



Οστεοαρθρίτιδα Κρυσταλλογενείς αρθρίτιδες Οστεοπόρωση

Χριστίνα Γ. Κατσιάρη

Ιατρική Σχολή Παν/μίου Θεσσαλίας
Πανεπιστημιακό ΓΝ Λάρισας





31/05
02/06
2019
Elite Hotel
Κολοκοιτώνες



ΠΡΟΣΦΑΤΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ
Οστεοαρθρίτιδα
Gout, Οστεοπόρωση



Pubmed: [TI], 2018-1019

Osteoarthritis = 3454

Clinical trials = 141

Osteoporosis = 1638

Clinical trials = 37

crystal arthritis[TI] OR gout[TI] OR calcium pyrophosphate[TI] = 607

Crystal arthritis = 9

Gout = 558

calcium pyrophosphate = 53



31/05
02/06
2019



ΠΡΟΣΦΑΤΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

Οστεοαρθρίτιδα
Gout, Οστεοπόρωση



Osteoarthritis

mAb for OA: anti-IL1

Phase IIa, placebo-controlled, randomised study of
lutikizumab, an anti-interleukin-1 α and anti-
interleukin-1 β dual variable domain immunoglobulin,
in patients with erosive hand osteoarthritis

Margreet Kloppenburg,¹ Charles Peterfy,² Ida K Haugen,³ Féline Kroon,¹ Su Chen,⁴
Li Wang,⁵ Wei Liu,⁶ Gwen Levy,⁷ Roy M Fleischmann,⁸ Francis Berenbaum,⁹
Désirée van der Heijde,¹ Prashant Bansal,¹⁰ Ruth Wittoek,¹¹ Sheng Feng,¹² Yuni Fang,¹³
Mary Saltarelli,¹³ Jeroen K Medema,¹⁴ Marc C Levesque¹⁴



ΠΡΟΣΦΑΤΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ
Οστεοαρθρίτιδα
Gout, Οστεοπόρωση



Osteoarthritis

mAb for OA: anti-IL1

Ασθενείς με ≥ 1 διάβρωση και ≥ 3 ευαίσθητες ή/κ διογκωμένες αρθρώσεις

Έλαβαν placebo ή Iutikizumab 200 mg ΥΔ κάθε 2 εβδομάδες για 6 μήνες

Πρωταρχικός στόχος: αλλαγή στον πόνο σύμφωνα με το score Australian/Canadian Osteoarthritis Hand Index

Αλλαγές σε Ro και MRI

137 ασθενείς συμμετείχαν, 110 ολοκλήρωσαν τη μελέτη



ΠΡΟΣΦΑΤΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ
Οστεοαρθρίτιδα
Gout, Οστεοπόρωση



Osteoarthritis

mAb for OA: anti-IL1

- ▶ Παρά την καταστολή των IL-1α and IL-1β, η λήψη lutikizumab δεν οδήγησε σε βελτίωση του πόνου
- ▶ Σε δευτερογενείς στόχους λειτουργικότητας και δομικών αλλαγών δεν υπήρχε διαφορά με τη χρήση του lutikizumab vs. placebo
- ▶ Τοπικές αντιδράσεις ένεσης, λευκοπενία και διακοπή λόγω ανεπιθυμητων ενεργειών ήταν πιο συχνή στην ομάδα που ελάμβανε lutikizumab συγκριτικά με placebo
- ▶ ▶ **Targeting IL-1 may not be effective for the treatment of erosive HOA.**



31/05
02/06
2019

Επίτα Ησολ
Κολυμπίο



ΠΡΟΣΦΑΤΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

Οστεοαρθρίτιδα
Gout, Οστεοπόρωση



Osteoarthritis

mAb for OA: anti-NGF

 Open Access Full Text Article

ORIGINAL RESEARCH

Pooled analysis of tanezumab efficacy and safety with subgroup analyses of phase III clinical trials in patients with osteoarthritis pain of the knee or hip

Tive L et al. J Pain Res. 2019



31/05
02/06
2019



ΠΡΟΣΦΑΤΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

Οστεοαρθρίτιδα
Gout, Οστεοπόρωση



Osteoarthritis **mAb for OA: anti-NGF**

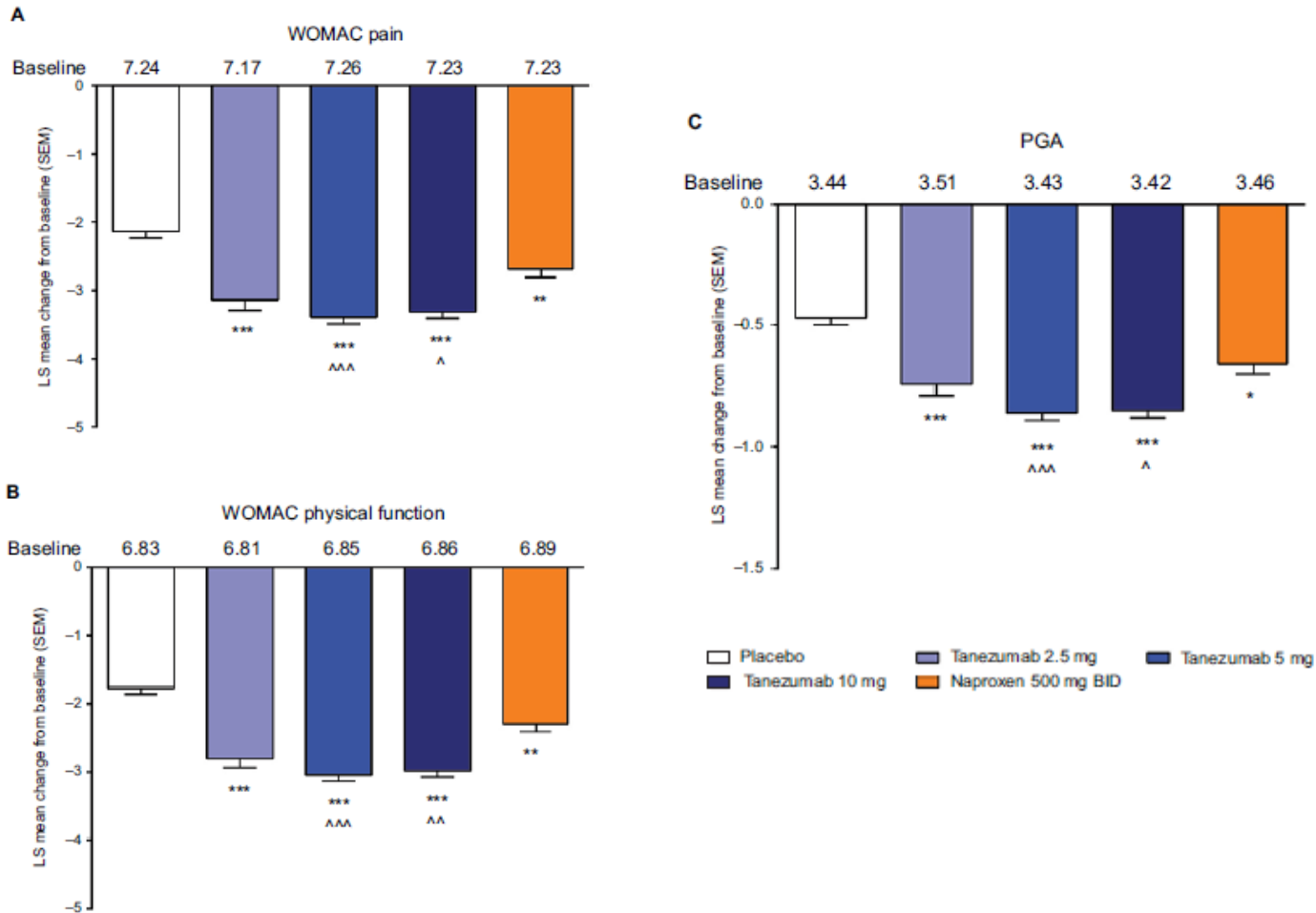
- Δεδομένα από φάσης III, ελεγχόμενες με placebo κλινικές μελέτες με ασθενείς με μέτρια-σοβαρή OA του γόνατος ή του ισχίου συλλέχθηκαν για να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα (4 μελέτες) και η ασφάλεια (9 μελέτες) του Tanezumab
- Ασθενείς έλαβαν IV Tanezumab μόνο ή ένα NSAID μόνο ή Tanezumab + ένα NSAID ή placebo
- Εκτίμηση αποτελεσματικότητας
 - WOMAC pain and physical function scores,
 - Patient's Global Assessment (PGA) of OA,
 - % of patients with $\geq 30\%$, $\geq 50\%$, $\geq 70\%$, and $\geq 90\%$ improvement in WOMAC pain.
- Εκτίμηση ασφάλειας



ΠΡΟΣΦΑΤΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ
Οστεοαρθρίτιδα
Γουτ, Οστεοπόρωση



Osteoarthritis **mAb for OA: anti-NGF**





ΠΡΟΣΦΑΤΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ
Οστεοαρθρίτιδα
Gout, Οστεοπόρωση



Osteoarthritis

mAb for OA: anti-NGF

Tanezumab significantly improved all efficacy end points in the overall population.

Efficacy in at-risk patient subgroups was similar to the overall population.

Incidence of AEs was highest in the tanezumab plus NSAID group and lowest in the placebo group.

Incidence of AEs in the tanezumab monotherapy and active comparator groups was similar.

Overall incidence of AEs was similar across subgroups.

AEs of abnormal peripheral sensation were more frequently reported in tanezumab-treated patients compared with placebo or active comparator.



ΠΡΟΣΦΑΤΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ
 Οστεοαρθρίτιδα
 Γουτ, Οστεοπόρωση



Osteoarthritis

mAb for OA: anti-NGF

Osteoarthritis and Cartilage 27 (2019) 484–492

Osteoarthritis and Cartilage



Serological biomarker profiles of rapidly progressive osteoarthritis in tanezumab-treated patients



M.A. Karsdal ‡*, K.M. Verburg †, C.R. West †, A.C. Bay-Jensen ‡, D.S. Keller †, R.H.G.P. Arends †



ΠΡΟΣΦΑΤΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ
Οστεοαρθρίτιδα
Gout, Οστεοπόρωση



Osteoarthritis

mAb for OA: anti-NGF

Το Tanepzumab σχετίζεται με πολύ καλή αποτελεσματικότητα αλλά σε συνδυασμό με NSAIDs υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για ταχέως εξελισσόμενη OA (RPOA) σε ένα μικρό ποσοστό των ασθενών.

Σε αυτή τη μελέτη, οι συγγραφείς χρησιμοποίησαν ένα panel από ορολογικούς δείκτες, συμπεριλαμβανομένων βιοχημικών δεικτών μεταβολισμού των οστών, του χόνδρου και των μαλακών μορίων με σκοπό να αναγνωρίσουν το «φαινότυπο» των ασθενών που θα παρουσιάσουν ταχέως εξελισσόμενη OA υπό το Tanepzumab

Η μελέτη συμπεριέλαβε ασθενείς με OA που συμμετείχαν σε μελέτες του Tanepzumab και που πήραν NSAIDs <90 ημέρες (περιορισμένοι χρήστες (NSAIDs) ή >90 ημέρες (χρόνιοι χρήστες) μέσα σε ένα χρονικό διάστημα συνολικά 10 μηνών

Οι ερευνητές ανεγνώρισαν συνδυασμούς βιοδεικτών οι οποίοι μπορούσαν να συσχετισθούν με την ανάπτυξη RPOA

Η φαινοτυπική αυτή μελέτη μπορεί να αποτελέσει τη βάση βελτίωσης μελλοντικών μελετών για την OA



ΠΡΟΣΦΑΤΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ
Οστεοαρθρίτιδα
Γουτ, Οστεοπόρωση



Osteoarthritis

(link to osteoporosis)

Διφωσφονικά για ΟΑ

Are bisphosphonates efficacious in knee osteoarthritis? A meta-analysis of randomized controlled trials.



ΠΡΟΣΦΑΤΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ
Οστεοαρθρίτιδα
Gout, Οστεοπόρωση



Osteoarthritis

(link to osteoporosis)

Διφωσφονικά για ΟΑ

7 RCTs

total of 3,013 participants

2,767 received oral risedronate.

RCTs that compared bisphosphonates with placebo were only included

Validated pain, function and radiographic outcomes were incorporated.

The study showed that pain, function and X-ray outcomes were not significantly different from those with placebo.



31/05
02/06
2019

Elite Hotel
Κολυμβάρι



ΠΡΟΣΦΑΤΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

Οστεοαρθρίτιδα
Γουτ, Οστεοπόρωση



Osteoporosis

Latest on Denosumab

Osteoporosis International (2019) 30:71–78
<https://doi.org/10.1007/s00198-018-4687-2>

ORIGINAL ARTICLE



The risk of subsequent osteoporotic fractures is decreased in subjects experiencing fracture while on denosumab: results from the FREEDOM and FREEDOM Extension studies

D. L. Kendler¹ • A. Chines² • M. L. Brandi³ • S. Papapoulos⁴ • E. M. Lewiecki⁵ • J-Y. Reginster⁶ • M. Muñoz Torres⁷ • A. Wang² • H. G. Bone⁸

- > Το denosumab μειώνει τον κίνδυνο για επόμενο κάταγμα
- > Κάταγμα υπό αγωγή δεν σημαίνει απαραίτητα θεραπευτική αποτυχία



31/05
02/06
2019



ΠΡΟΣΦΑΤΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

Οστεοαρθρίτιδα
Γουτ, Οστεοπόρωση



Osteoporosis

Anabolic Treatment

ARTICLE IN PRESS

Seminars in Arthritis and Rheumatism 000 (2019) 1 – 13



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Seminars in Arthritis and Rheumatism

journal homepage: www.elsevier.com/locate/semarthrit



Cost-effectiveness of sequential treatment with abaloparatide vs. teriparatide for United States women at increased risk of fracture

Mickael Hiligsmann^{a,*}, Setareh A Williams^b, Lorraine A Fitzpatrick^b, Stuart S Silverman^c, Richard Weiss^b, Jean-Yves Reginster^{d,e}

^a Department of Health Services Research, CAPHRI Care and Public Health Research Institute, Maastricht University, P.O. Box 616, Maastricht 6200 MD, the Netherlands

^b Radius Health, Inc., Waltham, MA, United States

^c Cedar-Sinai Medical Center and UCLA School of Medicine, Los Angeles, CA, United States

^d Department of Public Health, Epidemiology and Health Economics, University of Liège, Liège, Belgium

^e Prince Mutaib Chair for Biomarkers of Osteoporosis, Biochemistry Department, College of Science, King Saud University, Riyadh, Saudi Arabia

ABL/ALN vs. TPTD/ALN

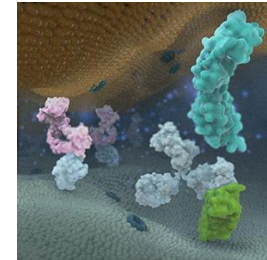


ΠΡΟΣΦΑΤΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ
Οστεοαρθρίτιδα
Gout, Οστεοπόρωση



Osteoporosis

Anabolic Treatment



Romosozumab

humanised monoclonal antibody against sclerostin

- Η Sclerostin αποτελεί αναστολέα του Wnt σηματοδοτικού μονοπατιού
- Το Wnt σηματοδοτικό μονοπάτι έχει κεντρικό ρόλο στην ανάπτυξη και ομοιοστασία του σκελετού καθώς και στην ανακατασκευή του οστού
- Το Romosozumab δεσμεύει και αναστέλει τη λειτουργία της Sclerostin οδηγώντας σε δημιουργία οστού και αύξηση της BMD



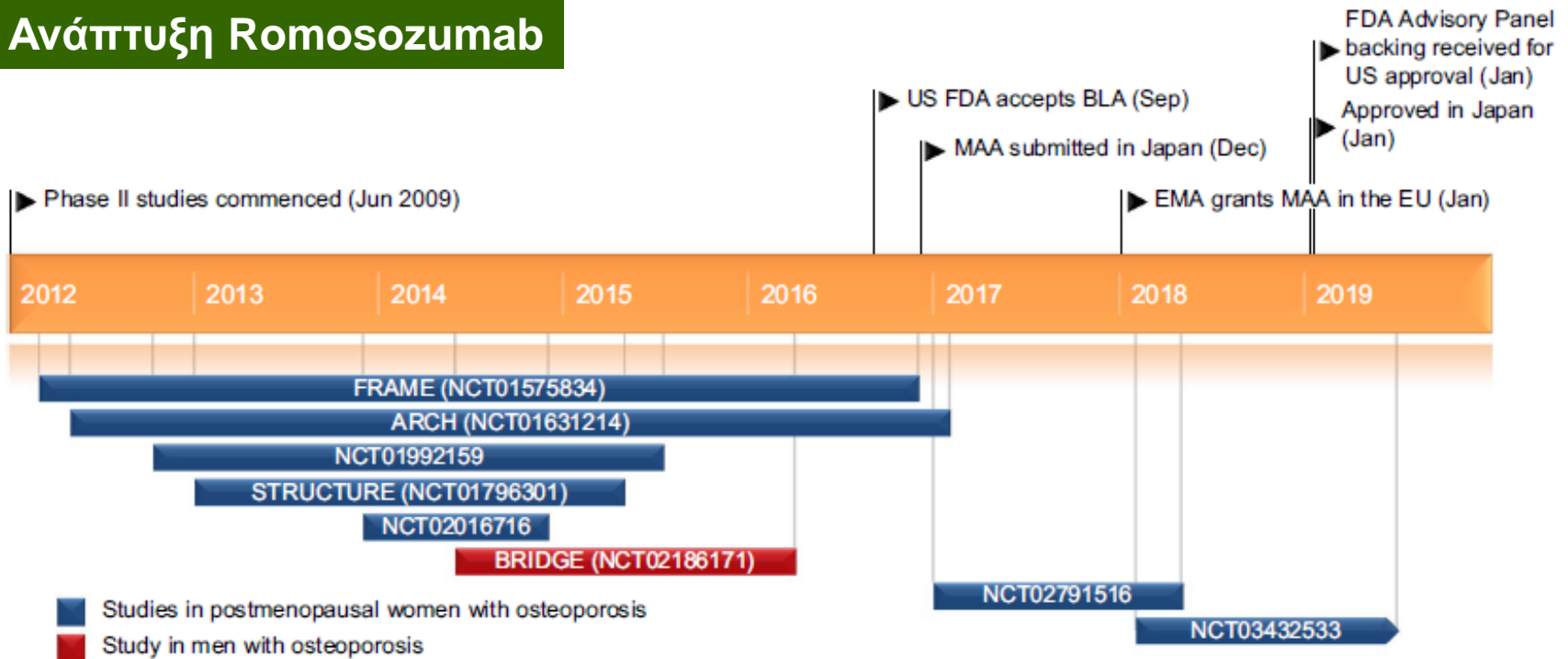
ΠΡΟΣΦΑΤΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ
 Οστεοαρθρίτιδα
 Γουτ, Οστεοπόρωση



Osteoporosis

Anabolic Treatment

Ανάπτυξη Romosozumab



Key milestones in the development of romosozumab, focusing on its use in osteoporosis. *BLA* Biologics License Application, *MAA*, Marketing Authorization application



31/05
02/06
2019



ΠΡΟΣΦΑΤΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

Οστεοαρθρίτιδα
Gout, Οστεοπόρωση



Osteoporosis

Anabolic Treatment

Dampening of the bone formation response following repeat dosing with sclerostin antibody in mice is associated with up-regulation of Wnt antagonists.

Holdsworth G, Greenslade K, Jose J, Stencel Z, Kirby H, Moore A, Ke HZ, Robinson MK.

-There is rapid dampening of the bone formation response in the immediate post-dose period which occurs after repeat dosing of Scl-Ab

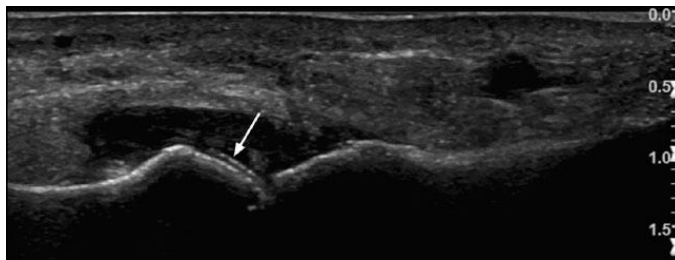
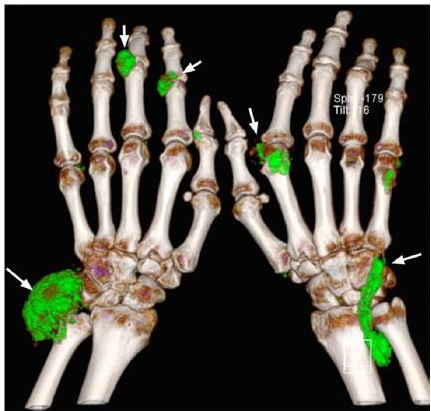
- This is associated with increased expression of Wnt antagonists
- A treatment-free period can restore the full bone formation response to Scl-Ab.



ΠΡΟΣΦΑΤΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ
Οστεοαρθρίτιδα
Γουτ, Οστεοπόρωση



GOUT





ΠΡΟΣΦΑΤΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ
Οστεοαρθρίτιδα
Gout, Οστεοπόρωση



GOUT

Nurses vs. GPs

Efficacy and cost-effectiveness of nurse-led care involving education and engagement of patients and a treat-to-target urate-lowering strategy versus usual care for gout: a randomised controlled trial

Michael Doherty, Wendy Jenkins, Helen Richardson, Aliya Sarmanova, Abhishek Abhishek, Deborah Ashton, Christine Barclay, Sally Doherty, Lelia Duley, Rachael Hatton, Frances Rees, Matthew Stevenson, Weiya Zhang

517 pts

Lancet Oct 2018



GOUT

Nurses vs. GPs

UA < 6mg/dl at 2 years
95% vs 30%

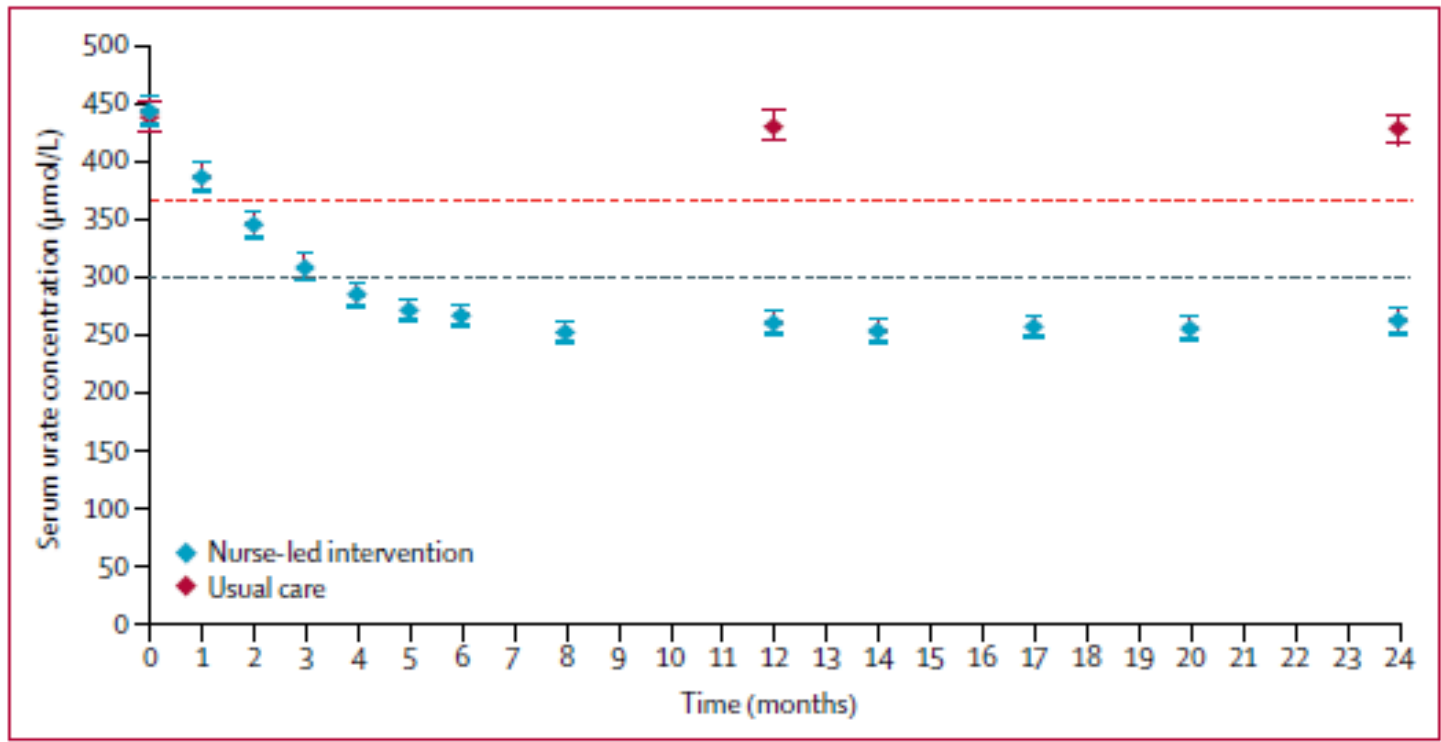


Figure 2: Mean (95% CI) serum urate concentrations throughout the study
Data in the usual-care group were only available at baseline, 1 year, and 2 years but serum urate monitoring data recorded in follow-up visits were available in the nurse-led group.



GOUT

Nurses vs. GPs

ο κίνδυνος να υπάρχει τόφος στο τέλος του follow-up στα 2 χρόνια ήταν 79% χαμηλότερος στην nurse-led ομάδα

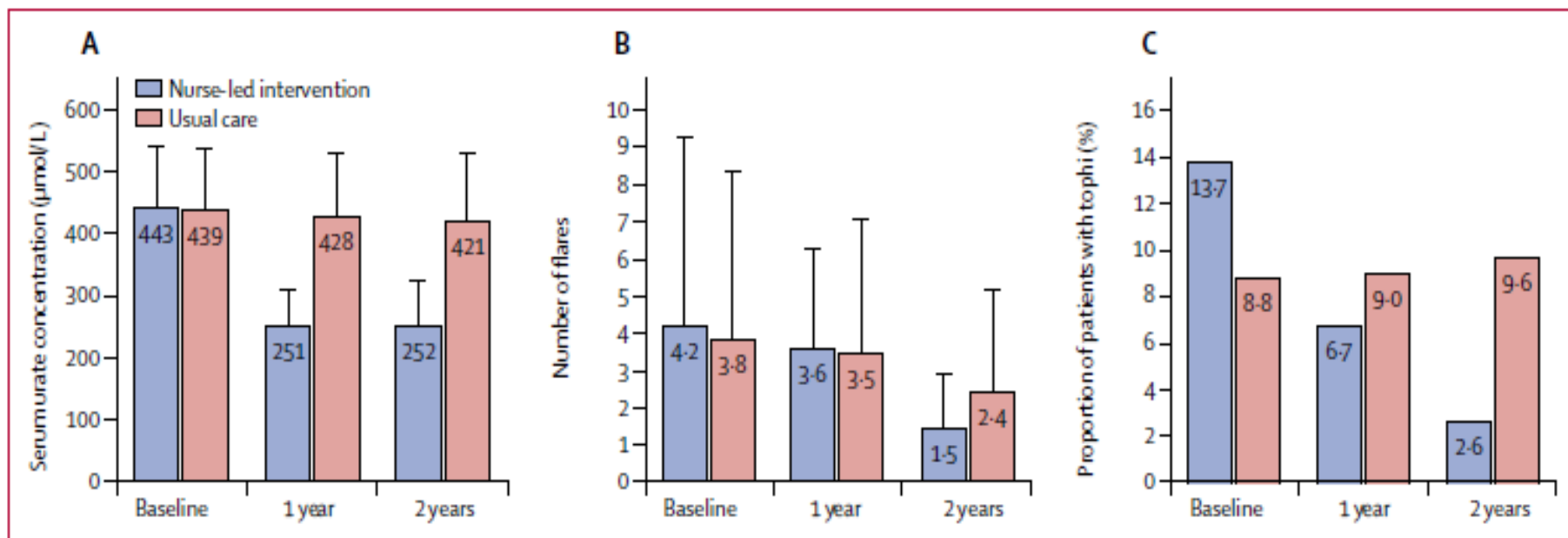


Figure 3: Serum urate concentration, number of flares and presence of tophi at baseline, 1 year, and 2 years
 (A) Mean (95% CI) serum urate concentration. (B) Mean (95% CI) number of flares. (C) Proportion of patients with any tophi.

Ο κίνδυνος για ≥ 2 κρίσεις τον 2ο χρόνο ήταν 67% χαμηλότερος στην nurse-led ομάδα



ΠΡΟΣΦΑΤΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

Οστεοαρθρίτιδα
Γουτ, Οστεοπόρωση



GOUT

**FDA
BOXED WARNING
στο FEBUXOSTAT**

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use ULORIC safely and effectively. See full prescribing information for ULORIC.

ULORIC (febuxostat) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2009

WARNING: CARDIOVASCULAR DEATH

See full prescribing information for complete boxed warning.

- Gout patients with established cardiovascular (CV) disease treated with ULORIC had a higher rate of CV death compared to those treated with allopurinol in a CV outcomes study. (5.1)
- Consider the risks and benefits of ULORIC when deciding to prescribe or continue patients on ULORIC. ULORIC should only be used in patients who have an inadequate response to a maximally titrated dose of allopurinol, who are intolerant to allopurinol, or for whom treatment with allopurinol is not advisable. (1)

-----RECENT MAJOR CHANGES-----

Boxed Warning	2/2019
Indications and Usage	2/2019
Warnings and Precautions	
Cardiovascular Death (5.1)	2/2019



31/05
02/06
2019
Είδη Hotel
Κολυμβή



ΠΡΟΣΦΑΤΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ
Οστεοαρθρίτιδα
Gout, Οστεοπόρωση



GOUT

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout

William B. White, M.D., Kenneth G. Saag, M.D., Michael A. Becker, M.D.,
Jeffrey S. Borer, M.D., Philip B. Gorelick, M.D., Andrew Whelton, M.D.,
Barbara Hunt, M.S., Majin Castillo, M.D., and Lhanoo Gunawardhana, M.D., Ph.D.,
for the CARES Investigators*

6190 ασθενείς



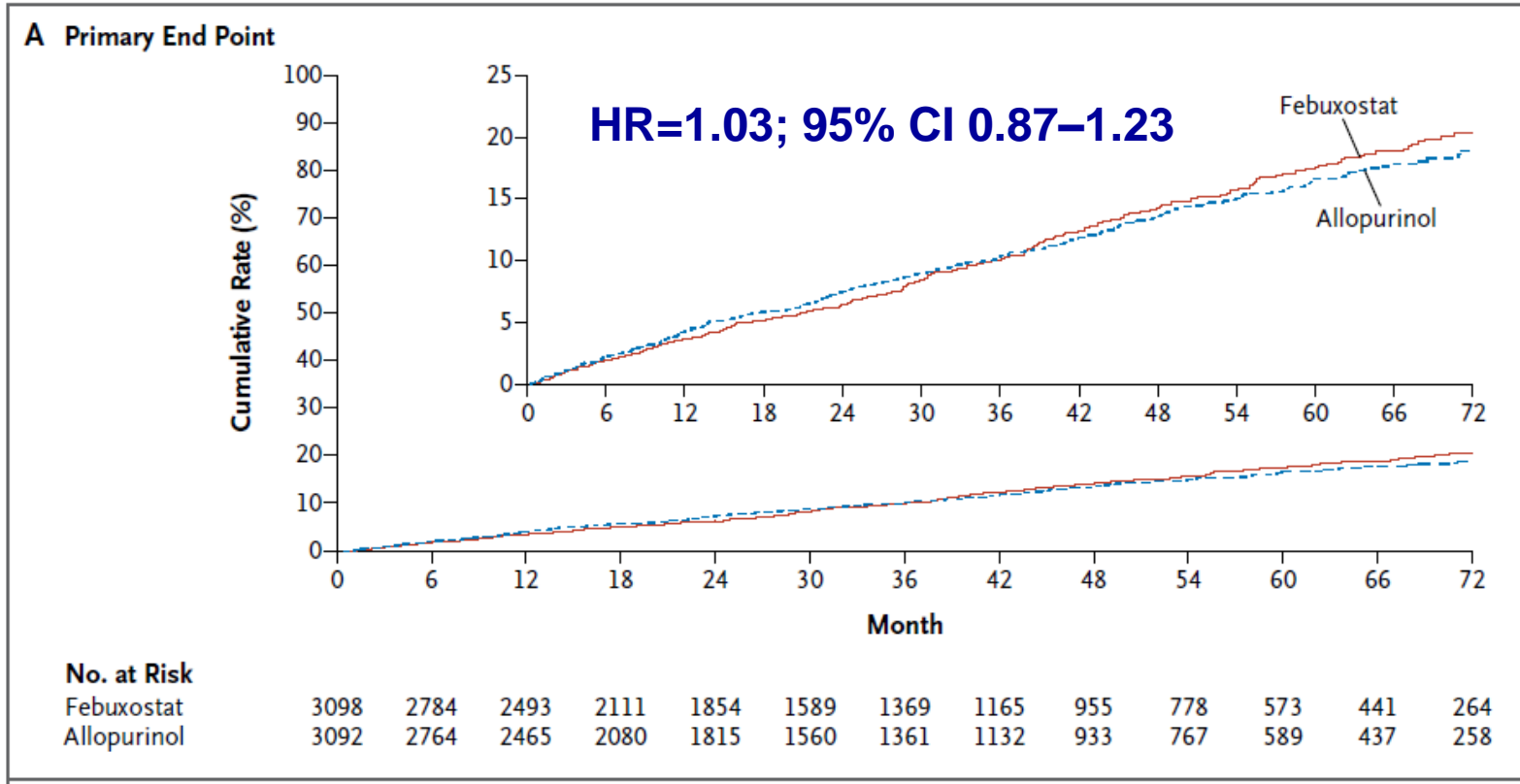
31/05
02/06
2019
Elite Hotel
Κολοκοιτώνες



ΠΡΟΣΦΑΤΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ
Οστεοαρθρίτιδα
Γουτ, Οστεοπόρωση



GOUT



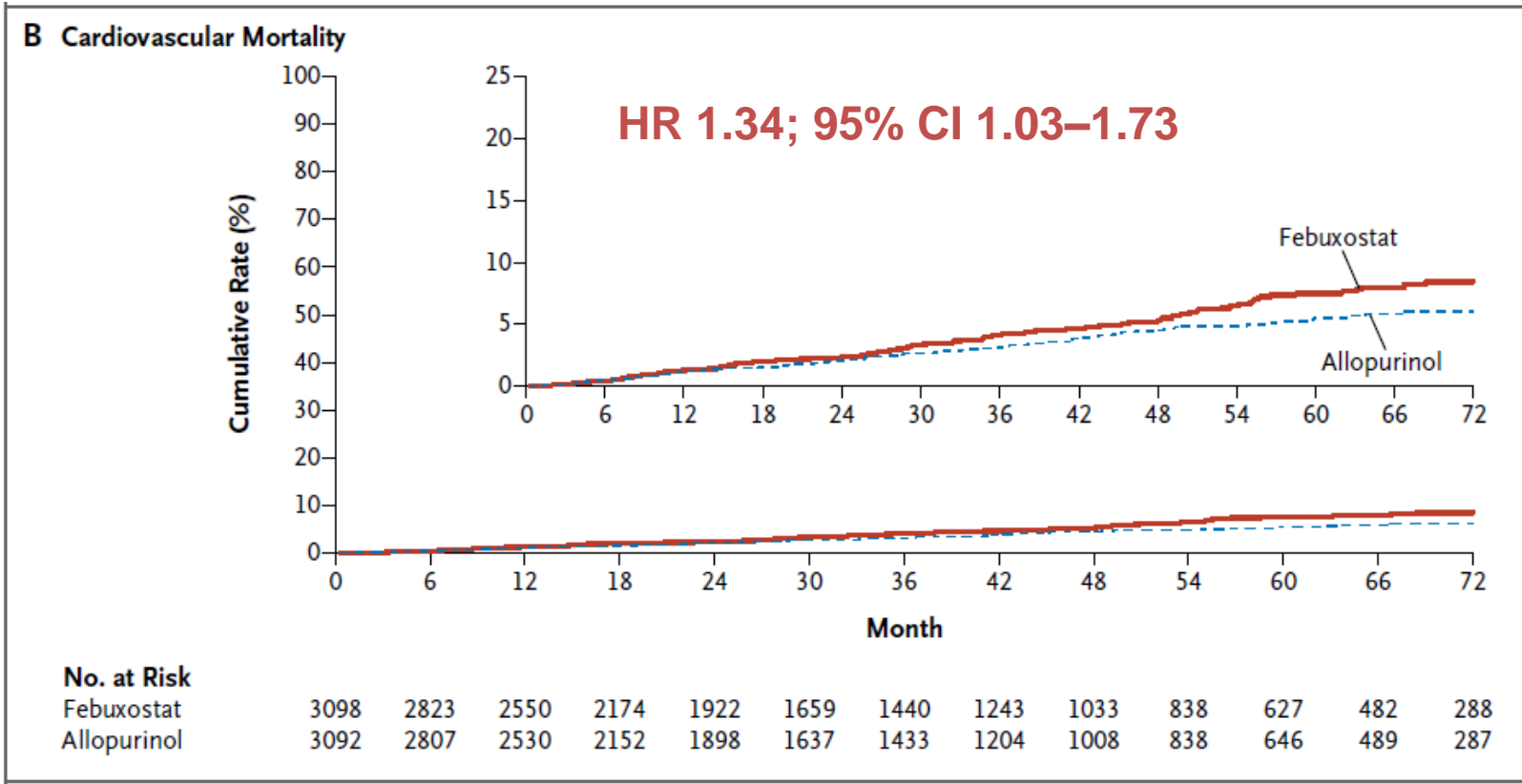
Primary End Point
cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke and unstable angina with urgent revascularization



ΠΡΟΣΦΑΤΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ
**Οστεοαρθρίτιδα
 Γουτ, Οστεοπόρωση**



GOUT

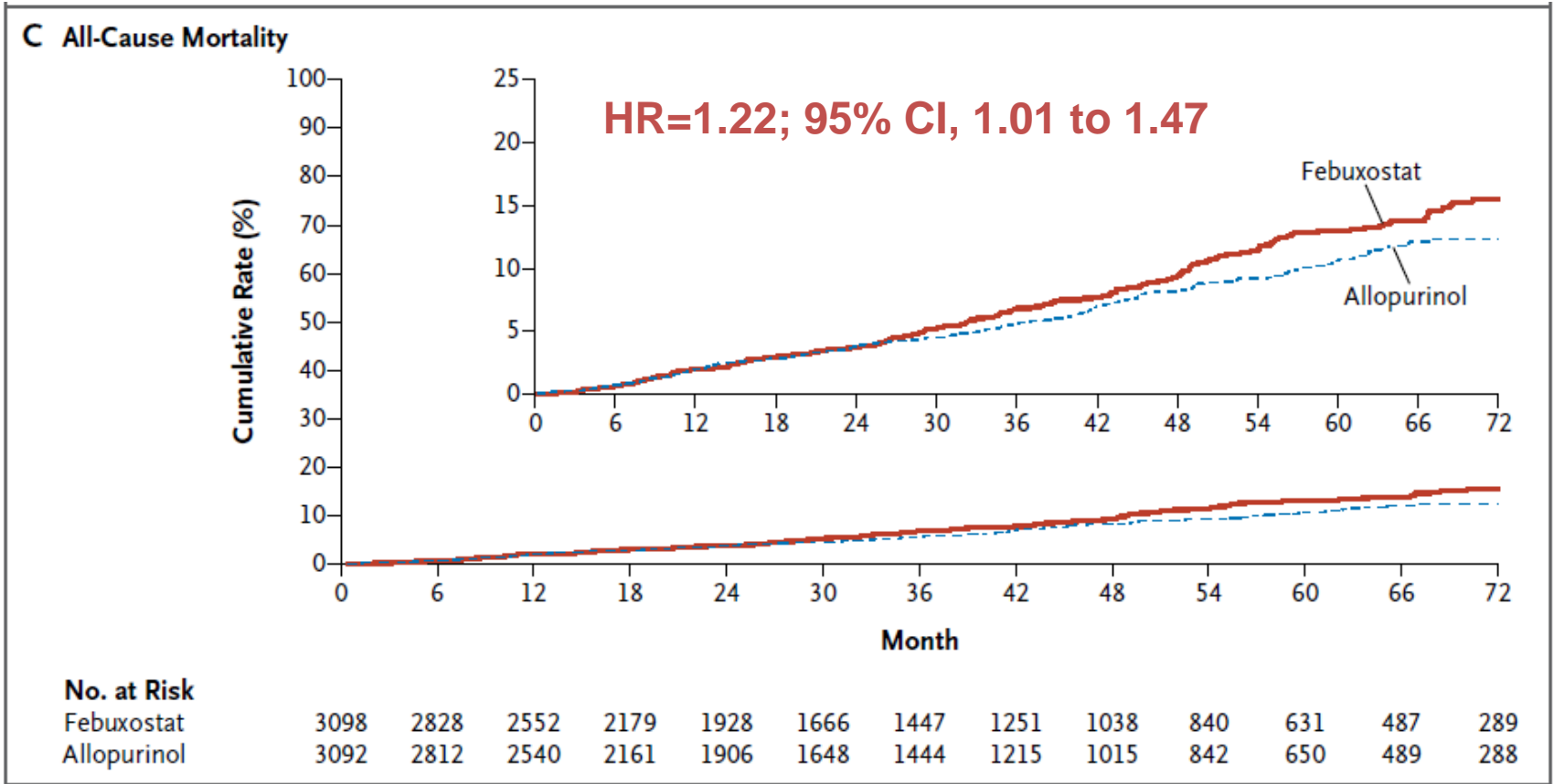




ΠΡΟΣΦΑΤΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ
Οστεοαρθρίτιδα
Γουτ, Οστεοπόρωση



GOUT





ΠΡΟΣΦΑΤΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ
Οστεοαρθρίτιδα
Gout, Οστεοπόρωση



GOUT

FDA
BOXED WARNING
στο FEBUXOSTAT

CARES study - comments

Χωρίς placebo >>

Febuxostat

- καρδιοτοξικό?

- λιγότερο καρδιοπροστατευτικό από την αλλοπουρινόλη?

Μέσω ποιού μηχανισμού το febuxostat οδηγεί σε αυξημένα ποσοστά θανάτων?

- οι περισσότεροι θάνατοι έλαβαν χώρα **ΜΕΤΑ** τη διακοπή του φαρμάκου

Τι γίνεται με τους ασθενείς που ΔΕΝ προϋπάρχει καρδιαγγειακή νόσος?



ΠΡΟΣΦΑΤΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ
Οστεοαρθρίτιδα
Gout, Οστεοπόρωση



GOUT

IL-1 blockade for preventing flares

Relationship of Interleukin-1 β Blockade With Incident Gout and Serum Uric Acid Levels: Exploratory Analysis of a Randomized Controlled Trial.

Solomon DH1, Glynn RJ1, MacFadyen JG1, Libby P1, Thuren T2, Everett BM1, Ridker PM



31/05
02/06
2019

Elite Hotel
Κολοσσός

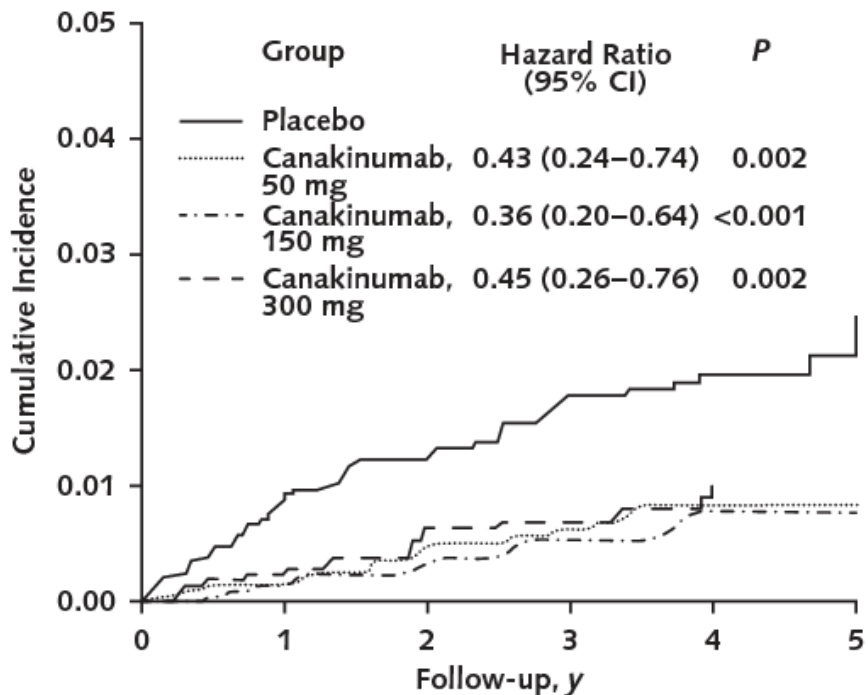


ΠΡΟΣΦΑΤΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

Οστεοαρθρίτιδα
Γουτ, Οστεοπόρωση



GOUT



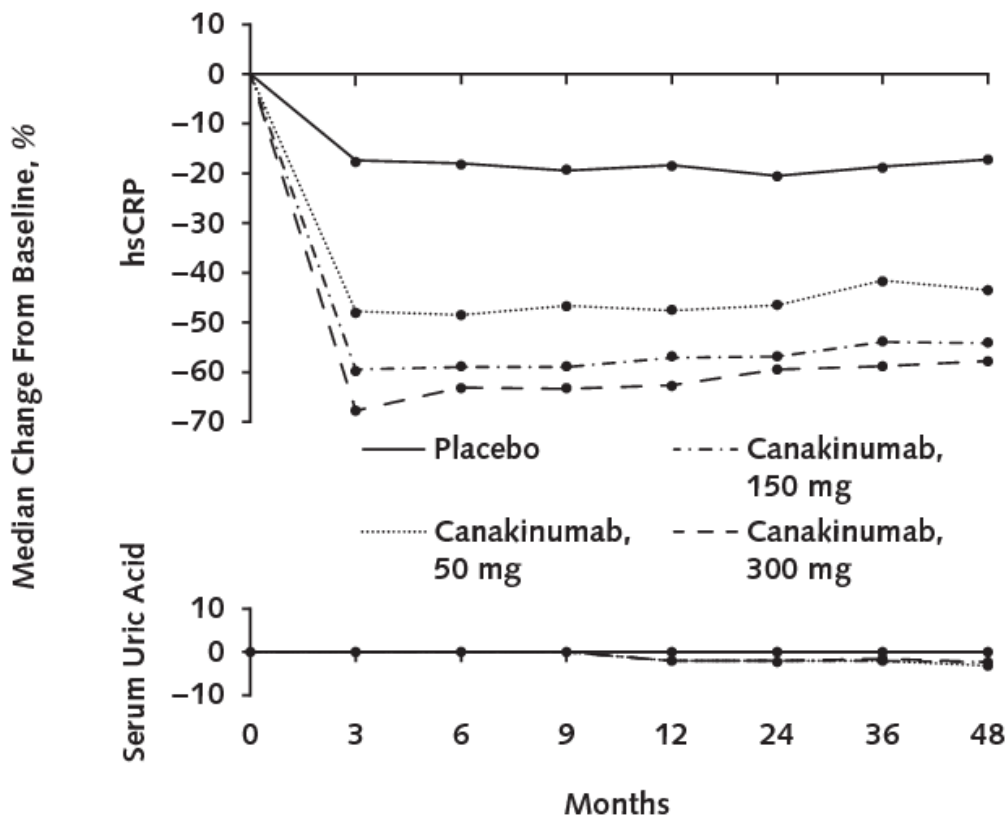
At risk, <i>n</i>	Follow-up, <i>y</i>					
	0	1	2	3	4	5
Placebo	3093	2976	2884	2588	1373	219
Canakinumab 50 mg	2014	1963	1902	1701	773	51
150 mg	2109	2038	1986	1793	906	212
300 mg	2081	2019	1954	1775	919	199



ΠΡΟΣΦΑΤΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ
Οστεοαρθρίτιδα
Gout, Οστεοπόρωση



GOUT



Assays, *n*

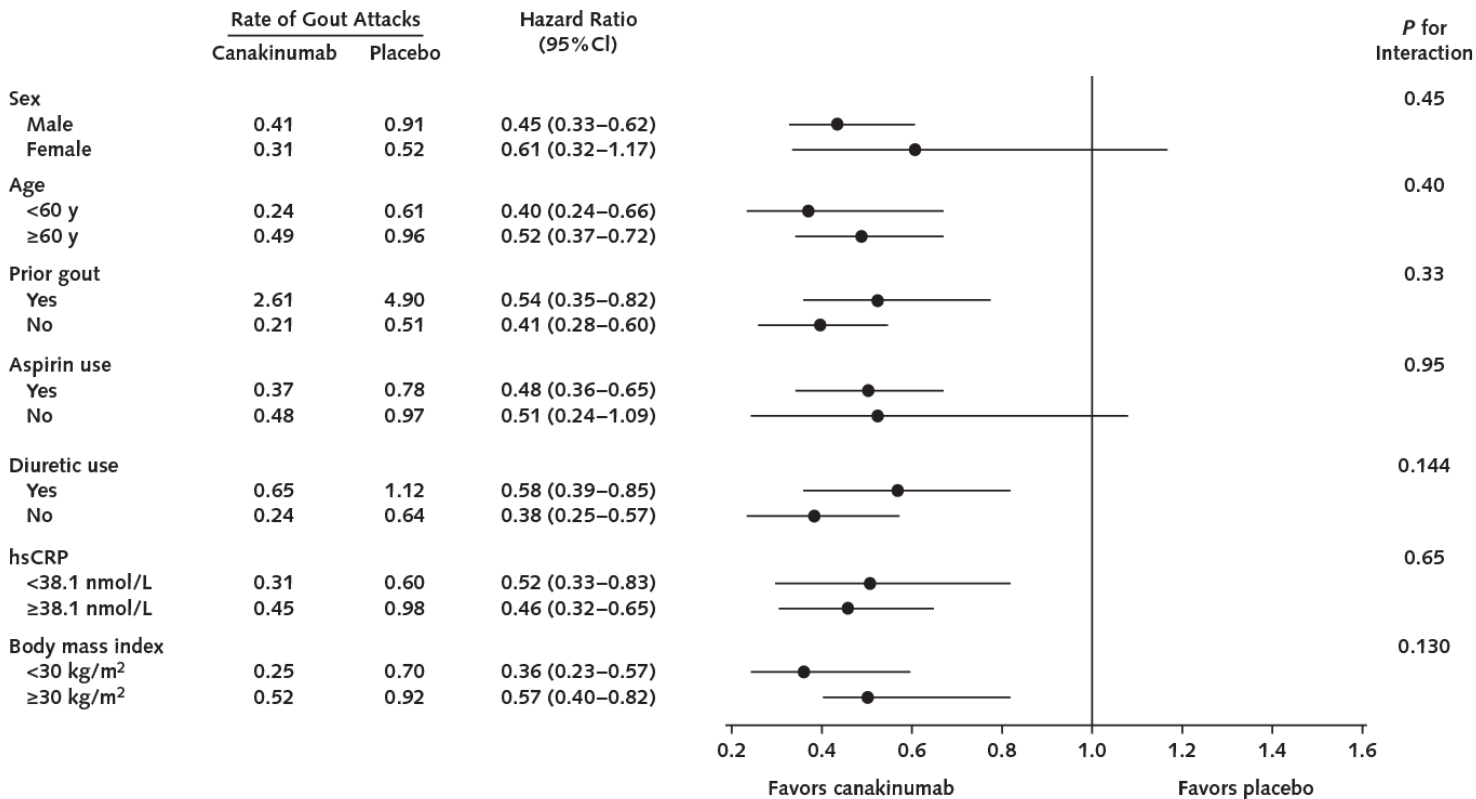
Placebo	3343	3180	3104	3045	3022	2806	2677	1492
Canakinumab (all dosages)	6716	6348	6272	6136	6082	5678	5405	2979



ΠΡΟΣΦΑΤΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ
Οστεοαρθρίτιδα
Γουτ, Οστεοπόρωση



GOUT



This forest plot shows the rates, hazard ratios, and CIs of the incidence of gout attacks for the canakinumab groups compared with placebo, stratified by relevant baseline characteristics. Rates are per 100 person-years. hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein.



ΠΡΟΣΦΑΤΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

**Οστεοαρθρίτιδα
Gout, Οστεοπόρωση**



GOUT

- **Εξατομικευμένη φροντίδα από εκπαιδευμένες νοσοκόμες οδηγούν σε καλύτερα αποτελέσματα στην αντιμετώπιση ασθενών με ουρική αρθρίτιδα, με συνοδή μείωση του κόστους**
- **Η χρήση του febuxostat θα πρέπει να γίνεται με μεγάλη προσοχή σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο και ως εναλλακτική θεραπεία μετά τη δοκιμή αλλοπουρινόλης**
- **Η anti-IL-1b θεραπεία με canakinumab προλαμβάνει την εμφάνιση κρίσεων ουρικής αρθρίτιδας ανεξάρτητα από τα επίπεδα του ουρικού οξέως**



Οστεοαρθρίτιδα Κρυσταλλογενείς αρθρίτιδες Οστεοπόρωση

Χριστίνα Γ. Κατσιάρη

Ιατρική Σχολή Παν/μίου Θεσσαλίας
Πανεπιστημιακό ΓΝ Λάρισας

