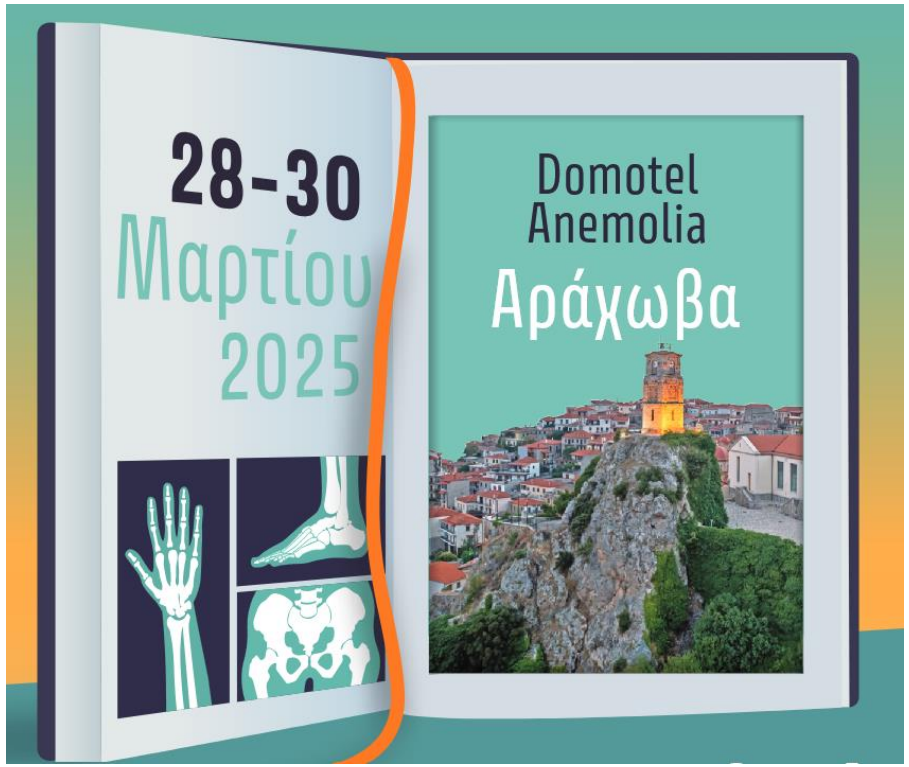
Τι νεότερο στις αντικαταβολικές θεραπείες

Ευαγγελία Μολέ
Επιμελήτρια Α’
Ρευματολογική Κλινική
ΓΝΑ «ΚΑΤ»



Εισαγωγή

- Οστεοπόρωση: μεταβολικό νόσημα των οστών που χαρακτηρίζεται από χαμηλή οστική μάζα, διαταραχή της μικροαρχιτεκτονικής του οστού και αυξημένη επίπτωση καταγμάτων ευθραυστότητας
- 50% των γυναικών και 20% των ανδρών άνω των 50 ετών
- 9 εκατομύρια κατάγματα καταγράφονται ετησίως σε παγκόσμια βάση
- Αυξανόμενο πρόβλημα δημόσιας υγείας που επιβαρύνει σημαντικά τα συστήματα υγείας
- Αντικαταβολικές θεραπείες: στοχεύουν την οστεοκλάστη και αποτελούν τις **κύριες θεραπευτικές επιλογές** για την αντιμετώπιση της Οστεοπόρωσης
- **HRT, SERMs, ΔΦ, Dmab**

Gogakos A, Anastasilakis A. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2025, 26(3), 265-278

Ανασκόπηση της Βιβλιογραφίας

- Διακοπή Dmab: προκαλεί ταχεία και εκσεσημασμένη αύξηση των ΔΟΕ περίπου 9 μήνες μετά την τελευταία ένεση, που φτάνουν στα αρχικά τους επίπεδα δύο χρόνια μετα
- Αποτέλεσμα: ταχεία μείωση της BMD και αύξηση της επίπτωσης των πολλαπλών σπονδυλικών καταγμάτων περίπου στο 20% των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών
- Η μεγαλύτερη απώλεια και κίνδυνος κατάγματος φαίνεται πως σχετίζεται με τη μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας
- **Κενό:** δημιουργία στρατηγικών μετάβασης μετά τη διακοπή
- ΔΦ: φαίνεται πως προστατεύουν και περιορίζουν το rebound φαινόμενο

- Ποια είναι η καταλληλότερη διάρκεια θεραπείας με Dmab;
- Ποια είναι η διαδοχική θεραπεία και ποια η διάρκεια της;

Lamy O, et al. Aging Clin Exp Res (2025)37:70

The effects of denosumab on osteoclast precursors in postmenopausal women: a possible explanation for the overshoot phenomenon after discontinuation

Marian Schini[1,2,*], Fatma Gossiel[1], Tanya Saini[1], Peter Banda[1], Rachel Ward[2], Tatiane Vilaca[1], Richard Eastell[1], Andreas Fontalis[1,3]

Journal of Bone and Mineral Research, 2024, 00, 1–6
https://doi.org/10.1093/jbmr/zjae170
Advance access publication: October 17, 2024
Research Article

- Cross-sectional pilot study: 15 ασθενείς υπό Dmab και 15 naïve controls
- Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση υπό Dmab για τουλάχιστον 6 μήνες
- Controls: μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση ή οστεοπενία χωρίς θεραπεία
- Αιμοληψία νηστείας: 6 μήνες ή λιγότερο πριν την επόμενη ένεση
- FACS: PBMC (peripheral blood mononuclear cells)
- Abs: FITC, anti-MCSFR, anti-CD11b, anti-TNFRII
- Διπλή χρώση: OCPs (osteoclast precursors)
- ΔOE: P1NP, CTX, TRAcP5b

Table 1. Baseline characteristics.

	Control ($n=15$)	Treatment ($n=15$)	p values
Age (years)	71 (65 to 82)	82 (70 to 85)	0.151
BMI (kg/m^2)	25.2 (21 to 30.5)	25.2 (23.7 to 29)	0.820
HIP T-SCORE	–1.8 (–2.3 to –1.4)	–1.8 (–2.9 to –0.7)	0.776
SPINE T-SCORE	–2.1 (–2.9 to –1.4)	–1.7 (–2.4 to –0.3)	0.152

All results are shown as median (Q1, Q3). p values are for Mann-Whitney tests. BMI, body mass index.

Table 2. Bone turnover marker data.

	Control	Treatment	p values
P1NP (ng/ml)	64.3 (49.9 to 90.0)	20.0 (12.7 to 36.1)	<0.001
TRAcP 5b (U/L)	4.5 (3.3 to 5.0)	0.6 (0.6 to 2.1)	<0.001
CTX (ng/ml)	0.33 (0.21 to 0.46)	0.09 (0.02 to 0.22)	<0.001

All results are shown as median (Q1, Q3). p values are for Mann-Whitney tests. Procollagen-1-N-propeptide (PINP), tartrate resistant acid phosphatase type 5b (TRAcP 5b), Collagen Type I Cross-linked C telopeptide (CTX).

Table 3. Data on osteoclast precursors.

	Control	Treatment	p values
CD14+/MCSFR	0.90 (0.4 to 2.0)	1.50 (0.70 to 3.10)	0.561
CD14+/CD11b	0.75 (0.28 to 2.88)	4.00 (2.22 to 19.13)	0.011
CD14+/TNFRII	1.10 (0.30 to 2.10)	1.30 (0.30 to 3.30)	0.574

All results are shown as median (Q1, Q3). p values are for Mann-Whitney tests.

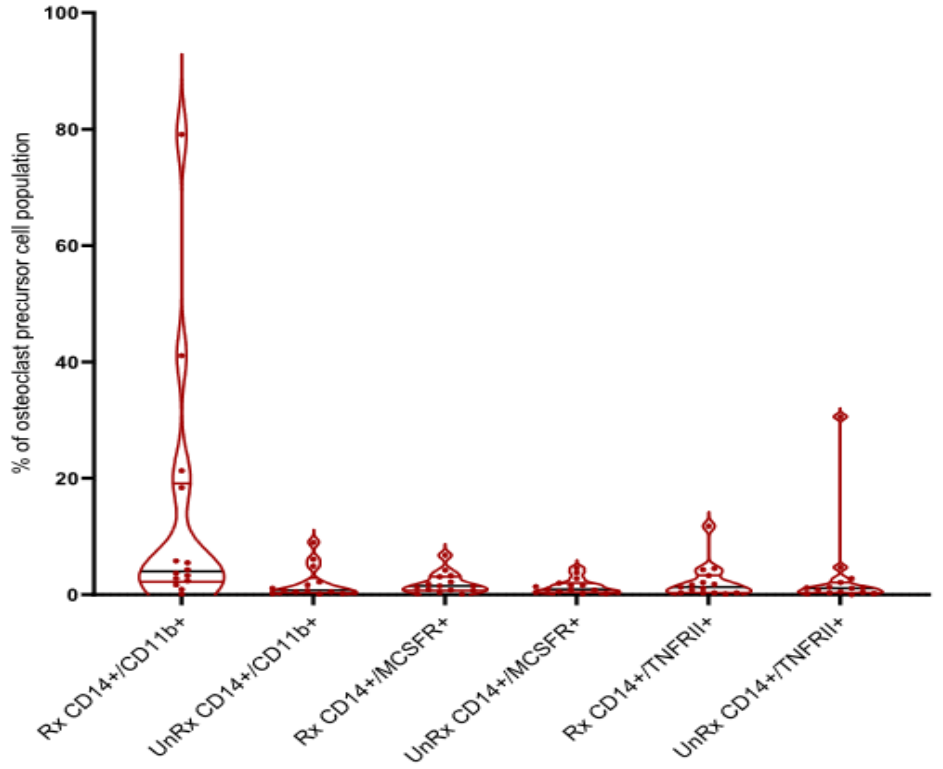
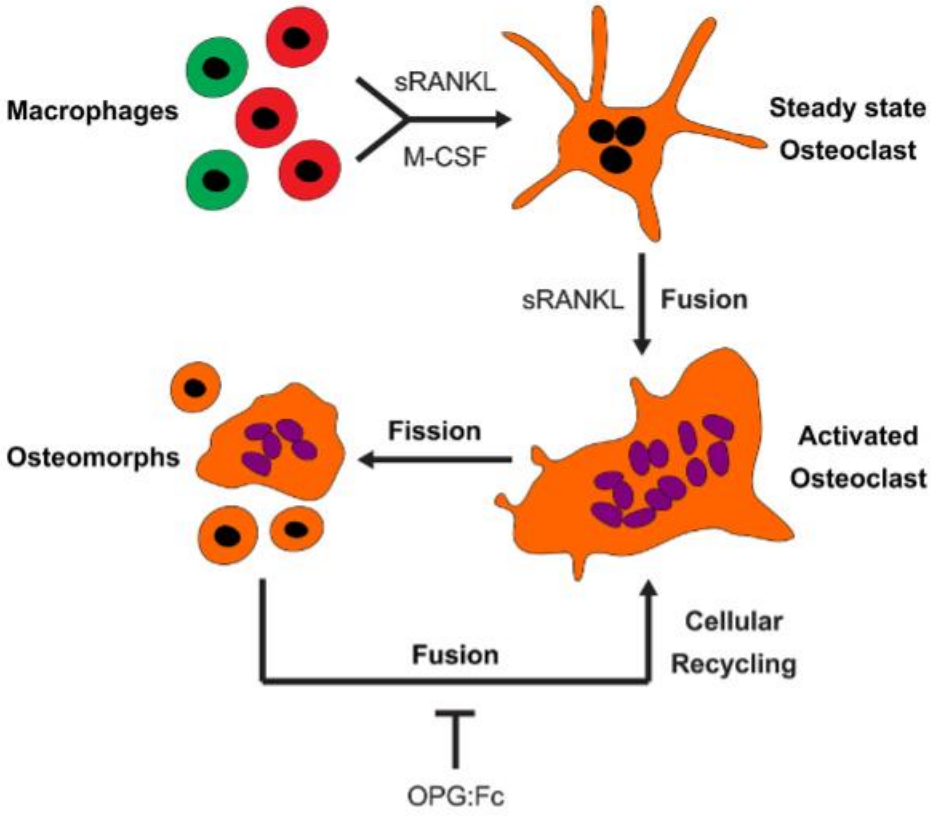


Figure 1. The violin plots show median levels, quartiles, and data distribution of CD14+/CD11b+, CD14+/M-CSFR+, and CD14+/TNFRII+ cells. The population of CD14+/CD11b+ cells was significantly higher in the group treated with DMAB (Rx) compared with that in the untreated group (unRX DMAB), $p<.05$ (Mann-Whitney test). There was no difference in population of cells expressing CD14+/M-CSFR+ and CD14+/TNFRII+.

Καμιά συσχέτιση μεταξύ επιπέδων CD14+/CD11b και:

1. **Διάρκεια θεραπείας με Dmab**
2. **ΔΟΕ**
3. **Ηλικία**

- Dmab: **σημαντική αύξηση των CD14+/CD11b+ OCPs** ακριβώς αμέσως πριν την επόμενη δόση με Dmab, ενώ οι ΔΟΕ (CTX, P1NP, TRAcP) παραμένουν σημαντικά κατεσταλμένοι
- Dmab: αναστέλλει την διαφοροποίηση των πρόδρομων σε ώριμους οστεοκλάστες οδηγώντας σε συσσώρευσή τους
- Εξήγηση του overshoot φαινομένου στην οστική ανακατασκευή μετά τη διακοπή του Dmab
- Θεωρία των οστεόμορφων: εμπλοκή κυττάρων που εκφράζουν CD11b
- CD11b+: πρώιμος δείκτης για OCPs
- 1η μελέτη σε ανθρώπους, που διερευνά τον μηχανισμό του φαινομένου, μικρό αριθμό συμμετεχόντων
- Μελλοντικές μελέτες για να κατανοήσουμε καλύτερα τους μηχανισμούς και να αναπτυχθούν στρατηγικές αντιμετώπισης

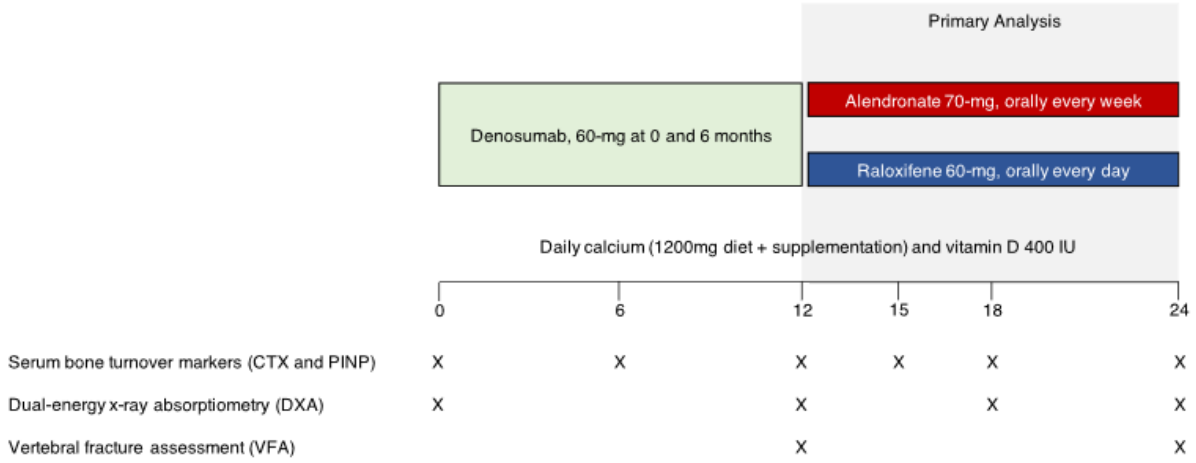


The comparison of alendronate and raloxifene after denosumab (CARD) study: A comparative efficacy trial

Sabashini K. Ramchand[1] · Joy N. Tsai[1] · Hang Lee[2] · Grace Sassana-Khadka[1] · Mackenzie Jordan[1] · Savannah Ryan[1] · Benjamin Z. Leder[1]

Osteoporosis International (2024) 35:255–263
https://doi.org/10.1007/s00198-023-06932-2

Ανοιχτή τυχαιοποιημένη μελέτη 51 μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος



Σκοπός: σύγκριση αποτελεσματικότητας της αλενδρονάτης και της ραλοξιφαίνης στην απώλεια οστικής πυκνότητας μετά τη διακοπή του Dmab

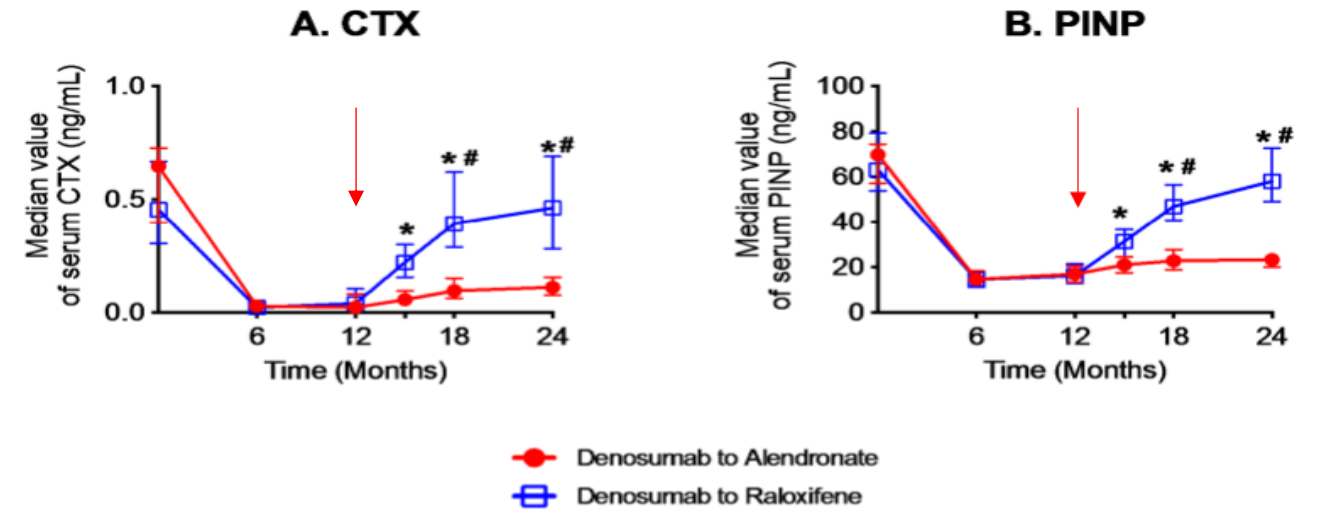
Καταληκτικά σημεία: οι διαφορές μεταξύ των ομάδων στους ΔΟΕ και DXA ισχίου και ΣΣ

Table 1 Demographics and Baseline Characteristics

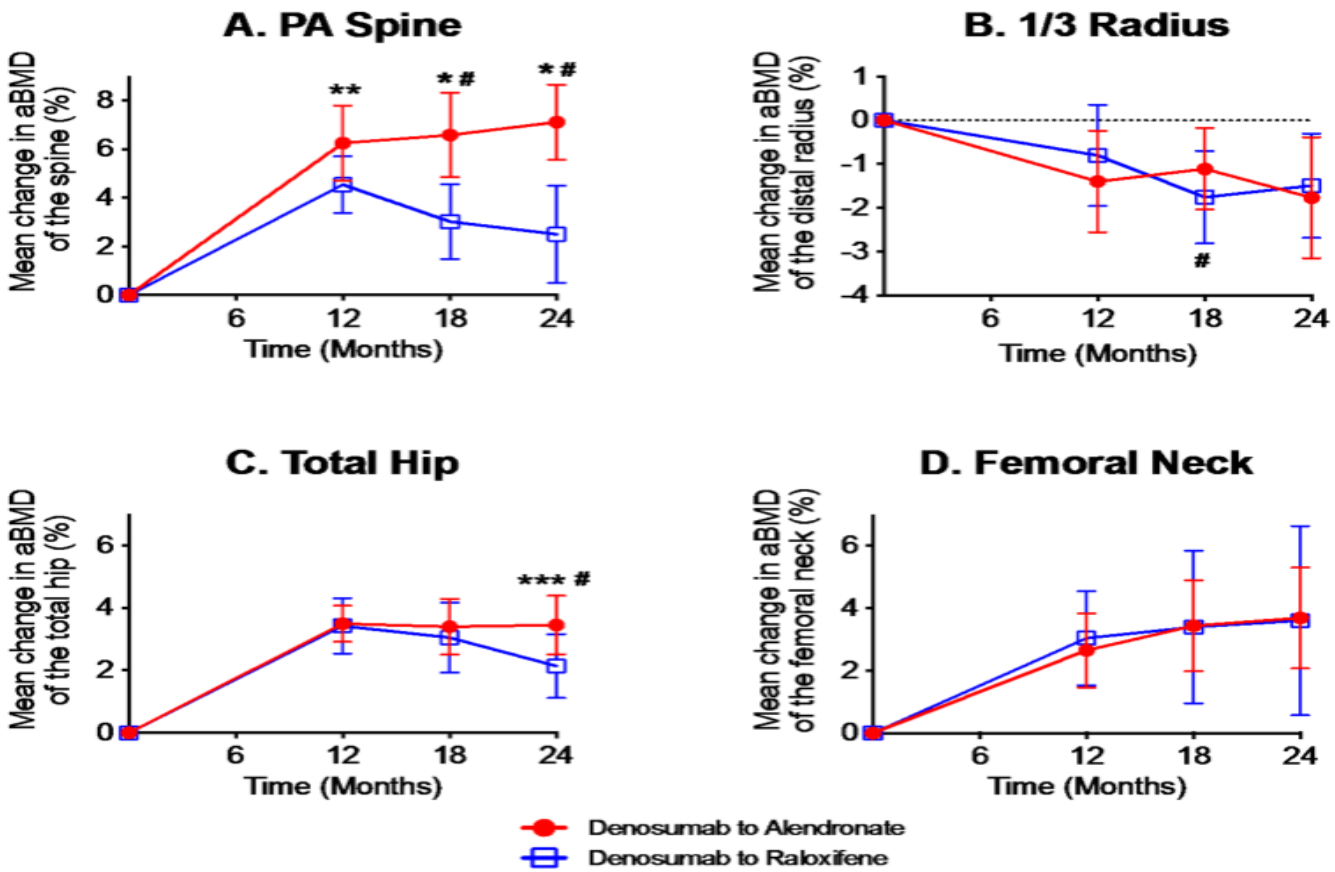
Characteristic	Denosumab to Alendronate (n = 26)	Denosumab to Raloxifene (n = 25)
Age (yr)	66.0 (5.1)	65.4 (5.3)
Height (cm)	161.7 (5.4)	163.1 (6.3)
Body-mass index (kg/m^2)	23.2 (3.3)	24.6 (3.1)
White, non-Hispanic	23 (88%)	24 (96%)
History of fragility fracture	10 (38%)	10 (40%)
Previous oral bisphosphonate use	10 (38%)	7 (28%)
Duration of use, months	48 (36%)	32 (29%)
Time since discontinuation, months	73 (50%)	90 (67%)
Serum 25(OH)D (ng/mL)	36 (11.3)	35 (8.7)
PINP (ng/mL)	69.7 (56.6 – 84.2)	63.0 (53.8 – 78.4)
CTX (ng/mL)	0.65 (0.34 – 0.76)	0.46 (0.31 – 0.66)
Areal bone mineral density by DXA BMD (g/cm^2)		
Baseline		
Posterior-anterior lumbar spine	0.794 (0.085)	0.804 (0.072)
Femoral neck	0.585 (0.050)	0.628 (0.071)*
Total hip	0.707 (0.068)	0.736 (0.072)
Distal one-third of the radius shaft	0.564 (0.073)	0.584 (0.075)
Month 12 (after 12 months of denosumab)		
Posterior-anterior lumbar spine	0.843 (0.086)	0.831 (0.071)
Femoral neck	0.600 (0.047)	0.650 (0.068)*
Total hip	0.731 (0.067)	0.762 (0.075)
Distal one-third of the radius shaft	0.556 (0.073)	0.583 (0.074)

Data are presented as mean (SD), median (Q1 – Q3), or number (%). Abbreviations: 25(OH)D = 25-hydroxyvitamin D; DXA = dual x-ray absorptiometry; BMD = bone-mineral density. *P < 0.05

*P < 0.001 for between-group comparison from month 0. #P < 0.05 for between-group comparison from month 12



bars show 95% CI. *P < 0.05, **P = 0.07, ***P = 0.09 for between-group comparison from month 0. #P < 0.05 for between-group comparison from month 12



12 months – 24 months απώλεια >3% στην ΣΣ

Dmab to Alendronate: 4%

Dmab to Raloxifene: 29% p=0,04

12 months – 24 months απώλεια >3% στο ολικό ισχίο

Dmab to Alendronate: 0%

Dmab to Raloxifene: 23% p=0,02

12 months – 24 months απώλεια >3% στον αυχένα του μηριαίου

Dmab to Alendronate: 4%

Dmab to Raloxifene: 23% p=0,08

	Denosumab to Alendronate (n=26)	Denosumab to Raloxifene (n=25)
Treatment related non-serious adverse event	19 (73%)	21 (84%)
Abdominal pain	0 (0)	1 (4%)
Joint pain	5 (19%)	7 (28%)
Constipation	5 (19%)	0 (0)
Nausea	0 (0)	0 (0)
Urinary tract infection	1 (4%)	1 (4%)
Rash	1 (4%)	3 (12%)
Eczema	1 (4%)	1 (4%)
Gastro-esophageal reflux disease (GERD)	4 (15%)	0 (0)
Hot flashes	0 (0)	6 (24%)
Headaches	0 (0)	0 (0)
Muscle cramps/spasms	2 (8%)	2 (8%)
Any serious adverse event excluding death	2 (8%)	0 (0)
Study discontinuation due to adverse event	1 (4%)	1 (4%)
Deaths	0 (0)	1 (4%)

Data are n (%)

12-24 μήνες: 1 κάταγμα Θ9 σε έναν ασθενή τον 24ο μήνα VFA στην ομάδα της αλενδρονάτης

- Alendronate διατηρεί το κέρδος της BMD σε σχέση με τη Raloxifene μετά από Dmab
- Alendronate: μεγαλύτερη ικανότητα καταστολής οστικής ανακατασκευής σε σχέση με τη raloxifene
- BMD και στα 2 arms: διατηρήθηκε
- Raloxifene: σε περιπτώσεις που δεν μπορούν να πάρουν ΔΦ
- Μειώνει την επίπτωση σπονδυλικών καταγμάτων
- Περιορισμοί:
  - έλλειψη ομάδας ελέγχου
  - 12 μήνες θεραπεία με Dmab άγνωστο τι γίνεται σε μεγαλύτερης διάρκειας θεραπεία
  - Μικρή μελέτη, μελετήθηκαν μόνο ΔΟΕ και BMD

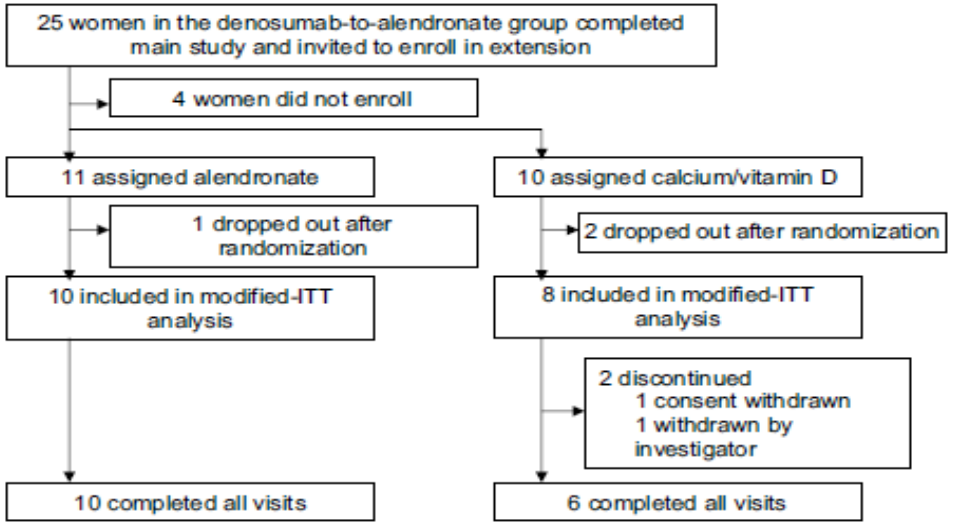
Ραλοξιφαίνη: εναλλακτική επιλογή

One versus 2 years of alendronate following denosumab: the CARD extension

Joy N. Tsai[1] · Mackenzie Jordan[1] · Hang Lee[2] · Benjamin Z. Leder[1]

Received: 29 May 2024 / Accepted: 25 July 2024 / Published online: 7 August 2024
© International Osteoporosis Foundation and Bone Health and Osteoporosis Foundation 2024

Σκοπός: να εξετάσει αν τα δύο χρόνια με αλενδρονάτη υπερέχουν έναντι του ενός στη διατήρηση της BMD μετά από Dmab



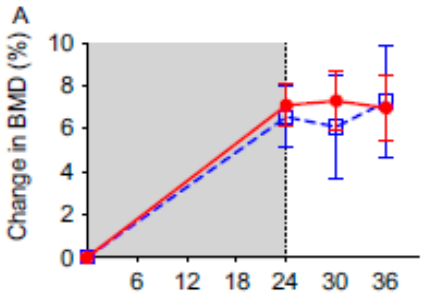
	Alendronate ($N=8$)	Calcium/Vitamin D ($N=10$)
Age (years)	69.1 (6.7)	64.0 (3.9)
Height (cm)	162.6 (5.9)	161.7 (5.7)
Body-mass index (kg/m^2)	24.1 (3.7)	22.9 (3.9)
White, non-Hispanic	6 (75%)	10 (100%)
History of fragility fracture	4 (50%)	4 (40%)
Previous oral bisphosphonate use	3 (38%)	4 (40%)
Duration of use (range)	1 month to 3 yrs	1 to 9 yrs
Time since discontinuation (range)	4 years to > 5 years	1 year to > 5 years
25(OH)D concentration in serum (ng/mL)	32.4 (11.6)	36.6 (10.1)
Alkaline phosphatase concentration in serum (U/L)	70.3 (16.5)	65.4 (20.7)
P1NP (ng/mL)	56.2 (23.4)	72.0 (16.6)
CTX (ng/mL)	0.476 (0.304)	0.581 (0.241)
Areal BMD by DXA (g/cm^2)		
Posterior-anterior lumbar spine	0.813 (0.098) ($n=7$)	0.762 (0.074)
Femoral neck	0.606 (0.041)	0.568 (0.035)
Total hip	0.720 (0.054)	0.693 (0.052)
Distal one-third radius	0.575 (0.084)	0.555 (0.087)
T-score by DXA		
Posterior-anterior lumbar spine	-2.1 (1.1) ($n=7$)	-2.5 (0.8)
Femoral neck	-2.1 (0.4)	-2.4 (0.3)
Total hip	-1.7 (0.5)	-1.9 (0.4)
Distal one-third radius	-2.0 (1.4)	-2.3 (1.4)

Data are mean (SD) or number (%). 25(OH)D = 25-hydroxyvitamin D. *BMD* Bone mineral density; *DXA* Dual x-ray absorptiometry

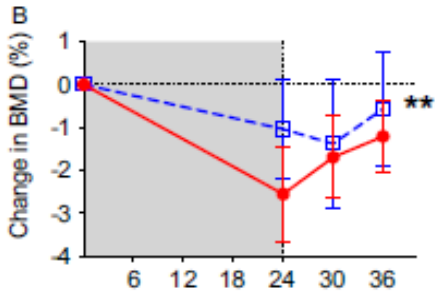
p=0,02

Πρωτογενές καταληκτικό σημείο: η % αλλαγή στη BMD ΣΣ από τον 24ο ως τον 36ο μήνα

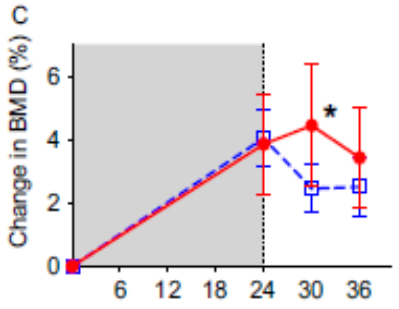
Δευτερογενή καταληκτικά σημεία: η % αλλαγή στη BMD σε άλλα σημεία και η διαφορά στους ΔΟΕ



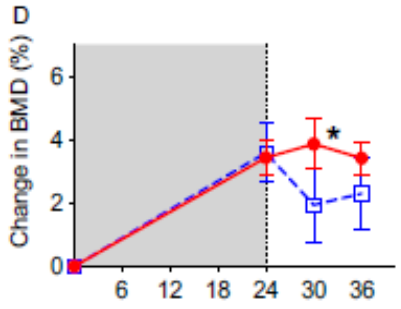
LS



Κερκίδα



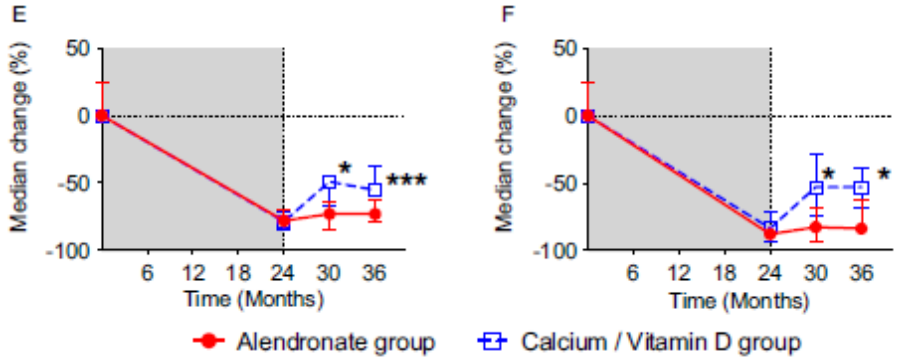
FN



TH

Οι διαφορές στη BMD δεν διέφεραν ανάμεσα στις 2 ομάδες

ers. **A** Posterior-anterior lumbar spine. **B** Distal one-third radius. **C** Femoral neck. **D** Total hip. **E** Procollagen N-propeptide of type I collagen (P1NP). **F** Cross-linked C-telopeptide of type I collagen (CTX). $*P<0.05$, $**P=0.082$, $***P=0.051$ for between-group comparison from month 24



P1NP

CTX

Μικρής διάρκειας θεραπεία με Dmab
Μικρός αριθμός ασθενών
Αδυναμία γενίκευσης αποτελεσμάτων σε διάφορες εθνότητες

Διαδοχική θεραπεία με 1 και 2 έτη αλενδρονάτης διατήρησαν την BMD μετά από θεραπεία με Dmab για 12 μήνες στην ΣΣ και το ισχίο

Τα 2 έτη: παροδική, μη στατιστικά σημαντική καλύτερη αποτελεσματικότητα

Διαδοχική θεραπεία με αλενδρονάτη για 1 έτος αρκεί μετά από μικρής διάρκειας θεραπεία με Dmab

Fracture Risk and Management of Discontinuation of Denosumab Therapy: A Systematic Review and Position Statement by ECTS

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2021, Vol. 106, No. 1, 264–281
doi:10.1210/clinem/dgaa756
Reports and Recommendations

Elena Tsourdi,[1,2]

- Dmab (<2,5 έτη): Διαδοχική θεραπεία με pos ΔΦ ή ZOL για 1-2 έτη, ανάλογα με τους ΔΟΕ και τη BMD

- Dmab (>2,5 έτη): Διαδοχική θεραπεία με ZOL 6 μήνες μετά την τελευταία ένεση και επανάληψη 3-6 μήνες αργότερα σε περίπτωση που το CTX ≥ 280ng/l ή το P1NP ≥ 35μg/l

Zoledronate After Denosumab Discontinuation: Is Repeated Administrations More Effective Than Single Infusion?

Giorgia Grassi,[1] Alberto Ghielmetti,[2] Marta Zampogna,[2] Iacopo Chiodini,[3,4] Maura Arosio,[1,2] Giovanna Mantovani,[1,2] and Cristina Eller-Vainicher[1]

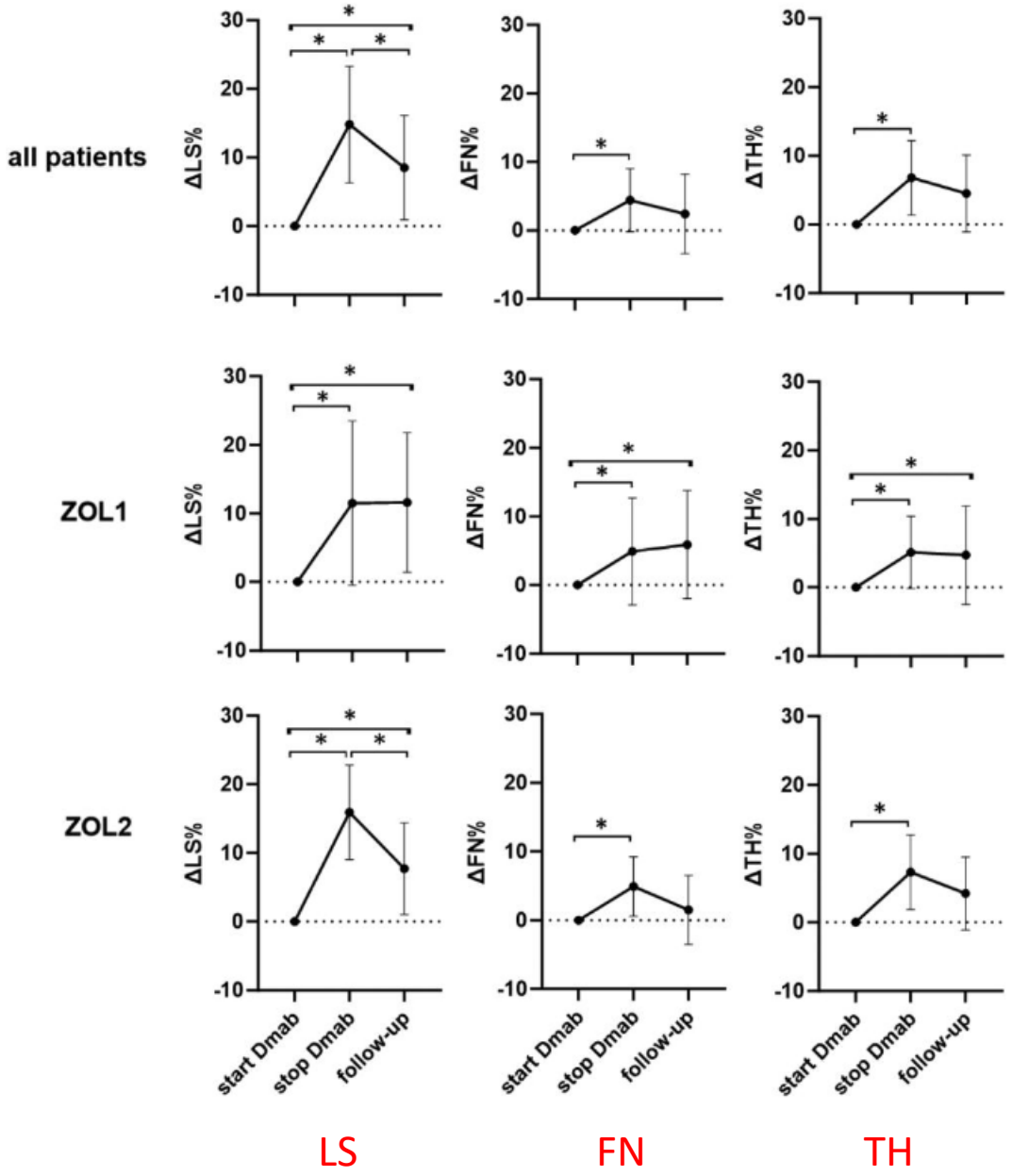
The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2024, **109**, e1817–e1826
https://doi.org/10.1210/clinem/dgae224
Advance access publication 13 April 2024
Clinical Research Article

Σκοπός: εκτίμηση της αποτελεσματικότητας μιας 2ης έγχυσης ZOL (διατήρηση BMD, προστασία από VFX) σε ασθενείς που προηγούμενα θεραπεύονταν με Dmab και εμφανίζουν μονίμως αυξημένες τιμές CTX μετά την πρώτη έγχυση ZOL

- Μελέτη παρατήρησης
- Ασθενείς που έλαβαν Dmab και 6-7 μήνες μετά την τελευταία ένεση έλαβαν ZOL
- ΔΟΕ (1η ZOL και 6 μήνες μετά)
- BMD (LS, FN, TH)
- Ακτινογραφίες Θ4-Ο4
- Αν CTX≥280ng/lt 2η έγχυση ZOL 6 μήνες μετά την πρώτη

Table 1. The clinical, biochemical, and radiological findings of all patients discontinuing denosumab and the comparison between patients who underwent ZOL1 or ZOL2

	All patients (52)	ZOL1 (13)	ZOL2 (39)	*P*
Age (years)	71 ± 8.5	73.1 ± 7.0	70.0 ± 8.9	.263
BMI (kg/m^2)	24.5 ± 4.8	25.5 ± 5	24.1 ± 4.4	.369
Sex (male)	3 (5.8)	2 (15.4)	1 (2.6)	.086
No. of Dmab injections	8 ± 3	8 ± 3	9 ± 3	.222
Dmab for ≥2.5 years	43 (82.7)	10 (76.9)	33 (84.6)	.525
Aromatase inhibitors therapy	9 (17.3)	1 (7.7)	8 (20.5)	.290
Spine Deformity Index	1 (3)	2 (3)	1 (4)	.773
Previous fractures	34 (65.4)	8 (61.5)	26 (66.7)	.747
Previous BPs therapy	23 (44.2)	6 (46.2)	17 (43.6)	1.000
TBS	1.128 (0.128)	1.129 (0.192)	1.134 (0.128)	.429
ΔLS% in Dmab	14.8 ± 8.5	11.5 ± 12.0	15.9 ± 6.9	.137
ΔFN% in Dmab	4.9 ± 5.1	4.9 ± 7.8	4.9 ± 4.3	.922
ΔTH% in Dmab	6.8 ± 5.4	5.1 ± 5.3	7.3 ± 5.4	.276
LS T-score t0	−2.4 ± 0.9	−2.5 ± 1.1	−2.3 ± 0.8	.517
FN T-score t0	−2.2 ± 0.8	−2.2 ± 1.0	−2.1 ± 0.8	.777
TH T-score t0	−1.7 ± 0.9	−1.8 ± 1.1	−1.7 ± 0.8	.722
ΔLS% after Dmab	−4.4 ± 6.0	−0.1 ± 5.5	−5.5 ± 5.6	.008
ΔFN% after Dmab	−2.1 ± 6.3	1.2 ± 7.5	−3.0 ± 2.7	.073
ΔTH% after Dmab	−1.7 ± 4.3	0.4 ± 6.3	−2.1 ± 3.7	.323
CTX t0 (ng/L)	415 ± 343	342 ± 227	442 ± 375	.363
ALP t0 (U/L)	57 (24)	57 (25)	57 (24)	.960
bALP t0 (μg/L)	8.4 ± 3.7	7.3 ± 3.3	8.7 ± 3.8	.234
OC t0 (μg/L)	13.7 ± 4.5	12.8 ± 5.3	14.0 ± 4.3	.467



- Βελτίωση BMD σε όλα τα σημεία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Dmab
- Στο τέλος του F/U: διατήρηση της BMD LS
- **5 ασθενείς (9,6%): FX F/U μετά τη διακοπή του Dmab**
- **1 ασθενής:** multiple VFX που σχετίστηκαν με **"rebound"** φαινόμενο 6,5 μήνες μετά την τελευταία Dmab και πριν την 1η χορήγηση ZOL
- Μετά τη διακοπή του Dmab: στην ομάδα ZOL1 οι ασθενείς διατήρησαν σταθερή τη BMD, ενώ στην ομάδα ZOL2 απώλεια BMD στη LS και το ισχίο (μη σημαντική)
- ZOL2: 12,8% επίπτωση κατάγματος μετά τη διακοπή του Dmab

Table 3. Clinical, biochemical and radiological parameters at the time of Dmab discontinuation (t0) and 6 months later (t1) in patients who retained the BMD gained in Dmab or who presented BMD worsening after Dmab discontinuation

	BMD stable at follow-up (25)	BMD worsened at follow-up (27)	*P*
Age (years)	70.9 ± 8.9	70.0 ± 8.1	.725
BMI (kg/m2)	24.0 ± 5.1	24.8 ± 3.8	.539
Sex (male)	3 (12)	0 (0)	.166
No. of Dmab injections	8 ± 3	9 ± 3	.098
Dmab for ≥2.5 years	18 (72.0)	27 (95.7)	.050
Aromatase inhibitors therapy	5 (20.0)	4 (14.8)	1.000
Spine Deformity Index	2 (4)	2 (5)	.652
Previous fractures	17 (68.0)	20 (69.6)	1.000
Previous BPs therapy	10 (40.0)	15 (54.5)	.563
TBS t0	1.130 ± 0.071	1.135 ± 0.124	.906
LS T-score t0	−2.4 ± 0.9	−2.4 ± 0.8	.906
FN T-score t0	−2.3 ± 0.8	−2.1 ± 0.7	.365
TH T-score t0	−1.8 ± 0.8	−1.8 ± 0.8	.961
ΔLS in Dmab (%)	11.3 ± 8.0	18.8 ± 7.3	.003
ΔFN in Dmab (%)	2.3 ± 3.5	6.6 ± 5.0	.004
ΔTH in Dmab (%)	5.7 ± 5.5	8.2 ± 5.4	.162
ΔLS in Dmab/no. of injections (%)	1.6 ± 0.9	2.2 ± 1.1	.050
ΔFN in Dmab/no. of injections (%)	0.3 ± 0.5	0.8 ± 0.7	.034
ΔTH in Dmab/no. of injections (%)	0.8 ± 0.9	0.9 ± 0.6	.725
CTX t0 (ng/L)	335 ± 304	602 ± 450	.067
ALP t0 (U/L)	56 (25)	67 (24)	.182
bALP t0(μg/L)	8.1 ± 3.8	8.9 ± 3.7	.479
OC t0 (μg/L)	14 ± 5	14 ± 5	.891
CTX t1 (ng/L)	412 ± 253	588 ± 200	.011
CTX t1 > 280 ng/L	16 (62.2)	26 (91.3)	.036
ALP t1(U/L)	62 ± 13	74 ± 20	.035
bALP t1(μg/L)	10.8 ± 4.6	14.2 ± 5.2	.034
OC t1 (μg/L)	17.7 ± 5.6	21.4 ± 6.4	.130

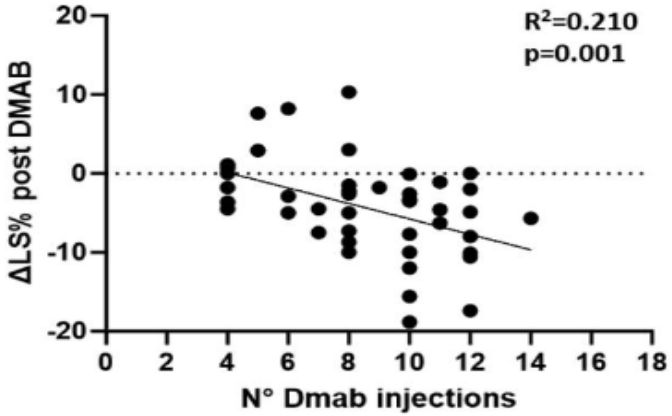
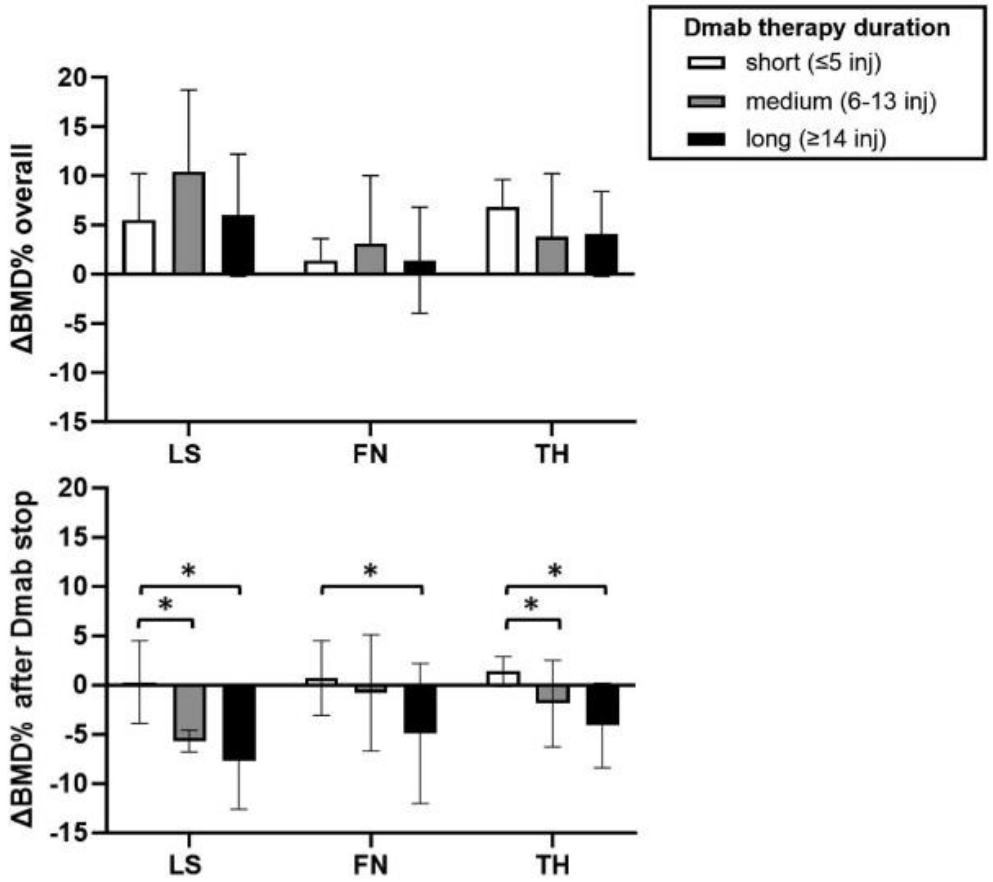


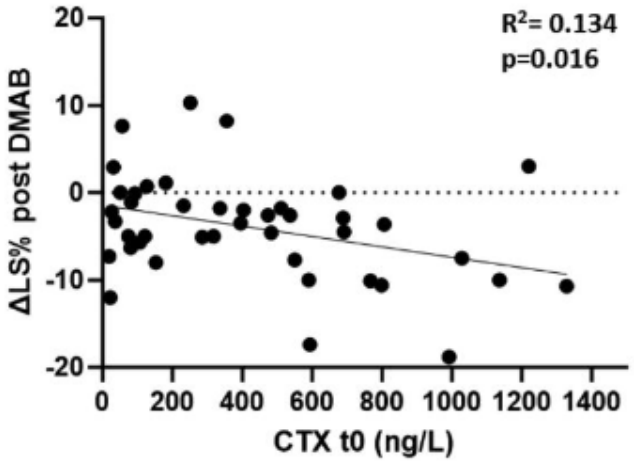
Figure 3. Correlation between the LS BMD changes after Dmab withdrawal and the number of Dmab injections.

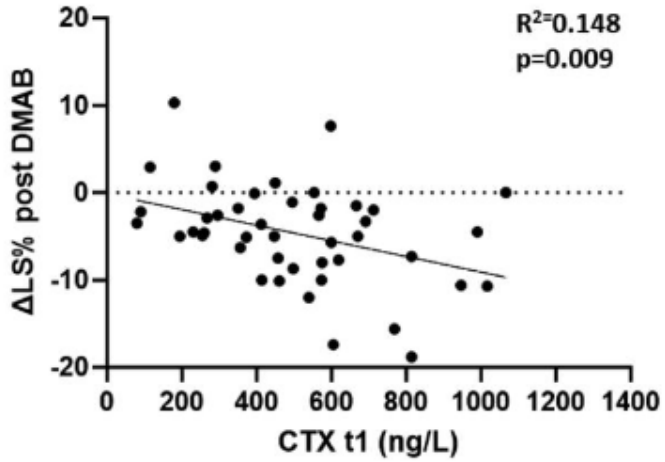
Οι αλλαγές στη BMD στη ΣΣ μετά τη διακοπή του Dmab σχετίστηκαν με τον αριθμό των ενέσεων Dmab

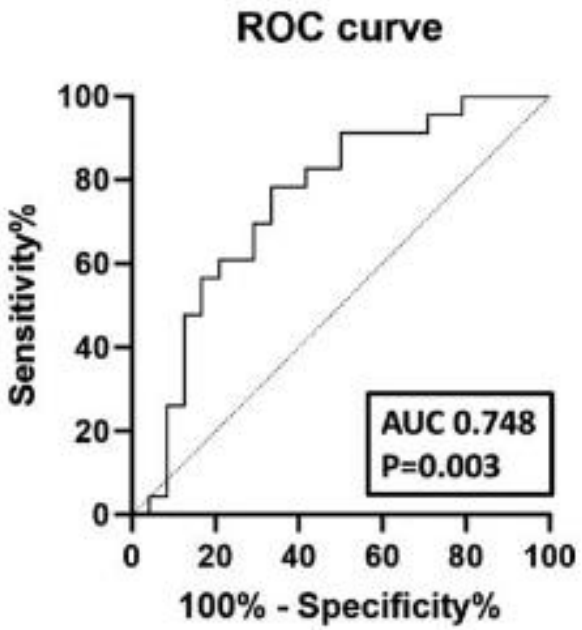


Η % διαφορά της BMD σε όλα τα σημεία μετά τη διακοπή του Dmab διέφερε στατιστικά σημαντικά στην ομάδα μικρής διάρκειας θεραπειάς

Η % αλλαγή της BMD LS μετά της διακοπή του Dmab σχετίζεται με τα επίπεδα του CTX







Ανάλυση καμπύλης ROC: επίπεδα **CTX** με όριο τα **453 ng/L** ήταν το καλύτερο συμβιβαστικό σημείο μεταξύ ευαισθησίας και ειδικότητας για τη **διάκριση ασθενών με σταθερή ή επιδεινωμένη οστική πυκνότητα** (BMD), με ευαισθησία 78% και ειδικότητα 67%.

CTX στο t1 > 212 ng/L: 100% ευαισθησία για τον εντοπισμό ασθενών με επιδεινωμένη BMD κατά την παρακολούθηση και ενδέχεται, επομένως, να αποτελούν το όριο στόχο κατά την παρακολούθηση, ώστε να επιτευχθεί σταθερότητα της BMD.

- Πρώτη μελέτη υπό το πρίσμα του ECTS statement
- **75%: 2ο ZOL**
- Παρά τη **2η ZOL** σημειώθηκε **σημαντική απώλεια BMD LS** και **αύξηση της επίπτωσης FX 12,8%**
- Οι αλλαγές στη BMD μετά τη διακοπή του Dmab συνδέθηκαν αρνητικά με τον αριθμό των ενέσεων
- Ασθενείς με την μεγαλύτερη απώλεια (~50%): ήταν όσοι είχαν σημαντικό κέρδος κατά την διάρκεια της θεραπείας με Dmab
- **Best cut-off CTX: 212ng/l** (χαμηλότερο και από τον μέσο όρο σε φυσιολογικές γυναίκες πριν και μετά την εμμηνόπαυση)
- Ασθενείς με ελεγχόμενες τιμές CTX σε 6 μήνες μετά το πρώτο ZOL, είχαν σταθερή BMD σε όλα τα σημεία
- Περιορισμοί: Retrospective study, έλλειψη control, CTX μέτρηση στους 6 μήνες μετά
- 75% ασθενών χρειάστηκαν 2η έγχυση και πάλι φαίνεται πως δεν προλαμβάνονται τα rebound κατάγματα (9,6%) αλλά ούτε και ο ρυθμός οστικής απώλειας

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Fracture Prevention with Infrequent Zoledronate in Women 50 to 60 Years of Age

Mark J. Bolland, M.B., Ch.B., Ph.D., Zaynah Nisa, B.Nurs., Anna Mellar, B.Sc., Chiara Gasteiger, Ph.D., Veronica Pinel, M.D., Borislav Mihov, B.Phty., Sonja Bastin, M.B., Ch.B., Andrew Grey, M.D., Ian R. Reid, M.D., Greg Gamble, M.Sc., and Anne Horne, M.B., Ch.B.

- 10ετής προοπτική, διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη, ελεγχόμενη με placebo
- **Σκοπός: να διευκρινίσει αν η αραιή χορήγηση ZOL προλαμβάνει τα σπονδυλικά κατάγματα σε πρώιμα μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες**
- Τυχαιοποίηση 1:1:1
  - ZOL 5mg baseline και ZOL 5mg 5 έτη μετά (ZOL-ZOL)
  - ZOL 5mg baseline και placebo 5 έτη μετά (ZOL – placebo)
  - Placebo baseline και placebo 5 έτη μετά (placebo – placebo)
- Παρακολούθηση για 10 έτη
- Χωρίς υποκατάσταση ασβεστίου και βιταμίνης D
- Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες 50-60 ετών με T-score: 0 ως -2,5
- Κριτήρια αποκλεισμού: οστεοπόρωση, συστηματική νόσος, μεταβολική νόσος οστών, χρήση ΔΦ, θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, λήψη στεροειδών , προηγούμενη λήψη ZOL

- Πρωτογενές καταληκτικό σημείο: νέα μορφομετρικά σπονδυλικά κατάγματα σε ακτινογραφίες
- Δευτερευόντα καταληκτικά σημεία:
  - Κάταγμα ευθραυστότητας (αποκλείονται τα κατάγματα δακτύλων, μεταταρσίων, μετακαρπίων, κρανίου ή προσώπου)
  - ΜΟΚ: καρπού, ώμου, ισχίου και πυέλου
  - Αλλαγές στην BMD (ΣΣ, μηριαίων οστών)
  - Αλλαγές στους ΔΟΕ

- Κάθε 6 μήνες: αναφορά καταγμάτων, παρενεργειών ή αλλαγή σε φάρμακα
- Κλινική αξιολόγηση: αρχή, 5 και 10 έτη
- Ακτινογραφίες ΘΟΜΣΣ και αξιολόγηση κατά Genant scale
- BMD: Ο1-Ο4, ισχία άμφω στην αρχή, 5 και 10 έτη μετά
- 225 ασθενείς: πήραν μέρος σε μια υπομελέτη όπου η BMD και οι ΔΟΕ μετρούνταν κάθε 2.5 έτη
- CTX, P1NP

1054 ασθενείς Ευρωπαϊκής καταγωγής
1003 (95,2%) ολοκλήρωσαν 10 έτη F/U

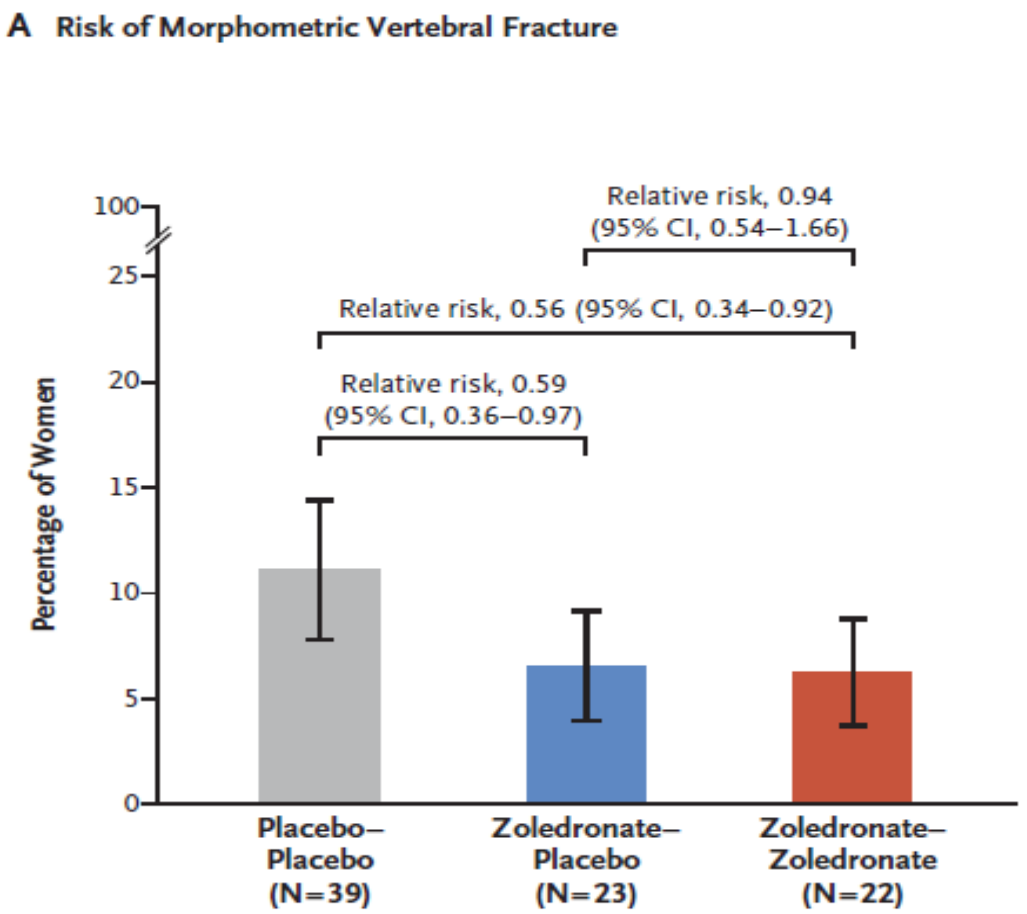
Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of Trial Participants at Baseline.*

Characteristic	Zoledronate–Zoledronate (N=352)	Zoledronate–Placebo (N=351)	Placebo–Placebo (N=351)
Age — yr	56.1±3.0	55.8±3.0	56.0±2.9
European ancestry — no. (%)†	295 (83.8)	305 (86.9)	295 (84.0)
Height — cm	162.7±6.0	162.8±7.3	162.9±6.3
Weight — kg	70.8±14.6	72.5±13.9	70.4±13.8
Current smoker — no. (%)	15 (4.3)	16 (4.6)	20 (5.7)
Dietary calcium intake — mg/day	740±350	762±391	736±366
Physical activity — h/wk	35.5±9.1	35.9±10.7	35.5±9.6
Nonvertebral fracture after age 45 yr — no. (%)	62 (17.6)	39 (11.1)	57 (16.2)
Estimated 10-year fracture risk — %‡	9.2±3.8	8.6±3.1	9.0±3.5
Lumbar spine bone density — g/cm^2	1.13±0.14	1.14±0.14	1.13±0.13
T score§	−0.45±1.16	−0.36±1.14	−0.44±1.11
Total hip bone density — g/cm^2	0.94±0.09	0.95±0.10	0.94±0.09
T-score§	−0.51±0.74	−0.46±0.77	−0.55±0.74
P1NP — μg/liter	56.1±21.2	61.6±20.0	63.2±24.5
β-CTx — μg/liter	0.50±0.20	0.53±0.18	0.51±0.19

Table 2. The Effect of Zoledronate on Fracture Outcomes.*

End Point	Zol–Zol (N=352)	Zol–Placebo (N=351)	Placebo–Placebo (N=351)	Zol–Zol and Zol–Placebo (N=703)	Zol–Zol vs. Placebo–Placebo	Zol–Placebo vs. Placebo–Placebo	Zol–Zol vs. Zol–Placebo	Zol–Zol and Zol–Placebo vs. Placebo–Placebo
	no. of women with ≥1 new fracture (%)				*relative risk (95% CI)*			
Primary end point								
Morphometric vertebral fracture†	22 (6.3)	23 (6.6)	39 (11.1)	45 (6.4)	0.56 (0.34–0.92)‡	0.59 (0.36–0.97)‡	0.94 (0.54–1.66)	0.58 (0.38–0.87)
Secondary end points								
Fragility fracture	71 (20.2)	78 (22.2)	99 (28.2)	149 (21.2)	0.72 (0.55–0.93)	0.79 (0.61–1.02)	0.91 (0.68–1.21)	0.75 (0.60–0.94)
Any fracture	87 (24.7)	96 (27.4)	124 (35.3)	183 (26.0)	0.70 (0.56–0.88)	0.77 (0.62–0.97)	0.90 (0.70–1.16)	0.74 (0.61–0.89)
Major osteoporotic fracture	41 (11.6)	49 (14.0)	69 (19.7)	90 (12.8)	0.60 (0.42–0.86)	0.71 (0.51–0.99)	0.83 (0.57–1.23)	0.65 (0.49–0.87)

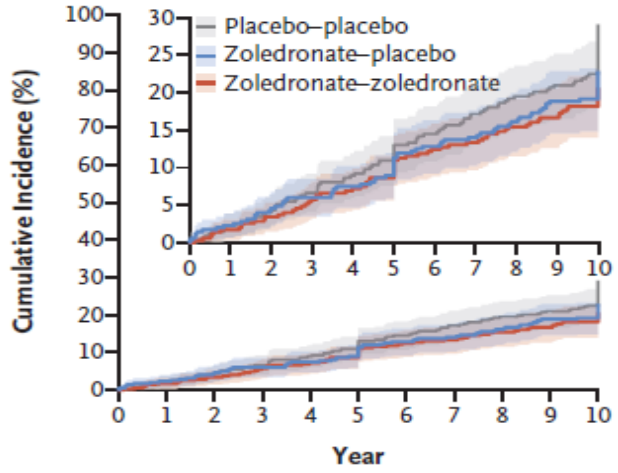
94% είχαν τουλάχιστον 2 ακτινογραφίες



Σε επίπεδο πρόληψης: για να μην εμφανίσει μια γυναίκα ένα νέο μορφομετρικό κάταγμα κατά τη διάρκεια της 10ετούς παρακολούθησης πρέπει να θεραπευθούν 21 γυναίκες στο ZOL-ZOL group και 22 στο ZOL-placebo group

B Fragility Fracture

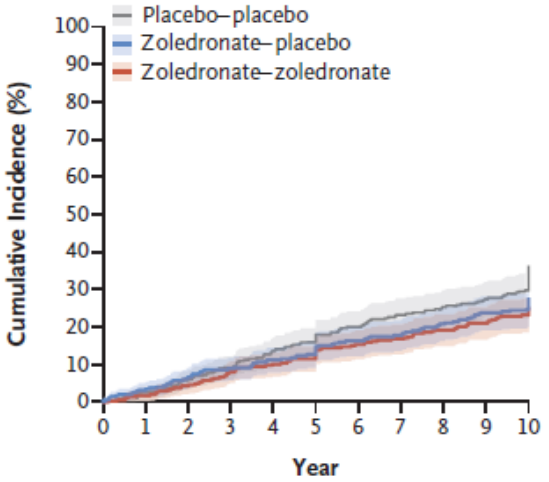
Zoledronate–zoledronate vs. placebo–placebo
hazard ratio, 0.69 (95% CI, 0.51–0.94)
Zoledronate–placebo vs. placebo–placebo
hazard ratio, 0.77 (95% CI, 0.57–1.04)
Zoledronate–zoledronate vs. zoledronate–placebo
hazard ratio, 0.91 (95% CI, 0.66–1.25)



No. at Risk											
Placebo–placebo	351	342	332	323	314	304	291	281	273	267	258
Zoledronate–placebo	351	342	332	324	316	306	292	287	278	266	260
Zoledronate–Zoledronate	352	344	336	327	319	313	297	291	281	274	267

C Any Fracture

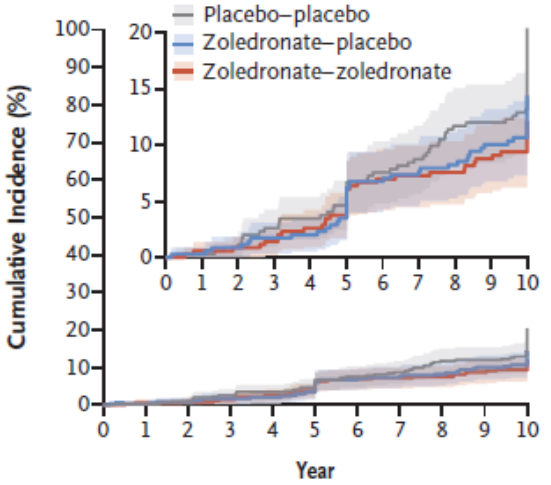
Zoledronate–zoledronate vs. placebo–placebo
hazard ratio, 0.66 (95% CI, 0.50–0.87)
Zoledronate–placebo vs. placebo–placebo
hazard ratio, 0.74 (95% CI, 0.57–0.97)
Zoledronate–zoledronate vs. zoledronate–placebo
hazard ratio, 0.91 (95% CI, 0.68–1.22)



No. at Risk											
Placebo–placebo	351	341	326	314	298	287	272	260	253	245	235
Zoledronate–placebo	351	339	325	314	303	293	280	274	263	250	242
Zoledronate–Zoledronate	352	344	333	319	309	303	287	279	268	259	250

D Major Osteoporotic Fracture

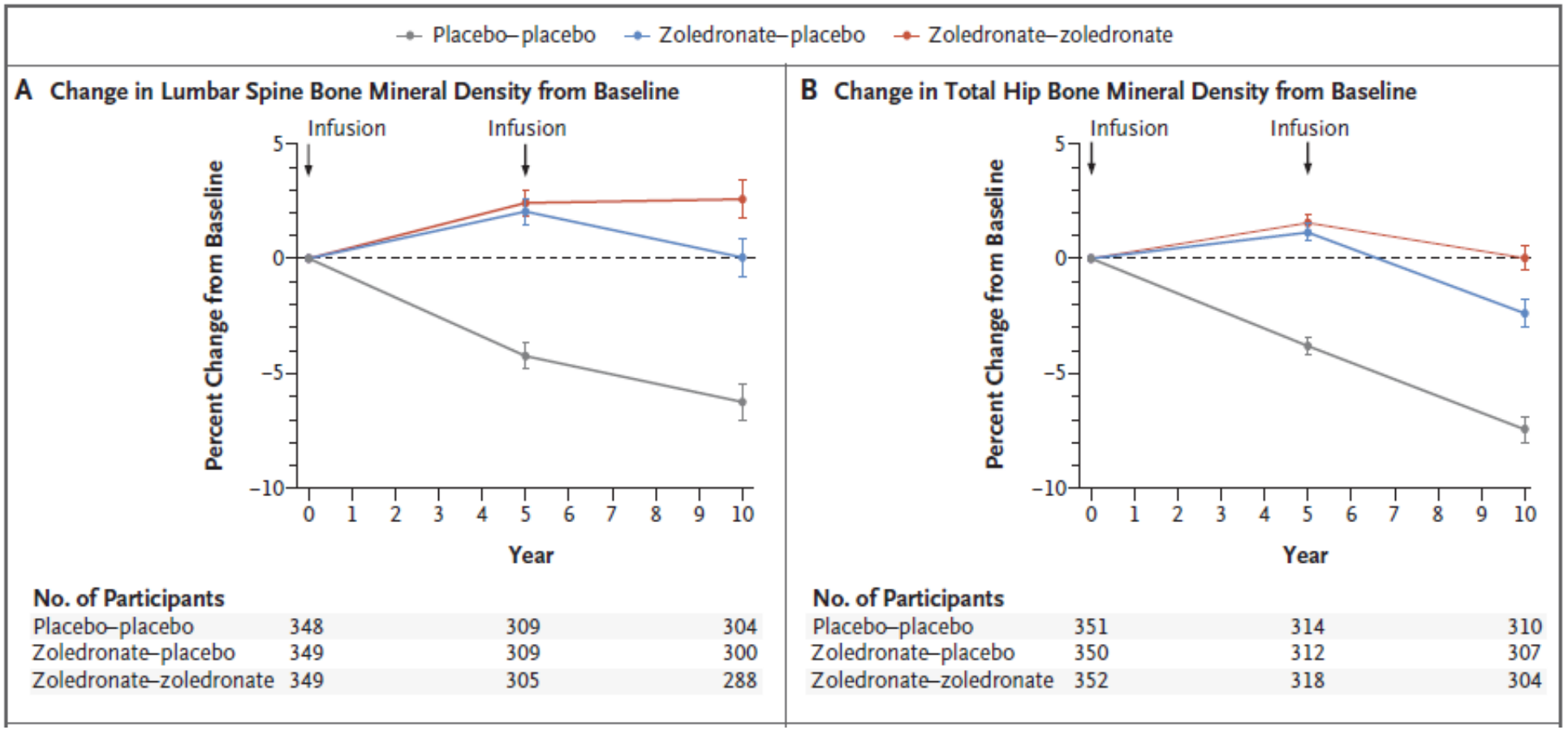
Zoledronate–zoledronate vs. placebo–placebo
hazard ratio, 0.58 (95% CI, 0.39–0.85)
Zoledronate–placebo vs. placebo–placebo
hazard ratio, 0.69 (95% CI, 0.48–1.00)
Zoledronate–zoledronate vs. zoledronate–placebo
hazard ratio, 0.84 (95% CI, 0.55–1.28)



No. at Risk											
Placebo–placebo	351	349	343	337	333	325	314	309	299	297	289
Zoledronate–placebo	351	349	345	339	335	325	313	309	305	296	289
Zoledronate–Zoledronate	352	348	345	342	335	330	316	312	308	301	297

Τα αποτελέσματα σχετικά με τα κατάγματα ευθραυστότητας και τα μείζονα οστεοπορωτικά κατάγματα ήταν παρόμοια με τα αντίστοιχα του οποιουδήποτε κατάγματος

Σε όλες τις κατηγορίες καταγμάτων παρατηρήθηκε πως ο σχετικός κίνδυνος (RR) ήταν μικρότερος στην ομάδα του ZOL-ZOL



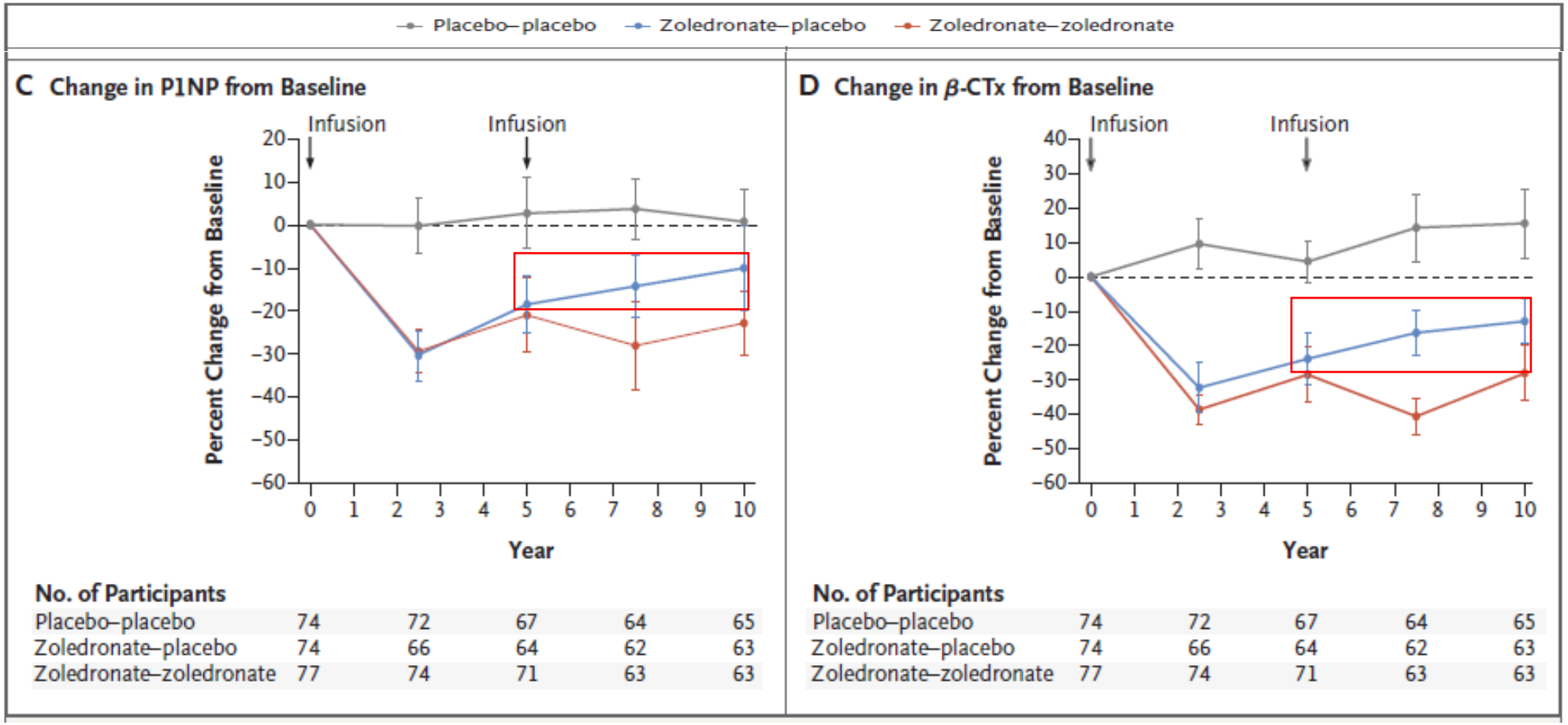
Στα 5 έτη: οι % αλλαγές στη BMD TH και LS μεταξύ των ZOL groups και placebo-placebo group κυμαίνονταν από 4,9-6,6%

Στα 10 έτη: οι % αλλαγές στη BMD TH και LS μεταξύ:

ZOL-ZOL και placebo-placebo group: 7,4-8,8%

ZOL-placebo και placebo-placebo group: 5-6,3%

ZOL-ZOL και ZOL-placebo group: 2,4-2,5%



Στα **5 χρόνια** οι ΔΟΕ παρέμειναν σταθεροί ή αυξάνονταν στο placebo-placebo group αλλά παρέμειναν μειωμένοι κατά 30-40% σε κάθε ZOL group

Μετά τα 5 χρόνια: μικρή αύξηση των ΔΟΕ στο ZOL-placebo group, που παρέμεινε όμως σε χαμηλότερα επίπεδα από τα αρχικά.

Παρενέργειες: 8 (1,1%) ραγοειδίτιδα, 1 (0,1%) επισκληρίτιδα μετά την πρώτη έγχυση. Κανένας στη δεύτερη. Κανένας: AFF, ONJ

11 θάνατοι: 1 ΟΕΜ, 7 ΑΕΕ, 49 Ca εκ των οποίων 22 ca μαστού

- IV ZOL κάθε 5 χρόνια: μείωσε την επίπτωση των μορφομετρικών σπονδυλικών καταγμάτων σε διάστημα 10 ετών
- BMD **δεν** αυξήθηκε στα 10 χρόνια μετά από 2η έγχυση ZOL
- Οι ΔΟΕ παρέμειναν χαμηλοί στα 10 έτη στο ZOL-ZOL group, αλλά αυξήθηκαν στην ομάδα ZOL-placebo όχι όμως σε μεγαλύτερα επίπεδα από τα αρχικά
- **Πρόληψη από νέα ΣΣ κατάγματα σε πρώιμα μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είναι πιθανή με αραιές εγχύσεις ZOL – στρατηγική πρόληψης**
- Οι πιο συχνές εγχύσεις (1 με 1.5 έτος) είναι πιο αποτελεσματικές ειδικά σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος
- Δυνατά σημεία:
    - Μεγάλη διάρκεια μελέτης
    - Σχεδιασμός (διπλά τυφλά τυχαιοποιημένη με μεγάλα ποσοστά παραμονής)
    - Καλή συμμόρφωση συμμετεχόντων
- Περιορισμοί:
    - Πρώιμα μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες χωρίς οστεοπόρωση

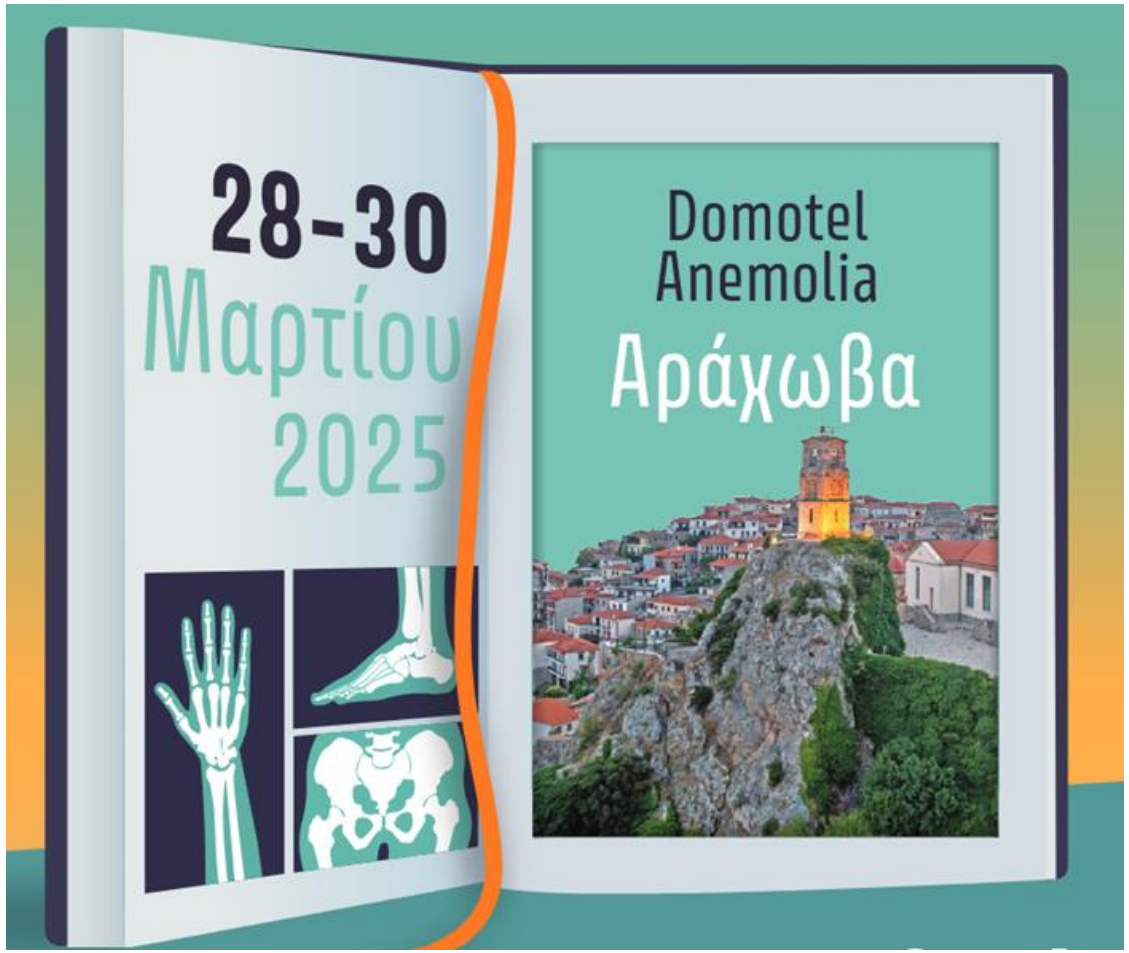
Συμπεράσματα

- Dmab: οδηγεί σε σημαντική αύξηση του πληθυσμού των OCPs, γεγονός που μπορεί να εξηγεί το overshoot φαινόμενο στην οστική ανακατασκευή μετά τη διακοπή του φαρμάκου
- Ραλοξιφαίνη: εναλλακτική επιλογή για περιπτώσεις ασθενών με ΟΠ μετά από μικρής διάρκειας θεραπεία με Dmab, που δεν μπορούν να λάβουν ΔΦ
- Η διατήρηση της BMD μετά από Dmab είναι ιδιαίτερα σημαντική, αλλά ο καλύτερος τρόπος για να το πετύχεις παραμένει άγνωστος
- Η χρήση των ΔΦ στις standard δόσεις για την ΟΠ δεν επαρκούν
- Ακόμα και η 2^{η} χορήγηση ZOL 6 μηνες μετά την πρώτη ZOL δεν διατηρεί τη BMD σε ασθενείς με μονίμως αυξημένα επίπεδα CTX

Συμπεράσματα

- Χορήγηση του 1ου ZOL: 6 μήνες μετά τη διακοπή του Dmab με στενή παρακολούθηση των επιπέδων CTX αμέσως μετά, για να αποφασιστεί η χορήγηση 2ου ZOL

- IV ZOL κάθε 5 χρόνια μείωνει την επίπτωση των μορφομετρικών σπονδυλικών καταγμάτων σε διάστημα 10 ετών, χωρίς όμως να οδηγεί σε αύξηση της οστικής πυκνότητας

- Η αραιή χορήγηση ZOL σε πρώιμα μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες χωρίς οστεοπόρωση, ίσως αποτελεί μια στρατηγική πρόληψης σπονδυλικών καταγμάτων.

Ευχαριστώ για την προσοχή σας!