

# Παιδιατρικά Νοσήματα και Σκελετός

**Σοφία Σακκά**

Παιδοενδοκρινολόγος- Παιδοδιαβητολόγος  
Εξειδικευμένη σε μεταβολικά νοσήματα οστών

Ακαδημαϊκή Υπότροφος , Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής  
Πανεπιστημίου Αθηνών

Συνεργάτης Νοσοκομείου Μητέρα

Honorary Senior Lecturer, King's College London

18/3/23 Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών,  
Βιβλιογραφική Ενημέρωση



# Emerging therapies for the treatment of rare pediatric bone disorders

Kathryn M. Thrailkill\*, Evangelia Kalaitzoglou and John L. Fowlkes

Front Pediatr. 2022 Oct 11;10:1012816.

doi: [10.3389/fped.2022.1012816](https://doi.org/10.3389/fped.2022.1012816).

**Review**

 **frontiers** | Frontiers in **Pediatrics**

# Εγκεκριμένες θεραπείες για 3 μονογονιδιακά νοσήματα

## ASFOTASE ALFA

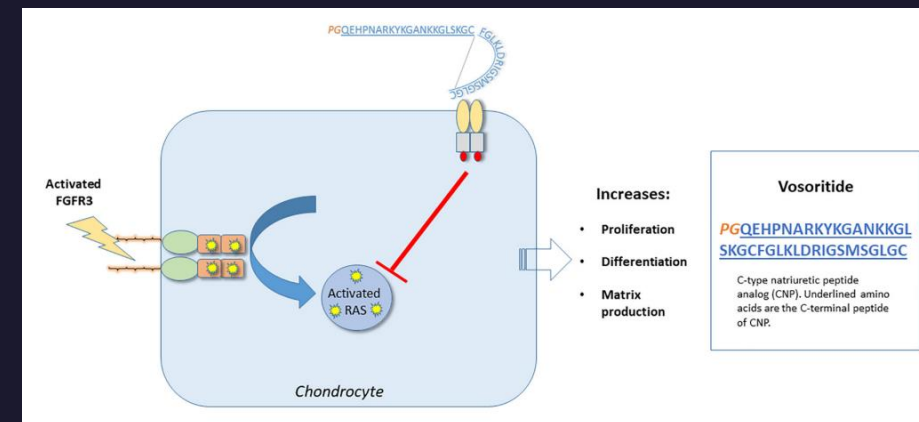
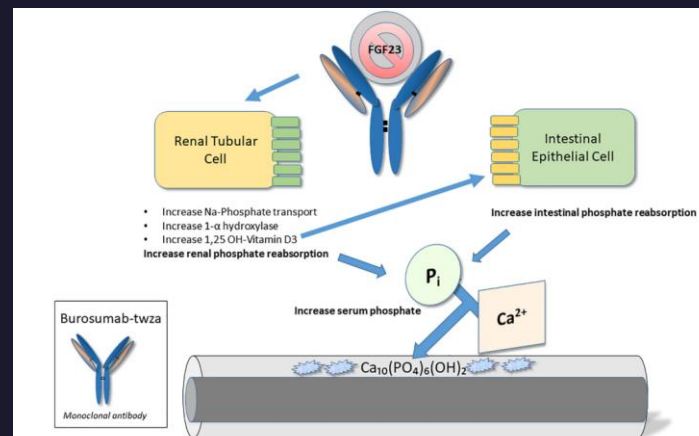
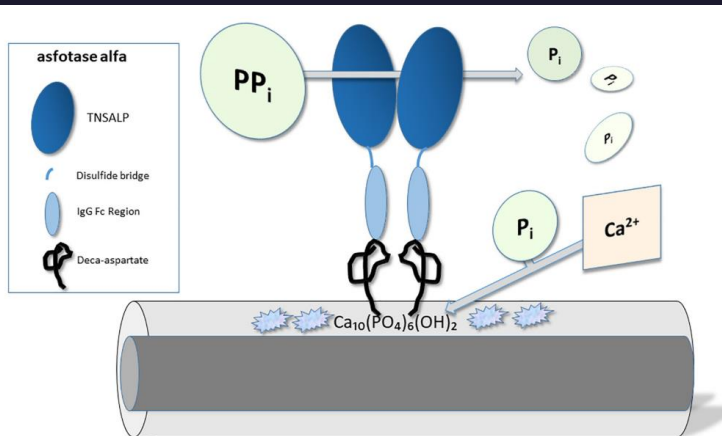
- Υποφωσφατασία
- Μετάλλαξη σε ALPL
- Ένζυμο tissue non-specific alkaline phosphatase (TNSALP) καταλύει την αποδόμηση του πυροφωσφορικού (PP<sub>i</sub>) σε ανόργανο φωσφόρο (P<sub>i</sub>) που συνδέεται με Ca, σχηματίζει υδροξυαπατίτη □ επιμετάλλωση οστών.

## BUROSUMAB

- Φυλοσύνδετη υποφωσφαταιμική ραχίτιδα (XLH)
- Μετάλλαξη σε PHEX
- Μονοκλωνικό αντίσωμα που αναστέλλει τη δράση του FGF23 στα νεφρά → αύξηση επαναρρόφησης P<sub>i</sub> στα νεφρά και στο έντερο

## VOSORITIDE

- Αχονδροπλασία
- Μετάλλαξη σε FGFR3
- Ανάλογο C-νατριουρητικού πεπτιδίου (CNP). Συνδέεται με υποδοχέα CNP (NRP2) αναστέλλοντας το σήμα του FGFR3 → πολλαπλασιασμός και διαφοροποίηση χονδροκυττάρων

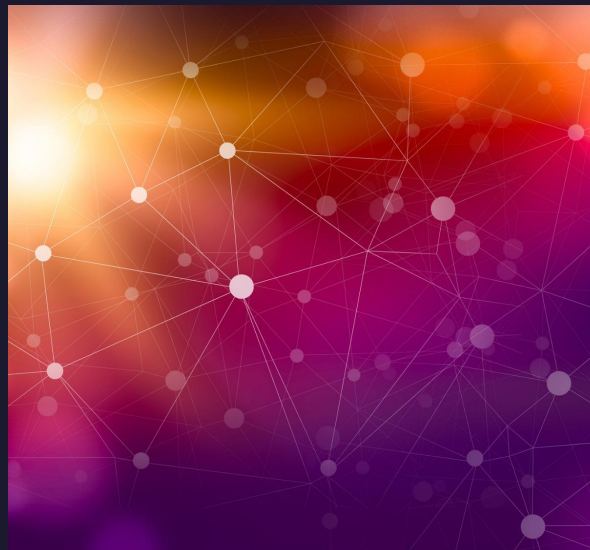


# Υποφωσφατασία

## ΚΛΙΝΙΚΟΙ ΥΠΟΤΥΠΟΙ

1. **Περιγεννητική θανατηφόρος:** 100% θάνατος ενδομητρίως ή σε γέννηση, σοβαρή υπομετάλλωση οστών, υποπλαστικοί πνεύμονες, σοβαρή αναπν.δυσχέρεια
2. **Περιγεννητική καλοήθης:** αναγνώριση σε προγεννητικό US, φτωχή επιμετάλλωση οστών, βραχεία άκρα, βελτίωση μετά τη γέννηση
3. **Βρεφική:** διάγνωση <6 μηνών. Υπομετάλλωση οστών, ραχίτιδα, υποτονία, μυική αδυναμία, υπερασβεστιαμία, νεφρασβέστωση, κρανιοσυνόστωση, επιληψία εξαρτώμενη από B6
4. **Παιδική:** διάγνωση >6 μηνών. ήπια σοβαρή. Σκελετικά άλγη, ραχίτιδα, κατάγματα, μυική αδυναμία, χαμηλό ανάστημα, πρόωρη απώλεια δοντιών

5. **Ενηλίκων:** διάγνωση >18 ετών. Οστεομαλακία, υποτροπιάζοντα κατάγματα, μυοσκελετικά άλγη, αρθροπάθεια, χονδρασβέστωση
6. **Οδοντο-υποφωσφατασία:** μόνο πρόωρη απώλεια δοντιών



## ΕΠΙΠΤΩΣΗ

- Ευρώπη: 1:300.000
- Ν. Αμερική: 1:100.000

## ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ

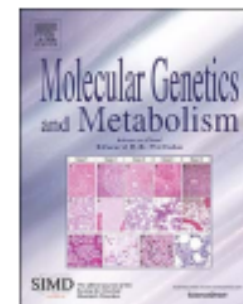
- Χαμηλή ALP
- Αυξημένη PEA ούρων
- Αυξημένο PLP (B6) πλάσματος



Contents lists available at ScienceDirect

## Molecular Genetics and Metabolism

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ymgme](http://www.elsevier.com/locate/ymgme)



Review article

### Monitoring guidance for patients with hypophosphatasia treated with asfotase alfa

Priya S. Kishnani<sup>a,\*,1</sup>, Eric T. Rush<sup>b,1</sup>, Paul Arundel<sup>c</sup>, Nick Bishop<sup>d</sup>, Kathryn Dahir<sup>e</sup>, William Fraser<sup>f</sup>, Paul Harmatz<sup>g</sup>, Agnès Linglart<sup>h</sup>, Craig F. Munns<sup>i,j</sup>, Mark E. Nunes<sup>k</sup>, Howard M. Saal<sup>l</sup>, Lothar Seefried<sup>m</sup>, Keiichi Ozono<sup>n,1</sup>



# Φυλοσύνδετη υποφωσφαταιμική ραχίτιδα (XLH)

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

1. Ραχίτιδα
2. Ραιβογονία ή Βλαιογονία
3. Βάδισμα δίκην πάπιας
4. Χαμηλό ανάστημα
5. Οστικά άλγη- κόπωση
6. Οδοντικά αποστήματα
7. Κρανιοσυνοστέωση

## ΕΠΙΠΤΩΣΗ

4-5:100.000

20% de novo



## ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΑ

- Εικόνα ραχίτιδας σε γόνατα-καρπούς

## ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ

- Χαμηλός P μετά τον 3-4<sup>ο</sup> μήνα ζωής
- Χαμηλή ή ακατάλληλα φυσιολογική 1,25 Vitamin D
- Ψηλή ALP, FGF23



POSITION PAPER

## Clinical practice guidelines for paediatric X-linked hypophosphataemia in the era of burosumab

Jessica L Sandy,<sup>1</sup> Peter J Simm ,<sup>2,3,4</sup> Andrew Biggin,<sup>1,5</sup> Christine P Rodda,<sup>4,6</sup> Christie-Lee Wall,<sup>1</sup> Aris Siafarikas ,<sup>7,8,9</sup> and Craig F Munns<sup>10,11</sup>

<sup>1</sup>Institute of Endocrinology and Diabetes, Children's Hospital at Westmead, <sup>5</sup>Discipline of Child and Adolescent Health, University of Sydney, Sydney, New South Wales, <sup>2</sup>Department of Endocrinology and Diabetes, Royal Children's Hospital, <sup>3</sup>Centre for Hormone Research, Murdoch Children's Research Institute, <sup>4</sup>Department of Paediatrics, University of Melbourne, <sup>6</sup>Australian Institute for Musculoskeletal Research, Melbourne, Victoria, <sup>7</sup>Department of Endocrinology and Diabetes, Perth Children's Hospital, <sup>8</sup>Division of Paediatrics, Medical School and Telethon Kids Institute, University of Western Australia, Perth, <sup>9</sup>Institute for Health Research, University of Notre Dame, Fremantle, Western Australia, <sup>10</sup>Child Health Research Centre, Faculty of Medicine, The University of Queensland and <sup>11</sup>Department of Endocrinology and Diabetes, Queensland Children's Hospital, Brisbane, Queensland, Australia

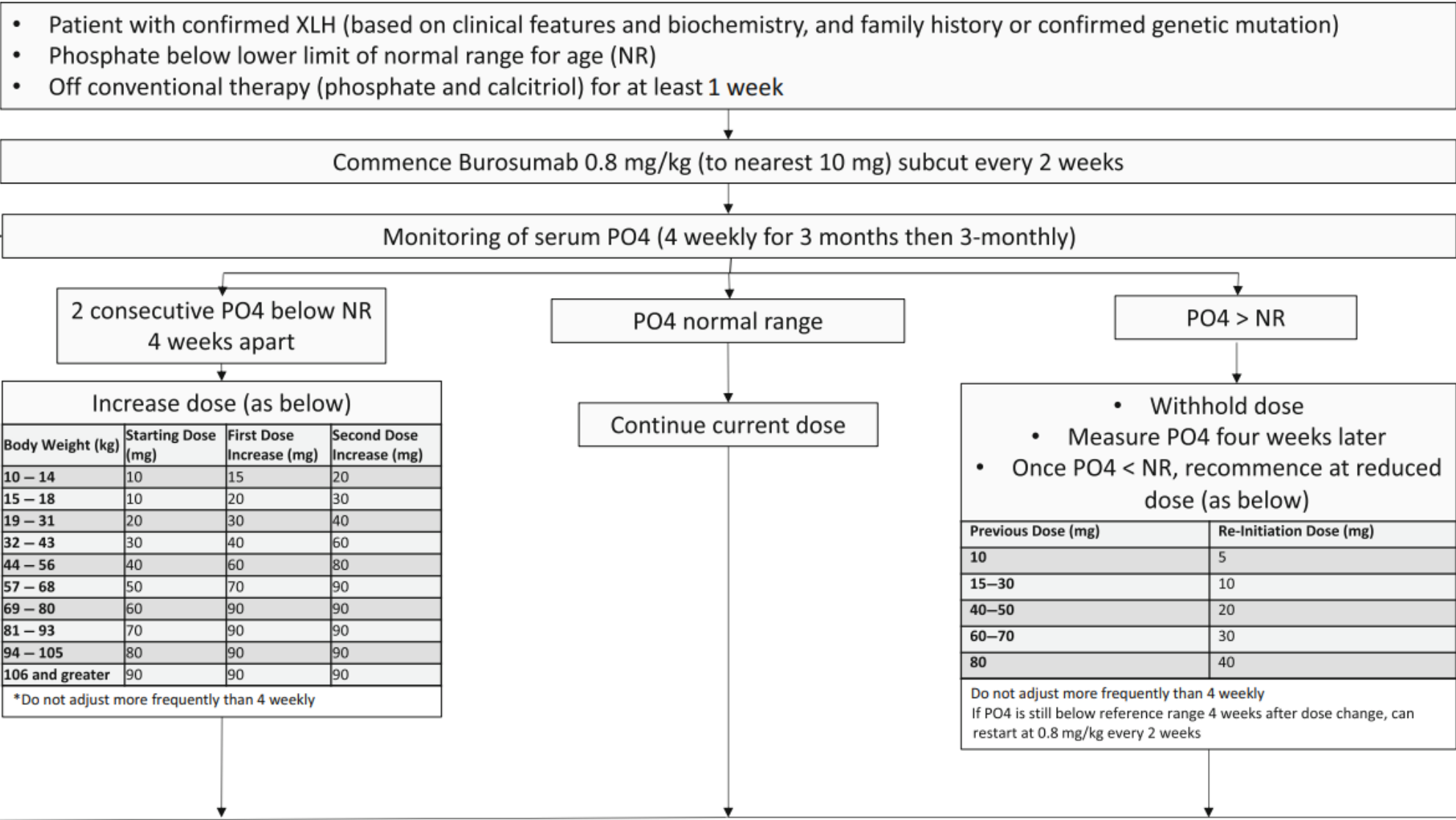
# Recommended Schedule of assessments in children with XLH on Burosumab

**Table 4** Recommended schedule of assessments in children with XLH treated with Burosumab

Stage	Screening	Initial 12 weeks			3 monthly follow-up †							
		Day of first injection	W4	W8	W12	M6	M9	M12	M15	M18	M21	M24
Written consent	X											
Auxology	X				X	X	X	X	X	X	X	X
DXA/pQCT (if available)	X							X				X
Renal USS	X							X				X
Dental review	X (with OPG)					X		X		X		X
AP X-ray knees and wrist	X							X				X
Serum calcium, PO <sub>4</sub> , Mg, ALP, albumin,	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
UEC	X				X	X		X		X		X
PTH	X				X	X		X		X		X
25 OH Vit D	X					X		X		X		X
1,25 dihydrox Vit D	X					X		X		X		X
Urine Ca:Cr ratio	X				X	X		X		X		X
Pregnancy test‡	X											
6MWT	X							X				X

† After 24 months remain on 3 monthly follow up protocol. ‡ Post-menarchial females. PO<sub>4</sub> and ALP levels need to be considered alongside appropriate age and gender matched reference ranges. 6MWT, 6 min walk test; ALP, alkaline phosphatase; AP, anterior–posterior; DXA, dual-energy X-ray absorptiometry; Mg, magnesium; PO<sub>4</sub>, phosphate; pQCT, peripheral quantitative computed tomography; PTH, parathyroid hormone; UEC, urea and electrolytes.

# Guide to dose adjustments



# Αχονδροπλασία

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

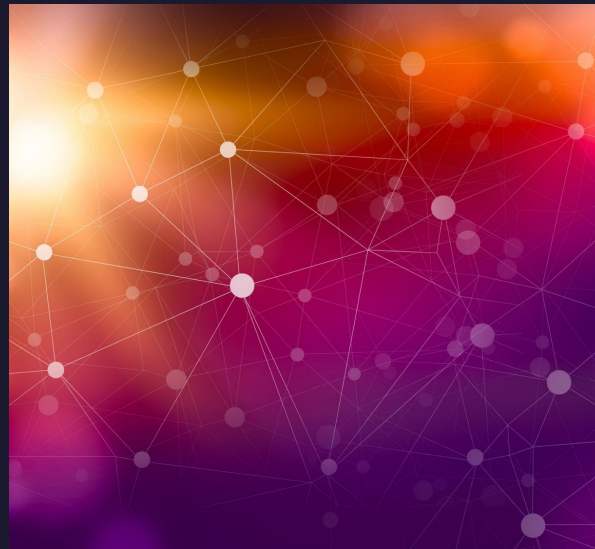
1. Ασύμμετρο χαμηλό ανάστημα.  
Άνδρες 130εκ, γυναίκες 125εκ
2. Ριζομελική βράχυνση άκρων
3. Προέχον μέτωπο, καθίζητη βάση ρινός, trident δάχτυλα
4. Θωρακοσφυϊκή κύφωση (βρέφη) μετά λόρδωση
5. Υποτονία βρεφών
6. Υπερευλυγισία αρθρώσεων, αλλά δυσκαμψία αγκώνων
7. Στένωση ινιακού τρήματος
8. Άπνοιες (κεντρικές-περιφερικές)
9. Συχνές ωτίτιδες, μειωμένη ακοή

## ΕΠΙΠΤΩΣΗ

1:15-30.000

80-90% de novo

Λοιπά: με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο



## ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΑ

- ευρύς θόλος και μικρή βάση κρανίου
- στένωση ινιακού τρήματος,
- μειωση απόστασης μεσοσπονδυλικών αποφύσεων (interpedicular distance)
- Λεκάνη τύπου ποτηριού σαμπάνιας, επιπέδωση λαγόνιων αποφύσεων, στενές ιεροισχιακές εγκοπές
- άκρα: ριζομελική βράχυνση, μεταφυσιακή διεύρυνση, trident fingers, ίσο μήκος δακτύλων

# CONSENSUS STATEMENT





## International Consensus Statement on the diagnosis, multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia

*Ravi Savarirayan<sup>1</sup>, Penny Ireland<sup>2</sup>, Melita Irving<sup>3</sup>, Dominic Thompson<sup>4</sup>, Inês Alves<sup>5</sup>, Wagner A. R. Baratela<sup>6</sup>, James Betts<sup>7</sup>, Michael B. Bober<sup>8</sup>, Silvio Boero<sup>9</sup>, Jenna Briddell<sup>8</sup>, Jeffrey Campbell<sup>8</sup>, Philippe M. Campeau<sup>10</sup>, Patricia Carl-Innig<sup>11</sup>, Moira S. Cheung<sup>3</sup>, Martyn Cobourne<sup>12</sup>, Valérie Cormier-Daire<sup>13</sup>, Muriel Deladure-Molla<sup>13</sup>, Mariana del Pino<sup>14</sup>, Heather Elphick<sup>15</sup>, Virginia Fano<sup>14</sup>, Brigitte Fauroux<sup>13</sup>, Jonathan Gibbins<sup>3</sup>, Mari L. Groves<sup>16</sup>, Lars Hagenäs<sup>17</sup>, Therese Hannon<sup>18</sup>, Julie Hoover-Fong<sup>16,19</sup>, Morrys Kaisermann<sup>20</sup>, Antonio Leiva-Gea<sup>21</sup>, Juan Llerena<sup>22</sup>, William Mackenzie<sup>8</sup>, Kenneth Martin<sup>23</sup>, Fabio Mazzoleni<sup>24</sup>, Sharon McDonnell<sup>18</sup>, Maria Costanza Meazzini<sup>25</sup>, Josef Milerad<sup>17</sup>, Klaus Mohnike<sup>26</sup>, Geert R. Mortier<sup>27</sup>, Amaka Offiah<sup>15,28</sup>, Keiichi Ozono<sup>29</sup>, John A. Phillips III<sup>30</sup>, Steven Powell<sup>18</sup>, Yosha Prasad<sup>3</sup>, Cathleen Raggio<sup>31</sup>, Pablo Rosselli<sup>32</sup>, Judith Rossiter<sup>33</sup>, Angelo Selicorni<sup>34</sup>, Marco Sessa<sup>35</sup>, Mary Theroux<sup>8</sup>, Matthew Thomas<sup>18</sup>, Laura Trespedi<sup>36</sup>, David Tunkel<sup>16</sup>, Colin Wallis<sup>4</sup>, Michael Wright<sup>18</sup>, Natsuo Yasui<sup>37</sup> and Svein Otto Fredwall<sup>38,39</sup>*



**BRIEF COMMUNICATION**

# Safe and persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia: 2-year results from an open-label, phase 3 extension study

Ravi Savarirayan<sup>1</sup>  , Louise Tofts<sup>2</sup>, Melita Irving<sup>3</sup>, William R. Wilcox<sup>4</sup>, Carlos A. Bacino<sup>5</sup>, Julie Hoover-Fong<sup>6</sup>, Rosendo Ullot Font<sup>7</sup>, Paul Harmatz<sup>8</sup>, Frank Rutsch<sup>9</sup>, Michael B. Bober<sup>10</sup>, Lynda E. Polgreen<sup>11</sup>, Ignacio Ginebreda<sup>12</sup>, Klaus Mohnike<sup>13</sup>, Joel Charrow<sup>14</sup>, Daniel Hoernschemeyer<sup>15</sup>, Keiichi Ozono<sup>16</sup>, Yasemin Alanay<sup>17</sup>, Paul Arundel<sup>18</sup>, Yumiko Kotani<sup>19</sup>, Natsuo Yasui<sup>19</sup>, Klane K. White<sup>20</sup>, Howard M. Saal<sup>21</sup>, Antonio Leiva-Gea<sup>22</sup>, Felipe Luna-González<sup>22</sup>, Hiroshi Mochizuki<sup>23</sup>, Donald Basel<sup>24</sup>, Dania M. Porco<sup>25</sup>, Kala Jayaram<sup>25</sup>, Elena Fishelva<sup>26</sup>, Alice Huntsman-Labed<sup>26</sup> and Jonathan R. S. Day<sup>26</sup>

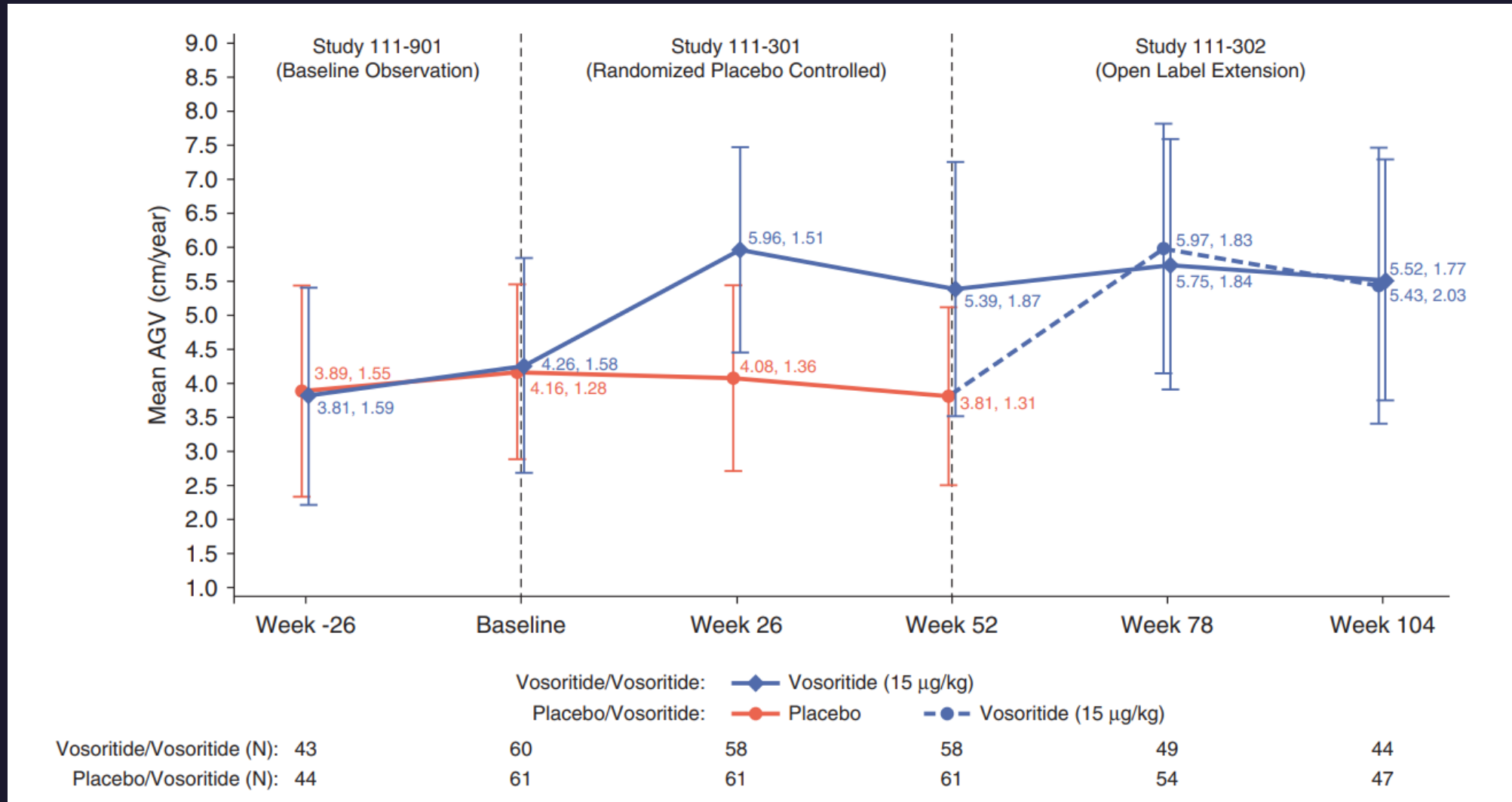
# Phase 3 Extension study

- 121 παιδιά με αχονδροπλασία 5-18 ετών
- 6 μήνες μελέτη παρατήρησης
- 52 εβδομάδες διπλή- τυφλή, placebo-controlled μελέτη (έλαβαν placebo ή 15μg/kg/d vosoritide)
- 1 έτος open label μελέτη επέκτασης, όλοι οι ασθενείς έλαβαν vosoritide 15μg/kg/d

Savarirayan et al. Genetics in Medicine (2021) 23:2443–2447



# Mean annualised growth velocity in 6-month intervals

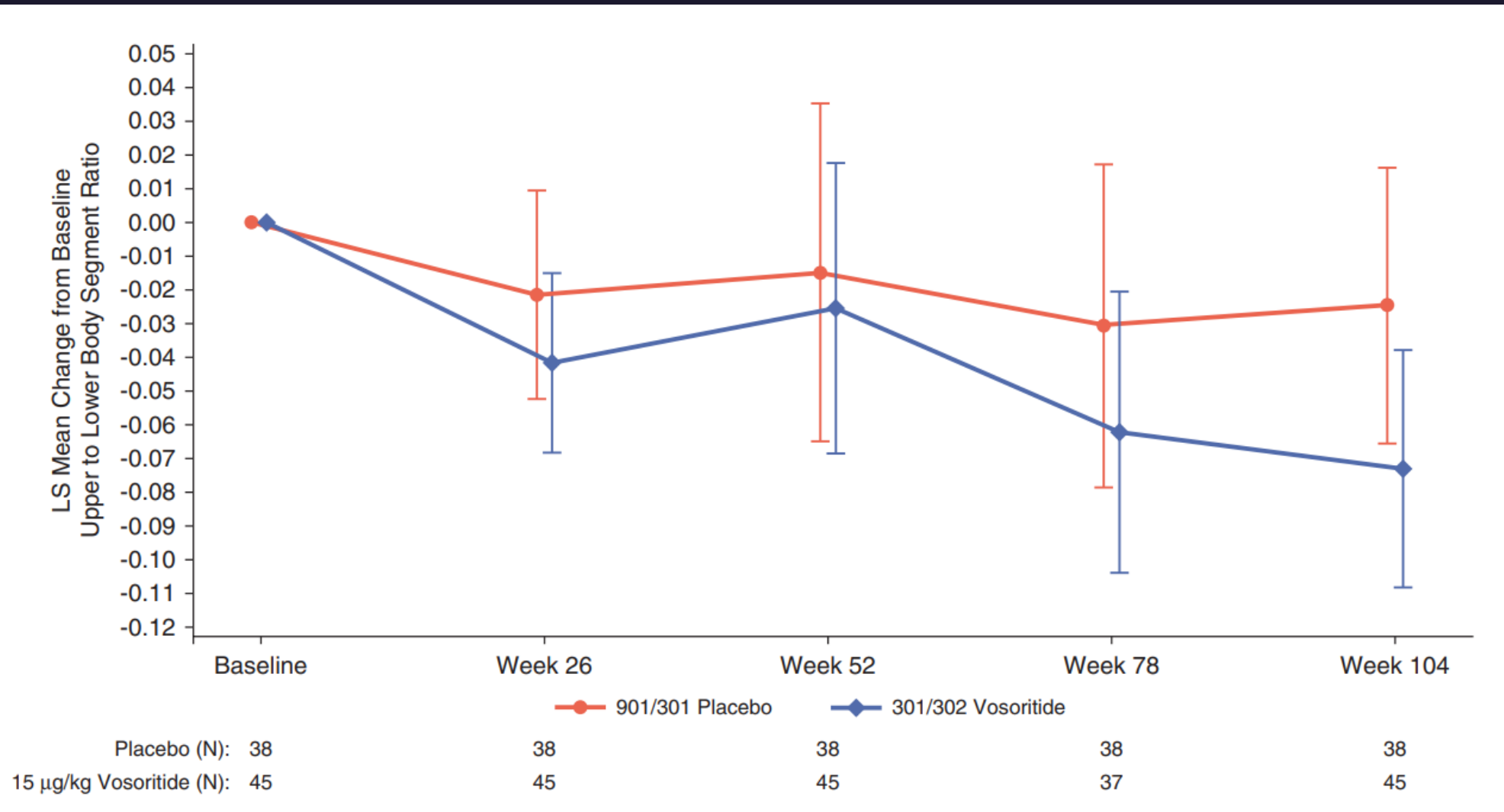


Savarirayan et al.  
 Genetics in Medicine  
 (2021) 23:2443–2447;



Διαφορά σε ύψος vosoritide- placebo: 1<sup>ος</sup> χρόνος: 1,73εκ 2<sup>ος</sup> χρόνος: 1,79εκ κέρδος σε 2έτη: 3,52εκ

# Mean change in upper to lower body segment ratio in 6-month intervals



# Συμπεράσματα

- Το vosoritide βελτίωσε το ρυθμό αύξησης σε παιδιά με αχονδροπλασία κατά 1,73 εκ/έτος.
- Η θετική επίδραση στο ύψος και στη μείωση της δυσαναλογίας εξακολούθησε και τον 2<sup>ο</sup> χρόνο.
- Καλά ανεκτό, χωρίς σοβαρές ΑΕ.
- Αναμένονται αποτελέσματα από επίδραση σε εφηβικό ρυθμό αύξησης και σε επιπλοκές αχονδροπλασίας



Savarirayan et al. *Genetics in Medicine* (2021) 23:2443–2447; <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01287-7>

TABLE 1 Overview of emerging therapies.

Drug name	Brand name/ Manufacturer/ (FDA approval)	Clinical indication	Pediatric dosing and frequency		Route	Pediatric adverse reactions/ Warnings/ Precautions	Drug interaction(s)
Asfotase alfa	STRENSIQ®/ Alexion Pharmaceuticals, Inc.; New Haven, CT (2015)	<b>Hypophosphatasia</b> (perinatal/ infantile-, and childhood-onset subtypes)	2 mg/kg, 3× per week, or 1 mg/kg, 6× per week		SQ <sup>1</sup> injection	ISRs; hypersensitivity; lipodystrophy; ectopic calcifications; possible immunogenicity	Possible interference with laboratory test results
Burosumab- twza	CRYSVITA®/ Ultragenyx Pharmaceuticals, Inc.; Novato, CA (2018)	<b>X-linked Hypophosphatemia</b> (pediatric and adult, ≥6 months of age)	0.8 mg/kg, rounded to nearest 10 mg; administered every 2 weeks		SQ injection	ISRs; hypersensitivity; cough; GI symptoms; extremity pain/myalgia/spasms; dental disease; hyperphosphatemia/ risk of nephrocalcinosis	Contraindicated with concomitant use of phosphate or Vitamin D analogs, due to risk of hyper-phosphatemia Possible interference with FGF-23 assays <sup>#</sup>
Vosoritide	VOXZOGO™/ BioMarin Pharmaceuticals, Inc.; San Rafael, CA (2021)	<b>Achondroplasia</b> (≥5 years of age with open epiphyses)	Weight (kg)	Dose (mg)	SQ injection Once Daily	ISRs; GI symptoms; arthralgia; hypotension (warning); ear pain; influenza; dizziness; fatigue; seasonal allergy; dry skin; potential for immunogenicity	<i>In vitro</i> studies show that vosoritide does not inhibit or induce Cytochrome P450 enzymes. No clinical studies evaluating drug interactions of vosoritide have been conducted

# Παρακολούθηση

## ΥΠΟΦΩΣΦΑΤΑΣΙΑ

- Εξετάσεις για ALP, PLP, PEA, Ca, P, ηλεκτρολύτες, BUN, Cr, τρανσαμινάσες, 25 OH-vitamin D, Ca/Cr ούρων σε χρόνο 0, 1 και μετά ανά 3, 6 ή 12 μήνες.
- Σε διάγνωση skeletal survey. Μετά περιοδικά Αα καρπού, γόνατος, θώρακα
- DXA ανά 2 έτη
- Παρακολούθηση αύξησης/διατροφής ανά 3 μήνες ως 4 ετών και μετά ανά 6 μήνες
- Περιοδικά εκτίμηση από OT, PT, 6MWT, QOL



## ΧΛΗ

- Εξετάσεις για P ορού νηστείας και TmP/GFR στις 2, 4, 8, 12 εβδ
- Ca, Cr, PTH, ALP, P νηστείας, Ca/Cr ούρων κάθε 1-3 μήνες ως <5 ετών και κάθε 3-6 μήνες για 5-19 ετών. 1,25-VitD/2 έτη και 25-VitD/έτος
- Αα καρπού/ γόνατος 6 μήνες μετά την έναρξη και μετά ανά 1-2 έτη
- US NOK ανά 1-2 έτη
- PT εκτίμηση ανά έτος με 6MWT, timed up and go, κα. QOL
- Οδοντιατρική εκτίμηση/6 μήνες

## ΑΧΟΝΔΡΟΠΛΑΣΙΑ

- Καταγραφή ύψους, βάρους, ΠΚ σε καμπύλες αχονδροπλασίας. Σωματομετρικά ανά 3-6 μήνες με προσαρμογή δόσης
- MRI ΑΜΣΣ- εγκεφάλου σε διάγνωση και ως 3<sup>ο</sup> έτος ζωής για στένωση ινιακού τρήματος
- Νευρολογική εκτίμηση, μελέτη ύπνου
- Τακτικά ακούγραμμα, ΩΡΛ
- Ορθοπαιδική εκτίμηση, φυσιοθεραπεία

# Burosumab and Dental Abscesses in Children With X-Linked Hypophosphatemia

Margaux Gadion,<sup>1,2</sup> Agathe Hervé,<sup>1,2</sup> Julia Herrou,<sup>1,3</sup> Anya Rothenbuhler,<sup>4</sup> Violaine Smail-Faugeron,<sup>1,2</sup> Frédéric Courson,<sup>1,2</sup> Agnès Linglart,<sup>4,5</sup>  Catherine Chaussain,<sup>1,2,6</sup> and Martin Biosse Duplan<sup>1,2,7</sup> 

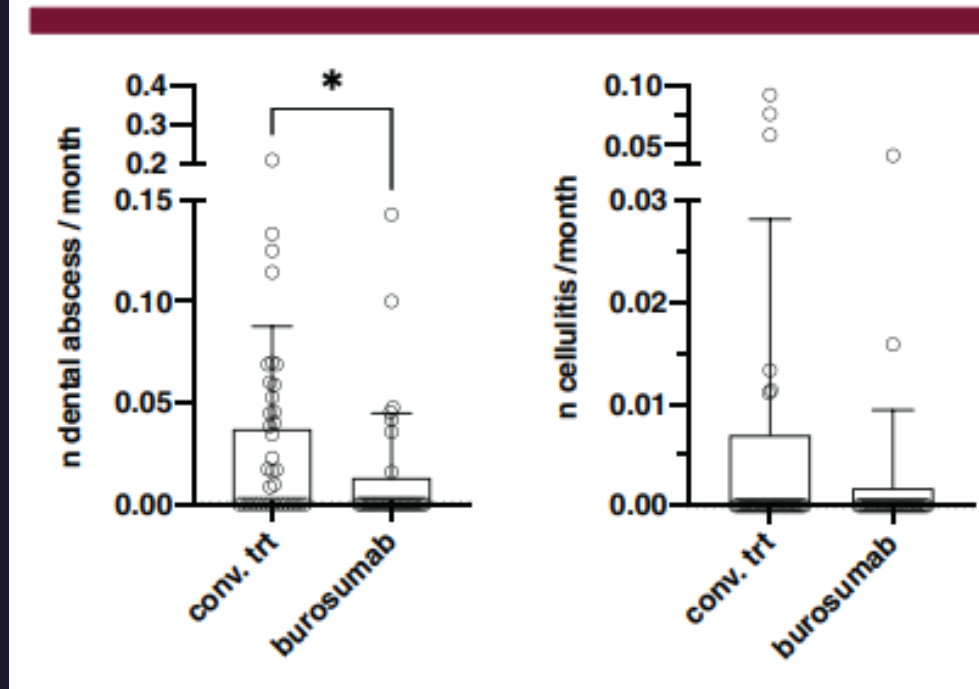
JBMR<sup>®</sup> Plus (WOA), Vol. 6, No. 11, November 2022, e10672.

DOI: 10.1002/jbm4.10672

# Comparison of mean number of abscesses and cellulites per month of dental FU in patients on Burosumab vs conventional treatment

**Table 1.** Selected Participant Characteristics by Treatment

Variables	All patients (n = 71)	Conventional treatment (n = 38)	Burosumab treatment (n = 33)	Comparison between conventional treatment and burosumab (p)
Sex, n (%)				
Male	30 (42.3)	16 (42.1)	14 (42.4)	
Female	41 (57.7)	22 (57.9)	19 (57.6)	0.98
Age at XLH treatment onset (years), mean ± SD	5.45 ± 4.34	2.92 ± 3.0	8.36 ± 3.81	0.00001
XLH treatment duration (months), mean ± SD	70.5 ± 49.2	97.9 ± 46.9	38.9 ± 29.0	0.0001
Alkaline phosphatase level (IU/L), mean ± SD	364.4 ± 138.9	385.8 ± 147.7	339.8 ± 125.7	0.17
Age at dental follow-up onset (years), mean ± SD	7.86 ± 3.76	6.58 ± 3.33	9.33 ± 3.72	0.004
Dental follow-up duration (months), mean ± SD	41.5 ± 27.5	53.9 ± 31.9	27.2 ± 9.6	0.0009
Number of dental abscess per month of dental follow-up (n/month), mean ± SD	0.03 ± 0.04	0.04 ± 0.05	0.01 ± 0.03	0.04
Number of maxillofacial cellulitis per month of dental follow-up (n/month), mean ± SD	0.004 ± 0.02	0.007 ± 0.02	0.002 ± 0.008	0.23
Dental caries during dental follow-up, n (%)	13 (18.3)	7 (18.4)	6 (18.2)	0.98










Osteoporosis International (2022) 33:2397–2408

<https://doi.org/10.1007/s00198-022-06455-2>

ORIGINAL ARTICLE



# Sickle cell bone disease and response to intravenous bisphosphonates in children

C. Grimby<sup>1,2</sup>  · P. Diaz Escagedo<sup>3</sup>  · J. L. Jaremko<sup>4</sup> · A. Bruce<sup>1,2</sup>  · N. Alos<sup>3</sup>  · M. E. Robinson<sup>5,6</sup>  · V. N. Konji<sup>6</sup> · M. Page<sup>5,6</sup> · M. Scharke<sup>6</sup> · E. Simpson<sup>5</sup>  · Y. D. Pastore<sup>3</sup> · R. Girgis<sup>1,2</sup> · R. T. Alexander<sup>1,2</sup>  · L. M. Ward<sup>5,6</sup>

# Περιγραφή αναδρομικής μελέτης

- 46 παιδιά (20 κορίτσια) από 3 κέντρα με νοσηρότητα οστών
- Μέση ηλικία 11,8 έτη
- Μελέτη οστικής εικόνας (με ΒΧ έλεγχο, DEXA WBLH, LS, MRI)
- 23 παιδιά (8 κορίτσια) έλαβαν διφωσφονικά για αναλγησία από τα οστικά άλγη
- (1) IV pamidronate (ετήσια δόση, 4.5 to 9 mg/kg/έτος, ως 1 mg/kg/μέρα για 3 μέρες [9 mg/kg/έτος], ή 1.5 mg/kg σε μία μέρα [4.5 mg/kg/year], κάθε 4 μήνες --65%
- (2) IV zoledronic acid (ετήσια δόση 0.05–0.1 mg/kg διαιρεμένο σε δύο δόσεις – 30%
- (3) αρχικά μία δόση pamidronate ακολουθούμενη από zoledronic acid --5%
- Έγινε βιοψία οστού σε έναν ασθενή.

Grimbly, C., et al. Sickle cell bone disease and response to intravenous bisphosphonates in children. *Osteoporos Int* 33, 2397–2408 (2022).

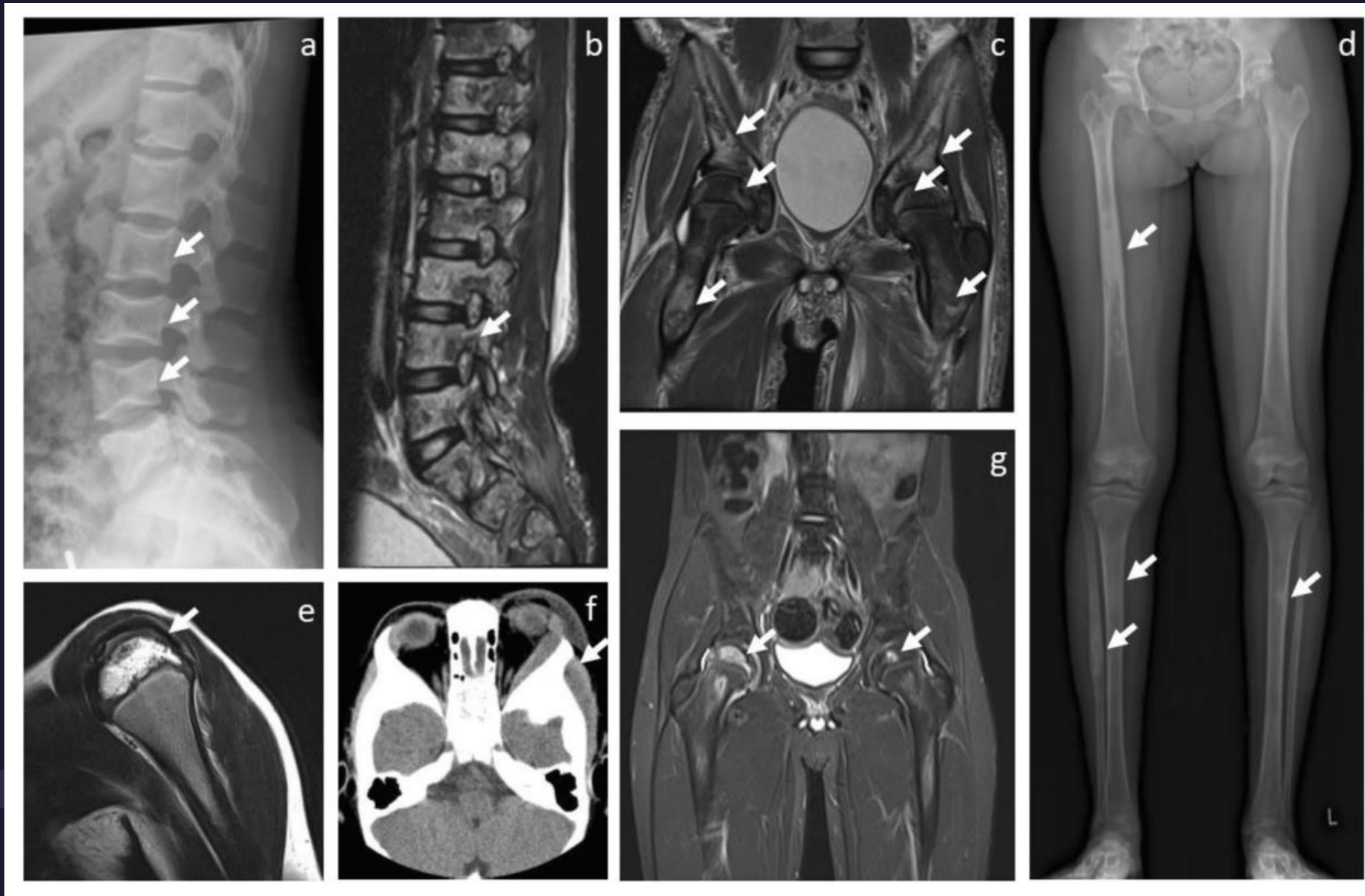
# Κλινικά χαρακτηριστικά και νοσηρότητα οστών

Clinical characteristics	<i>n</i> (SD or %)
Sex, female ( <i>n</i> = 46), <i>n</i> (%)	20 (43%)
Genotype ( <i>n</i> = 46), <i>n</i> (%)	40 (87%)
HbSS	3 (7%)
HbS/BThal 0	2 (4%)
HbSC	1 (2%)
HbSS/Arab-Indian haplotype	
Age when bone morbidity was first reported ( <i>n</i> = 46), years (SD)	11.8 (3.9)
Age at presentation to a bone disease clinic (years, <i>n</i> = 37), years (SD)	13.3 (3.3)
Types of bone involvement ( <i>n</i> = 46), <i>n</i> (%)	
Vertebral body infarcts	35 (76%)
Vertebral body infarcts in children with:	
Non-vertebral body skeletal infarcts	11/15 (73%)
Femoral head avascular necrosis	10/17 (59%)
Humeral head avascular necrosis	6/8 (75%)
Non-vertebral body skeletal infarcts	15 (32%)
Children with multiple non-vertebral body skeletal infarcts	13 (87%)
Locations of non-vertebral body skeletal infarcts ( <i>n</i> )	
Femur diaphysis	12
Pelvis	5
Vertebral posterior elements	5
Tibial diaphysis	2
Fibular diaphysis	2
Ulnar/radial diaphysis	2
Orbital bone	1
Mandible	1
Avascular necrosis	
Femoral head	17 (37%), bilateral = 9 (53%)
Humeral head	8 (17%), bilateral = 3 (38%)
Symptoms of bone morbidity ( <i>n</i> = 28), <i>n</i> (%)	
Asymptomatic	2 (7%)
Pain	26 (93%)
Functional impairment	8 (29%)
Vitamin D prior to referral ( <i>n</i> = 45)	
Serum 25OHD level (nmol/L), mean (SD)	50.6 (29.9)
Vitamin D insufficiency (serum 25OHD 30–50 nmol/L), <i>n</i> (%)	14 (31%)
Vitamin D deficiency (serum 25OHD < 30 nmol/L), <i>n</i> (%)	13 (29%)
Receiving hydroxyurea therapy prior to bone morbidity ( <i>n</i> = 46), <i>n</i> (%)	35 (76%)

19% είχαν μυοσίτιδα  
πάνω από την περιοχή  
της οστικής αλλοίωσης

Grimby, C., et al. Sickle cell bone disease and response to intravenous bisphosphonates in children. *Osteoporos Int* 33, 2397–2408 (2022).

# Bone infarcts and AVN in SCD

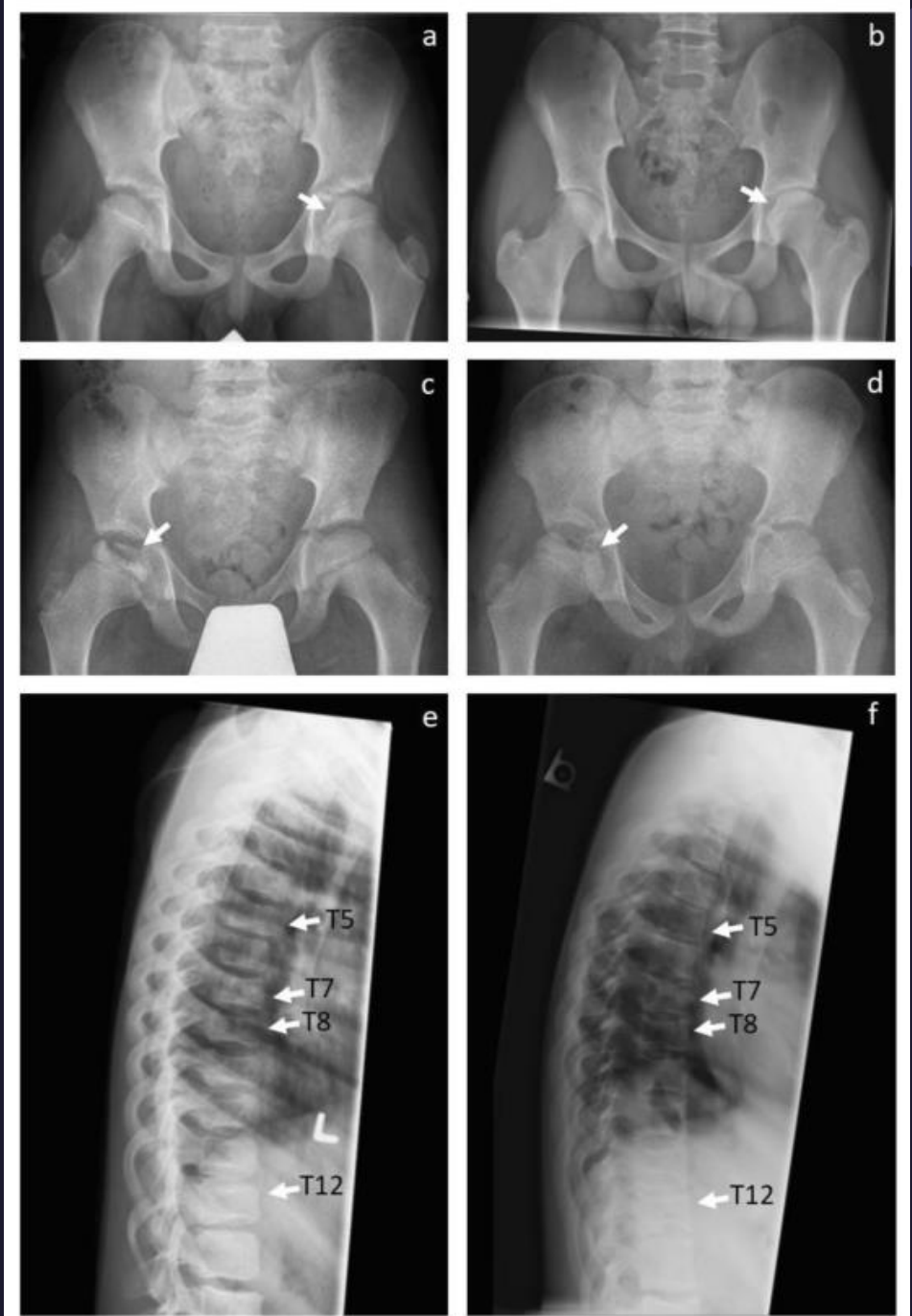


# Response to bisphosphonate therapy in 23 children with SCD bone morbidity

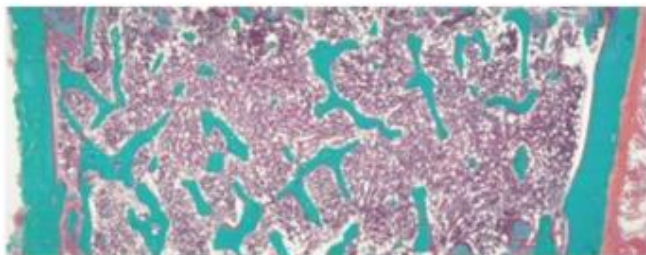
	<i>n</i> (SD or %)
Average age at initiation ( <i>n</i> = 23), years (SD)	13.9 (3.3)
Average age at completion ( <i>n</i> = 15), years (SD)*	15.3 (3.4)
Duration of bisphosphonate therapy (years, <i>n</i> = 15)	1.5 (0.8)
Bisphosphonate type ( <i>n</i> = 23), <i>n</i> (%)	15 (65%)
Zoledronic acid	7 (30%)
Pamidronate	1 (4%)
Serial administration of pamidronate then zoledronic acid <sup>‡</sup>	
<u>Pain improvement</u> ( <i>n</i> = 10), <i>n</i> (%)	4 (40%)
Complete resolution	6 (60%)
Significant improvement but not complete resolution	
Side effects ( <i>n</i> = 23), <i>n</i> (%)	5 (22%)
Acute phase reaction	4 (17%)
Hypocalcemia	1 (4%)
LS aBMD, height-adjusted ( <i>n</i> = 14)	-1.2 (1.8)
Pre-bisphosphonate therapy Z-score, mean (SD)	-0.9 (1.8)
Post-bisphosphonate therapy Z-score, mean (SD)	+0.4 (0.5)
<u>Change in Z-score, mean (SD)</u>	+0.3 (0.5)
Change in Z-score/years of bisphosphonate therapy, mean (SD)	
TBLH aBMD, height-adjusted ( <i>n</i> = 14)	-2.4 (1.6)
Pre-bisphosphonate therapy Z-score, mean (SD)	-1.9 (1.6)
<u>Post-bisphosphonate therapy Z-score, mean (SD)</u>	+0.4 (0.6)
<u>Change in Z-score, mean (SD)</u>	+0.3 (0.5)
Change in Z-score/years of bisphosphonate therapy, mean (SD)	

# Reshaping after bisphosphonate therapy

- Πλήρης υποχώρηση άλγους 60%
- Μερική υποχώρηση άλγους 40%

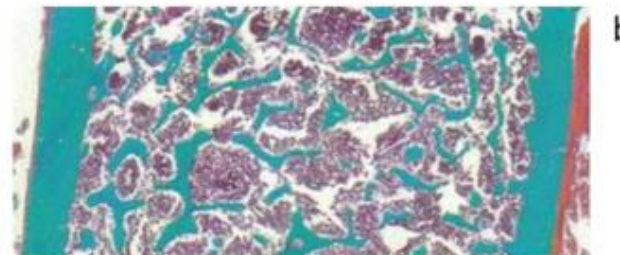


Pre-Bisphosphonate



497  $\mu\text{M}$

Post-Bisphosphonate



558  $\mu\text{M}$



JAMA Network

JAMA Neurol. 2022 Oct; 79(10): 1005–1014.

PMCID: PMC9425287

Published online 2022 Aug 29. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.2480: 10.1001/jamaneurol.2022.2480

PMID: [36036925](#)

## Efficacy and Safety of Vamorolone vs Placebo and Prednisone Among Boys With Duchenne Muscular Dystrophy

A Randomized Clinical Trial

[Michela Guglieri](#), MD,<sup>1</sup> [Paula R. Clemens](#), MD,<sup>2</sup> [Seth J. Perlman](#), MD,<sup>3</sup> [Edward C. Smith](#), MD,<sup>4</sup> [Iain Horrocks](#), MD,<sup>5</sup> [Richard S. Finkel](#), MD,<sup>6,7</sup> [Jean K. Mah](#), MD,<sup>8</sup> [Nicolas Deconinck](#), MD,<sup>9</sup> [Nathalie Goemans](#), MD,<sup>10,11</sup> [Jana Haberlova](#), MD,<sup>12</sup> [Volker Straub](#), MD,<sup>1</sup> [Laurel J. Mengle-Gaw](#), PhD,<sup>13</sup> [Benjamin D. Schwartz](#), MD,<sup>13</sup> [Amy D. Harper](#), MD,<sup>14</sup> [Perry B. Shieh](#), MD,<sup>15</sup> [Liesbeth De Waele](#), MD,<sup>10,11</sup> [Diana Castro](#), MD,<sup>16</sup> [Michelle L. Yang](#), MD,<sup>17</sup> [Monique M. Ryan](#), MD,<sup>18,19</sup> [Craig M. McDonald](#), MD,<sup>20</sup> [Mar Tulinius](#), MD,<sup>21</sup> [Richard Webster](#), MD,<sup>22</sup> [Hugh J. McMillan](#), MD,<sup>23</sup> [Nancy L. Kuntz](#), MD,<sup>24</sup> [Vashmi K. Rao](#), MD,<sup>24</sup> [Giovanni Baranello](#), MD,<sup>25</sup> [Stefan Spinty](#), MD,<sup>26</sup> [Anne-Marie Childs](#), MD,<sup>27</sup> [Annie M. Sbrocchi](#), MD,<sup>28</sup> [Kathryn A. Selby](#), MD,<sup>29</sup> [Migvis Monduy](#), MD,<sup>30</sup> [Yoram Nevo](#), MD,<sup>31</sup> [Juan J. Vilchez-Padilla](#), MD,<sup>32</sup> [Andres Nascimento-Osorio](#), MD,<sup>33</sup> [Erik H. Niks](#), MD,<sup>34</sup> [Imelda J.M. de Groot](#), MD,<sup>35</sup> [Marina Katsalouli](#), MD,<sup>36</sup> [Meredith K. James](#), PT,<sup>1</sup> [Johannes van den Anker](#), MD, PhD,<sup>37,38</sup> [Jesse M. Damsker](#), PhD,<sup>39</sup> [Alexandra Ahmet](#), MD,<sup>40</sup> [Leanne M. Ward](#), MD,<sup>40</sup> [Mark Jaros](#), PhD,<sup>41</sup> [Phil Shale](#), PhD,<sup>41</sup> [Utkarsh J. Dang](#), PhD,<sup>42</sup> and [Eric P. Hoffman](#), PhD<sup>39,43</sup>

# Τυχασιοποιημένη διπλή- τυφλή, placebo- και prednisolone- controlled μελέτη

121 ασθενείς με Μυϊκή δυστροφία Duchenne  
(DMD) 4-7ετών που δεν είχαν λάβει  
προηγουμένως στεροειδή

4 ομάδες- Αγωγή για 24 εβδομάδες:

- Placebo (30)
- Πρεδνιζόνη 0.75 mg/kg/ημέρα (31)
- Vamorolone 2 mg/kg/ημέρα (30)
- vamorolone, 6 mg/kg/ημέρα (30)

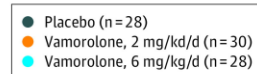
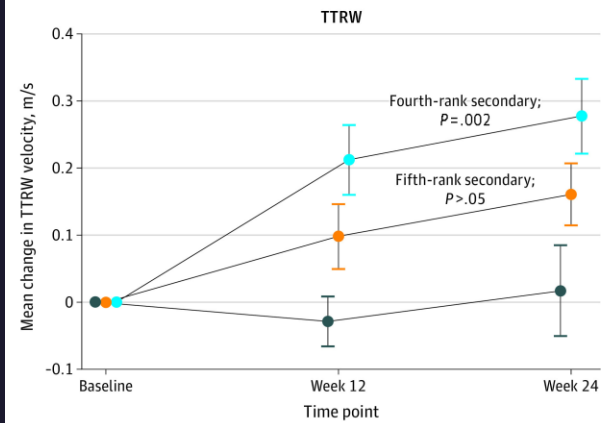
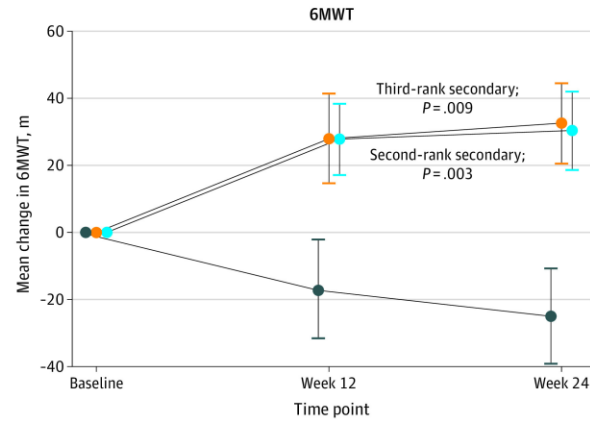
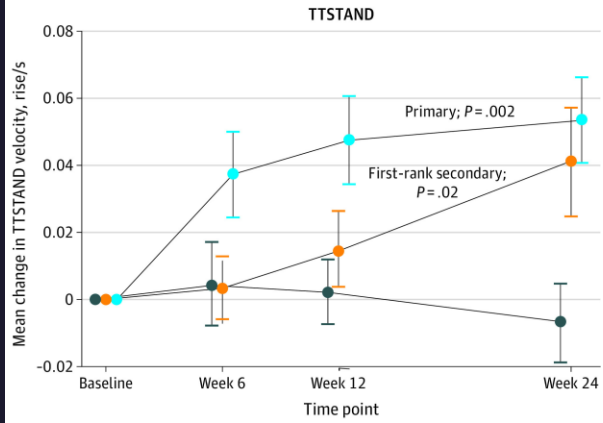
# Efficacy: Primary and Secondary endpoints

- Primary: time to stand from supine velocity in the vamorolone, 6 mg/kg per day, group vs placebo
- Secondary: time to stand from supine velocity [vamorolone, 2 mg/kg per day]
- 6-minute walk distance
- time to run/walk 10 m [vamorolone, 2 and 6 mg/kg per day];
- Exploratory: NorthStar Ambulatory Assessment, time to climb 4 stairs

ΠΕΤΥΧΕ ΤΟΝ ΠΡΩΤΑΡΧΙΚΟ ΣΤΟΧΟ



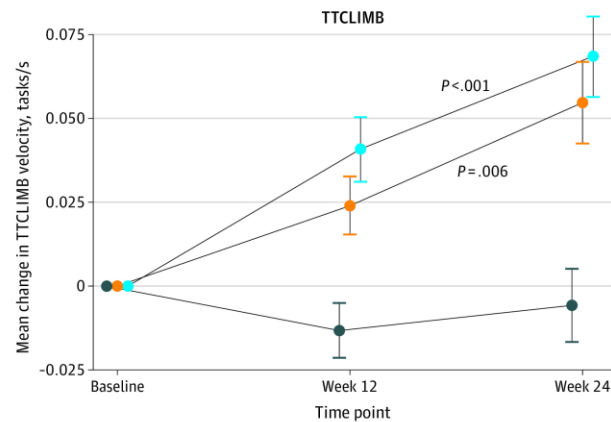
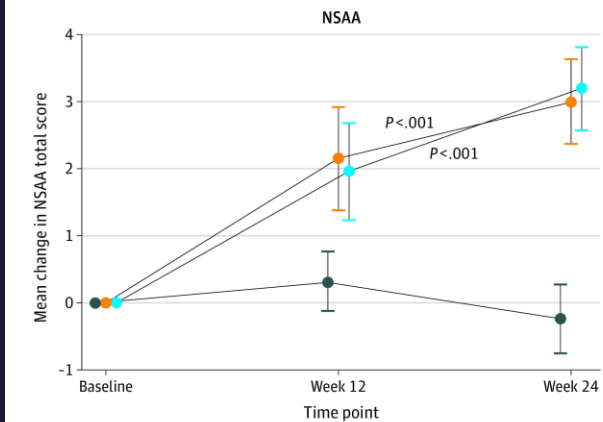
**A** Primary and secondary end points



# Primary and secondary endpoints

Πέτυχαν οι στόχοι και με τις δύο δόσεις

**B** Exploratory end points



Guglieri M. JAMA Neurol. 2022 Oct; 79(10): 1005–1014.

# Safety endpoints

Primary and Secondary Efficacy End Points vs Placebo and Safety End Points vs Prednisone<sup>a</sup>

End point	Vamorolone 6 mg/kg/d group			2 mg/kg/d group			Placebo group, change from baseline, mean (SD) [No.]	Prednisone group, change from baseline, mean (SD) [No.]
	Change from baseline, mean (SD) [No.]	End point rank LSM difference (95% CI)	<i>P</i> value	Change from baseline, mean (SD) [No.]	End point rank LSM difference (95% CI)	<i>P</i> value		
<b>Efficacy vs placebo<sup>b</sup></b>								
TTSTAND velocity, rise/s	0.05 (0.07) [27]	Primary: 0.06 (0.02 to 0.10)	.002	0.04 (0.09) [29]	First-rank secondary: 0.05 (0.01 to 0.08)	.02	-0.01 (0.06) [28]	
6MWT, m	28.8 (49.7) [20]	Second-rank secondary: 41.6 (14.2 to 68.9)	.003	31.0 (51.1) [20]	Third-rank secondary: 37.1 (9.6 to 64.7)	.009	-23.9 (59.6) [19]	NA
TTRW velocity, m/s	0.28 (0.28) [25]	Fourth-rank secondary: 0.24 (0.09 to 0.39)	.002	0.16 (0.23) [24]	Fifth-rank secondary: 0.13 (-0.03 to 0.28)	>.05	0.02 (0.33) [24]	
<b>Safety vs prednisone<sup>c</sup></b>								
Height percentile	3.86 (6.16) [26]	4.98 (0.75 to 9.21)	.02	0.26 (9.22) [27]	1.86 (-2.27 to 6.00)	>.05	NA	-1.88 (8.81) [30]
BMI z score	0.52 (0.62) [27]	0.09 (-0.19 to 0.36)	>.05	0.40 (0.45) [27]	-0.06 (-0.34 to 0.22)	>.05		0.41 (0.51) [30]

# Safety endpoints

End point	Vamorolone 6 mg/kg/d group			2 mg/kg/d group			Prednisone group, change from baseline, mean (SD) [No.]	Placebo group
	Change from baseline, mean (SD) [No.]	LSM difference (95% CI)	<i>P</i> value <sup>a</sup>	Change from baseline, mean (SD) [No.]	LSM difference (95% CI)	<i>P</i> value <sup>a</sup>		
Osteocalcin level, <sup>b</sup> ng/mL	-0.17 (17.7) [22]	17.1 (9.3 to 24.9)	<.001	8.7 (17.6) [18]	23.8 (15.5 to 32.1)	<.001	-15.5 (15.8) [23]	NA
P1NP level, ng/mL	-7.9 (122.1) [23]	128.8 (67.2 to 190.4)	<.001	77.2 (151.3) [16]	188.6 (120.7 to 256.4)	<.001	-143.7 (124.6) [23]	
CTX1 level, pg/mL	110 (267) [23]	394 (272 to 516)	<.001	189 (290) [17]	481 (349 to 614)	<.001	-320 (174) [24]	
Morning cortisol level, nmol/L	-195 (84) [26]	-36 (-68 to -4)	.03 <sup>c</sup>	-99 (84) [21]	59 (25 to 93)	<.001 <sup>c</sup>	-143 (80) [25]	
<b>Standard dose ACTH stimulation test</b>								
Serum cortisol level <500 nmol/L, No./total No. (%)	20/21 (95)			18/21 (86)			26/26 (100)	4/20 (20)

# Συμπεράσματα

- Καλή αποτελεσματικότητα στις λειτουργικές δοκιμασίες
- Δεν είχε αρνητική επίδραση σε ύψος
- Δεν είχε αρνητική επίδραση σε δείκτες οστικού μεταβολισμού
- Καταστέλλει τον άξονα υπόφυσης-επινεφριδίων





Ευχαριστώ!