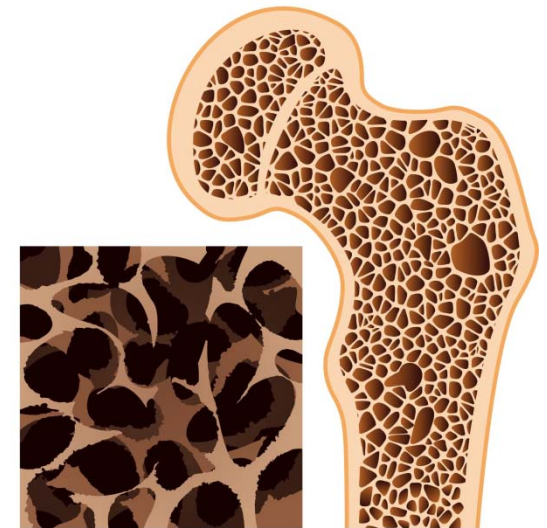
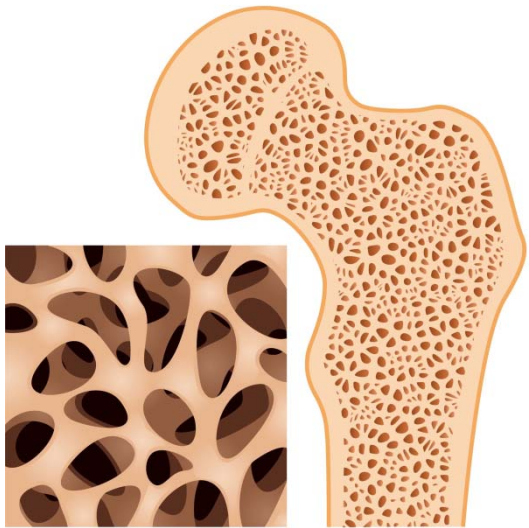


L'arrêt des bisphosphonates ... sécuritaire ou délétère?

Lauriane Masseau
Caroline Joyal

Superviseurs:
Dr Normand Béland et
Dre Lyne Laurendeau

UMF St-Hubert,
Université de Montréal,
Mai 2014



Contexte – Ostéoporose

- Au Canada:
 - 2 millions
 - 1/3 ; 1/5
- Coûts:
 - 1,9 milliard annuel
- Traitement :
 - 47% des personnes de > 65 ans passent une DMO
 - Seulement 59% se font offrir un tx après avoir eu un Dx d'ostéoporose
 - Suite à une fracture, < 38% de ceux avec ostéoporose sont correctement Dx ou Tx
 - 40% d'observance à > 1 an; 20% à 2 ans

Introduction

- Plusieurs tx sont disponibles, les biphosphonates étant le tx de 1e ligne
- Aucun consensus quant à la durée du tx et le risque fractuaire associés à l'arrêt du tx
- Sécurité à long terme peu étudiée
 - Ostéonécrose de la mâchoire, FA, AVC, fracture atypique
- Médecine basée sur les données probantes:
 - Est-ce que le risque fractuaire demeure réduit après la cessation du tx?

Introduction – question PICO

- L'arrêt des bisphosphonates après plusieurs années de traitement a-t-il un impact sur le risque fracturaire chez les femmes post-ménopausées?
 - P: Femmes post-ménopausées
 - I: Arrêt biphosphonates
 - C: Traitement continu
 - O: Risque fracturaire

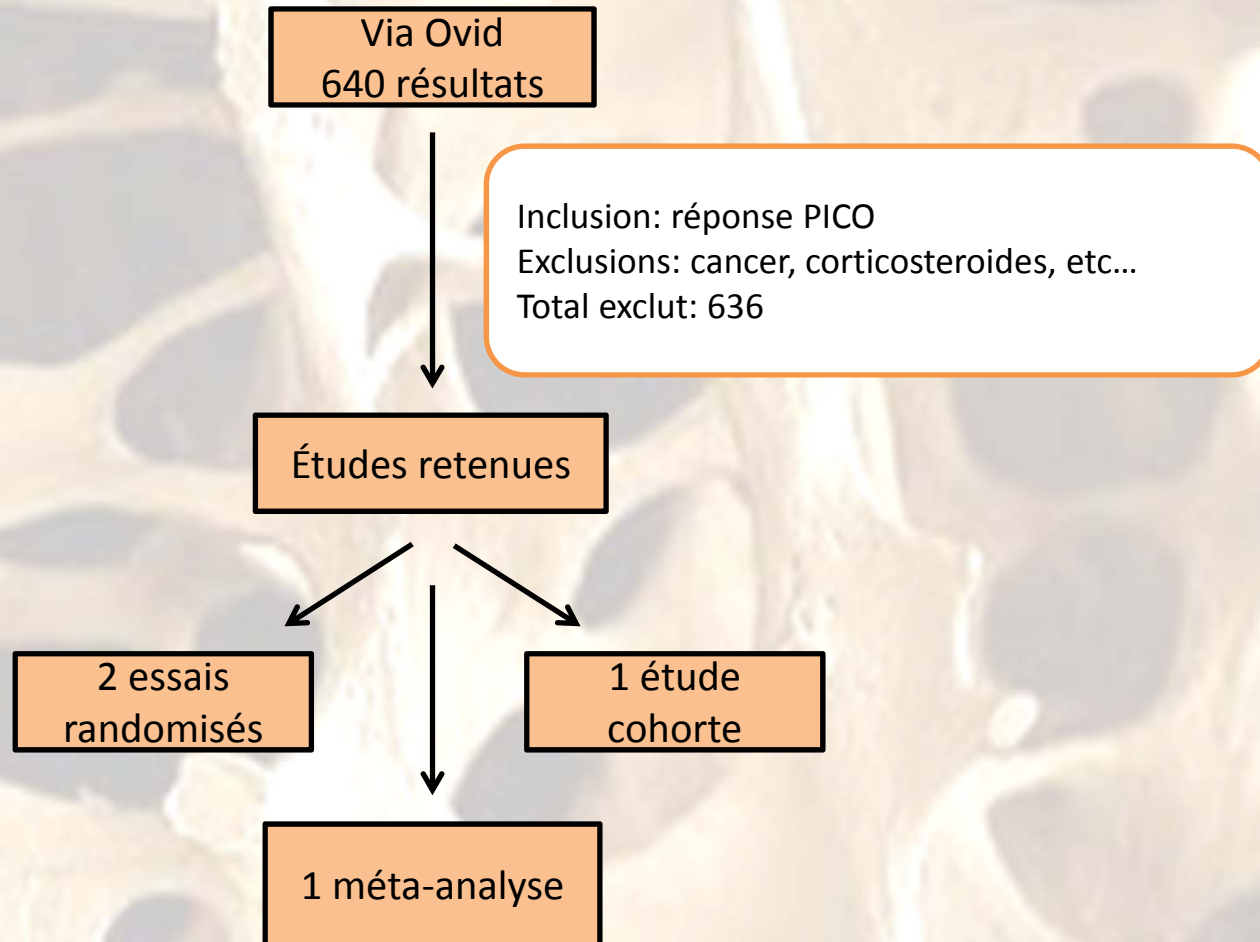
Méthode – Révision des écrits

- Méta-moteur
 - SUMsearch2
- Bases de données informatisées générales
 - EMBASE (1974-2014/04)
 - Trip database
- Mesh utilisées:
 - (Postmenopausal osteoporosis) ou (adherence) ou (discontinuation)
Et
 - (bisphosphonate) ou (alendronate) ou (etidronic acid) ou (zoledronic acid) ou (risedronate)
Et
 - (osteoporotic fracture) ou (vertebral fracture .mp. or spine fracture) ou (fracture)
Et
 - (extension study) ou (bone mineral density.mp.)

Méthode – Stratégie complémentaire

- Registre des essais cliniques de la banque Cochrane
- Moteurs de recherche sur internet
 - Google Scholar
- Ressources de référence EBM
 - UpToDate
- Recommandations des sociétés savantes
 - Ostéoporose Canada
 - NOGC des Nation-Unies
 - National Osteoporose foundation
- Révision des références des articles

Méthode – Revue de littérature



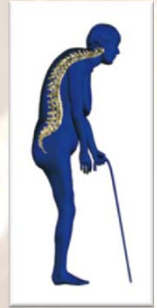
Résultats – 3 Études analytiques

Titre	Population	Résultats	Conclusion
<p>Risk of hip fracture after biphosphonate discontinuation implication for a drug holiday</p> <p>Curtis, J.R. et al. 2008</p>	<p>n = 9 063</p> <p>Cohorte aux U.S. health care organization</p>	<ul style="list-style-type: none"> Fx de hanches: HR: 1.2 IC(1.1-1.3) 	<p>Taux de Fx de hanche ↑ avec l'arrêt d'<u>alendronate/risédrone</u> si prise de Rx seulement pour 2 ans</p> <p>Si tx > 2 ans et observance > 80%, pas de différence significative</p>
<p>Fracture risk remains reduced one year after discontinuation of risedronate</p> <p>Watts, N.B. et al. 2008</p>	<p>n = 759</p> <p>Extension de l'étude VERT-NA publiée en 1999</p>	<ul style="list-style-type: none"> Fx vertébrales: RR 0.54 (IC: 0.34-0.86) NNT: 19.6 fx/année 	<p>Le risque de nouvelles fx vertébrales demeure faible après 1 an d'arrêt du <u>risedronate</u> comparé au groupe placebo</p>
<p>The Effect of 3 Versus 6 years of Zoledronic Acid Treatment of Osteoporose: a Randomised Extension to the Horizon-Pivotal fracture trial (PFT)</p> <p>Black, D.M. et al. 2012</p>	<p>n = 1233</p> <p>Extension de l'étude HORIZON-PFT publiée en 2007</p>	<ul style="list-style-type: none"> Fx vertébrales morphométrique: OR 0.51 (IC 0.26-0.95) Fx non-vertébrales, vertébral (clinique) et de hanches : pas de différence 	<p>L'arrêt de l'<u>acide zoledronique</u> pour 3 ans après un tx de 3 ans semble sécuritaire, sauf pour femme post-ménopausées à haut risque de fx (Plus de Fx vertébrales morphométriques)</p>

Résultats – 1 méta-analyse

Titre			
Fracture risk associated with continuation versus discontinuation of bisphosphonates after 5 years of therapy in patients with primary osteoporosis : a systematic review and meta-analysis Fraser, L.-A. et al. 2011			
	Population	Résultats	Conclusion
	n = 1443	<ul style="list-style-type: none"> Fx non-vertébrales : RR = 0.97 (IC : 0.77-1.23); Fx vertébrales : RR = 0.61 (IC: 0.32-1.19); Fx vert. morphométriques : RR = 0.90 (IC: 0.50-1.64) 	<p>Pas de différence significative en terme de risque fracturaire entre femmes qui continuaient bisphosphonates pour 2-5 ans vs. ceux qui discontinuaient après 5 années de tx</p> <p>Pas de recommandations</p>
Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment Black, DM. et al. 2006	n = 1099 Fracture Intervention Trial	<ul style="list-style-type: none"> Fx de hanche: RR = 1.02 (IC: 0.51-2.10) Fx non-vertébrales : RR = 0.99 (IC: 0.77-1.28) Fx vertébrales: RR = 0.46 (IC: 0.25-0.86) Fx vert morphométrique: RR = 0.86 (IC: 0.60-1.24) 	<p>Seules les fx vertébrales sont plus élevées chez ceux qui arrêtent vs continue un tx d'<u>alendronate</u> après 5 ans</p> <p>Femmes à très haut risque de fx vertébrales pourraient bénéficier d'un tx continue après 5 ans</p>
Cyclical etidronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis: Efficacy and safety after seven years of treatment Miller, PD. Et al. 1997	n = 97	<ul style="list-style-type: none"> Fx vert. morphométriques : RR = 0.22 (IC: 0.03-1.80) 	<p>L'incidence de fx vertébrales morphométriques est moindre chez ceux ayant été exposées plus longtemps à l'<u>étidronate</u></p> <p>Incidence faible de fx non-vertébrales</p>
Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women Bone, HG. Et al 2004	n= 247	<ul style="list-style-type: none"> Fx non-vertébrales: RR = 0.81 (IC: 0.38-0.71) Fx vertébrales: RR = 0.91 (IC: 0.40-2.09) Fx vert. morphométriques : RR = 1.52 (0.57-4.03) 	<p>L'effet thérapeutique de l'<u>alendronate</u> est soutenu sur une période de 10 ans</p> <p>L'arrêt engendre une perte graduelle de ces effets</p>

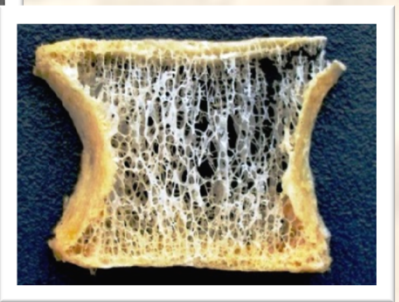
Discussion



	Validité interne			Validité externe
	Biais de sélection	Facteurs de confusion	Biais d'observation	
Black et al. - Acide zolédronique 3 ans puis placebo 3 ans vs. - Acide zolédronique 6 ans	Randomisation par bloc	ROH, tabac ,Rx anaboliques	Double-aveugle	Applicable aux ♀ > 75 ans
	Peu de pertes au suivi		Standardisation de l'évaluation	
	Inégalité entre ATCD Fx		Responsable de rapporter leurs Fx	
Watts et al. - Risédronate 3 ans puis 1 an de placebo vs. - Placebo 4 ans	Randomisation	ROH	Pas de standardisation pour R-x colonne	Suivi seulement sur 1 an
	Causes de pertes au suivi?	Facteur modérateur ; Possibilité d'avoir bisphosphonates 6 mois avant l'étude		
Curtis et al. - Arrêt des bisphosphonates après 2 ans ou 3 ans vs. - Traitement continu	Pas de randomisation	Facteur modérateur ;	Non fait à l'aveugle	Population comparable mais faible validité interne
	Caractéristiques de base?	Possibilité d'avoir bisphosphonates 6 mois avant l'étude	Vérification du dossier pharmacologique	

Discussion

	Validité interne		Validité externe
	Biais de sélection	Facteurs de confusion	
<p>Fraser et al.</p> <p>Conclusion: Arrêt des bisphosphonates après 5 ans n'augmente pas le risque de fractures</p> <p>- Puissance faible; intervalles de confiance larges</p>	<p>Biais de publication faible</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plusieurs moteurs de recherches employés • Plusieurs chercheurs • Révision des articles non-publiés 	<p>ROH, tabac, cortisone ?</p>	<p>Population comparable mais faible validité interne</p>
		<p>Hétérogénéité modérée (test de variance)</p>	<p>Étidronate - posologie non-disponible</p>
	<p>Aucune analyse regroupée des caractéristiques des participantes</p>		<p>Posologie bisphosphonate die</p>



Conclusion

- Puissance des études insuffisante
- Effets secondaires faibles
- Seule recommandation commune
 - Poursuivre le tx si niveau de risque fracturaire élevé
- Pistes de réflexion ...
 - Durée optimale du tx selon la molécule spécifique
 - Quand redébuter le tx
 - Ne peut se fier à la DMO
 - Résultats à long terme

Références

- Agence de la santé public du Canada, Quel est l'impact de l'ostéoporose au Canada et que font les Canadiens pour veiller à la santé de leurs os
Site : <http://www.phac-aspc.gc.ca/cd-mc/osteoporosis-osteoporose/index-fra.php>
- Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment. The fracture intervention trial long-term extension (FLEX): a randomized trial. JAMA. 2006 ; 296(24):2927-2938
- Black M Dennis, Reid R Ian, Boonen Steven and al. The Effect of 3 Versus 6 Years of Zoledronic Acid Treatment of Osteoporosis: A Randomized Extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT), JBMR, février 2012, Vol.27, No.2, pp 243-254
- Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, et al .Ten years's experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal osteoporotic women. N Engl J Med. 2004; 350 (12); 1189-1199
- Brown md et al, Bisphosphonates for treatment of osteoprosis, expected benefits, potential harms, and drug holidays, Clinical Review, CFP-MCF, April 2014, 324-333
- Compston and al. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGC) update 2013, Elsevier Maturitas 75 , 2013 , 392-396

Références

- Curtis JR, Westfall AO, Cheng H and al . Risk of hip fracture after bisphosphonate discontinuation: implications for a drug holiday, Osteoporosis international. 2008 (19) 1613-1620
- Fraser, L-A, N Vogt K, D Adachi J, Fracture risk associated with continuation versus discontinuation of bisphosphonates after 5 years of therapy in patients with primary osteoporosis: a systematic review and meta-analysis, Dove medical press Ltd, 2011:7 157-166
- Miller PD,Watts NB,Licata AA, et al. Cyclical etidronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis: efficacy and safety after seven years of treatment.Am J Med. 1997 ; 103 (6):468-476
- Ostéoporose Canada : Données et statistiques sur l'ostéoporose
<http://www.osteoporosecanada.ca/osteoporose-et-vous/donnees-et-statistiques-sur-losteoporose/>
- Papiionannou and al, 2010 clinical practice guidelines for the diagnostic and management of osteoporosis in Canada : summary. CMAJ Review, October 2010, 1-10
- Watts NB, Chines A, Olszunski WP and al. Fracture risk remains reduced one year after discontinuation of risedronate, Osteoporosis international , 2008 (19) 365-372
- Watt NB and Diab DL. Long-term use of biphosphonates in ostéoporosis. J Clin Endocimol Métab.; 2019 (95) 1555-65.



Remerciements

Merci à nos superviseurs:

Dre Lyne Laurendeau

Dr Normand Béland