

# Τι νεότερο στην οστεοπόρωση

Αλέξιος Ηλιόπουλος  
Ρευματολογικό Τμήμα ΝΙΜΤΣ



# Σύγκρουση συμφερόντων Conflict of interest

**Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων για την παρουσίαση**

Εκπαιδευτικές-ερευνητικές-συμβουλευτικές επιχορηγήσεις τα τελευταία έτη:  
Amgen-GSK, BMS, UCB, MSD, Pfizer, Novartis, Enorasis, Abbvie

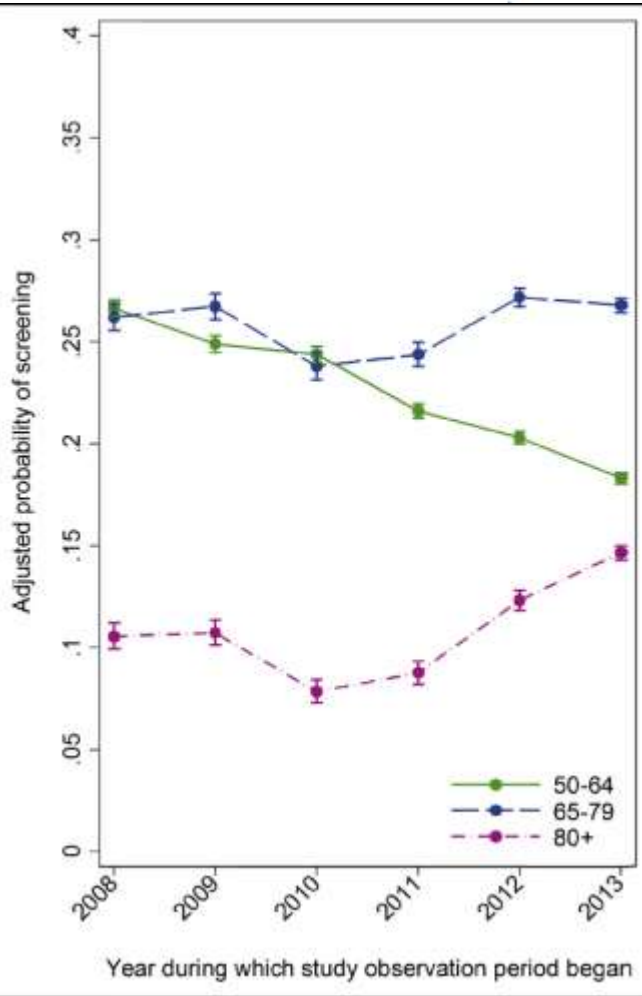
# Περίγραμμα της παρουσίασης

- Η σημερινή παγκόσμια πραγματικότητα στο πρόβλημα της οστεοπόρωσης
- Τι νεότερο στην ασφάλεια
- Τι νεότερο στην θεραπεία
- Ερωτήματα στη στρατηγική του Drug Holiday

# Trends and Disparities in Osteoporosis Screening Among Women in the United States, 2008-2014

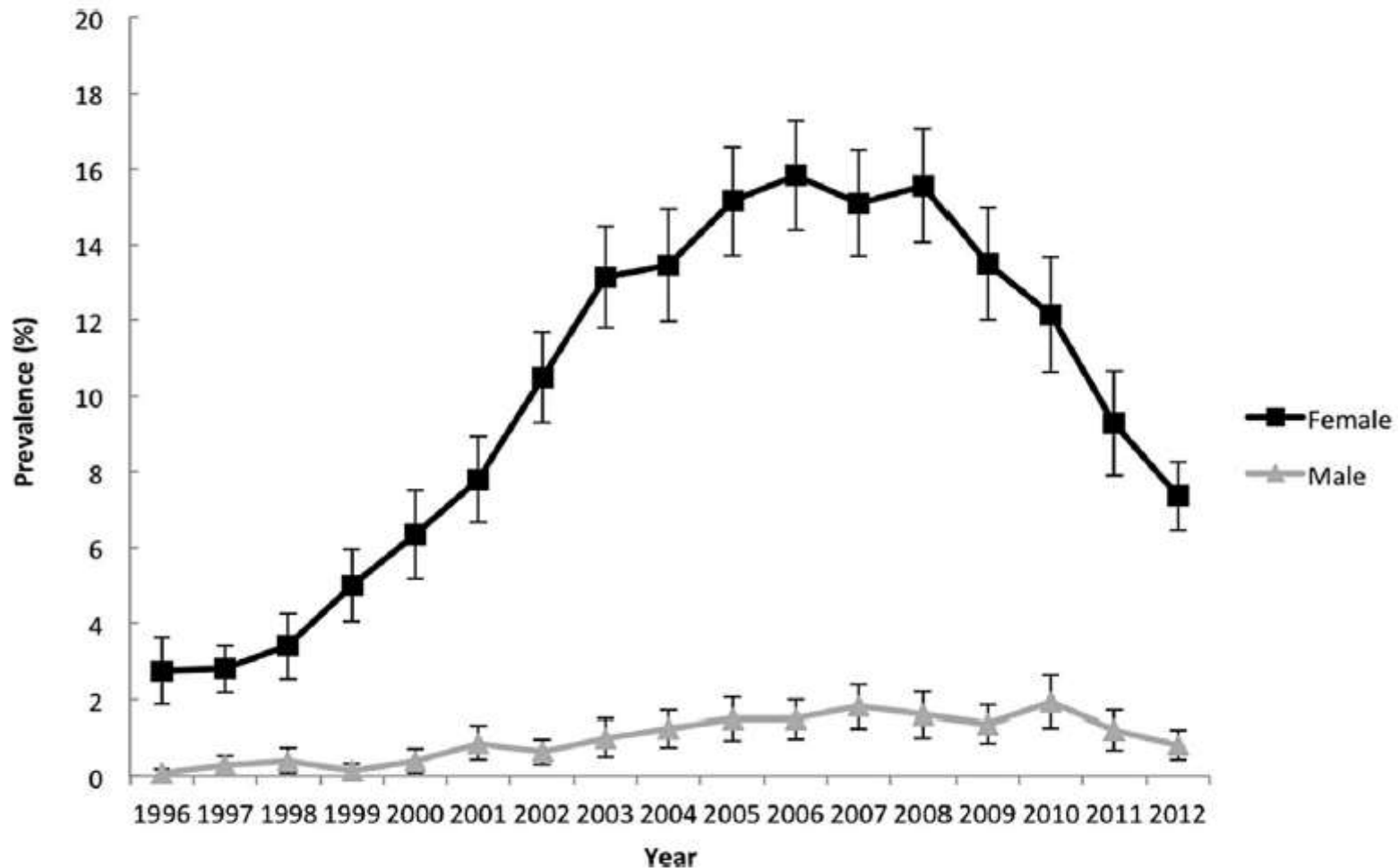
## Τάσεις στον έλεγχο της οστεοπόρωσης στις ΗΠΑ

Η μέση συχνότητα ελέγχου ήταν χαμηλή: 21.1%, 26.5%, και 12.8% μεταξύ γυναικών ηλικίας 50-64, 65-79, και 80+ ετών, αντίστοιχα. Η τάση διαφοροποιείται σημαντικά από την ηλικία ( $P < .001$ ). **Μεταξύ 2008 και 2014, η χρήση της εξέτασης μεταξύ γυναικών ηλικίας 50-64 ετών μειώθηκε 31.4%, άλλαξε λίγο στις ηλικίες 65-79, και αυξήθηκε 37.7% μεταξύ γυναικών 80+ ετών.**



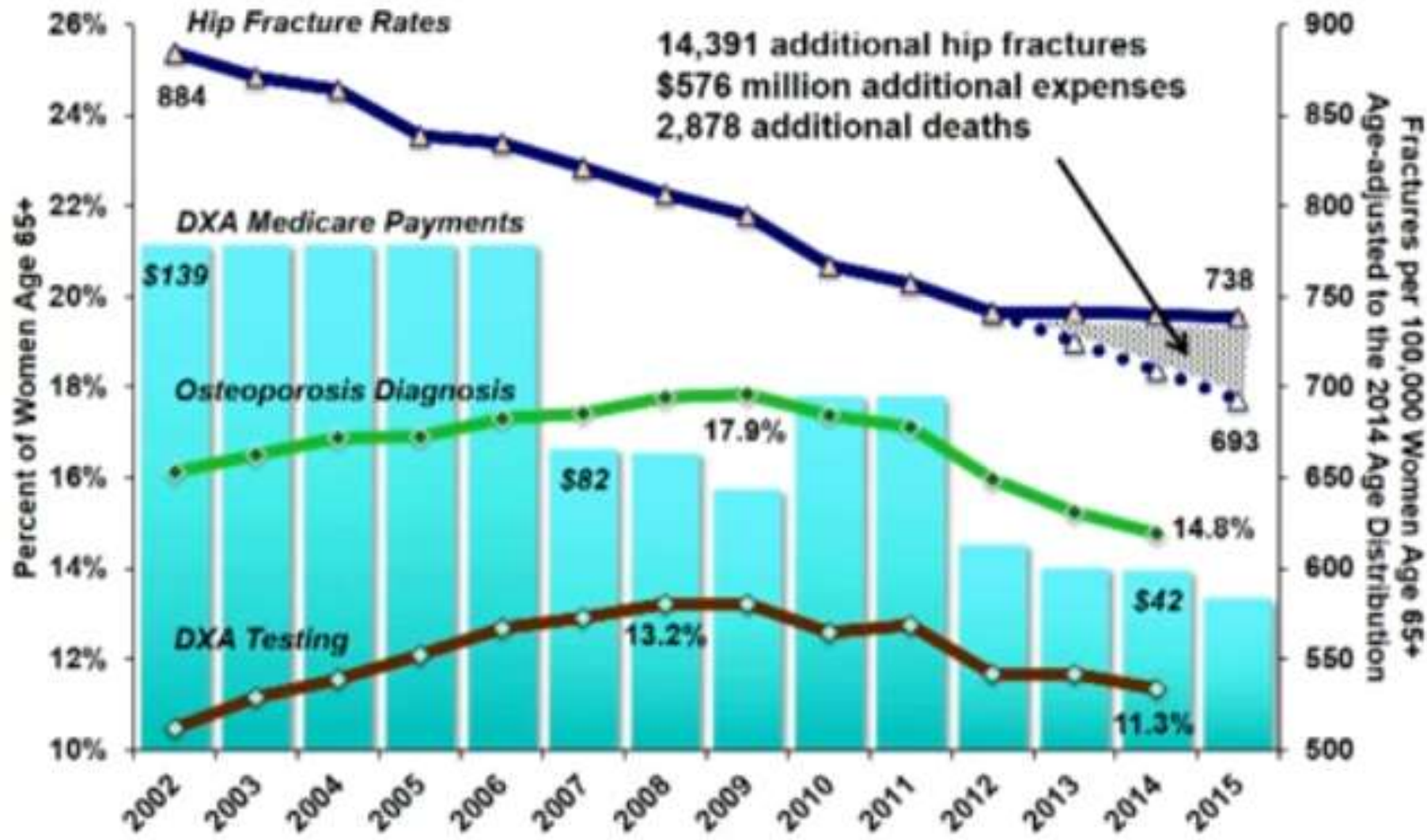
Trends in osteoporosis screening by age among women enrolled in commercial or Medicare Advantage plans, 2008-2014.

# Μεγάλη μείωση στις συνταγές ΔΦ στις ΗΠΑ

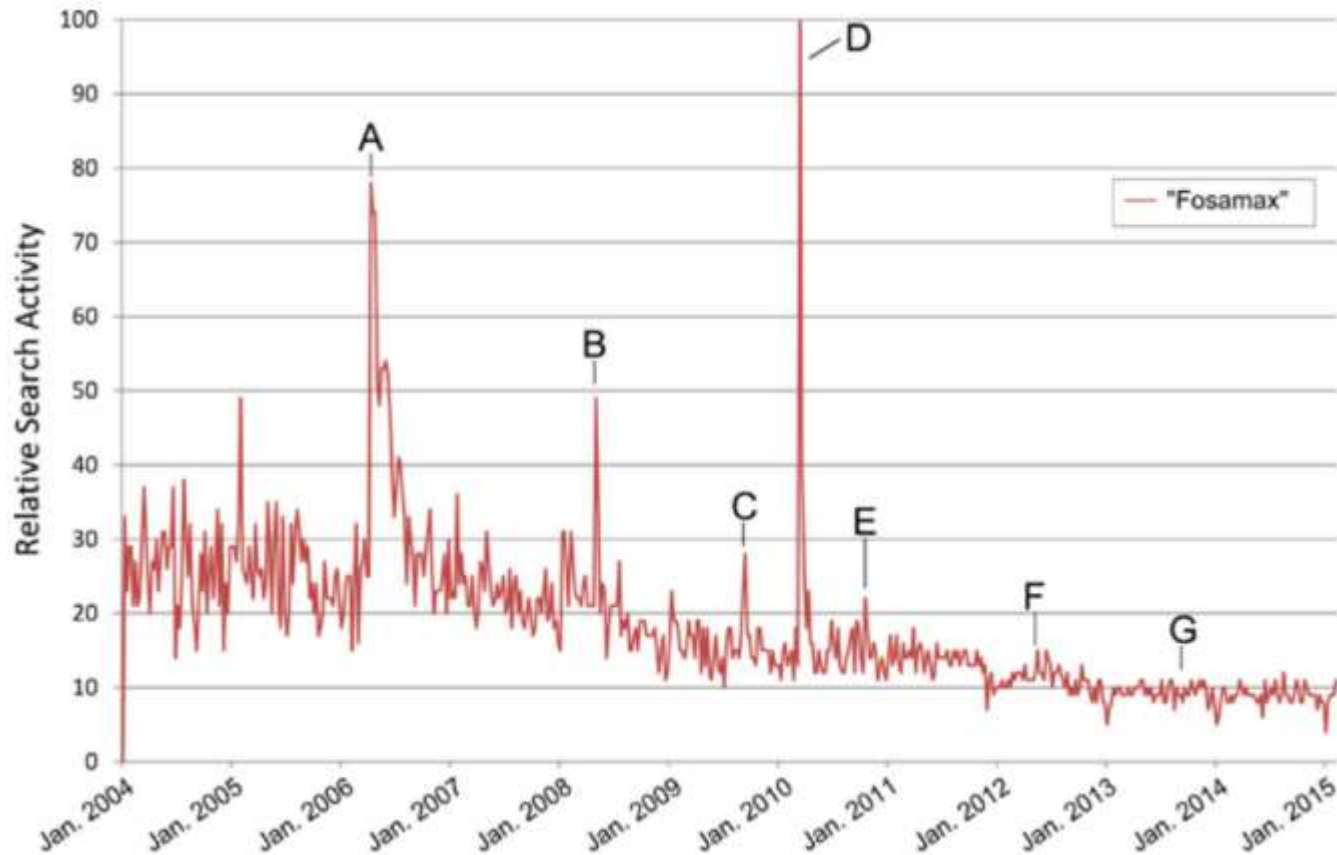


Χρήση ΔΦ από άνδρες και γυναίκες >55 ετών στις ΗΠΑ από το 1996 έως το 2012

# US Hip Fracture Trends 2002-2015



# Αναζητήσεις στο Google με την λέξη «Fosamax»



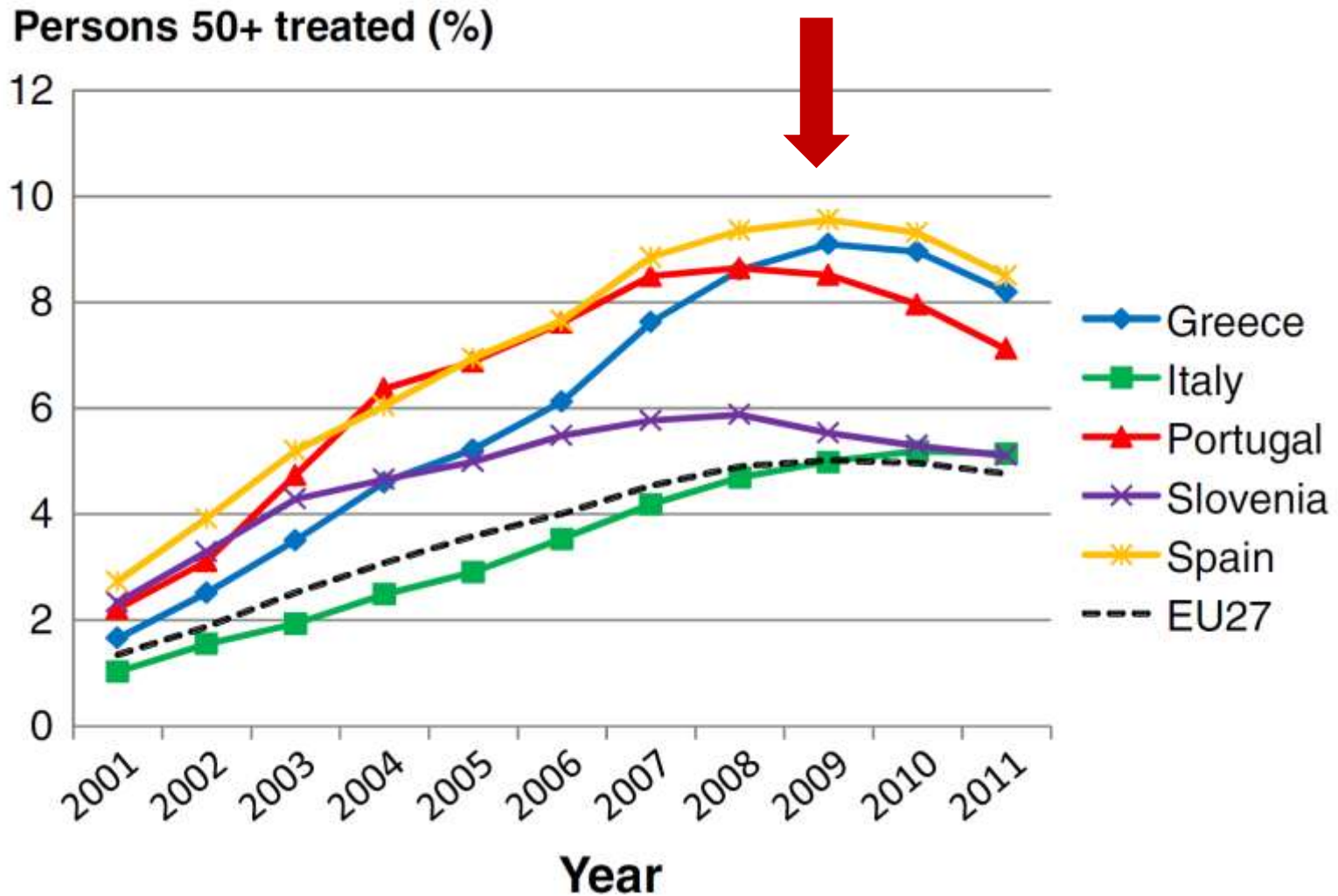
**A. Μήνυση εναντίον της Merck για ONJ από Fosamax B. Μελέτη: Fosamax και κοιλιακή μαρμαρυγή C. Ανάκριση για την πρώτη μελέτη Fosamax. D. ABC World News ανακοίνωση για Fosamax και άτυπα κατάγματα του μηριαίου**

# Κρίση στη θεραπεία της οστεοπόρωσης



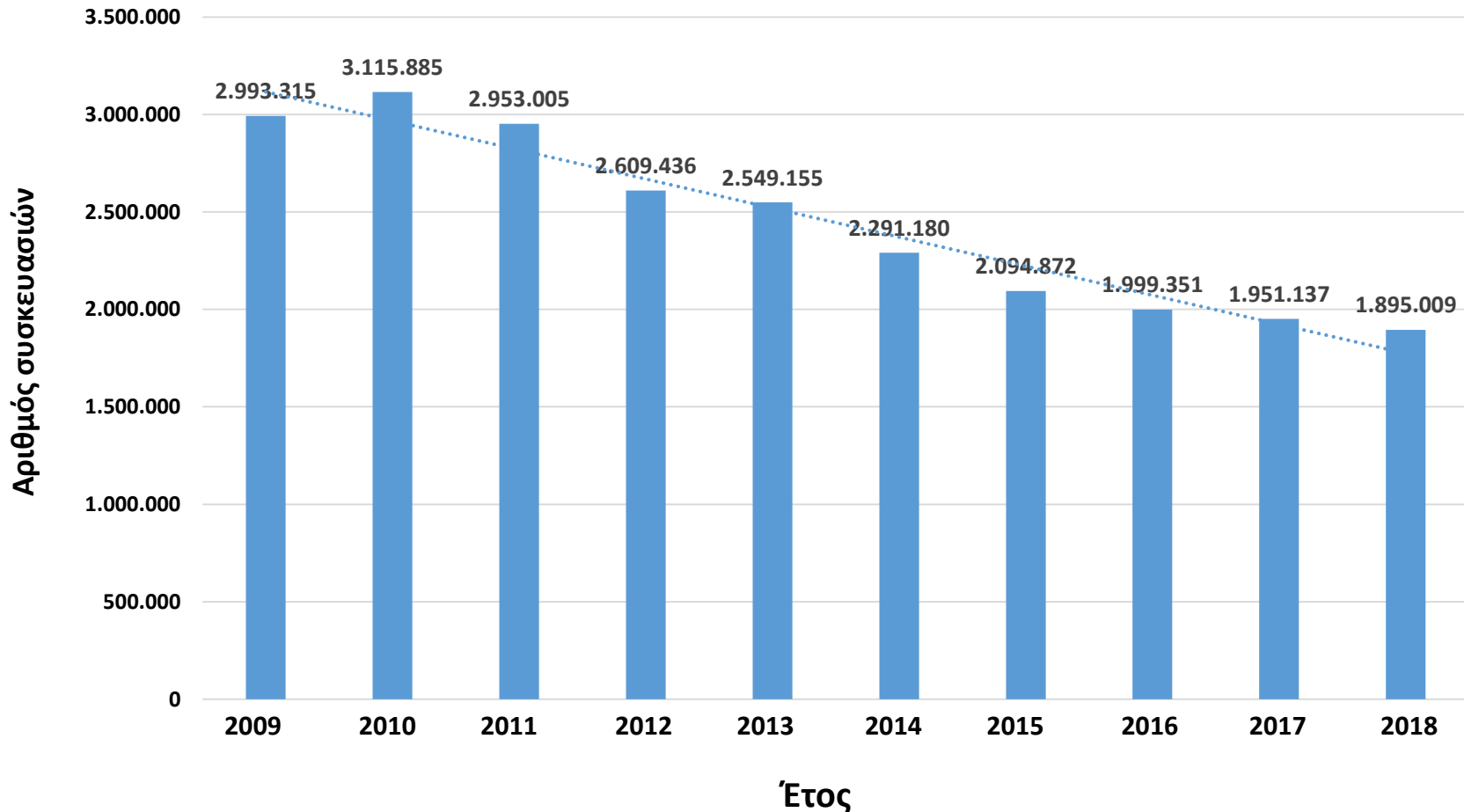


# Χορήγηση θεραπείας για οστεοπόρωση σε άτομα άνω των 50 ετών στην Ευρώπη



# ΔΦ στη θεραπεία της οστεοπόρωσης στην Ελλάδα

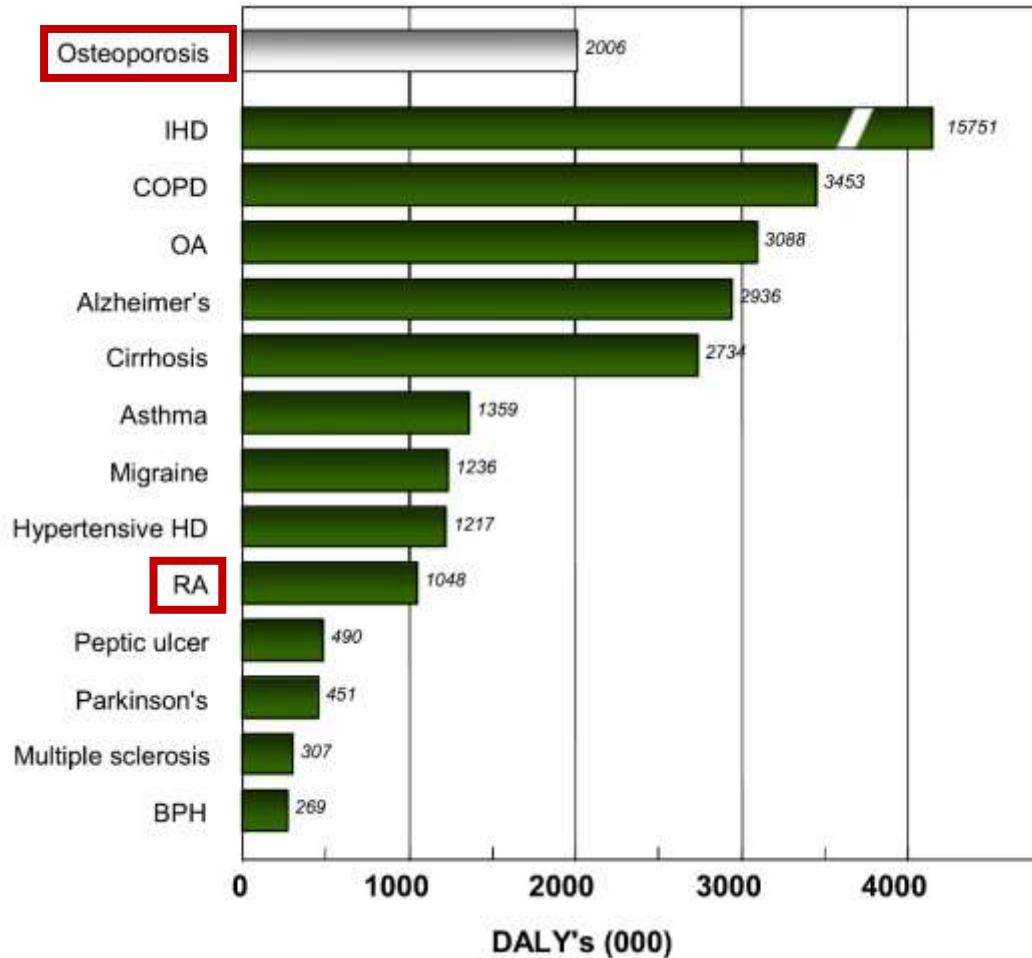
Ετήσια διάθεση ΔΦ per os με διάγνωση οστεοπόρωση



## Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden

A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA)

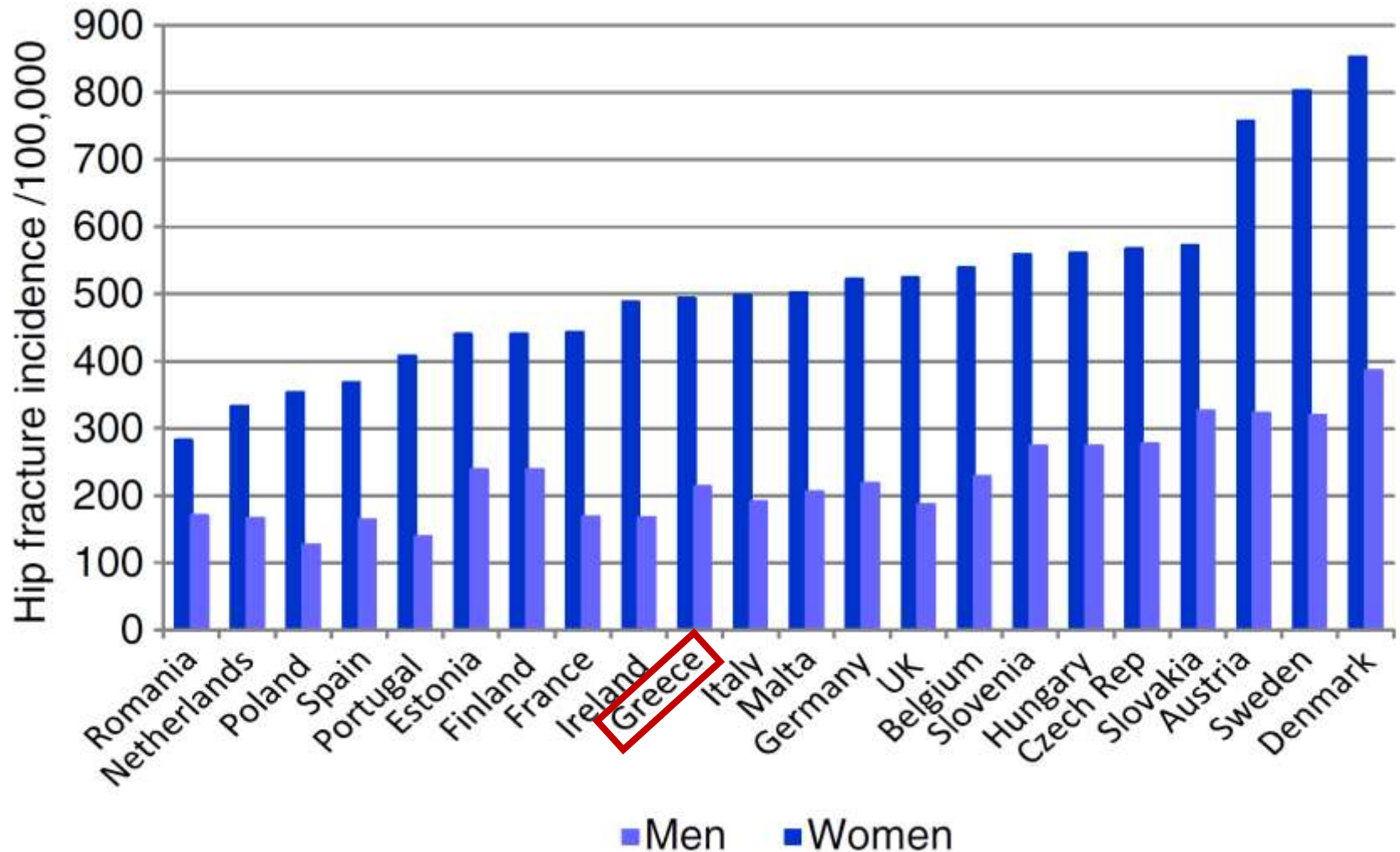
# Η οστεοπόρωση σαν πρόβλημα δημόσιας υγείας στην Ευρώπη



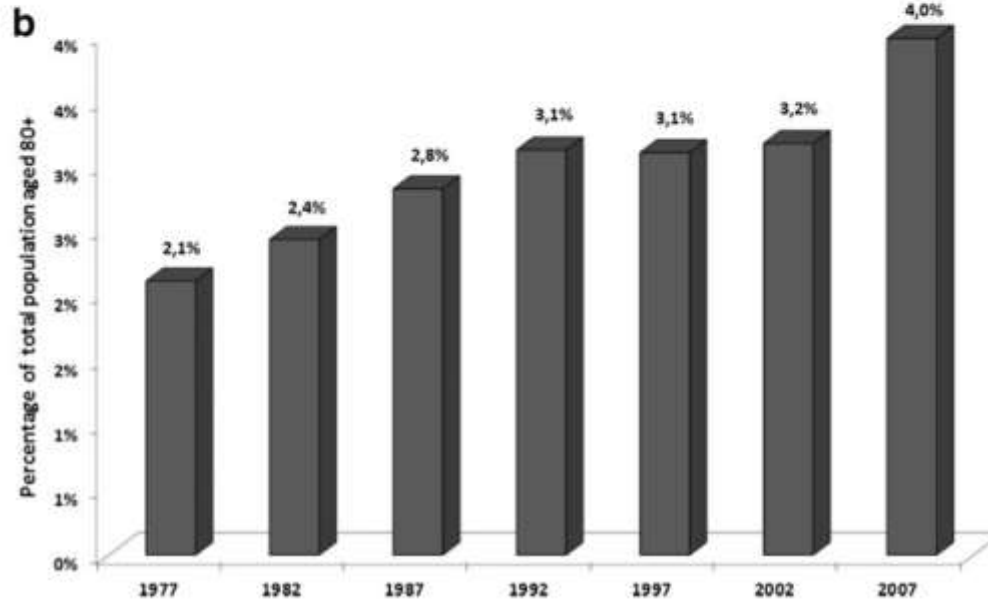
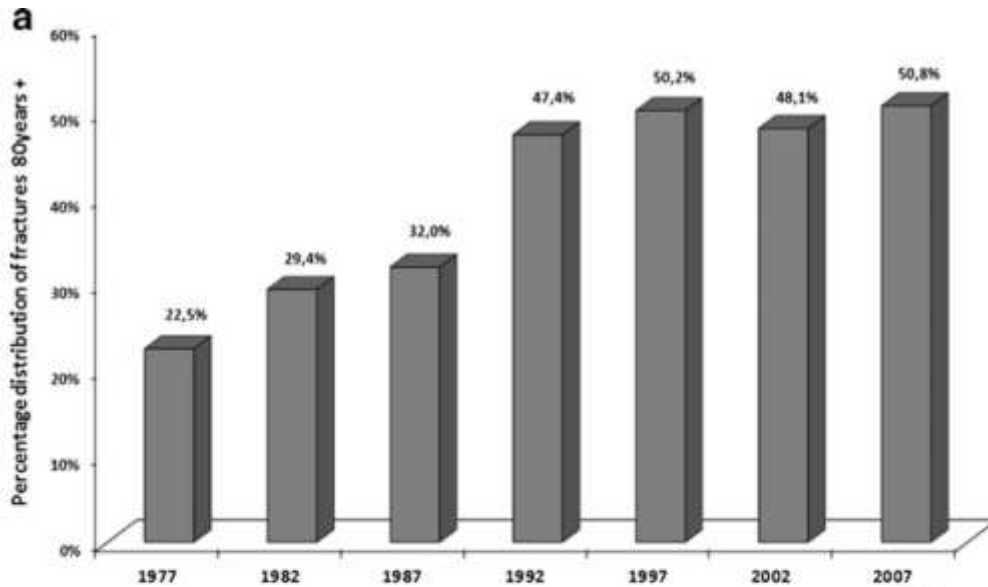
Η επίπτωση των παθήσεων υπολογισμένη με DALYs το 2002 στην Ευρώπη για μη μεταδοτικά νοσήματα. IHD: Ischemic heart disease, COPD: Chronic obstructive pulmonary disease, HD: heart disease,, BPH: Benign prostatic hyperplasia

DALYs: Ενσωματώνει την απώλεια ετών ζωής λόγω κατάγματος σε αυτούς που επιβιώνουν. Απώλεια ενός έτους λόγω πρόωρου θανάτου ισούται με 1 DALY. Εάν η ποιότητα ζωής πέφτει στο μισό από το κατάγμα τότε το έτος ζωής με αναπηρία είναι 0.5.

# Επίπτωση καταγμάτων ισχίου στην Ευρώπη



# Κατάγματα του ισχίου στην Ελλάδα

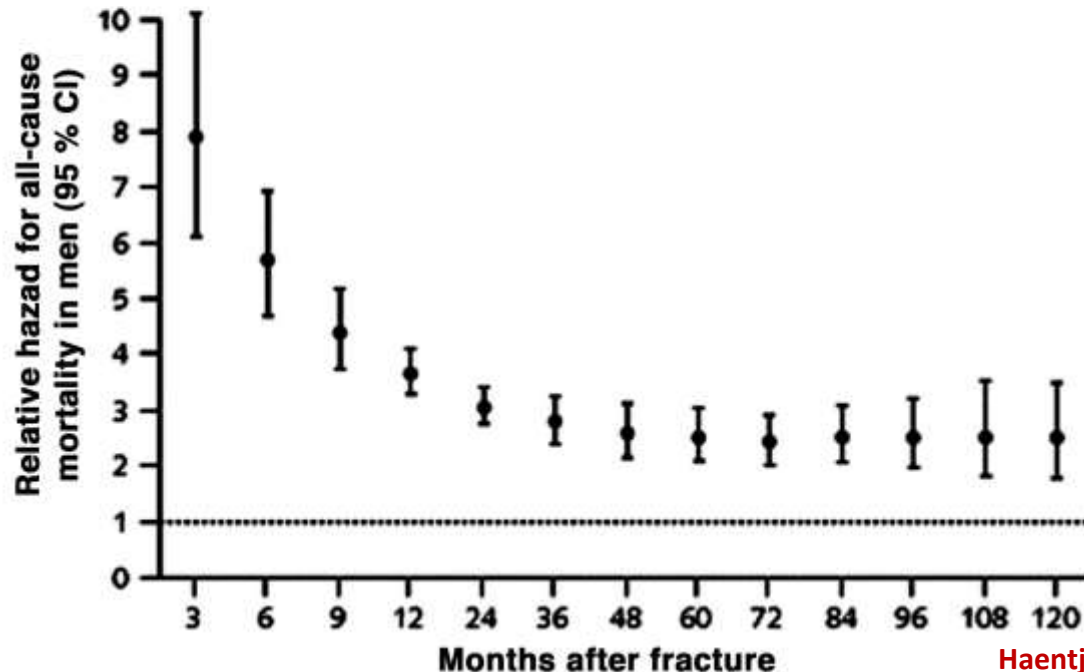
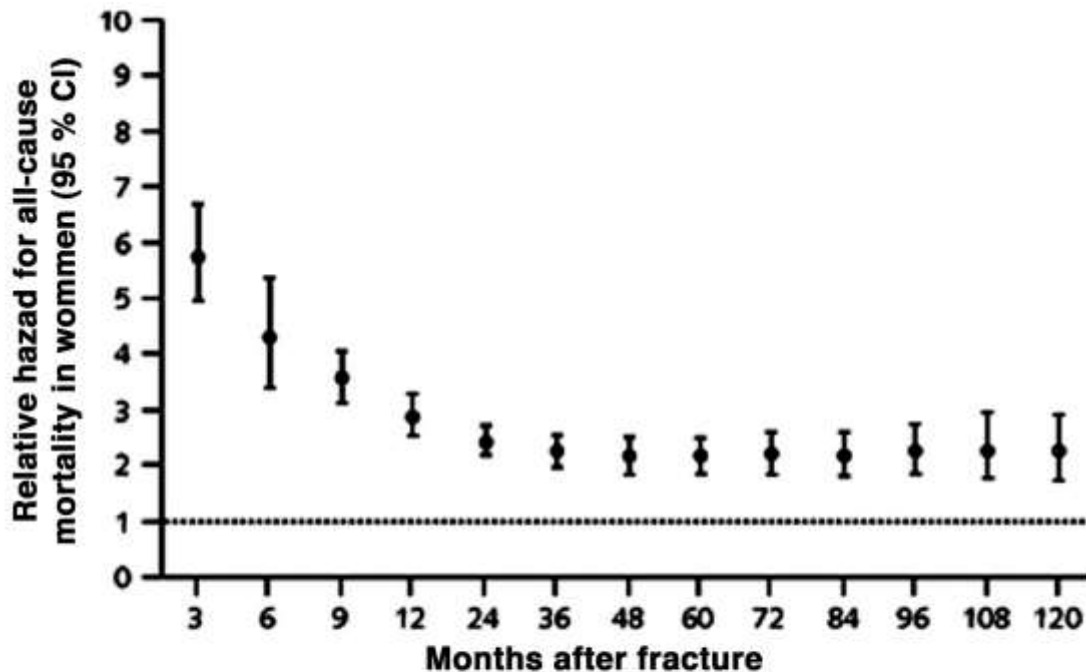


**a** Μεταβολή στην % αναλογία των καταγμάτων μεταξύ ατόμων  $\geq 80$  ετών στον συνολικό αριθμό των καταγμάτων σε διαφορετικές χρονικές περιόδους

**b** Μεταβολή στην % αναλογία του πληθυσμού  $\geq 80$  years στον συνολικό Ελληνικό πληθυσμό σε διαφορετικές χρονικές περιόδους

Το 2007, 14.055 ασθενείς ηλικίας  $\geq 50$  ετών υπέστησαν κάταγμα ισχίου

## Ρυθμός θνησιμότητας 12 μηνών μετά από κάταγμα του αυχένα του μηριαίου



- Θνησιμότητα από οποιοδήποτε αίτιο αμέσως μετά το κάταγμα του ισχίου σε σύγκριση με τον αντίστοιχο πληθυσμό
- Θάνατοι από καρδιακό επεισόδιο και ΑΕΕ, αλλά και από λοιμώξεις, κυρίως πνευμονία και από άνοια

# Θεωρητικά δεδομένα από τον ελληνικό χώρο

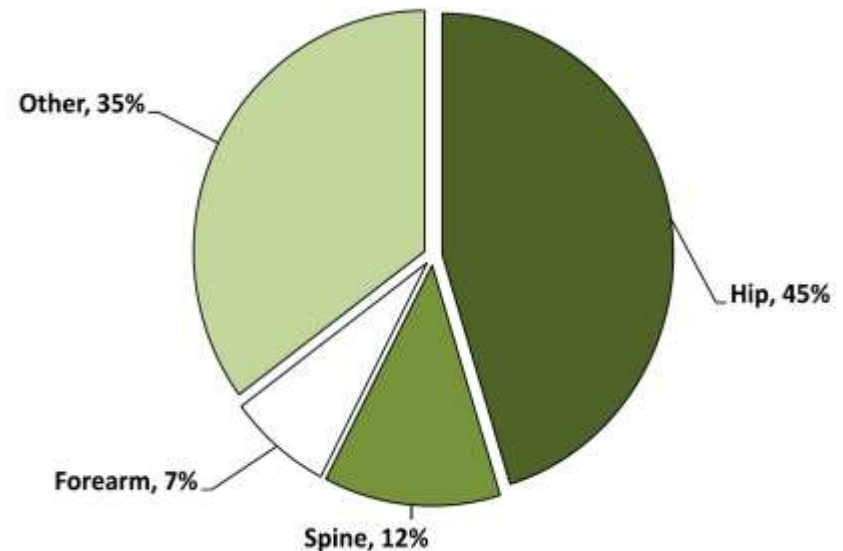
- Τα 14.000 κατάγματα του ισχίου ετησίως προκαλούν περίπου 2.800 θανάτους
- Υποθετικά, αν αυτοί οι ασθενείς ελάμβαναν μακροχρόνια αντιοστεοπορωτική αγωγή που θα μείωνε τα κατάγματα κατά 50%, θα επιβίωναν οι 1.400



## Epidemiology and economic burden of osteoporosis in Switzerland

- Περίπου 74.000 νέα κατάγματα ευθραυστότητας έγιναν στην Ελβετία το 2010, από τα οποία 14.000 κατάγματα ισχίου, 11.000 σπονδυλικά, 13.000 αντιβραχίου και 36.000 άλλα.
- Το κόστος των καταγμάτων υπολογίζεται σε 2.050 εκατομμύρια για το ίδιο έτος.
- Η άμεση φροντίδα προκαλεί το 76% αυτού του κόστους, η μακροχρόνια το 21% και η φαρμακολογική πρόληψη το 3%.

## Η οστεοπόρωση στην Ελβετία



Συσχέτιση του κόστους με το σημείο του κατάγματος



**Νεότερα δεδομένα στην ασφάλεια των  
φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στη  
θεραπεία της οστεοπόρωσης**

# Καρδιαγγειακή βλάβη από χορήγηση ασβεστίου;

Annals of Internal Medicine

CLINICAL GUIDELINE

Lack of Evidence Linking Calcium With or Without Vitamin D Supplementation to Cardiovascular Disease in Generally Healthy Adults: A Clinical Guideline From the National Osteoporosis Foundation and the American Society for Preventive Cardiology

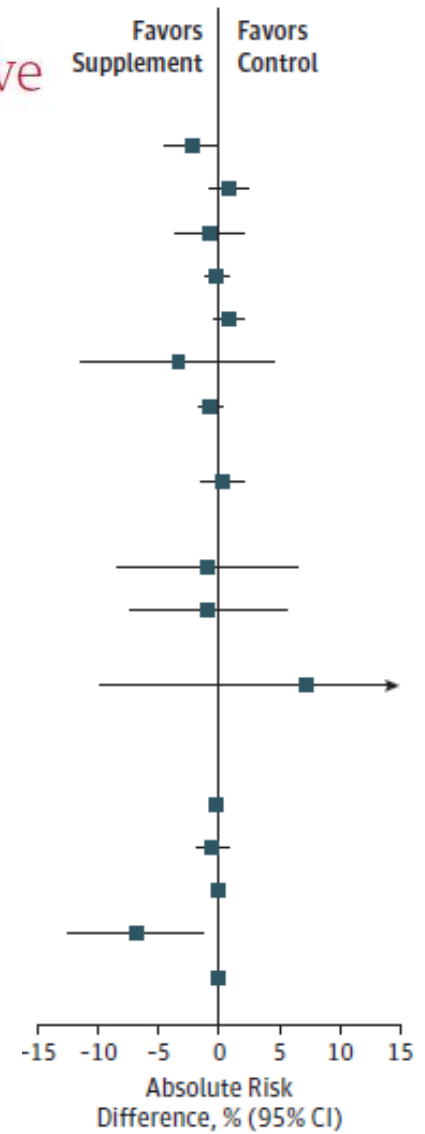
**Σύσταση:** The National Osteoporosis Foundation και η American Society for Preventive Cardiology υιοθετούν την θέση ότι υπάρχει μέτριας ποιότητας ένδειξη (B level) ότι το ασβέστιο με ή χωρίς λήψη βιταμίνης D από τροφή ή συμπληρώματα δεν έχει σχέση (ωφέλιμη ή βλαπτική) με τον κίνδυνο καρδιαγγειακής και εγκεφαλοαγγειακής νόσου, θνησιμότητα, ή θνησιμότητα από κάθε αιτία σε υγιή άτομα. Με τις σύγχρονες γνώσεις, η πρόσληψη ασβεστίου από τροφή ή συμπληρώματα που δεν υπερβαίνει το ανεκτό όριο (ορισμένο από την National Academy of Medicine από 2000 έως 2500 mg/d) θα πρέπει να θεωρείται ασφαλής από καρδιαγγειακή άποψη.

# Vitamin D, Calcium, or Combined Supplementation for the Primary Prevention of Fractures in Community-Dwelling Adults

## Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force

### Βιταμίνη D και ασβέστιο σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες;

**CONCLUSIONS AND RELEVANCE** Η χορήγηση βιταμίνης D μόνης ή μαζί με ασβέστιο δεν σχετίζεται με μείωση στην επίπτωση καταγμάτων σε ενήλικα άτομα χωρίς γνωστή έλλειψη βιταμίνης D, οστεοπόρωση, ή προηγούμενο κάταγμα. Η χορήγηση βιταμίνης D μαζί με ασβέστιο συσχετίζεται με αύξηση στην επίπτωση νεφρολιθίασης.



# Βοηθά γενικά την υγεία η χορήγηση Βιταμίνης D;

ORIGINAL ARTICLE

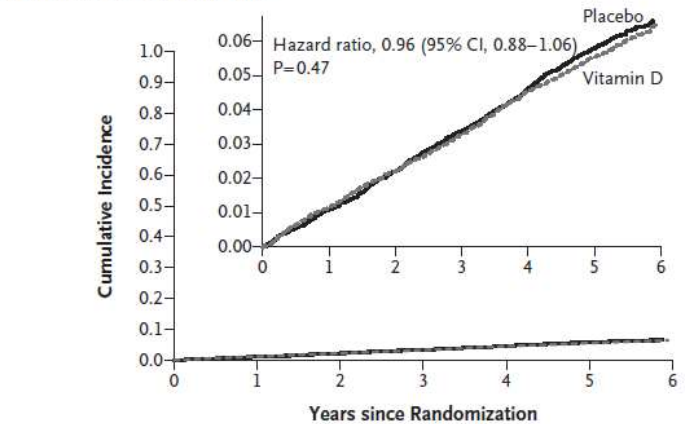
## Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease

Τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με placebo μελέτη, με χορήγηση βιταμίνης D3 (χοληκαλσιφερόλη) σε δόση 2000 IU ημερησίως και θαλάσσια n-3 (δηλαδή omega-3) λιπαρά οξέα σε δόση 1 g ημερησίως, για την πρόληψη του καρκίνου και καρδιαγγειακών νοσημάτων σε άνδρες >50 ετών και γυναίκες >55 ετών στις ΗΠΑ.

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

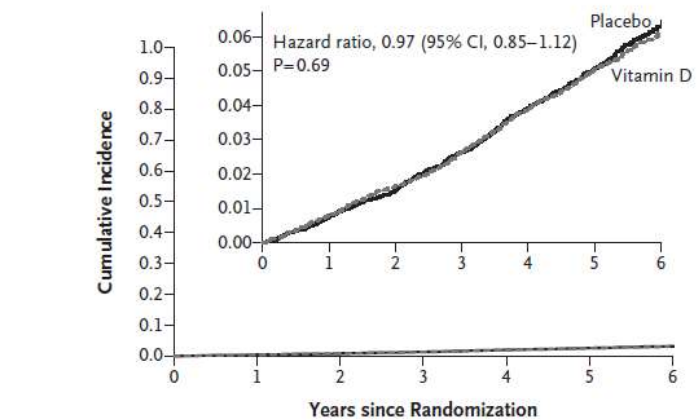
Η χορήγηση βιταμίνης D δεν μείωσε την συχνότητα διηθητικού καρκίνου ή καρδιαγγειακών νοσημάτων σε σχέση με το placebo. (Funded by the National Institutes of Health and others)

A Invasive Cancer of Any Type



No. at Risk							
Placebo	12,944	12,765	12,567	12,345	11,985	9543	746
Vitamin D	12,927	12,738	12,543	12,341	11,992	9557	744

B Major Cardiovascular Events



No. at Risk							
Placebo	12,944	12,862	12,747	12,593	12,289	9841	766
Vitamin D	12,927	12,842	12,723	12,593	12,314	9862	774

# 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 <sup>a</sup>	Rare <sup>a</sup>	Rare <sup>a</sup>	Rare <sup>a</sup>	Rare <sup>a</sup>	Rare, only seen in one controlled study with ZA
Strength of association	Definite	Definite	Probable	Probable	Probable	Probable	Possible <sup>b</sup>	Questionable <sup>c</sup>	Questionable <sup>d</sup>
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.

# 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



## 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,<sup>1</sup> Archie Morrison,<sup>2</sup> David L. Kendler,<sup>3</sup> Rene Rizzoli,<sup>4</sup> David A. Hanley,<sup>5</sup> Dieter Felsenberg,<sup>6</sup> Laurie K. McCauley,<sup>7</sup> Felice O'Ryan,<sup>8</sup> Ian R. Reid,<sup>9</sup> Salvatore L. Ruggiero,<sup>10,11,12</sup> Akira Taguchi,<sup>13</sup> Sotirios Tetradis,<sup>14</sup> Nelson B. Watts,<sup>15</sup> Maria Luisa Brandi,<sup>16</sup> Edmund Peters,<sup>17</sup> Teresa Guise,<sup>18</sup> Richard Eastell,<sup>19</sup> Angela M. Cheung,<sup>20,21,22</sup> Suzanne N. Morin,<sup>23</sup> Basel Masri,<sup>24</sup> Cyrus Cooper,<sup>25,26,27</sup> Sarah L. Morgan,<sup>28</sup> Barbara Obermayer-Pietsch,<sup>29</sup> Bente L. Langdahl,<sup>30</sup> Rana Al Dabagh,<sup>31</sup> K. Shawn Davison,<sup>32</sup> George K. Sándor,<sup>33</sup> Robert G. Josse,<sup>34</sup> Mohit Bhandari,<sup>35</sup> Mohamed El Rabbany,<sup>36</sup> Dominique D. Pierroz,<sup>37</sup> Riad Sulimani,<sup>38</sup> Deborah P. Saunders,<sup>39</sup> Jacques P. Brown,<sup>40</sup> Juliet Compston<sup>41</sup> on behalf of the International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw

# 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 μείζων χειρουργική επέμβαση στο στόμα προγραμματίζεται, μπορεί να σταματήσει η αντι-οστεοαπορροφητική αγωγή. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί τεριπαρατίδη κατά την διάρκεια της διακοπής της αντι-οστεοαπορροφητικής αγωγής εάν δεν υπάρχουν αντενδείξεις.

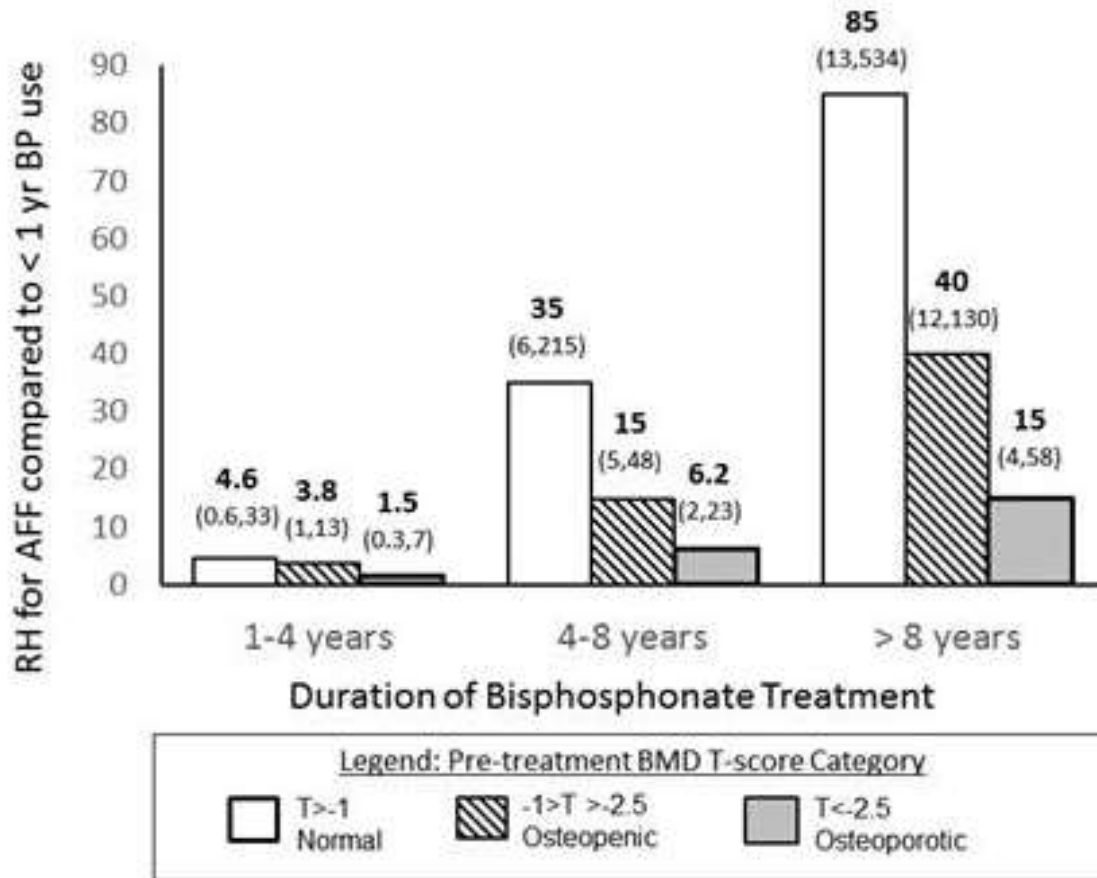
**Εάν ο κίνδυνος για ONJ είναι χαμηλός** και ο κίνδυνος κατάγματος είναι μέτριος ή υψηλός τότε να συνεχιστεί η αντι-οστεοαπορροφητική αγωγή

## 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

# 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)



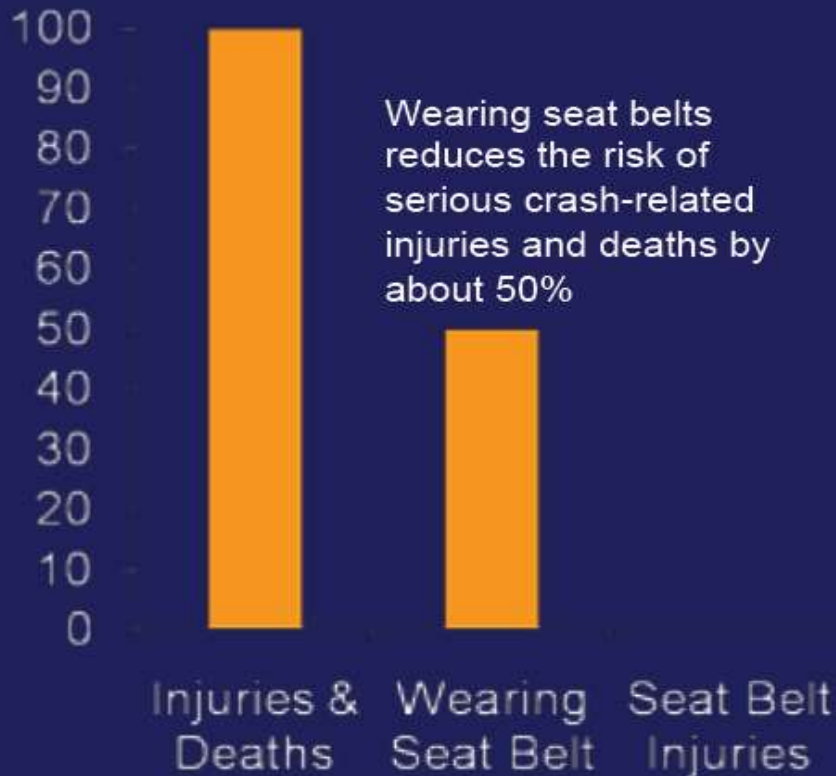


# **Χειρισμοί επί εμφάνισης άλγους στο μηρό με γραμμή ατελούς κατάγματος σε ασθενείς που λαμβάνουν ΔΦ ή Denosumab**

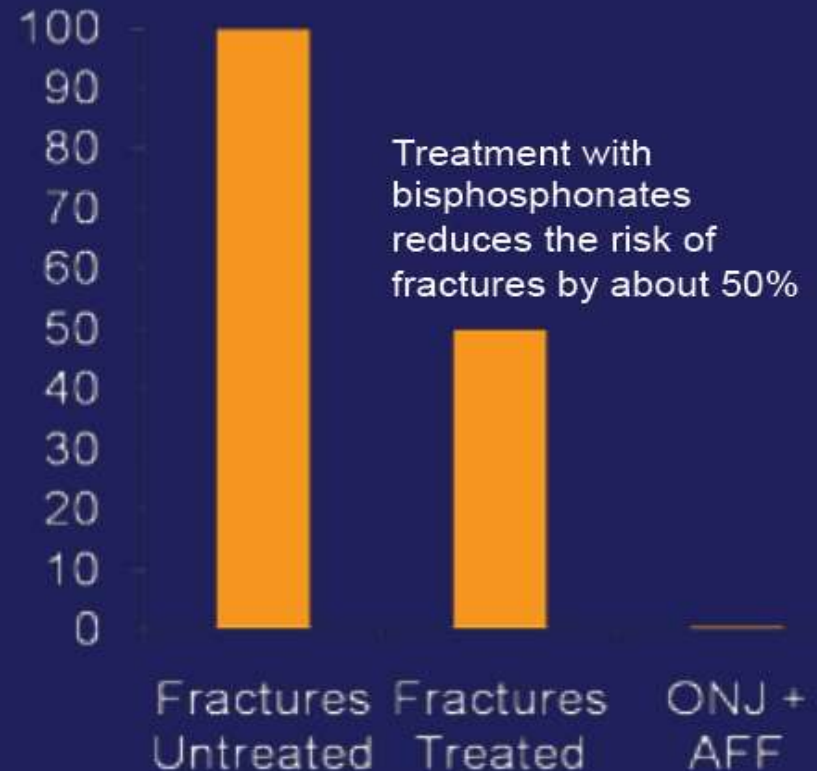
- 1) Η αντι-οστεοαπορροφητική αγωγή να διακοπεί άμεσα**
- 2) Αποφυγή φόρτισης του σκέλους**
- 3) Έλεγχος ασβεστίου, βιταμίνης D, και άλλων μεταβολικών παραγόντων και διόρθωση, εάν απαιτείται**
- 4) Ενημέρωση του ασθενούς ότι τα συμπτώματα μπορεί να εξελιχθούν και ακόμη ότι οι προφυλάξεις μπορεί να μην αποτρέψουν ένα άτυπο κάταγμα του μηριαίου**
- 5) Τεριπαρατίδη μπορεί να δοθεί, αλλά υπάρχουν ασαφή δεδομένα αποτελεσματικότητας**
- 6) Εάν το άλγος δεν ελαττωθεί σε 2-3 μήνες ή εάν αναπτυχθεί ανησυχητική μαύρη γραμμή κατάγματος, τότε μπορεί να συστηθεί προφυλακτική ήλωση**

# Benefits and Risks

## Motor Vehicle Accidents

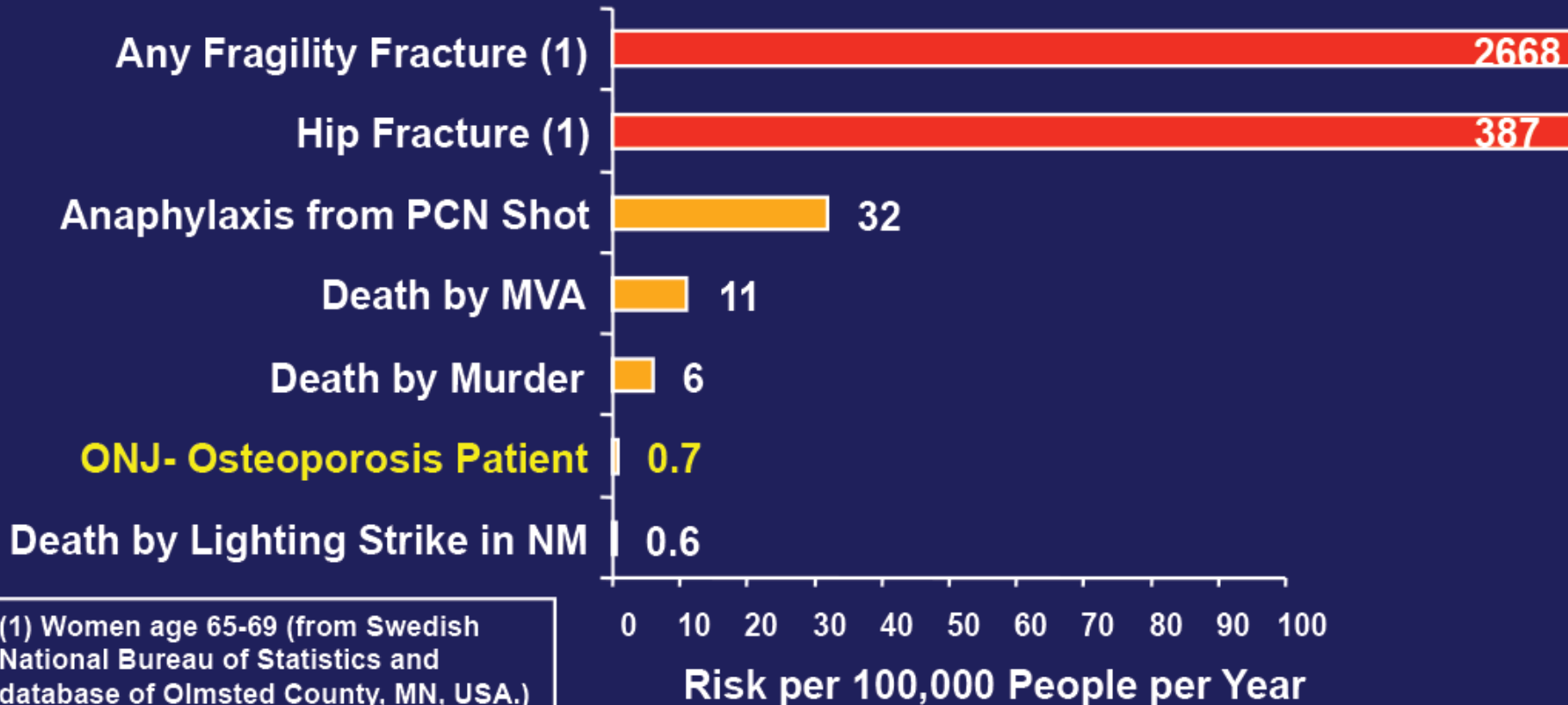


## Osteoporosis



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](http://www.nssl.noaa.gov/papers/techmemos/NWS-SR-193/techmemo-sr193-4.html)

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)

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)

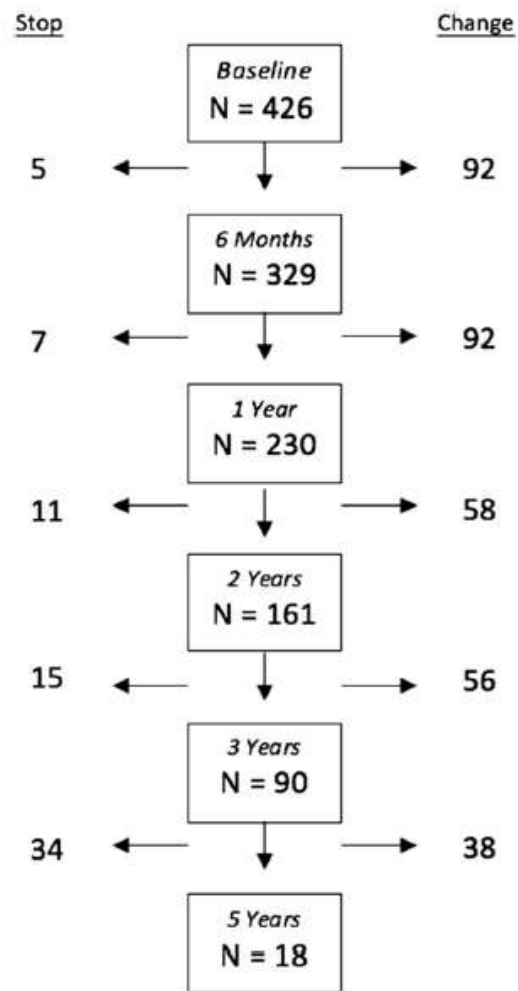
## Management of oral bisphosphonates treatment by rheumatologists and determinants of therapeutic changes: a case-vignette-based study

C. Roux<sup>1,2,3</sup> · G. Baron<sup>1,3,4</sup> · K. Briot<sup>2,3</sup> · B. Roux<sup>5</sup> · B. Cortet<sup>6,7</sup> · T. Thomas<sup>8,9</sup>

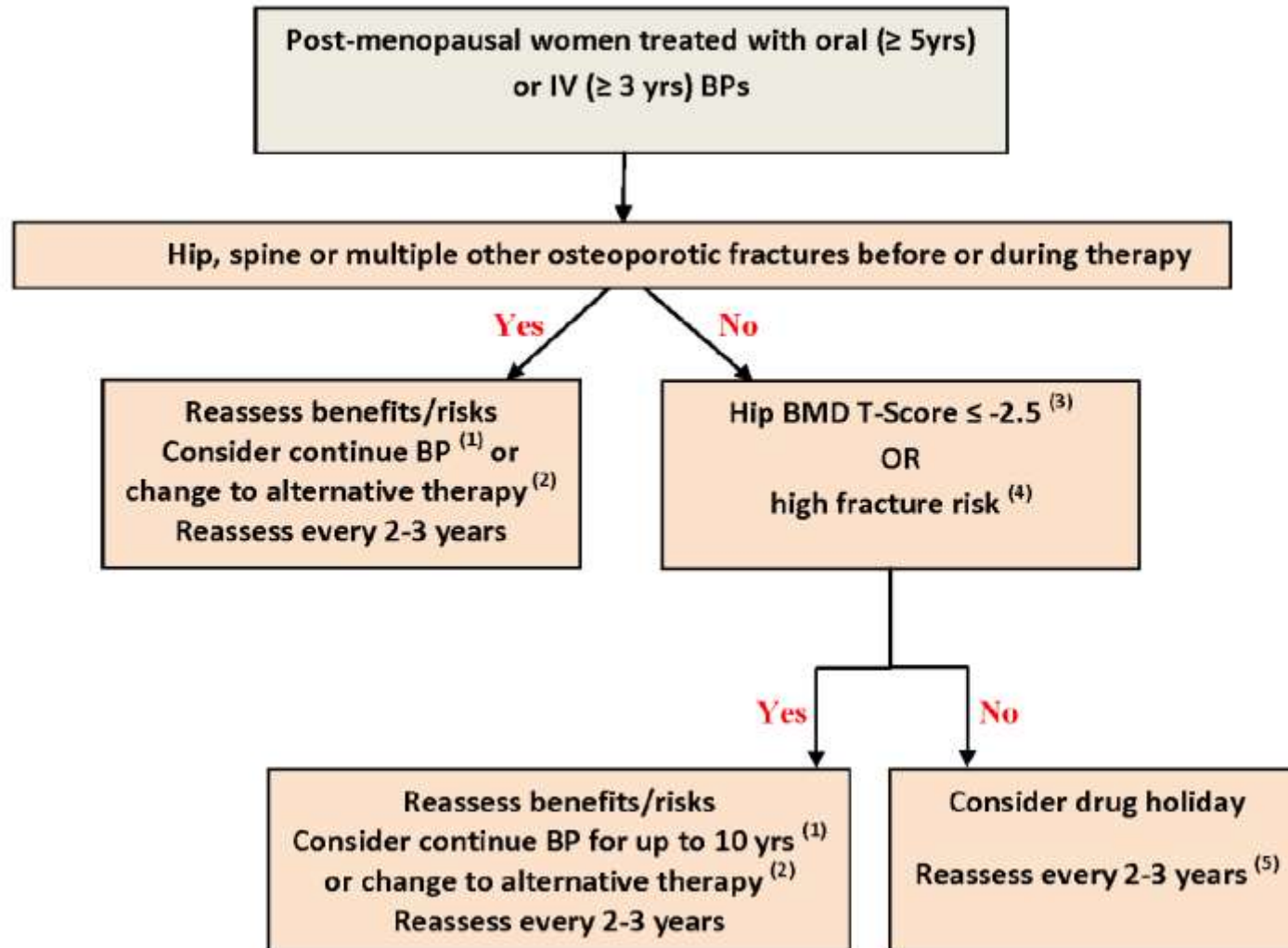
Μόνον 4,2% των ασθενών διατήρησαν την ίδια αγωγή για 5 έτη, και αλλαγή της θεραπείας (διακοπή ή αλλαγή) συμβαίνει στο 20–30% των περιπτώσεων σε κάθε επίσκεψη. Αυτό καθορίστηκε από την συμμόρφωση στην αγωγή, το επίπεδο του CTX, την μεταβολή του ύψους των ασθενών και την εμφάνιση σπονδυλικού κατάγματος.

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

# Οι ρευματολόγοι και 5 έτη ΔΦ

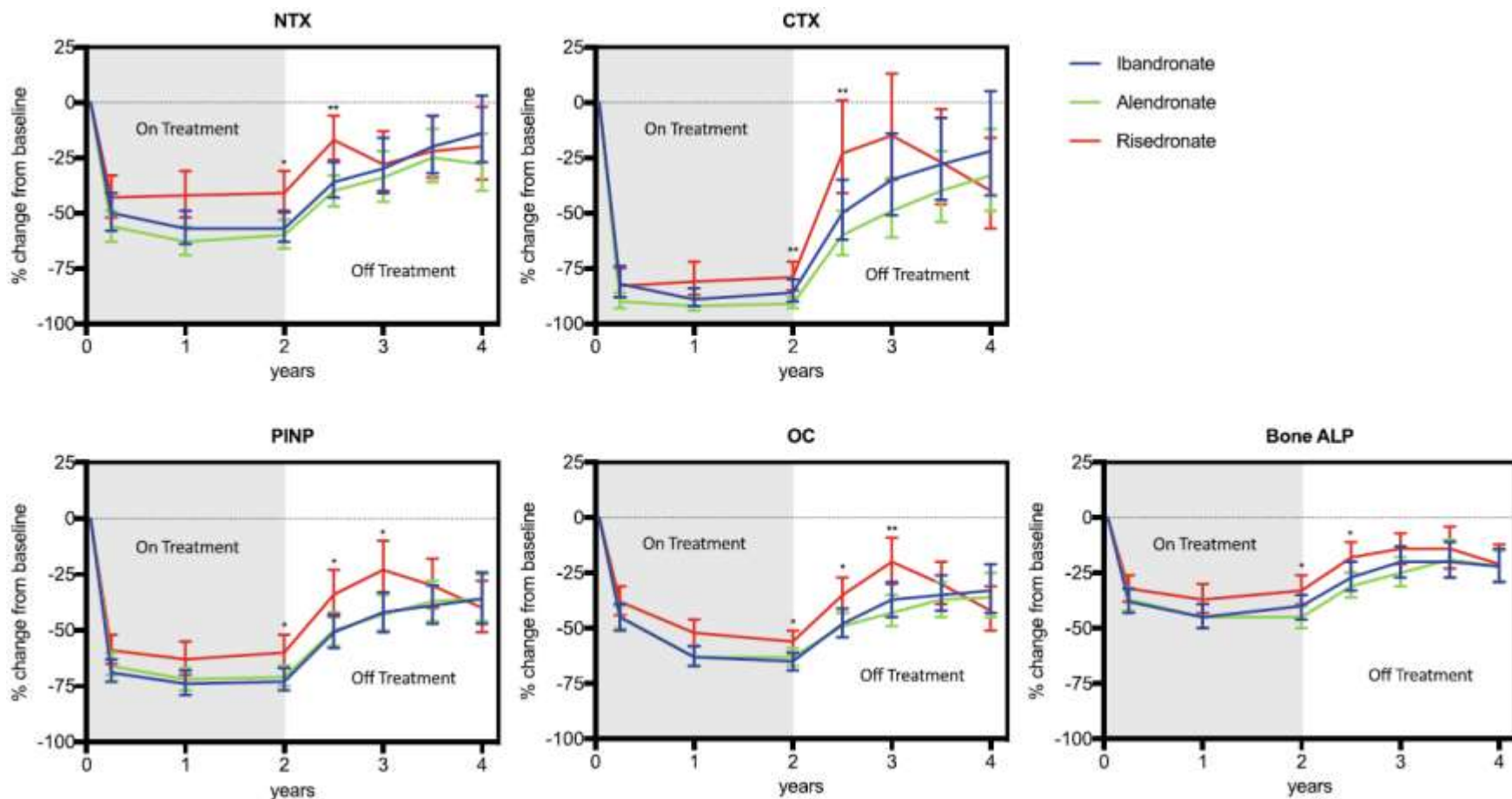


# Αλγόριθμος θεραπείας σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση σε μακροχρόνια χορήγηση ΔΦ



# Διακοπή των ΔΦ μετά 2 έτη αγωγής

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

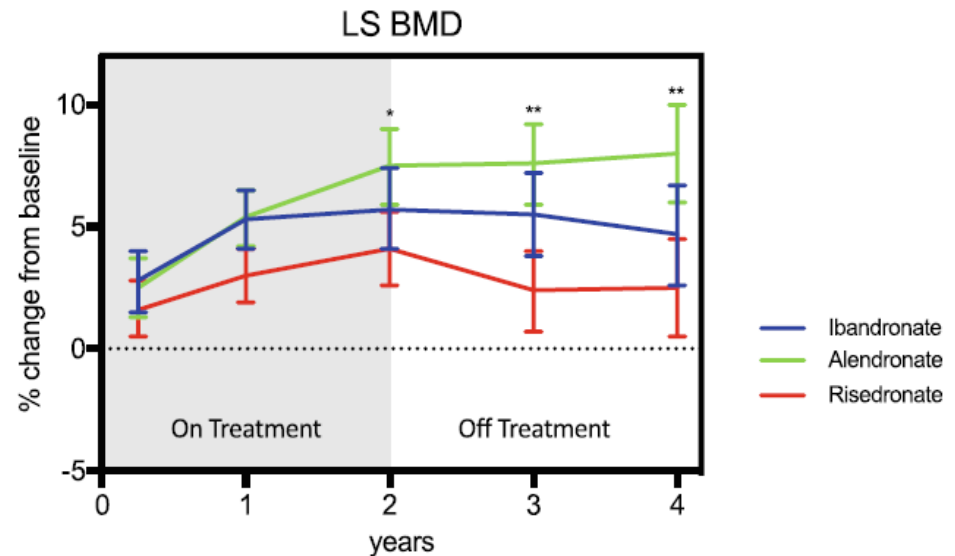
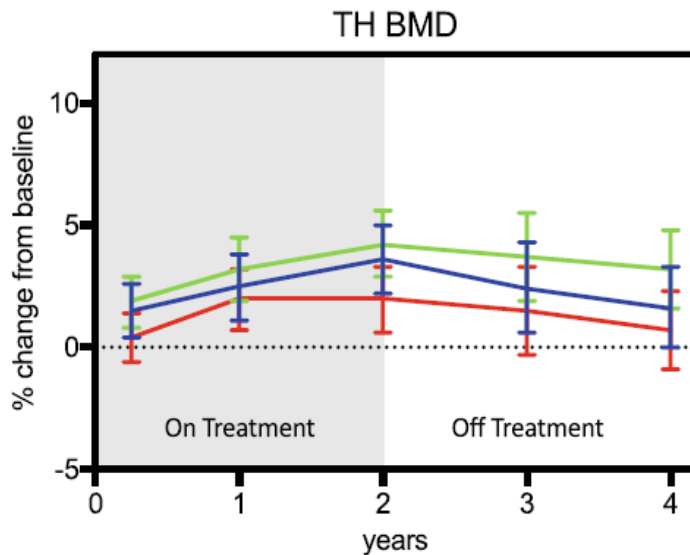


The percentage change from baseline in biochemical markers of bone resorption (NTX, CTX) and bone formation (PINP, OC, Bone ALP). Data are shown as least squares mean and 95% CI for the three bisphosphonate treatments. (Difference among treatment groups; \*P < 0.02, \*\*P < 0.004)



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

# Τι θα συμβεί με το Drug Holiday;

Table: Hip fracture Rate for BP Drug Holiday >2 years

Cohort	Women, n	Number of hip fractures, n	Crude Incidence Rate per 1000 person-years	Adjusted* Hazard Ratio (95% CI)
Any BP	160,369	4,823	14.0	1.22 (1.11 – 1.34)
Alendronate users	81,287	2,245	13.1	1.28 (1.12 – 1.46)
Risedronate users	9,823	269	13.8	1.45 (1.00 - 2.11)
Zoledronate users	13,885	367	18.0	1.31 (0.94 - 1.82)
Prior fragility fracture	6,914	430	37.4	1.38 (1.01 – 1.89)

160.369 γυναίκες συμπεριελήφθησαν στην ανάλυση και 36% υποβλήθηκαν σε drug holiday των ΔΦ για >12 μήνες. Συνολικά, κατά την διάρκεια μέσης παρακολούθησης 2,7 ετών, υπήρξαν 4.823 κατάγματα ισχίου. Σε σύγκριση με όσους συνέχισαν την χρήση ΔΦ, η συχνότητα καταγμάτων του ισχίου ήταν σημαντικά αυξημένη στις γυναίκες που υποβλήθηκαν σε drug holidays των ΔΦ.

*Curtis J, et al "The impact of bisphosphonate drug holidays on fracture rates" ASBMR 2018; abstract 1006.*

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

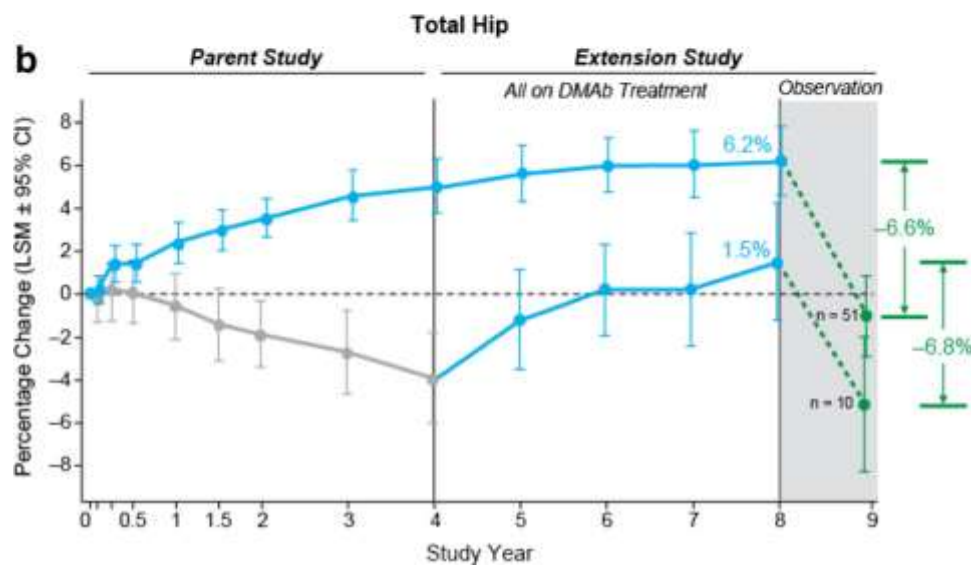
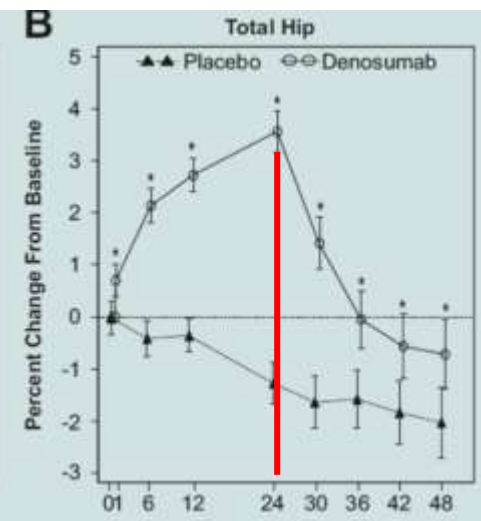
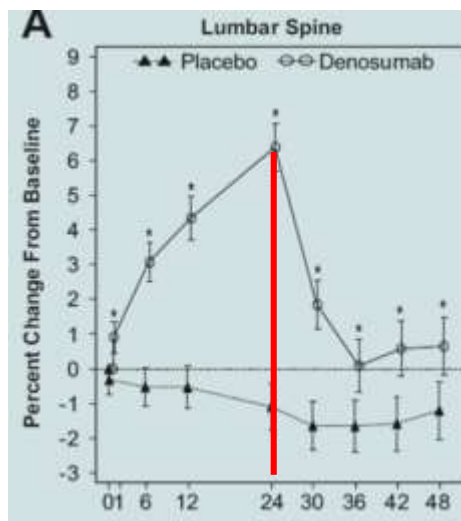
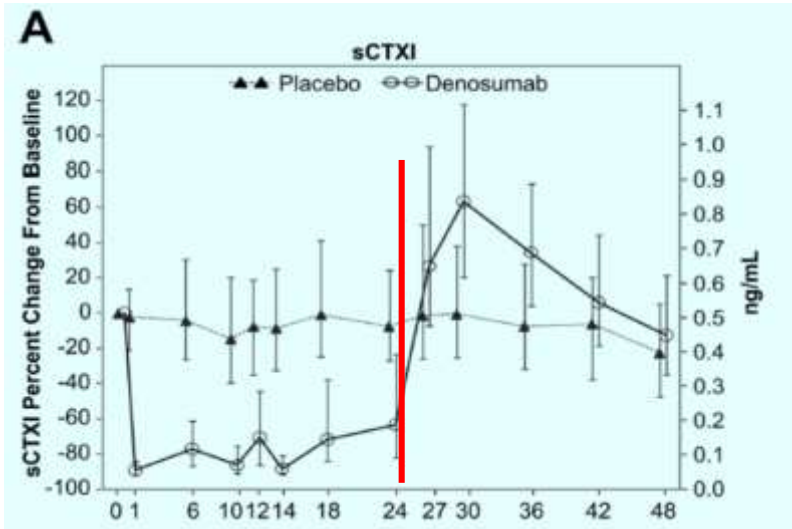
M Amine Amiche,<sup>1,2</sup> Linda E Lévesque,<sup>1,2</sup> Tara Gomes,<sup>1,2,3</sup> Jonathan D Adachi,<sup>4</sup> and Suzanne M Cadarette<sup>1,2</sup>

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**

0 0.2 0.6 1 1.2 1.6 2 2.2

# Μελέτη της πορείας του CTx και μεταβολή BMD μετά από διατήρηση αγωγή με Denosumab και διακοπή



Bone et al. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:972-80

Διακοπή του Denosumab  
μετά 8 έτη συνεχούς αγωγής

McClung MR, Osteoporos Int 2017; 28:1723-1732

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

1008

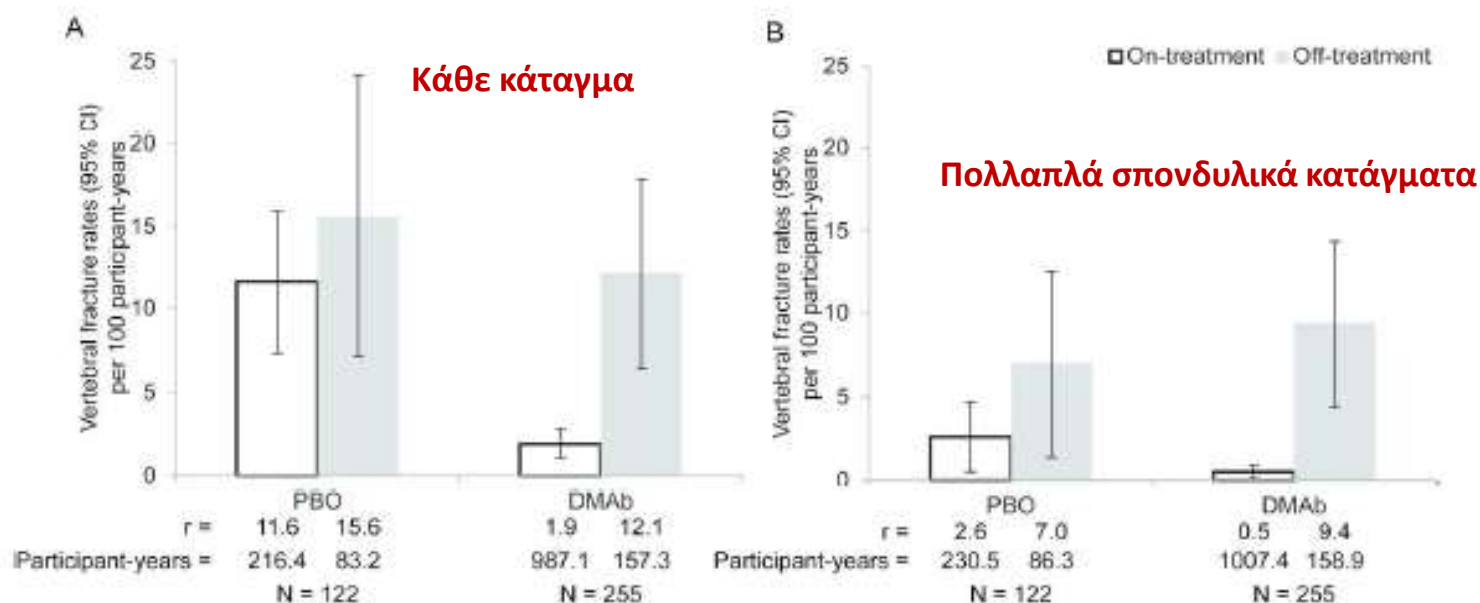
**Clinical features of 35 patients with 172 spontaneous vertebral fractures after denosumab discontinuation: a single center observational study** Elena Gonzalez-Rodriguez\*, Berengere Aubry-Rozier, Delphine Stoll, Didier Hans, Olivier Lamy. Lausanne University Hospital, Switzerland

**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 κλειστή παρακολούθηση για 2 έτη μετά την διακοπή του denosumab. Τα ΔΦ μπορεί να μειώσουν το φαινόμενο rebound στην διακοπή του denosumab.

**ASBMR 2018**

# 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.



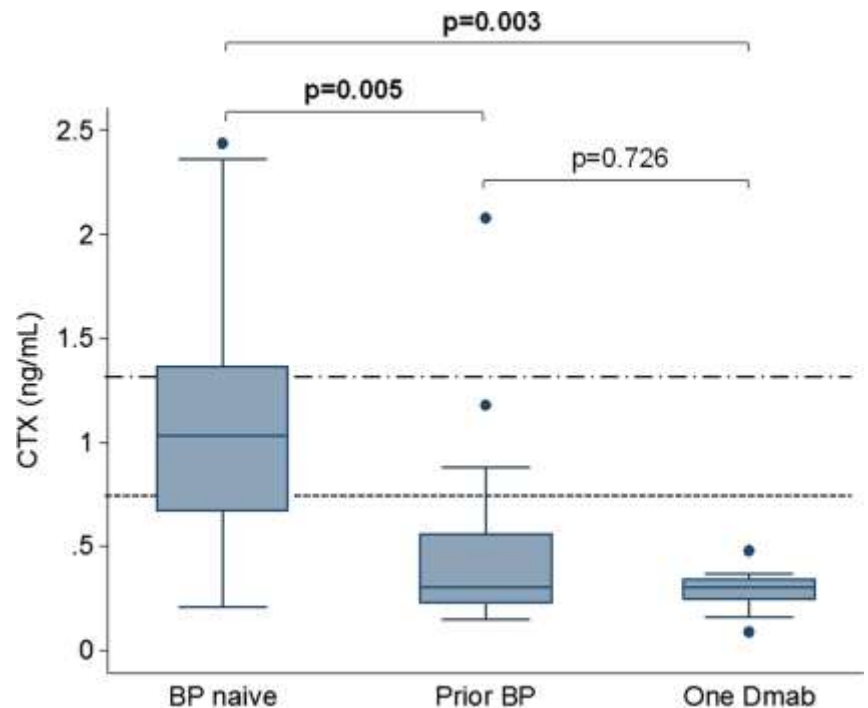
Exposure-adjusted rates of (A) any and (B) multiple vertebral fractures in participants with prevalent vertebral fractures who received placebo or denosumab in the FREEDOM study and denosumab in the Extension before (white bar) and after (gray bar) discontinuing treatment. DMAb: denosumab; PBO: placebo;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

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

B. Uebelhart<sup>1,2</sup> • R. Rizzoli<sup>1</sup> • S. L. Ferrari<sup>1</sup>

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;







Review Article

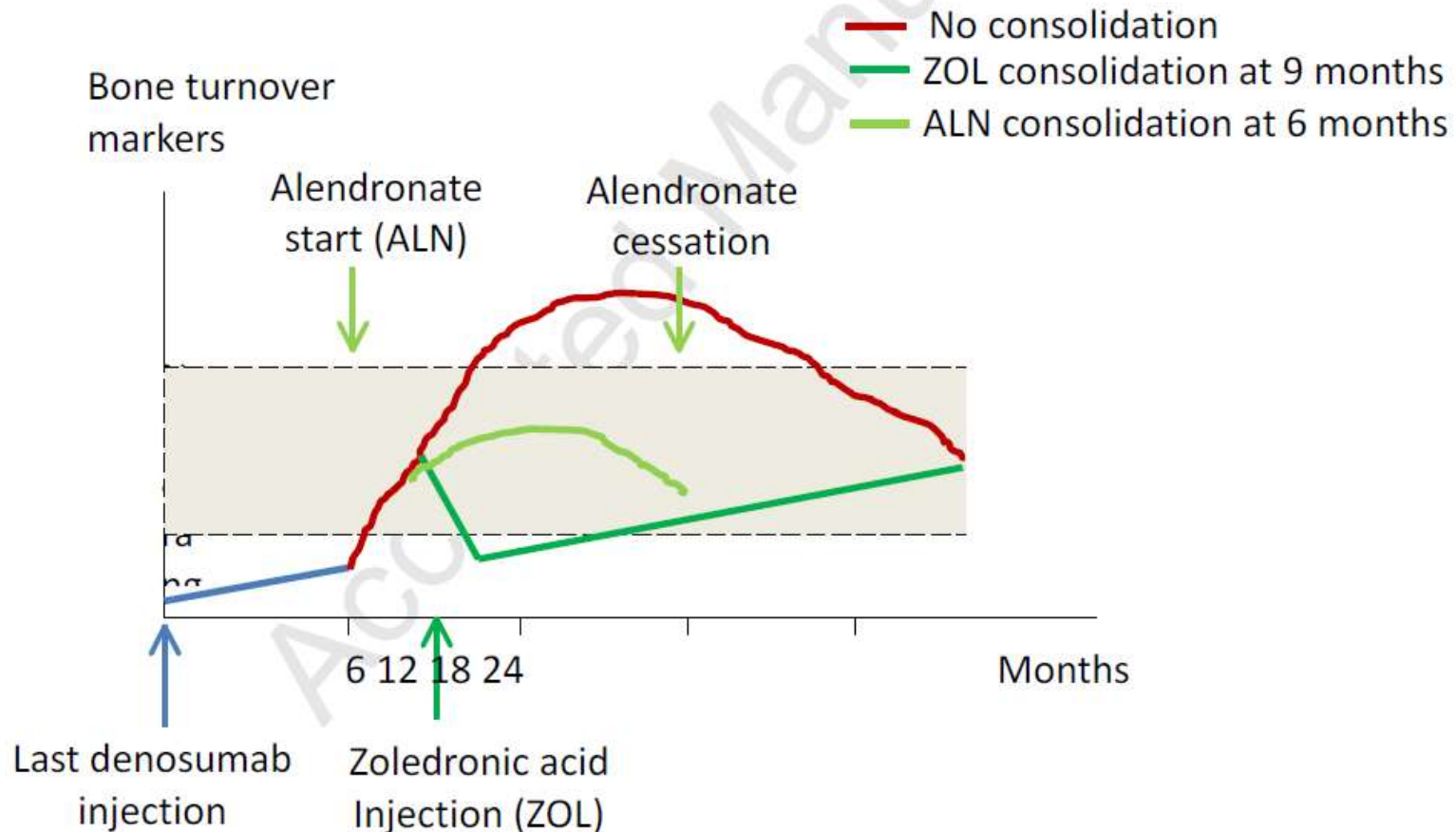
Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS



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

**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**

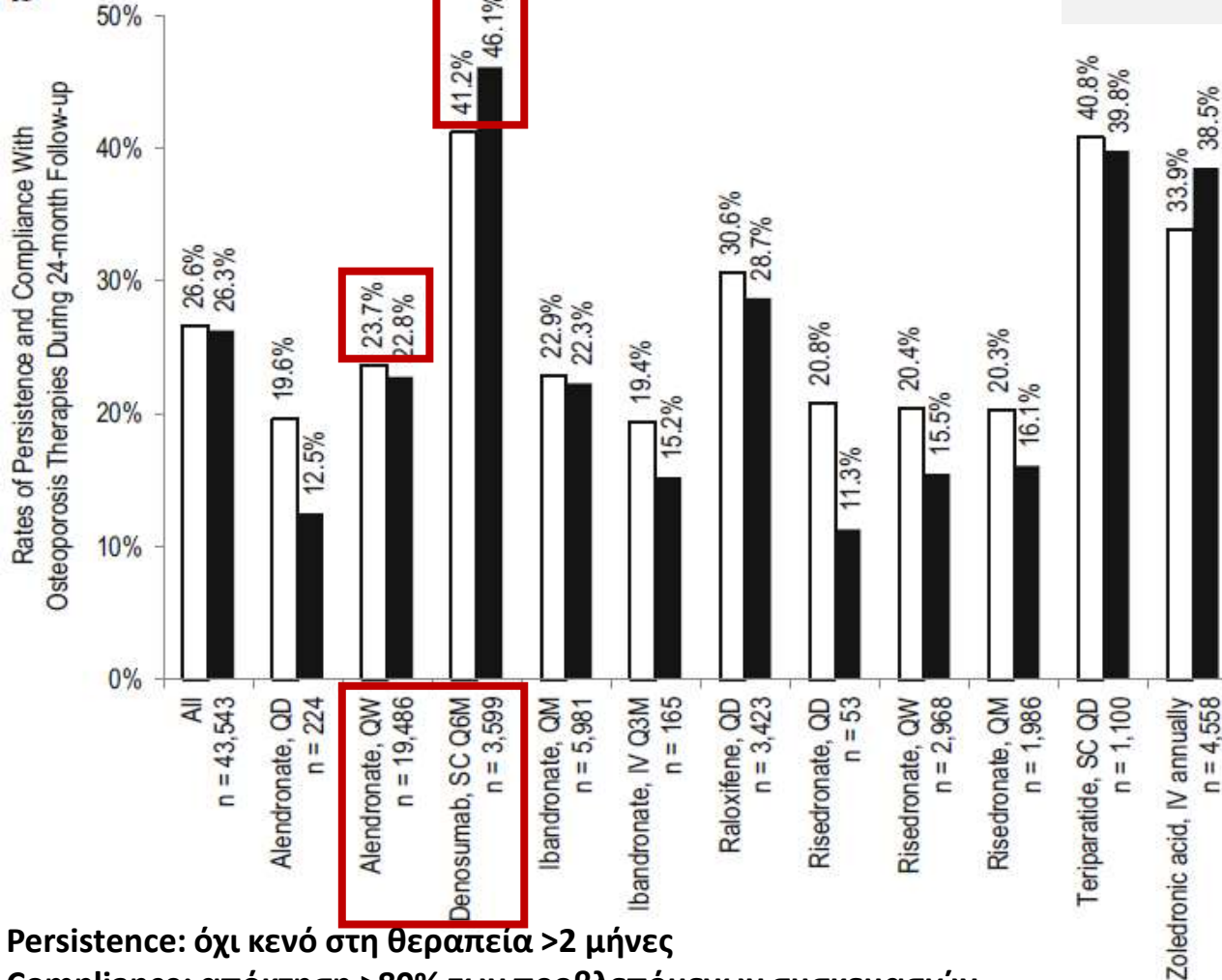
# ΔΦ μετά την διακοπή του Denosumab



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

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

**b**



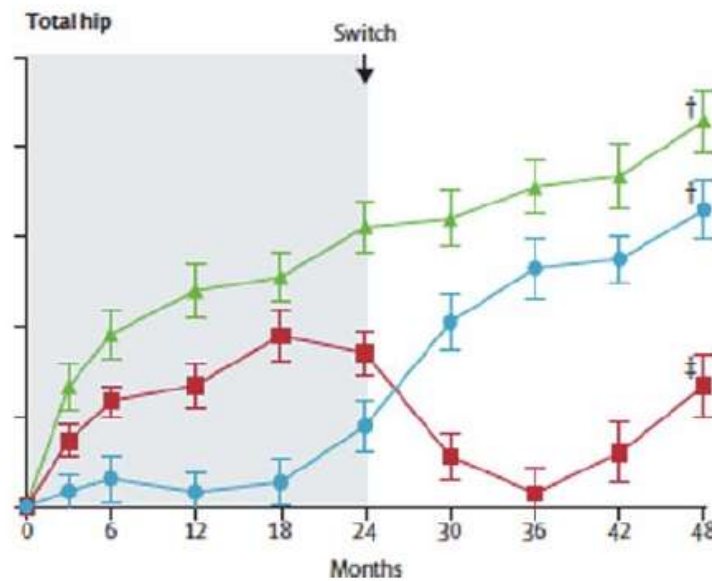
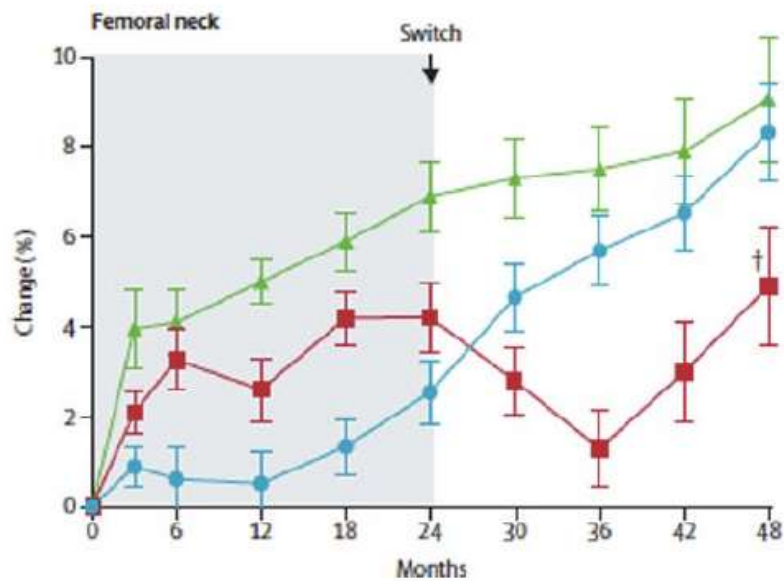
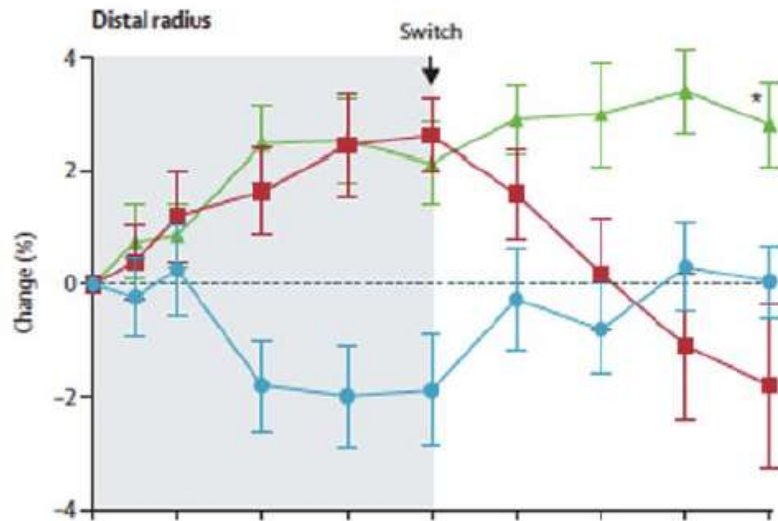
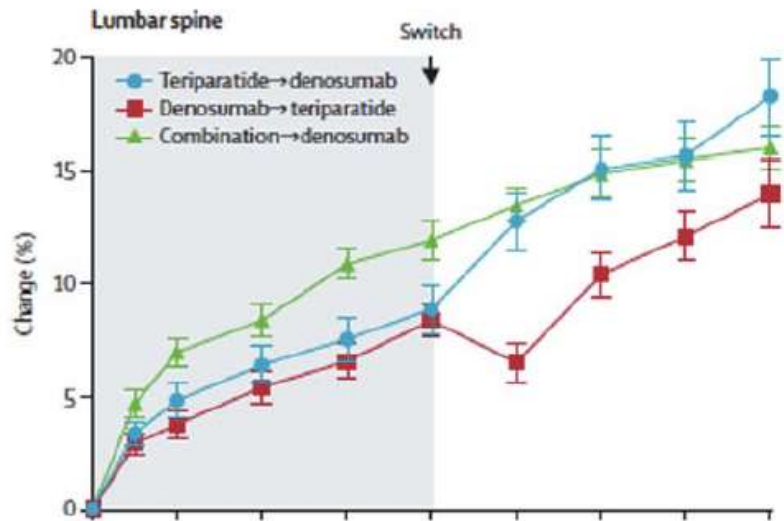
## ΗΠΑ: Παραμονή στην αντι-οστεοπορωτική αγωγή στην πραγματική ζωή

- Μεταξύ 1<sup>ης</sup> Ιανουαρίου 2012 και 31 Δεκεμβρίου 2014
- 43.543 ασθενείς με μέση ηλικία 65 (±10) έτη

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

**Στρατηγική της μακροχρόνιας  
θεραπείας στην οστεοπόρωση:  
Νεότερα δεδομένα για την  
διαδοχική αλλαγή φαρμάκων**

# Πρώτα τεριπαρατίδη, μετά Denosumab

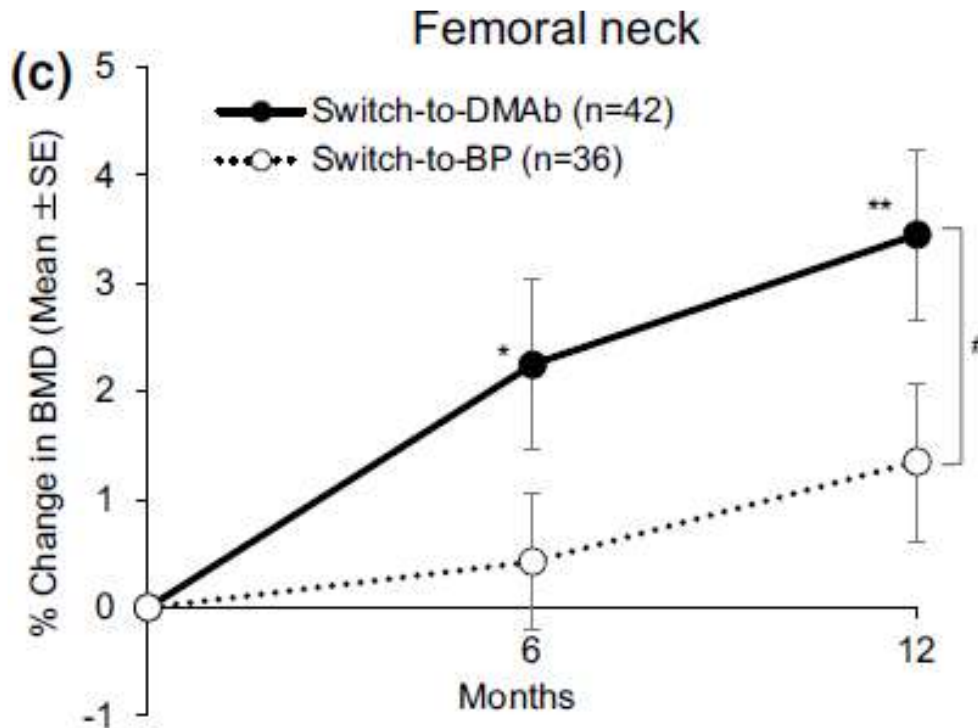




## The effects of switching daily teriparatide to oral bisphosphonates or denosumab in patients with primary osteoporosis

Kosuke Ebina<sup>1</sup> · Jun Hashimoto<sup>2</sup> · Masafumi Kashii<sup>1</sup> · Makoto Hirao<sup>1</sup> ·  
Shoichi Kaneshiro<sup>3</sup> · Takaaki Noguchi<sup>1</sup> · Yasunori Tsukamoto<sup>4</sup> · Hideki Yoshikawa<sup>1</sup>

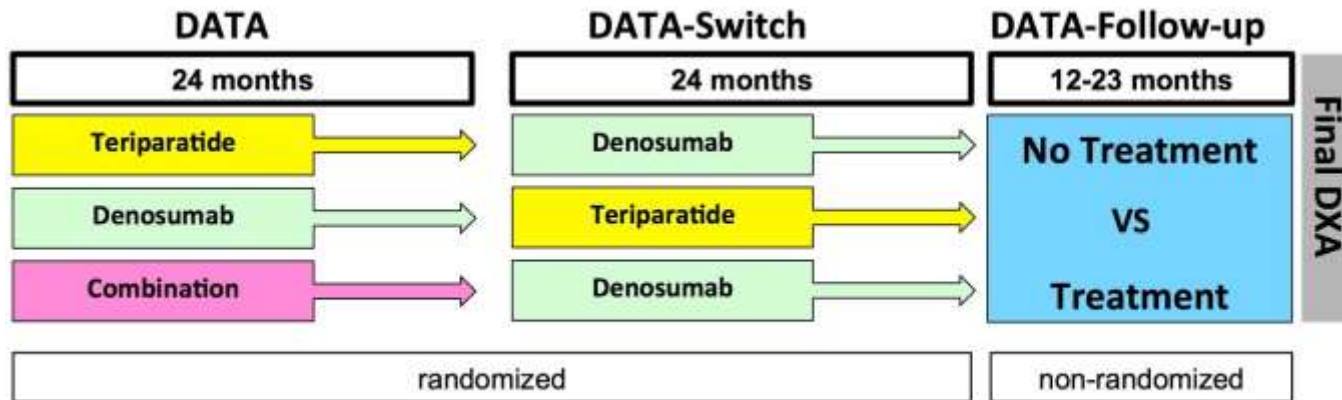
# ΔΦ ή Denosumab μετά αγωγή με τεριπαρατίδη;



Η αλλαγή από ημερήσια TPTD σε DMAb αύξησε σημαντικά την BMD και μείωσε τους δείκτες οστικής απορρόφησης σε σύγκριση με την αλλαγή σε από του στόματος ΔΦ σε 12 μήνες



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



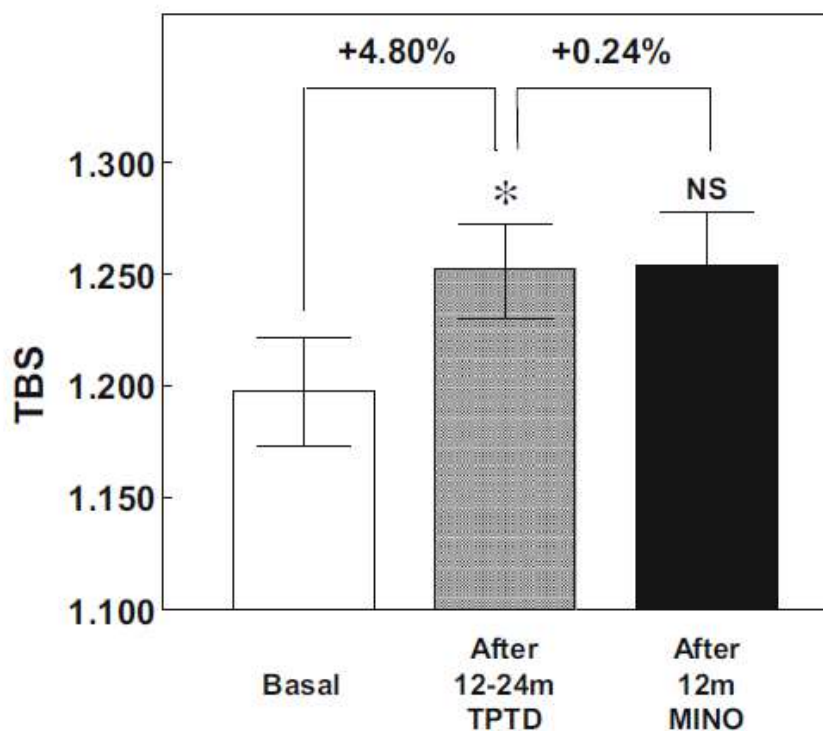
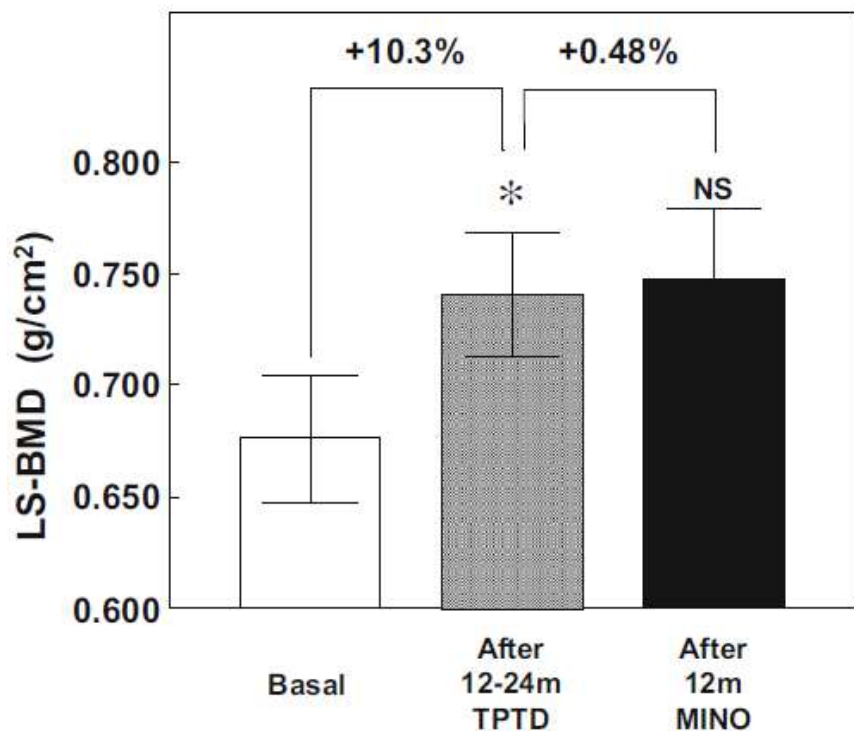
Η BMD στον αυχένα του μηριαίου μειώθηκε περισσότερο σε αυτούς που διέκοψαν το denosumab ( $-5.8 \pm 4.0\%$ ), από εκείνους που διέκοψαν την τεριπαρατίδη ( $-0.8 \pm 2.6\%$ ,  $P=0.008$ ). Η BMD ολικού ισχίου επίσης μειώθηκε περισσότερο σε αυτούς που διέκοψαν το denosumab ( $-5.6 \pm 2.5\%$ ) από εκείνους 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)

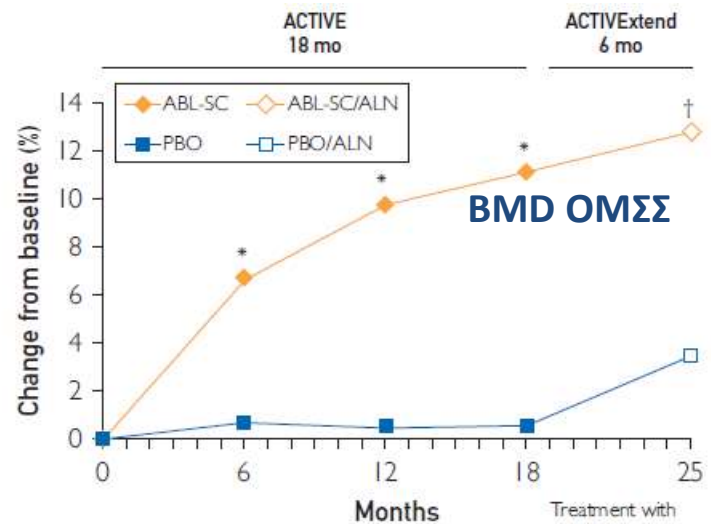
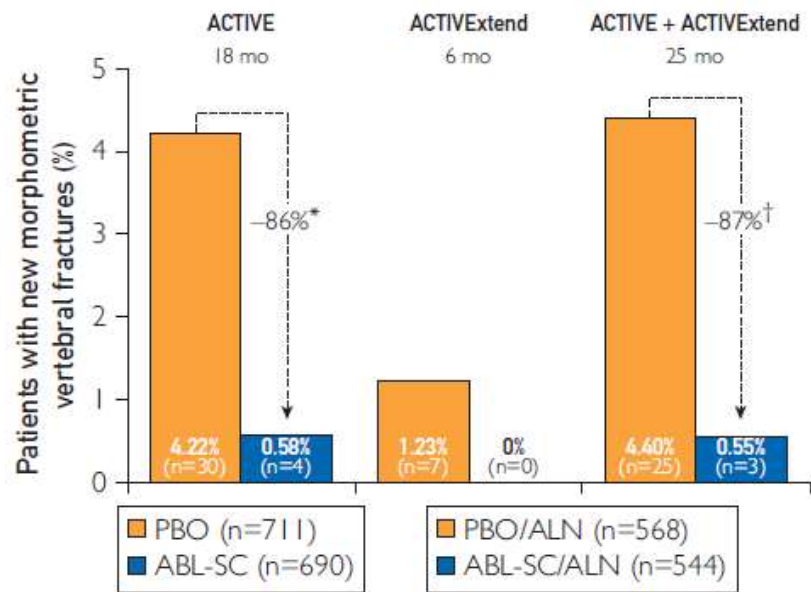




Eighteen Months of Treatment With Subcutaneous Abaloparatide Followed by 6 Months of Treatment With Alendronate in Postmenopausal Women With Osteoporosis: Results of the ACTIVEExtend Trial

# 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.**



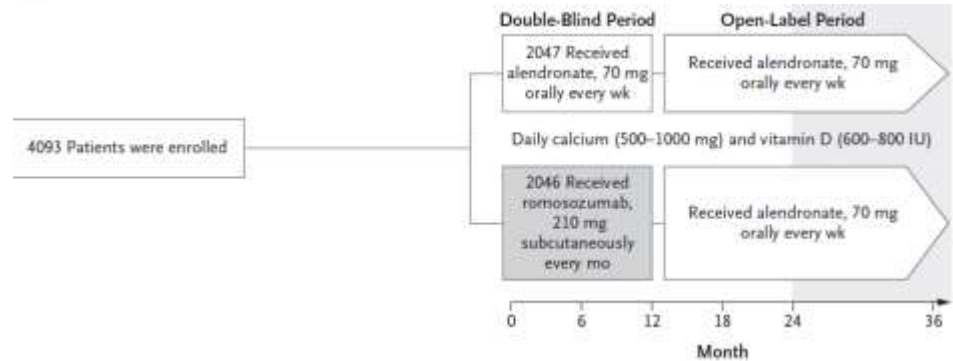
A \*P<.001 vs PBO. †Relative risk, 0.13; 95% CI, 0.04-0.41; P<.001 vs PBO/ALN.

A

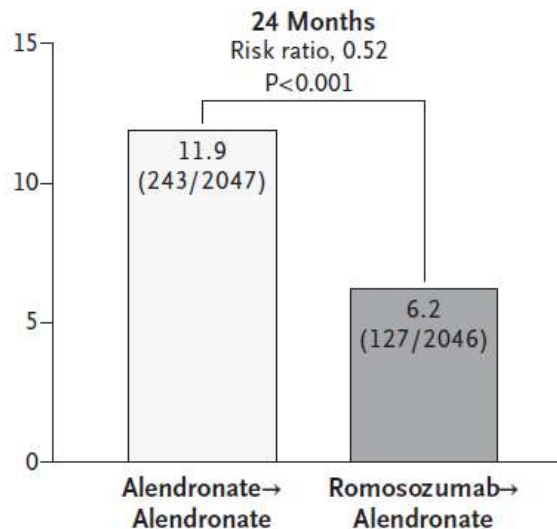
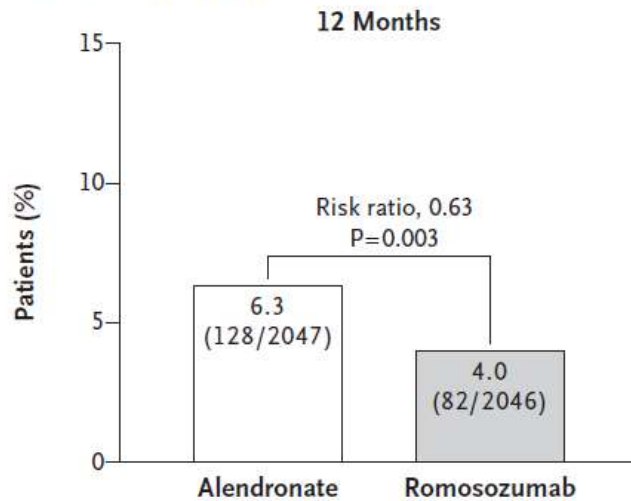
ORIGINAL ARTICLE

# Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis


## Αλενδρονάτη μετά Romosozumab



A Incidence of New Vertebral Fracture



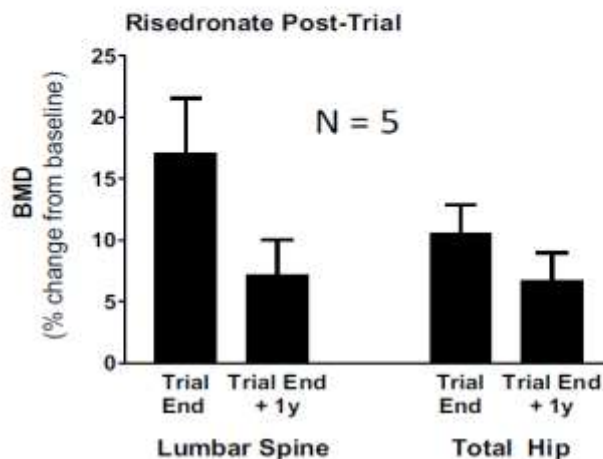
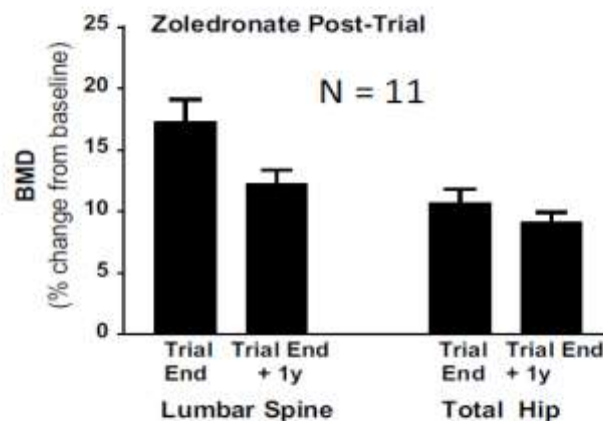
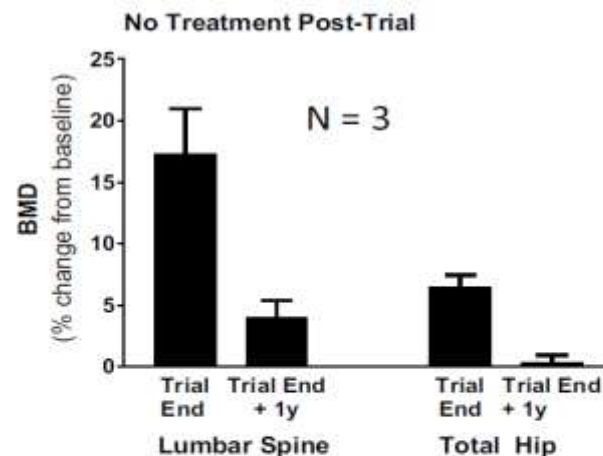
## Bone Loss After Romosozumab/Denosumab: Effects of Bisphosphonates

Anne M. Horne<sup>1</sup> · Borislav Mihov<sup>1</sup> · Ian R. Reid<sup>1,2,3</sup> 

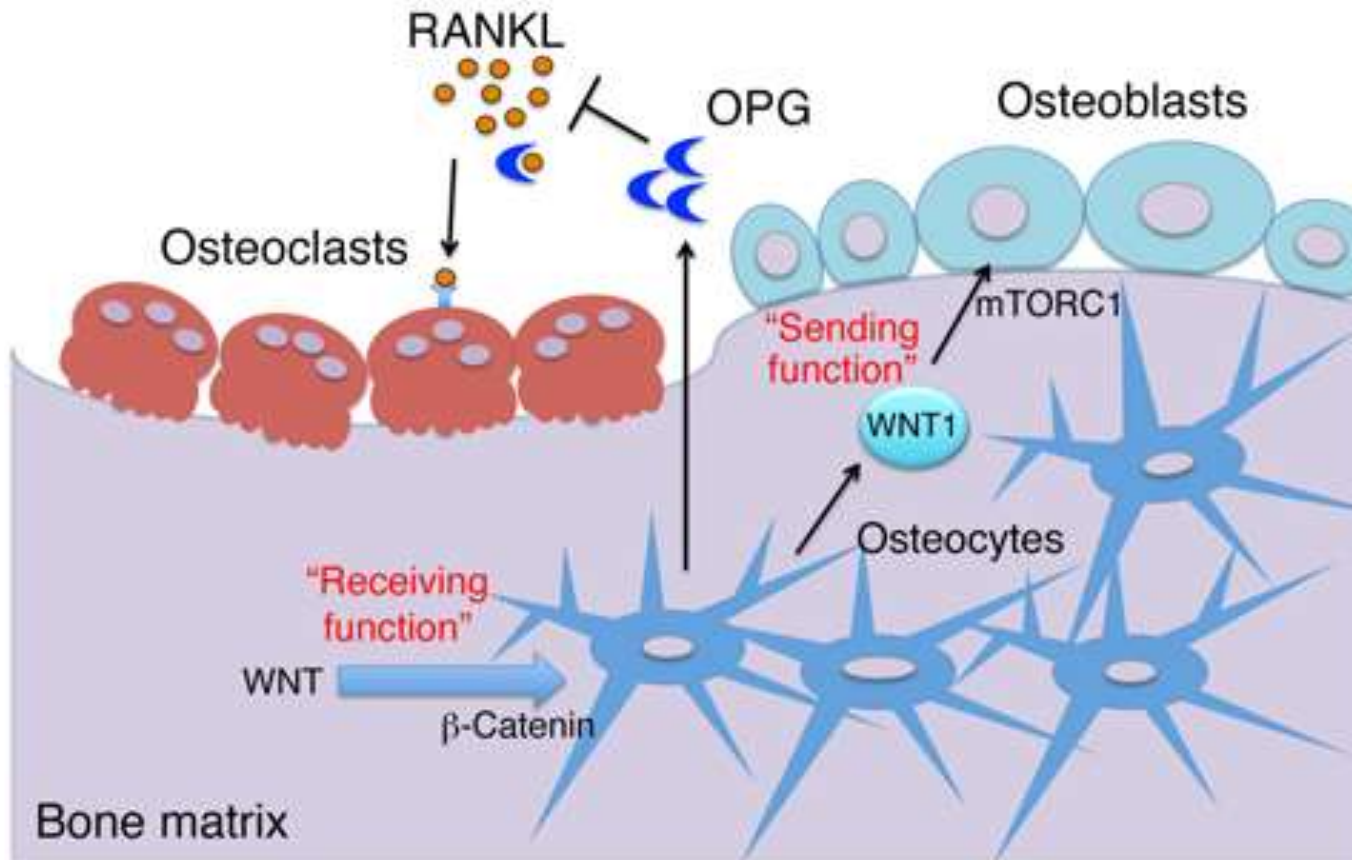
# Οστική απώλεια μετά διακοπή Romosozumab/Denosumab και ΔΦ

**BMD (σαν % μεταβολή από την έναρξη της μελέτης FRAME), στο τέλος της μελέτης, όταν διακόπηκε το denosumab, και ένα έτος αργότερα. Η χορήγηση ζολενδρονικού έχει πιθανά καλύτερο αποτέλεσμα όταν γίνεται 7-8 μήνες μετά την τελευταία έγχυση Denosumab**

Horne AM, Calcif Tissue Int. 2018;103:55-61

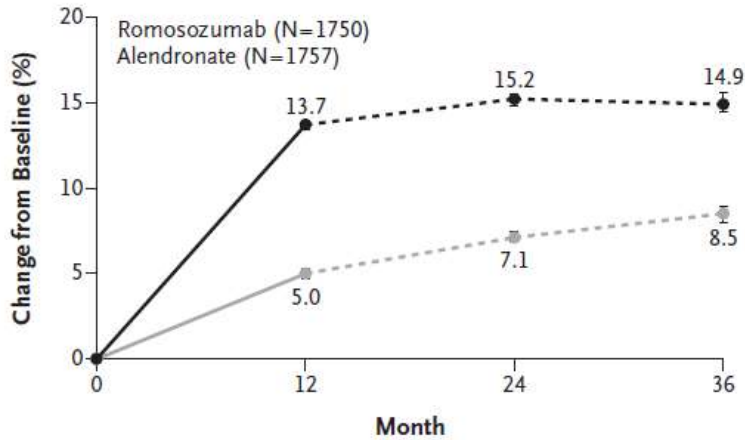


# Το μέλλον στη θεραπεία της οστεοπόρωσης: Αναβολική θεραπεία με αντισώματα έναντι της σκληροστίνης

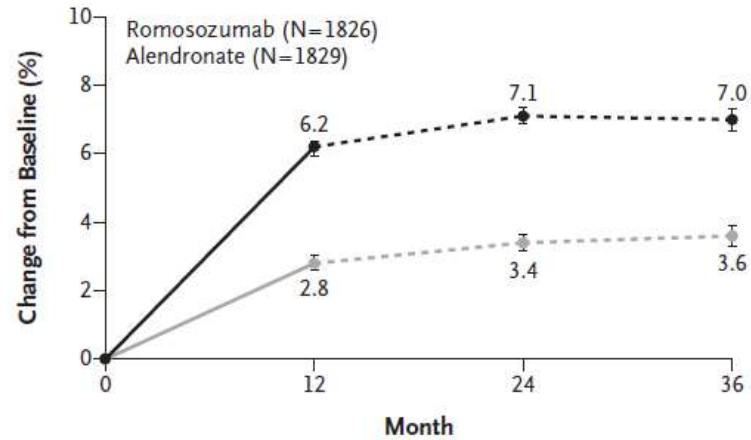


Schematic model of osteocyte function as a sender and receiver of Wnt signaling

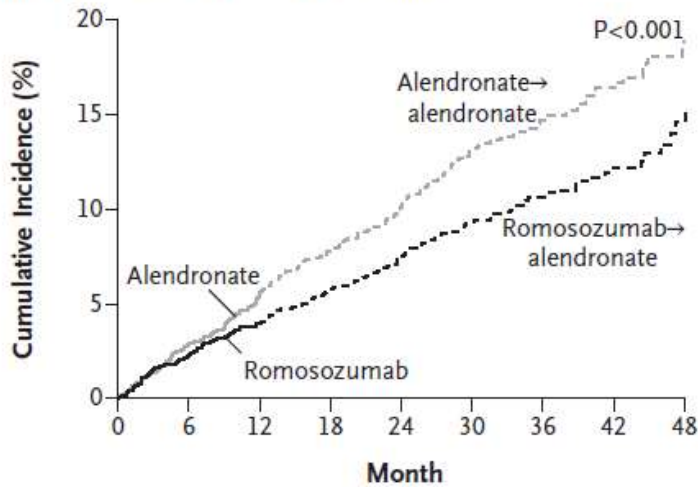
**A** Change in Bone Mineral Density at the Lumbar Spine



**B** Change in Bone Mineral Density at the Total Hip



**B** First Clinical Fracture in Time-to-Event Analysis



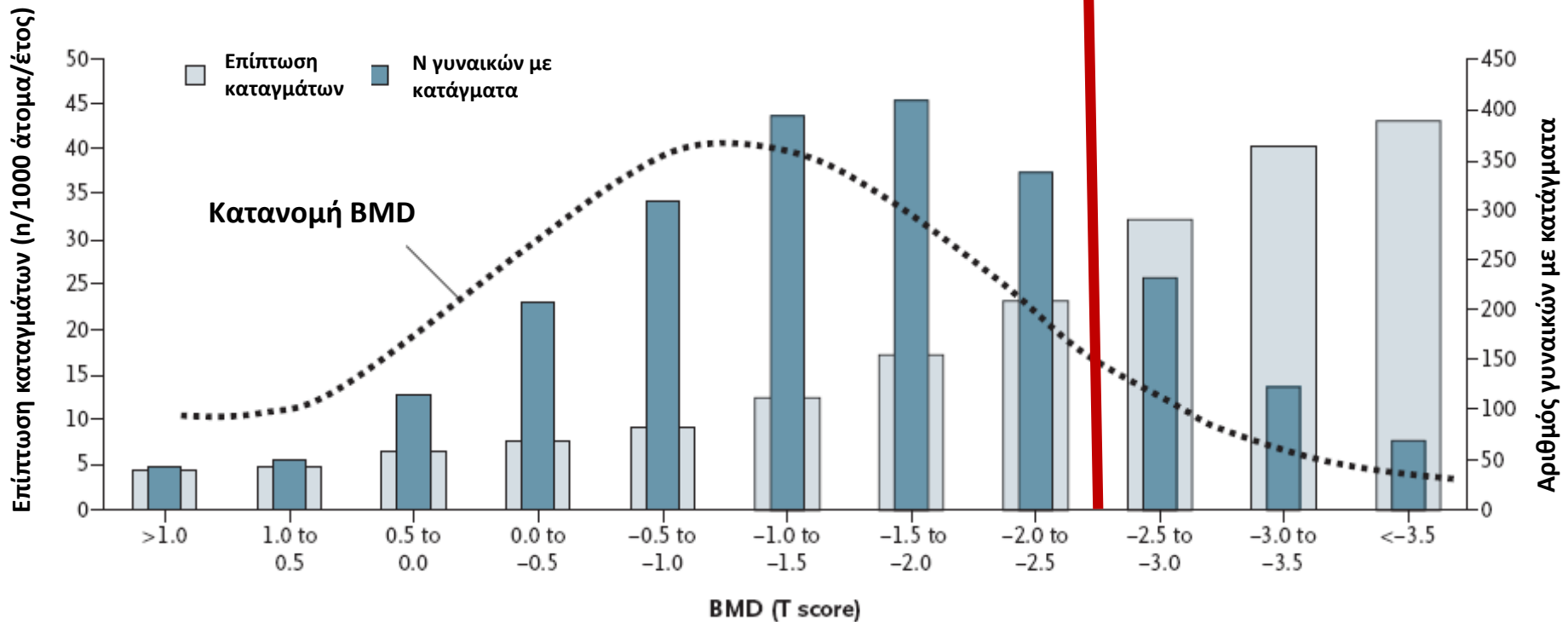
**No. at Risk**

Alendronate	2047	1868	1743						
Romosozumab	2046	1865	1770						
Alendronate→ alendronate				1645	1564	1066	680	325	108
Romosozumab→ alendronate				1683	1615	1103	705	347	109

## Η περίπτωση του Romosozumab

Cardiac ischemic event	6 (0.3)	16 (0.8)
Cerebrovascular event	7 (0.3)	16 (0.8)

# Τιμή DEXA και εμφάνιση καταγμάτων



## Επίπτωση καταγμάτων και αριθμός γυναικών με κάταγμα

Τα κατάγματα επέρχονται σε γυναίκες με οστεοπενία παρά σε οστεοπόρωση, σε αναλογία 3:1

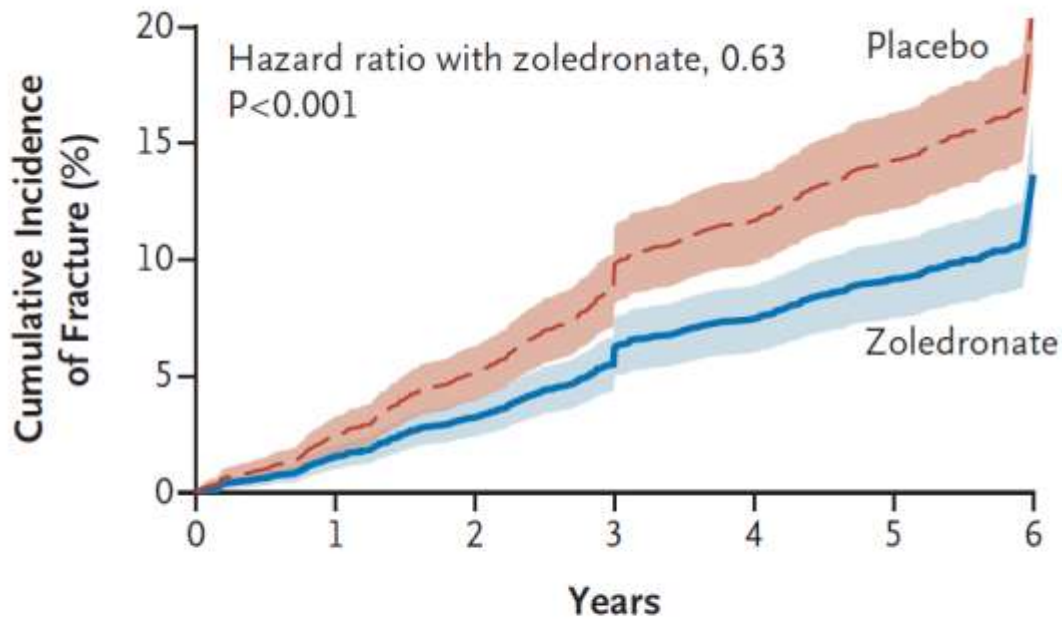
ORIGINAL ARTICLE

# Χορήγηση αγωγής στην οστεοπενία

Fracture Prevention with Zoledronate in Older Women with Osteopenia

A First Fragility Fracture

- Εξαετής, διπλά τυφλή μελέτη, που συμπεριέλαβε 2000 γυναίκες με οστεοπενία (ορίστηκε με T-score από -1.0 έως -2.5)
- 4 εγχύσεις ZO, 1 κάθε 18 μήνες



No. at Risk	0	1	2	3	4	5	6
Placebo	1000	976	928	895	846	804	792
Zoledronate	1000	980	945	916	890	857	844

## Εργαλείο υπολογισμού

Παρακαλείστε να απαντήσετε στις παρακάτω ερωτήσεις για τον υπολογισμό της δεκαετούς πιθανότητας κατάγματος βάσει της οστικής πυκνότητας.

Χώρα: **Ελλάδα** Όνομα/Κωδικός:

[Σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου](#)

### Ερωτηματολόγιο:

1. Ηλικία (μεταξύ 40 και 90 ετών) ή την ημερομηνία γέννησης  
Ηλικία:  Ημερομηνία γέννησης: E:  M:  H:

2. Φύλο  Άνδρας  Γυναίκα

3. Βάρος (κιλά)

4. Ύψος (εκατοστά)

5. Προηγούμενο κάταγμα  Όχι  Ναι

6. Ιστορικό κατάγματος ισχίου σε γονέα  Όχι  Ναι

7. Κάπνισμα  Όχι  Ναι

8. Γλυκοκορτικοειδή  Όχι  Ναι

9. Ρευματοειδής αρθρίτιδα  Όχι  Ναι

10. Δευτεροπαθής οστεοπόρωση  Όχι  Ναι

11. 3 ή περισσότερες μονάδες αλκοόλ ημερησίως  Όχι  Ναι

12. BMD αυχένα μηριαίου (g/cm<sup>2</sup>)  
επιλέξτε BMD ▾



Μετατροπή του βάρους

Λίβρες ➔ κιλά

Μετατροπή του ύψους

Ίντσες ➔ εκατοστά

**Το FRAX  
υποχρησιμοποιείται  
στην Ελλάδα**

**00118028**

Άτομα με κίνδυνο κατάγματος που αξιολογήθηκαν από την 1η Απρ. 2012

**3/10/2018**



# Συμπεράσματα

- Η παρουσίαση από τα ΜΜΕ των σπάνιων ανεπιθύμητων ενεργειών της φαρμακευτικής αγωγής στην οστεοπόρωση έχει προκαλέσει παγκόσμια κρίση στην θεραπεία
- Το FRAX είναι απαραίτητο για τις θεραπευτικές αποφάσεις στην οστεοπενία
- Τα ΔΦ παραμένουν η πρώτη επιλογή στην οστεοπόρωση όσο και στην οστεοπόρωση από κορτικοειδή
- Φάρμακα όπως η τεριπαρατίδη και το denosumab δεν πρέπει να διακόπτονται χωρίς να ακολουθεί η χορήγηση ενός αντι-οστεοκλαστικού φαρμάκου