



Quelle est la pertinence du « drug holiday » dans le traitement de l'ostéoporose avec les biphosphonates ?

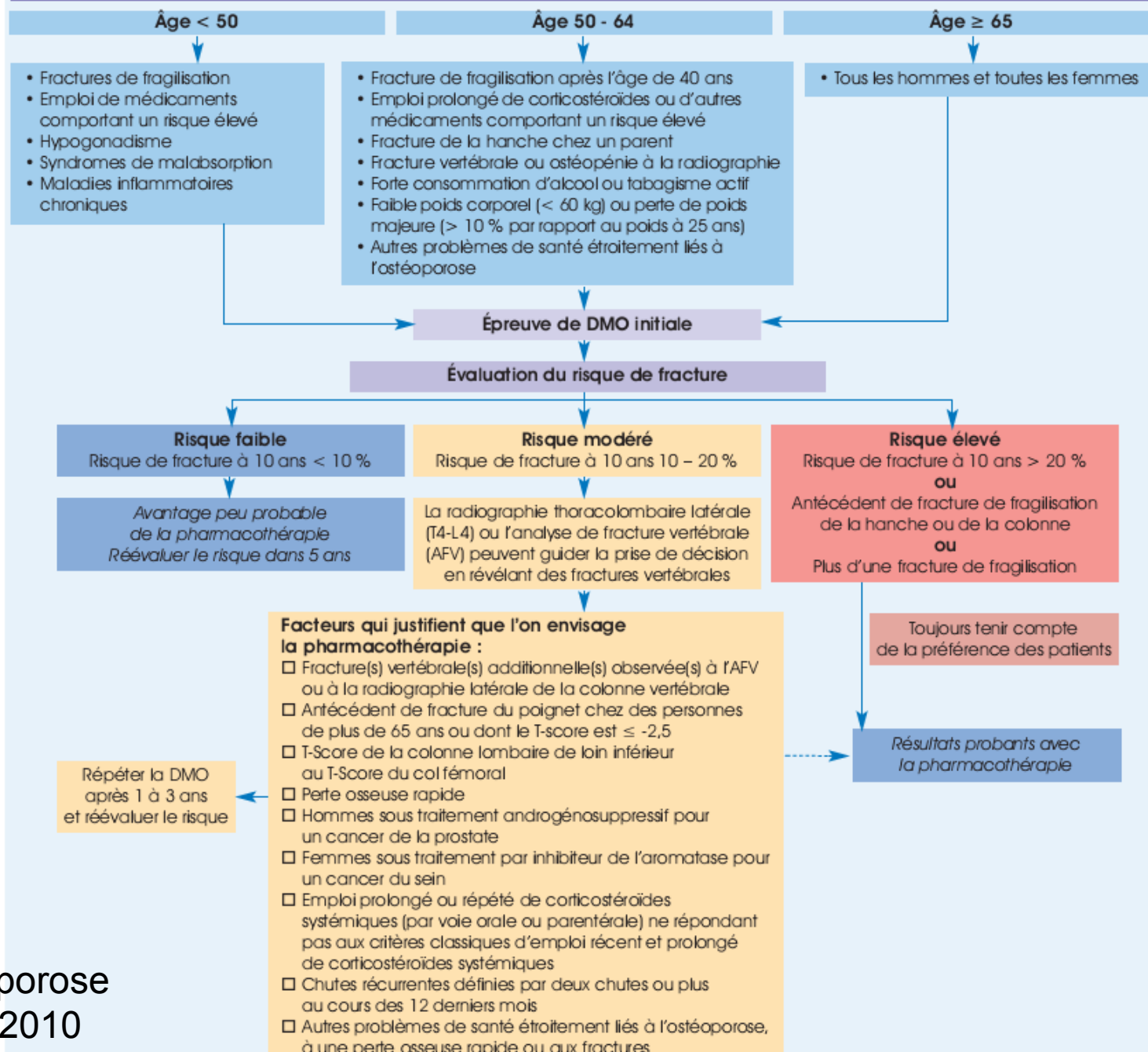
Par Noëlla Wai Lan Chan
Résidente 1
UMF de Verdun

Quelques statistiques

- au moins 1 ♀ sur 3 et 1 ♂ sur 5 vont souffrir de fracture ostéoporotique durant leur vie
- environ 80% de toutes les fractures chez les personnes > 50 ans sont dues à l'ostéoporose
- 30 000 fractures de hanche par année au Canada dont 70-90% sont dues à l'ostéoporose
- mortalité (dans la 1^{ère} année suivant une fx de hanche, ♀ 28% et ♂ 37%)
- traitements disponibles peuvent diminuer le risque de fx de 30 à 70%

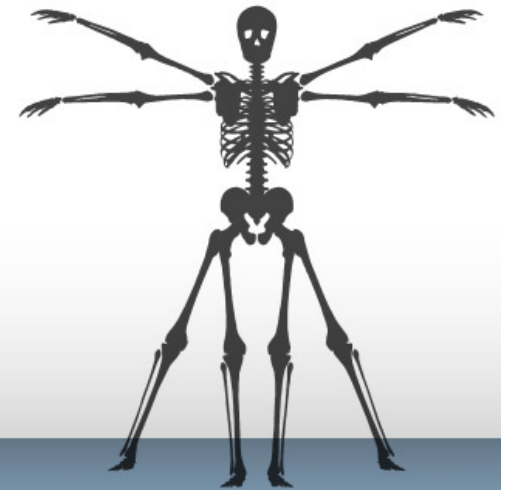


Promouvoir une **bonne santé osseuse** de base pour toutes les personnes de plus de 50 ans, incluant : pratique régulière d'exercices avec mise en charge, apport quotidien de 1 200 mg de calcium (provenant des aliments et de suppléments), apport quotidien de 800 à 2 000 UI de vitamine D (de 400 à 1 000 UI pour les < de 50 ans, à risque faible) et stratégies de prévention des chutes.



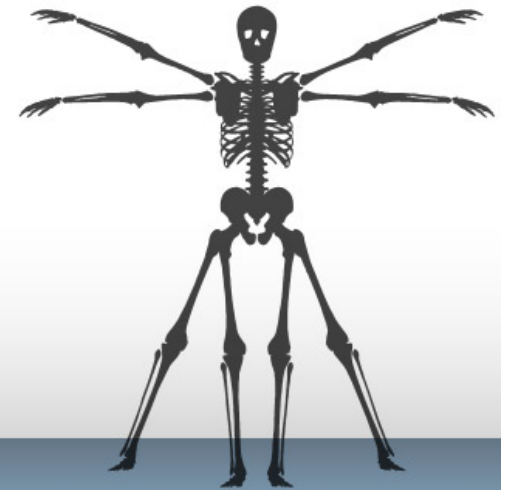
Biphosphonates

- Inhibent la fonction des ostéoclastes
- Persistance a/n squelette pour plusieurs années
- Affinité :
 - acide zoledronique > alendronate > risedronate



Effets 2° à long terme des biphosphonates

- Ostéonécrose de la mâchoire
- Fractures fémorales atypiques
- Fibrillation auriculaire
- Cancer de l'oesophage

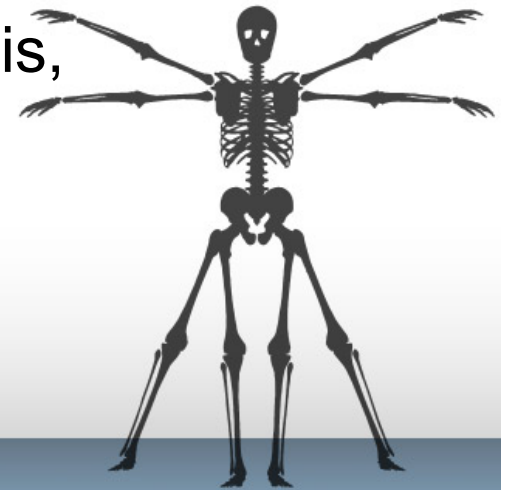


« Drug holiday » : pour ou contre ?

- Contre
 - efficacité connue des biphosphonates pour la réduction du risque de fractures ostéoporotiques
 - effet du biphosphonate résiduel questionnable
- Pour
 - capacité de s'accumuler dans le corps
 - utilisation à long terme pourrait augmenter risque d'effets secondaires rares mais potentiellement graves
 - théoriquement, le « drug holiday » serait une option viable pour une diminution du risque d'effets secondaires tout en maintenant une protection contre les fx

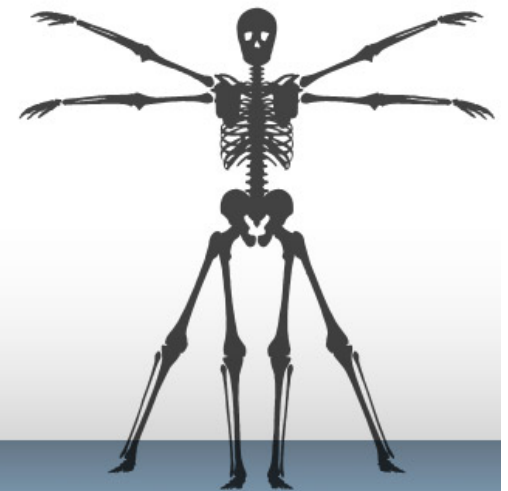
Méthodologie

- Critères PICO
 - P : personnes âgées avec ostéoporose
 - I : arrêt d'un tx initial avec biphosphonate
 - C : tx continu
 - O : risque fracturaire
- Recherche dans la base de données Medline utilisant les mots clés : biphosphonate drug holiday, stopping biphosphonate in osteoporosis, fx risk after discontinuation of biphosphonate



Méthodologie (suite)

- Critères d'inclusion : essais cliniques traitant de l'arrêt de biphosphonate chez pts âgés avec ostéoporose, groupe contrôle avec tx continu avec biphosphonate, essais publiés en anglais ou en français, études dans une population humaine
- Critères d'exclusion : population avec ostéoporose induite, études traitant des traitements autres que les biphosphonates
- 3 articles retenus



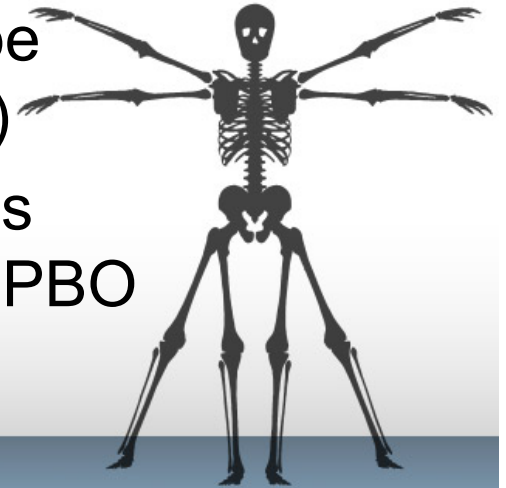
Fracture risk remains reduced one year after discontinuation of risedronate

N. B. Watts • A. Chines • W. P. Olszynski •
C. D. McKeever • M. R. McClung • X. Zhou • A. Grauer

- Objectif : rendre compte des changements après 1 an sans risedronate (après tx de 3 ans vs PBO)
- Devis : extension d'un essai clinique randomisé contrôlé à double-insu
- Participants : femmes ménopausées (n = 599)
- Traitement : calcium 1000 mg die +/- vit D
- Issue primaire : moyenne (en %) du changement a/n DMO colonne lombaire
- Analyse en intention de traiter

Fracture risk remains reduced one year after discontinuation of risedronate

- DMO colonne lombaire (-0,83%, IC 95% -1,3 à -0,35) + col fémoral (-1,23%, IC 95% -1,87 à -2,19) ↓ de façon significative après arrêt du risedronate mais restent supérieures aux niveaux de base
- Marqueurs biochimiques ont re-diminué aux niveaux de base après 1 an
- Risque relatif de fx vertébrales dans le groupe post-risedronate réduit de 46% par rapport au groupe PBO (RR = 0,54 ; IC 95% 0,34-0,86 ; p= 0,009)
- Fx non vertébrales : incidence de 4,8% dans les groupe post-risedronate vs 5% dans le groupe PBO (NS)



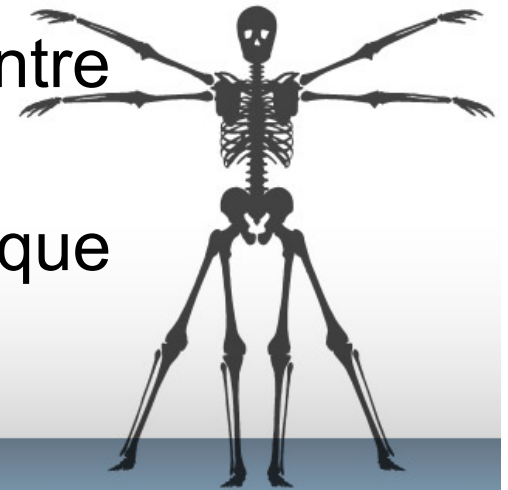
Effects of Continuing or Stopping Alendronate After 5 Years of Treatment

The Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX):
A Randomized Trial

- Objectif : comparaison entre l'effet d'un tx continu d'alendronate sur 10 ans vs de l'arrêt de l'alendronate après un tx initial de 5 ans
- Devis : essai clinique randomisé à double-insu multicentrique
- Participants : femmes ménopausées (n = 1099)
- Traitement :
 - alendronate 10 mg die (30%)
 - alendronate 5 mg die (30%)
 - placebo (40%)
 - tous les participants : calcium 500 mg die et vit D 250 ui die

The Fracture Intervention Trial Long-Term Extension (FLEX)

- Issue primaire : DMO hanche
- Analyses statistiques :
 - DMO : *modified intention to treat*
 - Marqueurs biochimiques de remodelage osseux (issue 2°) : *per protocol*
- Puissance de 90% pour détecter une différence de 0,9% (DMO de la hanche) entre groupe traité et non traité
- Puissance de 80% pour détecter une ↓ risque fx de 13,5-33%



The Fracture Intervention Trial Long-Term Extension (FLEX)

Table 2. Mean (SE) Percentage Change in Bone Mineral Density (BMD) for Duration of FLEX by Treatment*

Site	Placebo (n = 428)	Pooled Alendronate (n = 643)†	Alendronate, 5 mg/d (n = 321)†	Alendronate, 10 mg/d (n = 322)†	Mean Difference, Pooled Alendronate vs Placebo (95% Confidence Interval)†
Total hip	-3.38 (0.22)	-1.02 (0.18)	-1.32 (0.25)	-0.73 (0.25)	2.36 (1.81-2.90)
Femoral neck	-1.48 (0.30)	0.46 (0.24)	0.06 (0.34)	0.86 (0.34)	1.94 (1.20-2.68)
Trochanter	-3.25 (0.27)	-0.08 (0.22)	-0.23 (0.31)	0.07 (0.31)	3.17 (2.49-3.84)
Lumbar spine	1.52 (0.29)	5.26 (0.24)	4.95 (0.33)	5.57 (0.33)	3.74 (3.03-4.45)
Total body	-0.27 (0.24)	1.01 (0.19)	0.55 (0.27)	1.46 (0.27)	1.28 (0.70-1.86)
Forearm	-3.21 (0.27)	-1.19 (0.23)	-0.90 (0.31)	-1.51 (0.32)	2.01 (1.35-2.68)



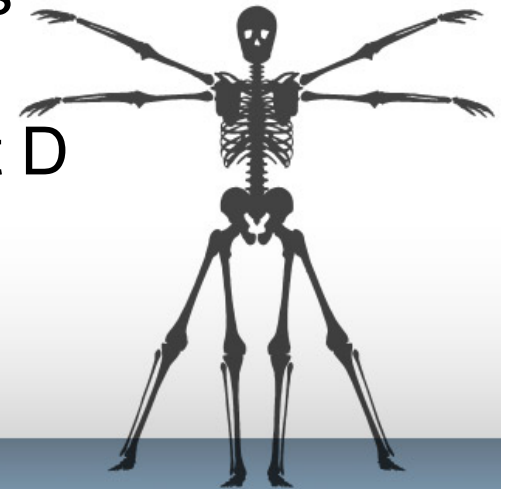
The Fracture Intervention Trial Long-Term Extension (FLEX)

- Marqueurs biochimiques ↑ dans le groupe placebo mais demeurant à des niveaux inférieurs à ceux pré-tx
- Incidence fx similaire dans les études FIT et FLEX
 - pas de différence statistiquement significative pour fx non vertébrales/cliniques/fx vertébrales morphométriques
 - différence statistiquement significative pour fx vertébrales (2,4% avec ALN vs 5,3% avec PBO ; RR= 0,45, (IC 95% 0,76-0,85))
- Effets secondaire similaires dans les 2 groupes
- Analyse post-hoc : participantes à risque élevé ont un risque ↑ de fx cliniques dans le groupe PBO

The Effect of 3 Versus 6 Years of Zoledronic Acid Treatment of Osteoporosis: A Randomized Extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT)

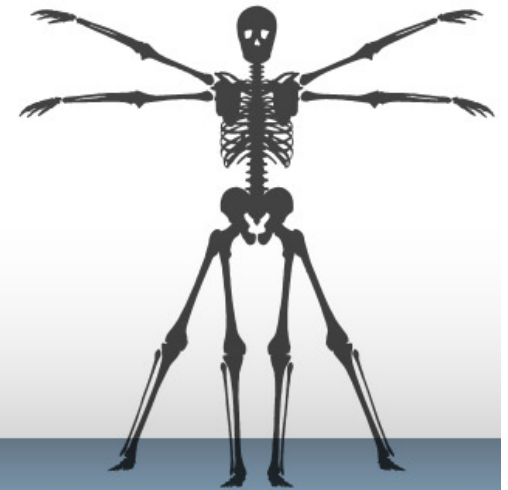
Dennis M Black,¹ Ian R Reid,² Steven Boonen,³ Christina Bucci-Rechtweg,⁴ Jane A Cauley,⁵ Felicia Cosman,⁶ Steven R Cummings,⁷ Trisha F Hue,¹ Kurt Lippuner,⁸ Peter Lakatos,⁹ Ping Chung Leung,¹⁰ Zulema Man,¹¹ Ruvie Lou Maria Martinez,⁴ Monique Tan,⁴ Mary Ellen Ruzicky,⁴ Guoqin Su,⁴ and Richard Eastell¹²

- Objectif : comparaison de l'effet entre 3 ans vs 6 ans d'acide zoledronique
- Devis : essai clinique randomisé contrôlé à double insu, international, multicentrique
- Participants : femmes ménopausées (n = 1233)
- Traitement : injection zoledronate 1f/année vs PBO après 3 ans de zoledronate. Tous les participants : calcium 1000-1500 mg die et vit D 400 à 1200 ui



The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis

- Issue primaire : % de changement a/n DMO col fémoral
- Analyse en intention de traiter pour l'issue primaire
- Puissance de 90% pour une différence de 1,1% a/n DMO col fémoral



The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis

Table 2. Between-Treatment Comparison in Percentage Change in Bone Density and PINP at Year 4.5 and Year 6 Relative to Year 3^a

Location	Visit	Treatment	n	Mean change (%)	Mean % difference (95% CI)	p Value
Femoral neck	Year 4.5	Z6	525	0.59	0.53 (−0.02, 1.08)	0.06
		Z3P3	544	0.06		
	Year 6 ^b	Z6	451	0.24	1.04 (0.43, 1.65)	<0.001
		Z3P3	470	−0.80		
Total hip	Year 4.5	Z6	525	0.37	0.55 (0.18, 0.92)	0.004
		Z3P3	544	−0.18		
	Year 6	Z6	451	−0.36	1.22 (0.75, 1.70)	<0.0001
		Z3P3	470	−1.58		
Lumbar spine	Year 4.5	Z6	101	2.41	1.40 (0.38, 2.42)	0.01
		Z3P3	102	1.01		
	Year 6	Z6	100	3.20	2.03 (0.76, 3.29)	0.002
		Z3P3	84	1.18		
Distal radius	Year 4.5	Z6	100	0.45	1.32 (0.40, 2.24)	0.01
		Z3P3	99	−0.86		
	Year 6	Z6	96	−0.12	0.37 (−0.71, 1.45)	0.50
		Z3P3	82	−0.49		
PINP	Year 4.5	Z6	402	−23%	47%	<0.001
		Z3P3	431	+24%		
	Year 6	Z6	370	+19%	14%	0.0001
		Z3P3	395	+33%		

CI = confidence interval; PINP = serum procollagen type I N-terminal propeptide.

n is the number of patients with values at year 3 and the follow-up visit. 95% CI is calculated based on a t-distribution for BMD. The p value is obtained from ANOVA with treatment and region as explanatory variables.

^aThe 4.5-year point is 6 months after year 4 infusion; 6-year point is 12 months after year 5 infusion.

^bUsing the last postrandomization observation carried forward to impute missing data, the difference in femoral neck BMD change between treatment groups was 0.71% (95% CI 0.14%, 1.28%; $p = 0.015$). Using multiple imputation, the difference was 0.88% (95% CI 0.28%, 1.49%; $p = 0.004$).

The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis

- Marqueurs biochimiques ↑ lég. dans le groupe placebo mais demeure < aux niveaux pré-tx
- Incidence de fx
 - Moins de fx vertébrale morphométrique dans le groupe Z6
 - Z3P3 3,0% vs Z6 6,2% ; OR 0,51 (IC 95% 0,26-0,95 ; p=0,035)
 - Pas de différence statistiquement significative pour les autres types de fx
- Effets secondaires similaires dans les 2 groupes
 - Sauf plus d'↑créat et d'HTA dans groupe zoledronate

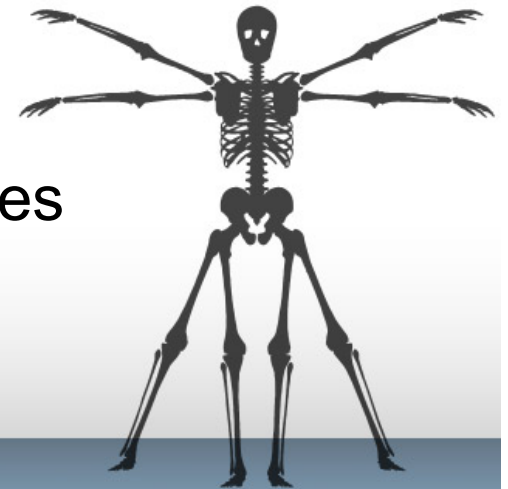
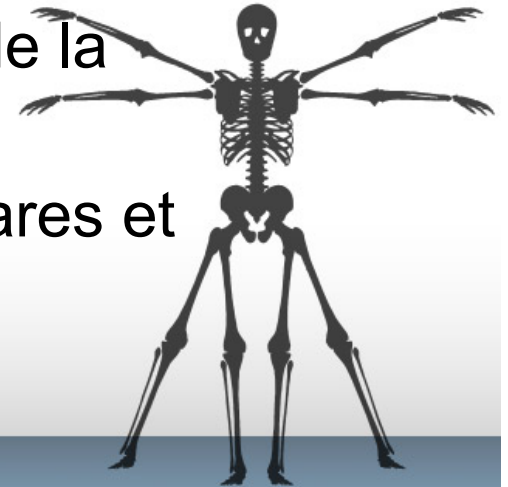


Tableau comparatif

Étude	Population	Biphosphonate	ΔDMO Col fémoral	ΔDMO Hanche	Fracture vertébrale
Watts et coll.	♀ ménopausées	Risedronate 3 ans puis arrêt 1 an vs placebo (jamais de biphosphonate)	2.32% (95% CI, 1.40%-3.25%, p<0.001)	n/a	RR = 0,54 (IC 95% 0,34-0,86 ; p= 0,009)
Black et coll. 2006	♀ ménopausées	Alendronate 5 ans puis placebo vs alendronate 10 ans	2.36% (95% CI, 1.81%-2.90%; P=0.001)	1.94% (95% CI, 1.20%-2.68%; p<0.001)	RR= 0,45 (IC 95% 0,76-0,85)
Black et coll. 2012	♀ ménopausées	Zoledronate 3 ans puis placebo vs zoledronate 6 ans	1.04 (95% CI 0.71%-1.54%, p=0.0009)	1.22 (95% CI 0.75%-1.70%, p<0.0001)	0,51 (IC 95% 0,26-0,95 ; p=0,035)

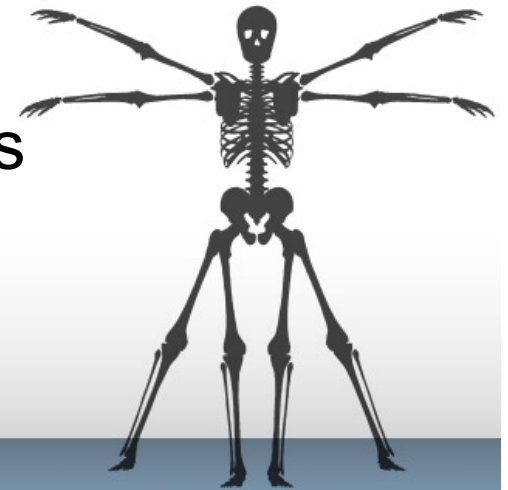
Discussion

- Population de femmes ménopausées. Pas de données pour « drug holiday » chez hommes ou patient recevant glucocorticoïdes.
- Peu ou pas de données pour aider à la décision du moment où reprendre biphospho ou du suivi paraclinique à faire durant la fenêtre thérapeutique.
- Études pour évaluer s'il existe réellement une diminution des effets secondaires sévères avec l'option de la fenêtre thérapeutique ?
- En général, effets secondaires sévères sont rares et bénéfiques tx > risque.



Discussion (suite)

- Recommandations possibles à partir de ces études :
 - patients à haut risque ne sont pas éligibles pour « drug holiday »
 - considérer « drug holiday » après 3-5 ans d'alendronate/acide zoledronique chez patients à risque modéré (bémol pour risedronate : affinité plus faible). Discussion avec patients des risques/bénéfices. Si « drug holiday », considérer contrôle DMO 1 à 3 ans après arrêt du tx.
 - risque faible : arrêt biphospho



Bibliographie

- Papaioannou A, et coll. ; Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. CMAJ. 2010 Nov 23;182(17):1864-73. doi: 10.1503/cmaj.100771. Epub 2010 Oct 12. PubMed PMID: 20940232; PubMed Central PMCID: PMC2988535.
- Papaioannou A, et coll. ; Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: quick reference guide. CMAJ. 2010 Nov 23;182(17):1864-73. doi: 10.1503/cmaj.100771. Epub 2010 Oct 12. PubMed PMID: 20940232; PubMed Central PMCID: PMC2988535
- Black DM, et coll. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). J Bone Miner Res. 2012 Feb;27(2):243-54. doi: 10.1002/jbmr.1494. Erratum in: J Bone Miner Res. 2012 Dec;27(12):2612. PubMed PMID: 22161728; PubMed Central PMCID: PMC3427916.
- Black DM, et coll. ; FLEX Research Group. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. JAMA. 2006 Dec 27;296(24):2927-38. PubMed PMID: 17190893.
- Watts NB, Chines A, Olszynski WP, McKeever CD, McClung MR, Zhou X, Grauer A. Fracture risk remains reduced one year after discontinuation of risedronate. Osteoporos Int. 2008 Mar;19(3):365-72. Epub 2007 Oct 16. PubMed PMID: 17938986.

