

7^ο ΚΡΗΤΟ-ΚΥΠΡΙΑΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ
Η ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΣΗΜΕΡΑ
ΠΡΑΚΤΙΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΡΑΞΗΣ



Διακοπή μακροχρόνιας αγωγής με διφωσφονικά σε ασθενείς με οστεοπόρωση: Πότε και σε ποιους ασθενείς

Νικόλαος Κούγκας
Ρευματολογική κλινική
ΠΑΓΝΗ

Περίγραμμα

- Εισαγωγή-χαρακτηριστικά διφωσφονικών
- Ασφάλεια-παρενέργειες
- “Drug holiday”
 - Πότε και για πόσο διάστημα
 - Σε ποιους ασθενείς
 - Επανέναρξη θεραπείας
- Συμπεράσματα

Κλινική περίπτωση

- 66 ετών, risedronate 35 mg/εβδομάδα και Ca-vitamin D 1000 IU/ημέρα για 7 έτη έπειτα από κάταγμα στον καρπό σε ηλικία 59 ετών
- Πολυ καλή συμμόρφωση στην αντιοστεοπορωτική αγωγή
- ΑΥ υπό διουρητικά,μη καπνίστρια,χωρίς κατανάλωση αλκοόλ και χωρίς οικογενειακό ιστορικό καταγμάτων

Κλινική περίπτωση

- Αρχική DEXA
 - Lumbar spine T score -2.8
 - Femoral Neck T score -2.5
- Νέα DEXA
 - Lumbar spine T score -2.5
 - Femoral Neck T score -2.4
 - BMD βελτιωμένη >5%
- Χωρίς νέα κατάγματα
- Επιθυμία ασθενούς για διακοπή



Διφωσφονικά

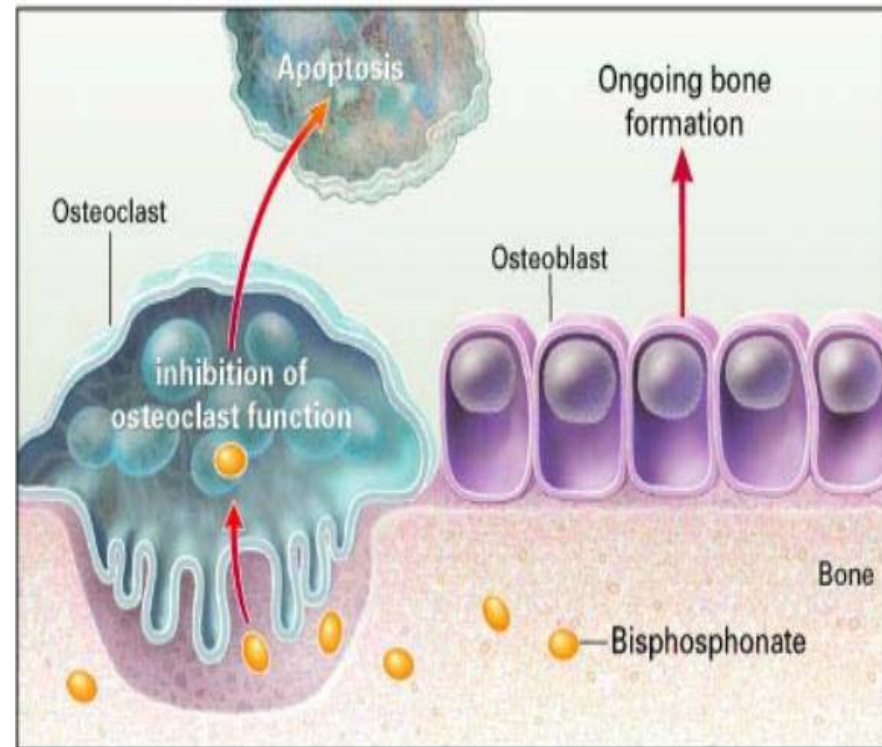
- Πρώτης γραμμής θεραπεία
- Περίπου 4 εκ. ασθενείς στις ΗΠΑ το 2008
- 40-70% μείωση του κινδύνου νέων σπονδυλικών καταγμάτων
- 77-96% μείωση του κινδύνου πολλαπλών σπονδυλικών καταγμάτων
- 40-50% μείωση του κινδύνου καταγμάτων του ισχίου
- “Cost-effective” θεραπεία

McClung MR, et al: Am J Med 2013; 126: 13-20;

Pham An, et al. J Am Geriatr Soc 2011;59:1642-9

Μηχανισμός δράσης

- Μειώνουν τη οστική απορρόφηση μέσω αναστολής της δραστηριότητας των οστεοκλαστών και επιτάχυνσης της απόπτωσης τους
- Επιβραδύνουν την οστική ανακατασκευή με συνέπεια την αύξηση της BMD και τη μείωση του κινδύνου καταγμάτων



Μηχανισμός δράσης

- Παρατεταμένη παραμονή στον σκελετό
 1. Ζολενδρονικό οξύ
 2. Αλεδρονάτη
 3. Ιβανδρονάτη
 4. Ρισεδρονάτη
- Προκαλούν μείωση και στους βιοχημικούς δείκτες οστικής ανακατασκευής(μέγιστο αποτέλεσμα σε 3-6 μήνες θεραπείας)

Ασφάλεια- παρενέργειες

- Ασφαλής θεραπεία-επίπτωση ΣΑΕ <1:1000, άγνωστο το ρίσκο μετά τα 10ετη
- Δυσανεξία από το πεπτικό(οισοφαγίτιδα)
- Υπασβεσταιμία
 - Vitamin D, υποπαραθυρεοειδισμός και χρόνια νεφρική νόσος
- “Flu-like” symptoms

Ασφάλεια- παρενέργειες

- Οστεονέκρωση κάτω γνάθου
 - Σπάνια επιπλοκή:1 στους 10,000 έως 1 στους 100,000 ασθενείς-έτη θεραπείας.
 - Κυρίως στους ογκολογικούς ασθενείς(μεγαλύτερη δοσολογία ~ x10 και i.v)
 - Συσχέτιση με κακή στοματική υγιεινή, προηγούμενες οδοντιατρικές πράξεις, κάπνισμα, ΣΔ και χρήση κορτικοστεροειδών



Ασφάλεια- παρενέργειες

- Άτυπα κατάγματα μηριαίου
 - 1.78/100,000 ασθενείς-έτη
θεραπείας < 2 χρόνια
αγωγής
 - 113/ 100,000 ασθενείς-έτη
θεραπείας 8-10 χρόνια
αγωγής
 - Συσχέτιση με ελάχιστο ή και
καθόλου
τραυμα,αμφοτερόπλευρα
 - Πιο συχνό έπειτα από χρήση
κορτικοστεροειδών και PPI



Μακροχρόνιες παρενέργειες σχετιζόμενες με τη λήψη διφωσφονικών

Adverse event	Incidence	Risk Factors	Recommendation
Osteonecrosis of the Jaw	<1/ 100,000 person-years	Poor oral hygiene, diabetes, glucocorticoid use and chemotherapy	Hold bisphosphonates 3 months prior to intervention and resume once healing is documented by dentist
Atypical Femur Fractures	2 à 110 / 100,000 person-years	Cumulative duration of bisphosphonates use (> 5years), use of glucocorticoids, proton pump inhibitors	Use bisphosphonates ONLY in patients at moderate or high risk of fractures Consider drug holiday Inquire about pain in groin or thigh
Esophageal cancer	Lack of data to establish link	Barrett' s esophagus, severe GERD	Avoid oral bisphosphonates in patients with risk factors
Atrial fibrillation	After revision from FDA, there is not enough evidence to support association	-	No need to consider this potential adverse event when prescribing anti-osteoporosis medication

Papaioannou A et al *Canadian Medical Association Journal* 2010;182(17):1864-1873.

Shane E et al *J Bone Miner Res.* May 28 2013.

Koshla S et al . *J.Bone Miner.Res.* 2007;22:1479-1491.

Drug Holiday

- Χρόνιο νόσημα-ανάγκη για μακροχρόνια αγωγή
- Σπάνιες αλλά σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες των διφωσφονικών
- Παρατεινόμενη δράση στα οστά και μετά την απόσυρση

Drug Holiday

- Δεδομένα από μελέτες για ασφάλεια και παρατεινόμενη δράση μετά τη διακοπή
 - Αλεδρονάτη(FLEX Study)
 - Ζολενδρονικό οξύ(HORIZON-PFT)
 - Ρισεδρονάτη(VERT-NA)
- Χωρίς δεδομένα για ιβανδρονάτη

Drug Holiday

DRUG WITH DURATION ON & OFF	SPINE BMD	HIP BMD	BONE TURNOVER MARKERS	MORPHOMETRIC VERTEBRAL FRACTURE	CLINICAL VERTEBRAL FRACTURE	HIP FRACTURE
Alendronate (5 years on & 5 years off versus 10 years on) ¹	↓ but above baseline	↓ but above baseline	↑ but below baseline	No significant difference from continuous treatment	↑ compared to continuous treatment group	No significant difference from continuous treatment [#]
Risedronate (3 years on & 1 year off) ¹	↓ but above baseline	↓ but above baseline	No significant difference from placebo	↑ but below placebo	No significant difference from placebo [*]	No significant difference from placebo [*]
Zoledronic Acid (3 years on & 3 years off versus 6 years on) ²	↓ but above baseline	↓ but above baseline	↑ but below baseline	↑ compared to continuous treatment group	No significant difference from continuous treatment	No significant difference from continuous treatment

Figure 2. Study results showing impact of discontinuation on BMD, biochemical bone turnover markers, and fractures.

¹ Watts NB, Chines A, Obyrnski WP, et. al. Fracture risk remains reduced one year after discontinuation of risedronate. *Osteoporos Int.* (2008) 19:365–372

² Black DM, Reid IR, Boonen S, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res.* 2012;27:243–54.

Drug Holiday

Risk of clinical vertebral fracture and number needed to treat to prevent one clinical vertebral fracture for 5 years in FLEX study. Adapted from reference [29]

Femoral neck BMD T score at start of extension trial	Number needed to treat
Women with NO previous vertebral fracture at start of FLEX study	
Less than or equal to -2.5	24
Greater than -2.5 and \leq -2.0	63
Greater than -2.0	102
Women WITH prevalent vertebral fracture at start of FLEX study	
Less than or equal to -2.5	17
Greater than -2.5 and \leq -2.0	17
Greater than -2.0	51

Black DM, N Engl J Med. 2012; 366:2051–3.

Drug Holiday

Table 2 Recommendations for Drug Holiday from Bisphosphonates

Patient Category	Recommendation	Comment
High-risk: T-score still ≤ -2.5 at the hip, previous fracture of the hip or spine or ongoing high-dose glucocorticoid therapy.	Drug holiday not justified.	Re-assess the need for therapy at regular intervals.
Moderate risk: Hip bone mineral density value is now > -2.5 (T-score), and no prior hip or spine fracture.	Consider drug holiday after 3-5 years of alendronate, risedronate, or zoledronic acid therapy. No information about ibandronate and drug holidays.	These patients should not be forced to take a drug holiday—decision should be an individual, informed choice with discussion of the potential benefits and risks.
Low risk: Did not meet current treatment criteria at the time of treatment initiation.	Discontinue therapy	Re-start when indications for therapy are met.

Παρακολούθηση

- Κατάγματα και πτώσεις
- Δείκτες οστικού μεταβολισμού
 - Serum C-telopeptide (CTX)
 - Urinary N-telopeptide (NTX)
- BMD κάθε έτος
- FRAX

Επανεναρξη Θεραπείας

- Επί εμφάνισης οστεοπορωτικού κατάγματος
- Ταχεία επιδείνωση της BMD(>3-4% στην ΣΣ και >4-5% στο ισχίο) ή σε επίπεδα προ της αγωγής
- Αύξηση των δεικτών οστικού μεταβολισμού(NTX >40nmol)
- Ανάλογα με την προηγούμενη θεραπεία

Επανεναρξη Θεραπείας

- Συνέχιση διφωσφονικών
- Αλλαγή σε άλλη τάξη(Denosumab) ή σε αναβολικό παράγοντα(τεριπαρατίδη)
- Σημαντικό ρόλο η προτίμηση του ασθενούς και η συμμόρφωση στη θεραπεία

Κλινική περίπτωση

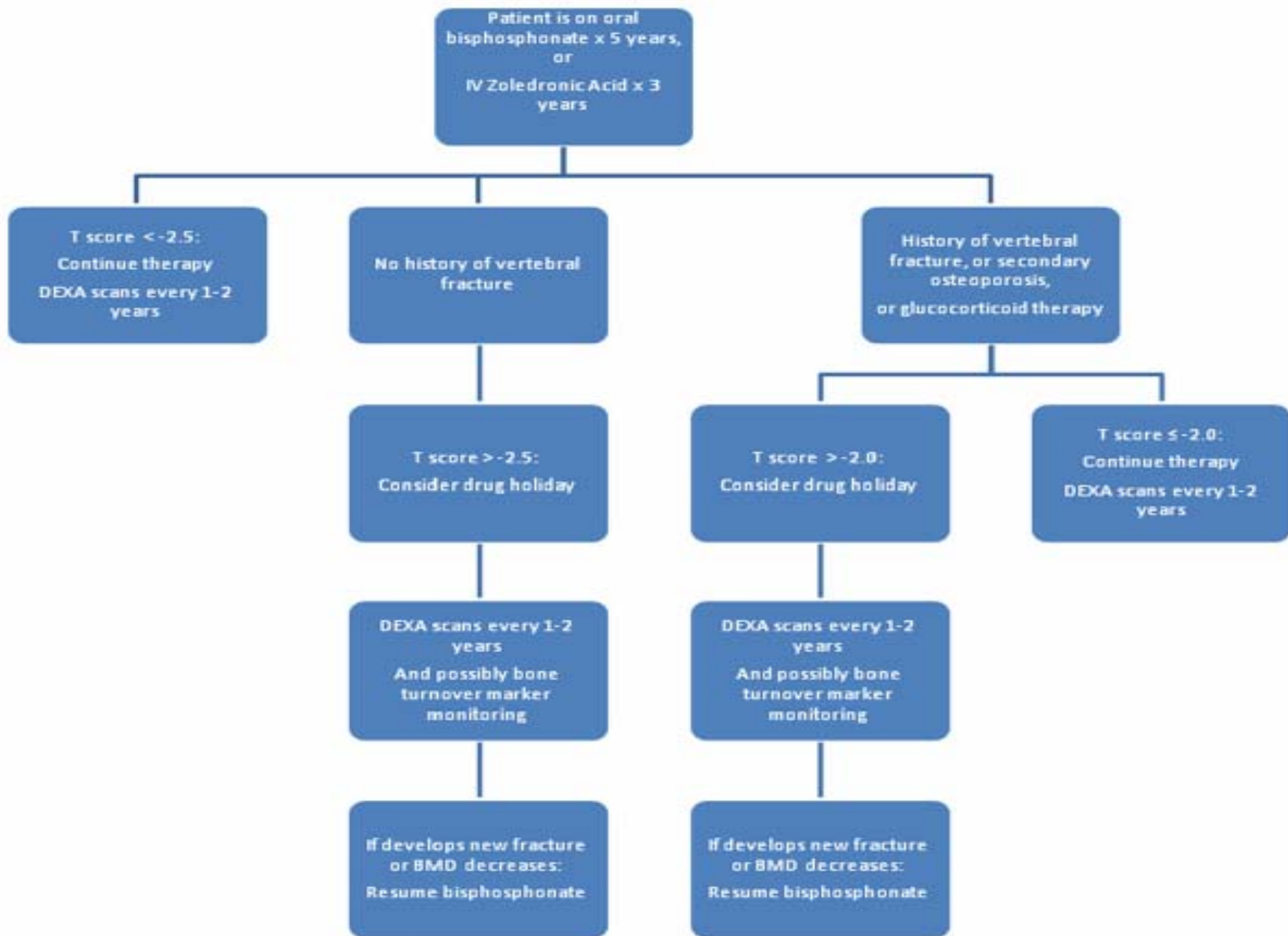
- Αρχική DEXA
 - Lumbar spine T score -2.8
 - Femoral Neck T score -2.5
- Νέα DEXA
 - Lumbar spine T score -2.5
 - Femoral Neck T score -2.4
 - BMD βελτιωμένη >5%
- Χωρίς νέα κατάγματα
- Επιθυμία ασθενούς για διακοπή

Εφικτή η διακοπή για 2-3 έτη, με ετήσια εξέταση και υπολογισμό του κινδύνου κατάγματος



Κλινική περίπτωση

- Ωστόσο, τι θα συνέβαινε αν
 - Ιστορικό σπονδυλικού ή κατάγματος ισχίου;
 - ΧΑΠ με χρόνια χρήση εισπνεόμενων και κατ'επίκληση από του στόματος κορτικοστεροειδών;
 - Ca μαστού και πρόιμη εμμηνόπαυση;
 - Θετικό ιστορικό καταγμάτων σε έναν γονέα;



Συμπεράσματα

- Ασφαλής θεραπεία με ελάχιστες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες
- Συνεχιζόμενη δράση και παρά τη διακοπή
- Σε ασθενείς με μικρό ή μέτριο κίνδυνο καταγμάτων η προσωρινή διακοπή της θεραπείας (Drug Holiday) είναι εφικτή
- Ενημέρωση των ασθενών και στενή παρακολούθηση