

# Biszfoszfónátok oszteoporózisban – drug holiday vagy folyamatos kezelés?

Gaál János dr.

Debreceni Egyetem Klinikai Központ Belgyógyászati Intézet és Debreceni Egyetem Kenézy Gyula Egyetemi Kórház

**Összefoglalás:** A szerző az oszteoporózis hosszú távon alkalmazott biszfoszfónát kezelésével kapcsolatos kérdéseket tárgyalja közleményében. Ennek során áttekinti a biszfoszfónát kezelés hatékonysági adatait, a tartós kezeléssel szerzett tapasztalatokat, a kezelés során fellépő potenciális mellékhatásokat. Végül pedig a kezelés átmeneti felfüggesztésével (drug holiday) kapcsolatosan rendelkezésre álló adatokat és szakmai állásfoglalásokat részletezi.

## BISPHOSPHONATE TREATMENT FOR OSTEOPOROSIS — DRUG HOLIDAY, OR UNINTERRUPTED DOSING?

*This paper discusses the issues related to the long-term bisphosphonate therapy of osteoporosis. The data on the efficacy of bisphosphonates, on the experience accumulated with prolonged treatment, and on possible treatment-emergent side effects are reviewed. Finally, the information and professional opinion available on the transient discontinuation of treatment ('drug holiday') are expounded in detail.*

Az oszteoporózis világszerte egyre jelentősebb egészségügyi problémává válik, a betegség az 50 évnél idősebb populációban a nők felét, a férfiak egyötödét érinti világszerte (1). A csont folyamatosan alkalmazkodik a rá ható mechanikai igénybevételhez, ez a folyamat a bontás és építés finom szabályozása révén valósul meg, elsősorban az osteocyták irányításával (2). A formáció és rezorpció egyensúlyának megbomlása a csont mennyiségének csökkenéséhez, a mikroszerkezet megromlásához és a jellegzetes oszteoporotikus törések (csigolyatest, csukló és csípőtáji) kialakulásához vezet. A betegség kezelésére napjainkban számos hatékony gyógyszer áll rendelkezésre, melyek közül költséghatékonyaságukat illetően messze kiemelkednek a biszfoszfónátok.

## A BISZFOSZFONÁTOK HATÁSMECHANIZMUSA, HATÉKONYSÁGI ADATOK

Az 1960-as években ismerték fel, hogy a pirofoszfát, mint a legkisebb anorganikus polifoszfát az emberi szervezetben képes a kalcifikáció gátlására (3). A biszfoszfónátok (BP) első generációi az anorganikus pirofoszfát szerkezeti analógjaiként a hydroxyapatithoz kötődnek. A csont bontást végző oszteoklastok lizoszomális enzimjeik révén kioldják, majd bekebelezik a

BP-kat, melyek az ATP szintézisének folyamatában annak analógjaiként (AMP-BP) az ATP bontását teszik lehetetlenné a foszfátok számára, így az oszteoklast energia háztartása megbénul (4). A második-harmadik generációs amino-biszfoszfónátok az oszteoklast mevalonát útvonalát gátolják a fehérje preniláció gátlásával. Ilyen módon a citoskeleton fenntartását és az alapvető funkciókat (vezikuláris transzport, rezorpcio) teszik lehetetlenné, míg végül a sejt apoptózis révén elhal (5). A biszfoszfónátok jellegzetes hatása a hidroxipatit kristályhoz való rendkívül stabil kötődés, ezért lebomlásuk csak a csontrendszer teljes átépülése révén történhet meg, ami nagyjából 10 év. A vérbe kerülő lebomló biszfoszfónát molekulák recirkulálnak, ily módon visszakerülhetnek a csontba.

Az elméletileg rendelkezésre álló 10 BP (etidronát, clodronát, tiludronát, pamidronát, olpadronát, neridronát, alendronát, rizedronát, ibandronát, zoledronát) közül az oszteoporózis kezelésére az utóbbi 4 hatóanyag alkalmazható. Az alendronát orálisan heti 70 mg, a rizedronát orálisan heti 35 mg vagy havi 150 mg (két egymást követő napon 75–75 mg formájában), az ibandronát orálisan havi egyszer 150 mg vagy 3 havonta adott 3 mg intravénás injekció, a zoledronát évi egyszer 5 mg-os infúzió formájában adható.

A legtöbb klinikai tapasztalat a legrégebben piacra került alendronáttal áll rendelkezésre. Először a napi

egyszeri adagolású alendronat jelent meg, melynek hatékonyságát a Fracture Intervention Trial (FIT study) igazolta. A vizsgálat első három éve alatt 10 mg-os napi dózis mellett a FIT vizsgálatban a Vertebral Fracture Arm alvizsgálatban a korábban csigolyatest törést elszenvedett nők körében az új csigolyatest törések és a csípőtáji törések számát 3 év alatt 50%-kal csökkentette (6). A Clinical Fracture Arm alvizsgálatban korábban törést el nem szenvedett nőknél hasonló vertebralis hatékonyságot értek el. Emellett a csípőtáji és csukló törések esetében is hatékonynak bizonyult, a csípőtáji törések rizikóját 66%-kal csökkentette (7). Néhány évvel ezt követően megjelent a szer heti egyszer szedhető 70 mg-os változata is, melynek megegyező hatékonyságát számos tanulmány bizonyította szteroid indukált oszteoporózisban és férfiak idiopátiás oszteoporózisában is (8, 9).

A kezdetben napi, majd heti adagolású rizedronát a klinikai vizsgálatok meta-analízise szerint 36%-kal csökkentette a csigolyakompressziók relatív rizikóját és 27%-kal redukálta a non-vertebralis törések előfordulását. A VERT vizsgálatban (Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy) a rizedronát közel 50%-kal csökkentette a csigolyatörések, a HIP (Hip Intervention Program) vizsgálatban pedig 30%-kal csökkentette a combnyaktáji törések kockázatát (10, 11).

A napi illetve intermittáló orális adagolás mellett az ibandronát a BONE (The Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe) vizsgálat adatai szerint felére csökkentette az új morfológiai csigolyatest törések gyakoriságát. Az alacsonyabb csontdenzitású, magasabb csonttörési kockázatú csoportban, ahol a femurnyakon mért T-score  $-3$  alatt volt, az ibandronát a nem vertebralis csonttörések kockázatát 69%-kal csökkentette (12). A havi egyszer 150 mg-os dózisban adott ibandronátot a MOBILE (Monthly Oral Ibandronate in Ladies Study) vizsgálatban ugyanilyen hatékonynak találták (13–15). Az ibandronsav 3 havonta adandó intravénás változatának hasonló törés prevenciósi hatékonyságát igazolta a DIVA (Dosing IntraVenous Administration) vizsgálat illetve annak post hoc analízise is (16, 17).

A szintén harmadik generációs, évi egy alkalommal 100 ml-es, 5 mg hatóanyag tartalmú infúzióban adható intravénás aminoBP, a zoledronát hatékonyságát a HORIZON (Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly) vizsgálat bizonyította. Hároméves követési idő alatt az évi egy alkalommal adott 5 mg zoledronát 70%-kal csökkentette a vertebrális, 40%-kal a csípőtáji törések és 25%-kal a nem-vertebrális csonttörések létrejöttének esélyét (18). Egyedülálló vizsgálat volt a HORIZON Recurrent Fracture Trial, melyben a 90 napon belül csípőtáji törést elszenvedett betegekben az évi egyszeri zoledronát infúzió 35%-kal csökkentette a csonttörés általános kockázatát, ezen belül a klinikai csigolyatörését 46%-kal, a non-vertebrális törését 27%-kal, emellett a mortalitást is 28%-kal mérsékelte (19).

## A HOSSZÚ TÁVÚ BP KEZELÉssel KAPCSOLATOS DILEMMÁK

Az oszteoporózisos betegek az élethosszig tartó D3 vitamin és kalcium pótlás mellett éveken keresztül tartó specifikus antiporotikus kezelés igényelnek, az esetek döntő többségében ez BP kezelést jelent. Jogosan merül fel a kérdés, hogy meddig adható BP terápia a mellékhatások fokozódásának veszélye nélkül? Ezzel együtt azt a kérdést is feltehetjük, hogy mik a veszélyei a BP kezelés elhagyásának? A személyre szabott terápia alapelvét követve az is tisztázandó, hogy minden betegnek egyforma hosszúságú kezelést javasoljunk-e? Végül pedig miután az egyes BP-k hydroxyapatit kötődésének erőssége és antirezorptív potenciálja különbözik, annak tisztázása is logikusnak tűnik, hogy minden gyógyszer mellett egyforma hosszú kezelés javasolt-e?

## A BP TERÁPIA ÁTMENETI FELFÜGGESZTÉSÉNEK (DRUG HOLIDAY) ELVI ALAPJA, ÉRVEK, ELLENÉRVEK

Ismert tény, hogy a BP-k csonthoz való kötődése nem telítődő folyamat, ez azt jelenti, hogy a kezelés ideje alatt a csontban fokozatosan halmozódik a BP mennyisége. Eddigi adataink alapján úgy tűnik, hogy az antirezorptív hatás legalább 3 év zoledronát és 5 év alendronát/ibandronát/rizedronát kezelés után 3-5 évig kisebb-nagyobb mértékben fennáll (20). Ugyanakkor bő tíz éve szaporodnak azok a közlések, melyek hosszantartó BP kezelés alatt álló betegekben különféle mellékhatásokról/szövődményekről számolnak be, melyek közül az állcsont elhalás (ONJ-osteonecrosis of jaw) és a szubtrochanterikus (atípusos) femurtörések (AFF-atypical femur fracture) különösen ijesztőnek tűntek. Ez vezetett oda, hogy az oszteoporózis kezelését végző orvosok egyre inkább fontolóra vették a drug holiday azaz a BP kezelés időleges felfüggesztésének lehetőségét, sőt egyesek egyenesen automatikus szüneteltetést javasoltak 3 év zoledronát valamint 5 év alendronát/rizedronát/ibandronát terápia után.

A napi gyakorlat szempontjából különösen problémás lehet, hogy az orvosok egy része minden antirezorptív szerre kiterjeszti a drug holiday elvét, ennek eredménye az elért csontnyereség gyors elvesztése lehet. Tovább menve, a BP holiday koncepció betegek közötti terjesztése az antiporotikumoktól való indokolatlan félelmet gerjeszti és csökkenti az amúgy is alacsony BP compliance-t. Ez oda vezethet, hogy a magas törési rizikójú betegek védtelenül maradhatnak a törésekkel szemben (21).

## ÉRVEK A BP DRUG HOLIDAY MELLETT

Évről évre felvetődik az alapvetően logikus feltételezés, hogy azzal, hogy a BP-k a csont rezorpció gátlásával lassítják a remodelling folyamatát, azt a fiziológiai folyamatot is gátolják, melyek az évek alatt felhalmozott mikrotörések (microcrack-ek) javítását hivatott elvégezni

(„lefagyasztják” a csont anyagcserét). Ilyen módon a microcrack-ek felhalmozódnak és fáradásos törések alakulhatnak ki. Elszórt adatok vannak azzal kapcsolatban, hogy tartós BP kezelés mellett a csont szerkezete túl mineralizálttá és homogénné válhat, valamint glikációs végtermékek szaporodhatnak fel a kollagén rostokban (22). Megfontolandó az az érv is, hogy a BP-k védő hatása bizonyos esetekben azok felfüggesztése után igazoltan fennmarad. A már említett VERT study adatai szerint azon betegekben, akik a rizedronátot study protokoll-módosítás után felfüggesztették, a csigolyatörések incidenciája 3 év után 46%-kal alacsonyabb maradt, mint az eredetileg placebót kapókban (23). Az alapvetően 5 évre tervezett FIT study 10 éves kiterjesztése során nyert adatok (FLEX vizsgálat) szerint pedig a kumulatív törési rizikó az alendronát felfüggesztése után 5 év múlva sem különbözött a 10 évig alendronátot szedők és az 5 éves szünetet tartók között (leszámítva a fájdalmas csigolyatöréseket) (24). Mindezekben túlmenően a legerősebb érvek a BP kezelés időszakos felfüggesztése mellett a tartós szedés melletti lehetséges szövődmények, melyek közül legtöbbit az ONJ-ről és az AFF-ről hallani. Az ONJ-t először 2003-ban említették meg, mint a daganat kemo-terápia részeként adott pamidronát okozta szövődményt (ekkor összesen 36 beteget találtak) (25).

Azóta kiderült, hogy nemcsak a daganatos betegek körében és nemcsak pamidronát provokálhat hasonló, hanem oszteoporózisos betegeknek adott BP-k is. Az ASBMR becslése szerint a leggyakoribb BP, az alendronát tartós (legalább 4 éves) szedése melletti ONJ incidencia 1:10 000–1:100 000 beteg, a prevalencia általában az orális BP-k expozíció mellett 0,0004–0,001%, zoledronát expozíció mellett pedig 0,017–0,04% (26). A szájszűzeti beavatkozások természetesen jelentősen emelik a rizikót, a beavatkozás nagyságával arányosan. A másik rettegett szövődmény az AFF rizikója szintén függ a BP kezelés hosszától. Két év BP expozíció mellett az AFF gyakorisága 2/100 000 eset, 8 év expozíció ezt csaknem 40-szeresére emeli (78/100 000 eset), átlagosan az incidenciát 50/100 000 betegévre becslik (27). Vannak adatok arra, hogy az AFF gyakorisága a BP elhagyása után minden évben 70%-al csökken (28).

## ÉRVEK A BP DRUG HOLIDAY ELLEN

Érdekes talán azzal kezdeni, hogy a BP kezelés számos extraoszeális előnnyel jár, mely a hosszú távú alkalmazás mellett még kifejezettebbé válik. Közlemények sora szól amellett, hogy a tartós BP kezelés a leggyakoribb daganatok (emlőrák, vastagbélrák, gyomorrák), rizikóját 30–50%-al, az ischaemiás kardiovaszkuláris események rizikóját és az all cause mortalitást közel 30%-kal csökkent (29–34). A krónikus betegségekben szenvedők közül az oszteoporózisos betegek gyógyszereszedési fegyelmé a leggyengébb. Magyar adatok szerint az egy-éves perzisztencia a heti adagolású orális BP-k esetén

34%, a havi adagolású orális BP-k esetén 27%, ami azt jelenti, hogy a betegek többsége eleve nem szedi olyan hosszan a gyógyszerét, ami a mellékhatások kialakulásához vezethetne (35). A hosszútávú követéses vizsgálatok adatai egybehangzóan azt mutatják, hogy a BP-k elhagyása konzekvensen a BMD csökkenéséhez és a csontforgalmi markerek szintjének emelkedéséhez vezet. Ami viszont ennél is fontosabb, a FLEX vizsgálat adatai szerint a teljes vizsgálati populációban a klinikai csigolyatörések száma 55%-kal volt magasabb az alendronát szedést 5 év után abbahagyókban. A magas rizikójú (femurnyak T-score < -2,5) betegek esetében az alendronát kezelés elhagyása a nonvertebrális törések rizikóját is duplájára emelte (36). Hasonló eredményeket hozott a HORIZON study is, ahol a 3 év után a zoledronátot már nem kapó betegek közül a nagy rizikójúak (meglévő vertebrális törés vagy a femurnyak T-score -2,5 alatt) esetén a zoledronát kezelés megszakítása duplájára növelte a morfolometriás csigolyatörések incidenciáját és hasonló tendencia volt megfigyelhető a kezelést 6 év után abbahagyók között is (37). Egy friss közlemény a törési rizikótól függetlenül 40%-kal magasabbnak találta az új, klinikai tünettől járó törések incidenciáját azokkal összehasonlítva, akik folytatták a BP kezelést (38).

Az ONJ és a BP kezelés kapcsolatát alapvetően is érdemes óvatosan kezelni, hiszen több tízezres betegpopuláción végzett megfigyeléses vizsgálatok bizonyítják, hogy az oszteoporózis önmaga, BP kezelés nélkül is hajlamosít ONJ-re és az ONJ gyakorisága annál nagyobb, minél súlyosabb az oszteoporózis (39). Szintén zavarba ejtő tények, hogy a Horizon study 3889 zoledronát kezelt betegében nem észleltek ONJ-t. Az adatok ismételt áttekintése után is csak 1-1 lehetséges ONJ-t azonosítottak a zoledronát és placebo ágban, de 3 év kiterjesztés után sem találtak bizonyosan ONJ esetet. Sem az alendronát-rizedronát studykban, ahol közel 17 000 beteg szerepelt és 3–10 év BP kezelésen estek át, sem az ibandronát vizsgálatokban (csaknem 9000 beteg) nem fordult elő ONJ (40, 41).

Az AFF-ek a femur töréseinek 4–10%-át adják, ami a típusos csípőtáji törésekhez képest meglehetősen kis arány. Az AFF és BP használat valószínűleg összefügg, hiszen az esetek kb. 80%-a alendronát szedés mellett következett be. Mindamellét legalábbis érdekes, hogy a hosszútávú törés végpontú vizsgálatok (10 éves alendronát, 7 éves rizedronát és 9 éves zoledronát adatai) nem mutattak emelkedést az AFF-ek számában (24, 34, 42–44). Nemcsak a gyógyszervizsgálatok, de a real-life adatok is elbizonytalanítanak bennünket a BP kezelés és az AFF közötti oki összefüggéssel kapcsolatban. Egy nagy, több mint 60 000 beteget felölelő dán vizsgálat minden olyan beteg adatait elemezte, aki 1996–2007 között alendronátot kezdett szedni, illetve követte a beteget 2013-mal bezárólag. Az találták, hogy a típusos csípőtáji törések mellett az AFF-ek incidenciája is szignifikánsan alacsonyabb volt a 80% feletti terápiás adherencia mellett, mint 50% alatti adherencia esetén és

az AFF-ek kialakulása független volt az alendronát kezelés hosszától és a kumulatív dózistól is (45).

Tovább komplikálja a kérdést, hogy számos tanulmány adatai szerint az oszteoporózis és annak súlyossága valószínűleg jobban hajlamosít AFF-re, mint önmagában a BP szedés (46). Azt a tény figyelembe véve, hogy a magas rizikójú betegekben a típusos porotikus törések átlagos incidenciája 100 000 betegévre nézve 3100, az AFF-eké két év BP kezelés után 2, nyolc év BP kezelés után 78, könnyű belátni, hogy a kezelés felfüggesztése nagyobb veszélyt jelent a betegre nézve, mint annak folytatása. Végül kissé más megvilágításba helyezve ugyanazt a kérdést: a BP használat elterjedtségével összefüggésben az USA-ban 1996–2007 között 31,6%-kal csökkent a típusos csípőtáji, és 20,4%-kal nőtt az AFF-ek száma. Ez konkrét számokra lebontva azt jelenti, hogy minden 100 típusos csípőtáji törés megelőzésére jut 1 AFF kialakulása, és ez az arány a nagy rizikójú csoportban valószínűleg még jobban eltolódik (47).

## GYAKORLATI AJÁNLÁSOK

### A BP KEZELÉS ÁTMENETI FELFÜGGESZTÉSÉRE

A legfontosabb, a napvilágra jutott ajánlásokban konzekvens elv, hogy a drug holiday-t egyedileg kell elbírálni, a BP szedés automatikus leállítása szakmailag nem indokolt.

A második fontos elv, hogy a magas törési rizikójú (femurnyak BMD < -2,5 vagy prevalens törés az anamnézisben) beteg esetében a BP kezelés leállítása védtelenné teszi a beteget a típusos osteoporotikus törésekkel szemben, ezért a BP kezelés leállítása nem javasolt.

Innentől kezdve számos (egymástól sok esetben eltérő) ajánlás létezik, egy részük még a beteg aktuális FRAX értékét is bevonja a döntéshozatalba, más részük a BMD, a törési anamnézis, a szedett gyógyszerek illetve csontforgalmi markerek szintje alapján határozza meg a rizikó mértékét és a terápiás szünet lehetőségét (48).

Talán a leginkább logikus a Villa és mtsai által 2016-ban közzétett ajánlás, mely azok számára javasolja az átmeneti gyógyszeres szünetet akik T-score-ja -2,5 feletti és nem alakult ki a BP elkezdése óta újabb törésük. Ezen ajánlás szerint a drug holiday mindaddig (de maximum 5 évig) folytatható, amíg a femurnyak BMD alapján meghatározott T-score -2,5 alá nem csökken vagy a rezorpciós markerek szintje újra meg nem emelkedik vagy újabb törés nem alakul ki (49).

Az NGG (National Osteoporosis Guideline Group) 2017-es ajánlása a BP-k elindítását követően rendszeres kontrollokat javasol. Ha törés nem alakul ki a követési idő alatt, akkor az ajánlás orális biszfoszfonát esetén 5, zolendronát esetén 3 év után ismételt BMD mérés és FRAX kalkuláció után dönt a továbbiakról. Amennyiben a femurnyak T-score -2,5 feletti és az újra kalkulált FRAX score nem éri el az intervenció küszöböt, a drug holiday felajánlható a beteg számára azzal a kitételrel,

hogy amennyiben a BMD csökken, vagy a rezorpciós markerek a normál tartomány fölé emelkednek, a kezelés visszaállítása javasolt. Minden egyéb esetben a BP kezelés folytatását javasolják 10 évig. Ennél hosszabb kezelési idővel kapcsolatban sem evidencia sem pedig érvényes ajánlás nem áll rendelkezésre (50).

## KÖVETKEZTETÉSEK

A BP kezelés időleges felfüggesztésének a „drug holidaynek” koncepcióját a BP hatás optimalizálása mellett a mellékhatások minimalizálására való törekvés hozta létre megközelítőleg 10 évvel ezelőtt. A drug holiday elvének széleskörű elterjedése sok félreértésre illetve félreértelmezésre is lehetőséget adott. A hosszútávú BP kezelés előnyeinek és a kezelés elhagyása okozta veszélyeknek a felismerése az oszteoporózissal foglalkozó szakmai szervezeteket is arra készítette, hogy irányelveket adjanak ki ebben a témában. A jelenleg mértékadó állásfoglalások szerint:

- I) a BP kezelés időszakos szüneteltetése nem lehet rutin és főleg nem kötelező;
- II) a magas törési rizikójú betegek esetében a BP kezelés legalább 10 éven át folytatandó;
- III) megfelelően kiválasztott betegek esetében szoros kontroll mellett a BP kezelés átmenetileg, maximum 5 évre felfüggeszthető;
- IV) a BMD csökkenése vagy a csontforgalmi markerek szintjének megemelkedése vagy oszteoporotikus csonttörés megjelenése a terápia visszaállítását indokolja.

## IRODALOM

1. *Rachner T. D., Khosla S., Hofbauer L. C.* Osteoporosis: now and the future. *Lancet*. 2011; 377:1276–1287.
2. *Bellido T.* Osteocyte-driven bone remodeling. *Calcif Tissue Int*. 2014; 94:25–34.
3. *Fleisch H., Bisaz S.* Isolation from urine of pyrophosphate, a calcification inhibitor. *Am J Physiol* 1962; 203: 671–675.
4. *Russell R. G. G., Rogers M.J.* Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. *Bone* 1999; 25: 97–106.
5. *Benford H. L., Frith J. C., Auriola S. et al.* Farnesol and geranylgeraniol prevent activation of caspases by aminobisphosphonates: biochemical evidence for two distinct pharmacological classes of bisphosphonate drugs. *Mol Pharmacol* 1999; 56: 131–140.
6. *Black D. M., Cummings S. R., Karpf D. B., et al.* Fracture Intervention Trial Research Group. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348:1535–1541.
7. *Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al.* Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998; 280:2077–2082.
8. *Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, et al.* Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000; 343: 604–610.
9. *Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, et al.* Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthr Rheum* 2001; 44:202–211.

10. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999; 282:1344-1352.
11. McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001; 1; 344:333-340.
12. Chesnut CH, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19:1241-1249.
13. Miller PD, McClung MR, Macovei L, et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res* 2005; 20:1315-1322.
14. Reginster JY, Adami S, Lakatos P, et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:654-661.
15. Stakkestad JA, Lakatos P, Lorenc R et al. Monthly oral ibandronate is effective and well tolerated after 3 years: the MOBILE long-term extension. *Clin Rheumatol* 2008; 27:955-960.
16. Eisman JA, Civitelli R, Adami S, et al. Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the DIVA study. *J Rheumatol* 2008; 35:488-97.
17. Sambrook P, Cranney A, Adachi JD. Risk reduction of non-vertebral fractures with intravenous ibandronate: post-hoc analysis from DIVA. *Curr Med Res Opin* 2010; 26:599-604.
18. Black D, Delmas S, Eastell R, et al. for the HORIZON Pivotal Fracture Trial Group. Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *NEJM* 2007; 356:1809-1822.
19. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, et al. for the HORIZON Recurrent Fracture Trial Group. Zoledronic Acid in Reducing Clinical Fracture and Mortality after Hip Fracture. *N Engl J Med* 2007; 357:1799-809.
20. Papapoulos SE, Cremers SC. Prolonged bisphosphonate release after treatment in children. *N Engl J Med* 2007; 356:1075-1076.
21. Silverman SL, Adachi JD, Dennison E. And the International Osteoporosis Foundation Epidemiology/Quality of Life Working Group Bisphosphonate drug holidays: we reap what we sow. *Osteoporos Int* 2016; 27:849-852.
22. Neer RM. Skeletal safety of tiludronate. *Bone* 1995;17:Suppl:501S-503S.
23. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int*. 2000;11:83-91.
24. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. 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;296:2927-2938.
25. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61:1115-1118.
26. Khosla S, Burr D, Cauley J, et al. American society for bone and mineral research. for bone and mineral research. *J Bone Miner Res* 2010; 22:1479-149.
27. Dell RM, Adams AL, Greene DF, et al. Incidence of atypical nontraumatic diaphyseal fractures of the femur. *J Bone Miner Res* 2012; 27:2544-2550.
28. Schilcher J, Koeppen V, Aspenberg P, Michaëlsson K. Risk of atypical femoral fracture during and after bisphosphonate use. *Acta Orthop* 2015; 86:100-107.
29. Vestergaard P, Fischer L, Mele M, Mosekilde L, Christiansen P. Use of bisphosphonates and risk of breast cancer. *Calcif Tissue Int* 2011; 88:255-62.
30. Rennert G, Pinchev M, Rennert HS, Gruber SB. Use of bisphosphonates and reduced risk of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29:1146-1150.
31. Abrahamsen B, Pazianas M, Eiken P, et al. Esophageal and gastric cancer incidence and mortality in alendronate users. *J Bone Miner Res* 2012; 27:679-686.
32. Wolfe F, Bolster MB, O'Connor CM, Michaud K, et al. Bisphosphonate use is associated with reduced risk of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis. *J Bone Miner Res* 2013; 28:984-991.
33. Grey A, Bolland MJ. The effect of treatments for osteoporosis on mortality. *Osteoporos Int* 2013; 24:1-6.
34. Center JR, Bliuc D, Nguyen ND, et al. Osteoporosis medication and reduced mortality risk in elderly women and men. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1006-1014.
35. Lakatos P, Takács I, Marton I, et al. Retrospective longitudinal database study of persistence and compliance with treatment of osteoporosis in Hungary. *Calcif Tissue Int* 2016; 98: 215-225.
36. Schwartz A, Bauer DC, et al. FLEX Research Group. Efficacy of continued alendronate for fractures in women with and without prevalent vertebral fracture: the FLEX trial. *J Bone Miner Res* 2008; 25: 976-982.
37. Black DM, Reid IR, Cauley JA, et al. The effect of 6 versus 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized second extension to the HORIZON-pivotal fracture trial (PFT). *J Bone Miner Res* 2015;30:934-944.
38. Mignot MA, Taisne N, Legroux I, et al. Bisphosphonate drug holidays in postmenopausal osteoporosis: effect on clinical fracture risk. *Osteoporos Int* 2017; 28(12):3431-3438.
39. Huang YF, Chang CT, Muo CH, et al. Impact of Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaw on Osteoporotic Patients after Dental Extraction: A Population-Based Cohort Study. *PLoS ONE* 2015; 10: e0120756.
40. Wong PK, Borromeo GL, Wark JD. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in non-malignant bone disease. *Rheumatol Int* 2013; 33:2189-2198.
41. Inderjeeth CA, Glendenning P, Ratnagopal S, et al. Long-term efficacy, safety, and patient acceptability of ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Women's Health Intern J* 2015;7: 7-17.
42. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350:1189-1199.
43. Ensrud KE, Barrett-Connor EL, Schwartz A, et al. Randomized trial of effect of alendronate continuation versus discontinuation in women with low BMD: results from the Fracture Intervention Trial Long-term Extension. *J Bone Miner Res* 2004;19:1259-1269.
44. Mellstrom DD, Sorensen OH, Goemaere S, et al. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004; 75:462-468.
45. Abrahamsen B, Eiken P, Prieto-Alhambra D, et al. Risk of hip, subtrochanteric, and femoral shaft fractures among mid and long term users of alendronate: nationwide cohort 45. and nested case-control study. *BMJ* 2016;353:i3365
46. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Cumulative alendronate dose and the longterm absolute risk of subtrochanteric and diaphyseal femur fractures: a registerbased national cohort analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:5258-5265.
47. Wang Z, Bhattacharyya T. Trends in incidence of subtrochanteric fragility fractures and bisphosphonate use among the US elderly 1996-2007. *J Bone Miner Res* 2011; 26:553-60.
48. Brown JP, Morin S, Leslie W, et al. Bisphosphonates for treatment of osteoporosis Expected benefits, potential harms, and drug holidays. *Can Fam Physician* 2014; 60(4): 324-333.
49. Villa JC, Gianakos A, Lane JM. Bisphosphonate Treatment in Osteoporosis: Optimal Duration of Therapy and the Incorporation of a Drug Holiday. *HSSJ* 2016; 12:66-73.
50. National Osteoporosis Guideline Group on behalf of: Bone Research Society British Geriatrics Society British Orthopaedic Association British Orthopaedic Research Society International Osteoporosis Foundation National Osteoporosis Society Osteoporosis 2000 Osteoporosis Dorset Primary Care Rheumatology Society Royal College of General Practitioners Royal Pharmaceutical Society Society for Endocrinology. Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. Updated March 2017 www.shef.ac.uk/NOGG