



ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑ (ΕΠΕΜΥ)

Χειμερινό Επιστημονικό Σεμινάριο Μυοσκελετικών Παθήσεων 2012

«Η αντιμετώπιση και το κόστος των αυτοάνοσων
και των μεταβολικών μυοσκελετικών παθήσεων»

8-11 Μαρτίου 2012, ΛΙΜΝΗ ΠΛΑΣΤΗΡΑ

ΠΡΩΤΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ - Ξενοδοχείο Καζάρμα - ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΟΣΤΙΚΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ

Τρίτη ενότητα (Δορυφορικό Συμπόσιο Amgen-GSK)

«Ζητήματα δημόσιας υγείας και οστεοπόρωση»

Παρασκευή 9 Μαρτίου 2012

12:30 – 14:00

Συντονιστής

Παναγιώτης Τρόντζας

Ρευματολόγος – Πρόεδρος ΕΠΕΜΥ
ΓΝΑ «ΠΟΛΥΚΛΙΝΙΚΗ» - Παράρτημα

With the kind support of Amgen
Με την ευγενική υποστήριξη της Amgen

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

12:30-12:50 «Διαλεκτική προσέγγιση της βαρύτητας της νόσου σε σχέση με τη σοβαρότητα και τους κινδύνους των φαρμάκων»

Παναγιώτης Τρόντζας, Ρευματολόγος - Αθήνα

12:50-13:10 «Οστεοπόρωση και κόστος: Γενικές αρχές»

Ηλίας Κουρής, Ρευματολόγος - Πειραιάς

13:10-13:30 «Το κόστος της οστεοπόρωσης στην Ελλάδα και η ανάγκη ορθής διαχείρισης της νόσου, με βάση κριτήρια κόστους-αποτελεσματικότητας»

Κώστας Αθανασάκης, Οικονομολόγος Υγείας - Αθήνα

13:30-13:45 Συζήτηση

13:45-14:00 Συμπεράσματα

**Διαλεκτική προσέγγιση
της βαρύτητας της νόσου
σε σχέση με τη σοβαρότητα
και τους κινδύνους των φαρμάκων**

Ανθρώπινος σκελετός (213 οστά)

- Οστική κατασκευή
(Modeling)

Σχηματισμός οστών

Ανεξάρτητη δράση
οστεοκλαστών, οστεοβλαστών

- Οστική ανακατασκευή
(Remodeling)

Ανανέωση οστών

Αλληλένδετη δράση
οστεοκλαστών, οστεοβλαστών

Οστική αντοχή

```
graph TD; A[Οστική αντοχή] <--> B[Ιδιότητες του υλικού]; A <--> C[Δομικές ιδιότητες]; D[Ρυθμός οστικής ανακατασκευής Bone Turnover (Remodelling)] --> B; D --> C;
```

Δομικές ιδιότητες:

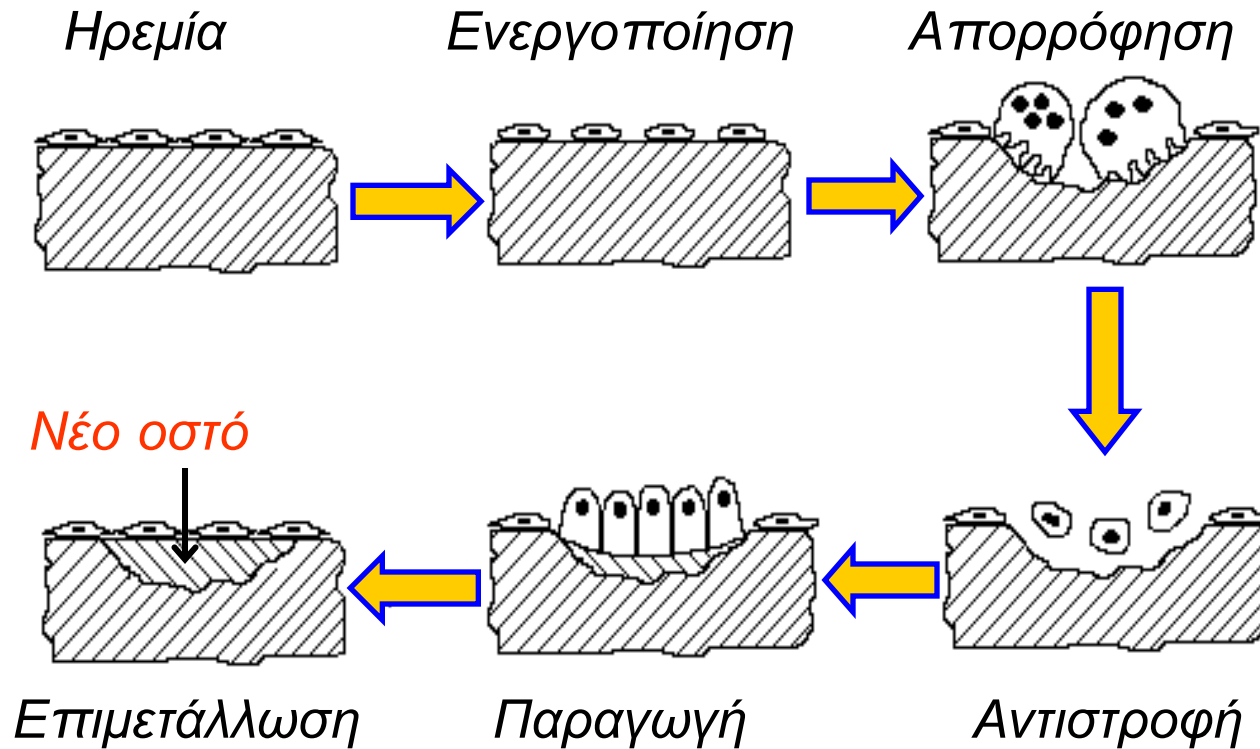
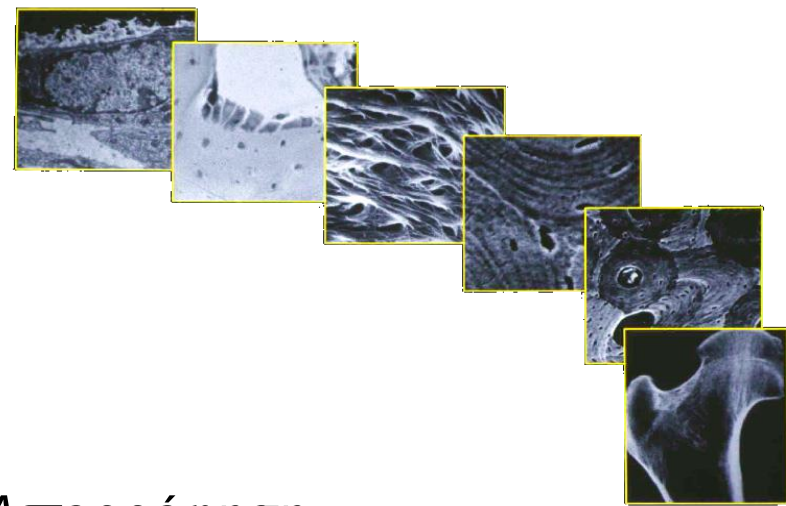
- Γεωμετρία
 - μέγεθος
 - σχήμα
- Μικροαρχιτεκτονική
 - συνεκτικότητα δοκίδων
 - πάχος φλοιώδους/πόρωση

Ιδιότητες του υλικού:

- Μεταλλική επιφάνεια
 - λόγος μετάλλου/θεμέλια ουσία
 - μέγεθος των κρυστάλλων
- Κολλαγόνο
 - τύπος
 - διασταυρούμενοι δεσμοί
- Μικροβλάβες/μικρορωγμές (cracks)

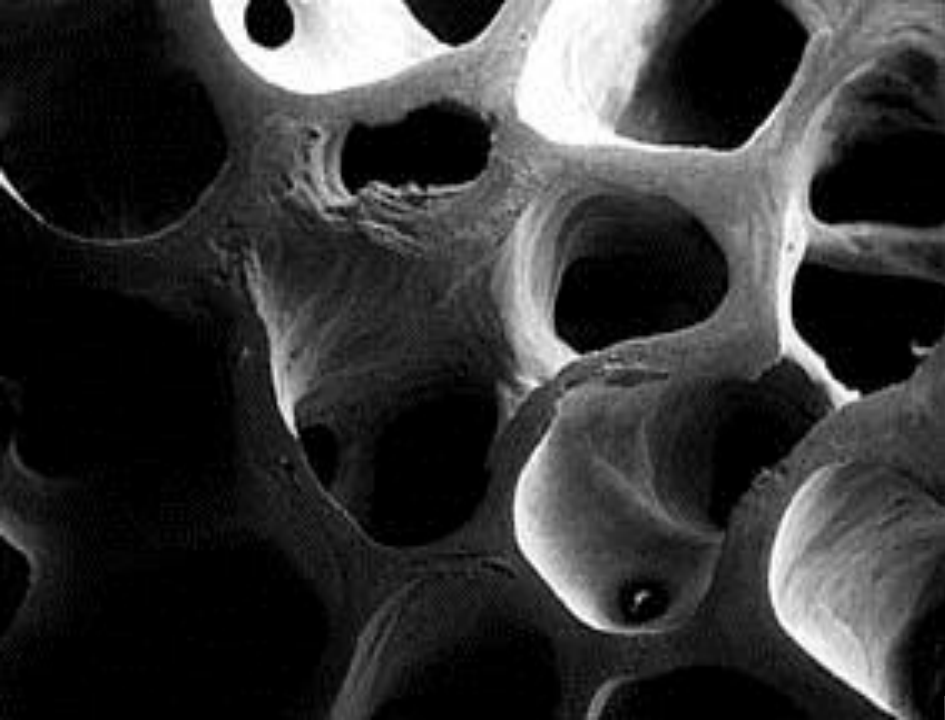
Ρυθμός οστικής ανακατασκευής
Bone Turnover (Remodelling)

Η οστική ανακατασκευή (bone turnover)



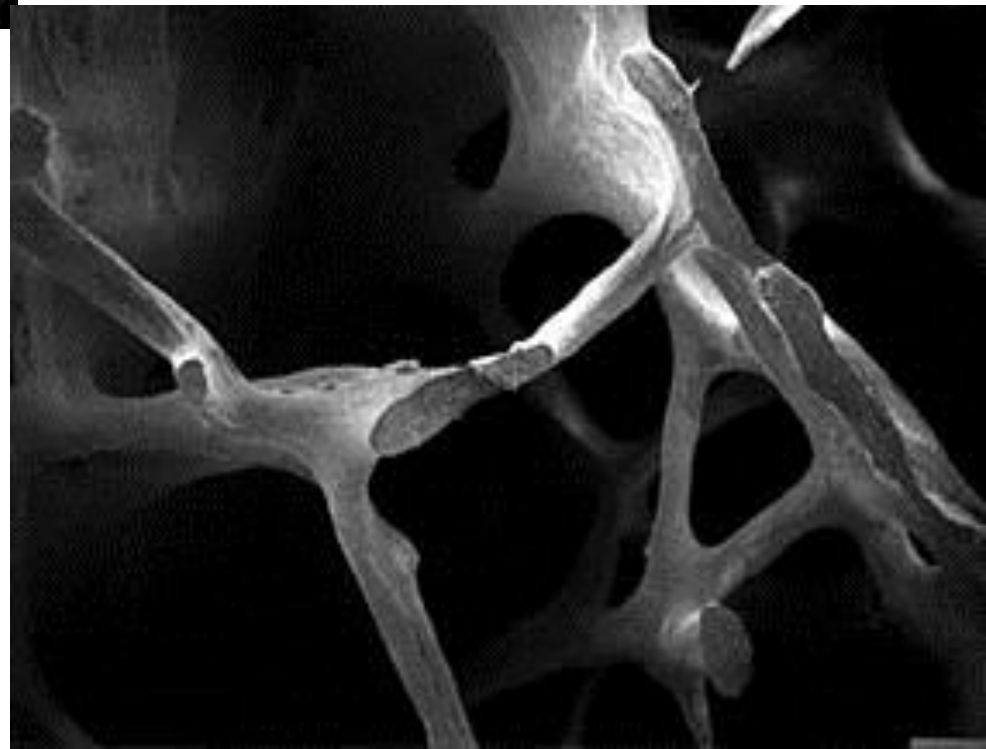
Οστική ανακατασκευή





WHO 1994

**Η οστεοπόρωση
είναι μία προοδευτική,
συστηματική σκελετική νόσος,
που χαρακτηρίζεται
από εξασθένηση των οστών
η οποία οδηγεί σταδιακά
στην αύξηση του κινδύνου
κατάγματος των οστών**



Επιπολασμός

❖ Ελλάδα: ESORDIG study

Andrianakos A, Trontzas P, et al. *Scand J Rheumatol* 2000;29 (Suppl 114):P109.

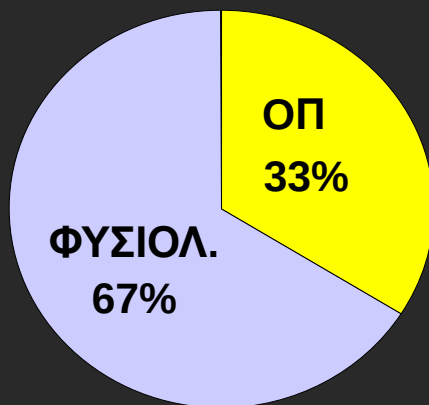
Γενικός πληθυσμός, ≥ 50 ετών, DXA ΟΜΣΣ

Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες

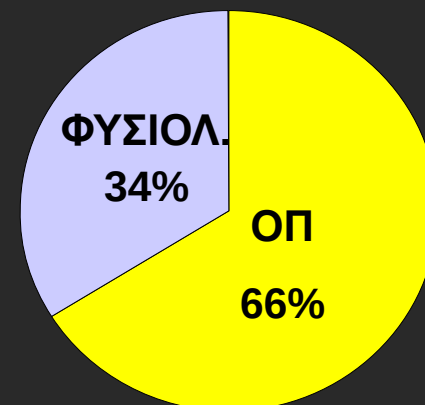
-Οστεοπόρωση: 28,4%

-Οστεοπενία: 42,5%

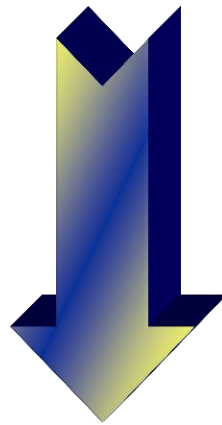
Ηλικία 60-70



Ηλικία 80+



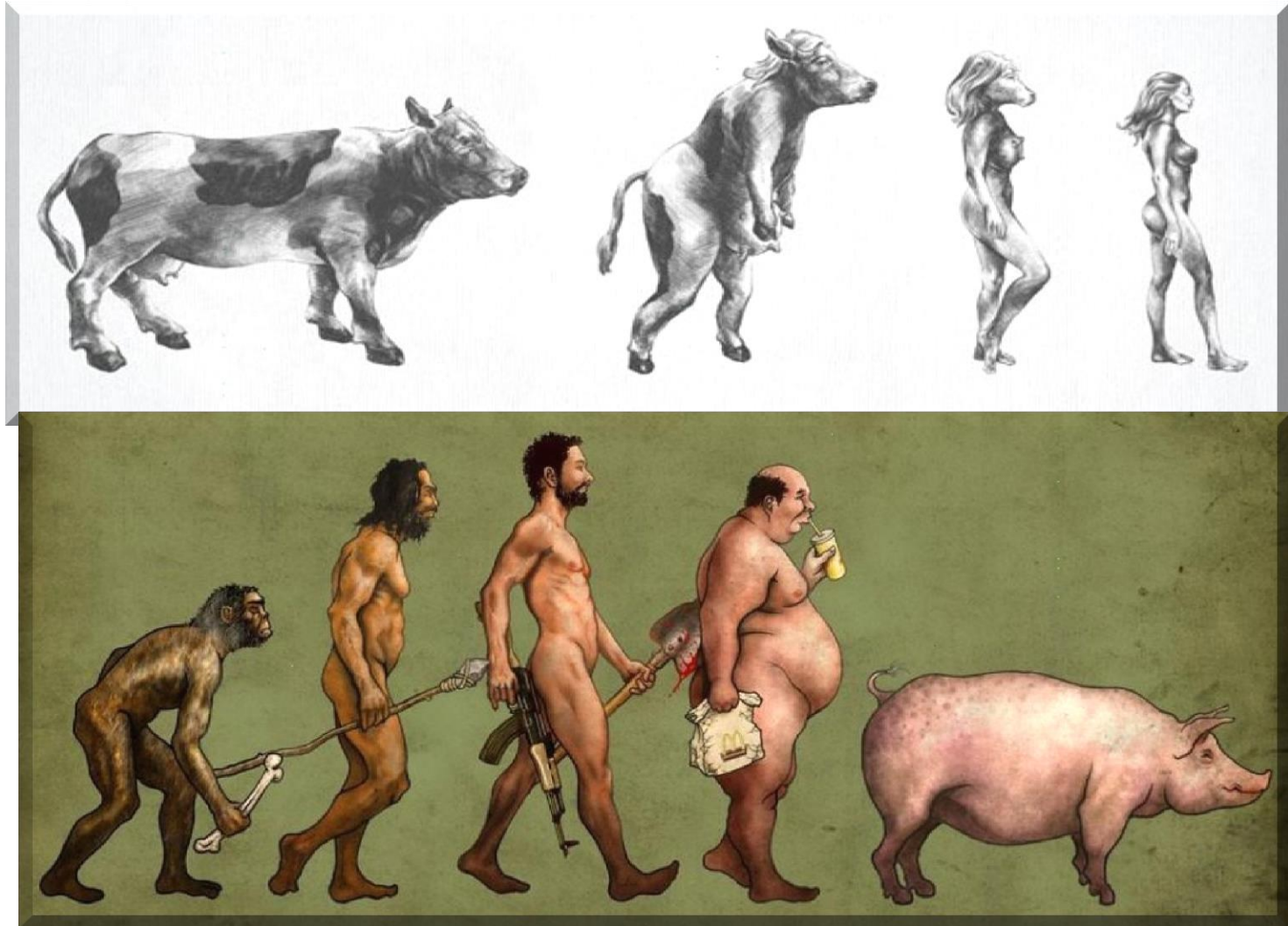
ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ



ΓΥΝΑΙΚΕΙΑ ΝΟΣΟΣ ?

**Η οστεοπόρωση στον άνδρα συνήθως
εμφανίζεται με κάταγμα
ΕΝΩ
στη γυναίκα διαγιγνώσκεται
με την εξέταση ρουτίνας
της οστικής μάζας**

the evolution of...



Στη λευκή φυλή
1 στις 2 γυναίκες και
1 στους 4 άνδρες
άνω των 50 ετών
θα υποστούν τουλάχιστον
ένα οστεοπορωτικό κάταγμα
στην υπόλοιπη ζωή τους

National Osteoporosis Foundation

Το ετήσιο κόστος θεραπείας οστεοπόρωσης στις ΗΠΑ είναι παρόμοιο με αυτό των καρδιαγγειακών και του άσθματος

Νόσος	Επίπτωση (εκατομύρια)	Ετήσιο άμεσο κόστος + νοσηλείες (US\$ δισεκατομμύρια)
Καρδιαγγειακά	4,6	20,3
Οστεοπόρωση	10,0	13,8
Άσθμα	15,0	7,5

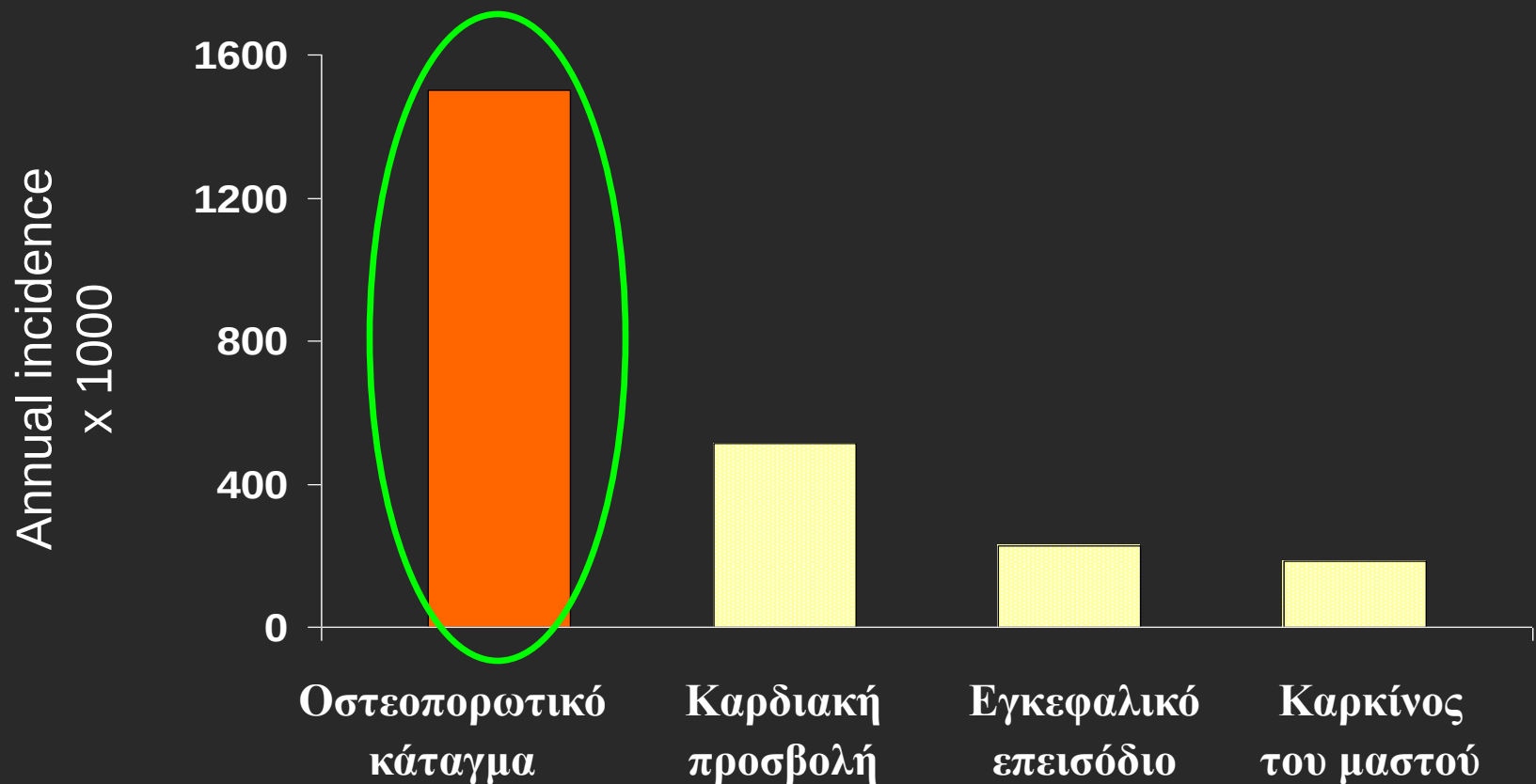
Information supplied by National Heart, Lung & Blood Institute,
National Osteoporosis Foundation, American Heart Association

Οι επιπτώσεις των οστεοπορωτικών καταγμάτων

- ❑ Οξύς ή/ και χρόνιος πόνος
- ❑ Χειρουργικές επιπλοκές
- ❑ Αυξημένη νοσηρότητα
- ❑ Αυξημένη θνητότητα
- ❑ Μακροχρόνια σωματική ανικανότητα
- ❑ Συναισθηματικές διαταραχές
- ❑ Οικονομική επιβάρυνση



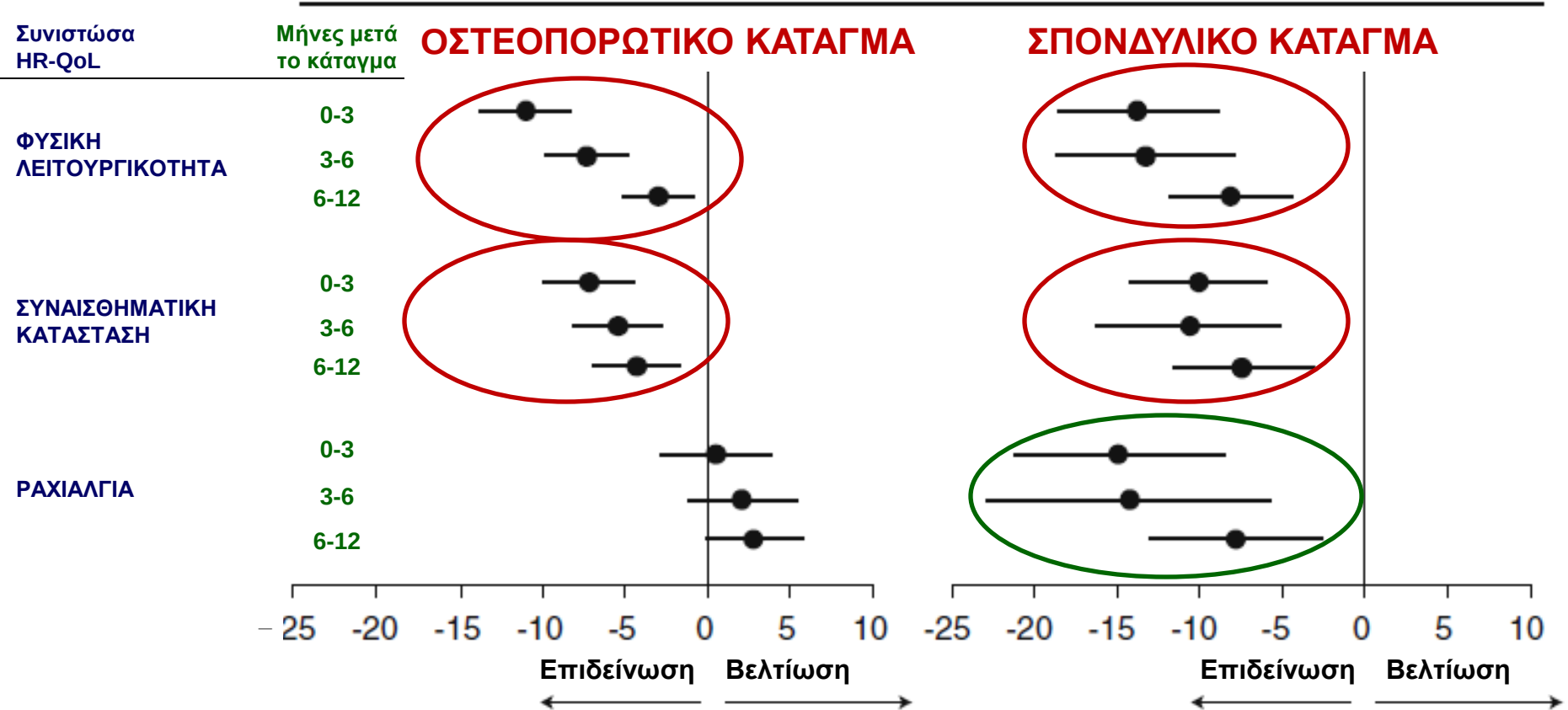
Συχνότητα μακροχρόνιας σωματικής ανικανότητας που προκαλούν οι χρόνιες παθήσεις



Επίδραση στην ποιότητα ζωής μετά από οστεοπορωτικό κάταγμα

Μελέτη FREEDOM (Denosumab)

Μεταβολή (LS 95% CI) δεικτών ερωτηματολογίου (OPAQ-SV)

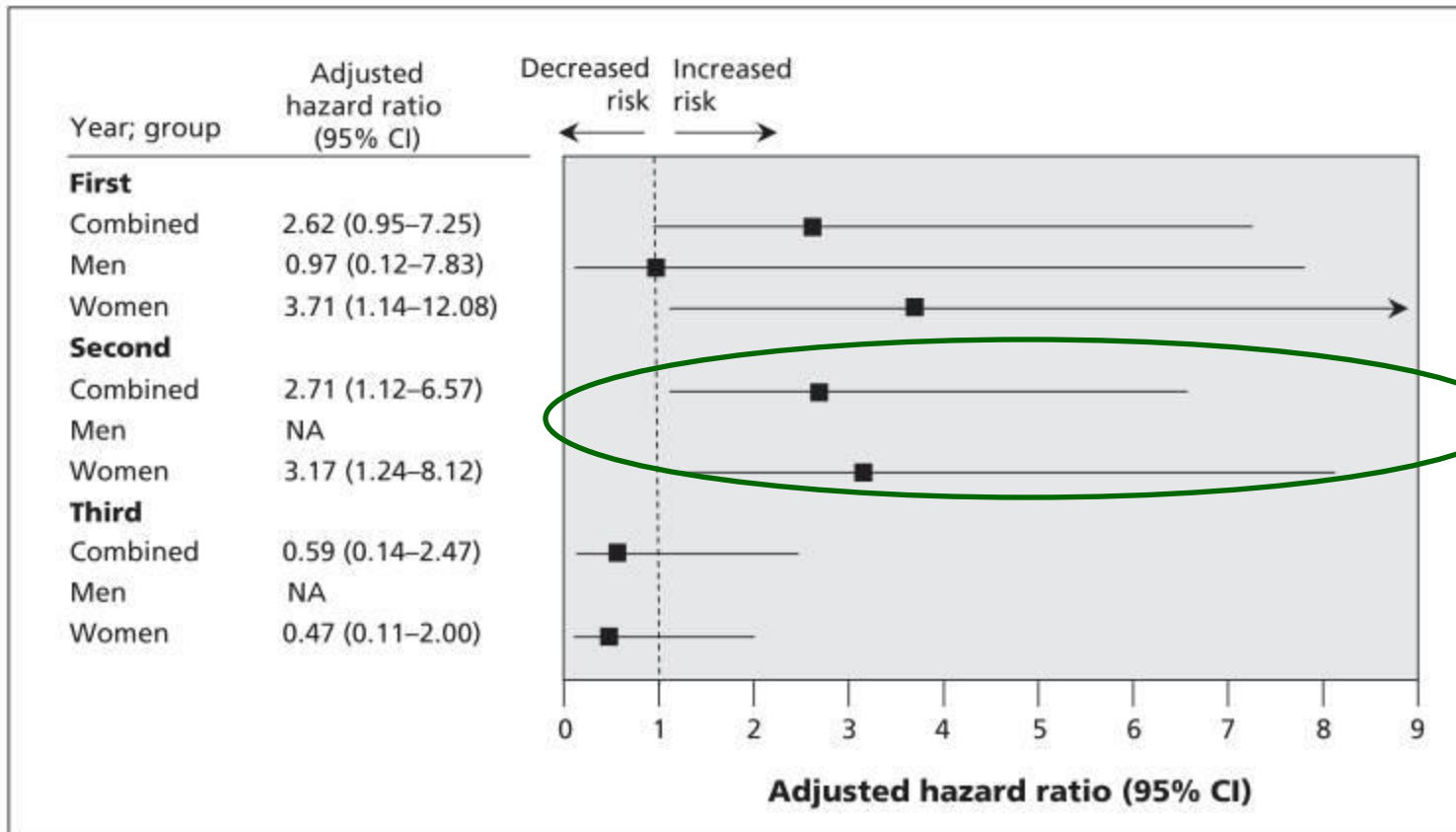


Θνητότητα μετά το σπονδυλικό κάταγμα (ανά έτος μετά το κάταγμα)

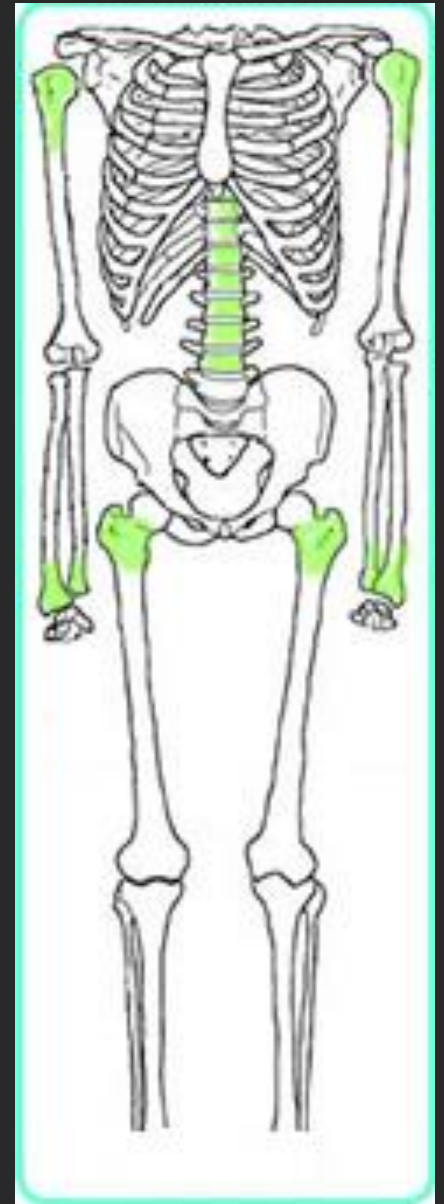
Canadian Multicentre Osteoporosis Study (5ys)

7.753 άτομα > 50 ετών (2187 άνδρες και 5566 γυναίκες)

Στατιστικά αυξημένη θνητότητα το 2^ο έτος (HR 2.7, 95% CI 1.1–6.6)



Υψηλή συσχέτιση των
οστεοπορωτικών καταγμάτων
με μελλοντικά κατάγματα



Δεύτερο κάταγμα στο ισχίο

Ελληνικά δεδομένα

- Είναι ίδιου τύπου αλλά βαρύτερο από το πρώτο
- Κατά 75% συμβαίνει στους πρώτους 48 μήνες
- Μειώνει δραματικά την επιβίωση

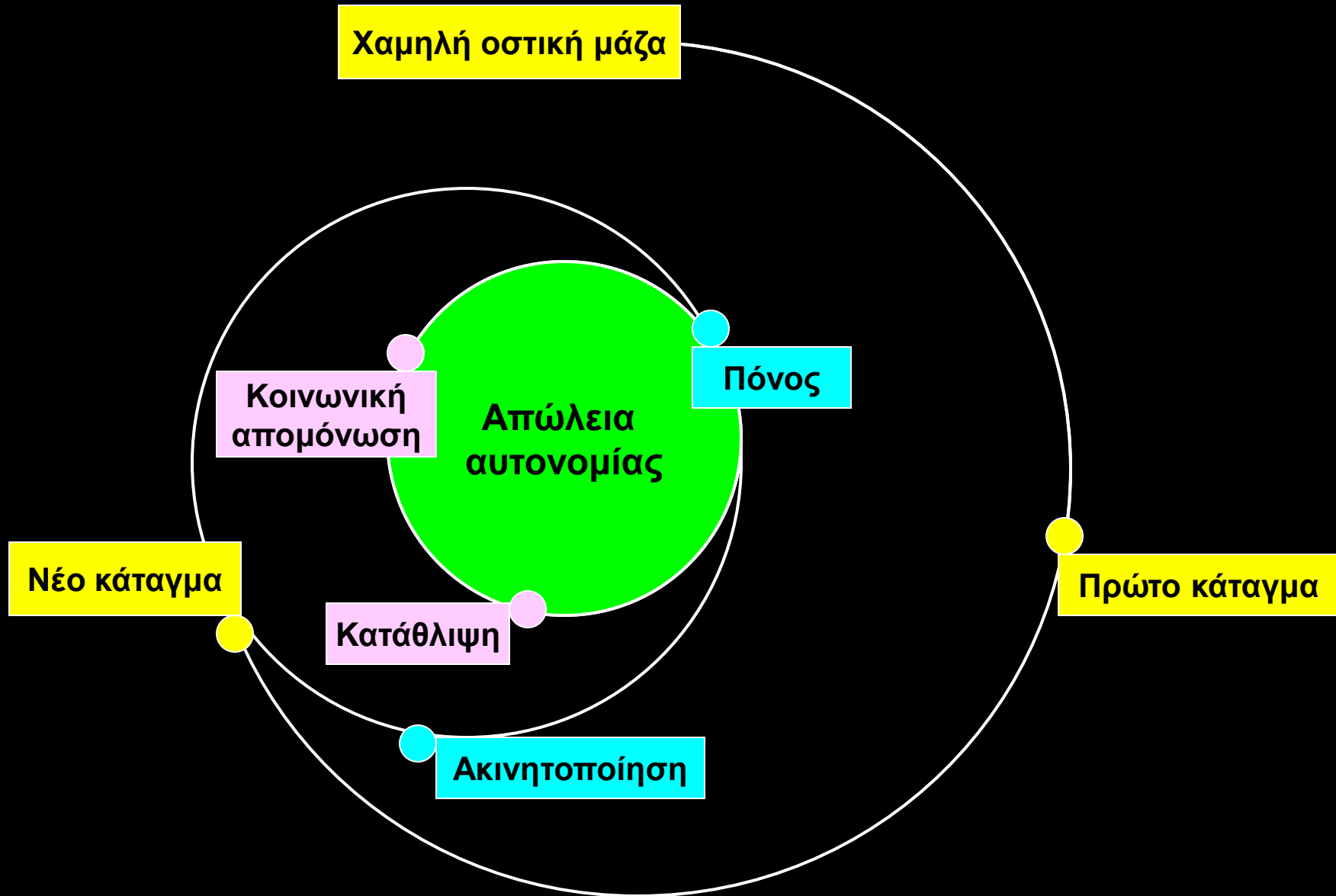
Ελλιπής θεραπεία παρά το προηγούμενο κάταγμα

Αυστραλία

Αναδρομική μελέτη σε ασθενείς με οστεοπορωτικό κάταγμα του ισχίου

Θεραπεία	Χωρίς προηγούμενο κάταγμα	Με προηγούμενο κάταγμα οπουδήποτε	Με προηγούμενο κάταγμα στο ισχίο
Γυναίκες			
Θεραπεία	8%	18%	21%
Μόνο ασβέστιο	5%	10%	13%
Άνδρες			
Θεραπεία	0%	7%	0%
Μόνο ασβέστιο	2%	0%	0%

Ο φαύλος κύκλος της μη θεραπευόμενης οστεοπόρωσης



**Η οστεοπόρωση
είναι σοβαρή νόσος
που προκαλεί μεγάλη
νοσηρότητα και θνητότητα
αλλά και τεράστια επιβάρυνση
στα δημόσια οικονομικά**

**Είναι απαραίτητη
η έγκαιρη διάγνωση
και θεραπεία**

**Η ιατρική προσπέλαση του οστεοπορωτικού ασθενούς
είναι ίδια όπως κάθε άλλου ασθενούς**

- **Ιστορικό**
- **Φυσική εξέταση**
- **Παρακλινικός έλεγχος**
- **Διαφορική διάγνωση**
- **Θεραπεία**

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

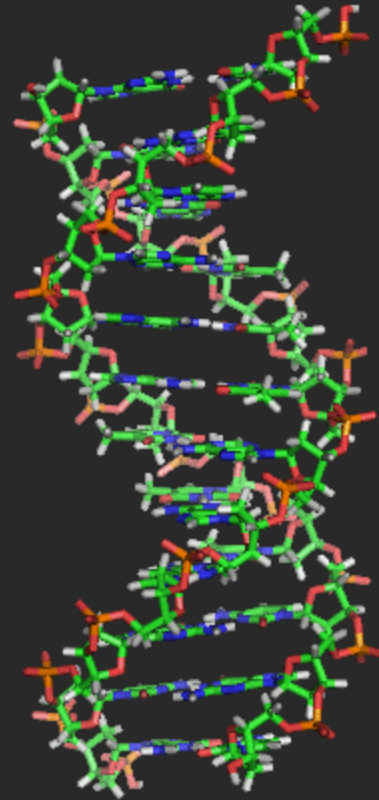
- ❖ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΗ
- ❖ ΕΝΤΟΠΙΣΗ ΑΤΟΜΩΝ ΜΕ ΑΥΞΗΜΕΝΟ ΚΙΝΔΥΝΟ ΚΑΤΑΓΜΑΤΟΣ
- ❖ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

❖ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΗ



Γενετική τροποποίηση?



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

- ❖ ΕΝΤΟΠΙΣΗ ΑΤΟΜΩΝ ΜΕ ΑΥΞΗΜΕΝΟ ΚΙΝΔΥΝΟ ΚΑΤΑΓΜΑΤΟΣ

Το πρόβλημα

NORA study (150.000 γυναίκες)

Siris ES, et al. *Arch Intern Med* 2004;164(10):1108-12.

- ❖ στο 82% των καταγμάτων το T-score ήταν $> -2,5$
- ❖ στο 54% των καταγμάτων του ισχίου το T-score ήταν $> -2,5$

Η επιδημιολογική μελέτη Rotterdam

Schuit SC, et al. *Bone* 2004;34:195-202.

4878 γυναίκες > 55 ετών παρακολουθήθηκαν με DEXA ισχίου για 6,8 χρόνια

- ❖ 1 στα 3 κατάγματα του ισχίου συνέβη σε οστεοπενικές γυναίκες

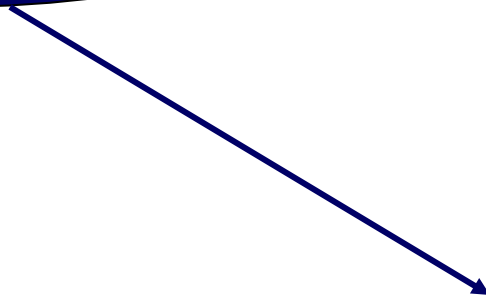
Το συμπέρασμα

➤ Η μέτρηση MBD μπορεί να προσδιορίσει σε κάποιο βαθμό τον καταγματικό κίνδυνο (μία SD απόκλιση σημαίνει διπλασιασμό του κίνδυνου) αλλά δεν μπορεί να εντοπίσει τα άτομα που θα πάθουν κατάγματα

Στρατηγικές αντιμετώπισης της οστεοπόρωσης που βασίζονται μόνο στη BMD θα αποτύχουν να προλάβουν πολλά κατάγματα

Εξατομίκευση του καταγματικού κινδύνου

**Χαμηλή οστική μάζα
Προχωρημένη ηλικία**



**Παράγοντες κινδύνου
(ατομικό fracture risk score)**

Άλλοι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για οστεοπορωτικό κάταγμα

- ✓ Πρώιμη εμμηνόπαυση
- ✓ Ατομικό και κληρονομικό ιστορικό κατάγματος
- ✓ Χαμηλό σωματικό βάρος
- ✓ Αυξημένο turnover
- ✓ Πτώσεις
- ✓ Κάπνισμα και υπερβολική κατανάλωση οινοπνευματωδών
- ✓ Λήψη κορτιζόνης
- ✓ Άλλα αίτια δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης

Κατευθυντήριες οδηγίες του NOF (National Osteoporosis Foundation) 2008

➤ **Οστεοπόρωση**

Οστική πυκνότητα: T-score $\leq -2,5$ στην ΟΜΣΣ ή στο ισχίο (total ή neck)

➤ **Οστεοπενία**

Οστική πυκνότητα: T-score ≤ -1 και $> -2,5$

σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ή σε άνδρες ≥ 50 ετών

+

έναν τουλάχιστον από τους παρακάτω παράγοντες:

- Δευτεροπαθές αίτιο οστεοπόρωσης
- 10ετή κίνδυνο οστεοπορωτικού κατάγματος (Frax model) $>20\%$
- 10ετή κίνδυνο οστεοπορωτικού κατάγματος του ισχίου (Frax model) $>3\%$
- Ιστορικό οποιουδήποτε οστεοπορωτικού κατάγματος

FRAX[®]

WHO Fracture Risk Assessment Tool

Identifying people at high risk of fracture

Teaching material for health professionals

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

❖ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ



Πρόληψη Οστεοπόρωσης

Πρωτογενής



Πρόληψη
οστικής απώλειας

Δευτερογενής



Αναστολή
οστικής
απώλειας



Αποφυγή
εμφάνισης
κατάγματος

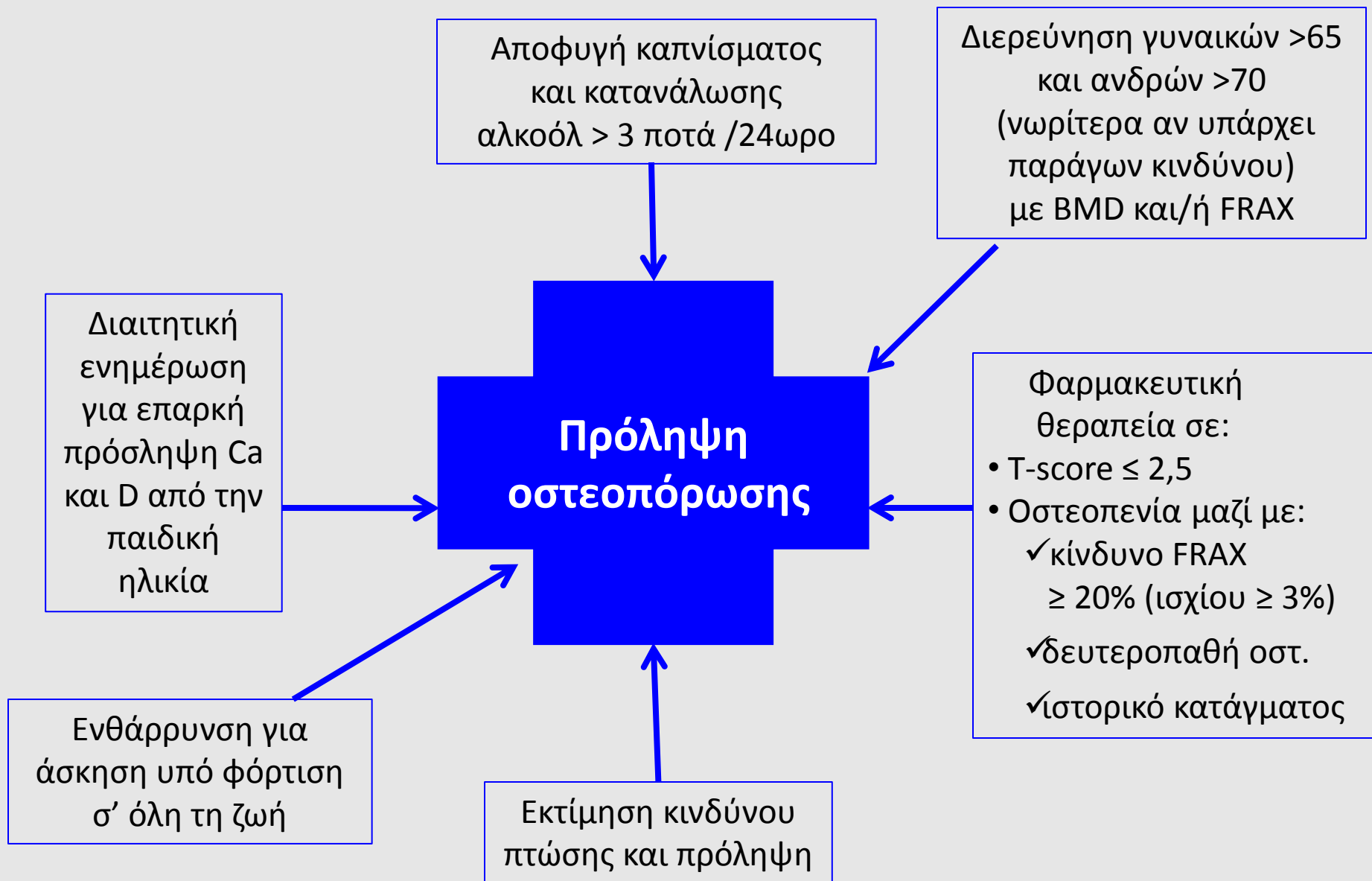
Τριτογενής



Αποφυγή
εμφάνισης
νέου
κατάγματος

ΣΚΟΠΟΣ

**Μείωση
της νοσηρότητας
και της θνησιμότητας
που σχετίζονται
με τα οστεοπορωτικά
κατάγματα**



ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ποιό φάρμακο σε ποιόν ασθενή;

ΦΩΤΟ: HELLAS PRESS



Φάρμακα

- Ασβέστιο + Βιταμίνη D
- Αντιοστεοκλαστικά
- Οστεοπαραγωγικά
- Μελλοντικά φάρμακα

**Υπάρχουν διαφορές ως προς
την αντικαταγματική δράσης
μεταξύ των αντιοστεοπορωτικών φαρμάκων;**

Head-to-head direct comparison trials

**Απαιτούνται περίπου 50.000 ασθενείς
για κάθε σύγκριση**

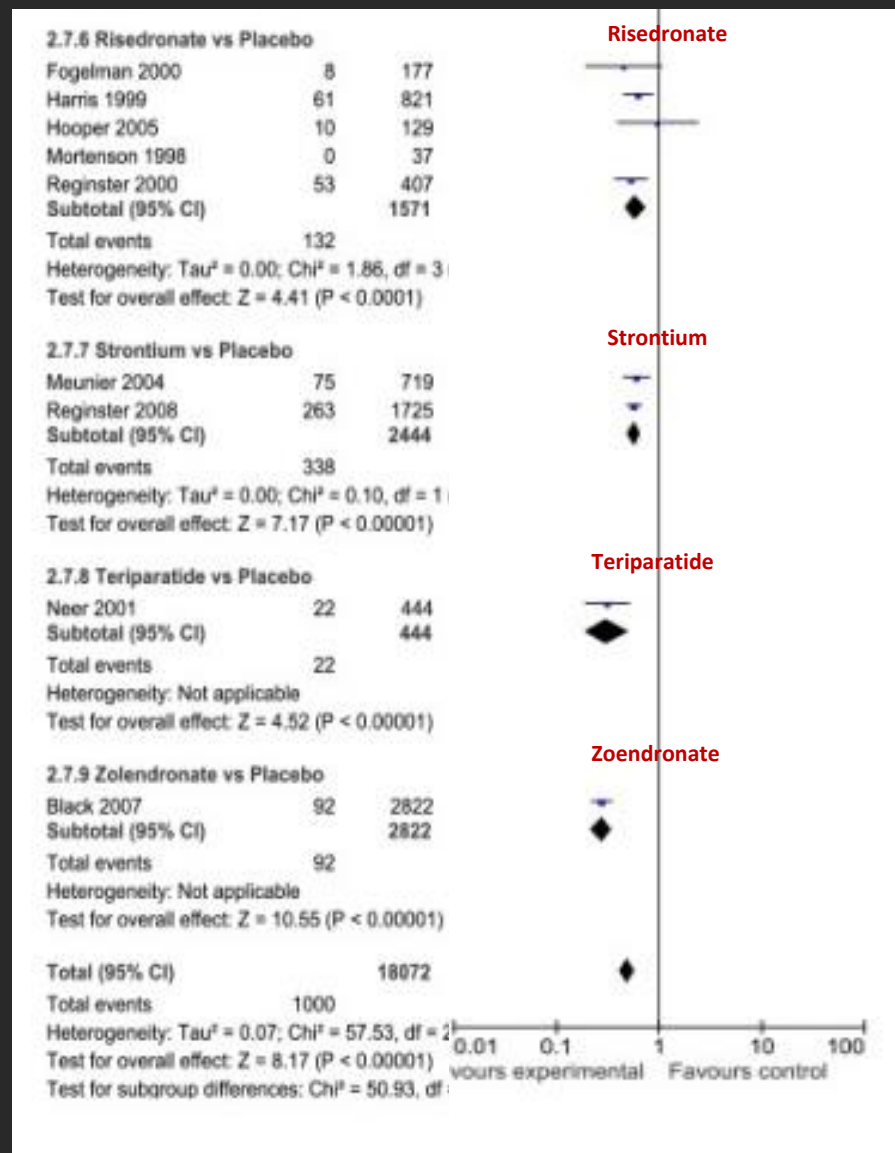
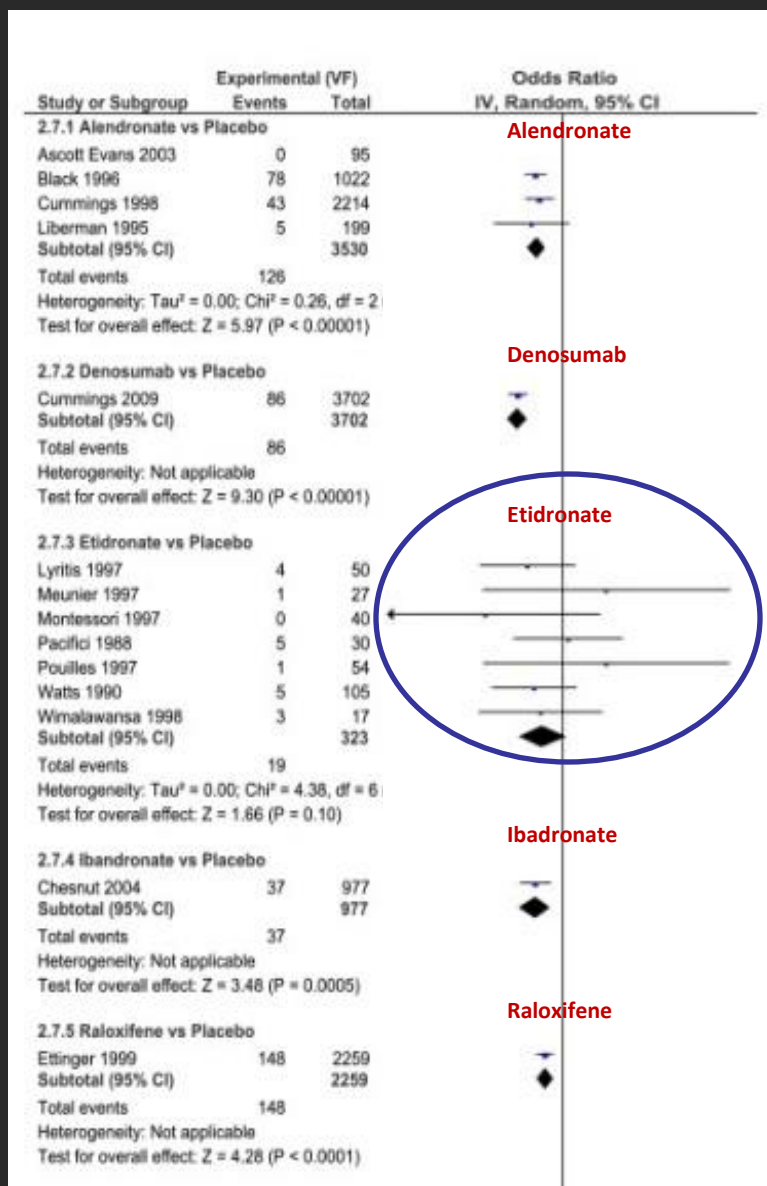
Iwamoto J, et al. Expert Opin Pharmacother 2007;8:2743-56.

Έμμεση σύγκριση κλινικών μελετών 9 φαρμάκων στη μείωση των καταγμάτων

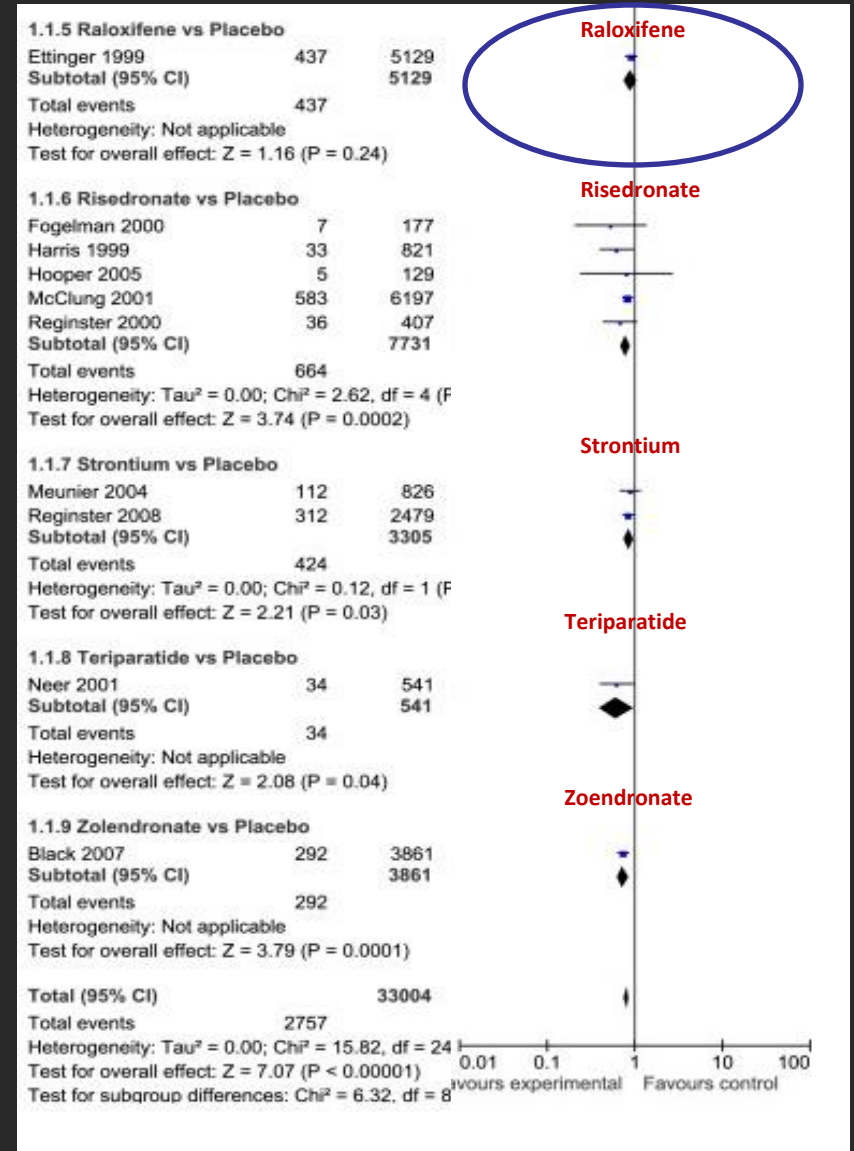
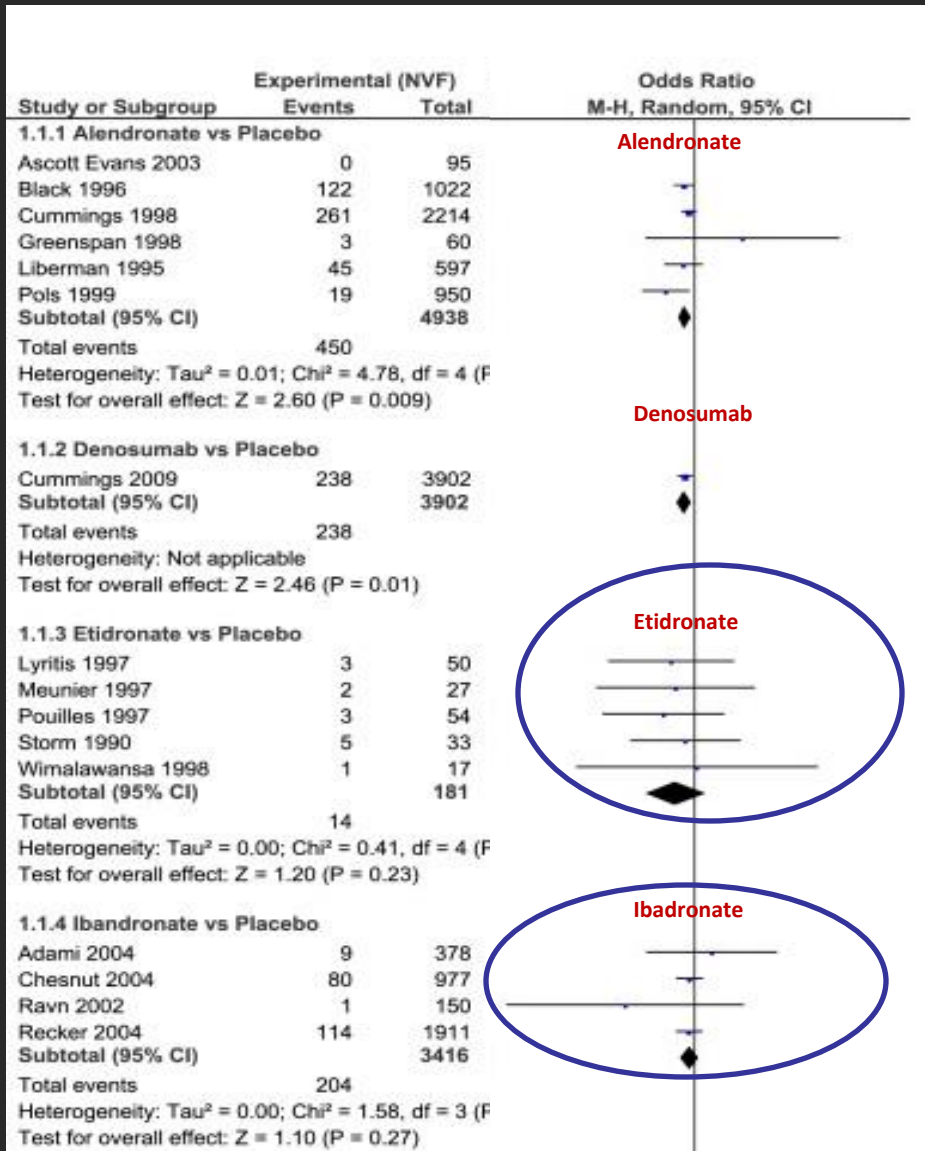
30 RCTs, 59.209 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες

- Alendronate (6 studies)
- Denosumab (1 study)
- Etidronate (8 studies)
- Ibandronate (4 studies)
- Raloxifene (1 study)
- Risedronate (7 studies)
- Strontium (2 study)
- Teriparatide (1 study)
- Zoledronic acid (1 study)

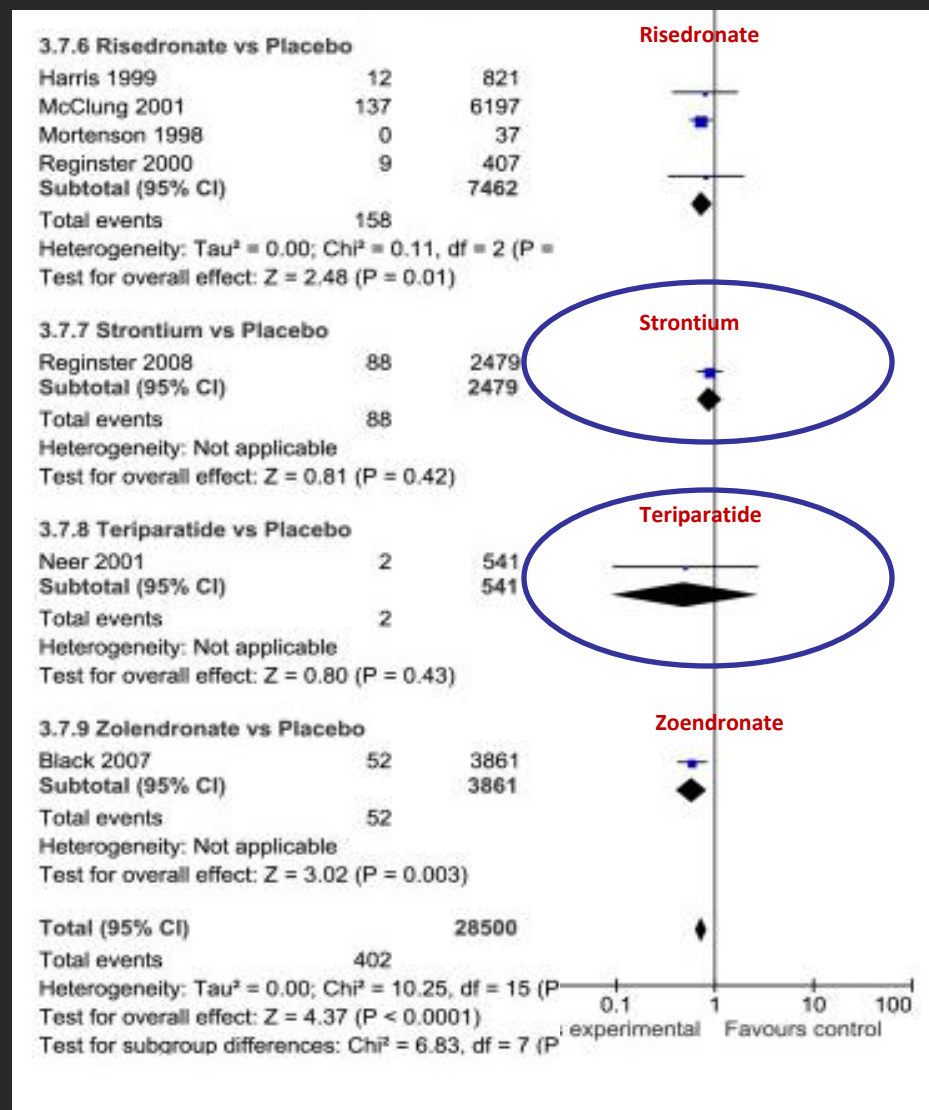
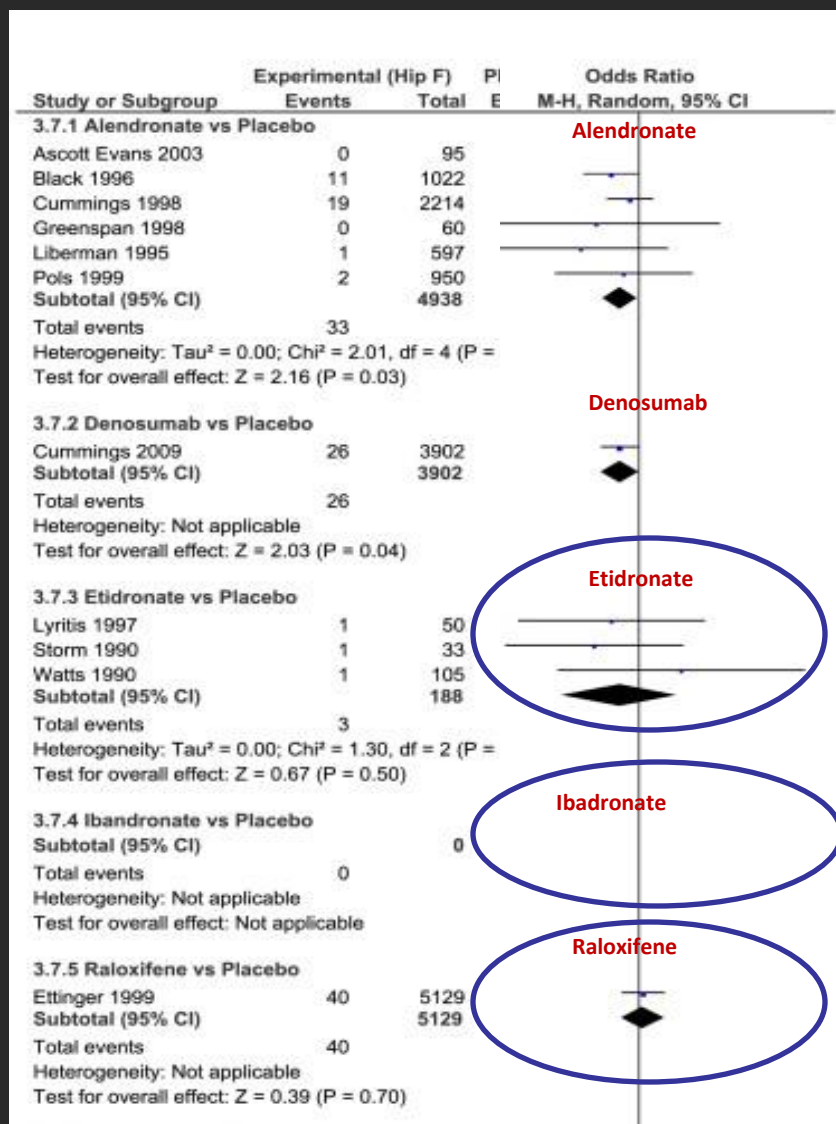
Μείωση σπονδυλικών καταγμάτων vs placebo (odds ratio)



Μείωση μη σπονδυλικών καταγμάτων vs placebo (odds ratio)

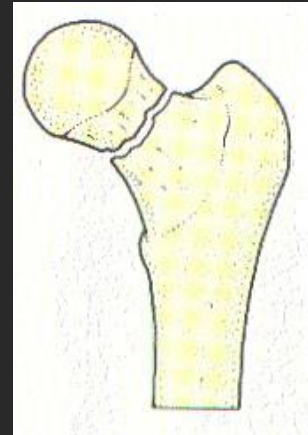


Μείωση καταγμάτων του ισχίου vs placebo (odds ratio)



Μείωση καταγμάτων του ισχίου

- Αλενδρονάτη
- Ζολεδρονικό
- Ριζεδρονάτη
- Denosumab





2011 Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Osteoporosis in Greece

P. Makras¹, G. Vaiopoulos², G.P. Lyritis²

¹Department of Endocrinology and Diabetes, 251 Hellenic Air Force and VA General Hospital, Athens, Greece;

²Faculty of Medicine School, University of Athens, Greece

Keywords: Osteoporosis, Treatment, Guidelines, Greece

The development of these guidelines followed the decision limit of DXA table, difficulties in measurement and/or inter-

MEDICATION	ANTI-FRACTURE EFFICACY		
	VERTEBRAL	NON – VERTEBRAL	HIP
Alendronate	+	+	+
Risedronate	+	+	+
Ibandronate	+	+	
Zolendronic acid	+	+	+
Denosumab	+	+	+
Raloxifene	+		
Strontium ranelate	+	+	(1)
Calcitonin	+		
Teriparatide	+	+	
PTH 1-84	+		

**ΤΙ ΠΕΤΥΧΑΜΕ
ΘΕΡΑΠΕΥΟΝΤΑΣ
ΤΟΣΑ ΧΡΟΝΙΑ
ΚΥΡΙΩΣ ΜΕ ΤΑ
ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΑ ?**



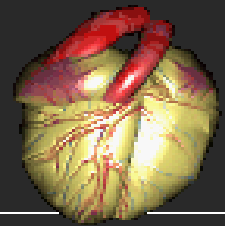
Estimating Bisphosphonate Use and Fracture Reduction among US Women Aged 45 Years and Older, 2001–2008

Στη διάρκεια 8 ετών λήψης διφωσφονικών
(27,9 εκ. ανθρωπο-έτη με συμμόρφωση >50%)
απετράπησαν στον πληθυσμό των ΗΠΑ
144.670 οστεοπορωτικά κατάγματα

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ?



Κολπική μαρμαρυγή



- HORIZON-PFT study:

Ζολεδρονικό (Aclasta): 3ετής κλινική μελέτη στην οστεοπόρωση

Συχνότητα: 1,3% ($p < 0,001$ vs placebo)

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

- Επιδημιολογικές μελέτες:

Αλενδρονάτη (Fosamax)

1. Βρετανία (719 γυναίκες με μαρμαρυγή και 966 controls):

Ποσοστό λήψης αλενδρονάτης: 6,5% στους ασθενείς και 4,1% στα controls ($p = 0,03$)

Heckbert S, et al. *Arch Intern Med* 2008;168:826-31.

2. Δανία (13.586 με μαρμαρυγή και 68.054 controls):

Ποσοστό λήψης αλενδρονάτης: 3,2% στους ασθενείς και 2,9% στα controls (*ns*)

Sørensen H, et al. *BMJ* 2008;336:813-6.

Οστεονέκρωση της γνάθου



Συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια σε καρκινοπαθείς με συμπαγείς όγκους με μεταστάσεις ή με πολλαπλό μυέλωμα που λαμβάνουν υψηλές δόσεις ΕΦ διφωσφονικών (zoledronate, pamidronate) για μεγάλο χρονικό διάστημα.

Wang EP, et al. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:1328-31.

Woo SB, et al. *Ann Intern Med* 2006;144:753-61.

Van Poznak C, Estilo C. *Oncology*. 2006;20:1053-62.

Bamias A, et al. *J Clin Oncol* 2005;23:8580-7

- Εξαιρετικά σπάνια σε οστεοπορωτικούς ασθενείς

Postmarketing data: 1 ανά 100.000

Khan A. *J Rheumatol* 2008;35:547-9.

Οστεονέκρωση σε ασθενείς με μεταστάσεις

Combined analysis of three phase III trials in patients with metastatic bone disease receiving antiresorptive therapies

5.273 ασθενείς (5-19 μήνες θεραπείας)

Κάθε μήνα

- Ζολεδρονικό 4 mg
- Denosumab 120 mg

Συχνότητα οστεονέκρωσης

- | | |
|-----------|------|
| • Zometa: | 1,3% |
| • XGEVA: | 1,8% |

Συχνότητας αποκατάστασης

(σε median 8,2 μήνες)

- | | |
|-----------|-------|
| • Zometa: | 29,7% |
| • XGEVA: | 40,4% |

Καρκίνος οισοφάγου

UK General Practice Research Database

Green J, et al. *BMJ* 2010 ; 341 : c4444 .

RR: 1,30 (95% CI 1,02 – 1,66), p=0,02

Risk did not differ significantly by bisphosphonate type



Cardwell CR, et al. *JAMA* 2010 ; 304 : 657 -63.

Incidence (per 1000 person-years):

Bisphosphonate: 0,48

Control cohorts 0,44

There was no difference HR: 1,07 (95% CI 0.77-1.49),

There also was no difference by duration of bisphosphonate intake

EDITORIAL Wysowski DK. *BMJ* 2010;341:516 -7.

Καμία μελέτη δεν τεκμηριώνει τα συμβάματα από ιατρικούς φακέλους ούτε αναφέρει εάν τα φάρμακα λαμβάνονταν σύμφωνα με τις οδηγίες

Υποτροχαντήρια - διαφυσσιακά κατάγματα του μηριαίου

Low-Energy Femoral Shaft Fractures

Retrospective 2002-2007

Ετήσια επίπτωση καταγμάτων του ισχίου 1996-2006

Hospital for Special Surgery, New York

ανά 100.000 άνθρωπο-έτη

Ασθενείς με μακρά χρήση **αλενδρονάτης** (mean 6,9 έτη)

➤ **1996 Άτυπα: 20** **Οστεοπορωτικά: 598**

➤ **2006 Άτυπα: 20** **Οστεοπορωτικά: 428**

Nieveser A, et al. J Orthop Trauma 2003;22:346-50.

Nieves JW, et al. Osteoporos Int 2010;21(3):399-408.

A



ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗ ?



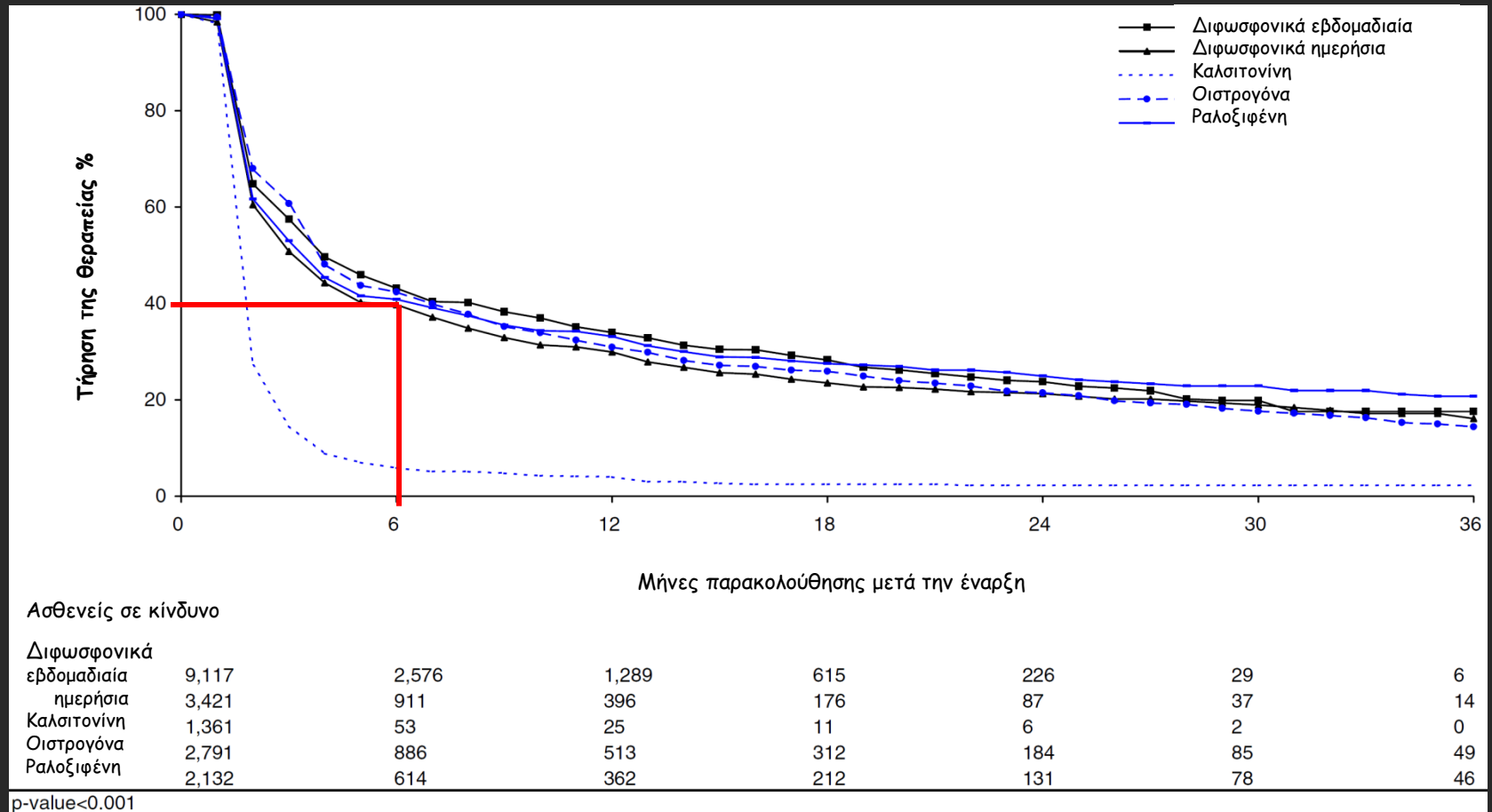
Πρώτος ο Ιπποκράτης αναφέρθηκε στη συμμόρφωση



**Την αμέλεια του ασθενή
τη χρεώνεται ο γιατρός του**

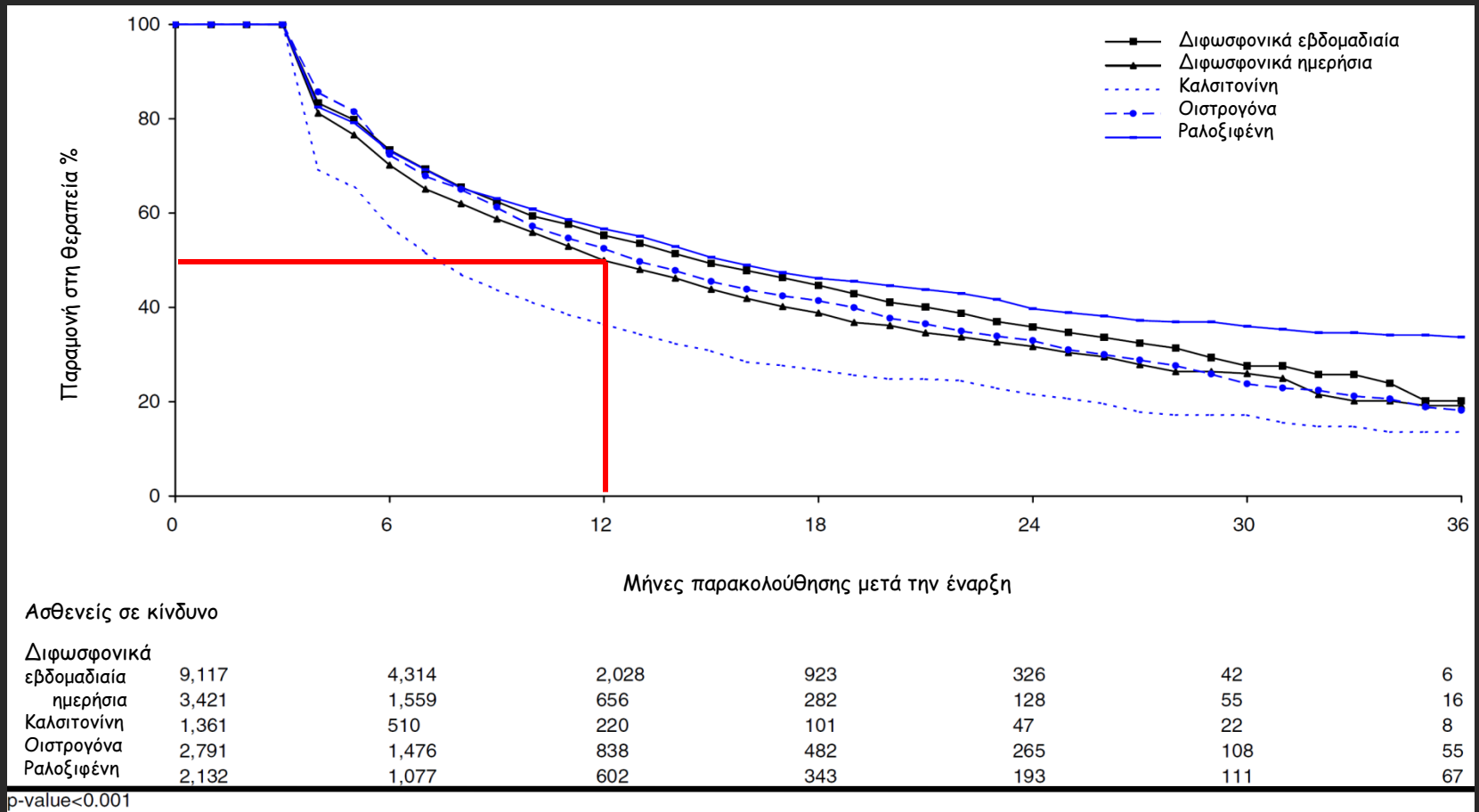
Συμμόρφωση = Τήρηση + Παραμονή

Τήρηση της θεραπείας ασθενών



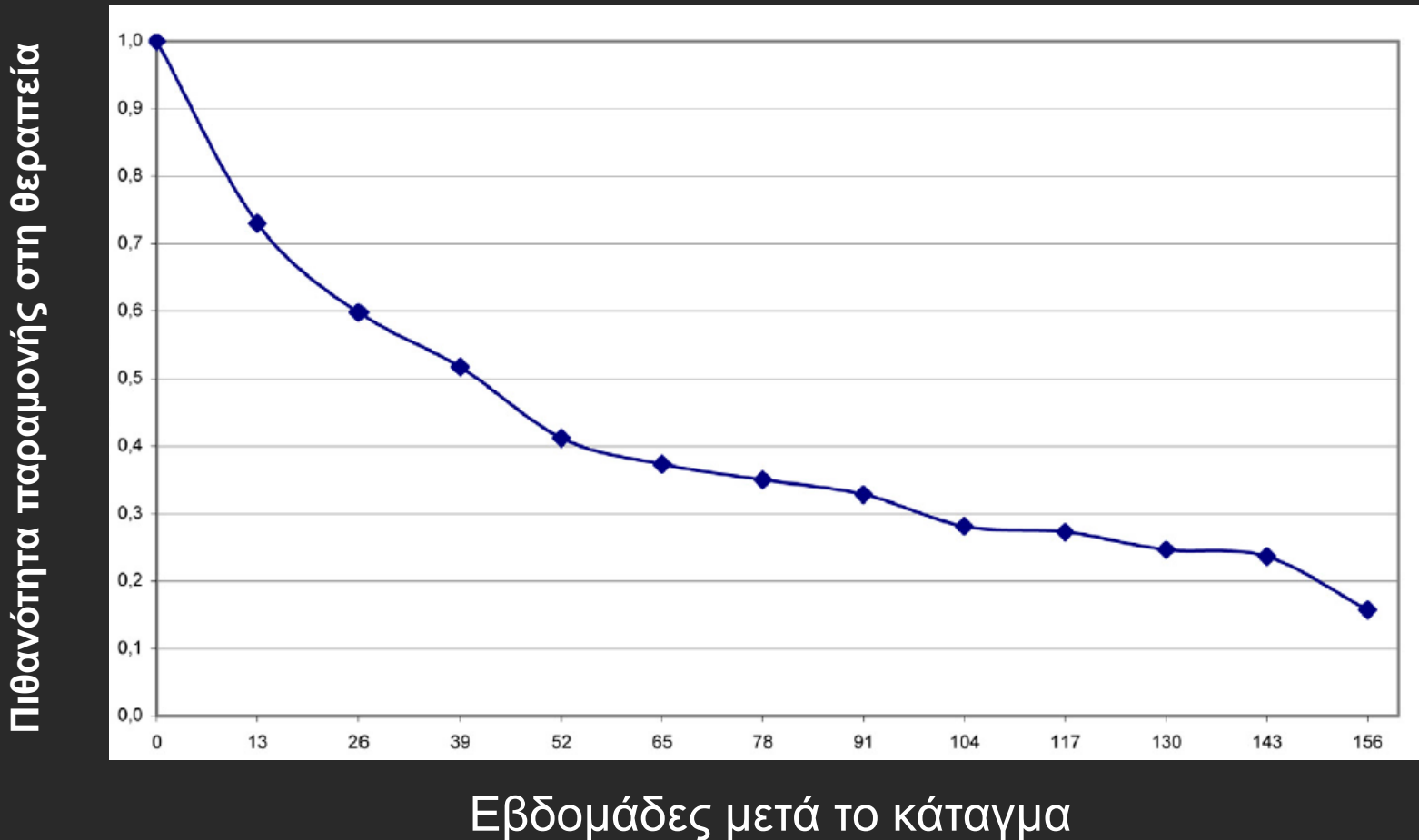
Συμμόρφωση = Τήρηση + Παραμονή

Παραμονή στη θεραπεία



Παραμονή στη θεραπεία με διφωσφονικά ή SERMs ασθενών μετά από οστεοπορωτικό κάταγμα του ισχίου

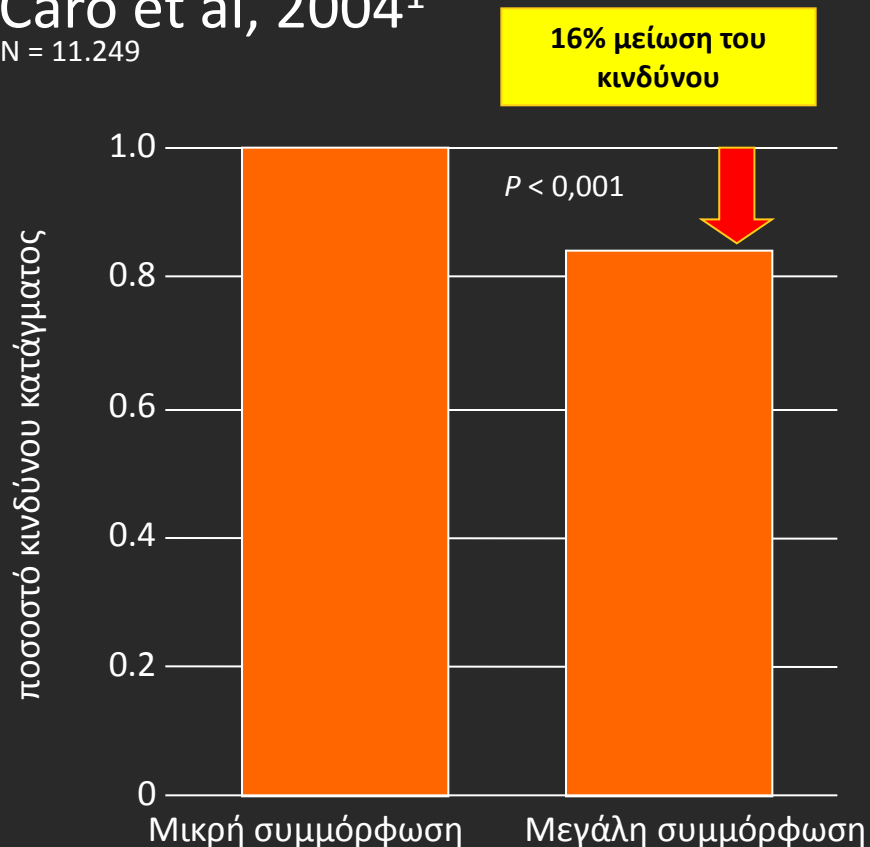
Βέλγιο - αναδρομική μελέτη σε 23.146 ασθενείς με οστεοπορωτικό κάταγμα του ισχίου



Κακή συμμόρφωση: Μείωση της αντικαταγματικής δράσης των φαρμάκων

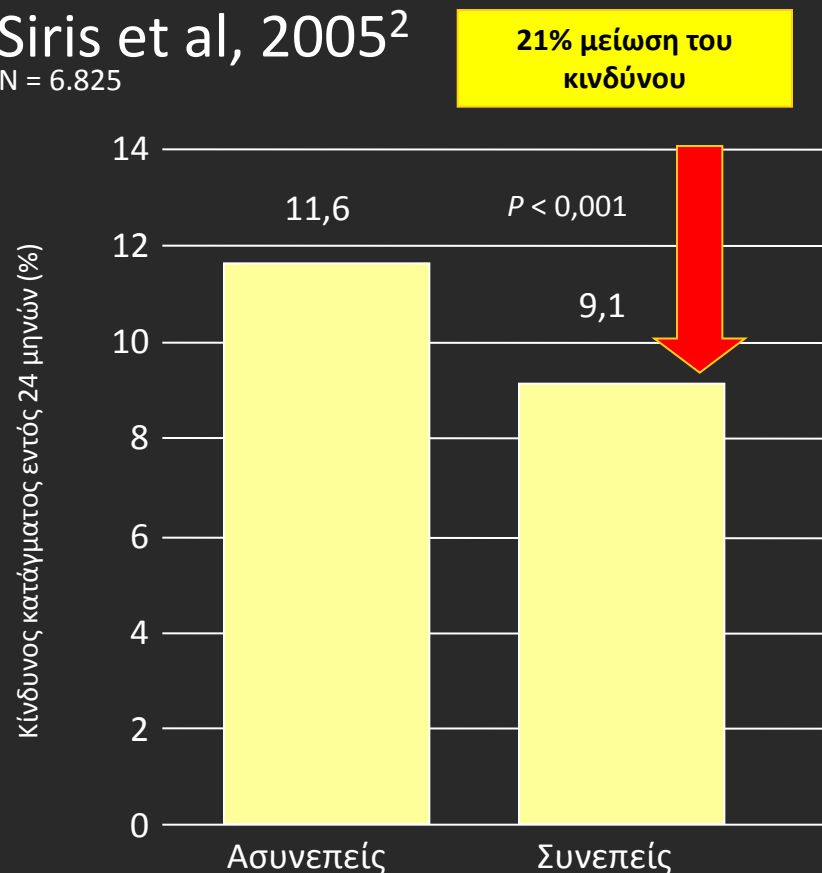
Caro et al, 2004¹

N = 11.249



Siris et al, 2005²

N = 6.825

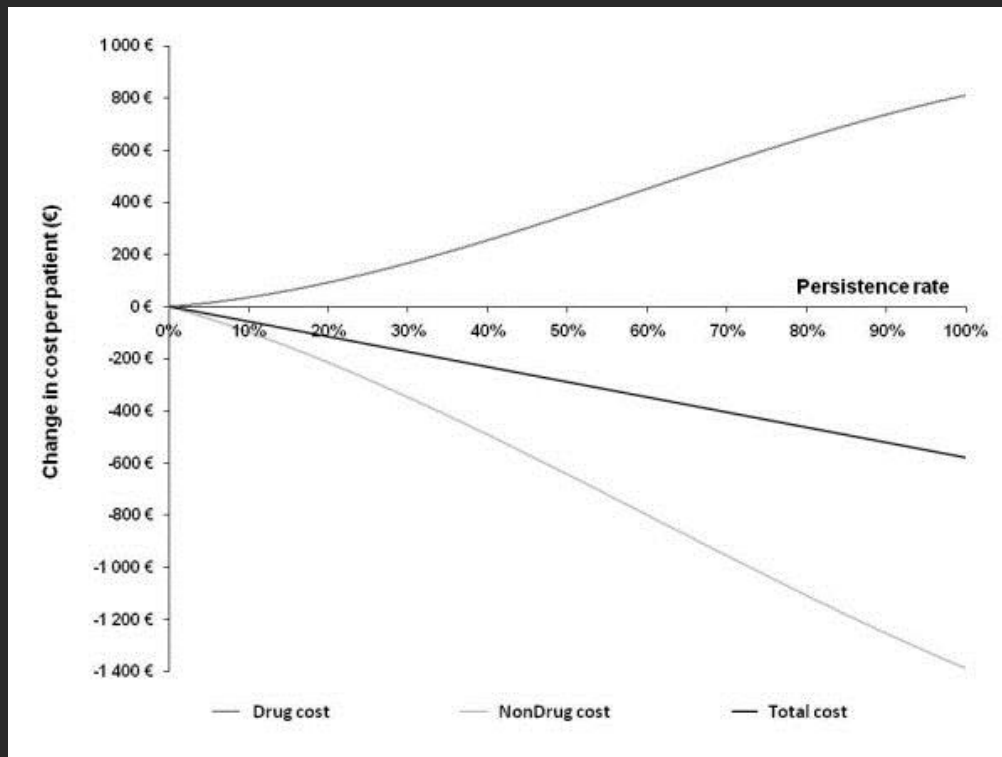


1. Caro JJ, et al. *Osteoporos Int.* 2004;15:1003-1008.

2. Siris E, et al. Διάγραμμα, το οποίο παρουσιάστηκε στο 6ο Διεθνές Συμπόσιο για την Οστεοπόρωση του NOF, Απρίλιος 6-10, 2005, Ουάσιγκτον

Κόστος από τη μη συμμόρφωση στη θεραπεία (Γαλλία)

10ετής κόστος αντιμετώπισης οστεοπορωτικών καταγμάτων



Χωρίς θεραπεία: 7.239 €

➤ Συνήθης συμμόρφωση
με διφωσφονικά (real world)

6.711 €

➤ Ιδανική συμμόρφωση

6.134 €

$p < 0,0001$

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΑ ΚΑΘΙΕΡΩΜΕΝΑ ΑΝΤΙΟΣΤΕΟΠΟΡΩΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

- ✓ Μερική αντικαταγματική δράση
- ✓ Ανεπιθύμητες στη μακροχρόνια χρήση
- ✓ Κακή συμμόρφωση

**Υπάρχει
θεραπευτικό κενό ?**

ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ

Από «ορφανή νόσος» για πολλά χρόνια

➤ Εξελίσσεται σε νόσο με πολλαπλές
θεραπευτικές επιλογές στο άμεσο μέλλον

Έρευνα σε βασικό και κλινικό επίπεδο με ποικίλα
μονοπάτια και στόχους για θεραπευτική παρέμβαση

- Denosumab
- Glucagon-like peptide 2
- Integrin (siblings) antagonists $\alpha_v\beta_3$ (MK0429)
- Cathepsin-k antagonists (odanacatib, balicatib)
- **SERM's** (Lasofoxifene, Bazedoxifene, Arzoxifene)
- **SARM's** (selective androgen receptor modulators)
- **Amino-terminal fragments of PTH** (Cyclic PTH1–31)
- **Calcium sensing receptor antagonists** (Calcimimetics, Calcilytics)
- **Wnt Signaling** (anti-sclerostin, anti-dickkopf-1 antibodies)
- **Activin inhibitors** (ACE-011)

OPG $\longleftrightarrow$ RANK-L

Δίπολο ρύθμισης της οστικής ανακατασκευής



Den_{sity}

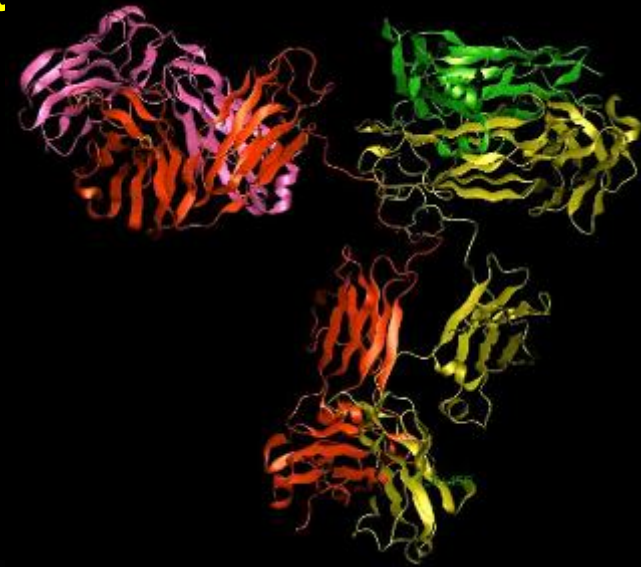
OS_{toun}

Hu_{man}

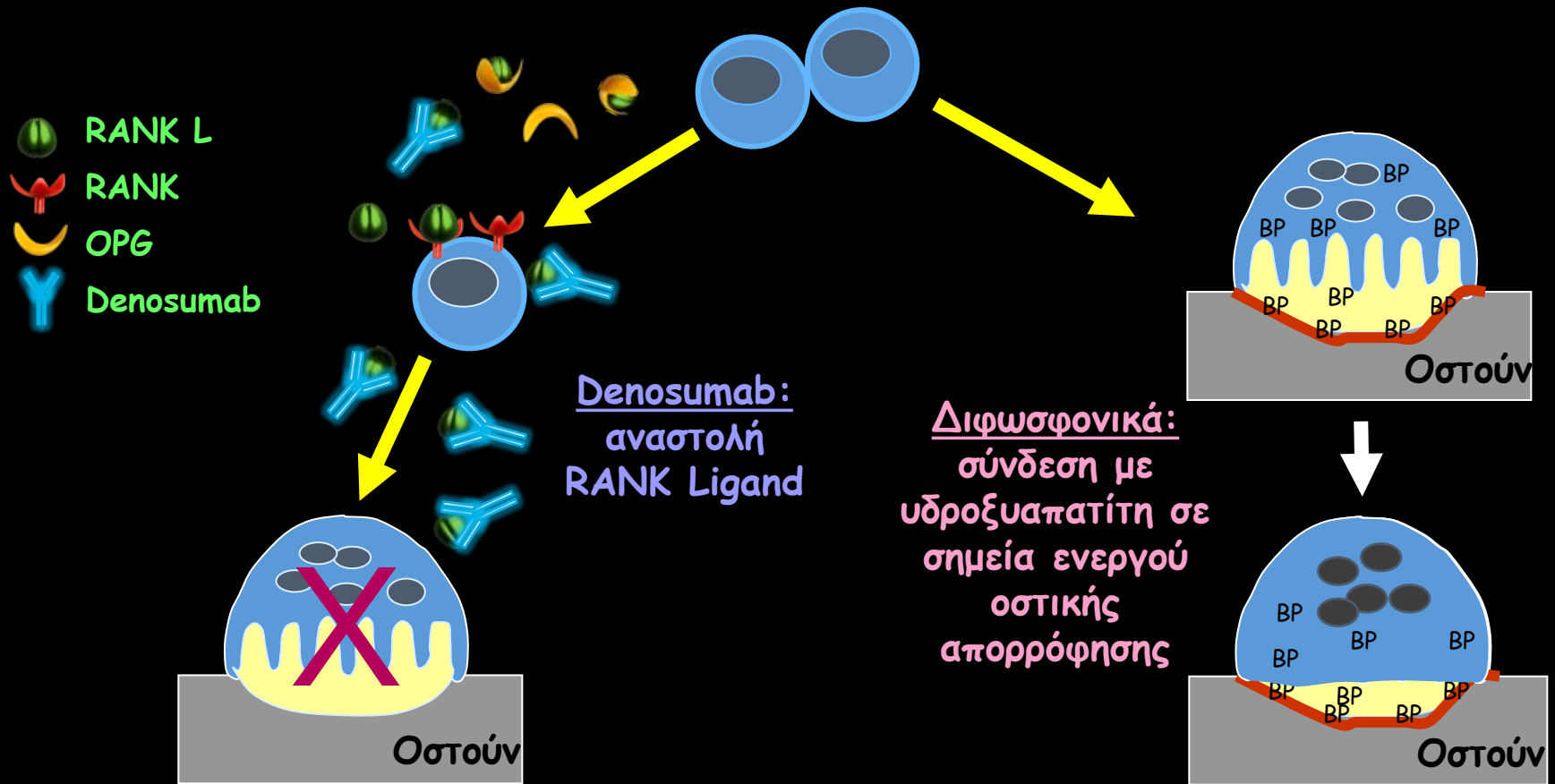
m_{onoclonal} **a**_{nti} **b**_{ody}

Denosumab

- ✓ Πλήρως ανθρώπειο μονοκλωνικό αντίσωμα (IgG₂ ισότυπος) με υψηλή συγγένεια και ειδικότητα για την ανθρώπινη πρωτεΐνη RANK Ligand
- ✓ Καμία ανιχνεύσιμη σύνδεση με TNF-α, TNF-β, TRAIL ή ligand CD40 και κανένα εξουδετερωτικό αντίσωμα δεν έχει ανιχνευθεί στις κλινικές μελέτες



Διαφορά μηχανισμού Denosumab και Διφωσφονικών



Denosumab: αναστολή σχηματισμού, λειτουργίας και επιβίωσης οστεοκλάστη

Διφωσφονικά: απώλεια της απορροφητικής λειτουργίας, όμως οι απενεργοποιημένοι οστεοκλάστες μπορεί να παραμένουν

Σύγκριση Denosumab και διφωσφονικών

- Το denosumab μειώνει τον αριθμό των οστεοκλαστών, ενώ τα ΔΦ αναστέλλουν τη λειτουργικότητά τους
- Το denosumab έχει ταχύτερη δράση στους οστικούς δείκτες, η οποία είναι ισχυρότερη από τη δράση της αλενδρονάτης
- Το denosumab έχει καλύτερο αποτέλεσμα στην BMD και πιθανά καλύτερο στην οστική αντοχή σε σύγκριση με την αλενδρονάτη
- Η δράση του denosumab είναι πλήρως αναστρέψιμη σε σχετικά σύντομο χρόνο από τη διακοπή του σε αντίθεση με τα ΔΦ
- Εύκολο δοσολογικό σχήμα σε σύγκριση με τα εβδομαδιαία ΔΦ
- Είναι το πρώτο αντι-απορροφητικό φάρμακο που έχει δείξει ότι μπορεί να σταματήσει τις οστικές διαβρώσεις στη PA

Μελέτη FREEDOM

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis

Steven R. Cummings, M.D., Javier San Martin, M.D., Michael R. McClung, M.D.,
Ethel S. Siris, M.D., Richard Eastell, M.D., Ian R. Reid, M.D.,
Pierre Delmas, M.D., Ph.D., Holly B. Zoog, Ph.D., Matt Austin, M.S.,
Andrea Wang, M.A., Stepan Kutilek, M.D., Silvano Adami, M.D., Ph.D.,
Jose Zanchetta, M.D., Cesar Libanati, M.D., Suresh Siddhanti, Ph.D.,
and Claus Christiansen, M.D., for the FREEDOM Trial*

Cummings SR, et al. *N Engl J Med* 2009;361(8):756-65.

Συγκριτικά χαρακτηριστικά των ασθενών στις μελέτες

Freedom: Λιγότερο επιβαρυμένος οστεοπορωτικός πληθυσμός

	FREEDOM Denosumab	HORIZON Zoledronate	FIT-1 Alendronate
Μέγεθος μελέτης (N)	7808	7765	2027
Μέση ηλικία (yrs)	72	73	71
T-score < -2,5 (%), του αυχένα μηριαίου κατά την έναρξη της μελέτης	30%	72%	N/A
Ασθενείς με προϋπάρχοντα σπονδυλικά κατάγματα (%)	24%	63%	100%

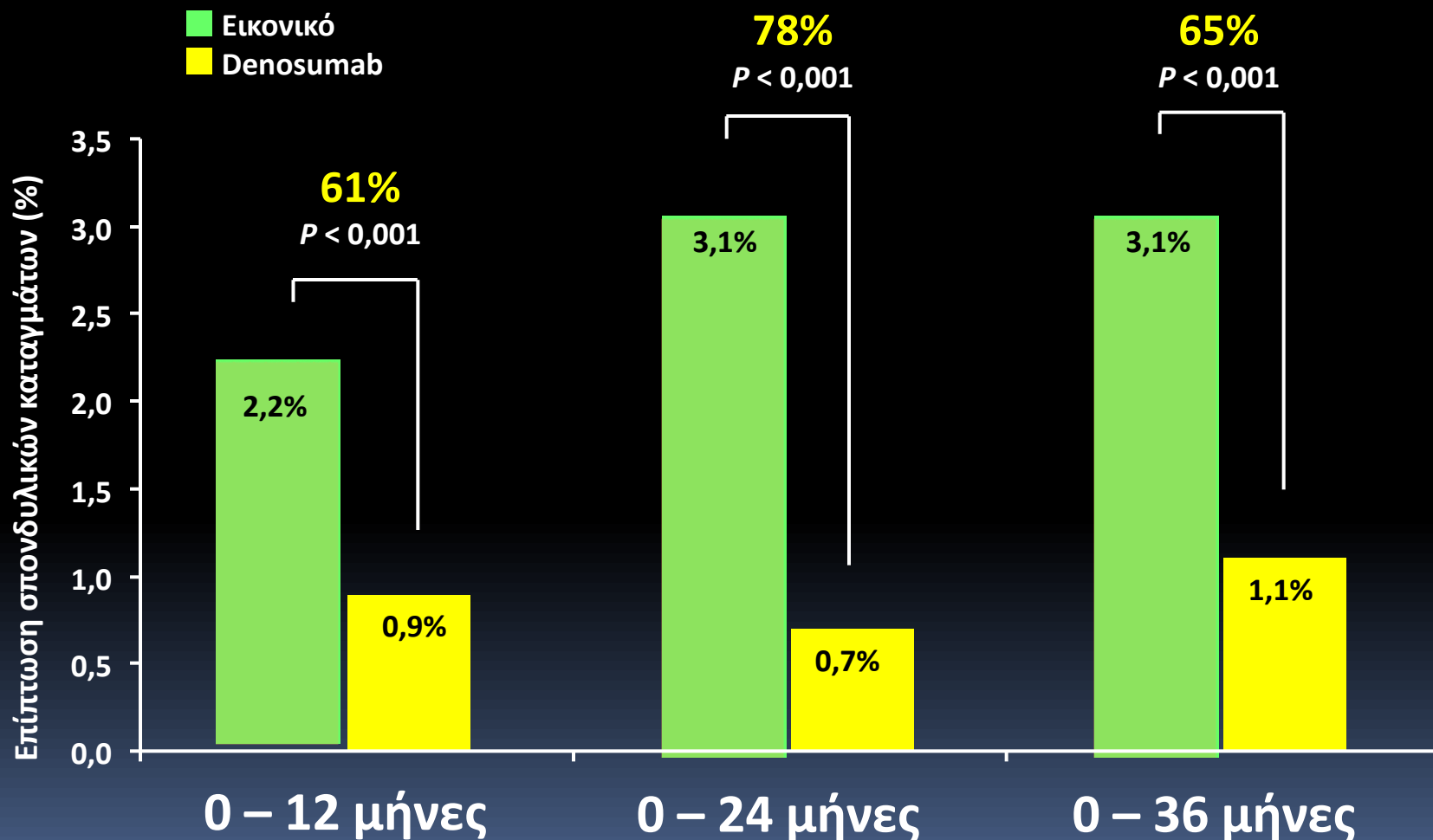
Cummings SR. NEJM. 2009

Black DM. *New Engl J Med*. 2007

Black DM. *Lancet*. 1996.

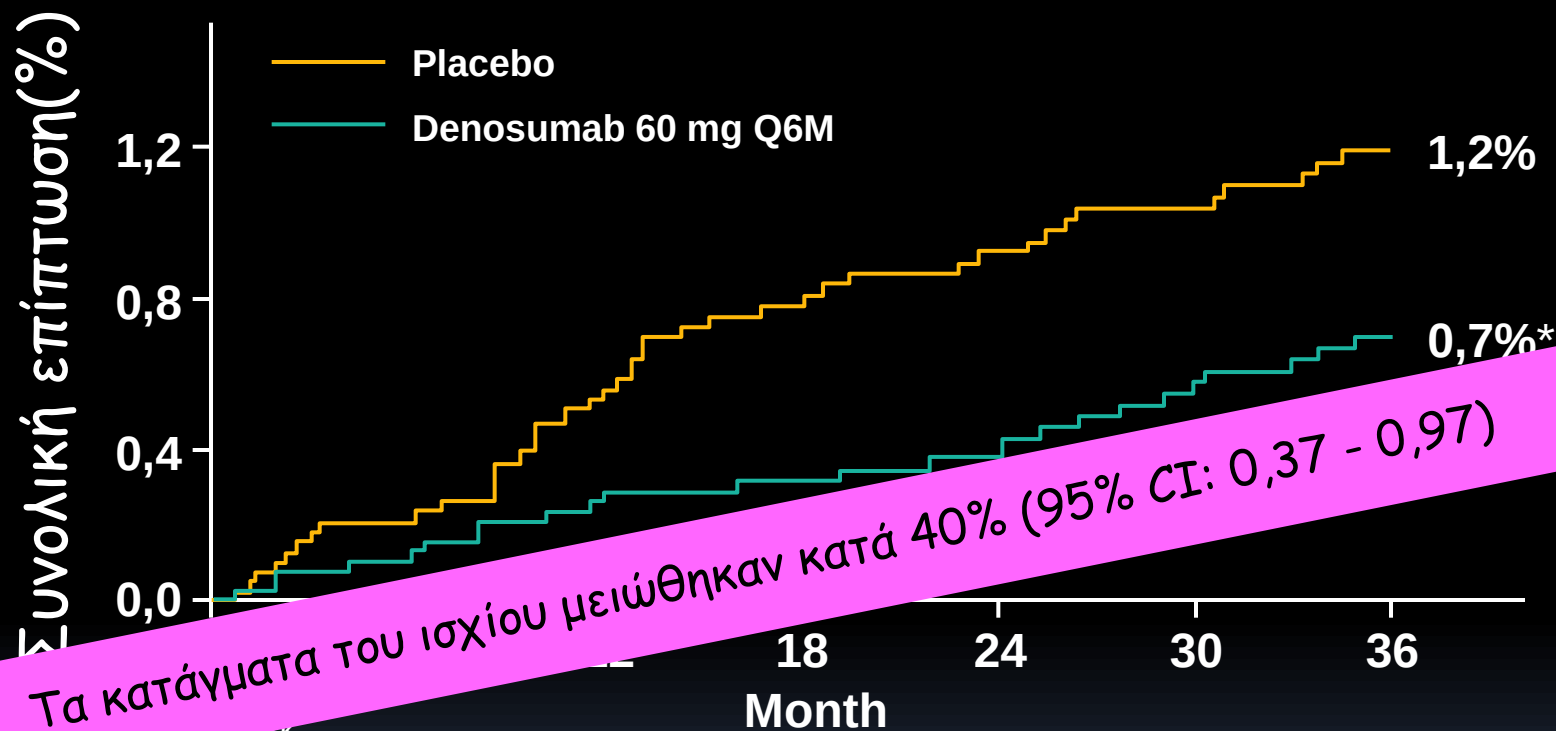
FREEDOM

Μείωση του κινδύνου νέων σπονδυλικών καταγμάτων



FREEDOM

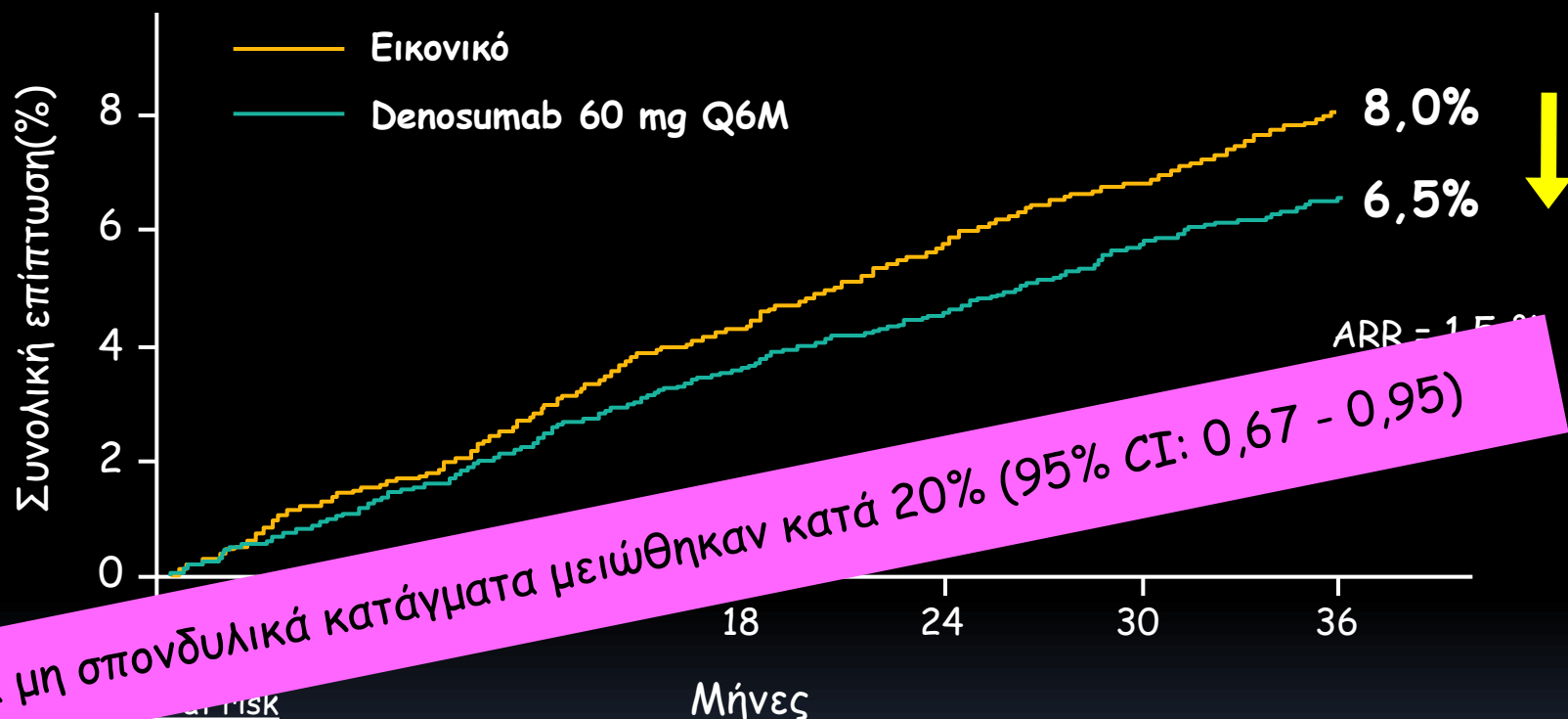
Χρόνος εμφάνισης 1^{ου} κατάγματος του ισχίου



Placebo, n	3,906	3,799	3,672	3,538	3,430	3,311	3,221
Denosumab, n	3,902	3,796	3,676	3,566	3,477	3,397	3,311

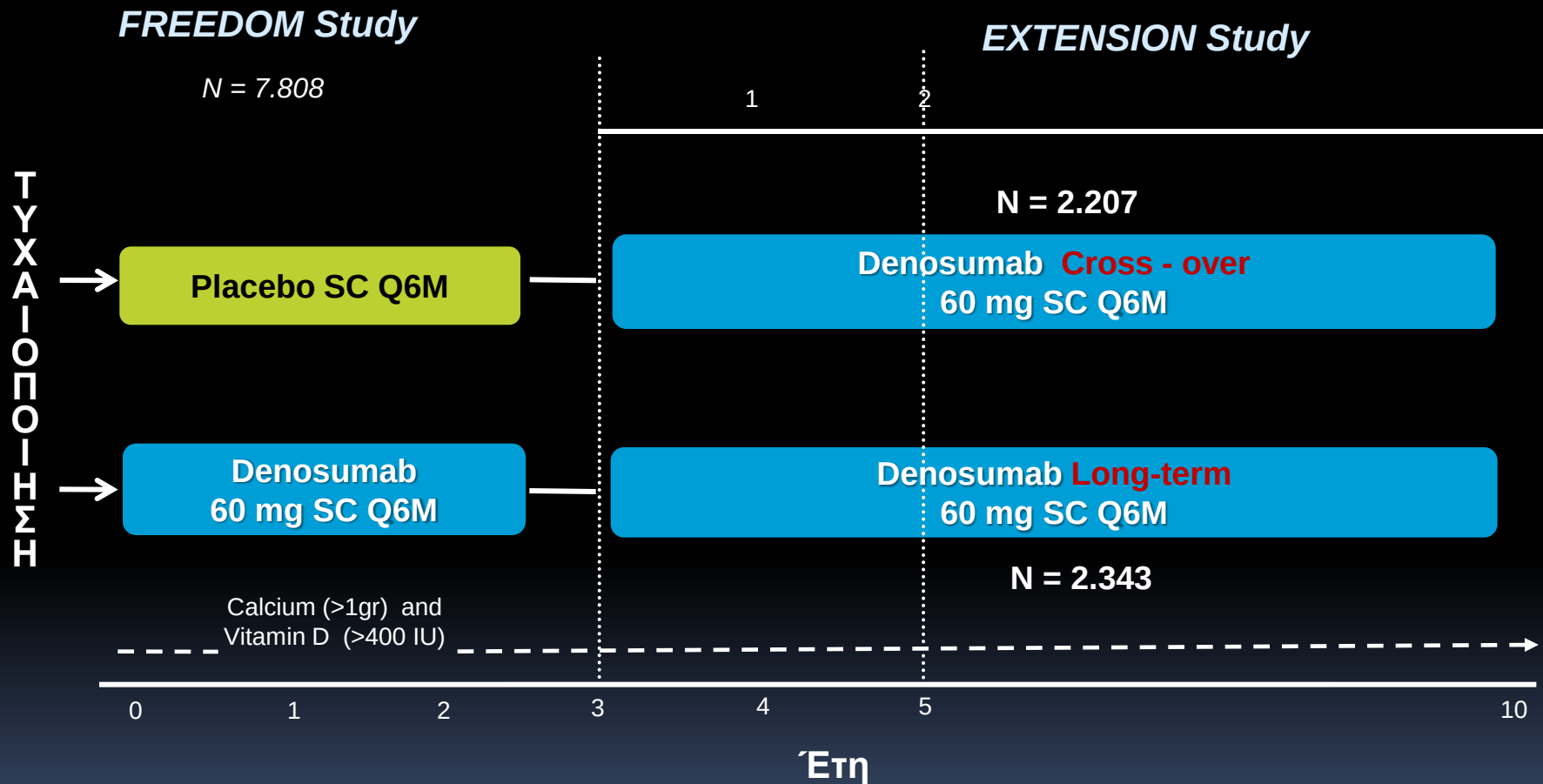
FREEDOM

Χρόνος εμφάνισης 1^{ου} μη σπονδυλικού κατάγματος



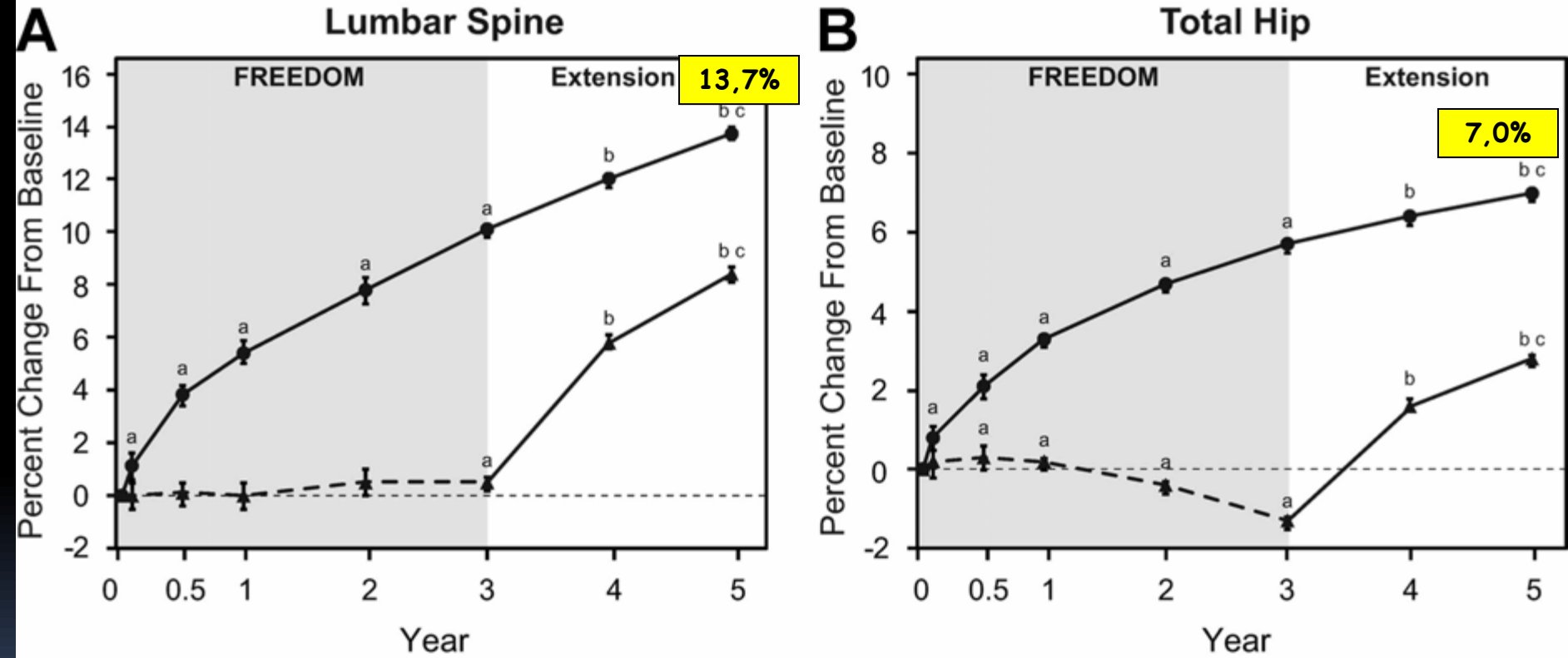
ARR = absolute risk reduction, RRR = relative risk reduction

Επέκταση της FREEDOM – 10 έτη



Αύξηση BMD – 5 έτη

--- Placebo — Denosumab

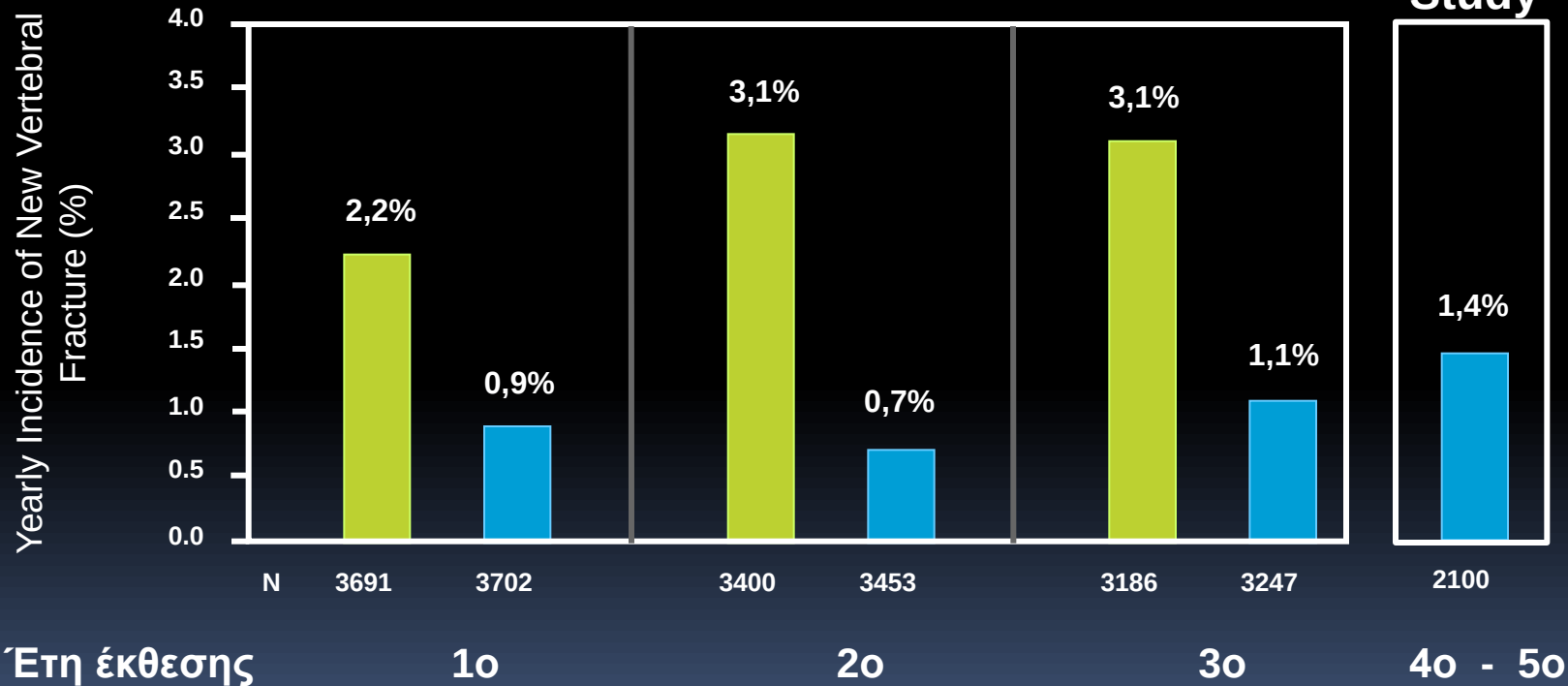


Ετήσια επίπτωση νέων σπονδυλικών καταγμάτων – 5 έτη

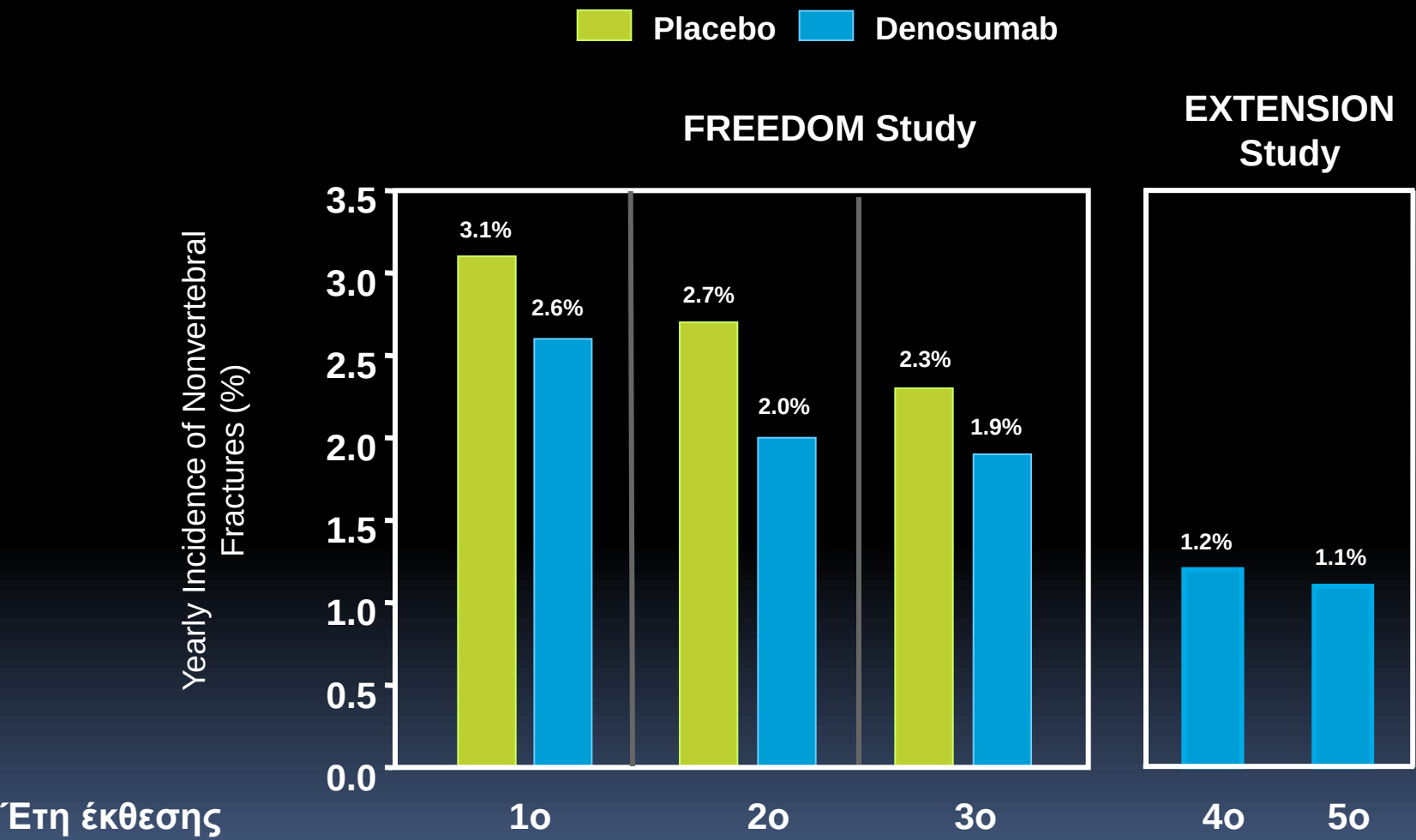
Placebo Denosumab

FREEDOM Study

EXTENSION Study

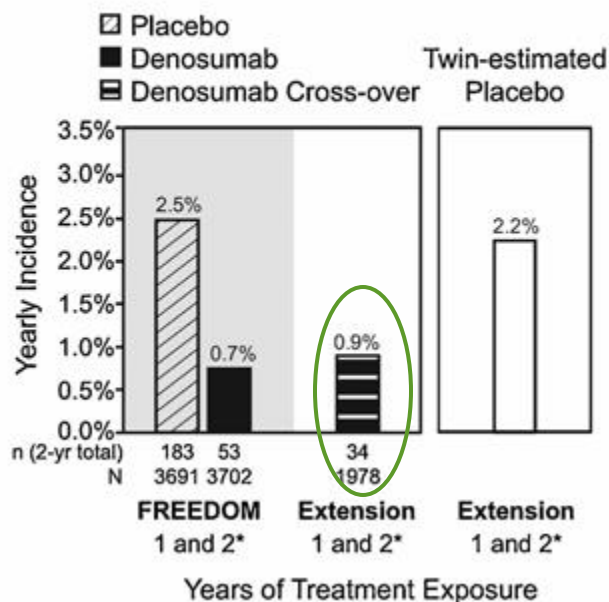


Ετήσια επίπτωση νέων μη σπονδυλικών καταγμάτων – 5 έτη

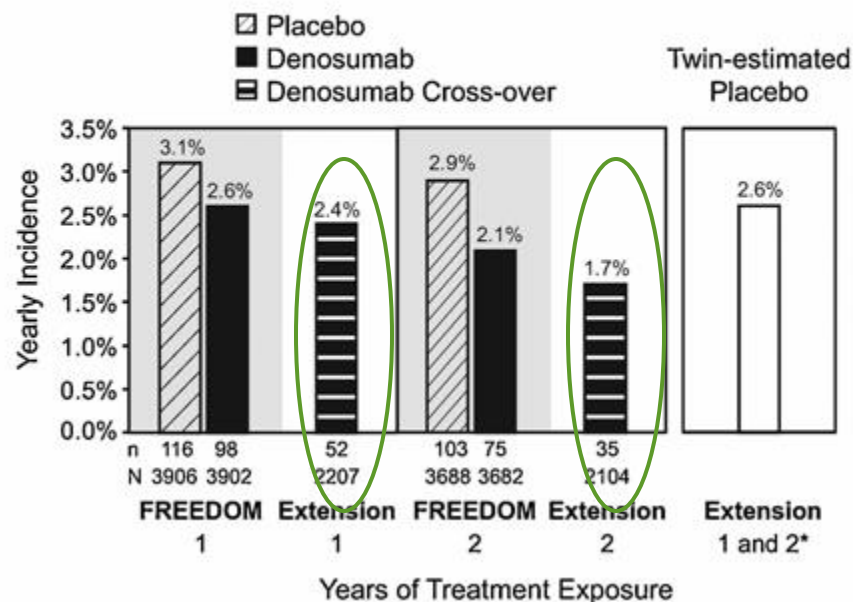


Ετήσια επίπτωση νέων καταγμάτων στο Cross-over group

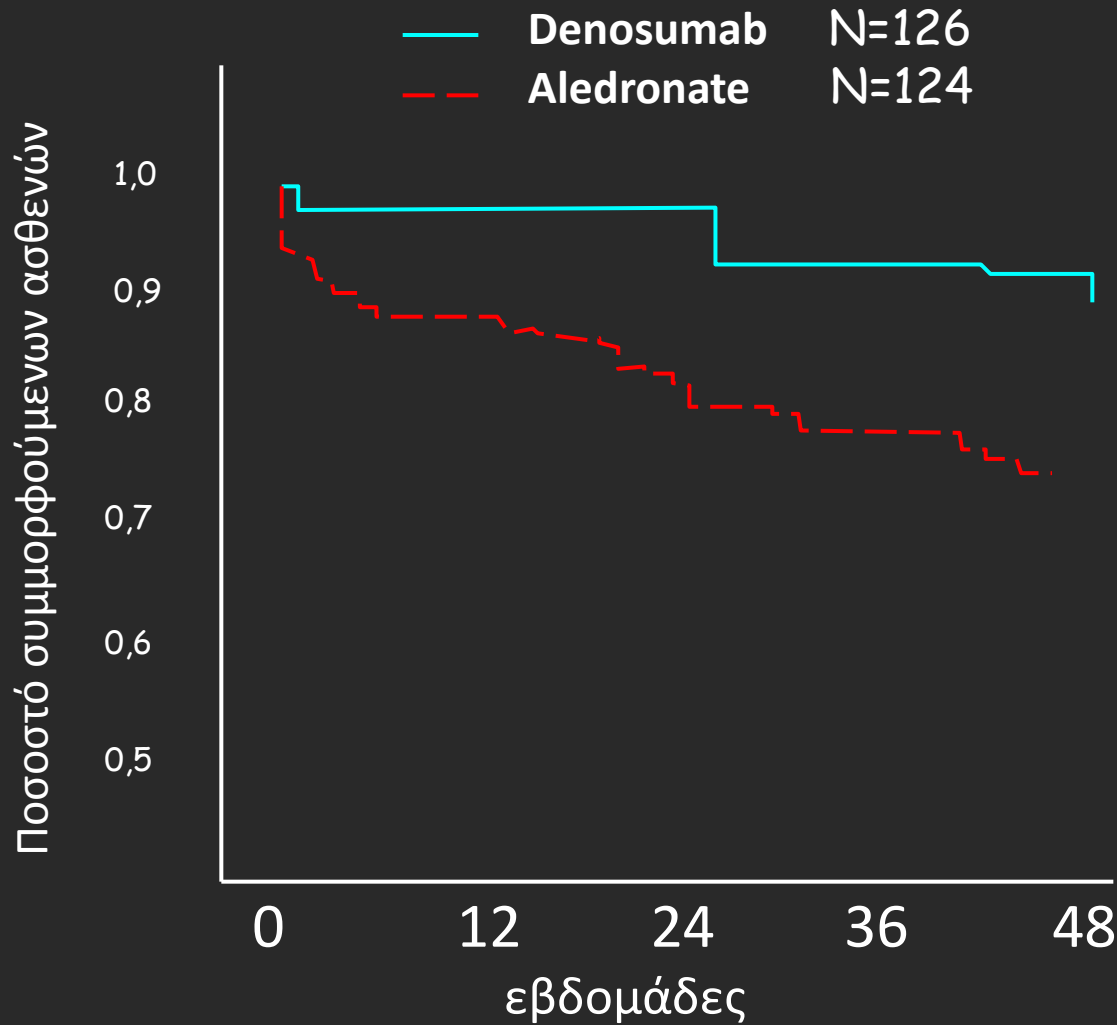
C Cross-over Denosumab: New Vertebral Fractures



D Cross-over Denosumab: Nonvertebral Fractures



Συμμόρφωση στο Denosumab vs Αλενδρονάτη (εβδομ.) (DAPS study) Crossover, open-label – 2 έτη



1^ο έτος

- Denosumab: 11,9%
- Alendronate: 23,4%

2^ο έτος

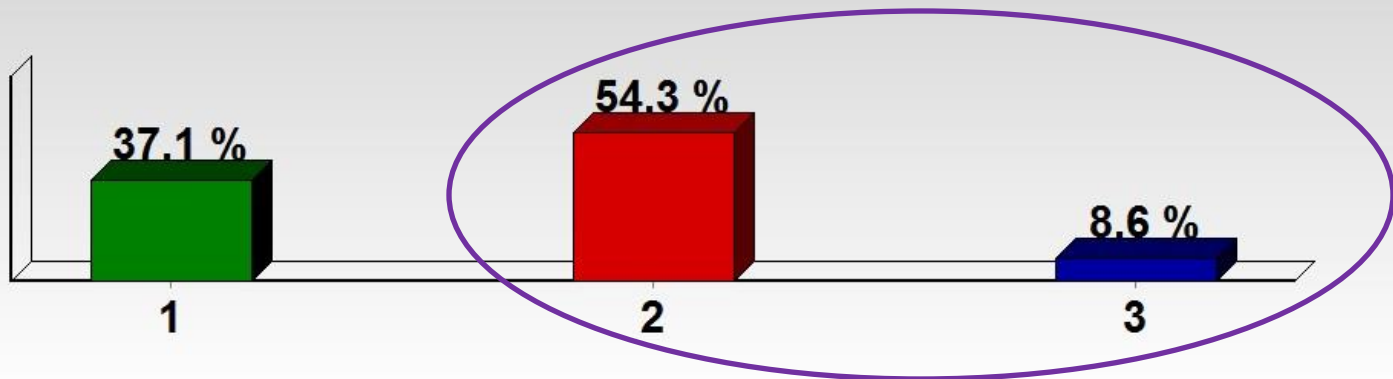
- Denosumab: 7,5%
- Alendronate: 36,5%

Είναι ασφαλές να χορηγούμε
βιολογικούς παράγοντες
στην οστεοπόρωση;

Αποτελέσματα voting στο Costa Navarino 24-6-2011

2. Το PROLIA

- 1) Είναι αποδεδειγμένα ασφαλές
- 2) Υπάρχουν ερωτηματικά για την ασφάλεια του
- 3) Είναι επικίνδυνο να χρησιμοποιείται για μια αθώα νόσο όπως η οστεοπόρωση



FREEDOM

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες	Εικονικό n (%) (n = 3876)	Denosumab n (%) (n = 3886)	p
--------------------------------	------------------------------	-------------------------------	---

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες			
Νεοπλάσματα	125 (3.2)	144 (3.7)	0,28
Λοιμώξεις	133 (3.4)	159 (4.1)	0,14
Καρδιαγγειακά συμβάντα	178 (4.6)	186 (4.8)	0,74
Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο	54 (1.4)	56 (1.4)	0,89
Στεφανιαία νόσος	39 (1.0)	47 (1.2)	0,41
Περιφερική αγγειακή νόσος	30 (0.8)	31 (0.8)	0,93
Κολπική μαρμαρυγή	29 (0.7)	29 (0.7)	0,98
Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες με συχνότητα $\geq 0,1\%$			
Κυτταρίτιδα (+ ερυσίπελας)	1 (< 0,1)	12 (0,3)	0,002

FREEDOM study

Λοιμώξεις: Απλή συνύπαρξη ή αιτιολογική σχέση με το Denosumab?

Συχνότητα λοιμώξεων

Table 1

Summary of adverse events and serious adverse events of infection

	Placebo (N = 3,876), n (%)	Denosumab (N = 3,886), n (%)	P value
Adverse events of infections	2,108 (54.4)	2,055 (52.9)	0.1721
Serious adverse events of infection	133 (3.4)	159 (4.1)	0.1399
Serious opportunistic infection	3 (<0.1)	4 (0.1)	0.7130
AEs of infection leading to study discontinuation	4 (0.1)	3 (<0.1)	0.6979
Fatal infections	6 (0.2)	6 (0.2)	0.9787

Η συχνότητα των λοιμώξεων δεν αυξάνεται με τα έτη

	Έτος 1	Έτος 2	Έτος 3
Σύνολο			
Placebo	42 (1.1%)	49 (1.3%)	47 (1.4%)
Denosumab	55 (1.4%)	58 (1.6%)	54 (1.5%)
Βακτηριδιακές			
Placebo	10 (0.3%)	12 (0.3%)	10 (0.3%)
Denosumab	13 (0.3%)	15 (0.4%)	19 (0.5%)
Ιογενείς			
Placebo	0 (0.0%)	1 (<0.1%)	5 (0.1%)
Denosumab	2 (0.1%)	4 (0.1%)	2 (0.1%)
Μυκητιάσεις			
Placebo	1 (<0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Denosumab	1 (<0.1%)	0 (0.0%)	1 (<0.1%)

Ευκαιριακές λοιμώξεις

- ✓ Δεν ανιχνεύθηκαν παράγοντες κινδύνου
- ✓ Δεν υπήρχε συσχέτιση με το έτος χορήγησης ή τη συνολική έκθεση στο φάρμακο

Σοβαρές

Placebo: 3 (<0,1%)

- 3 πυματίωση (1 πέθανε)

Denosumab: 4 (0,1%)

- 2 πυματίωση
- 1 ασπεργίλλωση
- 1 έρπης ζωστήρας

Λοιμώξεις – Θάνατοι σε trials ασθενών υψηλού κινδύνου (με καρκίνο)

Πρόληψη οστεοπόρωσης με Denosumab (60mg/6μήνες) vs Placebo

- 1468 άνδρες με μη-μεταστατικό καρκίνο του προστάτη και θεραπεία με αντι-ανδρογόνα

	<u>Placebo</u>	<u>Denosumab</u>
Πνευμονία	1,5%	1,5%
Ουρολοιμώξεις	4,4%	5,1%
Θάνατοι	6,3%	6,0%

Smith MR, et al. *N Engl J Med* 2009; 361:745-55.

- 252 γυναίκες με μη-μεταστατικό καρκίνο του μαστού και θεραπεία με αναστολείς αρωματάσης

	<u>Placebo</u>	<u>Denosumab</u>
CTC (grade 3, 4, or 5)	22,5%	23,3%
Θάνατοι	0,8%	0,8%

Ellis GK, et al. *J Clin Oncol* 2008;26:4875-82.

Οι αναστολείς RANKL μπορεί να αυξάνουν περισσότερο τις δερματικές, αλλεργικές και φλεγμονώδεις αντιδράσεις παρά να αυξάνουν την ευαισθησία σε λοιμώξεις

Αντιδράσεις σε trials μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης

	<u>Placebo</u>	<u>Denosumab</u>	<u>p</u>
DEFEND study (2 έτη)			
Πονόλαιμος	3,0%	9,1%	0,022
Εξάνθημα	3,0%	8,5%	0,035
Bone HG, et al. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2008;93:2149–57.			
FREEDOM study (3 έτη)			
Έκζεμα	1,7%	3,0%	<0,001
Cummings SR, et al. <i>N Engl J Med</i> 2009;361(8):756-65.			

Η αναστολή της οδού RANKL/ RANK
δεν επιφέρει μείζονες δυσλειτουργίες
των ανοσολογικών κυτταρικών σειρών
σε αντίθεση με τους αναστολείς TNF και IL-1, IL-6

Η θεραπεία με Denosumab δεν προκαλεί αύξηση

- λοιμώξεων
- καρκίνων
- θανάτων

**Αν πρόκειται η συνταγογράφηση
να γίνεται ανάλογα
με τις ανεπιθύμητες ενέργειες
όπως συνταγογραφούνται τα διφωσφονικά
έτσι μπορεί να συνταγογραφείται και το Denosumab**

γιατί

**Εάν εξαιρέσουμε τις σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες
της μακροχρόνιας χρήσης των διφωσφονικών
και κάποιες όχι συχνές μάλλον φλεγμονώδεις
αντιδράσεις στο Denosumab**

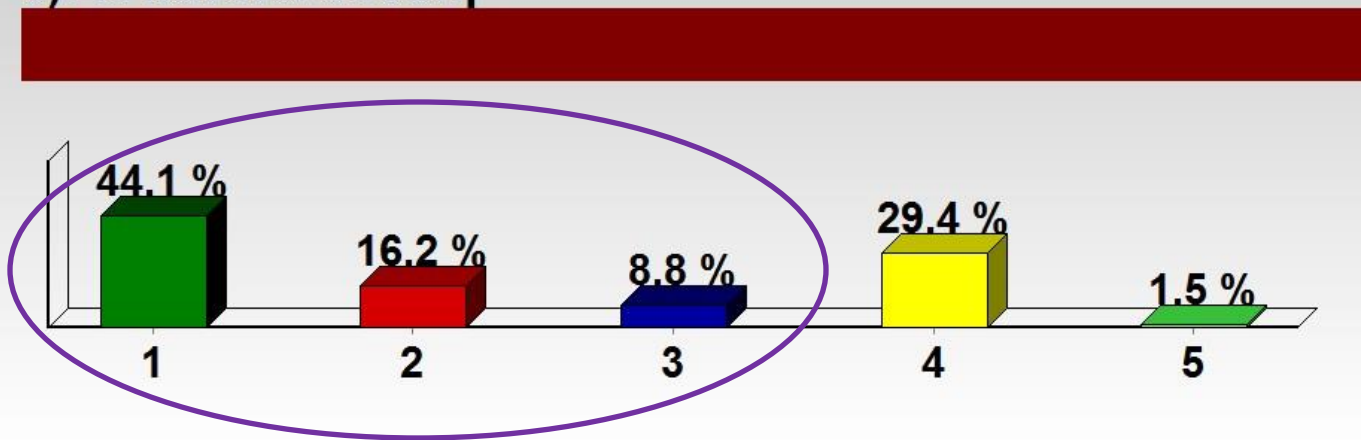
**ΔΕΝ ΥΠΑΡΧΟΥΝ ΟΥΣΙΑΣΤΙΚΑ
ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ**

Δικαιολογείται
να είναι το PROLIA
το πρώτο στη στη σειρά
χορηγούμενο
αντιοστεοπορωτικό
φάρμακο;

Αποτελέσματα voting στο Costa Navarino 24-6-2011

3. Πότε θα χρησιμοποιούσατε το PROLIA:

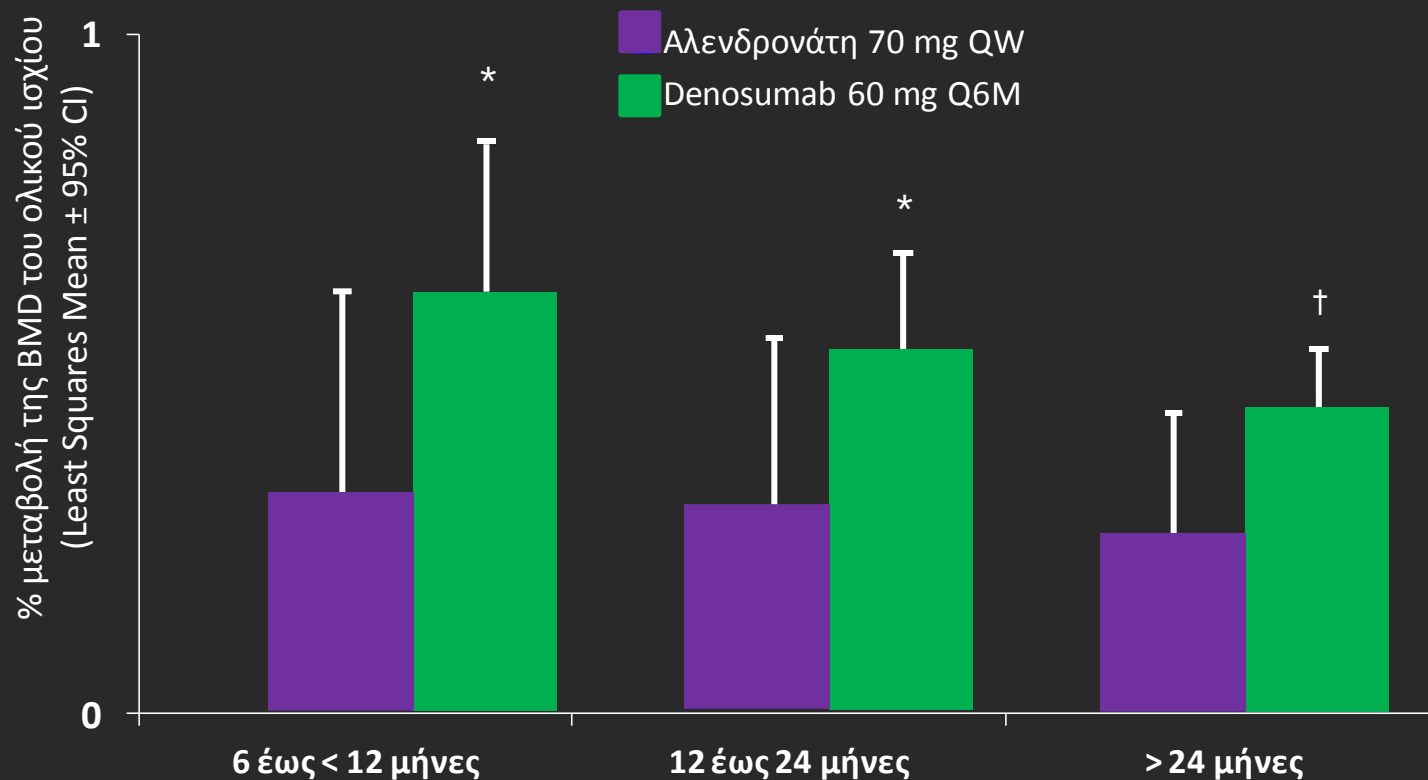
- 1) Σε ασθενείς που εξακολουθεί να μειώνεται η οστική μάζα παρά τη χρόνια χορήγηση διφωσφονικών
- 2) Σε ασθενείς με πρόσφατα διεγνωσμένη οστεοπόρωση και αυξημένους παράγοντες κινδύνου κατάγματος
- 3) Μετά από την παραθορμόνη ή το στρόντιο
- 4) Σε οποιονδήποτε ασθενή με οστεοπόρωση
- 5) Σε κανένα ασθενή



1. Μεγαλύτερη αύξηση της BMD όσο μικρότερο ήταν το διάστημα λήψης των διφωσφονικών

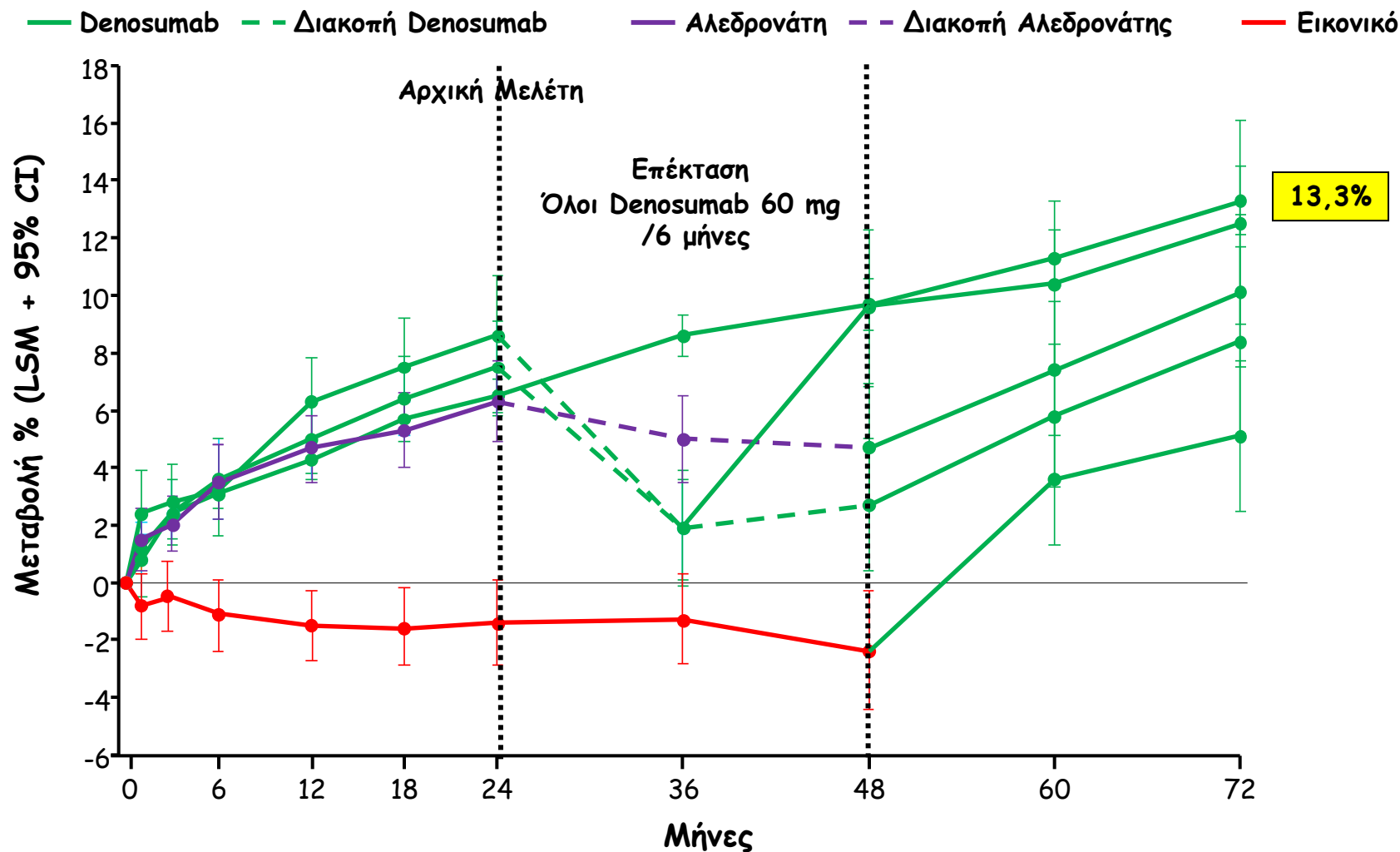
Μελέτη STAND: αλλαγή από αλενδρονάτη σε PROLIA

Μεταβολή BMD ισχίου σε 1 έτος



2. Μεγαλύτερη αύξηση της BMD όσο πιο γρήγορα αρχίζει το PROLIA και όσο περισσότερο διαρκεί η θεραπεία

Επέκταση μελέτης φάσης II BMD ΟΜΣΣ 6 έτη μετά



3. Μεγαλύτερη διάρκεια με το PROLIA δεν αυξάνει τους κινδύνους

EXTENSION FREEDOM - 5 χρόνια: **Ανεπιθύμητες ενέργειες**

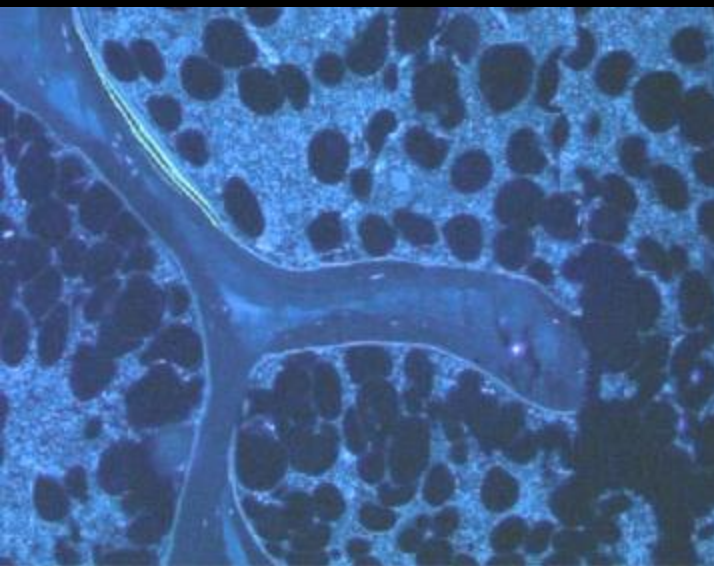
	Placebo	Denosumab		
	FREEDOM	FREEDOM	Extension Long-term	Extension Cross-over
	Έτη 1-3	Έτη 1-3	Έτη 4-5	Έτη 1-2
	N = 3.883	N = 3.879	N = 2.343	N = 2.206
	Incidence per 100 subject-years (n)	Incidence per 100 subject-years (n)	Incidence per 100 subject-years (n)	Incidence per 100 subject-years (n)
Σοβαρές	10,4 (974)	10,6 (1002)	10,8 (442)	11,1 (428)
Λοιμώξεις	1,3 (134)	1,5 (160)	1,2 (55)	1,5 (63)
ΚΥΤΤΑΡΙΤΙΣ ή ερυσίπελας	< 0,1 (1)	0,1 (12)	< 0,1 (3)	< 0,1 (1)

- ❑ Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε άτυπο κάταγμα μηριαίου
- ❑ Δύο ασθενείς ανέπτυξαν οστεονέκρωση γνάθου (στο cross-over group)

4. Η θεραπεία με PROLIA δεν βλάπτει μακροχρόνια το οστό

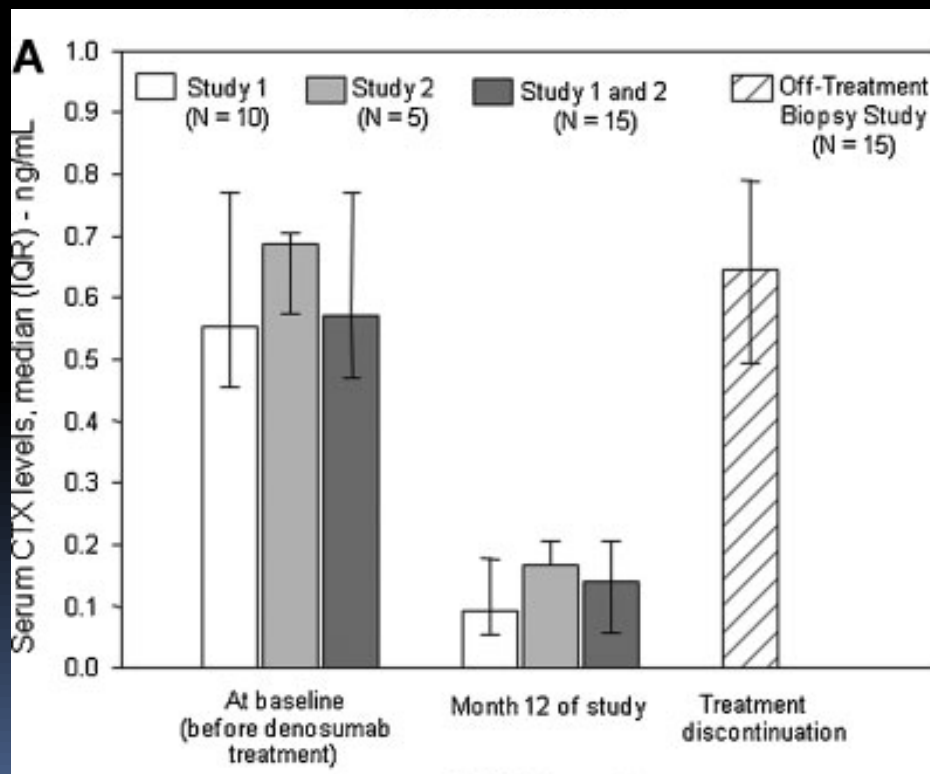
Ποιότητα οστού μετά τη διακοπή του Denosumab

Σήμανση με τετρακυκλίνη
σε βιοψία γυναίκας 65 ετών



21 μήνες μετά
τη διακοπή του Prolia

Επίπεδα CTX ορού σε 15 γυναίκες
πριν, κατά και μετά (25 μήνες)
τη θεραπεία με Denosumab



5. Η καθυστέρηση μπορεί να μειώσει τη δράση του PROLIA στα μη σπονδυλικά κατάγματα

FREEDOM: Μείωση του κινδύνου νέων καταγμάτων σε υποομάδες ασθενών

Η επίδραση στη μείωση νέων σπονδυλικών καταγμάτων δεν επηρεάζεται από:

ηλικία, BMD, BMI, φύλο, φυλή, νεφρική λειτουργία, προηγούμενες θεραπείες, προηγούμενα κατάγματα

Η επίδραση στα μη σπονδυλικά μειώνεται σε σημαντικότητα σε:

- υπερήλικες
- με προηγούμενο κάταγμα

6. Οι χρήσεις και οι ενδείξεις του PROLIA αυξάνονται

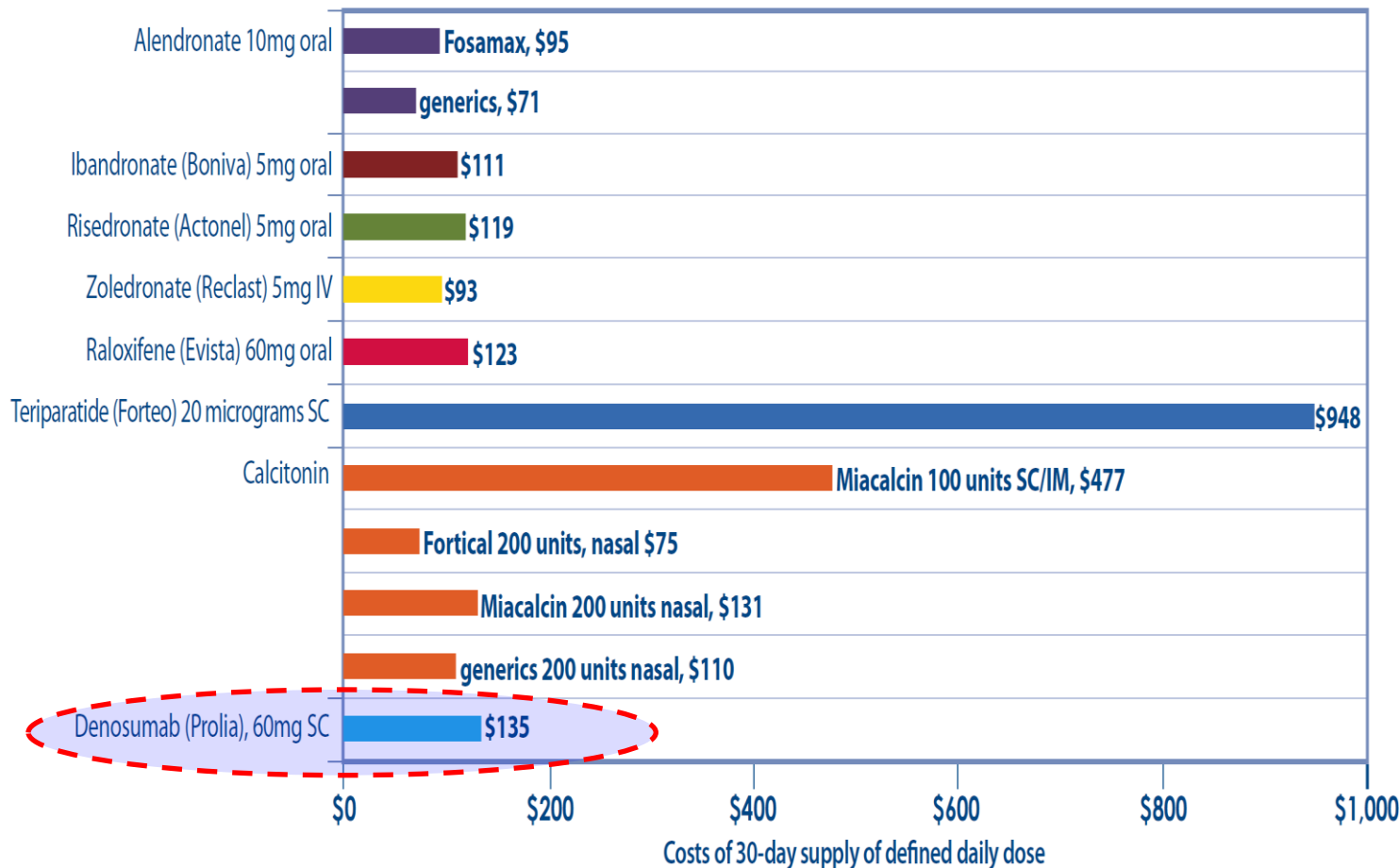
ESCEO Οδηγίες πρόληψης της οστικής απώλειας σε ασθενείς που πάσχουν από καρκίνο του μαστού και λαμβάνουν αναστολείς της αρωματάσης

- ✓ Denosumab ΥΔ κάθε 6 μήνες
- ✓ Ζολεδρονικό οξύ 4 mg ΕΦ κάθε 6 μήνες
- ✓ Διφωσφονικά από του στόματος

7. Το PROLIA δεν είναι ακριβότερο

Κόστος αντοστεοπορωτικών φαρμάκων στις ΗΠΑ (2010)

Figure 2. Cost of medications used for osteoporosis



8. Κοστολογική ανωτερότητα του PROLIA

Osteoporos Int (2011) 22:967–982
DOI 10.1007/s00198-010-1424-x

ORIGINAL ARTICLE

Cost-effectiveness of Denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporosis

B. Jönsson • O. Ström • J. A. Eisman • A. Papaioannou •
E. S. Siris • A. Tosteson • J. A. Kanis

Μελέτη σε Σουηδικό πληθυσμό
(Markov cohort model)

Γυναίκες με μέση ηλικία 71 έτη
και T-score: $\leq -2,5$

Κέρδος ανά QALY (Quality-Adjusted Life Year) με το Denosumab

Denosumab	έναντι	Κέρδος
	Μη θεραπείας	14.000 €
	Αλενδρονάτη (generic)	27.000 €
	Ριζεδρονάτη	12.000 €
	Στρόντιο	5.000 €

NNT (Denosumab vs No treatment)

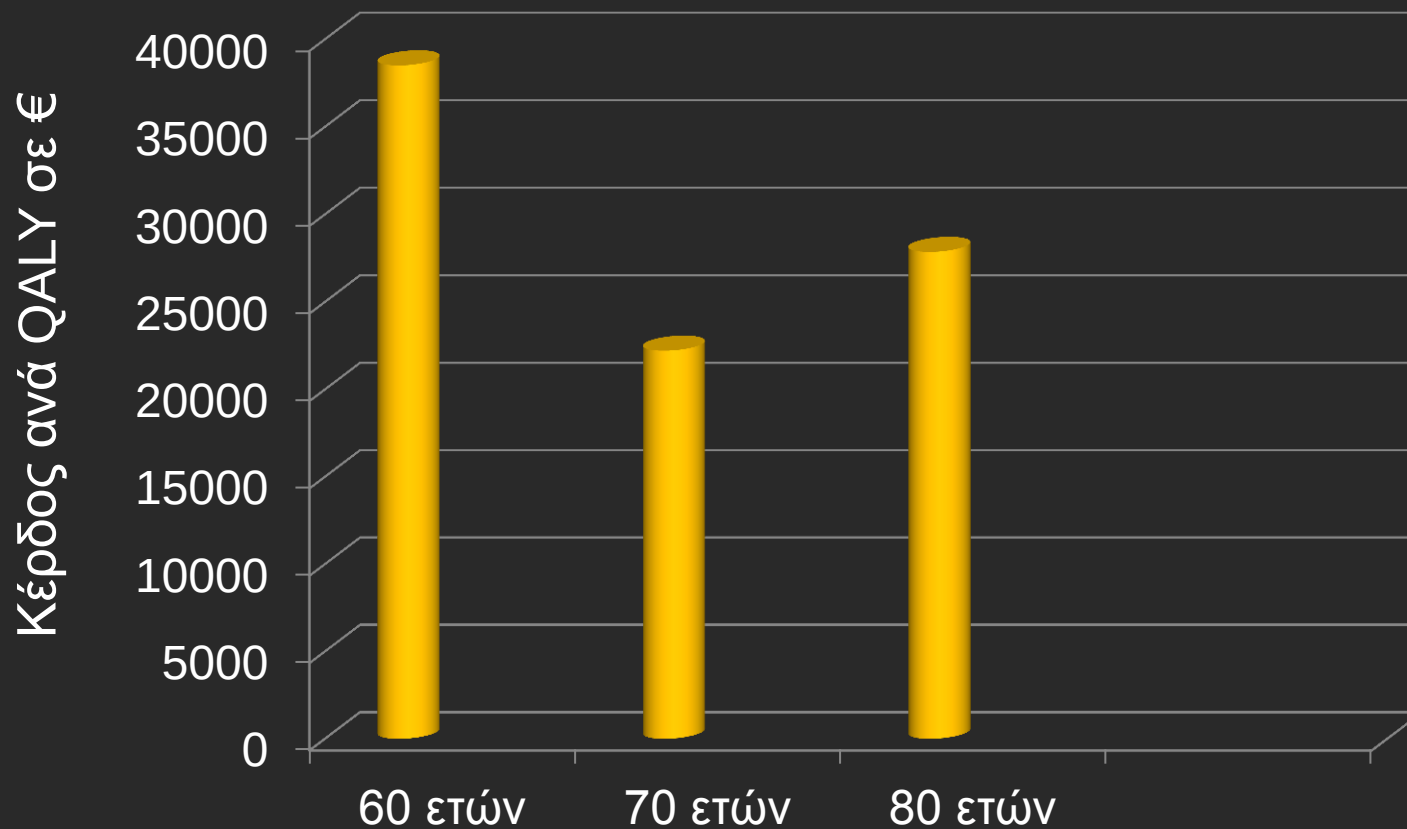
✓ Σπονδυλικό κάταγμα 18

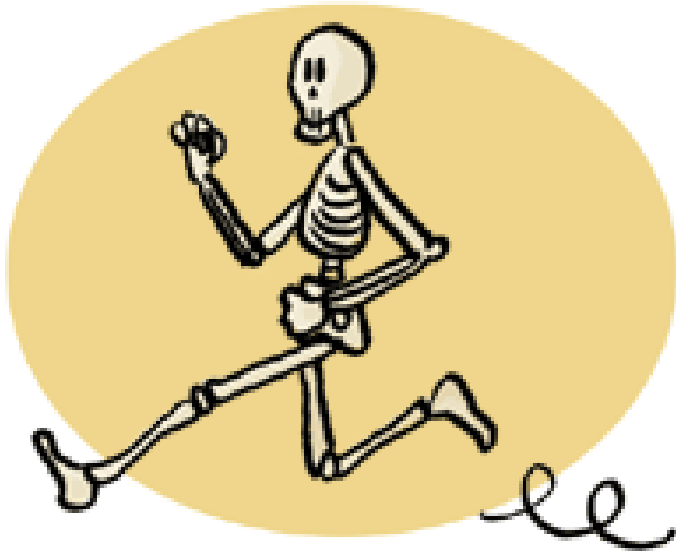
✓ Κάταγμα ισχίου 36

8. Κοστολογική ανωτερότητα του PROLIA

Κέρδος με το Denosumab σε όλες τις ηλικίες σε σύγκριση με γενόσημη αλενδρονάτη στο Βέλγιο

Γυναίκες με T-score: $\leq -2,5$





ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ

**Αποτελεί ένα από τα
μεγαλύτερα προβλήματα
της δημόσιας υγείας**



ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ

**Η διάγνωση, ο προδιορισμός
του καταγματικού κινδύνου
και η επιλογή των ασθενών για θεραπεία
πρέπει να γίνεται έγκαιρα
με όλους τους δυνατούς τρόπους**



ΟΣΤΕΟΠΩΡΩΣΗ

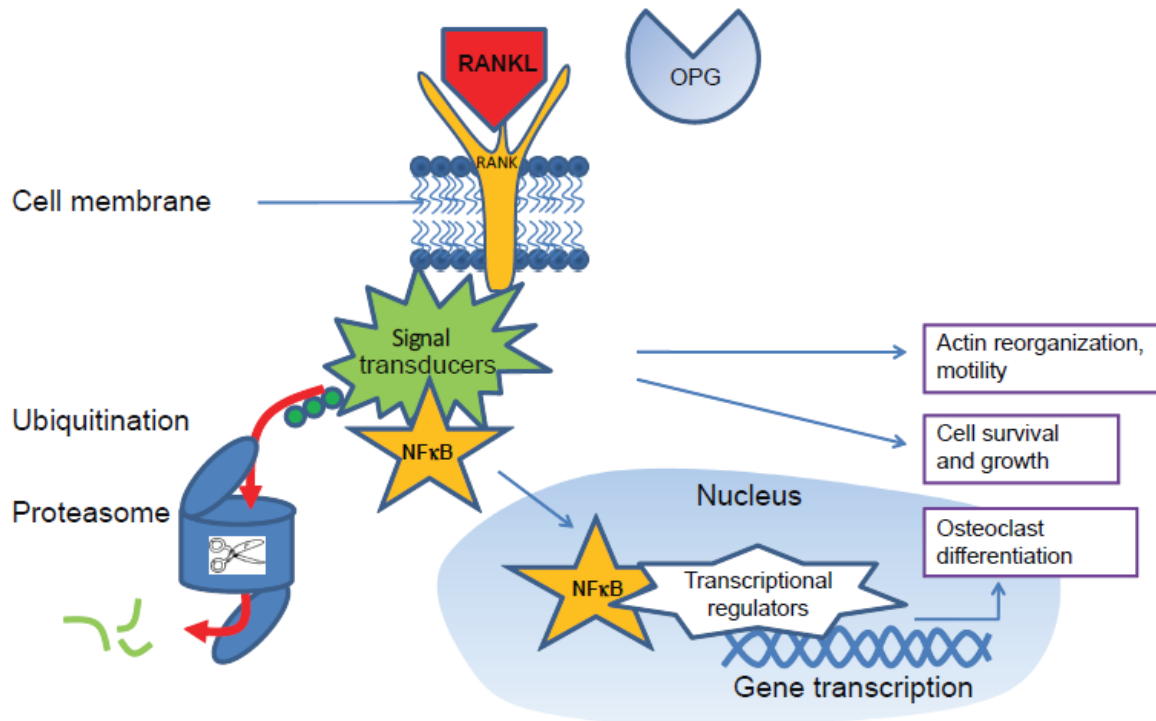
**Η επιλογή φαρμάκων για τη θεραπεία
πρέπει να βασίζεται σε δεδομένα
και ενδείξεις μέσα από τη λίστα των
παλαιότερων και νεότερων σκευασμάτων**



ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ

➤ Νεότερα αντιστεοπορωτικά φάρμακα καλύπτουν το θεραπευτικό κενό

➤ Το Denosumab είναι το πρώτο φάρμακο μετά από πολλά χρόνια με διαφορετικό μηχανισμό δράσης



PROLIA



- Εύκολο δοσολογικό σχήμα που βελτιώνει τη συμμόρφωση
- Μακροχρόνια αποτελεσματικότητα σε όλα τα σκελετικά σημεία
- Μείωση όλων των οστεοπορωτικών καταγμάτων
- Δεδομένα υπεροχής κατά τη μετάβαση από την αλενδρονάτη
- Ασφάλεια κατά τη μακρά χορήγηση (5 και 6 έτη μέχρι σήμερα)
- Αναστρέψιμη δράση χωρίς επιβάρυνση της ποιότητας του οστού
- Θετικό κοστολογικό ισοζύγιο

Καλοκαιρινό Επιστημονικό Συμπόσιο ΕΠΕΜΥ 2012

Με τη συνεργασία της Γ' Δερματολογικής Κλινικής του Νοσοκομείου «Α. Συγγρός»

«Θεραπευτική προσέγγιση των δερματικών, αρθρικών και οστικών εκδηλώσεων σε ασθενείς με μυοσκελετικές παθήσεις»

Ξενοδοχεία «IONIAN BLUE», «PORTO GALINI», «TESORO»

Λευκάδα 21-24 Ιουνίου 2012



ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ

Προς τον κ. Ηλία Κουρή

1. Τι σημαίνει κόστος στην οστεοπόρωση;
2. Πόσο εξισορροπείται το κόστος της θεραπείας από το κόστος που προκαλεί η νόσος;

ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ

Προς τον κ. Κώστα Αθανασάκη

1. Πόσο στοιχίζει η οστεοπόρωση στην Ελλάδα;
2. Τι σημαίνει «ορθή διαχείριση» με βάση κριτήρια κόστους-αποτελεσματικότητας ;