



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

ΔΕΥΤΕΡΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ - «Ξενοδοχείο Ναϊάδες» - ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗΣ

Πρώτη ενότητα : Κοινά σημεία

Πρόληψη στην οστεοπόρωση

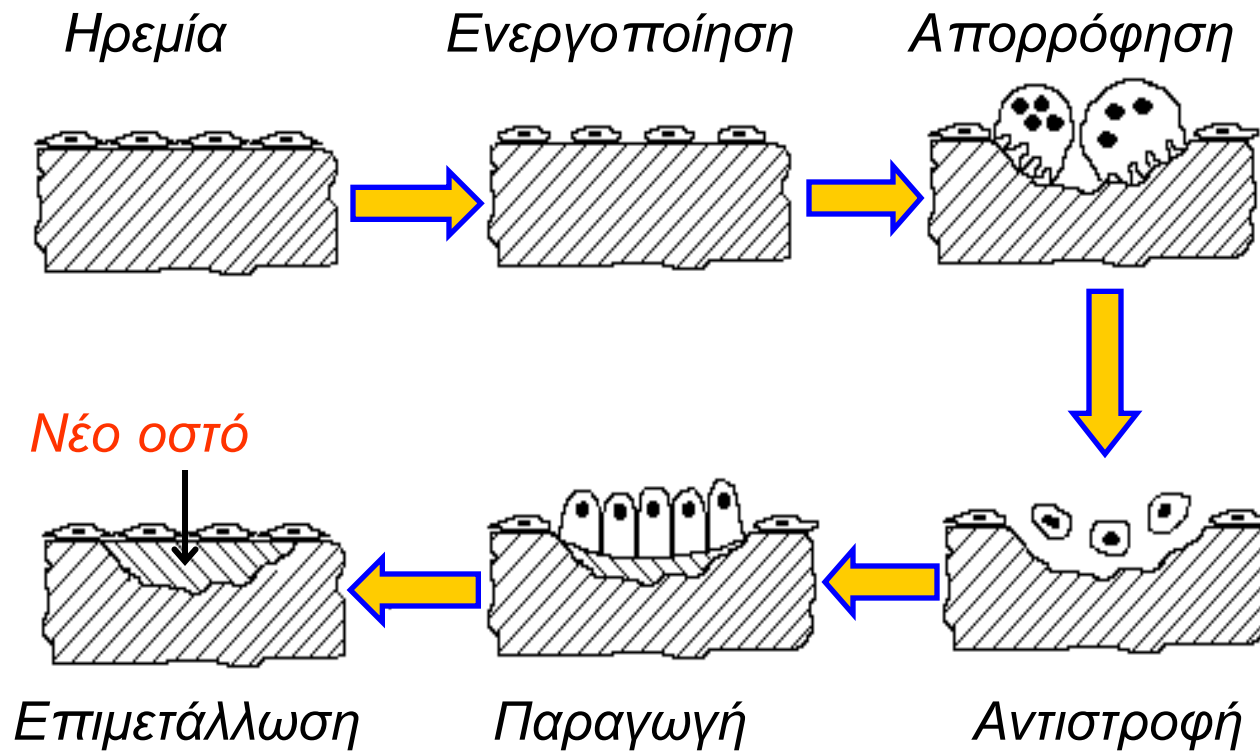
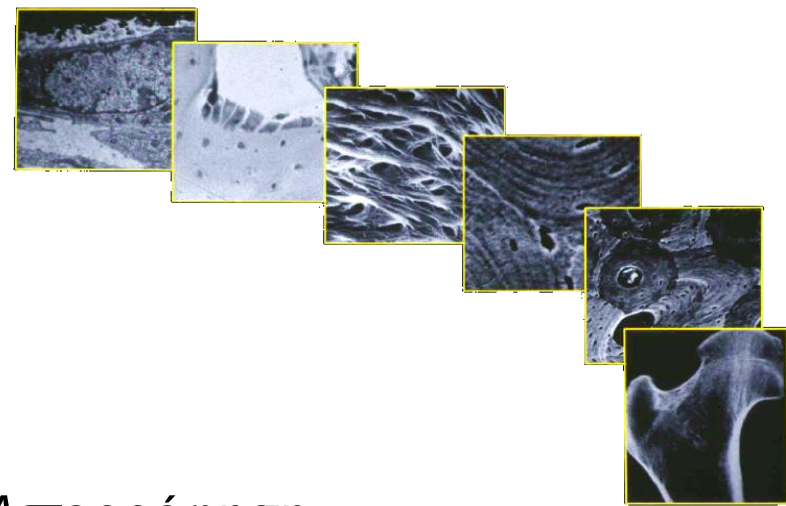
**«Το δίλημμα της χορήγησης απλής βιταμίνης D
ή των ενεργών μεταβολιτών της»**

Παναγιώτης Τρόντζας

Ρευματολόγος – Πρόεδρος ΕΠΕΜΥ

ΓΝΑ «ΠΟΛΥΚΛΙΝΙΚΗ» - Παράρτημα

Η οστική ανακατασκευή (bone turnover)



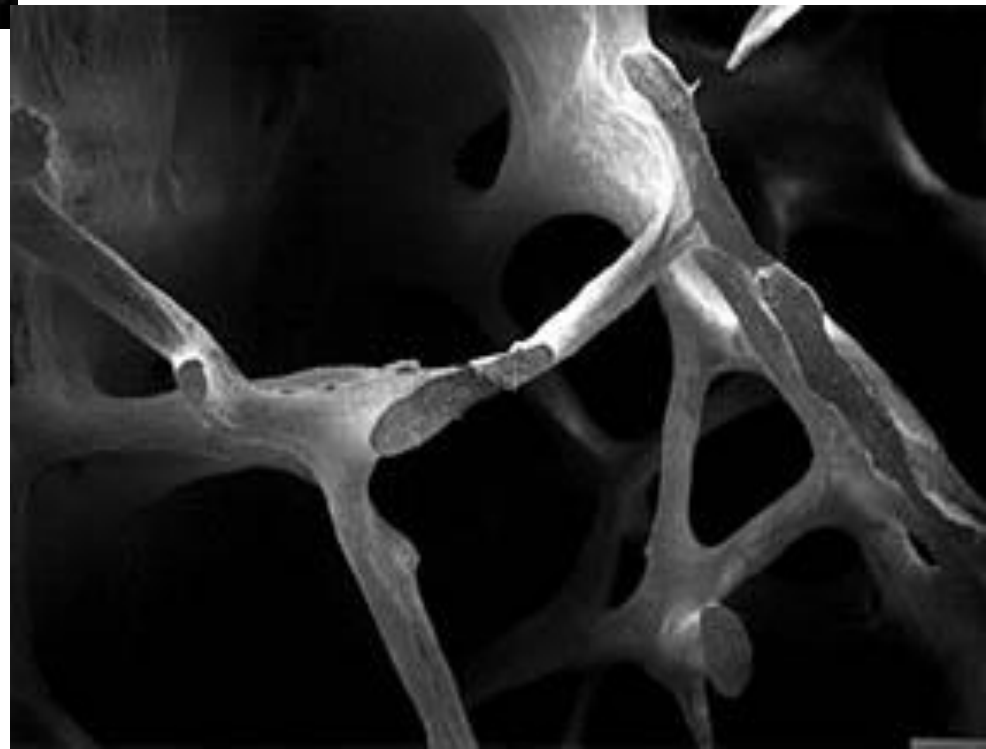
Οστική ανακατασκευή





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.

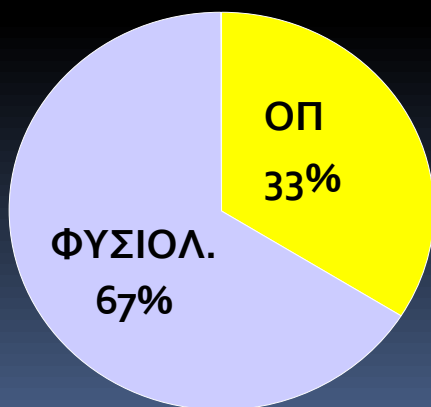
Γενικός πληθυσμός, ≥ 50 ετών, DXA ΟΜΣΣ

Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες

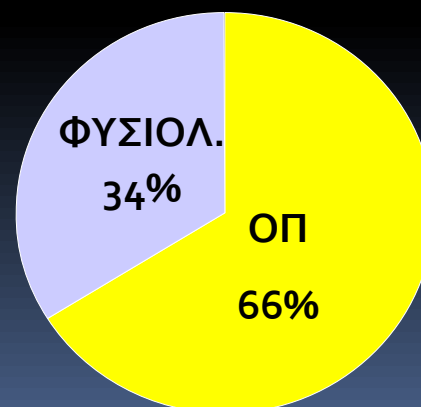
-Οστεοπόρωση: 28,4%

-Οστεοπενία: 42,5%

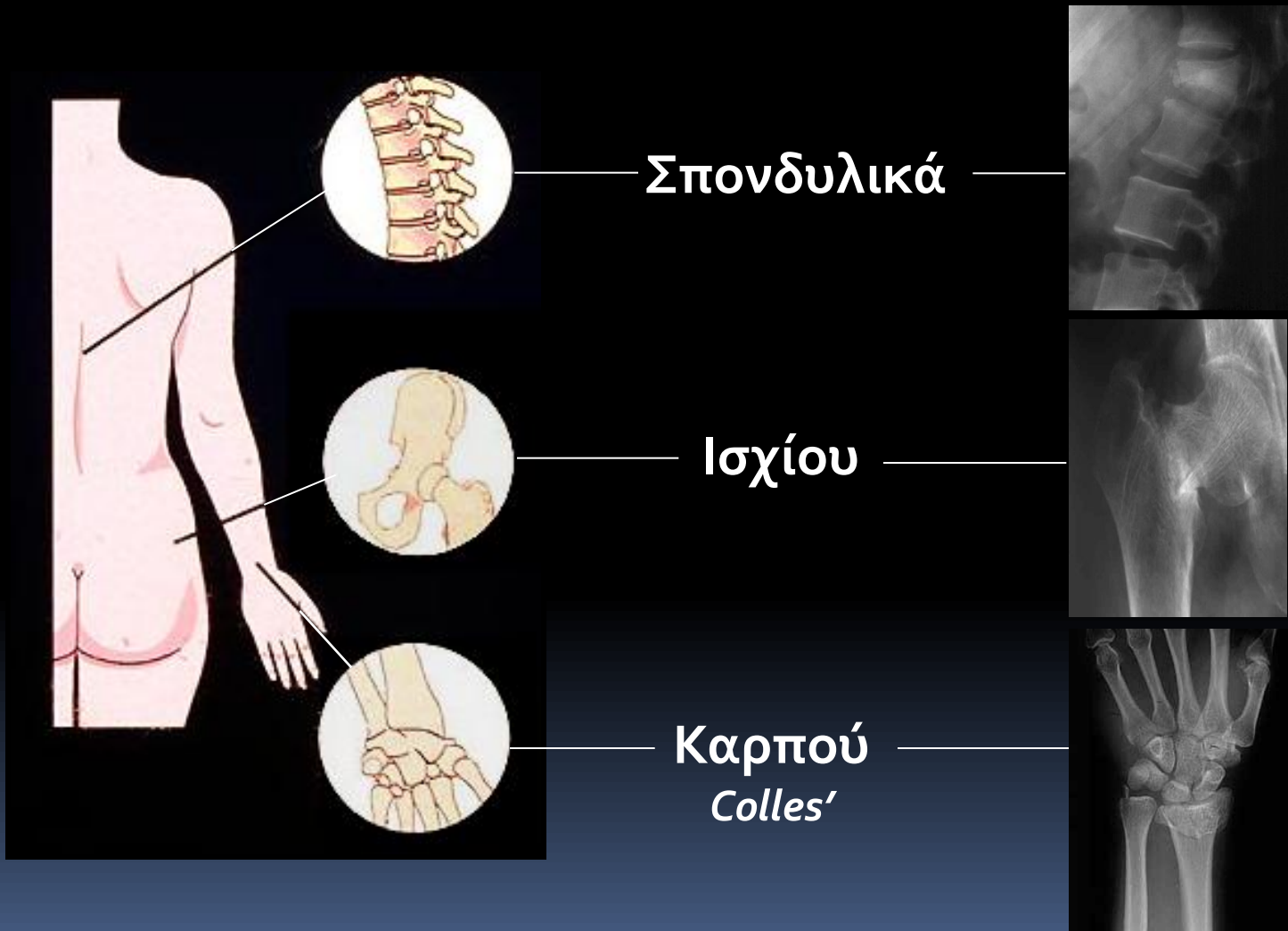
Ηλικία 60-70



Ηλικία 80+



Κλινική εικόνα της οστεοπόρωσης: Κατάγματα



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

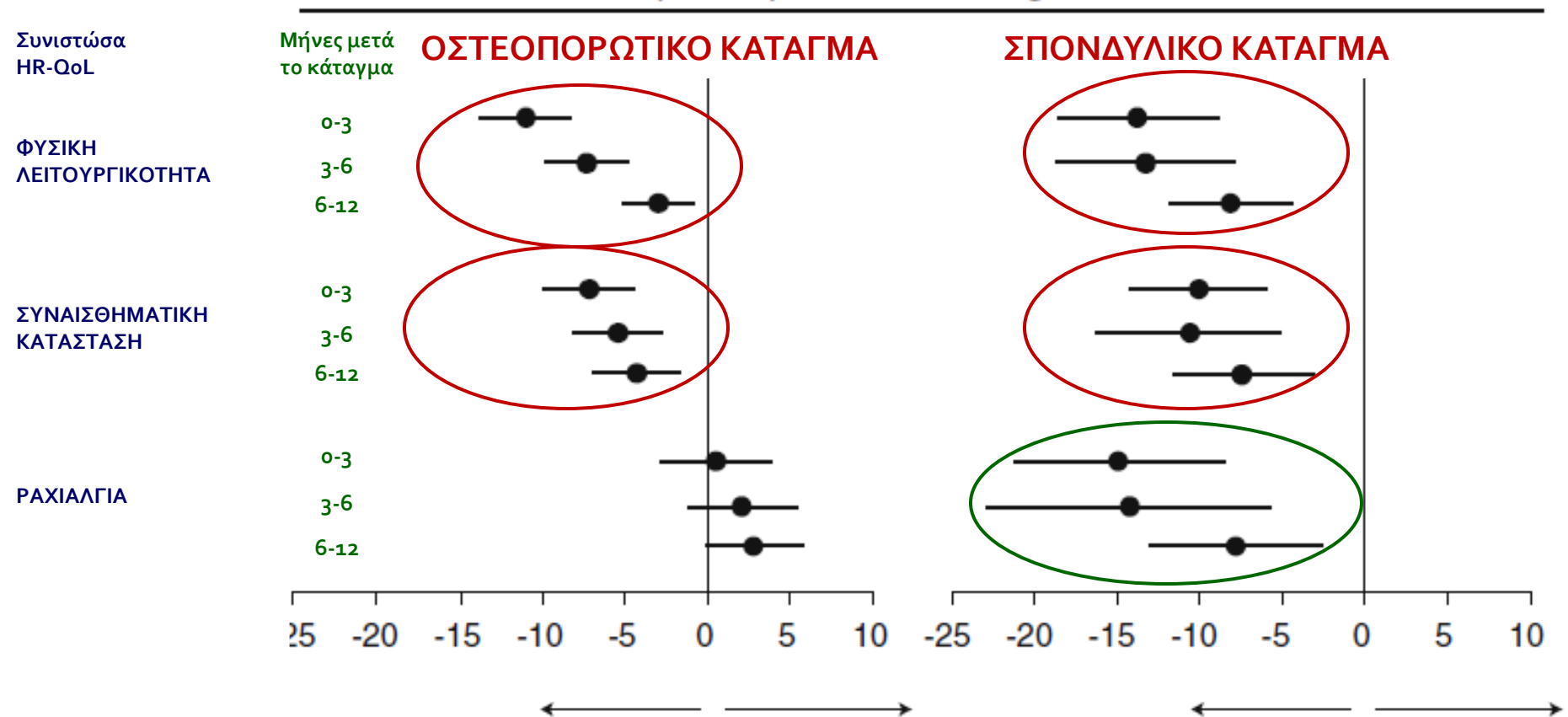
National Osteoporosis Foundation

Οι επιπτώσεις των οστεοπορωτικών καταγμάτων

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

Επίδραση στην ποιότητα ζωής μετά από οστεοπορωτικό κάταγμα

Μελέτη FREEDOM (Denosumab)



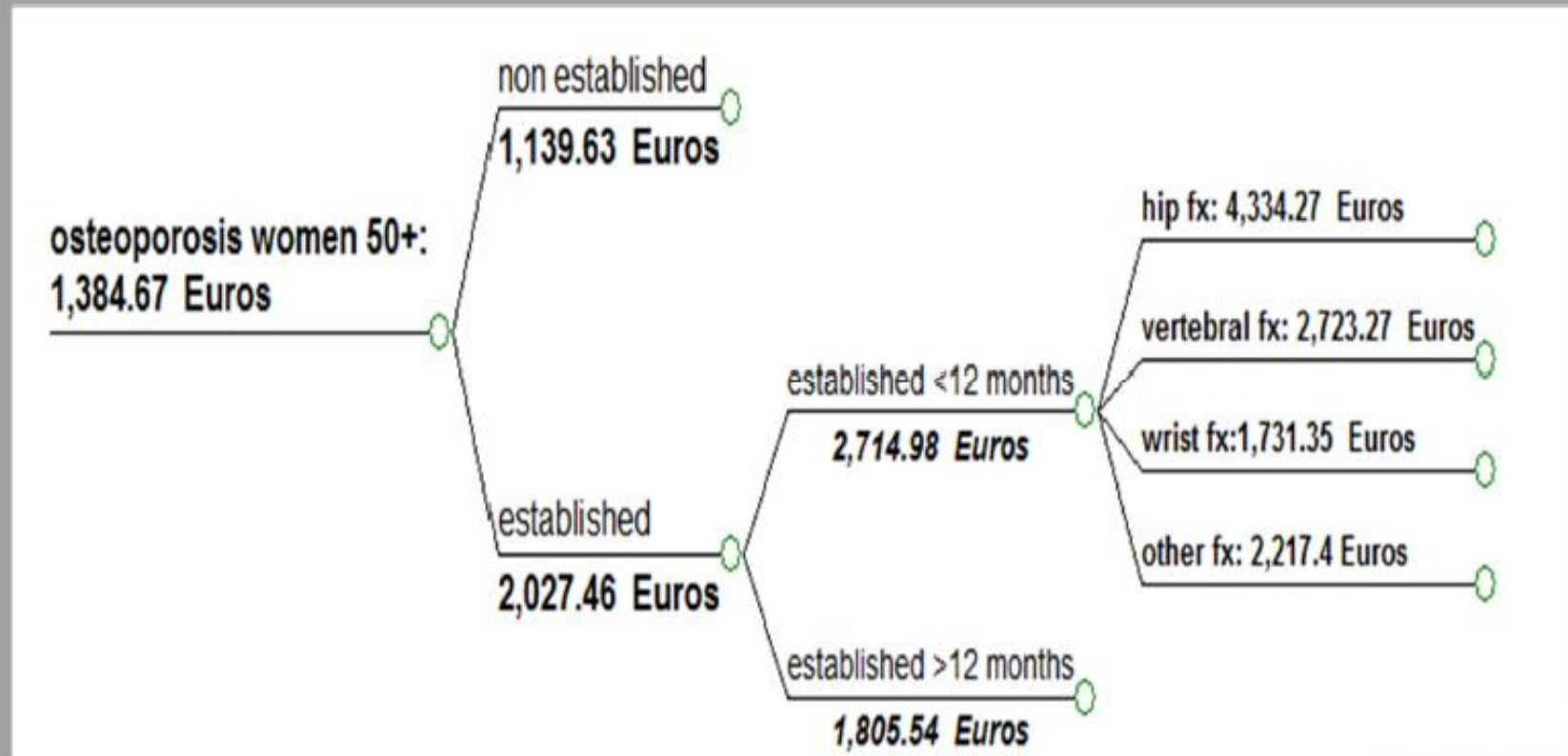
Το ετήσιο κόστος θεραπείας οστεοπόρωσης στις ΗΠΑ είναι παρόμοιο με αυτό των καρδιαγγειακών και του άσθματος

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

Οικονομία της οστεοπόρωσης: αποτελέσματα

Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες 50+



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

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

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

❖ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΗ



Γενετική τροποποίηση?

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

❖ ΕΝΤΟΠΙΣΗ ΑΤΟΜΩΝ ΜΕ ΑΥΞΗΜΕΝΟ
ΚΙΝΔΥΝΟ ΚΑΤΑΓΜΑΤΟΣ

Οστεοπόρωση διαγιγνώσκεται
σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες
και σε άνδρες 50 ετών και άνω
εφόσον το T-score
στην ΟΜΣΣ, στο ολικό ισχίο
ή στον αυχένα του μηριαίου
είναι ίσο ή μικρότερο του -2,5

The WHO international reference

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 κινδύνου) 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



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

The diagram consists of two ovals. The top oval is dark blue with yellow text, containing the phrases 'Χαμηλή οστική μάζα' and 'Προχωρημένη ηλικία'. A dark blue arrow points from the bottom of this oval to the top of a yellow oval below it. The yellow oval contains the text 'Παράγοντες κινδύνου' and '(ατομικό fracture risk score)' in dark blue.

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

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



FRAX[®] WHO Fracture Risk Assessment Tool

FRAX[®]

WHO Fracture Risk Assessment Tool

Identifying people at high risk of fracture

Teaching material for health professionals

Country : **UK**

Name / ID :

About the risk factors



Questionnaire:

1. Age (between 40-90 years) or Date of birth

Age:

Date of birth:

Y:

M:

D:

2. Sex

☐ Male

☐ Female

3. Weight (kg)

4. Height (cm)

5. Previous fracture

☐ No

☐ Yes

6. Parent fractured hip

☐ No

☐ Yes

7. Current smoking

☐ No

☐ Yes

8. Glucocorticoids

☐ No

☐ Yes

9. Rheumatoid arthritis

☐ No

☐ Yes

10. Secondary osteoporosis

☐ No

☐ Yes

11. Alcohol 3 more units per day

☐ No

☐ Yes

12. Femoral neck BMD

Select



Clear

Calculate

BMI

The ten year probability of fracture (%)



without BMD

☐ Major osteoporotic

☐ Hip fracture

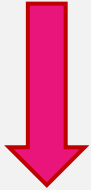
View NOGG Guidance

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

❖ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Πρόληψη Οστεοπόρωσης

Πρωτογενής



Πρόληψη
οστικής απώλειας

Δευτερογενής



Αναστολή
οστικής
απώλειας



Αποφυγή
εμφάνισης
κατάγματος

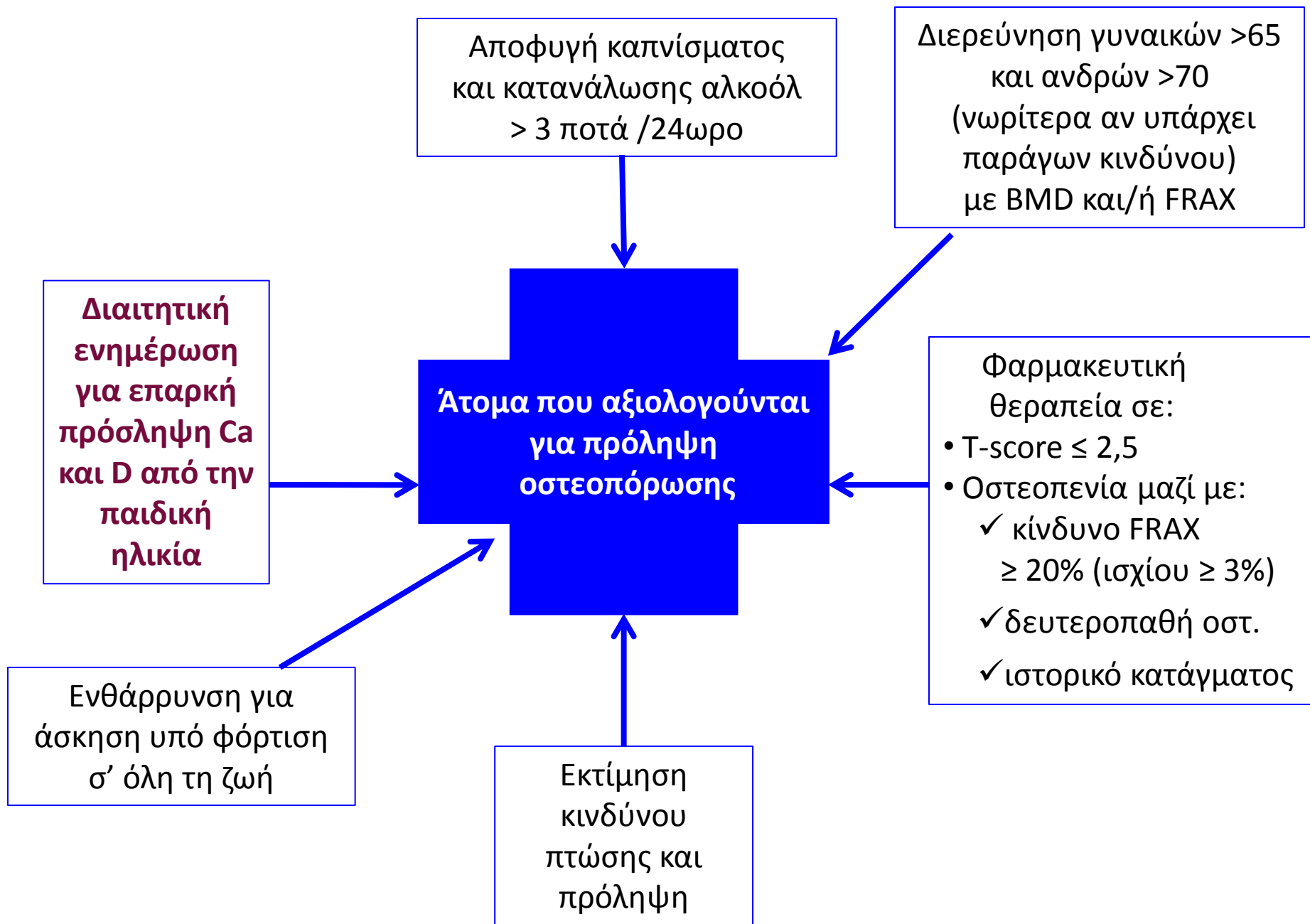
Τριτογενής



Αποφυγή
εμφάνισης
νέου
κατάγματος

ΣΚΟΠΟΣ

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



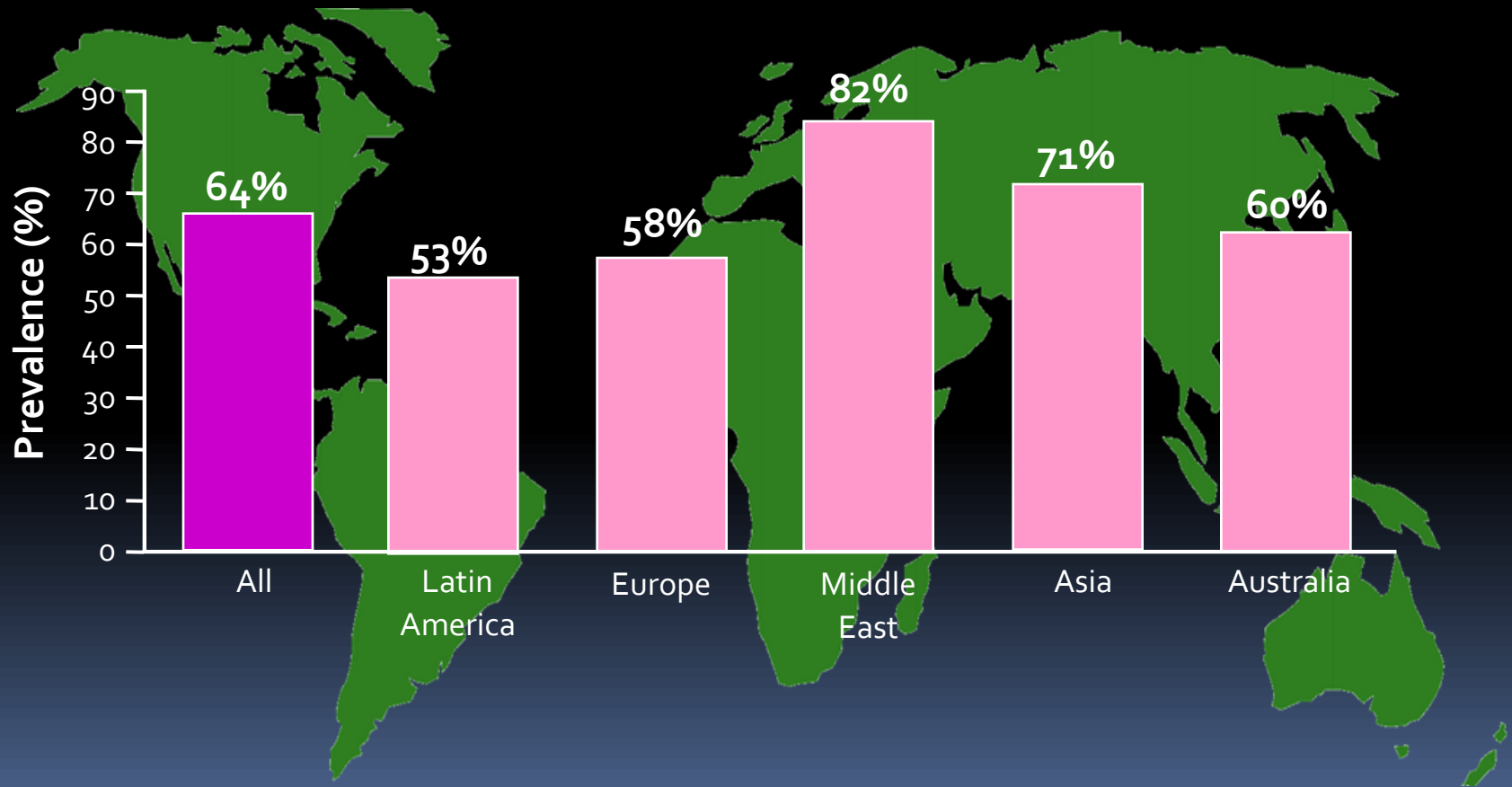
Τυπικό πρόγραμμα πρόληψης οστεοπόρωσης

- ✓ Ενημέρωση
- ✓ Οδηγίες για επίτευξη κορυφαίας οστικής μάζας
- ✓ Επαρκής πρόσληψη διαιτητικού ασβεστίου
- ✓ Επαρκής έκθεση στον ήλιο – Επάρκεια βιταμίνης D
- ✓ Αποφυγή καπνίσματος
- ✓ Αποφυγή υπερκατανάλωσης αλκοόλ
- ✓ Άσκηση
- ✓ Διερεύνηση και αντιμετώπιση παθήσεων που προκαλούν οστεοπόρωση
- ✓ Προφύλαξη από φάρμακα που προκαλούν οστεοπόρωση
- ✓ Μέτρηση BMD όταν προβλέπεται

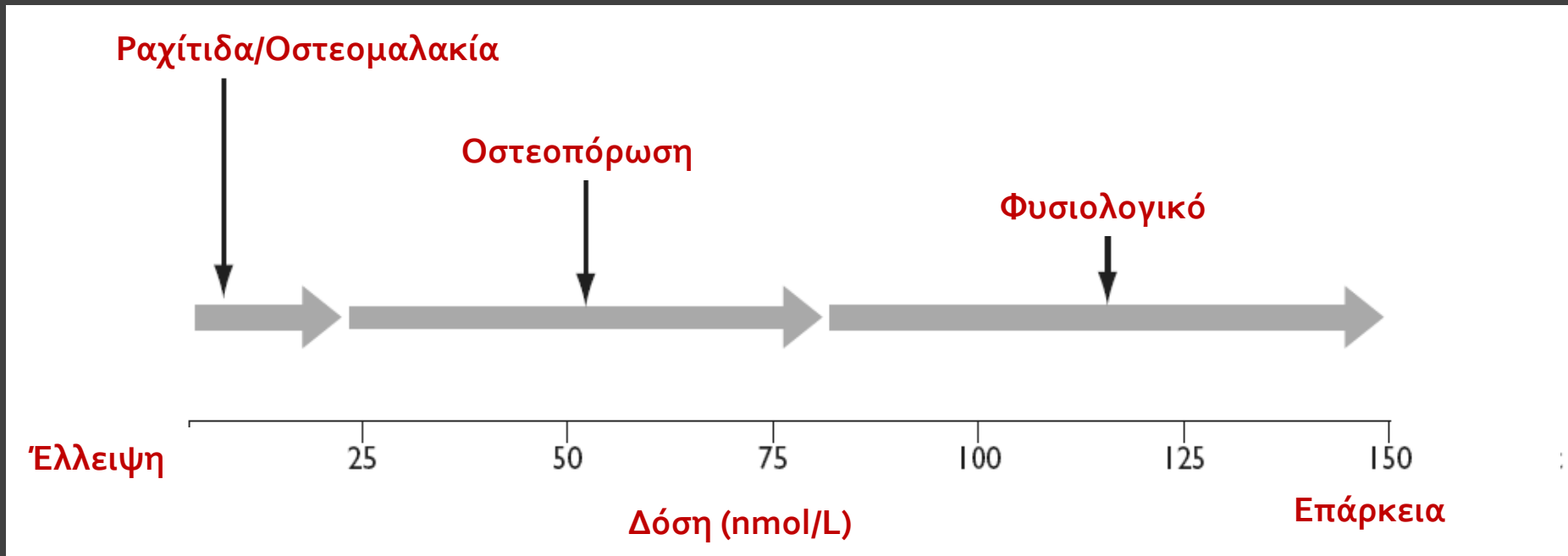


Ανεπάρκεια βιταμίνης D

Διεθνής επιδημιολογική μελέτη (18 χώρες) σε 2589 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση

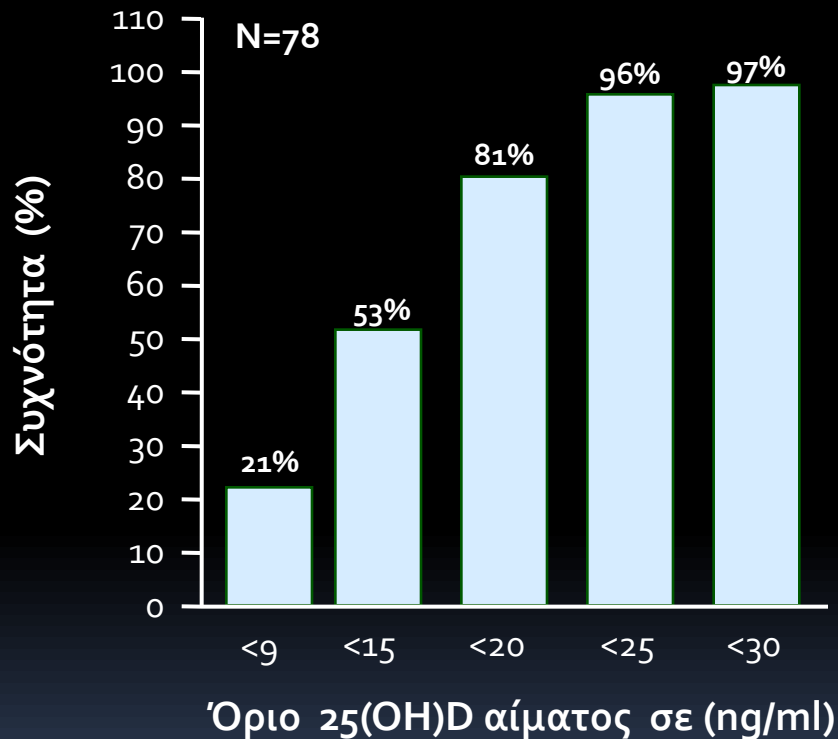


Επίπεδα βιταμίνης D και οστική νόσος



Επάρκεια: > 30ng/ml **Υποβιταμίνωση:** 15-30ng/ml **Αβιταμίνωση:** < 15ng/ml

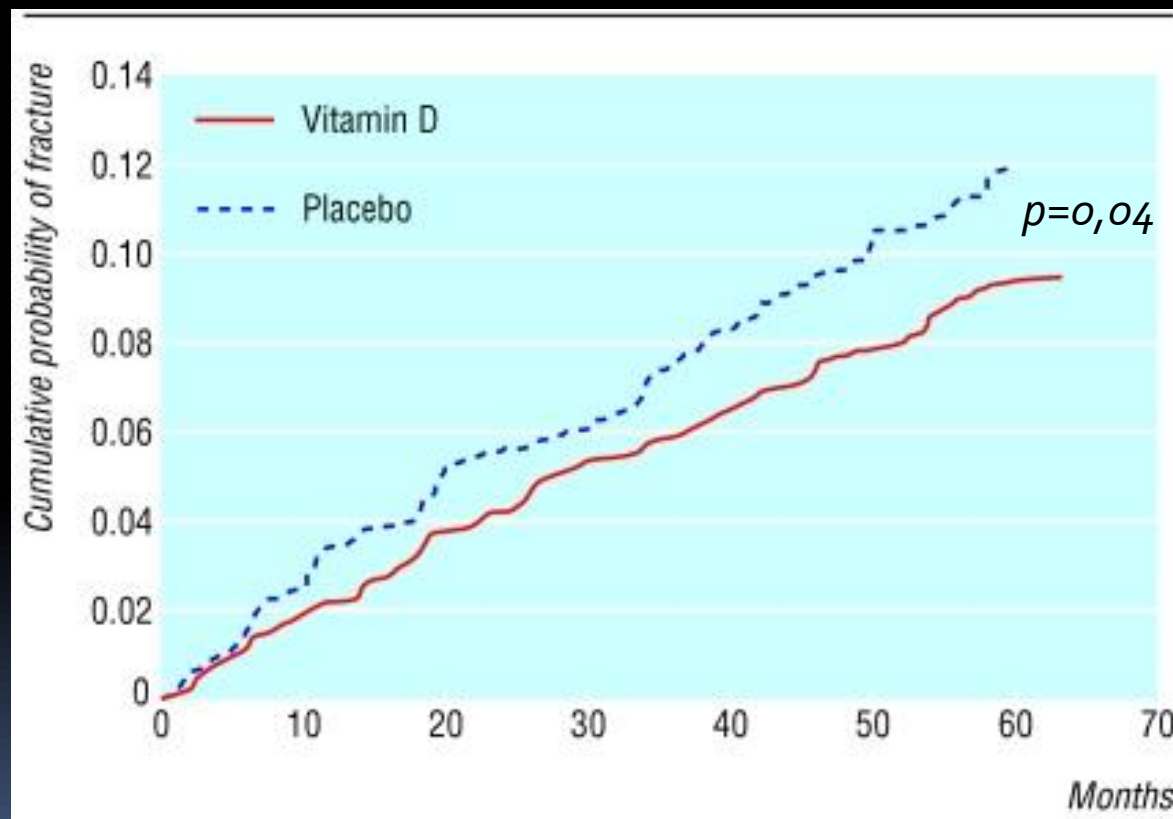
Οι περισσότεροι ασθενείς με οστεοπορωτικά κατάγματα παρουσιάζουν ανεπάρκεια βιταμίνης D



- 78 ασθενείς > 50 ετών
- 25(OH)D αίματος < 30 ng/ml στο 97% εξ αυτών
- Οι μισοί ή και λιγότεροι ελάμβαναν βιταμίνη D

Ορίζεται σαν ανεπάρκεια της βιταμίνης D όταν τα επίπεδα της 25(OH)D στο αίμα είναι <30 ng/ml.

Αυξημένη πιθανότητα κατάγματος σε όσους δεν λαμβάνουν βιταμίνη D



Πιθανότητα κατάγματος στο γενικό πληθυσμό σε ασθενείς που λαμβάνουν βιταμίνη D σε σχέση με όσους δεν λαμβάνουν

Ελληνικά δεδομένα

- Υπερήλικες γυναίκες που υπέστησαν κάταγμα ισχίου είχαν σημαντικά λιγότερη 25(OH)D σε σχέση με υγιή άτομα της ηλικίας τους
- Οι γυναίκες με διατροχαντήρια κατάγματα είχαν χαμηλότερα μέσα επίπεδα 25(OH)D από τις ασθενείς με υποκεφαλικά κατάγματα

Αιτίες της μεγάλης συχνότητας ανεπάρκειας της βιταμίνης D σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες

- Γενετικές προδιαθέσεις
- Μείωση της ικανότητας σύνθεσης στο δέρμα
- Ελλιπής περιεκτικότητα στις τροφές
- Ελλιπής έκθεση στο ηλιακό φως
- Κακή συμμόρφωση στην πρόσληψη συμπληρωμάτων

Όλες οι αντιοστεοπορωτικές θεραπείες περιλαμβάνουν

Ασβέστιο + Βιταμίνη D

+ κάποιο από τα παρακάτω φάρμακα:

- Αντιοστεοκλαστικά
- Οστεοπαραγωγικά

Η εξασφάλιση της βιταμίνης D, μειώνει τις ανάγκες σε Ca

JAMA 2005;294:2336-41.

Relationship Between Serum Parathyroid Hormone Levels, Vitamin D Sufficiency, and Calcium Intake

Laufey Steingrimsdottir, PhD

Orvar Gunnarsson, MD

Olafur S. Indridason, MD, MHS

Leifur Franzson, MSc, Pharm

Gunnar Sigurdsson, MD, PhD

Context Adequate vitamin D status for optimum bone health has received increased recognition in recent years; however, the ideal intake is not known. Serum 25-hydroxyvitamin D is the generally accepted indicator of vitamin D status, but no universal reference level has been reached.

Objective To investigate the relative importance of high calcium intake and serum 25-hydroxyvitamin D for calcium homeostasis, as determined by serum intact parathyroid hormone (PTH).



Η μακρά χορήγηση βιταμίνης D καθιστά μη απαραίτητη τη λήψη ασβεστίου περισσότερο από 800 mg ημερησίως

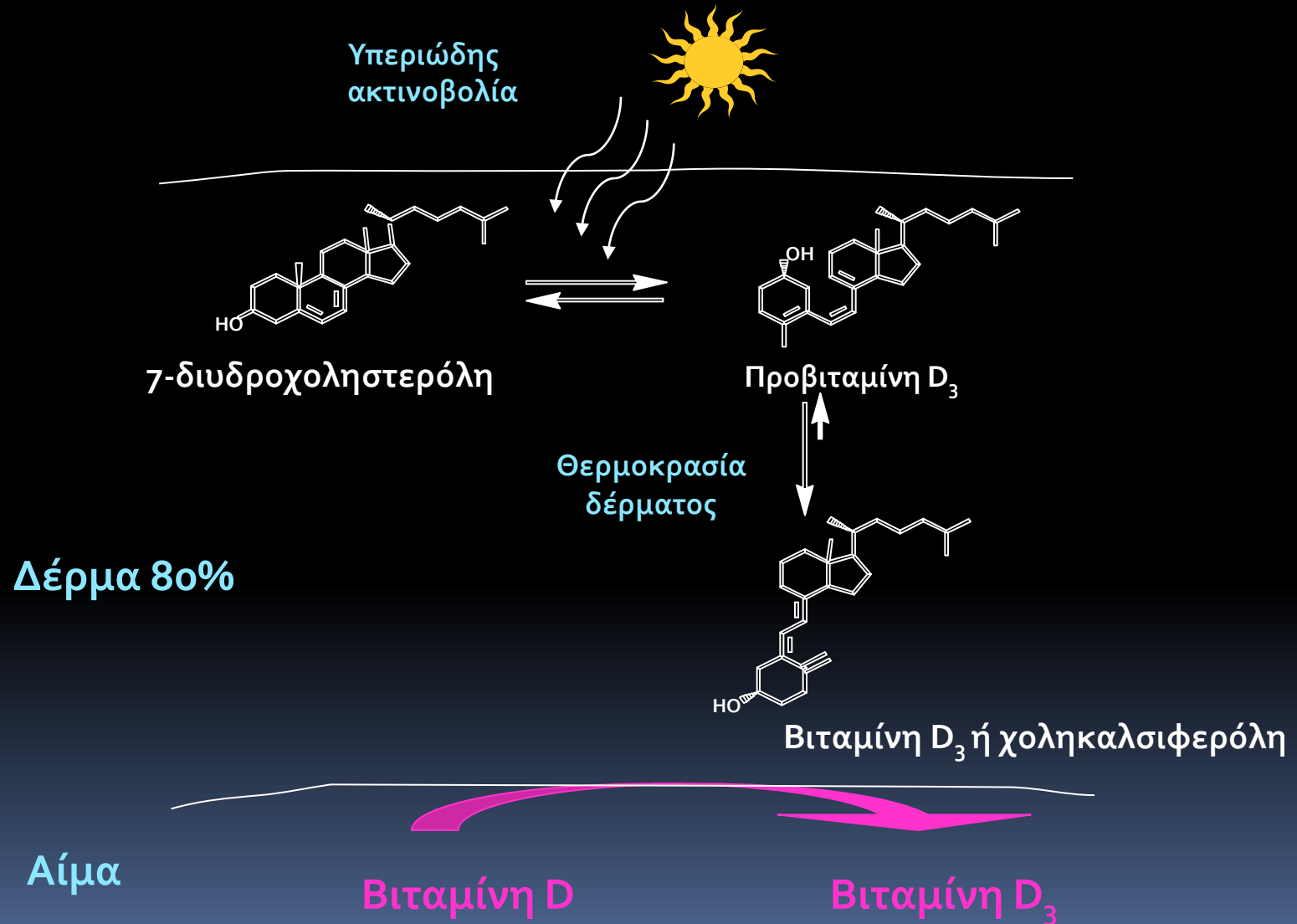
Βιταμίνη D

Πρόσληψη με τις τροφές της βιταμίνης D (7-διϋδροχοληστερόλη)

20% της βιταμίνης D του οργανισμού προσλαμβάνεται με τις τροφές



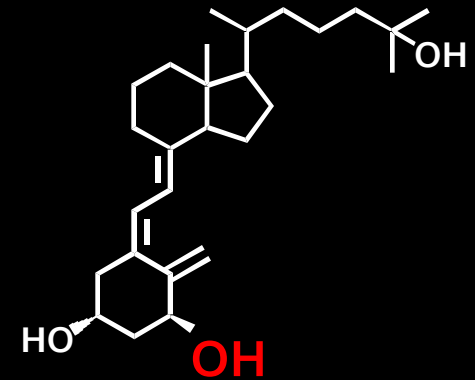
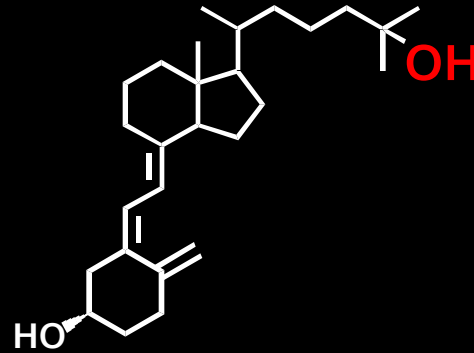
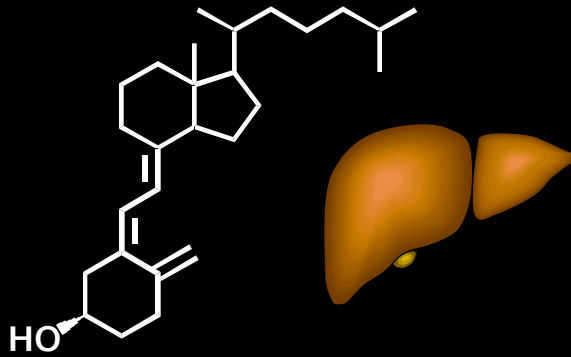
Σύνθεση της βιταμίνης D₃ στο δέρμα



Ενεργοποίηση της βιταμίνης D₃

Καλσιδιόλη

Καλσιτριόλη



Βιταμίνη D₃ →

25-υδροξυβιταμίνη D₃
25-OH-D₃

→ 1,25-διυδροξυβιταμίνη D₃
1,25-(OH)₂-D₃

Αποθηκεύση
στο λίπος

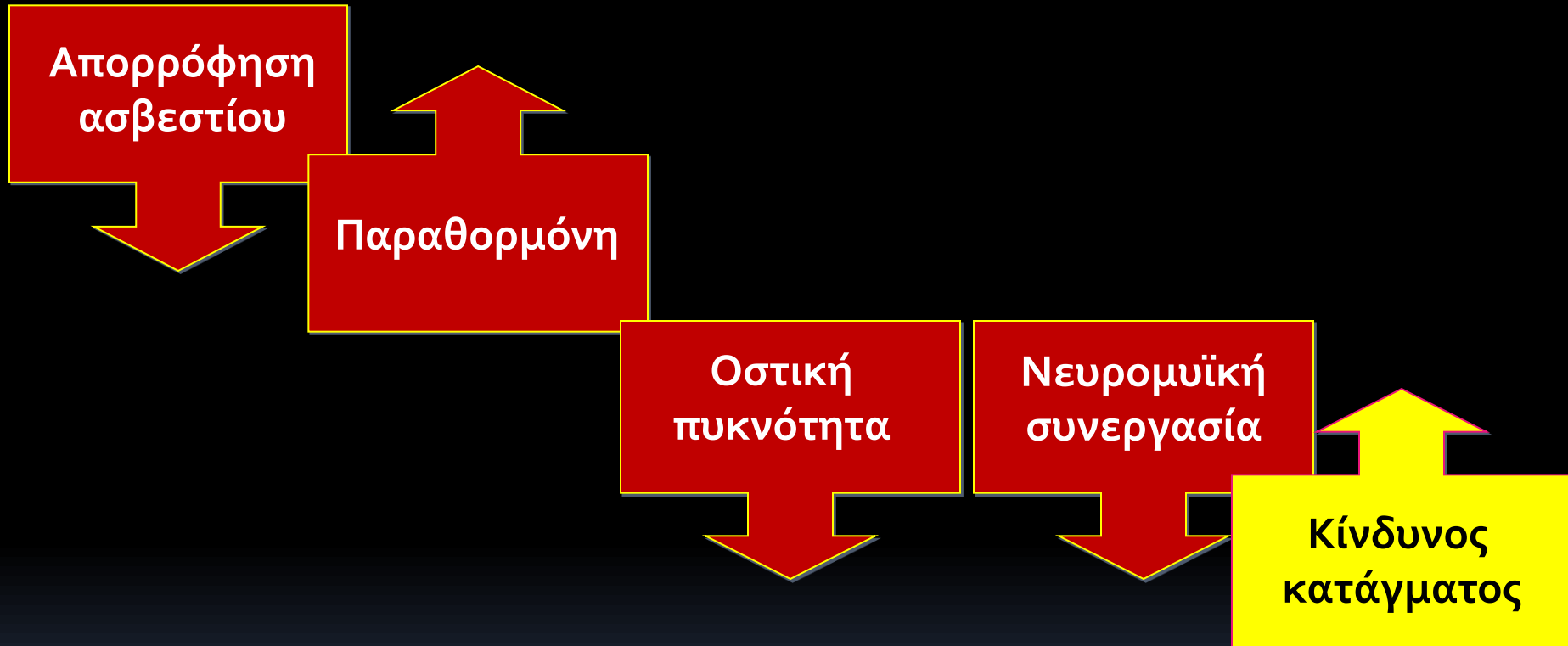
Απέκκριση
στα ούρα

Δραστικό μόριο

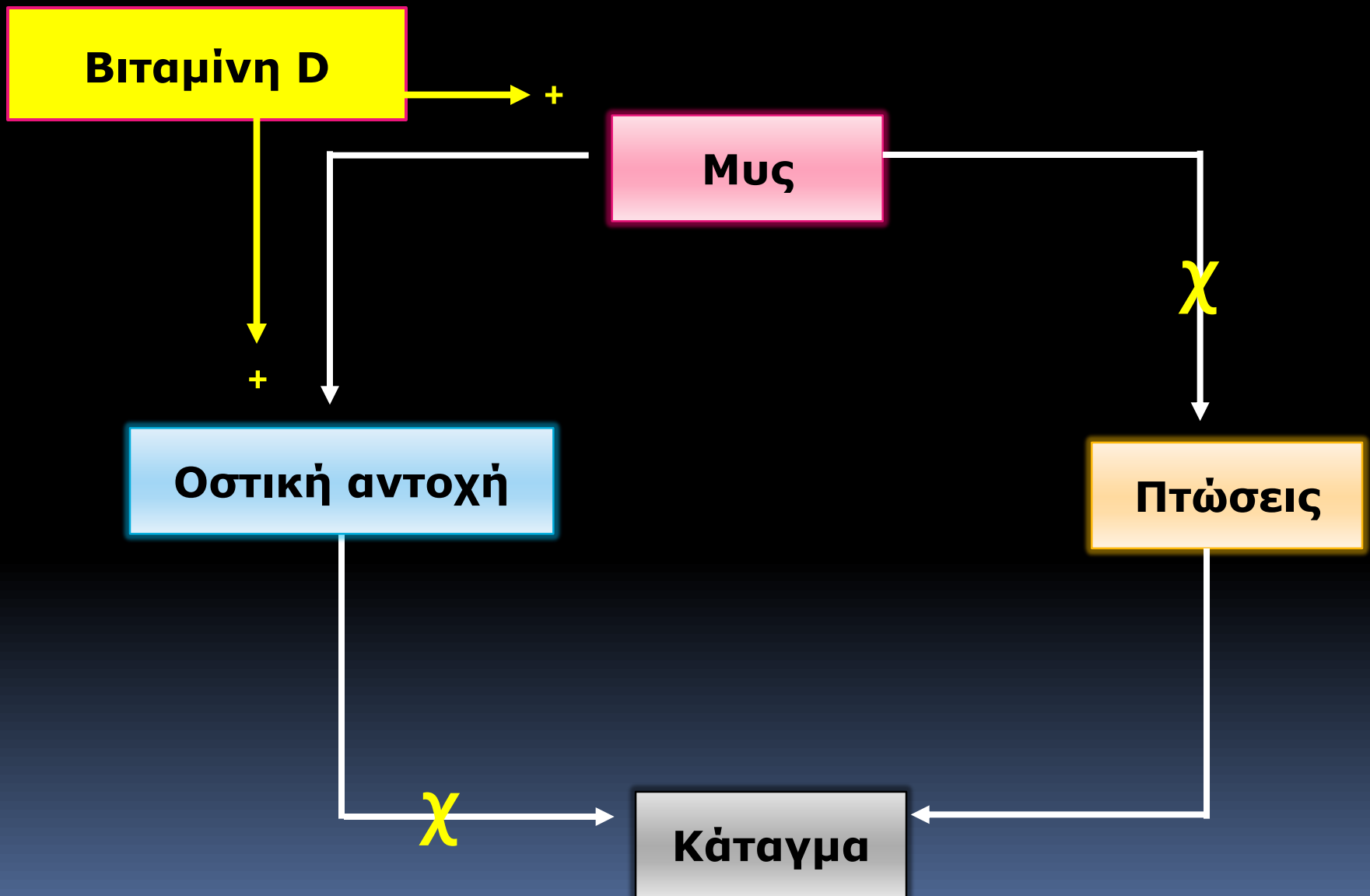
Πλειοτροπική δράση της ορμόνης D

- Έντερο: αύξηση της απορρόφησης του ασβεστίου στο έντερο
- Παραθυρεοειδείς: μείωση της παραγωγής παραθορμόνης
- Οστά: αντιοστεοκλαστική δράση και οστεοβλαστική διέγερση
- Μύς: βελτίωση της μυϊκής ισχύος και της νευρομυϊκής συνεργασίας
- Νεφροί: αύξηση της επαναρρόφησης ασβεστίου και φωσφορικών
- Εγκέφαλος: βελτίωση της ισορροπίας και της αντίληψης
- Ανοσολογικό σύστημα: ρυθμιστική ή/και κατασταλτική δράση

Ανεπάρκεια βιταμίνης D



Η χορήγηση βιταμίνης D στην οστεοπόρωση

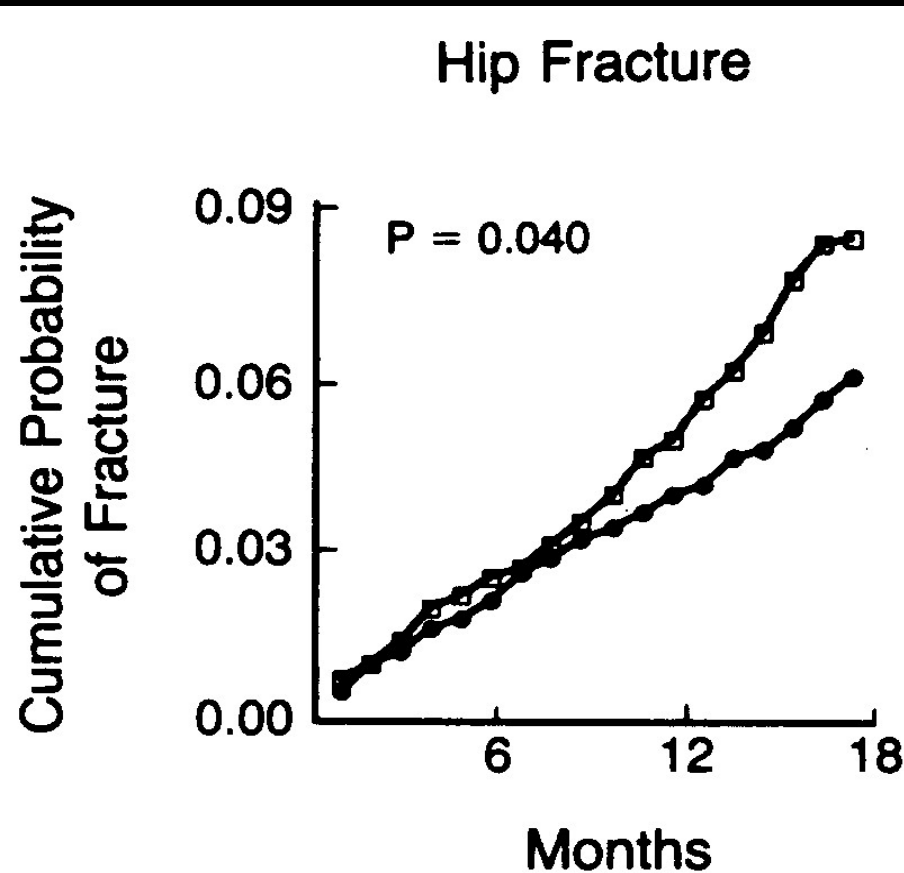


**Το δίλημμα της χορήγησης
συμπληρωμάτων βιταμίνης D
ή ενεργών μεταβολιτών**

?

**Κλινικά δεδομένα
της αντιοστεοπορωτικής δράσης
των απλών συμπληρωμάτων
ασβεστίου και βιταμίνης D**

Ελάττωση της συχνότητας των καταγμάτων σε γυναίκες >69 ετών με συμπλήρωμα μόνο ασβεστίου και βιταμίνης D



↓
43%

1200mg Ca + 800 IU βιταμίνη D
ή placebo για 18 μήνες
σε 3270 περιπατητικές γυναίκες
χωρίς προηγούμενο κάταγμα
που ζούσαν σε ξενώνες ηλικιωμένων

Πρόκειται για διόρθωση
της υποβιταμίνωσης D
συχνή σε αυτές τις ηλικίες

• PTH

44%



• 25-(OH)-D₃

162%

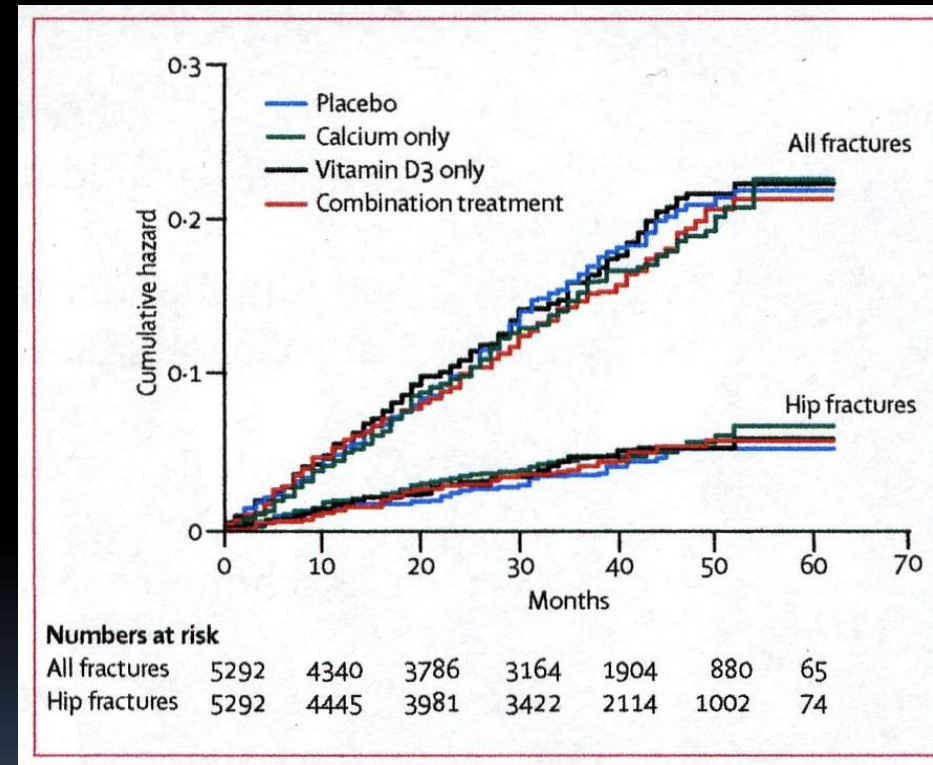


Τα συμπληρώματα ασβεστίου ή/και βιταμίνης D δεν ελάττωσαν τη συχνότητα νέων καταγμάτων σε ηλικιωμένους (>70 ετών) με προηγούμενο κάταγμα

21 Νοσοκομεία στη Μ. Βρετανία

5292 άτομα (85% γυναίκες) >70 ετών
περιπατητικοί μετά προηγούμενο κάταγμα
τυχαιοποιήθηκαν για 24-60 μήνες:

- 1000mg Ca + 800 IU βιταμίνη D
- 1000mg Ca
- 800 IU βιταμίνη D
- placebo



Τα συμπληρώματα ασβεστίου ή/και βιταμίνης D δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντική μείωση της συχνότητας των καταγμάτων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες

ΗΠΑ: WHI trial

36.282 γυναίκες 50-79 ετών
τυχαιοποιήθηκαν για 7 χρόνια:

- 1000mg Ca +
400 IU βιταμίνη D
- placebo

Αριθμός καταγμάτων
(ανά 10.000 έτη-ασθενείας)

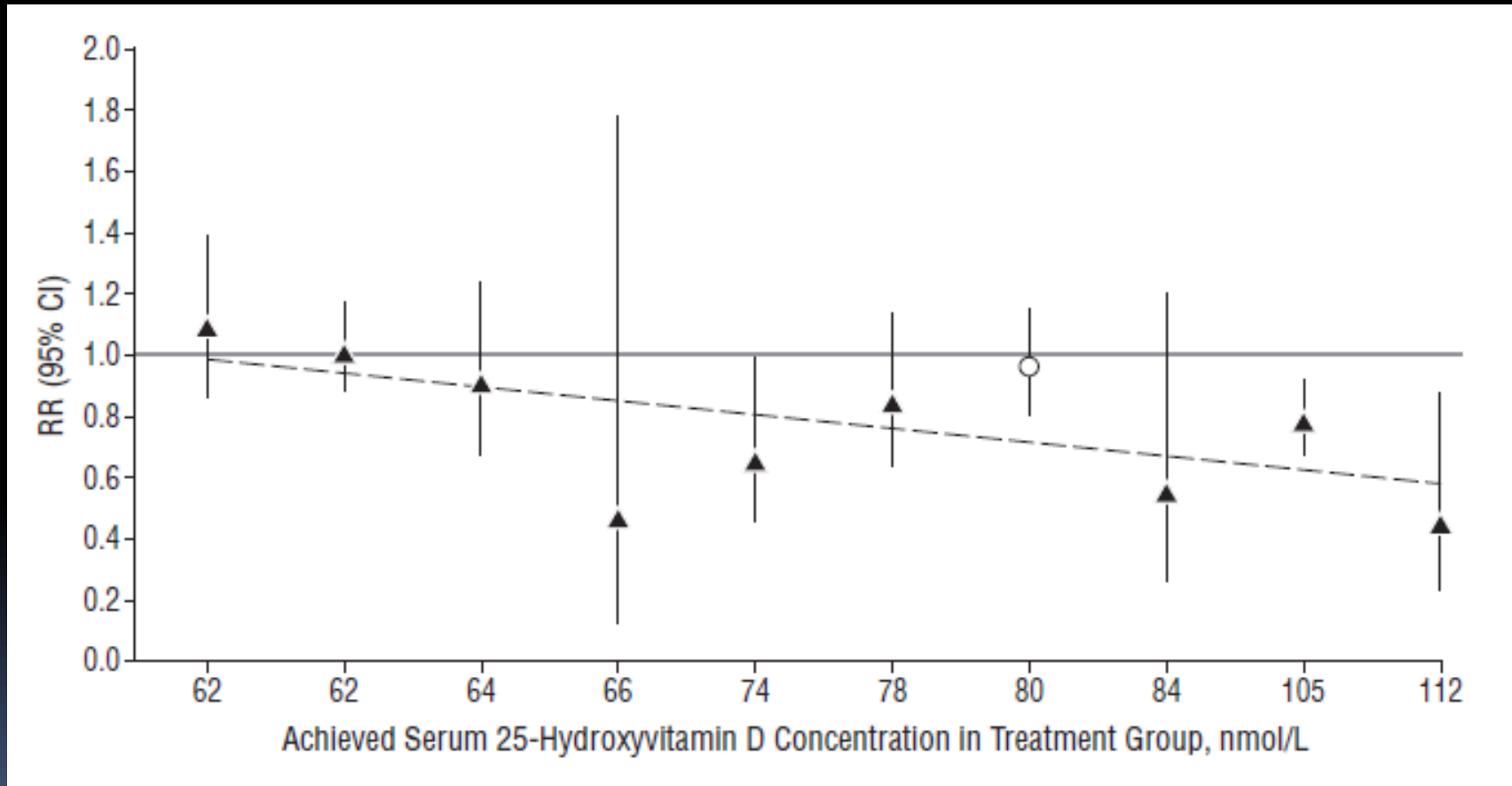
Ασβέστιο +
βιταμίνη D

Placebo

• Ισχίο	14	16	ns
• ΣΣ	14	15	ns
• Colles'	44	44	ns

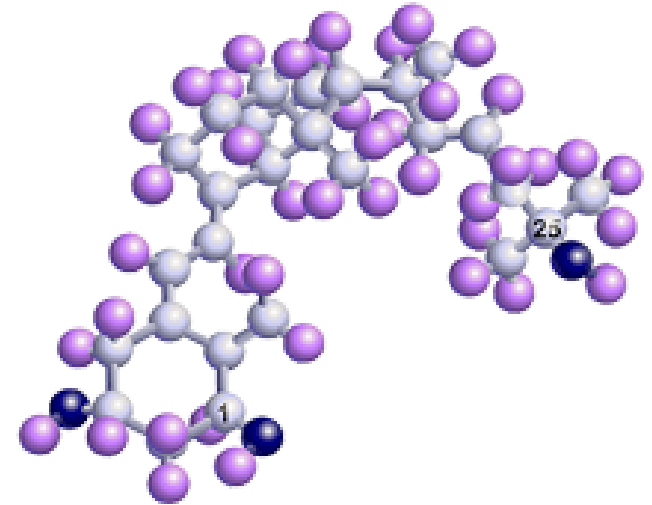
Μετανάλυση 10 μελετών χορήγησης βιταμίνης D

Μεγαλύτερη μείωση του κινδύνου μη σπονδυλικού κατάγματος ανάλογα με τα επιτυγαχνόμενα επίπεδα της 25(OH)D



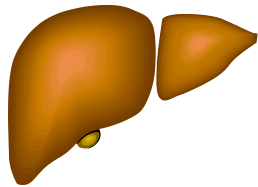
Από την απλή βιταμίνη D στην ορμόνη D

ΑΛΦΑΚΑΛΣΙΔΟΛΗ

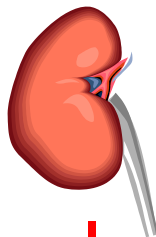


Η αλφακαλσιδόλη παρακάμπτει τους νεφρούς

Βιταμίνη D

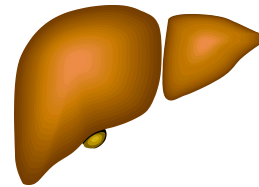


Καλσιδιόλη



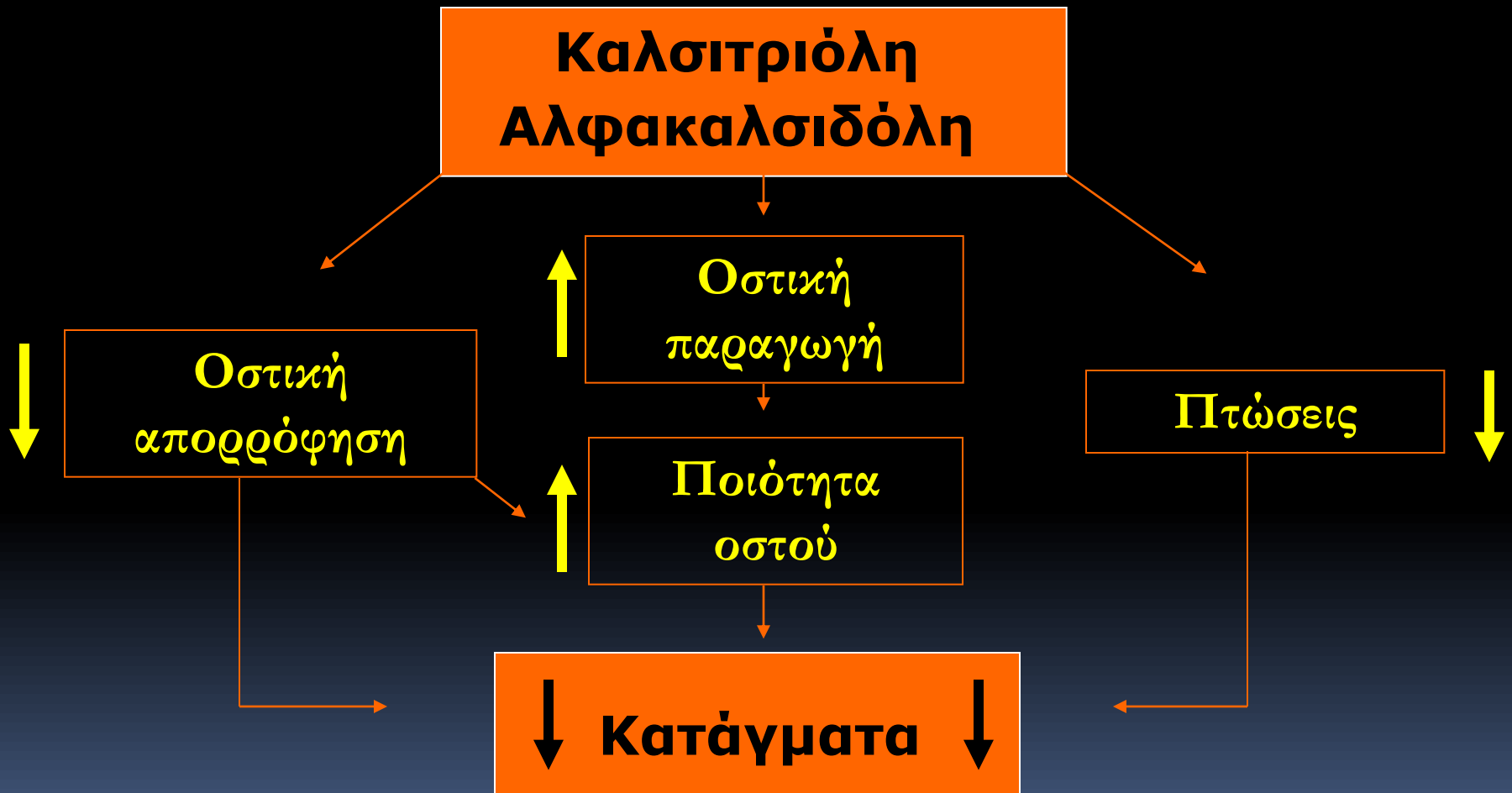
Καλσιτριόλη

Αλφακαλσιδόλη



Καλσιτριόλη

Πλειοτροπική αντικαταγματική δράση ανεξάρτητα από τα επίπεδα της $25(\text{OH})\text{D}_3$



Πτώσεις

- ❖ 1 στα 3 άτομα ≥ 65 ετών έπεσαν μέσα στο σπίτι το προηγούμενο έτος^{1,2}
- ❖ 5% των πτώσεων οδηγούν σε κάταγμα (2 στα 5 είναι κατάγματα του ισχίου)³
- ❖ Πρόσφατα αποδείχθηκαν ως risk factor και για τα σπονδυλικά κατάγματα⁴

¹Blake AJ, et al. *Age Ageing* 1988;17:365-72.

²Tromp AM, et al. *J Bone Miner Res* 1998;13:1932-9.

³Runge M. *Z Gerontol Geriatr* 1997;30:267-75.

⁴Nevitt MC, et al. *J Bone Miner Res* 2005;20:131-40.

Αίτια των πτώσεων

Για κάθε 100 πτώσεις έχουν βρεθεί 300-400 αιτίες

Ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου των πτώσεων:

- μείωση της μυϊκής ισχύος (σαρκοπενία)
- προβλήματα στη στάση και τη βάδιση
- διαταρχές της όρασης
- λήψη φαρμάκων
- διανοητική έκπτωση

Βιταμίνη D και μυϊκή ισχύς

- Οι μύς και τα νεύρα εκφράζουν υποδοχείς της βιταμίνης D (VDRs)
- Η βιταμίνη D μέσω των VDRs ρυθμίζει το μεταβολισμό του Ca στους μύς ελέγχοντας τη σύσπαση και τη χαλάρωσή τους
- Ο αριθμός και η χημική συγγένεια των VDRs καθώς και τα επίπεδα της ορμόνης D στον ορό ελαττώνονται με την πάροδο της ηλικίας

Αλφακαλσιδόλη:

Διαφορές από την απλή βιταμίνη D

- η απλή βιταμίνη D είναι συμπλήρωμα διατροφής
 - η αλφακαλσιδόλη είναι φάρμακο (προφάρμακο της δραστικής ορμόνης)
-
- η απλή βιταμίνη D είναι δραστική μόνο στα άτομα με χαμηλά επίπεδα 25-OH-D₃ στο αίμα (ισχυρό feedback στους νεφρούς)
 - η αλφακαλσιδόλη είναι δραστική και στα άτομα με επάρκεια 25-OH-D₃
-
- η απλή βιταμίνη D δεν δρα στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια
 - η αλφακαλσιδόλη είναι δραστική ακόμα και τελική νεφρική ανεπάρκεια καθώς και σε μέτρια ηπατική ανεπάρκεια

Αλφακαλσιδόλη:

Διαφορές από την καλσιτριόλη

- η καλσιτριόλη προκαλεί υψηλές κορυφαίες συγκεντρώσεις της $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ στο αίμα, συνδέεται άμεσα με τους υποδοχείς της VDRs στο έντερο και έχει αυξημένο κίνδυνο υπερασβαστιαιμίας και υπερασβεστιουρίας
 - η αλφακαλσιδόλη παρουσιάζει ομαλή καμπύλη της $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ στο αίμα, συνδέεται σταδιακά με τους υποδοχείς VDRs μετά την ηπατική υδροξυλίωση και έχει σχετικά μικρό κίνδυνο υπερασβεστιουρίας
-
- η καλσιτριόλη εμφανίζει μόνο συστηματικές δράσεις
 - η αλφακαλσιδόλη σε μικρό ποσοστό ενεργοποιείται στους οστεοβλάστες (μέσω του ενζύμου 25-υδροξυλάση των οστεοβλαστών) παρουσιάζοντας αυτοκρινή και παρακρινή δράση σε τοπικό επίπεδο στο οστό

**Κλινικά δεδομένα
της αντιοστεοπορωτικής δράσης
των δραστικών αναλόγων της ορμόνης D**

Αλφακαλσιδόλη και καλσιτριόλη
υπερτερούν από την απλή βιταμίνη D
ως προς την αύξηση της οστικής μάζας
στη μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση

Effect-size στην οστική απώλεια

- Αλφακαλσιδόλη ή καλσιτριόλη έναντι του placebo: **0,36**
- Απλή βιταμίνη D έναντι του placebo: **0,17**

Αλφακαλσιδόλη = Καλσιτριόλη

$p=0,0005$

Αλφακαλσιδόλη και καλσιτριόλη
υπερτερούν από την απλή βιταμίνη D
ως προς την ελάττωση της συχνότητας των καταγμάτων
στη μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση

Rate difference στην πρόληψη των καταγμάτων

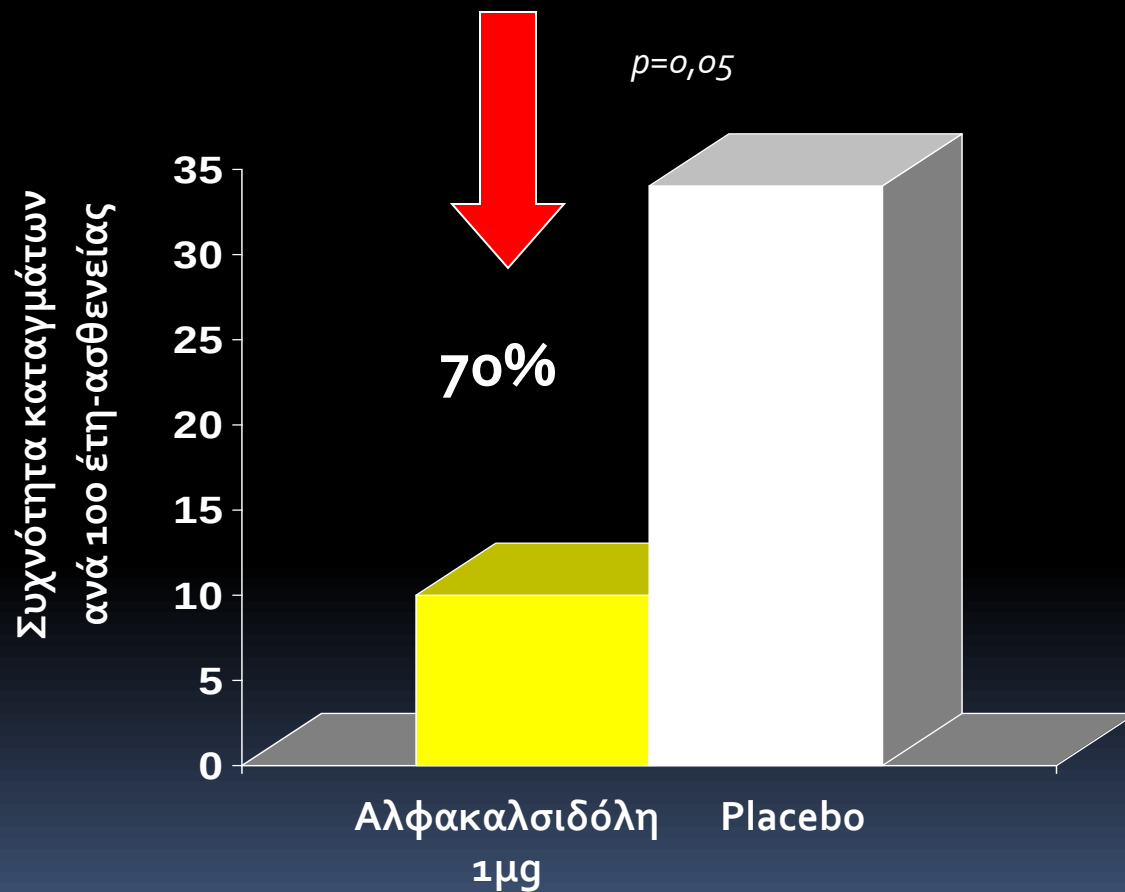
- Αλφακαλσιδόλη ή καλσιτριόλη έναντι placebo: **10%**
(95% CI 2-17)
- Απλή βιταμίνη D έναντι του placebo: **2%**
(ns)

Αλφακαλσιδόλη = Καλσιτριόλη

$p=0,0001$

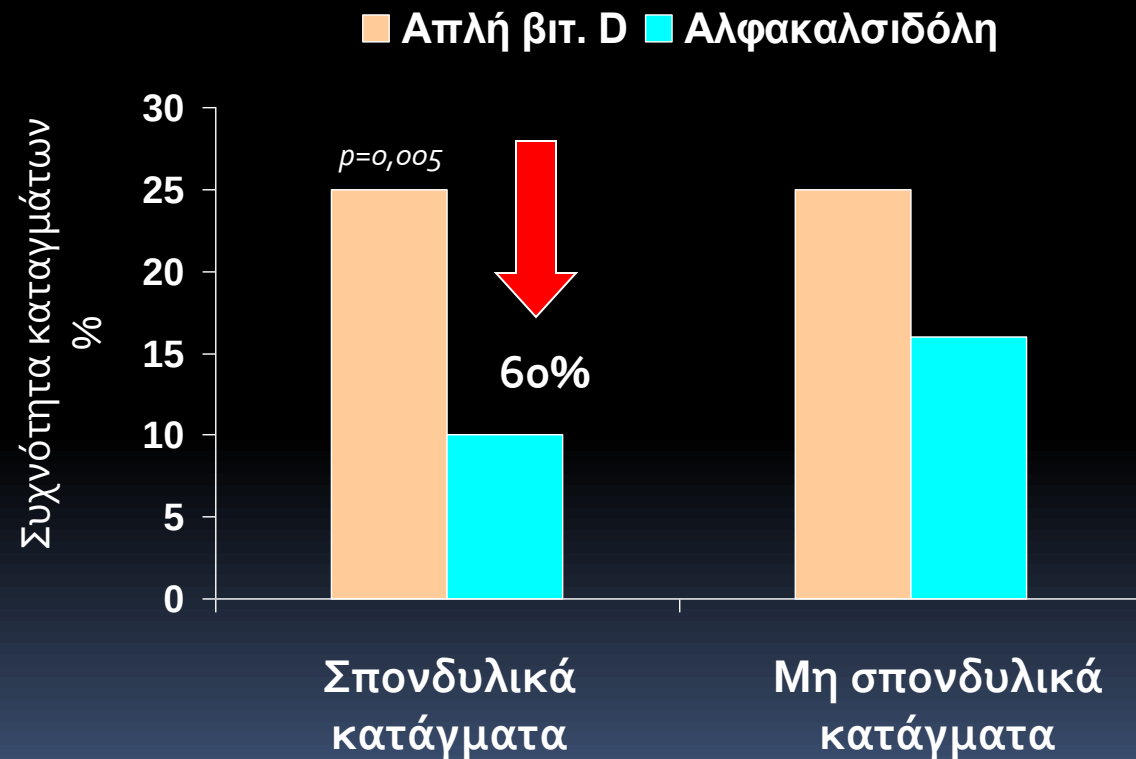
Εγκατεστημένη μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση:

Μείωση της συχνότητας νέων σπονδυλικών καταγμάτων



- RCT, 1 έτος
67 γυναίκες
με προϋπάρχον
σπονδυλικό
κάταγμα

Εγκατεστημένη κορτιζονογενής οστεοπόρωση: Πρόληψη νέων καταγμάτων



- RCT, 3 έτη
204 ασθενείς έλαβαν
500mg Ca και
-1μg one alpha ή
-1000IU βιτ.D₃

Συνδυαστική θεραπεία στην οστεοπόρωση

Αλενδρονάτη εβδομαδιαία και αλφακαλσιδόλη καθημερινά

Rheumatol Int
DOI 10.1007/s00296-006-0288-z

ORIGINAL ARTICLE

Superiority of a combined treatment of Alendronate and Alfacalcidol compared to the combination of Alendronate and plain vitamin D or Alfacalcidol alone in established postmenopausal or male osteoporosis (AAC-Trial)

J. D. Ringe · P. Farahmand · E. Schacht · A. Rozeznal

Received: 29 November 2006 / Accepted: 5 December 2006
© Springer-Verlag 2007

Abstract A combined therapy with the strongly anti-resorptive Alendronate and the pleiotropically acting D-hormone analogue Alfacalcidol may have additive effects on bone quality, falls and fracture risk in established osteoporosis. The aim of this study (Alfacalcidol Alendronate Combined—AAC) was to compare the

(LUNAR Prodigy, GE, USA) at the beginning and after 12 and 24 months. During the 2-year-study we observed descriptively significant increases at the lumbar spine of 3.0% in group A compared to baseline, of 5.4% in group B and of 9.6% in group C, respectively. The superiority of the Alendronate + Alfacalcidol

AAC trial

- 90 ασθενείς με εγκατεστημένη οστεοπόρωση (μετεμμηνοπαυσιακή ή ανδρική) και τουλάχιστον ένα σπονδυλικό κατάγματα
- RCT, single-blind, διάρκειας 2 ετών

Group A:

1 µg αλφακαλσιδόλη + 500 mg ασβέστιο ημερησίως

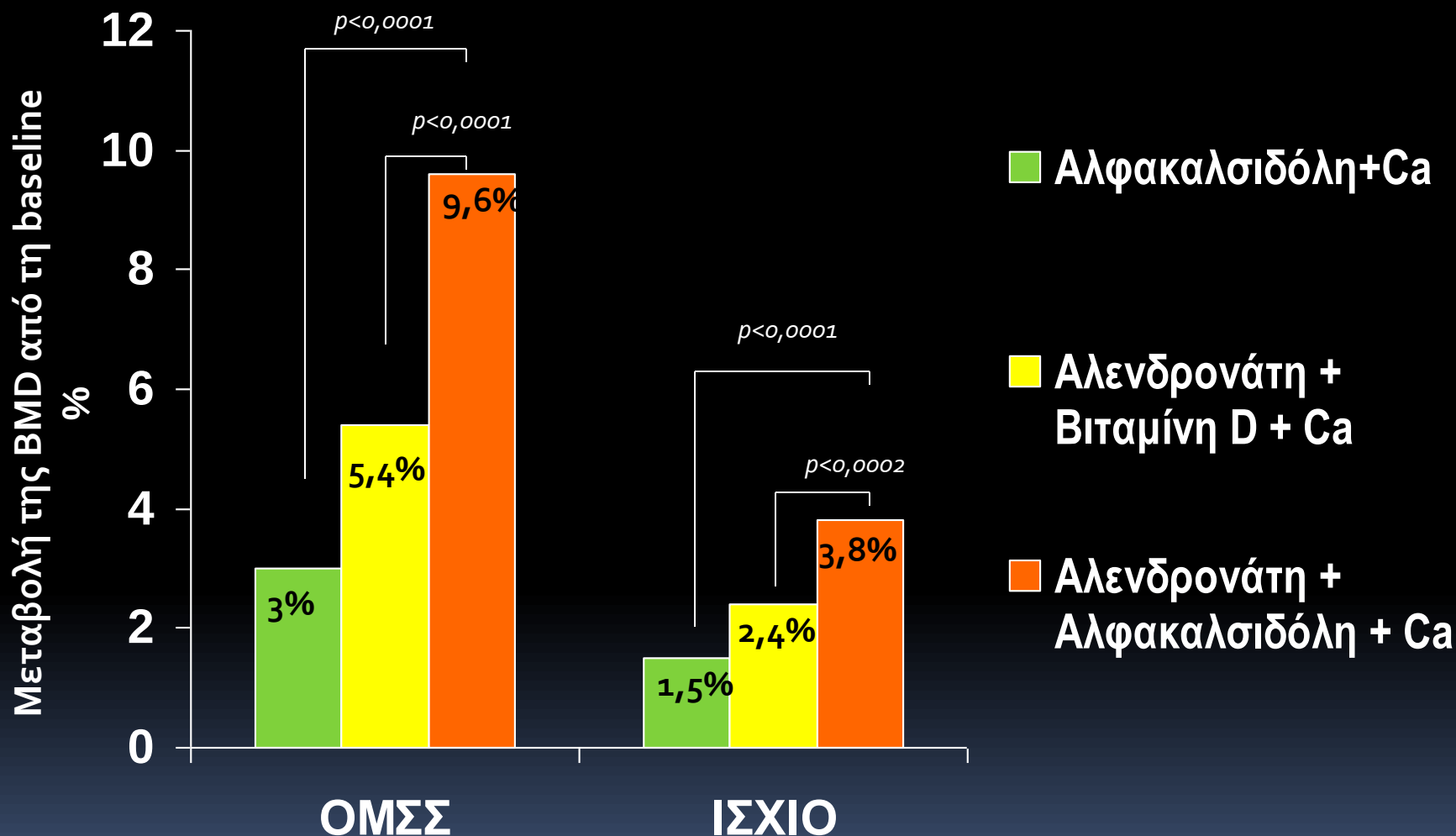
Group B:

**70 mg αλενδρονάτη εβδομαδιαίως
+ 1000 mg ασβέστιο + 1000 IU βιταμίνη D ημερησίως**

Group C:

**70 mg αλενδρονάτη εβδομαδιαίως
+ 1 µg αλφακαλσιδόλη + 500 mg ασβέστιο ημερησίως**

1. Αύξηση της οστικής πυκνότητας σε 2 έτη



2. Μείωση των καταγμάτων σε 2 έτη

Αλφακαλσιδόλη

Αλενδρονάτη +
Βιταμίνη D

Αλενδρονάτη +
Αλφακαλσιδόλη

Ασθενείς με νέο
σπονδυλικό κάταγμα:

5

4

1

Ασθενείς με νέο
μη σπονδυλικό κάταγμα:

4

6

1

- Συνδυασμός έναντι αλφακαλσιδόλης: $p < 0,02$
- Συνδυασμός έναντι αλενδρονάτης + βιτ. D: $p < 0,01$

3. Μείωση των πτώσεων σε 2 έτη

Αλφακαλσιδόλη

Αλενδρονάτη +
Βιταμίνη D

Αλενδρονάτη +
Αλφακαλσιδόλη

Αριθμός πτώσεων:

5

11

4

• Συνδυασμός έναντι αλενδρονάτης + βιτ. D: $p < 0,04$

4. Μείωση της ραχιαλγίας σε 2 έτη

Αλφακαλσιδόλη

Αλενδρονάτη +
Βιταμίνη D

Αλενδρονάτη +
Αλφακαλσιδόλη

Αριθμός ασθενών
χωρίς ραχιαλγία:

43,3%

30,0%

24,8%

JOINT-02 – Ιαπωνία

Open-label 2.164 γυναίκες >70 ετών έλαβαν για 2 έτη:

- αλενδρονάτη 5mg/ημερ. + αλφακαλσιδόλη 1μg/ημερησίως
- αλενδρονάτη 5mg/ημερησίως

Οι ασθενείς με τη συνδυαστική θεραπεία είχαν:

✓ Κατά 50% μικρότερο κίνδυνο σπονδυλικού κατάγματος τους πρώτους 6 μήνες

HR: 0,53 (CI 95% 0,28 – 0,99, p=0,04)

✓ Κατά 70% μικρότερο κίνδυνο μη σπονδυλικού κατάγματος στα φέροντα βάρος οστά

HR: 0,31 (CI 95% 0,10 – 0,96, p=0,04)

Potential of alfacalcidol for reducing increased risk of falls and fractures

J. D. Ringe · E. Schacht

Received: 2 December 2008 / Accepted: 12 December 2008
© Springer-Verlag 2009

Abstract There are no general accepted strategies for combined drug treatments in osteoporosis, while in other important chronic diseases combinations of different medications are used as a rule to improve therapeutic results and reduce the risk of adverse events. It is suggested that the success of combined treatments is related to the different modes of action of the respective single therapies. On the other hand it was shown that a strong antiresorptive bisphosphonate is able to blunt at least in part the effects of anabolic parathyroid hormone peptides Calcitriol, the

(Alfacalcidol-Alendronate-Combined) we studied 90 patients with established osteoporosis (57 women, 33 men) over two years after alternate allocation to three treatment arms (alfacalcidol plus calcium, alendronate plus plain vitamin D and Ca, and alendronate plus alfacalcidol and Ca). During the 2-year-study we observed the significantly highest lumbar spine and hip BMD increases in the combined treatment group ($p < 0.001$). The number of patients with new vertebral and non-vertebral fractures after 2 years was 9 with alfacalcidol alone, 10 with alfacalcidol and plain

Μεταανάλυση 5 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών (1237 ασθενείς)
χορήγησης βιταμίνης D έναντι placebo ή ασβεστίου

Συχνότητα των πτώσεων

Σε 613 ασθενείς
που λάμβαναν
απλή βιταμίνη D
έναντι placebo
ή μόνο ασβέστιο



17%
(ns)

Σε 626 ασθενείς
που λάμβαναν
ορμόνη D
έναντι placebo
ή μόνο ασβέστιο



29%
(OR: 0,71 95%CI 0,55-0,92)



Η αλφακαλσιδόλη και οι πτώσεις

- 378 μη ιδρυματικοί άνδρες και γυναίκες > 70 ετών με φυσιολογική Vit D
- RCT 3 ετών 1μg αλφακαλσιδόλη vs placebo (διαιτητικό ασβέστιο)

Συχνότητα των πτώσεων:

ποσοστό ατόμων με πτώσεις
αλφακαλσιδόλη έναντι placebo
(>500mg διαιτητικό Ca ημερησίως)



55%

(OR: 0,45 95%CI 0,21-0,97)

Συχνότητα των πτώσεων:

αριθμός πτώσεων
αλφακαλσιδόλη έναντι placebo
(>500mg διαιτητικό Ca ημερησίως)



54%

(OR: 0,46 95%CI 0,22-0,99)

Ασφάλεια της αλφακαλσιδόλης

AAC trial Ringe JD, et al. *Rheumatol Int* 2007;27:425-34.

	Αλφακαλσιδόλη	Αλενδρονάτη + Βιταμίνη D	Αλενδρονάτη + Αλφακαλσιδόλη
Υπερασβεστιαμιά:	0	0	0
Ήπια υπερασβεστιουρία:	4	0	1

Πειραματικά μοντέλα:

Η υπερασβεστιουρική δράση της αλφακαλσιδόλης αντirroπείται από την υπασβεστιαμική δράση των διφωσφονικών

Erben RG, et al. *J Bone Miner Res* 2002;17:1498-11.

JOINT-02 – Ιαπωνία

Table 3. Summary of adverse drug reactions.

	Monotherapy group, <i>n</i> (%)	Combination therapy group, <i>n</i> (%)
Total*	189 (18.3)	184 (18.1)
Gastrointestinal events	149 (14.4)	143 (14.0)
Dizziness	4 (0.39)	3 (0.29)
Vertigo	3 (0.29)	1 (0.10)
Arthralgia	3 (0.29)	0 (0.00)
Anorexia	3 (0.29)	4 (0.39)
Pruritus	2 (0.19)	1 (0.10)
Hot flush	2 (0.19)	0 (0.00)
Exanthem	2 (0.19)	0 (0.00)
Dermatitis medicamentosa	2 (0.19)	0 (0.00)
Malaise	1 (0.09)	3 (0.29)
Urticaria	1 (0.09)	2 (0.20)
Hypoesthesia	0 (0.00)	2 (0.20)
Headache	0 (0.00)	2 (0.20)
Urine calcium increased	0 (0.00)	2 (0.20)
Blood pressure increased	0 (0.00)	2 (0.20)

**P* = 0.90 by the chi-square test.

Orimo H, et al. Acta Rheumatol 1994;19(Suppl):27-30

13.550 ασθενείς >69 ετών λάμβαναν αλφακαλσιδόλη για 6 έτη:

- Υπερασβεστιαμία: <0,22%
- Νεφρολιθίαση ή ελάττωση νεφρικής λειτουργίας: 0

Αντένδειξη:

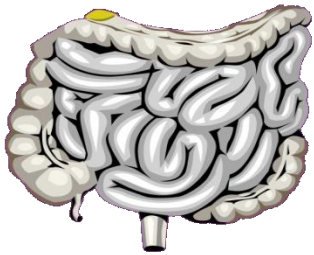
- Υπερασβεστιαμία

Χορήγηση με προσοχή και έλεγχο:

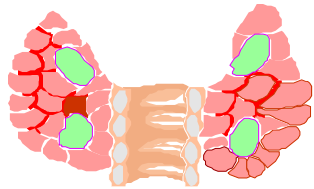
- Υπερασβεστιουρία
- Επιβεβαιωμένη νεφρολιθίαση

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Πλειοτροπική αντιοστεοπορωτική δράση της βιταμίνης D



Απορρόφηση ασβεστίου



Παραγωγή παραθορμόνης



Οστική απορρόφηση



Οστική παραγωγή
Οστική επιμετάλλωση



Μυϊκή ισχύς

- βελτίωση της οστικής αντοχής
- μείωση των πτώσεων

**Η χορήγηση βιταμίνης D
είναι απαραίτητη
σε οποιοδήποτε θεραπευτικό σχήμα
για την πρόληψη ή τη θεραπεία
όλων των τύπων της οστεοπόρωσης**

Πλεονεκτήματα χορήγησης της αλφακαλσιδόλης

1. Έναντι της απλής βιταμίνης D:

- προάγει τις δράσεις της ενεργού ορμόνης D στους ασθενείς με επάρκεια και σε εκείνους με ανεπάρκεια βιταμίνης D στο αίμα

2. Έναντι της καλσιτριόλης:

- είναι ασφαλέστερη και σε δόσεις μέχρι 1μg ημερησίως δεν προκαλεί υπερασβεστιαμία

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

