

Bisfosfonatos

¿Cuánto tiempo es eficiente y seguro?

Dra. Claudia Campusano
Profesor Asociado
Depto. de Endocrinología
Facultad de Medicina



Pontificia Universidad Católica de Chile

Conflictos de interés

- ▶ Investigador: Roche y Sanofi-Aventis
- ▶ Conferencista: MSD; Roche; Sanofi-Aventis, Servier; Novartis; GSK
- ▶ Advisory board : Novartis, GSK



History of the Bisphosphonates

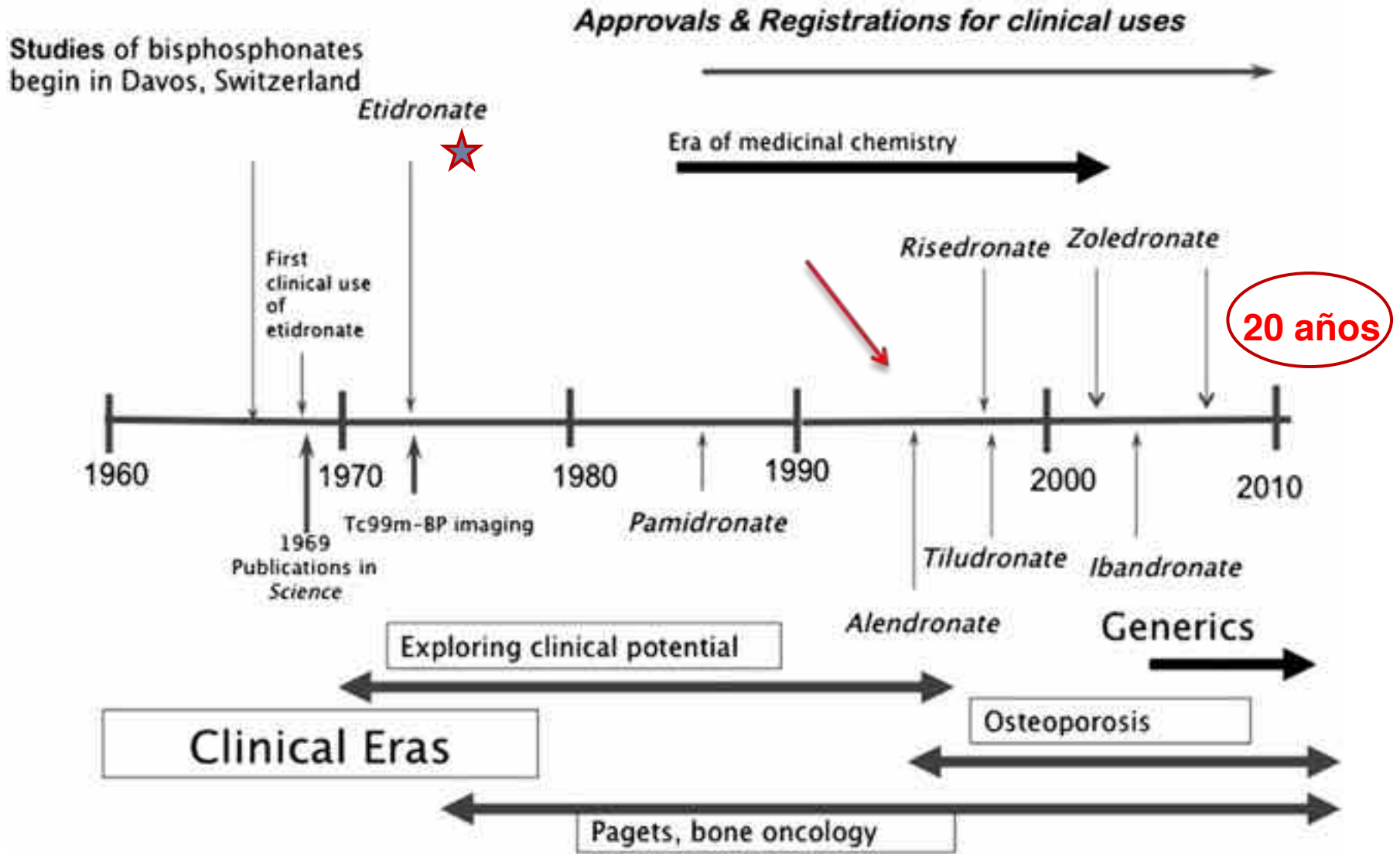
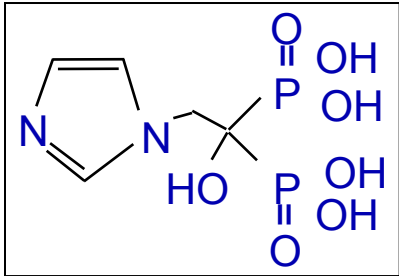


Fig. 5. The history of bisphosphonates.

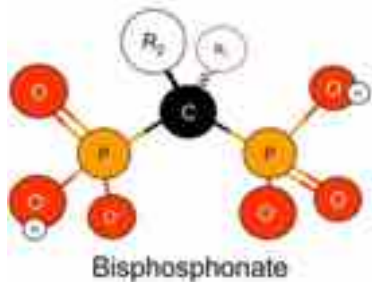
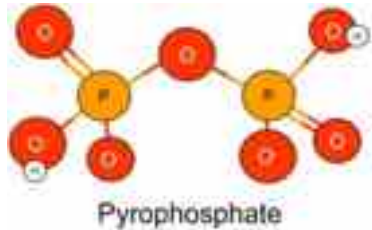
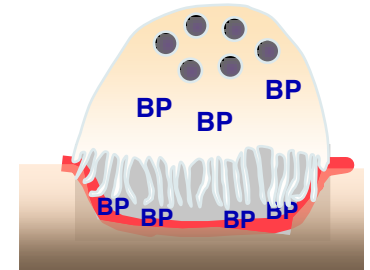
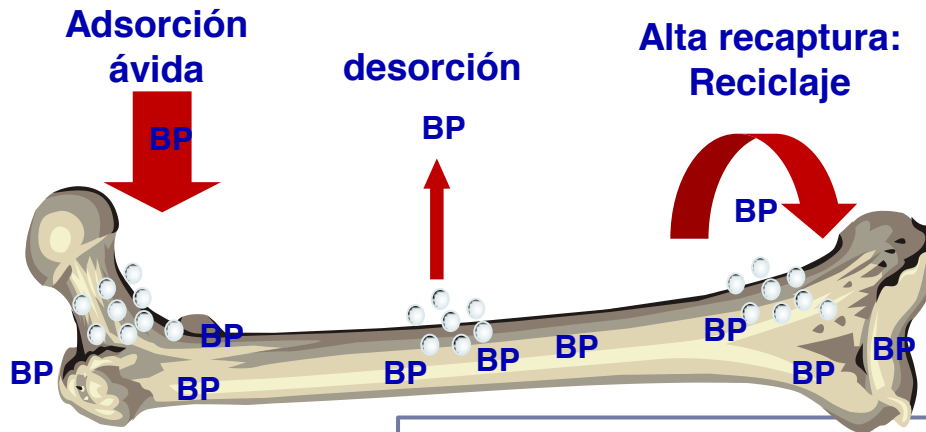
Farmacocinética y farmacodinamia

Estructura



Alta afinidad por la hidroxiapatita

inhibidor del osteoclasto



Larga residencia en hueso e inhibición de recambio
(dependiente de la droga, no clase)

EFICACIA ANTIFRACTURA
PERDIDA DE LA REPARACION DE MICRODAÑO

Evidencia clínica de eficacia

Reducción de Riesgo de Fractura con Bisfosfonatos

Datos no de estudios comparativos

Reducción de riesgo relativo(95% CI)

Tipo de Fractura	Alendronato ₁	Risedronato ₁	Ibandronato ²	Zoledronato ³
Vertebral	44% (32 to 54%)	39% (25 to 50%)	50% (26 to 66%)	70% (62 to 77%)
Cadera	38% (2 to 60%)	26% (7 to 41%)	NS	41% (17 to 58%)
No-Vertebral	19% (3 to 32%)	24% (9 to 36%)	NS	25%** (13 to 36%)

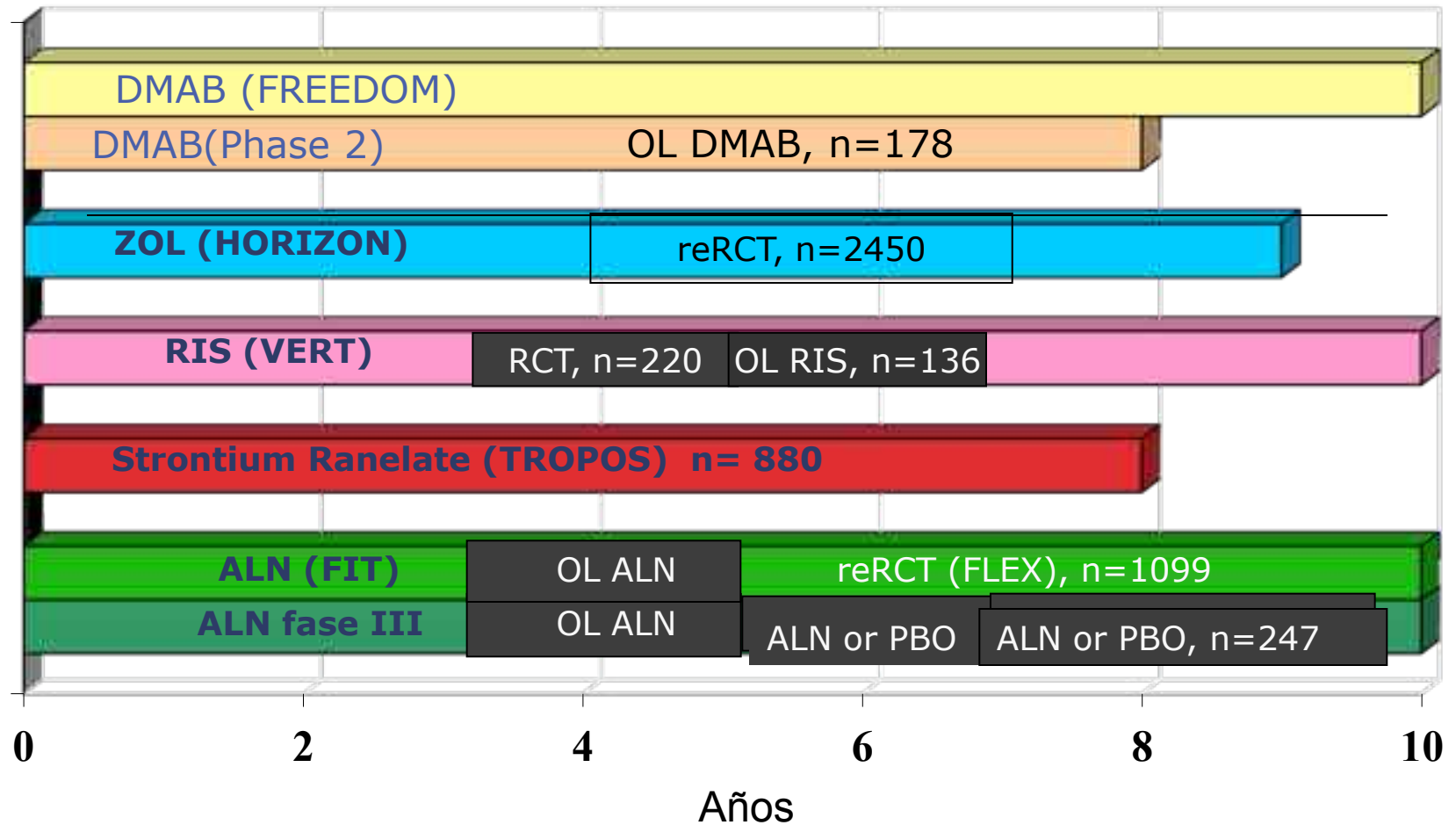
NS = non-significant, * Data not from comparative trials, ** Includes wrist and hip fracture results

1. Stevenson M, et al (2006) Analyses of the cost-effectiveness of pooled alendronate and risedronate, compared with strontium ranelate, raloxifene, etidronate and teriparatide. Sheffield: School of Health and Related Research (SchARR)

2. Chesnut CH, et al. *Curr Med Res Opin.* 2005;21(3):391-401. 3. Black DM, et al. *N Engl J Med.* 2007;356:1809-1822.



Estudios de Extensión



Effects of Continuing or Stopping Alendronate After 5 Years of Treatment: The Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): A Randomized Trial

Thomas M. Black, PhD
 Arie Y. Schwartz, PhD
 Andrew F. Tseand, MD, MPH
 Jane A. Cauley, PhD
 Sherry Lewis, MD
 Neil A. Qureshi, PhD
 Suzanne Skaufeldt, MD
 Robert B. Wallace, MD
 Douglas C. Bauer, MD, MPH
 Leo Finkelstein, MD
 Lisa E. Wilson, MD
 Antonio Costantino, MD
 Andrew C. Scahill, MD
 Steven R. Cummings, MD
 for the FLEX Research Group

Osteoporosis is common among postmenopausal women, and the disease process is characterized by increased bone turnover, progressive loss of bone mass, increased fracture risk, hypophosphatemia, which increases osteoporosis drugs, are the most commonly used pharmacologic treatments for postmenopausal osteoporosis. Alendronate, a potent bisphosphonate, decreases bone turnover, increases bone mineral density (BMD), and decreases vertebral, nonvertebral, and hip fracture risk in women with osteoporosis.^{1,2}

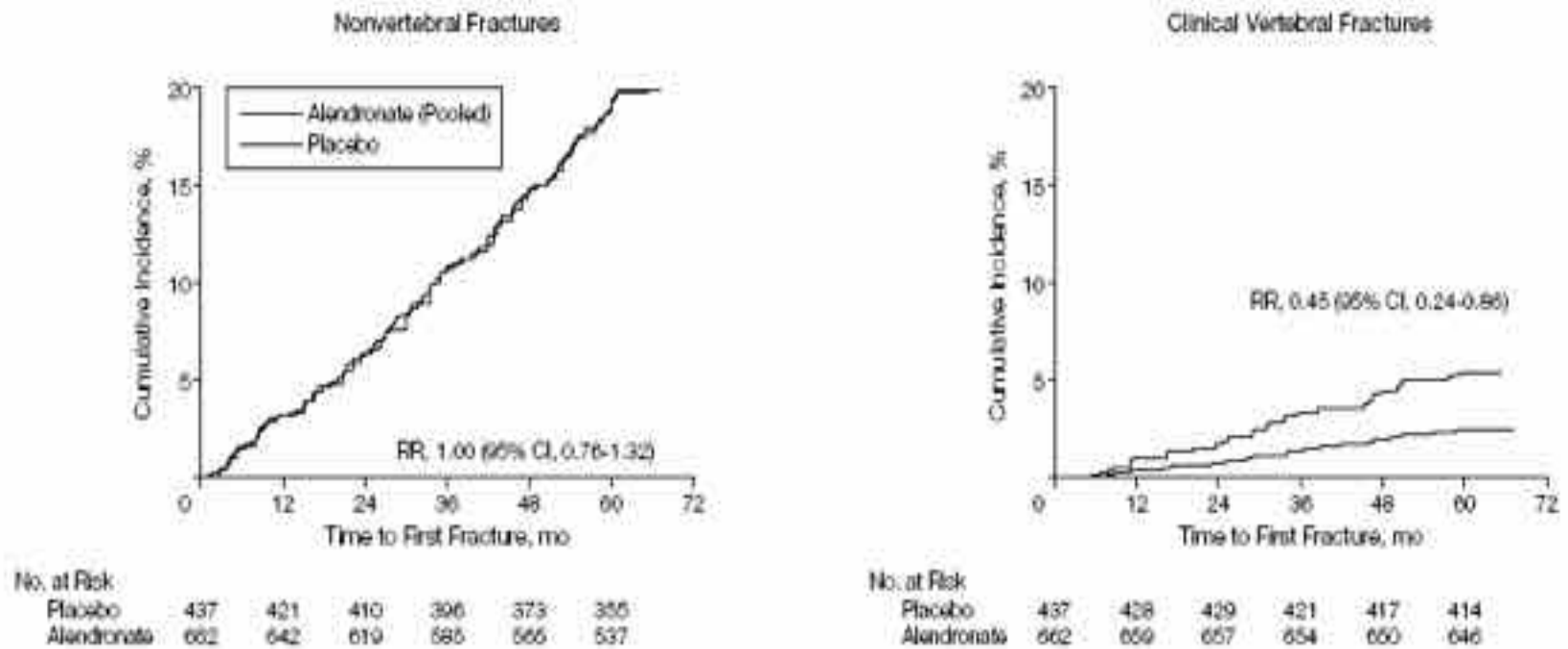
Context: The optimal duration of treatment of a woman with postmenopausal osteoporosis is uncertain.
Objective: To compare the effects of discontinuing alendronate treatment after 5 years vs continuing for 10 years.
Design and Setting: Randomized, double-blind trial conducted at 40 US clinical centers that participated in the Fracture Intervention Trial (FIT).
Participants: One thousand thirty-five postmenopausal women who had been randomized to alendronate (FIT), with a mean of 5 years of prior alendronate treatment.
Interventions: Randomized to alendronate 5 mg once a day (n = 518) or placebo (n = 437) for 5 years (1995-2003).
Main Results/Measure: The primary outcome measure was total hip bone mineral density (BMD) secondary outcome was the 5-year total hip and forearm composite rate of bone reabsorption, 4% upper story osteoporosis fracture risk (total osteoporosis).
Results: Compared with continuing alendronate, switching to placebo for 5 years resulted in a decline in BMD of the total hip (-2.4%; 95% confidence interval [CI], -3.9% to -0.9%; P = .001) and spine (-3.7%; 95% CI, -5.2% to -2.0%; P = .001) but mean levels remained at or above placebo level 8 weeks. 10 years earlier. Similarly, those discontinuing alendronate had increased forearm loss at 5 years compared with continuing alendronate (95.4% [P = .001] for C-telopeptide of type-1 collagen [CTx], 99.3% [P = .001] for urinary pyridinoline/cross-linked telopeptide, and 26.3% [P = .001] for non-specific alkaline phosphatase) but after 5 years a total therapy, bone mineral levels remained higher than before pre-treatment levels. 10 years earlier. After 5 years, the vertebral fracture risk of nonvertebral fractures (RR, 1.00; 95% CI, 0.76-1.32) was not significantly different between those continuing (19%) and discontinuing (18%) alendronate. Among those who continued, there was a significantly lower rate of clinically important vertebral fracture (5.3% for placebo and 3.4% for alendronate; RR, 0.64; 95% CI, 0.24-1.69) but no significant reduction in nonvertebral fractures (11.2% for placebo and 9.0% for alendronate; RR, 0.80; 95% CI, 0.60-1.12). A small sample of 18 vertebral bone biopsies did not show any qualitative abnormalities, with bone turnover levels being high in all specimens.
Conclusions: Women who discontinued alendronate after 5 years showed a smaller decline in BMD and a gradual rise in biochemical markers but no higher fracture risk than for clinical vertebral fractures compared with those who continued alendronate. These results suggest that to reduce fracture risk, discontinuation of alendronate for up to 5 years does not appear to significantly increase fracture risk. However, women at very high risk of clinical vertebral fractures may benefit by continuing beyond 5 years.
Trial Registration: clinicaltrials.gov Identifier: NCT00289515
 DOI: 10.1093/ajph.2006.01.007

For author disclosures of interest or potential conflicts of interest and author contributions, see text of article in full. Address correspondence and reprint requests to Dr. Black at the address above.
 Copyright © 2006 American Medical Association. All rights reserved.

- ▶ FLEX, extensión a largo plazo del Estudio de Intervención de Fractura (FIT)
 - ▶ comparó los efectos en la DMO al suspender el tratamiento de alendronato después de cinco años vs continuar durante diez años.
- ▶ End Point primario: evaluar el efecto en la DMO de cadera total.
- ▶ End points secundarios: DMO en otros sitios, marcadores bioquímicos de recambio óseo, y la incidencia de fractura



Figure 4. Survival Curve for Time to First Nonvertebral Fracture and Time to First Clinical Vertebral Fracture



CI indicates confidence interval; RR, relative risk.

▶ Después de 5 años, el riesgo acumulativo de **fracturas no vertebrales** fue similar entre las que continuaron (19%) vs las que discontinuaron (18%).

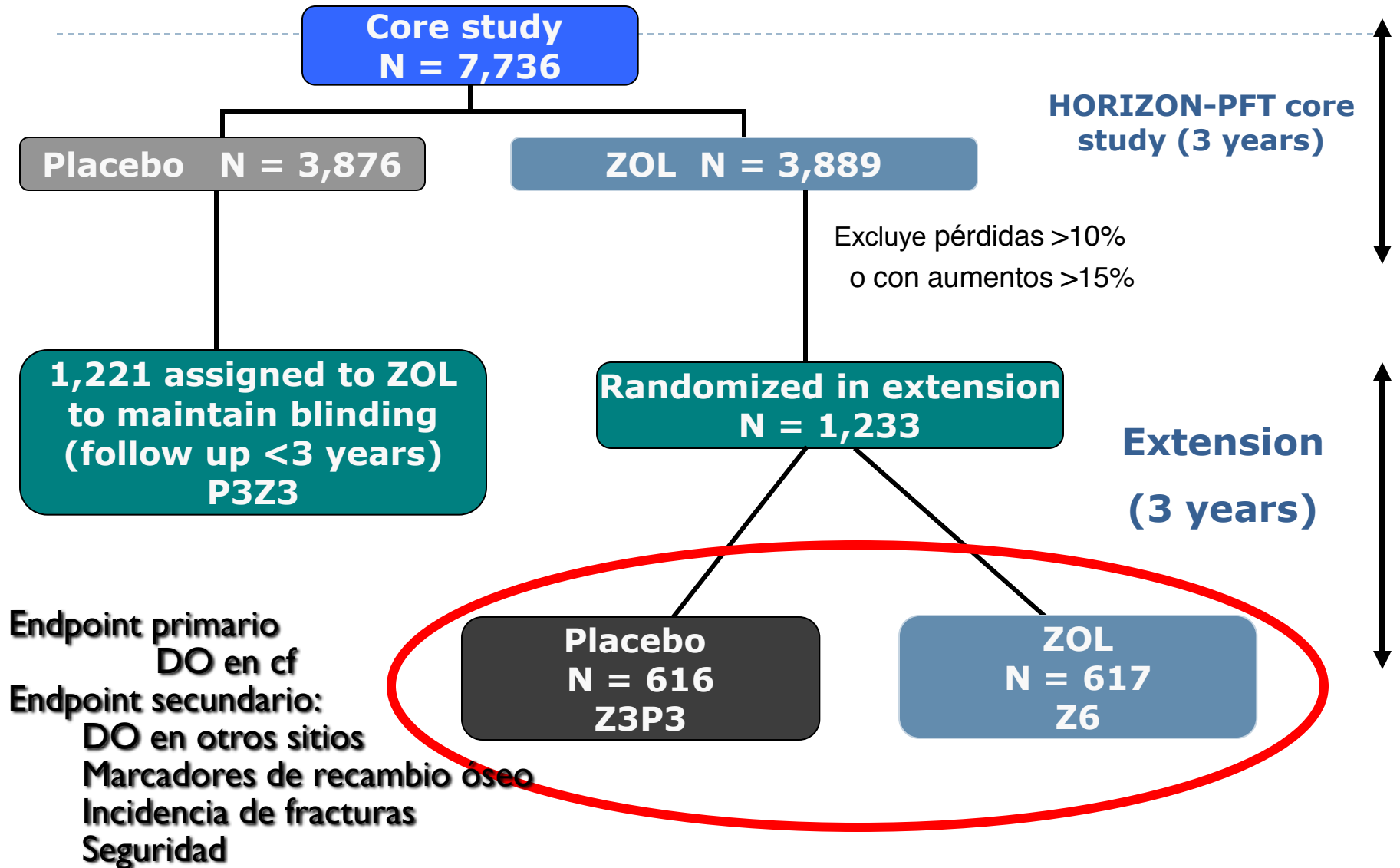
▶ Menor riesgo significativo de **fracturas vertebrales clínicas** entre los que continuaron (5.3% vs 2.4%)



Zoledronato

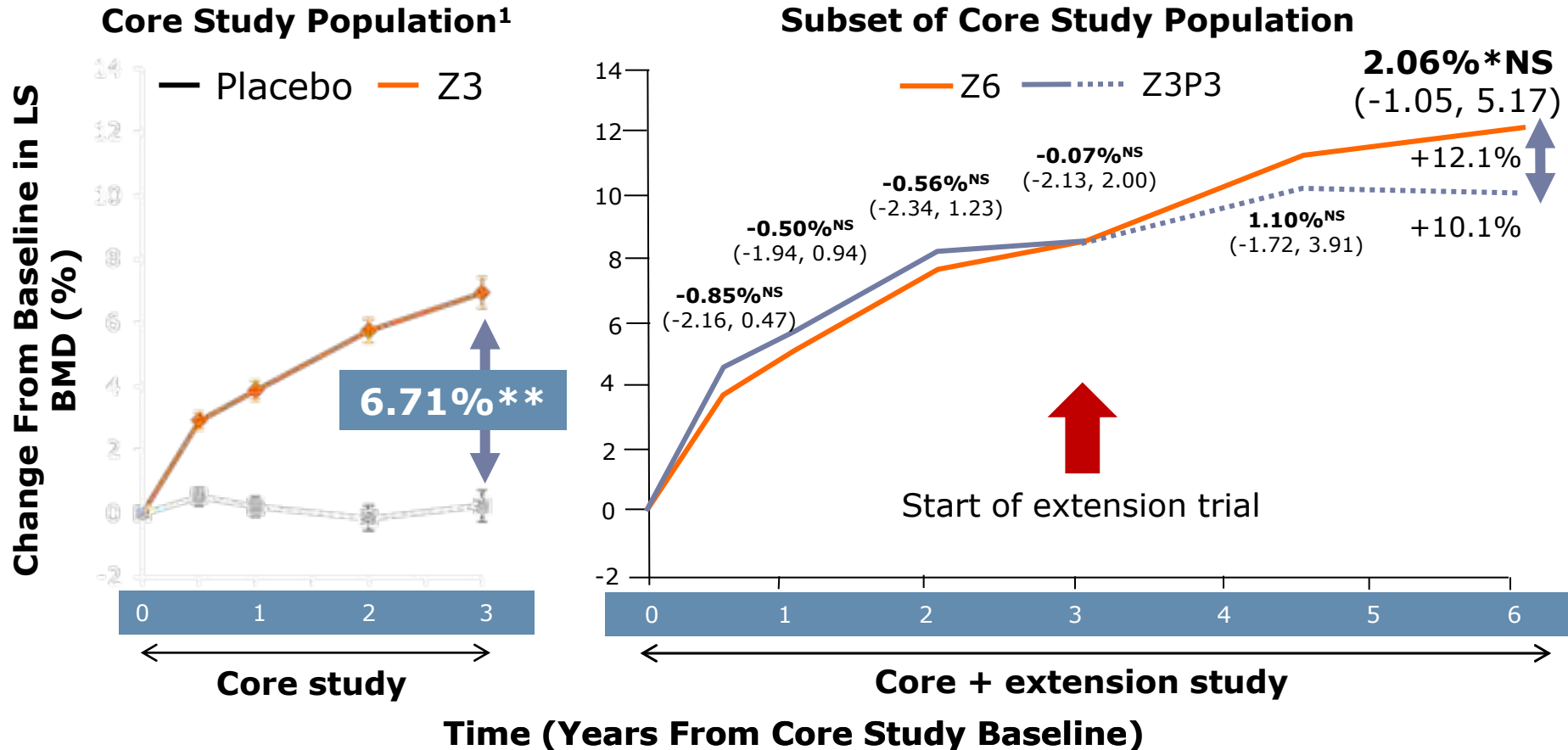


Extensión de Horizon



DO en columna lumbar

Extensión Horizon



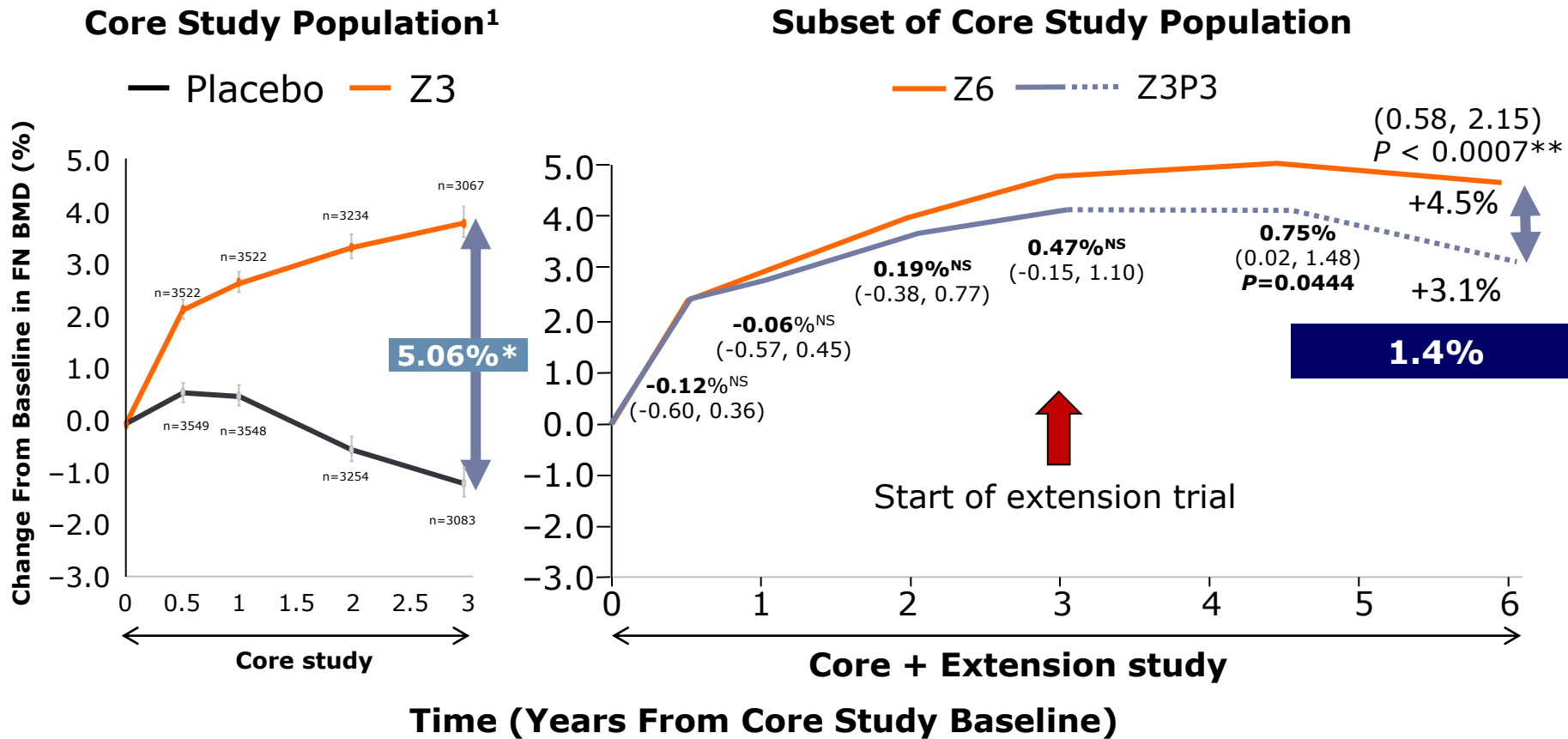
* $P = 0.1910$ ** $P < 0.0001$

Black DM, et al. *N Engl J Med.* 2007;356:1809-1822. Data on file, Novartis



DO en cuello femoral

Extensión Horizon



Z3 n= 3851

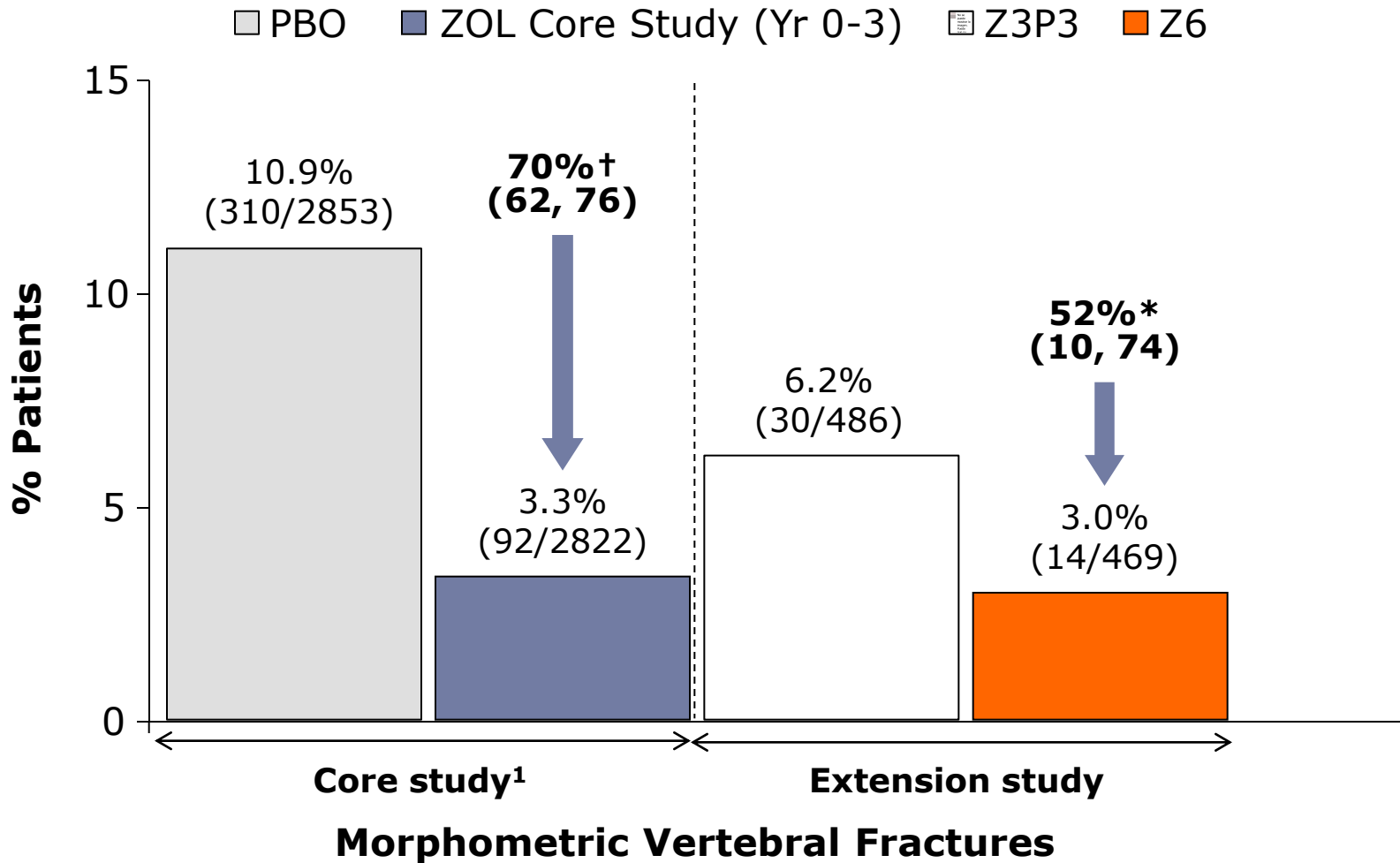
PBO n= 3845

Black DM, et al. *N Engl J Med.* 2007;356:1809–1822.



Fracturas vertebrales morfométricas

Extensión Horizon



Core study: †P < 0.001 relative risk reduction vs placebo (PBO)

*P = 0.0348, relative risk reduction vs Z3P3; n = the number of patients in the analysis population with X-rays at Year 3 and Year 6

ITT = intention to treat, Z3P3 = ZOL for 3 years and placebo for 3 years, Z6 = ZOL for 6 years

1. Black DM, et al. *N Engl J Med.* 2007;356:1809–1822.



Vacaciones de bisfosfonatos

Eficacia antifractura post suspensión de tratamiento

- ▶ La enseñanza de los estudios de extensión:
 - ▶ la DO y eficacia antifractura perduran en pacientes que recibieron bisfosfonatos
- ▶ Suspender tratamiento después de 3 a 5 años es razonable en algunos pacientes
 - ▶ DO estable, sin fracturas vertebrales previas, sin factores de riesgo activos importantes



Contraindicaciones y efectos adversos

Bisfosfonatos

Contraindicaciones

- ▶ Mujeres embarazadas o con planes de embarazo
- ▶ IRC cl 30-35ml/mn
- ▶ Hipocalcemia
- ▶ Deficiencia de vitamina D
- ▶ Osteomalacia
- ▶ Patología esofágica grave
- ▶ Incapacidad de estar en posición erecta



Bisfosfonatos:

Efectos adversos

- ▶ Respuesta de fase aguda (inyectables): 18 a 30%
- ▶ Efectos GI:
 - ▶ Esofagitis
 - ▶ Úlceras esofágicas y sangrado
 - ▶ Cáncer esofágico???
 - ▶ 34 casos en USA y 34 en Europa y Asia
- ▶ Deterioro de la función renal
- ▶ Dolores osteomusculares
- ▶ FA
- ▶ Iritis y uveítis



Fibrilación auricular

Drug	Findings
Alendronate	FIT: ↑ in SAEs (P=0.07) No significant effect in pooled RCTs
Risedronate	No effect in pooled trials²
Ibandronate	No effect in pooled trials³
Zoledronic acid	HORIZON-PFT: ↑ in SAEs (P<0.001) No effect in HORIZON-RFT⁵ No Effect in cancer trials(high doses) Re-analysis of combined HORIZON-PFT and HORIZON-RFT data: No significant effect of ZOL on risk of AF or atrial flutter⁶

AE = adverse event, AF = atrial fibrillation, RCT = randomized controlled trial, SAE = serious adverse event.

1. Cummings SR, et al. *N Engl J Med.* 2007;356:1895–1896. 2. Karam R, et al. *N Engl J Med.* 2007;357:712–713.

3. Lewiecki EM, et al. *Int J Clin Pract.* 2010;64:821–826. 4. Black DM, et al. *N Engl J Med.* 2007;356:1809–1822. Lyles KW, et al. *N Engl J Med.* 2007;357:1799–1809. 6. Camm AJ. *Clin Ther.* 2010;32:426–436.



Riesgo de la sobresupresión del recambio óseo

**Osteonecrosis de mandíbula
Fracturas atípicas
Retardo de consolidación**

Osteonecrosis de mandíbula

ONJ

Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research

Sundeep Khosla (Chair), David Burr, Jane Cauley, David W Dempster, Peter R Ebeling, Dieter Felsenberg, Robert F Gagel, Vincente Gilsanz, Theresa Guise, Sreenivas Koka, Laurie K McCauley, Joan McGowan, Marc D McKee, Suresh Mohla, David G Penderys, Lawrence G Raisz, Salvatore L Ruggiero, David M Shafer, Lillian Shum, Stuart L Silverman, Catherine H Van Poznak, Nelson Watts, Sook-But Woo, and Elizabeth Shane

Definiciones

- ▶ ONJ confirmada:
- ▶ área de hueso maxilofacial expuesto que no cicatriza después de 8 semanas, en paciente que ha recibido o recibe bisfosfonatos, sin antecedente Rt craneofacial.
- ▶ ONJ sospechada:
- ▶ área de hueso maxilofacial expuesto que se mantiene por $<$ de 8 semanas, en paciente que ha recibido o recibe bisfosfonatos, sin antecedente Rt craneofacial.



ONJ asociada a bisfosfonatos

- ▶ En cánceres (descrito 2003) con bisfosfonatos en dosis altas:
 - ▶ incidencia 1-10%, RR 2.7- 4.2 (mieloma).
- ▶ En osteoporosis
 - ▶ Horizon : 1 caso en tratados y 1 en placebo, 0 en siguientes protocolos (fractura de cadera y corticoides)
 - ▶ Registro nacional Alemán: 1/250 000
Dtsch Arztebl 46:A3078 –A3080 , 2006
 - ▶ Encuesta de Maxilo facial USA : 1/1000-1/100000
 - ▶ J Rheumatol 38:1396 –1402 , 2011.
 - ▶ 0.06% (1:1,700) Kaiser-Permanente
 - ▶ (**PROBE**, n=13,000, BP orales)
 - ▶ 0.01 – 0.04% **Australian surveillance**, 0.09% a 0.34% post extracción



Osteonecrosis mandibular fistula extraoral



Factores de Riesgo de ONJ

- ▶ Bisfosfonatos administrados vía endovenosa
- ▶ Cáncer y terapia antineoplásica
- ▶ Extracción dental, cirugía o trauma oral
- ▶ Duración de tratamiento con bisfosfonato
- ▶ Glucocorticoides
- ▶ Comorbilidades: diabetes
- ▶ Tabaco / alcohol
- ▶ Enfermedad dental o periodontal previa y mala higiene oral.



Recomendaciones actuales para pacientes y odontólogos

- ▶ Informar beneficios y riesgos de uso de bisfosfonatos
 - ▶ Mantener buena higiene oral, visitas dentales regulares y terminar tratamientos invasivos previo a inicio de BF
 - ▶ Suspende meses antes de tratamientos dentales invasivos? (2m antes y después?)
 - ▶ Tratamiento < 4 años
 - ▶ Sin fact de riesgo: -
 - ▶ Con fact de riesgo: +
 - ▶ Suspensión por al menos 2 meses??
 - ▶ Tratamiento > 4 años
 - ▶ Evitar implantes y extracciones de raíces
- Uso de marcadores de recambio no está validado



Fracturas femorales atípicas

Bisfosfonatos

Fracturas subtrocantéricas típicas y atípicas



TYPICAL Subtrochanteric Fracture

- Spiral pattern
- Substantial comminution
- Thin cortices



ATYPICAL Subtrochanteric Fracture

- Transverse or short oblique orientation
- No comminution
- Thick cortices – focal or generalized

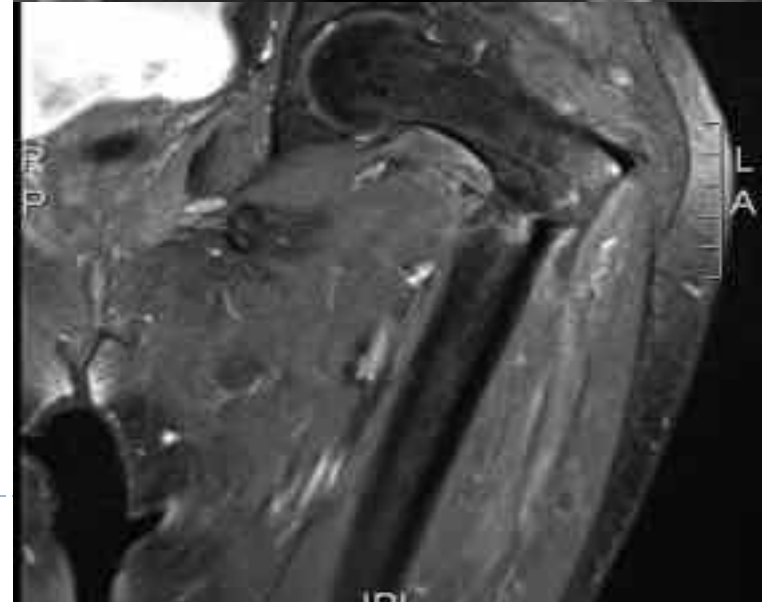
Fracturas femorales atípicas

- ▶ Fracturas completas
- ▶ Fracturas incompletas
 - ▶ Áreas radio lúcidas en superficie perióstica de corteza lateral
 - ▶ Engrosamiento cortical focalizado (callo en formación)



Fracturas femorales atípicas

- ▶ Son menos del 1% de fracturas de fémur
- ▶ Dolor prodrómico en 75%
- ▶ Bilateral en 25 a 50%
- ▶ Retardo de consolidación 25%
- ▶ Asociado a uso prologado de BF y uso de corticoides e inhibidores de bomba de protones, diabetes, AR



Prevención y Diagnóstico Precoz

Sospechar en pródromos de dolor en zona femoral en usuarios de BFs con mayor riesgo (AR, asma/EPOC, DM) y usuarios de corticoides.

- ▶ Cintigrama óseo combinado con TAC/RMN podrían ayudar al dg precoz en caso de sospecha.
- ▶ Marcadores de recambio óseo, valores de DMO no son útiles para definir riesgo.
- ▶ Tratamiento?: anabólicos?, ortopédico (descarga)



Bisfosfonatos (BFs) y Fx Atípicas

Riesgos vs Beneficios

- ▶ Duración de uso de BFs ↑ la incidencia de fracturas atípicas
 - ▶ 38,9/100000 pctes-año en BFs 6 años vs. 108/100000 en BFs por ≥ 10 años
- ▶ Beneficio de BFs sobrepasa riesgo de fx atípicas en fases iniciales de tto.
 - ▶ (prevención de 100 fx típicas vs aparición de 1 fx atípica)

Gedmintas L et al, Bisphosphonates and risk of subtrochanteric, femoral shaft and atypical femur fracture: A systematic review and meta-analysis. JBMR 2013; 28(8):1729-1737

Black et al. Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis - for whom and how long?. NEJM 2012;336(22):2051



Bisfosfonatos

¿Cuánto tiempo es eficiente y seguro?

- ▶ Estudios muestran beneficios antifracturas en tratamientos prolongados
- ▶ Suspender tratamiento después de 3 a 5 años es razonable en algunos pacientes
 - ▶ DO estable
 - ▶ Ausencia de fracturas vertebrales previas
 - ▶ Sin factores de riesgo activos importantes
- ▶ Vacaciones “vigiladas”
- ▶ Utilidad de la suspensión para evitar fracturas subtrocantéricas y ONJ



Conclusiones

Uso prolongado de bisfocfonatos

- ▶ Duración óptima del tratamiento no esta totalmente clara
 - ▶ Mínimos: 5 años en orales y 3 años en ev
- ▶ Duración de la suspensión de tratamiento
 - ▶ 2 a 5 años?
 - ▶ Pérdida de DO >5% en 2 años
 - ▶ Aparición de FR
 - ▶ Aumento de marcadores de resorción?
- ▶ ¿qué hacer con los pacientes?
 - ▶ Decisiones individuales
 - ▶ Mantener tratamiento en pacientes con alto riesgo de fracturas o en las que aun esté muy baja la DO
 - ▶ “vacaciones” de tratamiento en pacientes de menor riesgo



► **Muchas
Gracias**

