

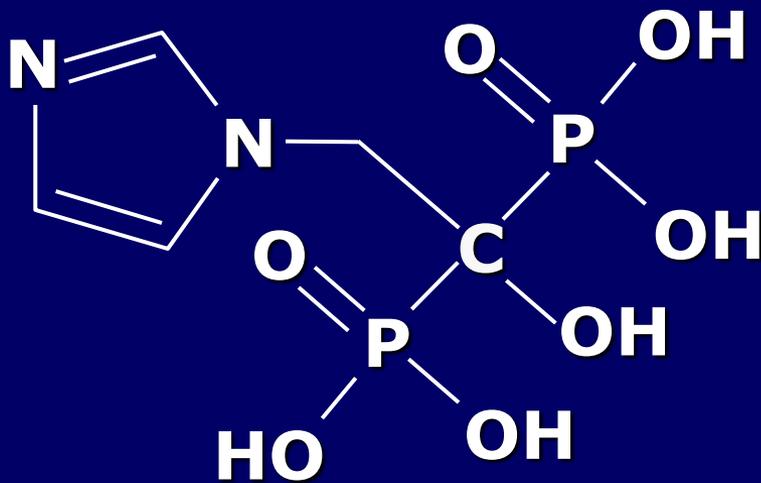
# Ζολεδρονικό οξύ

Δρ Ευαγγελία Καταξάκη  
Ρευματολόγος, Επιμελήτρια Α΄ Ε.Σ.Υ  
Γ.Ν.Ελευσίνας <Θριάσιο>  
Kataxaki@otenet.gr

# Ζολεδρονικό οξύ

3ης γενιάς διφωσφονικό

Ανήκει στην οικογένεια των αμινοδιφωσφονικών, περιέχει 2 άτομα αζώτου εντός ενός ετεροκυκλικού δακτυλίου, γεγονός που αυξάνει την δραστηρότητα του



Πρόληψη και Θεραπεία μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης

Ανδρική οστεοπόρωση

Πρόληψη και θεραπεία οστεοπόρωσης από κορτικοστεροειδή

# Βιοχημικός μηχανισμός δράσης των αζωτούχων διφωσφονικών

HMG-CoA

Στατίνες → X ↓

Μεβαλονάτη

⋮ ↓

Geranyl pyrophosphate

FPP X συνθάση ↓

Πυροφωσφικό φαρνεσύλιο (FPP)

Χοληστερόλη ↙

Geranylgeranyl pyrophosphate (GGPP)

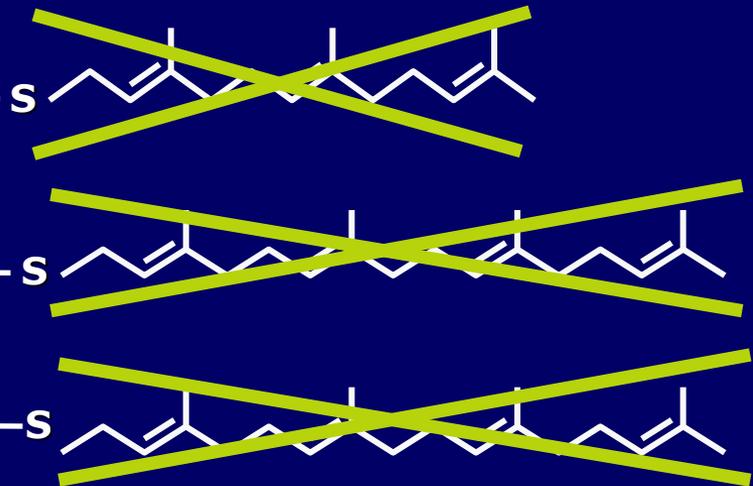
Τα αζωτούχα διφωσφονικά (N-BPs) αναστέλλουν την συνθάση του FPP, εμποδίζοντας με αυτόν τον τρόπο την πρενυλίωση των μικρού μοριακού βάρους GTPase πρωτεϊνών, δράσεις οι οποίες είναι απαραίτητες για τη λειτουργία και την επιβίωση των οστεοκυττάρων



Ras

Rho

Rab



# Ζολεδρονικό οξύ: Βασικά φαρμακολογικά χαρακτηριστικά

Μεγάλη συγγένεια πρόσδεσης προς τον υδροξυαπατίτη *in vitro*

*Μεγιστοποιεί την προσκόλληση*

*Ελαχιστοποιεί την αποσύνδεση*

Ισχυρή αναστολή της συνθάσης του φαρνεσυλπυροφωσφορικού οξέως ( FPP) *in vitro*

*Μεγιστοποιεί την αντιαπορροφητική δυνατότητα*

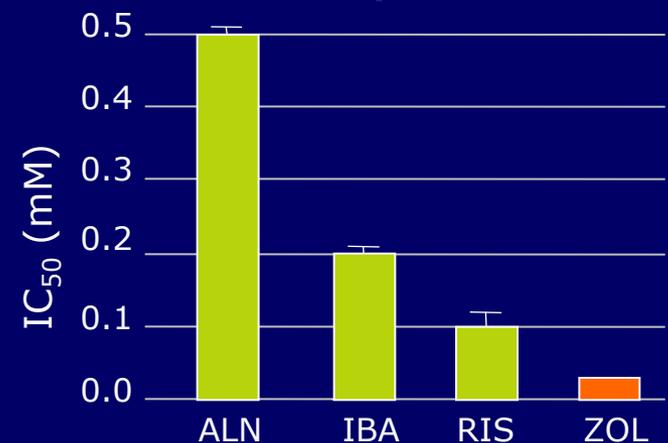
*Ελαχιστοποιεί το συνολικό ποσό του φαρμάκου που χρειάζεται*

*Επιτρέπει τη χορήγηση της συνολικής δόσης μία μόνον φορά ετησίως*

Σύνδεση στον υδροξυαπατίτη



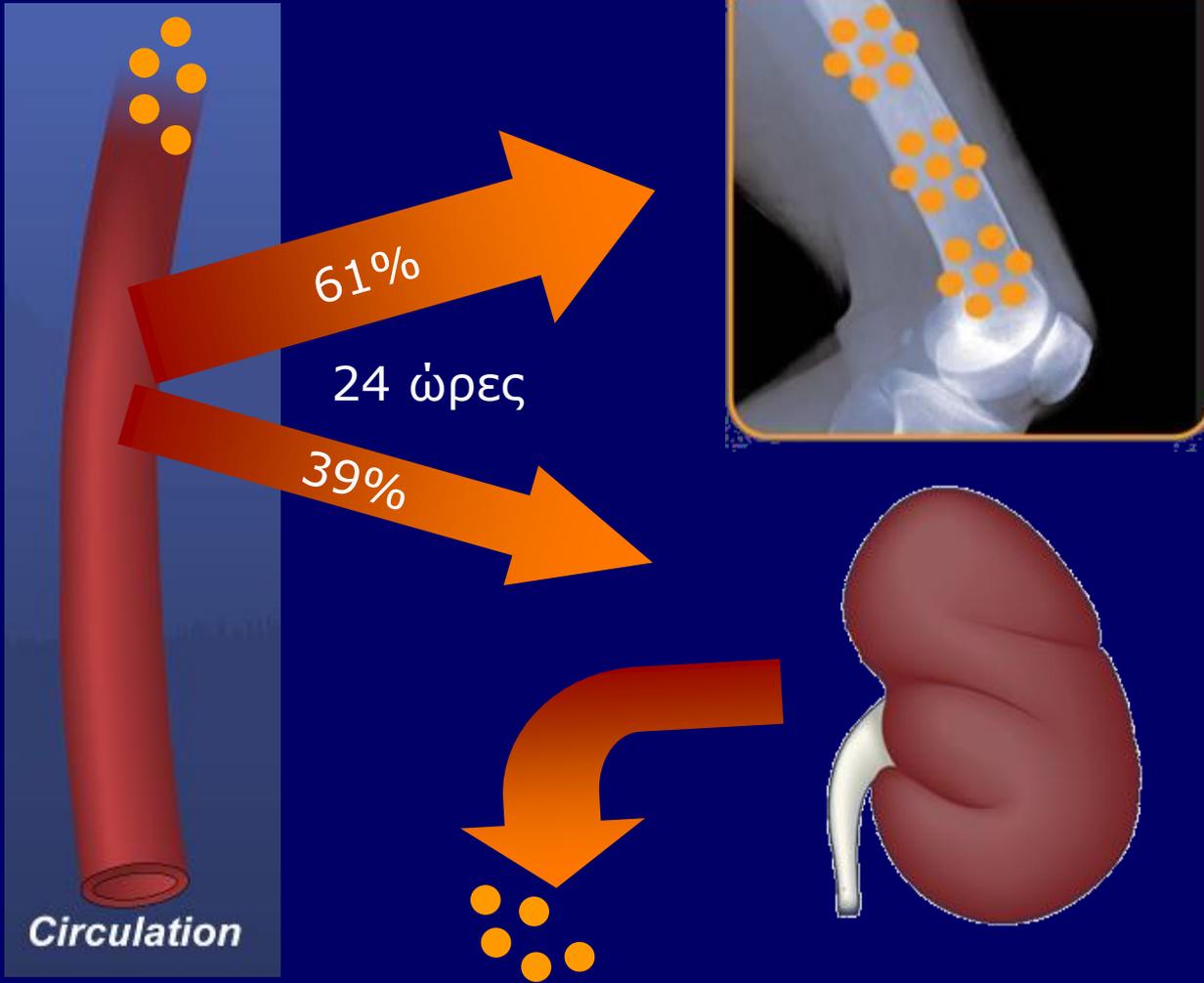
συνθάση του rhFPP <sup>2</sup>



1. Nancollas GH, et al. *Bone*. 2006, in press.

2. Dunford JE, et al. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001;296:235-242.

# Φαρμακοκινητικές ιδιότητες



# ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

## *The* **NEW ENGLAND** **JOURNAL** *of* **MEDICINE**

ESTABLISHED IN 1812

MAY 3, 2007

VOL. 356 NO. 18

### **Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis**

Dennis M. Black, Ph.D., Pierre D. Delmas, M.D., Ph.D., Richard Eastell, M.D., Ian R. Reid, M.D., Steven Boonen, M.D., Ph.D., Jane A. Cauley, Dr.P.H., Felicia Cosman, M.D., Péter Lakatos, M.D., Ph.D., Ping Chung Leung, M.D., Zulema Man, M.D., Carlos Mautalen, M.D., Peter Mesenbrink, Ph.D., Huilin Hu, Ph.D., John Caminis, M.D., Karen Tong, B.S., Theresa Rosario-Jansen, Ph.D., Joel Krasnow, M.D., Trisha F. Hue, M.P.H., Deborah Sellmeyer, M.D., Erik Fink Eriksen, M.D., D.M.Sc., and Steven R. Cummings, M.D.,  
for the HORIZON Pivotal Fracture Trial\*

## *The* **NEW ENGLAND** **JOURNAL** *of* **MEDICINE**

ESTABLISHED IN 1812

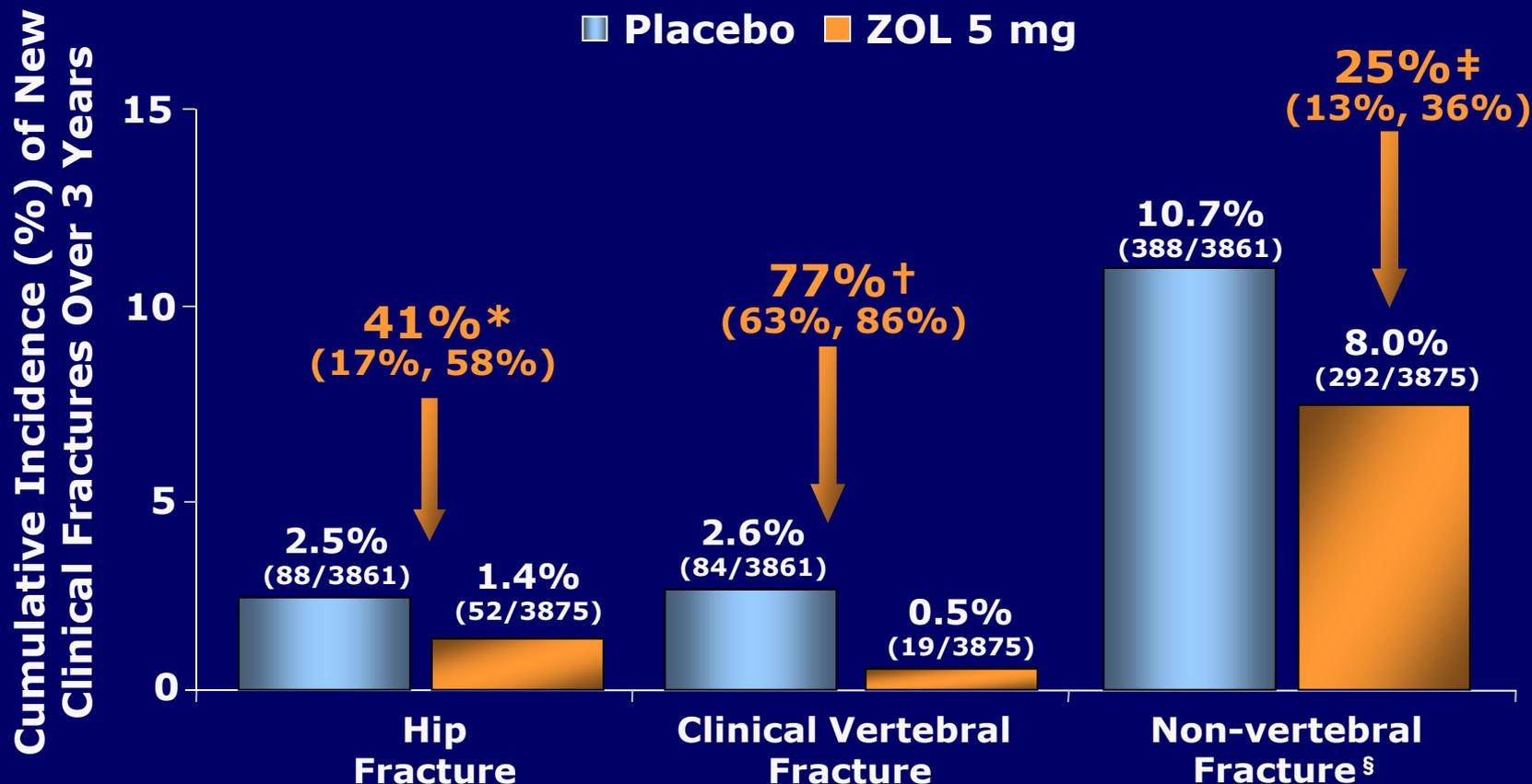
NOVEMBER 1, 2007

VOL. 357 NO. 18

### **Zoledronic Acid and Clinical Fractures and Mortality after Hip Fracture**

Kenneth W. Lyles, M.D., Cathleen S. Colón-Emeric, M.D., M.H.Sc., Jay S. Magaziner, Ph.D., Jonathan D. Adachi, M.D., Carl F. Pieper, D.P.H., Carlos Mautalen, M.D., Lars Hyldstrup, M.D., D.M.Sc., Chris Recknor, M.D., Lars Nordstletten, M.D., Ph.D., Kathy A. Moore, R.N., Catherine Lavecchia, M.S., Jie Zhang, Ph.D., Peter Mesenbrink, Ph.D., Patricia K. Hodgson, B.A., Ken Abrams, M.D., John J. Orloff, M.D., Zebulun Horowitz, M.D., Erik Fink Eriksen, M.D., D.M.Sc., and Steven Boonen, M.D., Ph.D., for the HORIZON Recurrent Fracture Trial\*

# Το ζολεδρονικό οξύ μειώνει τον 3-ετή κίνδυνο καταγμάτων (ισχίου, σπονδυλικών και μη-σπονδυλικών)



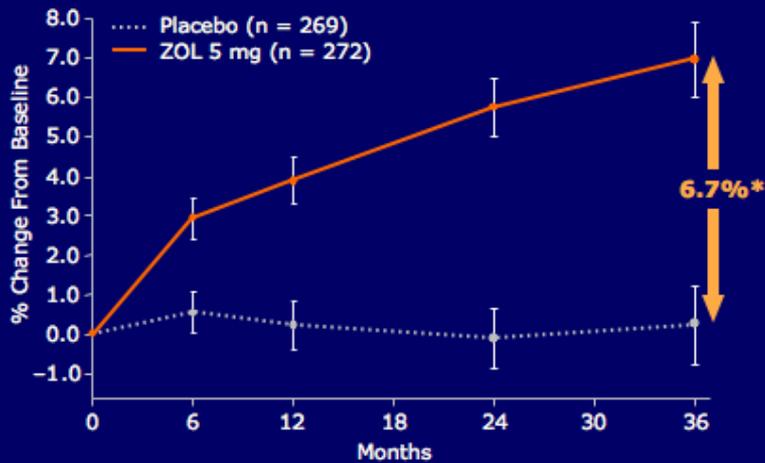
Values above bars are 3-year cumulative event rates based on Kaplan-Meier estimates.

\*P = .0024; †P < .0001; ‡P = .0002; relative risk reduction vs placebo

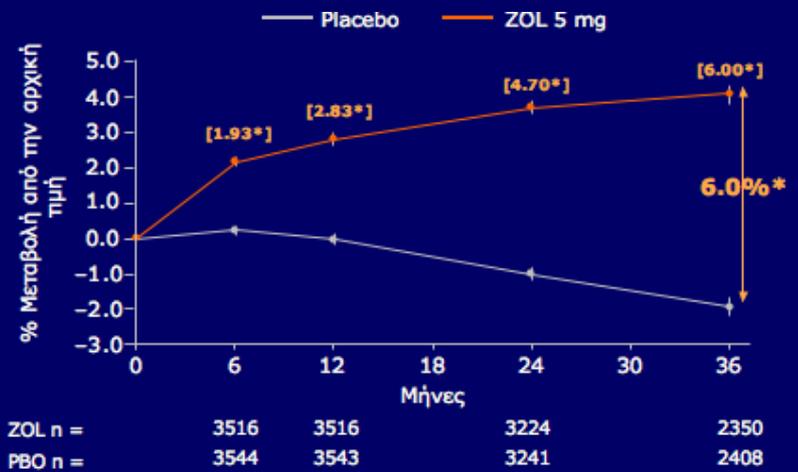
§ Hip fracture was not excluded from analysis of non-vertebral fracture.

Black DM, et al. N Engl J Med. 2007;356:1809-1822.

# Μέση μεταβολή στην BMD της σπονδυλικής στήλης και του ισχίου



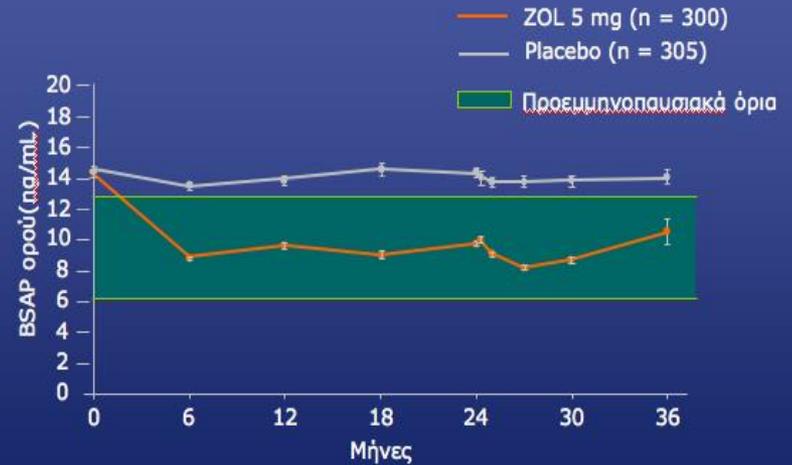
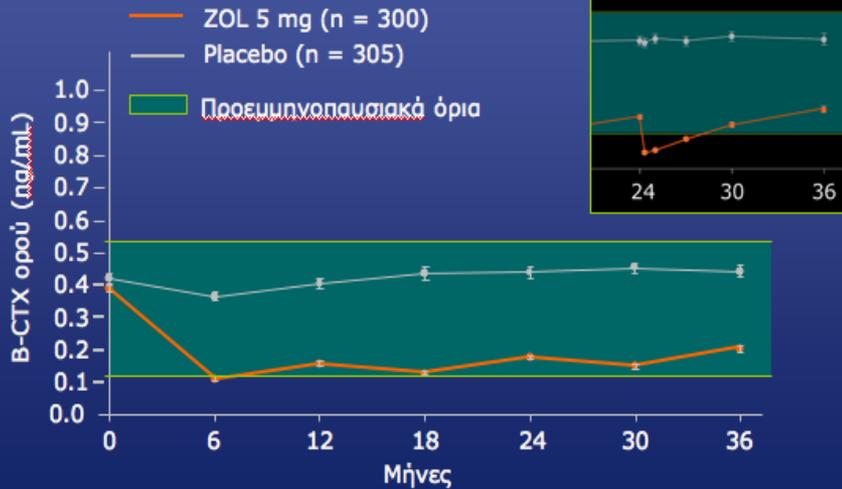
ΣΣ



Ισχίο

# Δείκτες οστικού μεταβολισμού

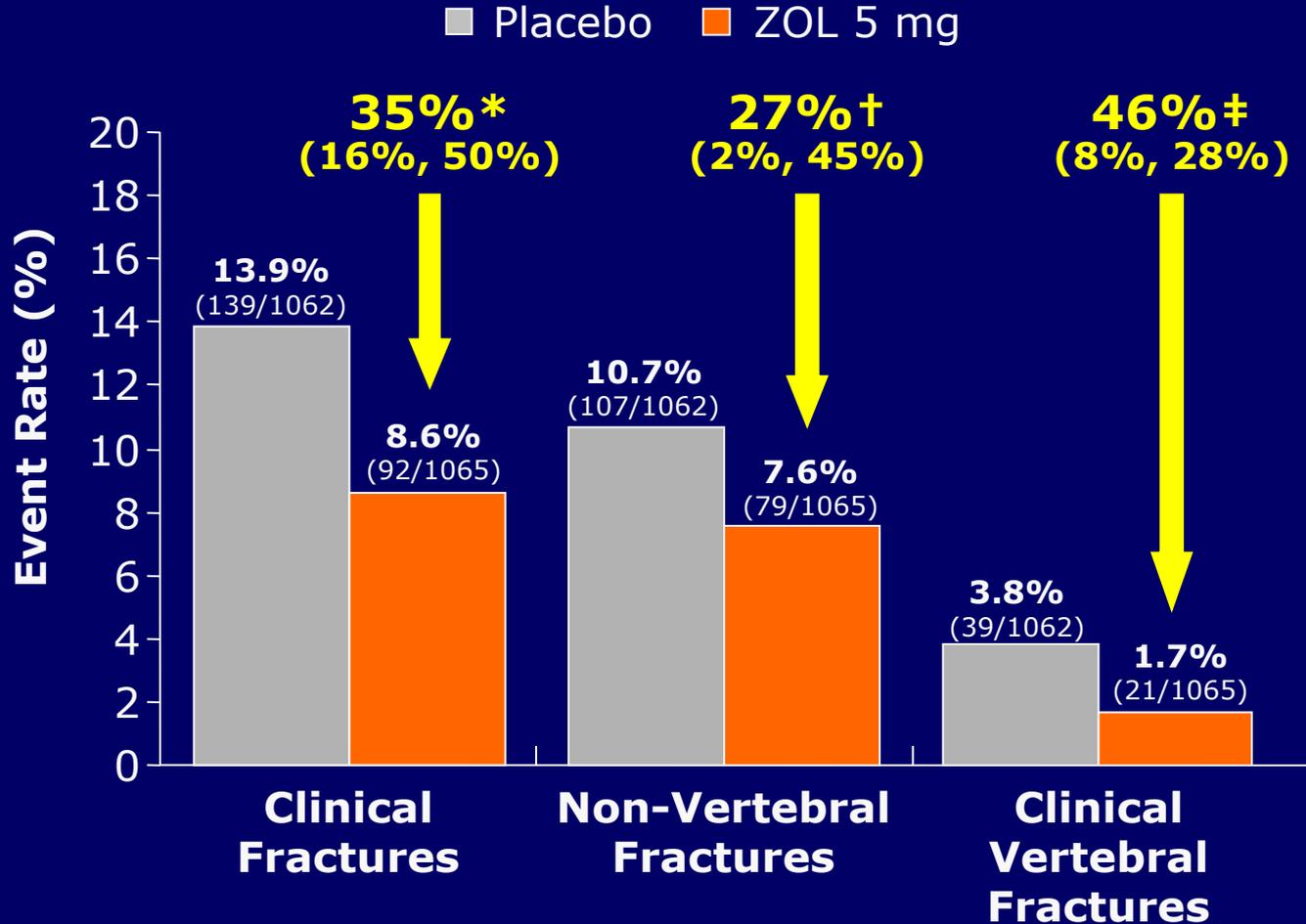
**B-CTX ορού**  
(Λεπτομέρεια, μήνες 24-36)



**The Effect of Once Yearly  
Zoledronic Acid 5 mg on New Fractures and  
Mortality After Hip Fracture: The HORIZON-  
Recurrent Fracture Trial  
HORIZON 2310**

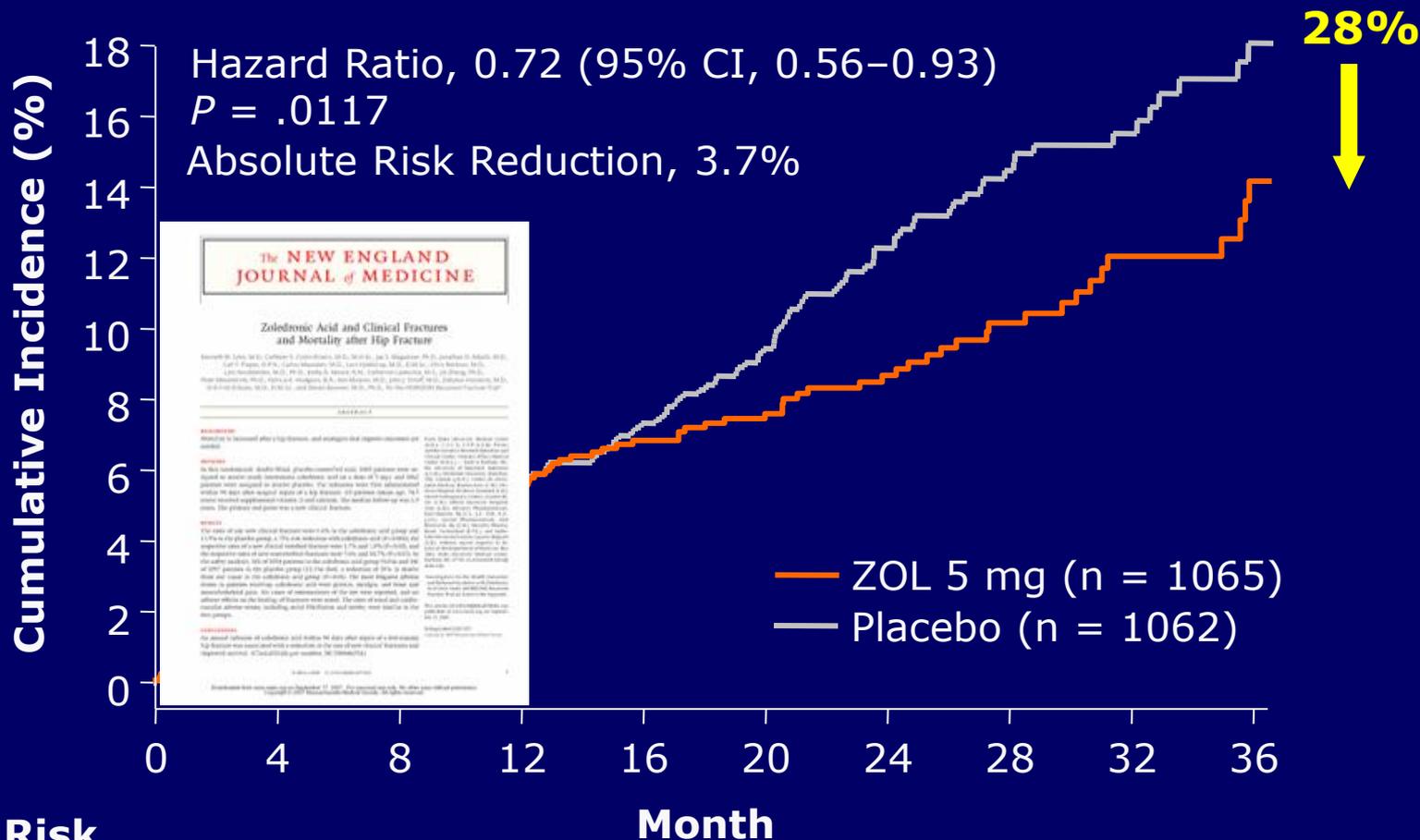
# HORIZON 2310

Το Zoledronic acid 5 mg μείωσε τον κίνδυνο κατάγματος κατά τη διάρκεια του χρόνου



\* $P = .0012$ ; † $P = .0338$ ; ‡ $P = .0210$ , relative risk reduction vs placebo; NS = not significant.  
Values above bars are cumulative event rates based on Kaplan-Meier estimates at Month 24.  
Lyles KW, et al. *N Engl J Med*. 2007.

# Το ζολεδρονικό οξύ 5 mg μειώνει την θνησιμότητα από οποιοδήποτε αίτιο κατά 28% σε 3 έτη



## No. at Risk

	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36
ZOL 5 mg	1054	1029	987	943	806	674	507	348	237	144
Placebo	1057	1028	993	945	804	681	511	364	236	149

Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis(HORIZON):a multicentre,double-blind,double-dummy,randomised controlled trial.

## **Horizon 2306**

Reid DM,Devogelaer JP et al Lancet 2009

# Effects of Intravenous Zoledronic Acid Once Yearly on Bone Remodeling and Bone Structure

Robert R Recker,<sup>1</sup> Pierre D Delmas,<sup>2</sup> Johan Halse,<sup>3</sup> Ian R Reid,<sup>4</sup> Steven Boonen,<sup>5</sup> Pedro A García-Hernandez,<sup>6</sup> Jerzy Supronik,<sup>7</sup> E Michael Lewiecki,<sup>8</sup> Luis Ochoa,<sup>9</sup> Paul Miller,<sup>10</sup> Huilin Hu,<sup>11</sup> Peter Mesenbrink,<sup>11</sup> Florian Hartl,<sup>12</sup> Juerg Gasser,<sup>13</sup> and Erik F Eriksen<sup>13</sup>

**ABSTRACT:** In a substudy of the HORIZON pivotal fracture trial, in which yearly intravenous zoledronic acid 5 mg was found to significantly reduce risk of various fracture types in patients with postmenopausal osteoporosis, 152 patients underwent bone biopsy. Zoledronic acid reduced bone turnover by 63% and preserved bone structure and volume, with evidence of ongoing bone remodeling in 99% of biopsies obtained.

Το ζολεδρονικό οξύ προκάλεσε 63% (μέσος όρος 71%) **μείωση** της οστικής ανακατασκευής και του αριθμού μονάδων ενεργοποίησης

Μείωση του πάχους και ο όγκος του οστεοειδούς

Διατήρηση της **αρχιτεκτονικής** του σπογγώδους οστού

Αύξηση του MAR\* (**mineral apposition rate**), δείχνει φυσιολογική επιμετάλλωση του νεοσχηματιζόμενου οστού .

Αυτό το αποτέλεσμα αντικρούει την παρουσία καταστολής των οστεοβλαστών από το ζολεδρονικό οξύ. Μάλλον, η οστεοβλαστική δραστηριότητα βελτιώθηκε με το ζολεδρονικό οξύ πέρα από το placebo.

Αποδεικνύεται ότι **ενεργοποιεί τους οστεοβλάστες**

\* Η MAR αντανακλά την οστεοπαραγωγική ικανότητα των μεμονωμένων ομάδων οστεοβλαστών στο επίπεδο οστεοπαραγωγικής μονάδας

Manuscript Number: J1004313R1

Title: Bone Material Properties in Actively Bone-Forming Trabeculae in Postmenopausal Women With Osteoporosis After Three Years of Treatment With Once-Yearly Zoledronic Acid

Article Type: Original Study

Section/Category: Basic

Keywords: bisphosphonate; bone mineralization; osteoporosis; infusion; zoledronic acid

Corresponding Author: Dr. Eleftherios P. Paschalis, PhD

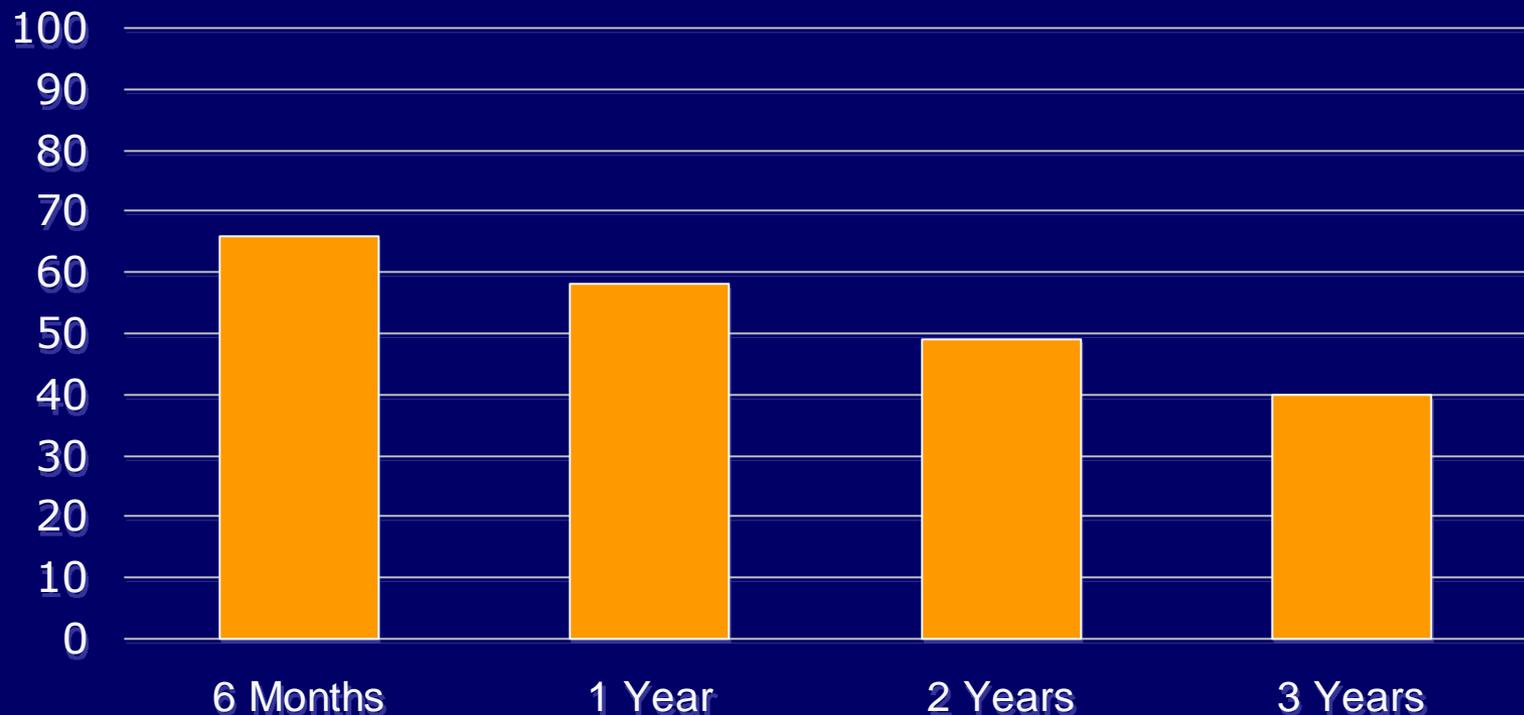
Corresponding Author's Institution: Ludwig Boltzmann Institute of Osteology, Hanusch Hospital of WGKK and AUVA Trauma Centre Meidling, 4th Med. Dept. Hanusch Hospital, Vienna, Austria

First Author: Sonja Gamsjaeger

Order of Authors: Sonja Gamsjaeger; Birgit Buchinger; Elizabeth Zwettler; Robert Recker; Dennis Black; Juerg A Gasser; Erik F Eriksen; Klaus Klaushofer; Eleftherios P. Paschalis, PhD

**Abstract:** Zoledronic acid (ZOL), a third-generation aminobisphosphonate, showed pronounced antifracture efficacy in a phase III clinical trial (Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly-Pivotal Fracture Trial [HORIZON-PFT]) when administered yearly (5-mg infusions of ZOL), producing significant reductions of morphometric vertebral, clinical vertebral, hip, and nonvertebral fractures by 70%, 77%, 41%, and 25%, respectively, over a 3-yr period. The purpose of the present study was to analyze the biopsies obtained during the HORIZON clinical trial (152 patients, 82 ZOL and 70 placebo) by means of Raman microspectroscopy (a vibrational spectroscopic technique capable of analyzing undecalcified bone tissue with a spatial resolution of  $\sim 0.6 \mu\text{m}$ ) to determine the effect of ZOL therapy on bone material properties (in particular mineral/matrix ratio, lamellar organization, carbonate and proteoglycan (based on spectral identification of glycosaminoglycan) content, and mineral maturity/crystallinity) at similar tissue age (based on the presence of tetracycline double labels). The results indicated that while ZOL administration increased the mineral/matrix ratio compared to placebo, it also resulted in mineral crystallites with a quality profile (based on carbonate content and maturity/crystallinity characteristics) of younger (with respect to tissue age) bone. Since the comparisons between ZOL- and placebo-receiving patients were performed at similar tissue age at actively forming bone surfaces, these results suggest that ZOL may be exerting an effect on bone matrix formation in addition to its well-established antiresorptive effect, thereby contributing to its antifracture efficacy.

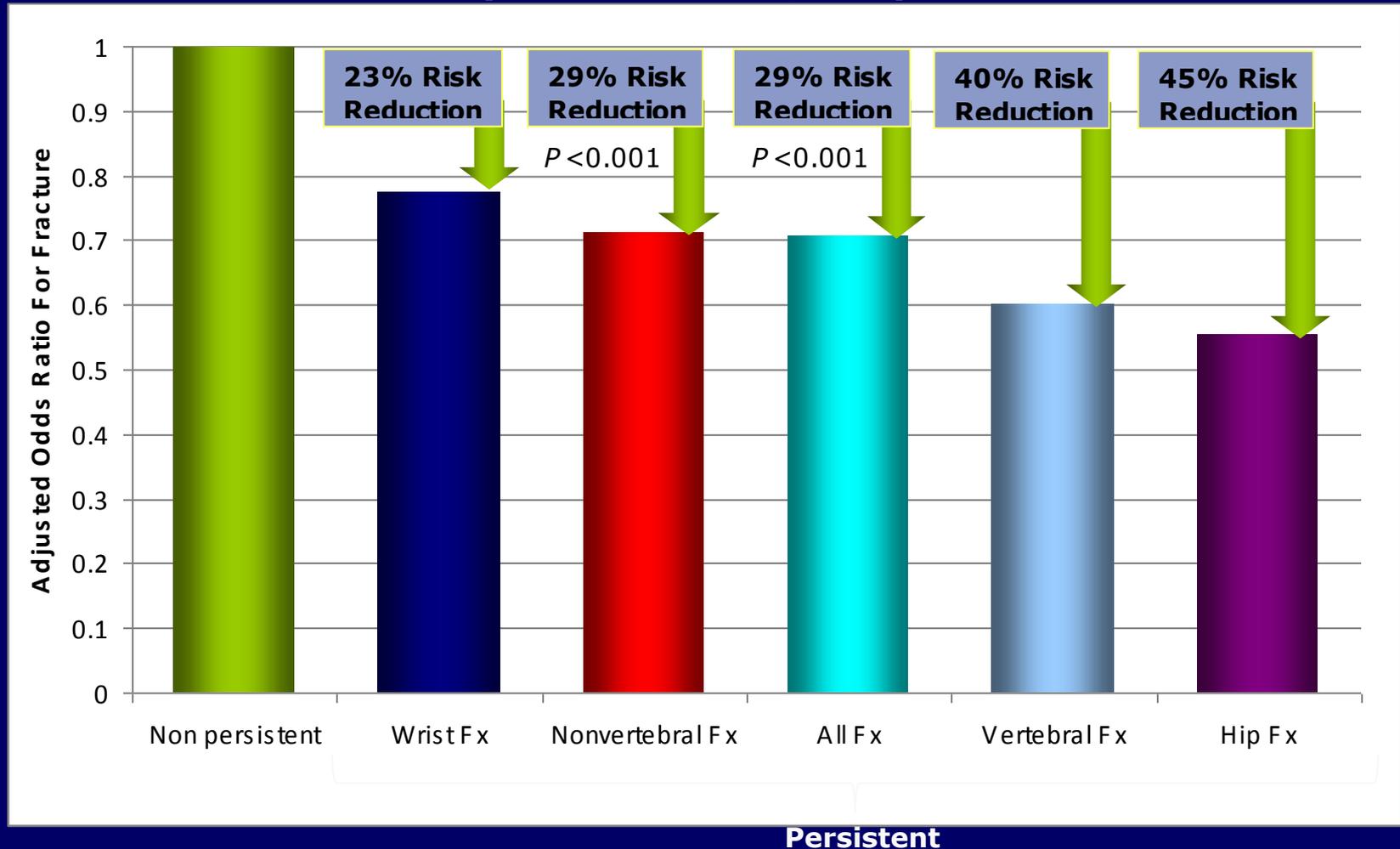
# Η συμμόρφωση στη θεραπεία με διφωσφονικά μειώνεται με την πάροδο του χρόνου



**Το ποσοστό των ασθενών που συμμορφώθηκαν στη θεραπεία με διφωσφονικά μειώθηκε από το 66% μετά από 6 μήνες μετέπειτα παρακολούθησης σε 40% μετά από 3 έτη μετέπειτα παρακολούθησης**

# Persistence as a Main Determinant of Antifracture Efficacy

2-year data in 35,537 patients



Odds ratio using logistic regression to adjust for baseline covariates  
Persistence=Refill gap  $\leq 30$  days; non persistence=refill gap  $> 30$  days  
Siris E, et al. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:1013-1022.

# Ερωτηματολόγιο για την προτίμηση των ασθενών Υποπληθυσμοί θεραπείας και πρόληψης

