

DEBATE στην οστεοπόρωση

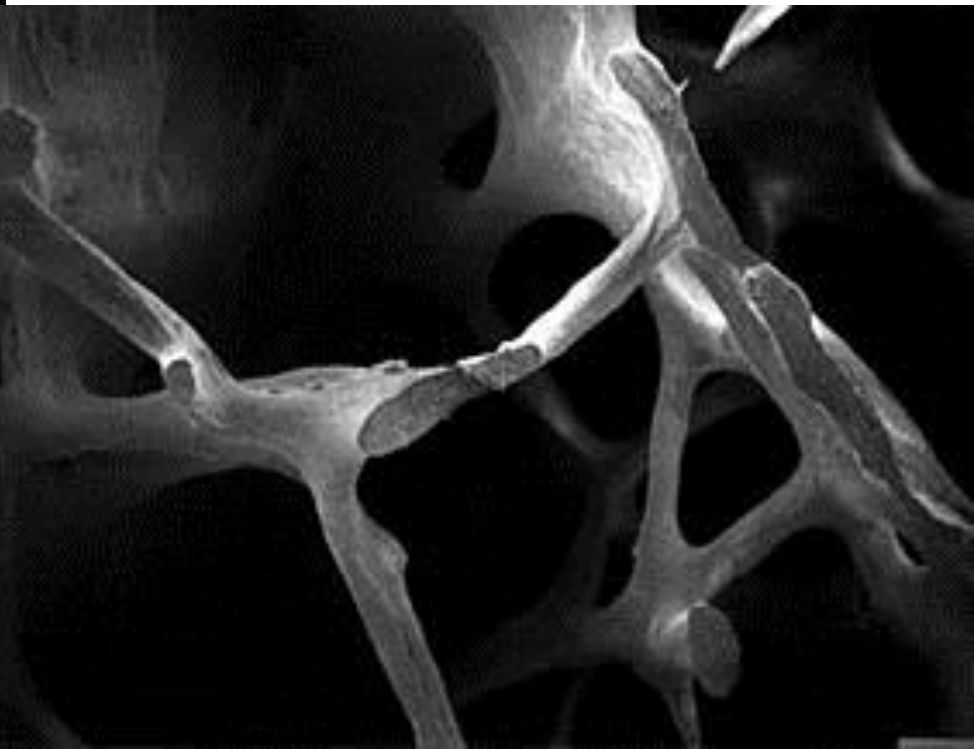
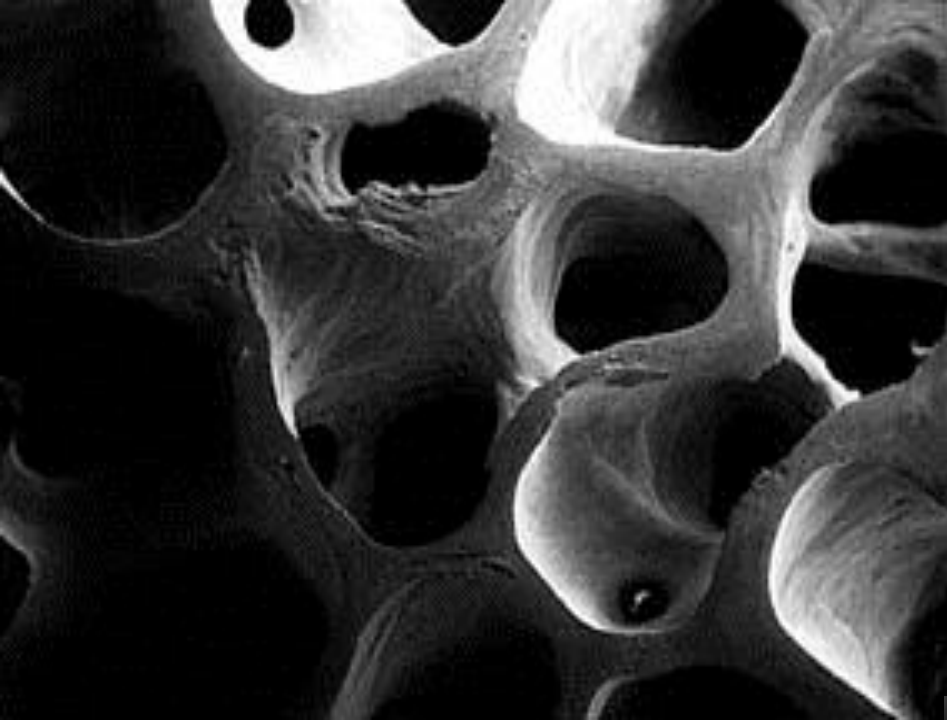


Αιτιότητα και αναγκαιότητα των νεότερων θεραπειών στην οστεοπόρωση

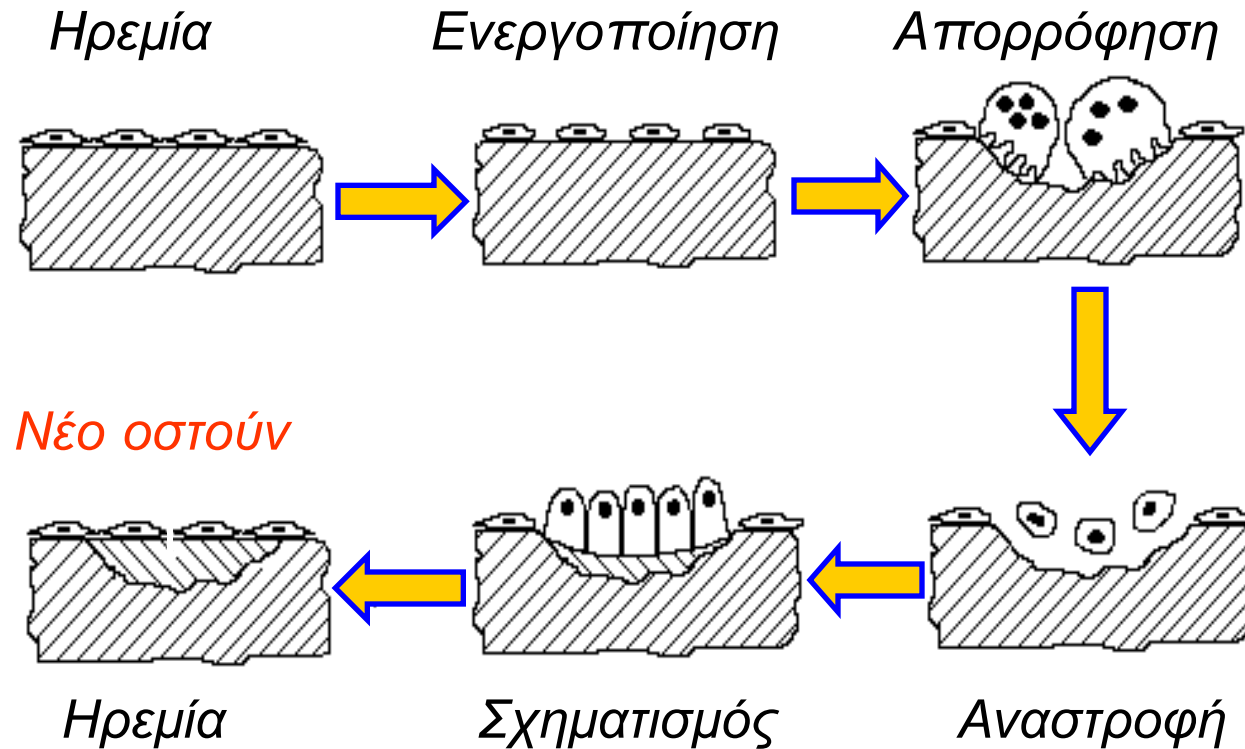
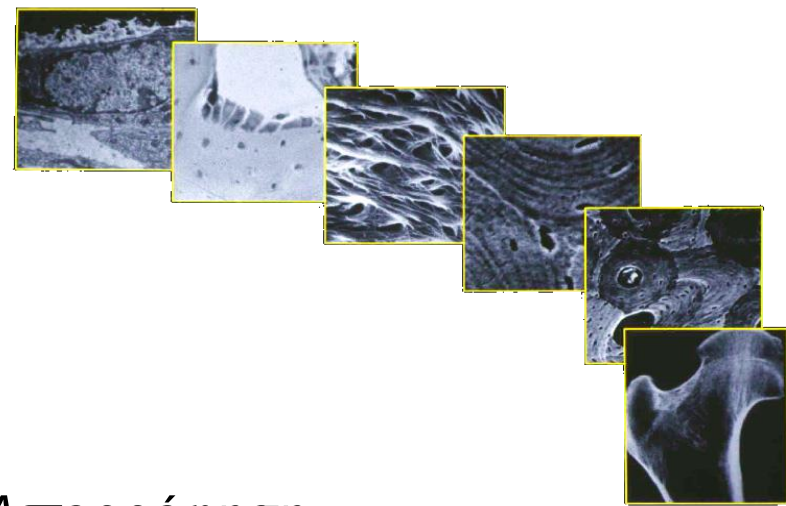
ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗΣ

Παναγιώτης Τρόντζας

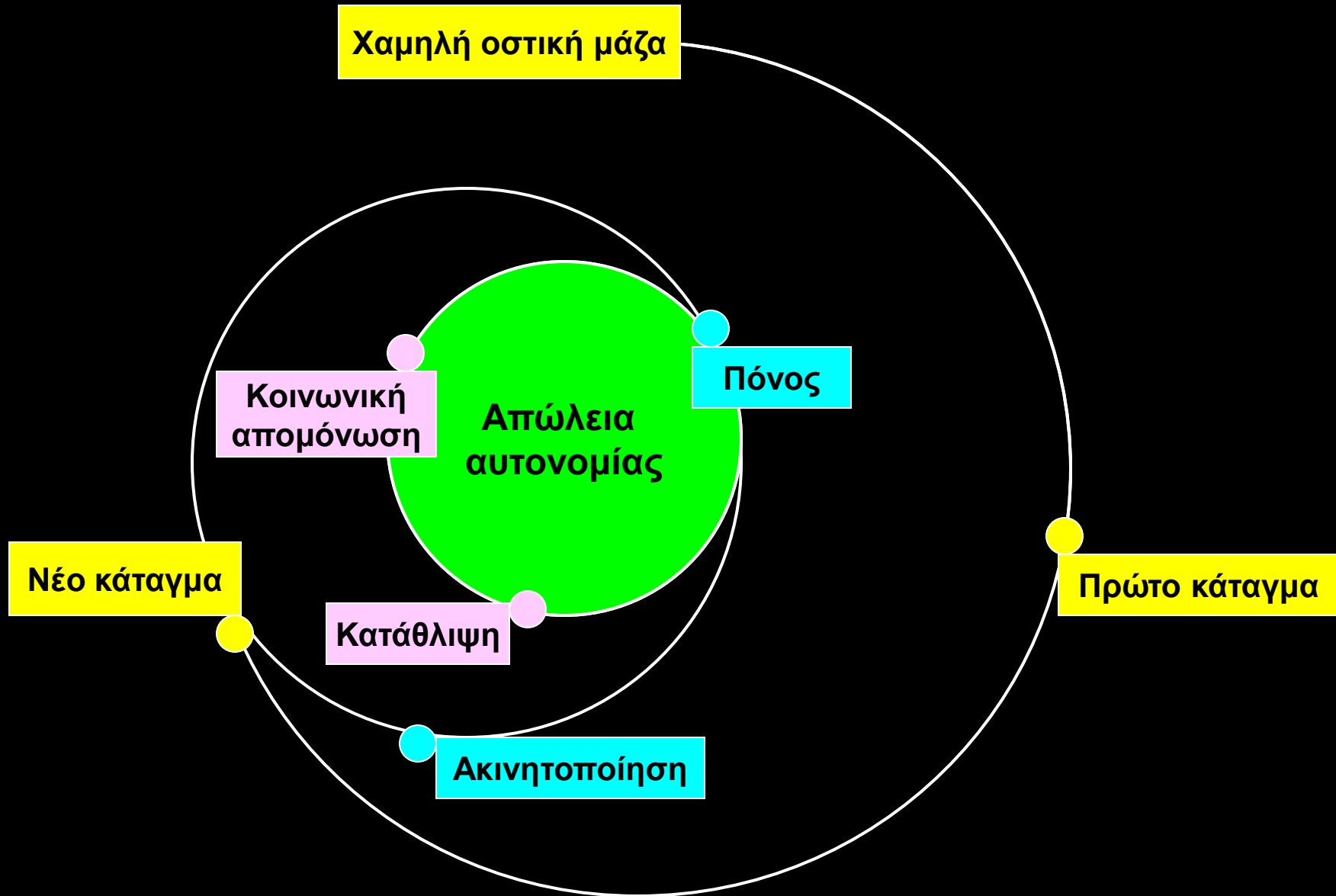
ΓΝΑ ΠΟΛΥΚΛΙΝΙΚΗ-ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ, ΑΘΗΝΑ



Η οστική ανακατασκευή (bone turnover)



Ο φαύλος κύκλος της μη θεραπευόμενης οστεοπόρωσης



ΠΩΣ ΘΕΡΑΠΕΥΟΥΜΕ ΜΕΧΡΙ ΣΗΜΕΡΑ ΤΗΝ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ ;

- Ασβέστιο
- Βιταμίνη D
- Αντιοστεοκλαστικά
- Οστεοπαραγωγικά

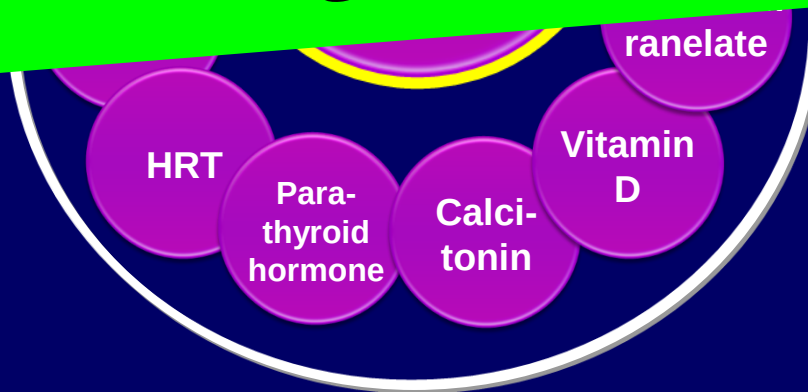
ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΑ

Ο ακρογωνιαίος λίθος στην αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης

11 - 6 - 2011

PubMed: 19.306

Google: 1.280.000



ΟΣΤΕΟΠΩΡΩΣΗ

Από «ορφανή νόσος» για πολλά χρόνια

- Εξελίσσεται σε νόσο με πολλαπλές
θεραπευτικές επιλογές στο άμεσο μέλλον
- Έρευνα σε βασικό και κλινικό επίπεδο
- ποικίλα μονοπάτια και στόχους
για θεραπευτική παρέμβαση

Νέα αντικαταβολικά φάρμακα

- *Κλασικό μηχανισμό δράσης*

- SERM's (Lasofoxifene, Bazedoxifene, Arzoxifene)
- SARM's (selective androgen receptor modulators)

- *Νέους μηχανισμούς δράσης*

- Denosumab
- Glucagon-like peptide 2
- Integrin (siblings) antagonists $\alpha_v\beta_3$ (MK0429)
- Cathepsin-k antagonists (odanacatib, balicatib)

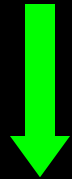
Νέα αναβολικά φάρμακα

- *Κλασικό μηχανισμό δράσης*
 - Amino-terminal fragments of PTH (Cyclic PTH1–31)
- *Νέους μηχανισμούς δράσης*
 - Calcium sensing receptor antagonists (Calcimimetics, Calcilytics)
 - Wnt Signaling (anti-sclerostin, anti-dickkopf-1 antibodies)
 - Activin inhibitors (ACE-011)

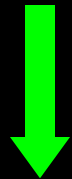
PROLIA

Denosumab

Νέο μηχανισμό δράσης



Αναστολή του RANKL



Μείωση της διαφοροποίησης
των πρόδρομων οστεοκλαστών

Ερώτημα 1ο

**Γιατί βγαίνουν νέα φάρμακα;
Υπάρχει θεραπευτικό κενό;**

ΤΗΛΕΨΗΦΟΦΟΡΙΑ 1^Η

Τα καινούρια αντιοστεοπορωτικά φάρμακα:

1. Καλύπτουν υπαρκτό θεραπευτικό κενό
2. Αποτελούν μια ακόμα θεραπευτική επιλογή
όπως όλες οι άλλες
3. Δεν χρειάζονται



Αχιλλέα

Χρειαζόμαστε και άλλα φάρμακα;



Αγαπητέ κύριε συντονιστή

**Εάν ρωτούσατε έναν παντρεμένο
40 τουλάχιστον χρόνια
εάν θέλει κάποια νέα γυναίκα,
τι θα σας απαντούσε;**

A full-page photograph of two women with long, dark, curly hair that is wet and dripping with water. They are wearing black, form-fitting tank tops and are positioned in profile, facing each other. The background is solid black, which makes the women's figures stand out. The lighting is dramatic, highlighting the texture of their hair and the contours of their bodies.

**και μία και δύο
αρκεί να
αξίζουν!**

**Αν όμως αναλύσουμε με ψυχραιμία
τις υπάρχουσες θεραπευτικές επιλογές,
κανουμε δηλαδή ένα σωστό
disease management**

**Σε σοβαρή οστεοπενία
(παράγοντες κινδύνου μαζί με $T < -2,0$)
ή Οστεοπόρωση ΟΜΣΣ**

Μπορούσα να δώσω κατά σειρά βαρύτητας:

- Καλσιτονίνη,
 - Ραλοξιφένη,
 - Στρόντιο,
 - Διφωσφονικά,
 - Παραθορμόνη
-
- Σε συνδυασμό πάντα με
Ασβέστιο και βιταμίνη D

Σε Οστεοπόρωση Ισχίου

Μπορούσα να δώσω μόνο:

- **Διφωσφονικά**
- **(Αλενδρονάτη, Ζολεδρονάτη,**
- **ΡΙζεδρονάτη)**

**▪ Σε συνδυασμό πάντα με
Ασβέστιο και βιταμίνη D**

Quality of evidence for antifracture efficacy of therapies in postmenopausal osteoporosis

	SPINE	NON-VERTEBRAL	HIP
Alendronate	A	A	A
Calcitonin	C	C	D
Calcitriol	C	C	-
Calcium + vitamin D	-	C	C
Cyclic etidronate	B	D	D
Ibandronate	A	-	-
Estrogen	A	A	A
Raloxifene	A	-	-
Risedronate	A	A	A
Strontium ranelate	A	A	-
Teriparatide	A	A	-
Zoledronic acid	A	A	A

A, Large RCT; B, Small RCT; C, RCT are inconsistent; D, Observational studies

Updated from WHO Osteoporosis Taskforce Report (WHO 2003), with permission, copyright © 2003 World Health Organization.

Συμπέρασμα

**Μπορούμε να πούμε ότι
με κάποιους έμπειρους χειρισμούς
στον τομέα της επιλογής φαρμάκου
όσο και στο τομέα των ανεπιθυμήτων ενεργειών
οι υπάρχουσες θεραπείες μας καλύπτουν
στο 90% των περιπτώσεων**

Ακριβώς όπως και η γυναίκα μου!



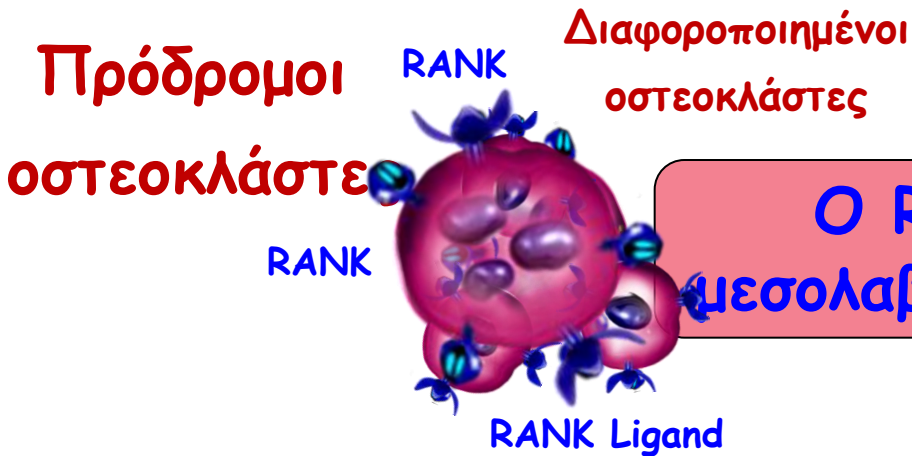
Δήμο

Τι καινούργιο προσφέρει το PROLIA;

Οστεοπόρωση



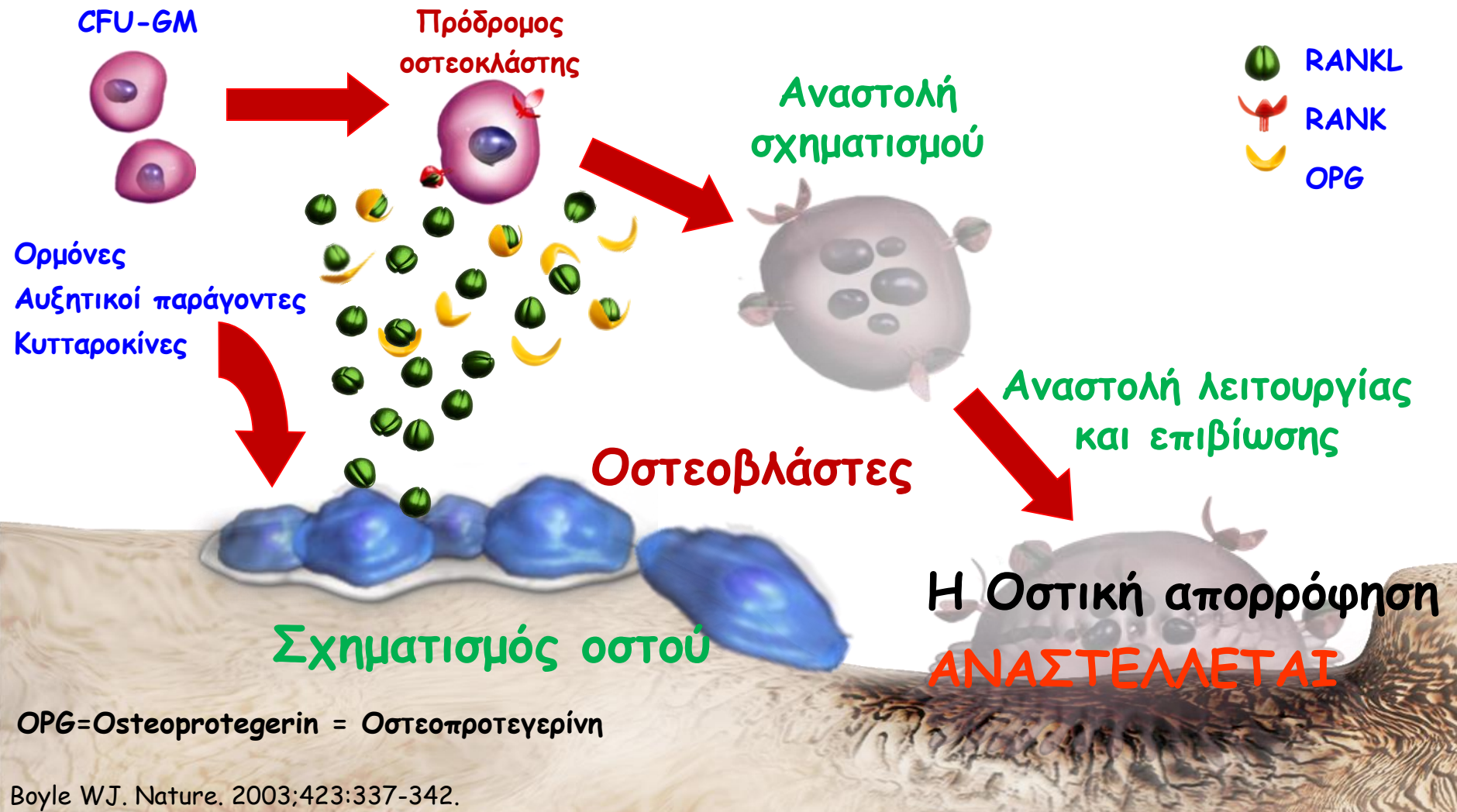
Οστική ανακατασκευή: Οδός RANKL/RANK/OPG



Ο RANK Ligand είναι ο κύριος μεσολαβητής της οστικής απορρόφησης



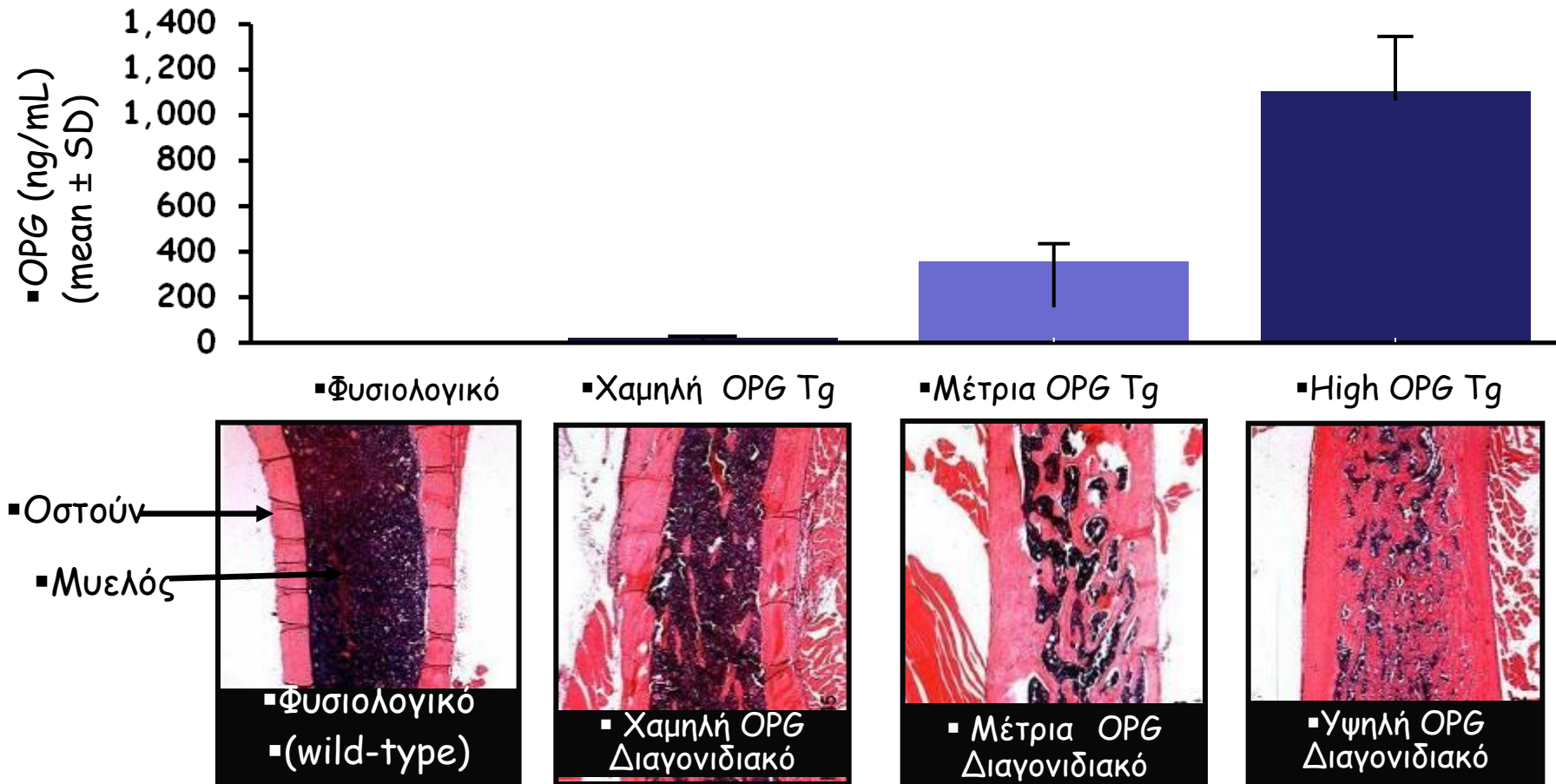
OPG=υποδοχέας που εμποδίζει τη σύνδεση του RANKL με RANK





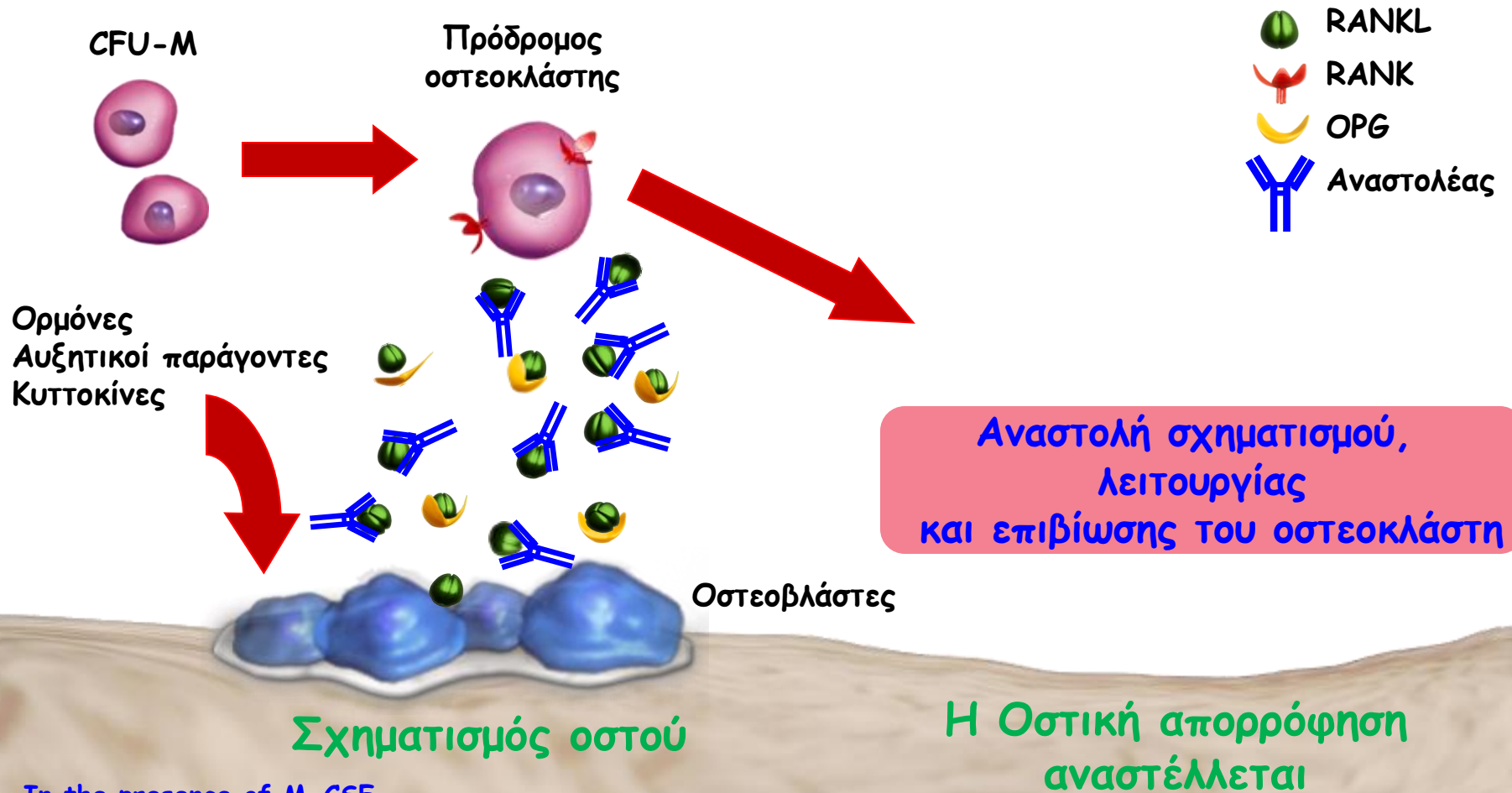
Διαγονιδιακά OPG ποντίκια:

Αυξημένη OPG ορού = αυξημένη οστική μάζα



Tg = transgenic

Αναστολή RANKL = αναστολή σχηματισμού, λειτουργίας και επιβίωσης οστεοκλάστων

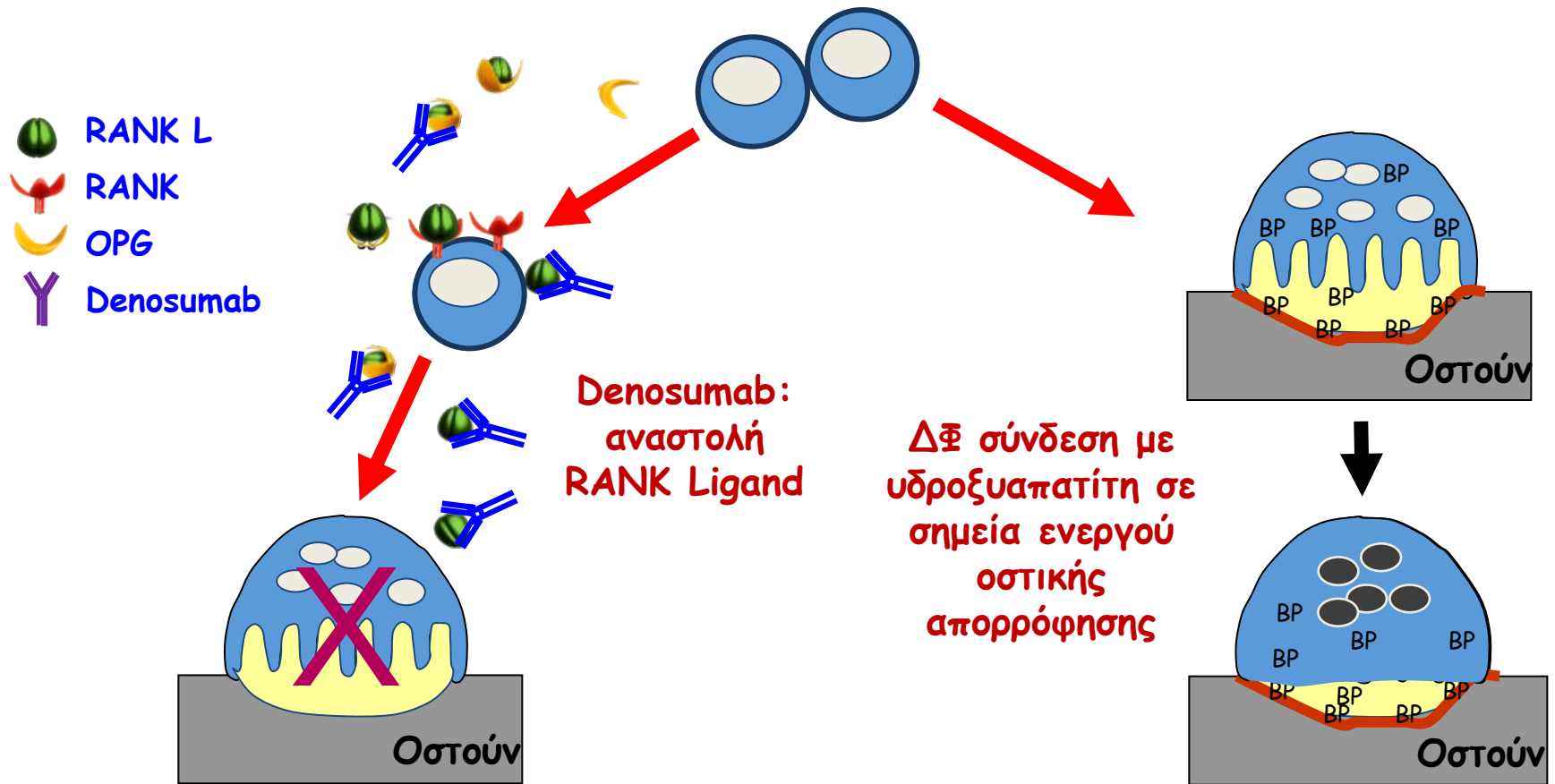


In the presence of M-CSF

CFU-M = colony forming unit macrophage

M-CSF = macrophage colony stimulating factor

Διαφορά μηχανισμού Denosumab και Διφωσφονικών



Denosumab: αναστολή σχηματισμού, λειτουργίας και επιβίωσης οστεοκλάστη

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

Ερώτημα 2º

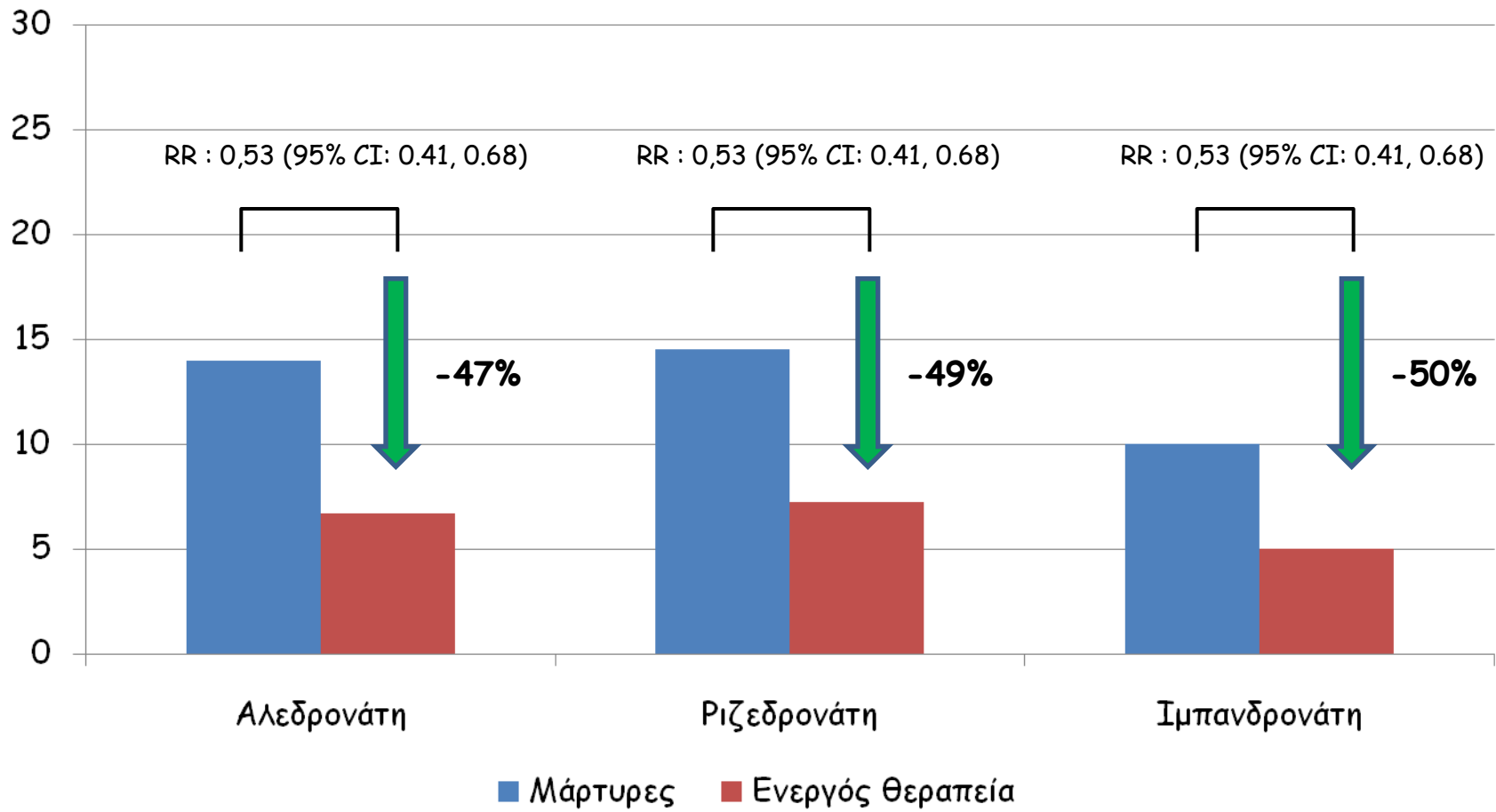
**Η δράση των κυκλοφορούντων
αντιοστεοκλαστικών φαρμάκων
δεν είναι επαρκής;**



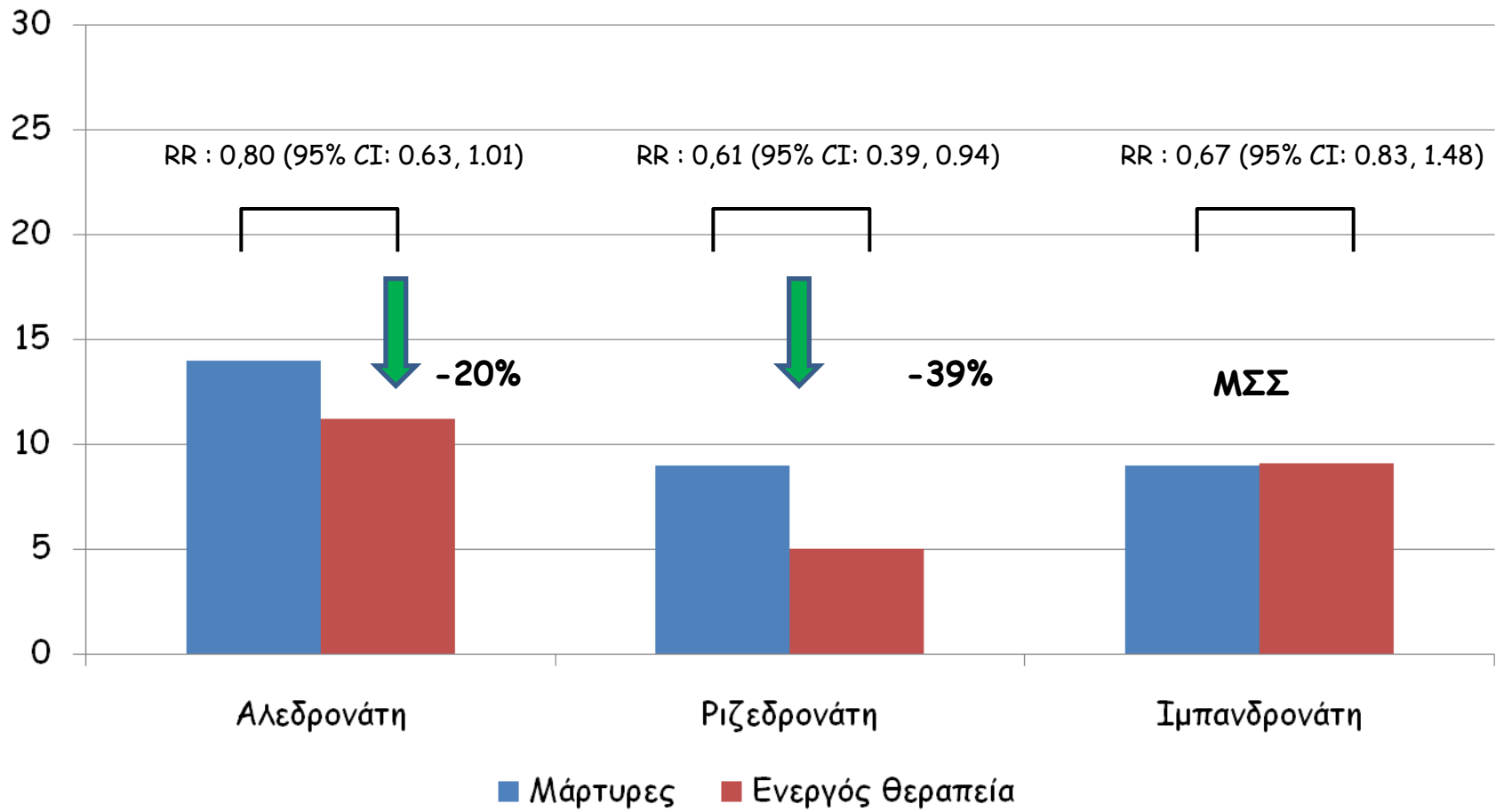
Δήμο

Δεν επαρκεί η δράση των συνηθών
αντιοστεοπορωτικών φαρμάκων;

3 χρόνια: Μείωση κινδύνου σπονδυλικών καταγμάτων



3 χρόνια: Μείωση κινδύνου μη σπονδυλικών καταγμάτων



Μείωση κινδύνου καταγμάτων από Ζολεδρονικό

Table 2. Relative Risk of Fracture Incidence in the Two Study Groups.*

Type of Fracture	Placebo <i>no. of patients (%)</i>	Zoledronic Acid	Relative Risk or Hazard Ratio (95% CI)†	P Value
Primary end points				
Morphometric vertebral fracture (stratum 1)	310 (10.9)	92 (3.3)	0.30 (0.24–0.38)	<0.001
Hip fracture	88 (2.5)	52 (1.4)	0.59 (0.42–0.83)	0.002
Secondary end points				
Nonvertebral fracture	388 (10.7)	292 (8.0)	0.75 (0.64–0.87)	<0.001
Any clinical fracture	456 (12.8)	308 (8.4)	0.67 (0.58–0.77)	<0.001
Clinical vertebral fracture	84 (2.6)	19 (0.5)	0.23 (0.14–0.37)	<0.001
Multiple (≥ 2) morphometric vertebral fractures (stratum 1)	66 (2.3)	7 (0.2)	0.11 (0.05–0.23)	<0.001

Αχιλλέα

Συμφωνείς ότι τα διφωσφονικά
δεν καλύπτουν τη νόσο;

**Κανένα φάρμακο
δεν μπορεί να καλύψει 100% μια νόσο.**

**Στην Οστεοπόρωση πιστεύουμε ότι
μια θεραπεία απέτυχε όταν:**

- α) Συμβεί ένα κάταγμα**
- β) Μειωθεί η οστική μάζα**
- γ) Δεν αυξηθεί η οστική μάζα**
- δ) Σε προοδευτική απώλεια ύψους**
- ε) Σε εμφάνιση ΑΕς**

και όλα αυτά είναι λάθος διότι:

**Κάταγμα που συμβαίνει τον 1ο χρόνο
οστεοπόρωσης δεν έχει καμμία σχέση με την θεραπεία διότι:**

**α) Σε μία σοβαρή οστεοπόρωση μερικοί σπόνδυλοι
θα υποστούν κάταγμα ανεξάρτητα από θεραπεία!**

**β) Καμμία θεραπεία δεν προλαβαίνει να δράσει τόσο γρήγορα
ώστε να αποτρέψει το κάταγμα
σε έναν ήδη εύθραυστο σπόνδυλο!**

**γ) Αλλά και οι πλέον επιτυχημένες θεραπείες
μειώνουν τον κίνδυνο κατάγματος το περισσότερο κατά 60%
μετά από 3 χρόνια συνεχούς χορήγησης**

**Η μείωση της οστικής μάζας
αλλά και η σταθεροποίηση της οστικής μάζας
μπορεί να οφείλεται:**

α) Σε πρόβλημα του μηχανήματος DEXA

β) Σε πρόβλημα του τεχνικού που έκανε την DEXA

**γ) Τα αντιοστεολυτικά φάρμακα σταματούν
σε πρώτη φάση την αυξημένη οστική αναδόμηση
και μετά η δράση τους αυτή δίδει τον καιρό στο οστόν
να δημιουργήσει ξανά φυσιολογικό οστόν.**

Η προοδευτική απώλεια ύψους μπορεί να οφείλεται:

**α) Σε οστεοαρθρικές αλλοιώσεις και
παραμορφώσεις της σπονδυλικής στήλης**

**β) Στην αφυδάτωση των μεσοσπονδυλίων δίσκων
λόγω γήρατος**

**Το μόνο σίγουρο είναι ότι
μια θεραπεία θεωρείται ότι απέτυχε
και διακόπτεται
μόνο όταν δημιουργήσει
ανεπιθύμητες ενέργειες!!!**

**Πριν όμως αποφασίσουμε ότι
μια θεραπεία με Διφωσφονικά απέτυχε
θα πρέπει να είμαστε σίγουροι για την εκπλήρωση
4 βασικών προϋποθέσεων:**

1. Ελαβε ο ασθενής επαρκή βιταμίνη D και Ca;

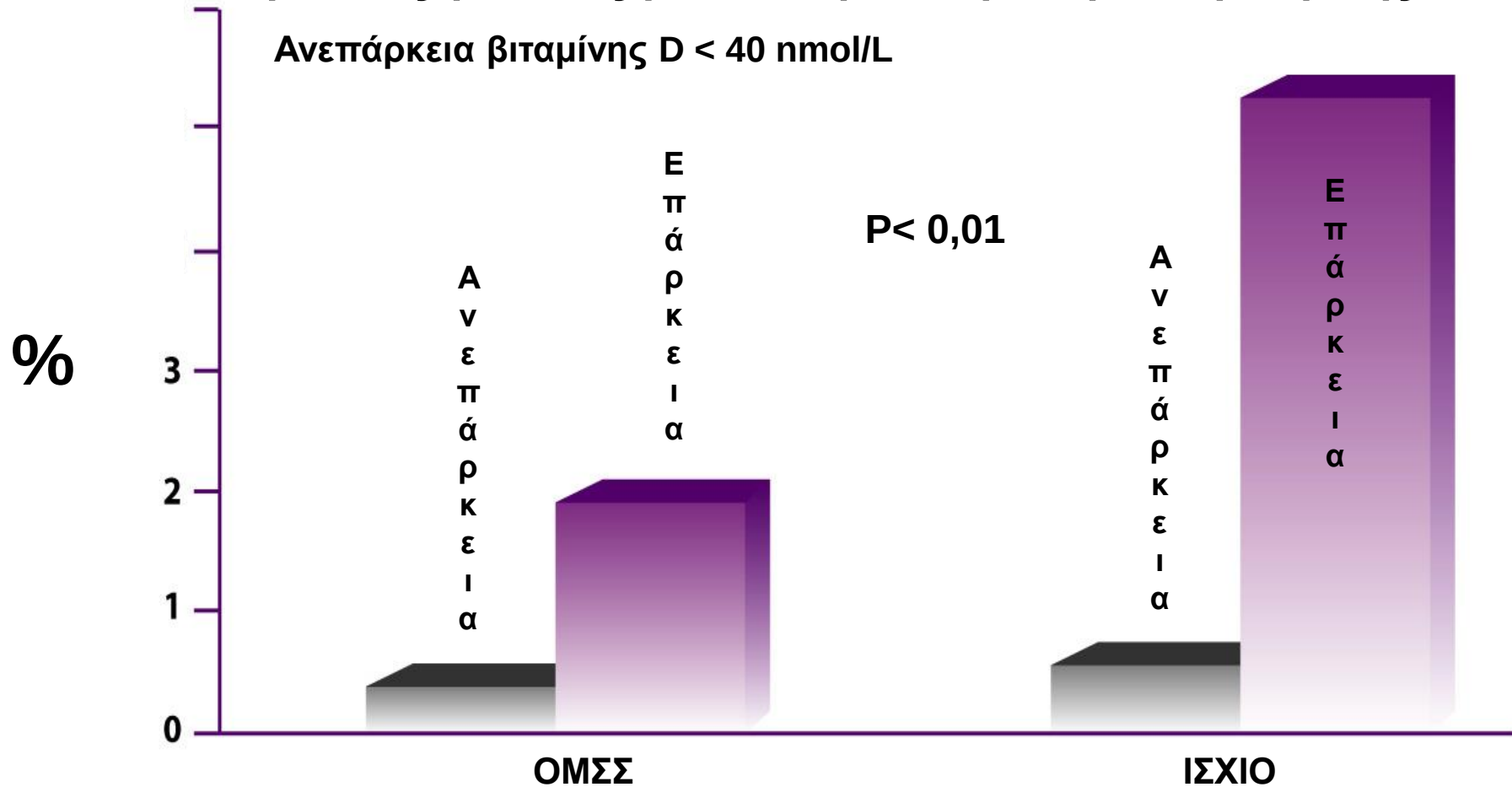
2. Ελαβε σωστά το φάρμακό του;

3. Ελαβε το σωστό Διφωσφονικό;

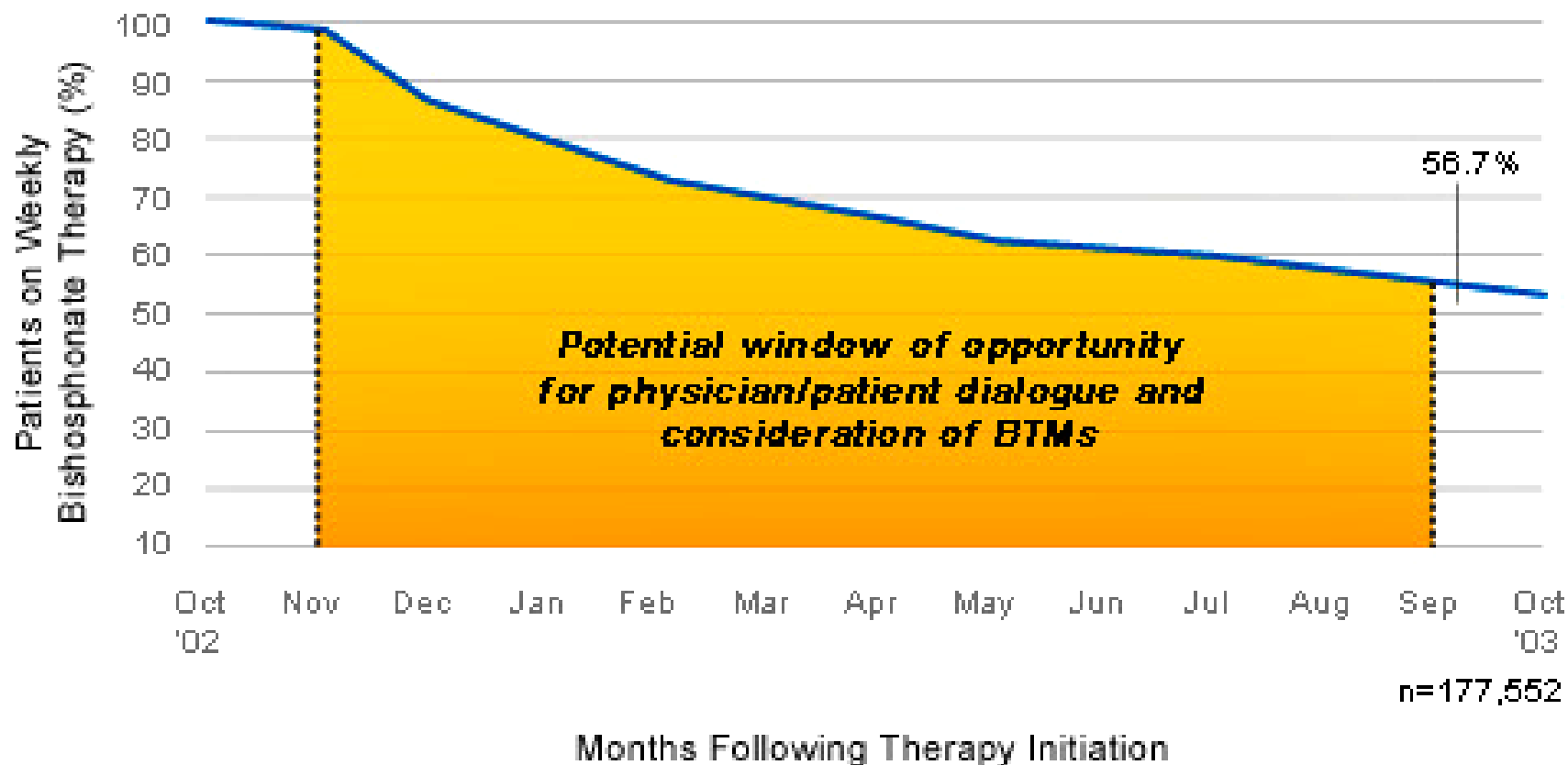
4. Εχει την σωστή πάθηση;

Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D μειώνει την αποτελεσματικότητα των διφωσφονικών

Μεταβολή επί % της Οστικής Πυκνότητας μετά χορήγηση Ετιδρονάτης σε 58 οστεοπορωτικές γυναίκες με ανεπάρκεια ή επάρκεια βιταμίνης D



Ελαβε σωστά το φάρμακό του;



**Μελέτη σε 177.552 ασθενείς
δείχνει την μείωση της συμμόρφωσης των ασθενών
στη από του στόματος λήψη διφωσφονικών!!!**

Ελαβε το σωστό διφωσφονικό;

Fracture Risk Reduction by Bisphosphonates*

Data not from comparative trials

Fracture Type	Relative Risk Reduction (95% CI)			
	Alendronate ¹	Risedronate ¹	Ibandronate ²	Zolendronate ³
Vertebral	44% (32 to 54%)	39% (25 to 50%)	50% (26 to 66%)	70% (62 to 77%)
Hip	38% (2 to 60%)	26% (7 to 41%)	NS	41% (17 to 58%)
Wrist	33% (-31 to 66%)	32% (-8 to 57%)	NS	19% (-6 to 38%)
Other Non-Vertebral	19% (3 to 32%)	24% (9 to 36%)	NS	25%** (13 to 36%)

NS = non-significant, * Data not from comparative trials, ** Includes wrist and hip fracture results

1. Stevenson M, et al (2006) Analyses of the cost-effectiveness of pooled alendronate and risedronate, compared with strontium ranelate, raloxifene, etidronate and teriparatide. Sheffield: School of Health and Related Research (SchARR))

2. Chesnut CH, et al. Curr Med Res Opin. 2005;21(3):391-401. 3. Black DM, et al. N Engl J Med. 2007;356:1809-1822.

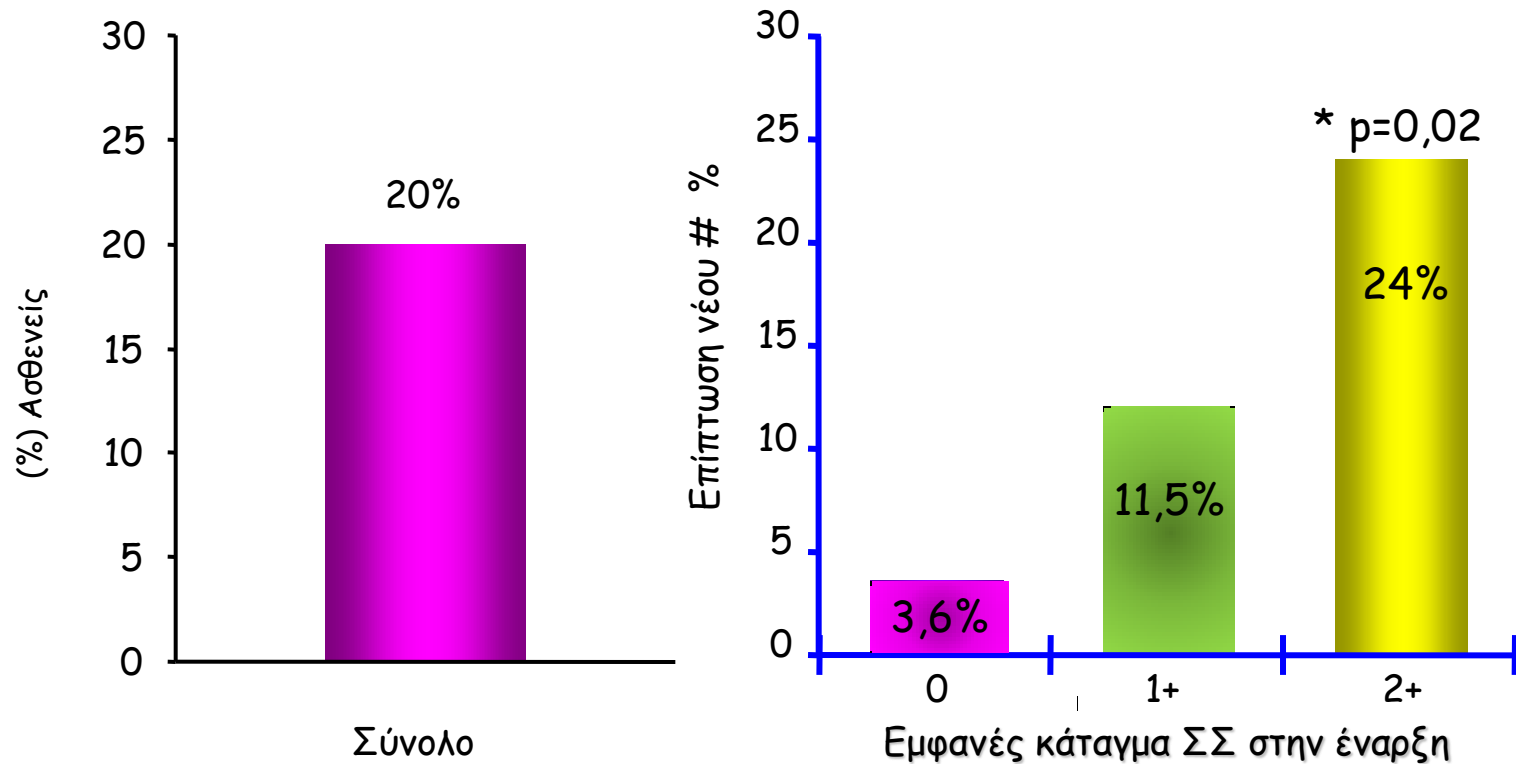
**Εχει πρωτοπαθή
μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση
ή άλλη νόσο που προκαλεί
δευτεροπαθή οστεοπόρωση;**



Δήμο

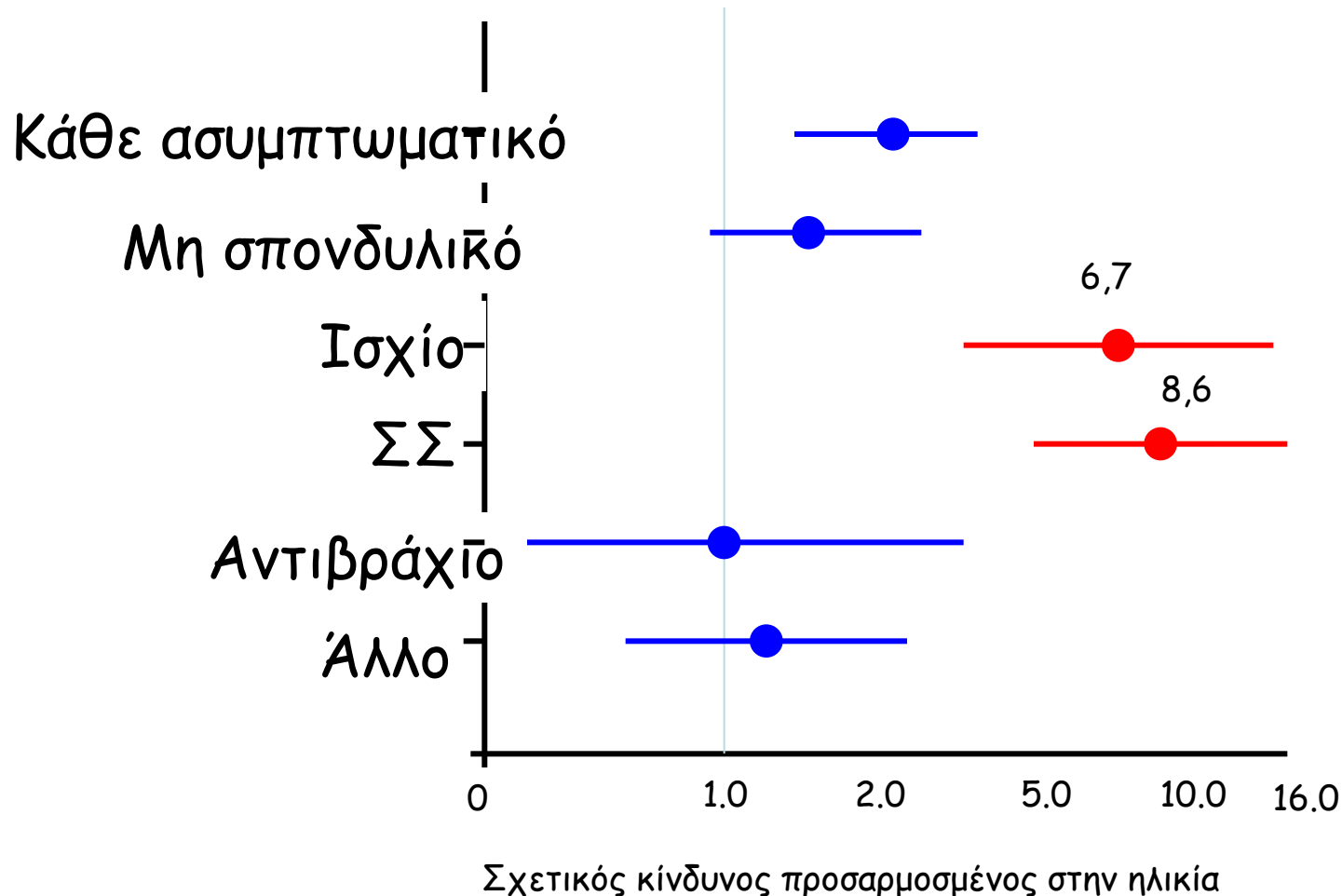
Είναι αποδεκτά τα χαμηλά ποσοστά αντικαταγματοτικής δράσης και αν όχι έχει να δείξει κάτι καλύτερο το PROLIA;

1/5 ΜΕ γυναίκες με μορφομετρικό σπονδυλικό κάταγμα θα έχουν ένα επιπλέον σ ένα έτος αν δεν πάρουν θεραπεία



*p<0.05, vs. Χωρίς φανερό κάταγμα ΣΣ (αυξημένος κίνδυνος 12 φορές)

Θνησιμότητα συνεπεία κλινικών καταγμάτων (FIT)



6459 ΜΟ γυναίκες ηλικίας 55-81 , μέση χρόνο παρακολούθησης 3,8 έτη

Το κόστος της οστεοπόρωσης είναι
μεγαλύτερο από πολλά άλλα νοσήματα

Αριθμός ημερών νοσηλείας (άνδρες και γυναίκες)
Ελβετία 1992:

701,000 Για οστεοπόρωση

891,000 Για ΧΑΠ

533,000 Για εγκεφαλικό

328,000 Για έμφραγμα

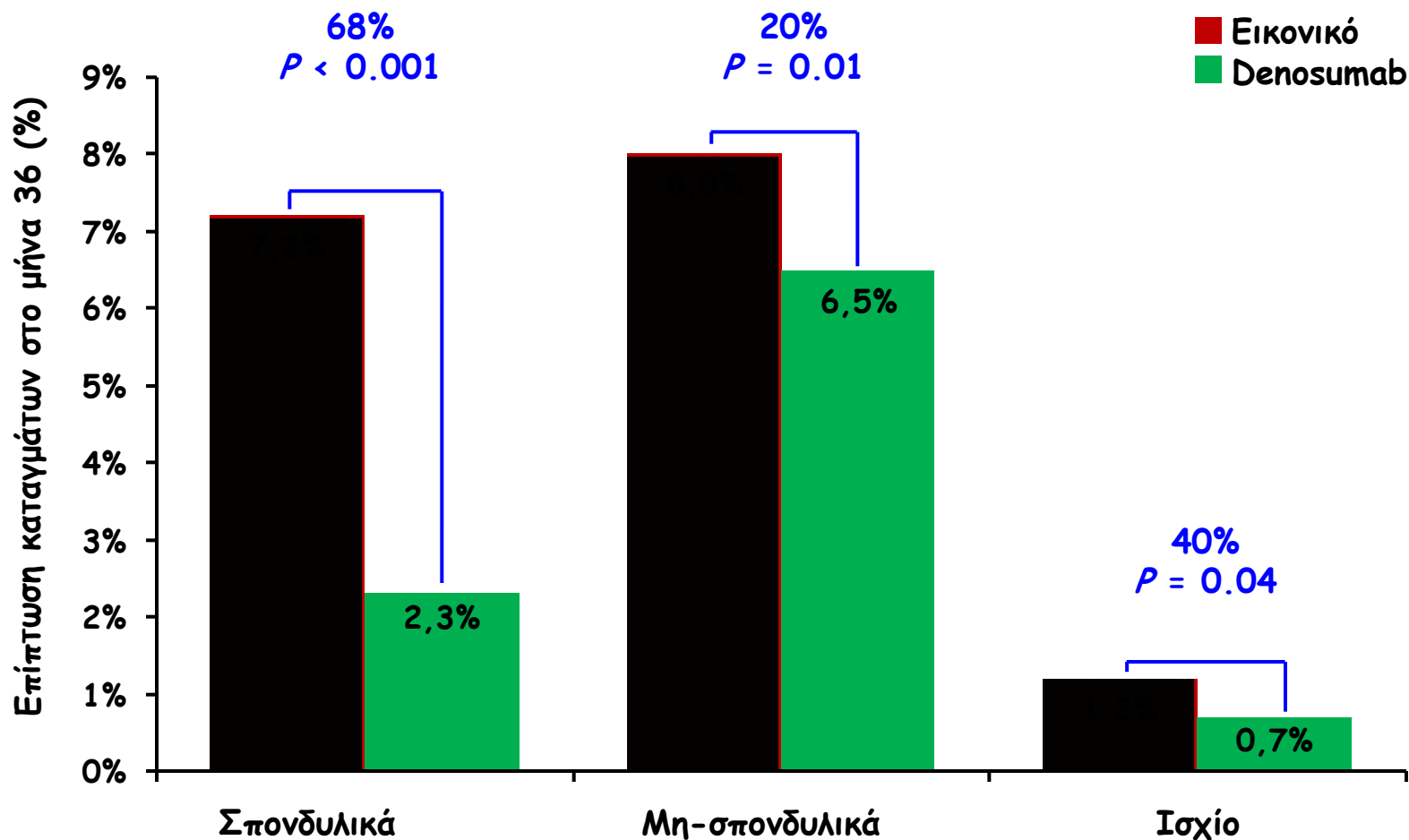
201,000 Για καρκίνο μαστού

Οικονομική επιβάρυνση

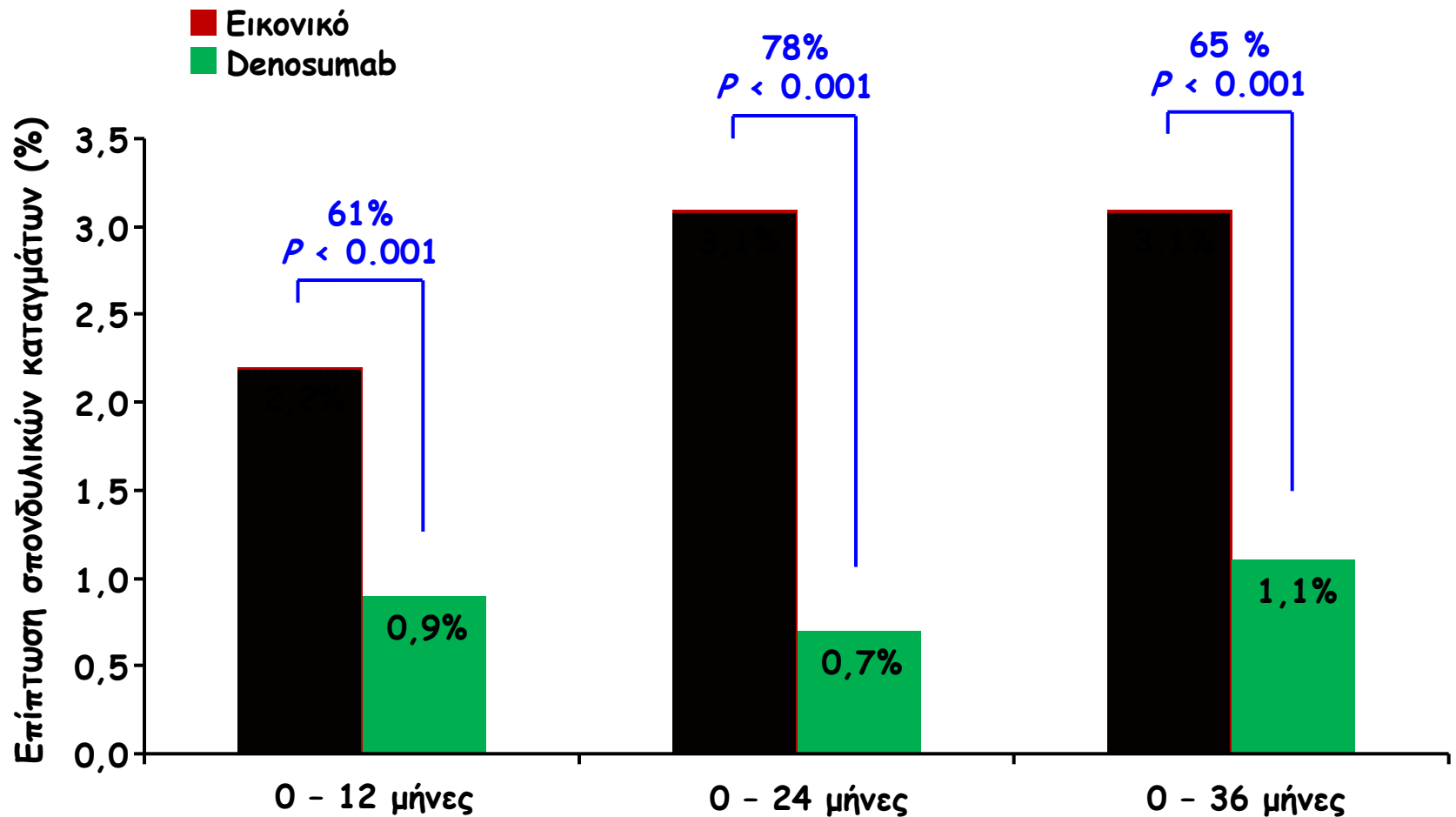
Το ετήσιο κόστος θεραπείας οστεοπόρωσης στις ΗΠΑ είναι παρόμοιο με αυτό των καρδιαγγειακών νοσημάτων και του ασθματος

Νόσος	Επίπτωση (Εκατομύρια)	Ετήσιο άμεσο κόστος + νοσηλείες (US\$ δις.)
Καρδιαγγειακά	4.6	20.3
Οστεοπόρωση	10	13.8
Άσθμα	15	7.5

FREEDOM: Μείωση κινδύνου καταγμάτων στους 36 μήνες



FREEDOM: Μείωση κινδύνου νέων σπονδυλικών



Αχιλλέα

Είναι τόσο χαμηλά τα ποσοστά
της αντικαταγματικής δράσης
των διφωσφονικών;

Τότε τι θεραπεύουμε τόσα χρόνια;

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

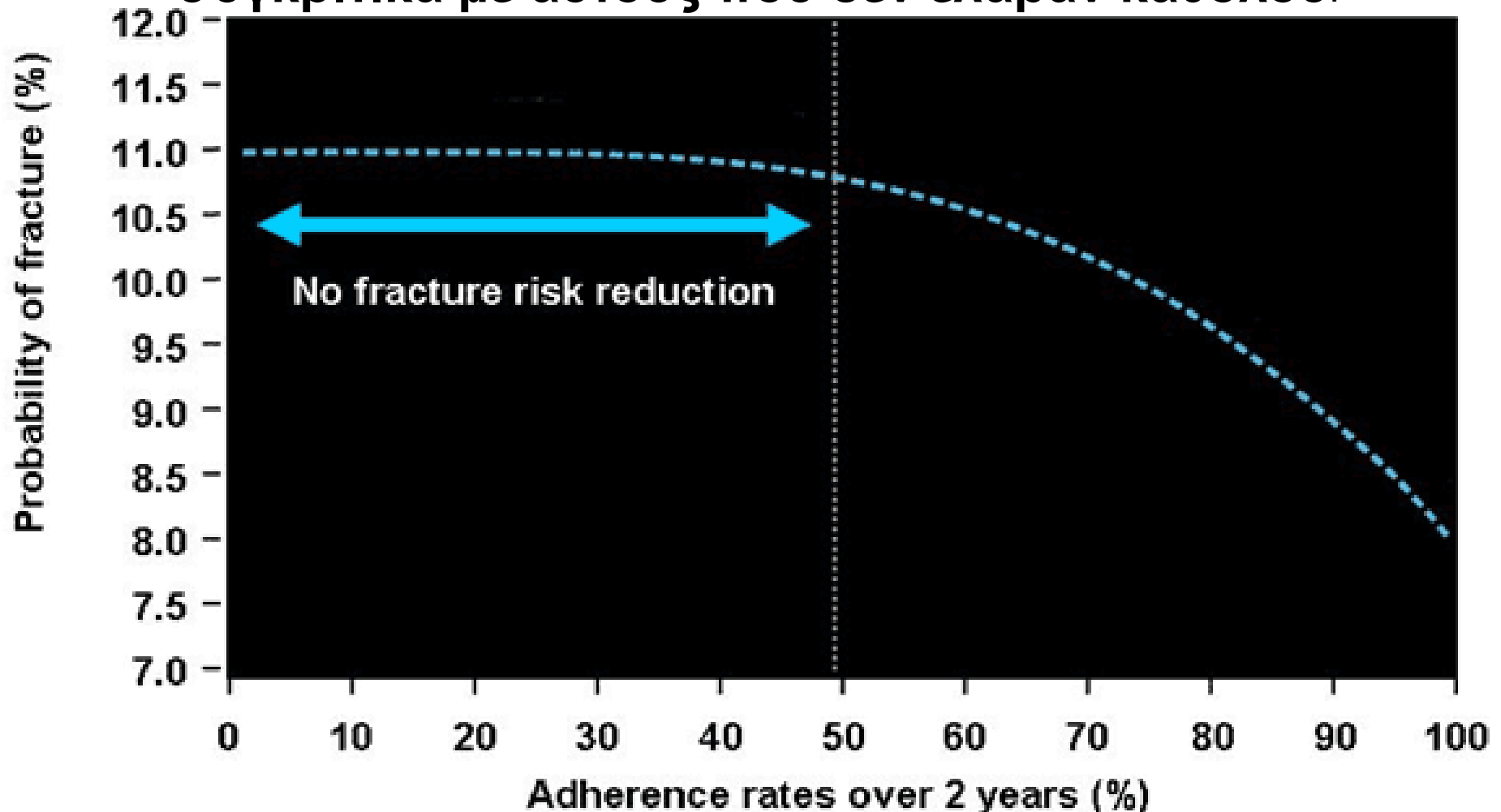
Ethel S Siris et al.,

Journal of Bone and Mineral Research, Vol. 26, No. 1, January 2011, pp 3–11

**Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι στις ΗΠΑ
η per os χορήγηση διφωσφονικών
στην 8ετία 2001 έως 2009
απέτρεψε τη δημιουργία 144.670 καταγμάτων.**

Με συμμόρφωση στη θεραπεία κάτω του 50%

**Οι ασθενείς που έλαβαν το 50% της θεραπείας τους
είχαν οριακή μείωση καταγμάτων
συγκριτικά με αυτούς που δεν έλαβαν καθόλου!**



Συμπέρασμα

**Η αποτελεσματικότητα μιας θεραπείας
δεν εξαρτάται μόνο από τα φάρμακα
εξαρτάται και από τον ασθενή!!!**



Ερώτημα 3^ο

Είναι ασφαλές να χορηγούμε
βιολογικούς παράγοντες
για μια ήπια νόσο όπως
η οστεοπόρωση;

ΤΗΛΕΨΗΦΟΦΟΡΙΑ 2^Η

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



Αχιλλέα

Αν σκεφτόσουν να συνταγογραφήσεις
το PROLIA θα φοβόσουν τις πιθανές
παρενέργειες;

**Αν ήταν να συνταγογραφήσω ανάλογα
με τις Ανεπιθύμητες Ενέργειες (ΑΕς)
όπως συνταγογραφώ Διφωσφονικά
έτσι θα συνταγογραφούσα και Denosumab**

ΔΙΟΤΙ

**Εάν εξαιρέσουμε τις ανεπιθύμητες ενέργειες
από τον οισοσφάγο των per os διφωσφονικών
και κάποια ευαισθησία στις λοιμώξεις του Denosumab
κατά τα άλλα τα φάρμακα δεν διαφέρουν από πλευράς ΑΕς**

Δήμο

Είναι αλήθεια ότι δεν προκαλούνται
λοιμώξεις με το PROLIA
και αν ναι πως εξηγείται αυτό για ένα
βιολογικό παράγοντα;

Κίνδυνος λοιμώξεων και οστεοπόρωσης

- Σε > 8000 ΜΕ ↑ επίπτωση ΣΕ

Denosumab τάση ↓ κινδύνου ΣΕ Cummings SR NEJM 2009
JCEM 2008

- Σε 1700 ΜΕ εμφάνιση ΣΕ
- Σε 1700 ΜΕ εμφάνιση ΣΕ

- Σε 1700 ΜΕ εμφάνιση ΣΕ

- Σε 1700 ΜΕ εμφάνιση ΣΕ

- Σε 1700 ΜΕ εμφάνιση ΣΕ

- Σε 1700 ΜΕ εμφάνιση ΣΕ

- Σε 1700 ΜΕ εμφάνιση ΣΕ

- Σε 1700 ΜΕ εμφάνιση ΣΕ

FREEDOM: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανεπιθύμητες ενέργειες	Εικονικό n (%) (n = 3876)	Denosumab, n (%) (n = 3886)	<i>P</i>
Σύνολο ανεπιθύμητων ενεργειών	3607 (93.1)	3605 (92.8)	0.91
Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες	972 (25.1)	1004 (25.8)	0.61
Θάνατοι	90 (2.3)	70 (1.8)	0.08
Αποχώρηση λόγω ΑΕ	81 (2.1)	93 (2.4)	0.39
Διακοπή του φαρμάκου λόγω ΑΕ	202 (5.2)	192 (4.9)	0.55

FREEDOM: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανεπιθύμητες ενέργειες	Εικονικό n (%) (n = 3876)	Denosumab n (%) (n = 3886)
Ανεπιθύμητες ενέργειες		
Λοιμώξεις	2108 (54.4)	2055 (52.9)
Νεοπλάσματα	166 (4.3)	187 (4.8)
Αντίδραση στο σημείο έγχυσης	26 (0.7)	33 (0.8)
Κλινική υπασβεστιαμία	3 (0.1)	0 (0)
Καθυστέρηση στην επούλωση καταγμάτων	4 (0.1)	2 (0.05)
Κάταγμα μηριαίου	3 (0.1)	0 (0)
Κάταγμα βραχιονίου	1 (0.03)	0 (0)
Οστεονέκρωση κάτω γνάθου	0 (0)	0 (0)
Ανεπιθύμητες ενέργειες συχνότητα $\geq 2\%$ και $P \leq 0.05$		
Έκζεμα	65 (1.7)	118 (3.0)
Πτώση*	219 (5.7)	175 (4.5)
Μετεωρισμός	53 (1.4)	84 (2.2)

*Αποκλείονται οι πτώσεις που έγιναν την ίδια μέρα με το κάταγμα

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 $\geq 0.1\%$ και $P \leq 0.01$			
Κυτταρίτιδα (+ ερυσίπελας)	1 (< 0.1)	12 (0.3)	0.002
Διάσειση	11 (0.3)	1 (< 0.1)	0.004

STAND: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανεπιθύμητες ενέργειες, n(%)	Αλενδρονάτη 70 mg QW (n = 249)	Denosumab 60 mg Q6M (n = 253)
Οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια	196 (78,7)	197 (77,9)
Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες*	16 (6,4)	15 (5,9)
Ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της μελέτης	2 (0,8)	3 (1,2)
Θάνατοι	0 (0,0)	1 (0,4)
Επιλεγμένες ανεπιθύμητες ενέργειες		
Κλινικά κατάγματα	4 (1,6)	8 (3,2)
Γαστρεντερικές διαταραχές	60 (24,1)	58 (22,9)
Υπασβεσταιμία	0 (0)	0 (0)
Λοιμώξεις	93 (37,3)	111 (43,9)
Νεοπλάσματα (καλοήθη ή κακοήθη)	9 (3,6)	9 (3,6)
Επιλεγμένες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες		
Λοιμώξεις	3 (1,2)	1 (0,4)
Νεοπλάσματα (καλοήθη ή κακοήθη)	3 (1,2)	3 (1,2)

Οστεονέκρωση της γνάθου



J Dent Res. 2011 Apr;90(4):433-8. Epub 2011 Feb 11.

ONJ in two dental practice-based research networks.

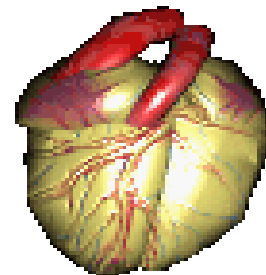
Fellows JL, Rindal B, Barasch A, Gullion CM, Ahlstrom DJ, Richman J; DPBRN Collaborative Group

Abstract

The incidence of osteonecrosis of the jaw (ONJ) in the population is low, but specifics are unknown. Potential risk factors include bisphosphonate treatment, steroid treatment, osteoporosis, and head/neck radiation. A Dental Practice-Based Research Network study estimated ONJ incidence and odds ratios for bisphosphonate exposure and other risk factors using a key word search and manual reviews of electronic records for adults aged ≥ 35 yrs enrolled during 1995-2006 in two health-care organizations. We found **16 ONJ** cases among 572,606 cohort member-years. Additional cases were identified through dental plan resources. Among 23 cases (0.63 per 100 patient years), 20 (87%) had at least one risk factor, and six (26%) had received oral bisphosphonates. **Patients with oral bisphosphonates were 15.5 (CI, 6.0-38.7) more likely to have ONJ than non-exposed patients**; however, the sparse number of ONJ cases limits firm conclusions and suggests that the absolute risks for ONJ from oral bisphosphonates is low.

When these researchers considered only individuals who had used oral bisphosphonates, the incidence of ONJ went up to **4.1 per 100,000 person-years** (range, 3.0 to 6.3).

Κολπική μαρμαρυγή



Μελέτη HORIZON-PFT study:

Ζολεδρονάτη (Aclasta): 3ετής κλινική μελέτη στην οστεοπόρωση

Συχνότητα σοβαρού AF : 1,3 / 0,5 % ($p < 0,001$ vs εικονικό)

Συχνότητα AF γενικώς: 2,4 %

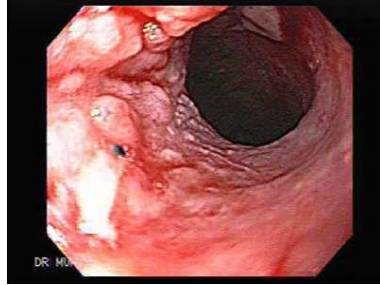
Black DM. *N Engl J Med* 2007;356:1809-22.

Επιδημιολογικές μελέτες:

Βρετανία (719 γυναίκες με μαρμαρυγή και 966 ομάδα ελέγχου):

Ποσοστό λήψης αλενδρονάτης: 6,5% στους ασθενείς και 4,1% στην ομάδα ελέγχου
($p = 0,03$) Heckbert S, et al. *Arch Intern Med* 2008;168:826-31.

Καρκίνος οισοφάγου



Reports of Esophageal Cancer with Oral Bisphosphonate Use

N ENGL J MED 360;1 NEJM.ORG JANUARY 1, 2009

October 1995 through **mid-May 2008**, the FDA received reports of **23 patients** in the US receiving a diagnosis of **esophageal cancer**, with **alendronate as the suspect drug** (in 21 patients) or the concomitant drug (in 2 patients).

31 patients from Europe and Japan were reported as having received a diagnosis of **esophageal cancer** after using **alendronate** (the **suspect drug in 21** of the patients). Risedronate, ibandronate, etidronate, or a combination thereof were suspect drugs in six cases, and bisphosphonates were concomitant drugs in four cases. Six deaths were reported.

Oral bisphosphonates and risk of cancer of oesophagus, stomach, and colorectum: case-control analysis within a UK primary care cohort

Results The incidence of oesophageal cancer was increased in people with one or more previous prescriptions for oral bisphosphonates compared with those with no such prescriptions (relative risk 1.30, 95% confidence interval 1.02 to 1.66; $P=0.02$). Risk of oesophageal cancer was significantly higher for 10 or more prescriptions (1.93, 1.37 to 2.70) than for one to nine prescriptions (0.93, 0.66 to 1.31) (P for heterogeneity=0.002), and for use for over 3 years (on average, about 5 years: relative risk v no prescription, 2.24, 1.47 to 3.43). Risk of oesophageal cancer did not

Υποτροχαντήρια-διαφυσσιακά κατάγματα του μηριαίου

Low-Energy Femoral Shaft Fractures

Retrospective 2002-2007

Hospital for Special Surgery, New York,

Η μακρά χρήση (μέση τιμή 6,9 έτη) αλενδρονάτης
OR: 139,33 (95% CI 19,0-939,4) $p < 0,0001$

Κανένας ασθενής με άλλο διφωσφονικό



Bisphosphonate Use and the Risk of Subtrochanteric Fractures in Older Women



What's the problem?

February 23, 2011 - Breaking News: [A study published today in the Journal of the American Medical Association](#) reports that the long-term use of bisphosphonates such as [Actonel](#), [Aredia](#), [Boniva](#), [Fosamax](#), and [Zometa](#) increases the risk for atypical (subtrochanteric or femoral shaft) fractures in older women

femoral shaft fracture (**adjusted odds ratio, 2.74**; 95% confidence interval, 1.25-6.02). A reduced risk of typical osteoporotic fractures occurred among women with more than 5 years of bisphosphonate therapy (adjusted odds ratio, 0.76; 95% confidence interval, 0.63-0.92). Among 52,595 women with at least 5 years of bisphosphonate therapy, a subtrochanteric or femoral shaft fracture occurred in 71 (0.13%) during the subsequent year and 117 (0.22%) within 2 years.



Για να μην πούμε για.....

Φλεγμονές οφθαλμού : Μη ειδική επιπεφυκίτιδα
Ιρίτιδα
Επισκληρίτιδα και σκληρίτιδα



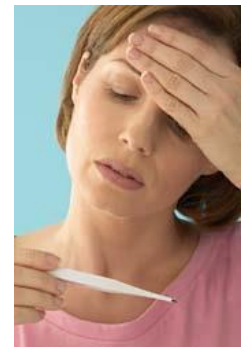
0,046 -1%

Έντονα μυικά οστικά άλγη



Αντίδραση οξείας φάσης

Νεφρική λειτουργία ?







Αχιλλέα

Δεν φοβάσαι μετά τα τόσα δημοσιεύματα για τις ανεπιθύμητες ενέργειες των διφωφονικών και των άλλων φαρμάκων μετά από τα 5 χρόνια συνεχούς χορήγησης;

**Τις περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες
των διφωσφονικών τις μαθαίνουμε
πρώτα από τα ΜΜΕ**

Αδυναμικά κατάγματα μηριαίου!!!

**Ολη η ιστορία ξεκινά το 2005
με την δημοσίευση 9 περιπτώσεων**

**Συνεχίζεται με την δημοσίευση 50 ακόμη
περιπτώσεων από τότε μέχρι προ έτους**

**Τα αίτια που συζητήθηκαν κατά καιρούς
είναι περισσότερα από τα κατάγματα!**

**και τελειώνει με την δημοσίευση του Abrahamsen και συν.(1)
όπου μελέτησε 39.567 ασθενείς που έλαβαν Αλενδρονάτη
και τους συνέκρινε με 158.269 ασθενείς
που δεν έλαβαν διφωσφονικά.**

**Αδυναμικά κατάγματα πάθαιναν είτε λάμβαναν Αλενδρονάτη
3 μήνες είτε 9 χρόνια.**

**Κατά τους συγγραφείς φαίνεται ότι το αίτιο είναι
η οστεοπόρωση που έχουν και όχι το φάρμακο!**

**Στα ίδια αποτελέσματα κατέληξαν
2 ομάδες ειδικών, από Ευρώπη και Αμερική(2,3)
και το ζήτημα έληξε!!!**

(1)Abrahamsen B.et al., The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2010.
Vol. 95, No. 12 5258-5265.(2) Rizzoli R, et Osteoporos Int. 2011 Feb;22(2):373-90.
(3) : Shane E,et al., J Bone Miner Res. 2010 Nov;25(11):2267-94

Οστεονέκρωση της κάτω γνάθου!

**Κλασικό τηλεφώνημα
ασθενούς:**

**Ο οδοντίατρος μου είπε
να κόψω τη θεραπεία για την οστεοπόρωση
διότι θα μου καταστρέψει τα δόντια!
Τι να κάνω;**

**Το 2004, μια ομάδα οδοντιάτρων
ανακοίνωσε ότι καρκινοπαθείς που ελάμβαναν
διφωσφονικά για τις οστικές τους μεταστάσεις
παρουσίασαν οστεονέκρωση κάτω γνάθου
μετά από οδοντιατρική επέμβαση!**

Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg,TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases.J Oral Maxillofac Surg. 2004 May;62(5): 527-34.

**Η συχνότητα της οστεονέκρωσης της γνάθου
σε ασθενείς οστεοπορωτικούς
είναι 1 στα 100.000 ανθρωπο-έτη**

αλλά

**Η συχνότητα της οστεονέκρωσης της γνάθου
σε φυσιολογικά άτομα
είναι άγνωστη**

**Στην αρχή το θέμα συνδέθηκε
με την επί μακρόν παραμονή
των διφωσφονικών στα οστά,
πρόσφατα όμως το φαινόμενο παρατηρήθηκε
και σε ασθενείς που έλαβαν Denosumab**

Aghaloo TL, Felsenfeld AL, Tetradis S. Osteonecrosis of the jaw in a patient on denosumab. J Oral Maxillofac Surg. 2010 May;68(5):959-63.

**Η πιο πιθανή εξήγηση είναι
η δράση των οστεολυτικών φαρμάκων στα λευκά αιμ.
σε άτομα με μειωμένη ήδη άμυνα
όπως οι καρκινοπαθείς**

Αντιμετώπιση

Σε καρκινοπαθείς:

**1) οδοντιατρικός έλεγχος και θεραπεία
πριν την λήψη αντιοστεολυτικών**

**2) Διακοπή των αντιοστεολυτικών 3 μήνες πριν την
οδοντιατρική επέμβαση.**

Σε οστεοπόρωση:

Καλή στοματική υγεία!

και άλλα όπως:

καρκίνος οισοφάγου,

αρρυθμίες

μικροκατάγματα (microcracks)

και τόσα άλλα...

και κανένας δεν μιλά για την θετική πλευρά της χρόνιας χορήγησης διφωσφονικών όπως:

1) Μείωση του καρκίνου του εντέρου κατά 59%

2) Μείωση του καρκίνου του μαστού κατά 28%!

3) Θεραπεία της νόσου του Paget

4) Θεραπεία της ατελούς οστεογένεσης

5) Θεραπεία της αλγοδυστροφίας

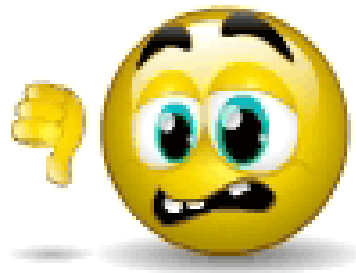
6) Θεραπεία της ισχαιμικής νέκρωσης του ισχίου

7) Θεραπεία της περιοδοντίτιδας

**8) Για την σταθεροποίηση της
ολικής αρθροπλαστικής!**

Συμπέρασμα

**Το αίμα, το σεξ, η βία
και οι παρενέργειες των φαρμάκων,
είναι θέματα πολύ πιο ελκυστικά
για τα ΜΜΕ
παρά τα ευχάριστα νέα!!**



Αχιλλέα

Τι απαντάς για την ασφάλεια φαρμάκων
που παραμένουν στο κόκκαλο για τόσα
χρόνια;

**Εδώ υπάρχει ένας μύθος
ότι δήθεν**

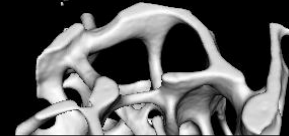
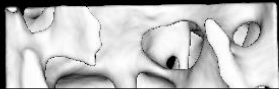
**η υπερβολική καταστολή
του ρυθμού οστικής αναδόμησης
για μεγάλο χρονικό διάστημα
οδηγεί σε βλάβη της ποιότητάς του**

**διότι το οστόύν
δεν ανανεώνεται!**

Εικόνες της μικροαρχιτεκτονικής του σπογγώδους οστού με τη μέθοδο της Micro-CT

Recker R et al *Curr Med Res Opin* 2005;21:185–194.

Placebo: Bone Volume/Total Volume=16.9%



**Καμμία διαφορά μεταξύ
Placebo και 10ετούς χορήγησης Αλενδρονάτης
στην ποιότητα του οστού**

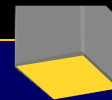
(en face)



(oblique)



(on edge)



31 βιοψίες οστού μετά 10ετή θεραπεία με Αλενδρονάτη

Συμπέρασμα

**Η χρόνια χορήγηση Αλενδρονάτης
δεν βλάπτει την ποιότητα του οστού !!!**



Ερώτημα 4^ο

**Πότε έρχεται η σειρά του PROLIA
στη θεραπευτική στρατηγική;**

ΤΗΛΕΨΗΦΟΦΟΡΙΑ 3^Η

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



Αχιλλέα

Πόσο καιρό θα κρατήσεις τη θεραπεία
με διφωσφονικά ή με στρόντιο
και τι θα κάνεις όταν αποφασίσεις
να διακόψεις τη θεραπεία επειδή
έπιασες το θεραπευτικό σου στόχο;

Μελέτη FLEX

Διπλή τυφλή σε 1099 ασθενείς για 10 χρόνια.

Δύο ομάδες ασθενών

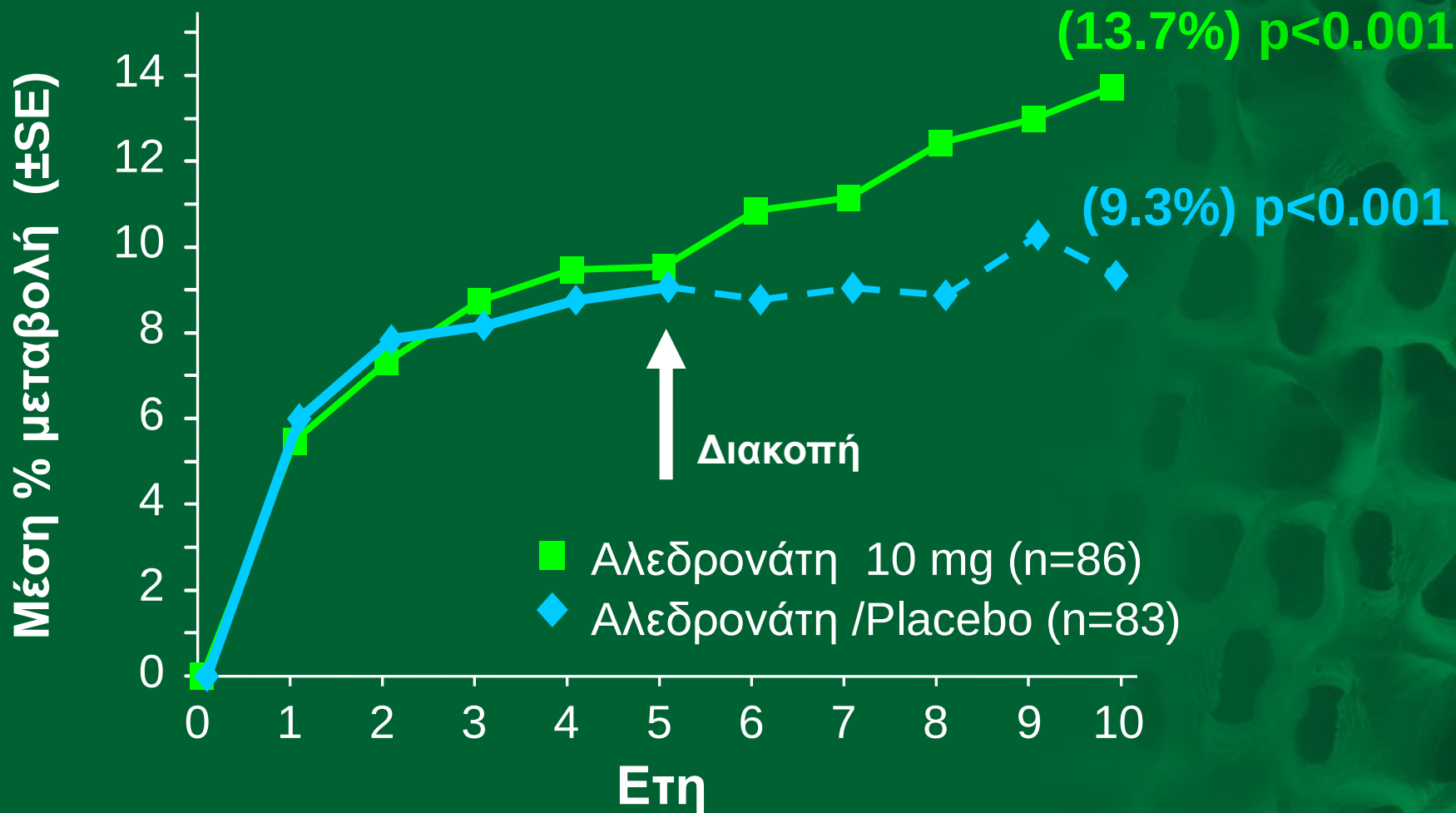
Ομάδα Α : 5 χρόνια Αλενδρονάτη και μετά
διακοπή για άλλα 5 χρόνια

Ομάδα Β : 10 χρόνια Αλενδρονάτη

**Ελεγχος της οστικής πυκνότητας, των
βιοχημικών δεικτών και των καταγμάτων**

Οστική Πυκνότητα στην ΟΜ ΣΣ

Μέση % μεταβολή στα 10 χρόνια ($\pm$ SE)

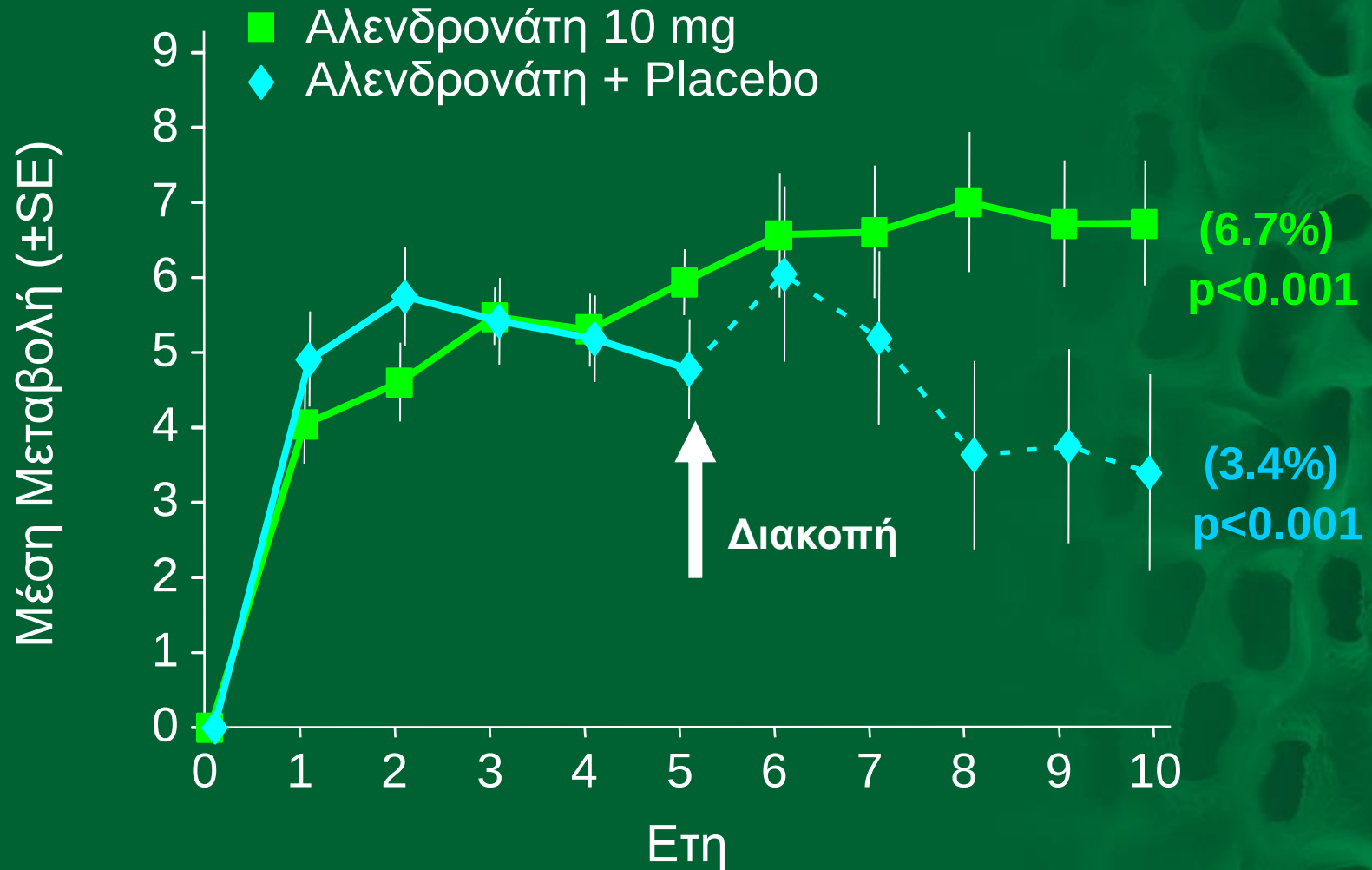


Bone HG et al N Engl J Med 2004;350:1189–1199.

Black D et al.:JAMA December 2006;296(24):2927-2938

Οστική Πυκνότητα στο Ισχίο

Μέση % μεταβολή στα 10 χρόνια ($\pm$ SE)

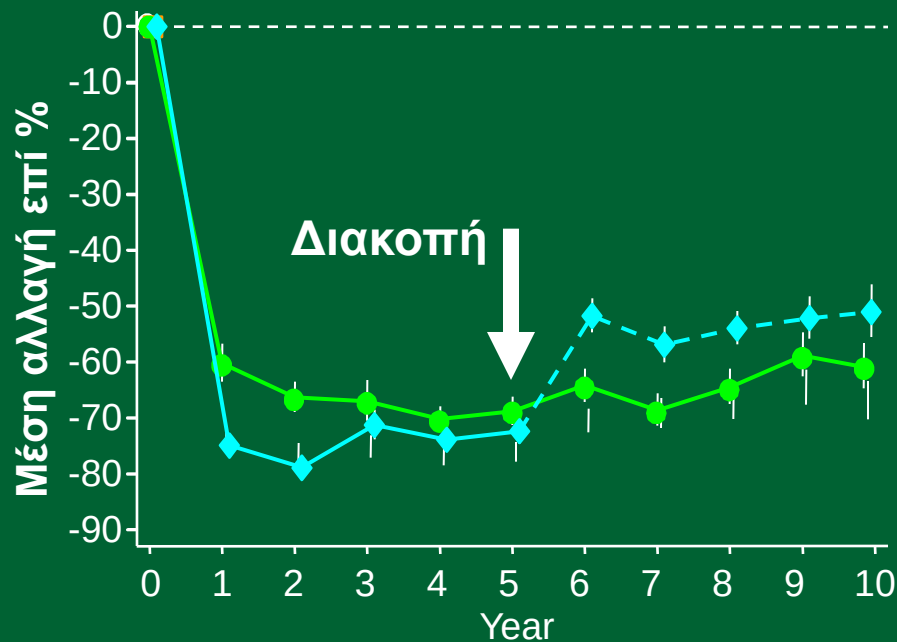


Bone HG et al N Engl J Med 2004;350:1189–1199.

Black D et al.:JAMA December 2006;296(24):2927-2938

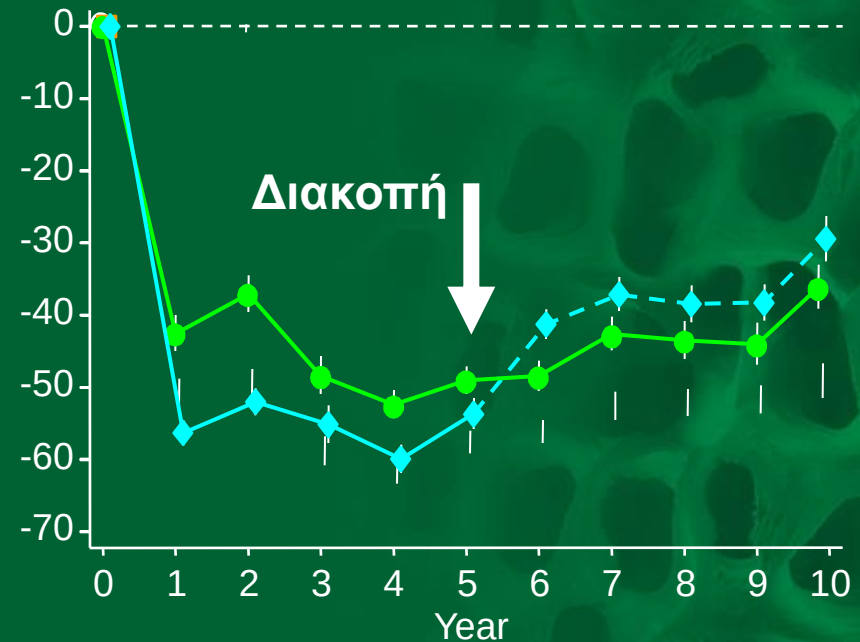
Μεταβολή Βιοχημικών Δεικτών Οστικής Αναδόμησης

NTx ούρων



■ ALN 10 mg ◆ ALN + Placebo

Οστικό Κλάσμα Αλκαλικής Φωσφατάσης



Bone HG et al N Engl J Med 2004;350:1189–1199.

Black D et al.:JAMA December 2006;296(24):2927-2938

Συμπέρασμα

**Δύο επιλογές στη
χρόνια θεραπεία της Οστεοπόρωσης**

α) Συνεχής θεραπεία

β) Κυκλική θεραπεία

Αχιλλέα

Και αν δεν πιάσεις το στόχο
τι κάνεις μετά και σε πόσο καιρό;

Εχω δύο επιλογές:

**1. Εφόσον το φάρμακο που χρησιμοποιώ αποδίδει
(αυξάνει την οστική μάζα)
το συνεχίζω κανονικά!**

**2. Εάν δεν αποδίδει
μετά από 2 τουλάχιστον χρόνια,
το αλλάζω!**

Δήμο

Τελικά το PROLIA θα πρέπει
να παίρνει σειρά μετά την αποτυχία
των διφωσφονικών ;



Τι λέει
τώρα

Ενδείξεις Denosumab



- Θεραπεία Οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος
- Θεραπεία της από ορμονικό αποκλεισμό οστικής απώλειας σε άνδρες με καρκίνο του προστάτη



FREEDOM: % μεταβολή BMD

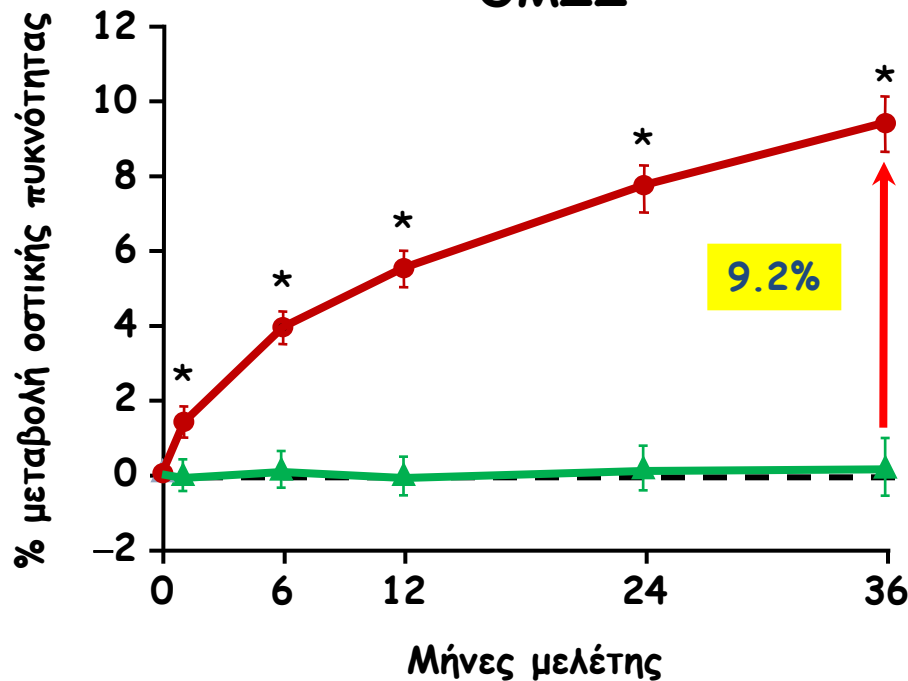


Υπο-μελέτη οστικής πυκνότητας (n = 441)

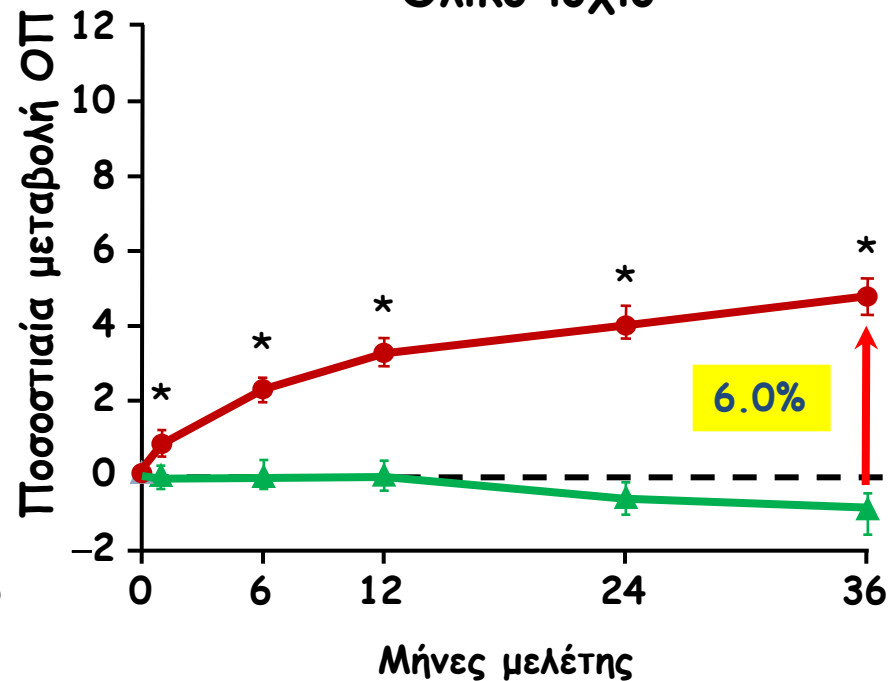
▲ Εικονικό

● Denosumab 60 mg Q6M

ΟΜΣΣ



Ολικό ισχίο

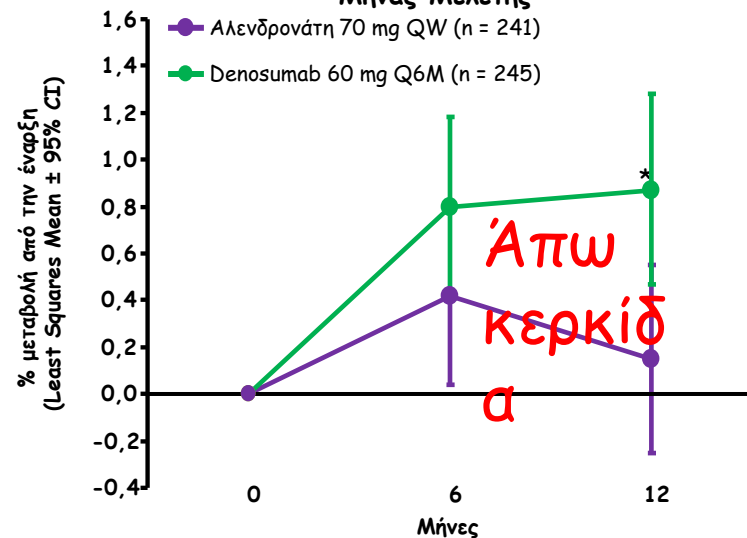
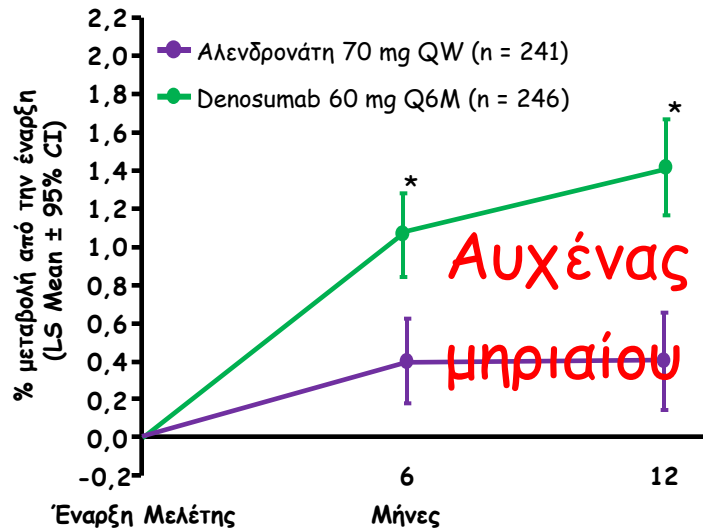
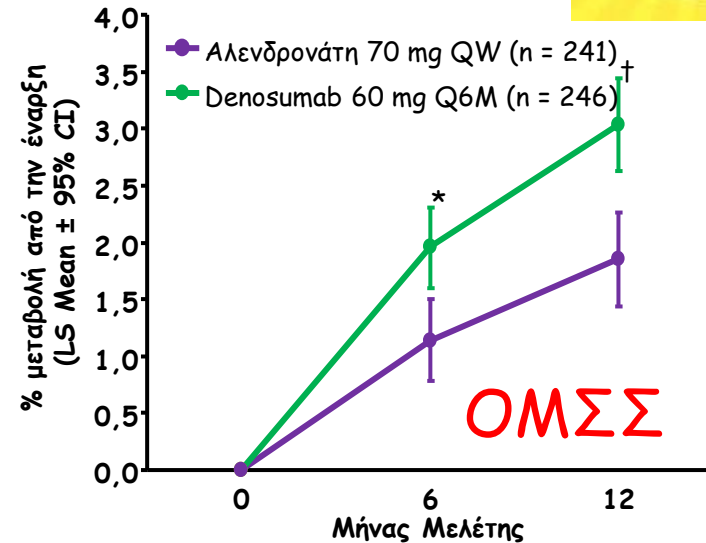
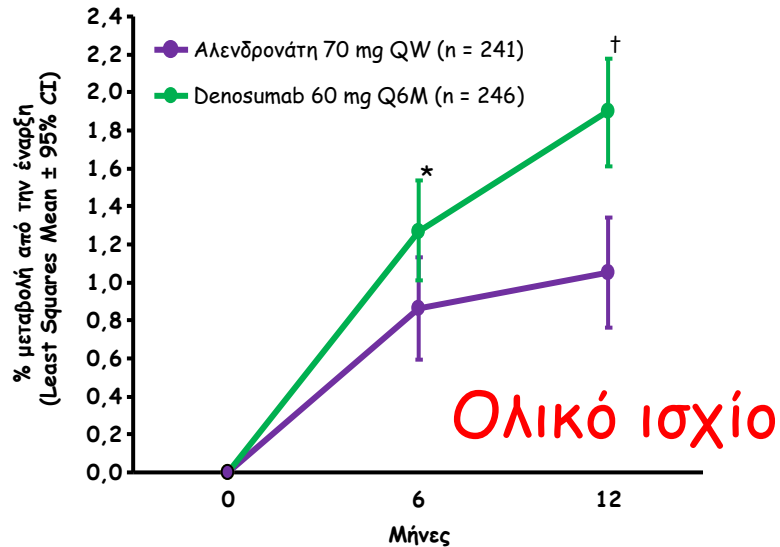


Intent-to-treat, last observation carried forward analysis

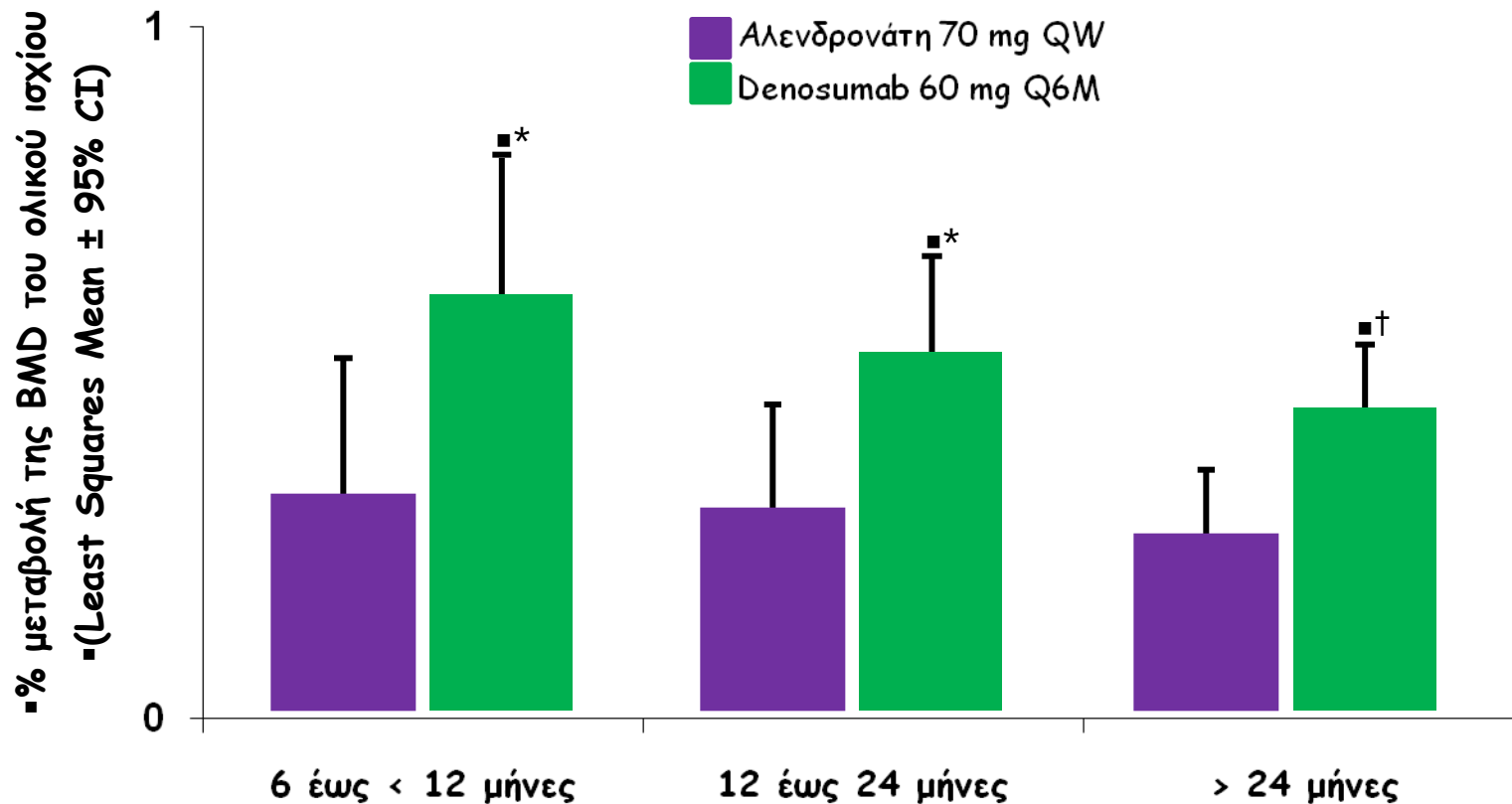
*P < 0.001 for denosumab vs εικονικό

Cummings SR. NEJM. 2009

STAND: BMD στους 12 μήνες



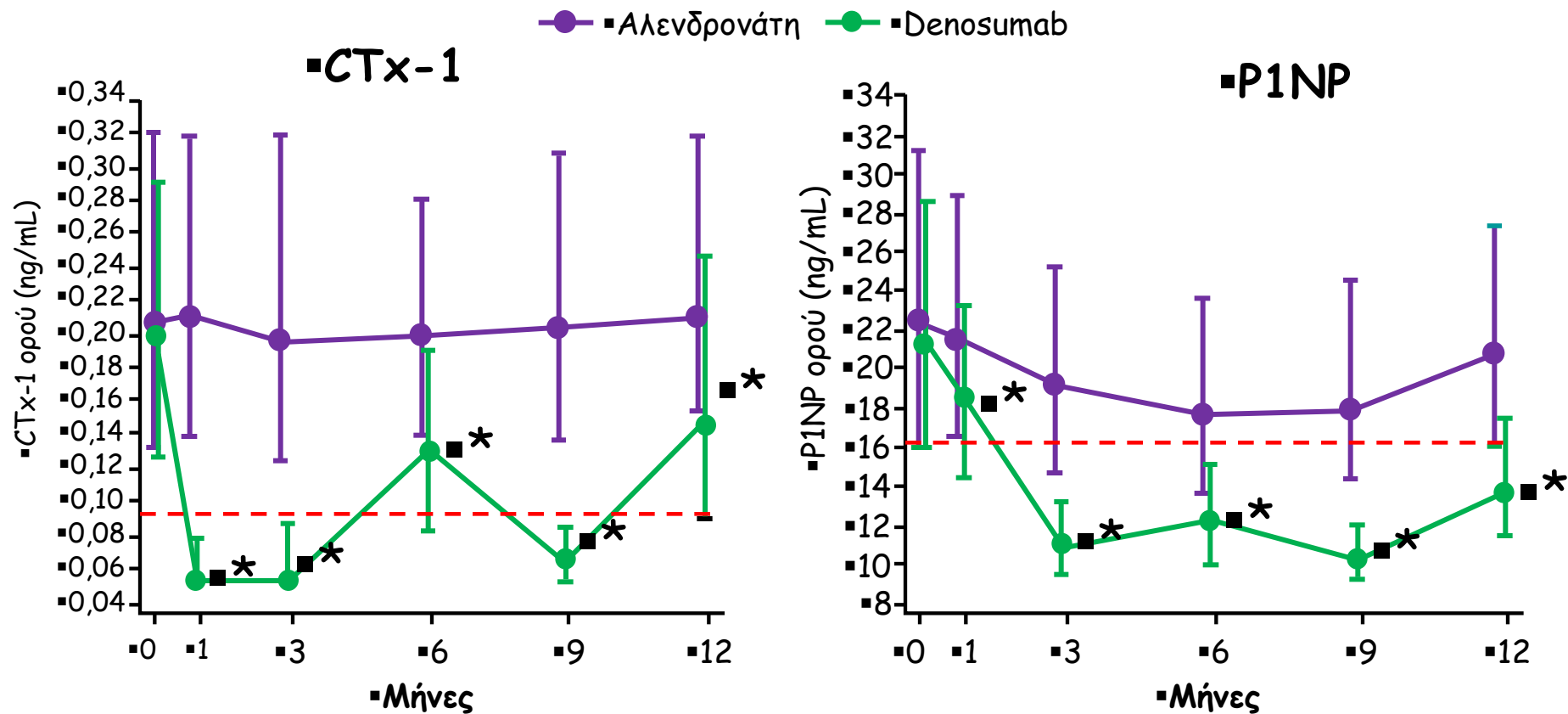
STAND: Μεταβολή BMD σε σχέση με το χρόνο προηγούμενης θεραπείας με Αλεδρονάτη



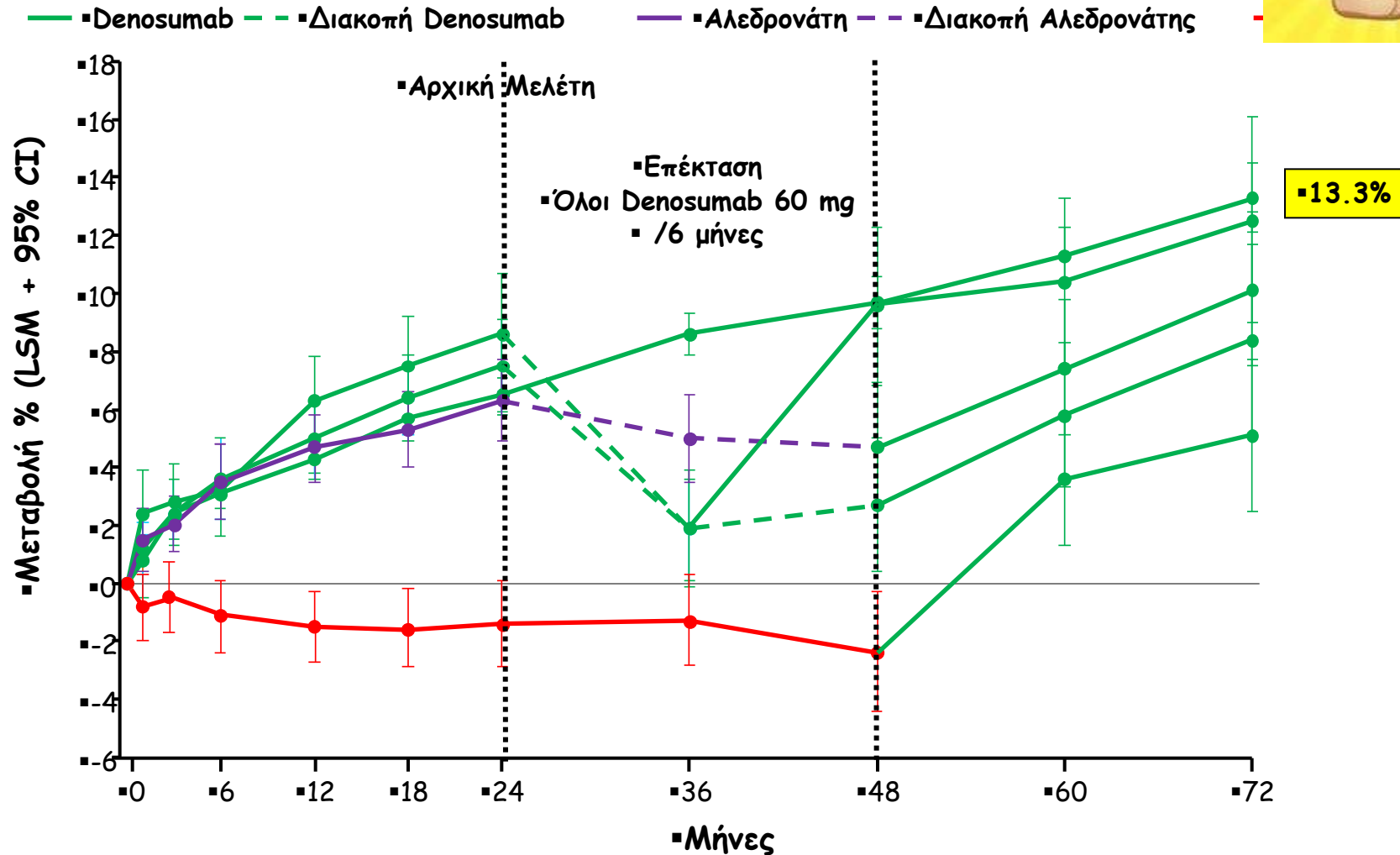
■*P < 0.05

■†P < 0.01

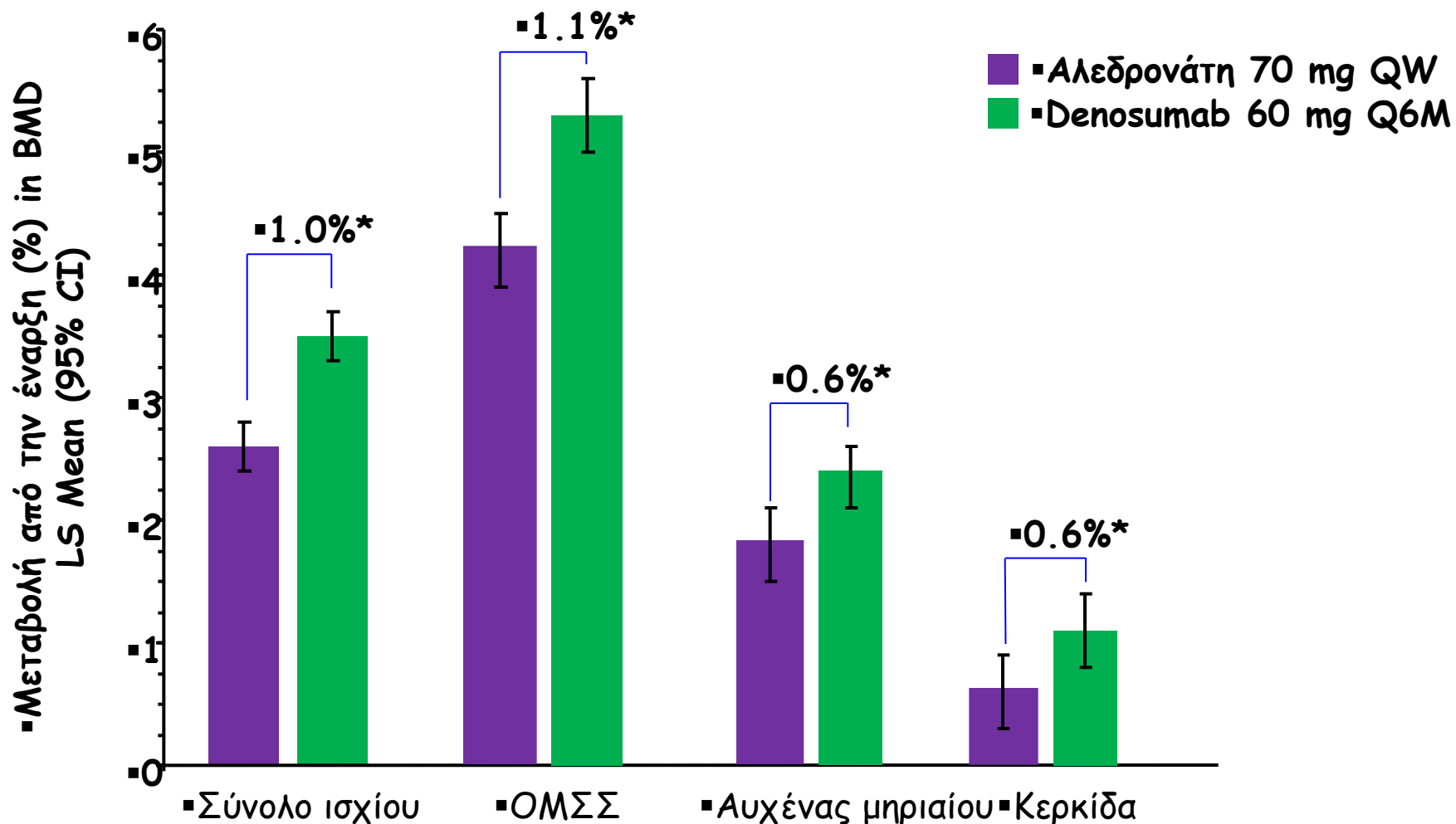
STAND: Μεταβολή οστικών δεικτών 12 μήνες



Denosumab: BMD ΟΜΣΣ 6 έτη μετά



DECIDE: BMD σε 12 μήνες



■* $P \leq 0.0001$.

Σύγκριση Denosumab και διφωσφονικών στο φλοιώδες οστόύν

Μελέτη	Αποτελέσματα
DECIDE	ΜΟΤΤ σε όλες τις θέσεις περιλαμβανομένης ιδιαίτερα στο φλοιό (ισχίο και άπω κερκίδα): Denosumab ↑ ↑ Aledronate ↑
STAND	ΜΟΤΤ Αυχένas μηριαίου και 1/3 κερκίδas Αλλαγή σε Denosumab ↑ ↑ Συνέχιση Aledronate ↑
HR - p QCT	Ογκομετρική ΜΟΤΤ φλοιού και πάχος στην άπω κερκίδα και κνήμη: Denosumab ↑ ↑ Aledronate ↑

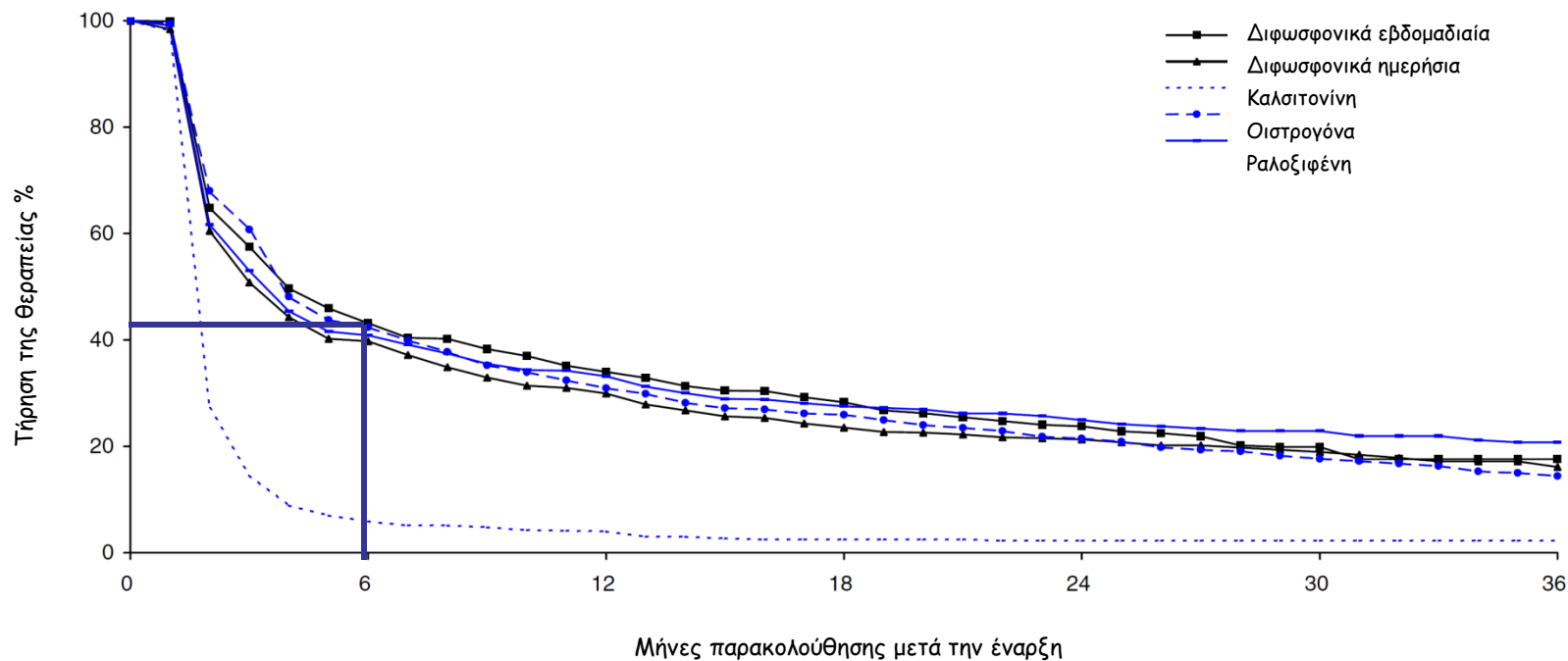
Ερώτημα 5^ο

**Πόσο σημαντικό θέμα
είναι η συμμόρφωση
στην οστεοπόρωση;**

Δήμο

Είναι τελικά σημαντικές οι διαφορές
στη συμμόρφωση μεταξύ των διαφόρων
αντιοστεοπορωτικών φαρμάκων;

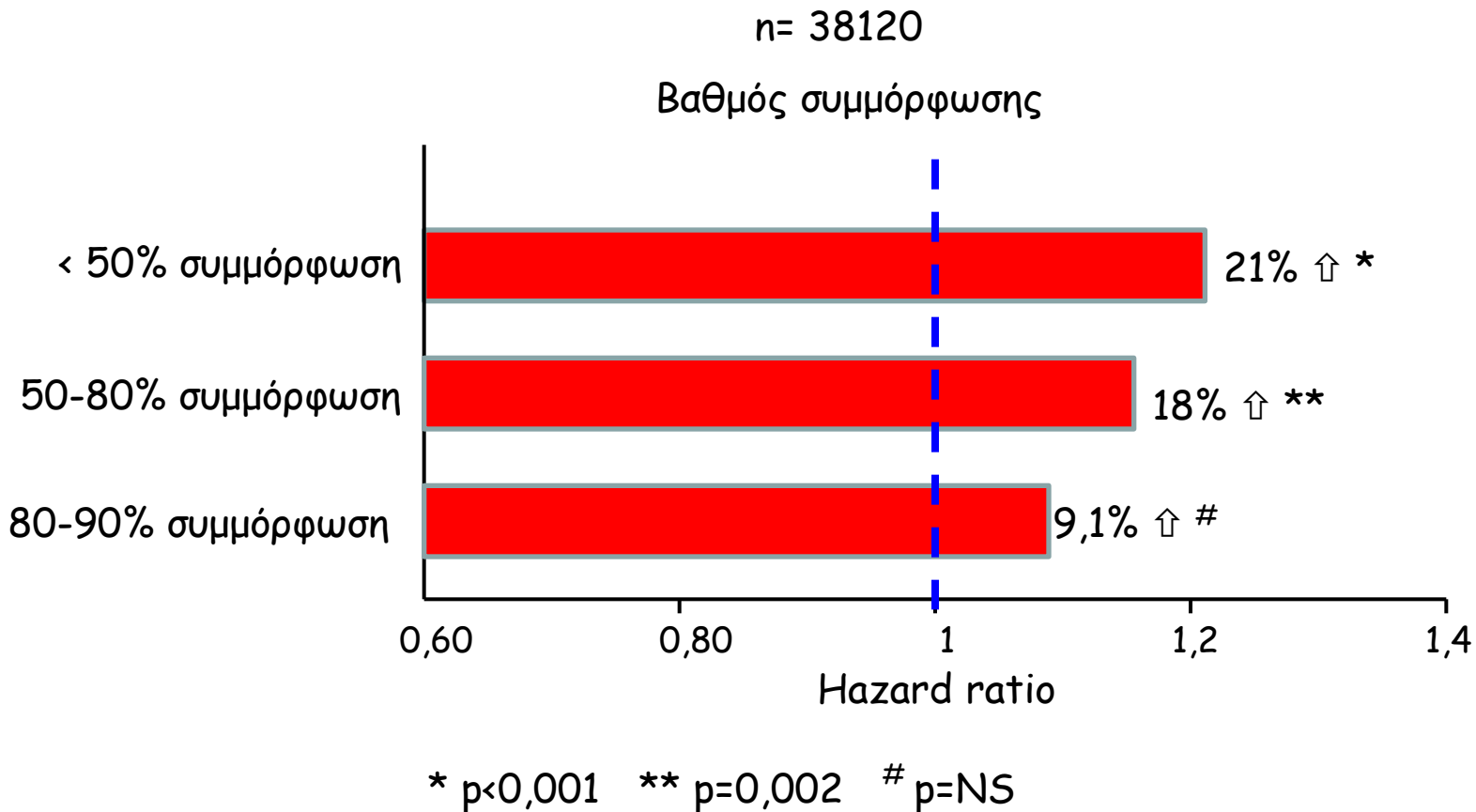
Τήρηση αντιοστεοπορωτική αγωγής



Ασθενείς σε κίνδυνο

Διφωσφονικά							
εβδομαδιαία	9,117	2,576	1,289	615	226	29	6
ημερήσια	3,421	911	396	176	87	37	14
Καλσιτονίνη	1,361	53	25	11	6	2	0
Οιστρογόνα	2,791	886	513	312	184	85	49
Ραλοξιφένη	2,132	614	362	212	131	78	46

Η επίδραση του MPR στον κίνδυνο κατάγματος σε γυναίκες με οστεοπόρωση



MPR = Medication Possession Ratio

Η σημασία της συμμόρφωσης στην οστεοπόρωση

Συχνότητα των καταγμάτων σε 2 χρόνια

Σπονδυλικά κατάγματα: 48% μεγαλύτερη μείωση

Siris E, et al. *Menopause* 2005;12:Abstract P-75.

Μη σπονδυλικά κατάγματα: 19% μεγαλύτερη μείωση

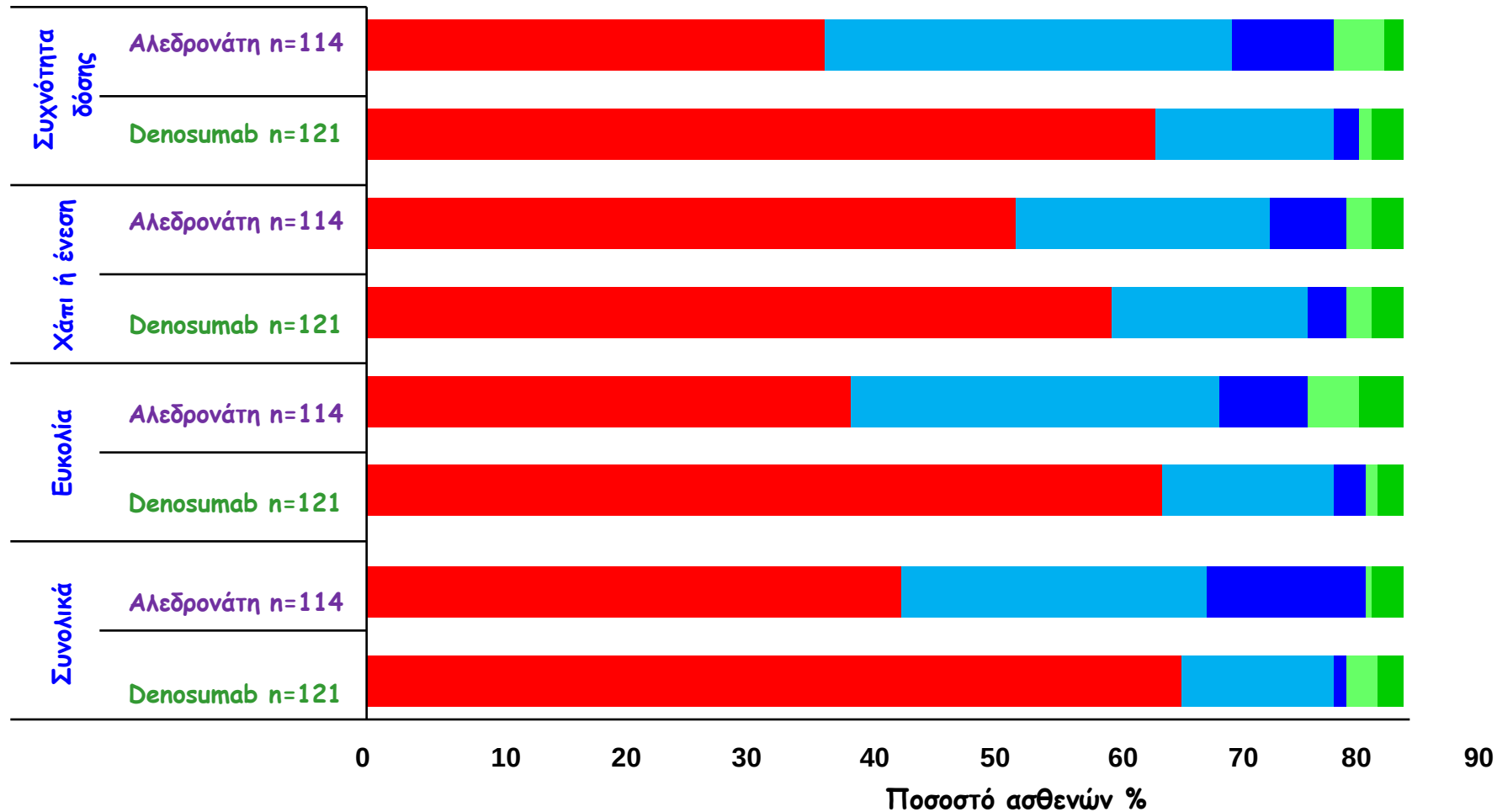
Harris ST, et al. *Menopause* 2005;12:Abstract P-43.

**Στους ασθενείς που έλαβαν $\geq 80\%$ των δόσεων του
διφωσφονικού**

Συμμόρφωση, προτίμηση, ικανοποίηση, γυναικών σε θεραπεία με Denosumab και Αλεδρονάτη

«Πόσο ικανοποιημένοι είστε με...»

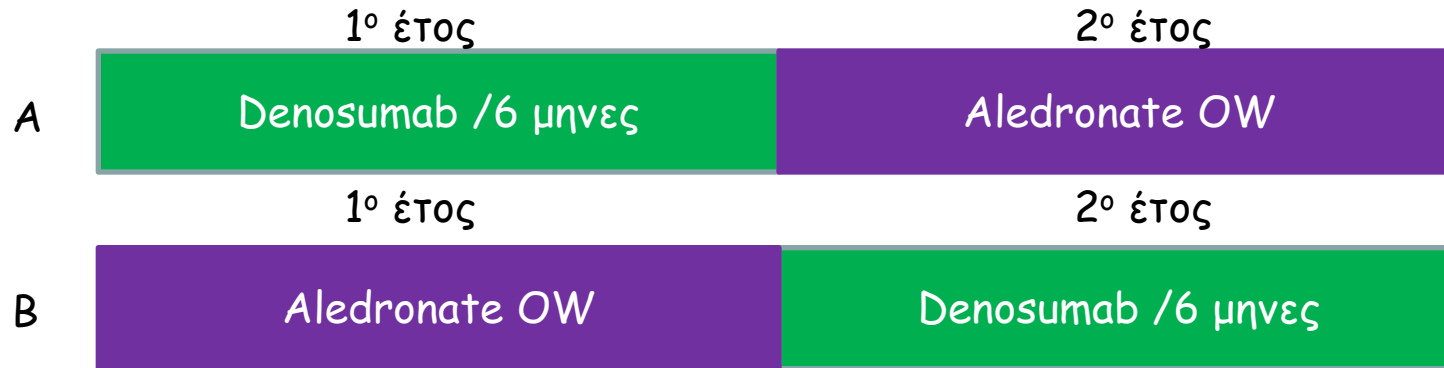
■ Πολύ ■ Αρκετά ■ Μέτρια ■ Λίγο ■ Καθόλου



Συμμόρφωση Denosumab

Αποτελέσματα μελέτης DAPS

2ετής πολυκεντρική, ανοιχτή, διασταυρούμενη μελέτη,
250 ΜΠT με T-score $\leq -2.0 \geq -4.0$ ΟΜΣΣ, Ολικό ισχίο, ή αυχένα
όχι προηγούμενη θεραπεία με διφωσφονικό



Προτιμήσεις: 92.4 % Denosumab από alendronate vs 7.6 % alendronate ($p < 0.0001$)

- Ομάδα B
- Προσκόληση (adherence) (92.5 % vs. 63.5 %, $p < 0.0001$),
 - Συμμόρφωση (compliance) (93.4 % vs. 67.8 %, $p < 0.0001$), και
 - Παραμονή (persistence) (97.2 % vs. 71.3 %, $p < 0.0001$).



Δήμο

Συμπεράσματα ;

Σύνοψη διαφορών διφωσφονικών και Denosumab

Χαρακτηριστικά	Διφωσφονικά	Denosumab
Χημεία	Χημικός παράγων	Μονοκλωνικό αντίσωμα
Στόχος	1. Επιλεκτική πρόσληψη από ΗΑΑ 2. Αναστολή FPP συνθετάσης (N)	Επιλεκτική σύνδεση με RANKL
Κατανομή	Επιφάνεια οστού	Κυκλοφορία στο αίμα και το εξωκυττάριο υγρό
Κύριος κυτταρικός στόχος στο οστόν	Ώριμοι οστεοκλάστες (ΟΚ). Πιθανώς στους ώριμους και οστεοκύτταρα	Πρόδρομοι και ώριμοι ΟΚ
Μηχανισμός δράσης	Αναστολή οστικής απορρόφησης από ΟΚς με διακοπή των ενδοκυττάριων οδών σηματοδότησης. Πιθανότητα παραμονής δυσλειτουργικών ΟΚ	Πρόληψη σχηματισμού, λειτουργίας, επιβίωσης ΟΚ. Εξάλειψη (έκπλυση) ΟΚ.

Σύνοψη διαφορών διφωσφονικών και Denosumab

Χαρακτηριστικά	Διφωσφονικά	Denosumab
Οδός χορήγησης	PO & IV Ημερήσια, εβδομαδιαία, μηνιαία, ετήσια	Υποδόρια /6 μήνες
Έναρξη δράσης (CTX ορού)	Ταχέως σε ΕΦ και βραδύτερη σε po χορήγηση	Ταχύτερη έναρξη δράσης από την αλεδρονάτη (ALD) Μεγαλύτερη μείωση οστικής απορρόφησης από την (ALD)
Επίδραση στην BMD		Σημαντικά μεγαλύτερη αύξηση σ' όλες τις περιοχές σε σχέση με ALD
Διάρκεια και αναστρεψιμότητα δράσης μετά το τέλος της θεραπείας	Εξαρτάται από το ΔΦ και τη διάρκεια της θεραπείας Αργή αναστολή δράσης	Ολοκληρωτικά αναστρέψιμη ταχεία αναστολή δράσης

Σύνοψη διαφορών διφωσφονικών και Denosumab

Χαρακτηριστικά	Διφωσφονικά	Denosumab
Αντενδείξεις	1. Κύηση 2. Βαριά νεφρική ανεπάρκεια 3. Ανωμαλίες που επιβραδύνουν την οισοφαγική προώθηση 4. Ανικανότητα παραμονής σε καθεστηκία ή όρθια θέση για 30' 5. Υπερασβεστιαϊμία 6. Υπερευαισθησία σε συστατικό του σκευάσματος	1. Κύηση 2. Υπασβεστιαϊμία 3. Υπερευαισθησία στην ενεργό ουσία ή τα έκδοχα

Συμπεράσματα

- ✓ Νέος μηχανισμός δράσης
- ✓ Εξαιρετικά δεδομένα αποτελεσματικότητας στη μείωση των καταγμάτων
- ✓ Μεγαλύτερη αύξηση της οστικής πυκνότητας σε σχέση με την Αλενδρονάτη
- ✓ Αποτελεσματικότητα σ όλες τις θέσεις
- ✓ Αναστρέψιμη δράση
- ✓ Ικανοποιητικό προφίλ ασφαλείας
- ✓ Εύκολος τρόπος λήψης



Αχιλλέα

Εσύ δεν θα συνταγογραφούσες το PROLIA
ως πρώτο αντιστεοπορωτικό φάρμακο;

Ναι για τρείς κυρίως λόγους!

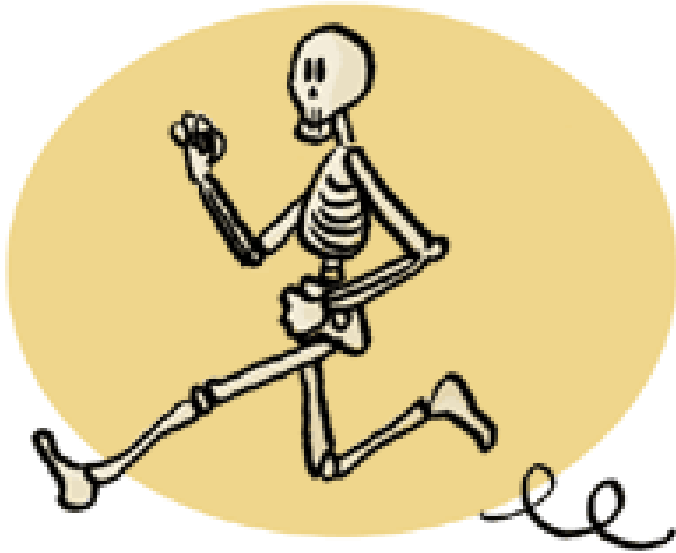
**1. Εάν δεν το συνταγογραφήσω εγώ,
σαν ειδικός στα οστά,
για να αποκτήσω προσωπική άποψη,
ποιός θα το συνταγογραφήσει;**

**2. Από την μέχρι σήμερα βιβλιογραφία,
που έχω υπόψη μου, δεν έχω εντοπίσει κάτι
που θα με προβλημάτιζε
στην συνταγογράφηση του Denosumab!**

Παρόλα αυτά...

**Μπορεί ο νέος να είναι ωραίος
αλλά και ο παληός είναι αλλιώς!!!**





ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η οστεοπόρωση είναι
μια σοβαρή νόσος

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

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 κατάγματος χαμηλής ενέργειας

Εξατομίκευση του καταγματικού κινδύνου

Χαμηλή οστική μάζα
Προχωρημένη ηλικία

```
graph TD; A([Χαμηλή οστική μάζα  
Προχωρημένη ηλικία]) --> B([Παράγοντες κινδύνου  
(ατομικό fracture risk score)]);
```

The diagram consists of two yellow ovals on a dark blue background. The top oval contains the text 'Χαμηλή οστική μάζα' and 'Προχωρημένη ηλικία'. A yellow arrow points from the bottom of this oval to the top of a larger yellow oval at the bottom right. This bottom oval contains the text 'Παράγοντες κινδύνου' and '(ατομικό fracture risk score)'.

Παράγοντες κινδύνου
(ατομικό fracture risk score)

Μειωμένες προσδοκίες για τη 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.

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.

Ακόμα λιγότερες οι αποδείξεις για τη μείωση των καταγμάτων του ισχίου

Κλινικές μελέτες

- | | |
|---|-----|
| • Ριζεδρονάτη | 30% |
| ▪ Harris S, et al. <i>JAMA</i> 1999;282:1344-52. | |
| • Ζολεδρονικό | 41% |
| ▪ Black D, et al. <i>N Engl J Med</i> 2007;356:1809-22. | |

Μεταanalύσεις

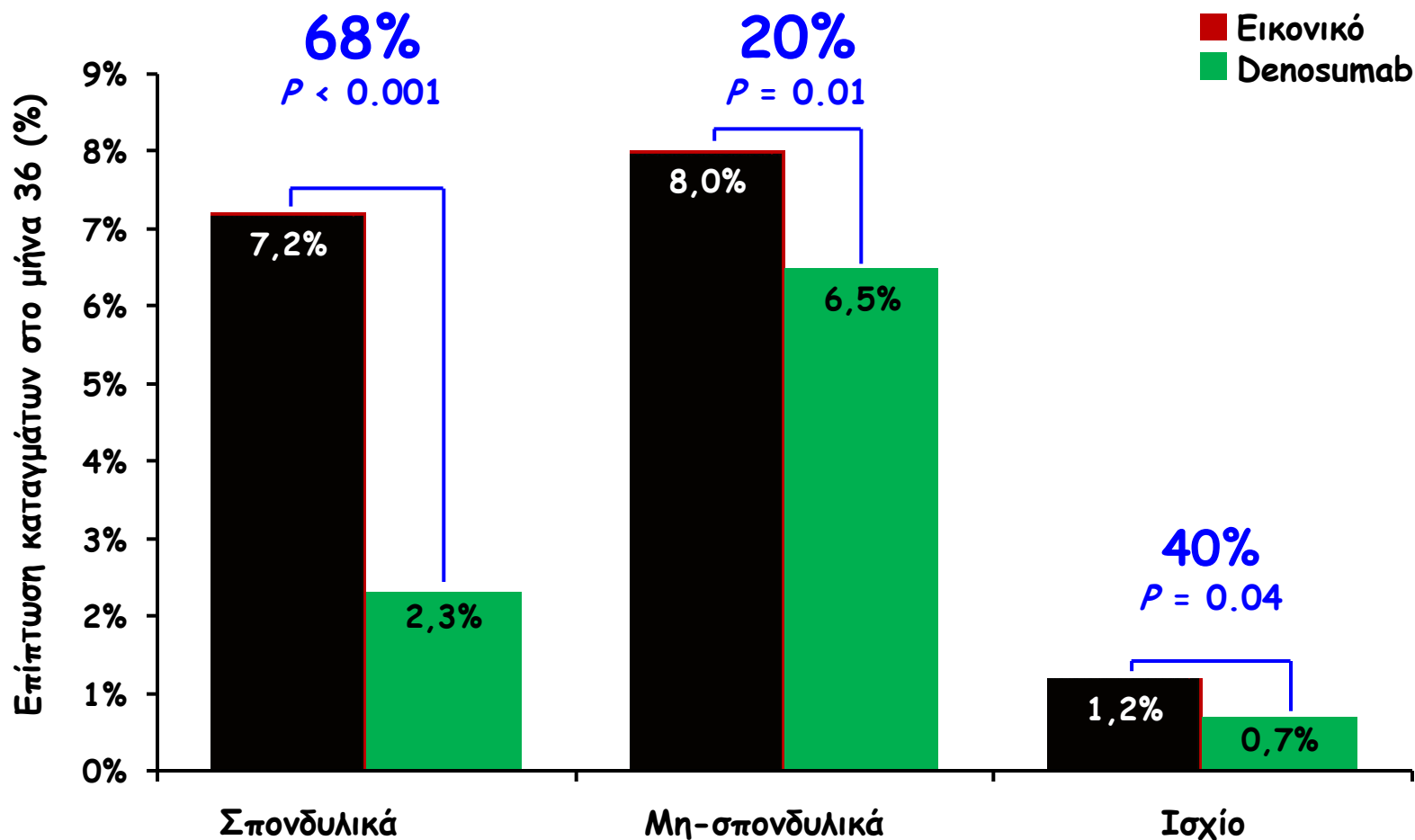
- | | |
|--|-----|
| • Αλενδρονάτη (high risk) | 55% |
| Papapoulos S, et al. <i>Osteoporos Int</i> 2005;16:468-74. | |

PROLIA

- Νέο μηχανισμό δράσης
- Ευνοϊκό προφίλ ασφαλείας
- Εύκολο δοσολογικό σχήμα:
Υποδόρια χορήγηση, κάθε 6 μήνες



Μείωση του κινδύνου των καταγμάτων στους 36 μήνες



PROLIA

Είναι μια καλή και σχετικά φθηνή
θεραπευτική επιλογή για ασθενείς:

- με πρόσφατα διαγνωσθείσα οστεοπόρωση
και παράγοντες κινδύνου για κάταγμα
- που απέτυχαν ή δεν ανέχονται άλλες
αντιοστεοκλαστικές θεραπείες
- που δεν συμμορφώνονται στα συχνά
δοσολογικά σχήματα

