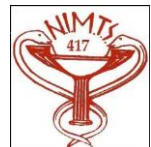


Ο θεραπευτικός κύκλος των ΔΦ

Αλέξιος Ηλιόπουλος
Ρευματολογικό Τμήμα ΝΙΜΤΣ



Σύγκρουση συμφερόντων

Conflict of interest

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

- Τα ΔΦ 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
- Θεραπευτικός κύκλος στην αντι-οστεοκλαστική αγωγή
- Αποτελεσματικότητα και κόστος στην θεραπεία της οστεοπόρωσης

The New England Journal of Medicine

©Copyright, 1990, by the Massachusetts Medical Society

Volume 323

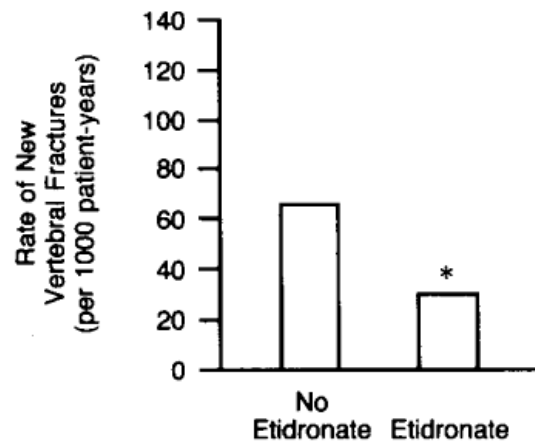
JULY 12, 1990

Number 2

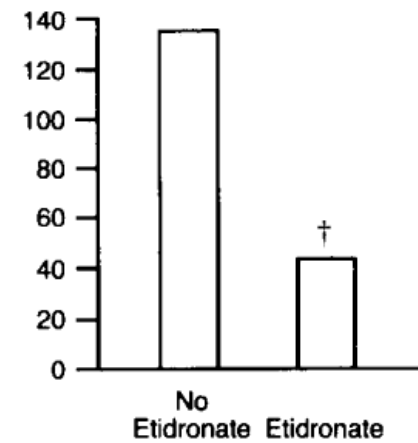
INTERMITTENT CYCLICAL ETIDRONATE TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

NELSON B. WATTS, M.D., STEVEN T. HARRIS, M.D., HARRY K. GENANT, M.D., RICHARD D. WASNICH, M.D.,
PAUL D. MILLER, M.D., REBECCA D. JACKSON, M.D., ANGELO A. LICATA, M.D., PH.D., PHILIP ROSS, PH.D.,
GRATTAN C. WOODSON, III, M.D., MELISSA J. YANOVER, M.D., W. JERRY MYSIW, M.D.,
LARRY KOHSE, M.D., M. BHASKAR RAO, M.D., PETER STEIGER, PH.D., BRADFORD RICHMOND, M.D.,
AND CHARLES H. CHESNUT, III, M.D.

**Ιστορικά δεδομένα:
Η είσοδος της
ετιδρονάτης στη
θεραπεία της
οστεοπόρωσης**



All Study Subjects

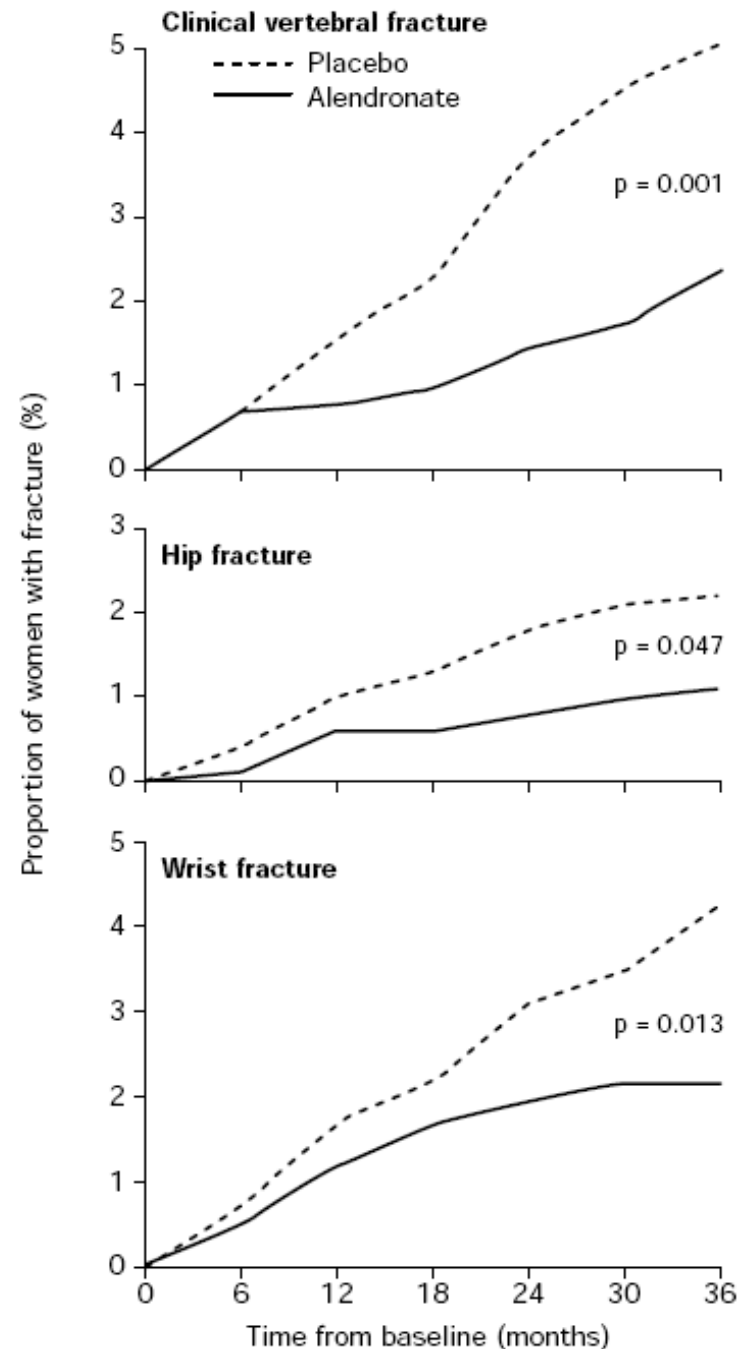


Low-Bone-Mass Subgroups

Η είσοδος της αλενδρονάτης στην κλινική πράξη

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

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



1996: Fracture Intervention Trial (FIT)

3658 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες 55–80 ετών, αλενδρονάτη 5–10 mg/d ή placebo

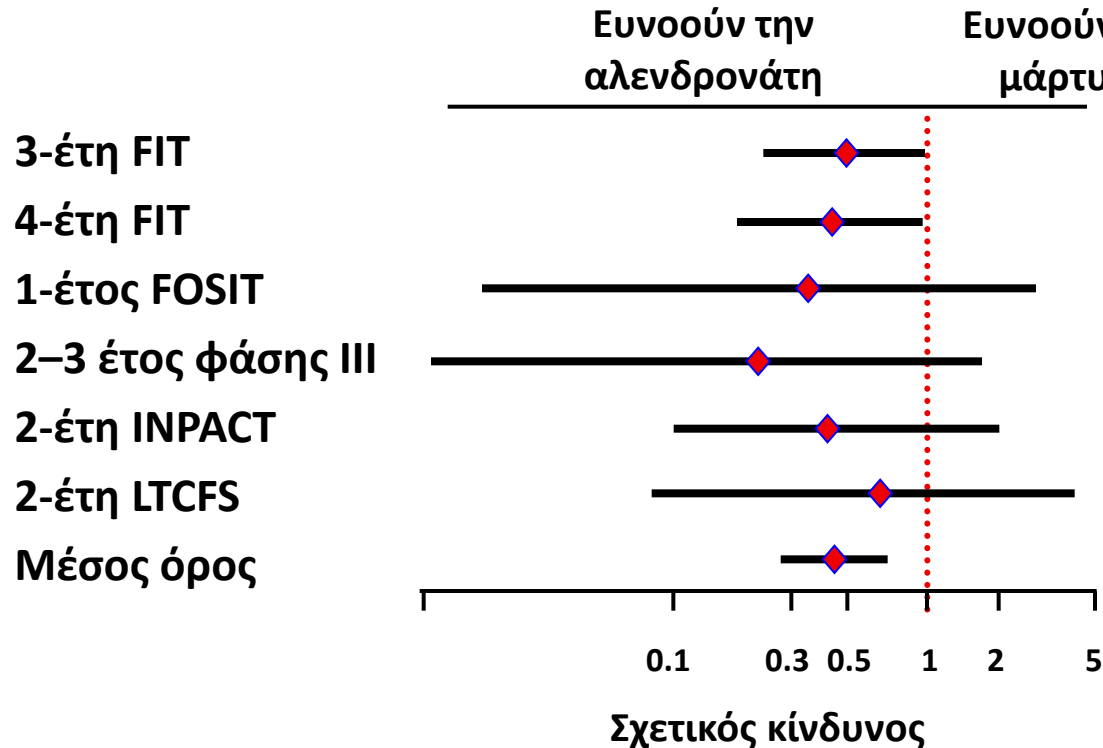
Γυναίκες με/ή χωρίς κάταγμα στην έναρξη

- ❖ 63% μείωση του κινδύνου κατάγματος του ισχίου σε 18 μήνες
($p=0.014$ vs. placebo)
- ❖ 59% μείωση του κινδύνου κλινικού σπονδυλικού κατάγματος σε ένα έτος
($p=0.03$ vs. placebo)

Γυναίκες με κάταγμα στην έναρξη

- ❖ 90% μείωση του κινδύνου πολλαπλών σπονδυλικών καταγμάτων σε 3 έτη
($p<0.001$ vs. placebo)

Αποτελεσματικότητα της αλενδρονάτης στα κατάγματα του ισχίου σε οστεοπορωτικές γυναίκες



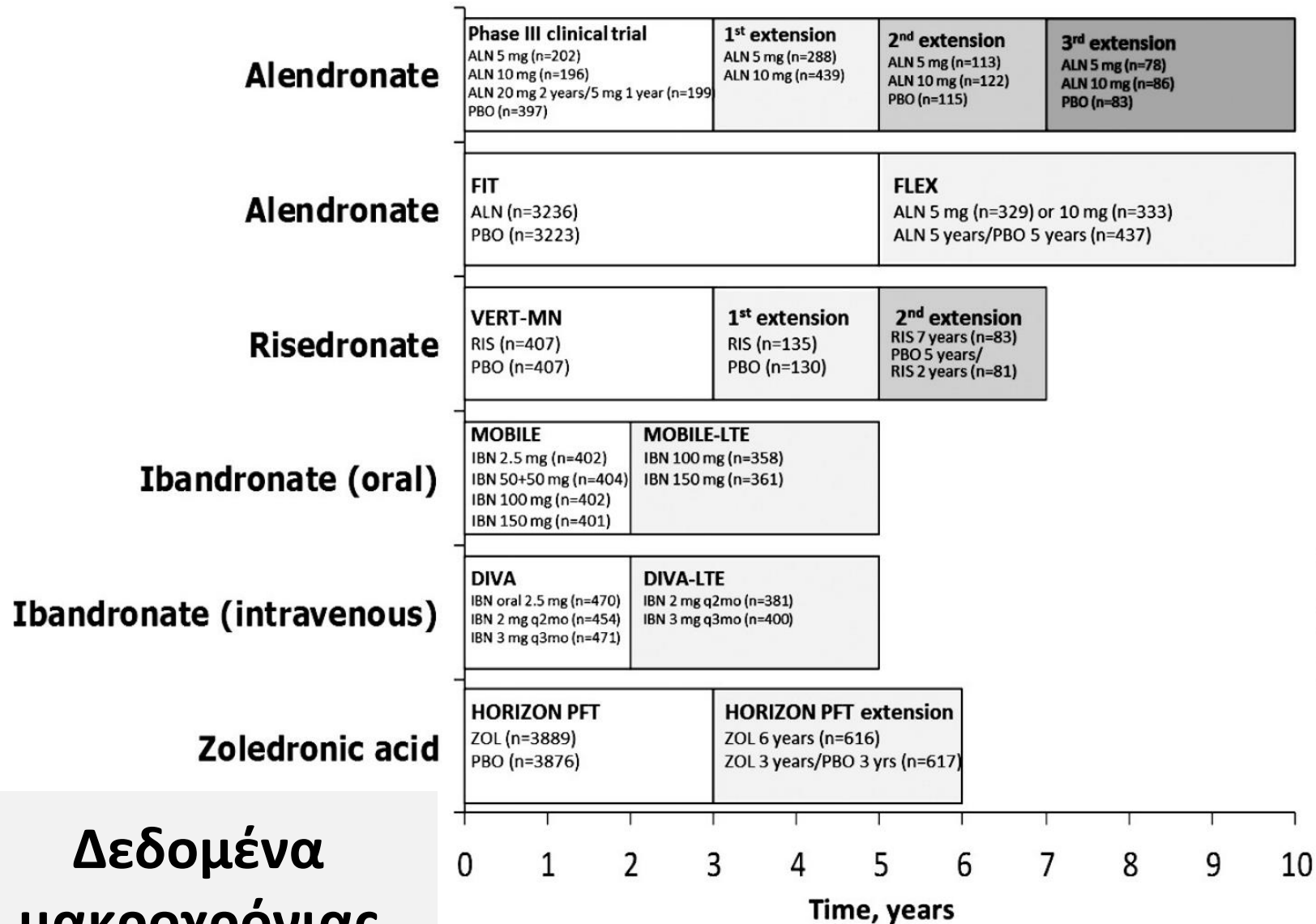
**Μείωση κινδύνου 55%
σε όλες τις μελέτες
($p=0.0008$) για ασθενείς
με T-score <-2.5 και 45%
για T-score <-2**

Μετα-ανάλυση των μελετών της αλενδρονάτης

**Τι συμβαίνει με την μακροχρόνια χορήγηση των ΔΦ,
υπάρχει διατήρηση της αποτελεσματικότητας με
συνεχιζόμενη λήψη ή μετά διακοπή, υπάρχουν
δεδομένα μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας και
ασφάλειας;**

Υπάρχουν θεραπευτικοί κύκλοι;

Δεδομένα μακροχρόνιας χορήγησης ΔΦ



ORIGINAL ARTICLE

Ten Years' Experience with Alendronate for Osteoporosis in Postmenopausal Women

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

ABSTRACT

BACKGROUND

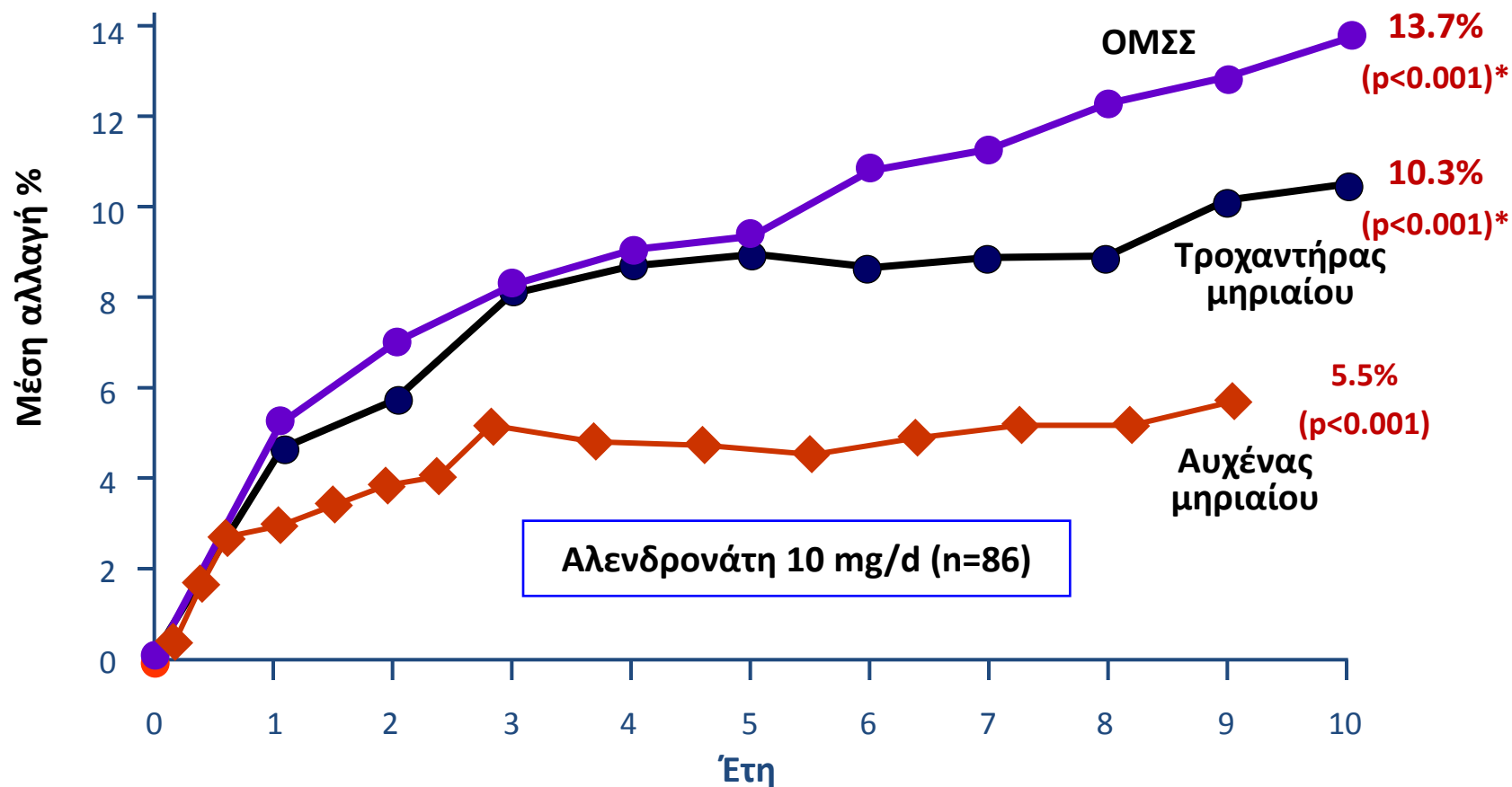
Antiresorptive agents are widely used to treat osteoporosis. We report the results of a multinational randomized, double-blind study, in which postmenopausal women with osteoporosis were treated with alendronate for up to 10 years.

METHODS

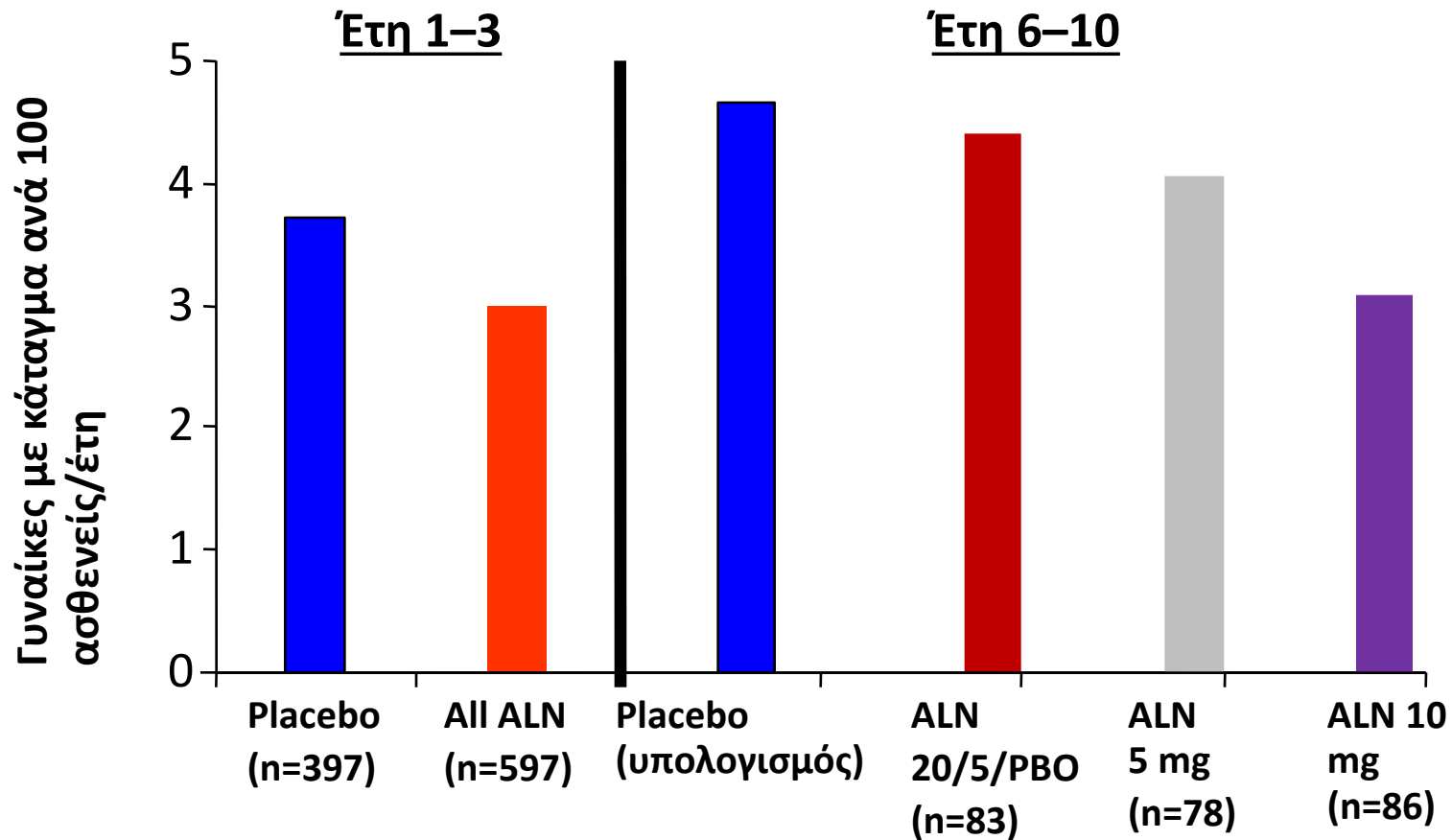
The initial three-year phase of the study compared three daily doses of alendronate with placebo. Women in the original placebo group received alendronate in years 4 and 5 and then were discharged. Women in the original active-treatment groups continued to receive alendronate during the initial extension (years 4 and 5). In two further extensions (years 6 and 7, and 8 through 10), women who had received 5 mg or 10 mg of alendronate daily continued on the same treatment. Women in the discontinuation group received 20 mg of alendronate daily for two years and 5 mg daily in years 3, 4, and

From Michigan Bone and Mineral Clinic, Detroit (H.G.B.); Medical Research Center, Nottingham City Hospital, Nottingham, United Kingdom (D.H.); Saint-Luc University Hospital, Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgium (J.-P.D.); Department of Medicine, Roger Williams General Hospital, Providence, R.I. (J.R.T.); Radiant Research—Reading, Wyomissing, Pa. (R.D.E.); Good Health Associates in Adult Medicine, South Burlington, Vt. (R.P.T.); Departamento de Endocrinología, Escuela de Medicina, Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile (J.A.R.-P.); Virginia Commonwealth University, Richmond

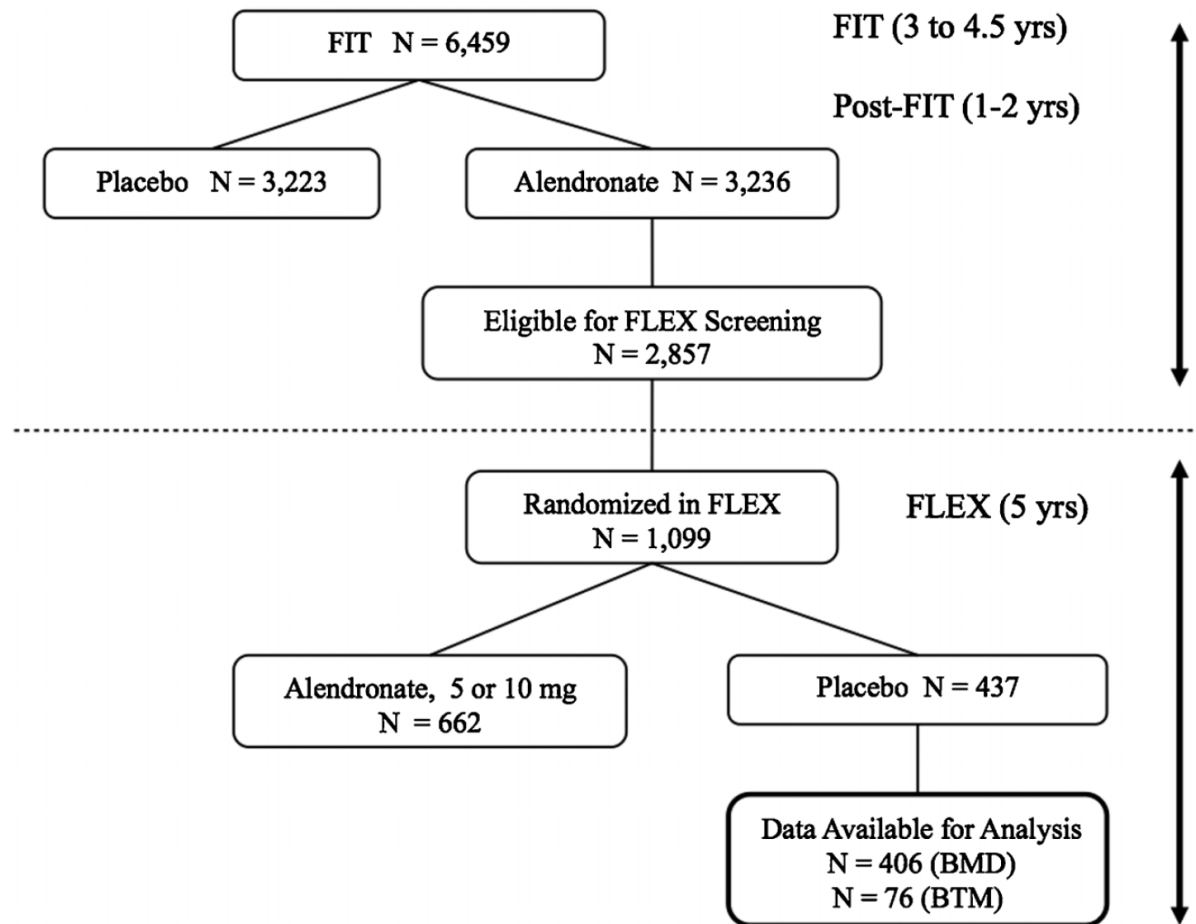
Η δράση της Αλενδρονάτης στη BMD διατηρείται στη διάρκεια της 10ετίας



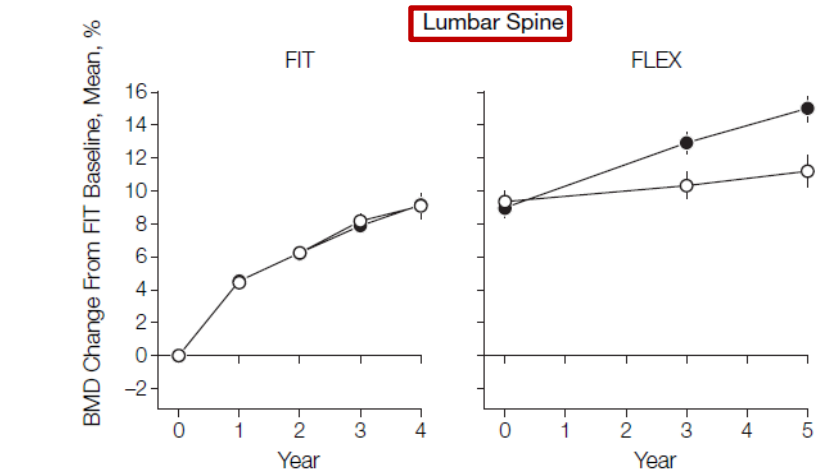
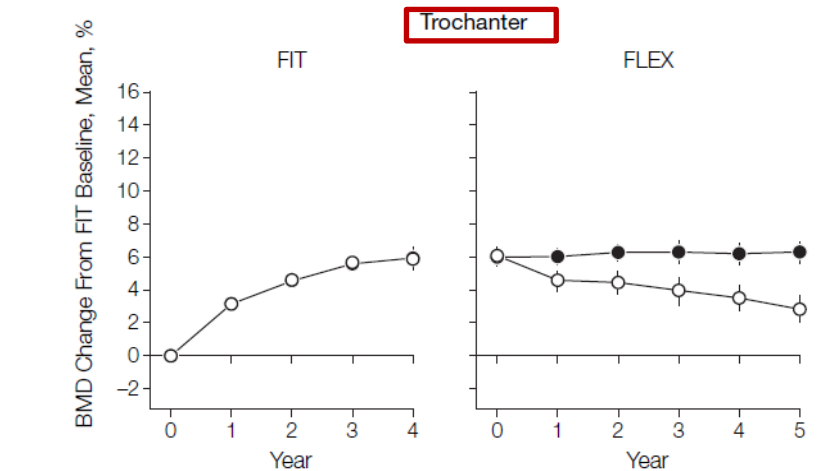
Η δράση της αλενδρονάτης στα μη σπονδυλικά κατάγματα διατηρείται σε όλη τη δεκαετία



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

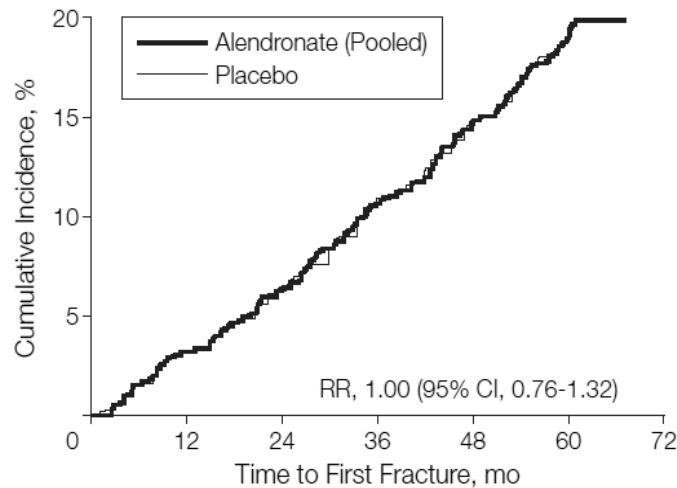


FLEX: Μεταβολή BMD στη δεύτερη 5ετία



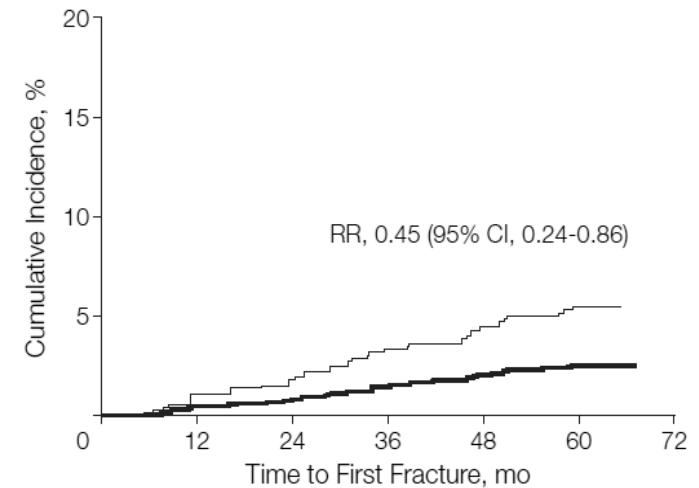
FLEX: Καμπύλη επιβίωσης για το πρώτο μη σπονδυλικό κάταγμα ή κλινικό σπονδυλικό κάταγμα στη δεύτερη 5ετία συνεχούς λήψης αλενδρονάτης

Nonvertebral Fractures



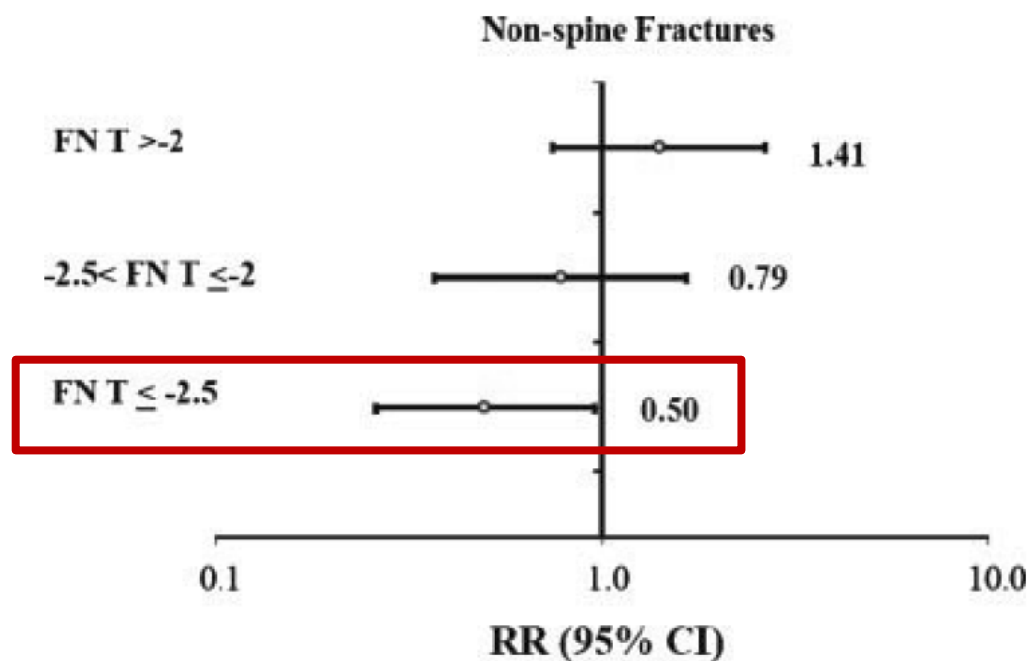
No. at Risk						
Placebo	437	421	410	396	373	355
Alendronate	662	642	619	585	565	537

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



**Τι συμβαίνει στο οστόν μετά πολυετή συνεχή
χορήγηση αλενδρονάτης;**

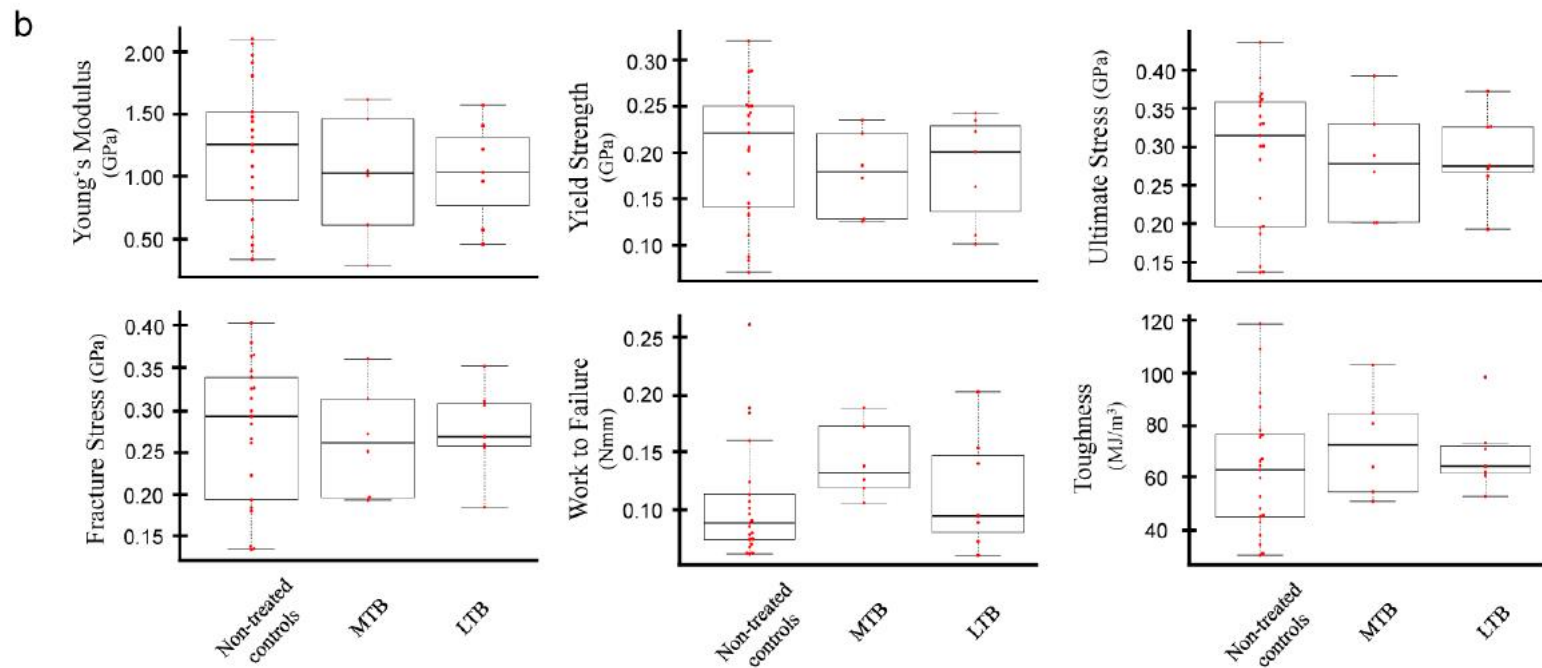
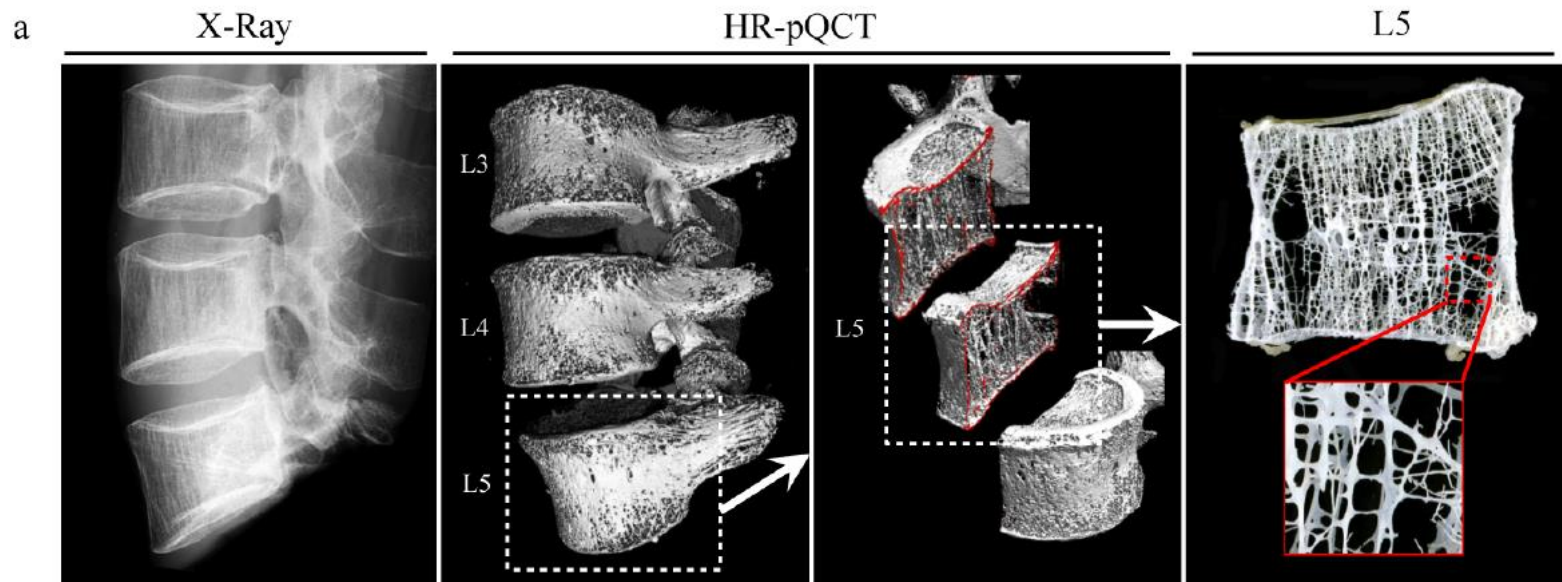
Η συσσώρευση της αλενδρονάτης στα οστά

- Ένα ελάχιστο κλάσμα της χορηγούμενης ποσότητας διφωσφονικών παραμένει στα οστά, με χρόνο ημισείας ζωής για την αλενδρονάτη 10 έτη περίπου
- Η συνολική ποσότητα αλενδρονάτης στα οστά μετά αγωγή με 70mg/εβδ για 10 έτη υπολογίζεται σε 75mg
- Με συνολική ποσότητα μετάλλων στα οστά 2Kg στα οποία είναι δεσμευμένη η αλενδρονάτη, η αναλογία της υπολογίζεται σε 37.5 μέρη ανά εκατομμύριο

EFFECTS OF LONG-TERM ALENDRONATE TREATMENT ON BONE MINERALISATION, RESORPTION PARAMETERS AND BIOMECHANICS OF SINGLE HUMAN VERTEBRAL TRABECULAE

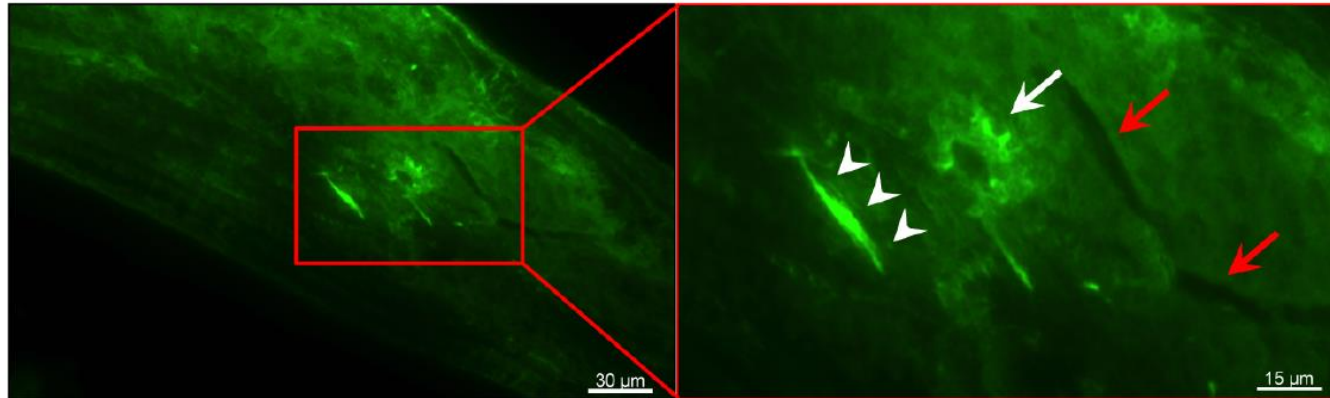
M. Krause^{1,2}, M. Soltan¹, E.A. Zimmermann¹, M. Hahn¹, J. Kornet^{1,3}, A. Hapfelmeier⁴, S. Breer¹, M. Morlock³, B. Wulff⁵, K. Püschel⁵, C-C. Glueer⁶, M. Amling¹ and B Busse^{1,*}

- Εξετάσεις ποιότητας οστού και μηχανικής αντοχής σε νεκροτομικό υλικό σπονδύλων από γυναίκες που είχαν οστεοπόρωση και δεν είχαν λάβει αγωγή, ή είχαν λάβει αλενδρονάτη για διάστημα 1-5 ετών, ή για διάστημα 6 ετών
- Με χορηγία της Ομοσπονδιακής Γερμανικής κυβέρνησης

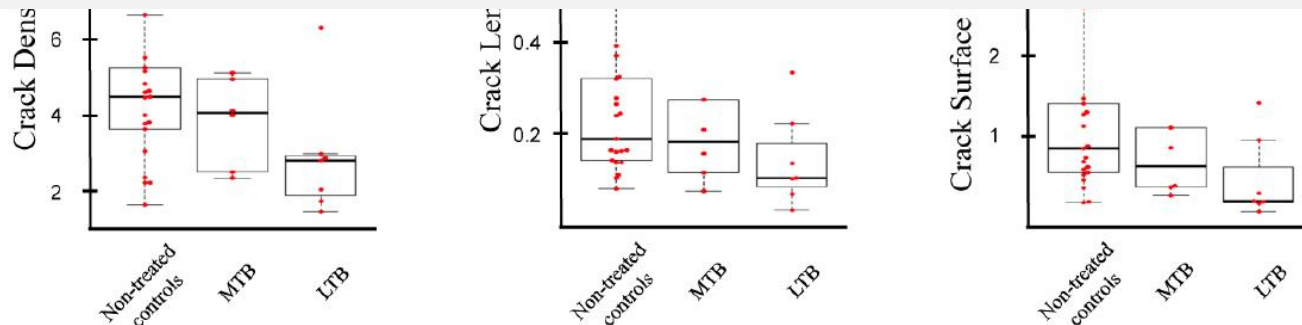


Μακροχρόνια χορήγηση αλενδρονάτης

a



Η μακροχρόνια χορήγηση αλενδρονάτης βελτιώνει την επιμετάλλωση, μειώνει τον αριθμό και τις διαστάσεις των μικροκαταγμάτων και διατηρεί τις μηχανικές ιδιότητες του δοκιδώδους οστού



Ανεπιθύμητες ενέργειες των ΔΦ

Table 2
Overview of side effects associated with bisphosphonates

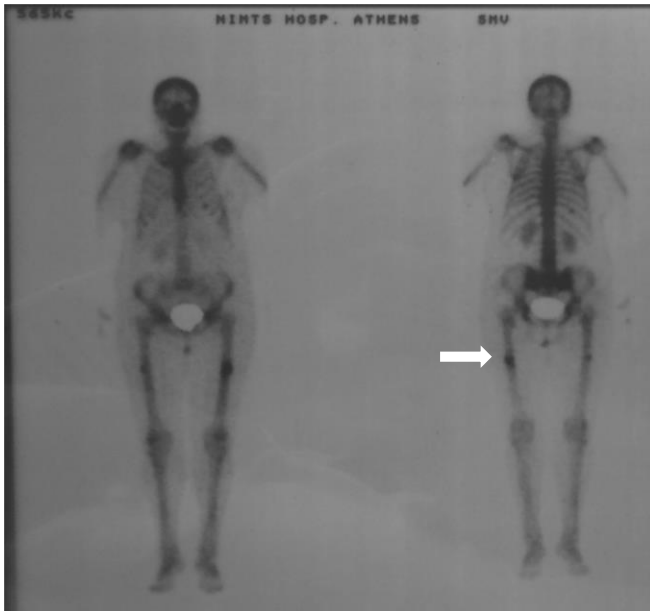
Side Effect	Upper Gastrointestinal Tract Discomfort	Acute Phase Response	Renal Insufficiency	AFFs	Osteonecrosis of the Jaw	Ocular Inflammation	Severe Musculoskeletal Pain	Esophageal Cancer	Afib
Incidence	Common with oral BPs	Common with initial IV BP infusion	Rare, mostly with IV BPs	Rare ^a	Rare ^a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

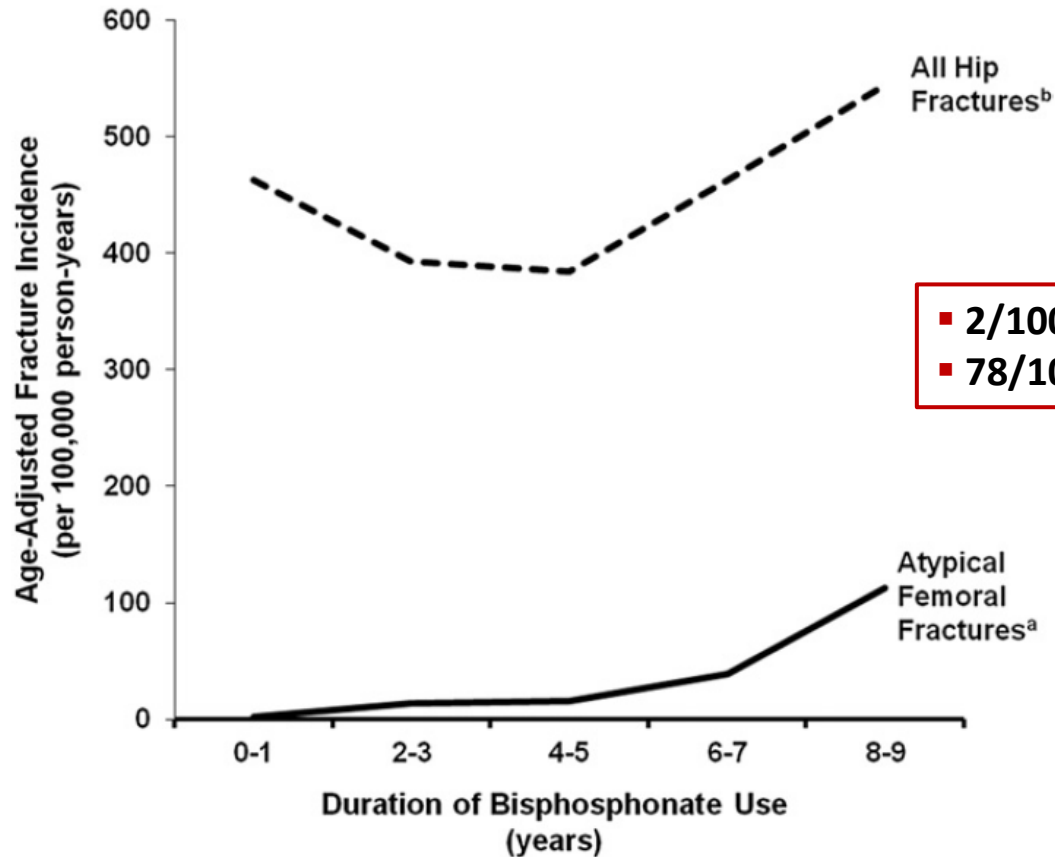
Άτυπα κατάγματα του μηριαίου από ΔΦ



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

Ιδία περίπτωση

Προσαρμοσμένη στην ηλικία επίπτωση των καταγμάτων του ισχίου και των άτυπων καταγμάτων του μηριαίου ανάλογα με την διάρκεια της θεραπείας με ΔΦ



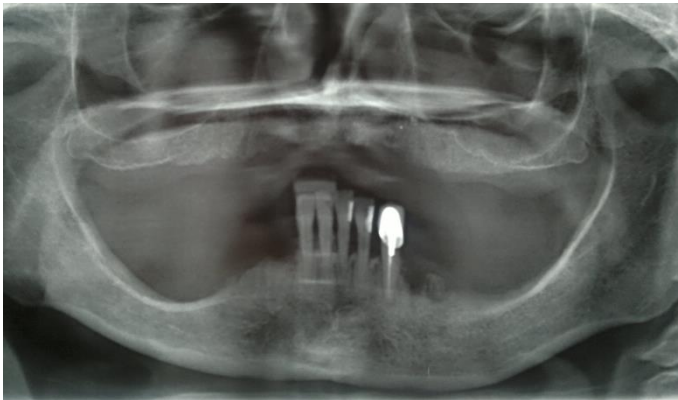
- 2/100.000 έτη για 2 έτη χρήσης
- 78/100.000 έτη για 8 έτη χρήσης

Adapted from Dell RM, Adams AL, Greene DF, et al. Incidence of atypical nontraumatic diaphyseal fractures of the femur. J Bone Miner Res 2012 Jul 26

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 ΟΝΙ



- 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 θεραπεία της οστεοπόρωσης

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

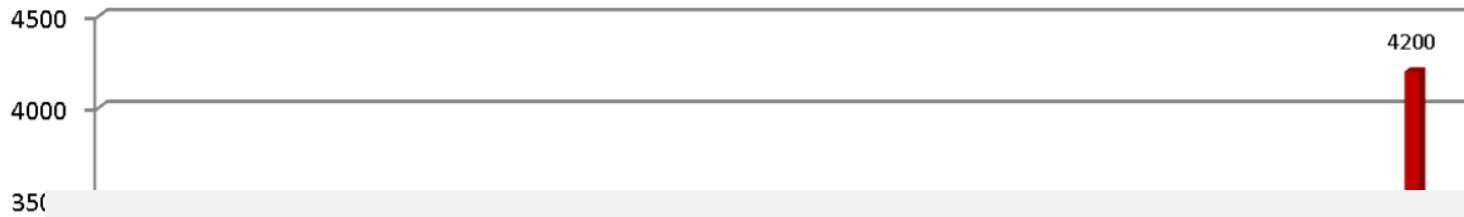
⁹ University of Pittsburgh

¹⁰ Duke University School of Medicine

¹¹ University of Pennsylvania

¹² The Johns Hopkins Bayview Medical Center

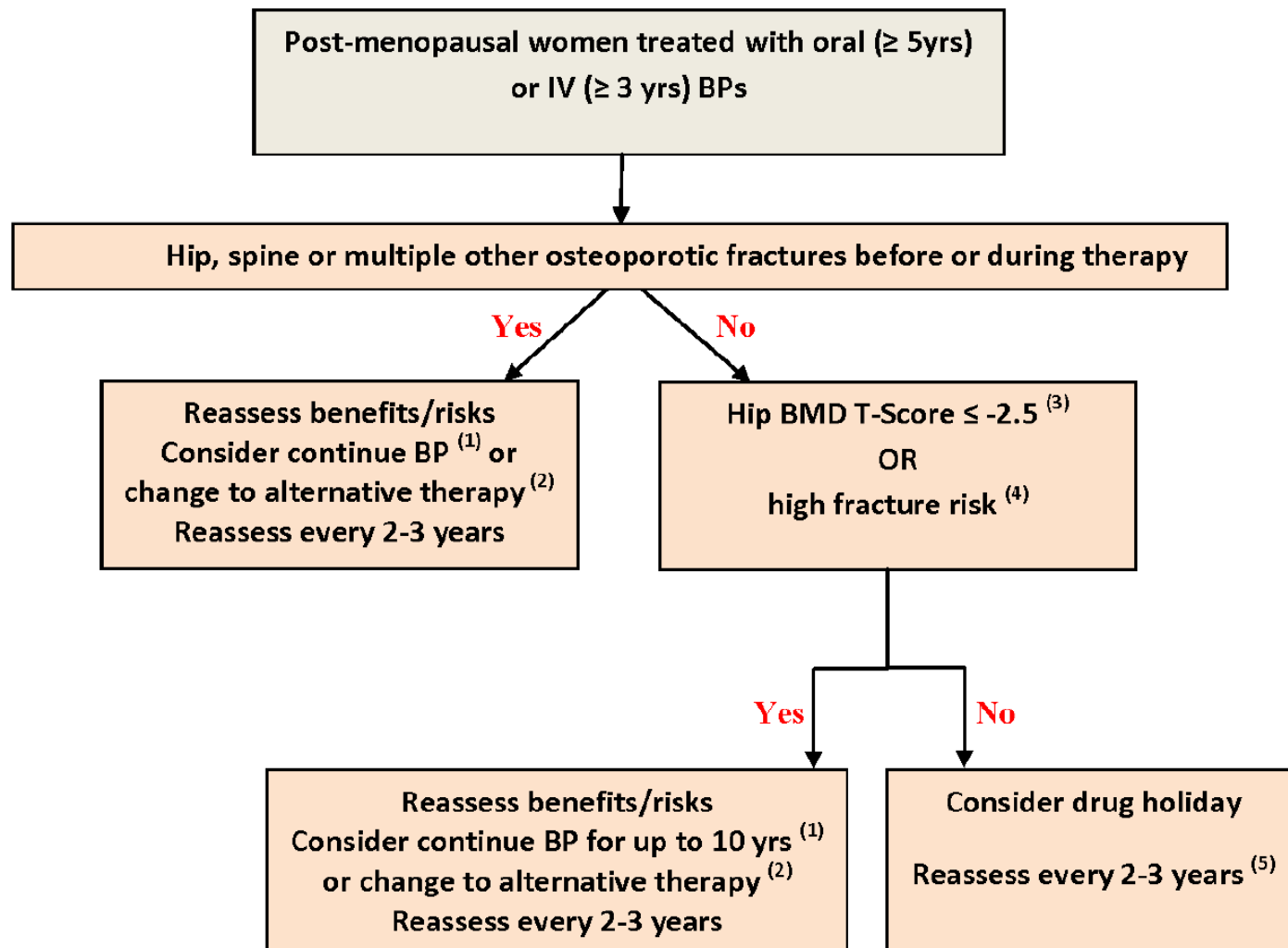
Κίνδυνοι από μακροχρόνια χορήγηση ΔΦ και άλλα προβλήματα υγείας



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



**Τι θα συμβεί σε ένα ασθενή που λαμβάνει
μακροχρόνια αντιοστεοπορωτική αγωγή όταν
αυτή σταματήσει;**

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

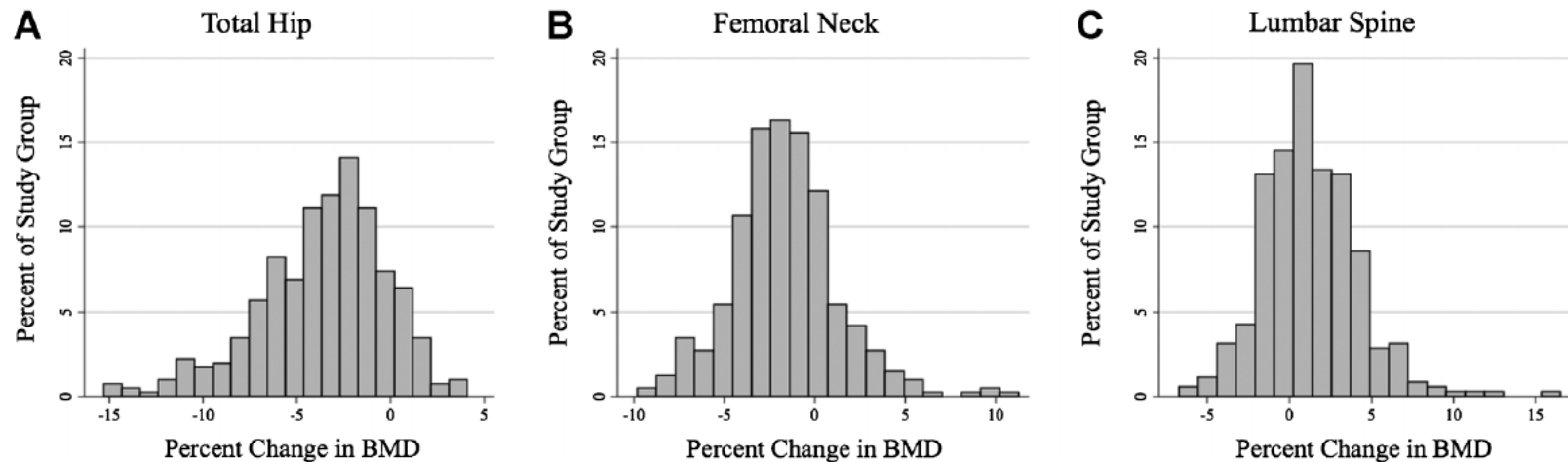


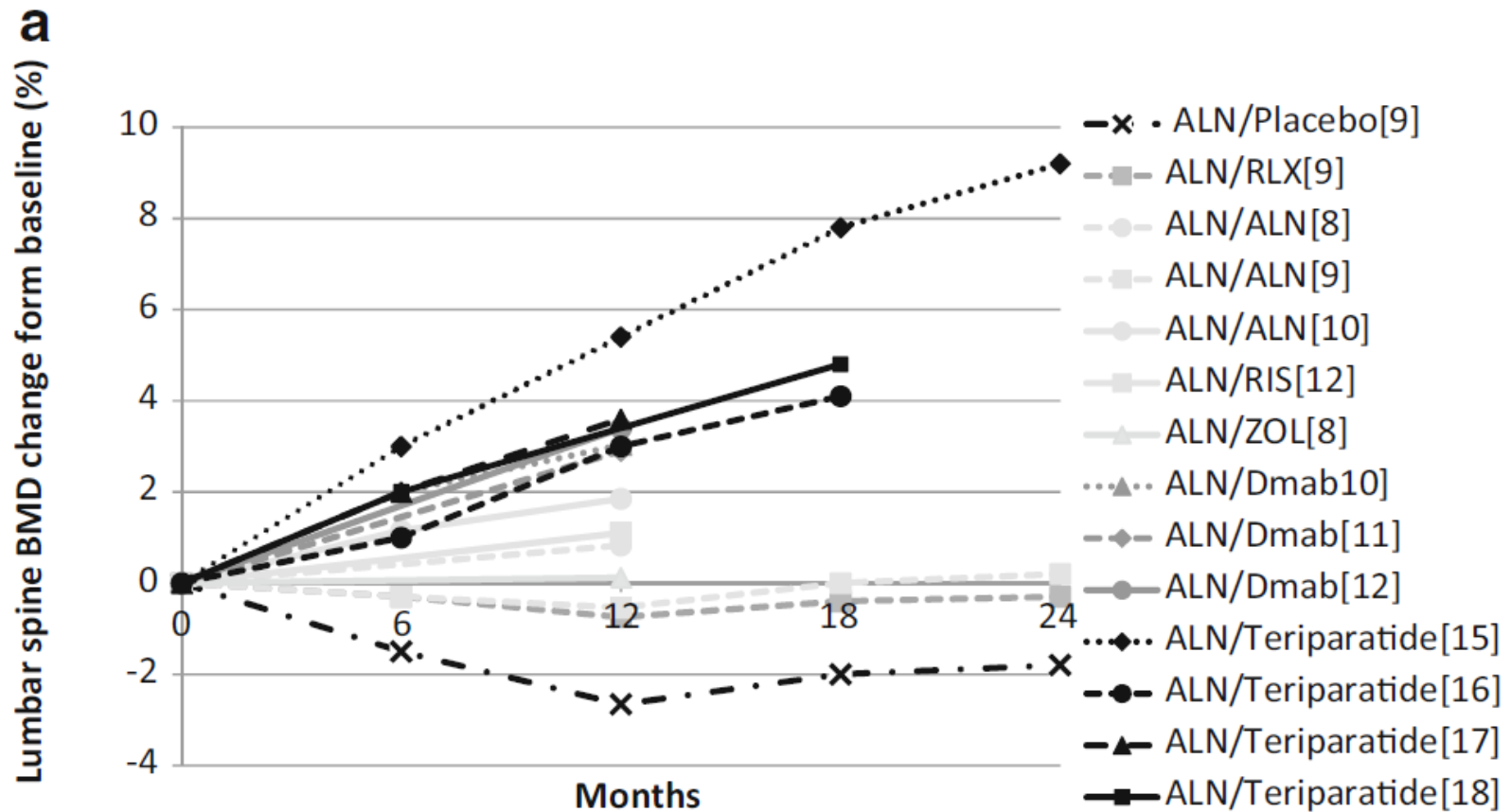
Fig. 2. Distribution of 5-year % change in bone mineral density (BMD) after discontinuing alendronate at the total hip (A), femoral neck (B), and lumbar spine (C).

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

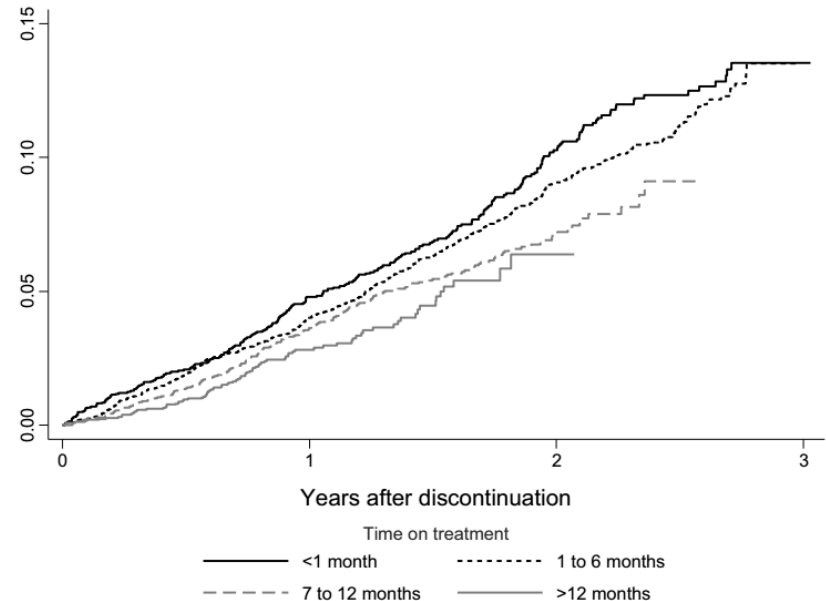
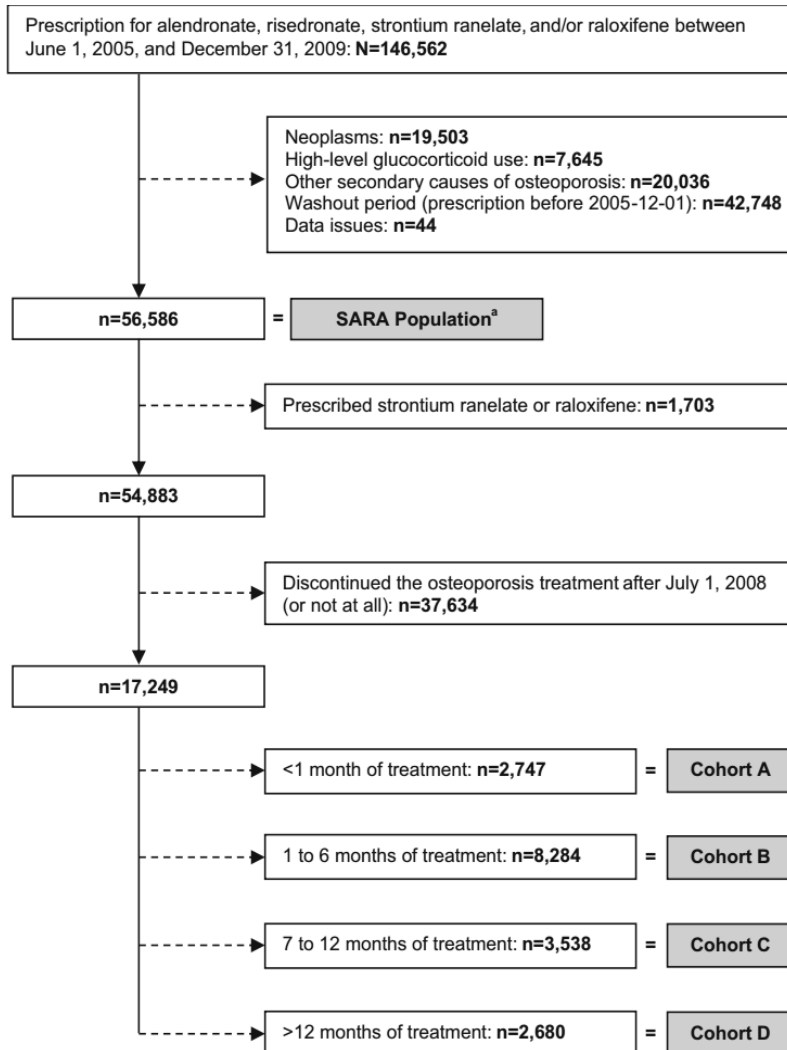
Τι συμβαίνει μετά την διακοπή της θεραπείας με αλενδρονάτη;

**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

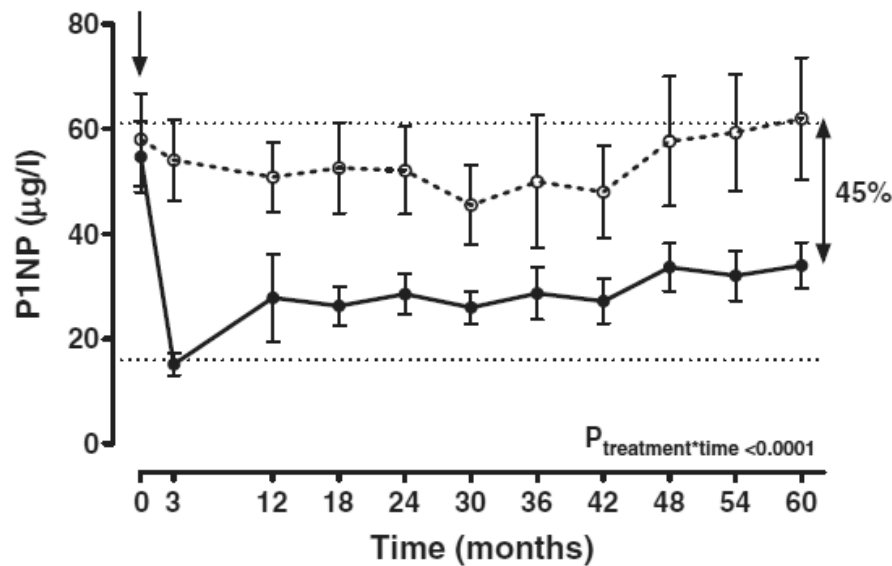
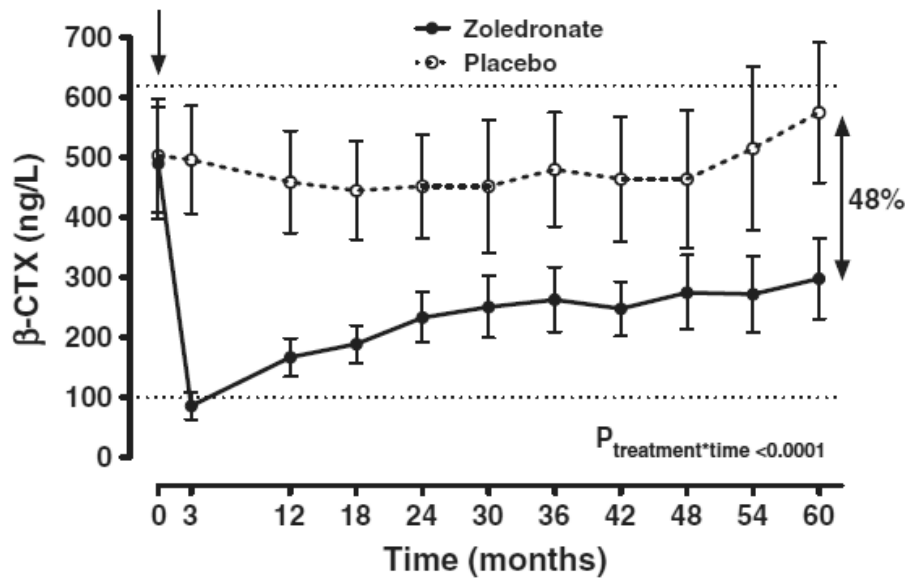


Υπολειπόμενη αντικαταγματική προστασία των ΔΦ μετά την διακοπή τους



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

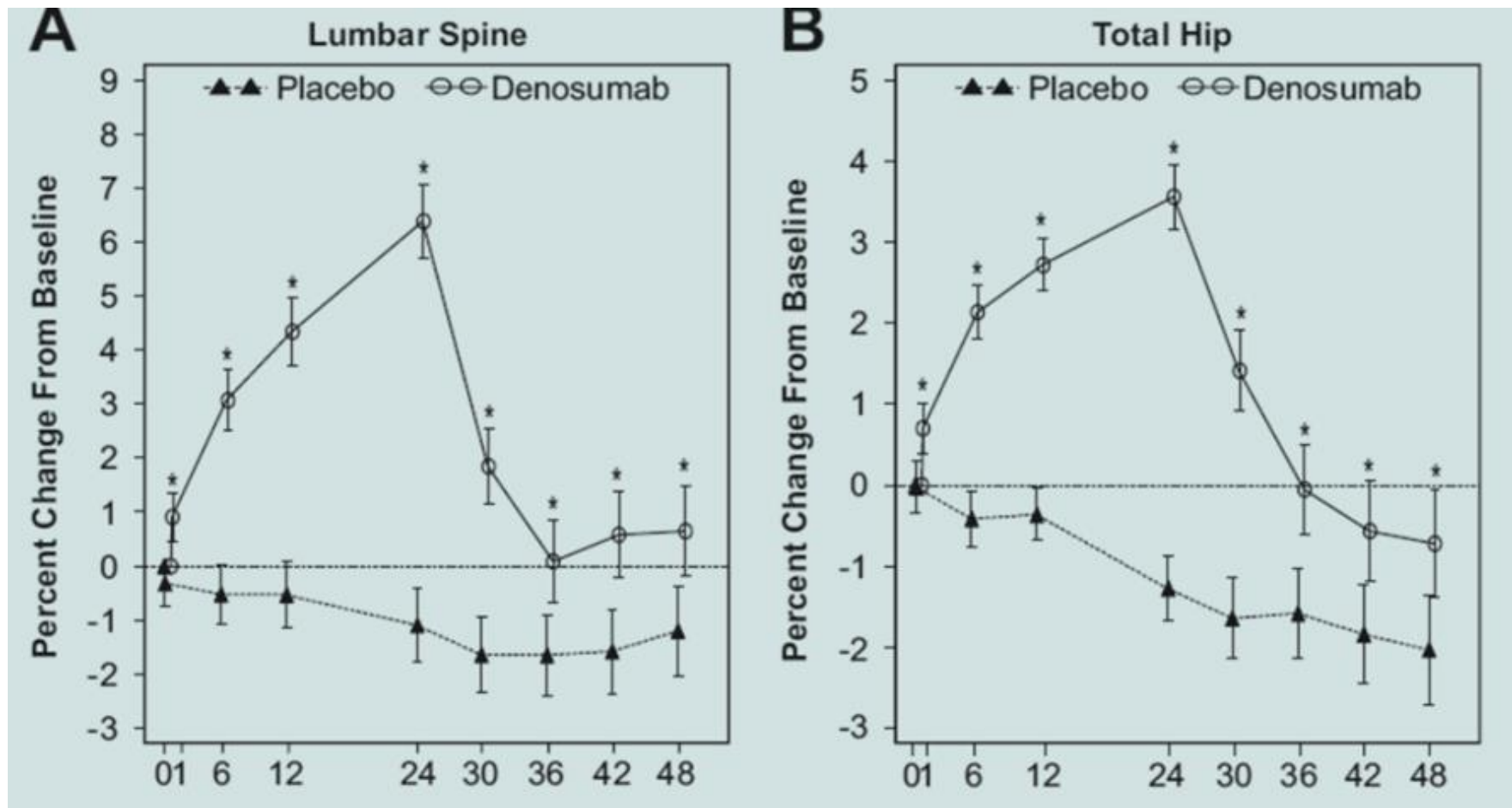
Ο δείκτης οστικής απορρόφησης β-CTX ήταν χαμηλότερος στην ομάδα του ζολενδρονικού σε όλη την διάρκεια της μελέτης ($P < 0.0001$).

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

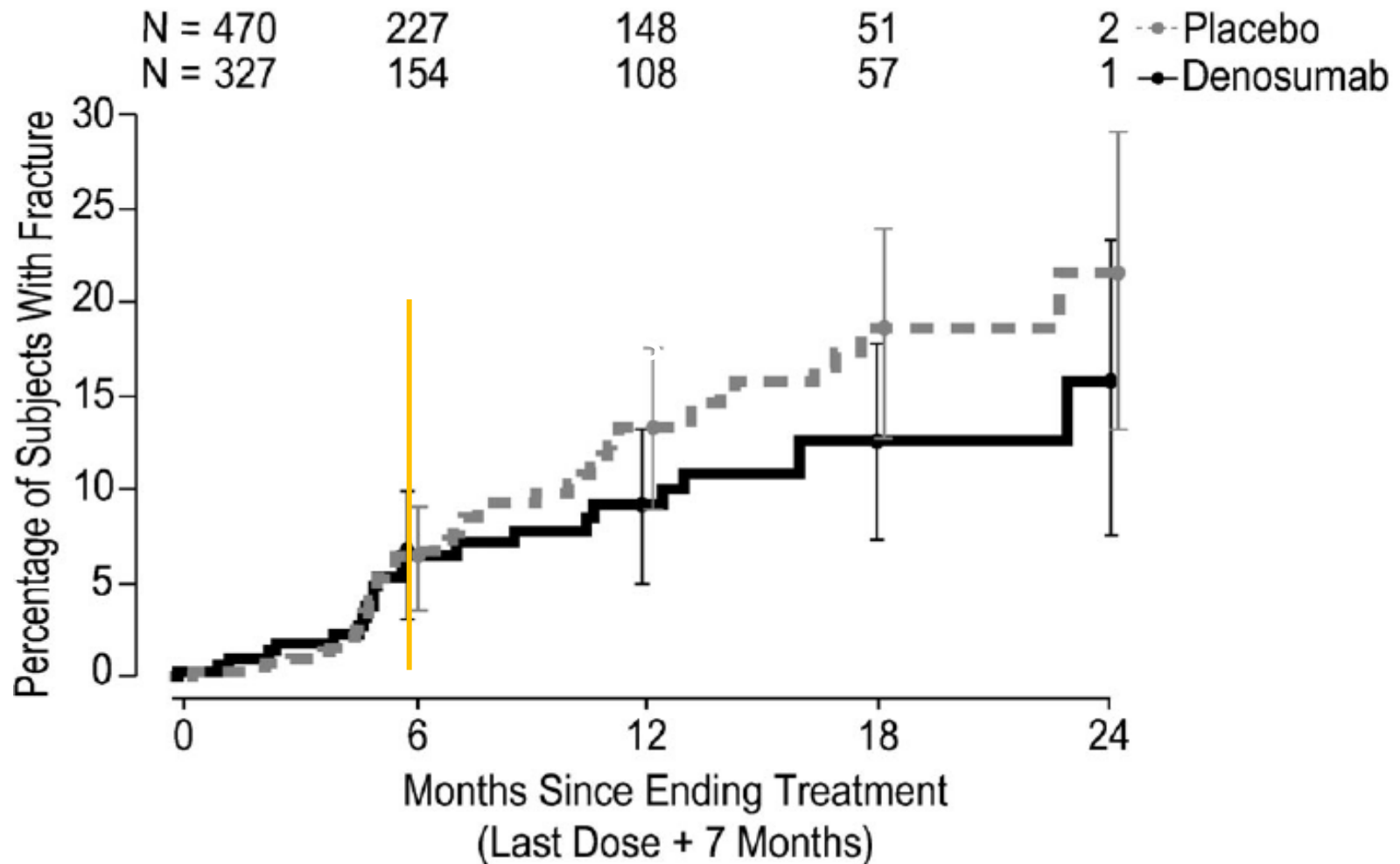
Ο θεραπευτικός κύκλος άλλων φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της οστεοπόρωσης

- 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 Denosumab;

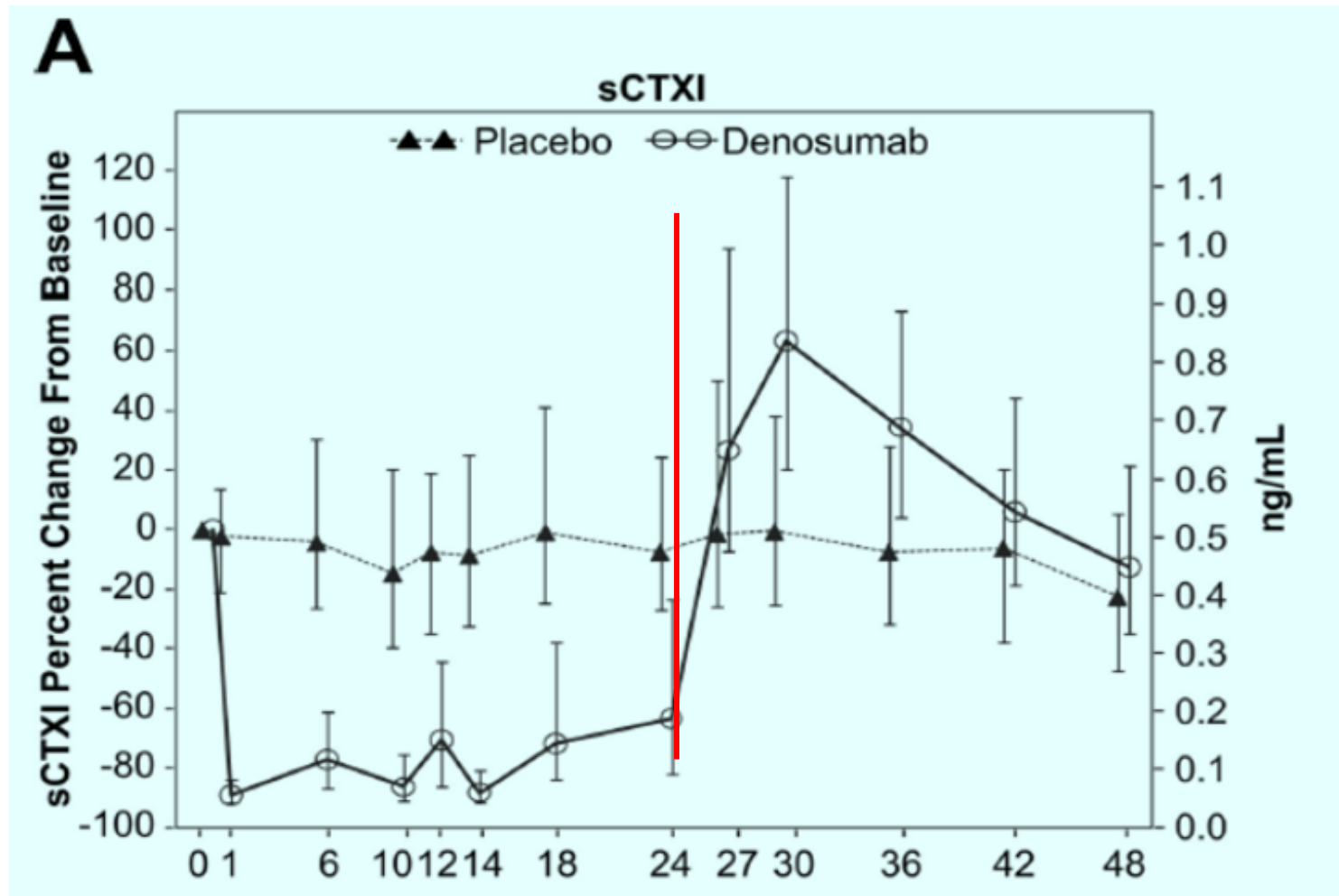
Μεταβολή BMD μετά από διατή αγωγή με denosumab και διακοπή



Διακοπή denosumab και επακόλουθα καταγμάτα



Μελέτη της πορείας του CTx μετά την διακοπή του denosumab



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



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

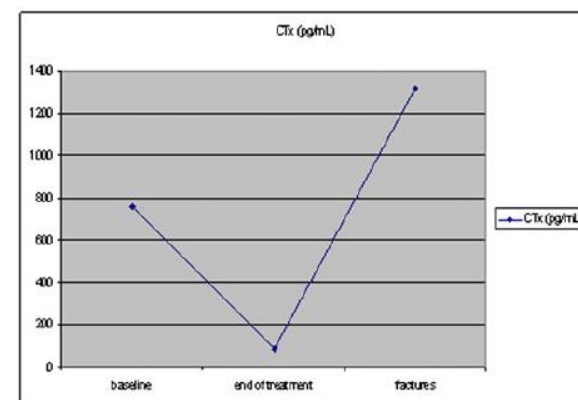
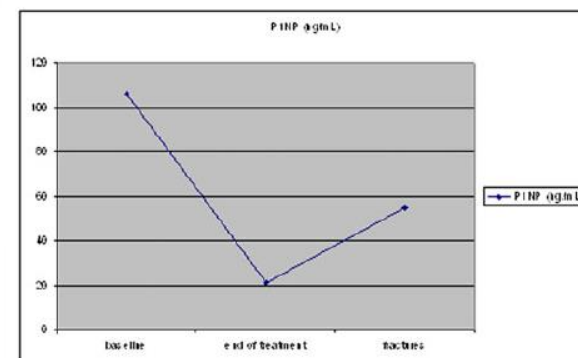
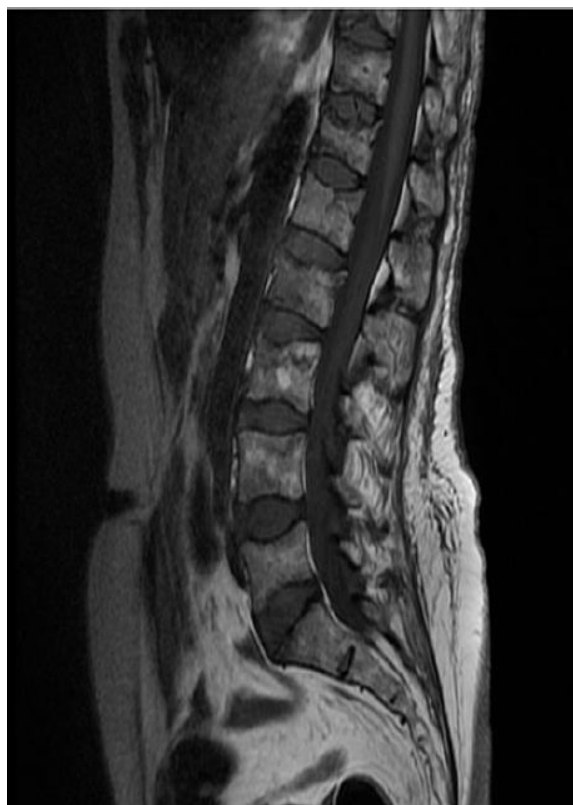
Sagittal imaging of the lumbar spine from 2011 (left; computed tomography) and 2015 (right; magnetic resonance imaging—T1 weighted)

LETTER

Multiple clinical vertebral fractures following denosumab discontinuation

A. D. Anastasilakis¹ • P. Makras²

- Γυναίκα 51 ετών, χωρίς δευτεροπαθή οστεοπόρωση
- Denosumab κάθε 6 μήνες για 3 έτη έως Αυγ 14 και τον Φεβ 2015, η αγωγή διακόπηκε γιατί πλέον είχε οστεοπενία (T-score LS -1.8)
- Απρ 2015, 8 μήνες μετά την τελευταία ένεση σήκωσε συρτάρι του ψυγείου



REBOUND-ASSOCIATED VERTEBRAL FRACTURES AFTER DENOSUMAB DISCONTINUATION: A SERIES OF 8 WOMEN WITH 35 SPONTANEOUS VERTEBRAL FRACTURES.

O. Lamy¹, D. Stoll¹, E. Gonzalez Rodriguez¹, D. H. Hans¹, B. Aubry-Rozier¹

¹Center of Bone Diseases, Lausanne University Hospital Switzerland, Lausanne, Switzerland

Method: We report the cases of 8 postmenopausal women. They received Dmab 60 mg every 6 months for 2 to 8 doses. The 8 women were on calcium and vitamin D. A wide biological assessment excluded a secondary cause of OP. VFx were documented by MRI.

Conclusion: These 8 cases show a severe increased risk of vertebral fractures in the 9 to 16 months after the last injection of Dmab. The occurrence of these fractures can be explained by the severe rebound effect observed after denosumab discontinuation. It is urgent to: 1) inform the health authorities and patients of this risk; 2) determine treatment regimens before or at the time of denosumab discontinuation

PREVENTING BONE LOSS UPON STOPPING DENOSUMAB THERAPY: FINDINGS FROM TWO CLINICAL STUDIES

M. McClung¹, P. Miller², D. L. Kendler³, N. Pannacciulli⁴, A. Wang⁴, R. B. Wagman⁴, S. Ferrari⁵

¹Oregon Osteoporosis Center, Portland, OR, United States, ²Colorado Center for Bone Research, Lakewood, CO, United States, ³University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada, ⁴Amgen Inc., Thousand Oaks, CA, United States, ⁵Division of Bone Diseases, Geneva University Hospitals and Faculty of Medicine, Geneva, Switzerland

Materials and Methods: This analysis included data from 2 studies: Study 1 was an extension to the Ph2 dose-ranging study for DMAP where a 1-year open-label (OL) observation period assessed clinical OP management strategies in patients who had received up to 8 years of DMAP therapy. Study 2 was a 24-month RCT in postmenopausal women with OP or low bone mass who received alendronate (ALN) followed by DMAP, or DMAP followed by ALN, over successive 12-month periods.

Conclusions: For those patients who discontinue DMAP, transitioning to another OP therapy attenuates (in an observational setting) or prevents (in a clinical trial setting) reversibility of treatment effect on BMD. While the studies are too small to evaluate fracture outcomes, these findings may help inform treatment decisions following DMAP discontinuation to maintain BMD gains achieved with treatment

PRIOR EXPOSURE TO BISPHOSPHONATES PREVENTS THE REBOUND OF BONE TURNOVER MARKERS AFTER DENOSUMAB THERAPY

B. Uebelhart¹, R. Rizzoli², S. Ferrari²

¹Hopitaux Universitaires de Geneve, Geneva, Switzerland, ²Service of Bone Diseases, Geneva University Hospitals and Faculty of Medicine, Geneva, Switzerland

Material and methods: In a retrospective longitudinal study, we assessed changes in serum CTX levels in 35 patients (31 women and 4 men, mean age 68.6 years (range 50–84)) up to 17 months after Dmab cessation. Of them, 18 patients had received BP prior to DMab

Conclusion: This retrospective longitudinal study indicates that the rebound in bone turnover markers occurring after cessation of denosumab in patients who have received multiple injections may be prevented by prior exposure to bisphosphonates. This effect is likely related to the persistence of bisphosphonate in bone. Thus, in the patients with prior long acting bisphosphonate exposure, denosumab cessation may not be a concern.

EDITORIAL

Cancel the denosumab holiday

M. R. McClung¹

Κόστος, αποτελεσματικότητα και επιλογή φαρμάκου

Κόστος /αποτελεσματικότητα της θεραπείας της οστεοπόρωσης στο Ηνωμένο Βασίλειο

Intervention	T-score=-2.5 SD		No BMD
	No prior fracture	Prior fracture	Prior fracture
Alendronate	6,225	4,727	6,294
Etidronate	12,869	10,098	9,093
Ibandronate daily	20,956	14,617	14,694
Ibandronate intermittent	31,154	21,587	21,745
Raloxifene	11,184	10,379	10,808
Raloxifene without breast cancer	34,011	23,544	23,755
Risedronate	18,271	12,659	13,853
Strontium ranelate	25,677	18,332	19,221
Strontium ranelate, post hoc analysis	18,628	13,077	13,673

ALENDRONATE FOR THE PRIMARY PREVENTION

Search NICE Pathways...



Leave feedback

Recently viewed

Browse pathways

Osteoporosis overview



Osteoporosis

Alendronate is recommended as a treatment option for the primary prevention of osteoporotic fragility fractures in the following groups:

- Women aged 70 years or older who have an independent clinical risk factor for fracture (see below) or an indicator of low BMD (see below) and who are confirmed to have osteoporosis (that is, a T-score of -2.5 SD or below). In women aged 75 years or older who have two or more independent clinical risk factors for fracture or indicators of low BMD, a DXA scan may not be required if the responsible clinician considers it to be clinically inappropriate or unfeasible.
- Women aged 65–69 years who have an independent clinical risk factor for fracture (see below) and who are confirmed to have osteoporosis (that is, a T-score of -2.5 SD or below).
- Postmenopausal women younger than 65 years who have an independent clinical risk factor for fracture (see below) and at least one additional indicator of low BMD (see below).

People presenting in any
healthcare setting

Fragility fracture risk
assessment

NICE pathway on patient
experience in adult NHS
services

Primary prevention of
osteoporotic fragility fractures
in postmenopausal women

Secondary prevention of
osteoporotic fragility fractures
in postmenopausal women

© NICE 2015

Other treatments FOR THE PRIMARY PREVENTION

Risedronate and etidronate are recommended as alternative treatment options for the primary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women:

- who are unable to comply with the special instructions for the administration of alendronate, or have a contraindication to or are intolerant of alendronate (as defined below) and
- who also have a combination of T-score, age and number of independent clinical risk factors for fracture (see below) as indicated in the following table.

T-scores (SD) at (or below) which risedronate or etidronate is recommended when alendronate cannot be taken

Age (years)	Number of independent clinical risk factors for fracture		
	0	1	2
65–69	N/A ^a	-3.5	-3.0
70–74	-3.5	-3.0	-2.5
75 or older	-3.0	-3.0	-2.5

^a Treatment with risedronate or etidronate is not recommended.

Denosumab is recommended as a treatment option for the primary prevention of osteoporotic fragility fractures only in postmenopausal women at increased risk of fractures:

- who are unable to comply with the special instructions for administering alendronate and either risedronate or etidronate, or have an intolerance of, or a contraindication to, those treatments and
- who have a combination of T-score, age and number of independent clinical risk factors for fracture (see below) as indicated in the following table.

T-scores (SD) at (or below) which denosumab is recommended when alendronate and either risedronate or etidronate are unsuitable

Age (years)	Number of independent clinical risk factors for fracture		
	0	1	2
65–69	N/A ^a	-4.5	-4.0
70–74	-4.5	-4.0	-3.5
75 or older	-4.0	-4.0	-3.0

^a Treatment with denosumab is not recommended.

ALENDRONATE FOR THE SECONDARY PREVENTION

NICE National Institute for Health and Care Excellence

NICE Pathways
 NICE Guidance
 Standards and indicators
 Evidence services
 Sign in

Search NICE Pathways...
 Leave feedback
 Recently viewed
 Browse pathway

Osteoporosis overview

```

      graph TD
        A[People presenting in any healthcare setting] --> B[Fragility fracture risk assessment]
        A --> C[NICE pathway on patient experience in adult NHS services]
        B --> D[Primary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women]
        B --> E[Secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women]
        D --> F[ ]
        E --> F
        F --> G[ ]
      
```

The flowchart illustrates the NICE pathway for osteoporosis. It starts with 'People presenting in any healthcare setting', which leads to 'Fragility fracture risk assessment' and 'NICE pathway on patient experience in adult NHS services'. From 'Fragility fracture risk assessment', the pathway branches into 'Primary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women' and 'Secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women'. The 'Secondary prevention' box is highlighted with a red border. Both prevention boxes lead to a common point, which then leads to the next step in the pathway.

Osteoporosis

This guidance does not cover the following:

- The use of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, strontium ranelate or teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in women with normal BMD or osteopenia (that is, women with a T score between -1 and -2.5 SD below peak BMD).
- The use of these drugs for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in women who are on long-term systemic corticosteroid treatment.

Alendronate is recommended as a treatment option for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women who are confirmed to have osteoporosis (that is, a T-score of -2.5 SD or below). In women aged 75 years or older, a DXA scan may not be required if the responsible clinician considers it to be clinically inappropriate or unfeasible. When the decision has been made to initiate treatment with alendronate, the preparation prescribed should be chosen on the basis of the lowest acquisition cost available.

© NICE 2015

Other treatments FOR THE SECONDARY PREVENTION

Risedronate and etidronate are recommended as alternative treatment options for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women:

- who are unable to comply with the special instructions for the administration of alendronate, or have a contraindication to or are intolerant of alendronate (as defined below) **and**
- who also have a combination of T-score, age and number of independent clinical risk factors for fracture (see below) as indicated in the following table.

T-scores (SD) at (or below) which risedronate or etidronate is recommended when alendronate cannot be taken

Age (years)	Number of independent clinical risk factors for fracture		
	0	1	2
50–54	Treatment with risedronate or etidronate is not recommended.	-3.0	-2.5
55–59	-3.0	-3.0	-2.5
60–64	-3.0	-3.0	-2.5
65–69	-3.0	-2.5	-2.5
70 or older	-2.5	-2.5	-2.5

Denosumab is recommended as a treatment option for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures only in postmenopausal women at increased risk of fractures who are unable to comply with the special instructions for administering alendronate and either risedronate or etidronate or have an intolerance of, or a contraindication to, those treatments.

Women currently receiving treatment

People currently receiving denosumab for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures who do not meet the criteria specified should have the option to continue treatment until they and their clinician consider it appropriate to stop.

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

Υπάρχει πρόβλημα με τα γενόσημα ΔΦ;

Osteoporos Int (2012) 23:213–221

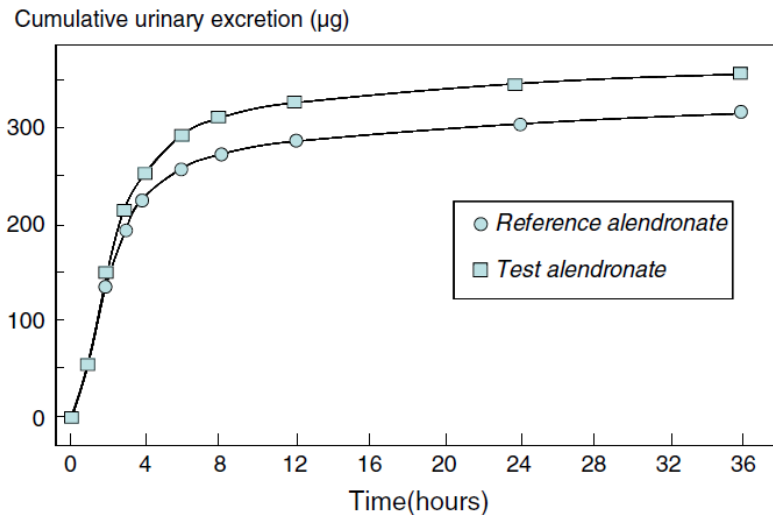
DOI 10.1007/s00198-011-1796-6

ORIGINAL ARTICLE

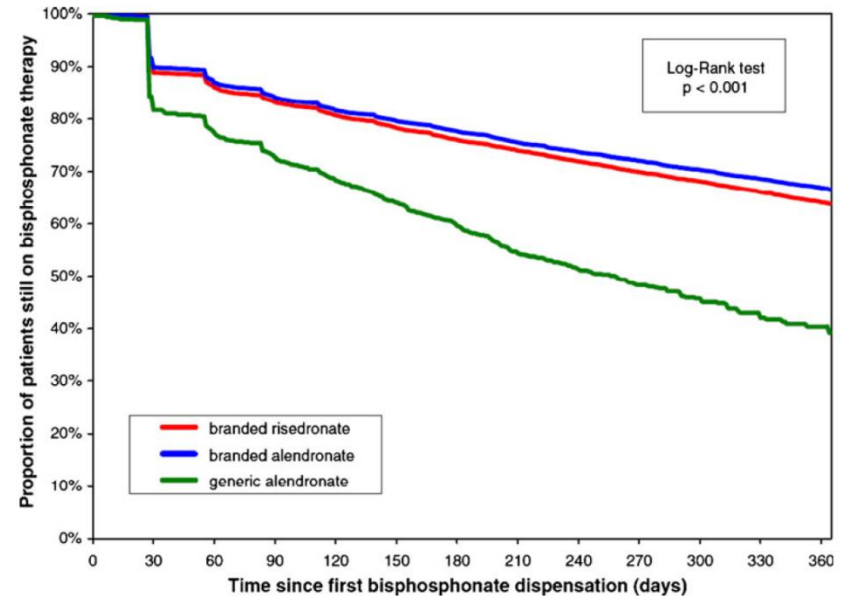
A reappraisal of generic bisphosphonates in osteoporosis

J. A. Kanis • J.-Y. Reginster • J.-M. Kaufman •
J.-D. Ringe • J. D. Adachi • M. Hiligsmann • R. Rizzoli •
C. Cooper

Υπάρχει πρόβλημα με τα γενόσημα ΔΦ;

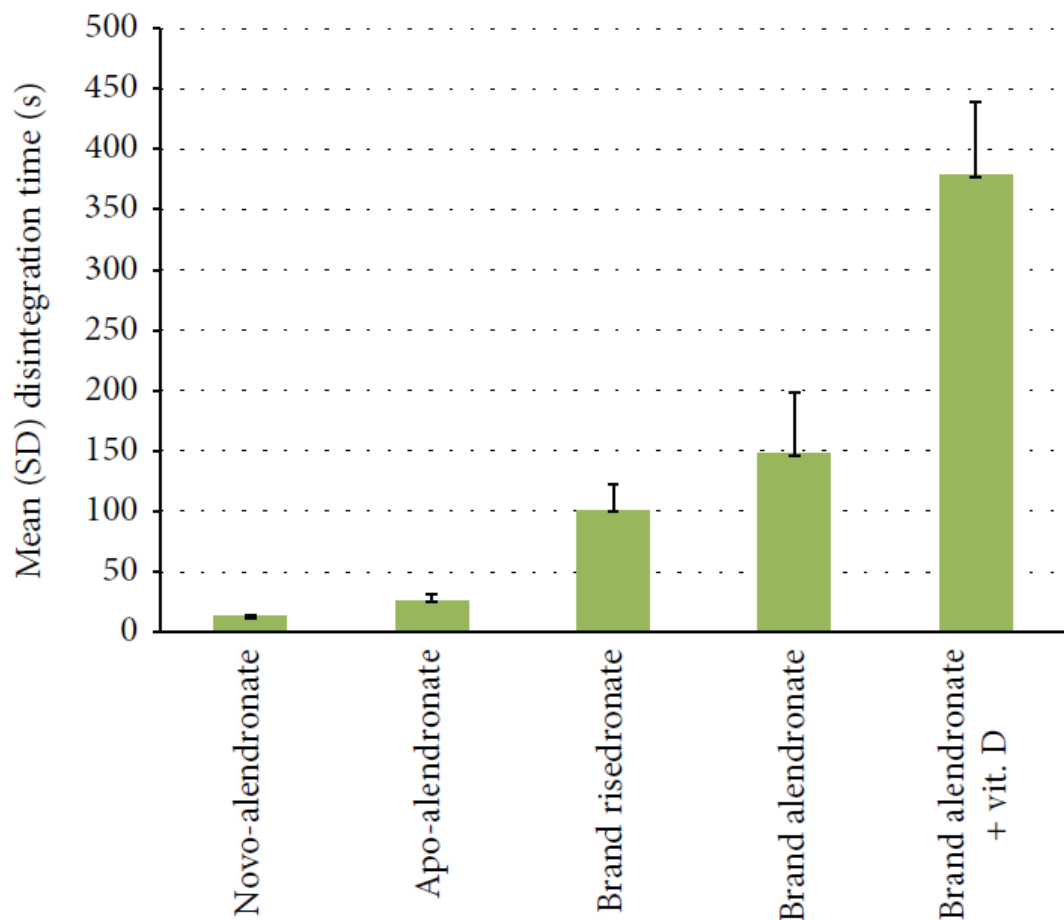


Αποβολή στα ούρα πρωτότυπης και
γενόσημης αλενδρονάτης



Πιθανότητα διακοπής της αγωγής με
πρωτότυπη αλενδρονάτη και ριζενδρονάτη
σε σύγκριση με γενόσημη αλενδρονάτη

Πρωτότυπη και γενόσημη αλενδρονάτη



- Υπάρχει μεγάλη διαφορά στον χρόνο αποσύνθεσης της ταμπλέτας μεταξύ πρωτότυπης και γενόσημων σκευασμάτων αλενδρονάτης που κυκλοφορούν στον Καναδά
- Η διαφορά αυτή επηρεάζει πιθανότατα το προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας

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 τους σε 5ετή θεραπευτικό κύκλο με τεκμηριωμένη δράση μετά την διακοπή τους, που για την αλενδρονάτη είναι τουλάχιστον 2-3 έτη
- Η συνολική αντικαταγματική δράση της αλενδρονάτης σε συνδυασμό με το κόστος της θεραπείας την καθιστά το φάρμακο πρώτης επιλογής στην οστεοπόρωση

The effect of treatments for osteoporosis on mortality

A. Grey • M. J. Bolland

Table 2 Observational studies reporting the relationship between osteoporosis treatment and mortality

	Study design	Participants	Duration of follow-up	Treatment	Mortality risk estimate	Adjusted mortality risk estimate ^a
Cree [21]	Prospective cohort	449 hip fracture patients, >65 years	<5 years	Any ^b	NR	0.34 (0.17, 0.70)
Center [17]	Prospective cohort	1,223 women, >60 years; 819 men, >60 years	15 years	BP	0.8 (0.4, 1.4)	0.3 (0.2, 0.5)
Beaupre [18]	Prospective cohort	209 hip fracture patients, >50 years	3 years	BP	0.94 (0.90, 0.98)	0.37 (0.28, 0.51)
Sambrook [19]	Prospective cohort	2,005 institutionalised people, >65 years	3.4 years	BP	0.74 (0.56, 0.98)	0.73 (0.56, 0.94)
Bondo [20]	Registry-based cohort	42,076 people, >55 years with a hip fracture	3.8 years	BP ^c	0.84 (0.75, 0.94)	0.76 (0.68, 0.85)
			<3 month of hip fracture	BP ^d	0.76 (0.66, 0.87)	0.68 (0.59, 0.77)

Όλες οι μελέτες δείχνουν θετική επίδραση των ΔΦ στην θνητότητα

Incidence of hip fractures in Greece during a 30-year period: 1977–2007

G. P. Lyritis • S. Rizou • A. Galanos • P. Makras

Received: 17 July 2012 / Accepted: 19 September 2012
© International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2012

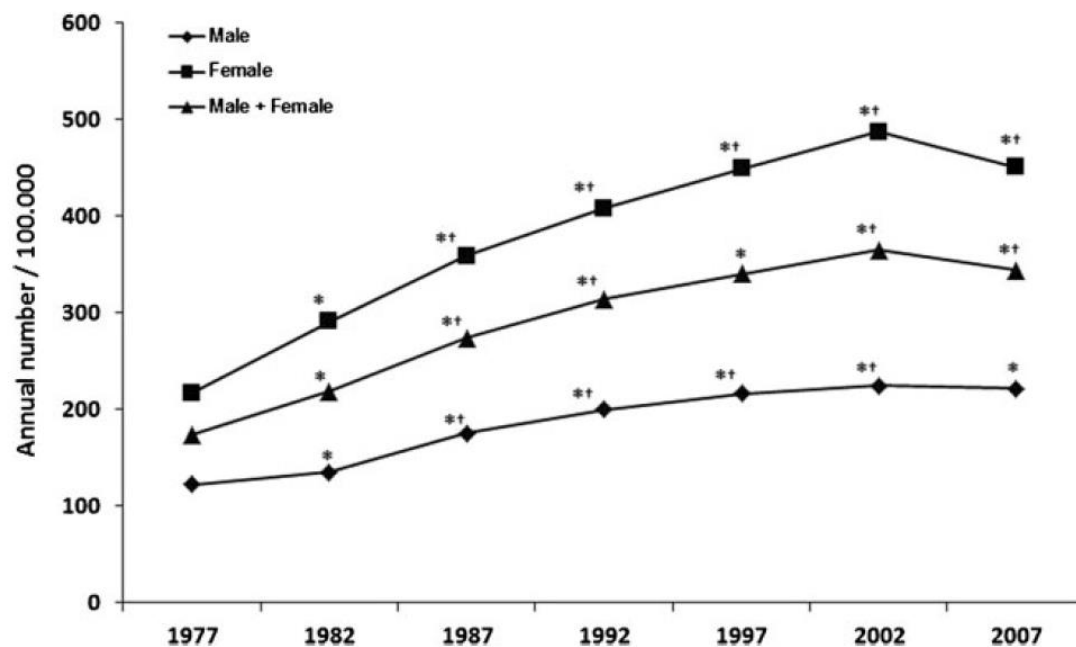
Abstract

Summary The incidence of hip fractures doubled in Greece from 1977 to 2007 among people aged 50 and over. A mild decrease was observed after 2002, although the future trend cannot be safely anticipated at the moment. Half of all hip fractures in 2007 were derived from the age group of 80 and over.

Introduction The purpose of this study was to determine the

with 1977 [0.85, 95 % confidence intervals (CI) 0.79–0.92, $p < 0.0005$]. Among people aged 70–79, an increased relative fracture risk (1.53, 95 % CI 1.45–1.61, $p < 0.0005$) was estimated in 2007 compared with 1977. People ≥ 80 years old were responsible for half of the hip fractures in 2007 but only for the 22.5 % of fractures in 1977. The relative fracture risk in people aged ≥ 80 was 2.81 times higher (95 % CI 2.64–2.98, $p < 0.0005$) in 2007 than in 1977.

Επίπτωση των καταγμάτων του ισχίου στην Ελλάδα κατά την διάρκεια μιας περιόδου 30 ετών: 1977–2007



- Το 2007, 14.055 ασθενείς ηλικίας ≥ 50 ετών υπέστησαν κάταγμα ισχίου: 9.850 (70,1 %) γυναίκες και 4.205 (29,9 %) άνδρες (Γ/Α αναλογία καταγμάτων του ισχίου 2,34)
- Περίπου μισοί (50,75 %) των ασθενών με κατάγματα ισχίου το 2007 ήταν άνω των 80 ετών