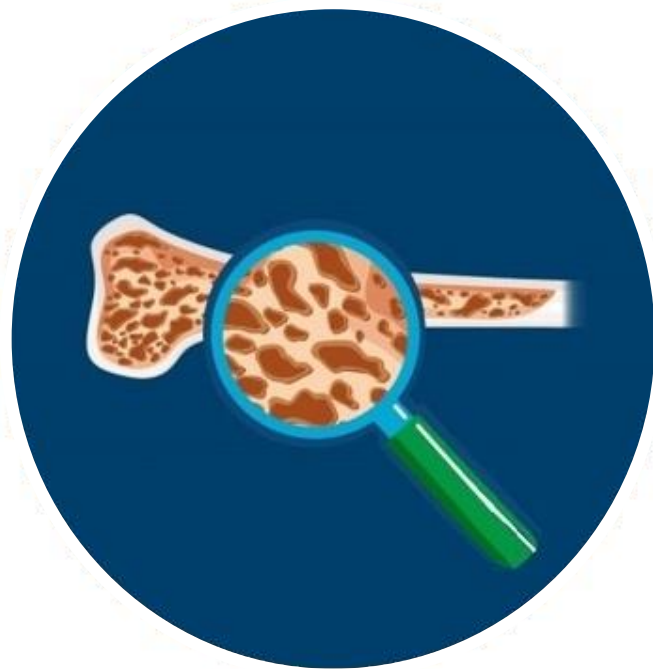


Στρατηγικές μακροχρόνιας διαχείρισης της Οστεοπόρωσης



Κωνσταντίνος Σαρόπουλος
Δ/ντής Η' Ορθοπαιδικής Κλινικής Ερρίκος Ντυνάν
Μέλος ΔΣ ΕΠΕΜΥ
Μέλος Διοικούσας ΠΦΥ ΕΕΧΟΤ

Δήλωση Συμφερόντων

Δεν υπάρχουν συγκρουόμενα συμφέροντα
στη συγκεκριμένη παρουσίαση



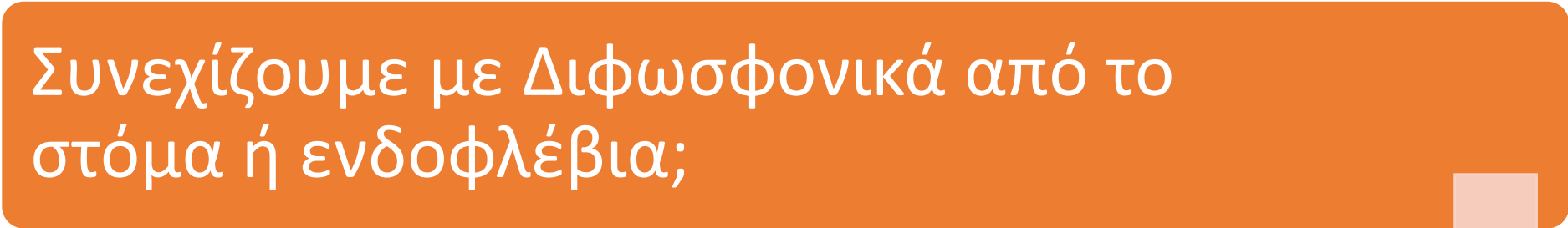
Τιμητική αμοιβή για ομιλίες-εκπαιδευτικές-ερευνητικές-συμβουλευτικές υπηρεσίες
την τελευταία διετία: BIANEX AE, Zeincro Ελλάς, Medimark, Amgen, Menarini.



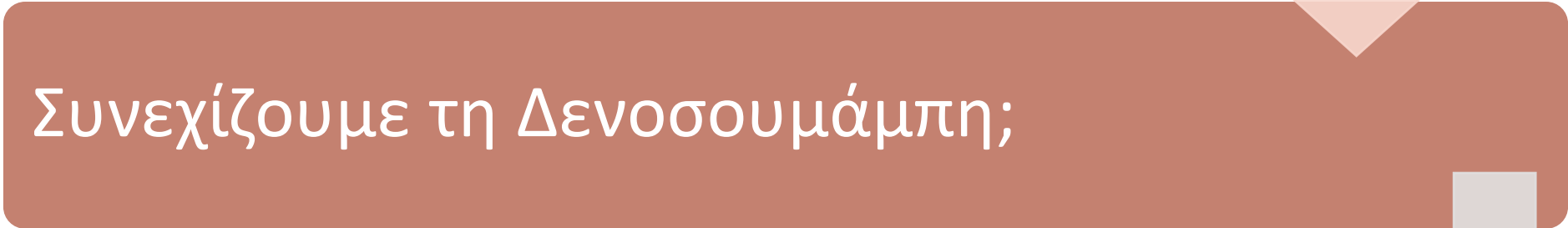
- Γυναίκα 74 ετών, 161 εκ, 65 κιλά.
- Χωρίς ιστορικό κατάγματος.
- Κάταγμα ισχίου μητέρας στα 78 έτη.
- Μέτρια ΟΑ δεξιού γόνατος.
- Λαμβάνει αντιοστεοπορωτική θεραπεία τα τελευταία 6 χρόνια.
- 3 χρόνια Ιβανδρονάτη από το στόμα και τα 3 τελευταία Δενοσουμάμπη.
- Επίσης, λαμβάνει αντιϋπερτασική αγωγή το πρωί (Διουρητικό, Αναστολέα μετατρεπτικού ενζύμου), Μετφορμίνη το μεσημέρι, και σποραδικά Αναστολέα αντλίας πρωτονίων, Αναλγητικά και Υπναγωγά.
- Περπατάει καθημερινά 40 λεπτά.
- T- score αρ μηριαίου αυχένα: -2,0.
- T-score ΟΜΣΣ: -1,8.

Ποιές είναι οι επόμενες επιλογές μας;

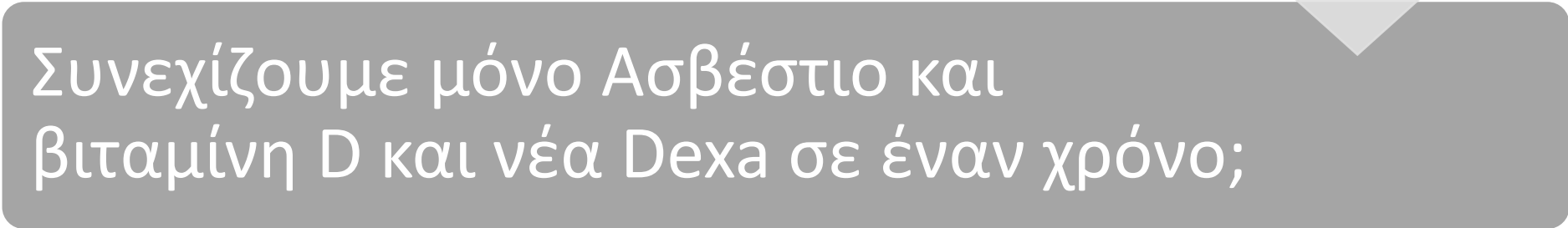
Συνεχίζουμε με Διφωσφονικά από το στόμα ή ενδοφλέβια;



Συνεχίζουμε τη Δενοσουμάμπη;



Συνεχίζουμε μόνο Ασβέστιο και βιταμίνη D και νέα Dexa σε έναν χρόνο;



Να αλλάξουμε
σε Διφωσφονικά;





Διαδοχικά Θεραπευτικά σχήματα



Η κλασική κλινική πρακτική για τη διαδοχική θεραπεία είναι η έναρξη με Διφωσφονικά ή Δενοσουμάμπη.



Η Dmab μετά από προηγούμενη αγωγή με BPs οδηγεί σε επιπλέον αύξηση της οστικής πυκνότητας.



Τα Διφωσφονικά μετά τη Dmab διατηρούν την αύξηση της BMD. Όμως, η έρευνα συνεχίζεται....

Reid IR, Horne AM, Mihov B, et al. Bone loss after denosumab: only partial protection with zoledronate. *Calcif Tissue Int* **2017**.

Horne AM, Mihov B, Reid IR. Bone loss after romosozumab/denosumab: effects of bisphosphonates. *Calcif Tissue Int* **2018**.

Lewiecki E. M. New and emerging concepts in the use of denosumab for the treatment of osteoporosis. *Ther Adv Musculoskel Dis* **2018**.

EULAR 2019 : Study supports bps use prior to denosumab to prevent loss of bone mineral density in post-menopausal women. *Ther Med Man* **2019**.

Florez H, et al. Spontaneous vertebral fractures after denosumab discontinuation: A case collection and review of the literature. *Semin Arthr Rheum*. **2019**.

Kendler D, et al. Bone Mineral Density After Transitioning From Denosumab to Alendronate. *J Clin Endocrinol Metab* **2020**.

Πριν σκεφτούμε τα Διφωσφονικά

Πρέπει να απαντηθεί το ερώτημα:



Πριν σκεφτούμε τα Διφωσφονικά

Πρέπει να απαντηθεί το ερώτημα:

Γιατί άλλαξε η Ιβανδρονάτη;

Λόγω μη αποτελεσματικότητας;

Λόγω κακής ανοχής από το πεπτικό;

Λόγω μη συμμόρφωσης στη θεραπεία;



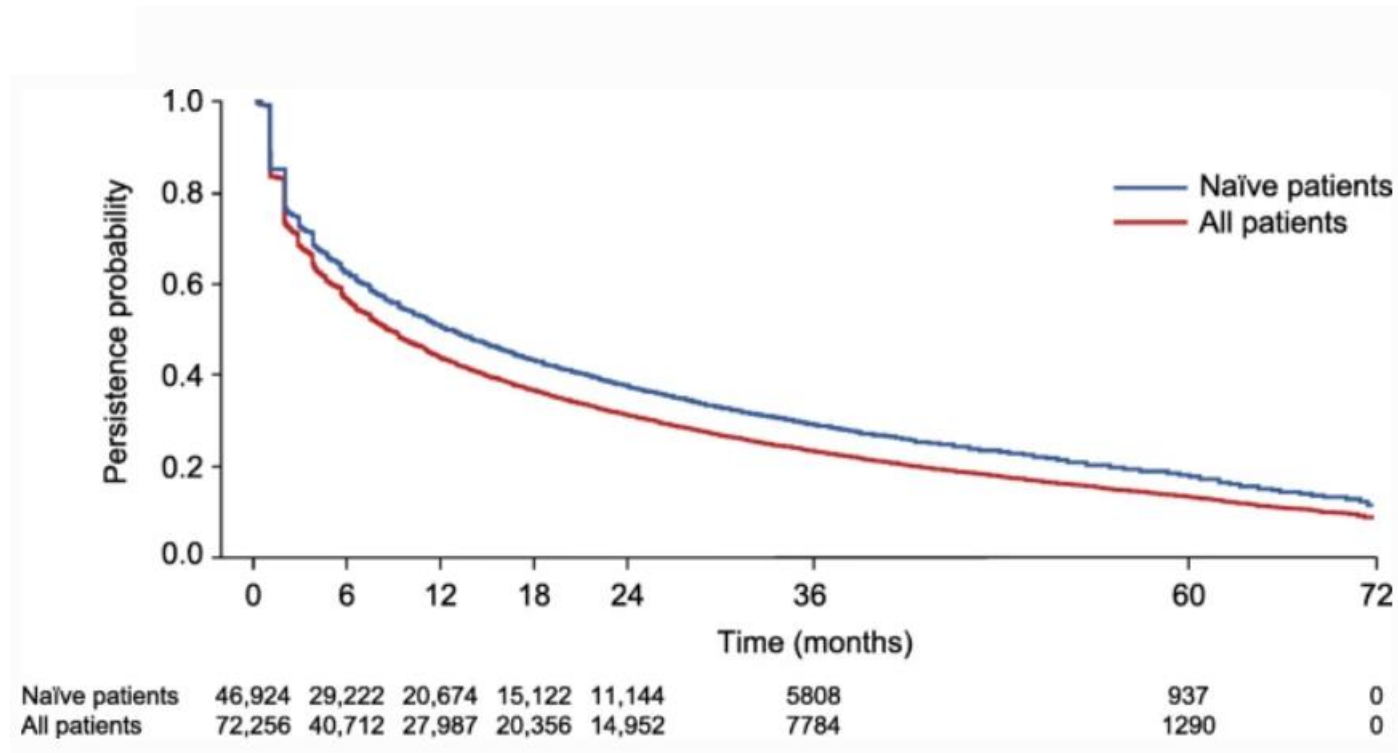
NGE

Επειδή δεν την έχουμε παρούσα.

Ας εξετάσουμε το θέμα της
συμμόρφωσης στη θεραπεία.



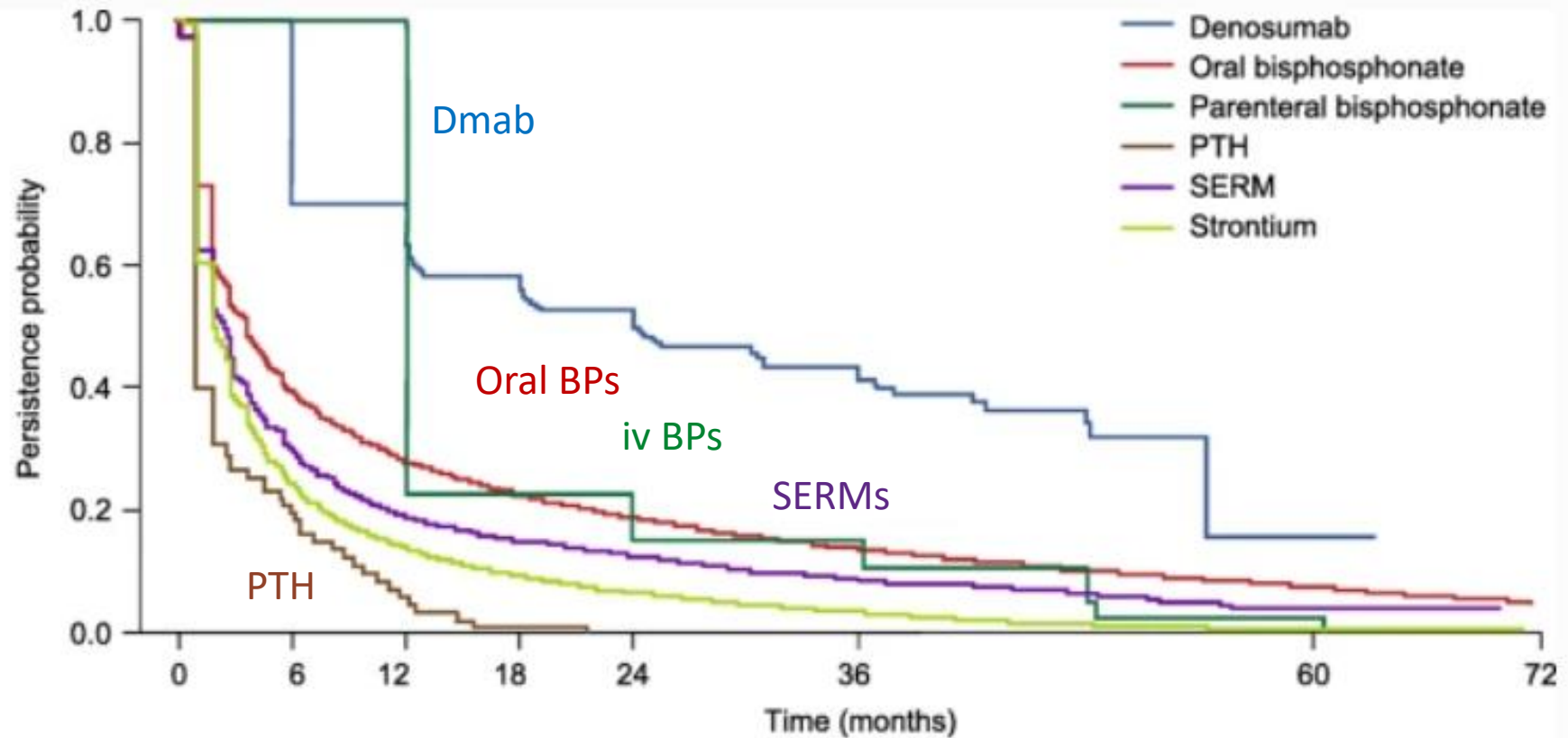
Οι μισοί ασθενείς στο ένα έτος δεν λαμβάνουν τη θεραπεία τους



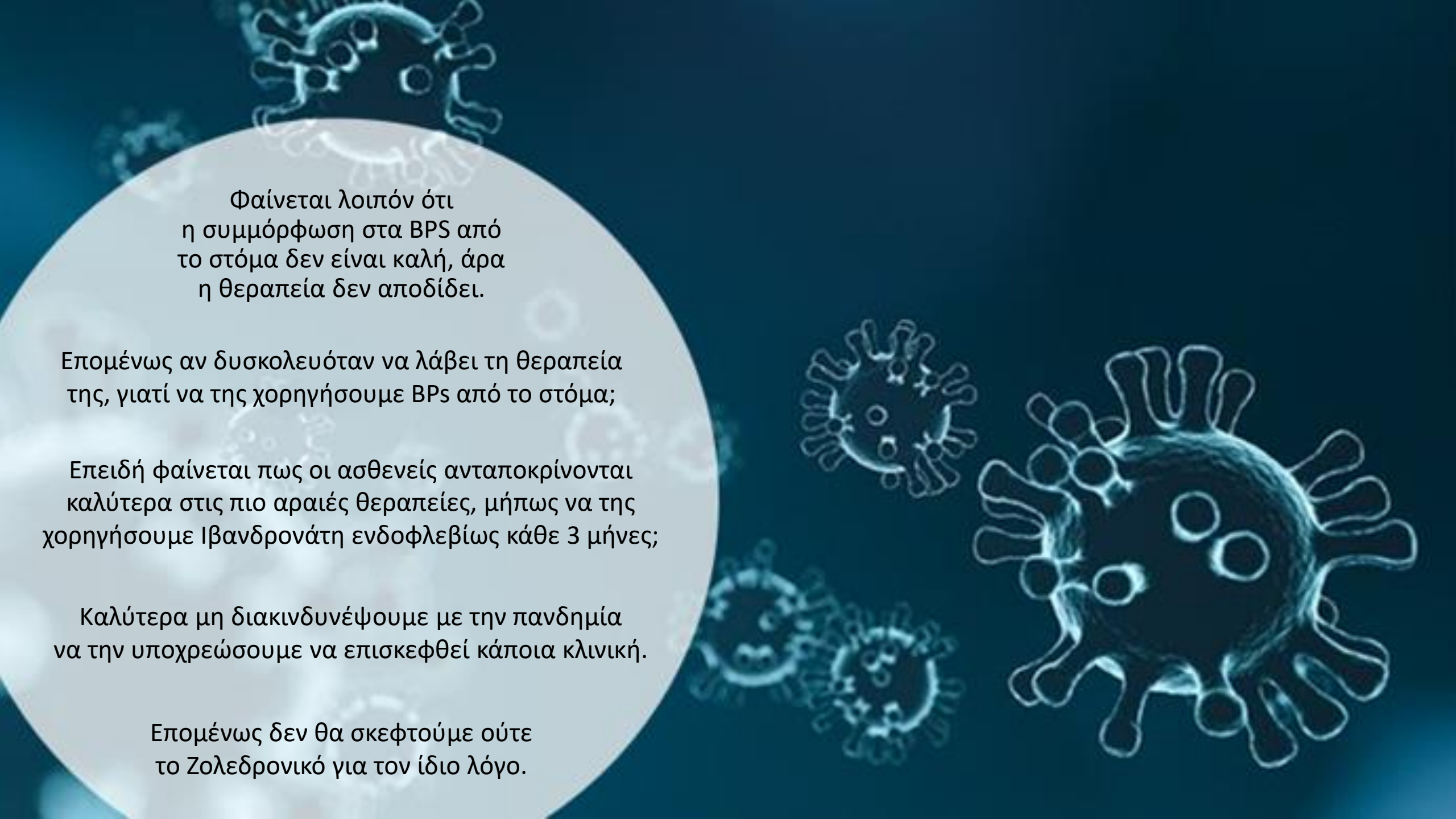
Ziller V, et al. Persistence and compliance of medications used in the treatment of osteoporosis--analysis using a large scale, representative, longitudinal German database. *Int J Clin Pharmacol Ther* **2012**.

Durden E, Pinto L, Lopez-Gonzalez L, et al. Two-year persistence and compliance with osteoporosis therapies among postmenopausal women in a commercially insured population in the United States. *Arch Osteoporos* **2017**.

Morley J, et al. Persistence and compliance with osteoporosis therapies among postmenopausal women in the UK Clinical Practice Research Datalink. *Osteoporos Int*. **2020**.



Patients at risk								
Denosumab	1369	1120	574	339	208	60	1	0
Oral bisphosphonate	161,121	60,608	37,855	26,271	18,601	9168	1362	0
Parenteral bisphosphonate	81	78	66	13	12	7	1	0
PTH	91	17	5	1	0			
SERM	1927	551	320	228	168	86	14	0
Strontium	10,794	2562	1354	855	548	236	13	0



Φαίνεται λοιπόν ότι
η συμμόρφωση στα BPS από
το στόμα δεν είναι καλή, άρα
η θεραπεία δεν αποδίδει.

Επομένως αν δυσκολευόταν να λάβει τη θεραπεία
της, γιατί να της χορηγήσουμε BPs από το στόμα;

Επειδή φαίνεται πως οι ασθενείς ανταποκρίνονται
καλύτερα στις πιο αραιές θεραπείες, μήπως να της
χορηγήσουμε Ιβανδρονάτη ενδοφλεβίως κάθε 3 μήνες;

Καλύτερα μη διακινδυνέψουμε με την πανδημία
να την υποχρεώσουμε να επισκεφθεί κάποια κλινική.

Επομένως δεν θα σκεφτούμε ούτε
το Ζολεδρονικό για τον ίδιο λόγο.



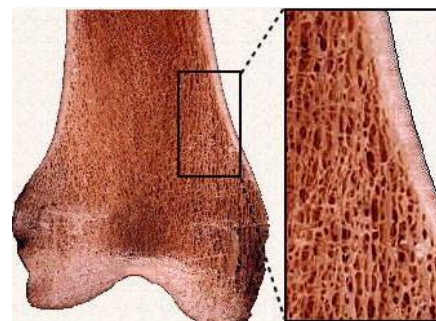
Μήπως όμως άλλαξε η αγωγή
λόγω θεραπευτικής απόδοσης;



Προστασία από όλα τα κατάγματα



Φαρμακευτική αγωγή	Αντικαταγματική δράση		
	Σπονδυλικά	Μη σπονδυλικά	Ισχίου
Αλενδρονάτη	+	+	+
Ρισεδρονάτη	+	+	+
Ιμπανδρονάτη	+	+	-
Ζολεδρονάτη	+	+	+
Denosumab	+	+	+
Ραλοξιφαίνη	+	-	-
Βαζεδοξιφαίνη	+	+	-
Τεριπαρατίδη	+	+	-





Άρα μπορεί τη θεραπεία να την
άλλαξε συνάδελφος λόγω
μη αποτελεσματικής προστασίας
της Ιβανδρονάτης στο ισχίο.





Μήπως σταμάτησε το φάρμακο λόγω
ενοχλημάτων από το πεπτικό;

Τότε δεν μπορούμε να συνεχίσουμε,
ούτε με Διφωσφονικά από το στόμα!



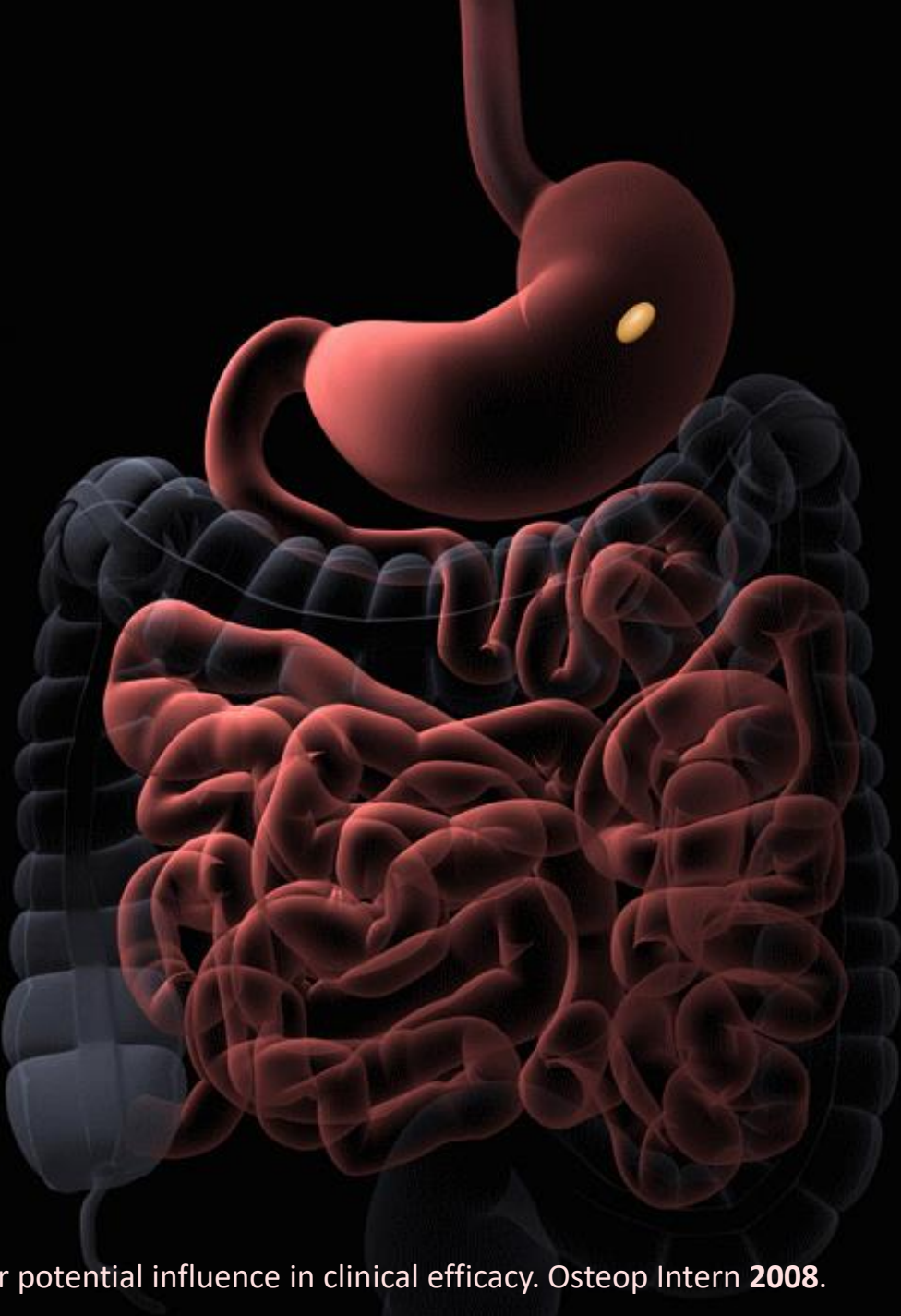
Γιατί να μη δοκιμάσουμε με Αλενδρονάτη;



Μπορεί εκείνη την εποχή να είχε κι άλλους λόγους για γαστρεντερικά προβλήματα, που μπορεί να έπαψαν να υπάρχουν, αφού η Ιβανδρονάτη έχει επιδείξει λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από το πεπτικό.

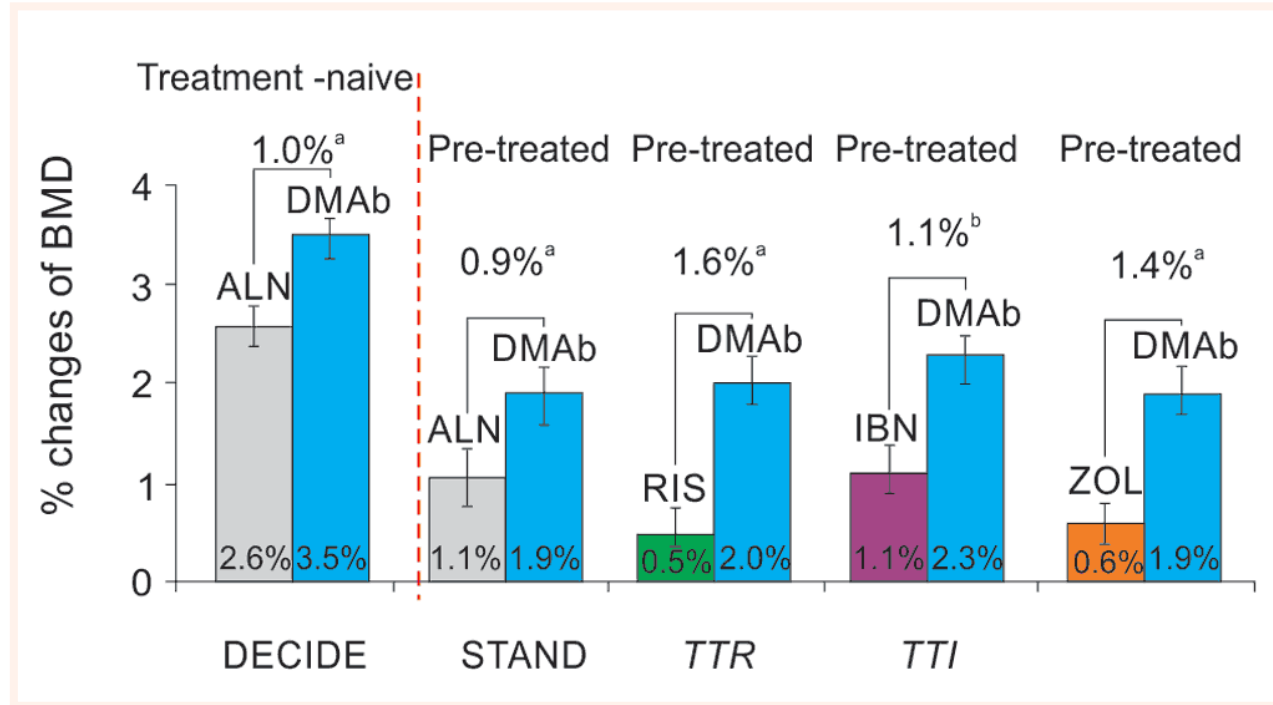


Άλλωστε η Αλενδρονάτη είναι πιο αποτελεσματική από τα άλλα BPS.



Η ALN, όμως, δεν είναι πιο αποτελεσματική από τη Dmab.

Το αντίθετο!



Dmab vs BPs

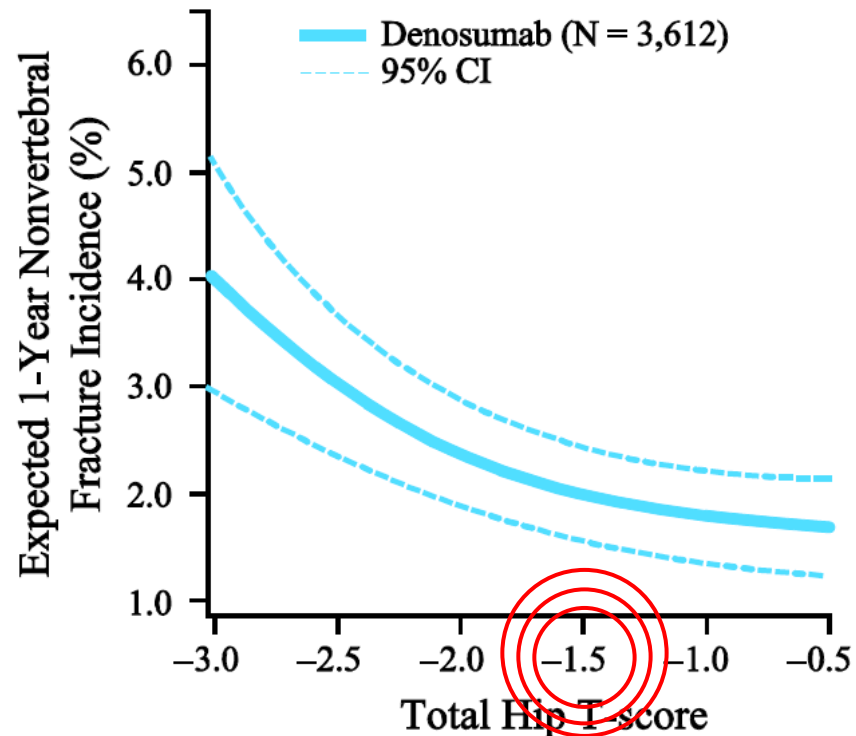
Η Dmab πέτυχε μεγαλύτερη αύξηση της BMD τόσο στη ΣΣ, όσο και στο ολικό ισχίο στους 12, 24 και 36 μήνες σε head to head μελέτες σε σύγκριση με ALN, RIS, IBN, ZOL.

Γιατί να την αλλάξουμε τότε;

Μήπως πέρασε η 10 ετία;

Ή θεωρούμε ότι πετύχαμε τον θεραπευτικό μας στόχο;

Η σχέση μεταξύ BMD και κινδύνου εμφάνισης καταγμάτων
έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς που λάμβαναν Dmab



Ο κίνδυνος κατάγματος ελαττώνεται σταθερά έως T score -1,5

Υψηλότερα T-SCORE στο ολικό ισχίο κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Dmab σχετίστηκαν με χαμηλότερη επίπτωση μη σπονδυλικών καταγμάτων.

Όσο βελτιώνεται η οστική μάζα τόσο ελαττώνεται ο κίνδυνος καταγμάτων και συνεχίζεται μέχρι τη ζώνη του **-1,5** έως -1.0.

Θεραπευτικός στόχος

Μη ξεχνάμε ότι η αντιοστεοπορωτική θεραπεία μειώνει τον καταγματικό κίνδυνο, δεν τον εξαλείφει, άρα οφείλουμε να πάρουμε το μεγαλύτερο δυνατό όφελος από το φάρμακο.



Άλλωστε η ασθενής μας, αν και περπατάει καθημερινά για 40',
δεν παύει να παίρνει υπναγωγά, αλλά και ήπια οπιοειδή
λόγω της οστεοαρθρίτιδας του γόνατος, που αυξάνουν
τον κίνδυνο των πτώσεων, όπως και η ήπια αστάθεια του γόνατος.



Έχει επίσης επιπλέον παράγοντες κινδύνου για την οστεοπόρωση,
αφού πάσχει από σακχαρώδη διαβήτη και λαμβάνει πραζόλες.

Συνεπώς,
η αντιοστεοπορωτική
αγωγή πρέπει
να συνεχιστεί!



Εάν διακόψουμε την θεραπεία, τότε η οστική μάζα, μπορεί να επανέλθει στο αρχικό επίπεδο!

Ως γνωστόν με τα SERMs, την Τεριπαρατίδη, τη Denosumab,
σε ένα χρόνο οι απώλειες είναι σημαντικές!

Ενώ με τα Διφωσφονικά οι ανάλογες απώλειες είναι ήπιες.
Απαιτούν περισσότερα από 2 χρόνια!



Γι' αυτό η διακοπή της θεραπείας με SERMs, Dmab και TPTD θα πρέπει να ακολουθείται
από άλλη αγωγή, καθώς αναμένεται ταχεία απώλεια του θεραπευτικού αποτελέσματος.

Η διακοπή της θεραπείας με denosumab προκαλεί:



Ανάκαμψη της υψηλής οστικής εναλλαγή.



Ταχεία απώλεια οστού εντός 1 έτους.



Αύξηση του κινδύνου πολλαπλών σπονδυλικών καταγμάτων.



Επομένως, μπορεί να προκληθούν κατάγματα,
ιδίως στις ασθενείς με εύθραυστους σπονδύλους.

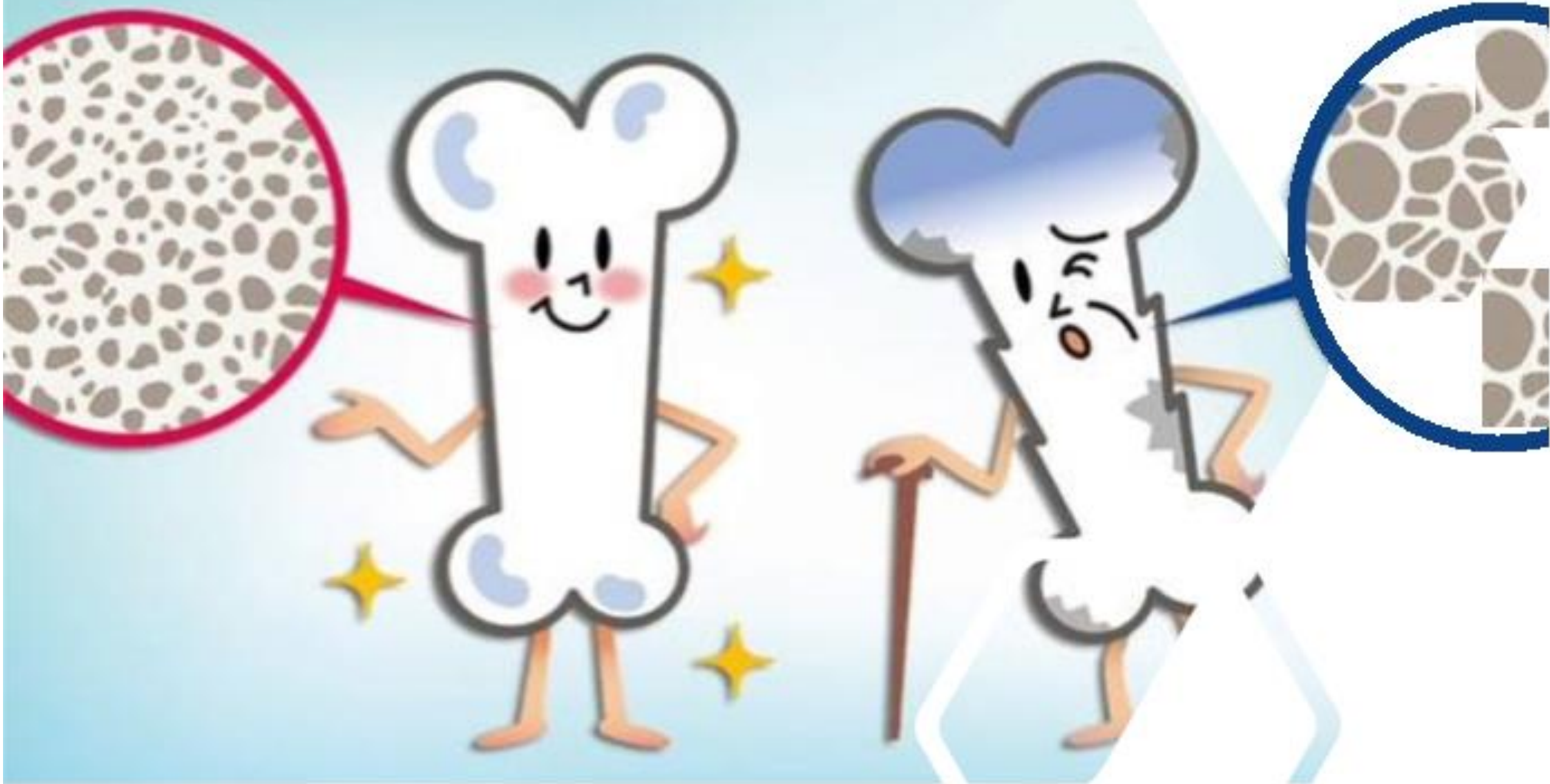
Polyzos SA, Terpos E. Clinical vertebral fractures following denosumab discontinuation. *Endocrine* **2016**.

Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, Aubry-Rozier B, Kaouri S, Lamy O. Clinical features of 24 patients with rebound-associated vertebral fractures after denosumab discontinuation: systematic review and additional cases. *J Bone Miner Res* **2017**.

Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, et al. Vertebral fractures after discontinuation of denosumab: a post hoc analysis of the randomized placebo-controlled FREEDOM trial and its extension. *J Bone Miner Res* **2018**.

Gonzalez-Rodriguez E, Aubry-Rozier B, Stoll D, Zaman K, Lamy O. Sixty spontaneous vertebral fractures after denosumab discontinuation in 15 women with early-stage breast cancer under aromatase inhibitors. *Breast Cancer Res Treat* **2020**.

Άρα, δεν μπορούμε να συνεχίσουμε μόνο με ασβέστιο & βιταμίνη D.



Γιατί, λοιπόν, να διακόψουμε ή να αλλάξουμε
τη θεραπεία και να μη συνεχίσουμε με Dmab;



COVID-19



Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου προσοχής και αβεβαιότητας, μπορεί να υπάρχουν προβλήματα στη θεραπεία της οστεοπόρωσης.

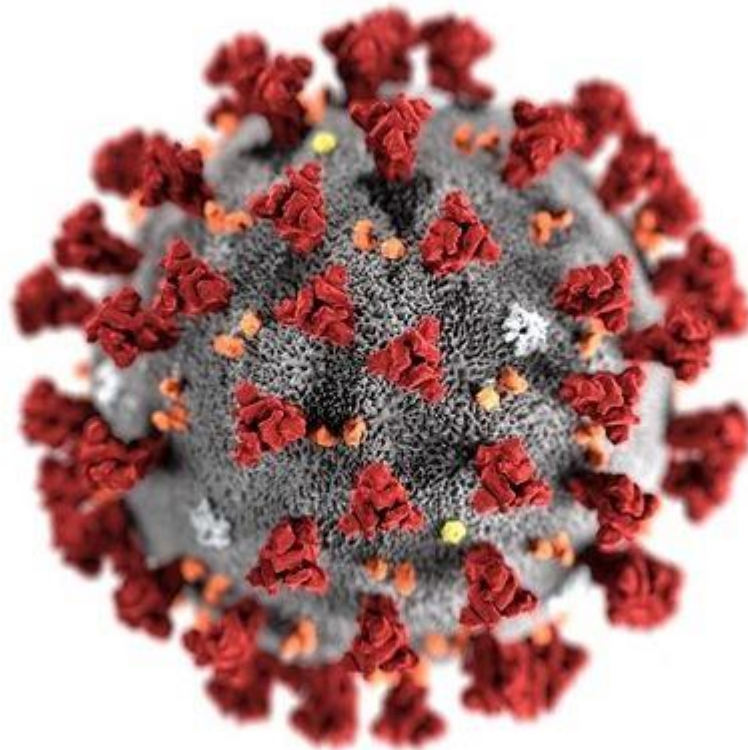
Η οστεοπόρωση είναι χρόνια ασθένεια και η συνέχιση της θεραπείας αποτελεί προϋπόθεση προκειμένου να διατηρηθούν τα θεραπευτικά οφέλη, όπως συμβαίνει με άλλες χρόνιες παθήσεις.



Με εξαίρεση τα διφωσφονικά, τα οποία έχουν μεγάλο χρόνο ημιζωής, τα άλλα φάρμακα πρέπει να χορηγούνται με τακτικά προγραμματισμένο τρόπο.

Η καθυστέρηση της χορήγησής τους μπορεί να έχει δυσοίωνες συνέπειες, από την απώλεια οστικής μάζας έως και το συμβάν ενός κατάγματος.

Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι οποιαδήποτε θεραπεία οστεοπόρωσης αυξάνει τον κίνδυνο ή τη σοβαρότητα της λοίμωξης COVID-19 ή μεταβάλλει την πορεία της νόσου.





Οι ασθενείς δεν πρέπει να εγκαταλείψουν την αγωγή τους και αναλόγως των συνθηκών να αναζητώνται τρόποι ώστε να επιτυγχάνεται η συνέχιση της θεραπείας τους με ασφάλεια, όπως τρόπους πρόσβασης στα φάρμακα ή εναλλακτικές λύσεις για την παρεντερική χορήγησή τους.



Ερωτηματικά - Επιφυλάξεις

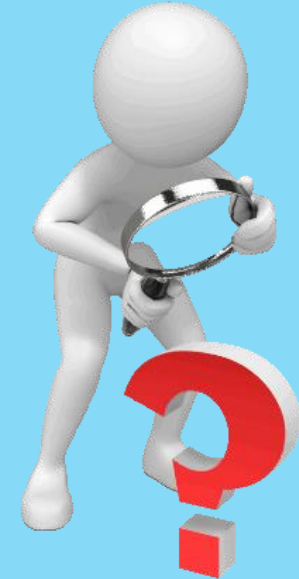
Διφωσφονικά

BPs

Τα συμπτώματα της φλεγμονώδους αντίδρασης, που μπορεί να προκαλέσουν, κυρίως τα ενδοφλέβια, ιδιαίτερα σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία, συμπεριλαμβανομένου του πυρετού και των μυαλγιών, έχουν τη δυνατότητα να περιπλέξουν τη φροντίδα των νοσοκομειακών ασθενών, προκαλώντας μια αξιολόγηση COVID-19 και μπορεί να παρατείνουν τη νοσηλεία.

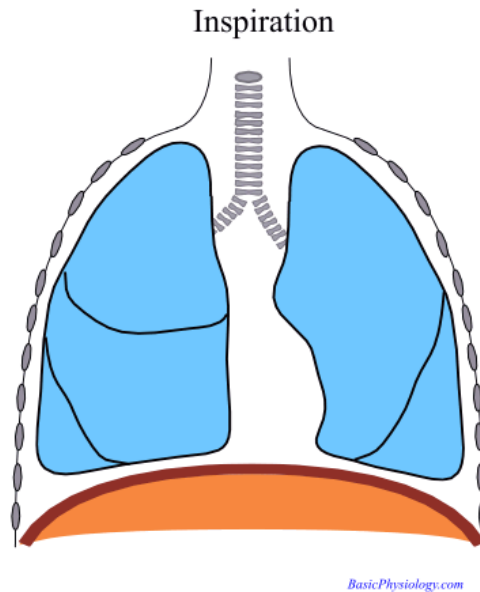
BPs

Τα Διφωσφονικά συνδέονται με μικρότερη πιθανότητα πνευμονίας, αλλά και θανάτου από αυτήν, λόγω της υψηλής συγκέντρωσής τους στην αναπνευστική οδό και των αντιφλεγμονωδών ανοσοτροποποιητικών ιδιοτήτων τους, γεγονός που μπορεί να αξιοποιηθεί στη θεραπεία των συμπτωμάτων του COVID-19.



Ερωτηματικά - Επιφυλάξεις

Υπάρχουν πρώιμες ενδείξεις ότι ο COVID-19 μπορεί να συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών πηκτικότητας, οπότε απαιτείται προσοχή στη χρήση **SERMs**, καθώς μπορεί να αυξήσουν μετρίως τον θρομβωτικό κίνδυνο.



Οι ασθενείς με ιογενή αναπνευστικά προβλήματα είναι συνετό να διακόψουν προσωρινά αυτούς τους ορμονικούς παράγοντες.

Artero A, Tarín JJ, Cano A. The adverse effects of estrogen and selective estrogen receptor modulators on hemostasis and thrombosis. *Semin Thromb Hemost* **2012**.

Cobin RH, Goodman NF. AACE Reproductive Endocrinology Scientific Committee. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement on menopause: 2017 update. *Endocr Pract* **2017**.

Terpos E, Ntanas-Stathopoulos I, Elalamy I, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*. Epub **2020**.

Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, et al. COVID-19-related severe hyper-coagulability in patients admitted to intensive care unit for acuterespiratory failure. *Thromb Haemost*. Epub **2020**.

Ερωτηματικά - Επιφυλάξεις

Η **Dmab** έχει ενοχοποιηθεί για πιθανότητα σπάνιων λοιμώξεων δέρματος και μαλακών μορίων, αν και δεν έχουν καταδειχτεί προβλήματα λοίμωξης σε μελέτες ασθενών που λαμβάνουν ταυτόχρονη ανοσορρυθμιστική θεραπεία για ρευματοειδή αρθρίτιδα, ούτε σε ασθενείς υπό χημειοθεραπεία για όγκους.



Curtis JR, Xie F, Yun H, Saag KG, Chen L, Delzell E. Risk of hospitalized infection among rheumatoid arthritis patients concurrently treated with a biologic agent and denosumab. *Arthritis Rheumatol* **2015**.

Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol* **2017**.

Saag KG, Pannacciulli N, Geusens P, et al. Denosumab versus risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis: final results of a twenty-four month randomized, double-blind, double-dummy trial. *Arthritis Rheumatol* **2019**.



- ❓ Επειδή μετά τη διακοπή του Διφωσφονικού, οι κατεσταλμένοι δείκτες οστικής εναλλαγής επανέρχονται αργά στις αρχικές τους συγκεντρώσεις και η BMD παραμένει σταθερή ή μειώνεται σταδιακά, οι καθυστερήσεις στη θεραπεία είναι απίθανο να είναι επιβλαβείς.
- ❓ Αν η συνέχιση της θεραπείας με Δενοσουμάμπη δεν είναι εφικτή, προσωρινή μετάβαση σε από του στόματος Διφωσφονικό στους 7 μήνες από την τελευταία ένεση.
- ❓ Η συνέχιση της Τεριπαρατίδης μπορεί να καθυστερήσει για 2 - 3 μήνες και να συνεχιστεί προσωρινά με Διφωσφονικό από του στόματος.
- ❓ Σε ασθενείς με γνωστές διαταραχές του ανώτερου πεπτικού, μια λογική επιλογή είναι η μετάβαση σε μηνιαία Ιβανδρονάτη ή Ρισεδρονάτη με βάση αναφορές ότι μπορεί να έχουν λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες.
- ❓ Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (eGFR <30- 35 mL/ min) θα μπορούσε ίσως να χορηγηθεί ΔΦ χαμηλότερης δόσης (π.χ., Αλενδρονάτη 35 mg εβδομαδιαίως ή 70 mg κάθε 2 εβδομάδες).

12^ο Συνέδριο ΕΠΕΜΥ

Στρατηγικές μακροχρόνιας διαχείρισης
της Οστεοπόρωσης



Κωνσταντίνος Σαρόπουλος

Δ/ντής Η' Ορθοπαιδικής Κλινικής Ερρίκος Ντυνάν

Μέλος ΔΣ ΕΠΕΜΥ

Μέλος Διοικούσας ΠΦΥ ΕΕΧΟΤ