

«Παρουσίαση και συζήτηση περιστατικού»

Τρόντζας Παναγιώτης

*Υπεύθυνος Ρευματολογικής Κλινικής
& Κέντρου Οστεοπόρωσης
ΓΝΑ Πολυκλινική, Αθήνα*

Περιστατικό

«Οστεοπορωτική
μετεμμηνοπαυσιακή γυναίκα
65 ετών με επανεμφάνιση
κατάγματος παρά τη θεραπεία με
διφωσφονικό»

Περιστατικό



Κυρία Π.Ε., 65 ετών, Υ:1,57m, Β: 55 Kg

- Χειρουργηθέν οστεοπορωτικό κάταγμα του δ. ισχίου προ 3 ετίας
- Ιστορικό χειρουργηθέντος καρκίνου του μαστού (προ 10ετίας)
- Παλαιό έλκος στομάχου
- Πριν 2 έτη BMD ΟΜΣΣ T-score: -2,6
- Ca: 10,3 P: 3,3 ALP: 260 (<240)
- Από 1,5 έτος αγωγή με per-os διφωσφονικό (ιβανδρονάτη),
Ca + Vit D (500+400)
- Άλλα φάρμακα: T4, PPIs, αντιαρρυθμικά

- Προσέρχεται με νέο κάταγμα του Θ7 από 2μήνου
- Νέα BMD: ΟΜΣΣ T-score: -2,8 και Neck T-score: -3,0



Περιστατικό

Ερώτηση 1^η

Πώς ερμηνεύεται η περαιτέρω απώλεια υπό αγωγή;

- A. Λάθος στη διάγνωση
- B. Η χρήση των PPIs
- Γ. Η επιλογή του διφωσφονικού
- Δ. Φυσιολογικό γεγονός

Απάντηση Α: Λάθος στη διάγνωση

- Δευτεροπαθής οστεοπόρωση
 - αρρύθμιστος θυρεοειδής;
- Άλλο μεταβολικό νόσημα των οστών
 - υπερπαραθυρεοειδισμός;
- Λάθος η μέτρηση DXA στην ΟΜΣΣ
 - έπρεπε να έχει μετρηθεί στο ισχίο;

Ενδείξεις-οδηγίες οστικής πυκνομετρίας 2008

ISCD (International Society for Clinical Densitometry)

Position Development Conference

<http://www.iscd.org/Visitors/positions/OfficialPositionsText.cfm>

- Γίνεται αποδεκτή η μέτρηση μόνο στην ΟΜΣΣ ή στο ολικό ισχίο (total hip) ή στον αυχένα του μηριαίου (neck).
- Έχουν εγκαταληφθεί οι μετρήσεις στον τροχαντήρα (trochanter) και στο τρίγωνο του Ward (Ward's triangle), ενώ στο αντιβράχιο (radius) εφαρμόζεται μόνο σε ειδικές περιπτώσεις, όπως ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός και η εκσεσημασμένη παχυσαρκία ή όταν δεν είναι εφικτή η μέτρηση στις άλλες θέσεις.
- Η μέτρηση στην ΟΜΣΣ πρέπει να εφαρμόζεται στην περιοχή Ο1(L1) - Ο4(L4) και να περιλαμβάνει τουλάχιστον δύο σπονδύλους. Η πλάγια λήψη έχει εγκαταληφθεί.

Απάντηση Β: Η χρήση των PPIs

Τι γνωρίζαμε από ανέκδοτες κυρίως αναφορές:

- Τα αντιόξινα δυσκολεύουν την απορρόφηση των διφωσφονικών
- Οι πραζόλες πιθανά επηρεάζουν την απορρόφηση της βιταμίνης D

Τι νέα δεδομένα υπάρχουν;

- ❖ Αναφορές από πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες (συχνά αντιτιθέμενες) ενοχοποιούν τη χρόνια χρήση πραζολών για αύξηση του καταγματικού κινδύνου με ή χωρίς διφωσφονικά

Κίνδυνος κατάγματος του ισχίου σε χρήστες PPIs συγκριτικά με μη χρήστες:

1. Yang YX, et al. JAMA 2006;296(24):2947-53.

United Kingdom General Practice Research Database (GPRD) 1987- 2003

RR 1,44 (95% CI 1,30-1,59)



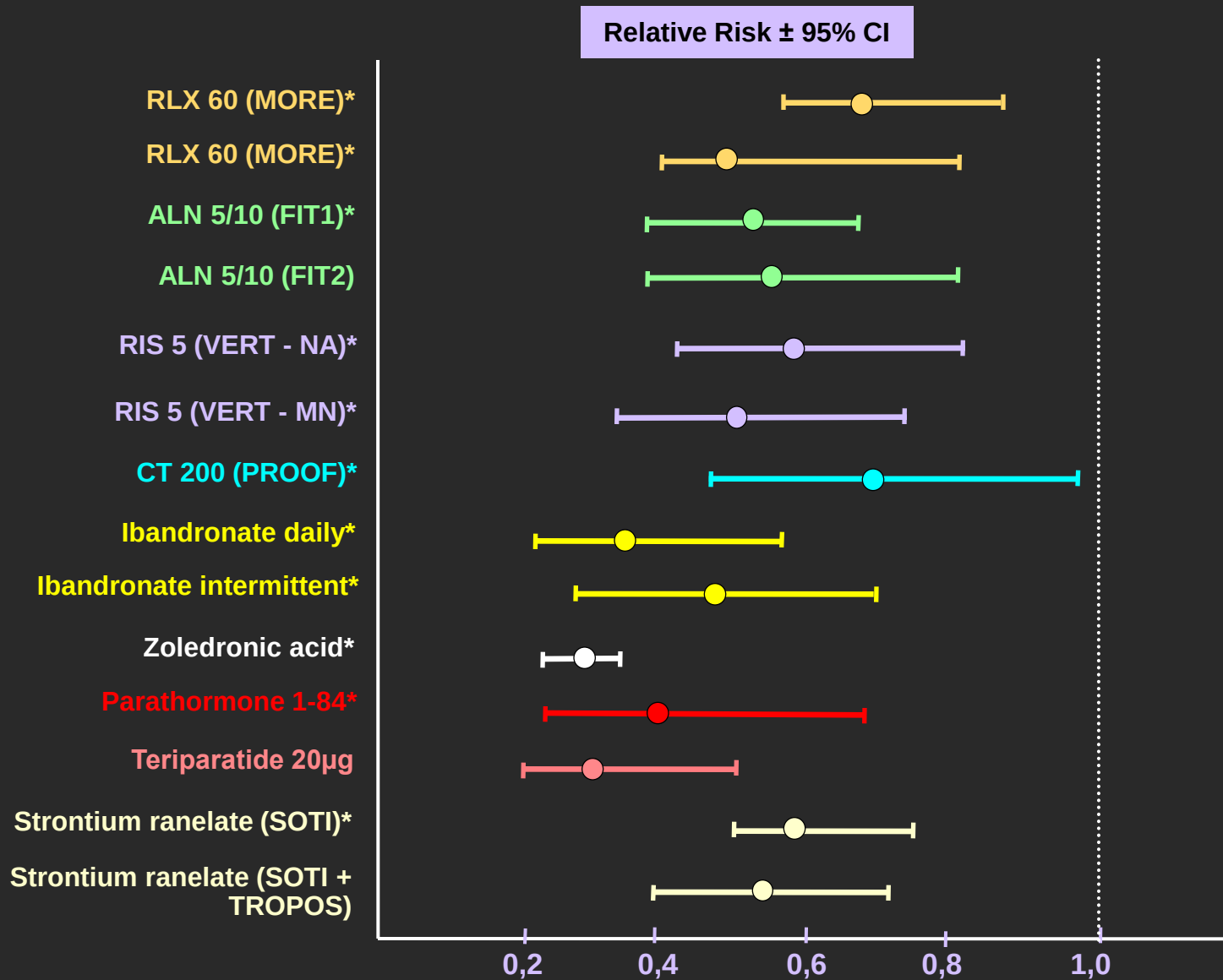
Απάντηση Γ: Η επιλογή του διφωσφονικού

Τα διφωσφονικά

παρουσιάζοντας ισχυρή αντιοστεοκλαστική δράση έχουν τον πρώτο λόγο (ανεξάρτητα από την ηλικία) στη θεραπεία της εγκατεστημένης οστεοπόρωσης (πρόληψη της εμφάνισης νέων κλινικά σημαντικών σπονδυλικών και μη σπονδυλικών καταγμάτων)

Ποσοστό 4-5% δεν απαντά στα διφωσφονικά

Μείωση των σπονδυλικών καταγμάτων



Ιβανδρονάτη

Μη σπονδυλικά κατάγματα (BONE study 3 έτη)

Μείωση του σχετικού κινδύνου

Not-significant

Απάντηση Δ: Φυσιολογικό γεγονός

Όλα τα αντιοστεοπορωτικά φάρμακα μειώνουν
αλλά δεν εξαφανίζουν τον κίνδυνο νέου κατάγματος

Ποσοστά μείωσης των σπονδυλικών καταγμάτων στις μελέτες των διφωσφονικών

Κλινικές μελέτες

- | | |
|--|---------------|
| • Αλενδρονάτη (FIT) | 47% |
| Black DM, et al. <i>Lancet</i> 1996;348:1535–41. | |
| • Ριζεδρονάτη (VERT) | 41-49% |
| Harris S, et al. <i>JAMA</i> 1999;282:1344-52. | |
| Reginster JY, et al. <i>Osteoporos Int</i> 2000;11:83-91. | |
| • Ιβανδρονάτη (BONE) | 50-62% |
| Chesnut CH, et al. <i>J Bone Miner Res</i> 2004;19:1241-9. | |
| • Ζολεδρονικό (HORIZON) | 70% |
| Black D, et al. <i>N Engl J Med</i> 2007;356:1809-22. | |

Μείωση των μη σπονδυλικών καταγμάτων

Κλινικές μελέτες

• **Τεριπαρατίδη:** **53%**

Neer RM, et al. *N Engl J Med* 2001;344:1434-41

• **Ριζεδρονάτη** **39%**

Harris S, et al. *JAMA* 1999;282:1344-52.

• **Ζολεδρονικό** **25%**

Black D, et al. *N Engl J Med* 2007;356:1809-22.

Μείωση των μη σπονδυλικών καταγμάτων

Μεταanalύσεις

• Αλενδρονάτη:

14% - 55%

Black D, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4118-24.

Liberman U, et al. *Int J Clin Pract* 2006;60(11):1394-400.

Cranney A, et al. *Endocr Rev* 2002;23:570-8.

Boonen S, et al. *Osteoporos Int* 2005;16:1291-98.

• Στρόντιο:

14%

O'Donnell S, Cranney A. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(5)CD005326.

• Οιστρογόνα:

25%

Liberman U, et al. *Int J Clin Pract* 2006;60(11):1394-400.

• Ιβανδρονάτη:

34% - 38%

Harris ST, et al. *Curr Med Res Opin* 2008;24:237-45

Cranney A, et al. *Osteoporos Int* 2009;20:291-7.

Μείωση των καταγμάτων του ισχίου

Κλινικές μελέτες

- Ριζεδρονάτη 30%

Harris S, et al. *JAMA* 1999;282:1344-52.

- Ζολεδρονικό 41%

Black D, et al. *N Engl J Med* 2007;356:1809-22.

Μεταanalύσεις

- Αλενδρονάτη (high risk) 55%

Papapoulos S, et al. *Osteoporos Int* 2005;16:468-74.

ΣΩΣΤΕΣ ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ

Β. Η χρόνια χρήση των PPIs

Γ. Η επιλογή του διφωσφονικού

Δ. «Φυσιολογικό γεγονός»

Περιστατικό 3

Ερώτηση 2^η

Ποιά είναι η προτεινόμενη θεραπεία για τη συνέχεια;

- A. Συνέχιση της ίδιας αγωγής
- B. Προσθήκη αλφακαλσιδόλης (αντί απλής βιταμίνης D)
- Γ. Παραθορμόνη
- Δ. Κυφοπλαστική
- Ε. Αλλαγή διφωσφονικού

Απάντηση Α: Συνέχιση της ίδιας αγωγής

ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΑ

- Η BMD (DEXA) δεν αυξάνεται πάντα τα πρώτα 1-2 έτη της θεραπείας με διφωσφονικά (μερικές φορές μειώνεται ελαφρά)
- Τα διφωσφονικά παρουσιάζουν αντικαταγματική δράση που δεν αποκαλύπτεται πάντοτε από την αύξηση της BMD (η οποία ευθύνεται για μέρος μόνο της οστικής αντοχής)
- Τα σκευάσματα των διφωσφονικών χρειάζεται να χορηγούνται 2-3 χρόνια πριν θεωρηθούν αποτυχημένα

IBANΔΡΟΝΑΤΗ

BONE study: Μείωση των σπονδυλικών καταγμάτων

Μείωση του σχετικού κινδύνου

Διαλείπουσα χορήγηση



50%

(95% CI 26-66)

p=0,0006

ΙΒΑΝΔΡΟΝΑΤΗ

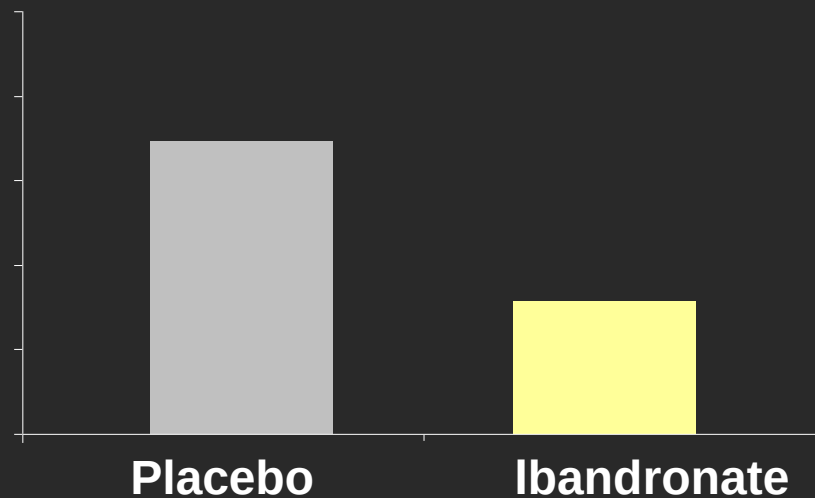
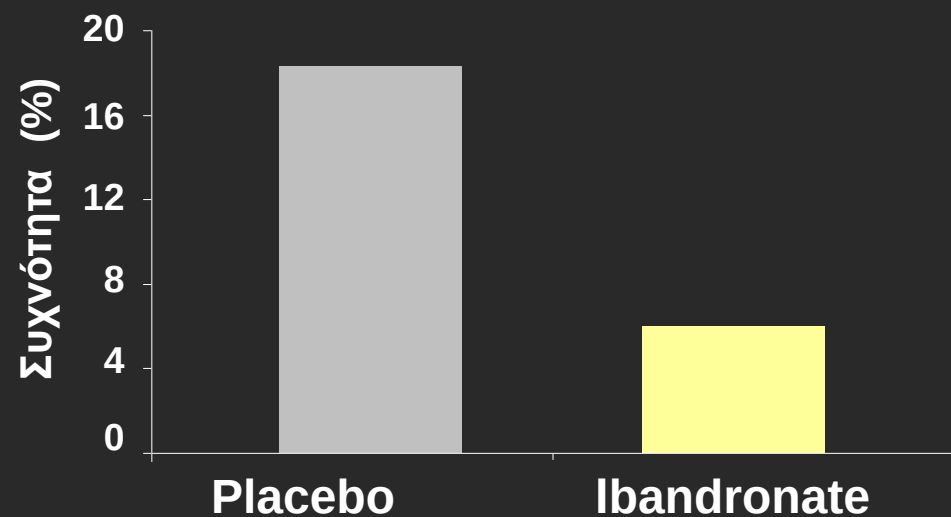
Μη σπονδυλικά κατάγματα: Post hoc ανάλυση (Bone study)

Μείωση του σχετικού κινδύνου

Ασθενείς υψηλού κινδύνου

BMD neck T-score < -3,0

BMD ΟΜΣΣ T-score < -2,5



CLEAR study, 1 έτος: επιδημιολογική μελέτη καταγμάτων (2000-2006)

2 Medical Databases (γυναίκες ≥65 ετών)

Medstat MarketScan (14 million women) & Ingenix Lab/Rx (10 million women)

Μείωση της συχνότητας των καταγμάτων

	Μη σπονδυλικά	Ισχίο	ΣΣ
Ριζεδρονάτη	21%	27%	54%
Αλενδρονάτη	28%	18%	57%
Ιβανδρονάτη	ns	ns	31%

Longitudinal change in clinical fracture incidence after initiation of bisphosphonates

A. Abelson · J. D. Ringe · D. T. Gold · J. L. Lange ·
T. Thomas

Received: 28 June 2009 / Accepted: 9 July 2009
© The Author(s) 2009. This article is published with open access at Springerlink.com

Abstract

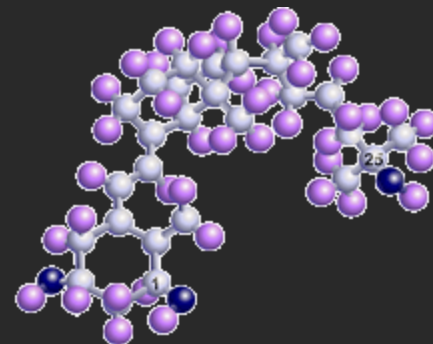
Summary There are differences in the risk profile of patients prescribed alendronate, risedronate, or ibandronate. Observed reductions in fracture incidence over time suggest that the effectiveness of each bisphosphonate in clinical

estimated by measuring the change in fracture incidence over time on therapy.

Methods Administrative billing data were used to follow three cohorts of women aged 65 and older (total n=210,144) after starting therapy either on alendronate,

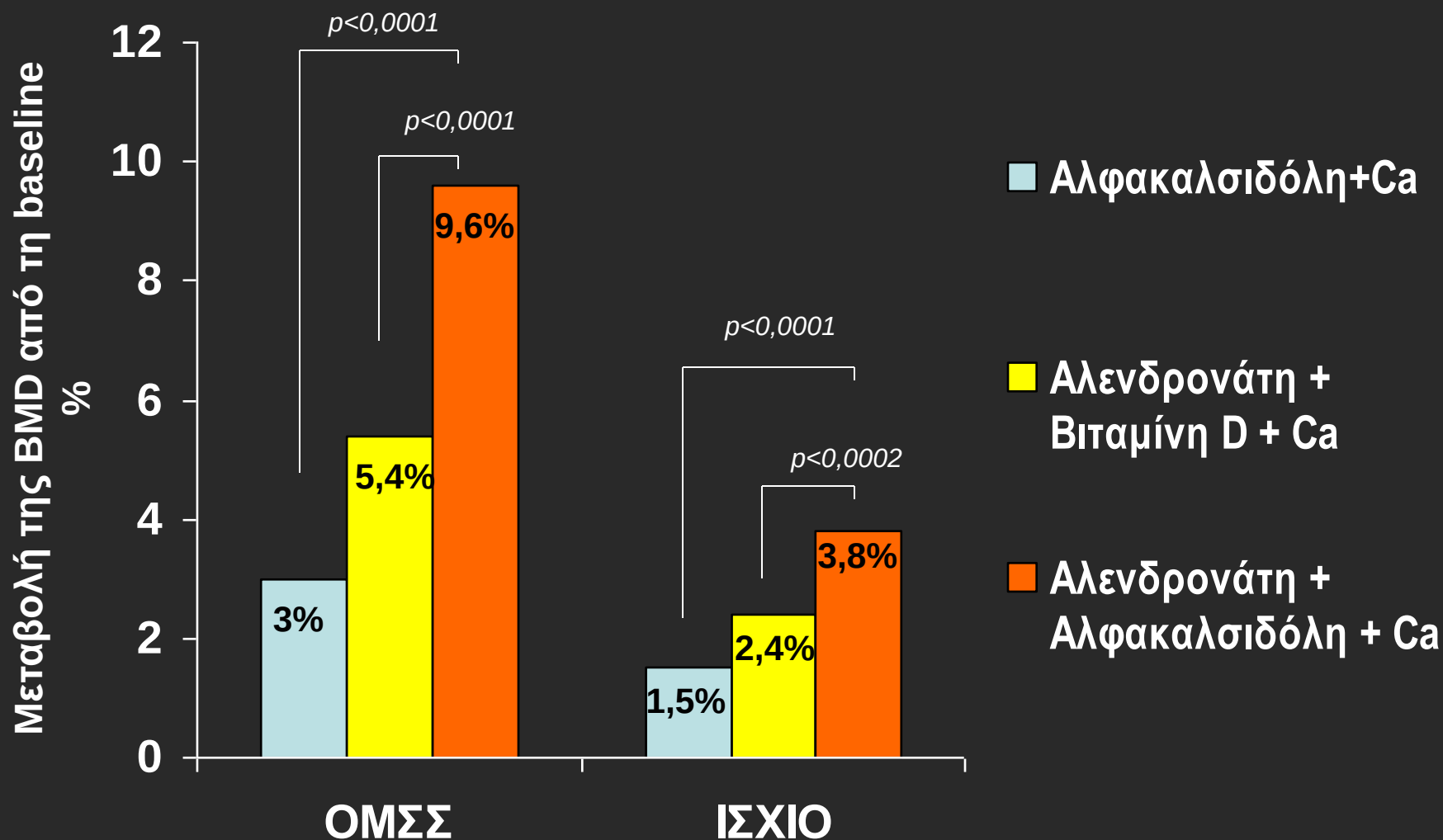
Απάντηση Β: Προσθήκη αλφακαλσιδόλης

- Ο συνδυασμός αλφακαλσιδόλης με διφωσφονικά παρουσιάζει αθροιστική δράση:
 - στην αύξηση της BMD
 - στην πρόληψη των καταγμάτων
 - στη ραχιαλγία



- Επί πλέον η αλφακαλσιδόλη περιορίζει:
 - τον αριθμό των πτώσεων
 - τη σαρκοπενία (70 ετών, Υ:1,57m, Β: 55 Kg)

AAC trial: Αύξηση της οστικής μάζας σε 2 έτη



- Υπερασβεστιουρία (όχι συχνά)
- Υπερασβεστιαμία (σπάνια)

Λιγότερο συχνά επί της συγχορήγησης με διφωσφονικά

Orimo H, et al. Acta Rheumatol

13.550 ασθενείς

➤Υπερασβε

Αντένδειξη:

•Υπερασβεστιαμία

Ca: 10,3 P: 3,3 ALP: 260 (<240)

Χορήγηση με προσοχή και έλεγχο:

•Υπερασβεστιουρία

•Επιβεβαιωμένη νεφρολιθίαση

Σκαραντάβος κ

1μg one-alpha

μεμνοπαυσιακές γυναίκες για 1 έτος:

➤Υπερασβεστιαμία <1%

➤Υπερασβεστιουρία <3%

έτη:

Απάντηση Γ: Παραθορμόνη

- Η έναρξη παραθορμόνης (1-34 ή 1-84) δεν χρειάζεται περίοδο έκπλυσης (wash out). Αρχίζει αμέσως μετά τα διφωσφονικά

Ca: 10,3 P: 3,3 ALP: 260 (<240)

- Χρειάζεται μέτρηση PTH και 25(OH)D για να αποκλεισθεί υπερπαραθυρεοειδισμός

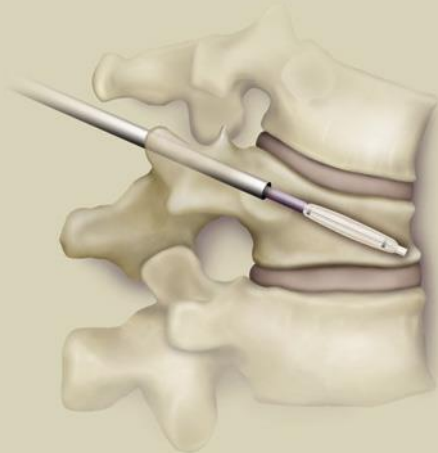
Ιστορικό χειρουργηθέντος καρκίνου του μαστού

- Αντένδειξη για τη χρήση παραθορμόνης

Απάντηση Δ: Καμία αγωγή πέραν της κυφοπλαστικής

Κυφοπλαστική:

- Ενίσχυση αντοχής με διαδερμική έγχυση τσιμέντου
- Μέσα στο 1^ο τρίμηνο από την εμφάνιση του κατάγματος
- Βελτίωση του πόνου και της στατικής της ΣΣ



Η κυφοπλαστική
δεν αναπληρώνει την ανάγκη
αντιοστεοπορωτικής
θεραπείας

Απάντηση Ε: Αλλαγή διφωσφονικού

1. ACLASTA ΕΦ

Ζολενδρονικό 5mg/έτος ΕΦ

2. ACTONEL

Ριζεδρονάτη 35mg/εβδ ή 75mg/BCD

2. FOSAMAX

Αλενδρονάτη 70mg/εβδ



**Υπάρχουν διαφορές ως προς
την ισχύ της αντικαταγματικής δράσης
μεταξύ των αμινοδιφωσφονικών;**

Head-to-head direct comparison trials

**Απαιτούνται περίπου 50.000 ασθενείς
για κάθε σύγκριση**

Iwamoto J, et al. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:2743-56.

Evidence-based medicine (categories of evidence)

Grade 1

1A Μεταanalύσεις τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών

1B Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (έστω 1 μελέτη)
(Randomized controlled trials – RCTs)

Grade 2

2A Μη τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες

2B Μελέτες σε πειραματικά μοντέλα

Grade 3

Περιγραφικές μελέτες
(case-series, comparative, correlation)

Grade 4

Οδηγίες ειδικών επιτροπών ή γνώμη και κλινική εμπειρία
θεσμικά αναγνωρισμένων συλλογικών οργάνων

Ζολεδρονικό (HORIZON-PFT 3 έτη):

**Μεγάλη μείωση των σπονδυλικών καταγμάτων
(μορφομετρικά δεδομένα)**

Μείωση του σχετικού κινδύνου

ACLASTA



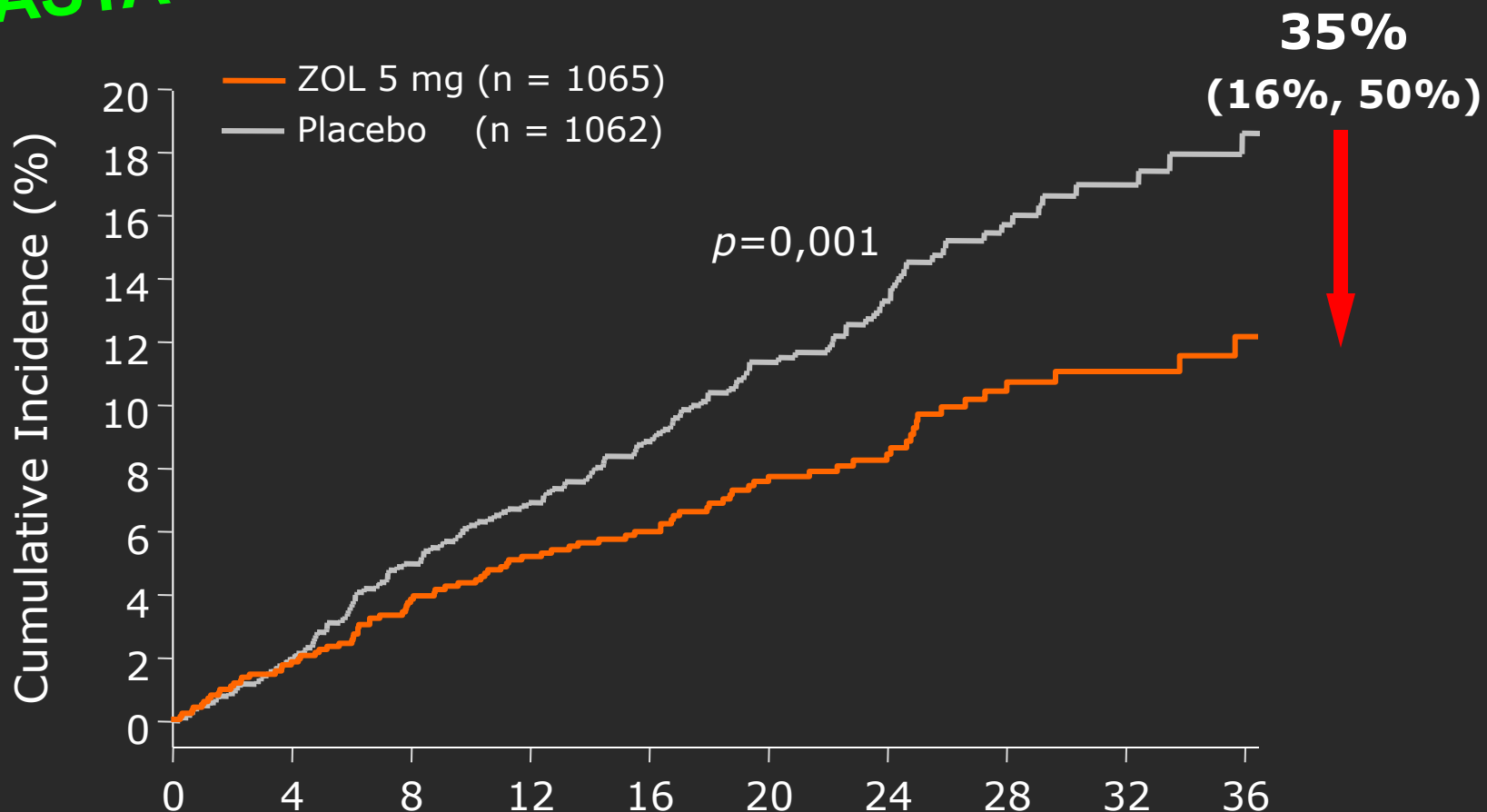
70%

(95% CI 62-76)

p=0,001

HORIZON-RFT: Νέα κλινικά κατάγματα (συνολικά)

ACLASTA



No. at Risk

ZOL 5 mg	1065	1013	950	895	762	628	473	316	212	129
Placebo	1062	1010	947	884	742	611	443	305	190	119

Αλενδρονάτη (FIT studies 3 και 4 έτη):

Σπονδυλικά κατάγματα

FOSAMAX

Μείωση του σχετικού κινδύνου

Σε ασθενείς με προϋπάρχοντα σπονδυλικά κατάγματα



47%

(95% CI 32-59)

Αλενδρονάτη

Μη σπονδυλικά κατάγματα

FOSAMAX

Μετανάλυση δεδομένων των FIT studies

Σε ασθενείς με προϋπάρχοντα σπονδυλικά κατάγματα
ή BMD neck T-score $\leq -2,5$

**Μείωση του
σχετικού κινδύνου**

FIT I και FIT II



27%

(95% CI 13 έως 39)

$p < 0,001$

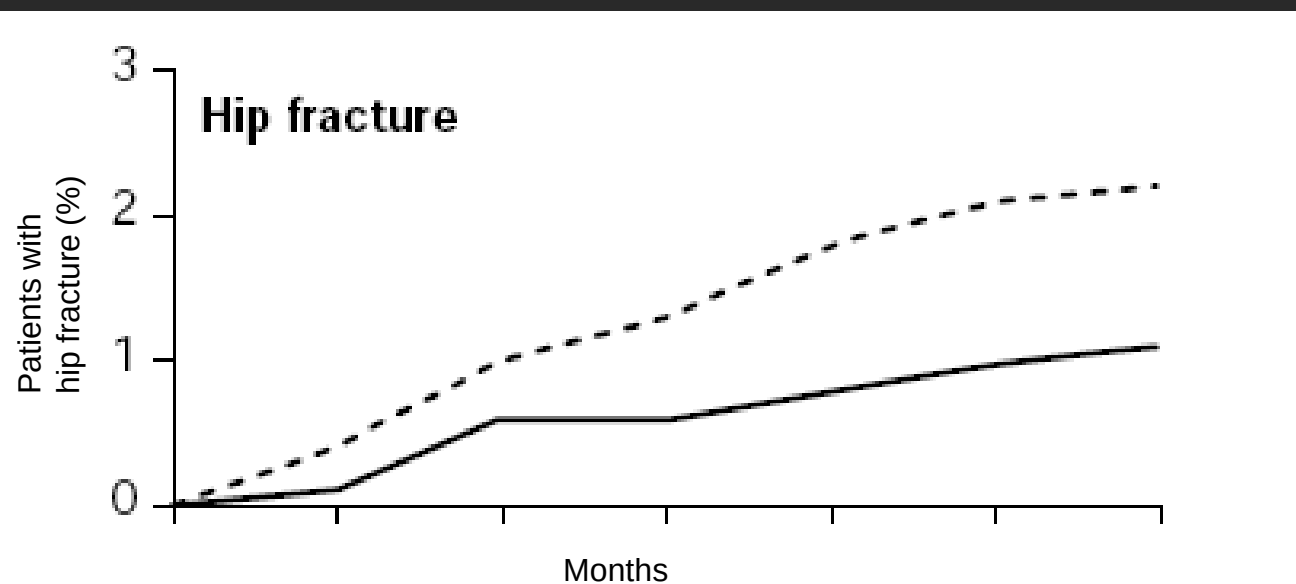
Αλενδρονάτη

FOSAMAX

Κάταγμα του ισχίου (FIT I, 3 έτη, 5-10mg o.d.)

Post hoc ανάλυση

2.027 γυναίκες **υψηλού κινδύνου** με προϋπάρχοντα σπονδυλικά κατάγματα



Μείωση του
σχετικού κινδύνου



51%

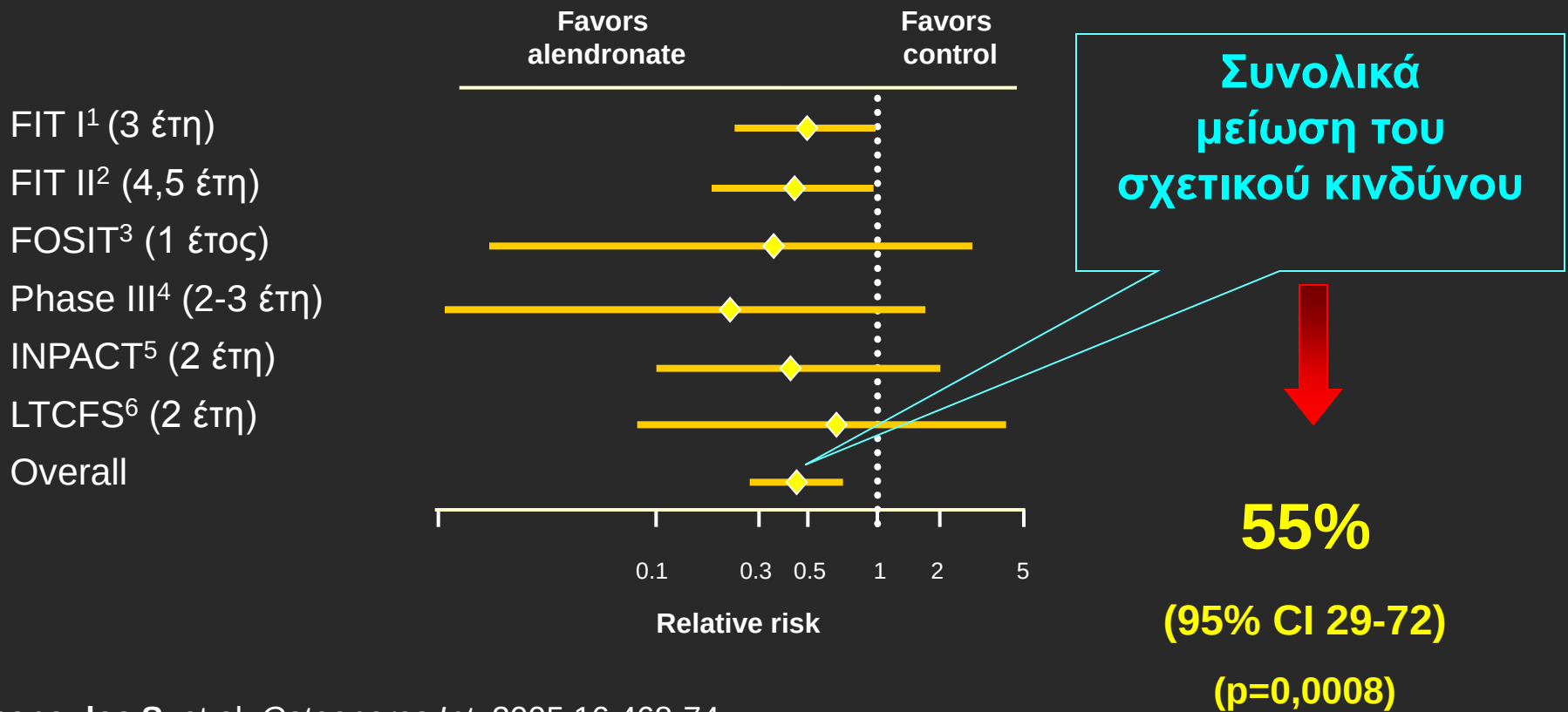
(95% CI 1-77)

(p=0,047)

Αλενδρονάτη: Κατάγματα του ισχίου

Μετανάλυση 6 κλινικών μελετών (RCTs ¹⁻⁶)

(Ασθενείς με BMD T-score $\leq -2,5$ ή προϋπάρχον σπονδυλικό κάταγμα)



Papapoulos S, et al. *Osteoporos Int* 2005;16:468-74.

¹Black DM, et al. *Lancet* 1996;348:1535-41.

²Cummings SR, et al. *JAMA* 1998;280:2077-82.

³Pols HA, et al. *Osteoporos Int* 1999;9:461-68.

⁴Liberman UA, et al. *N Engl J Med* 1995;333:1437-43.

⁵Bonnick SL, et al. *Bone* 1998;23[Suppl 5]:S476.

⁶Greenspan SL, et al. *Ann Intern Med* 2002;136:742-6.

**Πρόληψη νέου σπονδυλικού κατάγματος
σε **high risk** μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες**

Μείωση του σχετικού κινδύνου

**Actonel
έναντι
Placebo**



62%

(95% CI 44-75)

p=0,001

Μετανάλυση trials: BMD-MN, BMD-NA, VERT-NA, VER-MN

ACTONEL

**Πρόληψη νέου μη σπονδυλικού κατάγματος
σε **high risk** μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες**

Μείωση του σχετικού κινδύνου

**Actonel 5mg ημ.
έναντι
Placebo**



59%

(95% CI 27-77)

p=0,002

HIP trial: subgroup ανάλυση 3 έτη

**Νέα κλινικά οστεοπορωτικά κατάγματα
μετά από κάταγμα του ισχίου**

ACTONEL

Σε 339 γυναίκες 70-79 ετών με σοβαρή οστεοπόρωση
και προϋπάρχον κάταγμα του ισχίου

**Μείωση
του σχετικού κινδύνου**

**Actonel 2,5-5mg ημ.
έναντι
Placebo**



50%

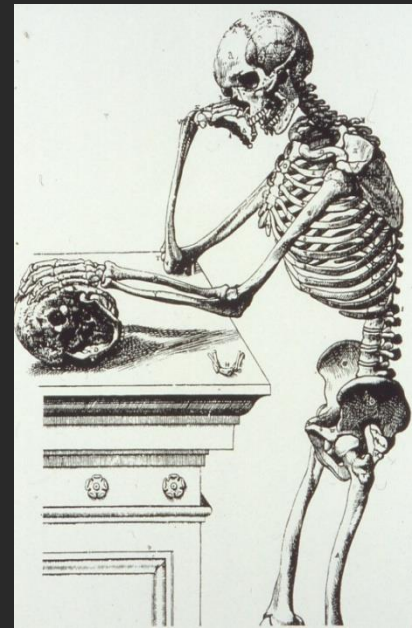
p=0,05

ΣΩΣΤΕΣ ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ

Α. Συνέχιση της ίδιας θεραπείας

Ε. Αλλαγή διφωσφονικού

- ACLASTA
- FOSAMAX
- ACTONEL



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

CLINICAL THERAPEUTICS

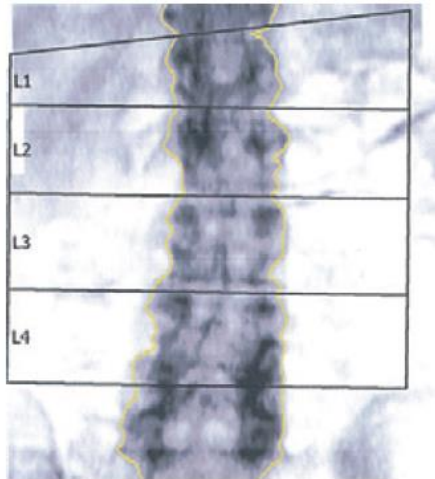
Bisphosphonates for Osteoporosis

Murray J. Favus, M.D.

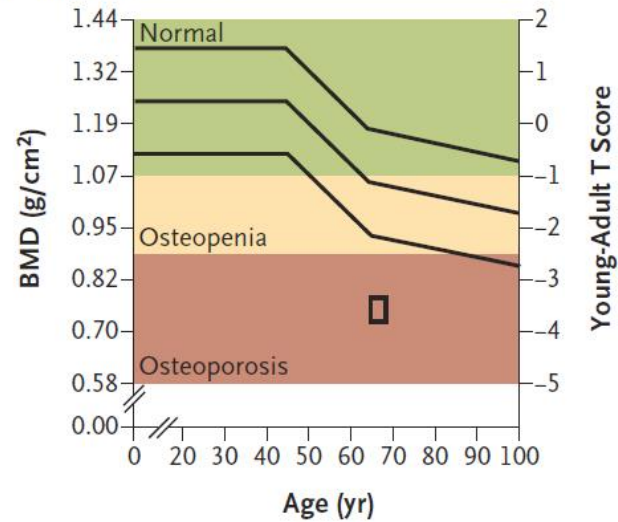
This Journal feature begins with a case vignette that includes a therapeutic recommendation. A discussion of the clinical problem and the mechanism of benefit of this form of therapy follows. Major clinical studies, the clinical use of this therapy, and potential adverse effects are reviewed. Relevant formal guidelines, if they exist, are presented. The article ends with the author's clinical recommendations.

N Engl J Med 2010;363:2027-35 - November 18, 2010

A Anteroposterior Spine Bone Density

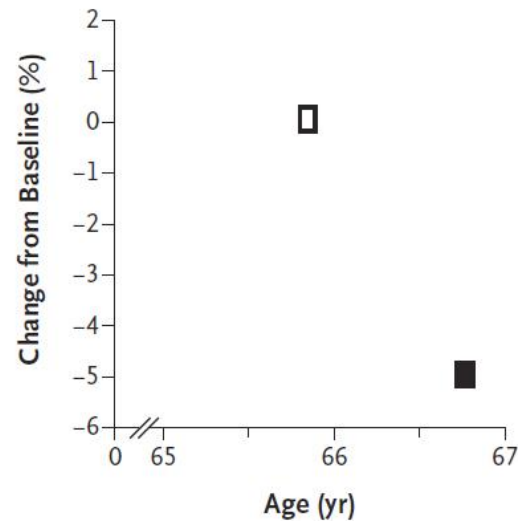


B Reference: L1–L4



Region	BMD g/cm ²	Young-Adult % T score	Age-Matched % z score
L1	0.805	71 -2.7	81 -1.5
L2	0.743	61 -3.9	70 -2.7
L3	0.706	59 -4.1	67 -2.9
L4	0.786	66 -3.4	75 -2.2
L1–L4	0.758	64 -3.5	73 -2.3

C Trend: L1–L4



Date Measured	Age yr	BMD g/cm ²	Change from Baseline %	Change from Baseline %/yr
04/13/2005	66.7	0.758	-4.9	-5.4
05/14/2004	65.8	0.798	Baseline	Baseline

Κλινικές αποδείξεις και κλινική χρήση

- Randomized, placebo-controlled trials of other oral bisphosphonates, including ibandronate, clodronate, and etidronate, have shown that these drugs also have efficacy in reducing the risk of new vertebral fractures. However, because these trials were not powered to show efficacy for the treatment of hip fractures, the clinical usefulness of these agents for preventing hip fractures is currently unknown.
- Alternatives to bisphosphonates include the anabolic agent teriparatide (parathyroid hormone 1-34), which reduces the risk of vertebral and nonvertebral fractures but, among subjects in a large, pivotal trial, did not reduce the risk of hip fracture alone.
- serum 25- hydroxyvitamin D levels should be more than 30 ng per milliliter before initiating bisphosphonates

Κλινικές αποδείξεις και κλινική χρήση

- Randomized, placebo-controlled trials of other oral bisphosphonates, including ibandronate, clodronate, and etidronate, have shown that these drugs also have efficacy in reducing the risk of new vertebral fractures. However, because these trials were not powered to show efficacy for the treatment of hip fractures, [the clinical usefulness of these agents for preventing hip fractures is currently unknown.](#)
- Alternatives to bisphosphonates include the anabolic agent teriparatide (parathyroid hormone 1-34), which reduces the risk of vertebral and nonvertebral fractures but, [among subjects in a large, pivotal trial, did not reduce the risk of hip fracture alone.](#)
- serum 25- hydroxyvitamin D levels should be more than 30 ng per milliliter before initiating bisphosphonates

RECOMMENDATIONS

The patient described in the vignette is at high risk for additional fractures on the basis of her history of vertebral compression fracture and a bone mineral density T score in the osteoporosis range. A drug with efficacy in preventing hip and spinal fractures is required, and I would treat the patient with either alendronate or risedronate for 5 years. After 5 years of treatment, I would decide whether a drug holiday might be appropriate for this patient, taking into consideration the fact that she is at high risk for recurrent fracture. I would suggest a calcium intake of 1200 mg per day from dietary sources, with calcium supplements as a second choice. I would also measure the serum 25-hydroxyvitamin D level and select an appropriate level of vitamin D intake, encourage regular weight-bearing exercise, and emphasize the importance of adherence to procedures for taking the medication. I would use measurements of bone mineral density to monitor her response to therapy 12 months after treatment is initiated and then at 24-month intervals as needed.

Απαιτείται φάρμακο αποτελεσματικό στην πρόληψη των σπονδυλικών καταγμάτων και των καταγμάτων του ισχίου, και εγώ θα έδινα στην ασθενή **αλενδρονάτη ή ριζεδρονάτη για 5 έτη**. Μετά τα 5 έτη θεραπείας, θα αποφάσιζα τότε για συνέχιση ή για περίοδο διακοπής της θεραπείας, δεδομένου ότι είναι ασθενής σημαντικού ρίσκου για νέο κάταγμα. Θα συνιστούσα πρόσληψη ασβεστίου 1200mg ημερησίως από την διατροφή, με δεύτερη επιλογή τα σκευάσματα. Θα μετρούσα την βιταμίνη D πριν την αγωγή και θα συνιστούσα την κατάλληλη πρόσληψη, άσκηση με φόρτιση και έμφαση στη σωστή λήψη της αγωγής. Μέτρηση BMD σε ένα έτος και στη συνέχεια ανά διετία.