



ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ

ΓΕΝΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

**ΑΥΤΟΤΕΛΕΣ ΤΜΗΜΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ
ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ ΚΑΙ ΜΗΤΡΩΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ**

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ
ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ**

ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ – ΝΟΣΟΣ PAGET

2025

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	2
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ	4
ΟΔΗΓΙΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗΣ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ	5
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	5
ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ	6
ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΤΑΓΜΑΤΟΣ	10
ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ ΑΝΑΓΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕΤΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΩΝ	
ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ ≥ 50 ΕΤΩΝ	11
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ	11
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	19
ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΟΣΤΙΚΗΣ ΑΠΩΛΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΥΞΗΜΕΝΟΥ	
ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΤΑΓΜΑΤΟΣ ΣΕ ΠΡΟ- Ή ΜΕΤΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΕΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΥΠΟ ΑΓΩΓΗ	
ΓΙΑ ΟΡΜΟΝΟΕΞΑΡΤΩΜΕΝΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΜΑΣΤΟΥ ΣΕ ΠΡΩΙΜΑ ΣΤΑΔΙΑ	21
ΝΟΣΟΣ PAGET	29
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	29
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ	30
ΘΕΡΑΠΕΙΑ	30
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	31

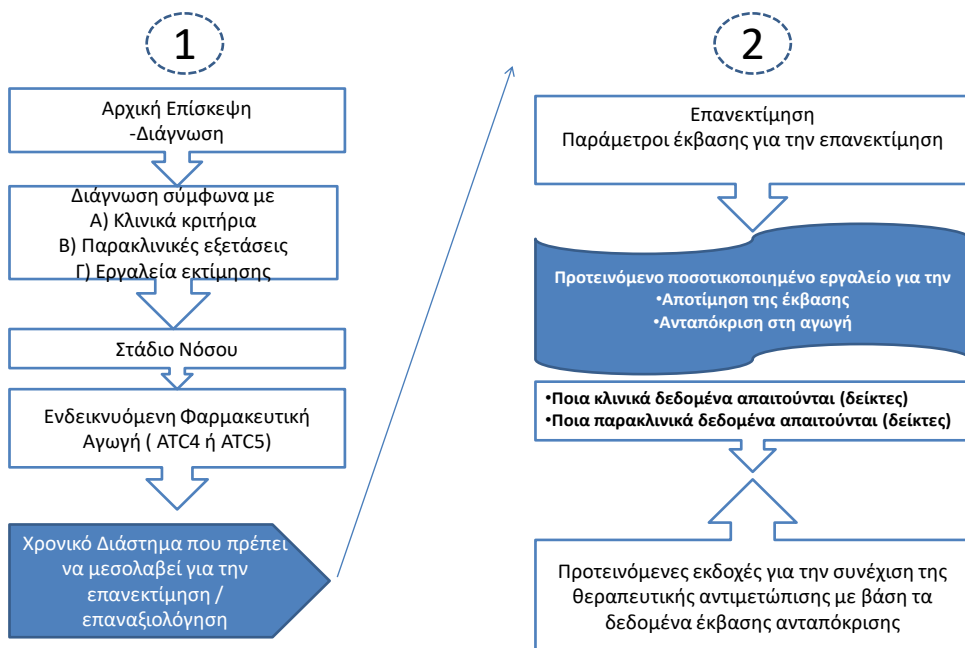
Επιστημονική Ομάδα Εργασίας για την ολοκλήρωση και επικαιροποίηση των Διαγνωστικών και Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων Συνταγογράφησης για την οστεοπόρωση και τη νόσο PAGET

1. **ΤΟΥΡΝΗΣ ΣΥΜΕΩΝ (Συντονιστής)**, Ενδοκρινολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης Εργαστηρίου Έρευνας Παθήσεων Μυοσκελετικού Συστήματος «Θ. ΓΑΡΟΦΑΛΛΙΔΗΣ», Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, Πρόεδρος Ελληνικής Εταιρίας Μελέτης μεταβολισμού των Οστών.
2. **ΒΡΥΩΝΙΔΟΥ-ΜΠΟΜΠΟΤΑ ΑΝΔΡΟΜΑΧΗ**, Ενδοκρινολόγος, Συντ. Διευθύντρια Τμήματος Ενδοκρινολογίας & Μεταβολισμού -Διαβητολογικό Κέντρο, ΓΝΑ Κοργιαλένιο-Μπενάκειο
3. **ΤΕΜΕΚΟΝΙΔΗΣ ΘΕΜΙΣΤΟΚΛΗΣ**, Ρευματολόγος,
4. **ΚΑΣΣΗ ΕΥΑΝΘΙΑ**, Ενδοκρινολόγος, Καθηγήτρια Βιοχημείας – Ενδοκρινολογίας Ε.Κ.Π.Α., Υπεύθυνη του Κέντρου Εμπειρογνωμοσύνης Διαταραχών μεταβολισμού ασβεστίου και φωσφόρου, Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
5. **ΚΟΥΚΚΟΥ ΕΥΤΥΧΙΑ**, Ενδοκρινολόγος, Συντονίστρια Διευθύντρια ΕΣΥ, Γ.Ν. Μαιευτήριο Αθηνών «ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ».
6. **ΑΓΓΕΛΟΥΣΗ ANNA**, Ενδοκρινολόγος, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας, Α' Παθολογική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (Ε.Κ.Π.Α.).
7. **ΣΑΒΒΙΔΟΥ ΟΛΓΑ**, Ορθοπαιδικός, Καθηγήτρια Ε.Κ.Π.Α., Α Ορθοπαιδική Κλινική Ε.Κ.Π.Α., Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ».
8. **ΚΑΣΚΑΝΗ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ**, Ρευματολόγος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών.
9. **ΜΗΤΡΟΥ ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ**, Ειδικός Παθολόγος - Διαβητολόγος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών, Προϊσταμένη Αυτοτελούς Τμήματος Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων και Μητρώων Ασθενών του Υπουργείου Υγείας.
10. **ΘΗΡΑΙΟΣ ΕΛΕΥΘΕΡΙΟΣ**, Γενικός/Οικογενειακός Ιατρός, Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Κ.Υ. Βάρης, Προϊστάμενος Γενικής Διεύθυνσης ΟΔΙΠΥ Α.Ε., Γενικός Γραμματέας της Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών.

**ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ
ΤΣΑΠΑΡΙΚΟΥ ΔΗΜΗΤΡΑ**

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ

ΠΡΟΤΥΠΟ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΥ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ



ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ – ΥΨΗΛΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΚΑΤΑΓΜΑΤΩΝ ΧΑΜΗΛΗΣ ΒΙΑΣ

ΟΔΗΓΙΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗΣ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η οστεοπόρωση είναι μία σκελετική διαταραχή που έχει σαν αποτέλεσμα την μείωση της οστικής αντοχής σε ένα άτομο και την δημιουργία προδιάθεσης για αυξημένο κίνδυνο κατάγματος (NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis).

Σύμφωνα με τα διεθνή επιδημιολογικά στοιχεία:

1. Περισσότερα από 200 εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως πάσχουν από οστεοπόρωση.
2. Το 1/3 των γυναικών και το 1/5 των ανδρών άνω των 50 ετών θα υποστούν στην υπόλοιπη ζωή τους ένα τουλάχιστον οστεοπορωτικό κάταγμα.
3. Ένα οστεοπορωτικό κάταγμα συμβαίνει παγκοσμίως κάθε 3 δευτερόλεπτα.
4. Κάθε οστεοπορωτικό κάταγμα αυξάνει την πιθανότητα για νέο κάταγμα κατά 86%.
5. Το κάταγμα του ισχίου οδηγεί στον θάνατο τον πρώτο χρόνο μετά το κάταγμα κατά 20-24%.
6. Στην Ευρωπαϊκή Ένωση το ετήσιο κόστος των καταγμάτων είναι 37 δισεκατομμύρια ευρώ και αναμένεται να αυξηθεί κατά 25% μέχρι το 2025.
7. Η μεγάλη πλειονότητα των ατόμων (> 80%) που ήδη υπέστησαν ένα οστεοπορωτικό κάταγμα δεν λαμβάνουν αγωγή πρόληψης νέου κατάγματος.
8. Μέχρι το 2050 τα κατάγματα του ισχίου θα αυξηθούν κατά 240% στις γυναίκες και κατά 310% στους άνδρες.
9. Τα κατάγματα του ισχίου προκαλούν σε μεγάλο βαθμό ανικανότητα, αναπηρία και εξάρτηση από άλλα άτομα.
10. Η αστικοποίηση και αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης, αυξάνει γοργά την εμφάνιση της νόσου και των καταγμάτων που συνεπάγεται.

Σύμφωνα με τα ελληνικά επιδημιολογικά στοιχεία:

1. Στην Ελλάδα το 2010 συνέβησαν περίπου 86.000 οστεοπορωτικά κατάγματα (εκ των οποίων τα 15.000 του ισχίου) και τα οποία κόστισαν 680 εκατομμύρια ευρώ.
2. Το 2025 αναμένονται 107.000 οστεοπορωτικά κατάγματα, με προβλεπόμενο κόστος 814 εκατομμύρια ευρώ.
3. Από τα 680 εκατομμύρια ευρώ του 2010, μόνο το 13% αφορούσε το κόστος της πρόληψης.
4. Κατά τους μετριοτέρους επιδημιολογικούς υπολογισμούς, μεταξύ των ατόμων άνω των 50 ετών, περίπου το 22-25% πρέπει να λαμβάνει αντιοστεοπορωτική αγωγή, αφού αναγνωρισθεί ως υψηλού κινδύνου για κάταγμα.
5. Σύμφωνα με τις μετρήσεις κατανάλωσης αντιοστεοπορωτικών φαρμάκων, τα αντίστοιχα ποσοστά ποτέ δεν ήταν αρκετά υψηλά και βαίνουν συνεχώς μειούμενα: 2009 9,1%, 2011 8,2% 2014 7,9% 2015 7,7%, 2016 7,6%. [Η αιτία του εξ αρχής χαμηλού ποσοστού πρέπει να

αναζητηθεί στην παραμέληση της νόσου από πλευράς ασθενούς και ιατρού-πολιτείας και η περαιτέρω πτώση στην οικονομική κρίση].

Από όλα τα ανωτέρω γίνεται αντιληπτή η ανάγκη της σύγχρονης και τεκμηριωμένης μέσω βιβλιογραφικά ενημερωμένων πρωτοκόλλων, διάγνωσης και θεραπευτικής αντιμετώπισης των ασθενών με «οστεοπόρωση» ή καλύτερα «αυξημένο κίνδυνο για κάταγμα χαμηλής βίας», μέσω του συστήματος την ηλεκτρονικής συνταγογράφησης.

Λόγω των νεότερων ελληνικών και διεθνών βιβλιογραφικών δεδομένων όσον αφορά τους παράγοντες κινδύνου και τις προτεινόμενες θεραπευτικές αγωγές για την μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση και την οστική απώλεια σε γυναίκες με αγωγή για καρκίνο μαστού σε πρώιμα στάδια προέκυψε η ανάγκη ανανέωσης των οδηγιών του 2018

Η ομάδα εργασίας προτείνει συγκεκριμένη μεθοδολογία διαγνωστικής προσέγγισης και συγκεκριμένο αλγόριθμο φαρμακευτικής αντιμετώπισης, με σαφή ποσοτικοποίηση των διαγνωστικών μεγεθών, θεραπευτικούς ουδούς και βήματα αγωγής. Επίσης προτείνει το πλαίσιο διάρκειας αγωγής, παρακολούθησης του ασθενούς και ελέγχου της επιτυχίας ή μη της αγωγής. Όλα τα ανωτέρω βασίζονται στις εγκεκριμένες από την ολομέλεια του ΚΕ.Σ.Υ. (Ιούλιος 2017 & Δεκέμβριος 2020), «Οδηγίες διάγνωσης και θεραπείας της οστεοπόρωσης» που διατύπωσε η Ε.Ε.Μ.Μ.Ο. (Ελληνική Εταιρεία Μελέτης Μεταβολισμού των Οστών), στην πρόσφατη, αναγκαία βάσει νεότερων δεδομένων, αναθεώρησή τους τον Ιούλιο του 2022 και στα μέχρι σήμερα βιβλιογραφικά δεδομένα.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΩΡΩΣΗΣ

1. Για τη διάγνωση και παρακολούθηση της οστεοπόρωσης χρησιμοποιούνται οι ακόλουθοι κωδικοί ICD-10: M80, M80.0, M80.1, M80.2, M80.3, M80.4, M80.5, M80.8, M80.9, M81, M81.0, M81.1, M81.2, M81.3, M81.4, M81.5, M81.6, M81.8, M81.9, M82, M82.0, M82.1 και M82.8.

2. Για τη **διάγνωση** της οστεοπόρωσης επιτρέπεται κατά περίπτωση η συνταγογράφηση και εκτέλεση των ακόλουθων εργαστηριακών εξετάσεων (όπως αυτές αναφέρονται στην ηλεκτρονική συνταγογράφηση) :

Α) Μέτρηση οστικής πυκνότητας με διπλή φωτονιακή απορροφησιομέτρηση σε έως δύο (2) συνολικά μετρήσεις ανά δύο (2) έτη, οι οποίες δύναται να αφορούν, είτε σε μέτρηση ταυτόχρονα σε δύο (2) σημεία (μία μέτρηση σε ΟΜΣΣ και μία σε Ισχίο) ανά διετία, είτε ανά έτος στο σημείο με το χαμηλότερο T- score και ανάλογα με την ηλικία και την κατάσταση του ατόμου, ως εξής:

A1) Ηλικία κάτω των 50 ετών στις ακόλουθες περιπτώσεις:

-Κατάγματα χαμηλής βίας

-Υπογοναδισμός

-Πρώιμη εμμηνόπαυση (κάτω των 45 ετών)

-Σύνδρομο δυσαπορρόφησης

-Πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός

-Φαρμακευτική αγωγή σχετιζόμενη με απώλεια οστικής μάζας ή/και κίνδυνο κατάγματος (ενδεικτικά: στεροειδή, αναστολείς αρωματάσης)

-Άλλα παθολογικά νοσήματα σχετιζόμενα με απώλεια οστικής μάζας ή/και κίνδυνο κατάγματος (ενδεικτικά: ρευματοειδής αρθρίτιδα, σύνδρομο Cushing, σακχαρώδης διαβήτης, σοβαρή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, HIV λοίμωξη, κ.ά.).

A2) Ηλικία 50 - 64 ετών στις ακόλουθες περιπτώσεις:

-Κάταγμα χαμηλής βίας μετά την ηλικία των 40 ετών

-Κάταγμα ισχίου γονέα

-Σπονδυλικό κάταγμα ή/και οστεοπενική απεικόνιση οστών σε ακτινογραφίες

-Χαμηλό σωματικό βάρος (BMI κάτω από 20 kg/m²) ή/και απώλεια σωματικού βάρους πάνω από 10% από το βάρος του ασθενή στην ηλικία των 25 ετών

-Κατανάλωση οινόπνευματος (πάνω από 25 γρ. ημερησίως)

-Κάπνισμα

-Άλλοι παράγοντες και νόσοι, όπως αυτοί αναφέρονται στην ηλικιακή ομάδα κάτω των 50 ετών

A3) Ηλικία μεγαλύτερη ή ίση των 65 ετών:

Σε όλους, ανεξαρτήτως φύλου και συνοδών νοσημάτων.

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑΣ - ΟΡΙΣΜΟΙ

1. Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, και άνδρες ≥ 50 ετών:

- Φυσιολογική οστική πυκνότητα: T-score > - 1.0
- Οστεοπενία: T-score μεταξύ -1,0 και -2,5.
- Οστεοπόρωση: T-score < -2,5
- Εγκατεστημένη Οστεοπόρωση: T-score < -2,5 και ένα ή περισσότερα οστεοπορωτικά κατάγματα.

2. Προ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες και άνδρες < 50 ετών:

Η διάγνωση της οστεοπόρωσης δεν τίθεται μόνο από τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες, αλλά απαιτείται και άλλη ένδειξη μειωμένης οστικής αντοχής (πχ κάταγμα, νόσος σχετιζόμενη με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος). Προτιμητέα η χρήση των Z-score και όχι των T-score, ενώ οι δόκιμοι όροι για τις ηλικίες αυτές είναι:

- Οστική πυκνότητα κατώτερη της αναμενόμενης ηλικιακής διακύμανσης: Z-score ≤ -2,0
- Οστική πυκνότητα εντός της αναμενόμενης ηλικιακής διακύμανσης: Z-score > -2,0.

Το T-score των μετρήσεων αυτών κρατείται για σύγκριση με μελλοντικά T-score των ασθενών αυτών, ιδίως αν αυτοί υποβάλλονται σε αγωγή, η οποία θα διαρκέσει πέραν της ηλικίας των 50 ετών.

B) Οι ακόλουθες εξετάσεις αίματος και ούρων όχι νωρίτερα από μία (1) φορά κατ' έτος:

- Προσδιορισμός στο αίμα ασβεστίου
- Προσδιορισμός στο αίμα αλβουμίνης (ALB)
- Προσδιορισμός στο αίμα φωσφόρου (P)

- Γενική εξέταση αίματος
- Εξέταση αίματος για ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων (ΤΚΕ)
- Κρεατινίνη αίματος
- Αλκαλική φωσφατάση αίματος (ALP)
- Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (TSH)
- Ολική 25 (OH) βιταμίνη D
- Ασβέστιο ούρων 24-ώρου
- Κρεατινίνη ούρων 24-ώρου

Γ) Αν εκ του ιστορικού, της φυσικής εξέτασης και των αποτελεσμάτων του αρχικού εργαστηριακού ελέγχου κριθεί αναγκαία η διερεύνηση δευτεροπαθών αιτίων οστεοπόρωσης, επιτρέπεται η συνταγογράφηση και εκτέλεση των ακόλουθων εξετάσεων, όχι νωρίτερα από μία (1) φορά κατ' έτος:

- Παραθορμόνη (PTH intact)
- Τεστοστερόνη αίματος (TESTO)
- Ανοσοηλεκτροφόρηση ή Ανοσοκαθήλωση πρωτεϊνών αίματος
- Ανοσοηλεκτροφόρηση ή Ανοσοκαθήλωση πρωτεϊνών ούρων
- Κορτιζόλη ούρων 24 ωρών
- Αντισώματα έναντι ιστικής τρανσγλουταμινάσης (ANTI- TTG IGA)
- Ολική IGA
- Τρυπτάση ορού
- Οξολοξική τρανσαμινάση (AST/SGOT)
- Πυροσταφυλική τρανσαμινάση (ALT/SGPT)

Δ) Οι ακόλουθες ακτινογραφίες ή σπονδυλική μορφομετρία -VFA (Vertebral Fracture Assessment με DXA) όχι νωρίτερα από μία (1) φορά κατ' έτος και μόνο αν συνυπάρχει αναφερομένη ραχιαλγία ή/και οσφυαλγία ή/και προοδευτική κύφωση ή/και απώλεια ύψους μεγαλύτερη των 4 εκ. από το μέγιστο ύψος ή μεγαλύτερης του 1,5 εκ. το τελευταίο έτος:

Ακτινογραφία θωρακικής μοίρας σπονδυλικής στήλης (ΘΜΣΣ) (F)

Ακτινογραφία θωρακικής μοίρας σπονδυλικής στήλης (ΘΜΣΣ) (P)

Ακτινογραφία οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης (ΟΜΣΣ) (F)

Ακτινογραφία οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης (ΟΜΣΣ) (P)

Η αναγνώριση μορφομετρικών καταγμάτων Θ-ΟΜΣΣ είναι κλινική πληροφορία απαραίτητη για την αρχική εκτίμηση του κινδύνου κατάγματος, αλλά και απαραίτητη πληροφορία του ιστορικού, ώστε να εκτιμάται κάθε στιγμή στο μέλλον με ακρίβεια η πιθανή επιδείνωσή του.

3.Για την **παρακολούθηση** της οστεοπόρωσης, σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία μέσω του θεραπευτικού πρωτοκόλλου συνταγογράφησης για την οστεοπόρωση, επιτρέπεται κατά περίπτωση η συνταγογράφηση και εκτέλεση των ακόλουθων εργαστηριακών εξετάσεων (όπως αυτές αναφέρονται στην ηλεκτρονική συνταγογράφηση):

A) Μέτρηση οστικής πυκνότητας με διπλή φωτονιακή απορροφησιομέτρηση είτε σε ένα (1) σημείο (αυτό με το χαμηλότερο T-score) είτε σε δύο (2) διαφορετικά σημεία (μία μέτρηση σε ΟΜΣΣ και μία σε Ισχίο), όχι νωρίτερα από την παρέλευση (1) έτους από την τελευταία μέτρηση.

B) Οι ακόλουθες εξετάσεις αίματος και ούρων όχι νωρίτερα από δύο (2) φορές κατ' έτος:

- Προσδιορισμός στο αίμα ασβεστίου
- Προσδιορισμός στο αίμα αλβουμίνης (ALB)
- Προσδιορισμός στο αίμα φωσφόρου (P)
- Γενική εξέταση αίματος
- Εξέταση αίματος για ταχύτητα καθιζήσεως ερυθρών αιμοσφαιρίων (ΤΚΕ)
- Κρεατινίνη αίματος
- Αλκαλική φωσφατάση αίματος (ALP)
- Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (TSH)
- Ολική 25(OH)βιταμίνη D
- Ασβέστιο ούρων 24ώρου
- Κρεατινίνη ούρων 24ώρου

Γ) Αν εκ του ιστορικού, της φυσικής εξέτασης και των αποτελεσμάτων του αρχικού εργαστηριακού ελέγχου κριθεί αναγκαία η διερεύνηση δευτεροπαθών αιτιών οστεοπόρωσης, επιτρέπεται η συνταγογράφηση και εκτέλεση των ακόλουθων εξετάσεων, όχι νωρίτερα από μία (1) φορά κατ' έτος:

- Παραθορμόνη (PTH intact)
- Τεστοστερόνη αίματος (TESTO)
- Ανοσοηλεκτροφόρηση ή Ανοσοκαθήλωση πρωτεϊνών αίματος
- Ανοσοηλεκτροφόρηση ή Ανοσοκαθήλωση πρωτεϊνών ούρων
- Κορτιζόλη ούρων 24 ωρών
- Αντισώματα έναντι ιστικής τρανσγλουταμινάσης (ANTI- TTG IGA)
- Ολική IGA
- Οξαλοξική τρανσαμινάση (AST/SGOT)
- Πυροσταφυλική τρανσαμινάση (ALT/SGPT)

Οι δείκτες οστικού μεταβολισμού (PINP ή/και CTX ορού) είναι χρήσιμο να προσδιορίζονται πριν και κατά τη διάρκεια της αγωγής οστεοπόρωσης. Επί του παρόντος δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία ώστε να χρησιμοποιηθούν στην επιλογή της κατάλληλης αντιοστεοπορωτικής αγωγής. Ωστόσο, αν ένας βιοχημικός δείκτης μετρηθεί πριν την έναρξη χορήγησης από του στόματος διφωσφονικού και κατά την επόμενη μέτρηση, 3-6 μήνες μετά, δεν ευρεθεί σημαντικά μειωμένος (38% και 56% αντίστοιχα για PINP και CTX), τότε πρέπει να διερευνάται η πιθανότητα μη συμμόρφωσης ή μη ορθής λήψης ή μη απορρόφησης του φαρμάκου ή ύπαρξη δευτερογενούς αιτίου οστεοπόρωσης ενώ μη ελάττωση των δεικτών σε συνδυασμό με ελάττωση BMD είναι ενδεικτική αποτυχίας του θεραπευτικού παράγοντα.

Δ) Οι ακόλουθες ακτινογραφίες όχι νωρίτερα από μία (1) φορά κατ' έτος και μόνο αν συνυπάρχει αναφερομένη ραχιαλγία ή/και οσφυαλγία ή/και προοδευτική κύφωση ή/και

απώλεια ύψους μεγαλύτερη των 4 εκ. από το μέγιστο ύψος ή μεγαλύτερης του 1,5 εκ. το τελευταίο έτος:

Ακτινογραφία θωρακικής μοίρας - σπονδυλικής στήλης (ΘΜΣΣ) (F)

Ακτινογραφία θωρακικής μοίρας - σπονδυλικής στήλης (ΘΜΣΣ) (P)

Ακτινογραφία οσφυϊκής μοίρας - σπονδυλικής στήλης (ΟΜΣΣ) (F)

Ακτινογραφία οσφυϊκής μοίρας - σπονδυλικής στήλης (ΟΜΣΣ) (P)

4. Η συνταγογράφηση για τις ICD 10 διαγνώσεις της παραγράφου 1 του παρόντος κεφαλαίου, κατά παρέκκλιση των ανωτέρω ορισθεισών χρονικών περιόδων, επιτρέπεται, όμως σε αυτή την περίπτωση εκδίδεται παραπεμπτικό με την ένδειξη «Δεν αποζημιώνεται από τον Ε.Ο.Π.Υ.Υ. σε Ιδιώτη Πάροχο», οπότε και θα πρέπει να εκτελεστεί μόνο σε δημόσια δομή.

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΤΑΓΜΑΤΟΣ

Η οστεοπόρωση είναι μία συστηματική σκελετική νόσος, χαρακτηριζόμενη από ελαττωμένη οστική μάζα και διαταραχή της μικροαρχιτεκτονικής των οστών, με συνέπεια την αυξημένη ευθραυστότητα των οστών και την πιθανότητα κατάγματος. Εξ' ορισμού ο στόχος της αντιοστεοπορωτικής αγωγής είναι η πρόληψη καταγμάτων χαμηλής βίας (του πρώτου κατάγματος ή/και η αποφυγή νέων καταγμάτων στους ασθενείς με προϋπάρχοντα κατάγματα). Συνεπώς, εξαιρετική σημασία έχει η αναγνώριση των ασθενών με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος.

Σήμερα, με τον αλγόριθμο FRAX (www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.jsp), είναι δυνατόν να υπολογιστεί ο δεκαετής απόλυτος κίνδυνος κατάγματος σε άνδρες και γυναίκες ≥ 40 ετών που δεν έχουν λάβει ποτέ αντιοστεοπορωτική αγωγή, με κριτήρια αφενός μεν την οστική τους πυκνότητα, αφετέρου δε τους συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου. Με τη μέθοδο αυτή εκτιμάται η πιθανότητα που έχει ένα άτομο να υποστεί οστεοπορωτικό κάταγμα στα επόμενα 10 έτη. Οι παράγοντες κινδύνου είναι: η ηλικία, το φύλο, τα προηγούμενα οστεοπορωτικά κατάγματα, η BMD ισχίου, ο δείκτης μάζας σώματος (BMI), η από του στόματος θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η δευτεροπαθής οστεοπόρωση, το ιστορικό κατάγματος ισχίου γονέων, το κάπνισμα και η κατανάλωση οινόπνευματος. Πρόσθετη επιλογή είναι και η βαθμονόμηση του δοκιδώδους οστού (Trabecular Bone Score, TBS), η οποία αν είναι διαθέσιμη, τροποποιεί αναλόγως το τελικό FRAX score.

Κατά τον τελικό υπολογισμό του FRAX, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη δύο ενδεχόμενα στοιχεία του ιστορικού και των μετρήσεων οστικής πυκνότητας:

- Σε περίπτωση απάντησης «Ναι» του ασθενούς στην ερώτηση για λήψη ή μη κορτικοστεροειδών και εφόσον είναι γνωστή η δόση τους, το τελικό ποσοστό

κινδύνου του FRAX (για μείζον οστεοπορωτικό κάταγμα και κάταγμα ισχίου αντίστοιχα) πρέπει να διορθώνεται ως εξής: α. Για δόση έως 2,5 mg πρεδνιζολόνης/ημ. το FRAX score μειώνεται κατά 20% και 35%. β. Για δόση 2,5 έως 7,5 mg το FRAX score παραμένει ως έχει. γ. Για δόση μεγαλύτερη των 7,5 mg το FRAX score αυξάνεται κατά 15% και 20%.

- Σε περίπτωση που είναι διαθέσιμη και η οστική πυκνότητα της ΟΜΣΣ (εκτός αυτής του ισχίου) αυξάνεται (ή μειώνεται) αντίστοιχα η δεκαετής πιθανότητα μείζονος οστεοπορωτικού κατάγματος κατά 10% για κάθε ακεραία (στρογγυλοποιημένη) σταθερή απόκλιση διαφοράς μεταξύ T-score ΟΜΣΣ και αυχένος μηριαίου.

ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ ΑΝΑΓΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕΤΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΩΝ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ ≥ 50 ετών

Όπως συνάγεται από τα προαναφερόμενα, η ανάγκη θεραπείας πρόληψης καταγμάτων («θεραπεία οστεοπόρωσης») σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και άνδρες άνω των 50 ετών, προκύπτει από συνδυασμό πληροφοριών (όχι απαραίτητως όλων):

- Τα στοιχεία του ιστορικού (προηγούμενα κατάγματα κλπ.),
- Τον δεκαετή κίνδυνο κατάγματος χαμηλής βίας, όπως αυτός προκύπτει από την εφαρμογή του FRAX και
- Την μέτρηση οστικής πυκνότητας με μέθοδο DXA.

Κατόπιν αυτών, οι περιπτώσεις ασθενών με ανάγκη αγωγής είναι οι εξής:

1. Σπονδυλικό κάταγμα χαμηλής βίας.
2. Κάταγμα ισχίου χαμηλής βίας.
3. Κάταγμα πυέλου χαμηλής βίας.
4. Περισσότερα από ένα έτερα κατάγματα χαμηλής βίας (πχ κάταγμα κερκίδας).
5. Μέτρηση οστικής πυκνότητας ισχίου (ολικό ισχίο ή αυχένος μηριαίου) ή/και Ο.Μ.Σ.Σ. με T score $\leq -2,5$.
6. Μέτρηση οστικής πυκνότητας με T score μεταξύ -1,0 και -2,5 (οστεοπενία) αλλά με 10-ετή καταγματικό κίνδυνο (FRAX) $\geq 10\%$ για μείζον οστεοπορωτικό κάταγμα ή/και $\geq 2,5\%$ για κάταγμα ισχίου, για άτομα ηλικίας 50-75 ετών.
7. Μέτρηση οστικής πυκνότητας με T score μεταξύ -1,0 και -2,5 (οστεοπενία) αλλά με 10-ετή καταγματικό κίνδυνο (FRAX) $\geq 15\%$ για μείζον οστεοπορωτικό κάταγμα ή/και $\geq 5\%$ για κάταγμα ισχίου, για άτομα ηλικίας άνω των 75 ετών.

Σε κάθε άλλη περίπτωση συνιστάται επανεκτίμηση σε χρονικό διάστημα όχι μικρότερο του ενός έτους, εκτός εάν στο μεσοδιάστημα προκύψει κάταγμα χαμηλής βίας, συννοσηρότητα ή άλλη φαρμακευτική αγωγή.

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

1. Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχουν διεξαχθεί πολλαπλές πολυκεντρικές μελέτες αλλά και μετα-αναλύσεις αναφορικά στην αντικαταγματική δράση διαφόρων φαρμακευτικών ουσιών. Οι ενδείξεις της αντικαταγματικής δράσης των φαρμακευτικών ουσιών που κυκλοφορούν στη Ελλάδα, παραθέτονται στον Πίνακα που ακολουθεί. Επίσης, παρατίθεται προτεινόμενος «Αλγόριθμος θεραπείας για την οστεοπόρωση».

Φαρμακευτική αγωγή	Αντικαταγματική δράση		
	Σπονδυλικά	Μη σπονδυλικά	Ισχίου
Αλενδρονάτη	+	+	+
Ρισεδρονάτη	+	+	+
Ιμπανδρονάτη	+	+ ¹	
Ζολεδρονάτη	+	+	+
Denosumab	+	+	+
Ραλοξιφαίνη	+		
Βαζεδοξιφαίνη	+	+ ¹	
Τεριπαρατίδη	+	+	
Romosozumab	+	+ ²	+ ²
Αμπαλοπαρατίδη	+	+ ¹	

Σημειώσεις:

(1) Post hoc ανάλυση: (η ένδειξη αφορά ειδικές κατηγορίες ασθενών με συγκεκριμένη ηλικία, T-score ή προηγούμενο κάταγμα).

(2) Η 12μηνιαία χορήγηση του romosozumab ελάττωσε στατιστικά σημαντικά τον κίνδυνο των σπονδυλικών καταγμάτων σε γυναίκες με μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση. Σημαντική ελάττωση στον κίνδυνο των μη σπονδυλικών και των καταγμάτων ισχίου παρατηρήθηκε στα 2 έτη, όταν η 12μηνιαία αγωγή με romosozumab συνεχίσθηκε άμεσα με άλλους 12 μήνες αγωγής με Αλενδρονάτη. Η στατιστικά σημαντική ελάττωση παρατηρήθηκε σε σύγκριση με 24μηνιαία συνεχή θεραπεία με αλενδρονάτη.

Σε γυναίκες ≤ 55 ετών, με απουσία παραγόντων κινδύνου (ιστορικό θρόμβωσης, Ca μαστού, κτλ.) αλλά με εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα, η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης μπορεί να αποτελέσει θεραπεία εκλογής, ελαττώνοντας ταυτόχρονα τον κίνδυνο όλων των καταγμάτων (σπονδυλικών, μη σπονδυλικών, ισχίου).

2. **Στους άνδρες** η αλενδρονάτη, ρισεδρονάτη, ζολεδρονάτη, το denosumab και η τεριπαρατίδη μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην οστεοπόρωση ως θεραπείες πρόληψης καταγμάτων.

Σε όλες τις περιπτώσεις πρόληψης, θεραπείας ή αγωγής μετά την ολοκλήρωση θεραπείας της οστεοπόρωσης (άνδρες >50 ετών και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες) κρίνεται σκόπιμη η χορήγηση 400-800 IU βιταμίνης D3, αλλά και η πρόσληψη (διαιτητική ή/και φαρμακευτική) 1200 mg ασβεστίου ημερησίως. Σε περιπτώσεις ατόμων που βρίσκονται εκτός θεραπευτικού πρωτοκόλλου οστεοπόρωσης (πρόληψη ή αγωγή μετά το τέλος του πρωτοκόλλου), χρησιμοποιούνται για την συνταγογράφηση οι ICD-10 κωδικοί E55 για την βιταμίνη D και E58 για το ασβέστιο.

Σκόπιμη επίσης κρίνεται και η συνεχής σύσταση για σωματική άσκηση, αποφυγή καπνίσματος και κατάχρησης οινόπνευματος, καθώς και η προφύλαξη από τον κίνδυνο πτώσεων.

ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ – ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΕΙΣ

- Η ενδορρινική καλσιτονίνη δεν ενδείκνυται πλέον για την θεραπεία της οστεοπόρωσης και πρόληψη καταγμάτων. Διατίθεται μόνον στην ενέσιμη μορφή της με τις εξής ενδείξεις:
 - ο Πρόληψη της οξείας απώλειας οστικής μάζας εξαιτίας αιφνίδιας ακινητοποίησης, με σύσταση για θεραπεία δύο εβδομάδων, με μέγιστη διάρκεια τεσσάρων εβδομάδων.
 - ο Νόσο Paget σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται σε εναλλακτικές θεραπείες ή για εκείνους στους οποίους τέτοιες θεραπείες δεν είναι κατάλληλες, με θεραπεία που θα περιορίζεται στους τρεις μήνες.
 - ο Υπερασβεστιαμία που προκαλείται από κακοήγη νεοπλασία.

Σε ασθενείς με πρόσφατο σπονδυλικό κάταγμα (περίπτωση 1 της προηγούμενης παραγράφου) δύναται να συγχωρηγηθεί καλσιτονίνη, λόγω και της αναλγητικής της δράσης, έως και ένα (1) μήνα από το κάταγμα. Αναλγητική δράση στον οσφυϊκό πόνο μετά από κάταγμα σπονδύλου έχει αναφερθεί και με την τεριπαρατίδη.

- Το Denosumab δύναται να χορηγηθεί σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (έως και σταδίου 4) που χρήζουν αγωγής και είναι το μόνο που δύναται να χορηγηθεί σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. Επισημαίνεται ότι η πιθανότητα υπασβεσταιμίας είναι σημαντικά μεγαλύτερη σε αυτούς τους ασθενείς.
- Η διακοπή του denosumab συνοδεύεται με οξεία απώλεια της οστικής μάζας λόγω της μεγάλης αύξησης της οστικής εναλλαγής (φαινόμενο αναπήδησης – overshoot phenomenon), ενώ σε ποσοστό έως 10% των ασθενών μπορεί να συμβούν πολλαπλά σπονδυλικά κατάγματα ανεξάρτητα με την τιμή της οστικής πυκνότητας. Ως εκ τούτου, μετά τη διακοπή του denosumab λόγω επίτευξης του θεραπευτικού στόχου και ανεξαρτήτως οστικής πυκνότητας κατά τη στιγμή διακοπής του denosumab θα πρέπει να χορηγείται από στόματος αλενδρονάτη ή ενδοφλέβια ζολεδρονάτη ανά 6-12 μήνες, για τα επόμενα ένα έως δύο έτη. Συγκεκριμένα για τη ζολεδρονάτη προτείνεται η παρακολούθηση βιοχημικών δεικτών (P1NP, CTX) ανά 6μηνο και επί τιμών άνω της ανώτερης προεμμηνοπαυσιακής τιμής, εκ νέου χορήγηση ζολεδρονάτης.
- Το romosozumab έχει ένδειξη την θεραπεία της σοβαρής οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με υψηλό κίνδυνο κατάγματος. Αντενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.
- Σε γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου μαστού δύναται κατά προτίμηση να χορηγηθεί αρχικά η ραλοξιφαίνη έναντι των άλλων προτεινόμενων φαρμάκων του αλγορίθμου.
- Επί μη ικανοποιητικής ανταπόκρισης στην αγωγή, δηλαδή σε «αποτυχία αγωγής» (εμφάνιση δύο νέων καταγμάτων ή ενός νέου κατάγματος με ταυτόχρονη σημαντική μείωση της οστικής πυκνότητας ή ταυτόχρονη μη ανταπόκριση των οστικών βιοχημικών δεικτών κατά το συνιστώμενο ποσοστό από την αρχική τους τιμή ή

σημαντική μείωση της οστικής πυκνότητας με ταυτόχρονη μη ανταπόκριση των οστικών βιοχημικών δεικτών, μετά από ένα τουλάχιστον έτος λήψης της αγωγής) ο θεράπων ιατρός οφείλει να εκτιμήσει τη συμμόρφωση του ασθενή στο θεραπευτικό σχήμα, την πιθανότητα δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης, αλλά και το ενδεχόμενο τροποποίησης της θεραπευτικής προσέγγισης.

- Σε ασθενείς που αλλάζουν την από του στόματος αγωγή με διφωσφονικά σε παρεντερική αντιοστεοπορωτική θεραπεία, το denosumab έχει καλύτερη αποτελεσματικότητα στην αύξηση της οστικής πυκνότητας σε όλες τις θέσεις, και στην μείωση των δεικτών οστικού μεταβολισμού, σε σχέση με το ζολεδρονικό οξύ.
- Σε ασθενείς που η χορηγηθείσα αγωγή θεωρείται «αποτυχημένη» μπορεί να επιλεγεί η οστεοαναβολική (τεριπαρατίδη ή romosozumab) ως νέα αγωγή, ιδίως αν η προηγούμενη αγωγή ήταν αντικαταβολική. Ειδικότερα:
 - Επί αποτυχίας αγωγής με από στόματος διφωσφονικά ή SERMs προτείνεται η χορήγηση ζολεδρονάτης ή denosumab ή οστεοαναβολικών παραγόντων.
 - Επί αποτυχίας αγωγής με ζολεδρονάτη προτείνεται η χορήγηση denosumab ή οστεοαναβολικών παραγόντων
 - Επί αποτυχίας αγωγής με denosumab προτείνεται η χορήγηση ζολεδρονάτης ή romosozumab ή η συγχορήγηση denosumab με τεριπαρατίδη.
 - Επί αποτυχίας αγωγής με τεριπαρατίδη προτείνεται ζολεδρονάτη ή denosumab ή romosozumab.
 - Επί αποτυχίας αγωγής romosozumab προτείνεται ζολεδρονάτη ή denosumab ή τεριπαρατίδη.
- Σε ασθενείς που έχει χορηγηθεί αγωγή με οστεοαναβολικό παράγοντα πρέπει να ακολουθήσει αντικαταβολική αγωγή (διφωσφονικά, denosumab, SERMs) λόγω της αναμενόμενης απώλειας του θεραπευτικού αποτελέσματος μετά τη διακοπή τους.
- Σε ασθενείς με ιδιαίτερα υψηλό κίνδυνο κατάγματος χαμηλής βίας, **που δεν έχουν ακόμη λάβει αγωγή**, με T-score $\leq -3,5$ ή με -score $\leq -2,5$ και ταυτόχρονο ιστορικό κατάγματος ισχίου ή σπονδύλου(ων) ή πυέλου ή δύο μη σπονδυλικών καταγμάτων) ή **ανεξαρτήτως T-score πρόσφατο (τα τελευταία 2 έτη)** σπονδυλικό ή κάταγμα ισχίου ή κάταγμα πυέλου ή ≥ 2 μη σπονδυλικά κατάγματα), θεωρείται ιδιαίτερα ωφέλιμη ως εναρκτήρια η αναβολική αγωγή (τεριπαρατίδη σε άνδρες και γυναίκες ή romosozumab σε γυναίκες).
- Η συχνότητα πρόκλησης οστεονέκρωσης της γνάθου (ONJ) από τα διφωσφονικά ή το denosumab είναι εξαιρετικά μικρή. Πριν την έναρξη αγωγής προτείνεται η ενημέρωση της / του ασθενούς, η διατήρηση καλής στοματικής υγιεινής και η οδοντιατρική εκτίμηση. Προτείνεται η πραγματοποίηση μείζονων οδοντιατρικών παρεμβάσεων λίγο πριν ή αμέσως μετά την έναρξη της αγωγής καθώς και κατά περίπτωση η χορήγηση αντιβιοτικών. Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για ONJ προτείνεται η πραγματοποίηση οδοντιατρικών παρεμβάσεων τουλάχιστον μετά από 4-6 εβδομάδες διακοπής του διφωσφονικού ή η καθυστέρηση έγχυσης ζολεδρονάτης. Αντενδείκνυται η διακοπή της χορήγησης denosumab πριν την πραγματοποίηση οδοντιατρικών παρεμβάσεων, αλλά συνιστάται η πραγματοποίηση αυτών ένα μήνα πριν την επόμενη δόση denosumab, ενώ για τον

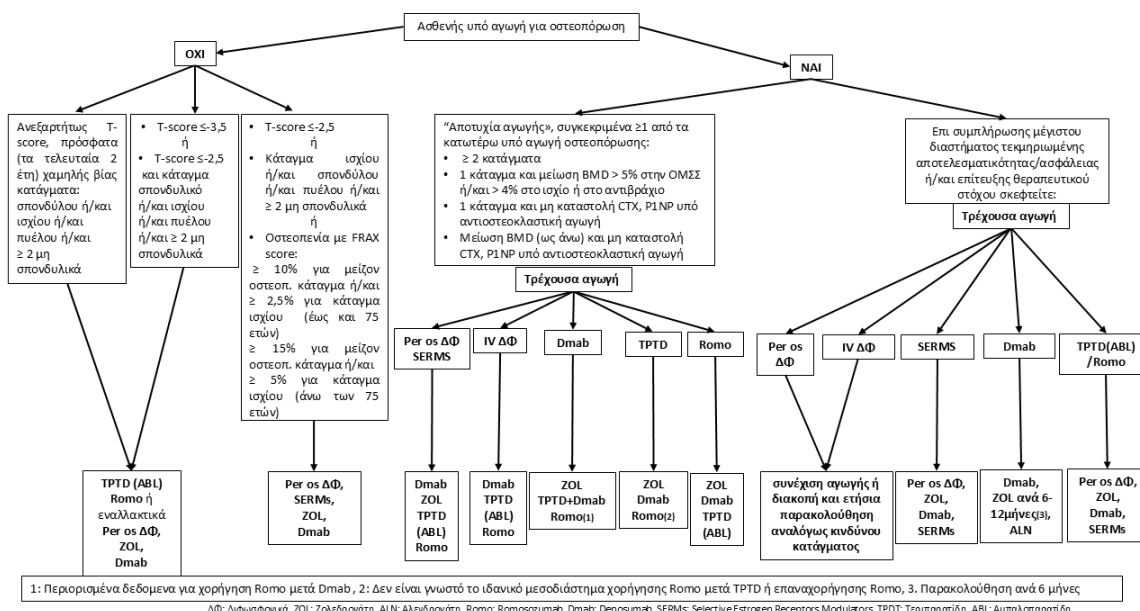
ίδιο λόγο δύναται να «καθυστερήσει» η δόση του denosumab αλλά όχι περισσότερο από ένα (1) μήνα.

- Η συχνότητα εμφάνισης άτυπων καταγμάτων διάφυσης του μηριαίου (AFF) από τα διφωσφονικά ή το denosumab είναι εξαιρετικά μικρή. Σε ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν πρόδρομα συμπτώματα ενδεικτικά AFF, προτείνεται ο ενδεδειγμένος ακτινολογικός / ραδιοϊσοτοπικός έλεγχος για την πρόιμη διάγνωση.
- Σε ασθενείς με δεδομένη κακή συμμόρφωση στις θεραπευτικές οδηγίες πρέπει να προτιμώνται θεραπείες που χορηγούνται σε αραιότερα θεραπευτικά σχήματα.

Ο θεράπων ιατρός οφείλει να επιλέξει την καταλληλότερη για τον ασθενή του θεραπεία, λαμβάνοντας υπόψη το ιστορικό του, τον κίνδυνο κατάγματος που διατρέχει, τα οφέλη και τους πιθανούς κινδύνους της συγκεκριμένης θεραπείας, τις προηγούμενες θεραπευτικές αγωγές, την προοπτική παρακολούθηση αλλά και θεραπεία του στο μέλλον και τέλος το κόστος αυτής σε σχέση με το προσδοκώμενο αποτέλεσμα.

- Όταν γίνει εμπορικά διαθέσιμος ο, εγκεκριμένος από τον Ευρωπαϊκό οργανισμό φαρμάκων (EMA), οστεοαναβολικός παράγοντας αμπαλοπαρατίδη συνιστάται οι ενδείξεις χορήγησης του να είναι όμοιες με αυτές της τεριπαρατίδης.

ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΟΣΤΕΟΠΩΡΩΣΗΣ 2025



ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΥ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΗΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΣΤΕΟΠΩΡΩΣΗ

Κατά την συνταγογράφηση:

- Προσθήκη θεραπευτικού πρωτοκόλλου
- Επιλογή πρωτοκόλλου
- Προσθήκη νέου

ΕΔΩ ΠΡΟΤΕΙΝΕΤΑΙ ΝΑ ΥΠΑΡΧΕΙ ΕΝΑΣ ΜΟΝΟ ΚΩΔΙΚΟΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ, ΚΟΙΝΟΣ ΓΙΑ ΑΝΔΡΕΣ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΕΣ: «ΟΣΤΕΟΠΩΡΩΣΗ – ΥΨΗΛΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΚΑΤΑΓΜΑΤΩΝ ΧΑΜΗΛΗΣ ΒΙΑΣ»

[Η ανάγκες που επέβαλαν τους πολλούς κωδικούς έχουν εκλείψει: Η μη έγκριση κατά την εποχή διατύπωσης του παλαιού αλγορίθμου ορισμένων φαρμάκων για ορισμένες κατηγορίες καταγμάτων. Σήμερα σε όλα τα SPCs η έγκριση πλέον διατυπώνεται ως ανωτέρω: «Για άτομα με υψηλό κίνδυνο καταγμάτων χαμηλής βίας»]

- **Διαγνώσεις** (Εμφανίζονται πολλές, προτείνεται να εμφανίζονται μόνον οι εξής, δεδομένου ότι η ανάγκη επιδημιολογικής καταγραφής οστεοπορωτικών καταγμάτων μέσω του αλγορίθμου θα εκλείψει, μόλις αρχίσει η εφαρμογή του «Μητρώου των καταγμάτων»):

(Για άνδρες):

M81.5 Ιδιοπαθής οστεοπόρωση

M80.5 Ιδιοπαθής οστεοπόρωση με παθολογικό κάταγμα

M81.4 Φαρμακευτική οστεοπόρωση

M80.4 Φαρμακευτική οστεοπόρωση με παθολογικό κάταγμα

M82.1 Οστεοπόρωση σε ενδοκρινικές διαταραχές

(Για γυναίκες):

M81.0 Μετεμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση

M80.0 Μετεμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση με παθολογικό κάταγμα

M81.5 Ιδιοπαθής οστεοπόρωση

M80.5 Ιδιοπαθής οστεοπόρωση με παθολογικό κάταγμα

M81.4 Φαρμακευτική οστεοπόρωση

M80.4 Φαρμακευτική οστεοπόρωση με παθολογικό κάταγμα

M81.1 Οστεοπόρωση μετά από αφαίρεση ωοθηκών

M80.1 Οστεοπόρωση μετά από αφαίρεση ωοθηκών με παθολογικό κάταγμα

M82.1 Οστεοπόρωση σε ενδοκρινικές διαταραχές

- **Καθορισμός παραμέτρων**

ΠΡΟΤΕΙΝΕΤΑΙ ΠΛΗΡΗΣ ΑΛΛΑΓΗ, ΩΣ ΕΞΗΣ:

- BMD (Προεπιλογή από 17): 01 & 02, 01 & 03, 01 & 04, 02 & 03, 02 & 04, 03 & 04, 01 & 02 & 03, 01 & 02 & 04, 01 & 03 & 04, 02 & 03 & 04, 01 & 02 & 03 & 04, ΔΕ ολικό ισχίο, ΔΕ αυχένas, AP ολικό ισχίο, AP αυχένas, ΔΕ 1/3 αντιβραχίου, AP 1/3 αντιβραχίου, ΜΕ ΚΡΙΤΗΡΙΟ ΕΠΙΛΟΓΗΣ ΤΟ ΧΑΜΗΛΟΤΕΡΟ T-score).
 - Θα καταγράφεται η BMD (σε g/cm²) με έως 2 δεκαδικά ψηφία, το T-score με ένα δεκαδικό ψηφίο και η ημερομηνία διενέργειας της εξέτασης (ΗΗΜΜΕΕΕΕ).
- Καταγραφή FRAX score: Καταγράφονται δύο αριθμοί (με ένα δεκαδικό ψηφίο), ένας για τα μείζονα οστεοπορωτικά κατάγματα και ένας για τα κατάγματα ισχίου. Ως ημερομηνία ισχύος θα θεωρείται η ημερομηνία καταγραφής. (Τα cut-offs όπως περιγράφονται στις οδηγίες της EEMMO, ανάλογα με την ηλικία)
- Προηγούμενα κατάγματα:
 - Σπονδυλικό: (NAI-OXI-ΑΡΙΘΜΟΣ).
 - Μη σπονδυλικό: (NAI-OXI-ΑΡΙΘΜΟΣ).
 - Ισχίου: (NAI-OXI-ΑΡΙΘΜΟΣ).

Οι ανωτέρω πληροφορίες ΑΥΤΟΜΑΤΩΣ, σύμφωνα με τις οδηγίες της EEMMO, οδηγούν ή όχι σε ανάγκη αγωγής, ως εξής, για οποιαδήποτε από τις κατωτέρω περιπτώσεις:

1. Σπονδυλικό κάταγμα χαμηλής βίας
 2. Κάταγμα ισχίου χαμηλής βίας
 3. Κάταγμα πυέλου
 4. Περισσότερα από ένα έτερα κατάγματα χαμηλής βίας (πχ κάταγμα κερκίδας)
 5. Μέτρηση οστικής πυκνότητας ισχίου (ολικό ισχίο ή αυχένas μηριαίου) ή/και Ο.Μ.Σ.Σ. με T score $\leq -2,5$
 6. Μέτρηση οστικής πυκνότητας με T score μεταξύ -1,0 και -2,5 (οστεοπενία) αλλά με 10-ετή καταγματικό κίνδυνο (FRAX) $\geq 10\%$ για μείζον οστεοπορωτικό κάταγμα ή/και $\geq 2,5\%$ για κάταγμα ισχίου, για άτομα ηλικίας 50-75 ετών.
 7. Μέτρηση οστικής πυκνότητας με T score μεταξύ -1,0 και -2,5 (οστεοπενία) αλλά με 10-ετή καταγματικό κίνδυνο (FRAX) $\geq 15\%$ για μείζον οστεοπορωτικό κάταγμα ή/και $\geq 5\%$ για κάταγμα ισχίου, για άτομα ηλικίας άνω των 75 ετών.
- Διαταραχές ανωτέρου γαστρεντερικού (NAI-OXI)

- Συνιστώμενη διάρκεια αγωγής: Προτείνεται η πενταετία για όλα, εκτός της περιπαράτιδης (υποχρεωτική διετία) και του romosozumab (υποχρεωτικά 12 μήνες).
- **Νέο βήμα - Σχόλιο**

Θεωρείται απαραίτητη η διατήρηση κενού για κείμενο σχολίων του ιατρού, σε περίπτωση που κάποιες ιδιαιτερότητες του ασθενούς, ή κάποια νέα δεδομένα του ιστορικού του (νέες συννοσηρότητες, νέες αγωγές άλλων φαρμάκων, προκύψασες δυσανεξίες κ.ά.) οδηγούν σε αλλαγή αγωγής, που δεν είναι δυνατόν να παραγοντοποιηθούν στον αλγόριθμο.

- **Επιλογή δραστικών ουσιών: Εξαίρεση ιμπανδρονάτης, SERMs και Romosozumab για τους άνδρες**
- **Ολοκλήρωση διαδικασίας**

Αρχικός εργαστηριακός έλεγχος οστεοπορωτικού ασθενούς (μετά την διαπίστωση ανάγκης αγωγής και πριν την έναρξή της):

- Όπως αναφέρεται ανωτέρω (Β, Γ, Δ)

Παρακολούθηση ασθενούς στην εξέλιξη του πρωτοκόλλου

Κατά την εξέλιξη της αγωγής προτείνεται επανάληψη της μέτρησης οστικής πυκνότητας κάθε χρόνο (ένα σημείο, αυτό που αρχικά καταγράφηκε με το χαμηλότερο T-score) ή κάθε δύο χρόνια (δύο σημεία, το αρχικό με το χαμηλότερο T-score και ένα δεύτερο).

«Αποτυχία αγωγής»

Απαιτείται η παρέλευση τουλάχιστον ενός έτους αγωγής.

Μετά την συμπλήρωση ενός έτους αγωγής ως αποτυχία αγωγής θεωρείται:

- Η εμφάνιση δύο τουλάχιστον νέων οστεοπορωτικών καταγμάτων
- ή
- Ενός νέου οστεοπορωτικού κατάγματος, με ταυτόχρονη μείωση της BMD (υπολογισμένη με τα αρχικά g/cm^2) τουλάχιστον 5% στην ΟΜΣΣ ή 4% στο ισχίο, μετρημένη στο ίδιο αρχικό μηχάνημα (μετά την συμπλήρωση ενός έτους αγωγής).
- ή
- Σημαντική μείωση της οστικής πυκνότητας (ως ανωτέρω) με ταυτόχρονη μη σημαντική ελάττωση των οστικών βιοχημικών δεικτών.

Καθορισμός παραμέτρων αποτυχίας αγωγής

1. BMD (Προεπιλογή από 17): 01 & 02, 01 & 03, 01 & 04, 02 & 03, 02 & 04, 03 & 04, 01 & 02 & 03, 01 & 02 & 04, 01 & 03 & 04, 02 & 03 & 04, 01 & 02 & 03 & 04, ΔΕ ολικό ισχίο, ΔΕ αυχένas, AP ολικό ισχίο, AP αυχένas, ΔΕ 1/3 αντιβραχίου, AP 1/3 αντιβραχίου). ΕΔΩ ΘΑ ΕΠΙΛΕΓΕΤΑΙ ΤΟ ΙΔΙΟ ΣΗΜΕΙΟ ΓΙΑ ΤΟ ΟΠΟΙΟ ΕΙΧΕ ΚΑΤΑΓΡΑΦΕΙ Η BMD ΣΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΤΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

Θα καταγράφεται η BMD (σε g/cm²) με έως 2 δεκαδικά ψηφία, το T-score με ένα δεκαδικό ψηφίο και η ημερομηνία διενέργειας της εξέτασης (HHMMEEEE).

2. Κατάγματα που συνέβησαν μετά την συμπλήρωση ενός έτους αγωγής:

- Σπονδυλικό: (NAI-OXI-ΑΡΙΘΜΟΣ).
- Μη σπονδυλικό: (NAI-OXI-ΑΡΙΘΜΟΣ).
- Ισχίου: (NAI-OXI-ΑΡΙΘΜΟΣ).

Θεωρείται απαραίτητη η διατήρηση του «βήματος» με το πλαίσιο κειμένου για την καταγραφή από τον ιατρό σημαντικών στοιχείων που αφορούν τον ασθενή για τον προσδιορισμό της νέας αγωγής, που δεν είναι δυνατόν να παραγοντοποιηθούν.

Παρακολούθηση ασθενούς με χαμηλό κίνδυνο κατάγματος μετά από προηγηθείσα αρχική εκτίμηση και/ή αγωγή

- Κλινική επανεξέταση τουλάχιστον κάθε 6 μήνες (με ενδεχόμενη ανάγκη συνταγογράφησης σκευασμάτων ασβεστίου και/ή βιταμίνης D).
- FRAX κάθε 6 μήνες.
- Έλεγχος BMD (στο σημείο με το ιστορικό χαμηλότερο T-score + ένα ακόμη) σε διαστήματα **όχι μικρότερα των δύο ετών** (ανάλογα με το επίπεδο της οστεοπενίας, την ηλικία και το είδος της (ενδεχομένης) προηγηθείσης αγωγής).

Σε περίπτωση τεκμηρίωσης ανάγκης επανέναρξης αγωγής, χρησιμοποιείται εκ νέου ο αλγόριθμος.

Επαναξιολόγηση ασθενούς μετά την αρχική πενταετία αγωγής

Επαναλαμβάνεται όλος ο έλεγχος έναρξης αγωγής ώστε:

- Να κατηγοριοποιηθεί το άτομο σε «χαμηλού» ή «υψηλού» κινδύνου ώστε να αποφασισθεί η ανάγκη ή μη συνέχισης της αγωγής.
- Να εντοπισθούν πιθανές βιοχημικές – ορμονικές αλλαγές ή νέα κατάγματα (μορφομετρικά σπονδυλικής στήλης που πιθανώς διέλαθαν της προσοχής).
- Να επιβεβαιωθεί η αρχική διάγνωση και να επαναξιολογηθεί η ορθότητα (ή μη) της αρχικής αγωγής (ιδίως αν αυτή χρειάζεται να συνεχισθεί).
- Να καταγραφούν οι εντυπώσεις του ασθενούς από το θεραπευτικό σχήμα, ώστε να αποτελέσουν και αυτές κριτήριο για την μελλοντική αγωγή, με στόχο την μέγιστη δυνατή συμμόρφωση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Οδηγίες διάγνωσης και θεραπείας της Οστεοπόρωσης 2025. Ελληνική Εταιρία Μελέτης Μεταβολισμού των Οστών. [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://eemmo.gr/wp-content/uploads/2025/01/%CE%9F%CE%94%CE%97%CE%93%CE%99%CE%95%CE%A3-%CE%94%CE%99%CE%91%CE%93%CE%9D%CE%A9%CE%A3%CE%97%CE%A3-%CE%9A%CE%91%CE%99-%CE%98%CE%95%CE%A1%CE%91%CE%A0%CE%95%CE%99%CE%91%CE%A3-%CE%A4%CE%97%CE%A3-](https://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://eemmo.gr/wp-content/uploads/2025/01/%CE%9F%CE%94%CE%97%CE%93%CE%99%CE%95%CE%A3-%CE%94%CE%99%CE%91%CE%93%CE%9D%CE%A9%CE%A3%CE%97%CE%A3-%CE%9A%CE%91%CE%99-%CE%98%CE%95%CE%A1%CE%91%CE%A0%CE%95%CE%99%CE%91%CE%A3-%CE%A4%CE%97%CE%A3-)

%CE%9F%CE%A3%CE%A4%CE%95%CE%9F%CE%A0%CE%9F%CE%A1%CE%A9%CE%A3%CE%97%CE%A3-%CE%95%CE%95%CE%9C%CE%9C%CE%9F-2025.pdf

2. Hernlund E, Svedbom A, Ivergard M, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). Arch Osteoporos 2013;8: 136.
3. Svedbom A, Hernlund E, Ivergard M, et al. Epidemiology and economic burden of osteoporosis in Greece. Arch Osteoporos 2013; 8: 83-90.
4. Lyritis GP, Rizou S, Galanos A, Makras P. Incidence of hip fractures in Greece during a 30 - year period: 1977 -2007. Osteoporos Int 2013; 24:1579 –1585.
5. Akesson K, Marsh D, Mitchell P, et al. IOF Fracture Working Group. Capture the Fracture: A Best Practice Framework and Global Campaign to Break the Fragility Fracture Cycle. Osteoporos Int 2013;24(8):2135 -52.
6. Makras P, Vaiopoulos G, Lyritis GP. Greek National Medicine Agency guidelines for the diagnosis and treatment of osteoporosis in Greece. J Musculoskelet Neuronal Interact 2012; 12:38 –42.
7. Compston J, Cooper A, Cooper C, et al. The National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. Arch Osteoporos 2017; 12:43.
8. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. Osteoporos Int 2011; 22:809-816.
9. Leslie WD, Lix L M, Johansson H, et al. Spine-hip discordance and fracture risk assessment: a physician-friendly FRAX enhancement. Osteoporos Int 2011; 22:839-847.
10. Κατευθυντήριες γραμμές για τη διάγνωση και αντιμετώπιση της Οστεοπόρωσης στην Ελλάδα. Ελληνικό Ίδρυμα Οστεοπόρωσης (ΕΛΙΟΣ) 2013.
11. 2015 ISCD (International Society for Clinical Densitometry) Official Positions – Adult. 2015.
12. Οδηγίες Διάγνωσης Και Θεραπείας Της Οστεοπόρωσης, EEMMO-ΚΕΣΥ, 2017.
13. Makras P, Athanasakis K, Boubouchairopoulou N, et al. Cost-effective osteoporosis treatment thresholds in Greece. Osteoporos Int 2015; 26:1949-1957.
14. Tosteson AN, Melton LJ, Dawson-Hughes B, et al. National Osteoporosis Foundation Guide Committee. Cost-effective osteoporosis treatment thresholds: the United States perspective. Osteoporos Int 2008; 19:437-447.
15. Zethraeus N, Borgstrom F, Strom O, et al. Cost-effectiveness of the treatment and prevention of osteoporosis - a review of the literature and a reference model. Osteoporos Int 2007; 18:9-23.
16. Kanis J, Cooper A, Rizzoli R, et al, for the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). Identification and management of patients at increased risk of osteoporotic fracture: outcomes of an ESCEO expert consensus meeting. Osteoporos Int 2017; 28:2023–2034.
17. Meier C, Uebelhart B, Aubry-Rozier B, et al Osteoporosis drug treatment: duration and management after discontinuation. A position statement from the Swiss Association against Osteoporosis (SVGO/ASCO). Swiss Med Wkly. 2017;147: w14484.
18. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2009; 361:756-765
19. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomized FREEDOM trial and open-label extension. Lancet Diabetes Endocrinol 2017; 5:513-523

20. Ferrari S, Adachi JD, Lippuner K, et al. Further reductions in nonvertebral fracture rate with long-term denosumab treatment in the FREEDOM open-label extension and influence of hip bone mineral density after 3 years. *Osteoporos Int* 2015; 26:2763-2771
21. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Miller PD, Yang YC, Grazette L, San Martin J, Gallagher JC. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:972-980
22. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, et al. Vertebral Fractures After Discontinuation of Denosumab: A Post Hoc Analysis of the Randomized Placebo-Controlled FREEDOM Trial and Its Extension. *J Bone Miner Res* 2018; 33:190-198
23. Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, Aubry-Rozier B, Eriksen EF, Guanabens N, Obermayer-Pietsch B, Ralston SH, Eastell R, Zillikens MC. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. *Bone* 2017; 105:11-17
24. Miller PD, Pannacciulli N, Brown JP, et al. Denosumab or Zoledronic Acid in Postmenopausal Women with Osteoporosis Previously Treated with Oral Bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:3163-3170
25. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. IOF-ESCEO POSITION PAPER. European guidelines 2018.doc V9 28th May 2018
26. Makras P, Anastasilakis A, Antypas G, et al. The 2018 Guidelines for the diagnosis and treatment of osteoporosis in Greece. *Archives of Osteoporosis* 2019; 15;14(1):39
27. FRAME Study: The Foundation Effect of Building Bone with 1 Year of Romosozumab Leads to Continued Lower Fracture Risk After Transition to Denosumab
Felicia Cosman,^{1,2} Daria B Crittenden,³ Serge Ferrari et al. *Journal of Bone and Mineral Research*, Vol. 33, No. 7, July 2018, pp 1219–1226
28. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. Kenneth G. Saag, M.D., Jeffrey Petersen, M.D. et al. *N Engl J Med* 2017;377:1417-27
29. Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomized, open-label, phase 3 trial. Bente L Langdahl ¹, Cesar Libanati ², Daria B Crittenden et al. *Lancet* 2017 Sep 30;390(10102):1585-1594.
30. Κατευθυντήριες γραμμές για την Διάγνωση και αντιμετώπιση της Οστεοπόρωσης στην Ελλάδα . Μονογραφία ΕΛΙΟΣ 2022.

ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΟΣΤΙΚΗΣ ΑΠΩΛΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΥΞΗΜΕΝΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΤΑΓΜΑΤΟΣ ΣΕ ΠΡΟ- Ή ΜΕΤΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΕΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΥΠΟ ΑΓΩΓΗ ΓΙΑ ΟΡΜΟΝΟΕΞΑΡΤΩΜΕΝΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΜΑΣΤΟΥ ΣΕ ΠΡΩΙΜΑ ΣΤΑΔΙΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο ρυθμός και το μέγεθος της οστικής απώλειας σε ασθενείς που λαμβάνουν αντικαρκινική θεραπεία για ορμονοεξαρτώμενο καρκίνο μαστού είναι μεγαλύτερος από τον ρυθμό της οστικής απώλειας μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών και μπορεί να αγγίξει το δεκαπλάσιο του ρυθμού της οστικής εναλλαγής φυσιολογικών ενηλίκων.

Η επίδραση των θεραπειών για τον ορμονοεξαρτώμενο καρκίνο μαστού στην οστική απώλεια, γίνεται είτε μέσω αναστολής της παραγωγής των στεροειδών του φύλου από τις γονάδες, είτε μέσω αναστολής της περιφερικής μετατροπής ανδρογόνων σε οιστρογόνα (αρωματοποίηση). Συμπληρωματικά κάποιες θεραπείες (πχ χημειοθεραπεία, ακτινοβολίες) έχουν άμεση επίδραση στον οστικό μεταβολισμό.

Ανεξάρτητα από τον παθογενετικό μηχανισμό, οι ασθενείς με καρκίνο μαστού είναι σε κίνδυνο για ανάπτυξη οστικής απώλειας από την αντικαρκινική θεραπεία (cancer treatment-induced bone loss (CTIBL)).

Κυριότερες κατηγορίες θεραπευτικών παραγόντων που χρησιμοποιούνται στον καρκίνο του μαστού και μηχανισμός της επίδρασης τους στον οστικό μεταβολισμό

1) ανάλογα της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών (GnRH analogs)

η χορήγησή τους προκαλεί παρατεταμένη διέγερση των γοναδοτρόφων κυττάρων της υπόφυσης με αποτέλεσμα την απευαισθητοποίηση (down regulation) των υποδοχέων GHRH, αναστολή παραγωγής LH και τελικά ανεπάρκεια γοναδοτροφινών.

2) Εκλεκτικοί τροποποιητές των οιστρογονικών υποδοχέων (Selective Estrogen Receptor Modulators-SERMs) : Ταμοξιφαίνη.

Η ταμοξιφαίνη εμποδίζει τη δράση των οιστρογόνων στους οιστρογονικούς υποδοχείς του μαστού. Ανάλογα με τον ιστό που δρά έχει αγωνιστική ή ανταγωνιστική δράση. Στα οστά δρα διαφορετικά στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες προκαλώντας μικρού βαθμού ελάττωση της οστικής πυκνότητας, απ' ό,τι στις μετεμμηνοπαυσιακές που προκαλεί αύξηση της οστικής πυκνότητας κατά τρόπο ανάλογο της ραλοξιφαίνης.

3) Αναστολείς της αρωματάσης (Aromatase inhibitors [AI]).

Αναστέλλουν τη δράση του ενζύμου αρωματάση που μετατρέπει τα ανδρογόνα σε οιστρογόνα (περιφερική μετατροπή). Οι αναστολείς της αρωματάσης έχουν αντικαταστήσει σε μεγάλο βαθμό την χρήση ταμοξιφαίνης, καθώς έχουν δείξει καλύτερη αποτελεσματικότητα και λιγότερες παρενέργειες όσον αφορά την ανάπτυξη καρκίνου του ενδομητρίου και τα θρομβοεμβολικά επεισόδια.

Καθώς όμως αναστέλλουν την περιφερική μετατροπή ανδρογόνων σε οιστρογόνα, μειώνουν τα επίπεδα αυτών σε πολύ χαμηλότερα από ό,τι σε μια φυσιολογική εμμηνόπαυση, με συνέπεια την εκσεσημασμένη οστική απώλεια και την μεγάλη αύξηση του κινδύνου κατάγματος.

Συγκεκριμένα, οι αναστολείς της αρωματάσης προκαλούν:

- 2-4 φορές μεγαλύτερη οστική απώλεια σε σχέση με την μετεμμηνοπαυσιακή.
- Αύξηση του απόλυτου κινδύνου κατάγματος κατά 10% στην πενταετία σε ελεγχόμενες τυχαιοποιημένες μελέτες (RCTs) .
- Αύξηση του πραγματικού κινδύνου κατάγματος 18-20% σε μελέτες πενταετούς παρακολούθησης (*real-world fracture risk : case-control studies, prescription based analysis, single center studies*) και σε πρόσφατη κλινική μελέτη .
- 2-3% περαιτέρω αύξηση του κινδύνου κατάγματος για κάθε έτος συνέχισης της αγωγής με αναστολείς της αρωματάσης πέραν της δεκαετίας.
- Τέλος, οι ασθενείς που υφίστανται κατάγμα που απαιτεί νοσηλεία παρουσιάζουν σχεδόν διπλάσια θνητότητα (HR 01.83) σε σχέση με τις ασθενείς με καρκίνο μαστού χωρίς κατάγμα.

Μετά από συνεργασία εγκρίτων ογκολογικών και επιστημονικών εταιρειών που ασχολούνται με τον οστικό μεταβολισμό και εκτίμηση όλων των νεότερων δεδομένων, δημοσιεύτηκαν πρόσφατα οι διεθνείς αναθεωρημένες οδηγίες για την διάγνωση και αντιμετώπιση του αυξημένου κινδύνου κατάγματος σε γυναίκες υπό αγωγή για ορμονοεξαρτώμενο καρκίνο μαστού σε πρώιμα στάδια.

Συγκριτικά με τις προηγούμενες αντίστοιχες οδηγίες του 2017, οι νεότερες ανανεωμένες οδηγίες έχουν σχέση με τους παράγοντες κινδύνου κατάγματος και την θεραπευτική αγωγή, στην συγκεκριμένη ομάδα των γυναικών καθώς και ειδικές οδηγίες για τις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Στις οδηγίες αυτές στηρίχθηκε το συγκεκριμένο πρωτόκολλο διάγνωσης και συνταγογράφησης.

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΤΑΓΜΑΤΟΣ ΣΕ ΠΡΩΗ ΜΕΤΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΕΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΥΠΟ ΑΓΩΓΗ ΓΙΑ ΟΡΜΟΝΟΕΞΑΡΤΩΜΕΝΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΜΑΣΤΟΥ ΣΕ ΠΡΩΙΜΑ ΣΤΑΔΙΑ

- Ο δείκτης FRAX δεν σχεδιάστηκε για να συμπεριλάβει την εκτίμηση του κινδύνου κατάγματος σε ασθενείς με καρκίνο μαστού, συνεπώς η επιλογή στον υπολογισμό της «δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης» για τις ασθενείς με καρκίνο μαστού που λαμβάνουν αγωγή με αναστολείς αρωματάσης, οδηγεί σε υποεκτίμηση του καταγματικού κινδύνου.
- Αντίθετα, σε συνδυασμό με την τιμή της οστικής πυκνότητας (BMD), οι δείκτες VFA και TBS φαίνεται να αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για κάταγμα σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες παρακολούθησης.

Παράγοντες κινδύνου που έχει βρεθεί να αυξάνουν τον κίνδυνο κατάγματος σε γυναίκες υπό αγωγή για ορμονοεξαρτώμενο καρκίνο μαστού σε πρώιμα στάδια:

- T-score $\leq -1,0$
- Προηγούμενο κάταγμα χαμηλής βίας
- Κάταγμα ισχίου γονέα
- Δύο ή περισσότερες πτώσεις τον τελευταίο χρόνο
- Σακχαρώδης διαβήτης 1 ή 2
- Ρευματοειδής αρθρίτιδα
- BMI $< 20 \text{ kg/m}^2$
- Ιστορικό λήψης κορτικοστεροειδών σε δόση $>7,5 \text{ mg}$ ισοδυνάμου πρεδνιζολόνης ημερησίως για περισσότερους από 3 μήνες
- Ενεργό κάπνισμα
- Χρήση οινοπνεύματος > 2 δόσεις/ημ.

Περιπτώσεις που οδηγούν σε αγωγή

1. Δύο ή περισσότερα «ΝΑΙ» στους παράγοντες κινδύνου
2. Ένα «ΝΑΙ» σε παράγοντα κινδύνου και T-score < -1,0
3. T-score < -2,0

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ: ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΟΣΤΙΚΗΣ ΑΠΩΛΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΥΞΗΜΕΝΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΤΑΓΜΑΤΟΣ ΣΕ ΠΡΟ Η ΜΕΤΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΕΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΥΠΟ ΑΓΩΓΗ ΓΙΑ ΟΡΜΟΝΟΕΞΑΡΤΩΜΕΝΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΜΑΣΤΟΥ ΣΕ ΠΡΩΙΜΑ ΣΤΑΔΙΑ

Γενικές αρχές θεραπείας

- 1) Όπως σε όλες τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες συνιστάται συστηματική άσκηση.
- 2) Σύσταση για ημερήσια πρόσληψη 1200 mg ασβεστίου και 800-1000 IU βιταμίνης D όπως στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Σε ηλικιωμένες γυναίκες, ή γυναίκες με μειωμένη φυσική δραστηριότητα και έκθεση στον ήλιο είναι δυνατόν να απαιτείται αυξημένη πρόσληψη αυτών των συστατικών. Σε αυτές γυναίκες με υψηλό κίνδυνο κατάγματος, συνιστάται προσδιορισμός των επιπέδων της βιταμίνης D και χορήγηση υψηλών δόσεων για την διόρθωση της έλλειψης/ανεπάρκειας. Για την συντήρηση των επαρκών επιπέδων σε γυναίκες που λαμβάνουν αγωγή με αναστολείς αρωματάσης συνιστάται καθημερινή χορήγηση 800-1000 (και έως 2000 σε ειδικές περιπτώσεις) IU βιταμίνης D.
- 3) Φαρμακευτική αγωγή: Σύμφωνα με σύγχρονα βιβλιογραφικά δεδομένα το Denosumab, το ζολεδρονικό οξύ, τα από του στόματος διφωσφονικά (ριζενδρονάτη, αλενδρονάτη, ιμπανδρονάτη), έχουν αποδείξει ευνοϊκή επίδραση στην οστική πυκνότητα σε γυναίκες που λαμβάνουν αγωγή με αναστολείς αρωματάσης.
Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μόνο το ζολεδρονικό οξύ (4mg/6μηνο) και το Denosumab (60mg/6μηνο), έχουν αποδείξει αποτελεσματικότητα στην πρόληψη του κατάγματος με ισχυρότερα δεδομένα για το Denosumab, ενώ τα διφωσφονικά έχουν δείξει αποτέλεσμα και στην πρόληψη της υποτροπής της νόσου. Στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μόνο το ζολεδρονικό οξύ (4mg/6μηνο), έχει αποδείξει αποτελεσματικότητα στην πρόληψη της οστικής απώλειας και πιθανώς στην υποτροπή της νόσου. Πρόσφατες μελέτες, υποστηρίζουν επιπρόσθετο όφελος αντικαρκινικής επίδρασης από την χορήγηση adjuvant αγωγής με διφωσφονικά σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ή σε γυναίκες με αναστολή της ωοθηκικής λειτουργίας με κατά 34% σχετική μείωση του κινδύνου οστικών μεταστάσεων και 17% σχετική μείωση του κινδύνου θανάτου από την νόσο, γεγονός που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στον σχεδιασμό της θεραπευτικής αγωγής.
Επισημαίνεται ότι οι συγκεκριμένες οδηγίες αφορούν την πρόληψη και θεραπεία της οστικής απώλειας και του κινδύνου κατάγματος και όχι την πρόληψη ή θεραπεία οστικών μεταστάσεων.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σε όλες τις ασθενείς προ- και μετεμμηνοπαυσιακές με αρχικά στάδια ορμονοεξαρτώμενου καρκίνου του μαστού που πρόκειται να λάβουν θεραπεία αναστολής οιστρογόνων πρέπει να γίνεται εκτίμηση παραγόντων κινδύνου για οστεοπορωτικό κάταγμα καθώς, βιοχημικός έλεγχος οστικού μεταβολισμού και έλεγχος με αρχική μέτρηση BMD με την μέθοδο DXA και εκτίμηση αν είναι δυνατόν με VFA και TBS [trabecular bone score (TBS) and vertebral fracture assessment (VFA)]

- Να δίνονται συστάσεις για σωματική άσκηση και επαρκή πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D.
- Θεραπευτική αγωγή με αντιοστεοκλαστικούς παράγοντες πρέπει να χορηγείται σε όλες τις ασθενείς με T-score < -2.0 ή με T-score < -1 SD με έναν επιπρόσθετο παράγοντα κινδύνου ή 2 παράγοντες κινδύνου (χωρίς BMD) για όλη την διάρκεια της αγωγής.
- Ασθενείς με T-score > -1 SD, χωρίς παράγοντες κινδύνου πρέπει να υποβάλλονται σε μέτρηση οστικής πυκνότητας ανά έτος. Σε περίπτωση ετήσιας οστικής απώλειας > 5% συνιστάται επανεκτίμηση για έναρξη αγωγής
- Ασθενείς που λαμβάνουν αντιοστεοκλαστική αγωγή πρέπει να υποβάλλονται σε μέτρηση οστικής πυκνότητας ανά διετία.
- Θεραπεία με διφωσφονικά για μία διετία μετά την διακοπή της αγωγής με denosumab, για την πρόληψη της οξείας οστικής απώλειας και καταγμάτων
- Στην περίπτωση προεμμηνοπαυσιακών γυναικών υπό αγωγή μόνο με ταμοξιφαίνη, συνιστάται αρχική εκτίμηση των παραγόντων κινδύνου και βιοχημικός έλεγχος και χορήγηση αντιοστεοπορωτικής αγωγής σε ασθενείς με Z-score < 2.0 SD ή σε περίπτωση Z-score μεταξύ -1.0 και -2.0 SD και ενός κατάγματος ευθραυστότητας.

ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΟΣΤΙΚΗΣ ΑΠΩΛΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΥΞΗΜΕΝΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΤΑΓΜΑΤΟΣ ΣΕ ΠΡΟ Η ΜΕΤΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΕΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΥΠΟ ΑΓΩΓΗ ΓΙΑ ΟΡΜΟΝΟΕΞΑΡΤΩΜΕΝΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΜΑΣΤΟΥ ΣΕ ΠΡΩΙΜΑ ΣΤΑΔΙΑ

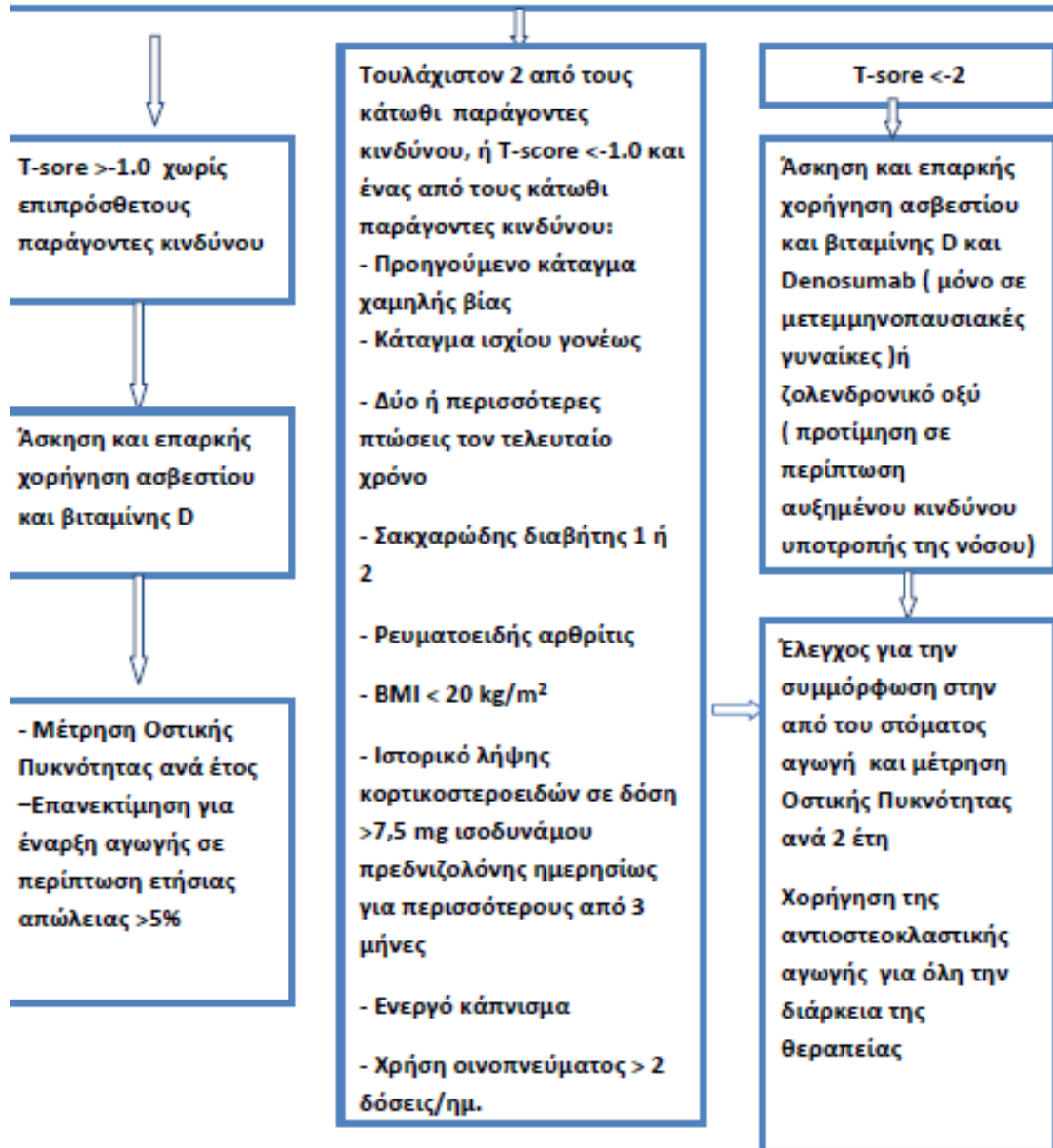
1) Εκτίμηση παραγόντων κινδύνου για οστεοπορωτικό κάταγμα σε όλες τις γυναίκες υπό ορμονοθεραπεία για καρκίνο μαστού, προ- και μετεμμηνοπαυσιακές

2) Βιοχημικός έλεγχος με Ca, PO₄, LF_s, TSH, κρεατινίνη, αλκαλική φωσφατάση, κρεατινίνη, αλβουμίνη ορού, GFR, 25-OH Vit D, Ca ούρων 24h και σε περίπτωση που αυτό απαιτείται PTH, ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων και αντιγλιανδινικά αντισώματα

3) Εκτίμηση με αρχική μέτρηση BMD με την μέθοδο DXA και εκτίμηση αν είναι δυνατόν με VFA και TBS [trabecular bone score (TBS) and vertebral fracture assessment (VFA)]

Ασθενείς με καρκίνο μαστού υπό ορμονοθεραπεία που χρήζουν θεραπευτικής αγωγής με Ζολεδρονικό οξύ ή Denosumab

- 1) προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με / ταμοξιφαίνη ή αναστολείς αρωματάσης και αναστολείς ωοθηκικής λειτουργίας
- 2) μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με αναστολείς αρωματάσης



- Προτεινόμενες δόσεις για το ζολεδρονικό οξύ :4mg/6μηνο και για το Denosumab :60mg/6μηνο.

- Στην περίπτωση προεμμηνοπαυσιακών γυναικών υπό αγωγή μόνο με ταμοξιφαίνη, συνιστάται αρχική εκτίμηση των παραγόντων κινδύνου και βιοχημικός έλεγχος και χορήγηση αντιοστεοπορωτικής αγωγής σε ασθενείς με Z-score <2.0 SD ή σε περίπτωση Z-score μεταξύ -1.0 και -2.0 SD και ενός κατάγματος ευθραυστότητας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Komal Waqas et al., Updated guidance on the management of cancer treatment-induced bone loss (CTIBL) in pre- and postmenopausal women with early-stage breast cancer, *Journal of Bone Oncology* 28 (2021).
- [2] T.A. Guise, Bone loss and fracture risk associated with cancer therapy, *Oncologist* 11 (2006) 1121–1131.
- [3] H.J. Kim, T.I. Yoon, H.D. Chae, et al., Concurrent gonadotropin-releasing hormone agonist administration with chemotherapy improves neoadjuvant chemotherapy responses in young premenopausal breast cancer patients, *J. Breast Cancer* 18 (2015) 365–370.
- [4] K.M. Nicks, T.W. Fowler, N.S. Akel, et al., Bone turnover across the menopause transition: the role of gonadal inhibins, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1192 (2010) 153–160.
- [5] P. Hadji, J.J. Body, M.S. Aapro, et al., Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-associated bone loss, *Ann. Oncol.* 19 (2008) 1407–1416.
- [6] A. Goldhirsch, J.N. Ingle, R.D. Gelber, et al., Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009, *Ann. Oncol.* 20 (2009) 1319–1329.
- [7] E.P. Winer, C. Hudis, H.J. Burstein, et al., American society of clinical oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004, *J. Clin. Oncol.* 23 (2005) 619–629.
- [8] G. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative, M. Dowsett, J.F. Forbes, et al., Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level metaanalysis of the randomised trials, *Lancet* 386 (2015) 1341–1352.
- [9] R. Coleman, J.J. Body, M. Aapro, et al., Bone health in cancer patients: ESMO clinical practice guidelines, *Ann. Oncol.* 25 (Suppl 3) (2014) iii124–iii137.
- [10] P. Hadji, Aromatase inhibitor-associated bone loss in breast cancer patients is distinct from postmenopausal osteoporosis, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 69 (2009) 73–82.
- [11] P. Hadji, Cancer treatment-induced bone loss in women with breast cancer, *Bonekey Rep.* 4 (2015)
- [12] Howell A1, Cuzick J, Baum M et al. ,Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer.
- [13] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *LANCET* 2005 Jan 1-7;365(9453):60-2.
- [14] M. Gnant, Denosumab and fracture risk in women with breast cancer – author's reply, *Lancet* 386 (2015) 2057–2058
- [15] M. Gnant, G. Pfeiler, P.C. Dubsy, et al., Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *Lancet* 386 (2015) 433–443.

- [16] H. Eidtmann, R. de Boer, N. Bundred, et al., Efficacy of zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 36-month results of the ZO-FAST Study, *Ann. Oncol.* (2010).
- [17] A. Brufsky, W.G. Harker, J.T. Beck, et al. The effect of zoledronic acid on aromatase inhibitor-associated bone loss in premenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: the Z-FAST study 5-year final follow-up [poster]. Presented at in: Proceedings of the 32nd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, 9–13 December 2009 (Abstr 4083). Available at: <http://www.posters2view.com/sabcs09/viewp.php?Nu=4083>. (Accessed 4 February 2010), 2009.
- [18] S.L. Hines, B. Mincey, T. Dentchev, et al., Immediate versus delayed zoledronic acid for prevention of bone loss in postmenopausal women with breast cancer starting letrozole after tamoxifen-N03CC, *Breast Cancer Res. Treat.* 117 (2009)603–609.
- [19] A. Llombart, A. Frassoldati, O. Paija, et al. Zoledronic acid prevents aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: E-ZO-FAST 36-month follow-up. Presented at: American Society of Clinical Oncology 2009 Breast Cancer Symposium; October 8–10; San Francisco, CA. Abstract 213, 2009. [85] C. Van Poznak, R.A. Hannon, J.R. Mackey, et al., Prevention of aromatase inhibitor-induced bone loss using risedronate: the SABRE trial, *J. Clin. Oncol.* 28 (2010) 967–975.
- [20] S.L. Greenspan, A. Brufsky, B.C. Lembersky, et al., Risedronate prevents bone loss in breast cancer survivors: a 2-year, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial, *J. Clin. Oncol.* 26 (2008) 2644–2652.
- [21] T. Saarto, L. Vehmanen, I. Elomaa, et al., The effect of clodronate and antioestrogens on bone loss associated with oestrogen withdrawal in postmenopausal women with breast cancer, *Br. J. Cancer* 84 (2001) 1047–1051.
- [22] S. Singh, J. Cuzick, R. Edwards, et al., Effect of anastrozole on bone mineral density after one year of treatment: results from bone sub-study of the International breast cancer intervention Study (IBIS-II), *Breast Cancer Res. Treat.* 106 (suppl 1) (2007) S9 (Abstract 28).
- [23] J.E. Lester, D. Dodwell, O.P. Purohit, et al., Prevention of anastrozole-induced bone loss with monthly oral ibandronate during adjuvant aromatase inhibitor therapy for breast cancer, *Clin. Cancer Res.* 14 (2008) 6336–6342.
- [24] C.B. Confavreux, A. Fontana, J.P. Guastalla, et al., Estrogen-dependent increase in bone turnover and bone loss in postmenopausal women with breast cancer treated with anastrozole. Prevention with bisphosphonates, *Bone* 41 (2007) 346–352.
- [25] R. Coleman, N. Bundred, R. de Boer, et al. Impact of zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: ZFAST, ZO-FAST, and E-ZO-FAST, in: Proceedings of the 32nd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX [abstract 4082], December 9–13 2009.
- [26] G. Rennert, M. Pinchev, N. Gronich, et al., Oral bisphosphonates and improved survival of breast cancer, *Clin. Cancer Res.* (2016).
- [27] N.D. Wagner-Johnston, J.A. Sloan, H. Liu, et al., 5-year follow-up of a randomized

controlled trial of immediate versus delayed zoledronic acid for the prevention of bone loss in postmenopausal women with breast cancer starting letrozole after tamoxifen: N03CC (Alliance) trial, Cancer 121 (2015) 2537–2543.

[28]Dhesy-Thind S, Fletcher GG, Blanchette PS, et al., Use of Adjuvant Bisphosphonates and Other Bone-Modifying Agents in Breast Cancer: A Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline, J Clin Oncol. 18 (2017) 2062-2081

ΝΟΣΟΣ Paget

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νόσος Paget's (παραμορφωτική οστεΐτιδα (osteitis deformans) είναι μια χρόνια οστική νόσος που μπορεί να προσβάλει ένα ή περισσότερα οστά. Στα αρχικά στάδια της νόσου, υπάρχει αύξηση της οστικής απορρόφησης προκαλούμενη από υπερμεγέθεις οστεοκλάστες, που στην συνέχεια ακολουθείται από αυξημένη οστεοβλαστική δραστηριότητα και αύξηση της οστικής παραγωγής με συνέπεια την άναρχη παραγωγή οστού. Σε προχωρημένα στάδια, υπάρχει μειωμένη δραστηριότητα των οστικών κυττάρων και διαταραχή της δομής του οστού με εναλλαγή αραιωτικών και σκληρυντικών περιοχών. Η διαταραγμένη αυτή οστική δομή μπορεί να προκαλέσει αύξηση του μεγέθους των οστών και σκελετική παραμόρφωση ειδικά στα οστά που υπόκεινται σε μεγάλες φορτίσεις.

-Σύμφωνα με την βιβλιογραφία, υπάρχει κληρονομική προδιάθεση για την νόσο σε ποσοστό που κυμαίνεται στις διάφορες μελέτες από 5-40 % και φαίνεται ότι κληρονομείται με επικρατούντα αυτοσωμικό χαρακτήρα. Η νόσος έχει σχετιστεί με την εξάλειψη του γονιδίου Sequestosome 1 στο χρωμόσωμα 5. Άλλα γονίδια που εμπλέκονται στην έκφραση των οστεοκλαστών, έχουν επίσης ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση της νόσου.

Η συχνότητα της νόσου σε άνδρες και γυναίκες είναι παρόμοια με ελαφρά υπεροχή για τους άνδρες. Εμφανίζεται μετά την ηλικία των 40 ετών και η συχνότητα αυξάνεται με την πάροδο της ηλικίας. Προσβάλει ποσοστό 1,5 - 8% του γενικού πληθυσμού ανάλογα με την ηλικία και την χώρα, με συχνότερη εμφάνιση στις χώρες της Δυτικής Ευρώπης, Βόρειας Αμερικής, Αυστραλία και Νέα Ζηλανδία.

Η συνηθέστερες εκδηλώσεις της νόσου είναι ο πόνος και η παραμόρφωση του οστού. Μπορεί να προσβληθούν ένα ή περισσότερα οστά. Ο πόνος εμφανίζεται συνήθως σε προχωρημένα στάδια της νόσου και στα οστά που φέρουν το βάρος (πχ οστεολυτικές εστίες στο μηριαίο). Εναλλακτικά μπορεί να οφείλεται σε οστεοαρθρίτιδα των αρθρώσεων που εφάπτονται στις περιοχές με οστικής βλάβης, είτε λόγω της οστικής βλάβης, είτε λόγω διαταραχής των φορτίων στην άρθρωση από την παραμόρφωση του οστού. Τα κατάγματα ευθραυστότητας, λόγω της μείωσης της οστικής αντοχής του προσβεβλημένου οστού είναι επίσης μία από τις συχνότερες εκδηλώσεις της νόσου.

Σπανιότερες εκδηλώσεις της νόσου περιλαμβάνουν :

- νευρολογικές επιπλοκές
- καρδιαγγειακές επιπλοκές
- μεταβολικές διαταραχές
- νεοπλάσματα (σαρκώματα, γιγαντοκυτταρικοί όγκοι)

Η διάγνωση της νόσου γίνεται συνήθως με απλή ακτινογραφία. Το σπινθηρογράφημα των οστών μπορεί να βοηθήσει στην διαπίστωση της έκτασης της νόσου, ενώ σε ειδικές περιπτώσεις μπορεί να απαιτείται αξονική ή μαγνητική τομογραφία (νευρολογικές επιπλοκές, κατάγματα, υποψία εξαλλαγής). Βιοψία οστού απαιτείται σπανιότατα.

Μετά την διάγνωση ο προσδιορισμός των επιπέδων της αλκαλικής φωσφατάσης η όποτε απαιτείται του οστικού κλάσματος αυτής, χρησιμεύουν στην εκτίμηση της δραστηριότητας της νόσου ή της ανταπόκρισης στην θεραπευτική αγωγή.

Τα διφωσφονικά θεωρούνται η θεραπεία εκλογής για την νόσο.

Η ομάδα εργασίας προτείνει συγκεκριμένη μεθοδολογία διαγνωστικής προσέγγισης και συγκεκριμένο αλγόριθμο φαρμακευτικής αντιμετώπισης για την νόσο Paget, σύμφωνα με τα σύγχρονα βιβλιογραφικά δεδομένα.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

Διάγνωση/παρακολούθηση όχι νωρίτερα από έξι μήνες πλην των αιματολογικών εξετάσεων

Βασικές εξετάσεις

- Απλές ακτινογραφίες
- Αιματολογικές εξετάσεις (ολική αλκαλική φωσφατάση ορού, οστικό κλάσμα αλκαλικής φωσφατάσης)
- Σπινθηρογράφημα οστών

Σε ειδικές περιπτώσεις

- Αξονική ή Μαγνητική τομογραφία
- Βιοψία οστού

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- **Ενδοφλέβια έγχυση Ζολεδρονικού οξέος 5 mg εφ άπαξ**, ακολουθούμενη από τουλάχιστον 1000 mg στοιχειακού ασβεστίου ημερησίως τουλάχιστον για τις πρώτες 10 ημέρες. Μετά από την 1^η έγχυση Ζολεδρονικού οξέος σε ασθενείς με νόσο Paget's παρατηρείται μακρά περίοδος ύφεσης της νόσου στους περισσότερους ασθενείς.
 - Στις περιπτώσεις υποτροπής της νόσου όπως αυτή καθορίζεται από το εντοπισμένο άλγος, τα αυξημένα επίπεδα της αλκαλικής φωσφατάσης ή τις απεικονιστικές εξετάσεις, συνιστάται εκ νέου ενδοφλέβια χορήγηση 5 mg Ζολεδρονικού οξέος όχι νωρίτερα από έξι μήνες από την πρώτη έγχυση.
- **Ριζεδρονάτη 30 mg tablet ημερησίως από το στόμα για 2 μήνες.**
 - Στις περιπτώσεις υποτροπής της νόσου, όπως αυτή καθορίζεται από το εντοπισμένο άλγος, τα αυξημένα επίπεδα της αλκαλικής φωσφατάσης ή τις απεικονιστικές εξετάσεις, συνιστάται εκ νέου χορήγηση του ίδιου θεραπευτικού σχήματος όχι νωρίτερα από δύο μήνες μετά την διακοπή της αρχικής θεραπείας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Singer F, Bone H, Hosking D, et al. Paget's Disease of Bone: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline J Clin Endocrinol Metab, December 2014; 99(12):4408–4422
2. Reid I, Miller P, Lyles K, et al. Comparison of a Single Infusion of Zoledronic Acid with Risedronate for Paget's Disease N Engl J Med. 2005;353(9):898-90
3. Altman R, et al. Comparative study of alendronate versus etidronate for the treatment of Paget's disease of bone. N Engl J Clin Endocrinol Metab. 1996;81(3):961-7.
4. Brown JP, Siris ES, et al. A randomized, double-blind comparison of risedronate and etidronate in the treatment of Paget's disease of bone. Paget's Risedronate/Etidronate Study Group. Am J Med. 1999;106(5):513-20.