

# 7Ο ΚΡΗΤΟ-ΚΥΠΡΙΑΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ Η ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΣΗΜΕΡΑ

## Οστεοπόρωση Βιβλιογραφική ενημέρωση

Αργυρώ Ρέπα  
Ρευματολόγος ΠΑΓΝΗ  
Λάρνακα 24/10/2015



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ  
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΗΡΑΚΛΕΙΟΥ



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

---

# Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial



Benjamin Z Leder, Joy N Tsai, Alexander V Uihlein, Paul M Wallace, Hang Lee, Robert M Neer, Sherri-Ann M Burnett-Bowie

Original Investigation

## Efficacy and Safety of Single-Dose Zoledronic Acid for Osteoporosis in Frail Elderly Women A Randomized Clinical Trial

Susan L. Greenspan, MD; Subashan Perera, PhD; Mary Anne Ferchak, BSN; David A. Nace, MD; Neil M. Resnick, MD

Osteoporos Int (2015) 26:2401–2411  
DOI 10.1007/s00198-015-3253-4



ORIGINAL ARTICLE

## Persistence with denosumab and persistence with oral bisphosphonates for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a retrospective, observational study, and a meta-analysis

L. Karlsson<sup>1</sup> · J. Lundkvist<sup>3</sup> · E. Psachoulia<sup>4</sup> · M. Intorcchia<sup>4</sup> · O. Ström<sup>1,2</sup>

**JBM** J Bone Metab 2015;22:77-81  
<http://dx.doi.org/10.11005/jbm.2015.22.2.77>  
pISSN 2287-6375 eISSN 2287-7029

Original Article

## Oral Bisphosphonate and Risk of Esophageal Cancer: A Nationwide Claim Study

Gi Hyeon Seo<sup>1</sup>, Hyung Jin Choi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Health Insurance Review and Assessment Service, Seoul;

<sup>2</sup>Department of Anatomy, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

---

# Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial



*Benjamin Z Leder, Joy N Tsai, Alexander V Uihlein, Paul M Wallace, Hang Lee, Robert M Neer, Sherri-Ann M Burnett-Bowie*

***Leder et al Lancet. 2015 Sep***

# ΣΚΟΠΟΣ

- DATA study
- Η % αύξηση της οστικής πυκνότητας σε συνέχιση της θεραπείας ως εξής

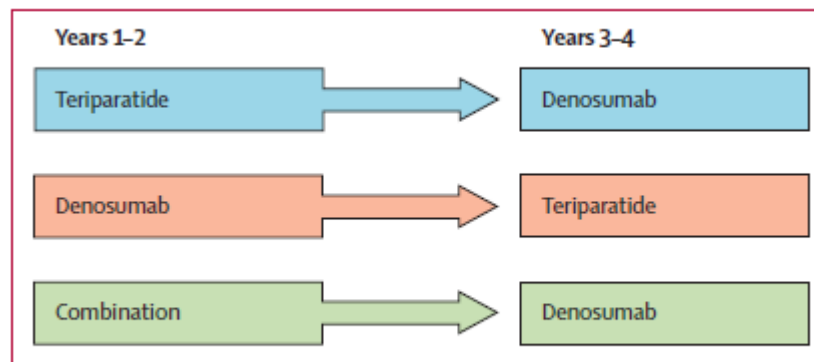


Figure 1: DATA-Switch study design

# Καταληκτικά σημεία

- **Πρωτεύον καταληκτικό σημείο**
  - η % διαφορά στην οστική πυκνότητα (bone mineral density-BMD) της σπονδυλικής στήλης σε 4 χρόνια.
- **Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία**
  - Η % διαφορά στην οστική πυκνότητα (BMD) στο ισχίο, στον αυχένα του μηριαίου ,και την κερκίδα
  - Η % διαφορά στην συγκέντρωση στον ορό των osteocalcin και C-telopeptide

# Αποτελέσματα

	Teriparatide to denosumab (N=27)	Denosumab to teriparatide (N=27)	Combination to denosumab (N=23)
Age (years)	66.1 (7.9)	65.1 (6.2)	65.3 (8.0)
Body-mass index (kg/m <sup>2</sup> )	25.5 (3.7)	23.8 (4.1)	25.9 (5.2)
White, non-Hispanic	27 (100%)	24 (89%)	20 (87%)
Clinical fracture at age >45 years (%)	14 (52%)	10 (37%)	8 (35%)
Previous oral bisphosphonate use (%)	12 (44%)	9 (33%)	9 (39%)
Duration of use (months)	45 (23)	45 (26)	25 (21)
Time since discontinuation (months)	27 (20)	35 (24)	41 (18)
Serum 25-hydroxyvitamin D concentration (ng/mL)	32.2 (8.5)	35.9 (11.0)	34.8 (12.8)
Osteocalcin (ng/mL)	46.3 (26.1)	43.9 (20.2)	55.0 (32.6)
C-terminal telopeptide (ng/mL)	0.34 (0.15)	0.41 (0.22)	0.44 (0.17)
DXA bone mineral density (g/cm <sup>3</sup> )			
Posterior-anterior spine	0.815 (0.109)	0.863 (0.096)	0.847 (0.130)
Femoral neck	0.642 (0.064)	0.639 (0.090)	0.638 (0.054)
Total hip	0.756 (0.072)	0.759 (0.102)	0.750 (0.068)
One-third radius	0.618 (0.072)	0.608 (0.088)	0.614 (0.072)

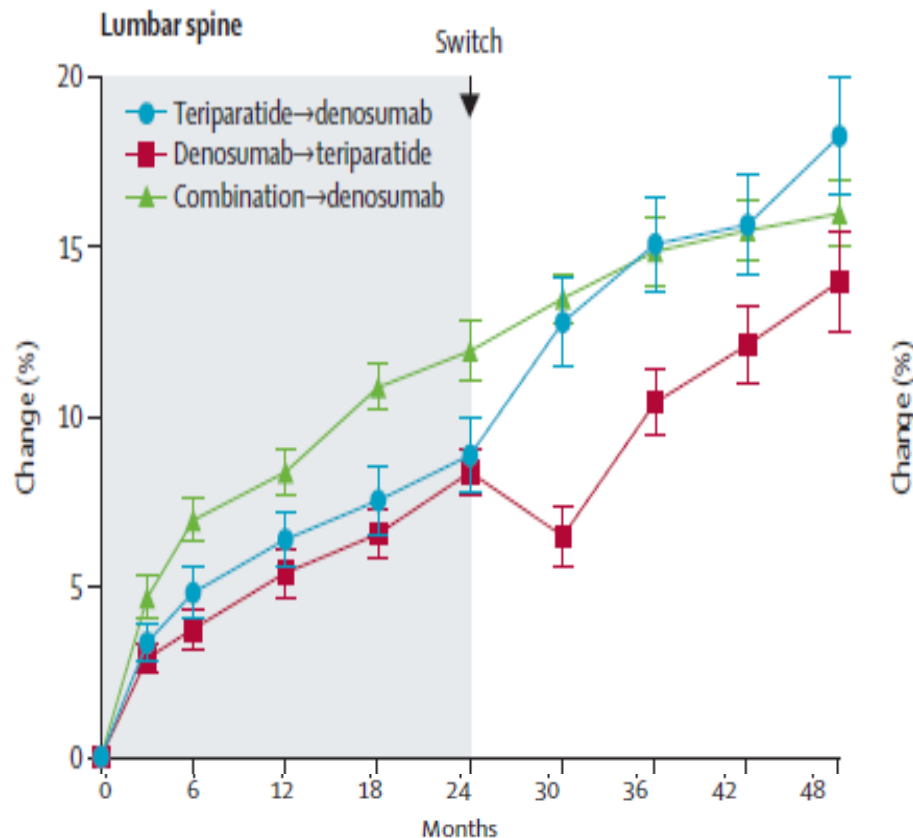
Data are mean (SD), unless otherwise noted. DXA=dual x-ray absorptiometry.

**Table 1: Baseline demographic and clinical characteristics**

77ασθενείς -> 69 ολοκλήρωσαν 48 μήνες

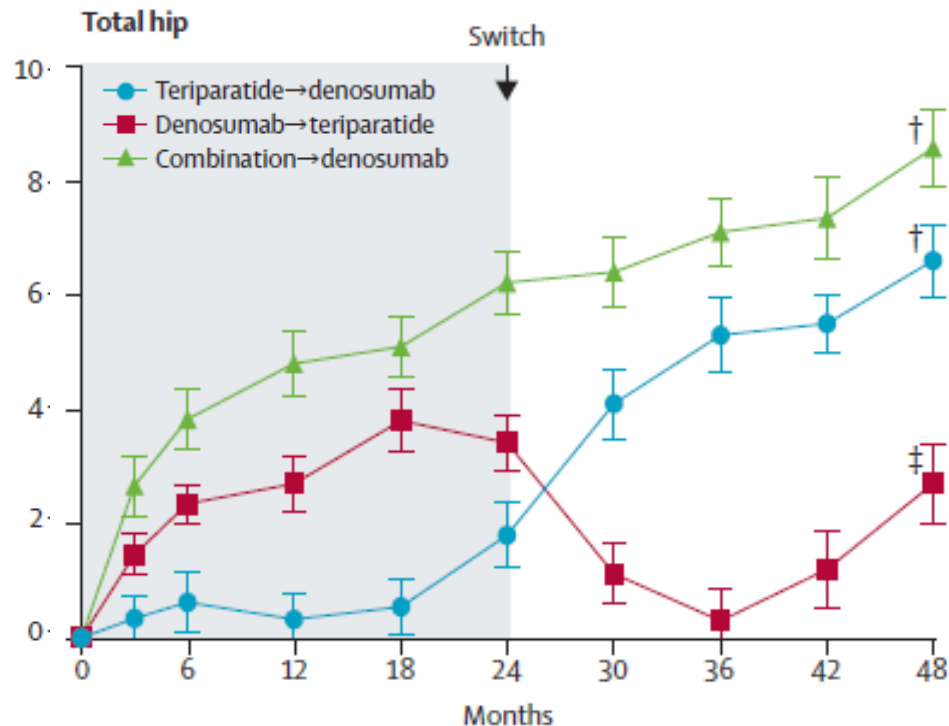
*Leder et al Lancet. 2015 Sep*

# Αποτελέσματα



- Αύξηση BMD ΣΣ :
  - Συνδυασμένη θεραπεία → denosumab :16%
  - denosumab→teriparatide 14% (μείωση τους πρώτους 6 μήνες)
- Όχι στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των 3 θεραπειών

# Αποτελέσματα



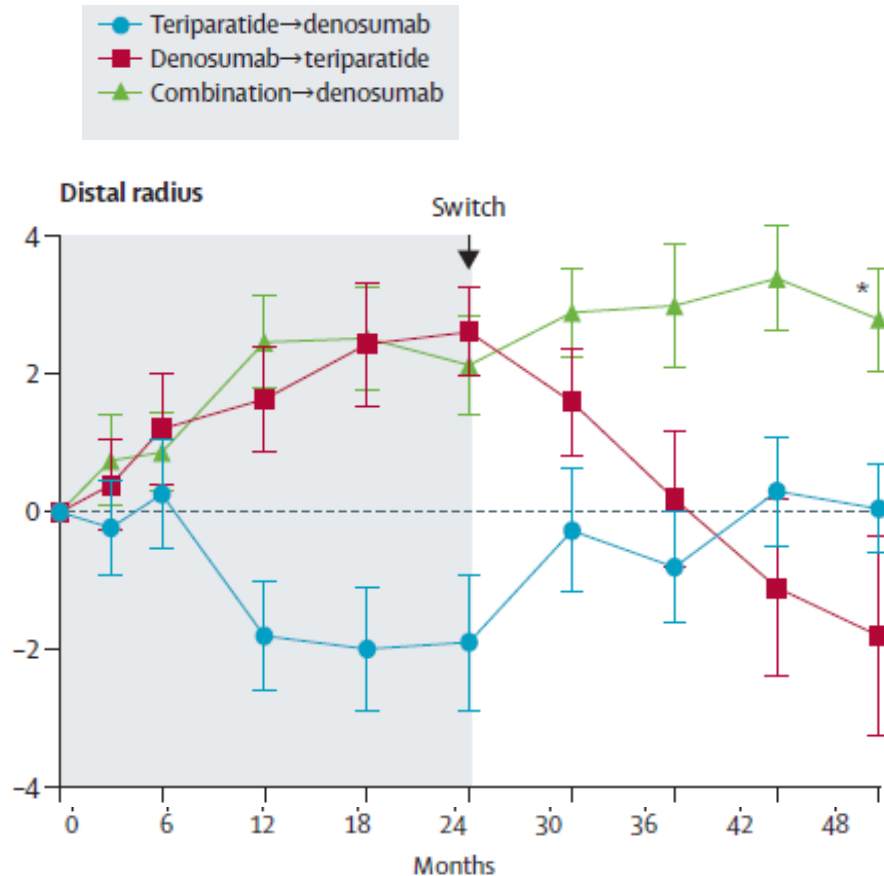
- Αυξηση BMD στο ισχίο στους 48 μήνες
  - teriparatide → denosumab: 6%
  - Συνδυασμένη θεραπεία → denosumab :8,6%
  - denosumab→teriparatide μείωση τους πρώτους 12 μήνες
- **Στατιστικά σημαντική διαφορά**



# Αποτελέσματα

	Teriparatide to denosumab group	Denosumab to teriparatide group	Combination to denosumab group
<b>Percent change 0-48 months</b>			
Lumbar spine	18.3 (14.9 to 21.8)	14.0 (10.9 to 17.2)	16.0 (14.0 to 18.0)
<u>Femoral neck</u>	<u>8.3 (6.1 to 10.5)</u>	<u>4.9 (2.2 to 7.5)</u>	<u>9.1 (6.1 to 12.0)</u>
Total hip	6.6 (5.3 to 7.9)	2.8 (1.3 to 4.2)	8.6 (7.1 to 10.0)
Distal radius	0.0 (-1.3 to 1.4)	-1.8 (-5.0 to 1.3)	2.8 (1.2 to 4.4)
<b>Percent change 24-48 months</b>			
Lumbar spine	8.6 (6.6 to 10.6)	4.8 (2.2 to 7.4)	3.4 (1.7 to 5.2)
<u>Femoral neck</u>	<u>5.6 (3.9 to 7.2)</u>	<u>1.2 (-1.0 to 3.4)</u>	<u>2.1 (-0.2 to 4.5)</u>
Total hip	4.7 (3.7 to 5.8)	-0.7 (-2.0 to 0.7)	2.2 (1.3 to 3.1)
Distal radius	2.3 (0.5 to 4.1)	-5.0 (-7.5 to -2.6)	0.5 (-0.6 to 1.6)
Data are % change (95% CIs).			
<b>Table 2: Mean change in bone mineral density between 0-48 months and 24-48 months</b>			

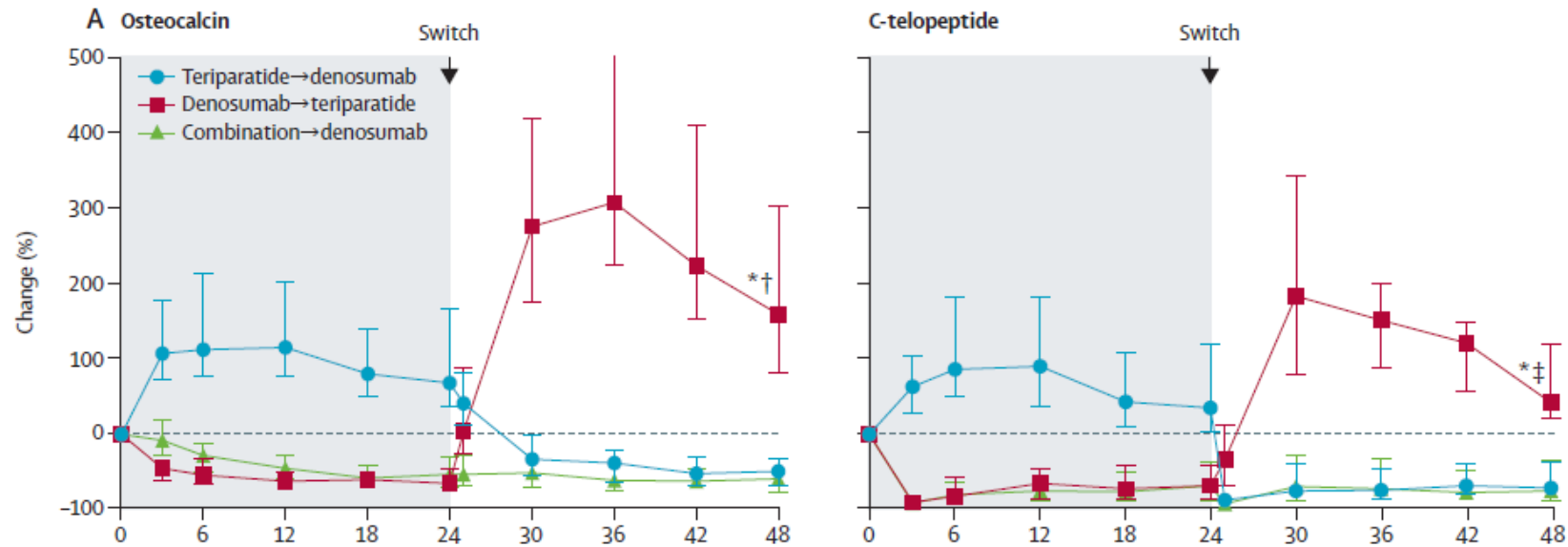
# Αποτελέσματα



- BMD σε κερκίδα **στους 24 μήνες:**
  - Αύξηση σε ομάδες που λάμβαναν denosumab και τη συνδυασμένη θεραπεία
  - Μείωση σε ασθενείς που λάμβαναν teriparatide
- BMD σε κερκίδα **στους 48 μήνες**
  - denosumab → teriparatide μείωση 1,8%
  - teriparatide → denosumab: 0%
  - Συνδυασμένη θεραπεία → denosumab :2,8%

**Leder et al Lancet. 2015 Sep**

# Αποτελέσματα



- **denosumab→ teriparatide**

- **osteocalcin**

- Αύξηση κατά 275% στους 6 μήνες μετά την αλλαγή και 159% στους 24 μήνες

- **C-telopeptide**

- Αύξηση κατά 183 % στους 6 μήνες μετά την αλλαγή και 42% στους 24 μήνες

# Συμπέρασμα

- Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχει σημασία για την αποτελεσματικότητα η σειρά χορήγησης του denosumab και της teriparatide
- Η teriparatide δεν εμποδίζει ικανοποιητικά την απώλεια οστού μετά από χορήγηση denosumab.
- Το denosumab σταθεροποιεί και αυξάνει περαιτέρω την BMD όταν χορηγείται μετά την teriparatide ή την συνδυασμένη θεραπεία.
- Η σημαντικότερη αύξηση στην BMD του ισχίου και της κερκίδας επιτυγχάνεται σε γυναίκες που λαμβάνουν 24 μήνες θεραπείας με συνδυασμό teriparatide και denosumab, και στη συνέχεια συνεχίζουν τη μονοθεραπεία με denosumab

Original Investigation

# Efficacy and Safety of Single-Dose Zoledronic Acid for Osteoporosis in Frail Elderly Women A Randomized Clinical Trial

Susan L. Greenspan, MD; Subashan Perera, PhD; Mary Anne Ferchak, BSN; David A. Nace, MD;  
Neil M. Resnick, MD

*Greenspan et al JAMA Internal Medicine June 2015*

# ΣΚΟΠΟΣ

- Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του ζολενδρονικού οξέως σε ευπαθείς οστεοπορωτικές γυναίκες (Frail) , τροφίμους ιδρυμάτων
- Σημασία:
  - 85% των γηριατρικών ασθενών που ζουν σε ιδρύματα έχουν οστεοπόρωση
  - Τα κατάγματα είναι 8-9 φορές περισσότερα σε σχέση με τους ηλικιωμένους που είναι στην κοινότητα
  - Οι περισσότεροι ασθενείς, τρόφιμοι ιδρυμάτων, δεν λαμβάνουν θεραπεία και δεν συμμετέχουν σε μελέτες

# Μέθοδος -ασθενείς

- Τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη, με εικονικό φάρμακο-2 έτη (Pittsburgh, Pennsylvania)
- Γυναίκες  $\geq 65$  ετών που ήταν τρώφιμοι γηροκομείων ή ιδρυμάτων με ιστορικό κατάγματος ισχίου η σπονδυλικής στήλης(ΣΣ) ή οστεοπόρωση (BMD)

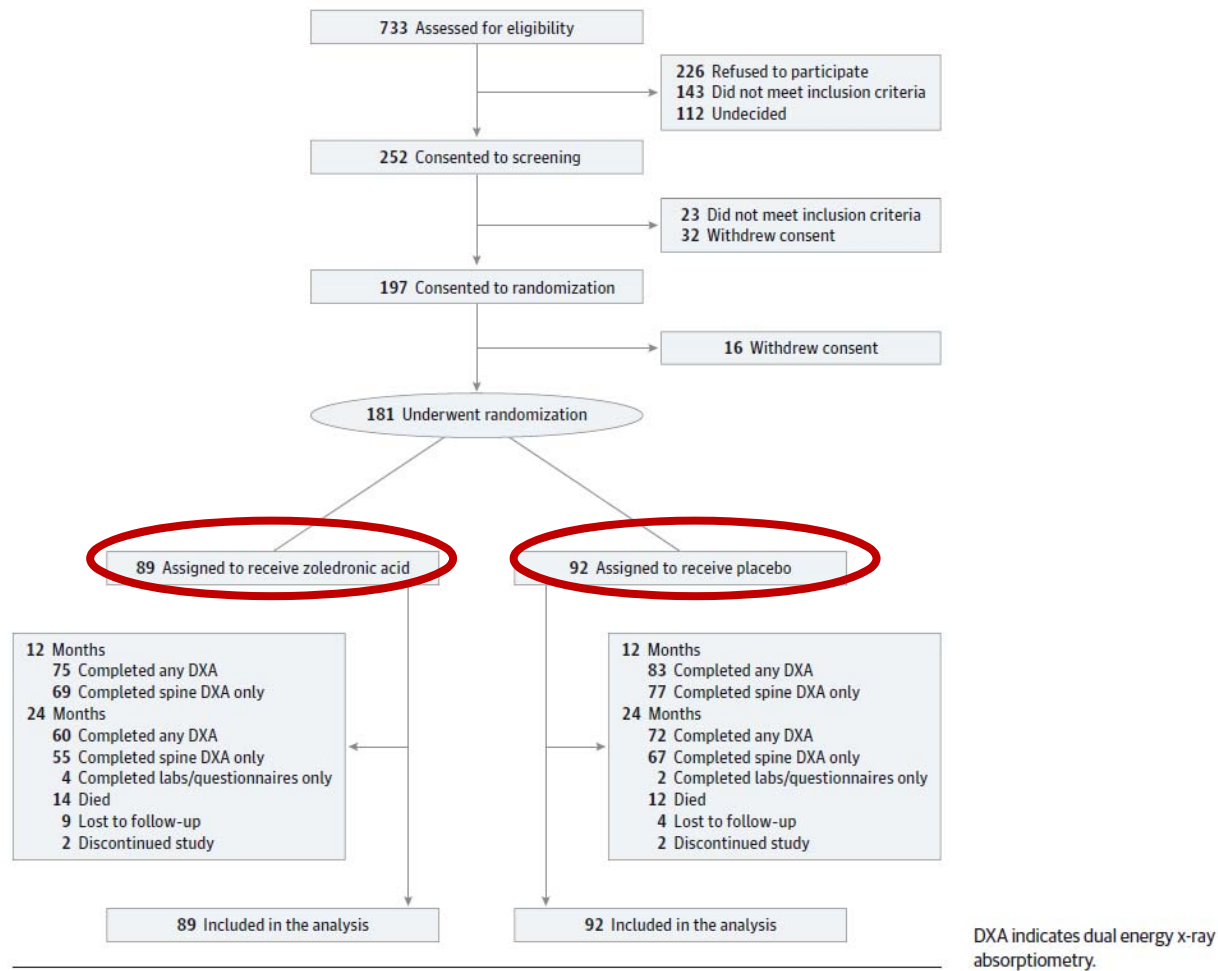
# Καταληκτικά σημεία

- **Πρωτεύον:**
  - Η % διαφορά στη BMD στο ισχίο και τη ΣΣ στους 12 μήνες
- **Δευτερεύοντα:**
  - Ανεπιθύμητα συμβάματα
  - Δείκτες οστικού μεταβολισμού
  - BMD σε άλλες θέσεις στους 24 μήνες
  - Δείκτες οστικού μεταβολισμού στους 24 μήνες
  - Λειτουργικότητα
  - Συννοσηρότητες
  - Επιβίωση
  - Κατάγματα ανεπάρκειας σε 12 και 24 μήνες



# Αποτελέσματα

Figure 1. Enrollment and Study Design Flowchart



**Table 1. Baseline Clinical Characteristics, Functional Status, Markers of Bone Turnover, and Bone Mineral Density<sup>a</sup>**

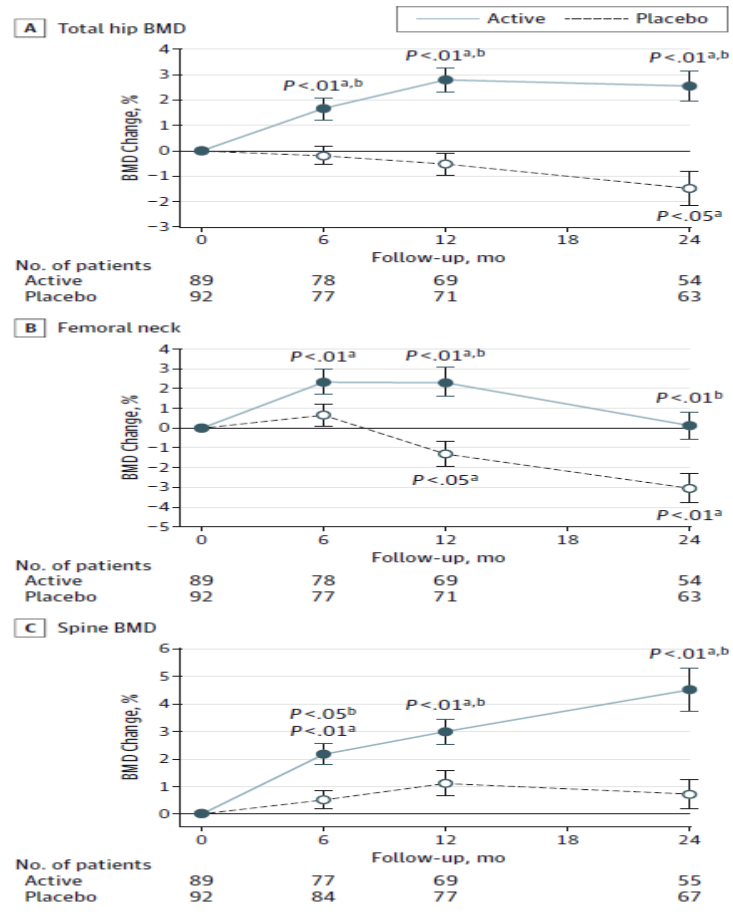
Characteristic	Zoledronic Acid (n = 89)	Placebo (n = 92)	P Value
Age, y	85.4 (0.6)	85.5 (0.5)	.85
BMI	28.2 (0.6)	26.9 (0.5)	.29
Total calcium intake, mg/d	807 (48)	763 (44)	.50
Vitamin D intake, IU/d	163 (15)	168 (15)	.83
Anticonvulsant medication use, %	10	1	.01
Calcium antacids use, %	8	0	.01
ADL (0-14) <sup>b,c</sup>	11.5 (0.3)	11.7 (0.3)	.45
IADL (0-14) <sup>b,d</sup>	7.7 (0.4)	8.2 (0.4)	.42
Gait speed, m/s	0.5 (0.0)	0.6 (0.0)	.16
Physical performance test <sup>44</sup> (0-24) <sup>b</sup>	19.2 (0.5)	20.1 (0.5)	.20
Fried Frailty Index <sup>43</sup> frail proportion, %)	72	58	.04
Comorbidity Index <sup>41</sup> (0-8 domains) <sup>e</sup>	3.5 (0.2)	3.3 (0.1)	.39
Diabetes, %	26	13	.03
SPMSQ score (0-10 errors) <sup>e</sup>	1.8 (0.3)	1.8 (0.3)	.99
PHQ-9 score (0-27) <sup>e</sup>	4.2 (0.5)	3.6 (0.4)	.33
Fall once in the previous year, %	50	36	.06

Characteristic	Zoledronic Acid (n = 89)	Placebo (n = 92)	P Value
Recurrent falls in the previous year, %	26	18	.16
Albumin, g/dL	3.8 (0.03)	3.8 (0.04)	.64
Albumin-corrected calcium, mg/dL	9.5 (0.03)	9.6 (0.04)	.28
25 hydroxyvitamin D, ng/mL	29.6 (1.4)	29.8 (1.4)	.89
eGFR, mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	64.3 (2.3)	68.4 (2.0)	.18
CTX, nmol/L BCE	0.425 (0.024)	0.405 (0.024)	.56
P1NP, µg/L	49.6 (2.9)	48.2 (2.5)	.72
BMD, g/cm <sup>2</sup>			
Spine	0.932 (0.020)	0.967 (0.021)	.22
Total hip	0.681 (0.015)	0.698 (0.015)	.42
Femoral neck	0.607 (0.014)	0.620 (0.013)	.50
BMD T scores (SD) <sup>f</sup>			
Spine	-0.8 (0.2)	-0.6 (0.2)	.48
Total hip	-2.1 (0.1)	-2.0 (0.1)	.69
Femoral neck	-2.3 (0.1)	-2.1 (0.1)	.49
BMD osteoporosis classification, %	48	45	.92
Vertebral fractures, %	52	41	.16
FRAX, %			
Hip	9.7 (1.5)	7.7 (0.8)	.25
Major osteoporosis	22.7 (1.5)	20.3 (1.1)	.21

*Greenspan et al JAMA Internal Medicine June 2015*

# Αποτελέσματα

Figure 2. Mean Unadjusted Change in Bone Mineral Density (BMD)



Error bars represent standard error.

<sup>a</sup> Paired *t* test for change from baseline.

<sup>b</sup> Linear mixed models for comparison of zoledronic acid (active treatment arm) with placebo.

- Η προσαρμοσμένη διαφορά της BMD

- ΣΣ

- 2,0 στους 12 μήνες
    - 3,8 στους 24 μήνες (P < .001);

- Ισχίο

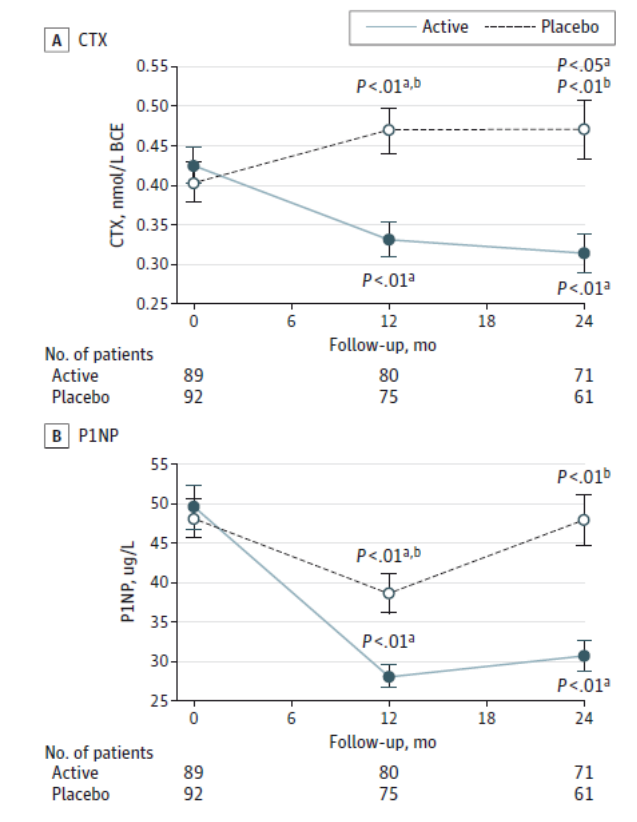
- 3,2 στους 12 μήνες
    - 3,8 στους 24 μήνες (P < .001)

- Αυχένιας του μηριαίου

- 3,7 στους 12 μήνες (P < .001)
    - 2,9 στους 24 μήνες (P = .004).

# Αποτελέσματα

Figure 3. Mean Unadjusted Absolute Change in Biochemical Markers of Bone Turnover



- Στατιστικά σημαντική μείωση του C-telopeptide και αύξηση του P1NP στην ομάδα που λάμβανε το φάρμακο

**Table 2. Adverse Events During the Study Period<sup>a</sup>**

Adverse Event	Zoledronic Acid	Placebo	P Value <sup>b</sup>
Any	87 (98)	88 (96)	.68
Serious	60 (67)	55 (60)	.29
Cardiac disorders	28 (32)	25 (27)	.53
Atrial fibrillation	5 (6)	5 (5)	.96
Fallers			
Total	69 (78)	54 (59)	.01
Single	25 (28)	22 (24)	.52
Multiple	44 (49)	32 (35)	.046
Serious	4 (4)	5 (4)	>.99
Event within 3 days after infusion			
Headache	14 (16)	6 (7)	.048
Pyrexia	7 (8)	0	.01
Fatigue	21 (24)	14 (15)	.15
Arthralgias	10 (11)	6 (7)	.26
Myalgias	7 (8)	3 (3)	.21
Influenza-like illness	6 (7)	2 (2)	.16
Falls	4 (5)	3 (3)	.72
Albumin-adjusted calcium on day 2 <8.4 g/dL	2 (2)	0	.24
eGFR <30 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> at any follow-up	3 (3)	3 (3)	>.99
Albumin-adjusted calcium at 6 months <8.4 mg/dL	0	0	>.99

# Κατάγματα

	Ασθενείς υπό ζολενδρονικό οξύ	Ασθενείς υπό εικονικό φάρμακο	OR
Κάταγμα	18 (20%)	15 (16%)	1.30; 95%CI, 0.61- 2.78; ( <i>P</i> = .50)
Σπονδυλικό κάταγμα	6 (7%)	8 (9%)	0.76; 95%CI, 0.25- 2.28 ( <i>P</i> = .62).

# Συμπεράσματα

- Η χορήγηση μιας δόσης ζολενδρονικού βελτίωσε την BMD του ισχίου και της ΣΣ στα 2 χρόνια
- Δεν παρατηρήθηκε μείωση καταγμάτων ( σπονδυλικών και μη σπονδυλικών)
  - Ο σχεδιασμός της μελέτης
  - Ασθενείς
- Μεγαλύτερη μελέτη για το καθορισμό της μείωσης ή όχι του αριθμού των καταγμάτων





ORIGINAL ARTICLE

# **Persistence with denosumab and persistence with oral bisphosphonates for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a retrospective, observational study, and a meta-analysis**

L. Karlsson<sup>1</sup> · J. Lundkvist<sup>3</sup> · E. Psachoulia<sup>4</sup> · M. Intorcchia<sup>4</sup> · O. Ström<sup>1,2</sup>

# ΣΚΟΠΟΣ

- Εκτίμηση της συμμόρφωση της θεραπείας με denosumab σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες
- Χαρακτηριστικά ασθενών με την καλύτερη συμμόρφωση
- **Μεταανάλυση** αναδρομικών στοιχείων για την συμμόρφωση σε θεραπεία με από του στόματος διφωσφονικά

# Αποτελέσματα

**Table 1** Baseline characteristics of women with PMO initiating denosumab 60 mg

Characteristic	Study population (N=2,315)
Follow-up, days <sup>a</sup>	433.4±183.3
Age, years <sup>b</sup>	73.7±9.0
Previous anti-osteoporosis treatment <sup>c</sup>	1,406 (60.7)
Glucocorticoid use <sup>d</sup>	483 (20.9)
Concurrent calcium/vitamin D supplementation <sup>e</sup>	826 (35.7)
Dependency/institutionalized <sup>f</sup>	98 (4.2)
Primary care <sup>g</sup>	903 (39.0)
Filling first prescription in 2010 or 2011	1,426 (61.6)
Filling first prescription in 2012	889 (38.4)

# Αποτελέσματα – συμμόρφωση στη θεραπεία

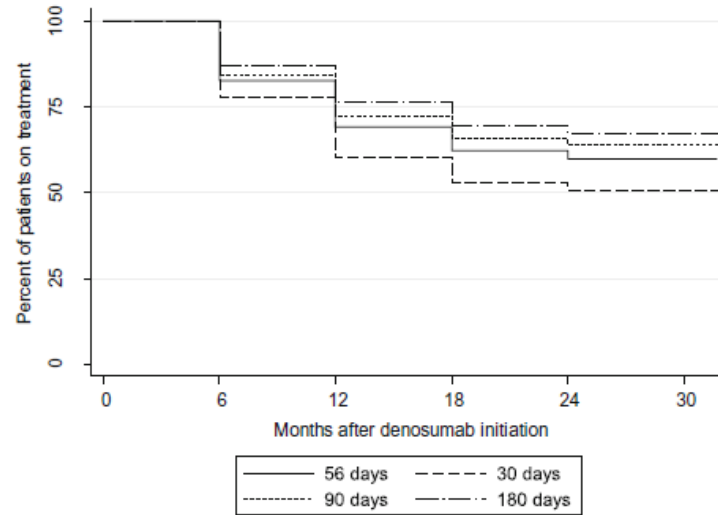


Fig. 2 Kaplan-Meier estimates of persistence with denosumab therapy for permissible gaps of different lengths

	12 μήνες	18 μήνες	24 μήνες
30 μέρες	78 % (95 % CI, 76–79 %).		
<b>56 μέρες</b>	<b>83 % (95 % CI, 81–84 %)</b>	<b>69 % (95 % CI, 67–71 %)</b>	<b>62% (95 % CI, 60–65 %)</b>
90 μέρες	84%(95%CI, 83–86 %)		
180 μέρες	87%(95%CI, 86–88 %)		

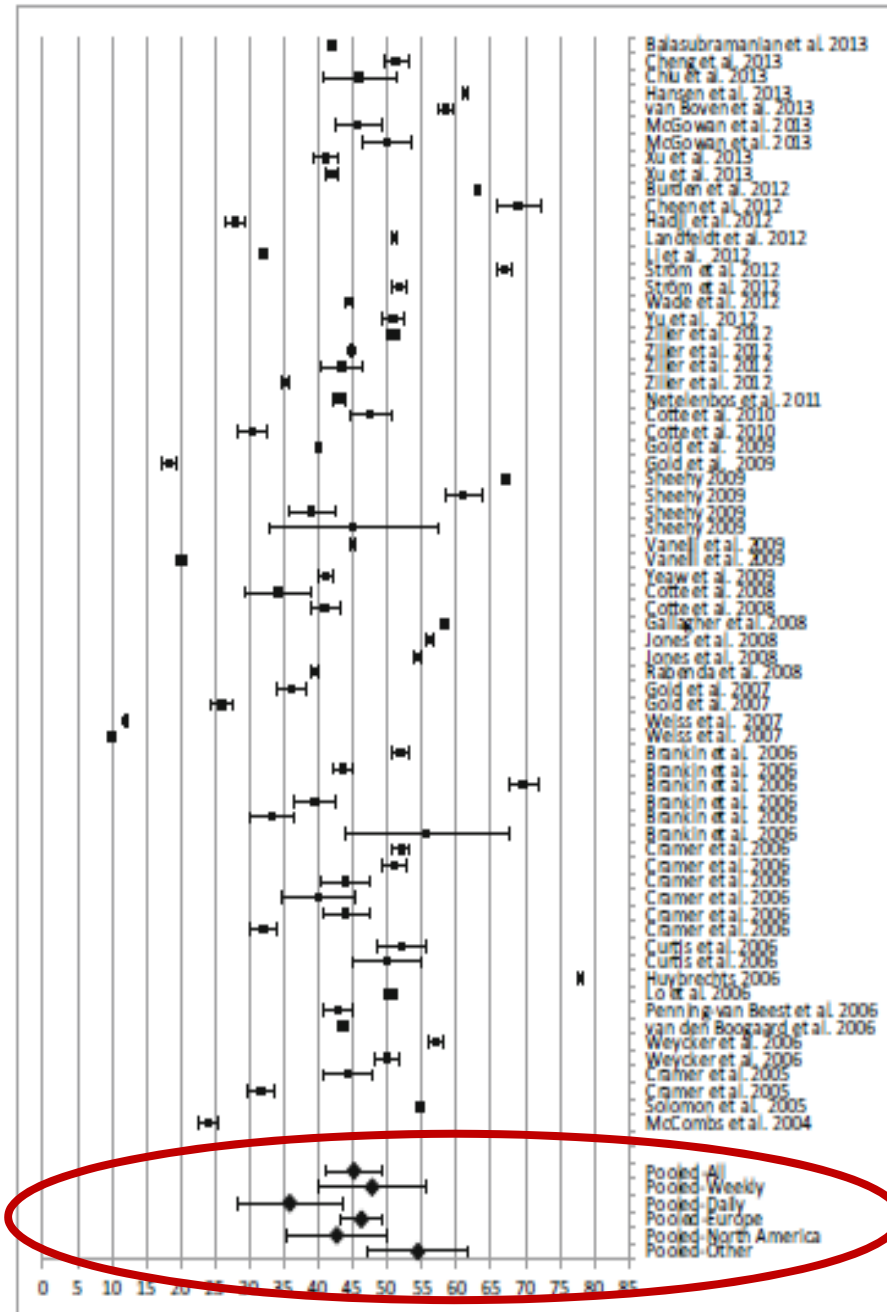
# Αποτελέσματα

**Table 2** Determinants of non-persistence with denosumab treatment (Weibull hazards model)

Covariate	Hazard ratio	95 % confidence interval	<i>p</i> value
Age	1.00	0.99–1.01	0.48
Previous anti-osteoporosis treatment <sup>a</sup>	0.85	0.73–0.98	0.03
Glucocorticoid use <sup>b</sup>	1.28	1.08–1.53	0.01
Concurrent calcium/vitamin D supplementation <sup>c</sup>	0.80	0.68–0.93	0.01
Dependency/institutionalized <sup>d</sup>	0.97	0.66–1.43	0.88
Primary care <sup>e</sup>	1.09	0.94–1.27	0.25

A hazard ratio >1 indicates a higher probability of discontinuing treatment relative to continuing treatment. Estimated model parameters: constant=0.20 and  $p=1.49$

- Καλύτερη συμμόρφωση
  - Προηγούμενες Θεραπείες
  - Ασβέστιο/βιταμίνη D συνταγές
- Χειρότερη συμμόρφωση:
  - Ασθενείς που λάμβαναν κορτικοστεροειδή



## ➤ Μεταανάλυση

- Συμμόρφωση για 12 μήνες από 10 το 78 %, (περισσότερες 30-60%)
- Εκτίμηση συμμόρφωσης για ένα χρόνο από ομαδοποιημένα δεδομένα 45 % (95 % CI, 41-49 %)

# Συμπερασματικά

- Η συμμόρφωση στο denosumab σε μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες στη Σουηδία εκτιμήθηκε περίπου διπλάσια σε σχέση με αυτή στα διφωσφονικά

## Oral Bisphosphonate and Risk of Esophageal Cancer: A Nationwide Claim Study

Gi Hyeon Seo<sup>1</sup>, Hyung Jin Choi<sup>2</sup>

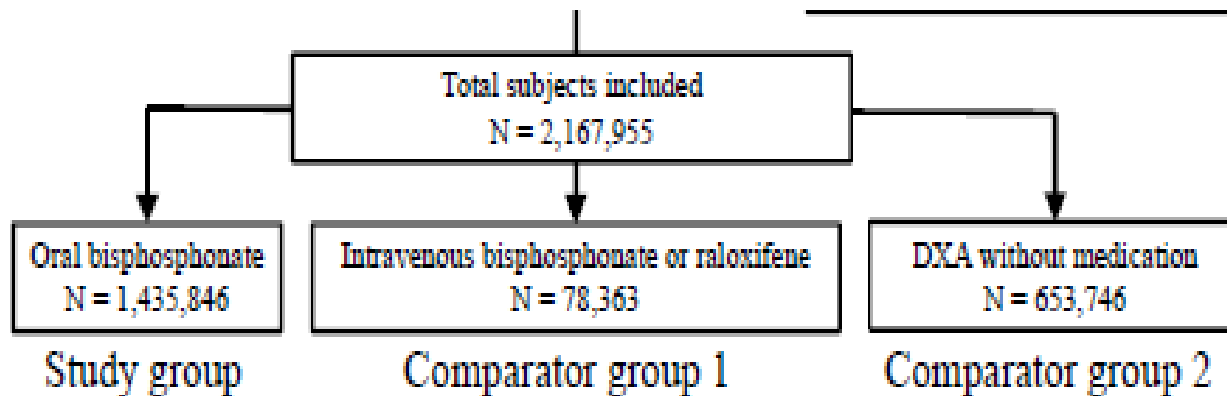
<sup>1</sup>Health Insurance Review and Assessment Service, Seoul;

<sup>2</sup>Department of Anatomy, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea



# Μεθοδος

- Αναδρομική μελέτη
- 3 ομάδες ασθενών
  - Από του στόματος διφωσφονικά (alendronate, risedronate or ibandronate).
  - IV διφωσφονικά ή raloxifene
  - Ασθενείς με DEXA χωρίς αγωγή



# Αποτελέσματα

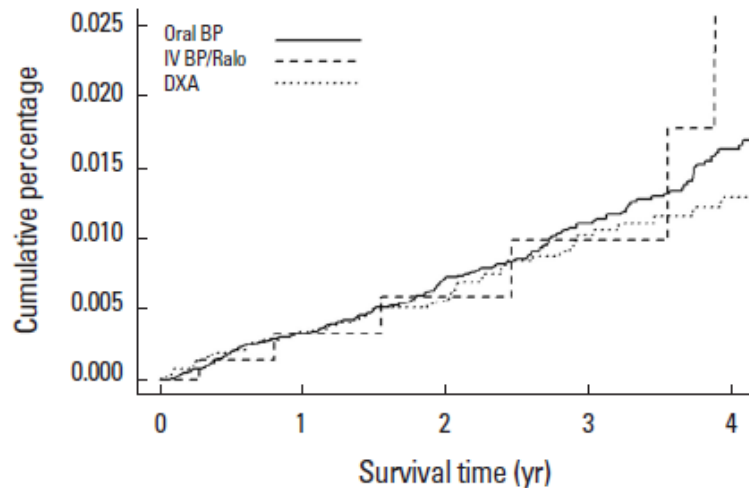
**Table 2.** Esophageal cancer incidence and adjusted hazard ratio by medication groups

	Total	Oral bisphosphonate group Alendronate, risedronate or oral ibandronate	Comparator group 1 Intravenous ibandronate or raloxifene	Comparator group 2 DXA without medication
Number of subjects	2,167,955	1,435,846	78,363	653,746
Esophageal cancer cases	205	147	6	52
Crude incidence rate	3.72	3.88	4.21	3.30
Standardized incidence ratio	1.27 (1.14-1.44)	1.24 (1.08-1.42)	1.38 (0.60-2.73)	1.40 (1.09-1.76)
Adjusted hazard ratio		0.87 (0.39-1.98)	Reference	
		0.94 (0.68-1.30)		Reference

Crude incidence rates per 100,000 person-years. Standardized incidence ratio was calculated as observed incidence divided by expected incidence for each age group (95% confidence interval [CI]).

DXA, dual energy X-ray absorptiometry.

# Συμπέρασμα



**Fig. 2.** Kaplan-Meier curves comparing time to esophageal cancer in the oral bisphosphonate and comparator groups. Oral BP, oral bisphosphonate; IV BP, intravenous bisphosphonate; Ralo, Raloxifene; DXA, dual energy X-ray absorptiometry.

- Δεν τεκμηριώθηκε αυξημένος κίνδυνος για καρκίνο του οισοφάγου σε ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος διφωσφονικά

**7Ο ΚΡΗΤΟ-ΚΥΠΡΙΑΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ  
ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ Η ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΣΗΜΕΡΑ**

***Ευχαριστώ***



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ  
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΗΡΑΚΛΕΙΟΥ



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

