

Εξελίξεις στην αναβολική θεραπεία της Οστεοπόρωσης

Τροβάς Γεώργιος

Ενδοκρινολόγος , Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α,

Επιστημονικός Συνεργάτης Εργαστηρίου Έρευνας

Παθήσεων Μυοσκελετικού Συστήματος

«Θ.ΓΑΡΟΦΑΛΙΔΗΣ»,

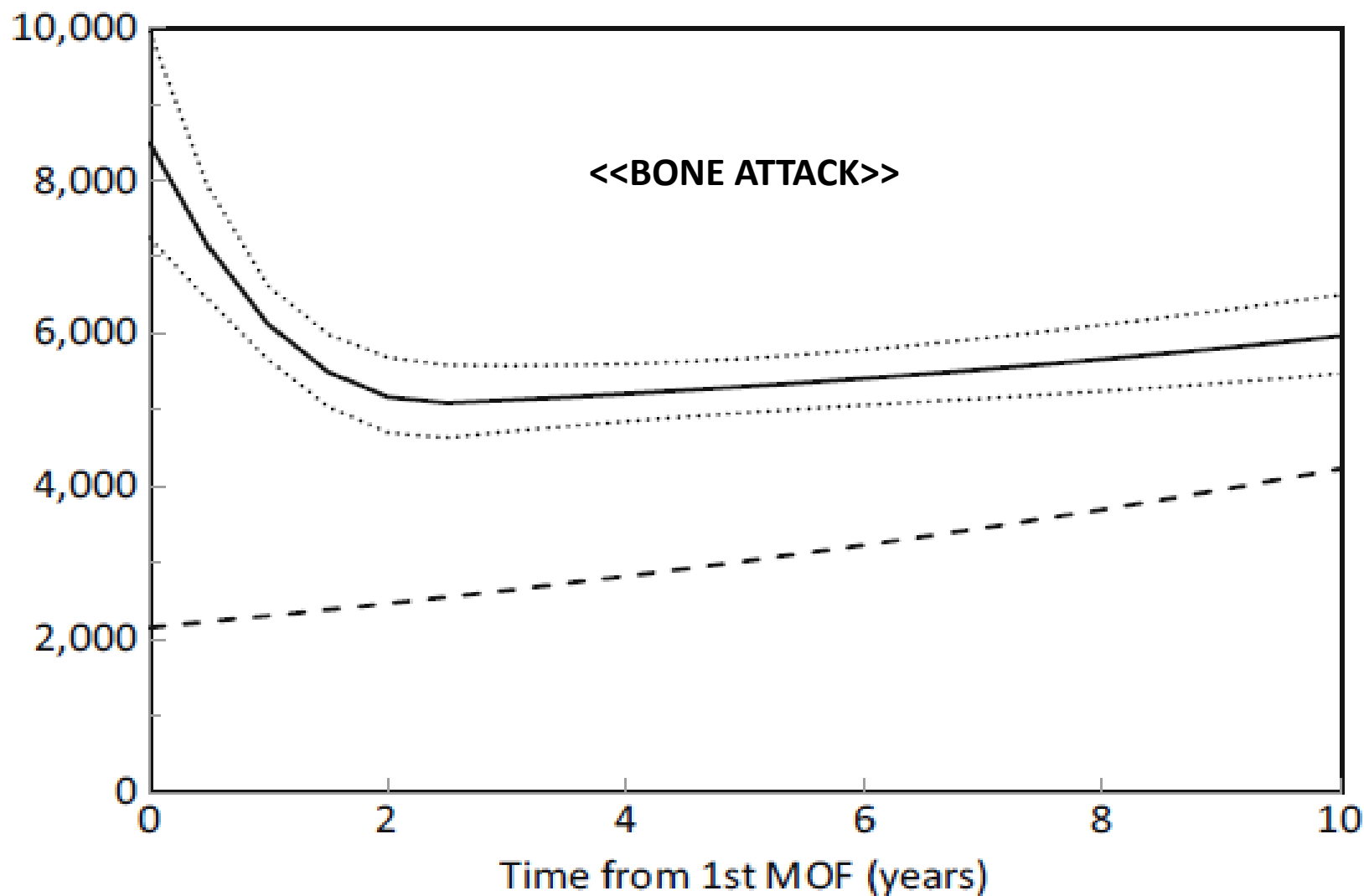
Πανεπιστήμιο Αθηνών.

ΣΥΓΚΡΟΥΣΗ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ

- Αμοιβή για διαλέξεις-συμβούλιο εμπειρογνωμόνων: Φαρμασερβ –Λίλλυ, Amgen Hellas, Servier, Βιανεξ, ITF Hellas, Merck Hellas, AstraZeneca, Bausch Health, Libytec., UCB.

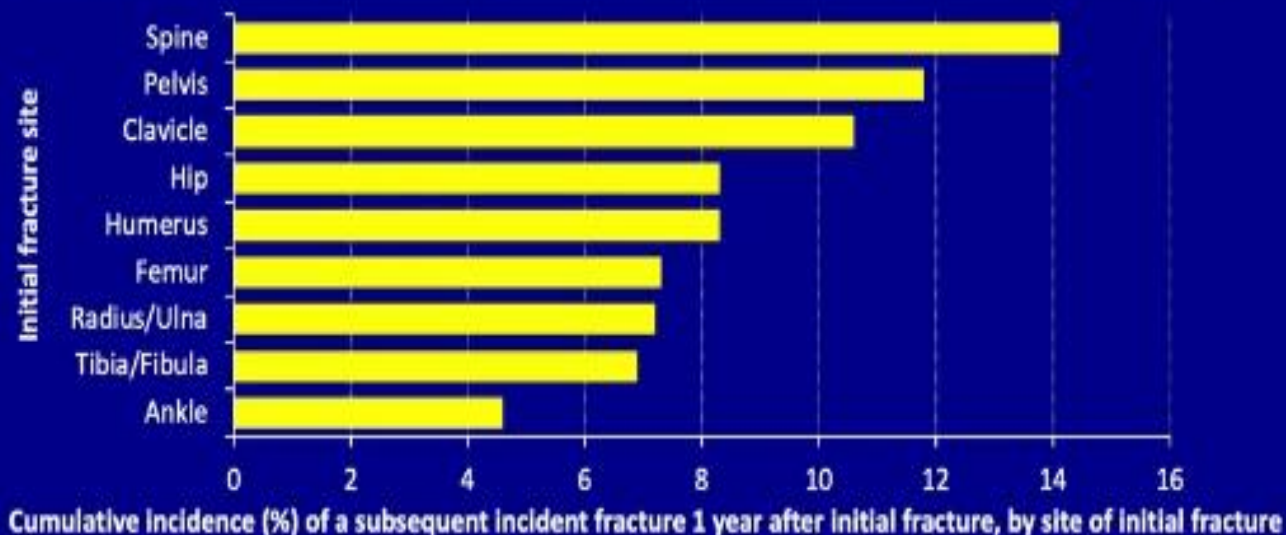
- Τα τελευταία χρόνια με την καταγραφή και ανάλυση νεώτερων επιδημιολογικών δεδομένων έγινε δυνατή μια καλύτερη διαστρωμάτωση του μελλοντικού κινδύνου κατάγματος των ασθενών.

Risk of 2nd MOF (/100,000)



Very High Imminent Risk: Recent Clinical Fracture

- 377,561 women ≥ 65 years of age from national Medicare database with a recent incident clinical fracture
 - Recurrent fracture rates analyzed for up to 5 years from initial fracture*
 - Average recurrent risk for all initial sites: 10% in 1 year, 18% in 2 years
 - Recurrent risk lower during years 3–5 (about 4% per year)
 - Some skeletal site specificity: 1-year incidence of any fracture by site of first fracture



*Fractures of skull/face, fingers/toes, patella, sternum, scapula, or ribs were excluded

Balasubramanian A, et al. Osteoporos Int 2019;30:79–92.

High Imminent Risk: CaMOS Study

- 3228 women ≥ 65 with osteoporosis, low bone mass or prior fracture
 - 2-year imminent *non-vertebral fracture* risk was 5%
 - Multivariable analyses revealed four independent risk factors for fracture:
 - 1 or more fractures in preceding year:
 - HR 1.7
 - 1 or more falls in preceding year
 - HR 1.5 for ≥ 1 fall
 - HR 1.9 for ≥ 2 falls
 - Poor physical function (SF-36 ≤ 42):
 - HR 1.6
 - Total hip T-Score
 - ≤ -3.5 : HR = 3.7
 - > -3.5 to ≤ -2.5 : HR = 2.5

Fracture risk categories, defined by the Endocrine Society clinical practice guidelines for pharmacological management of osteoporosis

	Definition
Low risk	No prior hip or spine fractures, BMD T-score at the hip and spine both above -1.0 , and 10-year hip fracture risk $<3\%$ and 10-year risk of major osteoporotic fractures $<20\%$
Moderate risk	No prior hip or spine fractures, BMD T-score at the hip and spine both above -2.5 , or 10-year hip fracture risk $<3\%$ or risk of major osteoporotic fractures $<20\%$
High risk	Prior spine or hip fracture, or a BMD T-score at the hip or spine of -2.5 or below, or 10-year hip fracture risk $\geq 3\%$, or risk of major osteoporotic fracture risk $\geq 20\%$
Very high risk	Multiple spine fractures and a BMD T-score at the hip or spine of -2.5 or below

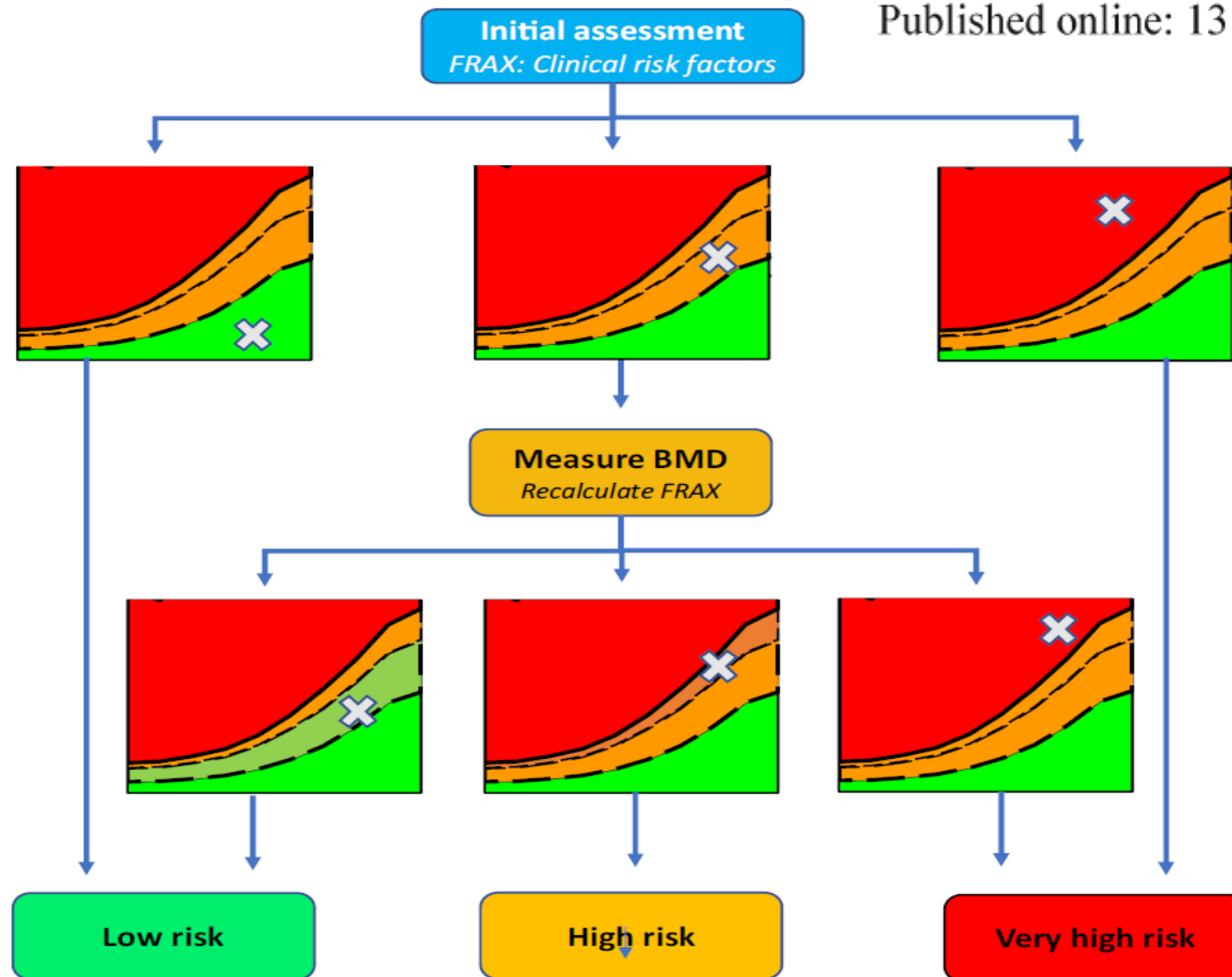
BMD=bone mineral density.

Table: Fracture risk categories, defined by the Endocrine Society clinical practice guidelines for pharmacological management of osteoporosis³

Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures

J. A. Kanis^{1,2}  • N. C. Harvey³ • E. McCloskey^{1,4} • O. Bruyère⁵ • N. Veronese⁶ • M. Lorentzon^{2,7,8} • C. Cooper^{3,9} • R. Rizzoli¹⁰ • G. Adib¹¹ • N. Al-Daghri¹² • C. Campusano¹³ • M. Chandran¹⁴ • B. Dawson-Hughes¹⁵ • K. Javaid⁹ • F. Jiwa¹⁶ • H. Johansson^{1,2} • J. K. Lee¹⁷ • E. Liu² • D. Messina¹⁸ • O. Mkinsi¹⁹ • D. Pinto^{20,21} • D. Prieto-Alhambra^{9,22} • K. Saag²³ • W. Xia²⁴ • L. Zakraoui²⁵ • J. -Y. Reginster^{12,26}

Published online: 13 November 2019



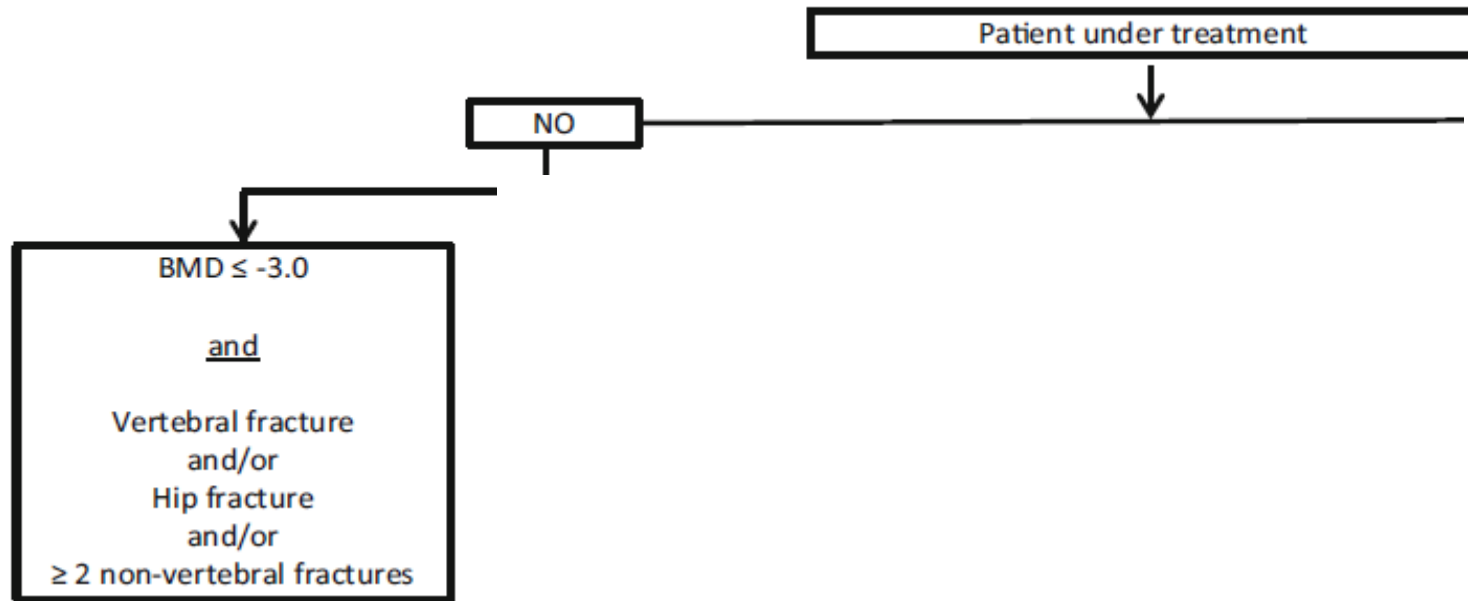
The 2018 Guidelines for the diagnosis and treatment of osteoporosis in Greece

Polyzois Makras^{1,2} • Athanasios D. Anastasilakis^{2,3} • George Antypas^{2,4} • Efstathios Chronopoulos^{2,5} • Evangelia G. Kaskani^{2,6} • Aikaterini Matsouka² • Dimos K. Patrikos^{2,7} • Konstantinos D. Stathopoulos^{2,8} • Symeon Tournis^{2,9} • George Trovas⁹ • Christos Kosmidis^{2,10}

Archives of Osteoporosis

(2019) 14:39

ALGORITHM FOR THE TREATMENT OF OSTEOPOROSIS



VERY HIGH RISK*

If one or more of the below is true[†]:

- ☐ Fx within past 12 months^{1,4}
- ☐ Multiple Fxs^{1-3§}
- ☐ Fx while on OP Tx¹
- ☐ Fx while on medication harmful to bone¹
- ☐ Very low T-score < -3.0 ^{1-3§}
- ☐ FRAX probability $> 30\%$ MOF, $> 4.5\%$ hip^{1,4}

HIGH RISK*

If any of the below is true[†]:

- Age: postmenopausal¹⁻⁴ +
- ☐ Prior Fx (> 12 mos) **or**¹⁻³
- ☐ T-score ≤ -2.5 **or**¹⁻³
- ☐ T-score -1.0 to -2.5 **and** FRAX probability $\geq 20\%$ MOF **or** $\geq 3\%$ hip¹⁻³

LOW RISK*

If all of the below are true^{††}:

- ☐ Age: postmenopausal^{2,3}
- ☐ No prior Fx^{2,3}
- ☐ T-score > -1.0 **and** FRAX probability $< 20\%$ MOF **and** $< 3\%$ hip^{2,3}

Personalising osteoporosis treatment for patients at high risk of fracture

- beyond the one-size fits-all approach currently used
- predominantly prescribing bisphosphonates)

Lancet 2018.

Treatment Sequence Matters: Anabolic and Antiresorptive Therapy for Osteoporosis

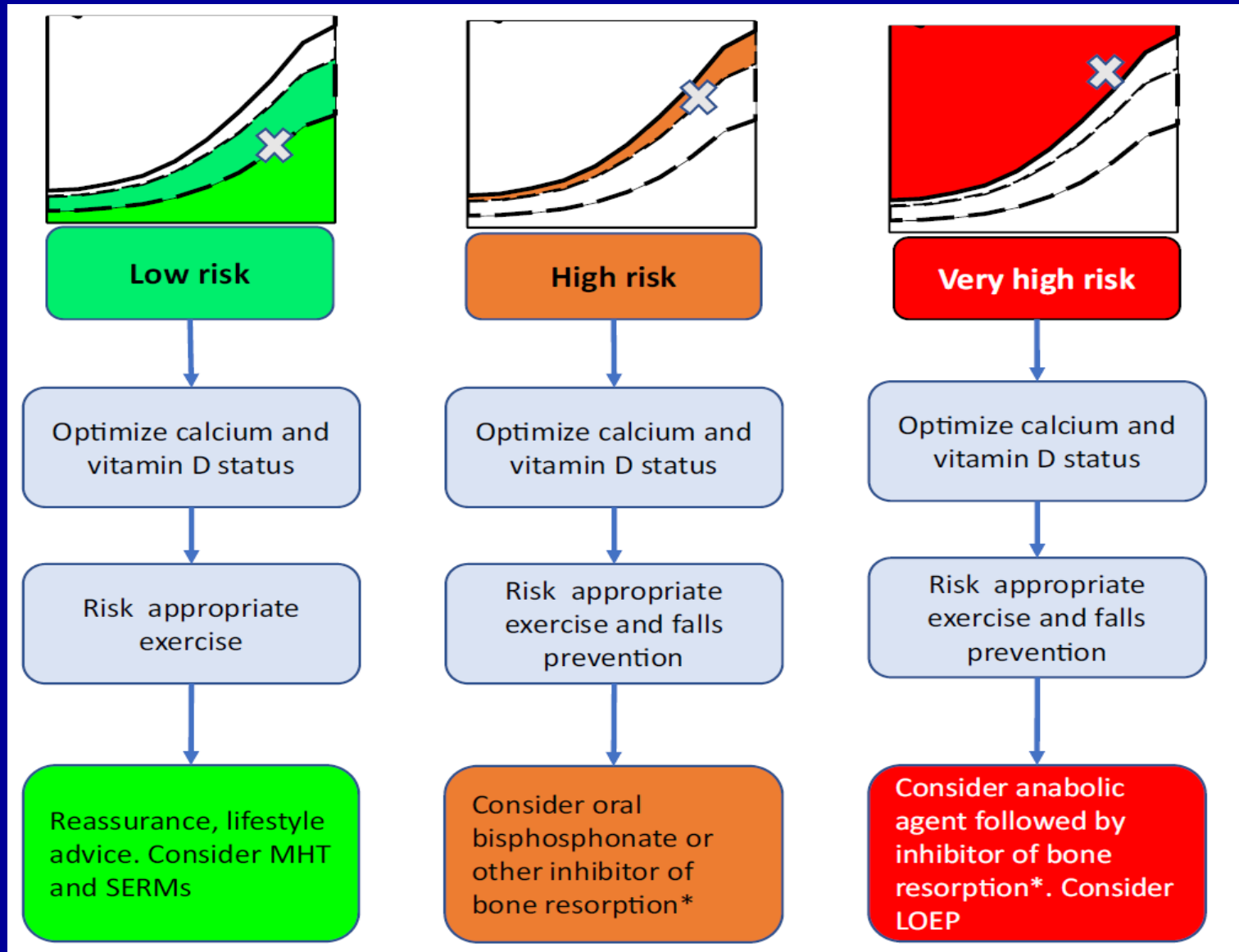
Felicia Cosman,^{1,2} Jeri W Nieves,^{1,3} and David W Dempster^{1,4}

Our observations clearly highlight that the common practice of providing patients with first-line antiresorptive therapy and then only after patients have an inadequate BMD response and/or an intercurrent fracture to switch to TPTD **is not the optimal utilization of anabolic treatment.**

In cases where patients are treatment naive, we suggest initiation of anabolic therapy first, followed by potent antiresorptive therapy whenever possible.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟΝ ΒΑΣΙΚΟ ΚΙΝΔΥΝΟ

Published online: 13 November 2019



Ταξινόμηση των αντιοστεoporωτικών φαρμάκων

Μείωση της Οστικής Ανακατασκευής

- Ραλοξιφαίνη
- Βαζεδοξιφαίνη
- Αλενδρονάτη
- Ρισεδρονάτη
- Ιμπαδρονάτη
- Ζολεδρονικό οξύ
- Denosumab

Μείωση της Οστικής Απορρόφηση, χωρίς μείωση της Οστικής παραγωγής

- Odanacatib

Αύξηση της Οστικής Ανακατασκευής

- Τεριπαρατίδη
- Αμπαλοπαρατίδη

Αύξηση της Οστικής Παραγωγής και μείωση Οστικής απορρόφησης

- Αντίσωμα έναντι
Σκληροστίνης

ΑΝΑΒΟΛΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Table 1 Osteoanabolic agents

Drug	Mechanism of action	Effect on bone formation	Effect on bone resorption	Approved clinical dose	Route of administration
Teriparatide	PTH receptor agonist	Increased +++ Primarily remodeling based	Increased ++	20 ugm daily	SQ
Abaloparatide	Selective PTH receptor agonist	Increased ++	Increased +	80 ugm daily	SQ
Romosozumab	Humanized IgG2 anti-sclerostin antibody	Increased +++++, transient; primarily modeling based	Decreased	210 mg QM	SQ

PTH parathyroid hormone, *QM* once monthly, *SQ* subcutaneous

ΑΝΑΒΟΛΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Table 1. Effect of anabolic treatments on vertebral and nonvertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis.

Drug	Trial	Comparator	Duration (months)	Vertebral fracture RRR	Non-vertebral fracture RRR
Teriparatide	FPT ¹⁶	Placebo	21	65%	53%
	VERO ²⁰	Risedronate	24	56%	34%
	ACTIVE ³⁶	Placebo	18	80%	28% ^b
Abaloparatide	ACTIVE ³⁶	Placebo	18	86%	43%
Romosozumab	FRAME ⁴¹	Placebo	12	73%	25%
	ARCH ^{44a}	Alendronic acid	24	37% (12 months) 48% (24 months)	26% (12 months) 19% (24 months)

^aRomosozumab for 12 months followed by alendronic acid for 12 months vs. alendronic acid for 24 months. ^bNon-significant (relative risk 0.72 [95% confidence interval 0.42–1.22], $P = 0.22$). RRR = relative risk reduction

Efficacy of 12 mo romosozumab followed by 12 mo alendronate vs. 24 mo alendronate in 4093 PM women (mean age 74) with T-score $\leq$ -2.5 & RVF OR T-score <-2.0 and multiple RVF or recent hip fracture (ARCH)⁴

Fracture Type	Result	Relative and Absolute Risk Differences (95% CI)	
RVF	Lower risk	RR 0.50 (0.38 to 0.66)	ARD -4.0% (-5.5% to -2.4%)
Nonvertebral fracture	Lower risk	HR 0.81 (0.66 to 0.99)	ARD -1.9% (-3.7% to -0.1%)
Clinical fracture	Lower risk	HR 0.73 (0.61 to 0.88)	ARD -3.3% (-5.3% to -1.4%)
Hip fracture	Lower risk	HR 0.62 (0.42 to 0.92)	ARD -1.2% (-2.2% to -0.2%)

Efficacy of teriparatide vs. risedronate for 24 mo in 1360 PM women (mean age 72) with multiple RVFs (mean T-score -2.3) (VERO)⁵

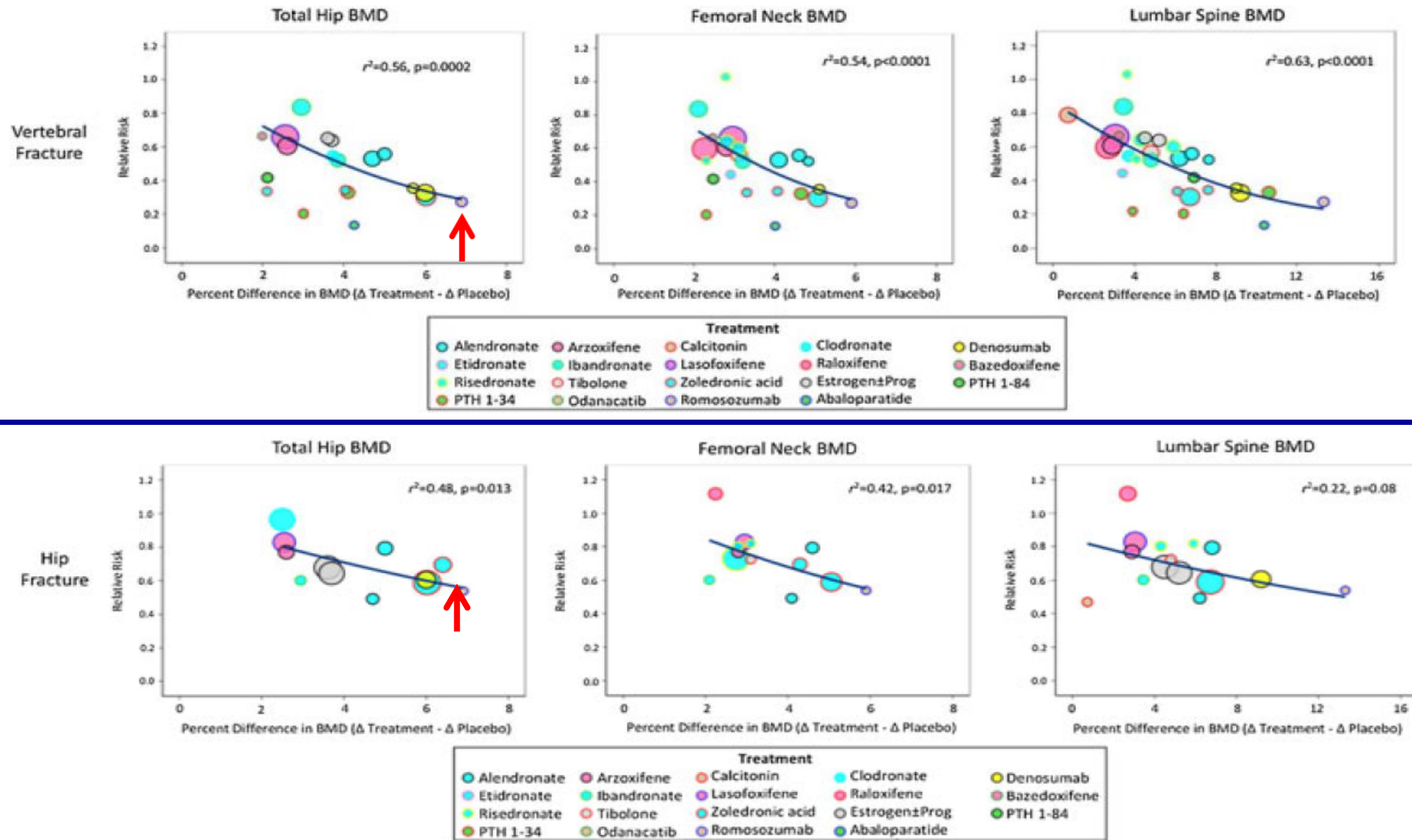
Fracture Type	Result	Relative and Absolute Risk Differences (95% CI)	
RVF	Lower risk	RR 0.44 (0.29 to 0.68)	ARD -6.6% (-10.0% to -3.2%)
Nonvertebral fracture	No significant difference	HR 0.66 (0.39 to 1.10)	ARD -2.1% (-4.5% to 0.3%)
Clinical fracture	Lower risk	HR 0.48 (0.32 to 0.74)	ARD -5.0% (-7.9% to -2.1%)

Abbreviations: CI=confidence interval; pbo=placebo; mo=months; PM=postmenopausal; RVF=radiographic vertebral fracture; RR=relative risk; ARD=absolute risk difference; RR=relative risk; HR=hazard ratio

- Τα αναβολικά φάρμακα προκαλούν γρηγορότερη και μεγαλύτερη αύξηση της Οστικής Πυκνότητας.

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΑΛΛΑΓΗΣ ΤΗΣ ΟΠ ΚΑΙ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΤΑΓΜΑΤΟΣ

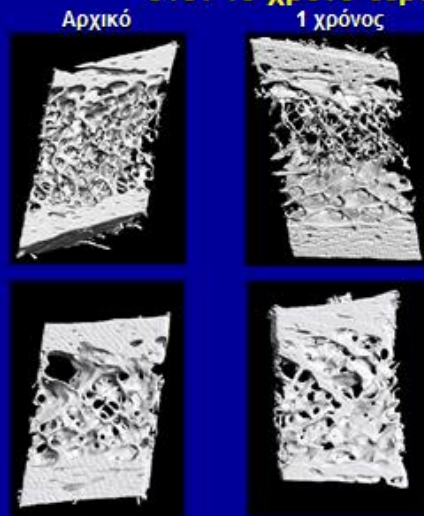
JBMR 2019



Τα αντιακαταβολικά φάρμακα διατηρούν την μικροαρχιτεκτονική του σκελετού ενώ τα αναβολικά την βελτιώνουν

ΡΙΣΕΔΡΟΝΑΤΗ

Η ριζεδρονάτη διατηρεί τη μικροαρχιτεκτονική του οστού στον 1ο χρόνο θεραπείας



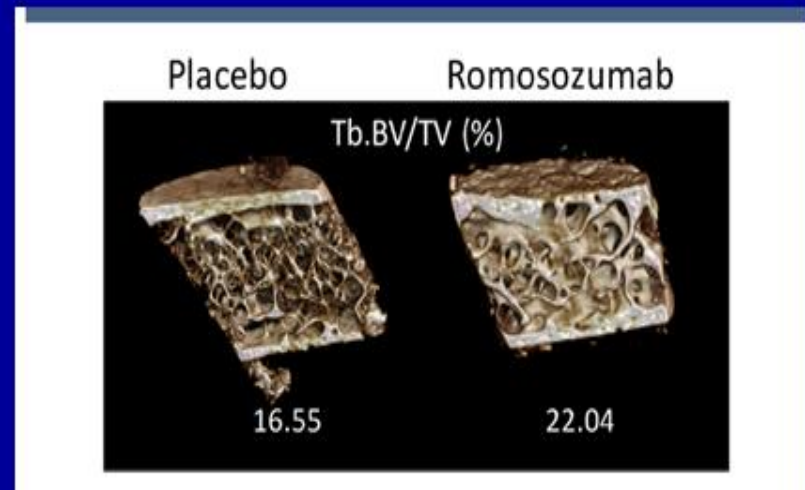
Placebo

Ριζεδρονάτη

Βιοψίες λαγόνιου οστού πρόσφατα μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών
Dufresne, et al., Calcified Tissues International, 2003

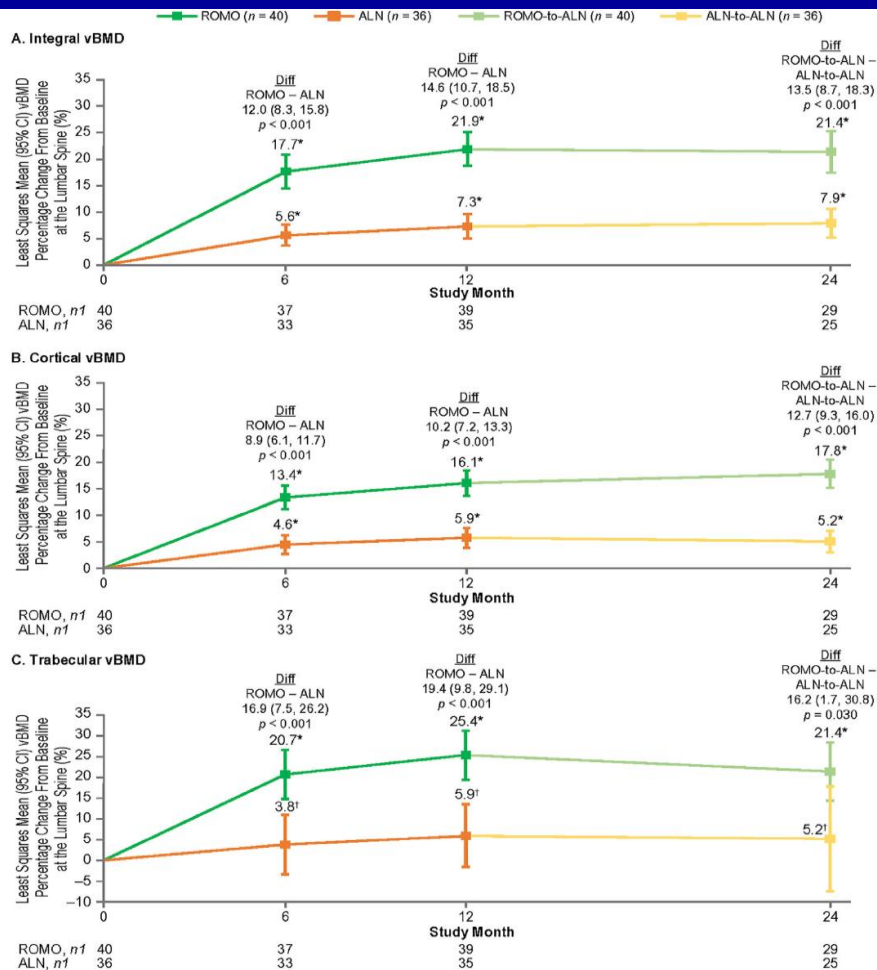
ΡΟΜΟΣΟΖΟΥΜΑΜΠΗ

At month 12, evidence of increased bone formation was no longer present, but the romosozumab group had increased bone mass and trabecular thickness, improved trabecular connectivity, and no increase in cortical porosity.



ΤΑ ΑΝΑΒΟΛΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΒΕΛΤΙΩΝΟΥΝ ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΟ ΤΗΝ ΟΣΤΙΚΗ ΑΝΤΟΧΗ ΣΕ ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΑΛΕΝΔΡΟΝΑΤΗ (FEA)

ΡΟΜΟΣΟΖΟΥΜΑΜΠΗ-ΑΛΕΝΔΡΟΝΑΤΗ



ΤΕΡΙΠΑΡΑΤΙΔΗ-ΑΛΕΝΔΡΟΝΑΤΗ

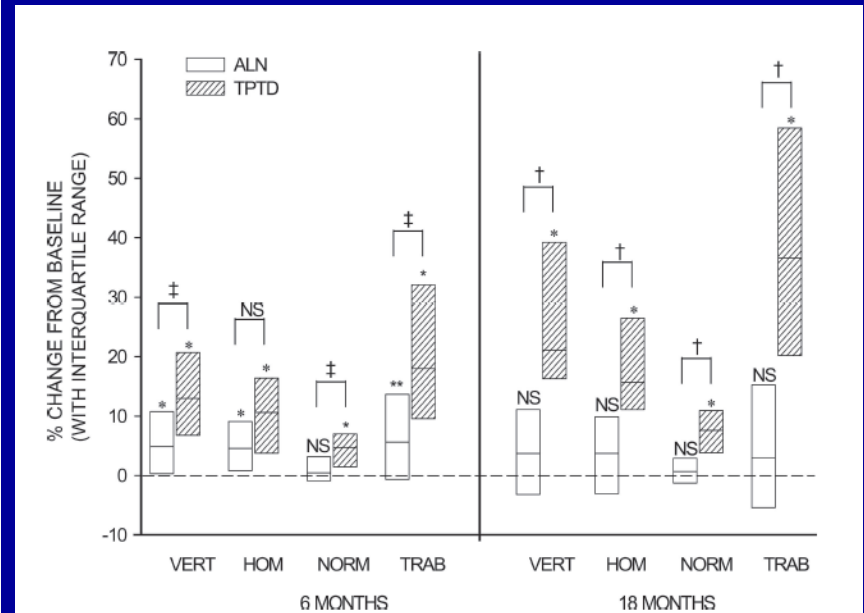


Table 4 The effect on hip fracture (number/1000 patient years) of an anabolic agent (AA) given for the first 18 months followed by an antiresorptive (AR) for a total of 10 years. The clinical scenario is a postmenopausal woman from the UK with a recent major osteoporotic fracture. The efficacy (RRR) of the anabolic agent is modelled at 70% and

that of the antiresorptive at 40%. The time course of a subsequent hip fracture is non-linear as given in [58]. The two right-hand columns show the effects of an antiresorptive followed by an anabolic agent for the last 18 months of a 10-year treatment

	Untreated	AA/AR RRR 70/40% ^a	Fractures saved ^b	AR/AN RRR 40/70%	Fractures saved ^b
Age	N/1000	N/1000	N/1000	N/1000	N/1000
50	8.1	2.4	5.7	4.7	3.4
55	12.8	3.8	9.0	7.5	5.3
60	20.4	6.1	14.3	11.9	8.5
65	31.3	9.4	21.9	18.3	13.0
70	48.3	14.5	33.8	28.3	20.0
75	73.6	22.1	51.5	43.1	30.5
80	104.7	31.4	73.3	61.2	43.5
85	160.4	48.1	112.3	93.8	66.6
90	180.9	54.3	126.6	105.8	75.1

^a It is assumed that the effect of the anabolic agent is maintained with the subsequent antiresorptive agent

^b First fractures

ΑΣΦΑΛΕΙΑ

PTH analogue therapy

Daily subcutaneous injection (teriparatide 20 µg or abaloparatide 80 µg) for 1-2 y

Contraindications - if present, consider romosozumab

- Hypercalcemia
- Paget disease of bone
- History of skeletal malignancy (primary or metastatic)
- Hyperparathyroidism
- Prior skeletal radiation therapy

Common adverse effects:

- Nausea
- Dizziness
- Hypotension with first few doses
- Muscle cramps
- Arthralgia

Romosozumab therapy

Monthly subcutaneous injection (210 mg) for 1 y

Contraindications - if present, consider PTH analogue

- Prior myocardial infarction or stroke within the past year

Common adverse effects:

- Hypocalcemia (especially in patients with stage 4 chronic kidney disease)
- Hypersensitivity (angioedema, urticaria, erythema multiforme)

Η κλασσική ένδειξη χορήγησης
αναβολικής αγωγής είναι η αποτυχία
προηγούμενης θεραπείας

1. Καθορισμός παραμέτρων αποτυχίας αγωγής

A. Δύο τουλάχιστον νέα οστεοπορωτικά κατάγματα μετά την συμπλήρωση ενός έτους αγωγής:

- Σπονδυλικό (NAI – OXI - ΑΡΙΘΜΟΣ)
- Μη σπονδυλικό (NAI – OXI - ΑΡΙΘΜΟΣ)
- Ισχίου (NAI – OXI - ΑΡΙΘΜΟΣ)

B. Ένα τουλάχιστον νέο οστεοπορωτικό κάταγμα μετά την συμπλήρωση ενός έτους αγωγής με ταυτόχρονη πτώση της BMD (συγκριτικά με τα αρχικά g/cm²) κατά τουλάχιστον 5% στην ΟΜΣΣ ή 4% στο ισχίο:

- Σπονδυλικό (NAI – OXI - ΑΡΙΘΜΟΣ)
- Μη σπονδυλικό (NAI – OXI - ΑΡΙΘΜΟΣ)
- Ισχίου (NAI – OXI - ΑΡΙΘΜΟΣ)
- Νέα BMD=.....g/cm²) [αυτόματος υπολογισμός ποσοστού πτώσης]

ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ

- Γυναίκα 82 ετών με Υ=159cm και Β=63Kg και ΔΜΣ=24,9 πάσχει από σοβαρού βαθμού οστεοπόρωση και βρίσκεται από δεκαετίας περίπου σε αγωγή με αλενδρονατη (Fosamax) 1 εβδομαδιαίως σε συνδυασμό με ασβέστιο+D.
- Πρόσφατα κάνοντας εργασίες στον κήπο της παρουσίασε οξύ άλγος στη ΣΣ και η MRI απεκάλυψε 2 πρόσφατα κατάγματα των Θ11 και Θ12 σπονδύλων. Επιπρόσθετα η πρόσφατη Οστική πυκνότητα του ισχίου αν και οστεοπενική παρουσιάζει μείωση 5,05%, σε σύγκριση με την προηγούμενη πριν ενάμισο χρόνο. Ο εργαστηριακός έλεγχος δεν απεκάλυψε κάποιο δευτεροπαθές αίτιο οστικής απώλειας.
- CTx ορού:<0,1ng/ml(0,1-1).

Απάντηση της επιτροπής

- Η αίτηση απορρίπτεται γιατί η ασθενής δεν έχει πρόσφατα κατάγματα.
- Έχει οστεοπενία .
- Μετα από ένσταση
- 2^η απάντηση ήταν θετική.

- Μετά τη διακοπή της αναβολικής αγωγής συνεχίζουμε με αντικαταβολικό φάρμακο.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ

- Όλα τα φάρμακα που έχουν εγκριθεί για την αντιμετώπιση της Οστεοπόρωσης μπορούν να μεταβάλλουν θετικά την Οστική πυκνότητα να βελτιώνουν την Οστική αντοχή και να μειώνουν τον κίνδυνο κατάγματος αλλά
- Μόνο τα αναβολικά φάρμακα δημιουργούν νέο οστό και επαναφέρουν τουλάχιστον μερικά την αποδομημένη σκελετική δομή.
- Και όπως έδειξε μια ανάλυση για την Αμερικανική Ενδοκρινολογική Εταιρεία η αποτελεσματικότητα μιας αγωγής είναι ο σημαντικότερος παράγοντας που καθοδηγεί τις αξίες και προτιμήσεις των ασθενών ακολουθημένη από τις ανεπιθύμητες ενέργειες και τρίτο το κόστος.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ