

Η μακροχρόνια διαχείριση της θεραπευτικής αγωγής στην Οστεοπόρωση

Αλέξιος Ηλιόπουλος
Ρευματολογικό Τμήμα ΝΙΜΤΣ



Σύγκρουση συμφερόντων Conflict of interest

Τιμητική αμοιβή ομιλητού για την παρουσίαση από τη MSD

Εκπαιδευτικές-ερευνητικές-συμβουλευτικές επιχορηγήσεις την τελευταία διετία:

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

Περίγραμμα της παρουσίασης

- Δεδομένα αποτελεσματικότητας στην μακροχρόνια χορήγηση των θεραπευτικών παραγόντων στην οστεοπόρωση
- 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;

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 	+		

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)

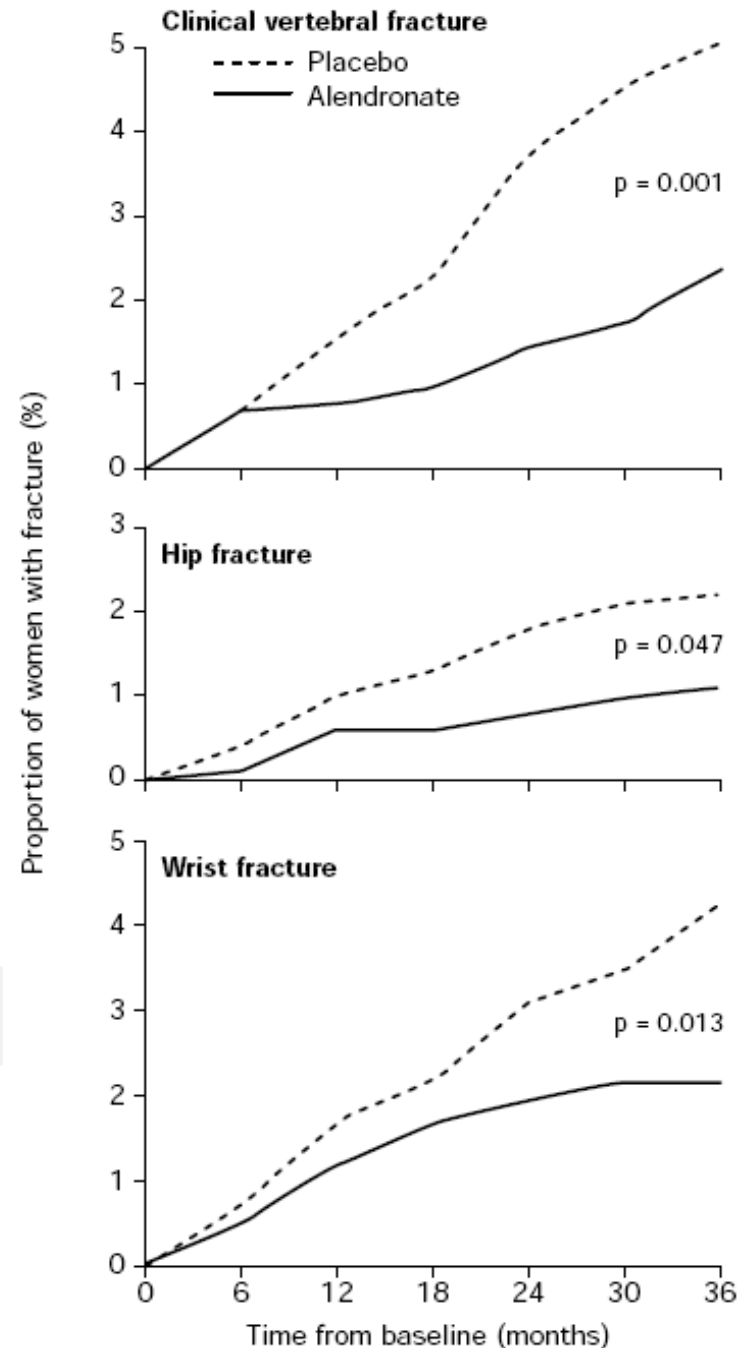
Recommendation 6: ACP recommends that clinicians should make the decision whether to treat osteopenic women 65 years of age or older who are at a high risk for fracture based on a discussion of patient preferences, fracture risk profile, and benefits, harms, and costs of medications. (Grade: weak recommendation;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

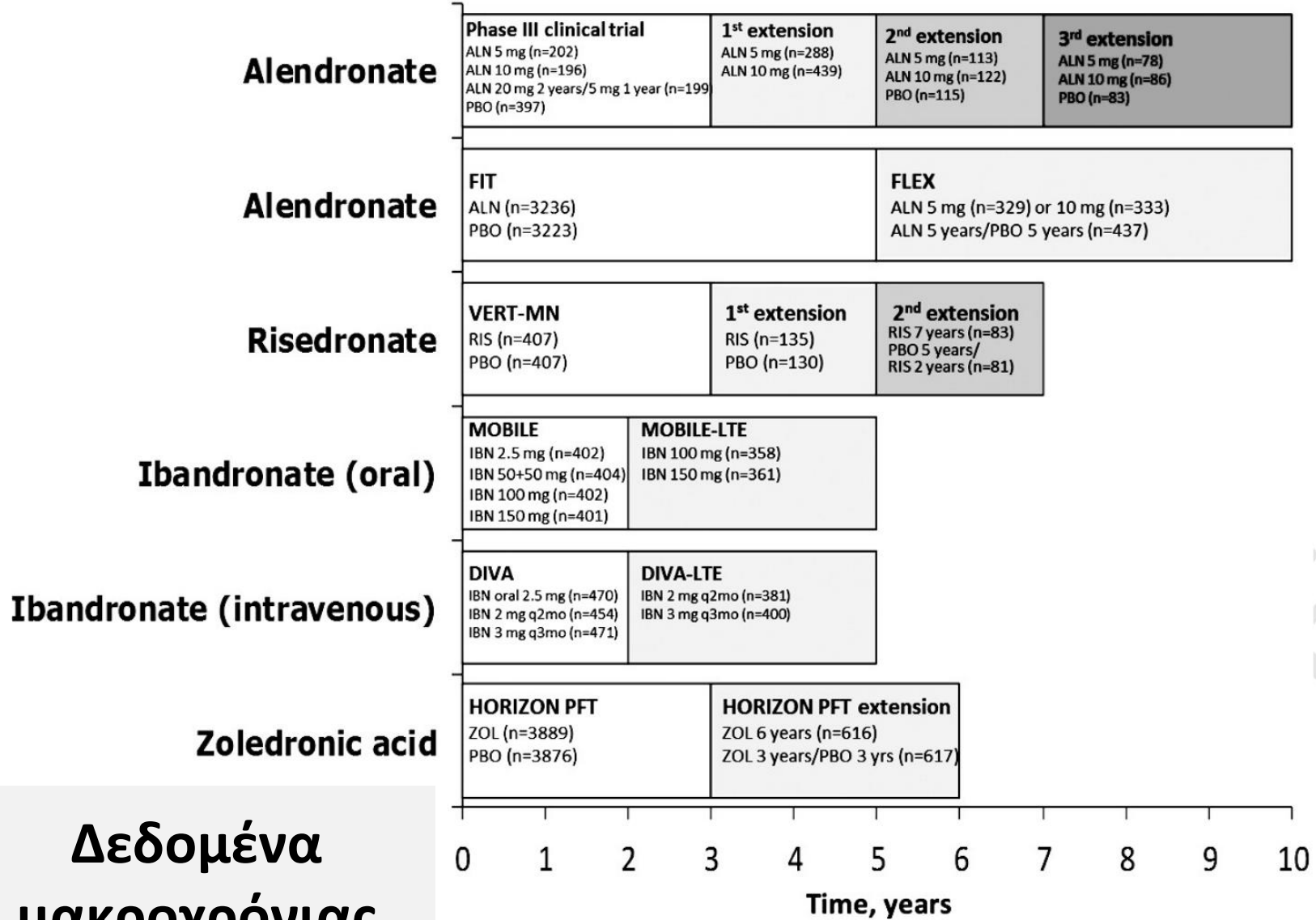
1997: Η είσοδος της αλενδρονάτης στην κλινική πράξη

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

Ποια είναι η διάρκεια της θεραπείας;

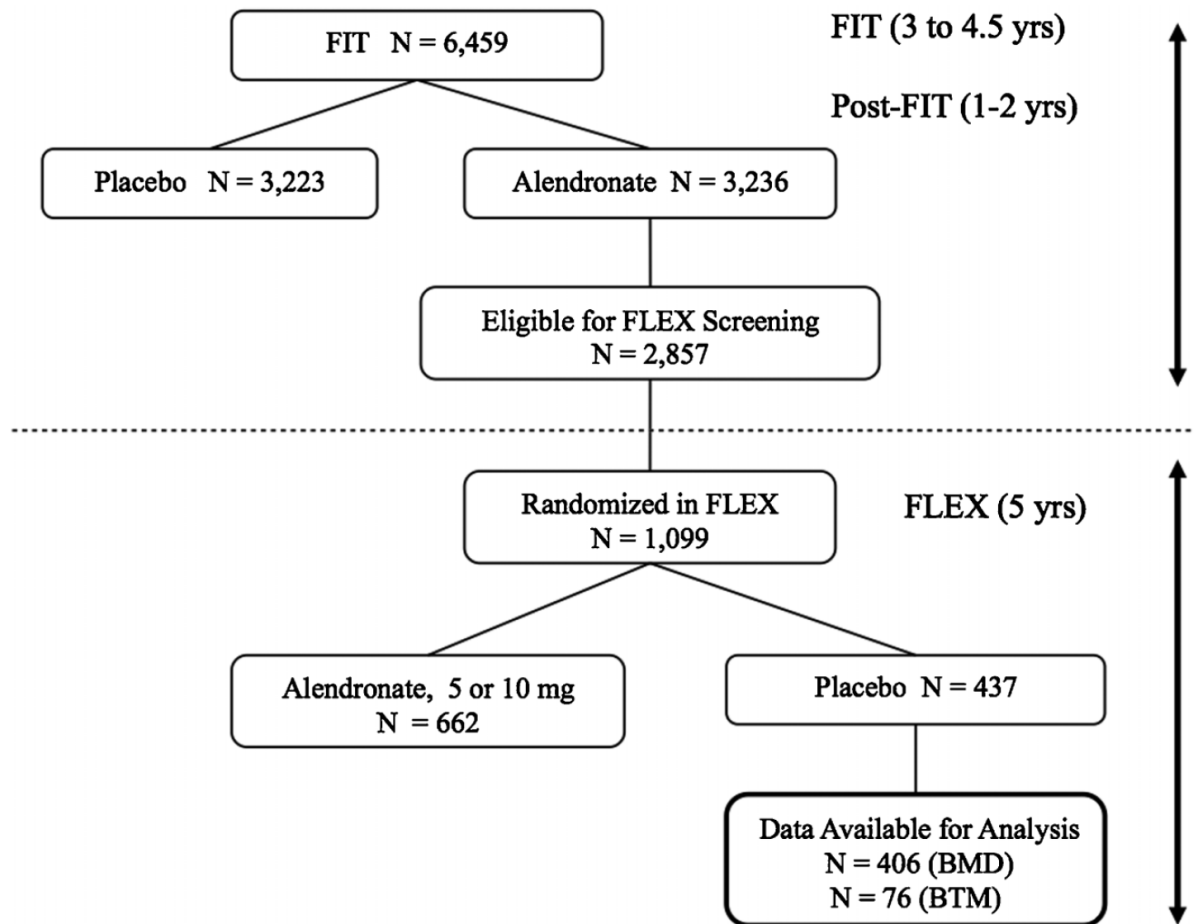
Black DM et al, Lancet 1996; 348: 1535-41



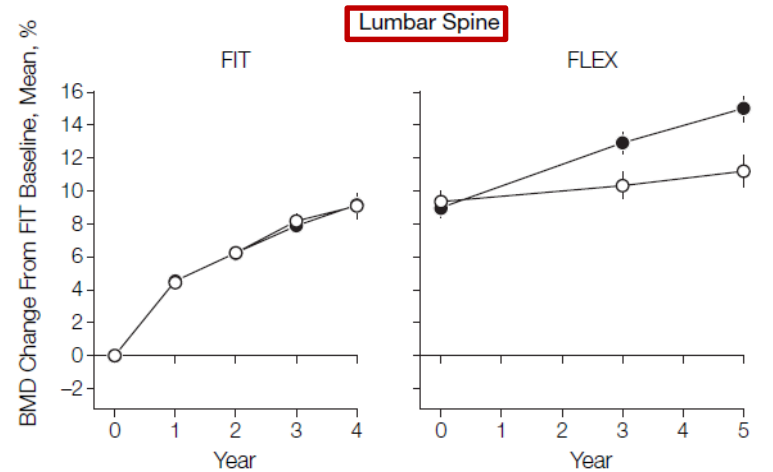
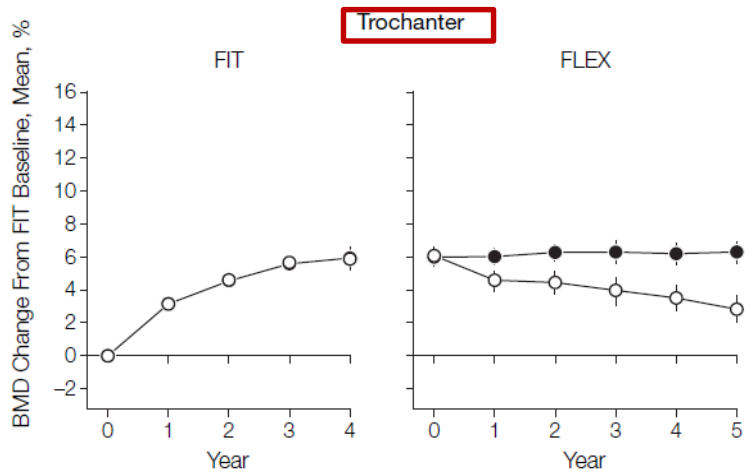
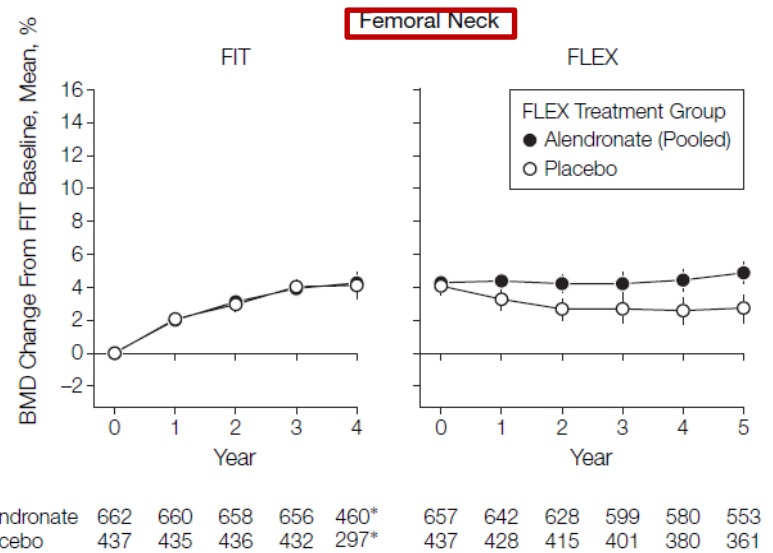
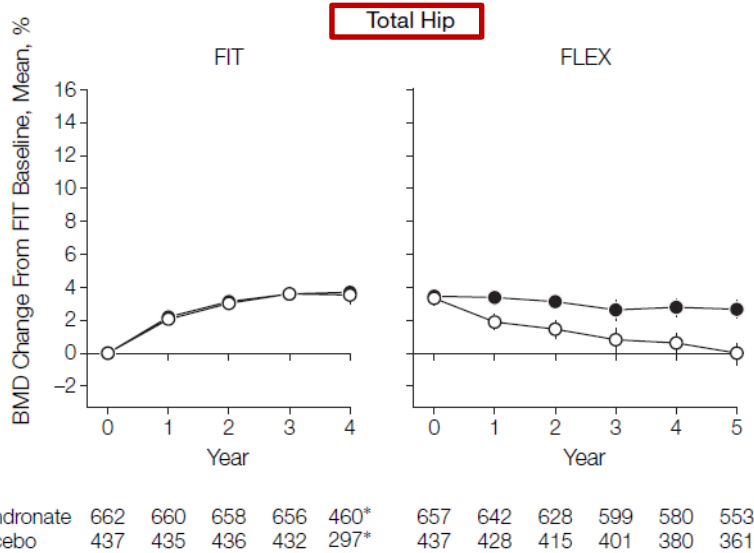


**Δεδομένα
μακροχρόνιας
χορήγησης ΔΦ**

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

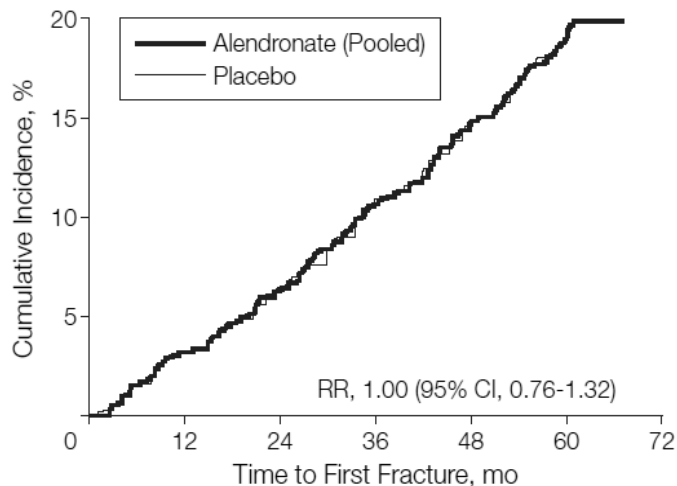


FLEX: Μεταβολή BMD στη δεύτερη 5ετία



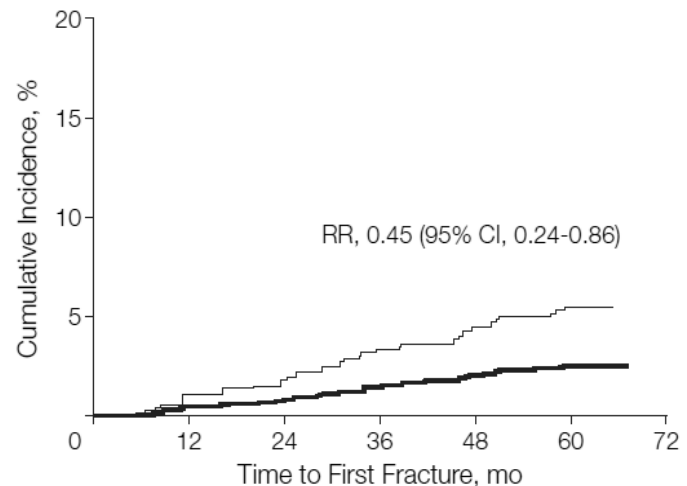
FLEX: Καμπύλη επιβίωσης για το πρώτο μη σπονδυλικό κάταγμα ή κλινικό σπονδυλικό κάταγμα στη δεύτερη 5ετία συνεχούς λήψης αλενδρονάτης

Nonvertebral Fractures



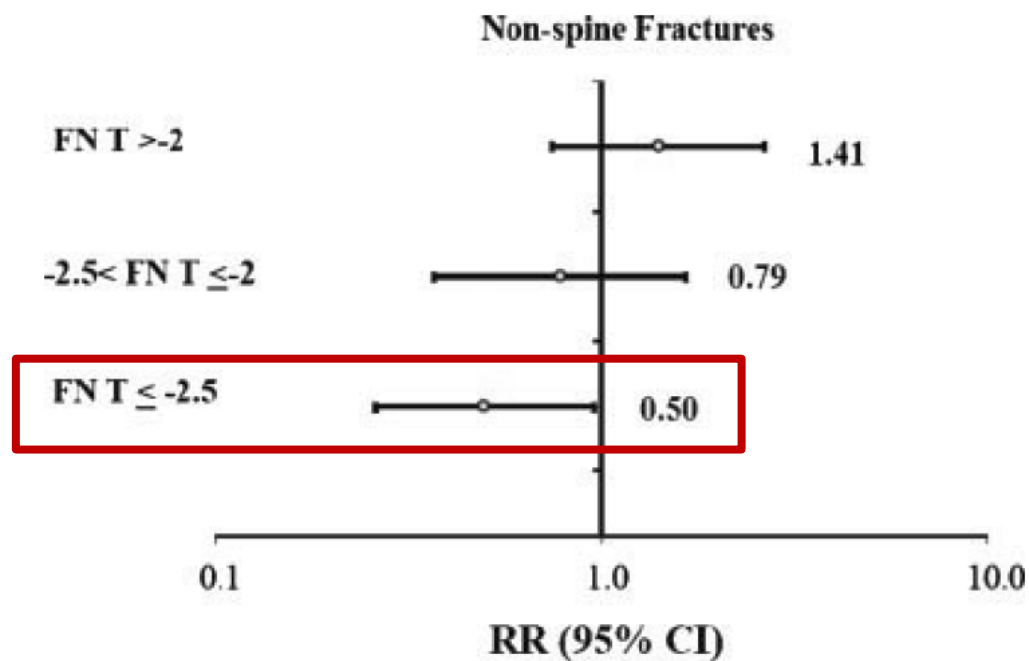
No. at Risk		0	12	24	36	48	60
Placebo		437	421	410	396	373	355
Alendronate		662	642	619	585	565	537

Clinical Vertebral Fractures



No. at Risk		0	12	24	36	48	60
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



Ανεπιθύμητες ενέργειες των ΔΦ

Table 2
Overview of side effects associated with bisphosphonates

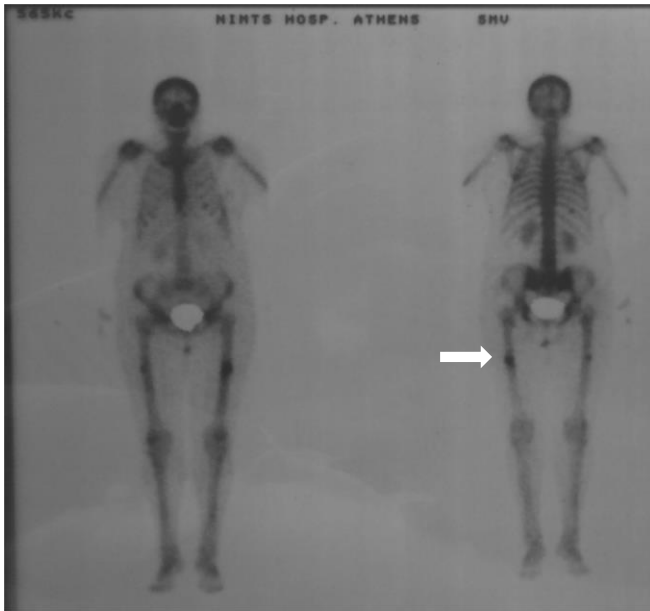
Side Effect	Upper Gastrointestinal Tract Discomfort	Acute Phase Response	Renal Insufficiency	AFFs	Osteonecrosis of the Jaw	Ocular Inflammation	Severe Musculoskeletal Pain	Esophageal Cancer	Afib
Incidence	Common with oral BPs	Common with initial IV BP infusion	Rare, mostly with IV BPs	Rare ^a	Rare ^a	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

Άτυπα κατάγματα του μηριαίου από ΔΦ



- Γυναίκα ηλικίας 62 ετών, σε συνεχή λήψη ΔΦ από 10ετίας
- Άλγος στη μεσότητα των μηρών από εξαμήνου
- Πλήρης εργαστηριακός έλεγχος χωρίς ευρήματα

Ιδία περίπτωση

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



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

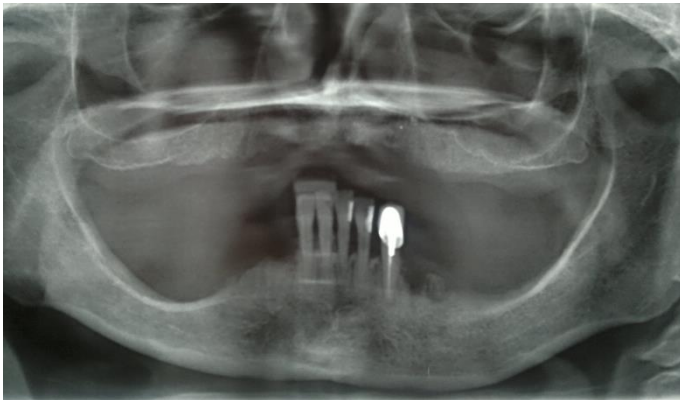
The findings support a good benefit:risk with alendronate in terms of bone health for over 10 years of continuous use

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

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

Denosumab, ΔΦ και ΟΝJ



- Γυναίκα ηλικίας 65 ετών έλαβε αγωγή με ζολενδρονικό οξύ 5mg τον Μάρτιο του 2011 και τον Μάρτιο του 2012
- Λόγω πτώσης της οστικής πυκνότητας, έλαβε αγωγή με Denosumab τον Απρίλιο του 2012 και τον Οκτώβριο του 2012
- Το Νοέμβριο του 2012 μετά εξαγωγή οδόντος παρουσίασε οστεονέκρωση της γνάθου

Οι τελευταίες οδηγίες για τη μακροχρόνια χορήγηση των ΔΦ στην οστεοπόρωση

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. Bauer³, Pauline M. Camacho, Bart L. Clarke⁴, Gregory A. Clines⁵, Juliet E. Compston⁶, Matthew T. Drake⁴, Beatrice J. Edwards⁷, Murray J. Favus⁸, Susan L. Greenspan⁹, Ross McKinney Jr.¹⁰, Robert J. Pignolo¹¹, and Deborah E. Sellmeyer¹²

¹ McGuire VA Medical Center

² American University of Beirut-Medical Center

³ University of California, San Francisco

⁴ Mayo Clinic College of Medicine

⁵ University of Michigan

⁶ University of Cambridge School of Clinical Medicine

⁷ MD Anderson Cancer Center

⁸ University of Chicago

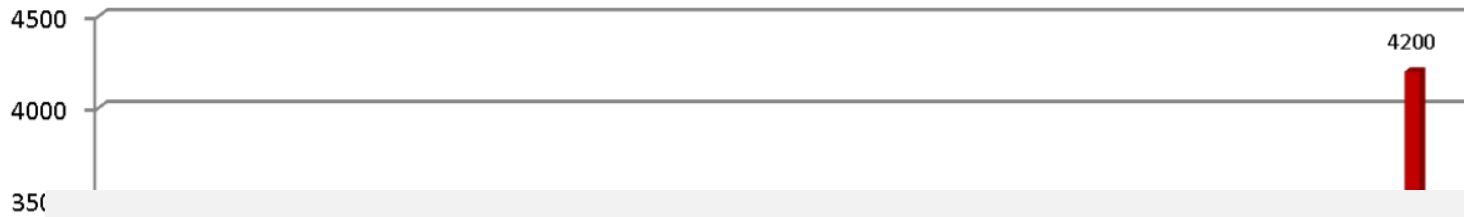
⁹ University of Pittsburgh

¹⁰ Duke University School of Medicine

¹¹ University of Pennsylvania

¹² The Johns Hopkins Bayview Medical Center

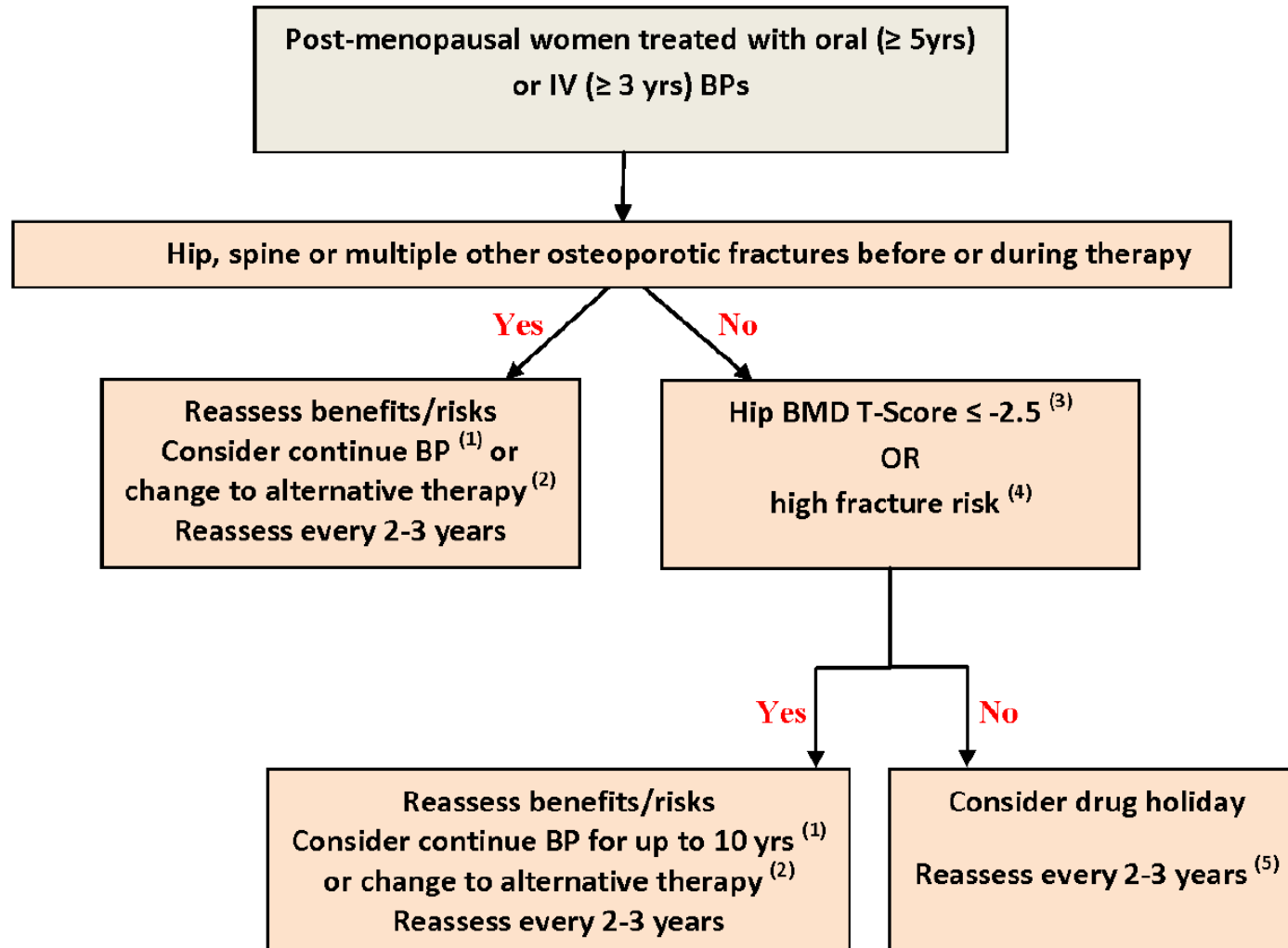
Κίνδυνοι από μακροχρόνια χορήγηση ΔΦ και άλλα προβλήματα υγείας



Ο κίνδυνος κατάγματος μειώνεται σημαντικά με τα ΔΦ, και παραμένει πολύ υψηλότερος από τον κίνδυνο εμφάνισης ONJ (185 φορές) ή AFF (4835 φορές)



Αλγόριθμος θεραπείας σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση σε μακροχρόνια χορήγηση ΔΦ



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%

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

Παραμονή στην οστεοπωρωτική 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;

BMD Changes and Predictors of Increased Bone Loss in Postmenopausal Women After a 5-Year Course of Alendronate

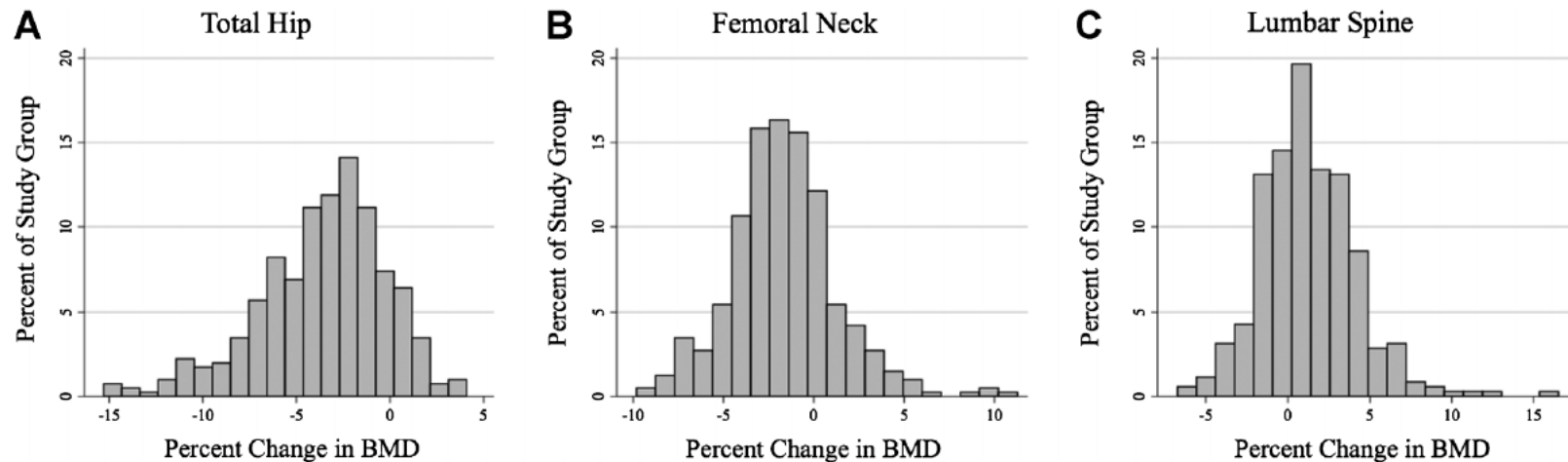


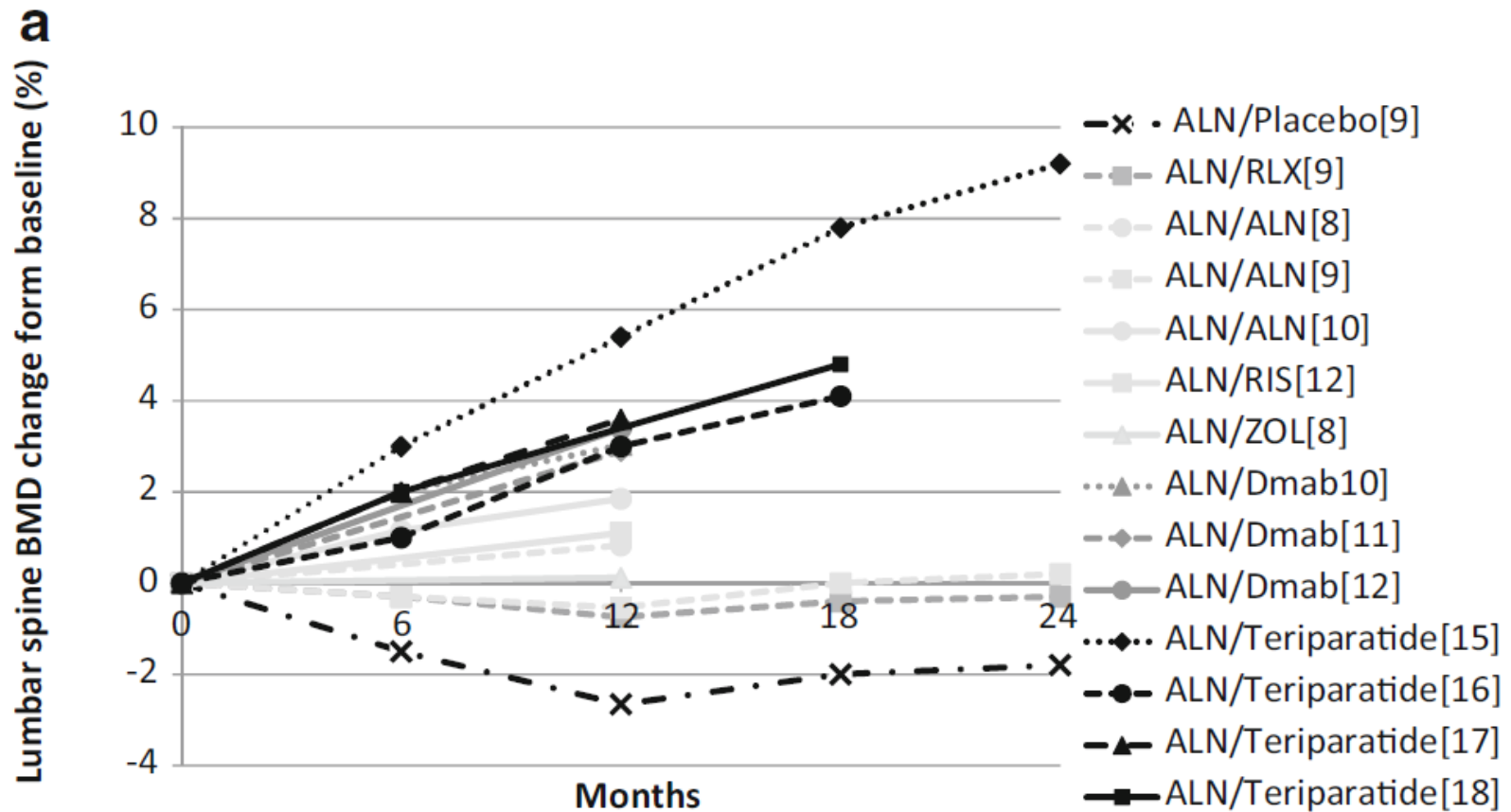
Fig. 2. Distribution of 5-year % change in bone mineral density (BMD) after discontinuing alendronate at the total hip (A), femoral neck (B), and lumbar spine (C).

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

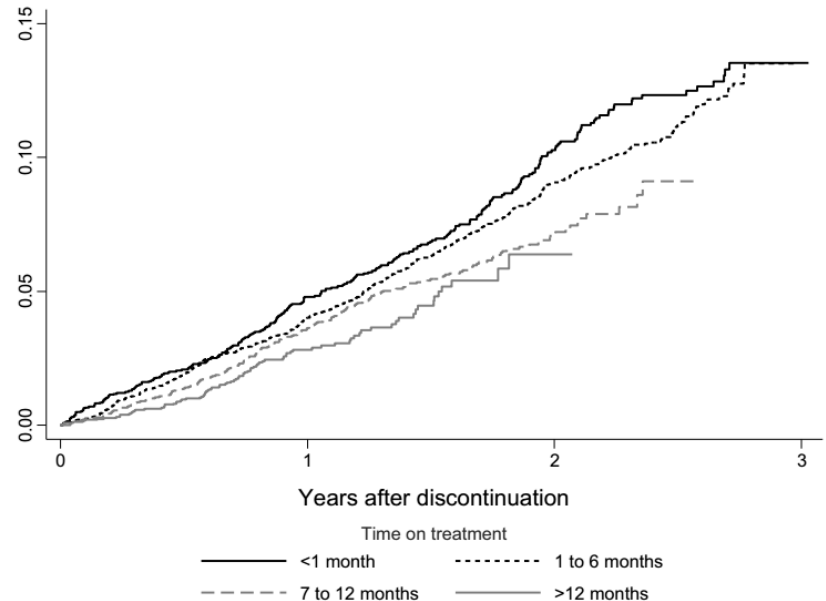
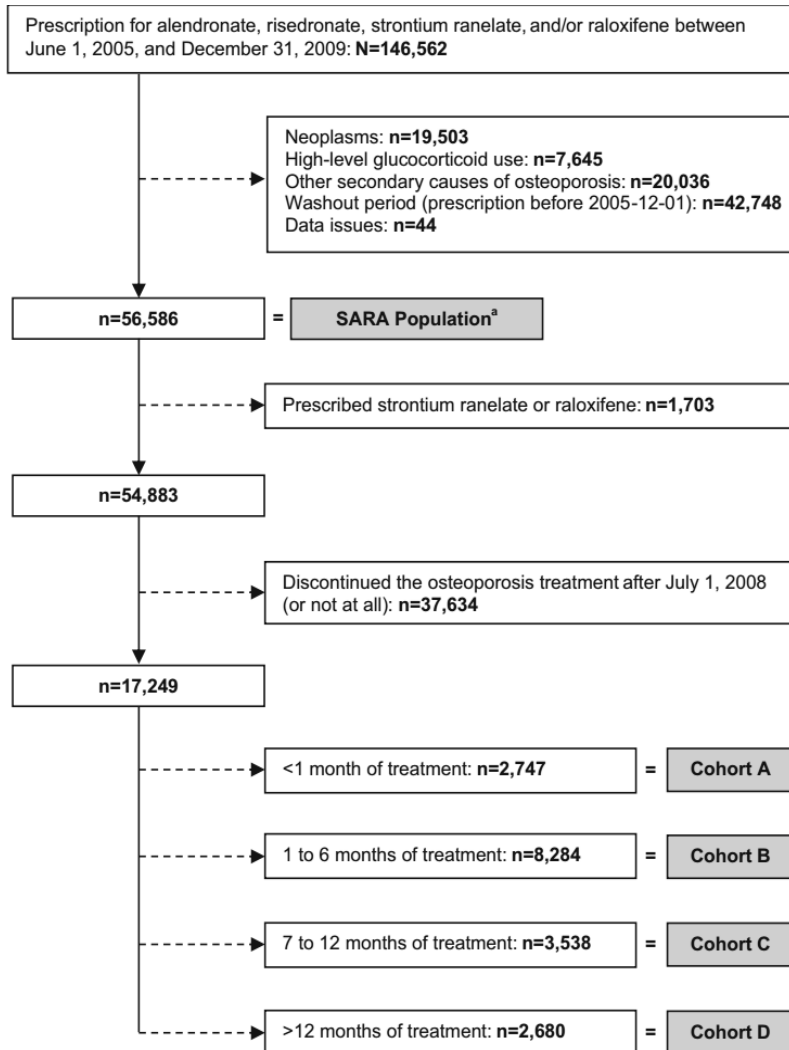
Τι συμβαίνει μετά την διακοπή της θεραπείας με αλενδρονάτη;

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

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

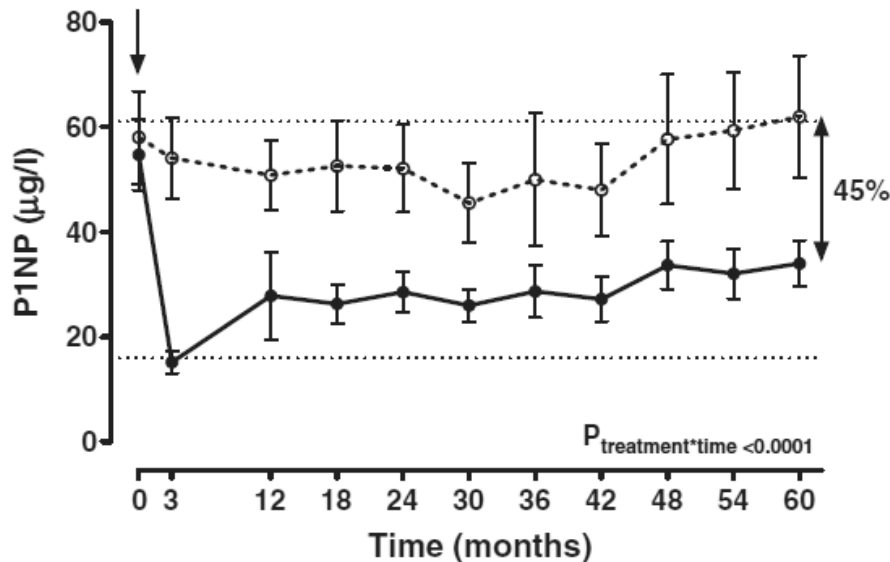
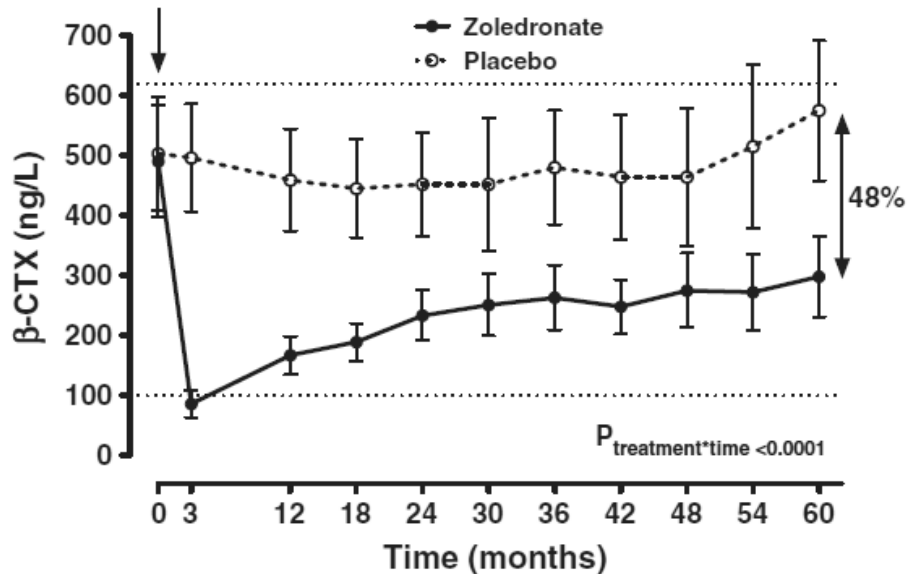


Υπολειπόμενη αντικαταγματική προστασία των ΔΦ μετά την διακοπή τους



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

Πόσο διαρκεί μία έγχυση ζολενδρονικού 5mg;



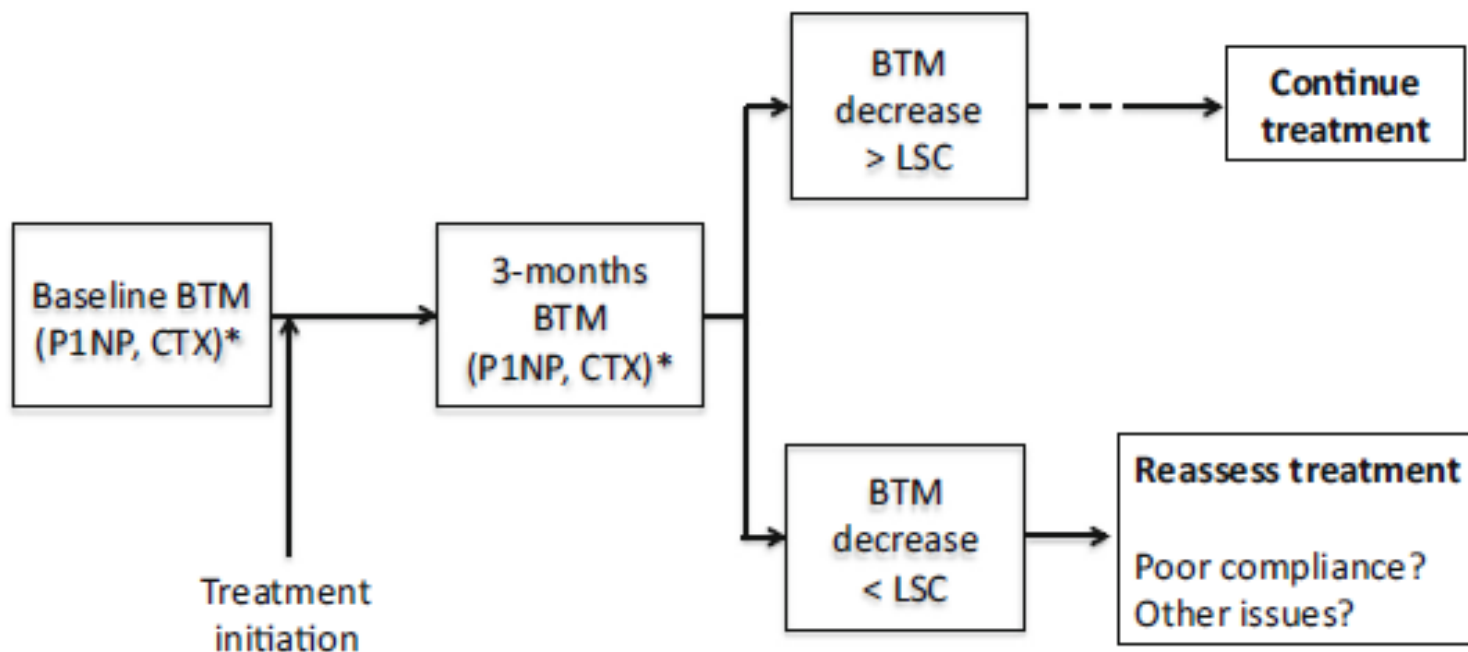
Zoledronate	25		24	15	18
Placebo	25		25	17	17

Ο δείκτης οστικής απορρόφησης β-CTX ήταν χαμηλότερος στην ομάδα του ζολενδρονικού σε όλη την διάρκεια της μελέτης ($P < 0.0001$).

Η μέση τιμή του δείκτη οστικής παραγωγής P1NP ήταν επίσης χαμηλότερα έναντι της ομάδας placebo ($P < 0.0001$).

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

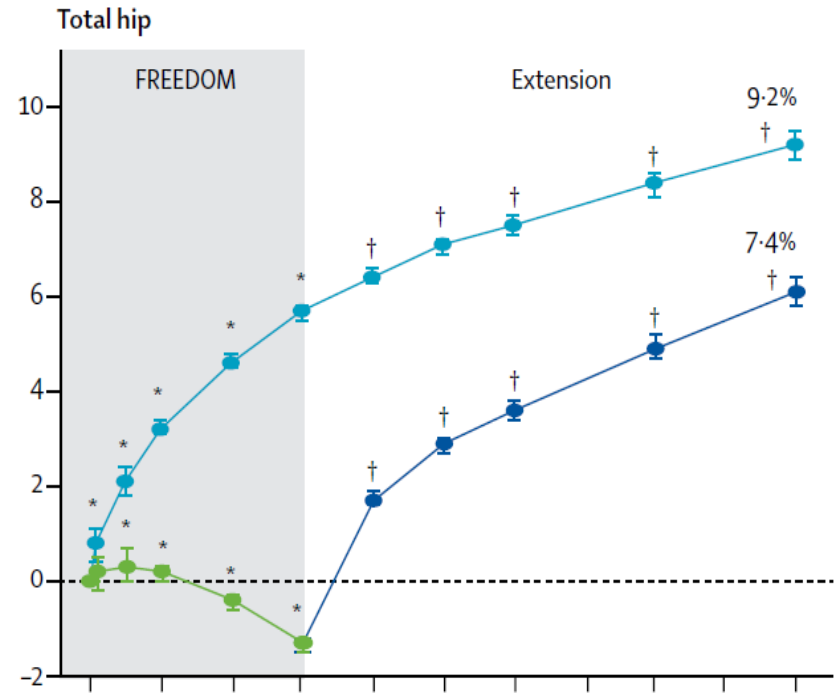
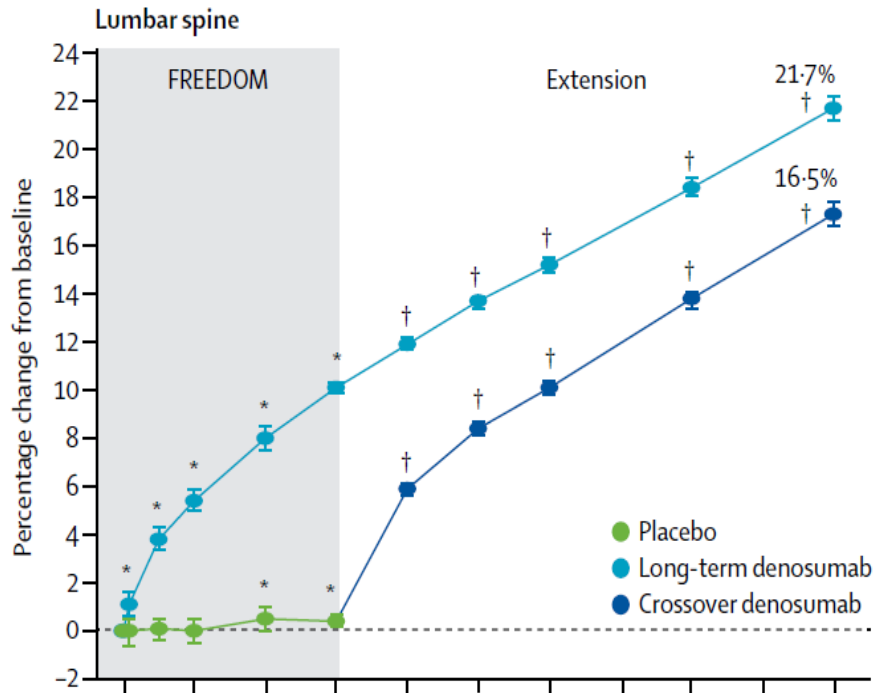
Ο θεραπευτικός κύκλος άλλων φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της οστεοπόρωσης

- Μπορεί να γίνει Drug Holiday σε άλλα αντιοστεοκλαστικά φάρμακα όπως το Denosumab, που επίσης έχει συσχετισθεί όπως τα ΔΦ με ανεπιθύμητες ενέργειες όπως άτυπα κατάγματα του μηριαίου και οστεονέκρωση της γνάθου;
- Τι γίνεται σε περίπτωση ολοκλήρωσης ενός θεραπευτικού κύκλου με τεριπαρατίδη ή Denosumab;

10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension

Henry G Bone, Rachel B Wagman, Maria L Brandi, Jacques P Brown, Roland Chapurlat, Steven R Cummings, Edward Czerwiński, Astrid Fahrleitner-Pammer, David L Kendler, Kurt Lippuner, Jean-Yves Reginster, Christian Roux, Jorge Malouf, Michelle N Bradley, Nadia S Daizadeh, Andrea Wang, Paula Dakin, Nicola Pannaciuilli, David W Dempster, Socrates Papapoulos

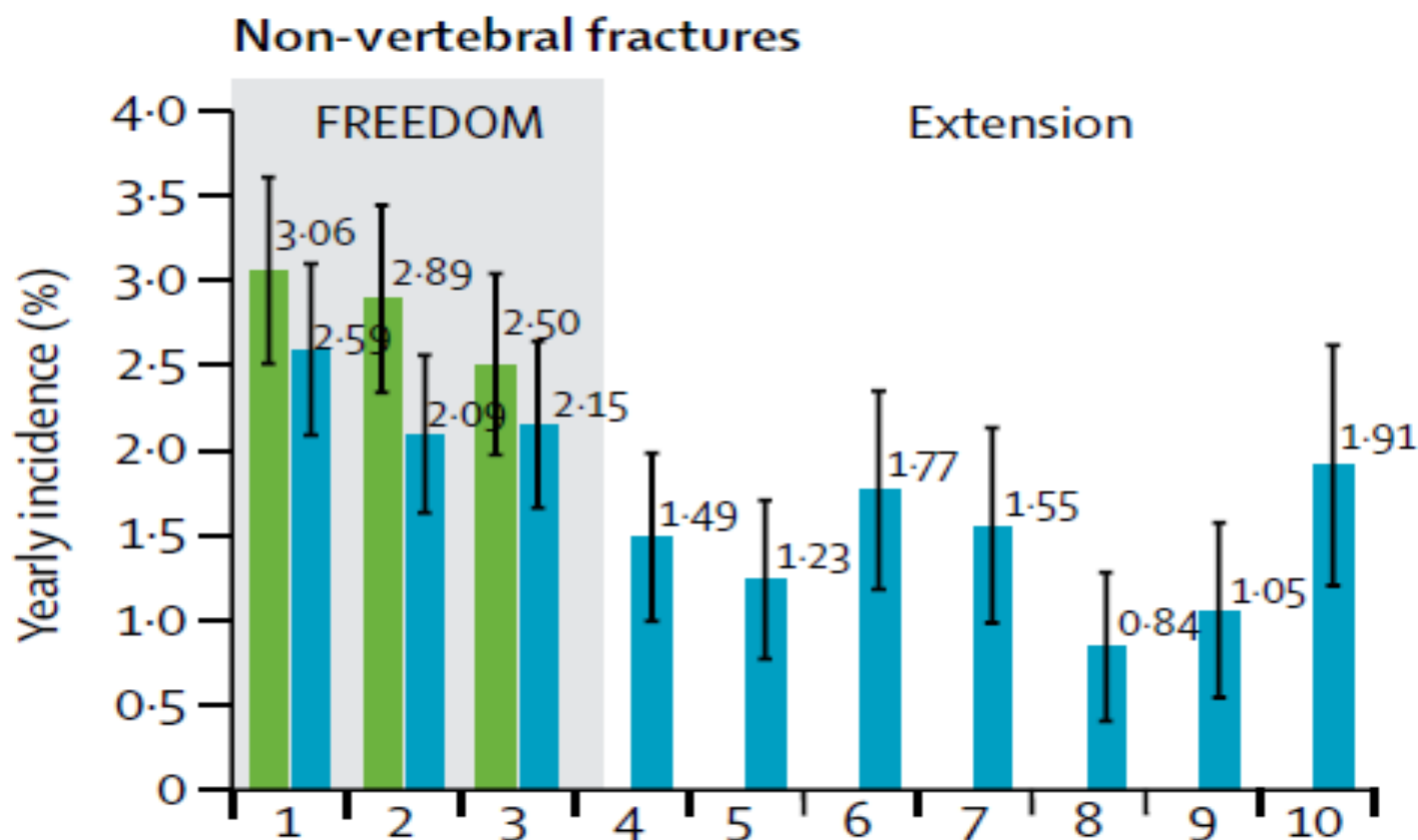
10ετής χορήγηση denosumab



10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension

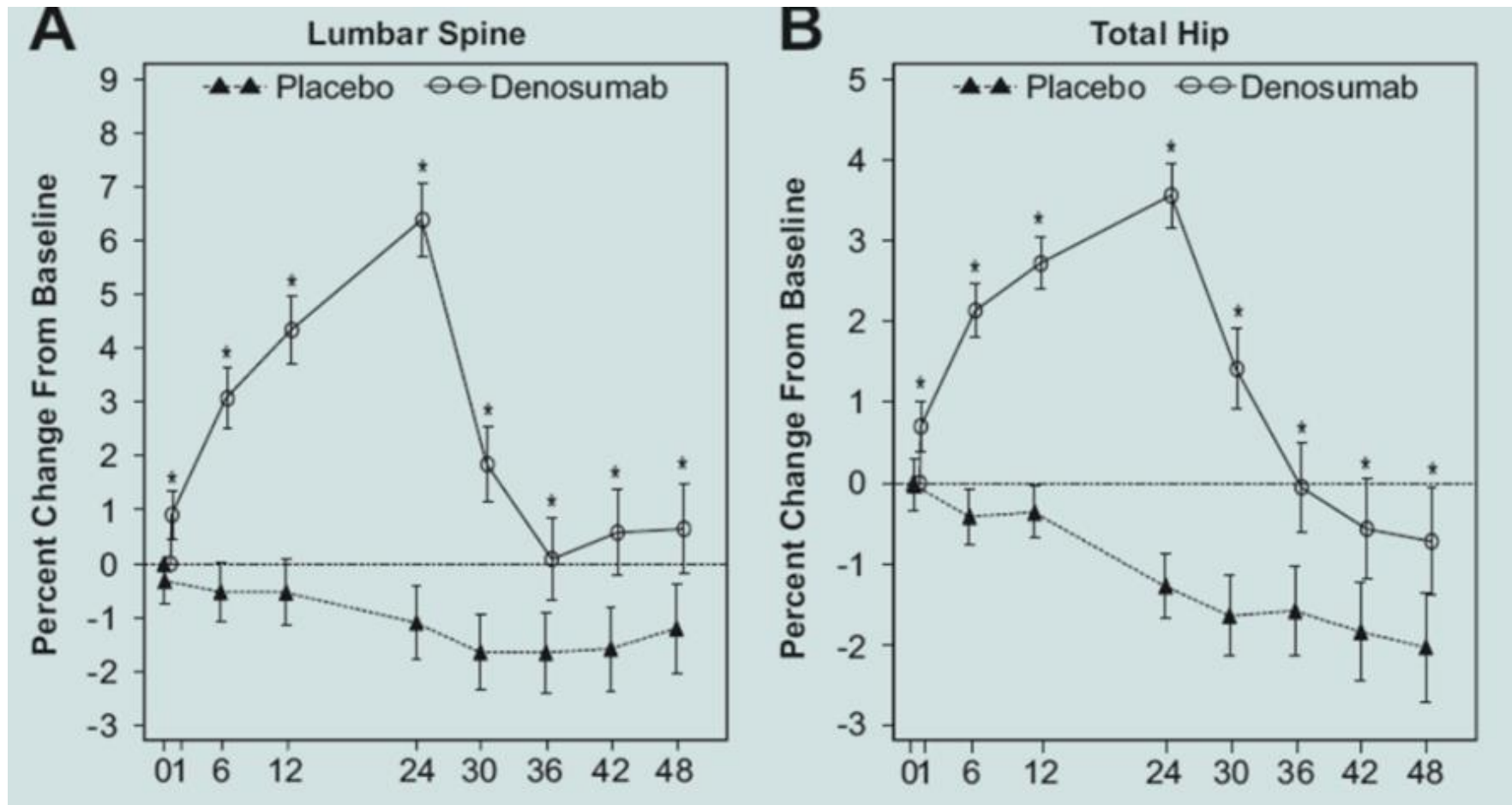
Henry G Bone, Rachel B Wagman, Maria L Brandi, Jacques P Brown, Roland Chapurlat, Steven R Cummings, Edward Czerwiński, Astrid Fahrleitner-Pammer, David L Kendler, Kurt Lippuner, Jean-Yves Reginster, Christian Roux, Jorge Malouf, Michelle N Bradley, Nadia S Daizadeh, Andrea Wang, Paula Dakin, Nicola Pannaciuilli, David W Dempster, Socrates Papapoulos

10ετής χορήγηση denosumab

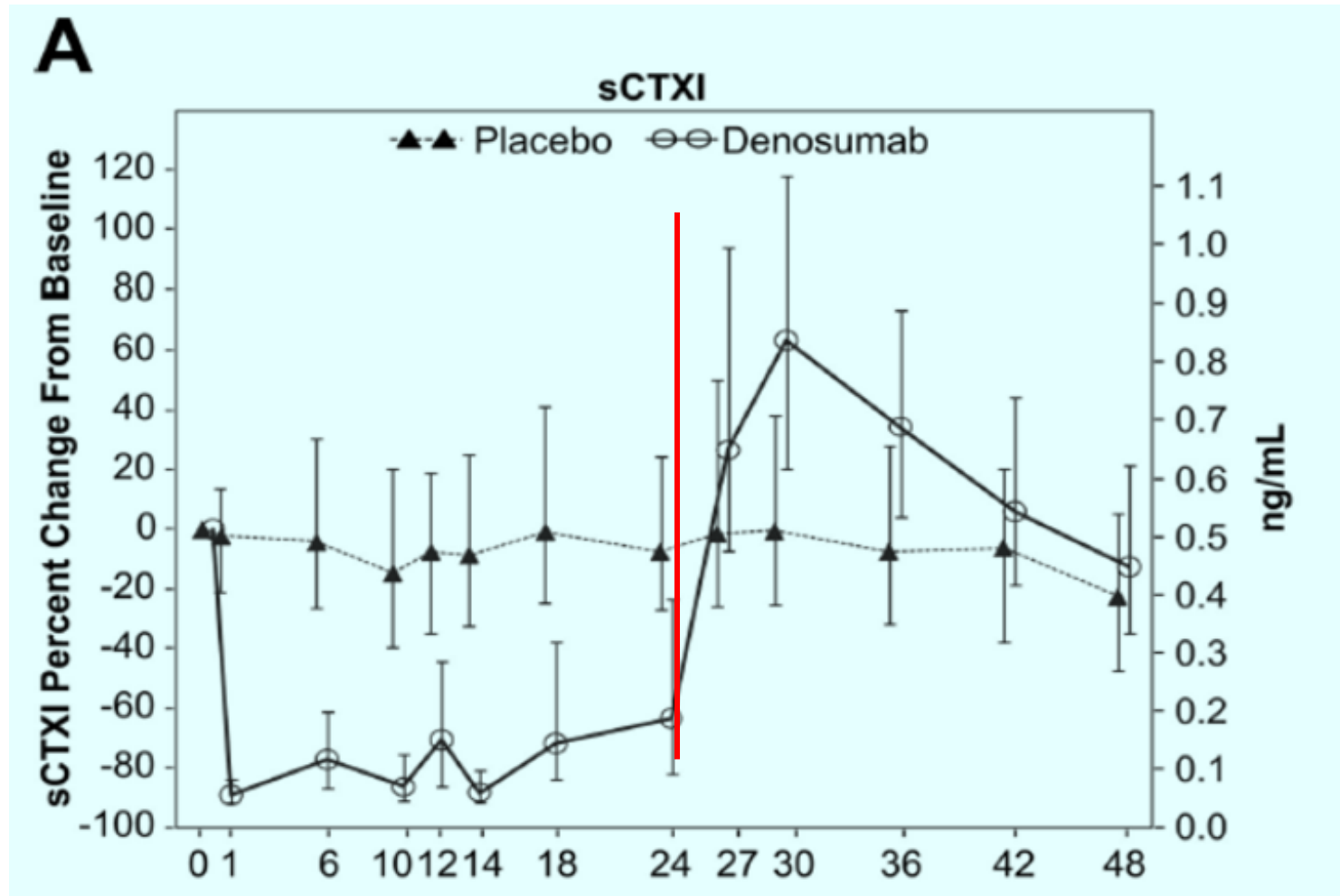


**Ποιος είναι ο θεραπευτικός κύκλος
της αγωγής με denosumab;**

Μεταβολή BMD μετά από διατή αγωγή με Denosumab και διακοπή



Μελέτη της πορείας του CTx μετά την διακοπή του denosumab



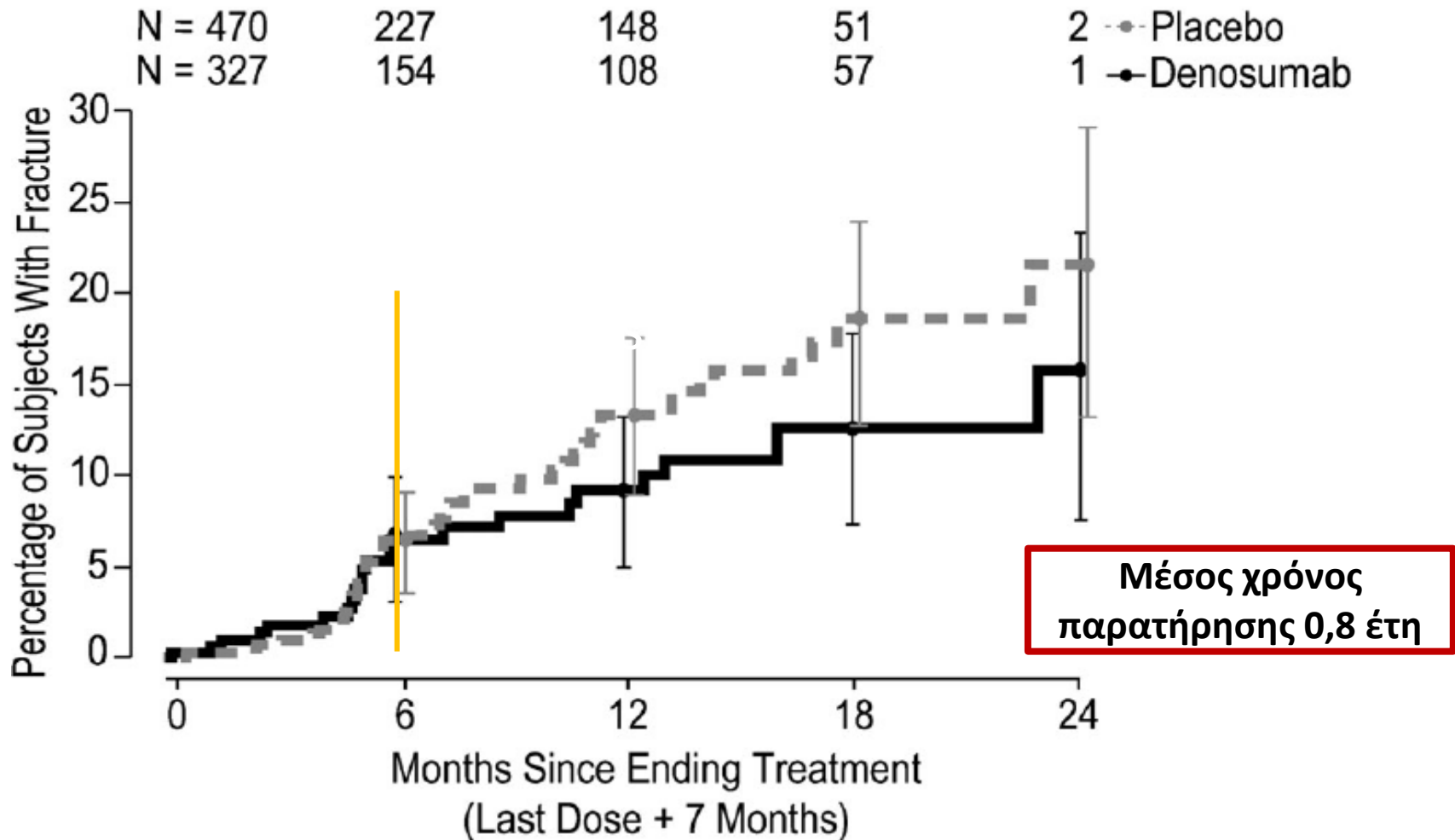


EDITORIAL

Cancel the denosumab holiday

M. R. McClung¹

Διακοπή denosumab και επακόλουθα καταγμάτα



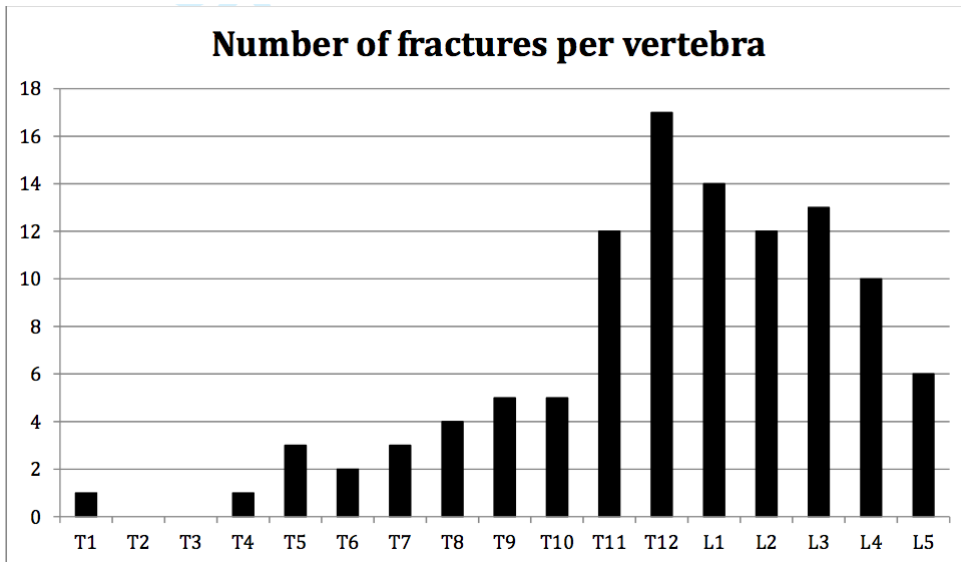
Rebound-associated vertebral fractures after discontinuation of denosumab—from clinic and biomechanics



Sagittal imaging of the lumbar spine from 2011 (left; computed tomography) and 2015 (right; magnetic resonance imaging—T1 weighted)

Η μεγάλη αύξηση του ρυθμού οστικής εναλλαγής σαν αποτέλεσμα ισχυρής αντι-οστεοκλαστικής αγωγής θα μπορούσε να οδηγήσει σε επακόλουθη μεγάλη αύξηση επίπτωσης καταγμάτων

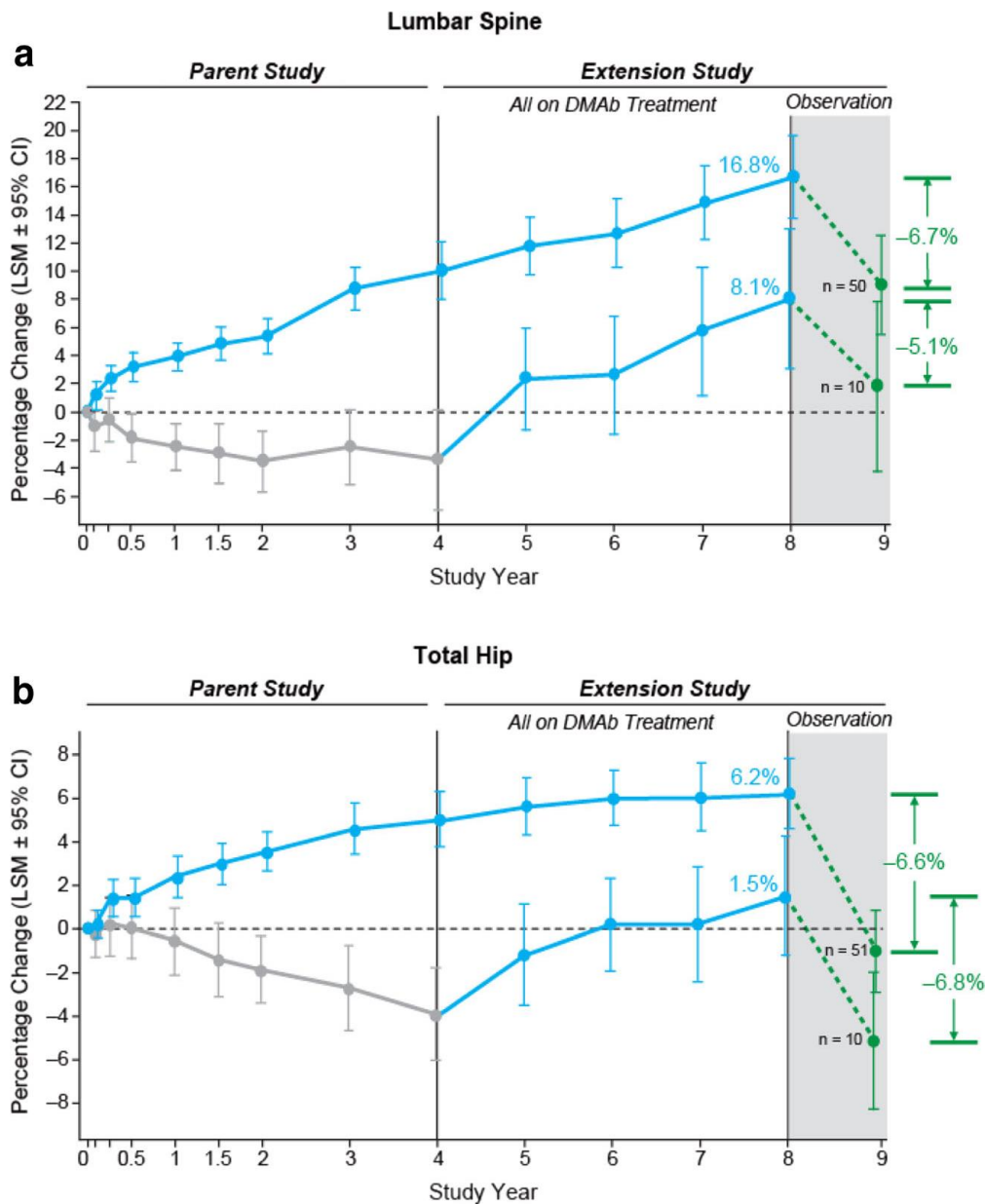
“24 patients with rebound-associated vertebral fractures following denosumab discontinuation”



Κατανομή των σπονδυλικών καταγμάτων

- 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

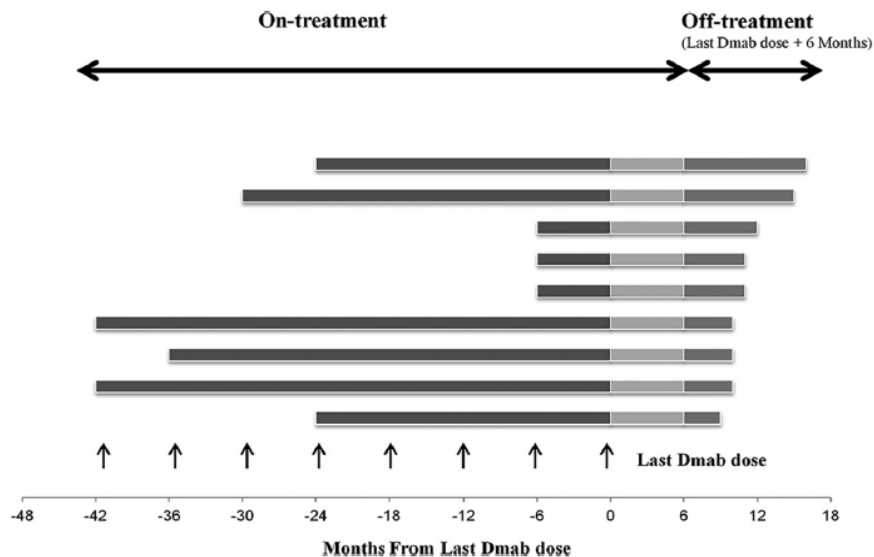
Διακοπή του Denosumab μετά 8 έτη συνεχούς αγωγής



- 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 το ισχίο
- Οκτώ ασθενείς (9.8%) παρουσίασαν 17 κατάγματα
- 4 ασθενείς είχαν πολλαπλά σπονδυλικά κατάγματα

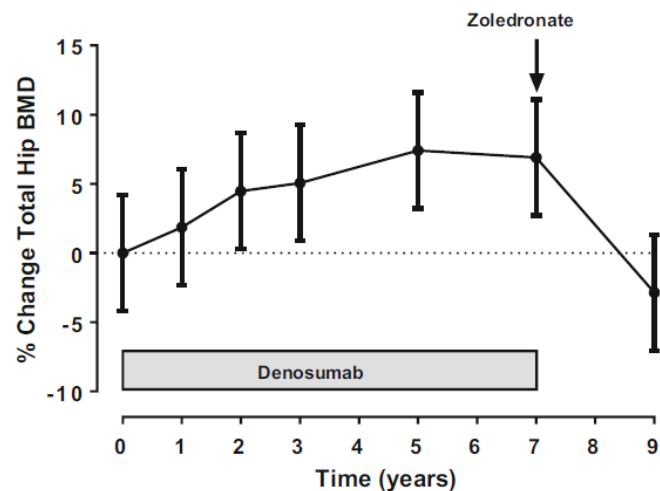
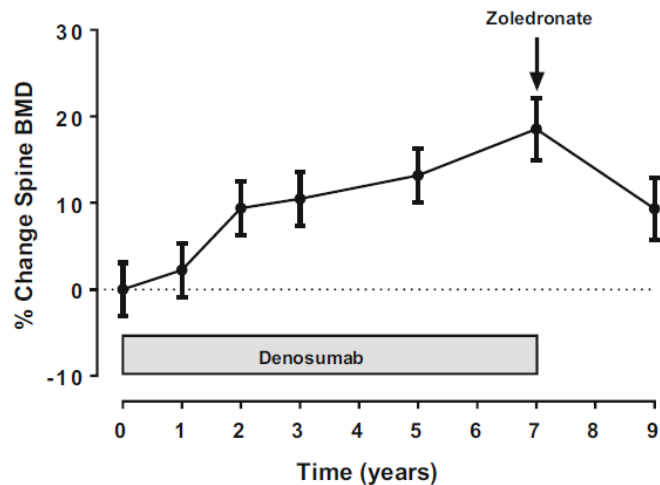
RAVFs: rebound-associated vertebral fractures

- Κατάγματα με ειδικό παθοφυσιολογικό υπόβαθρο, λόγω πολύ αυξημένου ρυθμού οστικής εναλλαγής
- Ασθενείς που συνήθως το Denosumab χορηγήθηκε σαν πρώτη θεραπεία
- Λόγω αυξημένου ρυθμού οστικής εναλλαγής πρέπει να αντιμετωπισθούν με συνδυασμό Denosumab ή άλλου ισχυρού αντιοστεοκλαστικού παράγοντα και τεριπαράτιδης
- Σπονδυλοπλαστική σε 3 ασθενείς προκάλεσε 10 επιπλέον κατάγματα σε παρακείμενους σπονδύλους τον επόμενο μήνα



Bone Loss After Denosumab: Only Partial Protection with Zoledronate


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



Διακοπή Denosumab μετά 7 έτη αγωγής και χορήγηση ζολενδρονικού

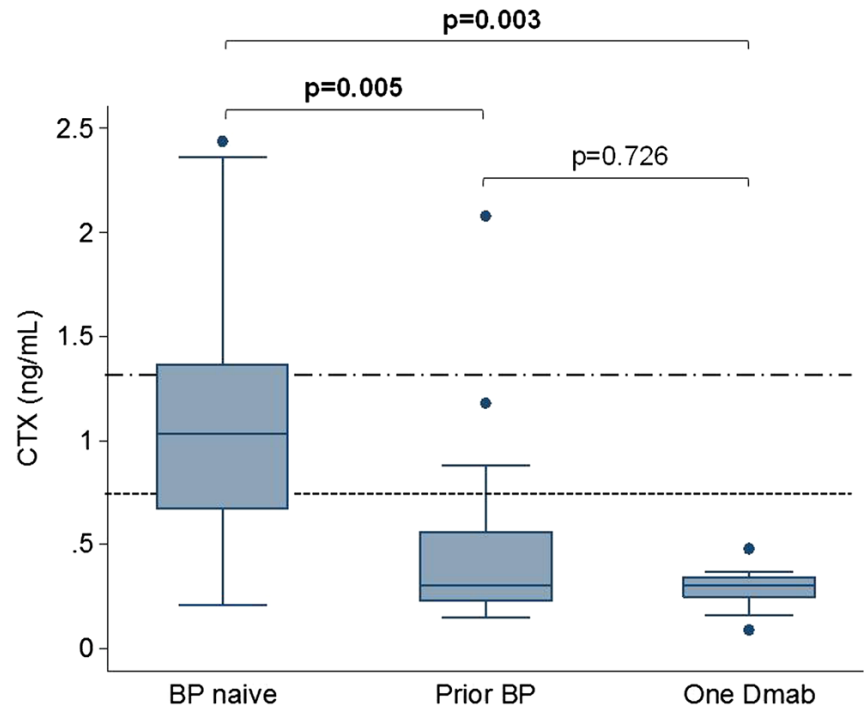
- Η χορήγηση μιας έγχυσης ζολενδρονικού οξέος 6 μήνες μετά την τελευταία χορήγηση Denosumab είχε σαν αποτέλεσμα συγκράτηση της οστικής μάζας στην ΟΜΣΣ, όχι όμως στο ισχίο
- Προτείνεται λοιπόν η χορήγηση διφωσφονικών από του στόματος μετά την διακοπή της αγωγής με Denosumab

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

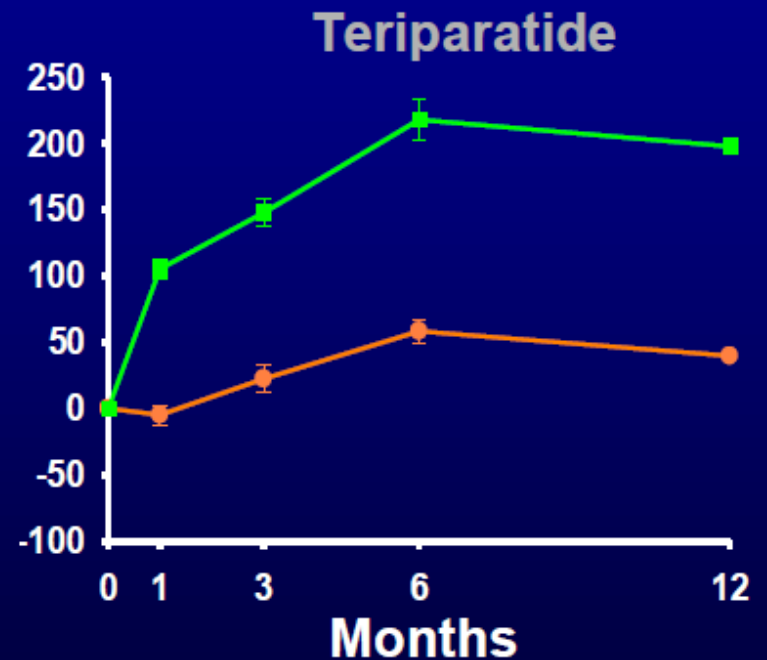
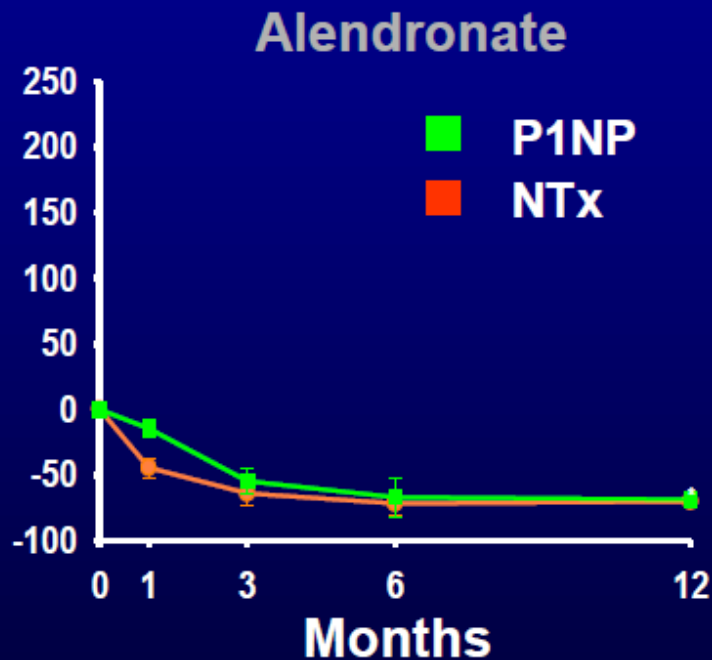
B. Uebelhart^{1,2}  · R. Rizzoli¹ · S. L. Ferrari¹

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;

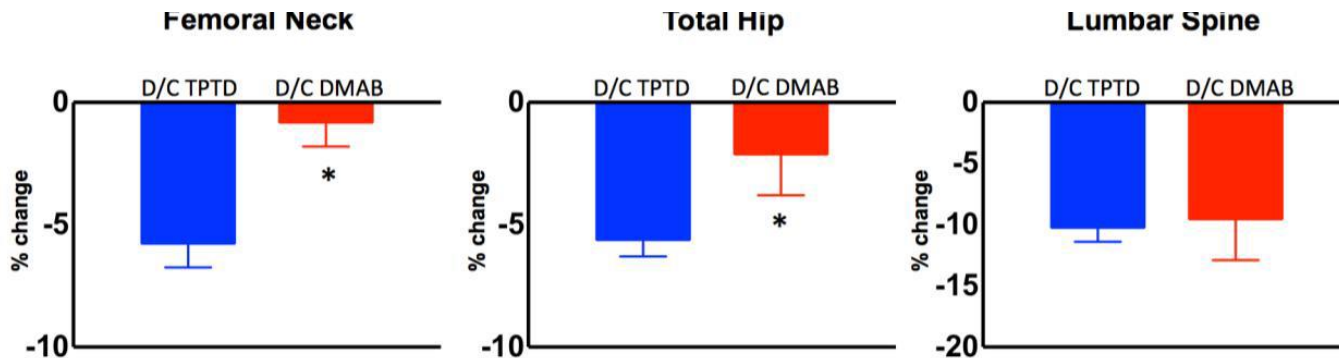
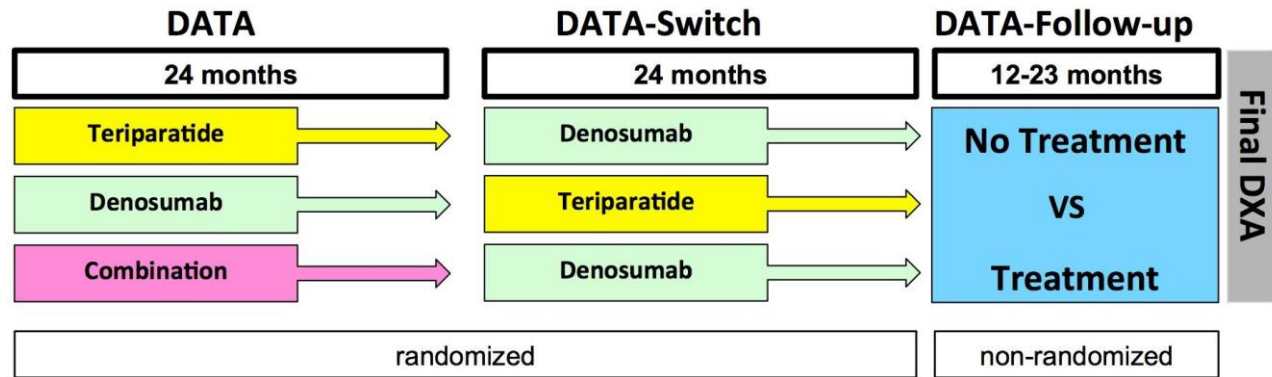


PTH and Antiresorptive Therapies: *Different Mechanisms of Action*





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



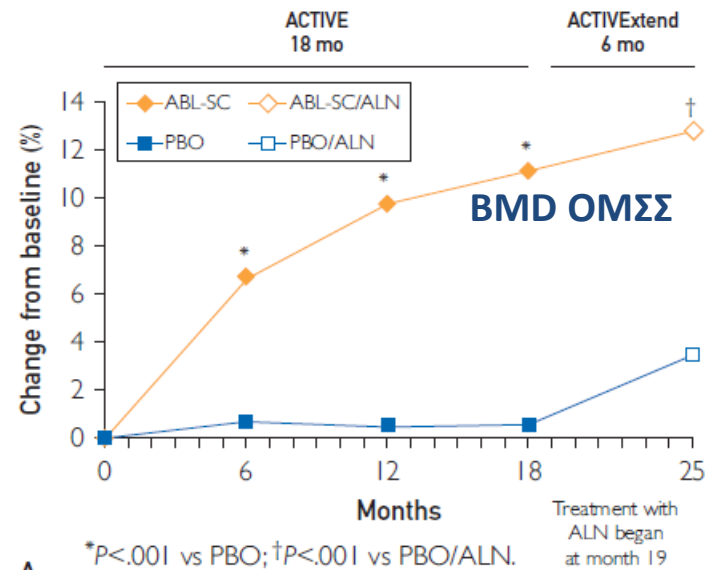
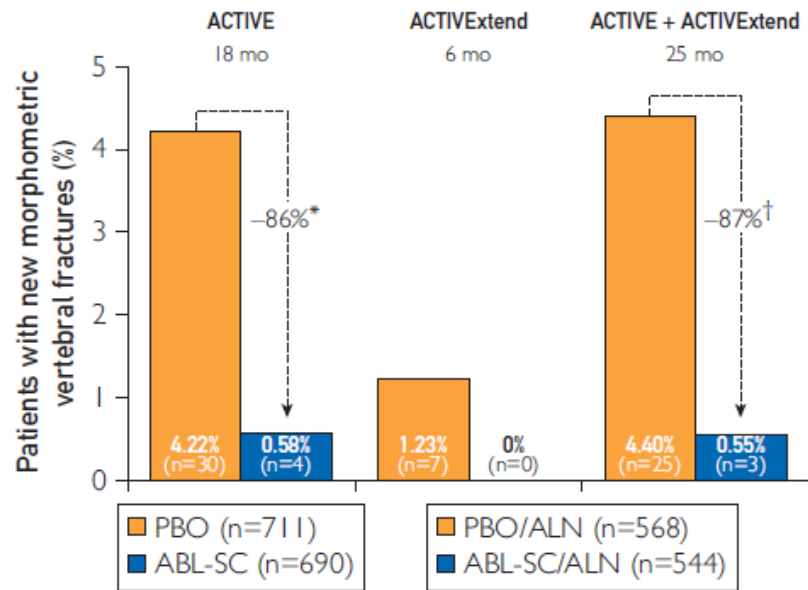
Femoral neck BMD decreased more in those discontinuing denosumab ($-5.8 \pm 4.0\%$) than those discontinuing teriparatide ($-0.8 \pm 2.6\%$, $P=0.008$). Total hip BMD also decreased more in those discontinuing denosumab ($-5.6 \pm 2.5\%$) than those discontinuing teriparatide ($-2.1 \pm 4.5\%$, $P=0.03$). In contrast, spine BMD changes were similar among those discontinuing denosumab ($-10.2 \pm 4.7\%$) and those discontinuing teriparatide ($-9.5 \pm 7.8\%$, $P=NS$).



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 Αμπαλοπαρατίδη

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

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)

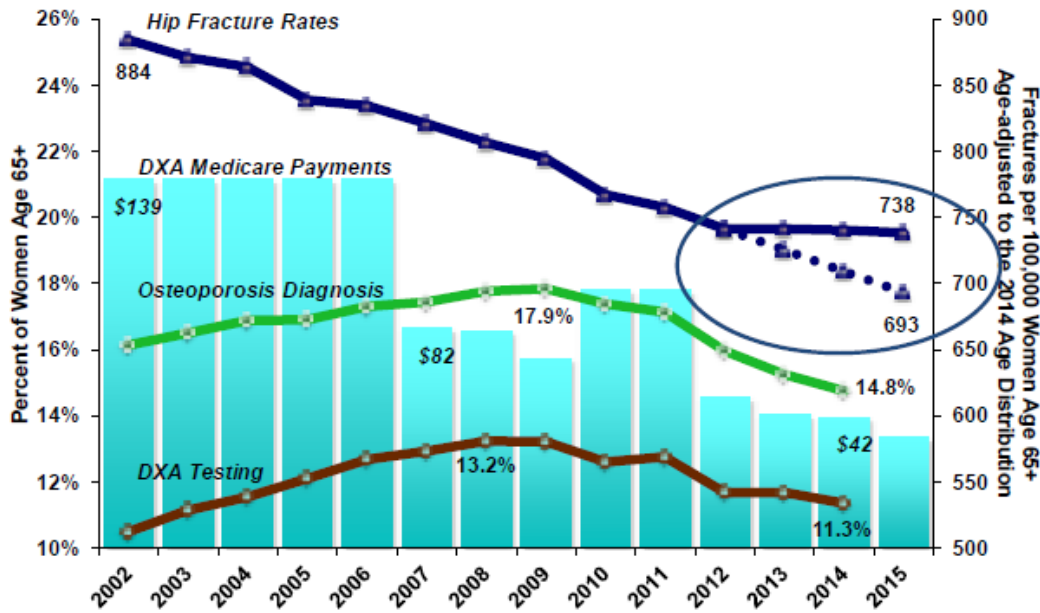
Οι πρόσφατες
συστάσεις στην
θεραπεία της
οστεοπόρωσης στο
UK

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.

Οικονομική κρίση και θεραπεία οστεοπόρωσης

No More ↓ Hip Fracture Rate



Crisis In Osteoporosis

- Patients Not Getting Diagnosed
- Patients Not Treated
- Fracture Rate No Longer Decreasing
- Patients “Taking Their Chances”
- **With aging population, Fracture Rate ↑?**

ASBMR Call to Action September 2016

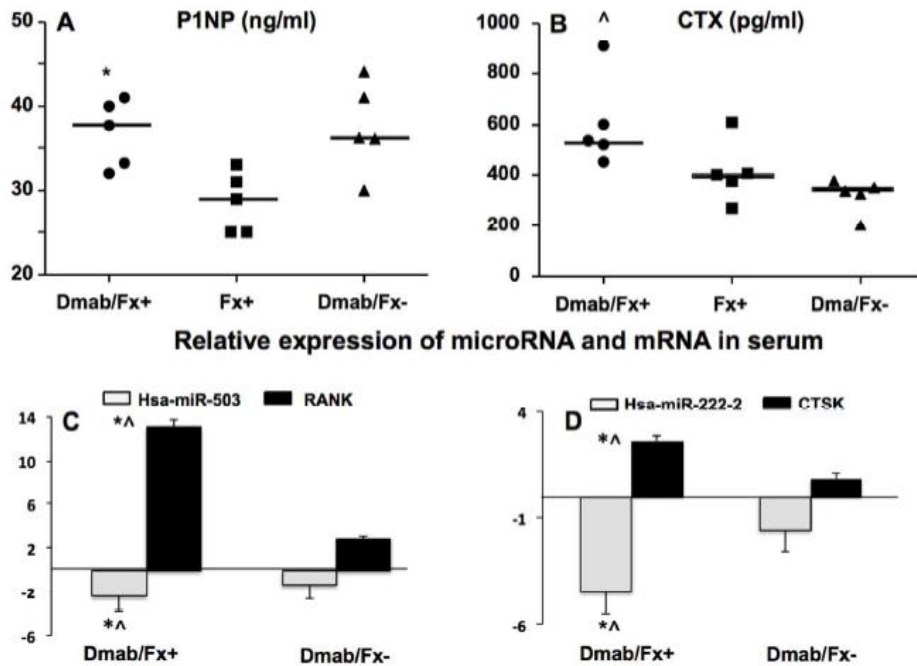
Direct Research LLC, Medicare PPS Master Files and Medicare 5 Percent Sample LDS SAF, analysis by Peter M. Steven, PhD.

Robert A. Adler, ACR, 11/14/2016

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 ενός αντι-οστεοκλαστικού φαρμάκου

Αυξημένη οστεοκλαστογένεση με ειδικούς χαρακτήρες μετά την διακοπή της αγωγής με Denosumab



Postmenopausal women with clinical vertebral fractures 8 to 16 months after the last injection of denosumab (Dmab/Fx+, n=5) with those of treatment-naive women with such fractures (Fx+, n=5). In addition, 5 women who discontinued denosumab treatment but did not sustain vertebral fractures 18 to 20 months after the last injection were studied

Serum levels of P1NP (A) and CTx (B) in the 3 three groups of studied women; medians are also shown. Differences in the expression of serum miR-503 and RANK mRNA (C) and miR-222-2, and cathepsin K mRNA and (D) in Dmab/Fx+ and Dmab/Fx- women relative to those of Fx+ women

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use PROLIA safely and effectively. See full prescribing information for PROLIA.

Prolia® (denosumab)

Injection, for subcutaneous use

Initial U.S. Approval: 2010

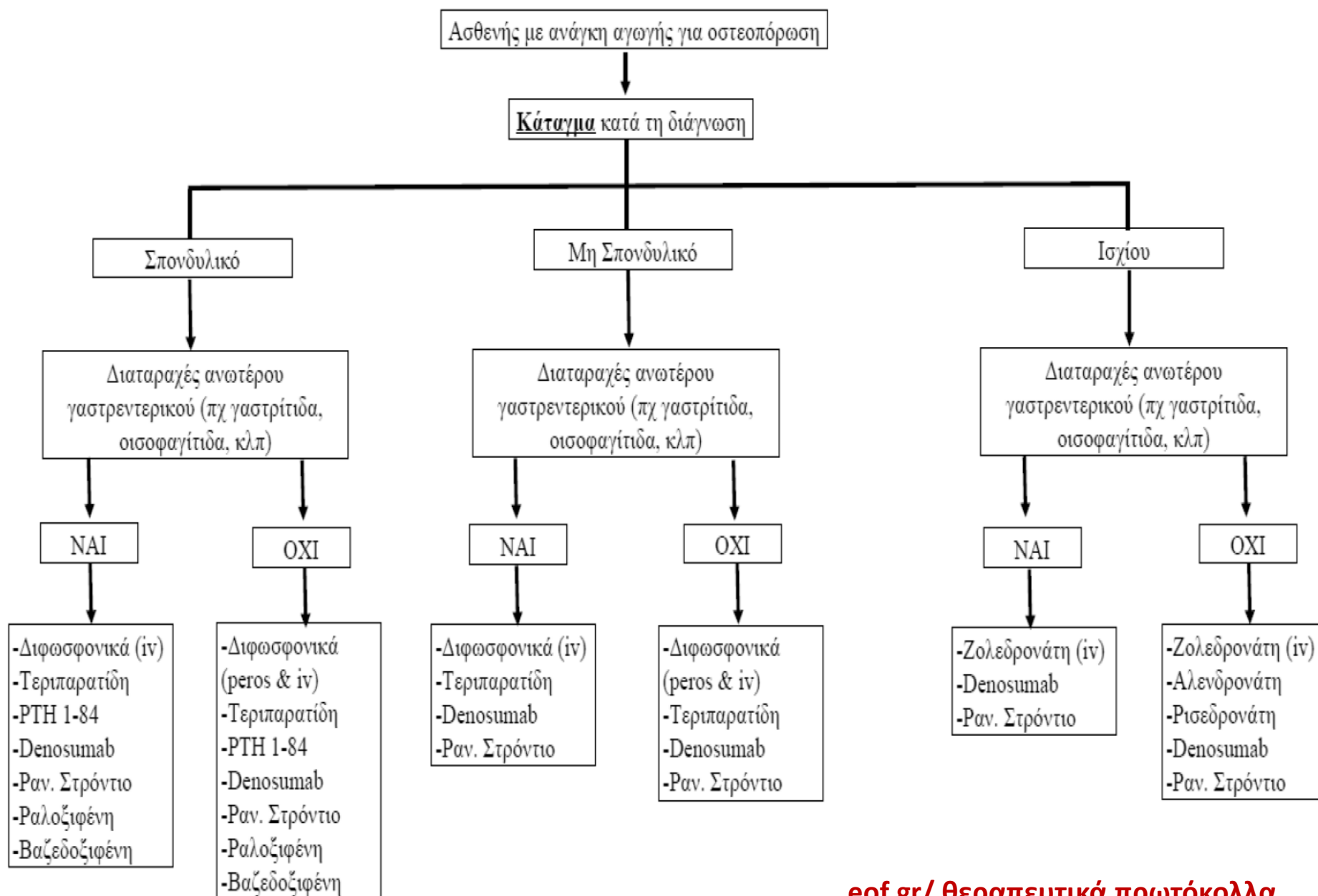
5.6 Multiple Vertebral Fractures (MVF) Following Discontinuation of Prolia Treatment

Following discontinuation of Prolia treatment, fracture risk increases, including the risk of multiple vertebral fractures. Cessation of Prolia treatment results in markers of bone resorption increasing above pretreatment values then returning to pretreatment values 24 months after the last dose of Prolia. In addition, bone mineral density returns to pretreatment values within 18 months after the last injection. *[see Pharmacodynamics (12.2) and Clinical Studies (14.1)].*

New vertebral fractures occurred as early as 7 months (on average 19 months) after the last dose of Prolia. Prior vertebral fracture was a predictor of multiple vertebral fractures after Prolia discontinuation. Evaluate an individual's benefit/risk before initiating treatment with Prolia.

If Prolia treatment is discontinued, consider transitioning to an alternative antiresorptive therapy *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Ζ. ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΜΕΤΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ



Ασθενής με ανάγκη αγωγής για οστεοπόρωση

Χωρίς Κάταγμα κατά τη διάγνωση

Διαταραχές ανώτερου
γαστρεντερικού (πχ γαστρίτιδα,
οισοφαγίτιδα, κλπ)

ΝΑΙ

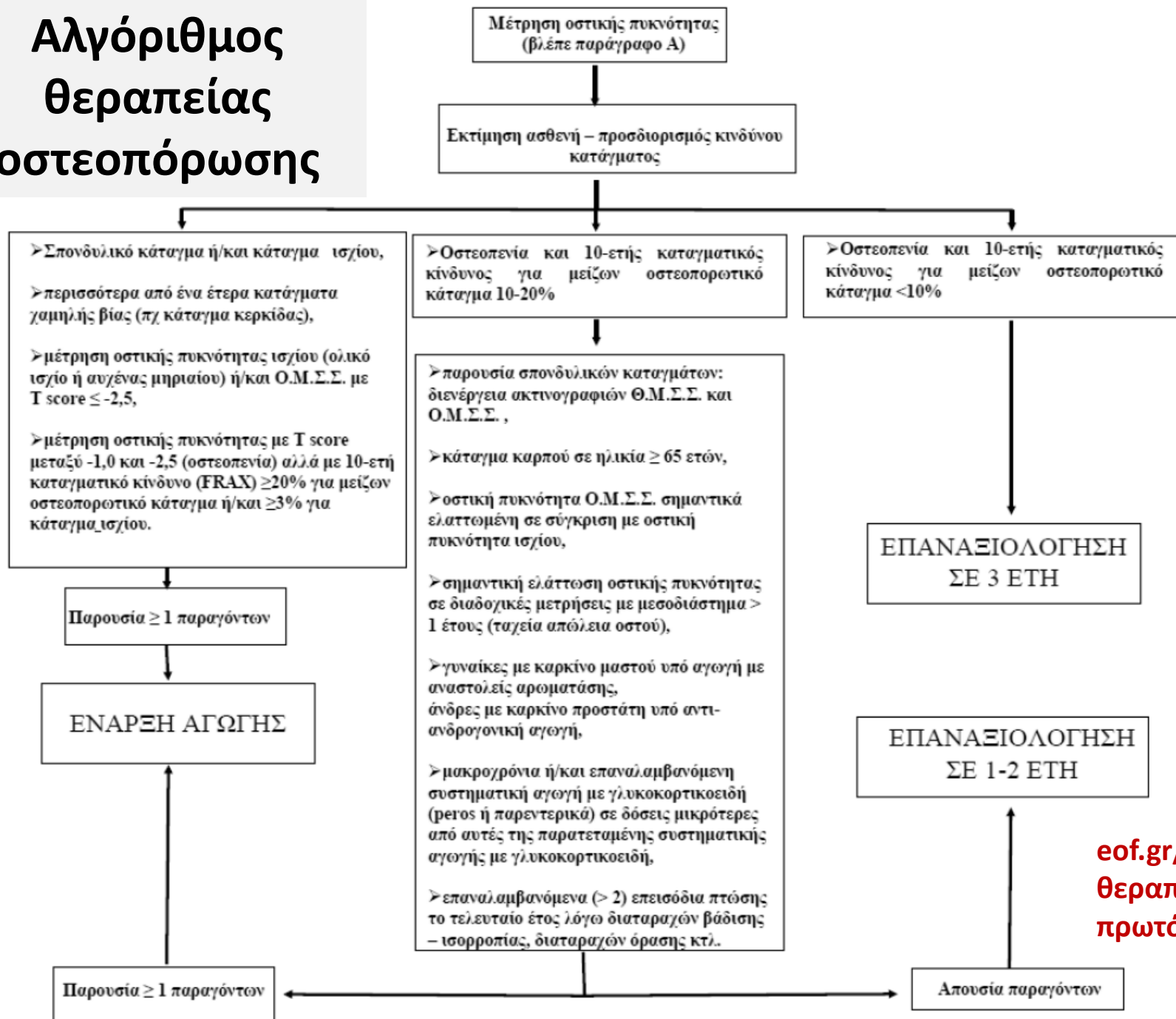
- Διφωσφονικά (iv)
- Τεριπαρατίδη
- PTH 1-84
- Denosumab
- Ραν. Στρόντιο
- Ραλοξιφένη
- Βαζεδοξιφένη

ΟΧΙ

- Διφωσφονικά (peros & iv)
- Τεριπαρατίδη
- PTH 1-84
- Denosumab
- Ραν. Στρόντιο
- Ραλοξιφένη
- Βαζεδοξιφένη

**Θεραπευτικός
αλγόριθμος
στην
οστεοπόρωση**

Αλγόριθμος θεραπείας οστεοπόρωσης



eof.gr/
θεραπευτικά
πρωτόκολλα