

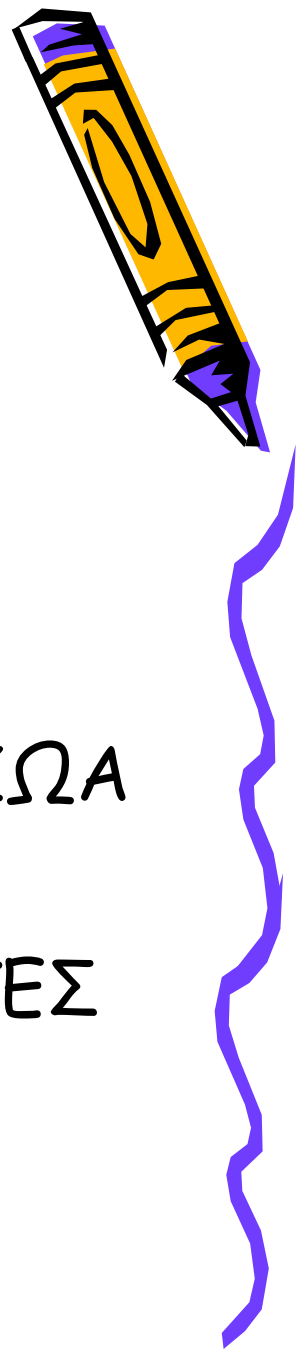


Οι επιδράσεις του Denosumab στα ανοσολογικά κύτταρα και η κλινική τους σημασία

Ηλίας Κ. Μπουρνάζος
Ρευματολόγος



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ



A) ΕΙΣΑΓΩΓΗ

B) ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΠΟ ΠΕΙΡΑΜΑΤΑ ΣΕ ΖΩΑ

Γ) ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΠΟ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ





A) ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σχέσεις του μονοπατιού OPG-
RANKL-RANK με τα ανοσολογικά
κύτταρα

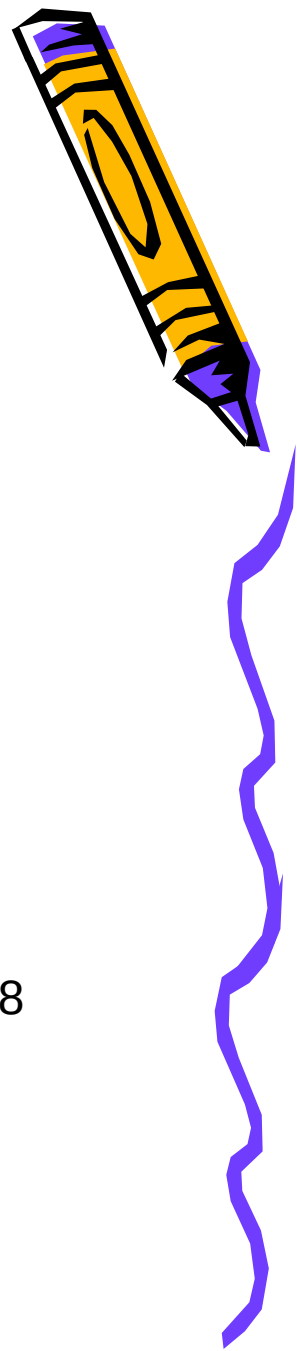


Πού εκφράζεται η OPG;

- Οστεοβλάστες
- Ώριμα Β-κύτταρα

Nature 1999;397:315-323

Blood 2007;109:3839-3848



- Ποντίκια χωρίς **OPG**: Αυξημένο κύκλο οστικής ανακατασκευής, μείωση όγκου φλοιώδους και σπογγώδους οστού, αυτόματα κατάγματα.



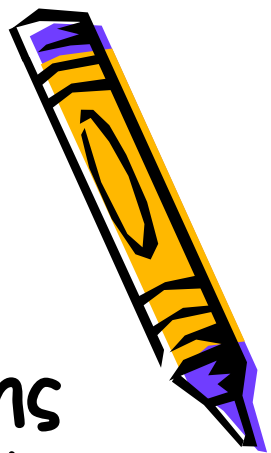
- Διαγονιδιακά ποντίκια με υπρέκφραση της OPG ή RANK-Fc ($\Rightarrow$ Μακροχρόνια, συνεχή αναστολή του RANKL):

Υψηλή οστική μάζα, χωρίς τα τυπικά κατάγματα της οστεοπέτρωσης, καθώς η οστική μάζα, εδώ, σχετίζεται με το επίπεδο της OPG.

Cell 1997;89:309-319

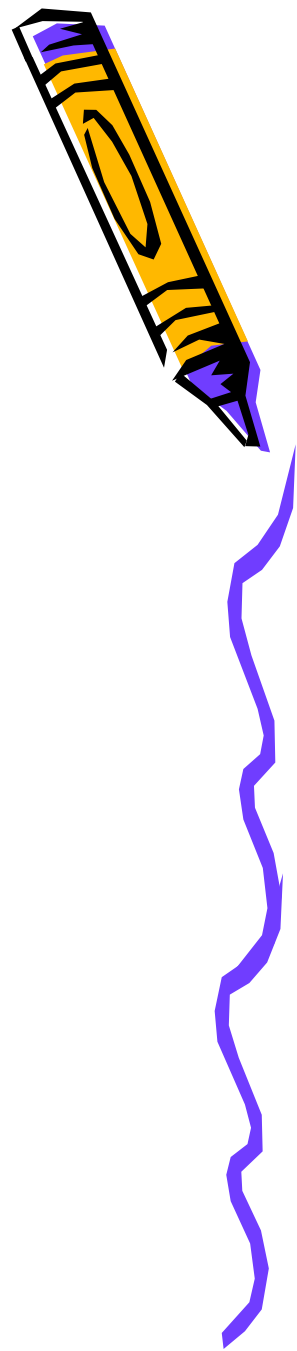
Proc Natl Acad Sci USA 1999;96:3540-3545

J Bone Miner Res 2009;24:1234-1246



Πού εκφράζεται ο RANK;

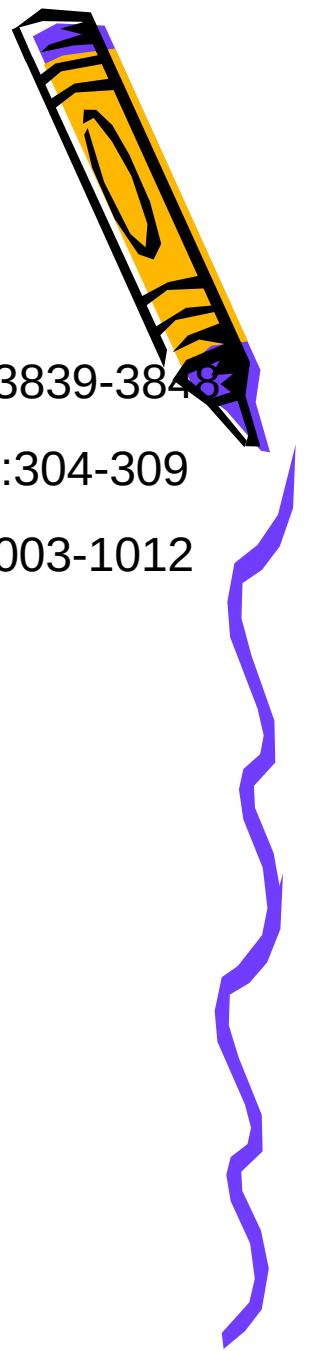
- Οστεοκλάστες (πρόδρομοι ή ώριμοι)
- Μονοκύτταρα/ Μακροφάγα
- Δενδριτικά κύτταρα
- Χονδροκύτταρα



Nature 1997;390:175-179

Proc. Natl Acad.Sci. USA 1999;96:3540-3545

Πού παράγεται ο RANKL;



- Οστεοβλάστες
- **Ενεργοποιημένα Τ-κύτταρα**
- Υμενοκύτταρα (στη Ρ.Α.)

Blood 2007;109:3839-3844

Nature 1999;402:304-309

A & R 2001;44:1003-1012

A & R 2000;43:259-269

Immunol Lett 2007;110:54-64



Τι ρόλο παίζουν τα Τ-κύτταρα;

A) Από αυτά παράγονται: IL-1, 4, 6, 7, 15, 17, IFN- γ , TNF- α (διεγείρουν την οστική απορρόφηση).

J Immunol 1985;135:2562-2568

Bone 2006;38:678-685

J Immunol 1999;162:2754-2760

J Immunol 1997;159:2867-2876

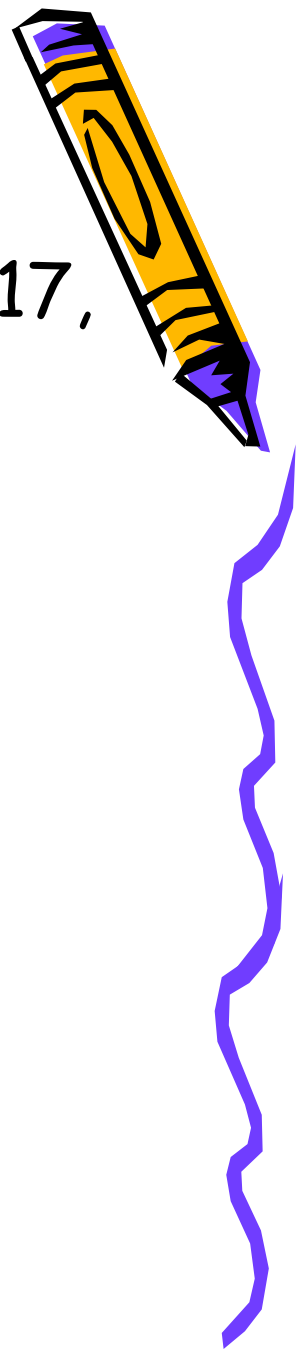
Nature 2000;408:600-605

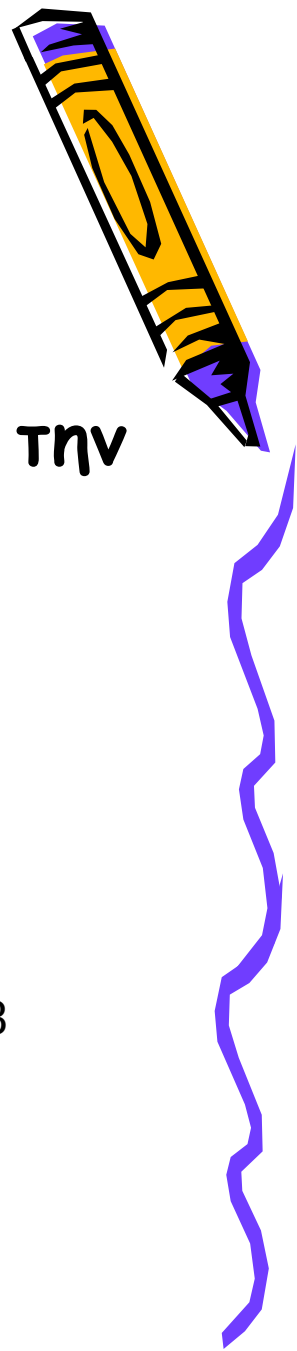
J Immunol 1990;145:3297-3303

Blood 2000;96:1873-1878

J Clin Invest 1999;103:1345-1352

Nature 1986;319:516-518





- Τα ενεργοποιημένα Τ-κύτταρα ρυθμίζουν την οστική απώλεια και την αρθρική καταστροφή σε ποντίκια με αρθρίτιδα (adjuvant arthritis) μέσω του RANKL.

Nature 1999;402:304-308



B) Τα Τ-κύτταρα είναι σημαντικά στη διαδικασία της τοπικής και συστηματικής οστικής απώλειας η οποία σχετίζεται με: **λοίμωξη, αυτοάνοσα νοσήματα και απόρριψη μοσχεύματος(1)** καθώς και με την οστική απώλεια λόγω **στέρσης των οιστρογόνων(2)**.



1)Immunol Rev 2005;208:228-251

1)Gut 2002;51:654-658

2)Proc Natl Acad Sci USA 2003;100:10405-10410

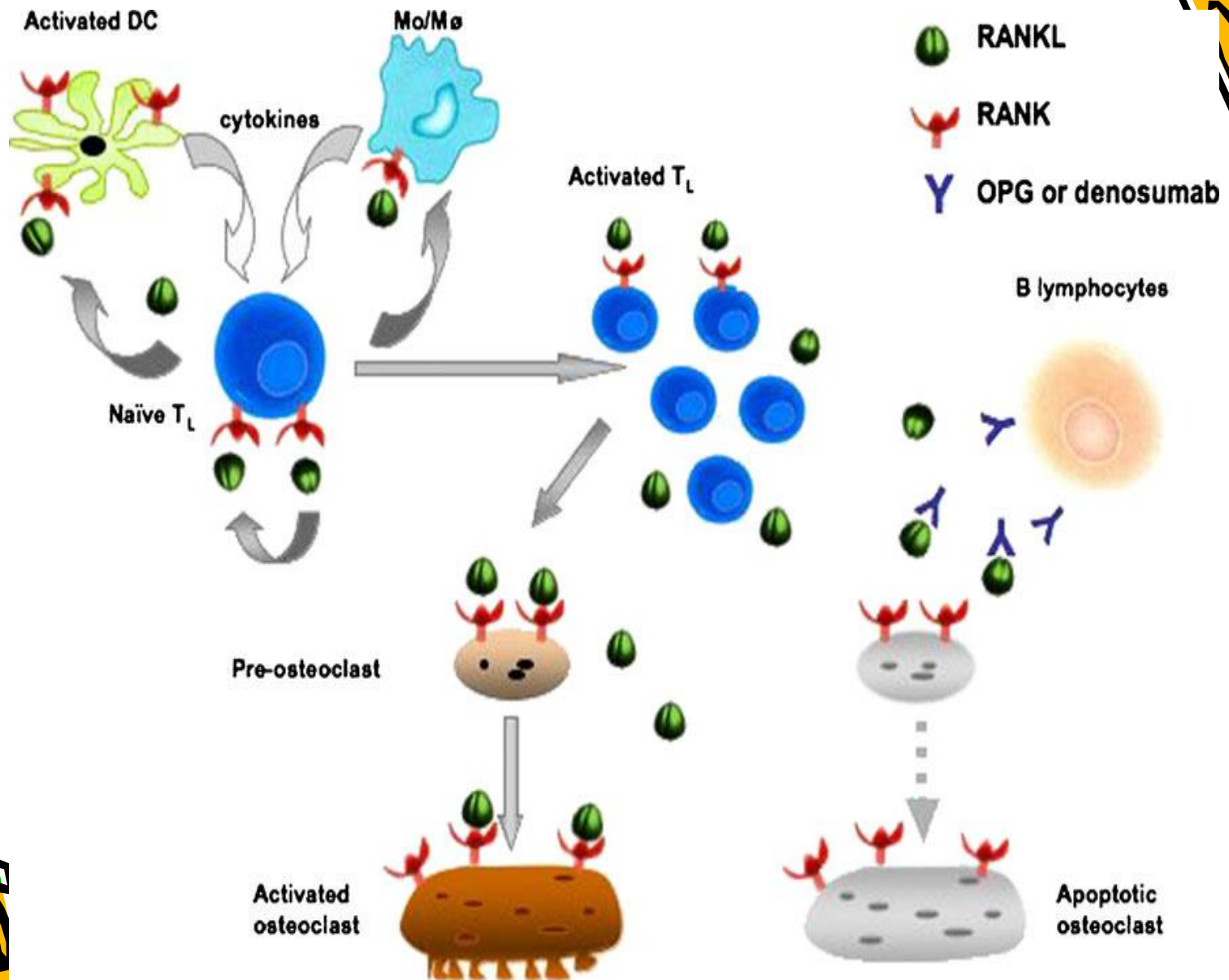
- Τα Τ-κύτταρα μέσω της παραγωγής RANKL, συμβάλλουν στην ενεργοποίηση των οστεοκλαστών.

Nature 1999;397:315-323
Blood 2007;109:3839-3848

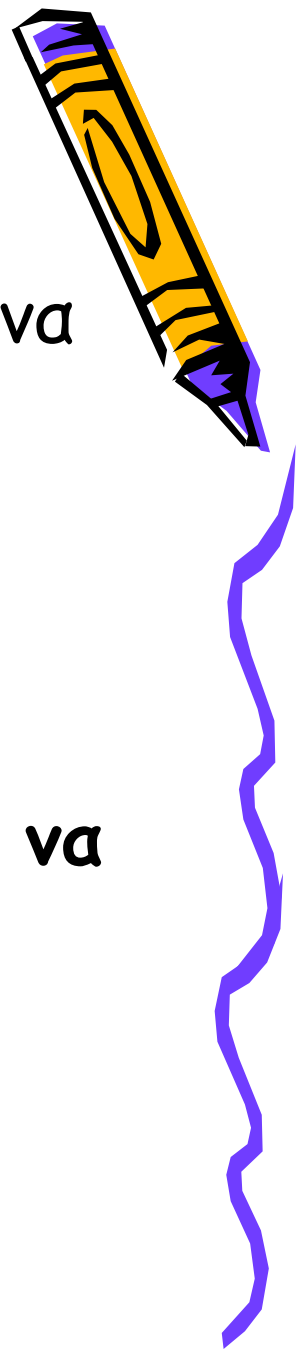
- Τα Τ-κύτταρα συμβάλλουν στη συνδιέγερση άλλων κυττάρων που εκφράζουν το RANKL, όπως τα δενδριτικά κύτταρα και τα μονοκύτταρα/ μακροφάγα.

Nature 1997;390:175-179
J Biol Chem 279;30202-30209





Φαίνεται, λοιπόν, ότι:



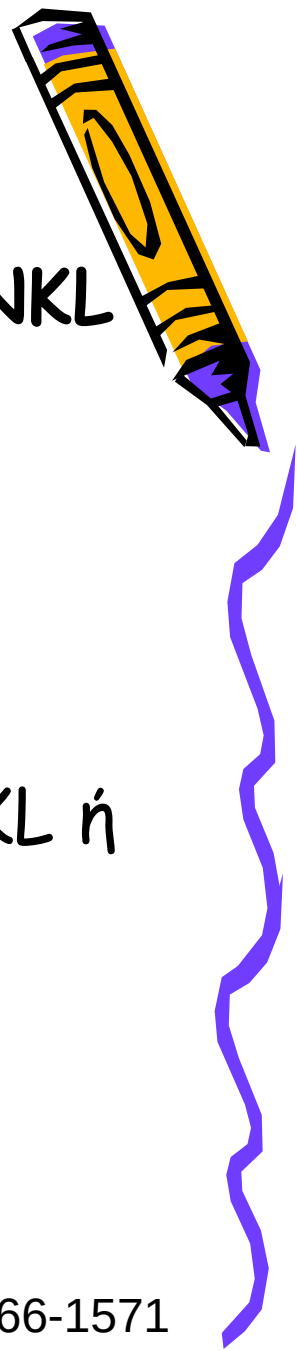
- Τα ανοσολογικά κύτταρα θα μπορούσαν να επιδράσουν στην ομοιοστασία του οστού.

Αλλά:

- Η αναστολή του RANKL θα μπορούσε να αλλάξει την ανοσολογική λειτουργία;



ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΗ 1



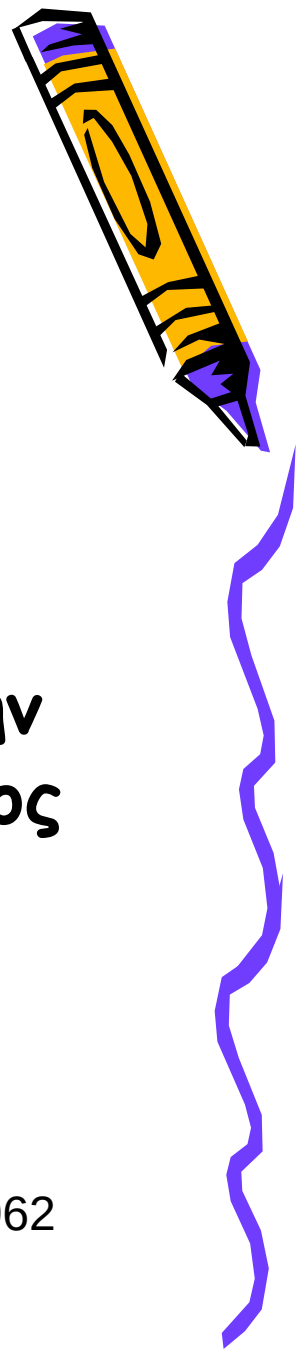
- Σε τρωκτικά, η πλήρης απουσία του RANKL ή του RANK, κατά την εμβρυογένεση, οδήγησε σε απουσία λεμφαδένων και σε αλλαγές στην αρχιτεκτονική του θύμου αδένα.
- Και στις δύο περιπτώσεις (απουσία RANKL ή RANK) τα δένδριτικά κύτταρα και τα μακροφάγα ήταν φυσιολογικά.



Nature 1999;397:315-323

Proc Natl Acad Sci USA 2000;97:1566-1571

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΗ 2



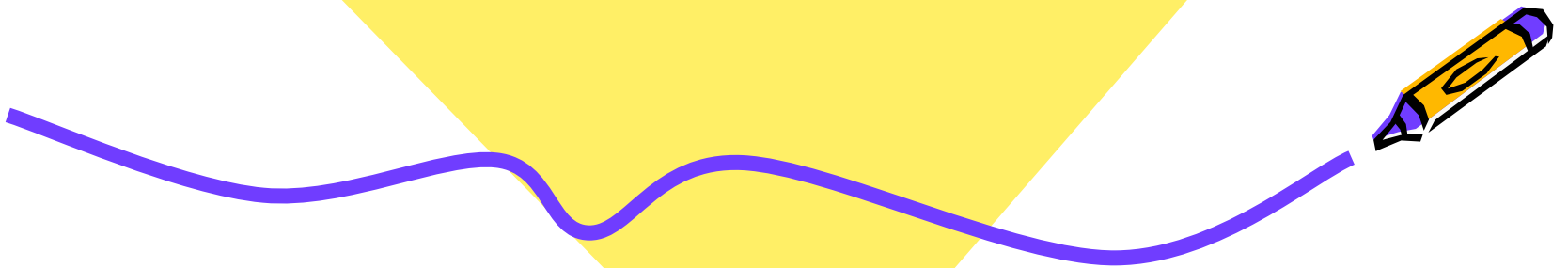
- Σε ανθρώπους με οστεοπέτρωση λόγω απουσίας του RANKL (osteoclast-poor-osteopetrosis), φαίνεται να υπάρχει ελάχιστη , αν όχι καμμία, επίδραση στην ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος και της λειτουργίας του.



Nat Genet 2007;39:960-962



Β) ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΠΟ ΠΕΙΡΑΜΑΤΑ ΣΕ ΖΩΑ





***Οι αναστολείς του RANKL
επηρεάζουν το ανοσοποιητικό
σύστημα;**



**Συνεχής υπερέκφραση ORG σε
διαγονιδιακούς αρουραίους, κατά τη
διάρκεια της εμβρυογένεσης και κατά τη
διάρκεια ολόκληρης της ζωής τους, προκαλεί
σταθερή αύξηση της οστικής μάζας, αλλά:**

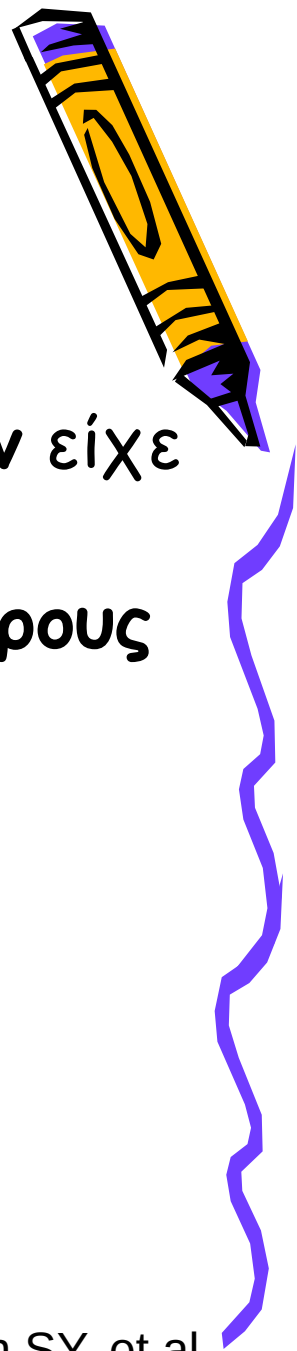
- 1) δεν επηρεάζει την γένεση των
λεμφικών οργάνων,**
- 2) ούτε και τις αντιδράσεις τις έμφυτης
ανοσίας του ώριμου ανοσολογικού
συστήματος του αρουραίου.**



Stolina M, Dwyer D, Ominsky MS et al, ICO 2005

J Immunol 2007;179:7497-7505

ECTS 2008 Poster (Μπαρτσελόνα, Ισπανία)



Η μακροχρόνια χορήγηση denosumab δεν είχε επίδραση στον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων, στις ανοσολογικές παραμέτρους ή στη T- κυτταρική διαμεσολαβούμενη ανοσολογική απάντηση στους πιθήκους cynomolgus.

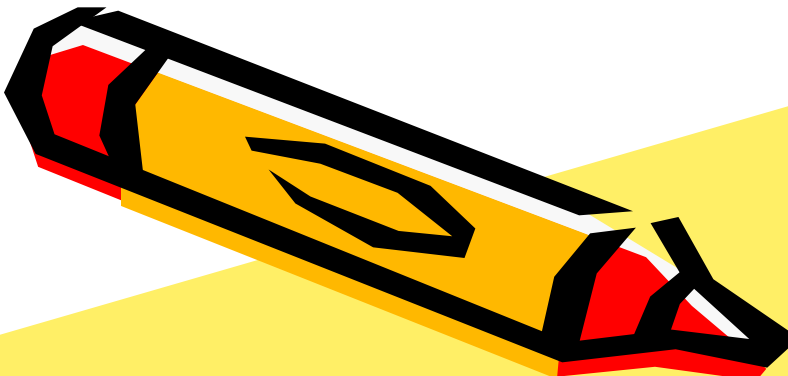


Stolina M, Ominsky MJ, Smith SY, et al.



****Οι αναστολείς του RANKL
τροποποιούν ή/και αναστέλλουν μια
σειρά T-διαμεσολαβούμενων
αντιδράσεων;**





ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ ΤΟΥ RANKL ΣΤΑ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Συγκρίνοντας τις επιδράσεις του
Denosumab με anti-TNFα παράγοντα



Table 1 Properties of anti-tumor necrosis factor and anti-RANKL antibodies in humans

Description	Anti-TNF	Anti-RANKL
Drug structure	Soluble TNFRII-human Fc fusion protein (etanercept)	Human monoclonal IgG2 antibody (denosumab)
Potential indications	Rheumatoid arthritis Juvenile chronic arthritis Psoriatic arthritis Ankylosing spondylitis Psoriasis	Osteoporosis Skeletal complications of malignancy Rheumatoid arthritis
Effect on T cells	Induces apoptosis Increases Treg	NA
Effect on B cells	No direct effect	NA
Effect on mono-mφ	Induces apoptosis Decreases production of inflammatory cytokines	NA
Adverse events		
Infectious	<u>Tuberculosis</u> <u>Bacterial infections</u> <u>Intracellular pathogens</u> <u>Upper respiratory tract</u>	Cellulitis/erysipelas ^a Diverticulitis ^a
Tumoral	<u>Lymphoma, mostly non-Hodgkin's</u>	Breast? ^b Reproductive (ovary)? ^b Gastrointestinal? ^b
Others		Dermatitis and Eczema ^c Hypersensitivity?
Auto-antibodies	Very frequent: ANA, anti-dsDNA, anti-cardiolipin, but their formation is not associated with specific clinical syndrome	None

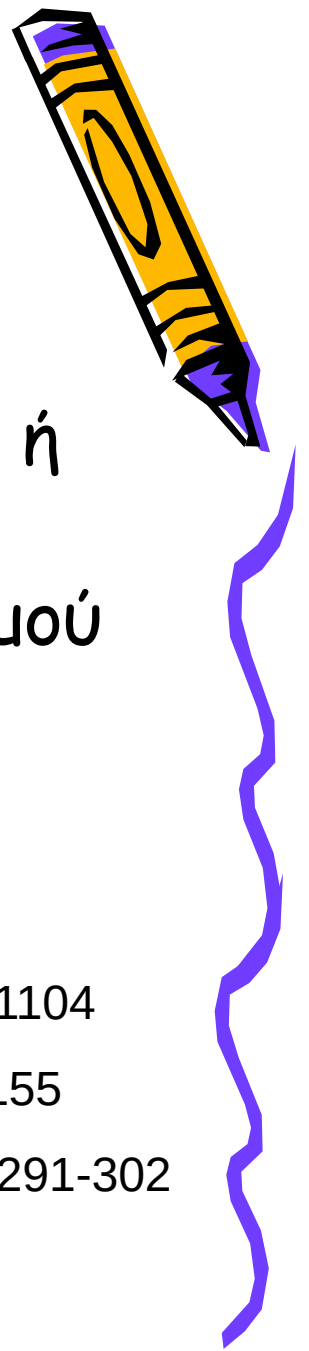
Concerning RANKL antagonist effects on immune cells in animals and in vitro, see text

NA data not available in humans

^a In the post-menopausal osteoporosis and HALT trials combined

^b In the post-menopausal osteoporosis trials only. The “?” indicates that the significance of these observations is still unclear (according to the FDA advisory committee for reproductive health drugs, August 2009)

ΔΕΔΟΜΕΝΑ(1α)



- Θεραπεία ασθενών, που πάσχουν από ΡΑ ή άλλα φλεγμονώδη νοσήματα, με anti-TNF παράγοντες, οδήγησε σε αύξηση του αριθμού των λοιμώξεων και των αιματολογικών κακοηθειών.

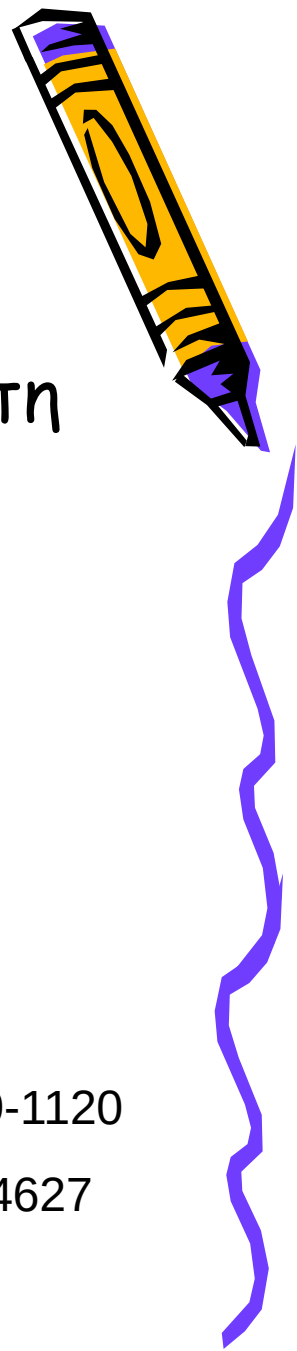
N Engl J Med 2001;345:1098-1104

Lancet Infect Dis 2003;3:148-155

Medicine (Baltimore) 2005;84:291-302



ΔΕΔΟΜΕΝΑ(1β)



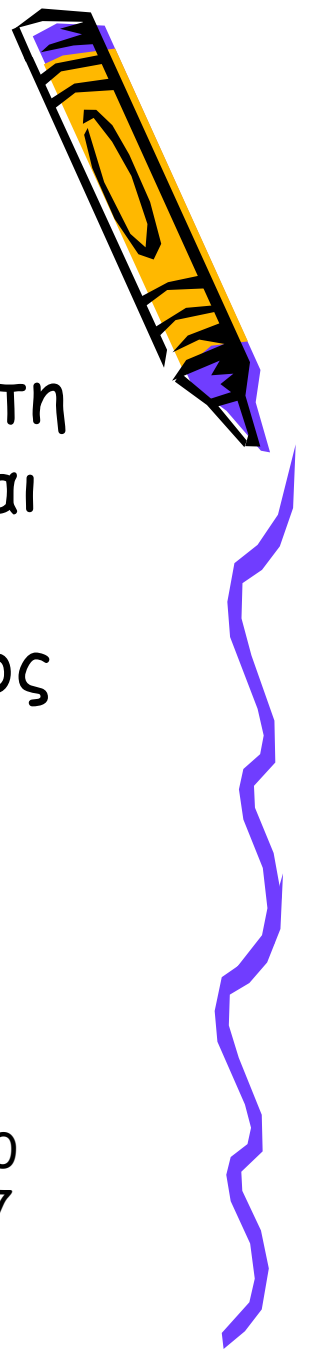
- **TmTNF-** Ο διαμεμβρανικός TNF-α παίζει σημαντικό ρόλο στην φλεγμονώδη απάντηση στη λοίμωξη, συνεισφέροντας στη δημιουργία του κοκκιώματος και στην αντίσταση στις μυκοβακτηριακές λοιμώξεις.

Am J Pathol 2005;166:1109-1120

J Immunol 2002;168:4620-4627



ΔΕΔΟΜΕΝΑ(1γ)

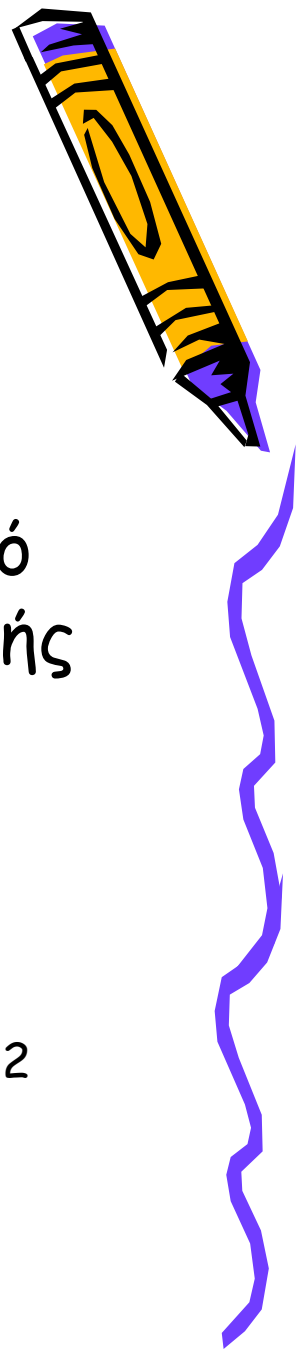


- Ο TmTNF συμμετέχει στην επαγωγή και τη ρύθμιση της έκφρασης των κυττοκινών και χυμοκινών τύπου Th1, που είναι πολύ σημαντικό στη δημιουργία του κοκκιώματος και στην αντίσταση στις μυκοβακτηριακές λοιμώξεις.

Am J Pathol 2005;166:1109-1120
J Immunol 2002;168:4620-4627



ΔΕΔΟΜΕΝΑ(1δ)



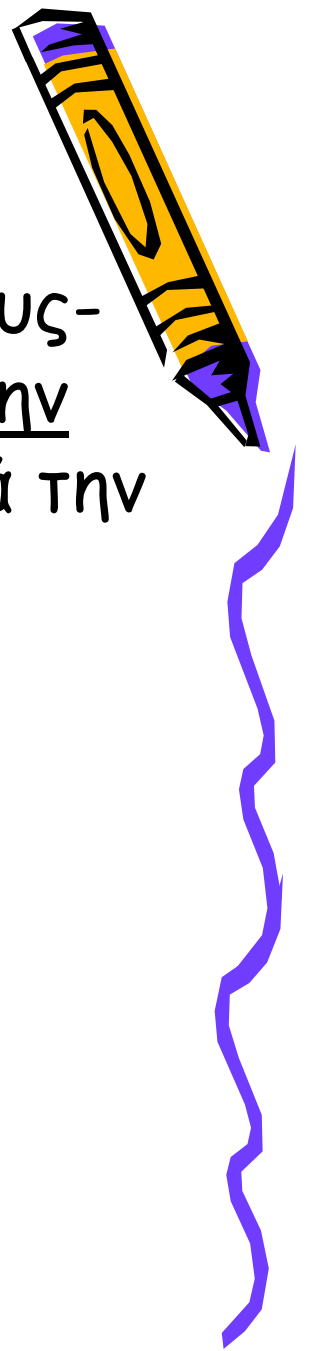
- **TNF-α**- Φαίνεται ότι παίζει ένα σημαντικό ρυθμιστικό ρόλο στις διαδικασίες επισκευής και αναγέννησης μετά από ιστική βλάβη.

J Neurosci 2003;23:9824-9832



ΔΕΔΟΜΕΝΑ(2)

- Χορήγηση OPG σε ζώα (ποντίκια/αρουραίους-μοντέλα αρθρίτιδας) με RA, ΔΕΝ άλλαξε την σοβαρότητα της αρθρικής φλεγμονής (παρά την εκσεσημασμένη μείωση: των οστικών διαβρώσεων και της οστικής απώλειας του φλοιώδους και του σπογγώδους οστού).



Nature 1999;402:304-309

Am J Pathol 2001;159:1689-1699

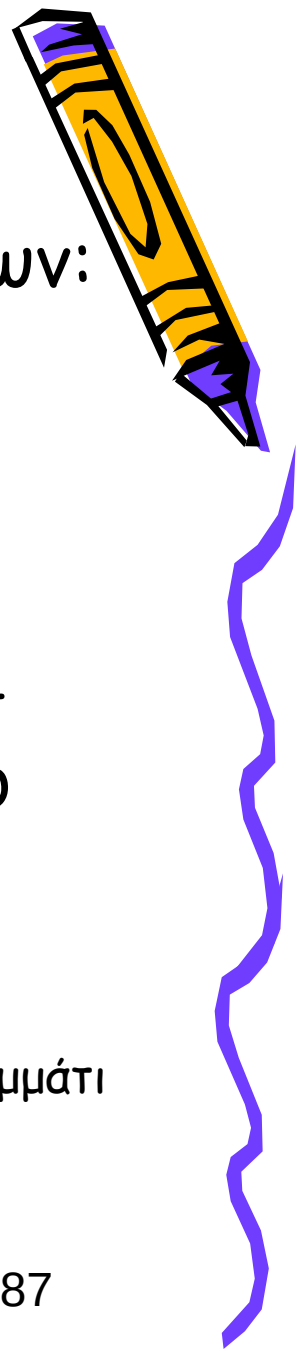
ΔΕΔΟΜΕΝΑ(3α)

Οι Stolina et al: Σύγκριναν τις επιδράσεις των:

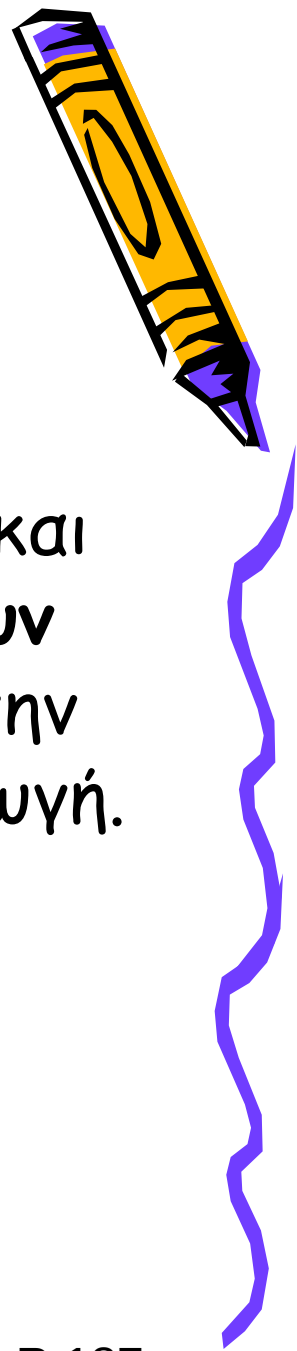
- 1)Αναστολέα του RANKL (OPG-Fc)*
- 2)Αναστολέα του TNF-α (Pegsunercept)
- 3)Αναστολέα IL-1 (Anakinra)

σε αρουραίους με εγκατεστημένη adjuvant-induced ή collagen-induced αρθρίτιδα (δύο κλασικά μοντέλα αρθρίτιδας/αρουραίοι του Lewis).

*Το τμήμα της OPG που συνδέεται με τον RANKL + Σταθερό(Fc) κομμάτι IgG.



ΔΕΔΟΜΕΝΑ(3β)



- Οι παράμετροι της τοπικής και της συστηματικής φλεγμονής (οίδημα ποδιού και επίπεδα των προφλεγμονωδών κυτοκινών στον ορό) ήταν δραματικά μειωμένες με την αντι-TNFα όπως και με την αντι-IL-1 αγωγή.
- Τοπικά, αλλά όχι συστηματικά, η οστική απώλεια ήταν μερικώς μειωμένη.



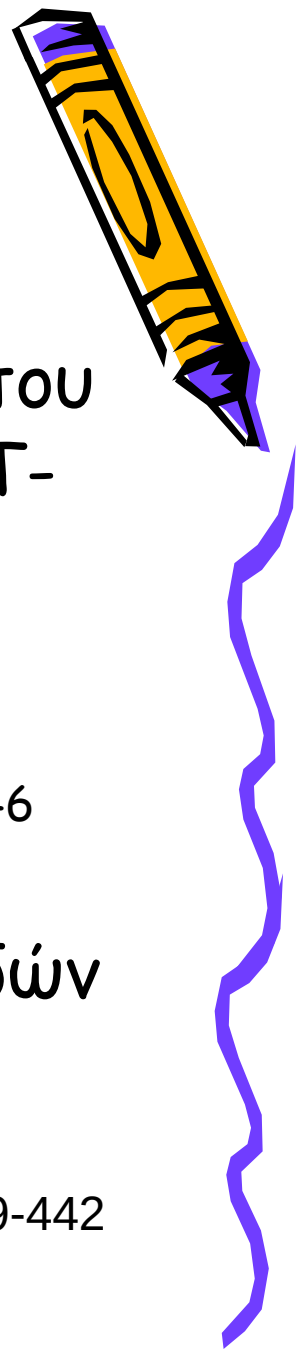
ΔΕΔΟΜΕΝΑ(3γ)



- Με την OPG-Fc αγωγή παρατηρήθηκε αναστολή της οστικής απώλειας, τόσο τοπικά αλλά και συστηματικά και στα δύο μοντέλα αρθρίτιδας χωρίς να τροποποιηθεί η τοπική ή η συστηματική φλεγμονή.



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ



- Σε αντίθεση με τους Anti-TNF- α παράγοντες, ο RANKL και οι αναστολείς του δεν φαίνεται να παίζουν κύριο ρόλο στις T-διαμεσολαβούμενες φλεγμονώδεις διαδικασίες στη ΡΑ.

Osteoporos Int. 2011 Feb; 22(2):435-446

- Πολυάριθμες δράσεις των προφλεγμονωδών κυττοκινών στη ΡΑ.

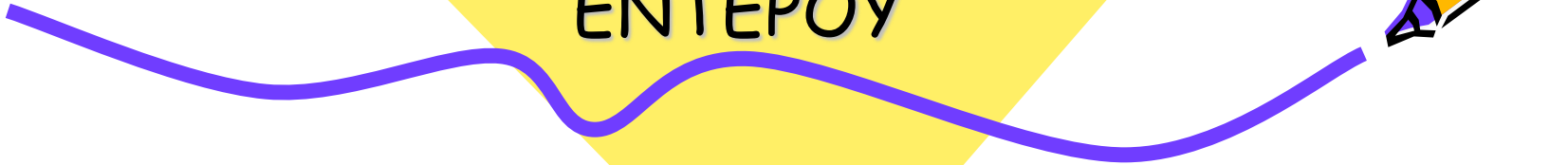


Nat Rev Immunol 2007;7:429-442



ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ ΤΟΥ RANKL ΣΤΑ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ
ΕΝΤΕΡΟΥ





1) Σε μοντέλο ποντικίου με IBD η χορήγηση OPG-Fc:

Προκάλεσε αύξηση της οστικής πυκνότητας, χωρίς να τροποποιήσει τις ανοσολογικές παραμέτρους ή να μειώσει τη διήθηση του γαστρεντερικού σωλήνα από τα φλεγμονώδη κύτταρα (κολίτιδα).



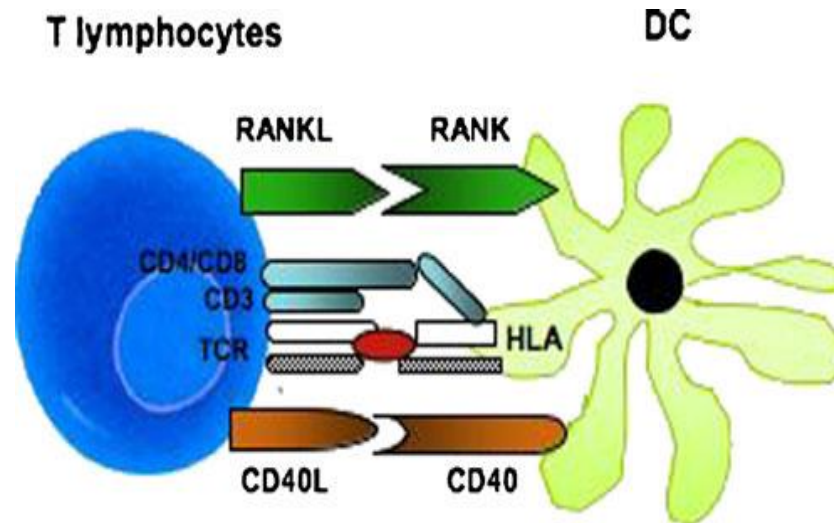


2) Σε μοντέλο ποντικίου που ανέπτυξε
αυτόματα IBD (+έλλειψη IL-2) η χορήγηση
OPG-Fc:

Προκάλεσε σημαντική αύξηση της οστικής
πυκνότητας αλλά και βελτίωση της
αρχιτεκτονικής του γαστρεντερικού ιστού.



!! Η ΣΥΝΔΕΣΗ RANKL/RANK ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ ΤΟ ΚΥΡΙΟ ΜΟΝΟΠΑΤΙ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΩΝ ΔΕΝΔΡΙΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ(ΟΜΩΣ, ΕΙΝΑΙ ΤΟ ΚΥΡΙΟ ΜΟΝΟΠΑΤΙ ΣΕ ΜΟΝΤΕΛΑ ΠΟΥ ΛΕΙΠΟΥΝ ΕΝΕΡΓΑ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΑ ΜΟΡΙΑ (πχ IL-2))



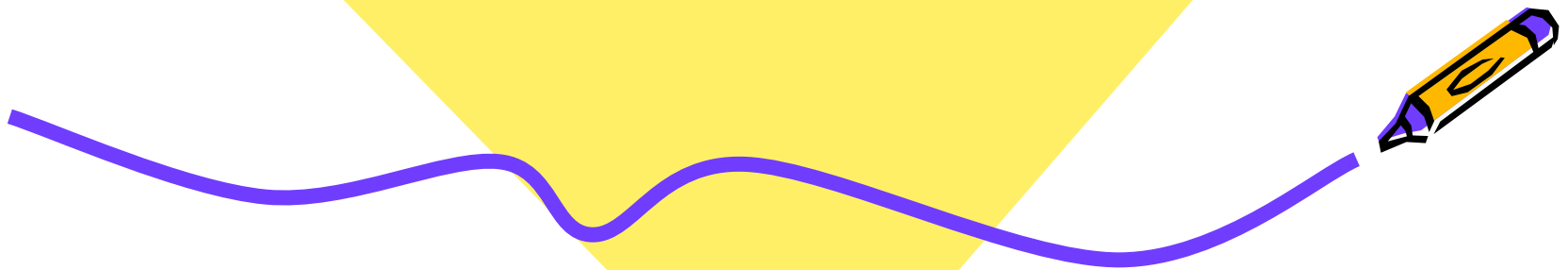
- 1) Η πρόσδεση του RANKL στο RANK οδηγεί σε αύξηση της επιβίωσης των DC και ενισχύει τις λειτουργίες των μονοκυττάρων.
- 2) Η αλληλεπίδραση RANKL/RANK μοιάζει με τη συν-διεγερτική αλληλεπίδραση CD40L/ CD40.
- 3) Ο CD40L εκφράζεται από τα T ενεργοποιημένα κύτταρα **ραγδαίως**, ενώ RANKL μέσα σε **48 ώρες**.

Πιθανόν ο OPG-Fc, ανταγωνιζόμενος το RANKL, που εκφράζεται από τα Τ-κύτταρα, διέκοψε την ενίσχυση του κύκλου: Ενεργοποίηση των Τ-κυττάρων και διήθηση των ιστών του εντέρου με τη διαμεσολάβηση των δενδριτικών κυττάρων.





Γ) ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΠΟ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ





***Οι αναστολείς του RANKL
επηρεάζουν το ανοσοποιητικό
σύστημα;**

ΜΕΛΕΤΗ ΦΑΣΗΣ Ι- AMG 162

- Τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη
- Placebo-controlled (**AMG 162=denosumab**)
- Μία δόση
- 49 υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες
- Δόσεις: 0,01- 0,03- 0,1- 0,3- 1- 3 mg/kg
- Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στον συνολικό αριθμό των λεμφοκυττάρων (B ή T).





****Οι αναστολείς του RANKL
τροποποιούν ή/και αναστέλλουν μια
σειρά T-διαμεσολαβούμενων
αντιδράσεων;**



ΜΕΛΕΤΗ σε Ρευματοειδή Αρθρίτιδα(II)

- Χορήγηση PBO, 60mg ή 180mg κάθε 6 μήνες για 12 μήνες, σε ασθενείς με ενεργό Ρευματοειδή Αρθρίτιδα(+MTX).
- Στόχος: Η αξιολόγηση των επιδράσεων του denosumab στην οστική βλάβη σε ασθενείς με ΡΑ που λαμβάνουν MTX.
- Πρωτεύων στόχος: Αλλαγή του "erosion score" (0-6μήνες) με MRI.



ΜΕΛΕΤΗ σε Ρευματοειδή Αρθρίτιδα(II)



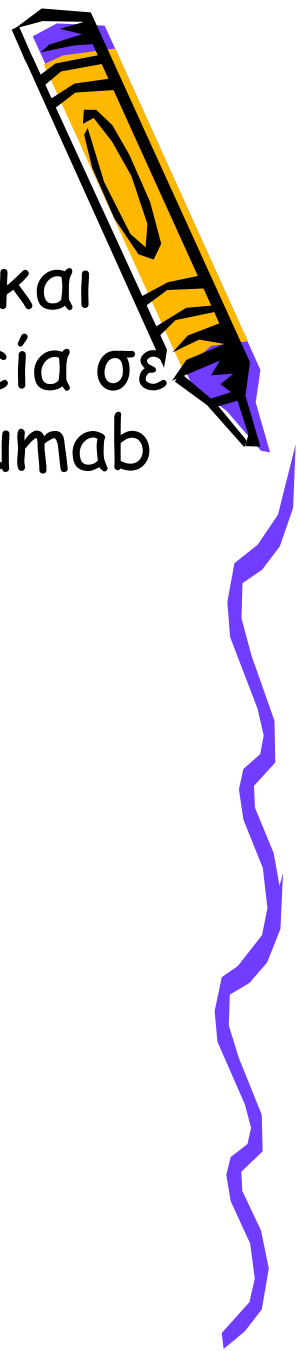
- **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ:**

Σταμάτησε η εξέλιξη των υποχόνδρινων οστικών διαβρώσεων και η συστηματική απώλεια οστού (αν και δεν υπήρχε εμφανής βελτίωση της φλεγμονής κλινικά ούτε και καθυστέρηση της εξέλιξης της στένωσης του μεσαρθρίου διαστήματος).

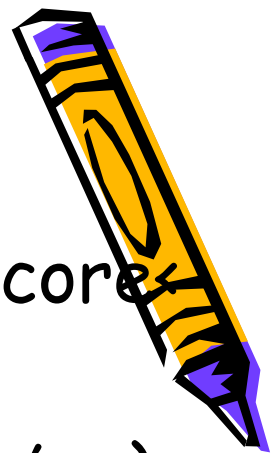


ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

- Το ποσοστό των ανεπιθύμητων ενεργειών και σοβαρών λοιμώξεων που απαίτησαν νοσηλεία σε νοσοκομείο δεν διέφερε ανάμεσα σε denosumab και placebo.
- Επεισόδια γρίππης, λοιμώξεων ανώτερου αναπνευστικού και ουρολοιμώξεων ήταν αριθμητικά μεγαλύτερα στην ομάδα του denosumab.



ΜΕΛΕΤΗ FREEDOM-ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ



- 7.808 γυναίκες (60-90 ετών) με $-4,0 < T\text{-score} < -2,5$ στην ΟΜΣΣ ή στο ολικό ισχίο.
- Denosumab κάθε 6 μήνες για 36 μήνες (3 έτη).

• ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ:

3902 ---> 3886 ---> 2055 - **52,9%** (denosumab)-
ΣΑΕ:159 (4,1%)

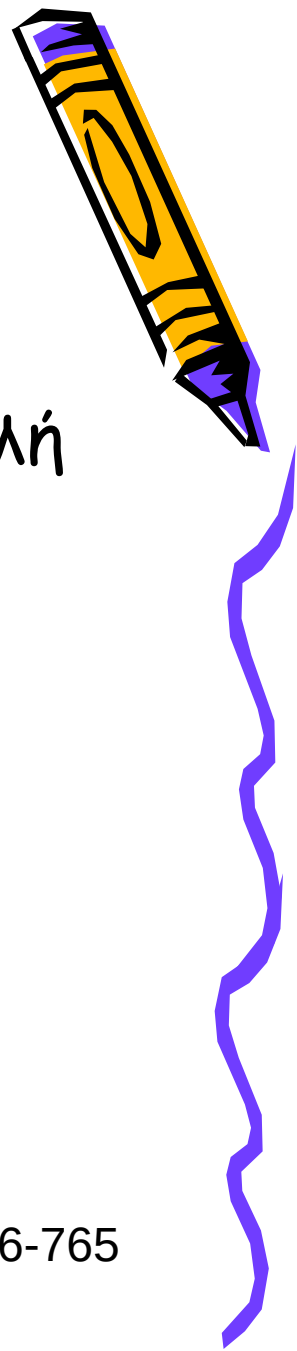
3906 ---> 3876 ---> 2108 - **54,4%** (placebo)-
ΣΑΕ:133 (3,4%)

-ΚΥΤΤΑΡΙΤΙΔΑ: 12 (denosumab)- 0,3%

1 (placebo)- <0,1%



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ



- Δεν υπάρχει καμιά ένδειξη ότι η αναστολή του RANKL επιδρά στους αμυντικούς μηχανισμούς έναντι των λομώξεων.



N Engl J Med 2009;361(8):756-765



ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΣΕ
ΜΕΤΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΕΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕ
ΟΣΤΕΟΠΩΡΩΣΗ ΠΟΥ ΕΛΑΒΑΝ PLACEBO
Ή DENOSUMAB: ΣΥΜΠΤΩΣΗ Ή
ΥΠΑΡΧΕΙ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ;

Osteoporos Int 2012;23:327-337





Εξετάσθηκε η συχνότητα, οι τύποι
και λεπτομέρειες των ΑΕ στη
FREEDOM.

Osteoporos Int 2012;23:327-337

ΕΥΚΑΙΡΙΑΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

- Placebo : 3 (< 0,1%) (TBC: 3)
denosumab : 4 (< 0,1%) (TBC: 2,
Ασπεργίλλωση προσώπου: 1, Έρπητα Ζωστήρα: 1)
- Δεν υπήρχαν παράγοντες κινδύνου στους ασθενείς.
- Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση ανάμεσα σ' αυτές τις λοιμώξεις και στη χορήγηση του denosumab.

ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

- Placebo: 3(<0,1%)
Denosumab: 15(0,4%)

- Κυτταρίτιδα-Ερυσίπελας:

Placebo : 1 (<0,1%)

Denosumab : 12 (0,3%)

1. Ιστορικό φλεβικών ελκών σε: 5/12

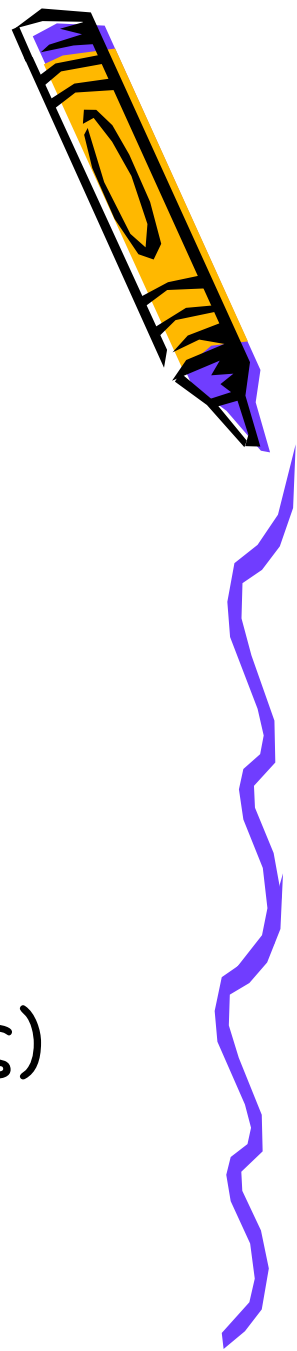
2. Θετική κ/α : 1/12

- Δεν είχαν σχέση με το σημείο της ένεσης.
- Δεν υπήρχε συσχέτιση ανάμεσα στην έναρξη των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών της κυτταρίτιδας και του ερυσιπέλατος και της διάρκειας της θεραπείας ή του χρονικού διαστήματος από την τελευταία δόση.

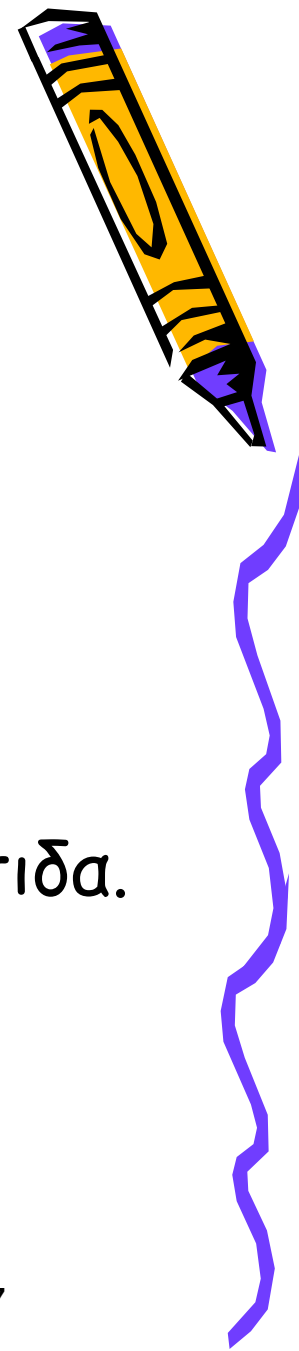


ΓΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

- Placebo : 28 (0,7%)
Denosumab : 36 (0,9%)
- Πιο συχνές ΑΕ: Γαστρεντερίτιδα, εκκολπωματίτιδα, σκωληκοειδίτιδα
- Εκκολπωματίτιδα :
6 (placebo), 8(denosumab) >1 ασθενής (δισ)



ΝΕΦΡΙΚΕΣ ΚΑΙ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΤΟΥ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ

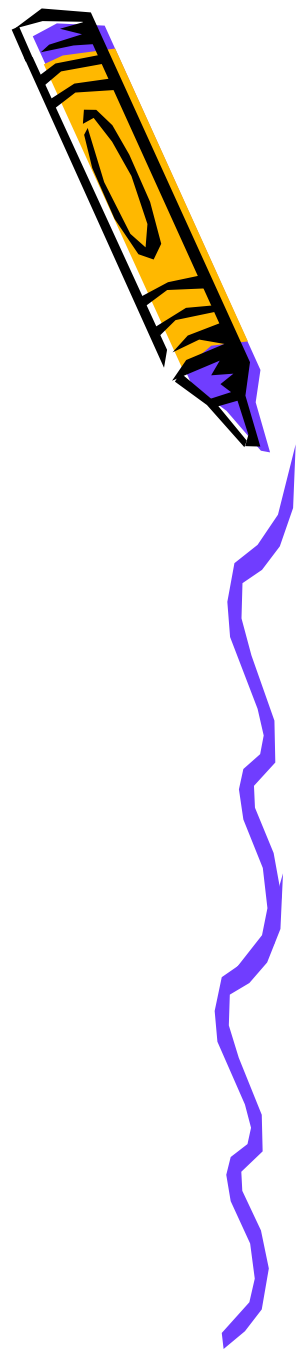


- Placebo : 20 (0,5%)
Denosumab : 29 (0,7%)
- Πιο συχνές ΣΑΕ: Κυστίτιδα, πυελονεφρίτιδα.



ΩΤΙΤΙΔΑ

- Placebo : 0
Denosumab : 5
(Λαβυρινθίτιδα: 4, Μέση ωτίτιδα: 1)
- 3 από τους 4 με λαβυρινθίτιδα:
Προηγούμενο ιστορικό λαβυρινθίτιδας.



ΕΝΔΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑ

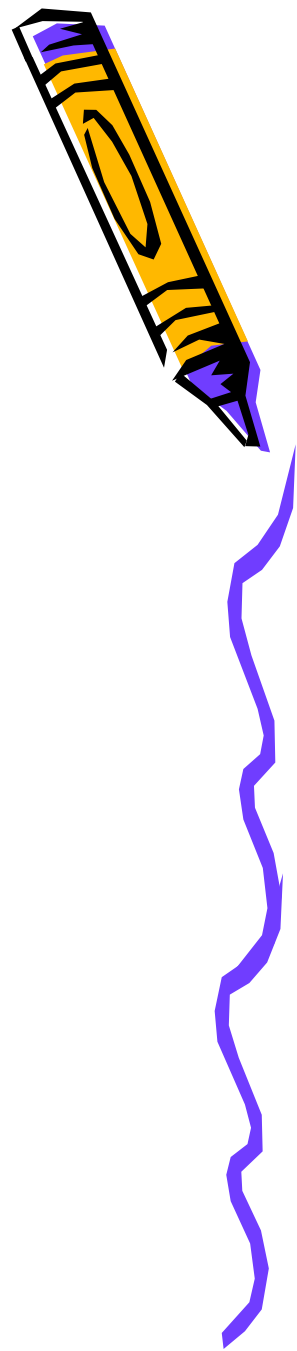
- Placebo : 0
Denosumab : 3

- Δεν υπήρχε συσχέτιση ανάμεσα στην έναρξη της ενδοκαρδίτιδας και της διάρκειας της θεραπείας ή του χρονικού διαστήματος από την τελευταία δόση.
- Δεν βρέθηκε αιτιολογικός παράγοντας

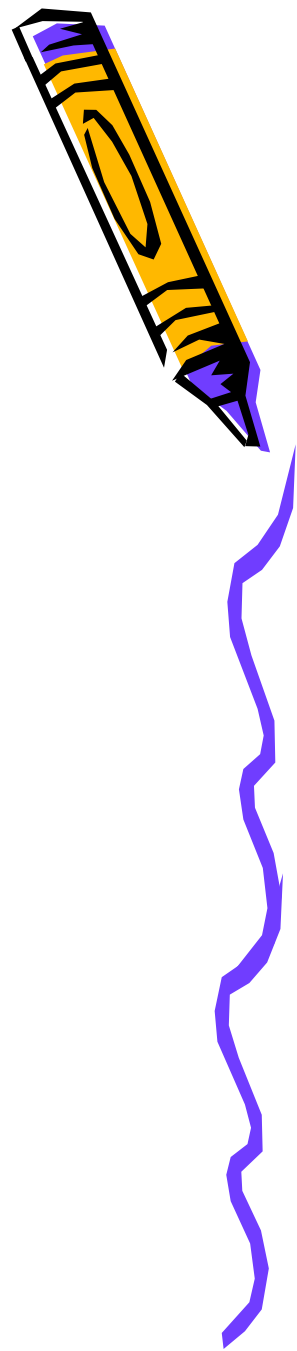


ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ

- Placebo : 68 (1,8%)
- Denosumab : 69 (1,8%)



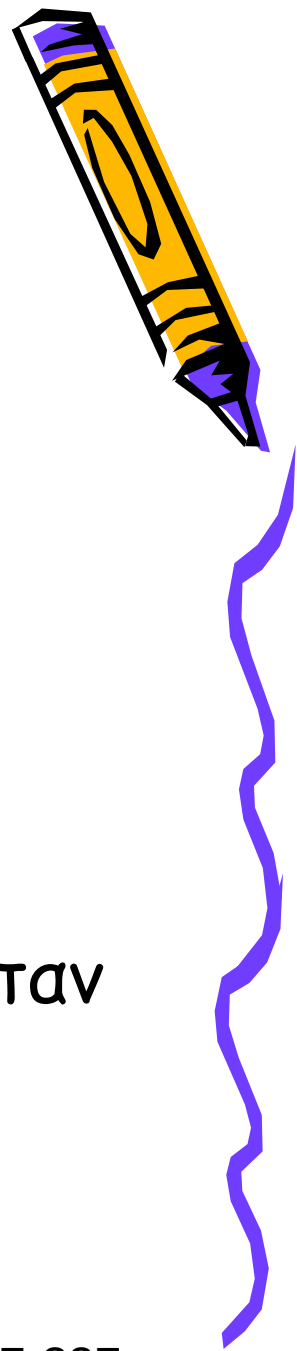
ΟΣΤΕΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑ



- Placebo : 1
- Denosumab : 1
 - 2 έτη μετά από τη χορήγηση
 - Έλαβε μόνο μία (1) δόση στη μελέτη.



ΛΕΥΚΑ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΑ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ



1. ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΑ
2. ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ
3. ΜΟΝΟΚΥΤΤΑΡΑ

Ομάδα Placebo $\approx$ Ομάδα Denosumab

- Ο αριθμός τους δεν άλλαξε όσο αυξάνονταν η διάρκεια της θεραπείας.



ΠΑΡΑΤΑΣΗ ΤΗΣ FREEDOM

- Papapoulos S, Bone HG, Brandi ML, et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM extension study. Presented at: American Society for Bone and Mineral Research; October 15-19, 2010; Toronto, ON, Canada.
- Bone HG, Chapurlat R, Libanati C. Safety observations from denosumab long-term extension and cross-over studies in postmenopausal women with osteoporosis. Presented at: American Society for Bone and Mineral Research; September 16-20, 2011; San Diego, CA.



ΠΑΡΑΤΑΣΗ ΤΗΣ FREEDOM

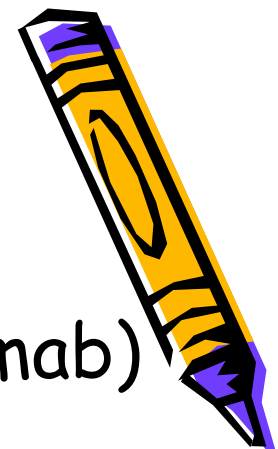


- Σύνολο: 4550 ασθενείς
- Κριτήρια: Συμπλήρωση της Freedom και όχι άλλη αγωγή για οστεοπόρωση.
- 2207: Έλαβαν placebo στη Freedom
- 2343: Έλαβαν Denosumab στη Freedom

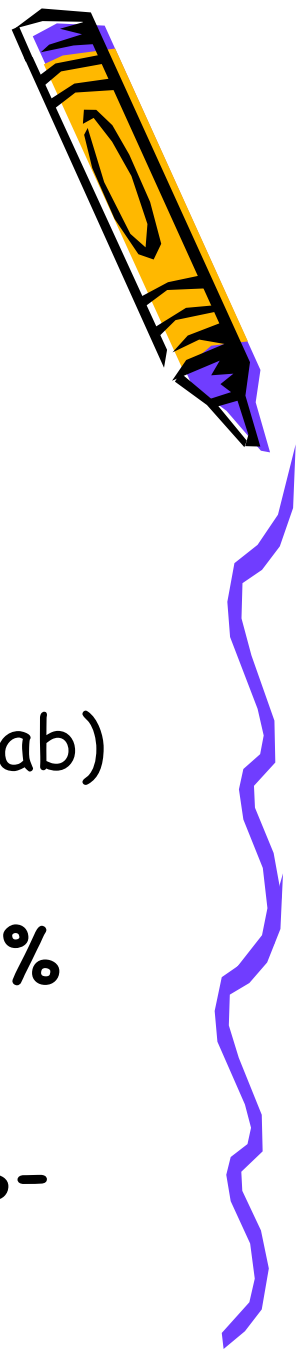


ΠΑΡΑΤΑΣΗ ΤΗΣ FREEDOM (4^{ος} ΧΡΟΝΟΣ)

- ΣΑΕ: 15,4%-13,1% (cross over-denosumab)
- ΓΕΣ: 1,4%-2,6% (cross over-denosumab)
- ΝΕΦΡΟΙ-ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟ :1,4%-0,9%
- ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΕΣ ΛΟΜΩΞΕΙΣ: 9,3%-5,2%



ΠΑΡΑΤΑΣΗ ΤΗΣ FREEDOM (5^{ος} ΧΡΟΝΟΣ)



- ΣΑΕ: 15,8%-12,1% (cross over-denosumab)
- ΓΕΣ: 2,5%-2,8% (cross over-denosumab)
- ΝΕΦΡΟΙ-ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟ : 3,4%-0,9%

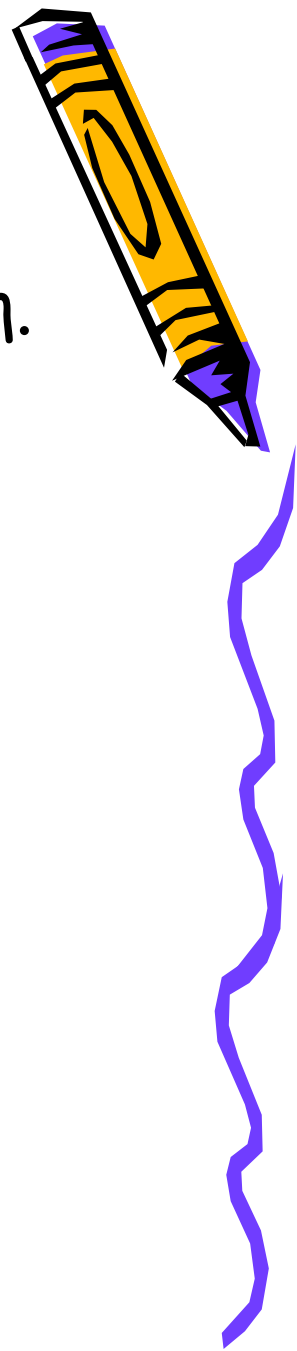
ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΕΣ ΛΟΜΩΞΕΙΣ: 7,9%-

6,1%



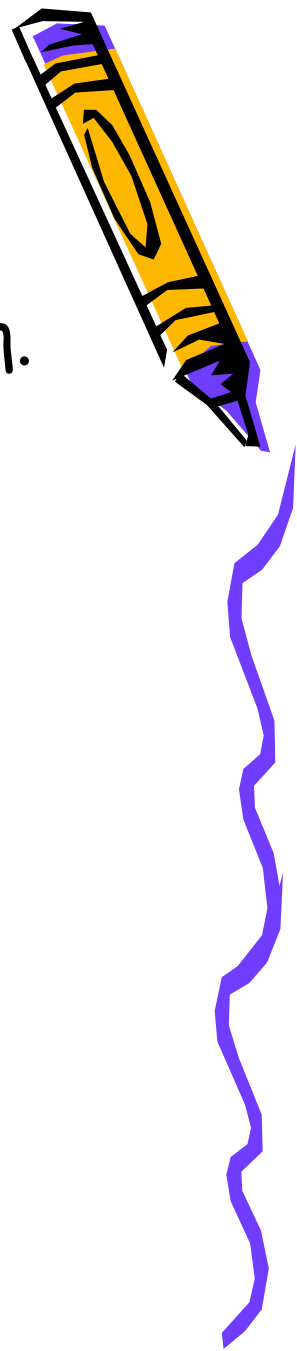
Μελέτη DECIDE

- ΦΑΣΗ 3- HEAD-TO-HEAD με αλεδρονάτη.
- ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ (1^{ος} χρόνος)
Denosumab : 37,3%
Aledronate : 35,3%
- ΣΟΒΑΡΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ (1^{ος} χρόνος)
Denosumab : 1,5%
Aledronate : 1%



Μελέτη STAND

- ΦΑΣΗ 3- HEAD-TO-HEAD με αλεδρονάτη.
- ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ (1^{ος} χρόνος)
Denosumab : 43,9%
Aledronate : 37,3%
- ΣΟΒΑΡΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ (1^{ος} χρόνος)
Denosumab : 0,4%
Aledronate : 1,2%



Μελέτη DEFEND

- ΦΑΣΗ 3-Δύο (2) χρόνια- (placebo/controlled)
- Placebo: 165, Denosumab: 164

- ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ:

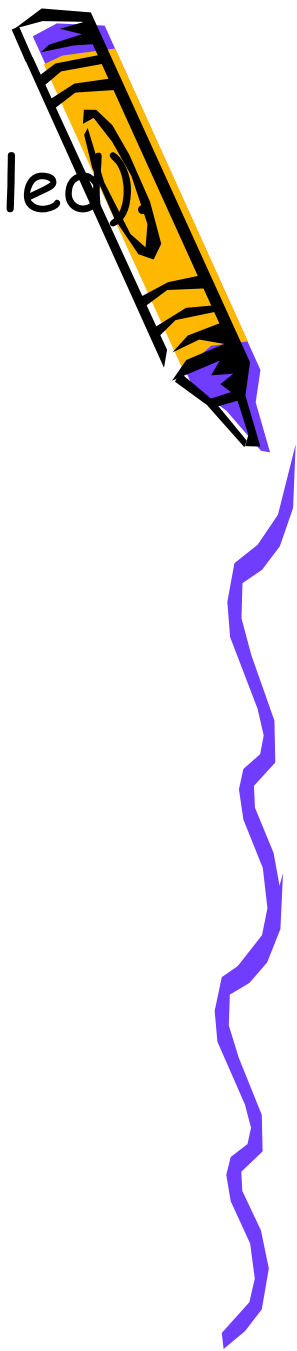
Placebo : 100 (61%)

Denosumab : 98 (60%)

- ΣΟΒΑΡΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ:

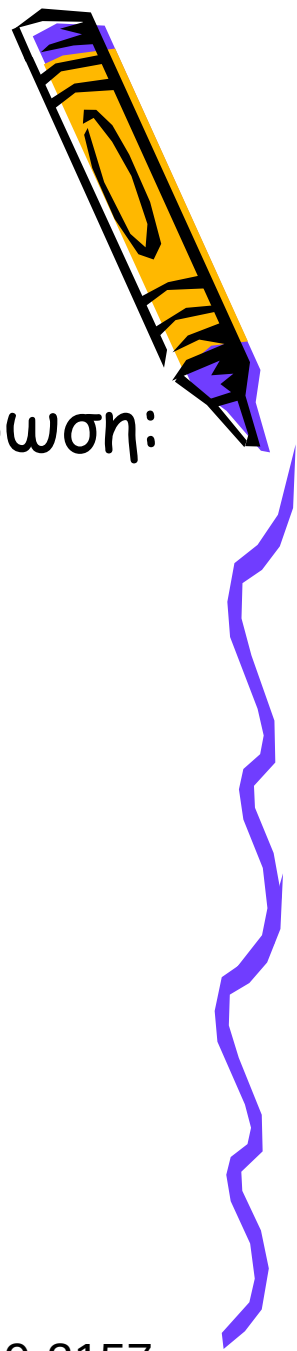
Placebo : 1 (0,6%)

Denosumab : 8 (4,9%)



FREEDOM KAI DEFEND

- Συνδυασμένη ομάδα (cohort) >8000 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση:
ΑΕ 25,3% (denosumab)
ΑΕ 24,3% (placebo)
- Μείωση του κινδύνου του θανάτου (denosumab): (HR, 0.76; CI, 0.55-1,03; p=0,08)



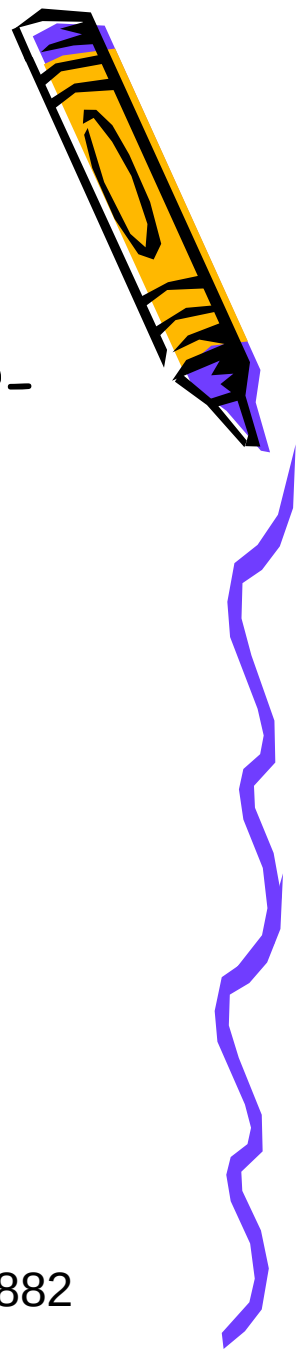
N Engl J Med 2009;361(8):756-765

J Clin Endocrinol Metab 2008;93(6):2149-2157

Μελέτη σε καρκίνο του μαστού

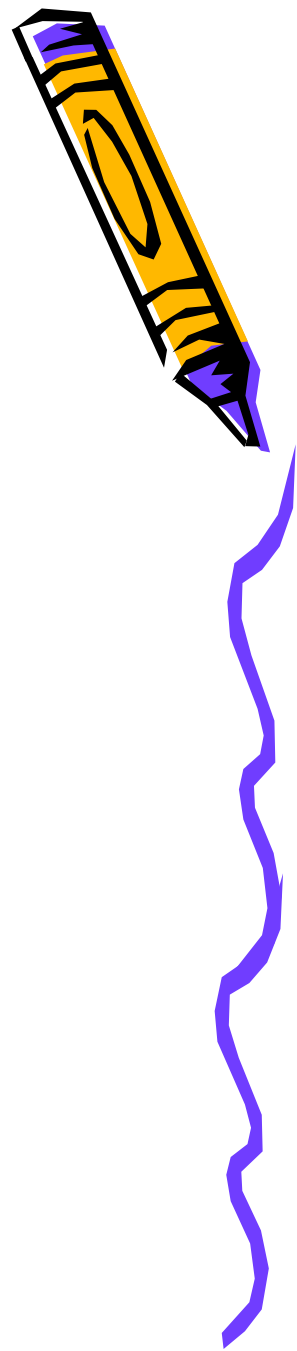
- Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με μη-μεταστατικό καρκίνο του μαστού (receptor-positive) που λάμβαναν αναστολείς της αρωματάσης.
- **Denosumab 60mg κάθε 6μηνο**
- Placebo: 125, Denosumab: 127
- ΣΑΕ-λοιμώξεις:
Placebo: 2%
Denosumab: 1%

J Clin Oncol 2008;26:4875-4882

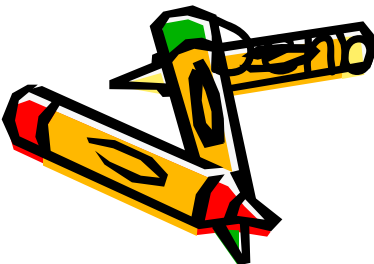


Μελέτη σε καρκίνο του προστάτη

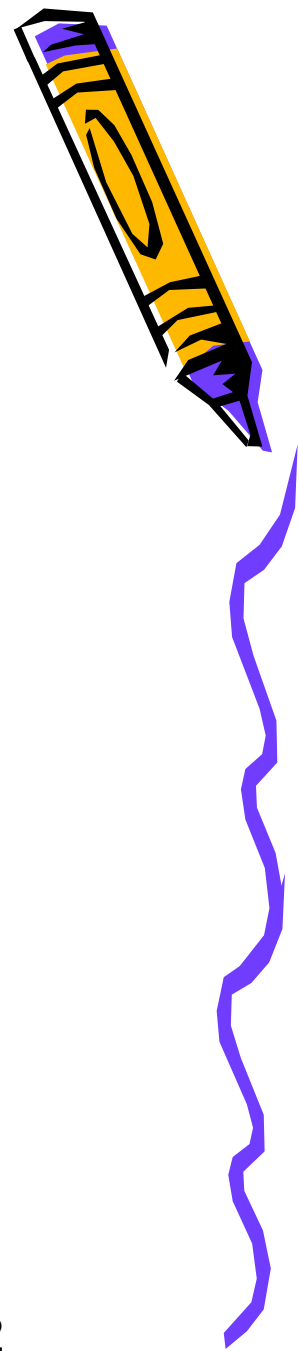
- Ασθενείς με καρκίνο του προστάτη που λάμβαναν ανδρογονικό αποκλεισμό.
- Denosumab 60mg κάθε 6μηνο.
- Placebo: 734, Denosumab: 734
- ΣΑΕ λοιμώξεις:
Placebo: 4,6%
Denosumab: 5,9%



-



Σε προχωρημένο καρκίνο ή πολ/πλό μυέλωμα και οστικές μεταστάσεις



- 1^η ΟΜΑΔΑ (886): Denosumab(120mg)
- 2^η ΟΜΑΔΑ (890): Zoledronic acid
- Χορήγηση κάθε 4 εβδομάδες.
- Λοιμώξεις: ZOL : 349(40%) DEN
:358(41%)
- ΣΑΕ λοιμώξεις:
Zoledronic : 118 (13%)
Denosumab : 128 (15%)



