

ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΑΝΤΙΟΣΤΕΟΠΟΡΩΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΗΝ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΟΣΤΟΥ

ΚΑΤΕΡΙΝΑ ΜΑΤΣΟΥΚΑ
ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΟΣ

Σύγκρουση συμφερόντων Conflict of interest

Κανένα για αυτήν την παρουσίαση

Εκπαιδευτικές-ερευνητικές-συμβουλευτικές επιχορηγήσεις την τελευταία διετία:

Lilly , Novartis , UCB

- Η ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΑΝΤΙΟΣΤΕΟΠΟΡΩΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΗΝ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΟΣΤΟΥ ΕΧΕΙ ΞΕΚΙΝΗΣΕΙ ΠΡΙΝ ΑΠΟ ΤΑ ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΑ...
- ΟΙ ΠΑΛΙΟΤΕΡΟΙ «ΕΝΘΥΜΟΥΝΤΑΙ» ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΦΘΟΡΙΟ ΠΟΥ ΟΔΗΓΟΥΣΕ ΣΕ ΕΝΤΥΠΩΣΙΑΚΕΣ ΑΥΞΗΣΕΙΣ ΤΗΣ BMD ΑΛΛΑ ΚΑΙ ΣΕ ΕΝΤΥΠΩΣΙΑΚΗ ΑΥΞΗΣΗ ΤΟΥ ΑΡΙΘΜΟΥ ΤΩΝ ΜΗ ΣΠΟΝΔΥΛΙΚΩΝ ΚΑΤΑΓΜΑΤΩΝ ΣΤΗΝ ΟΜΑΔΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΛΑΜΒΑΝΕ ΦΘΟΡΙΟ ΕΝΑΝΤΙ ΤΟΥ PLACEBO
- ΑΥΤΟ ΟΦΕΙΛΟΤΑΝ ΣΤΗ ΜΕΓΑΛΗ ΑΥΞΗΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΜΕΤΑΛΛΩΣΗΣ ΠΟΥ ΚΑΘΙΣΤΟΥΣΕ ΤΟ ΟΣΤΟΥΝ ΠΙΟ ΕΥΘΡΑΥΣΤΟ

Μετατοπίζοντας το πρότυπο της οστεοπόρωσης

Οστική αντοχή

Ομόφωνη δήλωση του NIH, 2000



Αρχιτεκτονική
Ρυθμός οστικής ανακατασκευής
Συσσώρευση μικροβλαβών
Βαθμός επιμετάλλωσης
Ιδιότητες της θεμέλιας ουσίας
κολλαγόνου/μετάλλων

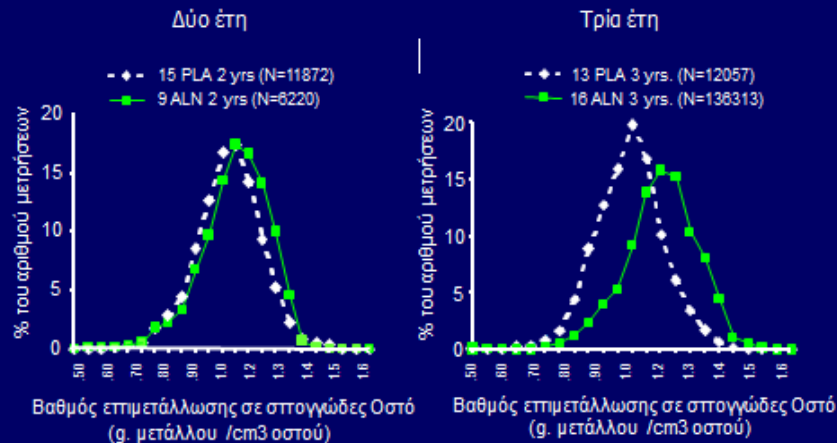
Πιθανοί παράγοντες που συμβάλλουν στην Αντικαταγματική Αποτελεσματικότητα των Αντιοστεοκλαστικών Παραγόντων

- Αύξηση της Οστικής Πυκνότητας
- Ελάττωση του Ρυθμού Οστικής Εναλλαγής
- Διατήρηση της Ποιότητας του Οστού
 - Ελάττωση των σημείων ανακατασκευής (remodeling sites)
 - Διατήρηση του πάχους και της συνεκτικότητας του σπογγώδους οστού
 - Ελάττωση του αριθμού των διατρήσεων (perforations) του σπογγώδους οστού
 - Ελάττωση των μικροκαταγμάτων (microfractures)
 - Βελτίωση των ιδιοτήτων της θεμέλιας ουσίας

ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΑ ΚΑΙ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΟΣΤΟΥ

ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΑ ΚΑΙ ΕΠΙΜΕΤΑΛΛΩΣΗ [AL]

Η αλενδρονάτη αυξάνει το βαθμό επιμετάλλωσης σε γυναίκες με οστεοπόρωση



Προσαρμοσμένο με την άδεια των Boivin et al. *Bone* 27:687-694; 2000

- ΤΑ ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΑ ΜΕΙΩΝΟΥΝ ΤΗΝ ΟΣΤΙΚΗ ΕΝΑΛΛΑΓΗ ΚΑΙ ΑΥΞΑΝΟΥΝ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΟΥΣ ΕΠΙΜΕΤΑΛΛΩΣΗΣ
- ΟΙ ΒΟΙΒΙΝ Κ ΣΥΝ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΑΝ ΟΤΙ Η ΑΛΕΝΔΡΟΝΑΤΗ ΑΥΞΑΝΕΙ ΤΗΝ ΟΣΤΙΚΗ ΑΝΤΟΧΗ ΑΥΞΑΝΟΝΤΑΣ ΤΟ ΒΑΘΜΟ ΕΠΙΜΕΤΑΛΛΩΣΗΣ ΣΕ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΤΙΚΕΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ . ΜΕΤΑ ΑΠΟ 3ΕΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΛΕΝΔΡΟΝΑΤΗΣ ΚΑΤΑΔΕΙΧΘΗΚΕ ΑΥΞΗΣΗ ΣΤΗΝ ΕΠΙΜΕΤΑΛΛΩΣΗ
-
- ΩΣΤΟΣΟ ΣΕ ΒΙΟΨΙΕΣ ΟΣΤΟΥ ΑΠΟ ΟΜΑΔΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΤΗΣ FLEX ΦΑΝΗΚΕ ΟΤΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΛΑΜΒΑΝΑΝ ΑΛΕΝΔΡΟΝΑΤΗ ΓΙΑ 10 ΧΡΟΝΙΑ ΕΙΧΑΝ ΠΑΡΟΜΟΙΑ ΕΙΚΟΝΑ ΕΠΙΜΕΤΑΛΛΩΣΗΣ ΜΕ ΑΥΤΕΣ ΠΟΥ ΕΛΑΒΑΝ ΕΙΤΕ ΑΛΕΝΔΡΟΝΑΤΗ ΜΟΝΟ ΓΙΑ 5 ΧΡΟΝΙΑ ΕΙΤΕ ΑΛΕΝΔΡΟΝΑΤΗ ΓΙΑ 5 ΧΡΟΝΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΥΝΕΧΕΙΑ PLACEBO ΓΙΑ ΑΛΛΑ 5

ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΑ ΚΑΙ ΕΠΙΜΕΤΑΛΛΩΣΗ [RIS]

- ΟΙ ΒΟΡΑΗ Κ ΣΥΝ ΣΕ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΒΙΟΨΙΩΝ ΜΕ ΜCT ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ 3 ΚΑΙ 5 ΕΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ RISEDRONATE ΚΑΤΕΔΕΙΞΑΝ ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΟΜΟΙΟΓΕΝΕΙΑ ΣΤΗΝ ΕΠΙΜΕΤΑΛΛΩΣΗ ΠΟΥ ΔΕ ΔΙΕΦΕΡΕ ΣΤΑ 3 ΚΑΙ ΣΤΑ 5 ΧΡΟΝΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ.
- ΔΕΝ ΠΑΡΑΤΗΡΗΘΗΚΕ ΕΠΙΣΗΣ ΑΥΞΗΣΗ ΤΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ΕΠΙΜΕΤΑΛΛΩΣΗΣ Ο ΟΠΟΙΟΣ ΔΙΑΤΗΡΗΘΗΚΕ ΣΕ ΠΡΟΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΜΕΤΑ 3 ΕΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΥΤΟ ΣΤΗΡΙΞΕ ΤΗΝ ΑΠΟΨΗ ΟΤΙ Η RISEDRONATE ΜΕΙΩΝΕΙ ΤΗΝ ΟΣΤΙΚΗ ΕΝΑΛΛΑΓΗ ΣΕ ΥΓΙΕΣ ΠΡΟΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ

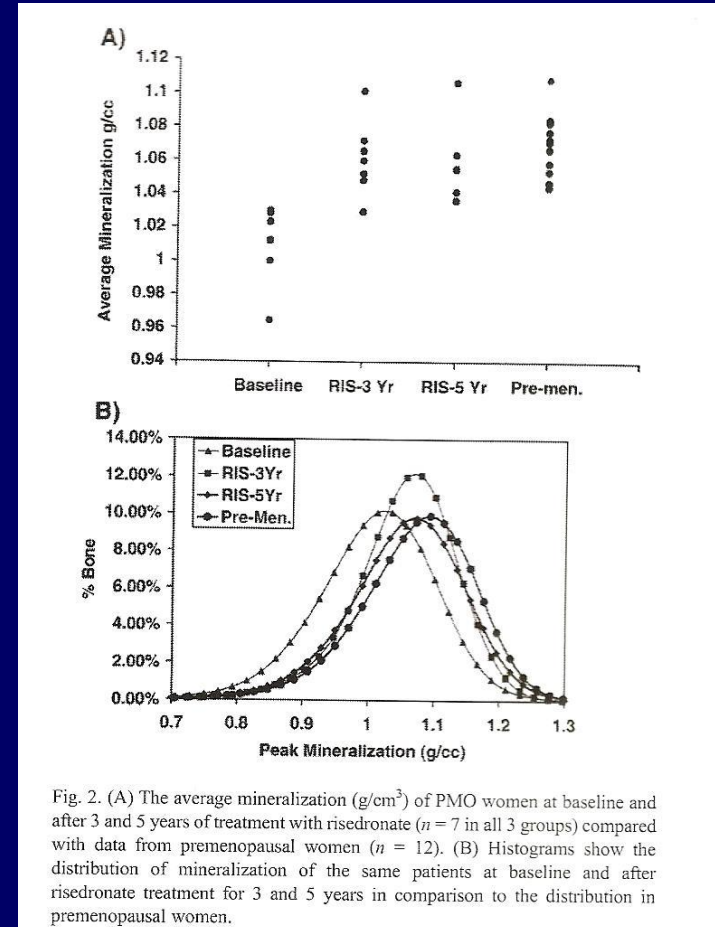


Fig. 2. (A) The average mineralization (g/cm^3) of PMO women at baseline and after 3 and 5 years of treatment with risedronate ($n = 7$ in all 3 groups) compared with data from premenopausal women ($n = 12$). (B) Histograms show the distribution of mineralization of the same patients at baseline and after risedronate treatment for 3 and 5 years in comparison to the distribution in premenopausal women.

ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΑ ΚΑΙ ΕΠΙΜΕΤΑΛΛΩΣΗ [Z . A]

- ΟΙ RECKER, DELMAS κ συν και οι EBELING κ συν ΜΕ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΤΟ ΙΔΙΟ ΤΕΥΧΟΣ ΤΟΥ JBMR ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΑΝ ΟΤΙ Η ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΕΤΗΣΙΑ IV ΔΟΣΗ ZOL. AC. ΓΙΑ 3 ΧΡΟΝΙΑ ΜΕΙΩΝΕΙ ΤΗΝ ΟΣΤΙΚΗ ΑΝΑΚΑΤΑΣΚΕΥΗ ΧΩΡΙΣ ΝΑ ΑΥΞΑΝΕΙ ΤΗ ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗ ΕΠΙΜΕΤΑΛΛΩΣΗ.
- ΝΕΟ ΕΥΡΗΜΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΠΟΥ ΔΕΝ ΕΙΧΕ ΠΑΡΑΤΗΡΗΘΕΙ ΜΕ ΑΛΛΑ ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΑ ΗΤΑΝ Η ΑΥΞΗΣΗ ΤΟΥ ΡΥΘΜΟΥ ΕΝΑΠΟΘΕΣΗΣ ΜΕΤΑΛΛΙΚΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ [MAR]

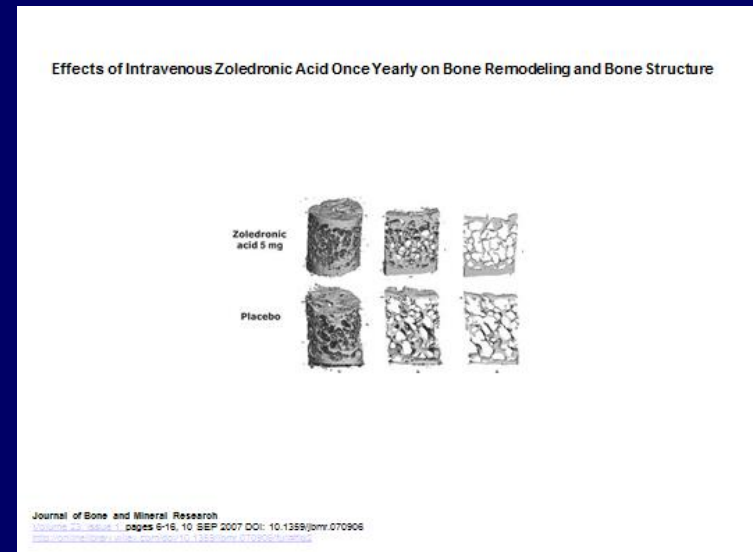
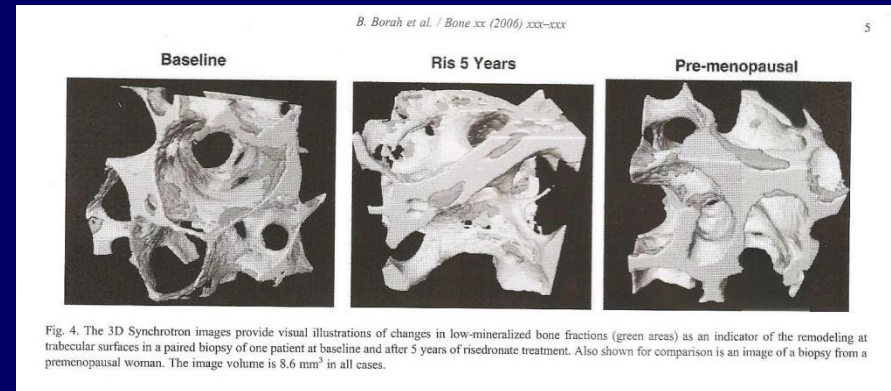
ΩΣΤΟΣΟ ΟΙ ΙΔΙΟΙ ΟΙ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ ΑΝΑΦΕΡΟΥΝ ΟΤΙ ΑΥΤΗ Η ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΗ ΜΠΟΡΕΙ ΚΑΙ ΝΑ ΟΦΕΙΛΕΤΑΙ ΣΕ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΜΕ ΑΛΛΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ...

ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΑ ΚΑΙ ΚΟΛΛΑΓΟΝΟ ΤΥΠΟΥ 1

- ΟΙ SAITO κ συν και ALLEN κ συν ΕΧΟΥΝ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΕΙ ΑΛΛΑΓΕΣ ΟΣΟΝ ΑΦΟΡΑ ΤΟ ΚΟΛΛΑΓΟΝΟ ΤΥΠΟΥ 1 , ΤΟΣΟ ΣΤΙΣ ΕΝΖΥΜΑΤΙΚΕΣ [πυριδινολίνη/δεοξυπυριδινολίνη] ΟΣΟ ΚΑΙ ΣΤΙΣ ΜΗ ΕΝΖΥΜΑΤΙΚΕΣ[AGEs – τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης] ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΚΟΛΛΑΓΟΝΟΥ ΣΕ ΖΩΑ ΥΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΑ

ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΑ - ΜΙΚΡΟΑΡΧΙΤΕΚΤΟΝΙΚΗ ΚΑΙ ΓΕΩΜΕΤΡΙΑ ΤΟΥ ΟΣΤΟΥ

- ΤΑ ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΑ ΒΕΛΤΙΩΝΟΥΝ ΤΗ ΜΙΚΡΟΑΡΧΙΤΕΚΤΟΝΙΚΗ ΤΟΥ ΣΠΟΓΓΩΔΟΥΣ ΟΣΤΟΥ [ΑΥΞΗΣΗ ΟΓΚΟΥ – ΑΥΞΗΣΗ ΑΡΙΘΜΟΥ ΔΟΚΙΔΩΝ] ΕΧΟΥΝ ΟΜΩΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΙΚΡΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΟ ΦΛΟΙΩΔΕΣ
- ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΤΗΣ ΜΙΚΡΟΑΡΧΙΤΕΚΤΟΝΙΚΗΣ ΤΟΥ ΣΠΟΓΓΩΔΟΥΣ ΟΣΤΟΥ ΦΑΝΗΚΕ ΤΟΣΟ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ RECKER [3 ΕΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΑΛΕΝΔΡΟΝΑΤΕ ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΑ ΜΕ PLACEBO] ΟΣΟ ΚΑΙ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ BORAH ΜΕ ΧΟΡΗΓΗΣΗ RISEDΡΟΝΑΤΕ ΕΩΣ ΚΑΙ 5 ΕΤΗ .Η ΜΕΛΕΤΗ RECKER ΓΙΑ ΤΟ ZOL. AC ΕΔΕΙΞΕ ΕΠΙΣΗΣ ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΤΗΣ ΜΙΚΡΟΑΡΧΙΤΕΚΤΟΝΙΚΗΣ



ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΑ ΚΑΙ ΠΟΡΩΤΙΚΟΤΗΤΑ ΦΛΟΙΩΔΟΥΣ...ΤΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΔΙΑΦΕΡΟΥΝ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΑ ΔΙΑΦΟΡΑ ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΑ...

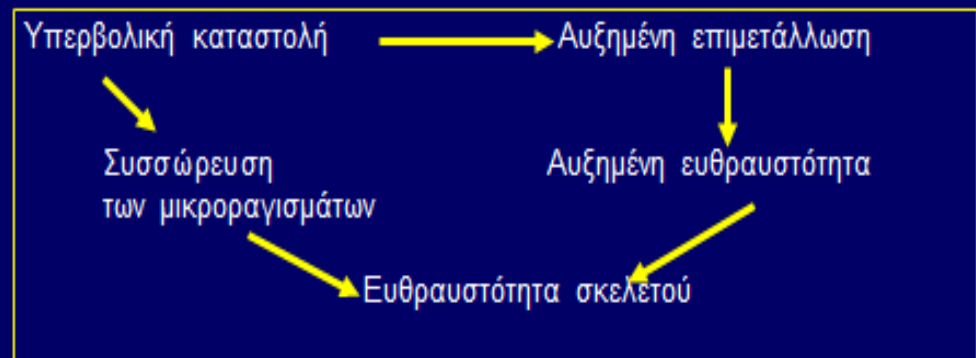
- ΜΕΛΕΤΗ ΤΟΥ ROSCHGER -ΒΙΟΨΙΕΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ 3ΕΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ALENDRONATE - ΕΔΕΙΞΑΝ ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ ΜΕΙΩΣΗ ΣΤΗΝ ΠΟΡΩΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΦΛΟΙΩΔΟΥΣ
- Η ΜΕΛΕΤΗ BORAH [ΓΙΑ ΤΗ RISEDRONATE] ΚΑΙ Η ΜΕΛΕΤΗ RECKER-DELMAS [ΓΙΑ ΤΟ ZOLEDRONIC ACID] ΔΕΝ ΕΔΕΙΞΑΝ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΣΤΗΝ ΠΟΡΩΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΦΛΟΙΩΔΟΥΣ

ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΑ ΚΑΙ ΣΥΣΣΩΡΕΥΣΗ ΜΙΚΡΟΒΛΑΒΩΝ.....ΤΟ ΜΕΓΑΛΟ DEBATE ΜΕ ΤΑ ΑΙΝΙΓΜΑΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ....

- **To stop or not to stop, that is the question**
- Ego Seeman¹ -
- Treatment aimed at preventing fractures should be stopped if evidence of continued antifracture efficacy is lacking, if continued treatment increases bone fragility by adversely affecting matrix properties, and if stopping does not increase bone fragility. Credible evidence of antifracture efficacy beyond 5 years is lacking because of attrition of the cohort originally allocated to treatment or placebo and lack of controls. **Prolonged suppression of remodeling is associated with accumulation of microdamage, advanced glycation products and increased tissue mineral density in animal studies but the structural benefits appear to outweigh these adverse effects. Atypical minimal trauma subtrochanteric fractures are associated with prolonged treatment in human subjects but these are exceedingly rare.** Stopping treatment does result in the reemergence of remodeling, rapidly with some drugs, more slowly with others while fracture rates are increased in poor compliers to treatment. Thus, within the constraints of limited evidence, I infer that stopping therapy is more likely to do net harm than continuing therapy - treatment should be continued in the majority of individuals.

Οστική ανακατασκευή, επιμετάλλωση, και ποιότητα οστού

- Η σχέση μεταξύ της οστικής ανακατασκευής και της ποιότητας του οστού είναι σύνθετη
- Η μείωση της οστικής ανακατασκευής αυξάνει την επιμετάλλωση και επιπρέπει την πλήρωση του χώρου ανακατασκευής



**ΑΝΑΛΥΣΗ 3 ΜΕΓΑΛΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ ΜΕ ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΗ ΧΡΗΣΗ
ΑΛ ΕΔΕΙΞΕ ΤΗΝ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΑΤΥΠΩΝ ΚΑΤΑΓΜΑΤΩΝ ΣΕ
2,3/10.000 pat/y
ΟΙ ΣΥΓΚΡΟΥΣΕΙΣ ΑΠΟΨΕΩΝ ΣΥΝΕΧΙΖΟΝΤΑΙ...ΜΕ ΒΑΣΙΚΟ
ΓΝΩΜΟΝΑ ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΕΝΑΝΤΙ ΟΦΕΛΟΥΣ**

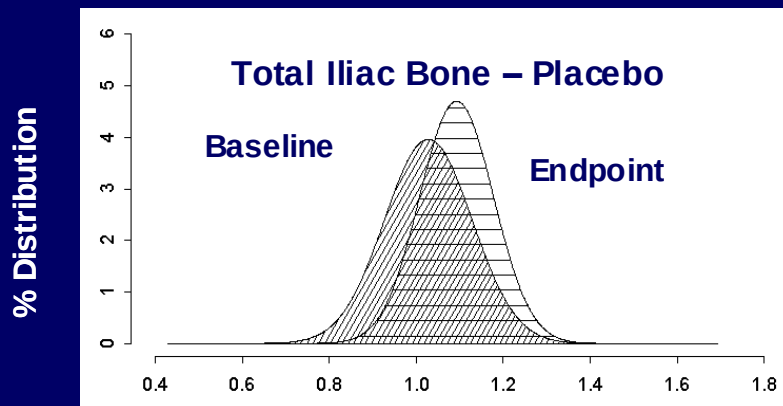
- [N Engl J Med.](#) 2010 May 13;362(19):1825-7. doi: 10.1056/NEJMe1003064. Epub 2010 Mar 24.
- **Evolving data about subtrochanteric fractures and bisphosphonates.**
- [Shane E.](#)
- **Comment on**
- [Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur.](#) [N Engl J Med. 2010]

Ποιότητα Οστών - Ραλοξιφαίνη

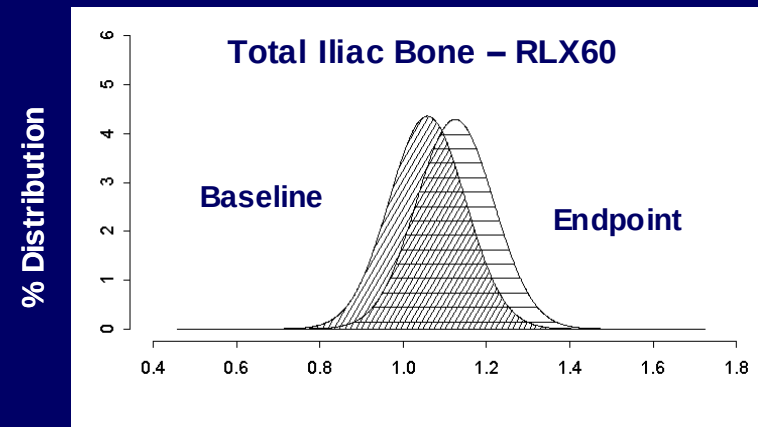
- Ιστομορφομετρία
 - Απουσία μη-πεταλιώδους οστού
 - Απουσία ίνωσης μυελού των οστών
 - Όχι έλλειμμα επιμετάλλωσης
 - Χωρίς κυτταρική τοξικότητα (μικροσκόπιο φωτός)
 - Ιστολογικά φυσιολογική εικόνα

Η Θεραπεία με Ραλοξιφαίνη Επάγει Φυσιολογικό Βαθμό επιμετάλλωσης

Δύο χρόνια θεραπείας με ραλοξιφαίνη έχει ως αποτέλεσμα μέτριες αυξήσεις στο βαθμό επιμετάλλωσης και διατήρηση της ετερογένειας της κατανομής της επιμετάλλωσης



Degree of Mineralization (g mineralization/cm³ bone)



Degree of Mineralization (g mineralization/cm³ bone)

Ποιότητα Οστών

- Ραλοξιφαίνη

- Σημαντική μείωση των βιοχημικών δεικτών και του οστικού μεταβολισμού εντός των φυσιολογικών επιπέδων των προ-εμμηνοπαυσιακών γυναικών
- Φυσιολογικός οστικός μεταβολισμός επιτρέπει ικανοποιητική αποκατάσταση των μικροβλαβών
- Καμία ανεπιθύμητη ενέργεια στην αρχιτεκτονική των οστών (ιστομορφομετρία της λαγόνιας ακρολοφίας)

Protelos

Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Protelos πλέον ενδείκνυται για τη θεραπευτική αγωγή της σοβαρής οστεοπόρωσης, σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και ενήλικες άνδρες, με υψηλό κίνδυνο κατάγματος, για τους οποίους δεν είναι δυνατή η αγωγή με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εγκεκριμένα για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης, λόγω, για παράδειγμα, αντενδείξεων ή δυσανεξίας.

Αντενδείξεις

Το Protelos αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα
- Τρέχοντα ή προηγούμενα περιστατικά φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ), συμπεριλαμβανομένης της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και της πνευμονικής εμβολής
- Προσωρινή ή μόνιμη ακινητοποίηση λόγω π.χ. μετεγχειρητικής ανάρρωσης ή παρατεταμένης κατάκλισης
- Τρέχον ή προηγούμενο ιστορικό εγκατεστημένης ισχαιμικής καρδιοπάθειας, περιφερικής αρτηριοπάθειας και/ή αγγειοεγκεφαλικής νόσου
- Αρρύθμιστη υπέρταση.

ΠΑΝΕΛΙΚΟ ΣΤΡΟΝΤΙΟ - ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΟΣΤΟΥ

ΙΣΤΟΜΟΡΦΟΜΕΤΡΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΟΣΤΙΚΩΝ ΒΙΟΨΙΩΝ
ΕΔΕΙΞΕ ΠΤΙ Η ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ SR ΟΔΗΓΕΙ ΣΤΟ
ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟ ΟΣΤΟΥ ΜΕ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΠΕΤΑΛΙΩΔΗ
ΔΙΑΤΑΞΗ ΚΑΙ ΔΙΑΤΗΡΕΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΠΙΜΕΤΑΛΛΩΣΗ.

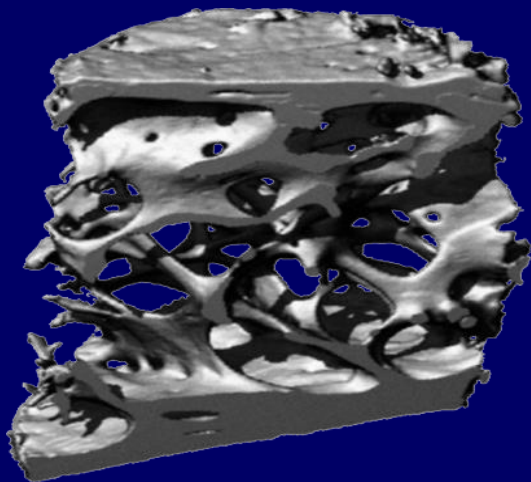
ΜΕΛΕΤΗ ΤΟΥ ROSCHGER [2010] - - ΒΙΟΨΙΕΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ
3ΕΤΗ ΑΓΩΓΗ ΜΕ ΠΑΝΕΛΙΚΟ ΣΤΡΟΝΤΙΟ - - ΕΔΕΙΞΕ ΟΣΟΝ
ΑΦΟΡΑ ΤΗΝ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΟΣΤΟΥ

- ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΜΕΤΑΛΛΩΣΗΣ
- ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΤΩΝ ΚΟΛΛΑΓΟΝΙΚΩΝ ΔΙΑΣΤΑΥΡΟΥΜΕΝΩΝ
ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΩΝ

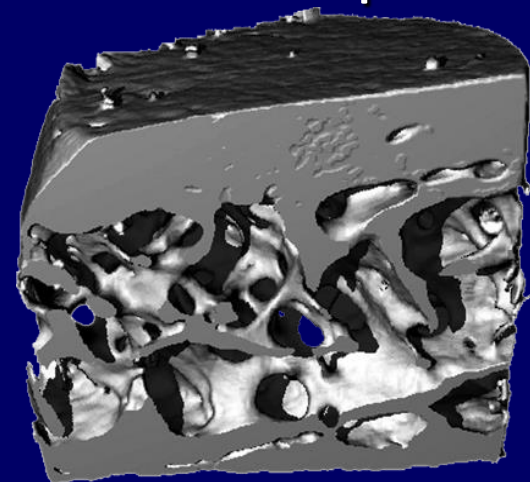
Το Ρανελικό Στρόντιο βελτιώνει τη μικροαρχιτεκτονική δομή του φλοιώδους και του σπογγώδους οστού στα 3 χρόνια

Βιοψίες

Placebo



Ρανελικό στρόντιο



Δείκτης Δομικού Μοντέλου
- 22%
 $P=0,013$

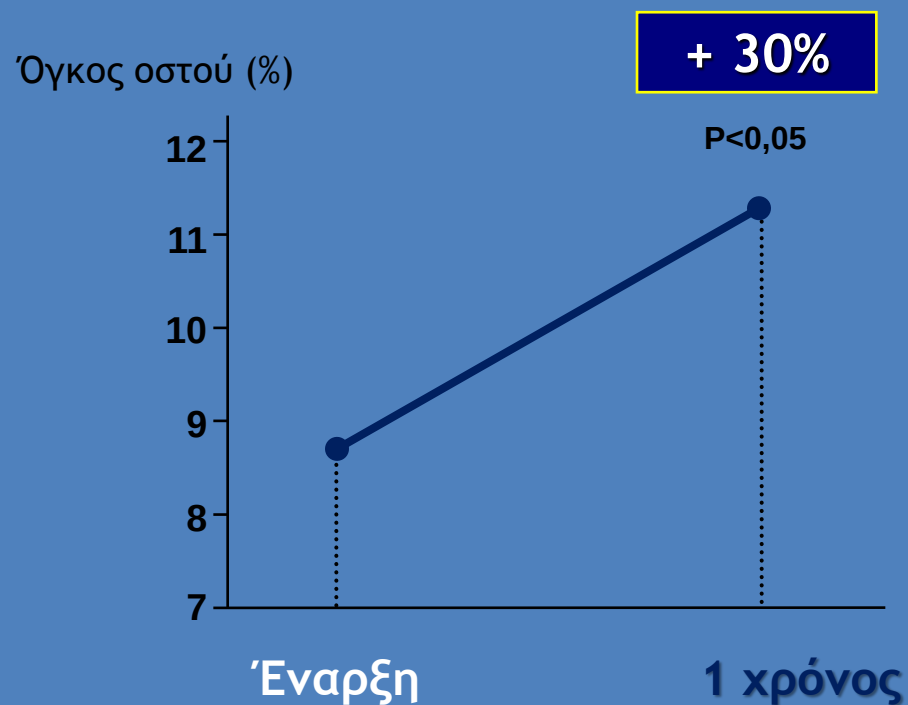
«Ραβδόμορφη δομή»

«Πεπλατυσμένη δομή»

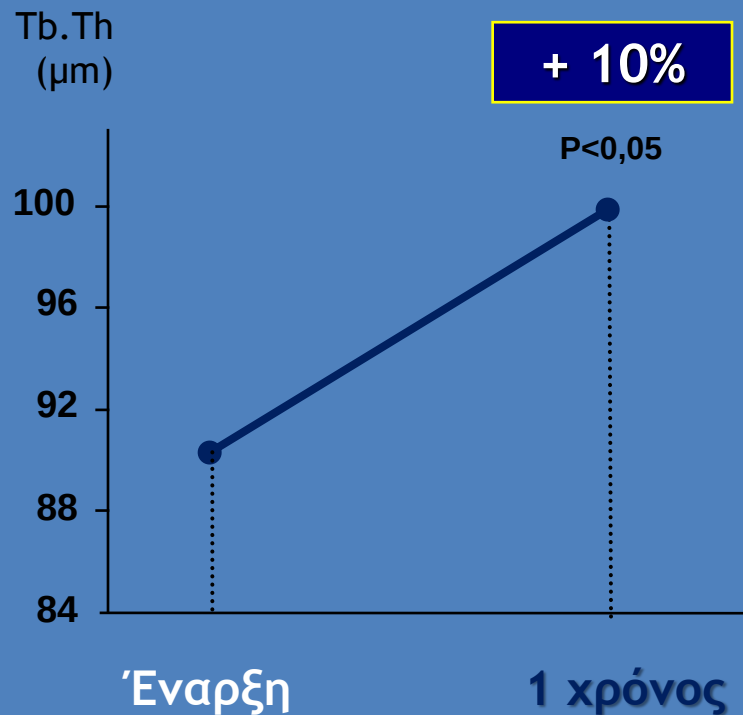
Πάχος φλοιώδους οστού	+ 18%	$P=0,008$
Αριθμός δοκίδων	+ 14%	$P=0,05$
Διαχωρισμός δοκίδων	- 16%	$P=0,04$

Το Ρανελικό Στρώντιο παράγει νέο οστό μετά από αγωγή με διφωσφονικά

Όγκος οστού



Πάχος σπογγώδους οστού



Βελτίωση της διασύνδεσης των δοκίδων κατά 48%

ΤΕΡΙΠΑΡΑΤΙΔΗ - ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΟΣΤΟΥ

Η ΤΕΡΙΠΑΡΑΤΙΔΗ ΕΙΝΑΙ ΕΝΑΣ ΑΝΑΒΟΛΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΠΟΥ ΕΩΣ ΤΩΡΑ ΕΧΕΙ ΤΟ ΜΕΓΑΛΥΤΕΡΟ ΟΓΚΟ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΟΣΟΝ ΑΦΟΡΑ ΤΗΝ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΟΣΤΟΥ ...

- ΔΙΕΓΕΙΡΕΙ ΤΗΝ ΟΣΤΙΚΗ ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΤΟΣΟ ΣΤΟ ΣΠΟΓΓΩΔΕΣ ΟΣΟ ΚΑΙ ΣΤΟ ΦΛΟΙΩΔΕΣ ΟΣΤΟΥΝ

- ΔΙΕΓΕΙΡΕΙ ΤΗΝ ΕΝΑΠΟΘΕΣΗ ΝΕΟΥ, «ΝΕΩΤΕΡΟΥ», ΑΝΩΡΙΜΟΥ ΚΑΙ ΟΧΙ ΠΛΗΡΩΣ ΕΠΙΜΕΤΑΛΛΩΜΕΝΟΥ ΑΛΛΑ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΟΣΤΟΥ . ΑΥΤΟ ΣΥΜΒΑΙΝΕΙ ΑΛΛΑΖΟΝΤΑΣ ΤΗΝ ΟΣΤΙΚΗ ΑΝΑΚΑΤΑΣΚΕΥΗ, ΑΥΞΑΝΟΝΤΑΣ ΤΟ ΡΥΘΜΟ ΟΣΤΙΚΗΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΣΦΑΛΙΖΟΝΤΑΣ ΕΝΑ ΜΕΓΑΛΟ ΑΡΙΘΜΟ ΕΝΕΡΓΩΝ ΒΜΥ ΠΟΥ ΕΝΑΠΟΘΕΤΟΥΝ ΝΕΟ ΟΣΤΟΥΝ

ΤΕΡΙΠΑΡΑΤΙΔΗ ΚΑΙ ΜΙΚΡΟΑΡΧΙΤΕΚΤΟΝΙΚΗ

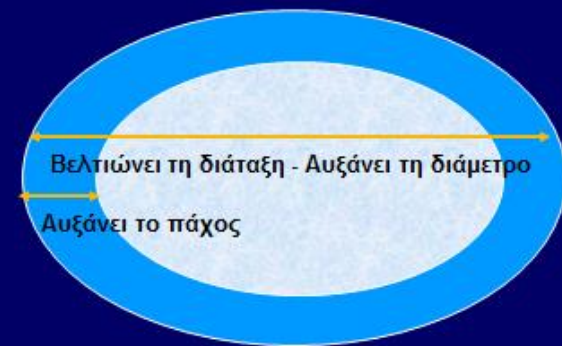
ΣΠΟΓΓΩΔΕΣ ΟΣΤΟΥΝ

- ΜΕΛΕΤΗ ΒΙΟΨΙΩΝ ΑΠΟ ΤΗΝ FRT ΒΡΗΚΕ ΘΕΤΙΚΗ ΚΑΙ ΙΣΧΥΡΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΗΝ ΑΥΞΗΣΗ BMD ΚΑΙ ΤΗ ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΤΗΣ ΜΙΚΡΟΑΡΧΙΤΕΚΤΟΝΙΚΗΣ ΤΟΥ ΣΠΟΓΓΩΔΟΥΣ [ΟΓΚΟΣ ΟΣΤΟΥ-ΠΑΧΟΣ ΔΟΚΙΔΩΝ-ΔΙΑΧΩΡΙΣΜΟΣ ΔΟΚΙΔΩΝ] JBMR 2007
- ΣΕ ΥΠΟΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ EUROFORS [HRCT] ΒΡΕΘΗΚΑΝ ΣΗΜΑΝΤΙΚΕΣ ΒΕΛΤΙΩΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΜΙΚΡΟΑΡΧΙΤΕΚΤΟΝΙΚΗ ΤΟΥ ΣΠΟΓΓΩΔΟΥΣ . ΜΕΤΑ ΑΠΟ 12 ΜΗΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΤΕΡΙΠΑΡΑΤΙΔΗ ΥΠΗΡΞΕ ΑΥΞΗΣΗ 30% ΣΤΟΝ ΟΓΚΟ ΔΟΚΙΔΩΝ ΚΑΙ 19% ΣΤΟΝ ΑΡΙΘΜΟ ΤΩΝ ΔΟΚΙΔΩΝ
- ΣΕ ΜΕΓΑΛΗ - ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗ ΜΕ PLACEBO - ΜΕΛΕΤΗ ΒΙΟΨΙΩΝ [RECKER 2009] ΠΑΡΑΤΗΡΗΘΗΚΕ ΑΥΞΗΣΗ ΟΓΚΟΥ ΣΠΟΓΓΩΔΟΥΣ ΟΣΤΟΥ ΚΑΙ ΑΥΞΗΣΗ ΤΟΥ ΑΡΙΘΜΟΥ , ΤΟΥ ΠΑΧΟΥΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΣΥΝΔΕΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΔΟΚΙΔΩΝ ΣΤΗΝ ΟΜΑΔΑ ΤΗΣ ΤΕΡΙΠΑΡΑΤΙΔΗΣ ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΑ ΜΕ PLACEBO

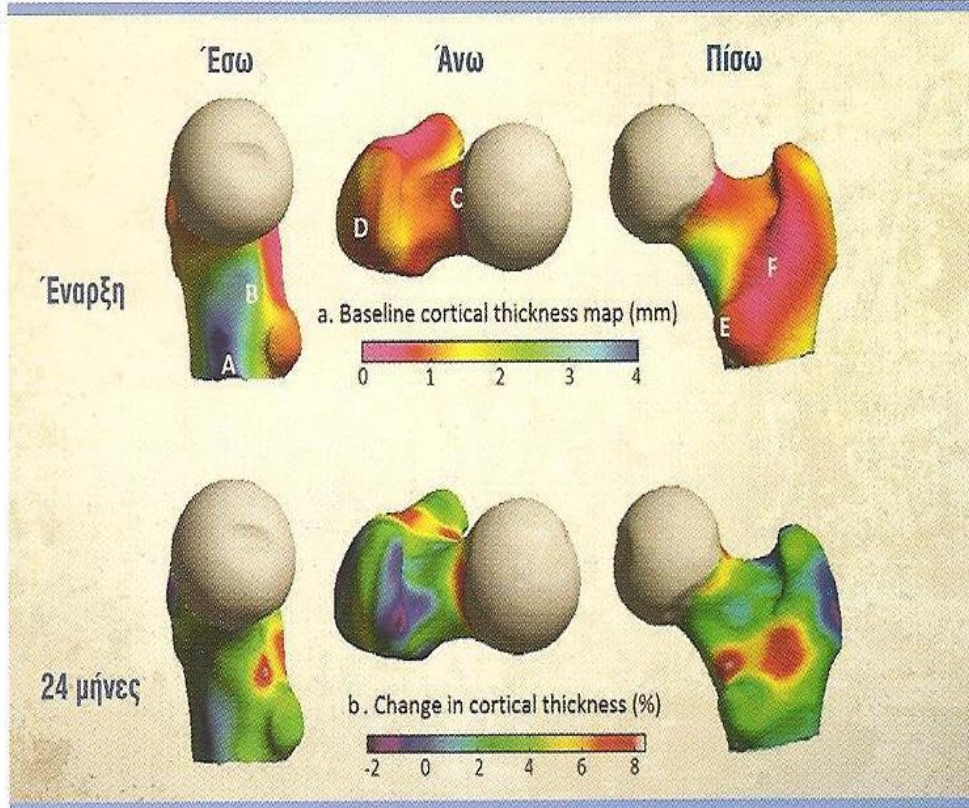
ΤΕΡΙΠΑΡΑΤΙΔΗ ΚΑΙ ΜΙΚΡΟΑΡΧΙΤΕΚΤΟΝΙΚΗ ΦΛΟΙΩΔΕΣ ΟΣΤΟΥΝ

- ΑΝΑΛΥΣΗ ΒΙΟΨΙΩΝ ΑΠΟ FRT ΕΔΕΙΞΕ ΑΥΞΗΣΗ ΣΤΟ ΠΑΧΟΣ ΤΟΥ ΦΛΟΙΩΔΟΥΣ 22% [ΕΝΑΝΤΙ 3% ΤΟΥ PLACEBO] ΧΩΡΙΣ ΑΥΞΗΣΗ ΤΗΣ ΠΟΡΩΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ
- Η ΑΥΞΗΣΗ ΤΟΥ ΠΑΧΟΥΣ ΤΟΥ ΦΛΟΙΩΔΟΥΣ ΕΙΝΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ ΤΗΣ ΑΥΞΗΜΕΝΗΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΣΤΙΣ ΠΕΡΙΟΣΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΣΤΙΣ ΕΝΔΟΣΤΙΚΕΣ ΕΠΙΦΑΝΕΙΕΣ
- Η ΤΕΡΙΠΑΡΑΤΙΔΗ ΑΥΞΑΝΕΙ ΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΚΑΙ ΜΕΙΩΝΕΙ ΤΗΝ ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΔΙΑΜΕΤΡΟ ΤΟΥ ΦΛΟΙΩΔΟΥΣ ΟΣΤΟΥ

Τερίπαρατίδη - Επίδραση στο φλοιώδες οστόύν



Μελέτη EUROFORS: Επίδραση στο πάχος του φλοιώδους οστού¹⁹

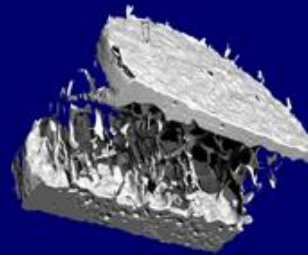


...γιατί η αγωγή με FORSTEO για 24 μήνες προκαλεί σημαντική αύξηση στο πάχος του φλοιώδους οστού, ιδιαίτερα στις περιοχές* που συμβαίνουν τα κατάγματα¹⁹

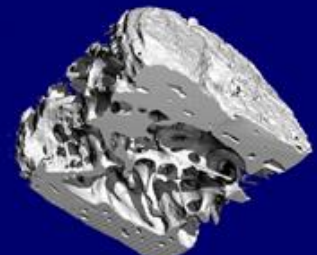
* γιατί δέχονται αυξημένα φορτία κατά την κίνηση

- Αυξημένη μάζα του σπογγώδους οστού
- Τροποποίηση της δομής και του σχήματος των οστικών δοκίδων που απο «βελονοειδείς» γίνονται «αποπλατυσμένες» [plate-like]
- Αυξημένη συνεκτικότητα του σπογγώδους οστού
- Αυξημένο πάχος του φλοιώδους οστού χωρίς αύξηση της πορώδους υφής του σπογγώδους οστού

Επίδραση 20 mg περιπαρατίδης στην αρχιτεκτονική του σπογγώδους και του φλοιώδους οστού



Αρχική

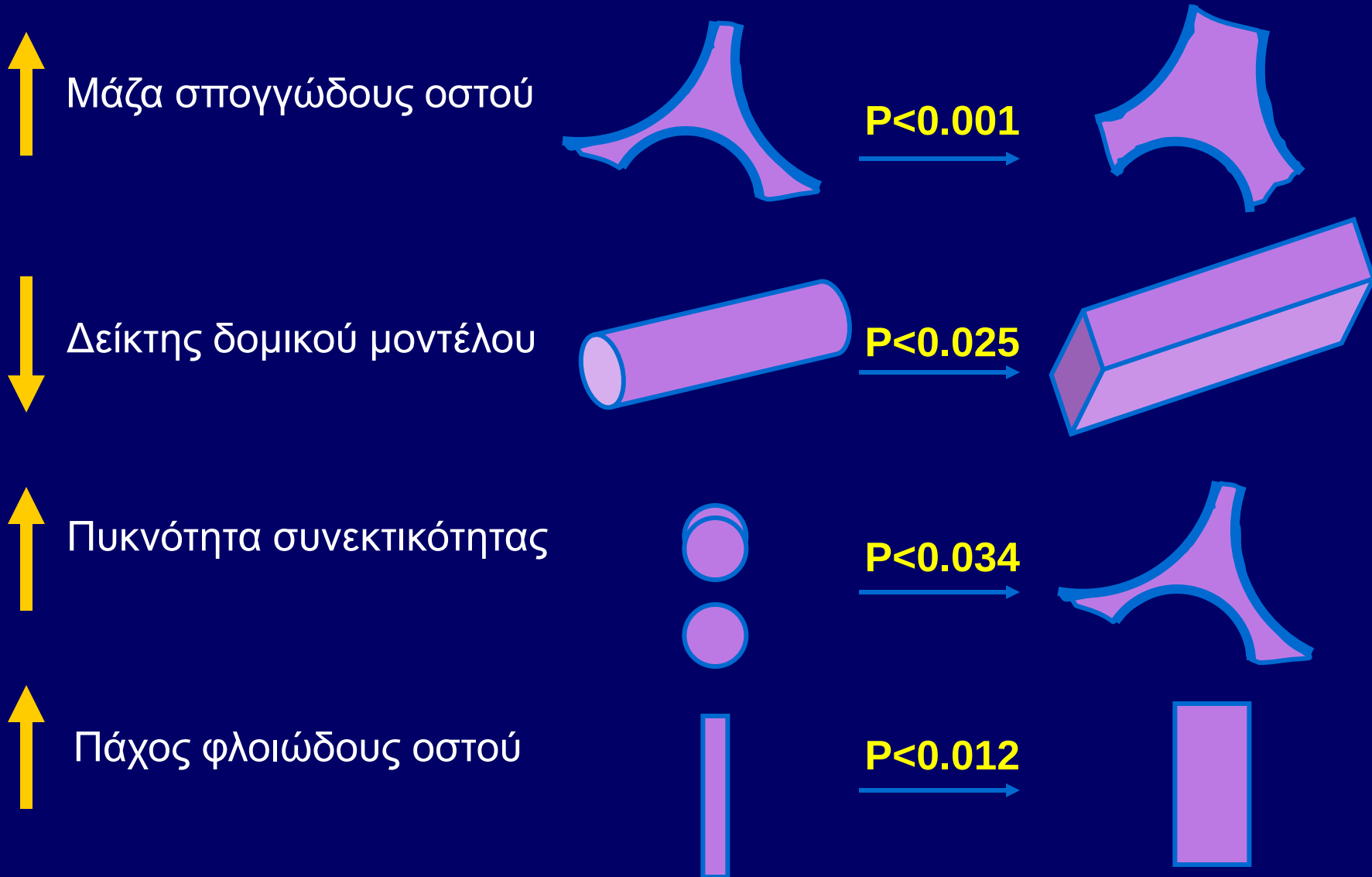


Παρακολούθηση

Eriksen et al ACR 2002

Τρισδιάστατοι δομικοί δείκτες γυναικών που συμμετείχαν στη μελέτη πρόληψης των καταγμάτων με τεριπαρατίδη

Ποσοτικές αναλύσεις-σημαντικές αλλαγές



- ΟΙ ZANCHETTA κ συν ΕΚΤΙΜΗΣΑΝ ΤΗ ΓΕΩΜΕΤΡΙΑ ΤΟΥ ΟΣΤΟΥ ΣΕ 101 ΑΣΘΕΝ ΑΠΟ ΤΗΝ FRT ΜΕ pQCT -μη επικρατούσα κερκίδα –
- ΘΕΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΤΕΡΙΠ ΕΝΑΝΤΙ PLACEBO
- ΑΥΞΗΣΗ ΟΛΙΚΟΥ ΜΕΤΑΛΛΙΚΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟΥ
- ΑΥΞΗΣΗ ΑΝΟΜΟΙΟΓΕΝΕΙΑΣ ΕΠΙΜΕΤΑΛΛΩΣΗΣ

Επίδραση της τεριπαρατίδης στην οστική πυκνότητα της κερκίδας

- Περιοστική εναπόθεση νέου οστού που δεν έχει ακόμα επιμεταλλωθεί πλήρως.
- Ενδοοστική απορρόφηση του φυσιολογικού ή του υψηλής επιμετάλλωσης οστού



Zanchetta JR et al. JBMR 18, 539-534, 2003

Table 1 Comparison of the effects of PTH and bisphosphonates on bone quality

	PTH	Bisphosphonates
Bone-turnover markers		
Resorption	Increase	Decrease *
Formation	Increase	Decrease
Trabecular bone		
Structural integrity	Improve	Improve
Bone volume	Increase	Improve
Vertebral strength	Large increase	Small increase
Cortical bone		
Cortical thickness	Increase	No change
Cortical cross section	Increase	?
Cortical porosity	Increase	No change/decrease
Mineralization	Decrease	Increase

DENOSUMAB - ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΟΣΤΟΥ

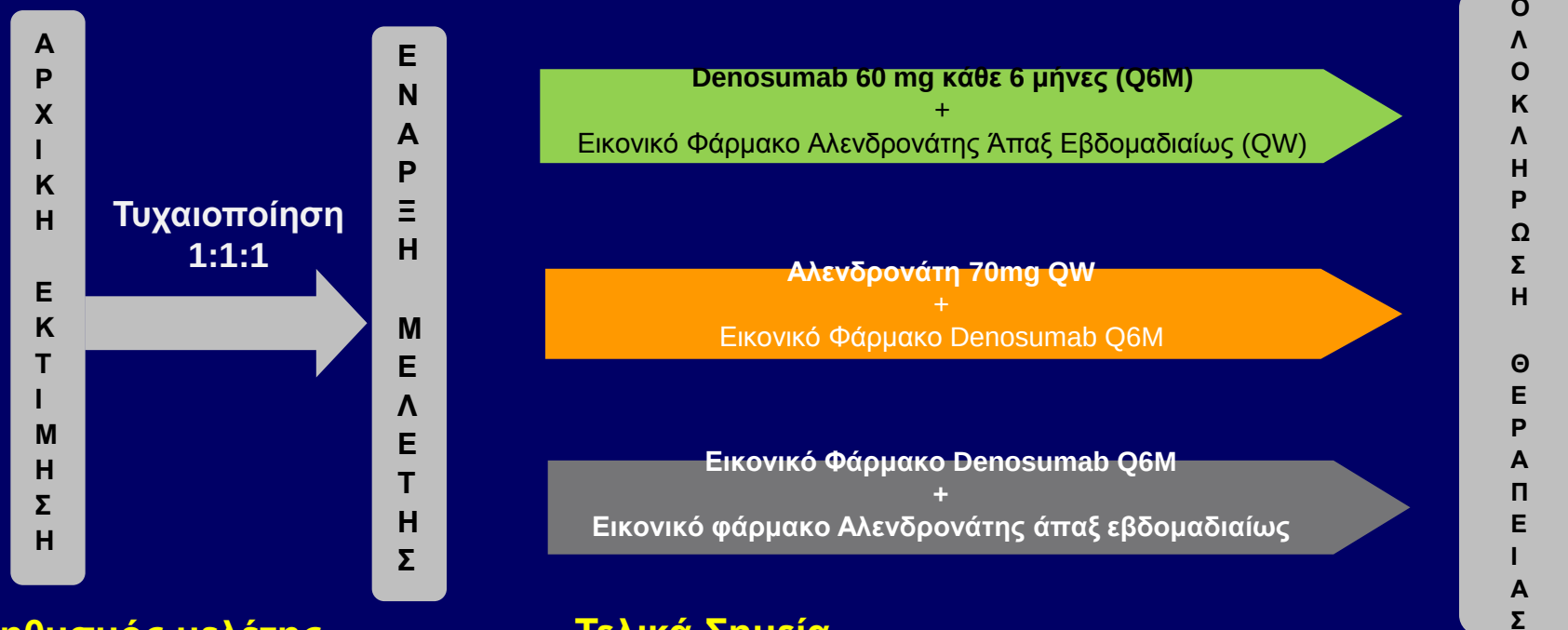
- Τα εως τώρα δεδομένα έδειξαν φυσιολογική αρχιτεκτονική και ποιότητα των οστών, χωρίς ενδείξεις διαταραχών της επιμετάλλωσης ή ινώδους πώρου
-

Συγκριτική Μελέτη: Επίδραση του Denosumab και της ALN στη Μικροαρχιτεκτονική των Οστών

Πιλοτική μελέτη αρχιτεκτονικής οστών

Πολυκεντρική, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη

← 12 μήνες →



Πληθυσμός μελέτης

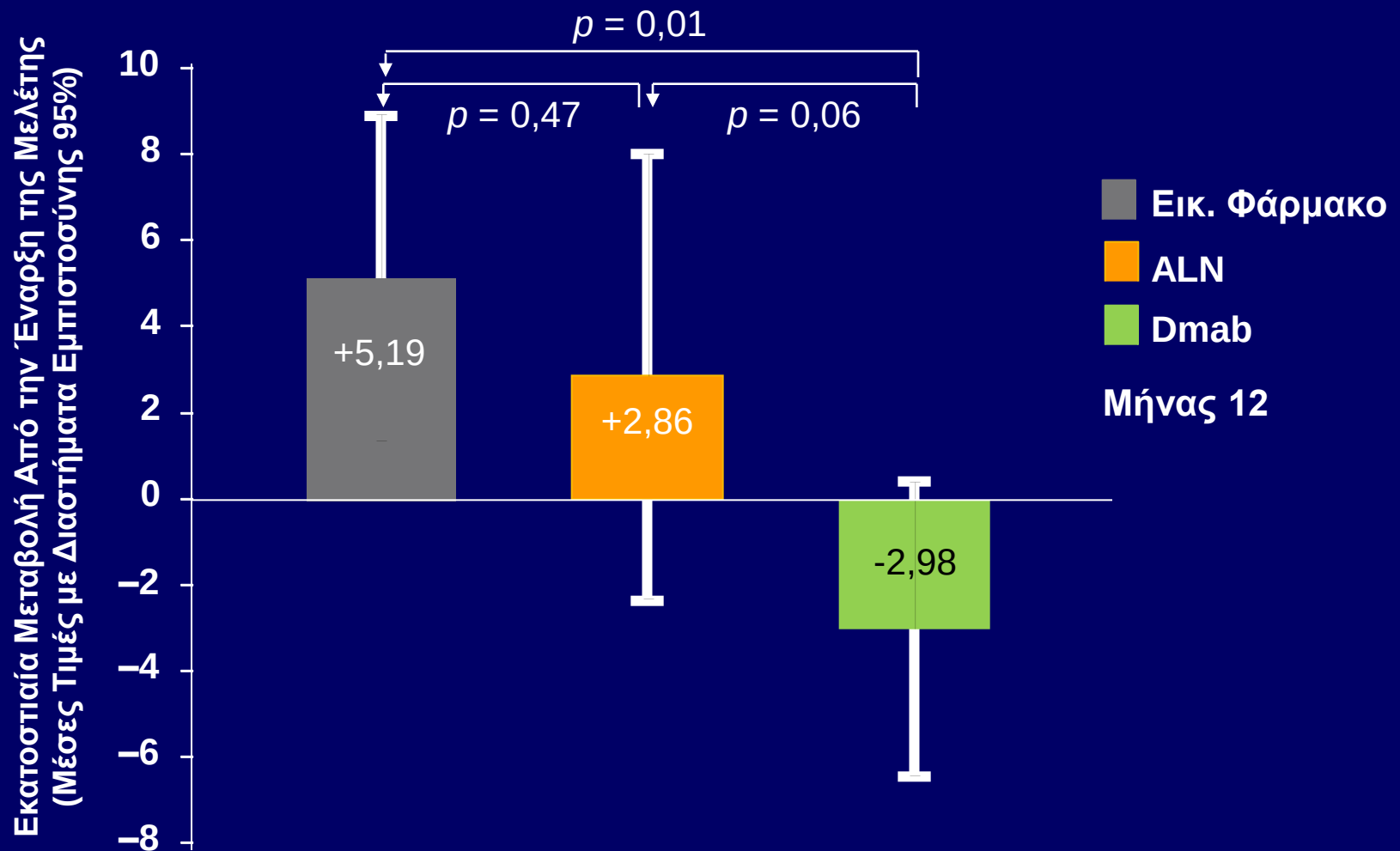
- 247 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες
- T-score στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης ή το ολικό ισχίο μεταξύ -2,0 και -3,0

Τελικά Σημεία

- Εκατοστιαία (%) μεταβολή από την έναρξη της μελέτης στο πάχος δοκίδων φλοιώδους οστού
- Εκατοστιαίες (%) μεταβολές στην ολική vBMD και την vBMD του φλοιώδους και του σπογγώδους οστού
- Αριθμός, πάχος και δείκτης συνεκτικότητας δοκίδων σπογγώδους οστού
- Ασφάλεια

Το Dmab Μειώνει το Πορώδες του Φλοιώδους Οστού στην Άπω Κερκίδα (HRpQCT)

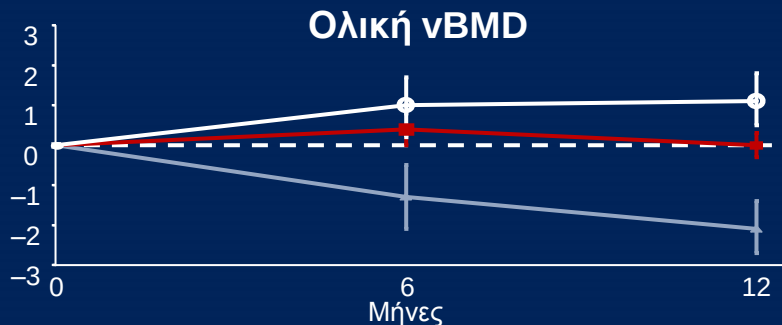
Πιλοτική μελέτη αρχιτεκτονικής οστών



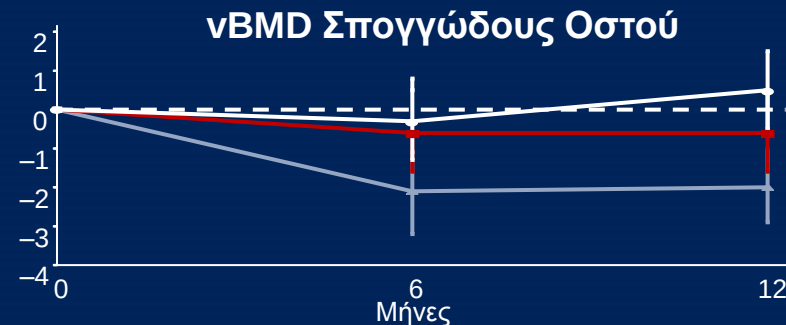
Εκατοστιαίες Μεταβολές μέσω HR-pQCT στην Άπω Κερκίδα Πιλοτική Μελέτη Φάσης 2

— Denosumab — Αλενδρονάτη — Εικ. φάρμακο

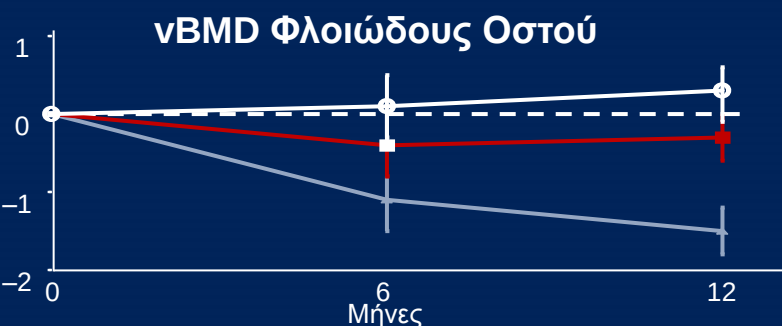
Εκατοστιαία Μεταβολή Από την Έναρξη της Μελέτης - Μέση Τιμή LS (95% CI)



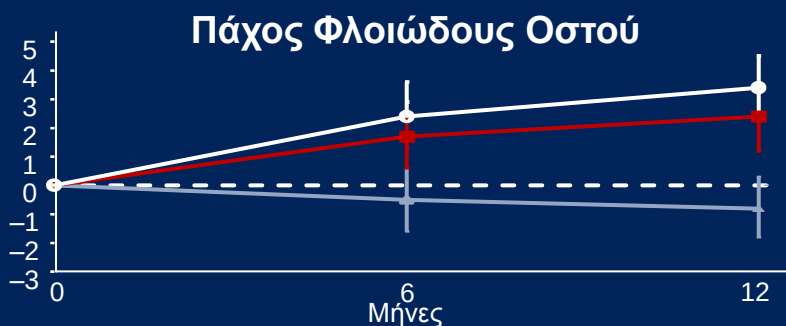
Εκατοστιαία Μεταβολή Από την Έναρξη της Μελέτης - Μέση Τιμή LS (95% CI)



Εκατοστιαία Μεταβολή Από την Έναρξη της Μελέτης - Μέση Τιμή LS (95% CI)



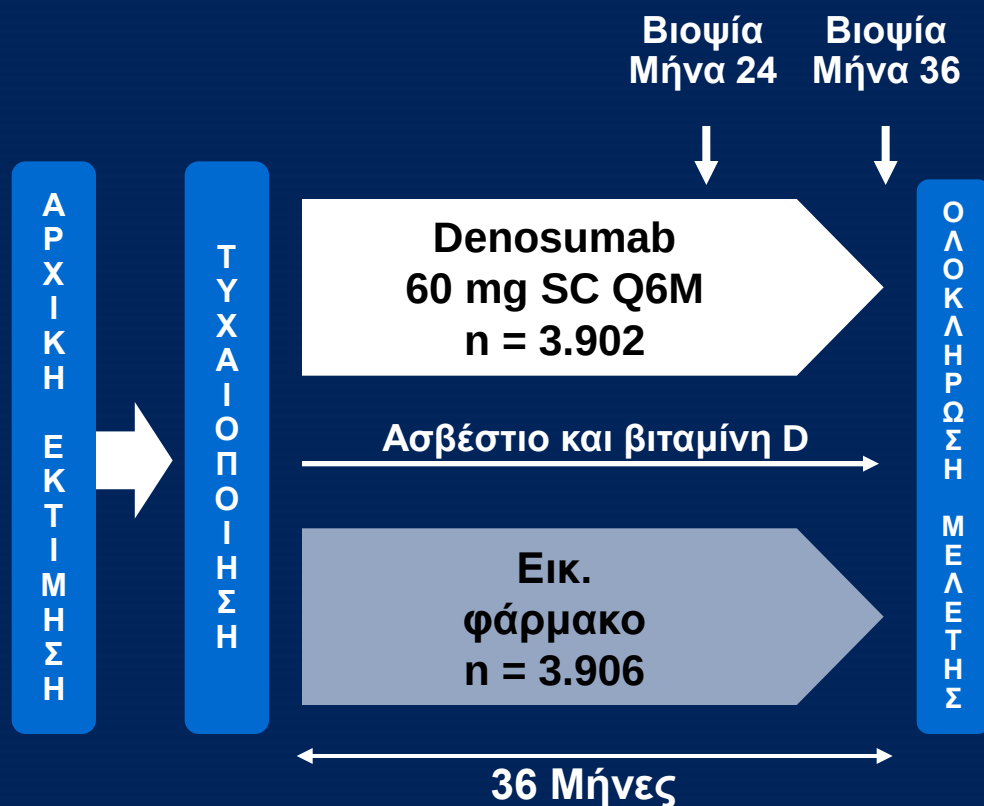
Εκατοστιαία Μεταβολή Από την Έναρξη της Μελέτης - Μέση Τιμή LS (95% CI)



Με βάση ένα μοντέλο ANCOVA με διορθώσεις ως προς τις τιμές αναφοράς, την ηλικιακή ομάδα και τη θεραπεία.
Προσαρμογή από: Seeman E, et al. *J Bone Miner Res.* 2010;25:1886-1894.

Σχεδιασμός Μελέτης

Η Βασική Μελέτη Φάσης 3 – Οστική Ιστολογία και Ιστομορφομετρία



Πληθυσμός μελέτης

- 7.808 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες
- T-score < -2,5 στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης ή το ολικό ισχίο και όχι < -4,0 σε οποιαδήποτε από τις δύο εντοπίσεις

Αντικειμενικός σκοπός αυτής της ανάλυσης

- Αξιολόγηση της επίδρασης του denosumab στην οστική ιστολογία και ιστομορφομετρία

■ Διεθνής, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη

SC = υποδορίως, Q6M = μία φορά κάθε 6 μήνες

Cummings SR, et al. *N Engl J Med*. 2009;361:756-765.

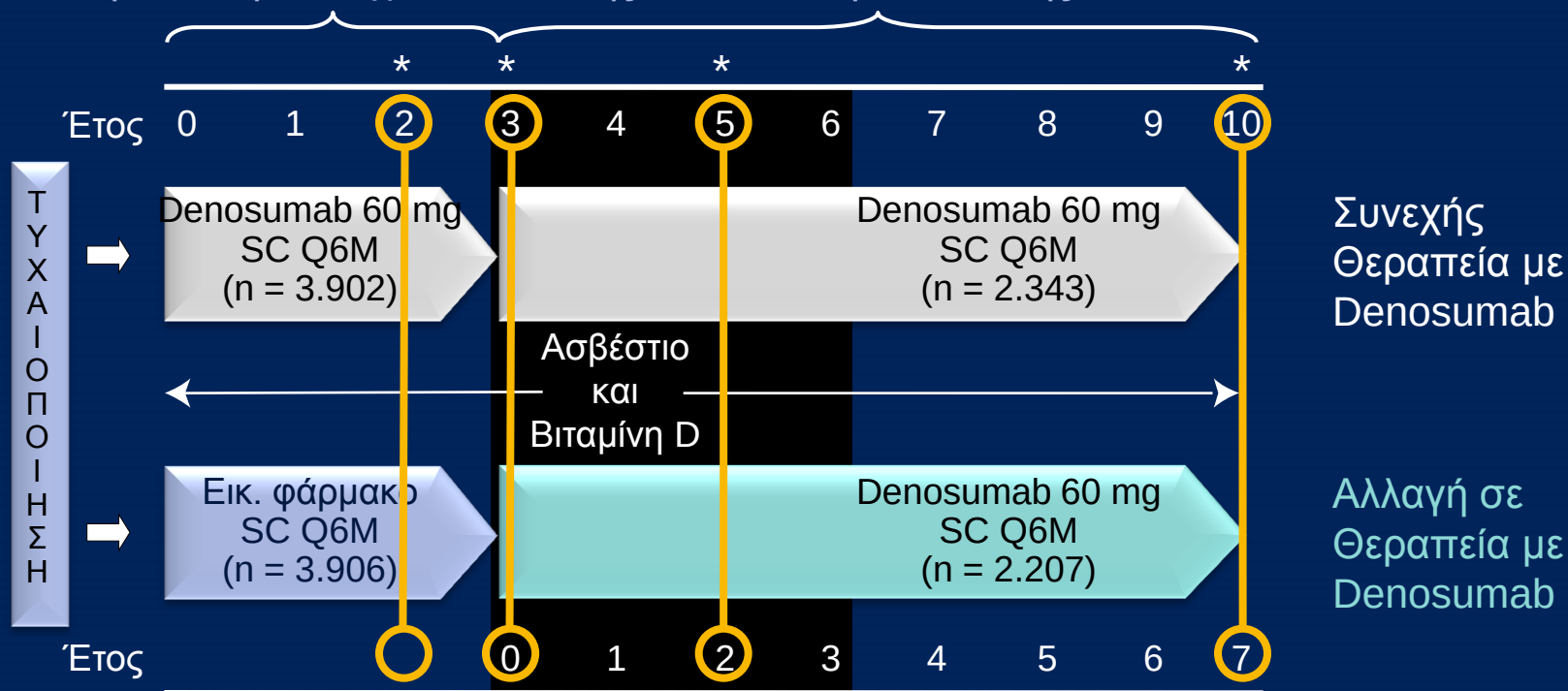
Reid I, et al. *J Bone Miner Res*. 2009;24(Suppl 1). <http://www.asbmr.org>. Accessed September 13, 2009. Abstract A09001480 and oral presentation.

Reid IR, et al. *J Bone Miner Res*. 2010;25:2256-2265.

Σχεδιασμός Μελέτης

Η Μελέτη Επέκτασης Φάσης 3 – Οστική Ιστολογία και Ιστομορφομετρία

- Διεθνής, πολυκεντρική, ανοιχτή μελέτη ενός σκέλους
- Βασική Μελέτη Καταγμάτων Φάσης 3 Μελέτη Επέκτασης



Βασικά Κριτήρια Ένταξης:

- Ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη βασική μελέτη καταγμάτων φάσης 3 (πραγματοποίησαν την επίσκεψη του έτους 3, δεν διέκοψαν το ερευνητικό προϊόν και δεν παρέλειψαν > 1 δόσεις) και δεν λαμβάνουν οποιαδήποτε άλλη φαρμακευτική αγωγή για την οστεοπόρωση

*Μη συζευγμένες ιοψίες οστών ελήφθησαν κατά την ολοκλήρωση του δοσολογικού διαστήματος.

Οστική Ιστολογία

Η Βασική Μελέτη Φάσης 3 και η Μελέτη Επέκτασης – Οστική Ιστολογία και Ιστομορφομετρία

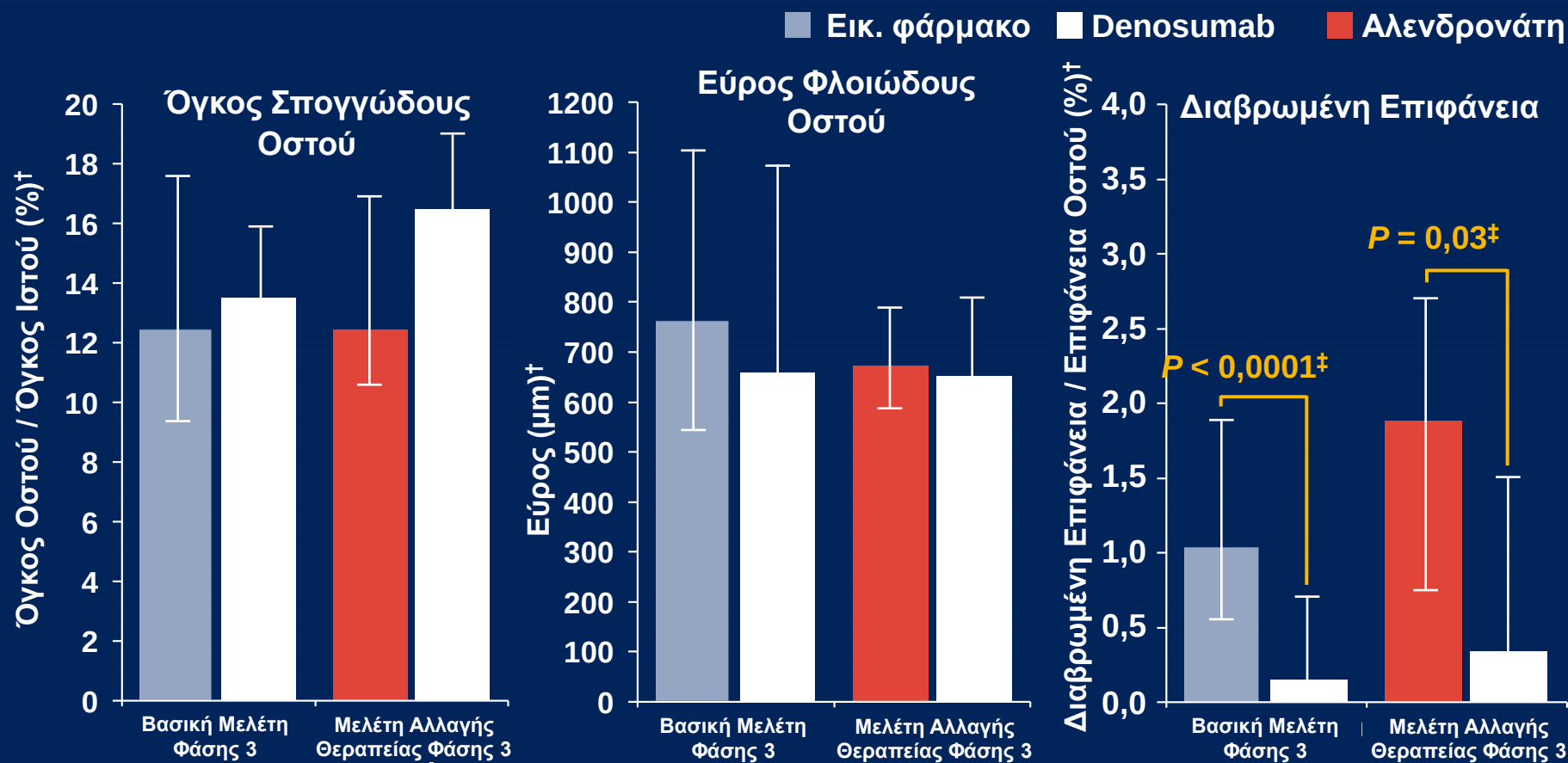
	Βασική Μελέτη Φάσης 3 (Έτος 2 ή 3)		Μελέτη Επέκτασης (Έτος 5)	
	Εικ. φάρμακο (n = 45)	Denosumab (n = 47)	Αλλαγή σε Θεραπεία με Denosumab (n = 13)	Συνεχής Θεραπεία με Denosumab (n = 28)
Επίπτωση, n (%)				
Αξιολογήσιμες Βιοψίες	62	53	13	28
Φυσιολογικό Πεταλιώδες Οστό	62 (100)	53 (100)	13 (100)	28 (100)
Φυσιολογική Επιμετάλλωση	62 (100)	53 (100)	13 (100)	28 (100)
Παρουσία Οστεοειδούς	62 (100)	48 (91)*	13 (100)	23 (82)†
Οστεομαλακία	0	0	0	0
Ίνωση Μυελού	0	0	0	0
Αποδιοργανωμένο "Υφαντό" Οστό	0	0	0	0

*Κανένα οστεοειδές σε πέντε ασθενείς κατά το έτος 2.

†Κανένα οστεοειδές σε πέντε ασθενείς κατά το έτος 5.

Δομικές Παράμετροι και Παράμετροι Απορρόφησης

Η Βασική Μελέτη Φάσης 3* και η Μελέτη Αλλαγής Θεραπείας Φάσης 3 – Οστική Ιστολογία και Ιστομορφομετρία



Τα αποτελέσματα των δεδομένων σχετικά με την BMD δεν έχουν σκοπό να υποδηλώσουν αποτελεσματικότητα ως προς την πρόληψη καταγμάτων και δεν θα πρέπει να οδηγούν σε συμπεράσματα σχετικά με την πρόβλεψη διαφορών στην αποτελεσματικότητα ως προς την πρόληψη καταγμάτων. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες άμεσης σύγκρισης σε σχέση με τα κατάγματα.

*Τα δεδομένα από την βασική Μελέτη Φάσης 3 περιλάμβαναν τα συνδυαστικά δεδομένα των μηνών 24 και 36, [†]Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως διάμεσες τιμές (τεταρτημόριο 1, τεταρτημόριο 3). [‡]Ελεγχος άθροισης βαθμών του Wilcoxon.

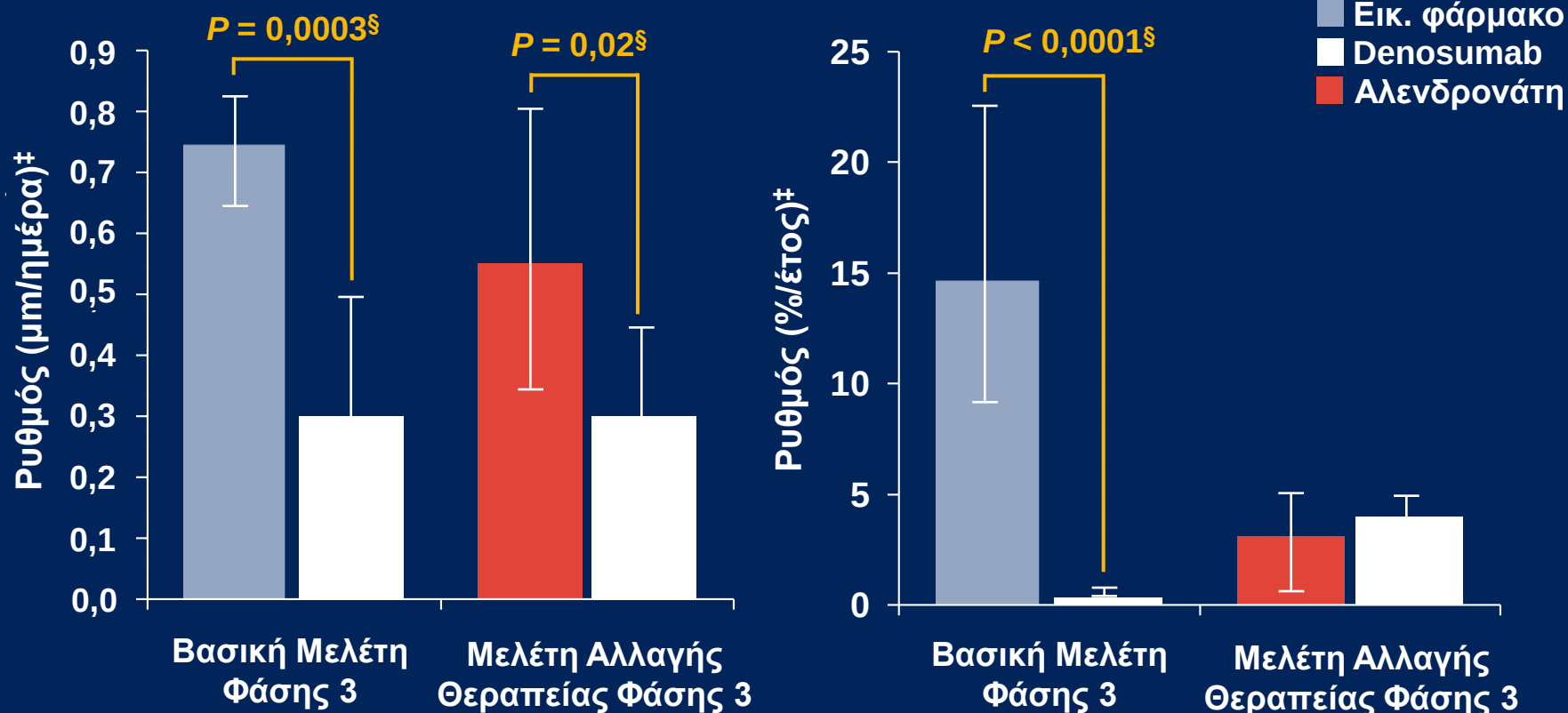
Reid IR, et al. *J Bone Miner Res.* 2010;25:2256-2265.

Παράμετροι Δυναμικής Ιστομορφομετρίας

Η Βασική Μελέτη Φάσης 3* και η Μελέτη Αλλαγής Θεραπείας Φάσης 3 – Οστική Ιστολογία και Ιστομορφομετρία

Ρυθμός Εναπόθεσης Μεταλλικών Στοιχείων†

Ρυθμός Οστικού Σχηματισμού



Τα αποτελέσματα των δεδομένων σχετικά με την BMD δεν έχουν σκοπό να υποδηλώσουν αποτελεσματικότητα ως προς την πρόληψη καταγμάτων και δεν θα πρέπει να οδηγούν σε συμπεράσματα σχετικά με την πρόβλεψη διαφορών στην αποτελεσματικότητα ως προς την πρόληψη καταγμάτων. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες άμεσης σύγκρισης σε σχέση με τα κατάγματα.

*Τα δεδομένα από την βασική Μελέτη Φάσης 3 περιλάμβαναν τα συνδυαστικά δεδομένα των μηνών 24 και 36, †Εάν παρατηρούνταν μόνο μεμονωμένες σημάνσεις, η τιμή 0,3 μm/ημέρα αποδιδόταν για τον MAR

‡Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως διάμεσες τιμές (τεταρτημόριο 1, τεταρτημόριο 3), \$Ελεγχος άθροισης βαθμών του Wilcoxon
Reid IR, et al. J Bone Miner Res. 2010;25:2256-2265.

Denosumab reduced bone resorption, increased BMD, and decreased new vertebral, hip, and nonvertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis in the FREEDOM trial. Consistent with its mechanism of action, transiliac crest bone biopsies from subjects treated with denosumab for 1 to 3 years demonstrated reduced bone turnover that was reversible upon treatment cessation. Long-term denosumab treatment for up to 6 years in the FREEDOM extension provides sustained bone turnover reduction and continued low fracture incidence. Here we evaluate 5 years of denosumab treatment on bone remodeling at the tissue level. Transiliac crest bone biopsies were obtained from 41 subjects (13 cross-over and 28 long-term from the FREEDOM placebo and denosumab groups, respectively) at year 2 of the FREEDOM extension, representing up to 5 years of denosumab treatment. Demographics for this subset were comparable to the overall extension cohort. The mean (SD) duration from the last denosumab dose to the first dose of tetracycline was 5.7 (0.5) months. Qualitative bone histology assessed in all biopsy samples was unremarkable, showing normally mineralized lamellar bone. Structural indices, including trabecular bone volume, number, and surface, were similar between cross-over and long-term groups. Bone resorption was decreased as reflected by eroded surface in cross-over and long-term subjects. A total of 11/13 (85%) cross-over subjects and 20/28 (71%) long-term subjects had specimens with double or single tetracycline label in trabecular and/or cortical compartments; specimens from 5 cross-over subjects and 10 long-term subjects were evaluable for dynamic trabecular bone parameters. Dynamic remodeling indices were low for both groups and consistent with reduced bone turnover with denosumab. **In conclusion, denosumab treatment through 5 years resulted in normal bone quality with reduced bone turnover. These observations are consistent with its mechanism of action and associated with continued BMD increases and low fracture incidence.** © 2014 American Society for Bone and Mineral Research.

Η Ιδανική Δράση Ενός Αντιοστεοκλαστικού Παράγοντα στην Ποιότητα των Οστών

Επαρκής καταστολή της Οστικής Εναλλαγής

Επαρκής
επιμετάλλωση

Φυσιολογική επιδιόρθωση
των μικροβλαβών

Διατήρηση της αρχιτεκτονικής

Μακροχρόνια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

ΣΑΣ ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ

