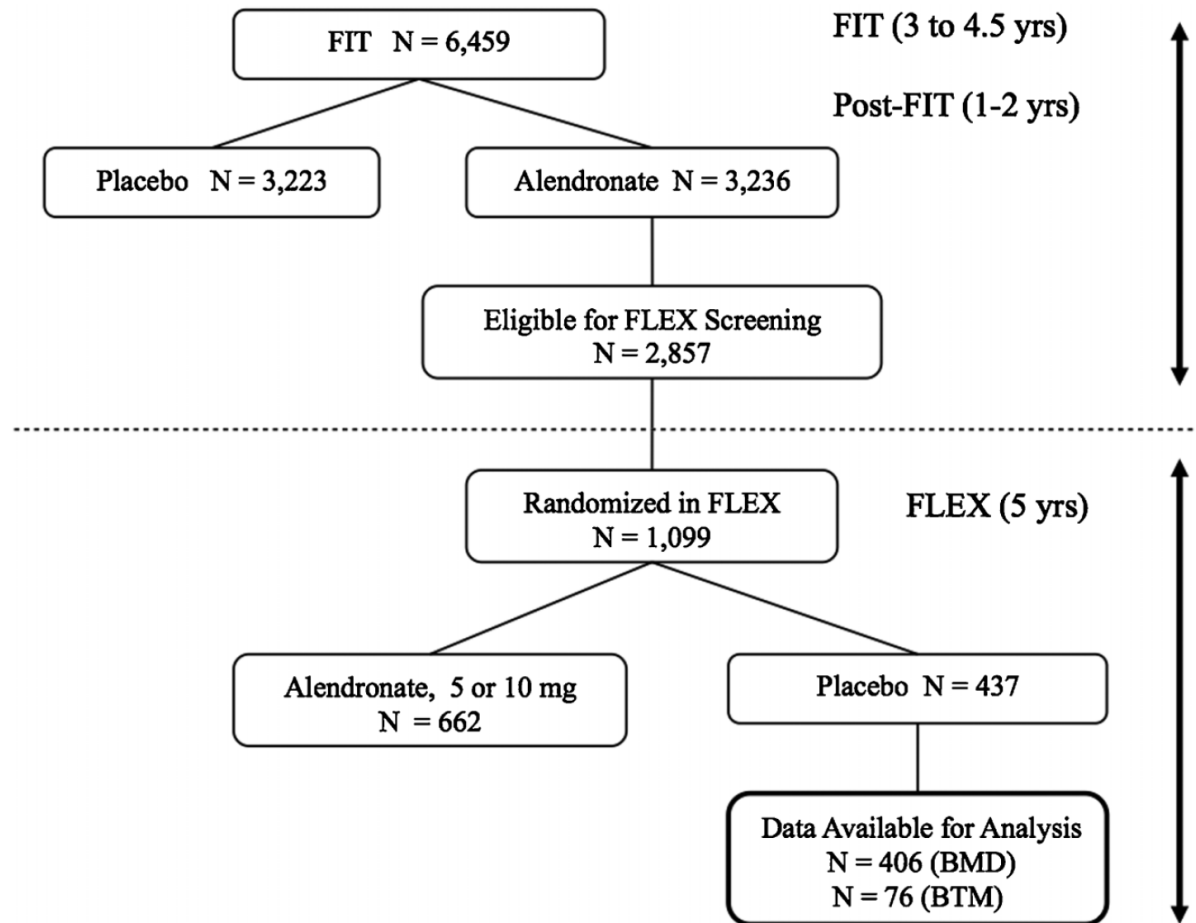
Medication	Men	Women	N/A ^a	Total drug use
Total number/(%) of patients receiving treatment				
Alendronate	3278 (29 %)	76,917 (30.8 %)	2160 (36.7 %)	82,355 (31 %)
Risedronate	2786 (24.6 %)	53,974 (21.6 %)	1206 (20.5 %)	57,966 (21.8 %)
Ibandronate	1076 (9.6 %)	24,934 (10 %)	488 (8.3 %)	26,498 (9.9 %)
Zoledronic acid	310 (2.7 %)	274 (0.1 %)	162 (2.7 %)	746 (0.3 %)
Raloxifene	–	5638 (2.2 %)	161 (2.7 %)	5799 (2.1 %)
Strontium ranelate	618 (5.6 %)	15,625 (6.2 %)	302 (5.1 %)	16,545 (6.2 %)
Parathyroid hormone	–	7 (0.0 %)	1 (0.0 %)	8 (0.0 %)
Teriparatide	224 (2 %)	2946 (1.1 %)	34 (0.5 %)	3204 (1.2 %)
Bazedoxifene	–	736 (0.2 %)	17 (0.3 %)	753 (0.3 %)
Alendronate/Cholecalciferol	1366 (12 %)	24,764 (9.9 %)	518 (8.8 %)	26,648 (10 %)
Denosumab	1649 (14.5 %)	45,365 (18.2 %)	830 (14.1 %)	47,844 (18 %)
Alfacalcidol	4855	46,493	1408	52,756
Calcium	3480	47,811	2118	55,954
Calcium/cholecalciferol	361	4235	51	4647
Total ^b	11,307	248,180	5879	265,366

**Για πόσο καιρό θα χορηγείται συνεχώς η
αγωγή με $\Delta\Phi$;**

Δεδομένα μακροχρόνιας χορήγησης ΔΦ

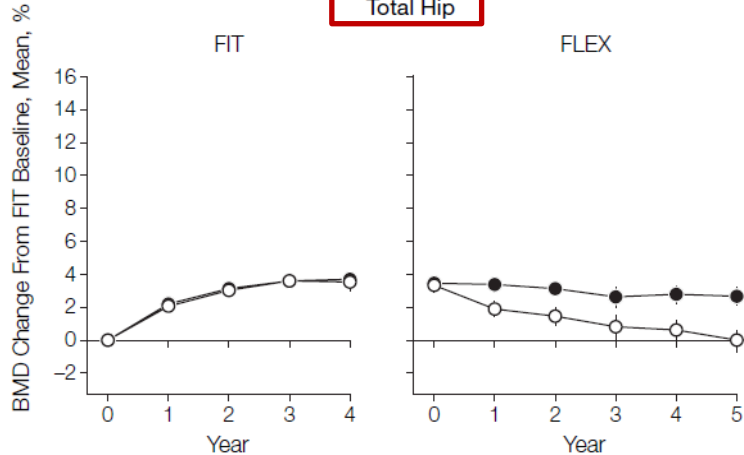


Η μελέτη FLEX: χορήγηση αλενδρονάτης για 5 έτη σε συνέχεια της πρώτης 5ετίας



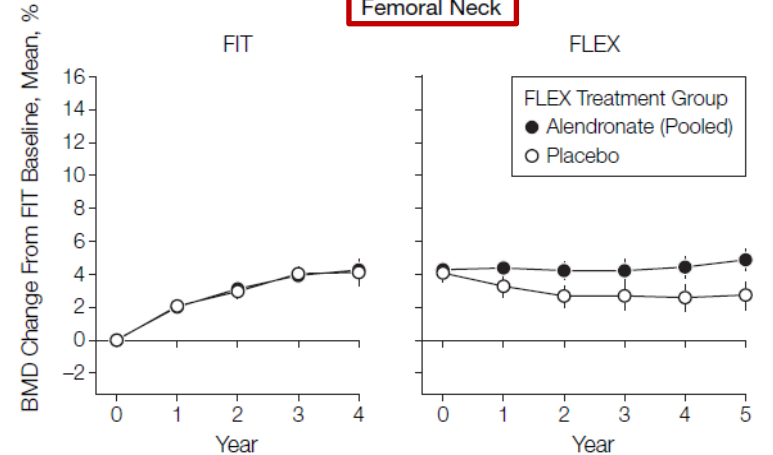
FLEX: Μεταβολή BMD στη δεύτερη 5ετία

Total Hip



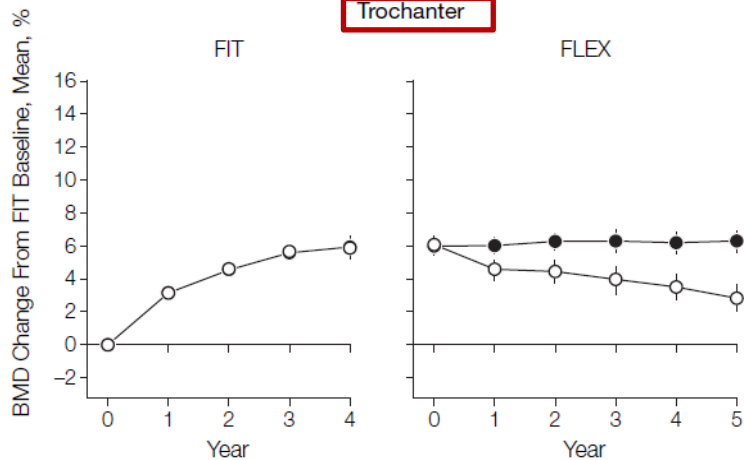
No.														
Alendronate	662	660	658	656	460*	657	642	628	599	580	553			
Placebo	437	435	436	432	297*	437	428	415	401	380	361			

Femoral Neck

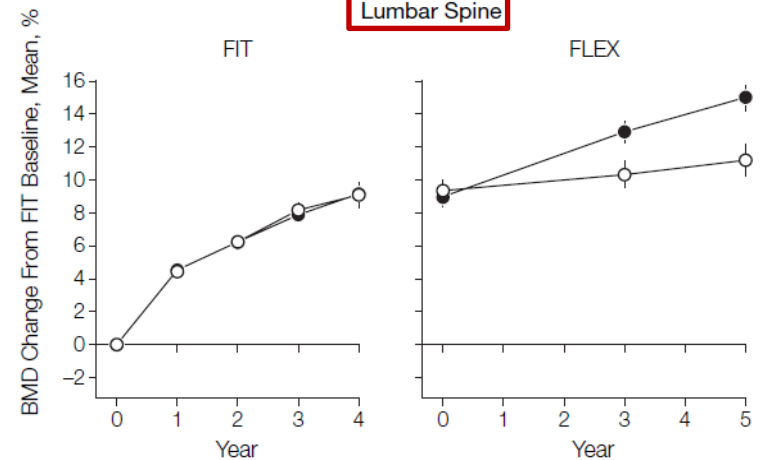


No.														
Alendronate	662	660	658	656	460*	657	642	628	599	580	553			
Placebo	437	435	436	432	297*	437	428	415	401	380	361			

Trochanter

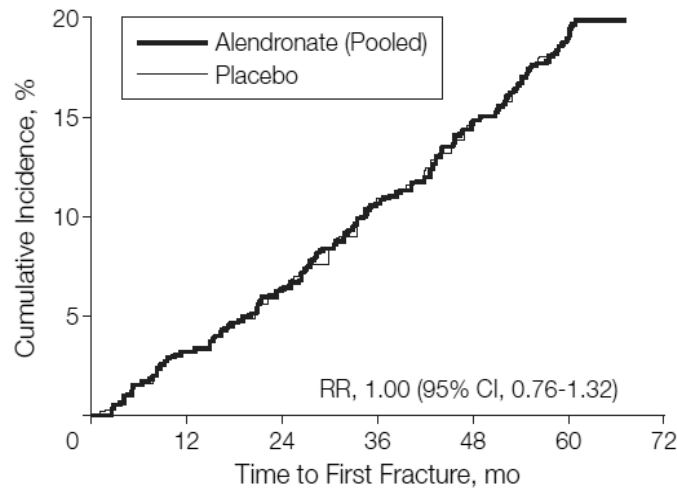


Lumbar Spine



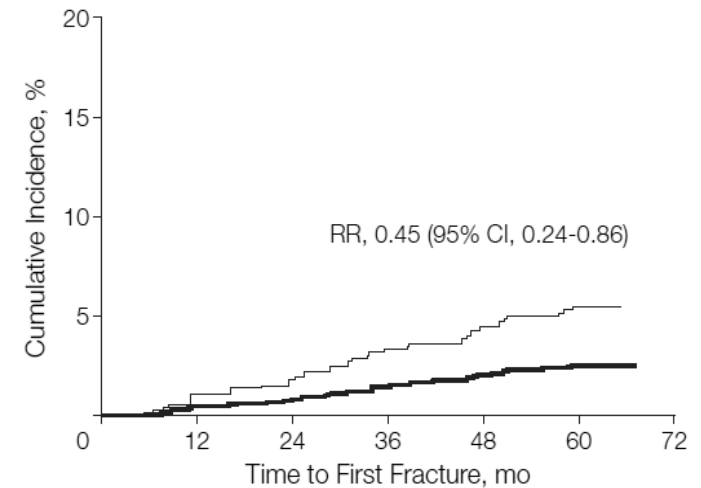
FLEX: Καμπύλη επιβίωσης για το πρώτο μη σπονδυλικό κάταγμα ή κλινικό σπονδυλικό κάταγμα στη δεύτερη 5ετία συνεχούς λήψης αλενδρονάτης

Nonvertebral Fractures



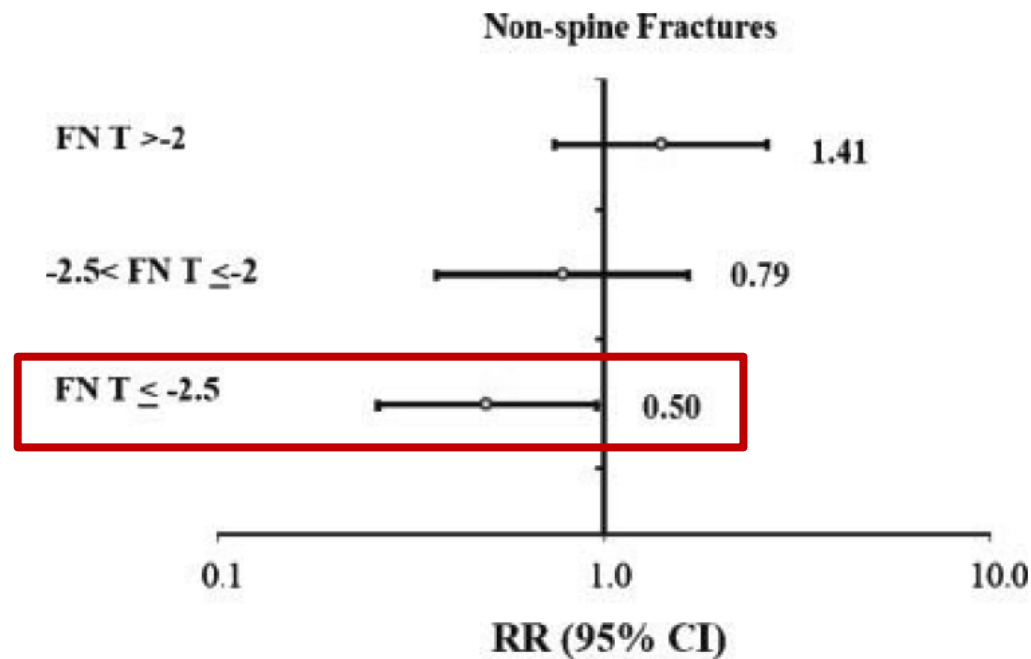
No. at Risk						
Placebo	437	421	410	396	373	355
Alendronate	662	642	619	585	565	537

Clinical Vertebral Fractures



No. at Risk						
Placebo	437	428	429	421	417	414
Alendronate	662	659	657	654	650	646

Efficacy of Continued Alendronate for Fractures in Women With and Without Prevalent Vertebral Fracture: The FLEX Trial



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

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)

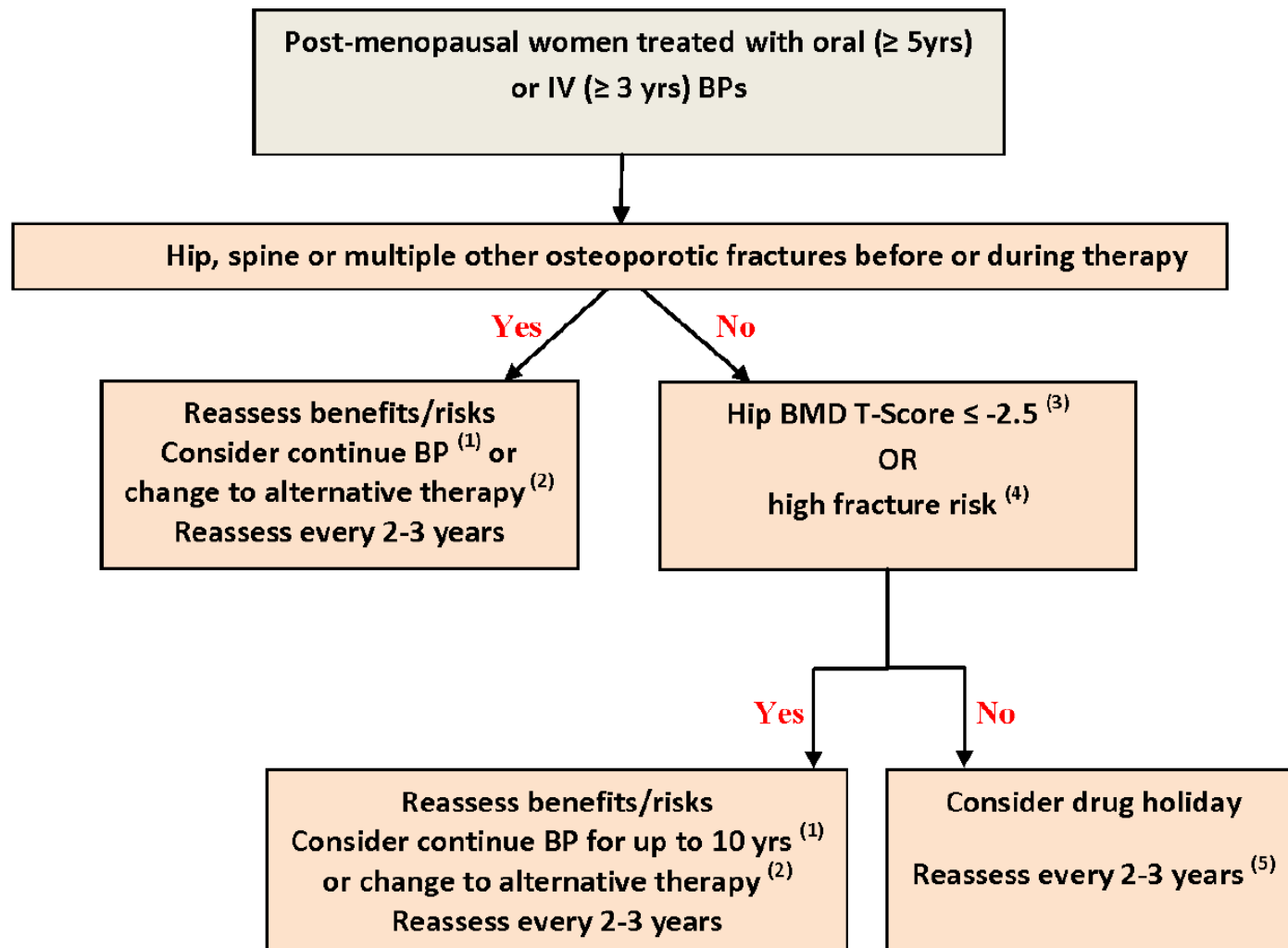
Recommendation 3: ACP recommends that clinicians offer pharmacologic treatment with bisphosphonates to reduce the risk for vertebral fracture in men who have clinically recognized osteoporosis. (Grade: weak recommendation; low-quality evidence)

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)

Αλγόριθμος θεραπείας σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση σε μακροχρόνια χορήγηση ΔΦ



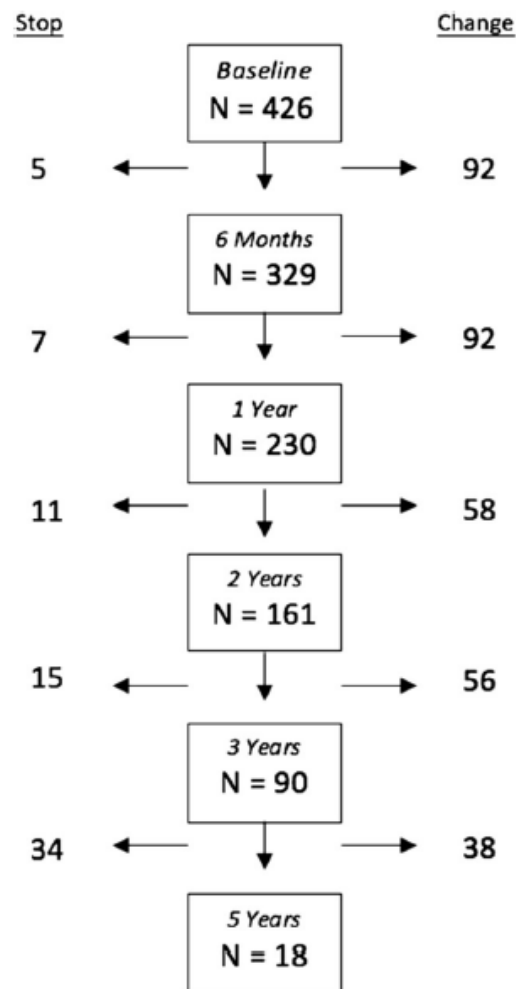
Management of oral bisphosphonates treatment by rheumatologists and determinants of therapeutic changes: a case-vignette-based study

C. Roux^{1,2,3} • G. Baron^{1,3,4} • K. Briot^{2,3} • B. Roux⁵ • B. Cortet^{6,7} • T. Thomas^{8,9}

Μόνον 4,2% των ασθενών διατήρησαν την ίδια αγωγή για 5 έτη, και αλλαγή της θεραπείας (διακοπή ή αλλαγή) συμβαίνει στο 20–30% των περιπτώσεων σε κάθε επίσκεψη. Αυτό καθορίστηκε από την συμμόρφωση στην αγωγή, το επίπεδο του CTX, την μεταβολή του ύψους των ασθενών και την εμφάνιση σπονδυλικού κατάγματος.

C. Roux, Osteoporos Int (2017) 28:3339–3345

Οι ρευματολόγοι και 5 έτη ΔΦ



Ανεπιθύμητες ενέργειες των ΔΦ

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.

Τυπικά και άτυπα κατάγματα του μηριαίου



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

ΔΦ και οστεονέκρωση της γνάθου

- Η επίπτωση της οστεονέκρωσης της γνάθου σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης έχει υπολογισθεί μεταξύ 1 σε 1.000 και 1 σε 263.000 ασθενείς-έτη
- Ελάχιστη συσχέτιση με μακροχρόνια χρήση έχει αποδειχθεί
- Σαφής συσχέτιση με οδοντιατρικές επεμβάσεις και κατάσταση υγιεινής του στόματος

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

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

Οστεονέκρωση της γνάθου: νεότερα δεδομένα

Χειρισμός εν όψει σοβαρών οδοντιατρικών επεμβάσεων

Επιδημιολογία

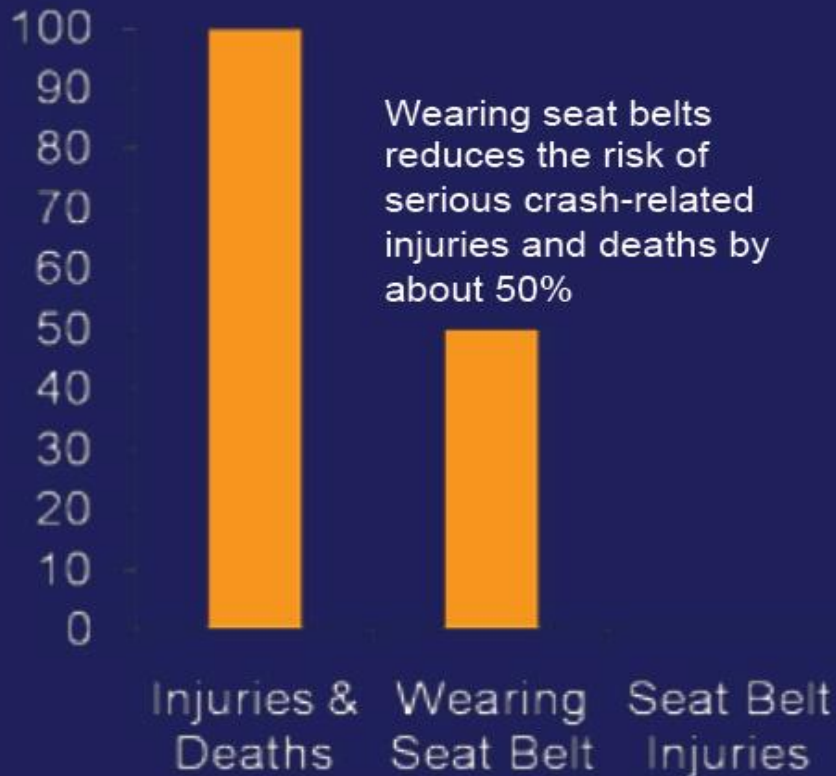
The risk of ONJ with low dose bisphosphonate or denosumab treatment in osteoporosis patients is estimated to be between 1 in 10,000 and 1 in 100,000 per year of use and appears to be increased only slightly, if at all, compared with the risk for ONJ in the general population who have not taken any osteoporosis therapy

If risk of ONJ is increased and risk of fracture is high ($\geq 20\%$ over next 10 years) and major invasive oral surgery is planned, consider stopping antiresorptive therapy. Consider the use of teriparatide during the time off antiresorptive therapy if no contraindications

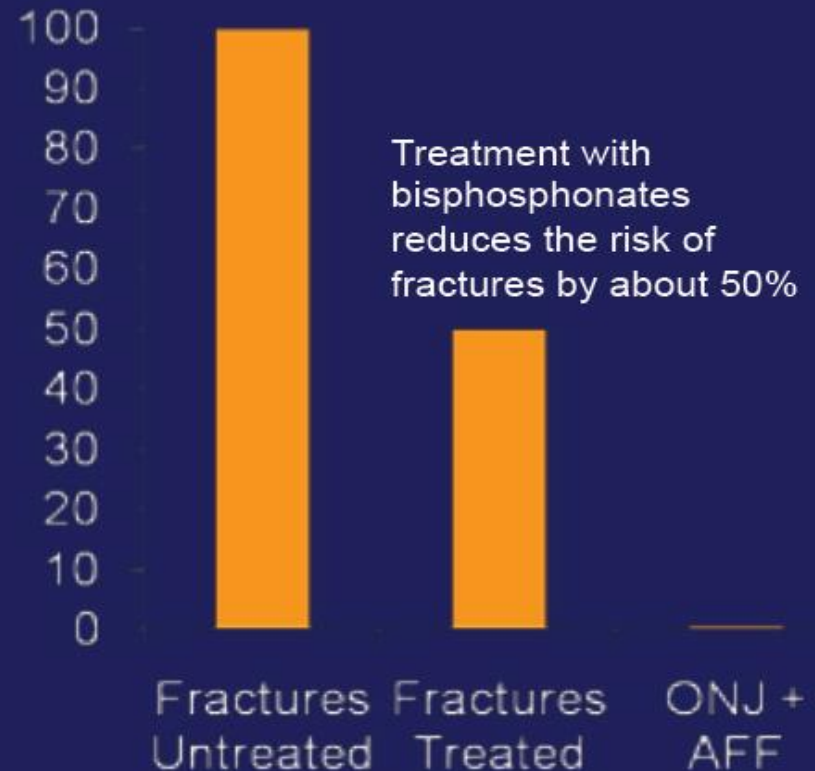
If risk of ONJ is low and risk of fracture is moderate or high, then continue antiresorptive therapy

Benefits and Risks

Motor Vehicle Accidents

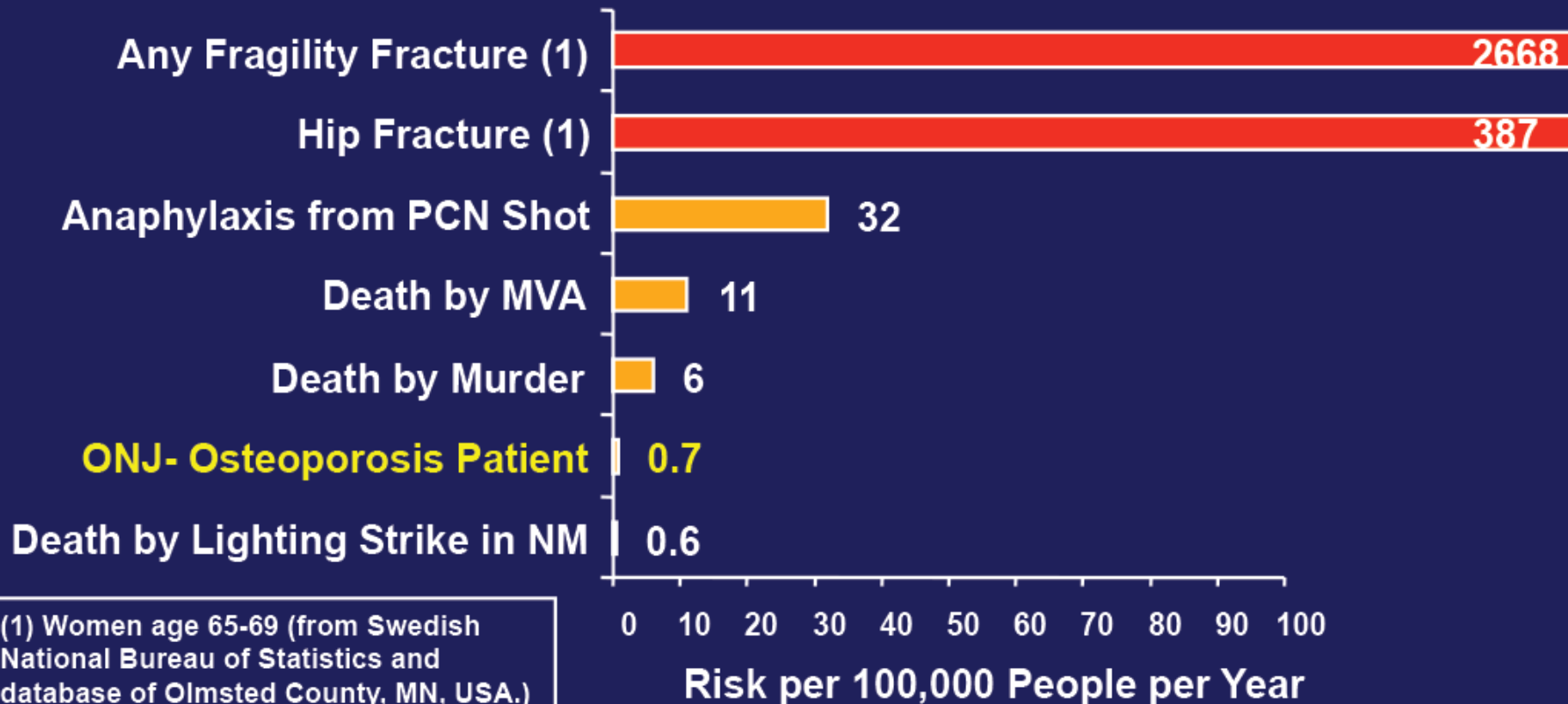


Osteoporosis



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.

Comparative Risks



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

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
οποιοδήποτε κατάγματος
(όχι σπονδυλικό) από την
ηλικία των 45 ετών



Μετά 10ετή λήψη αλενδρονάτης,
θα προληφθούν:

- 550 σπονδυλικά κατάγματα
- 250 κατάγματα του ισχίου
- 1620 κλινικά κατάγματα
- 100 θάνατοι

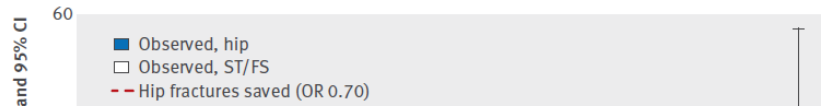
Θα επέλθουν:

- 11 άτυπα κατάγματα

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)

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

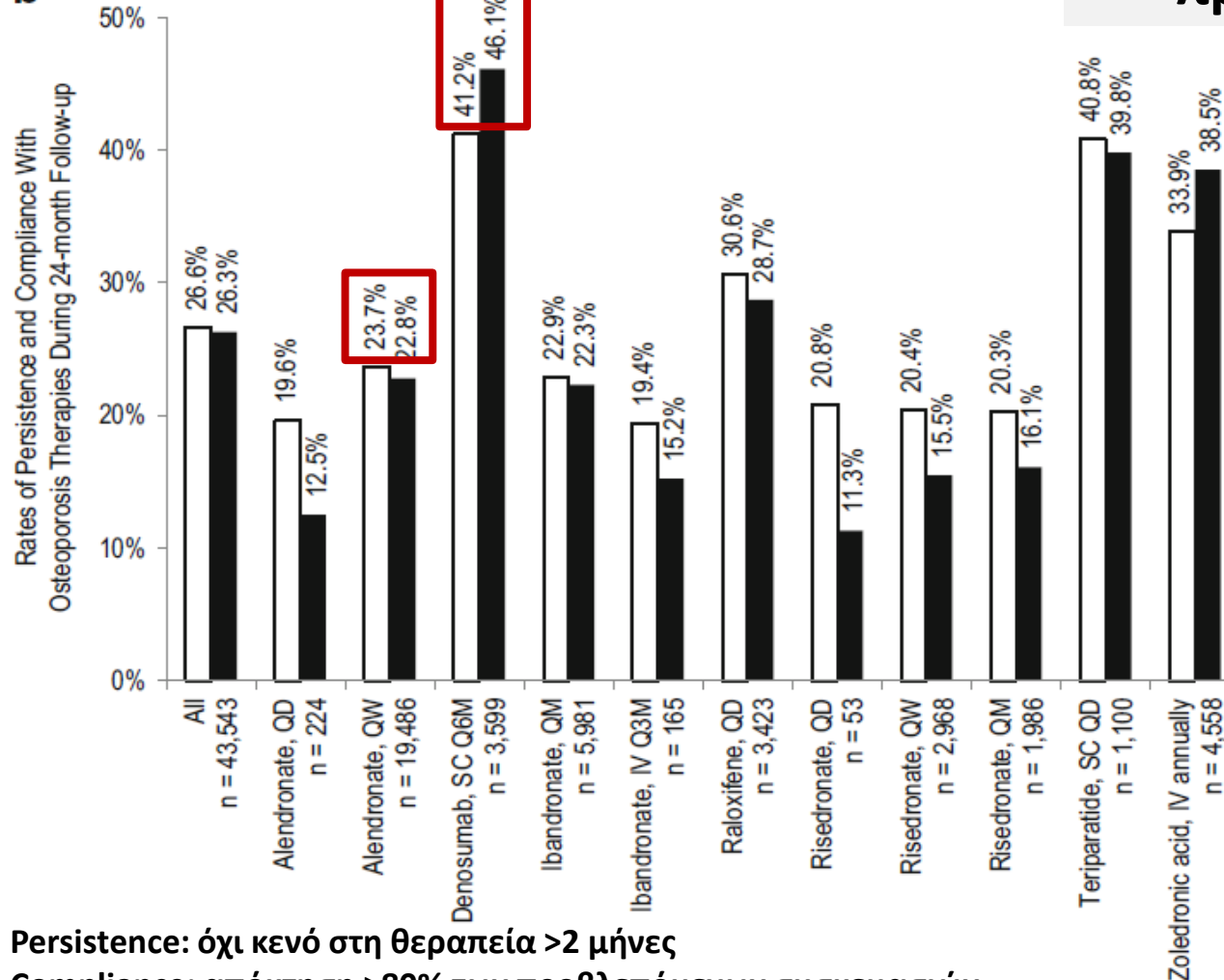
Καταγραφή του συνόλου των καταγμάτων του ισχίου σε ασθενείς που ελάμβαναν αγωγή με αλενδρονάτη έως 15 έτη - Μελέτη στο σύνολο του πληθυσμού της Δανίας το διάστημα 1996-2007

Μακροχρόνια στρατηγική στη θεραπεία της οστεοπόρωσης

**Το πρόβλημα της συμμόρφωσης των ασθενών σε
μακροχρόνιες θεραπείες όσον αφορά την
αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια**

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

b



Persistence: όχι κενό στη θεραπεία >2 μήνες

Compliance: απόκτηση >80% των προβλεπόμενων συσκευασιών

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)

ORIGINAL ARTICLE

GRAND-4: the German retrospective analysis of long-term persistence in women with osteoporosis treated with bisphosphonates or denosumab

Παραμονή στην οστεοπορωτική αγωγή στην πραγματική ζωή

	Main analysis	Sensitivity analyses		
	60-day grace period	30-day grace period	90-day grace period	120-day grace period
12-month persistence				
Denosumab, %	55.9	38.0	61.5	65.1
i.v. ibandronate, %	42.9	31.1	48.2	54.4
i.v. zoledronic acid, %	33.8	20.3	39.7	43.7
Oral alendronate, %	30.1	21.5	35.6	39.7
Oral ibandronate, %	30.1	18.4	35.0	39.4
Oral risedronate, %	31.4	22.6	36.9	41.4
2-year persistence				
Denosumab, %	39.8	21.6	46.3	50.6
i.v. ibandronate, %	24.8	15.0	30.2	36.7
i.v. zoledronic acid, %	20.9	6.5	29.5	34.1
Oral alendronate, %	17.3	9.7	22.5	26.5
Oral ibandronate, %	16.7	7.3	21.2	25.1
Oral risedronate, %	17.5	10.2	22.6	26.9

Τι θα συμβεί στο 50-80% των ασθενών που δεν θα συμμορφωθεί μακροχρόνια με την θεραπεία;

Τι θα συμβεί σε ένα ασθενή που λαμβάνει μακροχρόνια αντι-οστεοπορωτική αγωγή όταν αυτή σταματήσει είτε με σύσταση του γιατρού, είτε από μη συμμόρφωση του ασθενούς;

Τι συμβαίνει μετά την διακοπή της θεραπείας μετά 5 έτη αγωγής με αλενδρονάτη;

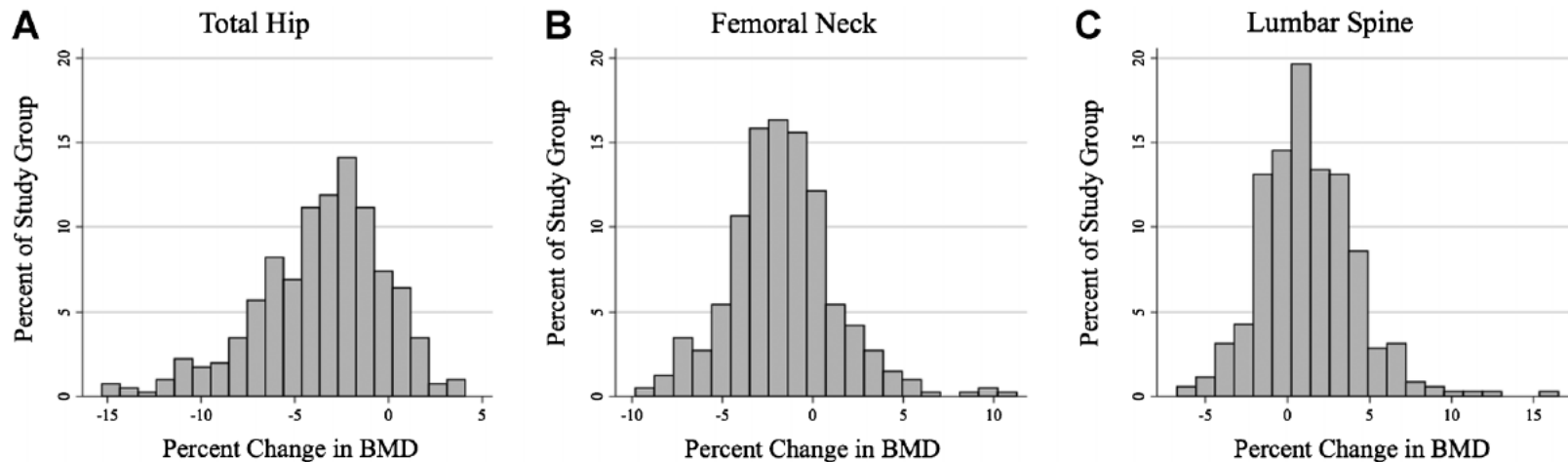
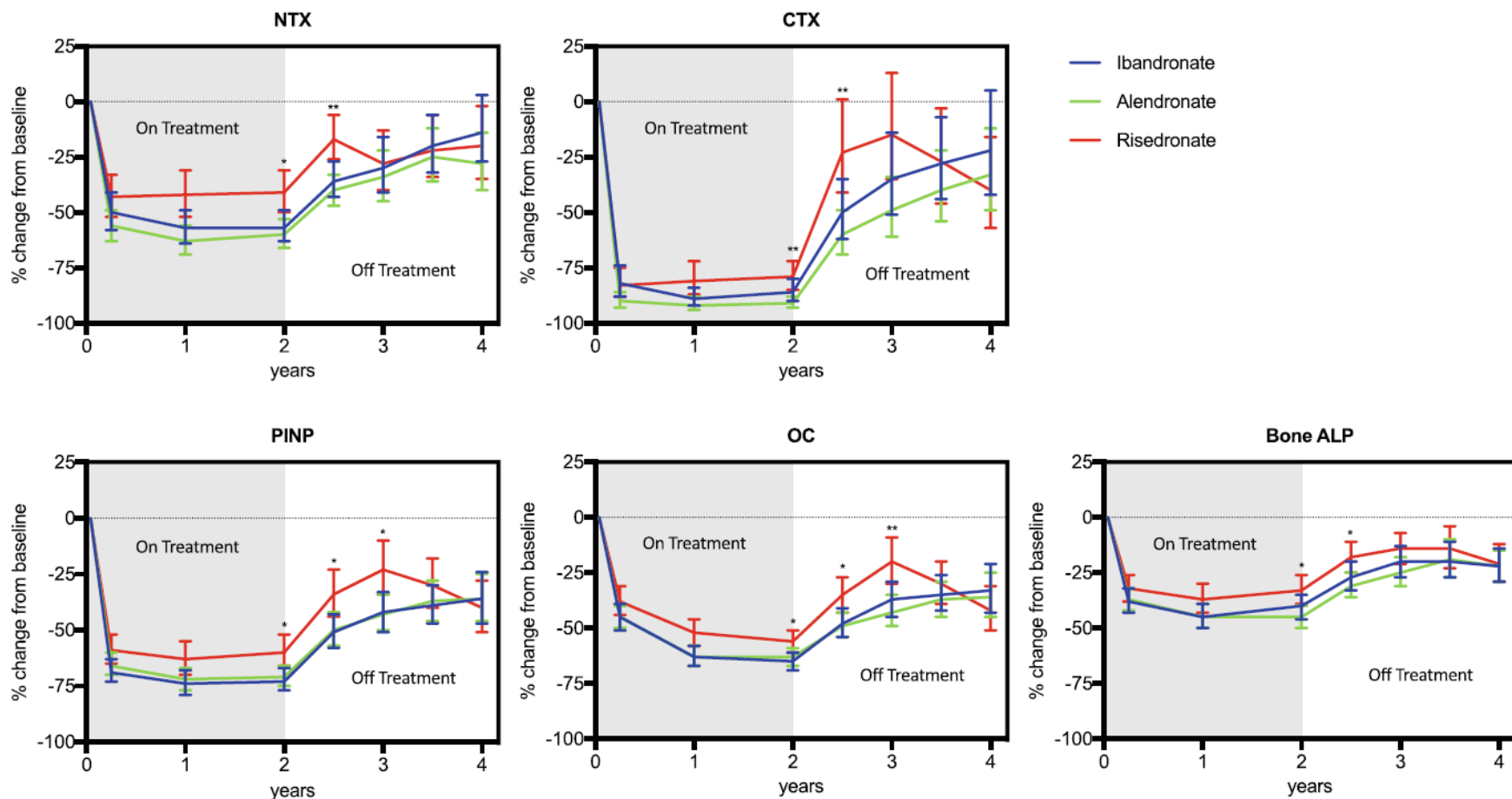


Fig. 2. Distribution of 5-year % change in bone mineral density (BMD) after discontinuing alendronate at the total hip (A), femoral neck (B), and lumbar spine (C).

Διακοπή της αλενδρονάτης για 5 έτη, μετά 5ετή λήψη: Μείωση BMD 3.6% στο ολικό ισχίο, 1.7% στον αυχένα του μηριαίου και αύξηση 1.3% στην ΟΜΣΣ

Διακοπή των ΔΦ μετά 2 έτη αγωγής

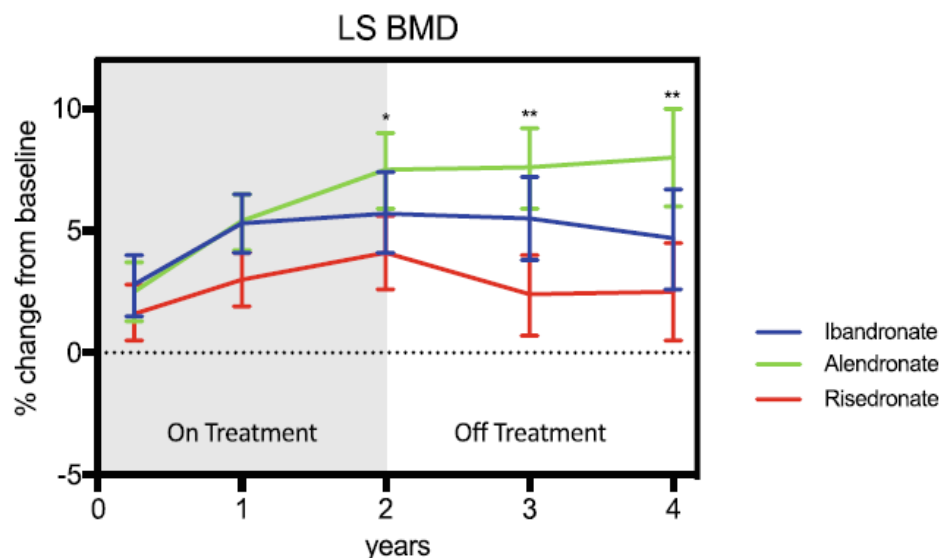
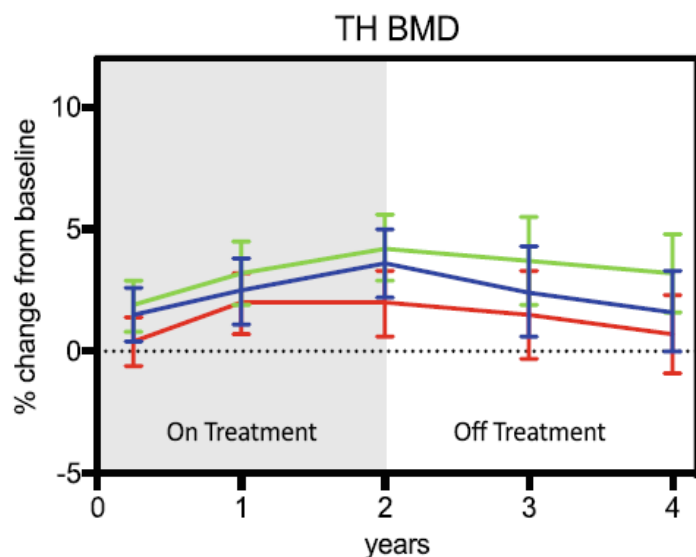
Effects of discontinuing oral bisphosphonate treatments for postmenopausal osteoporosis on bone turnover markers and bone density



The percentage change from baseline in biochemical markers of bone resorption (NTX, CTX) and bone formation (PINP, OC, Bone ALP). Data are shown as least squares mean and 95% CI for the three bisphosphonate treatments. (Difference among treatment groups; *P < 0.02, **P < 0.004)

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

Διακοπή των ΔΦ μετά 2 έτη αγωγής

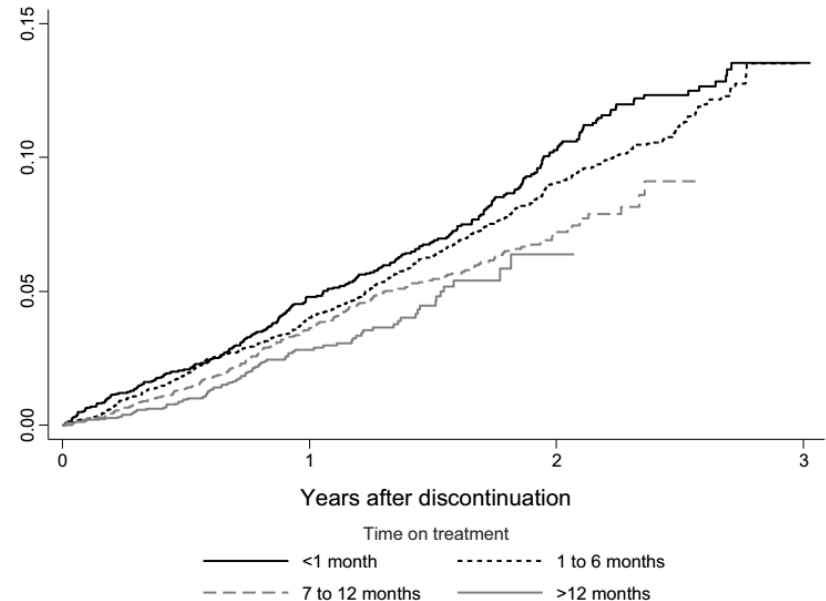
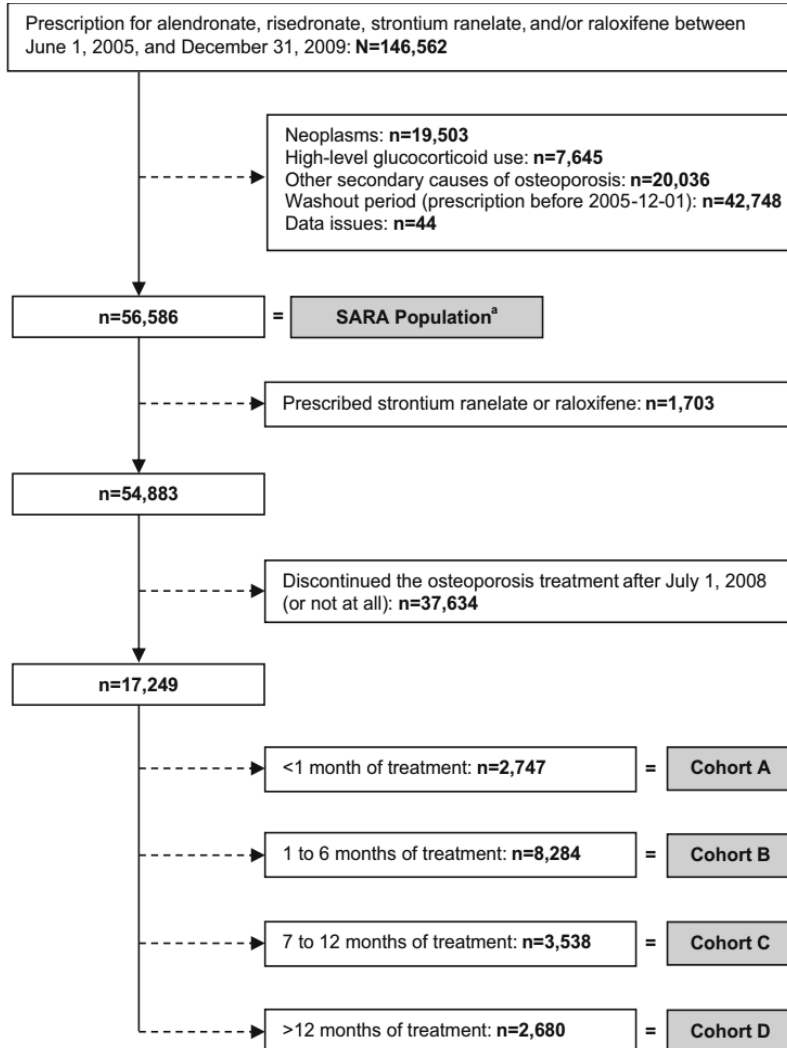


The percentage change from baseline in BMD at the total hip (TH) and lumbar spine (LS). Data are shown as least squares mean and 95% CI for the three bisphosphonate treatments. The period on treatment is shown as the shaded area; the period off treatment is not shaded. (Difference among treatment groups; * $P < 0.02$, ** $P < 0.004$)

Προστατευτική δράση των ΔΦ μετά την διακοπή της θεραπείας

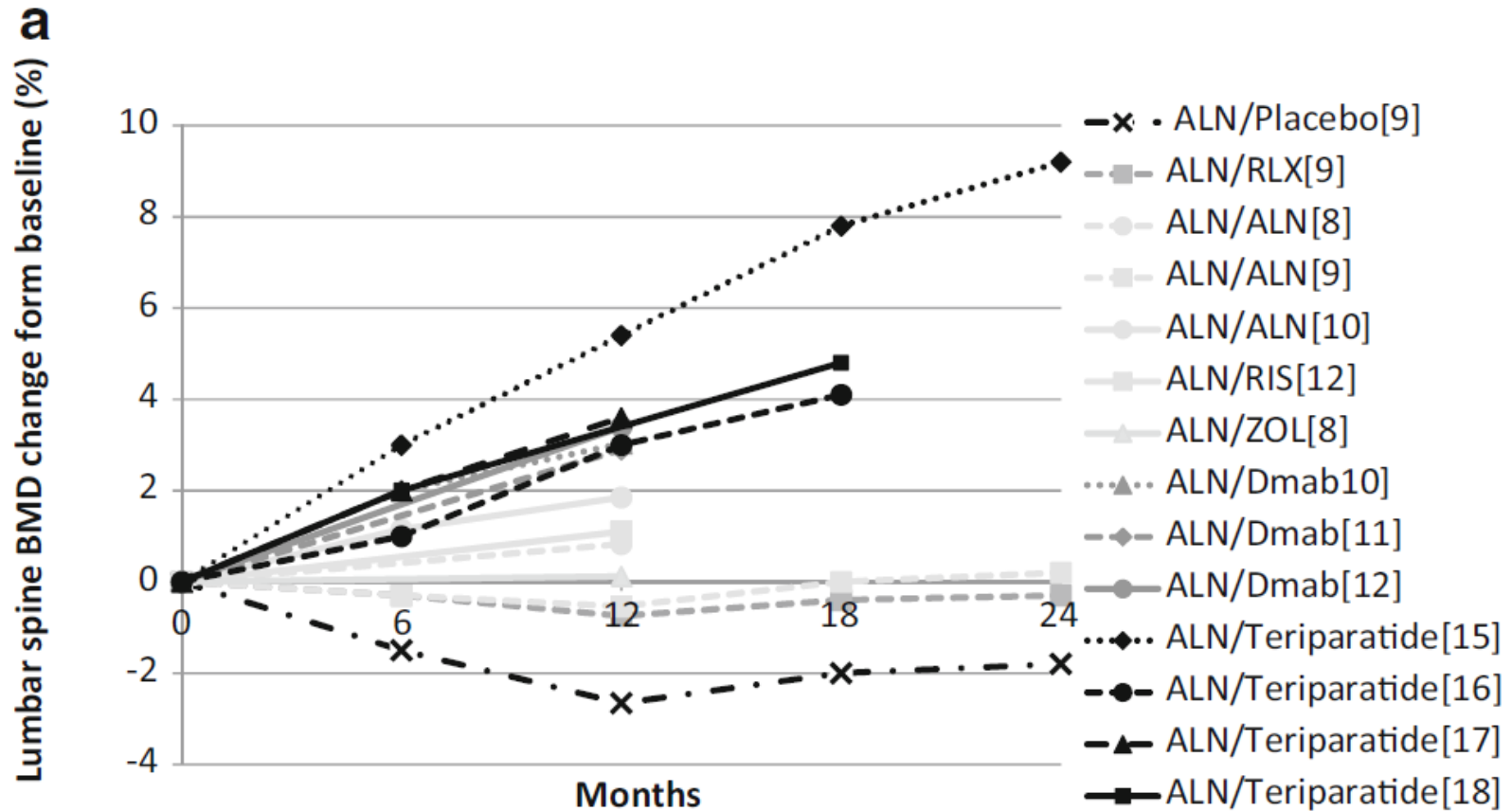
Η προστατευτική δράση των ΔΦ στην BMD διαρκεί για 2–3 έτη μετά την διακοπή τους για την αλενδρονάτη και πιθανά 1-2 έτη για την ιμπανδρονάτη και την ριζεδρονάτη

Υπολειπόμενη αντικαταγματική προστασία των ΔΦ μετά την διακοπή τους



Διατηρείται η αντικαταγματική προστασία των ΔΦ μετά την διακοπή τους και είναι ανάλογη με το διάστημα λήψης τους

Μεταβολή στην BMD της ΟΜΣΣ μετά προηγηθείσα αγωγή με ALN και επακόλουθη αγωγή με το ίδιο ή άλλο φάρμακο ή χωρίς αγωγή



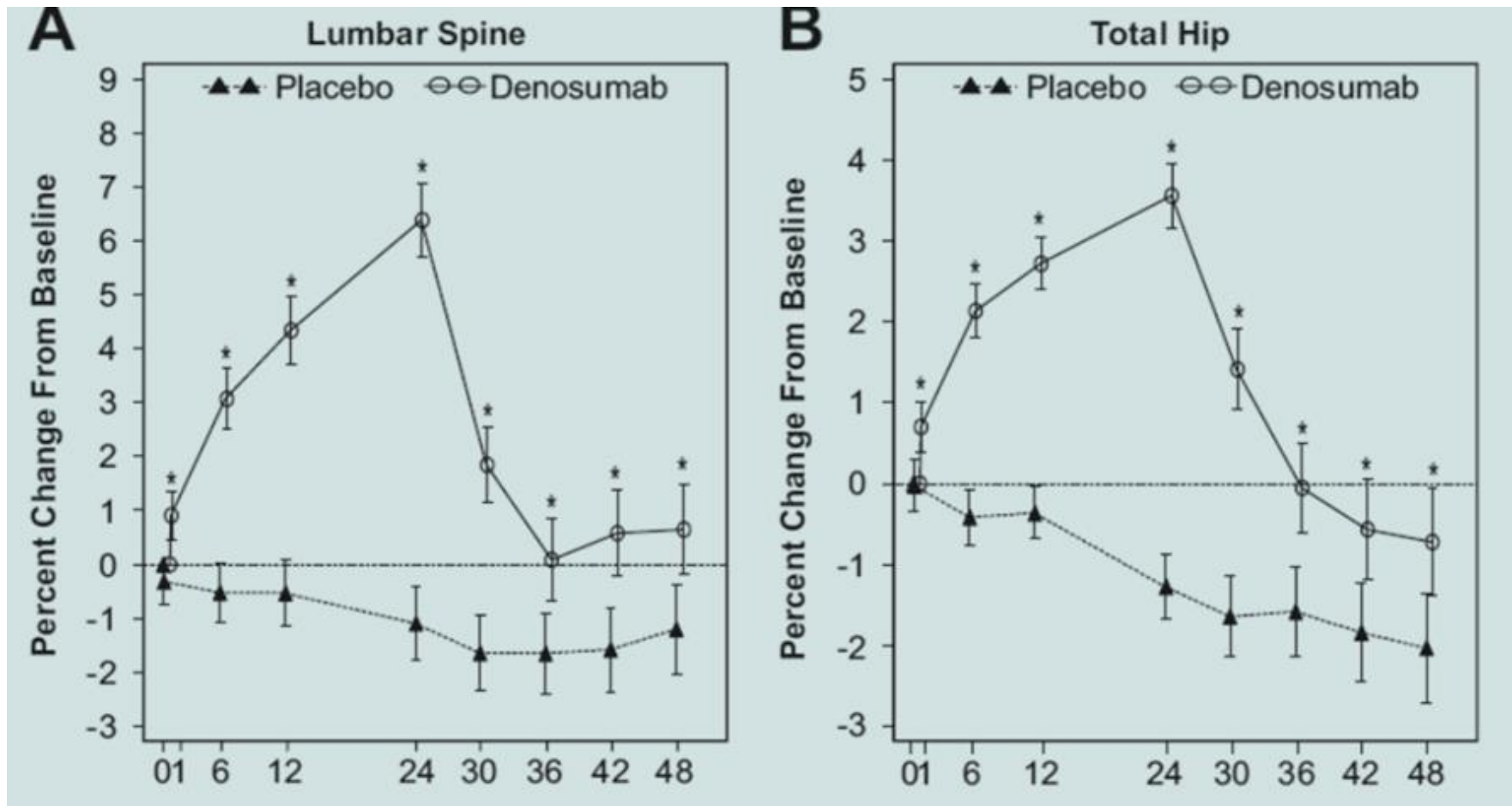
Drug holiday στα ΔΦ: δεδομένα κλινικής πράξης

- 39.502 γυναίκες, ηλικίας ≥ 45 ετών, με ≥ 3 έτη λήψη ΔΦ
- 3 ομάδες, με ΔΦ holiday (≥ 12 μηνών, $n=11.497$), ασθενείς με κακή συμμόρφωση (λήψη $<50\%$, $n=10.882$), ασθενείς με συμμόρφωση ($\geq 50\%$ λήψη αγωγής, $n=17.123$)
- 156.657 ανθρωπο-έτη παρακολούθησης, 5.199 οστεοπορωτικά κατάγματα
- Σε σύγκριση με την ομάδα συμμόρφωσης, υπήρξε ελάχιστη διαφορά στον μέσο κίνδυνο κατάγματος (HR 0.92) και καμία διαφορά στον κίνδυνο κατάγματος του ισχίου (HR 0.95) για την ομάδα διακοπής των ΔΦ
- Σε σύγκριση με την ομάδα κακής συμμόρφωσης, υπήρξε διαφορά στον μέσο κίνδυνο κατάγματος υπέρ της ομάδας διακοπής των ΔΦ (HR 0.71)
- Οι γυναίκες που υποβάλλονται σε ΔΦ holiday για ≥ 12 μήνες, για κάθε αιτία, με λήψη ≥ 3 ετών, δεν εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο για οστεοπορωτικό κάταγμα σε σύγκριση με αυτούς που συνεχίζουν την αγωγή

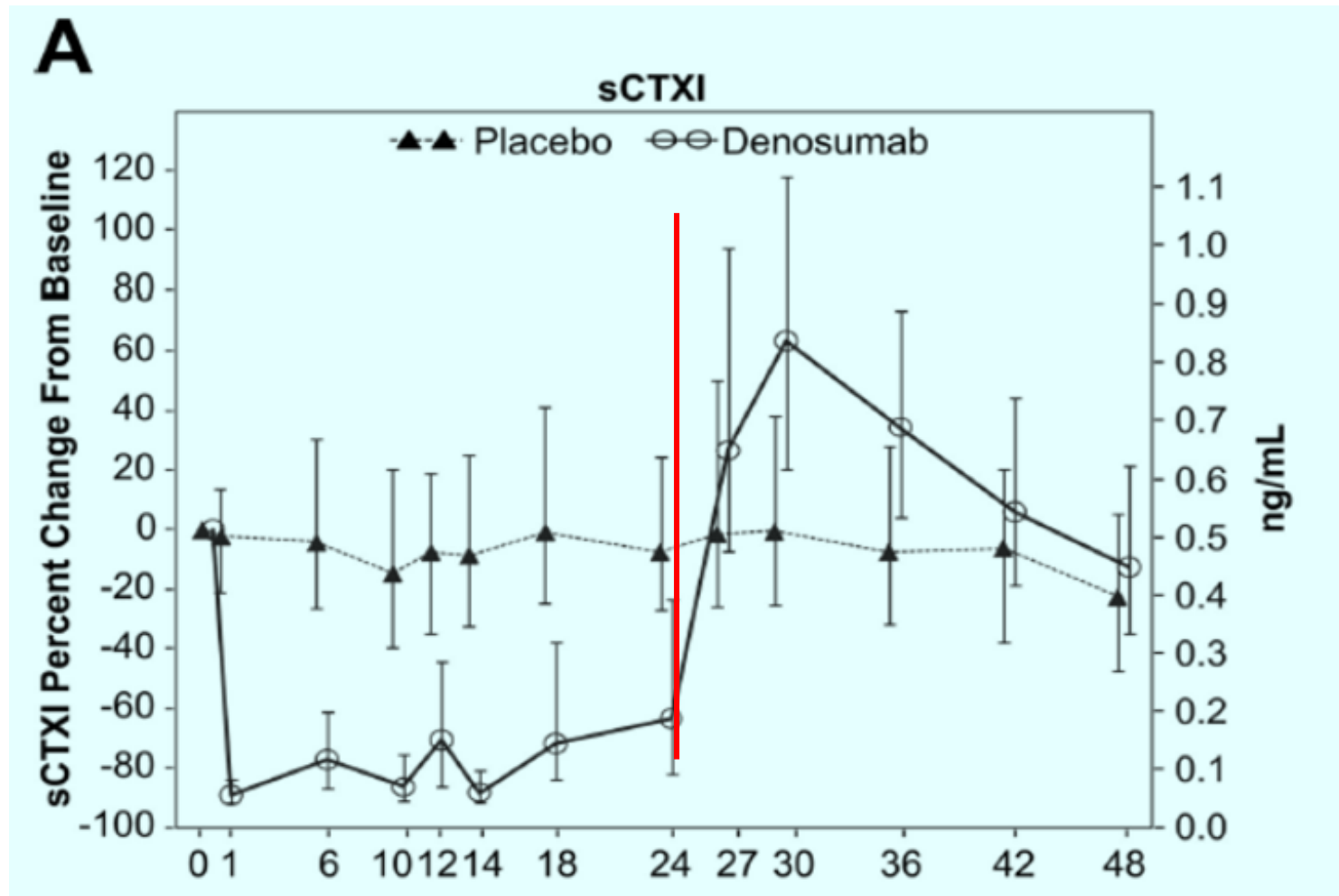
Αλενδρονάτη μετά τα άλλα φάρμακα στη θεραπεία της οστεοπόρωσης

- **Μετά τα AMARTs (antibody mediated anti-resorptive therapy)**
 - **Denosumab**
 - **Romososumab**
- **Μετά την παραθορμόνη**
- **Μετά την τεριπαρατίδη και την αμπαλοπαρατίδη**

Μεταβολή BMD μετά από διατή αγωγή με Denosumab και διακοπή



Μελέτη της πορείας του CTx μετά την διακοπή του denosumab

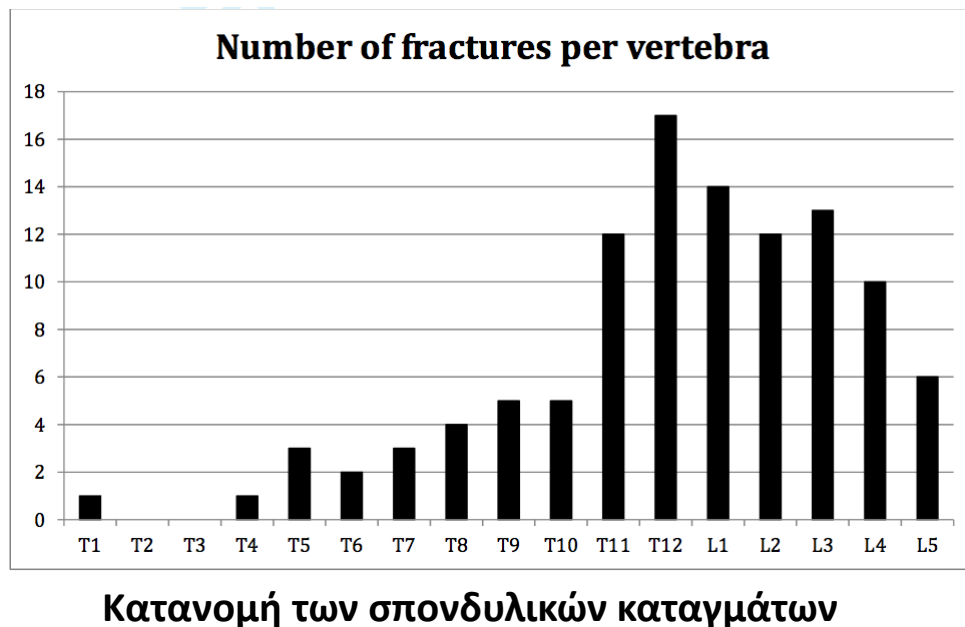


EDITORIAL

Cancel the denosumab holiday

M. R. McClung¹

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



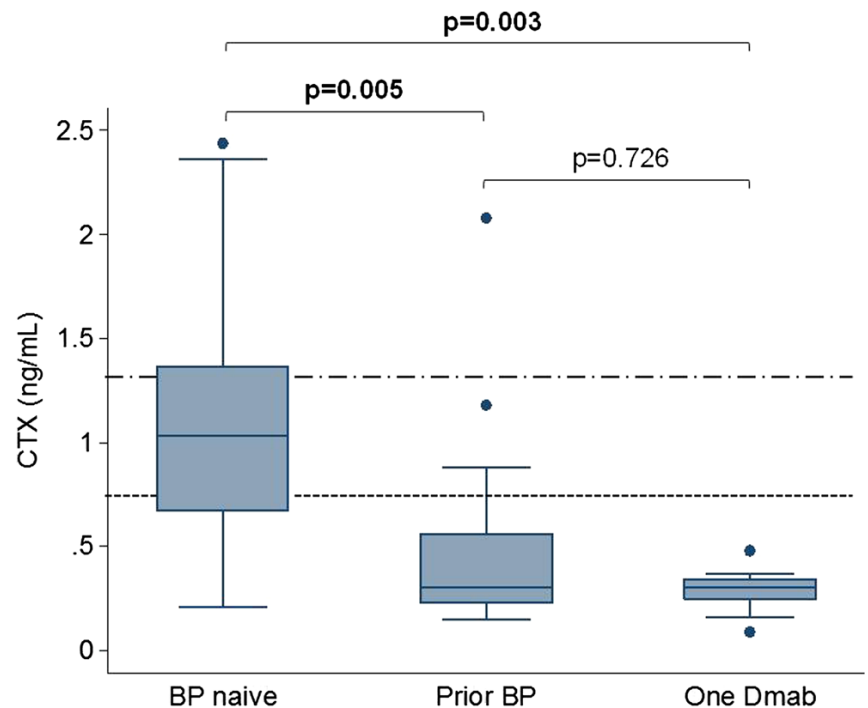
- 4,7 κατάγματα ανά ασθενή
- Περισσότεροι οι ασθενείς σε αγωγή >2 έτη
- Όλα τα κατάγματα 8-16 μήνες από την τελευταία ένεση Denosumab
- 83% των ασθενών δεν είχαν λάβει προηγούμενη αγωγή

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

In 12 patients who discontinued Dmab after multiple (5, range 3–9) injections without prior exposure to BPs, mean CTX levels as measured on average 11.3 months (range 6–23) after the last Dmab injection were above the upper limit of premenopausal range (**mean +114%, range 28–320%**, $p = 0.003$ – 0.005 vs previous BPs)

Dmab μόνο μετά ΔΦ;





Vertebral Fractures Following Denosumab Discontinuation in Patients with Prolonged Exposure to Bisphosphonates

Liana Tripto-Shkolnik¹ · Vanessa Rouach² · Yonit Marcus² · Pnina Rotman-Pikielny³ · Carlos Benbassat⁴ · Iris Vered¹



Multiple Vertebral Fractures Following Denosumab Discontinuation: Are We Exaggerating?

Athanasios D. Anastasilakis¹ · Symeon Tournis² · Maria P. Yavropoulou³ · Stergios A. Polyzos⁴ · Polyzois Makras⁵

Ποια είναι η πραγματική προστασία που προσφέρει προηγηθείσα λήψη ΔΦ στην διακοπή του Denosumab;

- Εξαρτάται από το διάστημα λήψης των ΔΦ;
- Είναι διαφορετική ανάμεσα στα ΔΦ, ανάλογα με την ισχύ σύνδεσής τους και το χρόνο παραμονής τους στα οστά;
- Αφορά το χρόνο δράσης των ΔΦ, που εκτιμάται στα 2-3 έτη από την διακοπή τους ή έως και 5 έτη;

Final results of the DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) study: a 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women

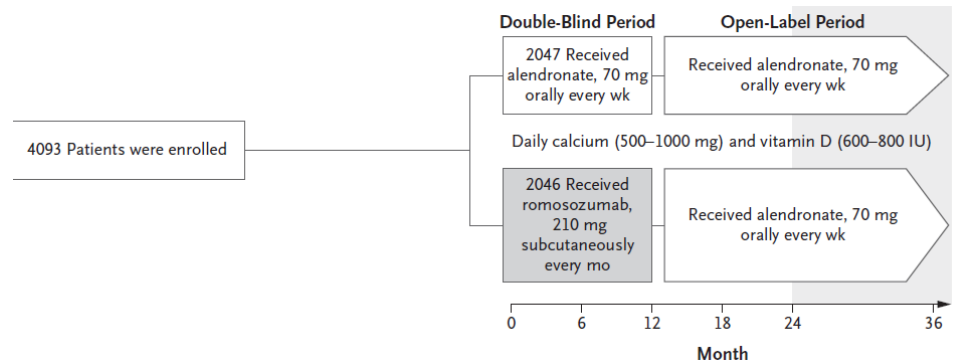
Αλενδρονάτη μετά Denosumab

- Δύο ομάδες 126 και 124 ασθενών που έλαβαν το πρώτο έτος αλενδρονάτη ή denosumab και το δεύτερο έτος άλλαξαν την αγωγή αντίστοιχα
- Η μέση μεταβολή της BMD από την έναρξη του δευτέρου έτους έως το τέλος της μελέτης για την ομάδα denosumab/αλενδρονάτη ήταν ΟΜΣΣ 0.6% (n=82), ολικό ισχίο 0.4% (n=92) και αυχένas του μηριαίου −0.1% (n=92)
- Η μεταβολή των επιπέδων του CTX-1 από τη έναρξη, στο τέλος πρώτου έτους και στο τέλος της μελέτης για την ομάδα denosumab/αλενδρονάτη ήταν 0.465 ng/mL (n=75), 0.139 ng/mL (n=108), και 0.223 ng/mL (n=92)

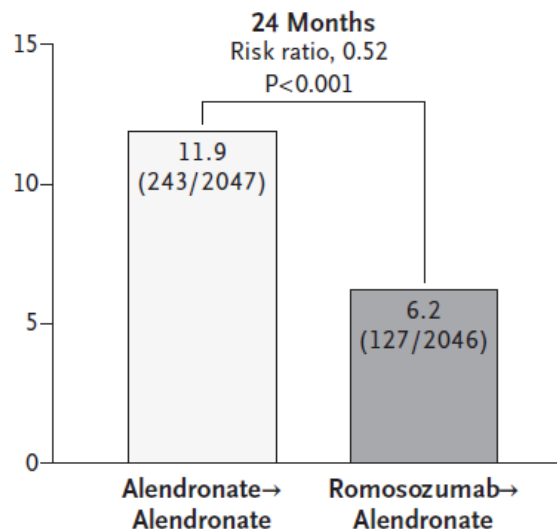
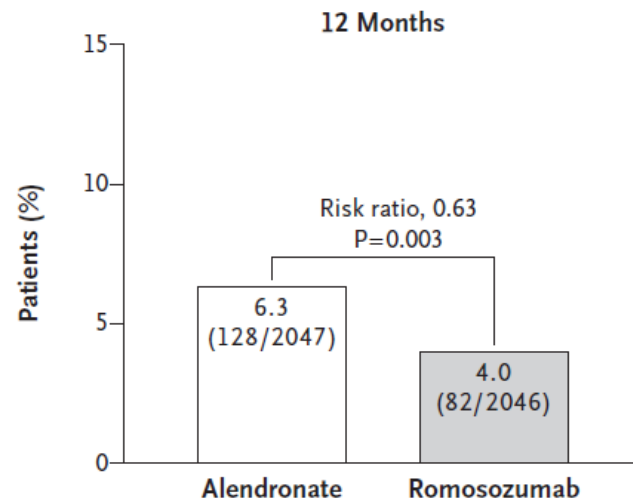
ORIGINAL ARTICLE

Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis

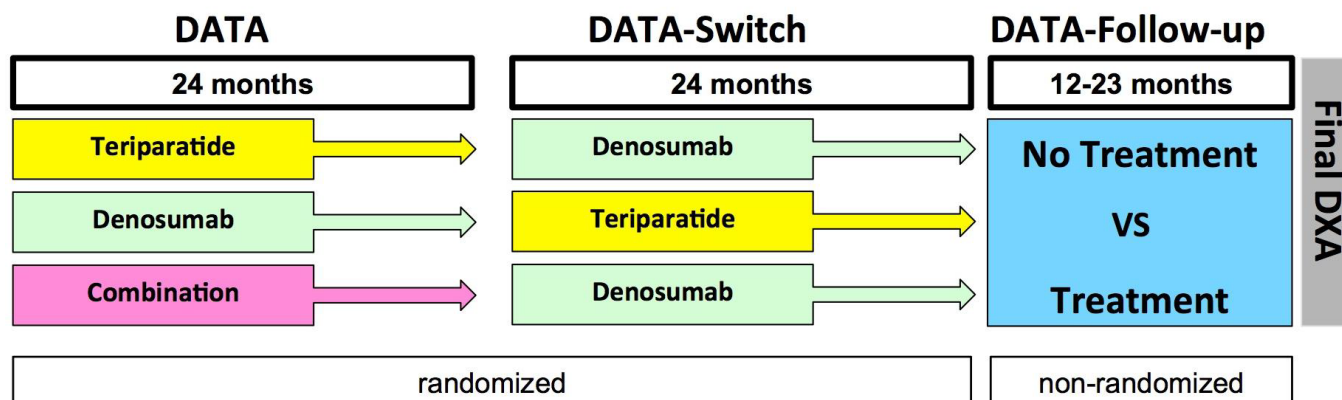
Αλενδρονάτη μετά Romosozumab



A Incidence of New Vertebral Fracture



Importance of prompt antiresorptive therapy in postmenopausal women discontinuing teriparatide or denosumab: The Denosumab and Teriparatide Follow-up study (DATA-Follow-up)



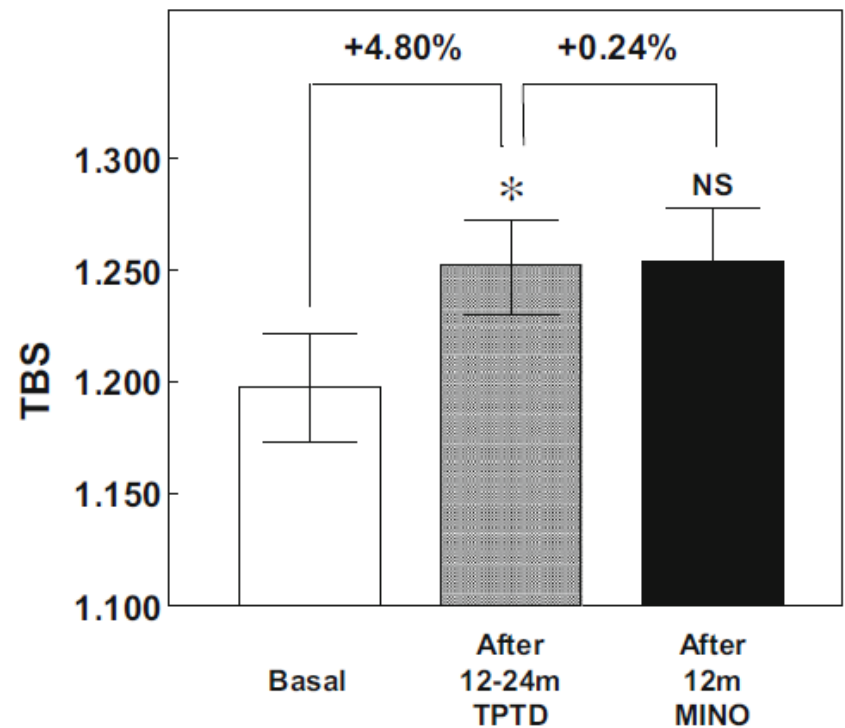
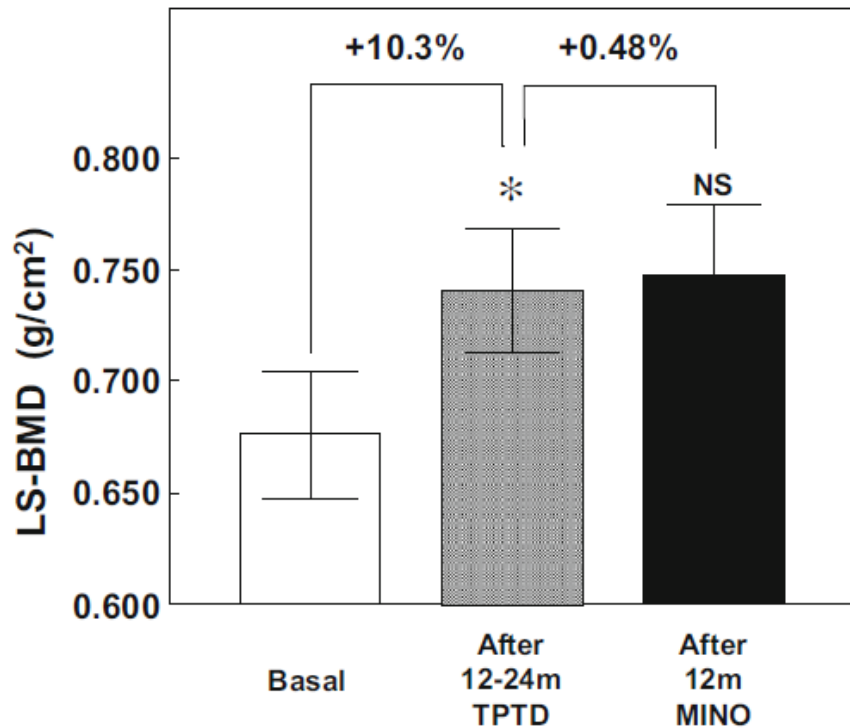
Η BMD στον αυχένα του μηριαίου μειώθηκε περισσότερο σε αυτούς που διέκοψαν το denosumab ($-5.8 \pm 4.0\%$), από εκείνους που διέκοψαν την τεριπαρατίδη ($-0.8 \pm 2.6\%$, $P=0.008$). Η BMD ολικού ισχίου επίσης μειώθηκε περισσότερο σε αυτούς που διέκοψαν το denosumab ($-5.6 \pm 2.5\%$) από εκείνους που διέκοψαν την τεριπαρατίδη ($-2.1 \pm 4.5\%$, $P=0.03$). Σε αντίθεση οι μεταβολή της BMD στην ΟΜΣΣ ήταν παρόμοια μεταξύ αυτών που διέκοψαν το denosumab ($-10.2 \pm 4.7\%$) και εκείνων που διέκοψαν την τεριπαρατίδη ($-9.5 \pm 7.8\%$, $P=NS$).



Effects of Teriparatide and Sequential Minodronate on Lumbar Spine Bone Mineral Density and Microarchitecture in Osteoporosis

ΔΦ μετά από τεριπαρατίδη

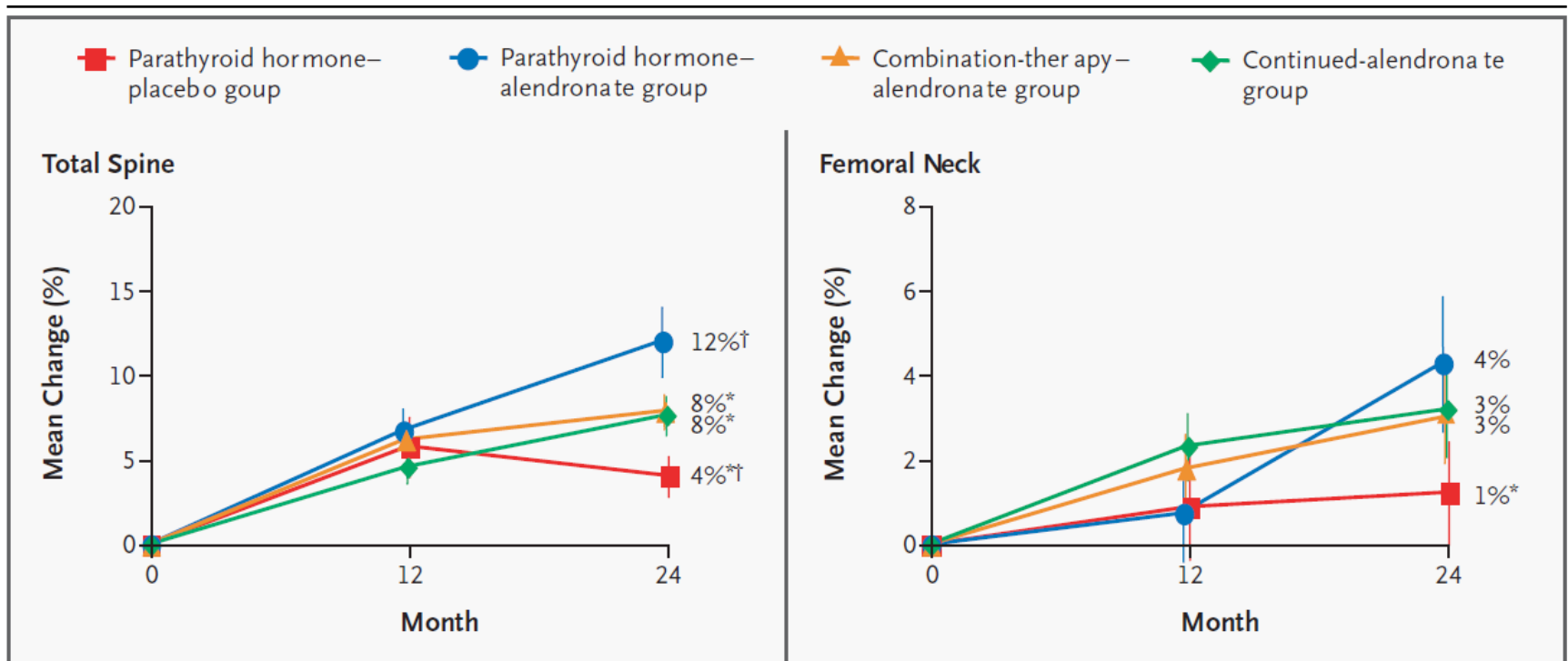
12-24 μήνες τεριπαρατίδη και στη συνέχεια 12 μήνες μινოდρονάτη



MINO (orally at 50 mg/once monthly)

Αλενδρονάτη μετά παραθορμόνη

One Year of Alendronate after One Year
of Parathyroid Hormone (1–84) for Osteoporosis



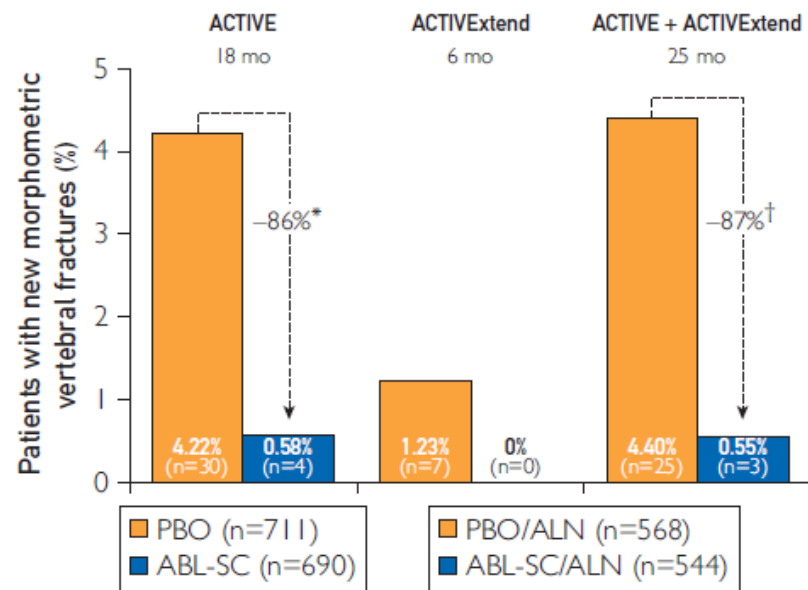
Mean Percent Changes from Baseline in Areal Bone Mineral Density at the Spine and Femoral neck



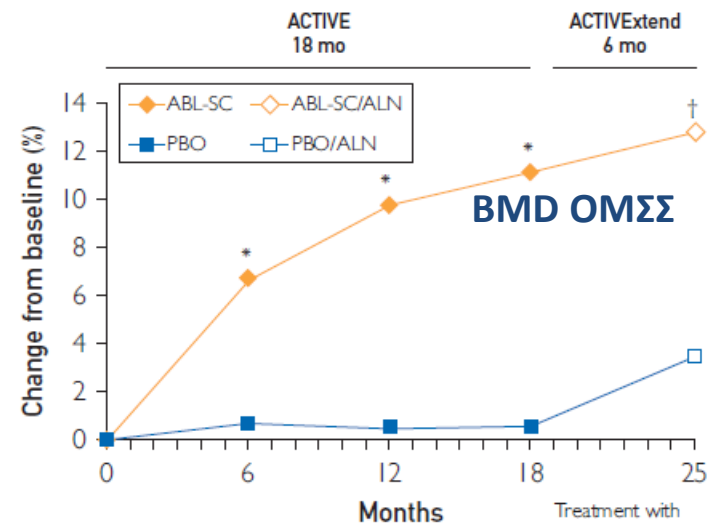
Eighteen Months of Treatment With Subcutaneous Abaloparatide Followed by 6 Months of Treatment With Alendronate in Postmenopausal Women With Osteoporosis: Results of the ACTIVEExtend Trial

Σχήματα διαδοχικής θεραπείας στην οστεοπόρωση: Αλενδρονάτη μετά 18 μήνες Αμπαλοπαράτιδη

ACTIVEExtend, an extension of ACTIVE, enrolled patients who completed 18 months of ABL-SC or PBO in ACTIVE to receive up to 24 additional months of open-label ALN; there was 1 month between the studies to re-consent patients. Results: Of 1243 eligible ACTIVE patients, 1139 (92%) were enrolled in ACTIVEExtend beginning November 20, 2012.



A *P<.001 vs PBO. †Relative risk, 0.13; 95% CI, 0.04-0.41; P<.001 vs PBO/ALN.



A *P<.001 vs PBO; †P<.001 vs PBO/ALN.



Expert Opinion on Pharmacotherapy

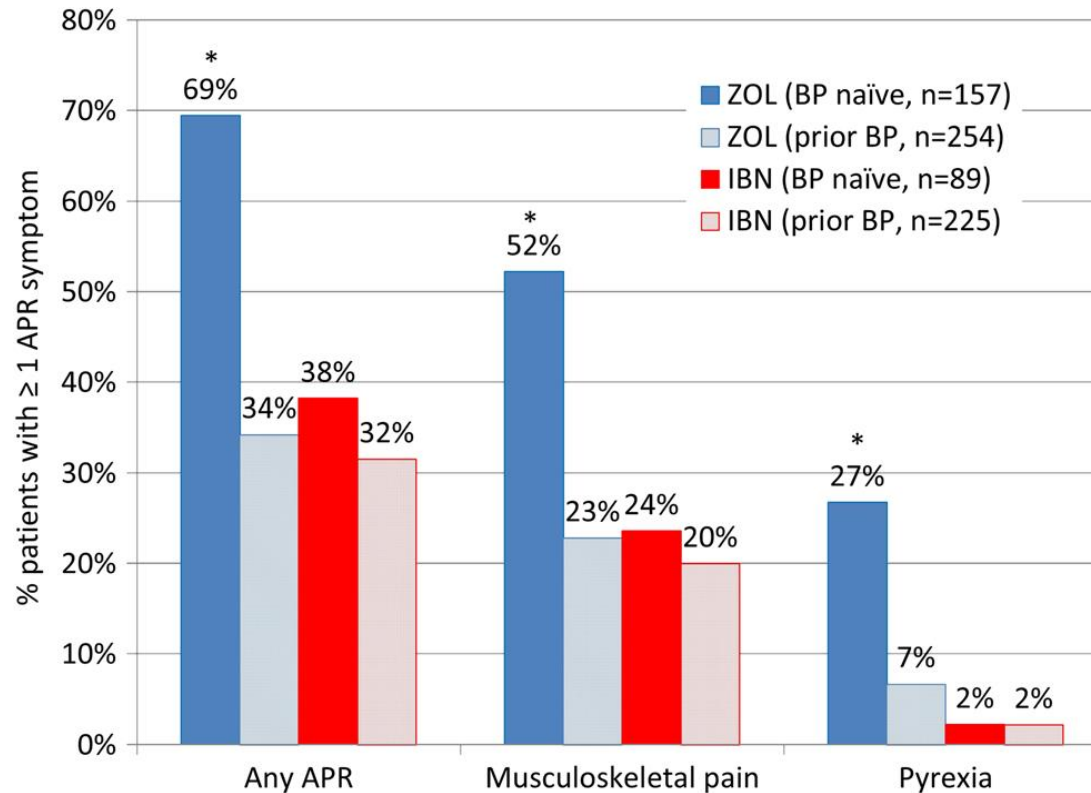
ISSN: 1465-6566 (Print) 1744-7666 (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/ieop20>

Effect of a sequential treatment combining abaloparatide and alendronate for the management of postmenopausal osteoporosis

Αλενδρονάτη μετά αμπαλοπαράτιδη

However, it was previously shown that when stopping the administration of peptides from the PTH family patients face a rapid offset of action of their treatment with a decrease of BMD which may, in turn, translate into a vanishing protection against new Fx. Alternatively, in the presence of an anti-resorptive agent after TPD, bone mass gains persist or increase significantly. In the ACTIVExtend study, patients transitioning from ABL to ALN present further increases in BMD at all sites and the curves reflecting the incidence of new NVFx, major or clinical osteoporotic Fx continue to diverge over time, most likely reflecting a sustained anti Fx efficacy of ABL during the extension.

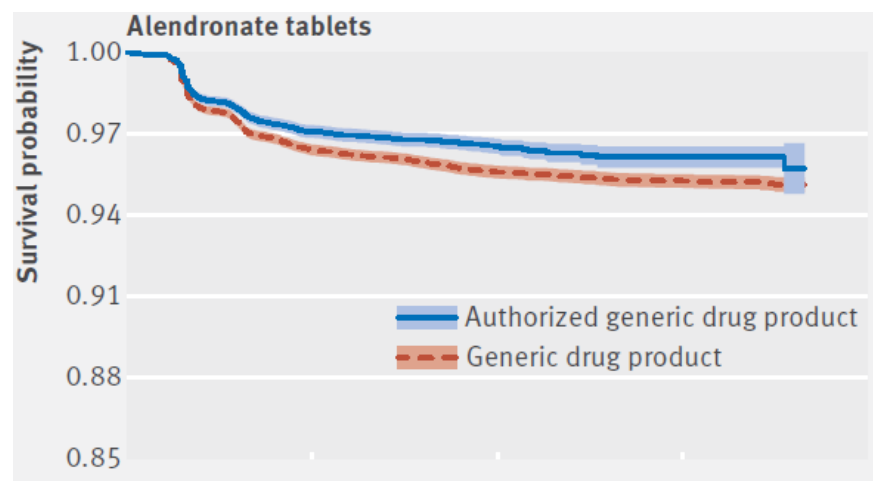
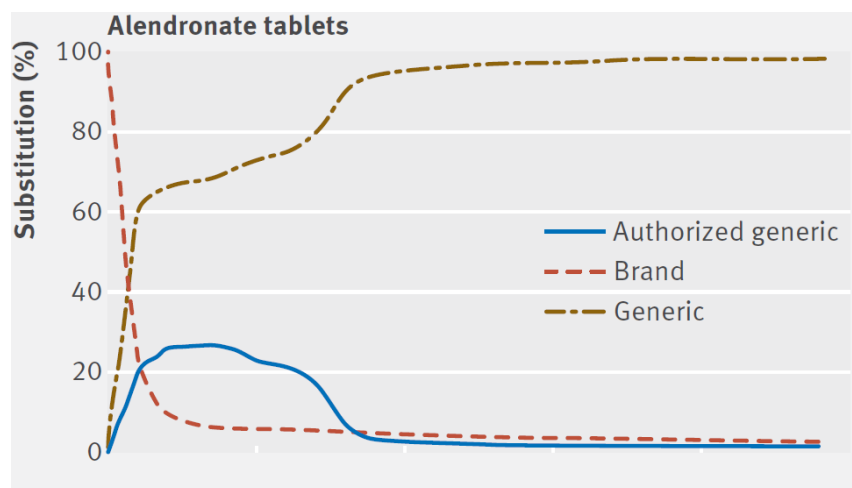
Per os ΔΦ πριν τα iv ΔΦ



Incidence of APR by symptoms (any, musculoskeletal pain, pyrexia) in BP-naïve and previously BP-exposed women after a first infusion of either ZOL or IBN. * $p < 0.001$ vs. ZOL prior BP and IBN

Differences in rates of switchbacks after switching from branded to authorized generic and branded to generic drug products: cohort study

Πρωτότυπη,
εξουσιοδοτημένη
γενόσημη και γενόσημη
αλενδρονάτη στις ΗΠΑ



CONCLUSION

Switching from branded to authorized generic drug products was associated with lower switchback rates compared with switching from branded to generic drug products.

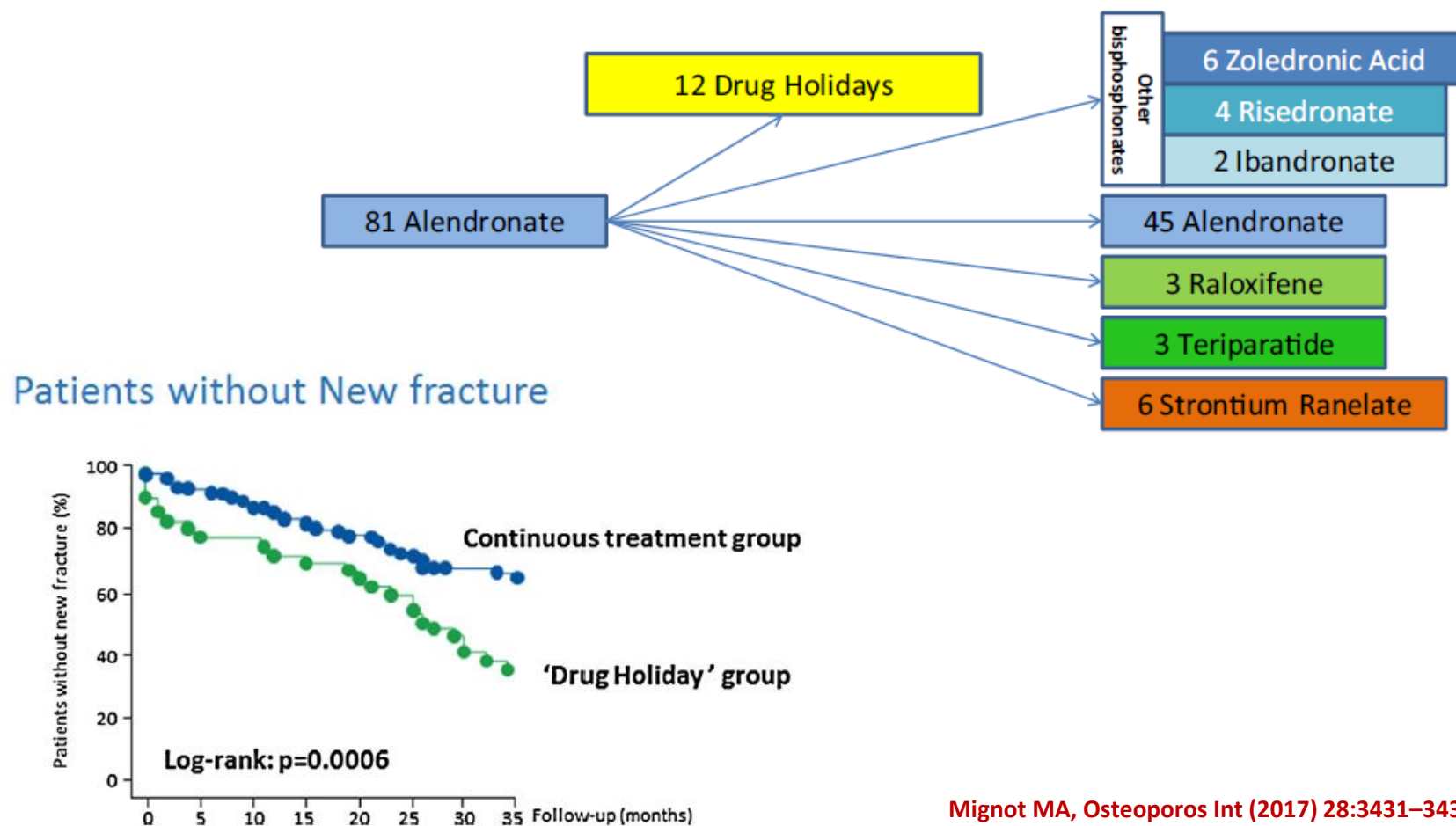
Συμπεράσματα

- Τα ΔΦ έχουν μακροχρόνια αντικαταγματική δράση, που για την αλενδρονάτη είναι αποδεδειγμένη για τουλάχιστον δέκα έτη
- Τα ΔΦ παραμένουν ασφαλή στη μακροχρόνια χορήγηση
- Προτείνεται η χρήση των ΔΦ σε 5ετή θεραπευτικό κύκλο με τεκμηριωμένη δράση μετά την διακοπή τους, που για την αλενδρονάτη είναι τουλάχιστον 2-3 έτη
- Φάρμακα όπως η τεριπαρατίδη και το denosumab δεν πρέπει να διακόπτονται χωρίς να ακολουθεί η χορήγηση διφωσφονικού

Bisphosphonate drug holidays in postmenopausal osteoporosis: effect on clinical fracture risk

M. A. Mignot¹ · N. Taisne¹ · I. Legroux^{1,2} · B. Cortet^{1,2} · J. Paccou^{1,2}

Drug holiday στα ΔΦ



Assessing the feasibility of the Effectiveness of Discontinuing Bisphosphonates trial: a pilot study (EDGE) study

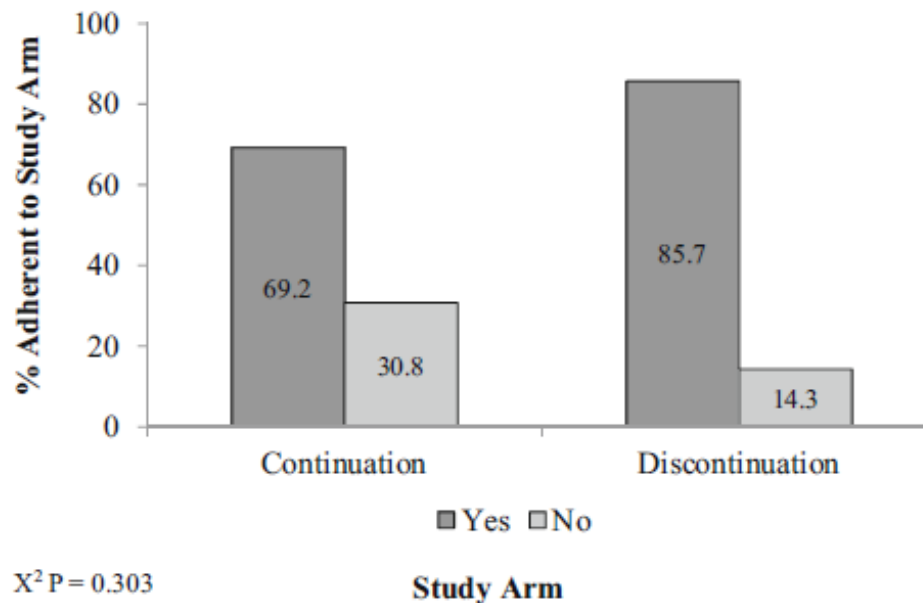


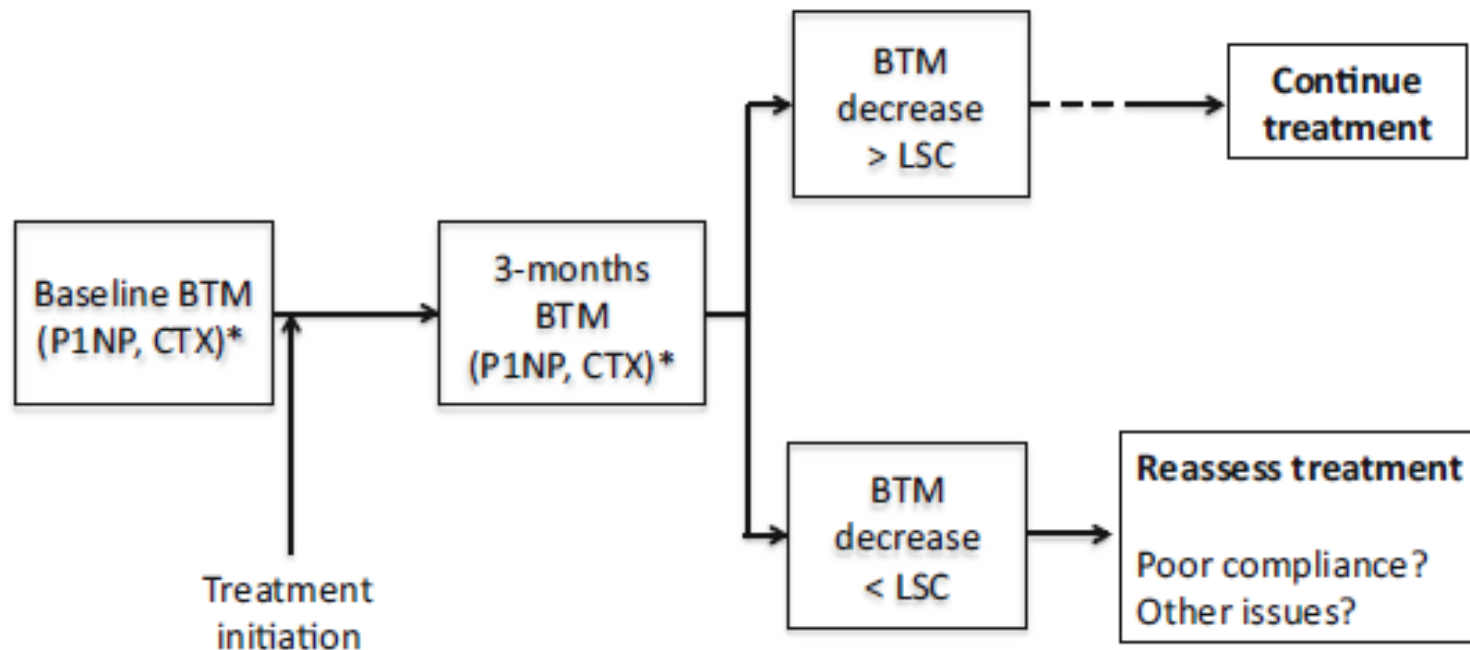
Fig. 2 Study arm adherence at 6-month follow-up $\chi^2 p = 0.303$

Διακοπή της αλενδρονάτης μετά μακροχρόνια χρήση

Based on the fracture probabilities observed in the Fracture Intervention Trial, we powered the future EDGE study to ensure that we would maintain 80% power even if up to 50% of patients were lost to follow-up. Given the number of participants censored and lost to follow-up that we observed in the pilot, we should be able to maintain sufficient power as originally proposed with a sample size of 9500 patients (4750 per study arm).

International Osteoporosis Foundation and European Calcified
Tissue Society Working Group.
Recommendations for the screening of adherence to oral
bisphosphonates

Έλεγχος συμμόρφωσης στην αγωγή με ΔΦ;



least significant changes of 56% for CTX and 38% for PINP

Frequency of discontinuation of injectable osteoporosis therapies in US patients over 2 years

A. Modi¹ • S. Sajjan¹ • R. Insinga¹ • J. Weaver¹ • E. M. Lewiecki² • S. T. Harris³

Συμμόρφωση στα ενέσιμα φάρμακα στις ΗΠΑ

Συχνότητα διακοπής των ενέσιμων φαρμάκων στην θεραπεία της οστεοπόρωσης στις ΗΠΑ, δεδομένα ανά 6 μήνες

	6 months	12 months	18 months	24 months
Denosumab, <i>N</i> = 617				
90 days	36.0%	48.8%	56.8%	64.3%
60 days	39.1%	54.0%	63.6%	71.7%
30 days	44.6%	62.6%	73.3%	82.2%
Ibandronate, <i>N</i> = 233				
90 days	49.4%	69.1%	80.9%	87.5%
60 days	54.5%	72.1%	83.1%	88.1%
30 days	60.5%	77.7%	87.7%	91.5%
Teriparatide, <i>N</i> = 778				
90 days	53.2%	67.1%	74.0%	87.9%
60 days	57.6%	69.8%	77.5%	89.8%
30 days	65.3%	76.5%	83.8%	93.2%
Zoledronic acid, <i>N</i> = 3128				
90 days	—	59.2%	—	79.8%
60 days	—	64.5%	—	82.8%
30 days	—	73.5%	—	89.1%