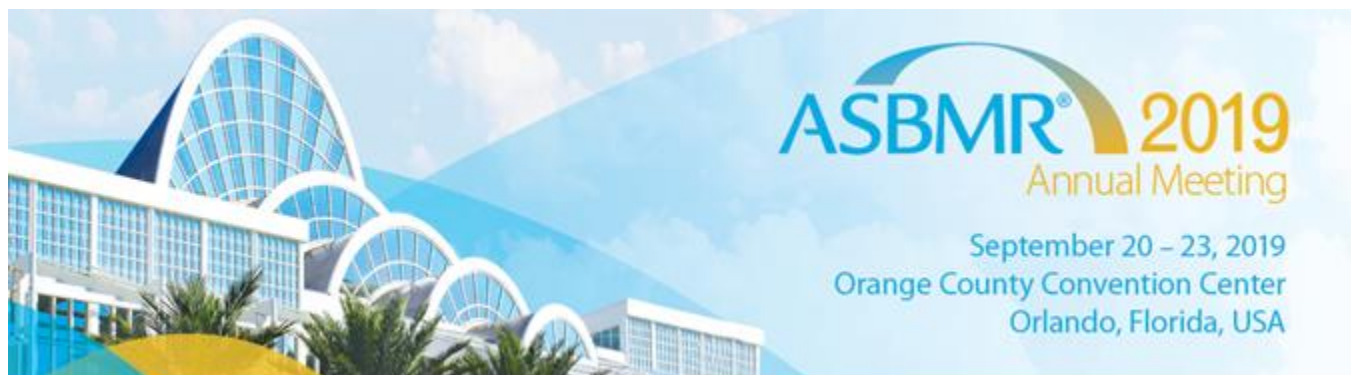




עדכונים מכנסי העצם 2019



CongressProgramme

ד"ר פנינה רוטמן-פיקלני
המכון לאנדוקרינולוגיה, סוכרת ומחלות עצם
מרכז רפואי מאיר

כנס החורף של האגודה הישראלית לאנדוקרינולוגיה
14-16 בנובמבר 2019

על סדר היום



John P. Bilezikian
Columbia University, NYC

■ אפידמיולוגיה של OP

■ הדמיה

■ סידן וויטמין D ותחלואה קרדיו-וסקולרית

■ טיפול תרופתי

■ מה ומתי אחרי דנוסומאב

■ טיפול אנאבולי חדש

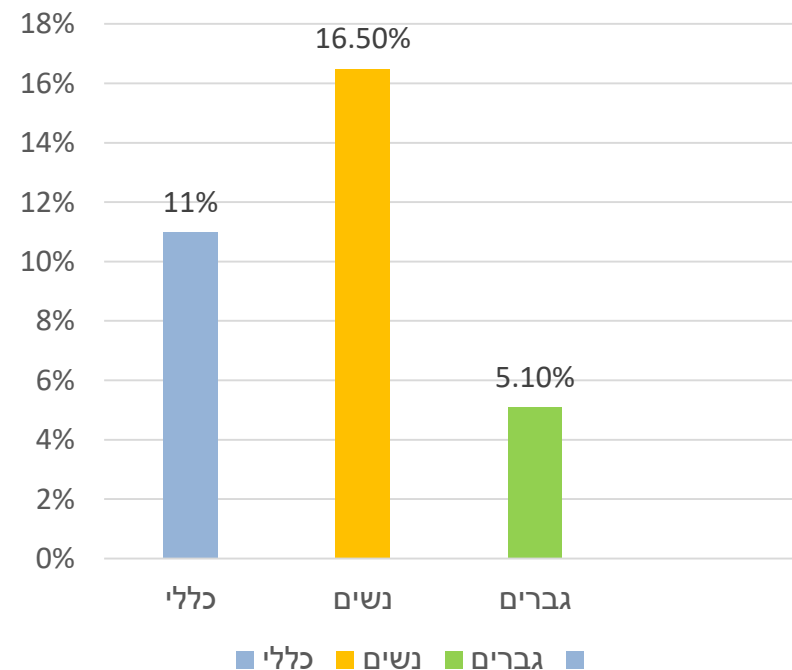
■ אוסטיאופורוזיס בחולים עם איס"ק כליות

Highlights of the ASBMR 2019 Annual Meeting

The Burden of Osteoporosis in the United States – A US Bone and Joint Initiative Report 2010-2014

- Order: Asians/Hispanics/Whites/Blacks
- Decrease in all fracture sites
- 3.5% and 1.4% increase in hip and femur fractures, respectively
- Total costs for osteoporosis \$73.6 billion in 2012-2014
- Fairly equal distribution between ambulatory care, inpatient, and prescription costs

שיעור אוסטאופורוזיס בארה"ב 2010-2014



US adults age 50+

אוסטיאופורוזיס הינה מחלה שכיחה באנשים מבוגרים שעלותה גבוהה

האם שברים טראומטיים טומנים בחובם סיכון לשברים לא טראומטיים?

Subsequent Fracture Risk Following Traumatic versus Non-traumatic Fracture: A Registry-Based Cohort Study

N=80,242
mean age 64 y
90% female
9Y follow-up

	שבר צואר ירך	כל שבר
שבר טראומטי	1.35 [0.99-1.84]	2.04 [1.77-2.35]
שבר אוסטיאופורוטי	1.34 [1.23-1.47]	1.77 [1.69-1.85]

שברים על רקע טראומה כרוכים בסיכון מוגבר לשברים נוספים
במידה זהה לשברים שאינם על רקע טראומה

The association of bone turnover during the menopause transition and subsequent fracture: results from the Study of Women's Health Across the Nation

האם סמני עצם גבוהים בנשים
צעירות מנבאים סיכון לשבר?

N=484

משתתפות מחקר ה-SWAN
שנתי U-NTX

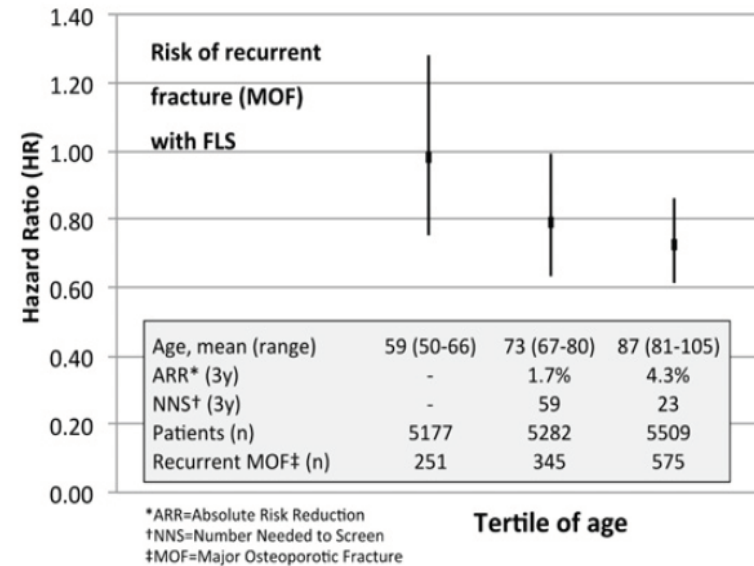
נבדק הקשר בין שיעור העלייה
בסמנים והזמן עד להופעת
שבר

כל עליה בסטיית תקן ברמת
הסמנים בזמן המנופאזה
היתה כרוכה בעלייה של 28%
בסיכון לשבר אחרי המנופאזה

קצב העלייה של סמני העצם בתחילת
המנופאזה וכן רמות סמנים גבוהות יותר בסוף
המנופאזה מהווים גורמי סיכון לשברים

Implementation of Fracture Liaison Services in two Swedish hospitals was associated with reduced risk of recurrent clinical fractures in patients with osteoporotic fracture

- N=15,968 patients
- Age 73.5Y, 76% women
- Major osteoporotic fracture
- 2012 – 2017
- Vs. patients prior to FLS implementation



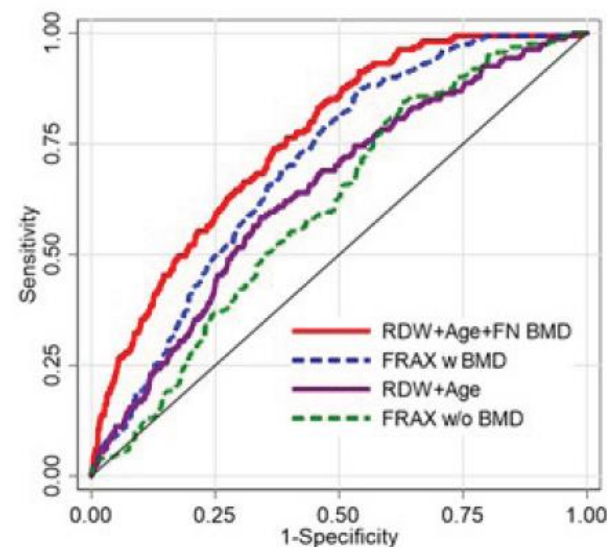
שיעור השימוש בתרופות לאוסטיאופורוזיס כעבור שנה מהשבר עלה מ 14%- ל 27%
 הסיכון לשבר חוזר ירד ל 0.79 ובלט בקבוצת הגיל המבוגרת

Red Cell Distribution Width (RDW), A Widely Available Simple Measure of Cell Aging, Strongly Predicts Hip Fracture

מצטיין!

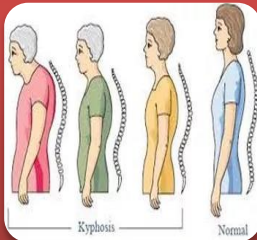
- RDW measures variability in the size of red blood cells
- Increased RDW predicts mortality, CVD, and aging related diseases
- N=3,635 men, 71 to 99, MrOS study
- RDW was classified into percentiles
- FN BMD, FRAX
- Follow-up=8.1 years
- Higher RDW was associated with fractures

Figure. ROC curve for hip fractures



RDW הינו מדד פשוט, אוניברסלי ועוצמתי לזיהוי אנשים שנמצאים בסיכון גבוה לשברי צוואר ירך

Grade 1 vertebral fractures identified by densitometric lateral spine imaging predict incident fracture independently of clinical risk factors and BMD in older women



האם שברי עמ"ש מדרגה 1
(20-25% הפחתת גובה)

כרוכים בשברים נוספים בנשים מבוגרות?



N=3,028 women

• 75-80 y

- DXA obtained lateral spine scans
- Follow-up=3.6 years



כן. נשים עם שברי דחיסה מדרגה 1

הן בסיכון מוגבר לכל שבר (HR 1.68)

ולשברים אוסטיאופורוטיים (HR 1.96) לעומת
נשים ללא שברים

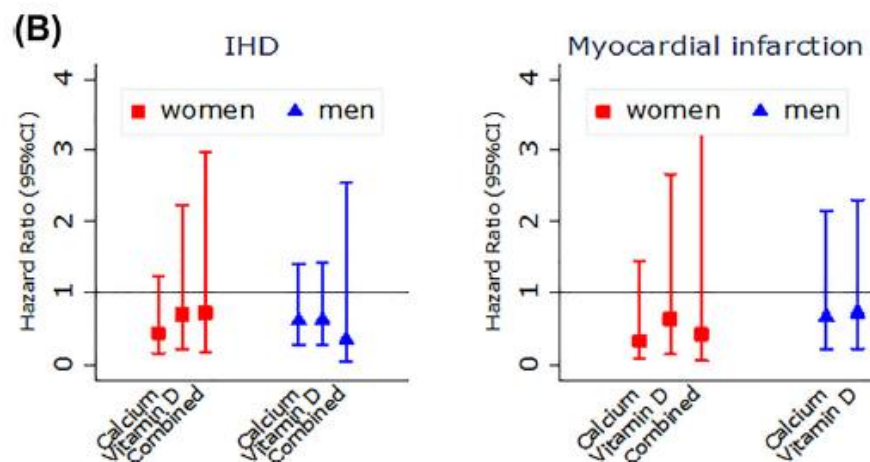
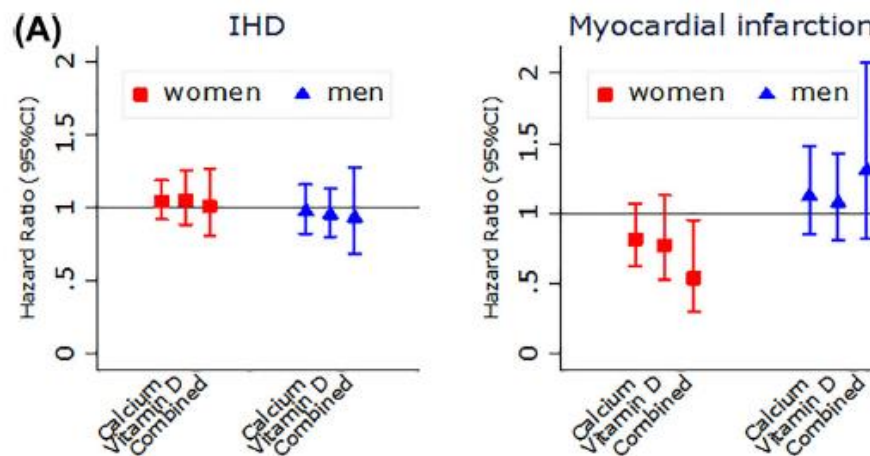
סידן, ויטמין D ותחלואה קרדיו-וסקולרית



Calcium and Vitamin D Supplementation Are Not Associated With Risk of Incident Ischemic Cardiac Events or Death: Findings From the UK Biobank Cohort

Nicholas C Harvey,^{1,2} Stefania D'Angelo,¹ Julien Paccou,^{1,3} Elizabeth M Curtis,¹ Mark Edwards,^{1,4} Zahra Raisi-Estabragh,⁵ Karen Walker-Bone,¹ Steffen E Petersen,^{5*} and Cyrus Cooper^{1,2,6*}

N=475,255
Age 40-59 years
follow-up= 7 years



Effects of Supplementation with Vitamin D3 400, 4000 or 10000 IU Daily for Three Years on Vascular Calcification in The Calgary Vitamin D Study: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial

Whether vitamin D supplementation has a dose-dependent effect on development and progression of AC in healthy adults

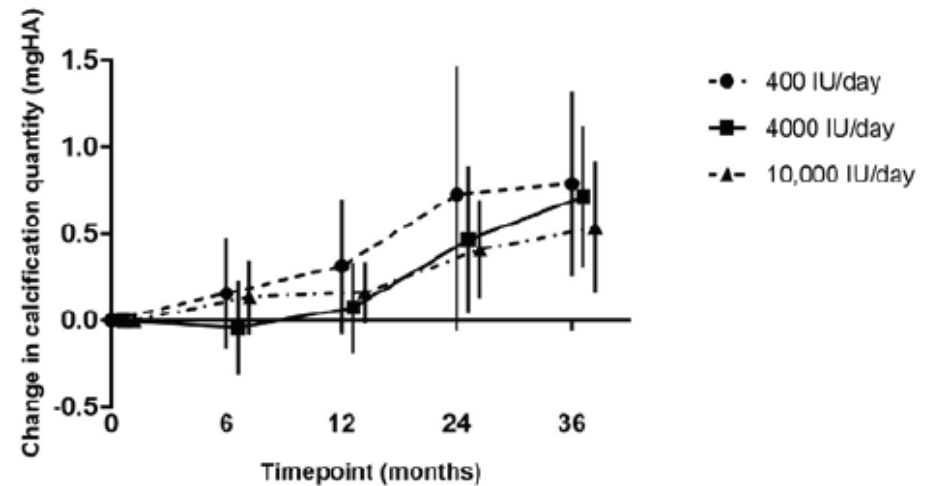
N=311

55-70Y

Baseline 25(OH)D 30- 25 nmol/L

400 or 4,000 or 10,000 IU/day

AC within the tibial arteries measured by HR-pQCT



שיעור ההסתיידויות עלה עם הזמן, אך לא היה שונה בקבוצות המימון השונות של ויטמין D

Long-term effects of calcium supplementation on abdominal aortic calcification in older women: analysis of a 5-year double-blind randomized controlled trial

- 5-year double-blind, placebo controlled trial
- 1.2g elemental calcium vs. placebo
- women > 70 years
- N= 1,460
- Lateral spine images captured at the time of bone density testing
- Scored using the AAC24 semi-quantitative method

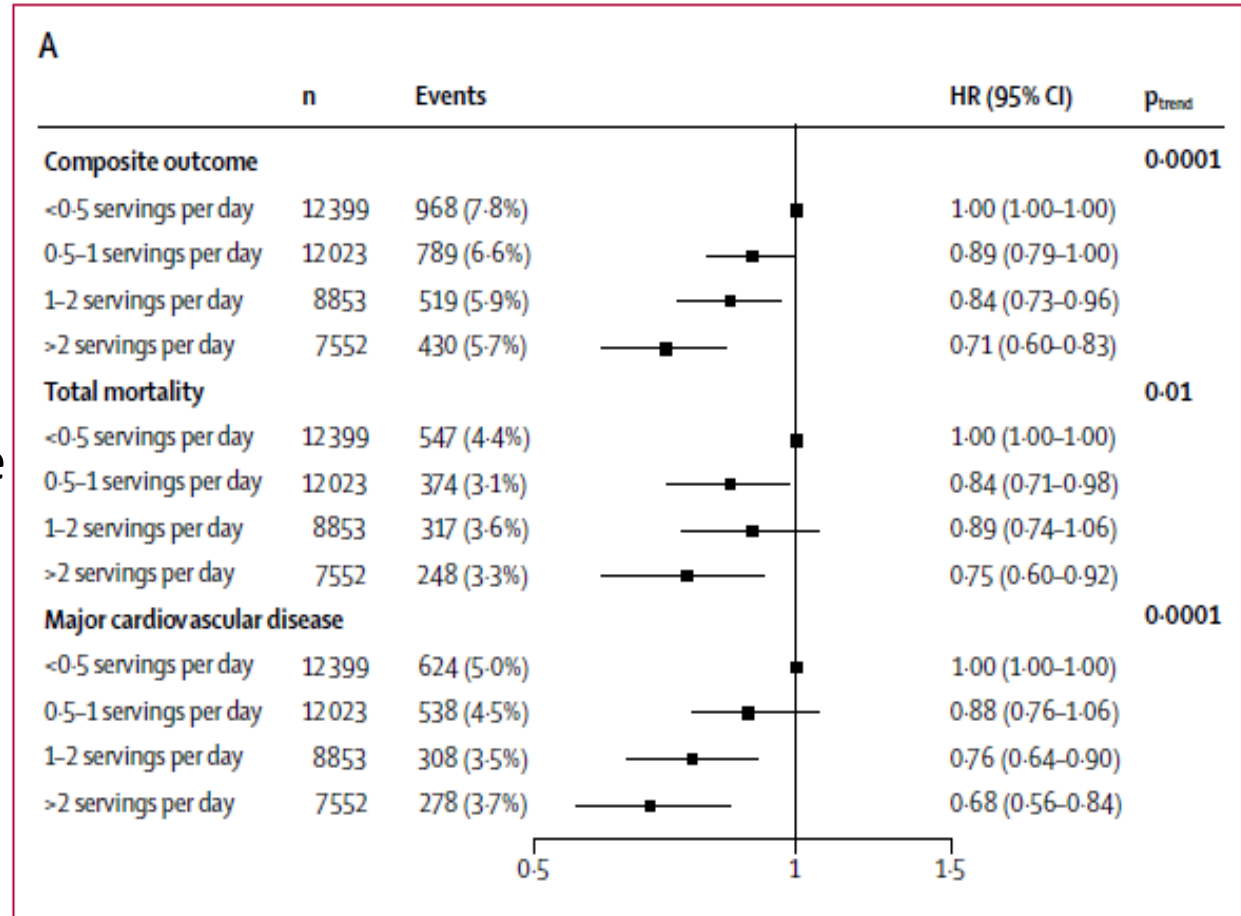
a large randomized controlled trial

long-term calcium supplementation

No difference in the development or progression of abdominal aortic calcification between the calcium group vs. placebo

תמותה ואירועים CV מג'ורים (אוטם, אירוע מוחי, איס"ק לב) כפונקציה של כמות וסוג מאכלי החלב הנצרכים

The **P**rospective **U**rban **R**ural **E**pidemiology



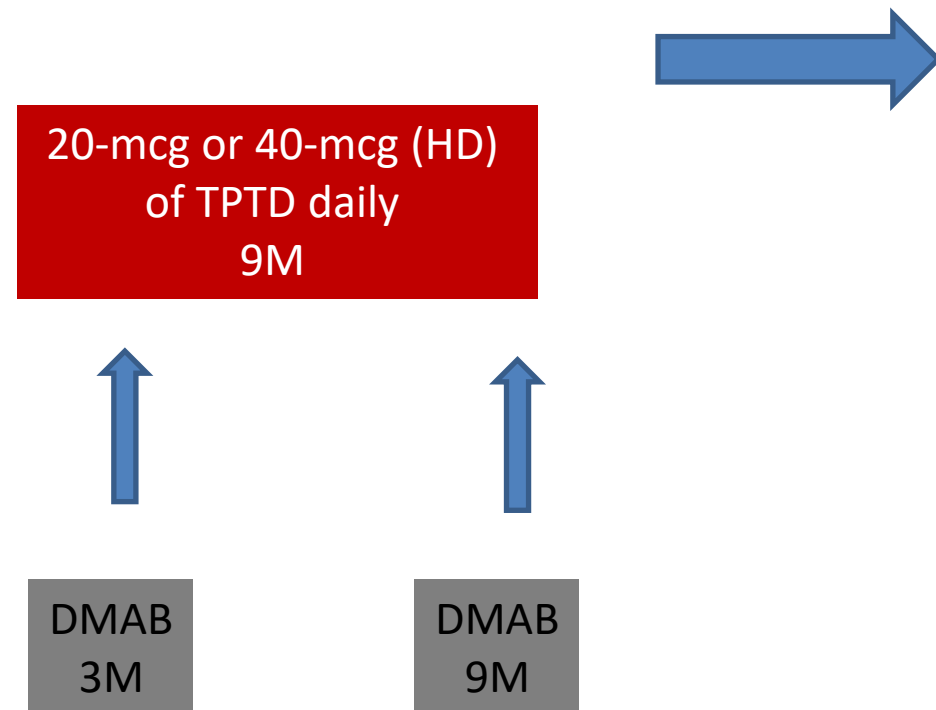
composite outcome: mortality or major CV events

MILK & YOGURT>>CHEESE

Zoledronic Acid Maintains Bone Mineral Density after Denosumab Administration (DATA-HD Extension)

- Whether ZOL, after DMAB, can preserve gains in BMD
- Postmenopausal women
- 52-82Y at high fracture risk
- N=53
- 0, 15m, 27m DXA scans
- BMD changes were maintained in both groups (HD vs. LD) at all sites
- Greater decreases in the subjects who received ZOL early (<6M after the DMAB injection)

ZOL 5-7 M
after DMAB injection



Subject Characteristics and Changes in Bone Mineral Density After Transitioning From Denosumab to Alendronate in the Denosumab Adherence Preference Satisfaction (DAPS) Study



- What are the relationships between subject characteristics and their BMD responses after transitioning from DMAb to ALN
- 3% BMD least significant change threshold
- Most subjects showed maintained or increased BMD
- **Subjects who lost BMD from M12 to M24 on ALN showed greater gains in BMD from M0 to M12 on**

המידע מצביע על כך שצריך BP פומיים אחרי הפסקת דנוסומאב וכן גם ניטור של צפיפות עצם

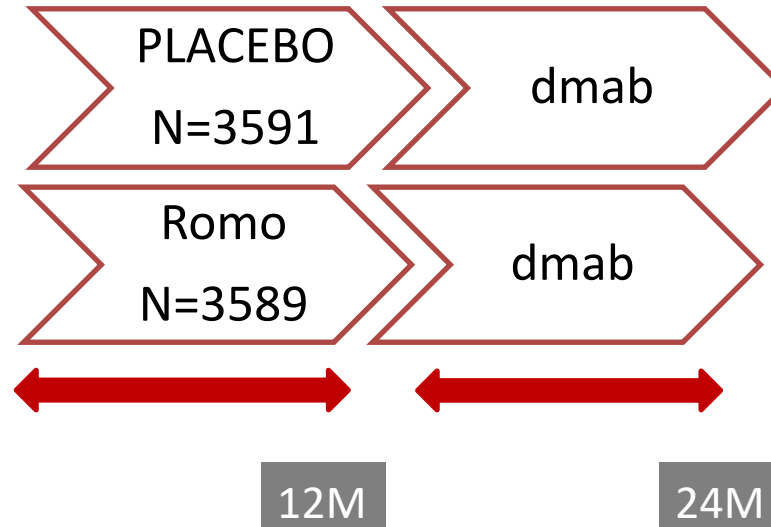


sclerosteosis

טיפול אנאבולי חדש: romosozumab

- נוגדן מונוקלונלי לסקלרוסטין
- אנאבולי אך גם אנטי-רסורפטיבי
- ניתן פעם בחודש (שתי זריקות)
- ברוב המחקרים התרופה ניתנה לשנה
- יעיל יותר מתרופות מקובלות לאוסטיאופורוזיס
- מפחית שברי עמ"ש, נוג-ורטברלים וירך
- אין לתרופה אפקט מתמשך לאחר הפסקתה
- כעבור שנה מהפסקת הטיפול צפיפות העצם חוזרת לבסיס

Romozozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis

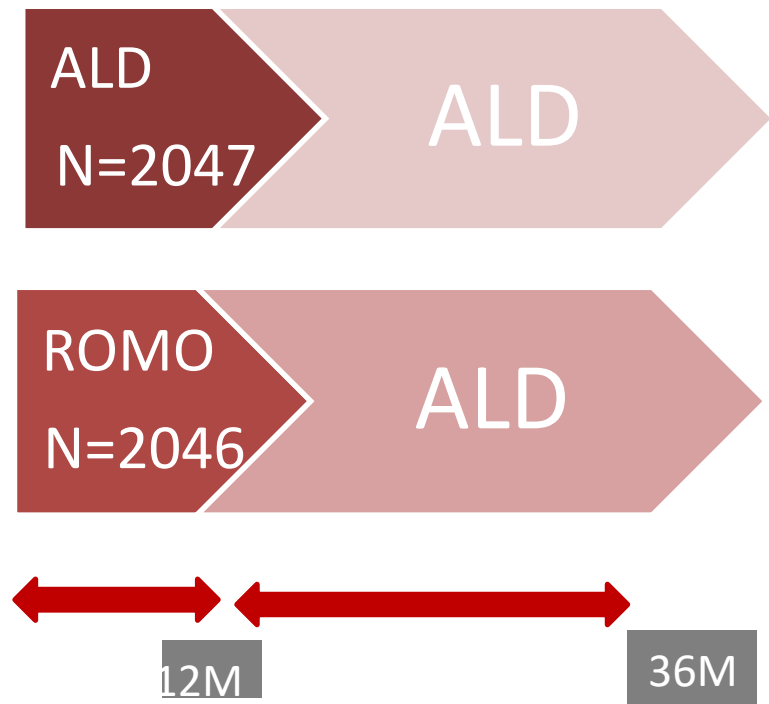


FRAME study

- Women, 55-90 y
- T score -2.5 to -3.5
- Excluded:** a history of hip fracture
- ≥2 moderate vertebral fractures
- Recent use of drugs affecting bone metabolism
- 73% VERTEBRAL FRACTURES AT 12M, 24M**
- NO DIFFERENCE IN NON-VERTEBRAL FRACTURES**
- 36% IN CLINICAL VERTEBRAL**
(a composite of nonvertebral & symptomatic vertebral fracture)

Romozozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis

ARCH study



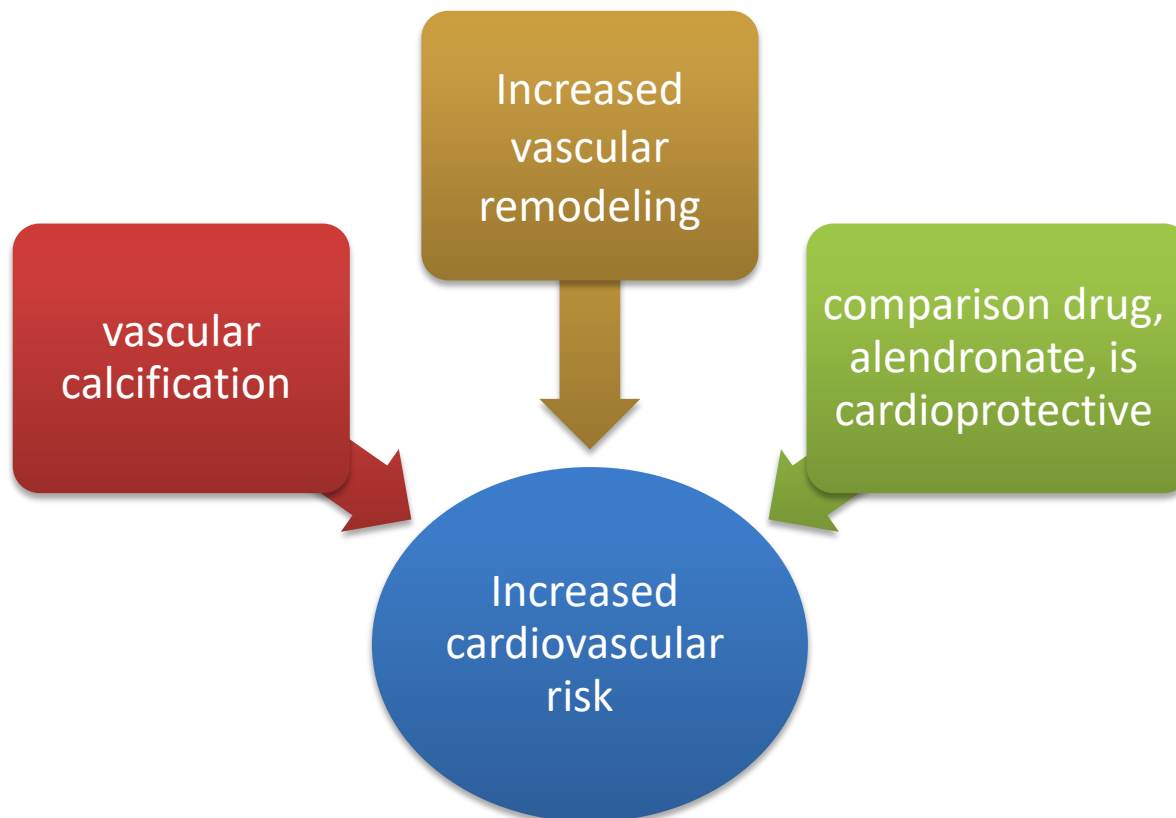
- **-48% VERTEBRAL FRACTURES AT 24M**
- -27% clinical fracture
- (a composite of nonvertebral & symptomatic vertebral fracture)
- -19% nonvertebral fracture
- -38% hip fracture

Included: Women 55-90 y, T score ≤ -2.5 , ≥ 1 moderate or severe vertebral fractures

Participants: Age 72 y, 52% above 75y

Romosozumab: CV side effects

CVD: 1.9% ALD; 2.5% ROMO



האם פיזיולוגי או יד המקרה???

Genetic, Clinical and Nonclinical Studies do not Support Biological Plausibility

Genetic

No evidence of premature cardiovascular

- Life-long al sclerostin (Van Buche
- Non-coding SC variants assoc modest increa mineral densit

Clinical

Phase 1, 2, and non-

Nonclinical

No evidence of acute or cardiovascular

FDA APPROVED!
April, 2019

WARNING: POTENTIAL RISK OF MYOCARDIAL INFARCTION, STROKE AND CARDIOVASCULAR DEATH
See full prescribing information for complete boxed warning.

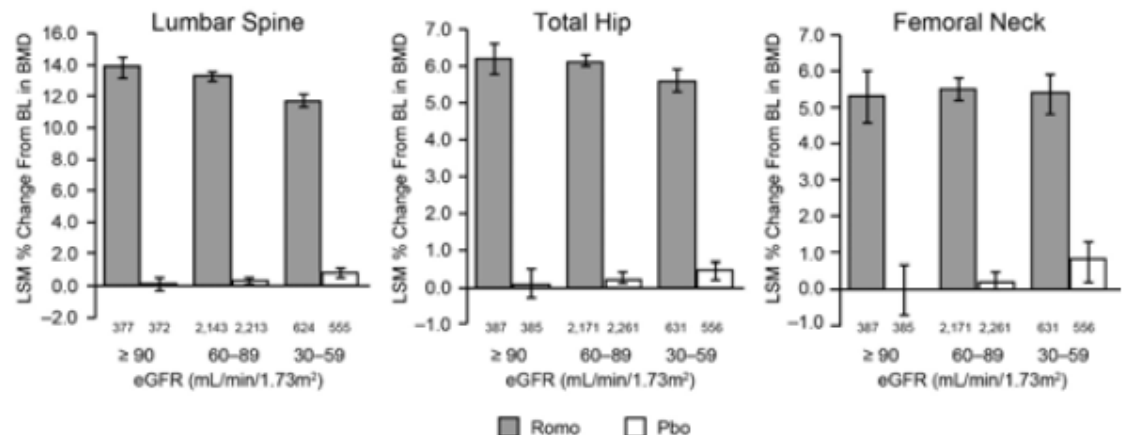
- **EVENTITY** may increase the risk of myocardial infarction, stroke and cardiovascular death. (5.1)
- **EVENTITY** should not be initiated in patients who have had a myocardial infarction or stroke within the preceding year. Consider whether the benefits outweigh the risks in patients with other cardiovascular risk factors. (5.1)
- If a patient experiences a myocardial infarction or stroke during therapy, **EVENTITY** should be discontinued. (5.1)

ng:
knockout
nized ApoE

Efficacy and Safety of Romosozumab vs Placebo Among Patients With Mild to-Moderate Chronic Kidney Disease (CKD)

- Post hoc analysis of the FRAME study
- Renal function categories: normal (eGFR ≥ 90), mild (eGFR 60–89), moderate (eGFR 30–59), or severe (eGFR 15–29)
- Changes in BMD were similar irrespective of baseline eGFR
- The incidence of AEs and SAEs were similar between treatment groups

Figure. LSM (95% CI) % Change in BMD From Baseline to Month 12



Involvement of the gut microbiota and barrier function in glucocorticoid induced osteoporosis.

- Adult male mice, 8-weeks, GC SC + or - broad-spectrum ABX to deplete the microbiota
- Depletion of the microbiota prevented the GIO (-40%)
- Microbiota composition was modified by probiotic preventing GIO
- GC treatment causes intestinal barrier leaks and increases serum endotoxin levels
- Barrier function was enhanced by treating with a mucus supplement, preventing both GC-induced barrier dysfunction and GIO



העבודה מדגישה את התפקיד, הלא מוערך מספיק, של חיידקי המעי ומחסום המעי בפתוגנזה של אוסטיאופורוזיס על רקע טיפול בסטירואידים. המעי עשוי להיות אתר טיפולי חדש למניעת תחלואה זו

דגשים לגבי romosozumab



Dr. Michael McClung
Portland OR

- יכול להינתן בכל GFR
- יכול להינתן כקו ראשון או שני
- יכול להינתן גם בחולות סרטן שד או פרוסטטה
- מפחית את תופעת הריבאונד אחרי DMAB
בניגוד לפורטיאו

Six Years' Experience With Recombinant Human Parathyroid Hormone (1-84) in Chronic Hypoparathyroidism: Renal and Skeletal Endpoints and Safety From the RACE Study

- An open-label, long-term safety and efficacy study
- Adult patients
- rhPTH(1-84) could be up-titrated to 100 µg/day and oral Ca and calcitriol doses adjusted
- Albumin-corrected serum Ca levels 8.0–9.0 mg/dL
- N=49 12 US centers 34 pts completed 72 months
- Albumin-corrected serum Ca levels were maintained within target range
- Serum P levels declined to within normal range
- CaXP levels declined

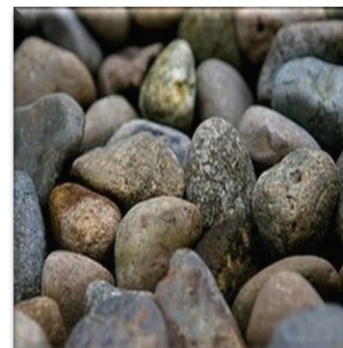
Urinary Calcium Excretion				
	Baseline		Month 72 [†]	
	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n
Urinary calcium excretion, mg/24 hour*	356.7 (200.37)	48	213.2 (128.82)	29

מה למדנו בכנסי עצם 2019?



סידן וויטמין D בתזונה או
 תוספים אינם מעלים תחלואה
 קרדיו-וסקולרית

ROMO הינה תרופה אנאבולית
 פוטנטית עם יתרונות ייחודיים.
 האם מעלה תחלואה CV?



אלנדרונאט או
 חומצה זולדרונית
 משמרים צפיפות
 עצם אחרי DMAB

RDW



חיידקי
 המעיים
 ו-GIOP

משמעות פרוגנוסטית של
 שברי עצם"ש מדרגה
 ראשונה

