

Αντιοστεοπορωτική αγωγή ταχείας και υψηλής αποτελεσματικότητας για την πρόληψη των καταγμάτων

**Περίπτωση γυναίκας με πολύ υψηλό
κίνδυνο κατάγματος**

Νικόλαος Κούγκας, Ρευματολόγος Δ'Π/Θ Α.Π.Θ,
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο

Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων

- *Τιμητική αμοιβή από την εταιρεία UCB*

Επιβάρυνση από την οστεοπόρωση

Οστεοπόρωση



Η οστεοπόρωση είναι μια σοβαρή χρόνια πάθηση και η αιτία των καταγμάτων ευθραυστότητας, με αποτέλεσμα περίπου 9 εκατομμύρια κατάγματα παγκοσμίως ανά έτος.

Κλινική επιβάρυνση



Παγκοσμίως, 1 στους 5 άνδρες και 1 στις 3 γυναίκες ηλικίας 50+ θα παρουσιάσει κάταγμα ευθραυστότητας στην υπόλοιπη ζωή τους, υπερβαίνοντας τη συχνότητα εμφάνισης καρδιακής προσβολής, καρκίνου του μαστού και εγκεφαλικού επεισοδίου σε γυναίκες.

Οικονομική επιβάρυνση



Το κόστος των καταγμάτων ευθραυστότητας για ένα σύστημα υγειονομικής περίθαλψης είναι σημαντικό και αυξανόμενο, με τον εκτιμώμενο οικονομικό αντίκτυπο στην ΕΕ να εκτιμάται ότι θα είναι περίπου 46 δισεκατομμύρια € έως το 2025.

Κοινωνική επιβάρυνση



Σχεδόν όλες οι ηλικιωμένες γυναίκες που ερωτήθηκαν θα αντάλλασαν σχεδόν ολόκληρο το προσδόκιμο ζωής τους για να αποφύγουν την κατάσταση εισαγωγής σε γηροκομείο, προτιμώντας 6 μήνες πλήρους υγείας από 10 χρόνια που απαιτούν εντατική βοήθεια σε μια μονάδα μακροχρόνιας περίθαλψης.

Παρουσίαση περιστατικού

- Γυναίκα 51 ετών, καπνίστρια 20 p/y, BMI 21,1
- Από 4 ετίας υποτροπιάζοντα επεισόδια περικαρδίτιδας (>4)
- Χρόνια χρήση κορτικοστεροειδών p.os. και i.v κατά την οξεία φάση στη νοσηλεία
- Τελική διάγνωση οροαρνητικής ρευματοειδούς αρθρίτιδας
- Έναρξη συστηματικής αγωγής με ύφεση των συμπτωμάτων και οριστική διακοπή των κορτικοστεροειδών από μηνός

Παρουσίαση περιστατικού

- Εμμηνόπαυση προ διετίας
- Αναπλήρωση με Ca-Vit D κατά τη λήψη των κορτικοστεροειδών
- Φυσιολογικός εργαστηριακός και απεικονιστικός έλεγχος
- DEXA ισχίου
 - Total BMD: 0.610
 - T score: -2.7
- DEXA ΟΜΣΣ
 - Total BMD: 0.727
 - T score: -2.9

Frax score

Calculation Tool

Please answer the questions below to calculate the ten year probability of fracture with BMD.

Country: US (Caucasian)	Name/ID:
--------------------------------	-------------------------------

Questionnaire:

1. Age (between 40 and 90 years) or Date of Birth
Age: Date of Birth: Y: M: D:

2. Sex ☐ Male ☒ Female

3. Weight (kg)

4. Height (cm)

5. Previous Fracture ☒ No ☐ Yes

6. Parent Fractured Hip ☒ No ☐ Yes

7. Current Smoking ☐ No ☒ Yes

8. Glucocorticoids ☐ No ☒ Yes

9. Rheumatoid arthritis ☐ No ☒ Yes

10. Secondary osteoporosis ☒ No ☐ Yes

11. Alcohol 3 or more units/day ☒ No ☐ Yes

12. Femoral neck BMD (g/cm²)

BMI: 21.1
The ten year probability of fracture (%)

without BMD	
Major osteoporotic	10
Hip Fracture	2.0



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΜΕΛΕΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ
ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ



ΚΕΝΤΡΙΚΟ
ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ
ΥΓΕΙΑΣ

ΟΔΗΓΙΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ – 2020

2,5 έως 7,5 mg το FRAX score παραμένει ως έχει, γ. για δόση μεγαλύτερη των 7,5 mg το FRAX score αυξάνεται κατά 15% και 20%.

2. Σε περίπτωση που είναι διαθέσιμη και η οστική πυκνότητα της ΟΜΣΣ (εκτός αυτής του ισχίου) αυξάνεται (ή μειώνεται) αντίστοιχα η δεκαετής πιθανότητα μείζονος οστεοπορωτικού κατάγματος κατά 10% για κάθε ακεραία (στρογγυλοποιημένη) σταθερή απόκλιση διαφοράς μεταξύ T-score ΟΜΣΣ και αυχένος μηριαίου.

Θεραπευτικές επιλογές

- Διφωσφονικά
- Denosumab
- Τεριπαρατίδη
- Romosozumab

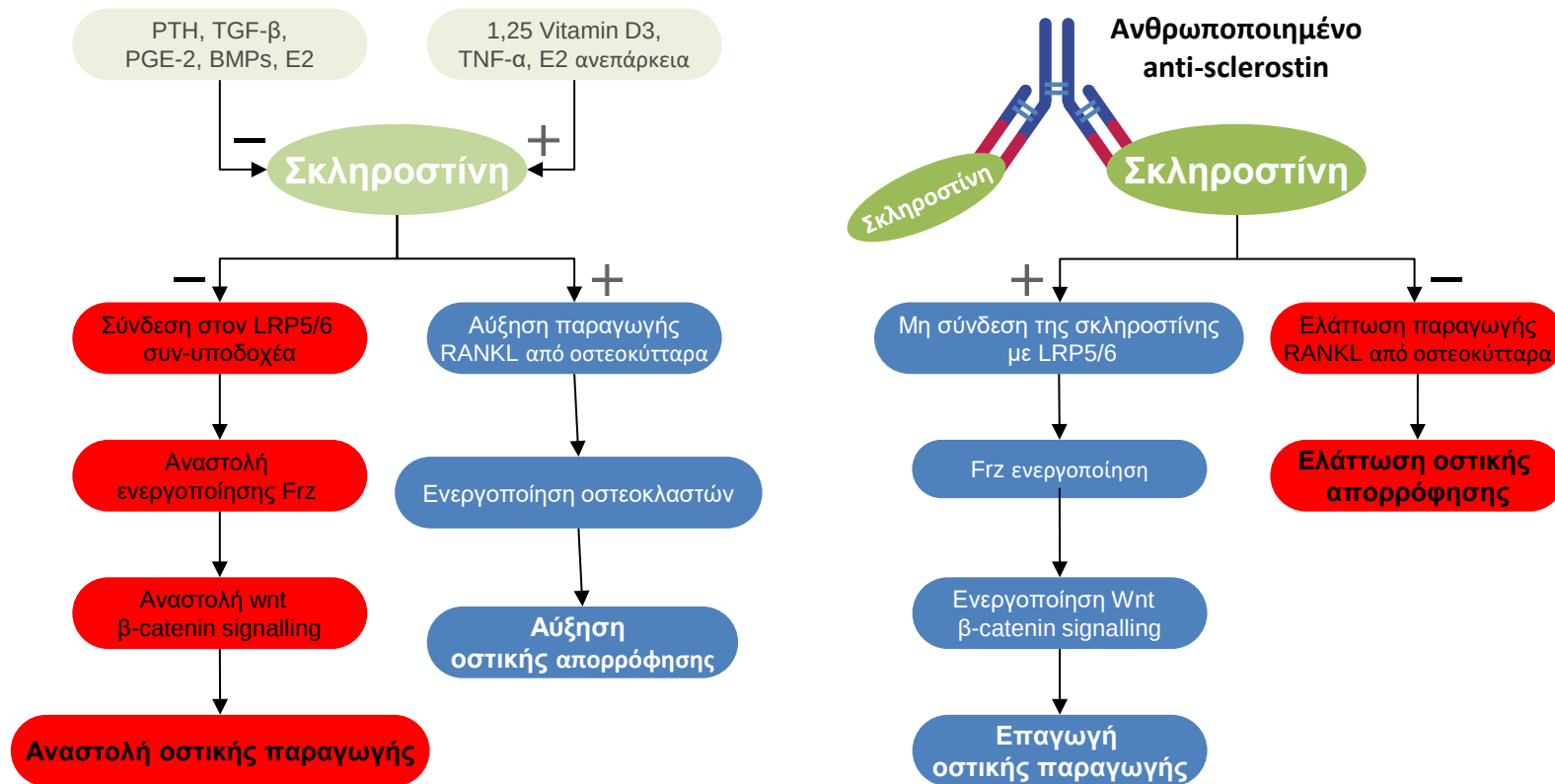
Romosozumab

- Romosozumab is a humanised monoclonal antibody (IgG2) that binds and inhibits sclerostin, thereby increasing bone formation due to the activation of bone lining cells, increasing bone matrix production by osteoblasts, and recruitment of osteoprogenitor cells
- Additionally, romosozumab results in changes to expression of osteoclast mediators, thereby indirectly decreasing bone resorption
- Together, this dual effect of increasing bone formation and decreasing bone resorption results in increases in bone mass, improvements in bone structure and strength

IgG = immunoglobulin.

EVENITY (romosozumab) Summary of Product Characteristics, 2020. Available at: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1411.htm> (Accessed February 2020).

Το Romosozumab έχει διπλή δράση αυξάνοντας την οστική παραγωγή και ελαττώνοντας την οστική απορρόφηση

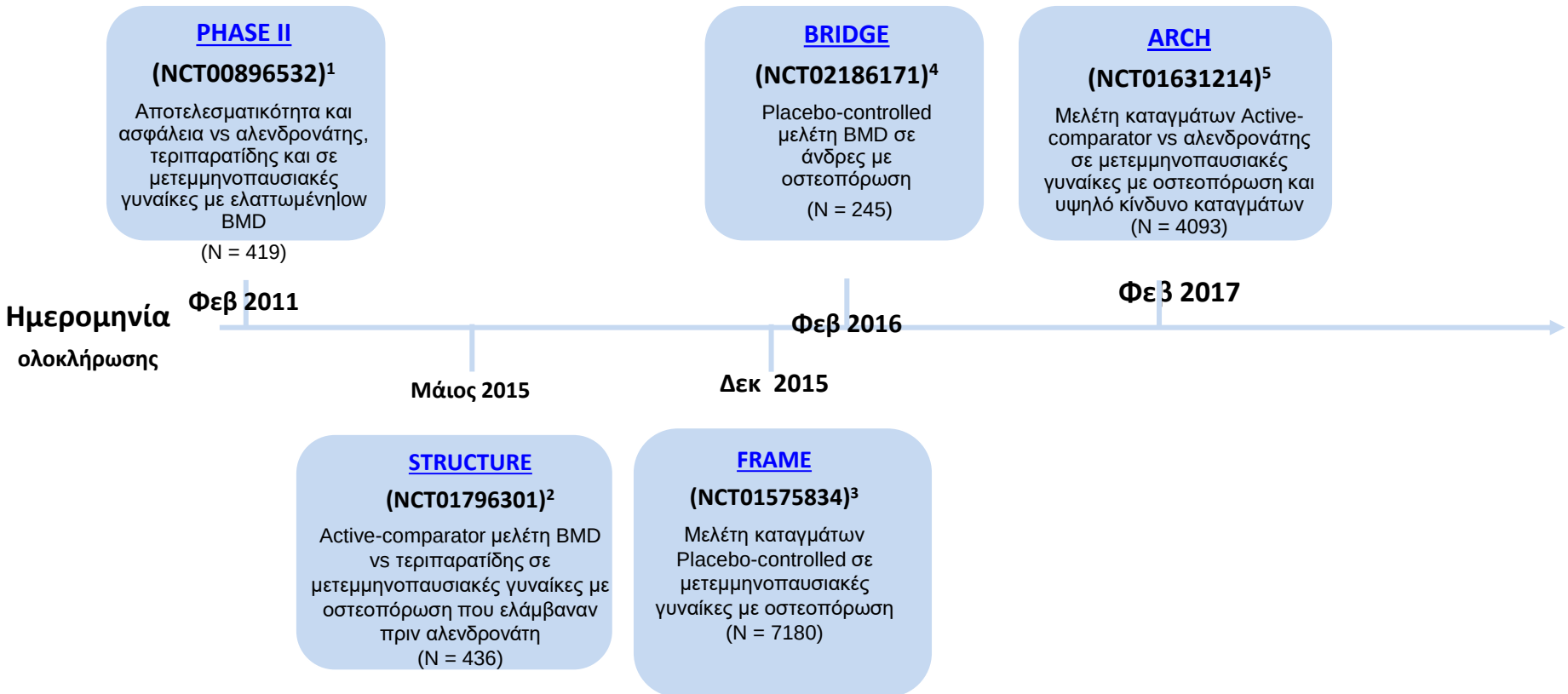


BMP = bone morphogenetic protein; E2 = oestrogen; Frz = Wnt-frizzled receptor complex; LRP = lipoprotein receptor-related protein; PGE2 = prostaglandin E2; PTH = parathyroid hormone; RANKL = receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand; TGF- β = transforming growth factor β ; TNF- α = tumour necrosis factor α .

Περιγραφή ανθρωποποιημένου anti-sclerostin monoclonal antibody: IgG2, human = μπλε, mouse = red.

Adapted from: Bhattacharyya S, et al. *Eur J Pharmacol* 2018;826:39–47.

Κλινικό πρόγραμμα Romosozumab



*Δεν συμπεριλαμβάνονται όλες οι κλινικές μελέτες του romosozumab.

BMD = bone mineral density.

1. McClung MR, et al. *N Engl J Med* 2014;370:412–20; 2. Langdahl BL, et al. *Lancet* 2017;390:1585–94; 3. Cosman F, et al. *N Engl J Med* 2016;375:1532–43; 4. Lewiecki EM, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:3183–93; 5. Saag KG, et al. *N Engl J Med* 2017;377:1417–27.

Phase III – FRAME

Romosozumab vs placebo in postmenopausal women with osteoporosis

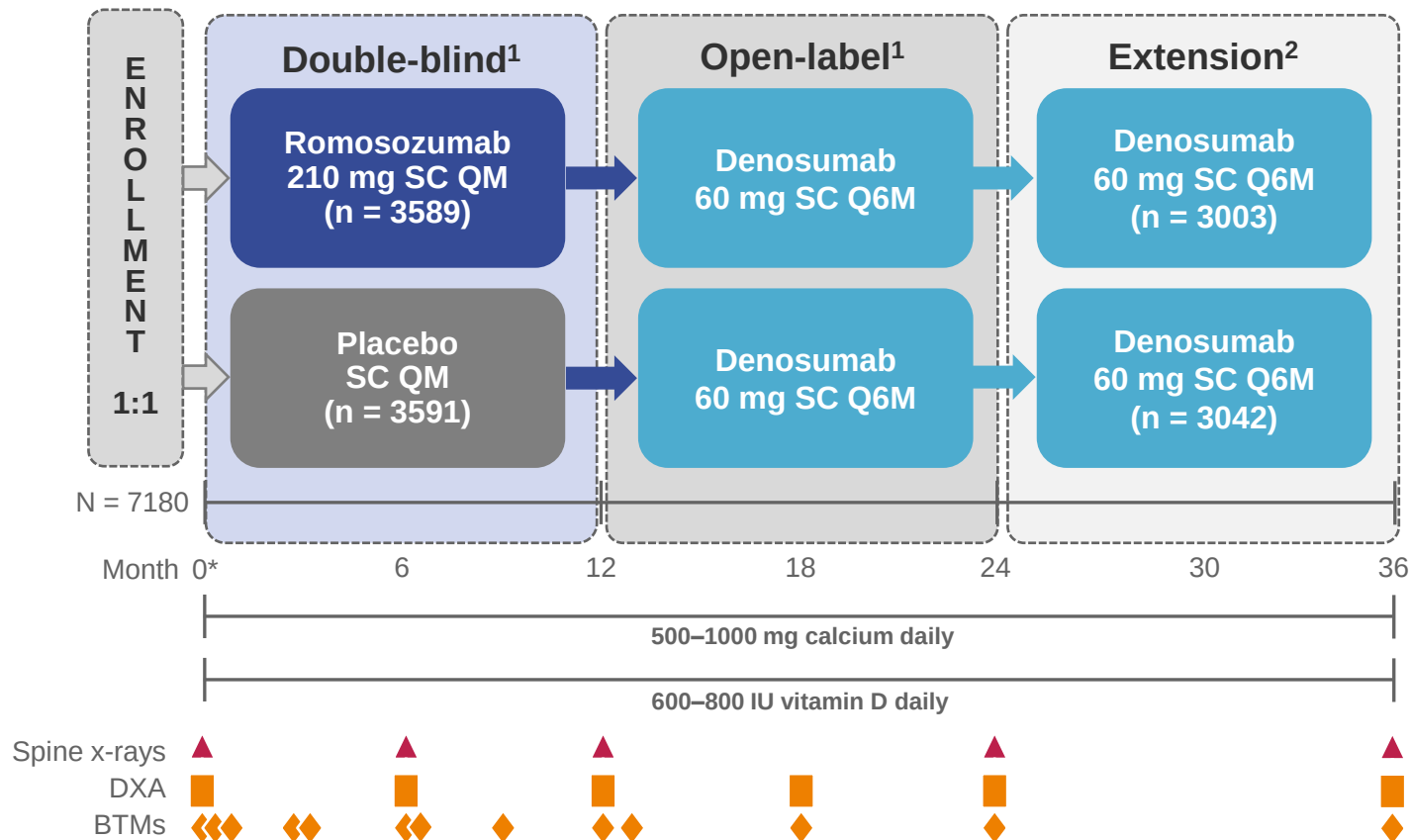
FRActure Study in Postmenopausal Wo**M**en with Ost**E**oporosis (FRAME)

F Cosman, DB Crittenden, JD Adachi, N Binkley, E Czerwinski, S Ferrari, LC Hofbauer, E Lau, EM Lewiecki, A Miyauchi, CAF Zerbini, CE Milmont, L Chen, J Maddox, PD Meisner, C Libanati, A Grauer

N Engl J Med 2016;375:1532–43.

FRAME Phase III Study Design

FRActure study in postmenopausal wo**M**en with ost**E**oporosis



Inclusion¹

- Postmenopausal women age 55–90 years
- BMD T-score –2.5 to –3.5 at TH or FN

Exclusion¹

- BMD T-score <–3.5 at TH or FN
- History of hip fracture, or any severe or >2 moderate VFx
- Recent OP therapy (washout period varied by agent)

Co-primary endpoints¹

- Subject incidence of new VFx through 12 and 24 months

*A loading dose of 50,000–60,000 IU vitamin D was given to subjects with a baseline serum 25(OH) vitamin D level of ≤40 ng/mL.

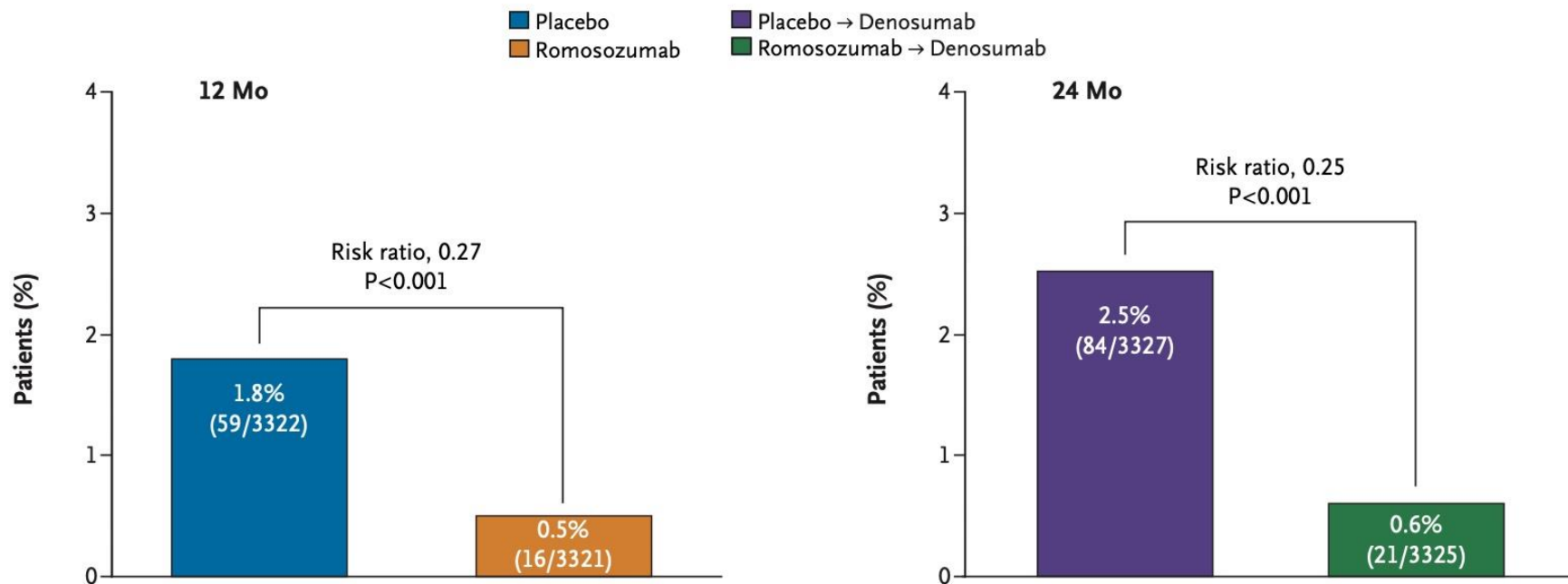
BMD = bone mineral density; BTM = bone turnover markers; DXA = dual-energy X-ray absorptiometry; FN = femoral neck; IU = international unit; OP = osteoporosis; QM = monthly; Q6M = every 6 months; TH = total hip; VFx = vertebral fracture.

Adapted from: 1. Cosman F, et al. *N Engl J Med* 2016;375:1532–43 and 2. Lewiecki EM, et al. *J Bone Miner Res* 2019;34:419–28, Supplementary Material.

FRAME

καταληκτικά σημεία καταγμάτων – 12 και 24 μήνες

A Incidence of New Vertebral Fracture

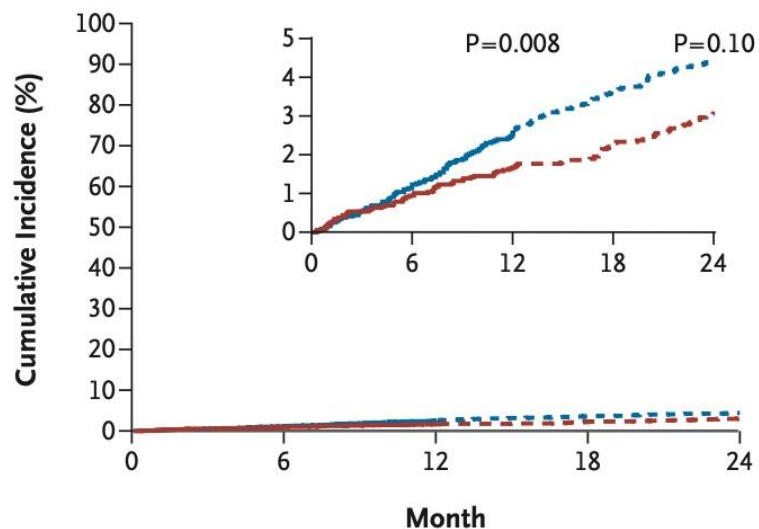


FRAME

καταληκτικά σημεία καταγμάτων – 12 και 24 μήνες

— Placebo — Romosozumab - - - Placebo → Denosumab - - - Romosozumab → Denosumab

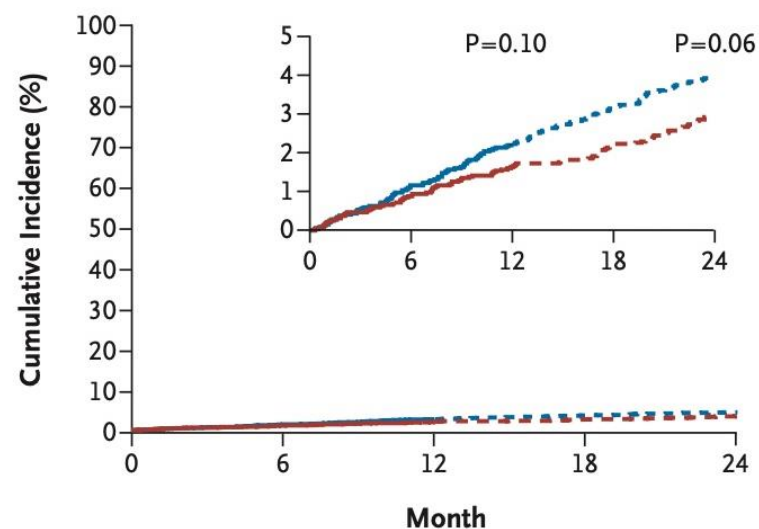
B First Clinical Fracture in Time-to-Event Analysis



No. at Risk

Placebo	3591	3316	3134	3037	2955
Romosozumab	3589	3317	3148	3050	2968

C First Nonvertebral Fracture in Time-to-Event Analysis



No. at Risk

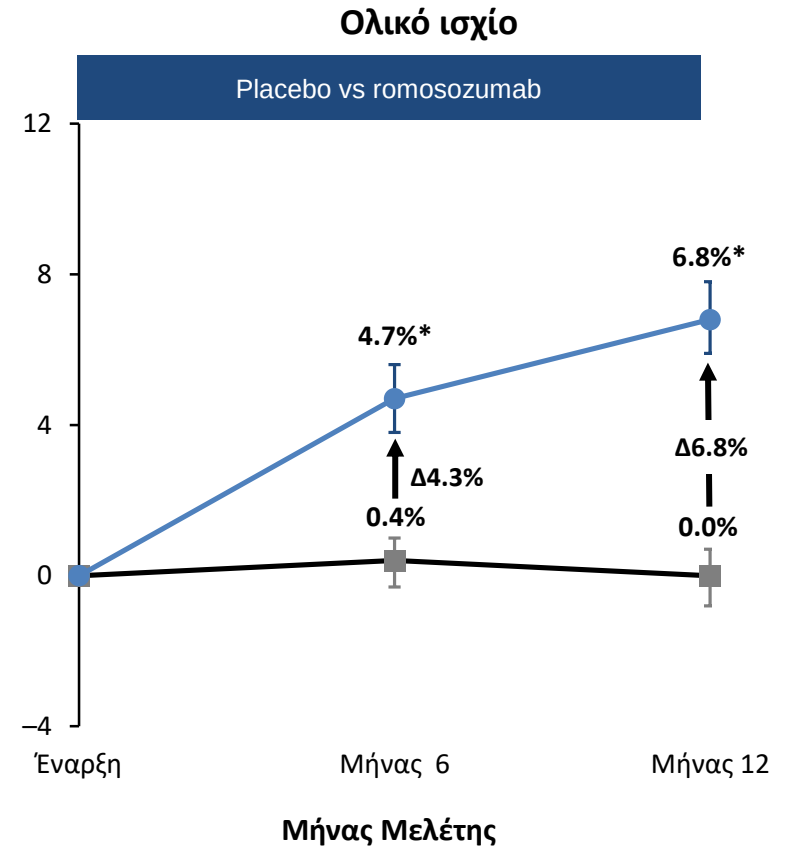
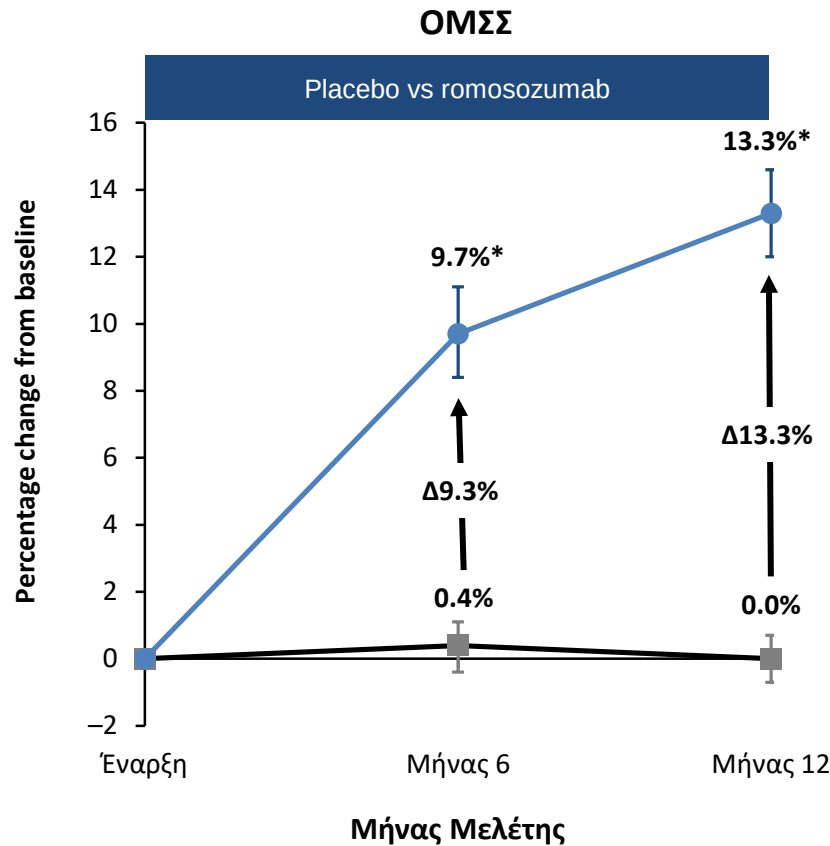
Placebo	3591	3318	3145	3052	2967
Romosozumab	3589	3318	3149	3051	2970

FRAME

BMD ΟΜΣΣ και ολικού ισχίου στους 12 μήνες

— Placebo (n = 61) — Romosozumab (n = 65)

— Placebo (n = 62) — Romosozumab (n = 66)



*p < 0.001 versus placebo.

Adapted from: Cosman F, et al. *N Engl J Med* 2016;375:1532–43.

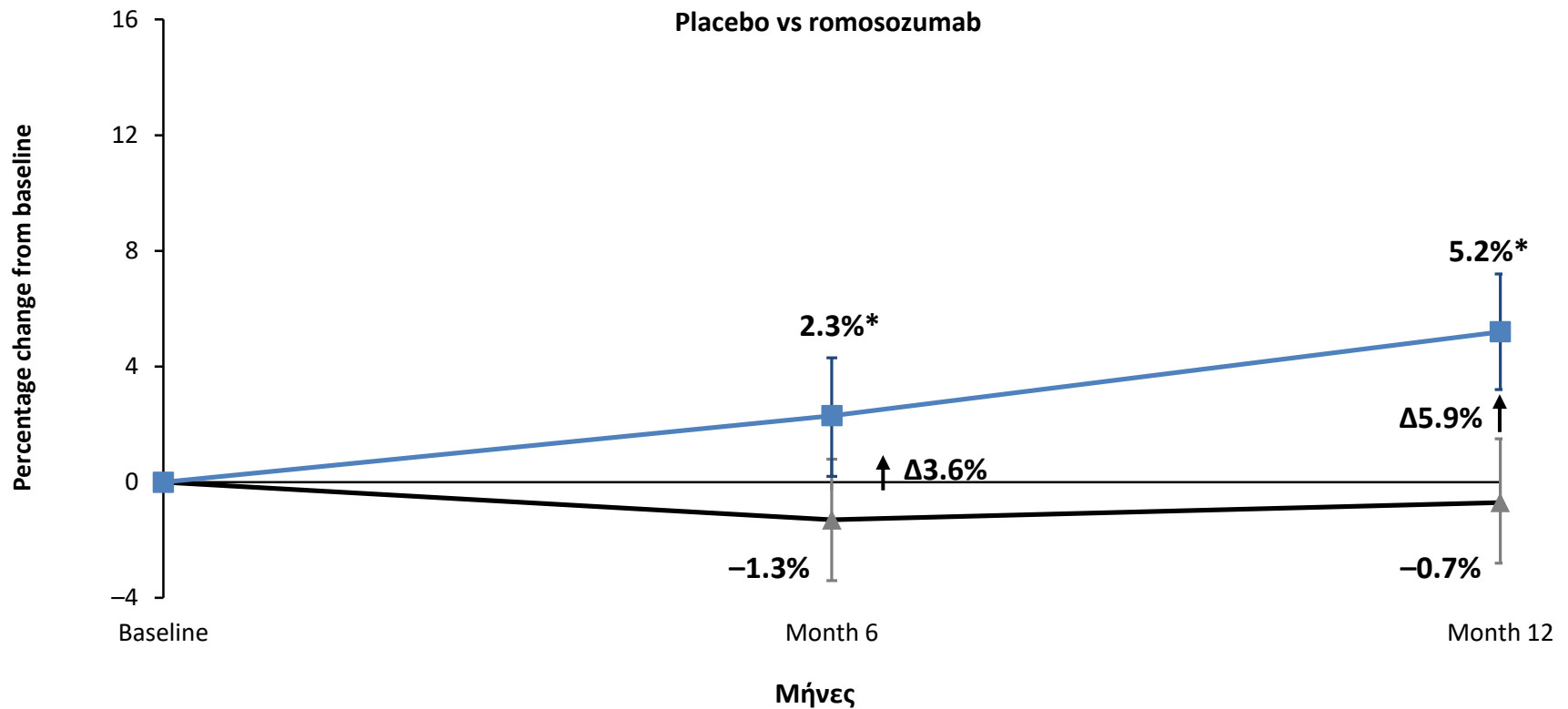
FRAME

BMD αυχένα μηριαίου στους 12 μήνες

—▲— Placebo (n = 62) —■— Romosozumab (n = 66)

Αυχένας μηριαίου

Placebo vs romosozumab



Data are least square means (95% CI) adjusted for relevant baseline covariates.

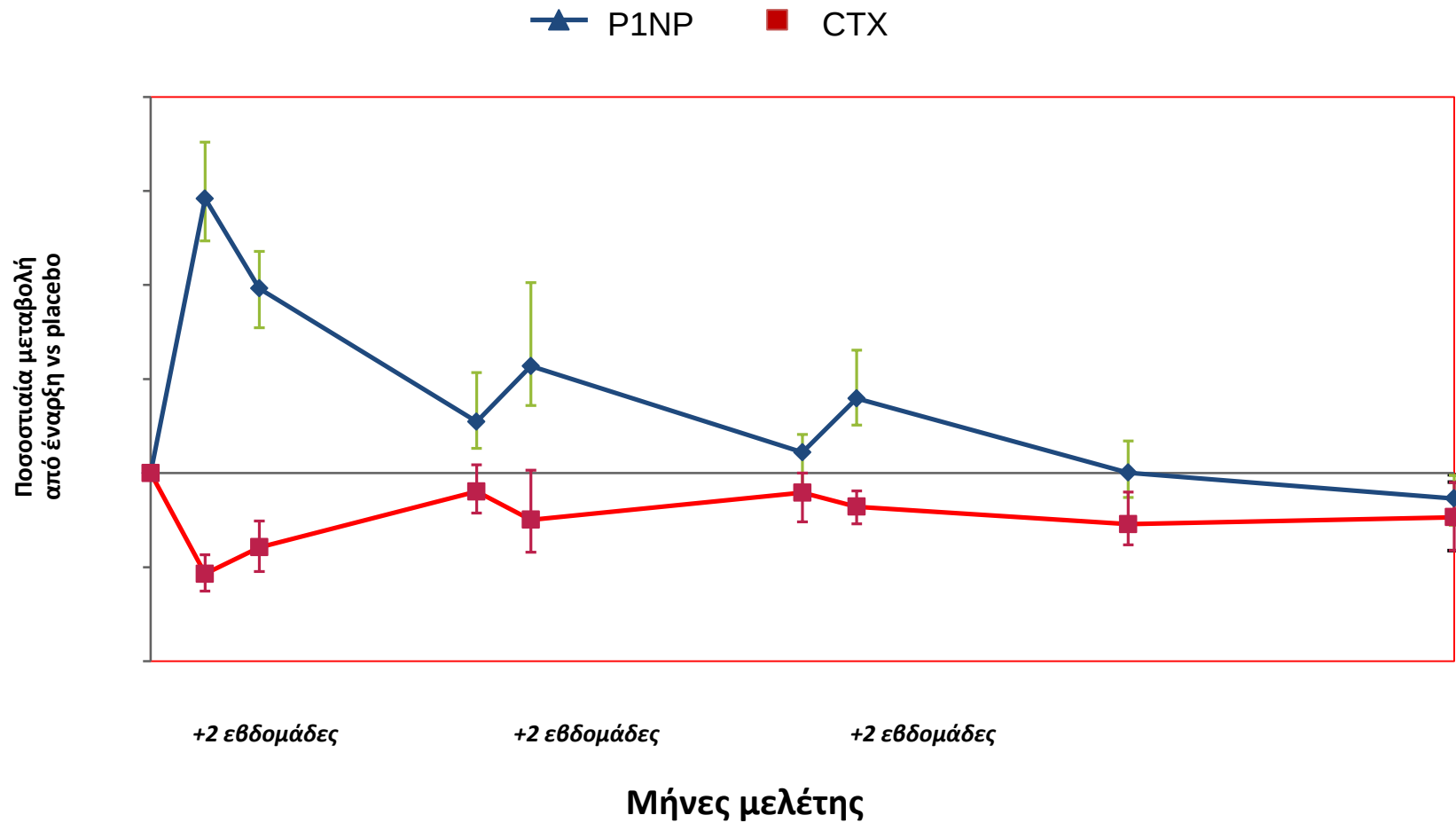
*p < 0.001 versus placebo.

BMD = bone mineral density; CI = confidence interval; Δ = difference.

Adapted from: Cosman F, et al. *N Engl J Med* 2016;375:1532–43.

FRAME

Ποσοστιαία μεταβολή δεικτών romosozumab vs. placebo



P1NP, romosozumab n = 62, placebo n = 62; CTX, romosozumab n = 61, placebo n = 62. Data presented as bootstrapped median treatment difference and 95% CI.

Adapted from: Cosman F, *et al.* *N Engl J Med* 2016;375:1532–43.

FRAME

Ανεπιθύμητα συμβάντα στους 24 μήνες

	Double-blind περίοδος		24-μήνες περίοδος μελέτης	
	Romosozumab (n = 3581) n (%)	Placebo (n = 3576) n (%)	Romosozumab-to- denosumab (n = 3581) n (%)	Placebo-to-Denosumab (n = 3576) n (%)
Επίπτωση όλων των ανεπιθύμητων συμβάντων	2806 (78.4)	2850 (79.7)	3053 (85.3)	3069 (85.8)
Αρθραλγία	467 (13.0)	429 (12.0)	585 (16.3)	565 (15.8)
Ρινοφαρυγίτιδα	459 (12.8)	438 (12.2)	557 (15.6)	546 (15.3)
Οσφυαλγία	375 (10.5)	378 (10.6)	463 (12.9)	516 (14.4)
Σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα	344 (9.6)	312 (8.7)	565 (15.8)	540 (15.1)
Σχετιζόμενα σοβαρά καρδιαγγειακά συμβάντα	44 (1.2)	41 (1.1)	82 (2.3)	79 (2.2)
Θάνατος	29 (0.8)	23 (0.6)	52 (1.5)	47 (1.3)
Θάνατος σχετιζόμενος με καρδιαγγειακό σύμβαμα	17 (0.5)	15 (0.4)	31 (0.9)	29 (0.8)
Σύμβαμα που οδήγησε σε διακοπή της αγωγής	103 (2.9)	94 (2.6)	122 (3.4)	110 (3.1)
Σύμβαμα που οδήγησε σε διακοπή της συμμετοχής στη μελέτη	44 (1.2)	50 (1.4)	52 (1.5)	56 (1.6)
Σύμβαμα ενδιαφέροντος				
Υπασβεσταιμία	1 (<0.1)	0	6 (0.2)	3 (0.1)
Υπερευαισθησία	242 (6.8)	245 (6.9)	314 (8.8)	331 (9.3)
Αντίδραση στο σημείο ένεσης	187 (5.2)	104 (2.9)	188 (5.2)	106 (3.0)
Οστεονέκρωση γνάθου	1 (<0.1)	0	2 (<0.1)	0
Άτυπο κάταγμα ισχίου	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0

Adapted from: Cosman F, et al. *N Engl J Med* 2016;375:1532–43.

FRAME: 2 περιπτώσεις οστεονέκρωσης της γνάθου (ONJ)

Event time to onset	Case description
12 months on study	• Received 12 doses of romosozumab • Event occurred in the setting of ill-fitting denture use • Event resolved
13 months on study	• Received 12 doses of romosozumab and one dose of denosumab • Event occurred after a tooth extraction with subsequent osteomyelitis of the jaw

FRAME: 1 περίπτωση άτυπου κατάγματος μηριαίου (AFF)

Event time to onset	Case description
3.5 months on study	• Received four doses of romosozumab • Patient had reported a history of prodromal pain at the site of fracture beginning before enrollment

Συμπεράσματα

- Το romosozumab είναι ο πρώτος θεραπευτικός παράγοντας που ταυτόχρονα επιφέρει αύξηση της οστικής παραγωγής και μείωση της οστικής απορρόφησης
- Το romosozumab είναι αποτελεσματικό στην ελάττωση του κινδύνου σπονδυλικών καταγμάτων σε ασθενείς με υψηλό καταγματικό κίνδυνο που δεν έχουν λάβει αντιοστεοπορωτική θεραπεία
- Σημαντική αύξηση της οστικής πυκνότητας στην ΟΜΣΣ και το ισχίο με το γνωστό καλό προφίλ ασφάλειας