

Η ΧΡΟΝΟΕΞΑΡΤΩΜΕΝΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΔΙΦΩΣΦΩΝΙΚΩΝ ΣΤΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ ΟΣΤΙΚΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ, ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΟΜΟΖΥΓΗ Β-ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΟΣΤΕΟΠΩΡΩΣΗ

ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ Ν. ΤΣΑΡΤΣΑΛΗΣ
ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΟΣ-ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΟΣ
ΕΠΙΜΕΛΗΤΗΣ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ
ΝΑΥΤΙΚΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ





ΕΙΣΑΓΩΓΗ

- Η Μεσογειακή Αναιμία είναι μια αιμολυτική αναιμία που χαρακτηρίζεται από διαταραχή στην ικανότητα των ερυθροβλαστών να συνθέτουν τη β-άλυσο της αιμοσφαιρίνης
- οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν σημαντικές διαταραχές στη μορφολογία των οστών (διόγκωση των οστών του κρανίου και του προσώπου, δυσμορφίες στη ΣΣ, πίεση νεύρων, απώλεια οστικής μάζας και κατάγματα)
- η επίπτωση της χαμηλής οστικής πυκνότητας σε αυτούς τους ασθενείς ανέρχεται στο 40-50%.



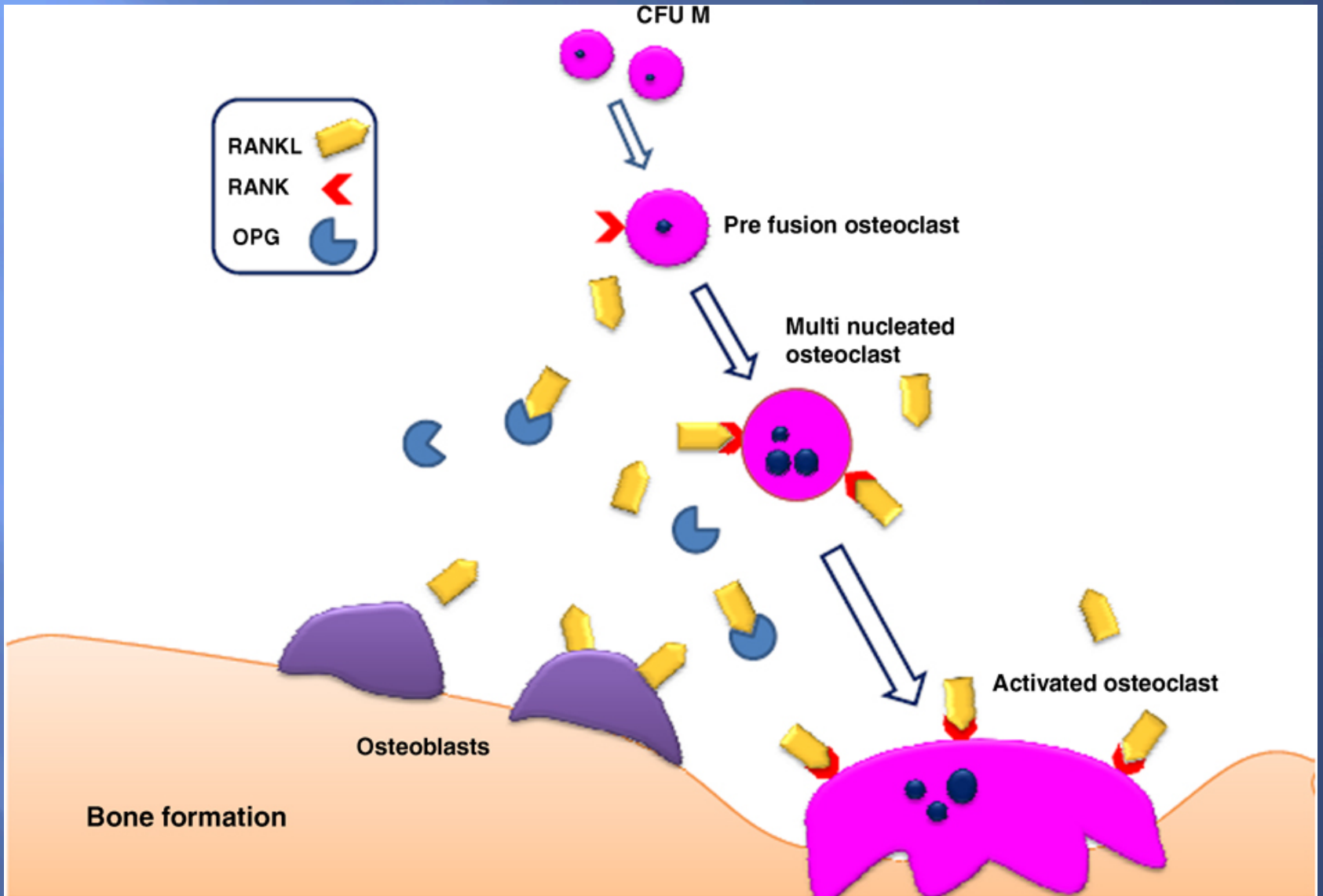
ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

- εξαιρετικά πολύπλοκη
- γενετικοί και επίκτητοι παράγοντες
- καθυστέρηση στη ωρίμανση του φύλου
- ενδοκρινικές διαταραχές (ΣΔ, υποθυρεοειδισμός, υποπαραθυρεοειδισμός, ανεπάρκεια GH)
- θεραπεία αποσιδήρωσης και ιδίως η δεσφεριοξαμίνη
- παρά το γεγονός ότι επίπεδα αιμοσφαιρίνης γίνονται φυσιολογικά αυτοί οι ασθενείς εξακολουθούν να έχουν απώλεια οστού



ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

- μεγάλη σημασία το RANKL/OPG
- Σημαντικό για τη ενεργοποίηση και την διαφοροποίηση των οστεοκλαστών
- επίσης αυτοί οι ασθενείς χαμηλή οστεοβλαστική δραστηριότητα





ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Η πρόληψη είναι η καλύτερη στρατηγική
- έχουν χρησιμοποιηθεί όλα τα φάρμακα που είναι διαθέσιμα
- επαρκής πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D
- τα διφωσφονικά έχουν χρησιμοποιηθεί στις περισσότερες μελέτες



ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η ανάλυση όλων των διαθέσιμων δεδομένων της βιβλιογραφίας σχετικά με τη χρήση των διφωσφονικών στην οστεοπόρωση ασθενών με β-Μεσογειακή Αναιμία, καθώς και της χρονοεξαρτώμενης δράσης τους στους δείκτες οστικού μεταβολισμού.



ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

- αναζήτηση της βιβλιογραφίας στις βάσεις δεδομένων, PubMed και Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) για σχετικά άρθρα με τη Μεσογειακή αναιμία και το ρόλο των διφωσφονικών, τα οποία δημοσιεύθηκαν μέχρι τις 31 Μαρτίου 2017
- χρησιμοποιήσαμε τη μέση σταθμισμένη διαφορά standardized mean difference (SMD)
- Τιμές $SMD > 0$ υποδεικνύουν θετική δράση των διφωσφονικών σε συνάρτηση με το χρόνο ενώ τιμές $SMD < 0$ υποδεικνύουν αρνητική επίδραση (επιδείνωση) σε συνάρτηση με το χρόνο



ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

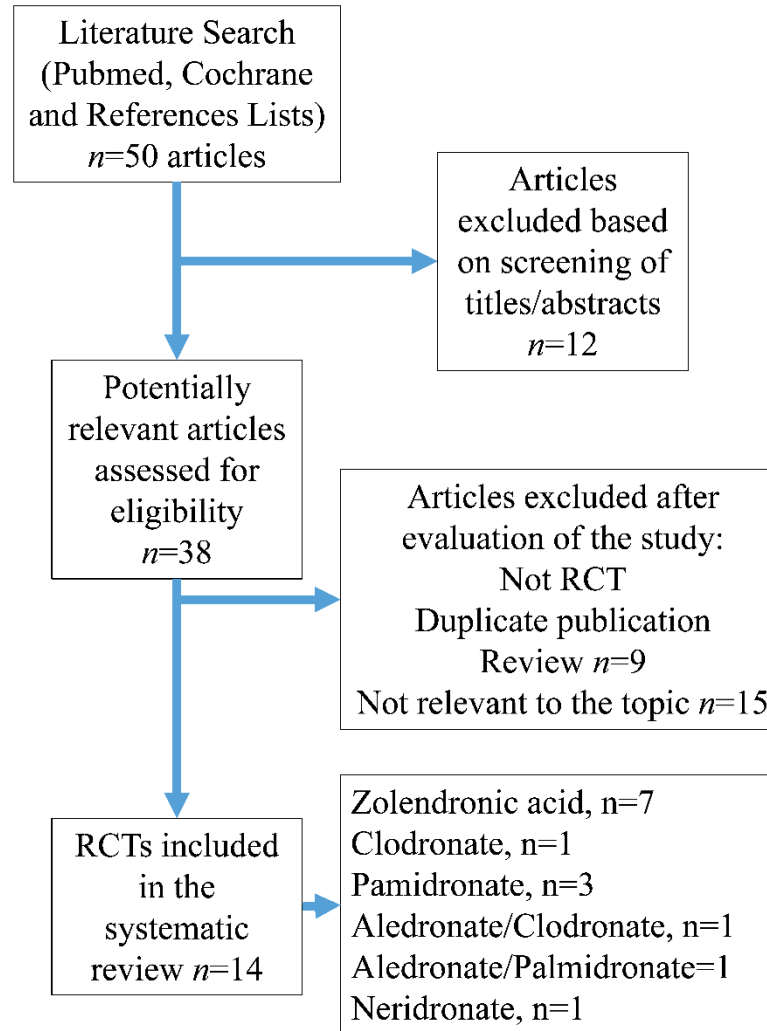


Figure 1. Literature search process.



ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

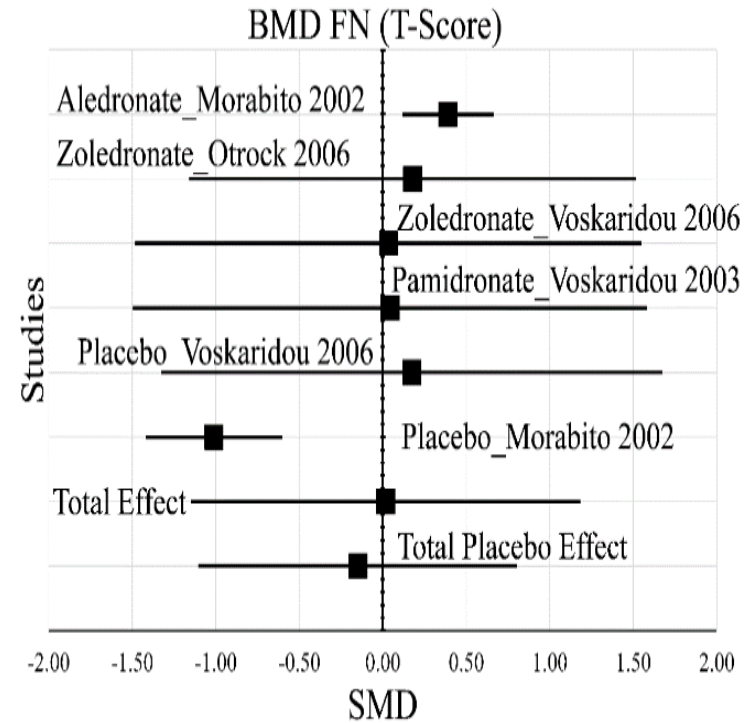
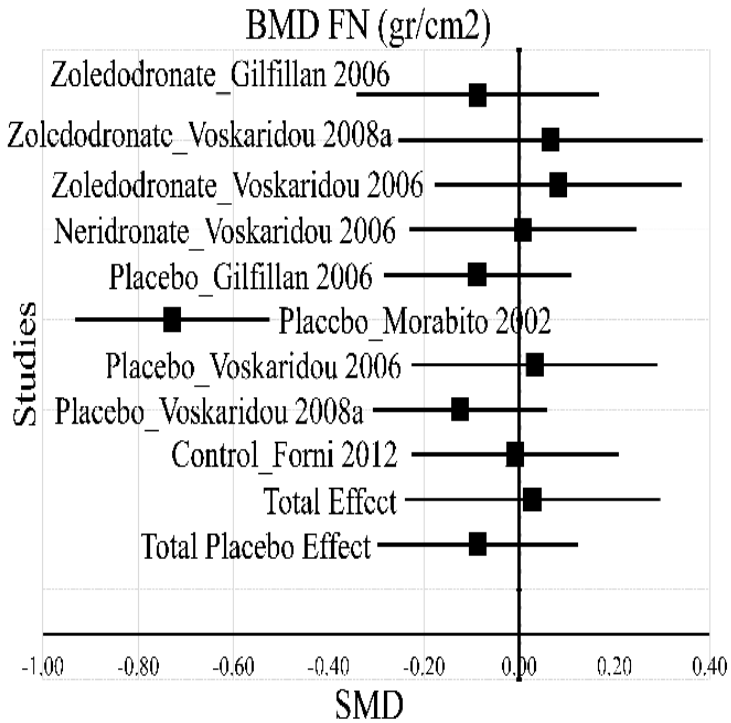
| | | Random sequence generation | Allocation concealment | Blinding of participants | Blinding of personnel | Blinding of outcome assessment | Incomplete outcome data | Selective reporting | Group similarity at baseline | Co-interventions | Compliance | Intention to treat analysis | Timing of outcome assessments | Risk of bias "score" |
|-----|----------------------------------|----------------------------|------------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------------|-------------------------|---------------------|------------------------------|------------------|------------|-----------------------------|-------------------------------|----------------------|
| 1. | Morabito, et al 2002 (RCT) | ? | ? | - | - | - | + | + | + | ? | ? | ? | + | 4 |
| 2. | Chatterjee, et al 2012 (Not RCT) | - | - | - | - | - | - | ? | + | + | - | ? | + | 3 |
| 3. | Forni, et al 2012 (RCT) | + | + | ? | ? | - | ? | ? | + | + | + | - | + | 5 |
| 4. | Gilfillan, et al 2006 (RCT) | + | + | + | + | - | - | - | + | ? | ? | - | + | 6 |
| 5. | Otrock, et al 2006 (Not RCT) | - | - | - | - | - | + | + | + | + | - | - | + | 5 |
| 6. | Pennisi, et al 2003 (RCT) | ? | ? | - | - | - | + | + | + | + | - | ? | + | 5 |
| 7. | Perifanis, et al 2007 (Not RCT) | - | - | - | - | - | + | + | + | + | - | - | + | 5 |
| 8. | Perifanis, et al 2004 (Not RCT) | - | - | - | - | - | ? | ? | + | + | - | - | - | 2 |
| 9. | Skordis, et al 2008 (RCT) | ? | ? | - | - | - | - | ? | + | ? | ? | ? | ? | 1 |
| 10. | Voskaridou, et al 2006 (RCT) | ? | ? | + | + | ? | ? | + | ? | ? | + | ? | + | 5 |
| 11. | Voskaridou, et al 2008 (RCT) | ? | ? | + | + | ? | ? | + | + | + | ? | ? | + | 6 |
| 12. | Voskaridou, et al 2008 (RCT) | ? | ? | + | + | ? | ? | + | ? | ? | + | ? | + | 5 |
| 13. | Voskaridou, et al 2009 (RCT) | ? | ? | + | + | ? | + | ? | ? | + | + | ? | + | 6 |
| 14. | Voskaridou, et al 2003 (Not RCT) | - | - | - | - | - | + | + | + | + | ? | ? | + | 5 |

Cochrane Collaboration tool. Ratings of “+” indicate the study has a low RoB on that criteria; ratings of “-” indicate high RoB; “?” uncertain.

Μέσος όρος των 9 RCT και των 4 case-control (IQR) 4-5 που δείχνει μέτρια ποιότητα των μελετών

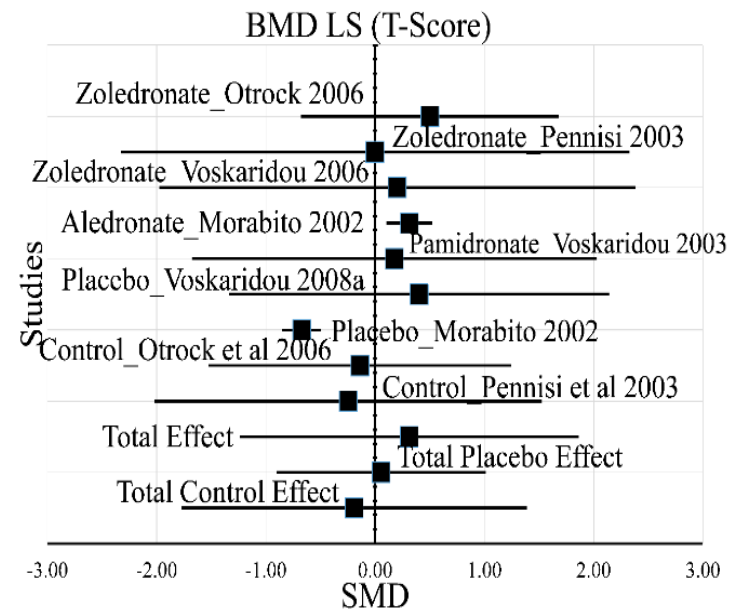
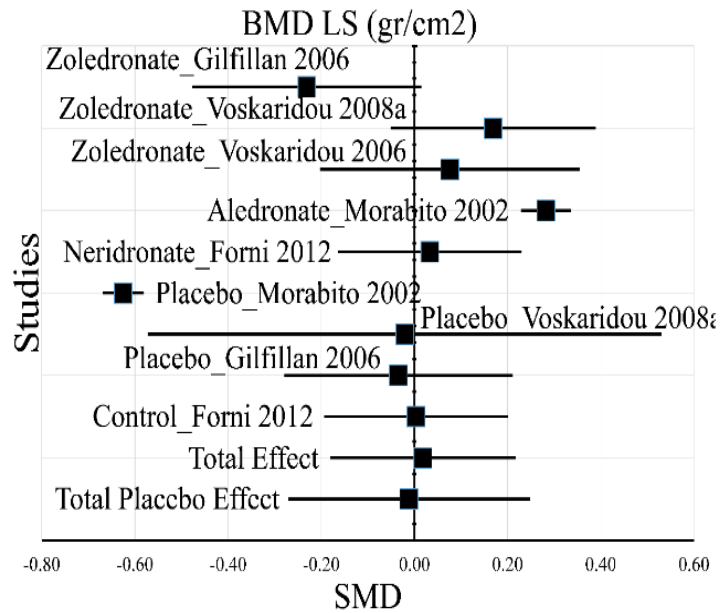


ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ



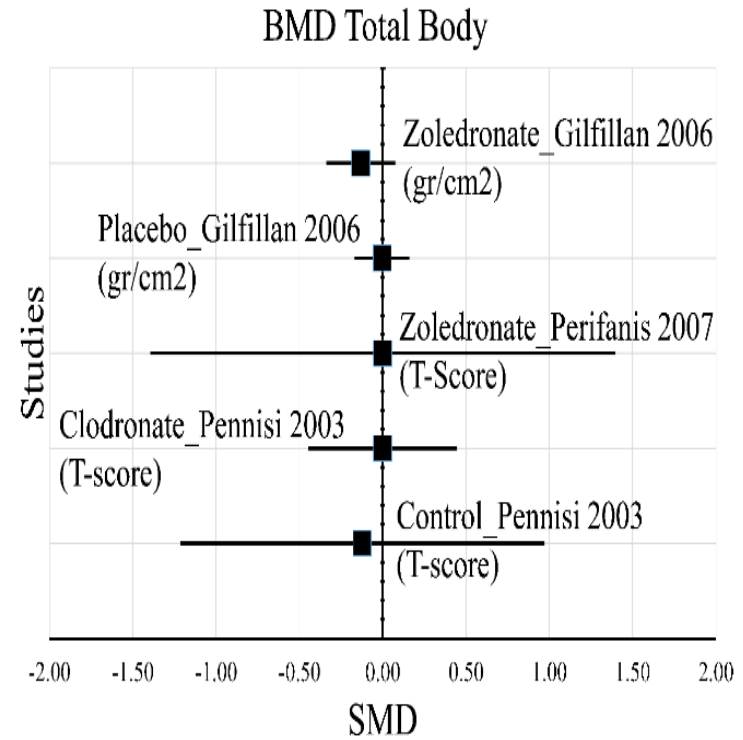
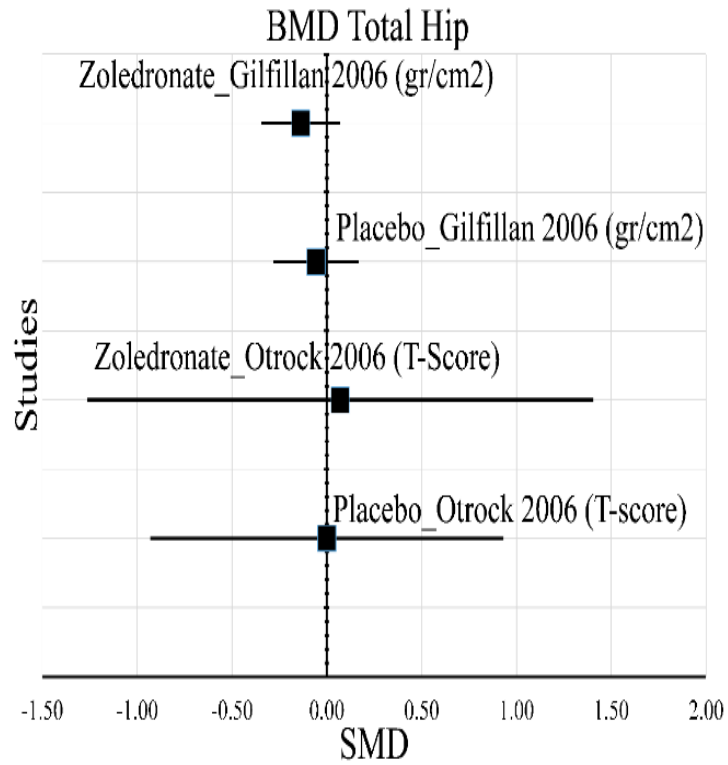


ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ





ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ





ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

- η θεραπεία είχε χαμηλότερη δράση στην b ALP σε σχέση με το εικονικό φάρμακο και υψηλότερη δράση σε σχέση με την ομάδα μαρτύρων
- το CTX μειώθηκε με τη θεραπεία σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και την ομάδα μαρτύρων
- το ζολενδρονικό δεν είχε καμία δράση στην PTH, ενώ η κλοδρονάτη είχε θετική δράση και η αλενδρονάτη αρνητική δράση
- τα επίπεδα της OPG δε άλλαξαν με το ζολενδρονικό, ενώ η παμιδρονάτη είχε αρνητική επίδραση



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- το ζολενδρονικό είχε τα καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με τα υπόλοιπα διφωσφονικά
- λιγότερο δραστικά ήταν η αλενδρονάτη και ακολούθως η κλοδρονάτη και η παμιδρονάτη
- το ζολενδρονικό έριξε τα επίπεδα της b ALP, όπως άλλωστε αναμένεται μετά τη θεραπεία



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- οι μελέτες που έχουν γίνει είναι πάρα πολλές, εντούτοις οι τυχαιοποιημένες πολυκεντρικές μελέτες είναι πολύ λίγες
- τα δεδομένα σε κάθε μελέτη διέφεραν αρκετά μεταξύ τους και συγκεκριμένα η μέτρηση των δεικτών οστικού μεταβολισμού σε πολλές περιπτώσεις έγινε μόνο κατά την ένταξη των ασθενών στη μελέτη
- η δόση των διφωσφονικών που χρησιμοποιήθηκε στις περισσότερες μελέτες ήταν κατά πολύ μεγαλύτερη από αυτές που χρησιμοποιούνται συνήθως



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Με τα δεδομένα της συγκεκριμένης μελέτης φαίνεται ότι τα διφωσφονικά αποτελούν την πρώτη γραμμή θεραπείας της οστεοπόρωσης σε ασθενείς με ομόζυγη β-Μεσογειακή Αναιμία.

Παρόλα αυτά απαιτούνται περισσότερες και μεγαλύτερες τυχαιοποιημένες πολυκεντρικές και προοπτικές μελέτες για να εξαχθούν ασφαλέστερα συμπεράσματα.