



ΕΕΜΜΟ

Ελληνική Εταιρεία
Μελέτης Μεταβολισμού
των Οστών

Επιστημονική Εκδήλωση **Μεταβολικά νοσήματα των οστών**

Βιβλιογραφική Ενημέρωση

ΣΠΑΝΙΑ ΟΣΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Δρ Άρτεμις Δουλγεράκη, Παιδίατρος, MD, PhD, MRCPCH

Διευθύντρια του Τομέα Νοσημάτων
Μεταβολισμού Οστών και Μετάλλων



ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΟΥ ΠΑΙΔΙΟΥ

ΑΝΑΖΗΤΗΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

- ☉ Σπάνιο νόσημα: Συχνότητα < 5/10,000 πληθυσμού
- ☉ Γεννήσεις 2017 στην Ελλάδα (ΕΛΣΤΑΤ): 88.553
- ☉ Αναφορά στα βασικά νοσήματα του ERN BOND (European Reference Network for BONE Disorders)
 1. Ατελής οστεογένεση (OI) (1/15,000)
 2. Φυλοσύνδετη υποφωσφαταιμική ραχίτιδα (XLH): 1/40,000
 3. Υποφωσφατασία (HPP): 1/80,000
- ☉ Αναφορά σε βιβλιογραφικά δεδομένα του έτους 2018, με επικέντρωση κυρίως στον παιδιατρικό πληθυσμό (Pubmed, human studies, English)
- ☉ Τα άρθρα που παρουσιάζονται επελέγησαν με γνώμονα την κλινική τους σημασία και βάσει της διαθεσιμότητας χρόνου
- ☉ Αποκλεισμός case reports και ανασκοπήσεων



European
Reference
Network

Bone disorders (ERN BOND)



European
Commission

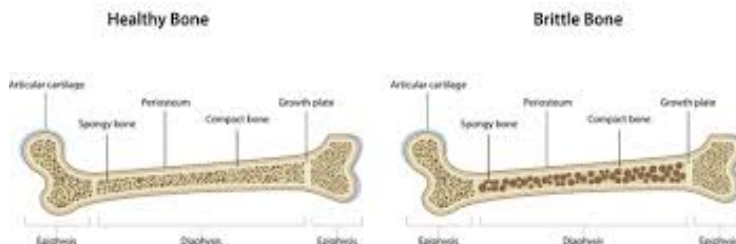


ΑΤΕΛΗΣ ΟΣΤΕΟΓΕΝΕΣΗ (OSTEOGENESIS IMPERFECTA, OI)

- ☞ Πρόκειται για τη συχνότερη μορφή πρωτοπαθούς οστεοπόρωσης
- ☞ 90% των περιπτώσεων αφορούν σε μεταλλάξεις COL1A1, COL1A2
- ☞ Νεότερη κλινική ταξινόμηση κατά Sillence: 5 τύποι
- ☞ Βάσει των γεννήσεων, στην Ελλάδα αναμένονται 5 νέα περιστατικά/έτος



Osteogenesis Imperfecta



Diagnosis, follow-up and management of sleep-disordered breathing in children with osteogenesis imperfecta

LEOTARD A, ANN PHYS REHAB MED 2018



shutterstock.com • 256959679

☐ **Στόχος:** η διερεύνηση προβλημάτων αναπνοής κατά τον ύπνο (SDB: sleep-disordered breathing) στην ΟΙ

☐ **Setting:** Γαλλία, 188 ΟΙ, μέση ηλικία: 9y

☐ **Συμπτώματα SDB:** ροχαλητό, άπνοια (μείζονα), ανήσυχος ύπνος, πρωινός πονοκέφαλος ή υπνηλία, ενούρηση, εκνευρισμός, νυχτερινός ιδρώτας (ελάσσονα)

☐ 15 παιδιά είχαν κάνει μελέτη ύπνου, από τα οποία 12 είχαν SDB και 2 υποστηρίζονται πλέον με CPAP

☐ Αρνητική συσχέτιση της κινητικότητας με τον δείκτη άπνοιας και χαμηλού κορεσμού

☐ **Συμπέρασμα:** Προτείνεται ενεργός αναζήτηση και διερεύνηση των προβλημάτων ύπνου στα παιδιά με ΟΙ, ιδίως στα υψηλού κινδύνου:

Βαριά σκολίωση ή κύφωση

Παχυσαρκία

Τύπος III

Καθήλωση σε αναπηρικό αμαξίδιο

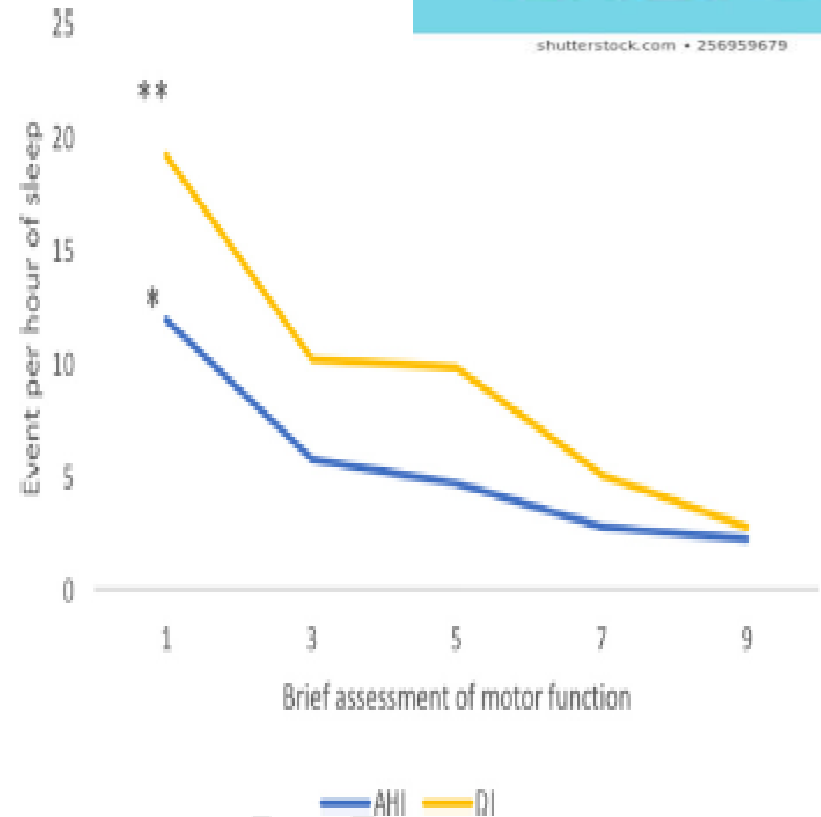
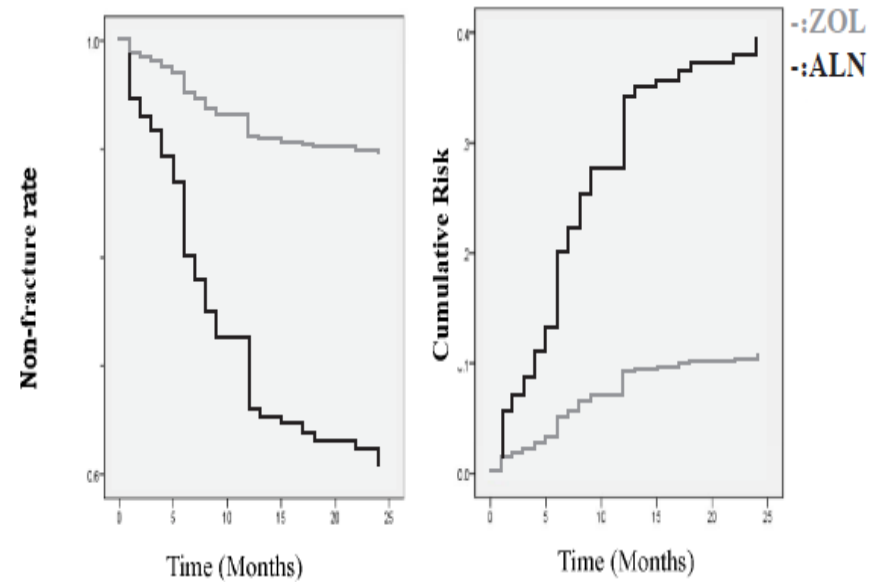
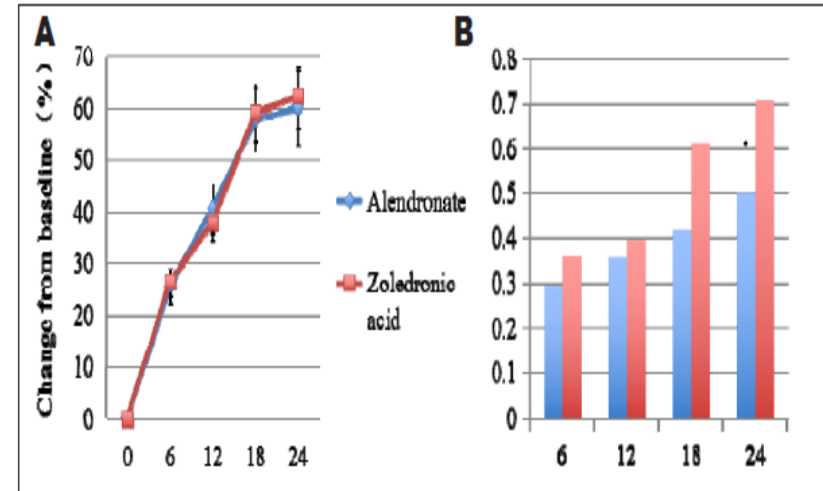


Fig. 2. Spearman correlations of Brief Assessment of Motor Function with Apnea Hypopnea Index (AHI) and Desaturation Index (DI). * $r = -0.68$; $P = 0.01$, ** $r = -0.62$; $P = 0.02$.

ZOLEDRONIC ACID VERSUS ALENDRONATE IN THE TREATMENT OF CHILDREN WITH OSTEOPENIA IMPERFECTA: A 2-YEAR CLINICAL STUDY

Fang Lv*; Yi Liu*; Xiaojie Xu; Yuwen Song; Lujiao Li; Yan Jiang; ENDOCRINE PRACTICE Vol 24 No. 2 February 2018
Ou Wang; Weibo Xia; Xiaoping Xing; Mei Li

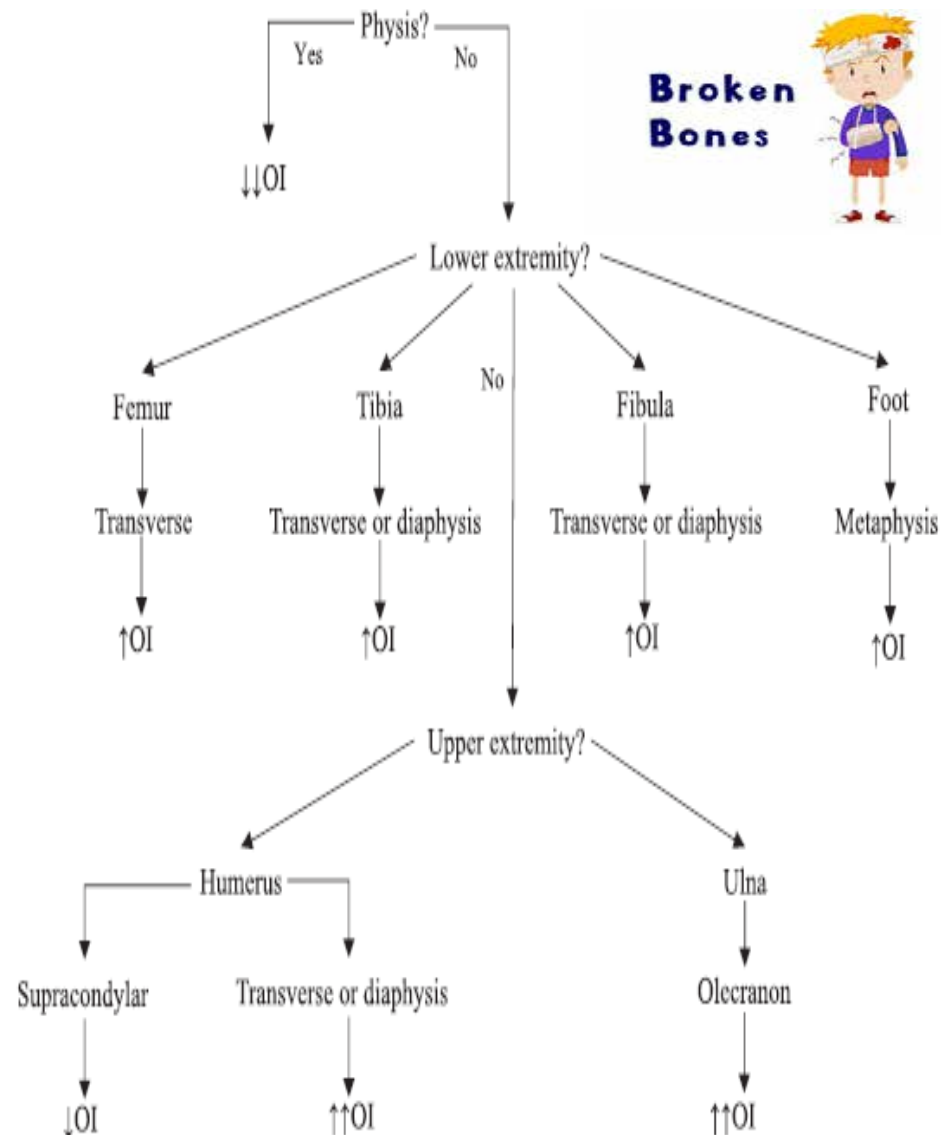
- ☉ Τυχατοποιημένη συγκριτική μελέτη, 2ετής, head to head, open label
- ☉ ALE:ZOL=2:1 (90 ALE: 70mg/wk, 46 ZOL: 5mg/year), ηλικία 2-16y
- ☉ **Στόχος:** Σύγκριση ασφάλειας και αποτελεσματικότητας μεταξύ ALE και ZOL
- ☉ **Αποτελέσματα:**
 - ↑LS BMD Z-score: ALE 0.5 ± 0.05 vs ZOL 0.71 ± 0.06 , $p=0.013$
 - Συγκρίσιμη ↓οστικού μεταβολισμού (↓bALP, ↓CTx)
 - **ZOL: μικρότερος κίνδυνος νέων # : 26% ZOL vs 36% ALE (fracture rate hazard ratio 0.23, CI 0.118-0.431)**
 - Εξίσου ασφαλή και ανεκτά
 - Η πρόσληψη ύψους ήταν φυσιολογική και με τα δύο φάρμακα, αλλά χωρίς “catch up growth”.



Fracture Patterns Differ Between Osteogenesis Imperfecta and Routine Pediatric Fractures

Peddada KV et al, *J Pediatr Orthop* 2018

- ☞ **Setting:** John Hopkins, 2003-2015
- ☞ **Στόχος:** Σύγκριση # της ΟΙ με γενικό πληθυσμό
- ☞ Όχι παιδιά με # από: πυροβολισμό, κακοποίηση, τροχαία, προϋπάρχουσες οστικές βλάβες
- ☞ **Τελικό δείγμα:** ΟΙ 52 ασθενείς με 209# vs 500 controls με 652#
- ☞ **Καταγραφή:** δημογραφικά, τύπος και εντόπιση #, τύπος ΟΙ, χρήση διφωσφονικών
- ☞ **Ειδικά χαρακτηριστικά των ΟΙ #**
 - Σε μικρότερη ηλικία ($5.5 \pm 4.4y$ vs $9 \pm 0.5y$, $p < 0.001$)
 - Πιο συχνά αμφοτερόπλευρα, λοξά ή εγκάρσια, στη διάφυση ($p < 0,001$)
 - ↑υποψία για ΟΙ: εγκάρσια βραχιονίου και ωλεκράνου, διάφυσης βραχιονίου
- ☞ **Τύπος I:** 10% χωρίς # μακρών οστών



MID-TERM RESULTS OF FEMORAL AND TIBIAL OSTEOTOMIES AND FASSIER-DUVAL NAILING IN CHILDREN WITH OSTEOGENESIS IMPERFECTA, AZZAM KA ET AL, PEDIATR ORTHOP 2018

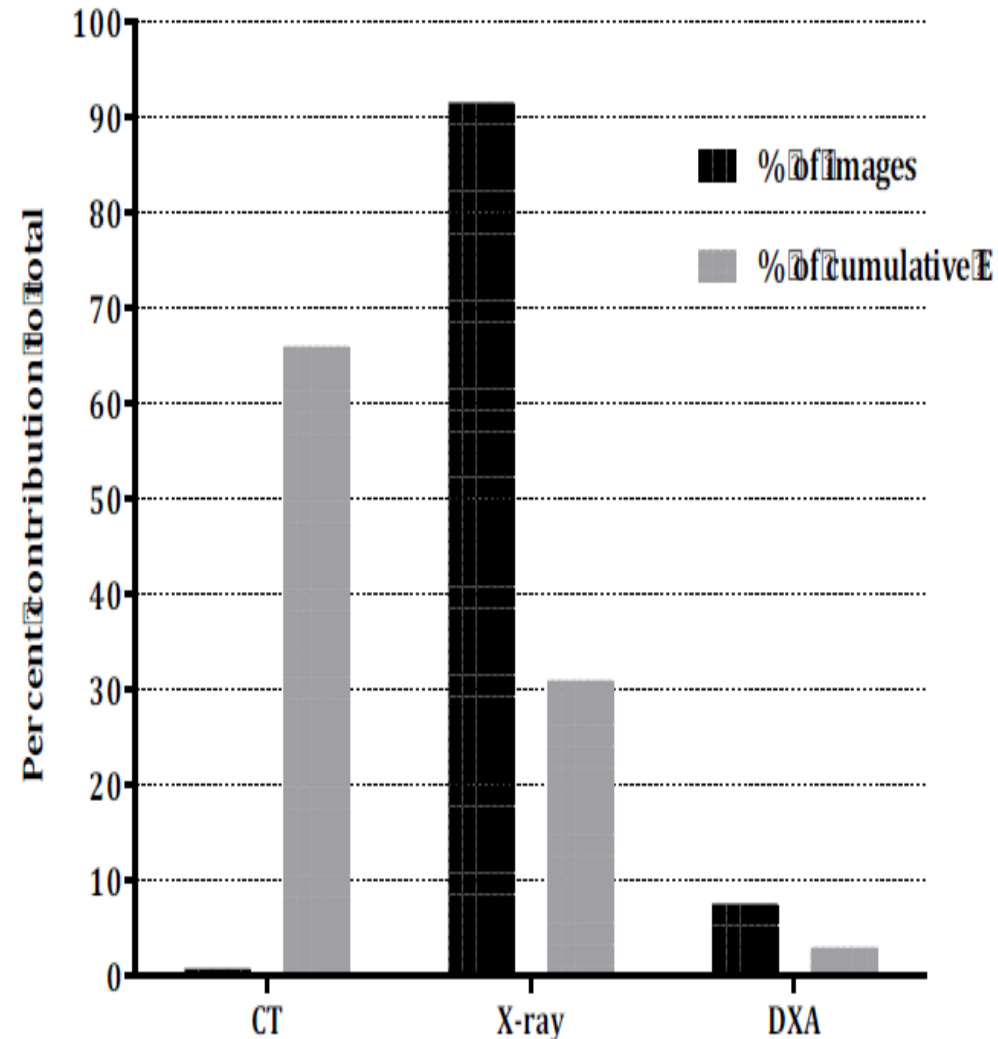
- ☉ Αναδρομική μελέτη, 2003-2010, ΗΠΑ
- ☉ 58 παιδιά με ΟΙ, καταγραφή επιπλοκών ήλωσης για ευθυγράμμιση κάτω άκρων με ήλους Fassier-Duval
- ☉ 179 ήλοι, 29% τοποθέτηση αμφοτερόπλευρα σε κνήμες και μηριαία οστά
- ☉ Αναθεώρηση των οστεοτομιών: 53%, κατά μέσο όρο 52 μήνες μετά την επέμβαση, λόγω:
 - ↑ Ht και συνοδού κατάγματος
 - Μετατόπιση ήλου (λίγοι ασθενείς)
- ☉ ↓ ή καθόλου πώρωση (non-union): 14.5%
- ☉ Καλύτερα scores στην αξιολόγηση της κινητικότητας
- ☉ ↓ απώλεια αίματος και μέρες νοσηλείας
- ☉ **Συμπέρασμα:** Οι ήλοι Fassier-Duval είναι αποτελεσματικοί για τη σταθεροποίηση και διόρθωση των παραμορφώσεων των μακρών οστών στους ασθενείς με ΟΙ



CUMULATIVE RADIATION EXPOSURE FROM MEDICAL IMAGING AND ASSOCIATED LIFETIME CANCER RISK IN CHILDREN WITH OSTEOGENESIS IMPERFECTA

Amy Thorby-Lister et al, BONE 2018

- ☉ **Setting:** Birmingham Children's Hospital, 106 παιδιά με ΟΙ, 5747 απεικονιστικές εξετάσεις (3.8 εξετάσεις/ασθενής/yr), 412 # μακρών οστών, περίοδος παρατήρησης: 11.7y
- ☉ **Στόχος:** Συνολική ακτινοβολία (total effective dose of radiation, E), σχετικός κίνδυνος καρκίνου σε παιδιά με ΟΙ
- ☉ **CT:** 0.8% των εξετάσεων, αλλά το 66% E, ακτινογραφίες 31% E, DXA 3% E
- ☉ Μέση, αθροιστική E: 0.45 mSv, μέση ετήσια E: 0.04 mSv, ηλικίες max έκθεσης: 9-14 ετών
- ☉ 8 ασθενείς με μέτριο κίνδυνο κακοήθειας: όλοι είχαν κάνει CT και 88% είχαν σκολίωση ή σπονδυλικά #
- ☉ ↑ κίνδυνος στα κορίτσια και στην έκθεση σε ↓ ηλικία (0-9 ετών)



ΣΕ ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕ ΤΟΝ ΚΙΝΔΥΝΟ ΤΩΝ ΕΝΗΛΙΚΩΝ, ΚΑΘΕ mSv ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ ΑΥΞΑΝΕΙ ΤΟΝ ΚΙΝΔΥΝΟ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ ΚΑΤΑ 2-5 ΦΟΡΕΣ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ.

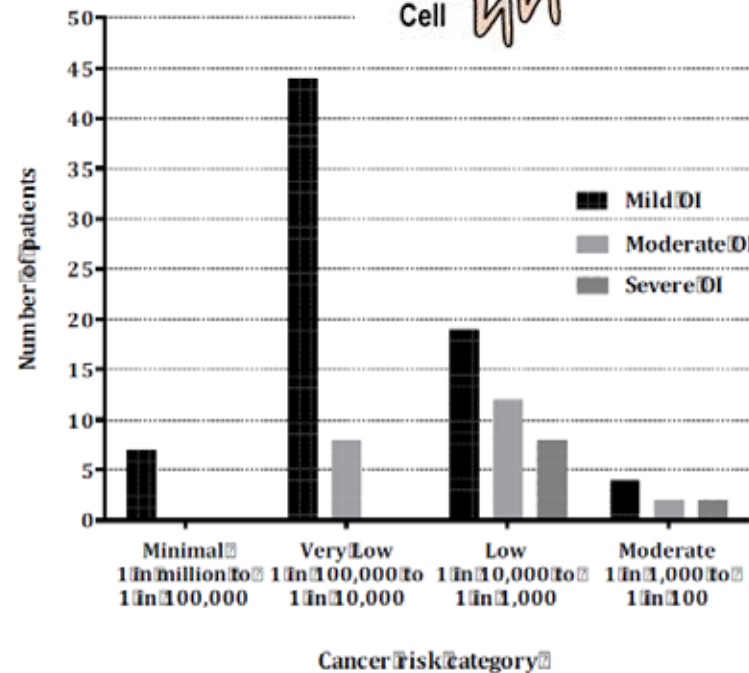
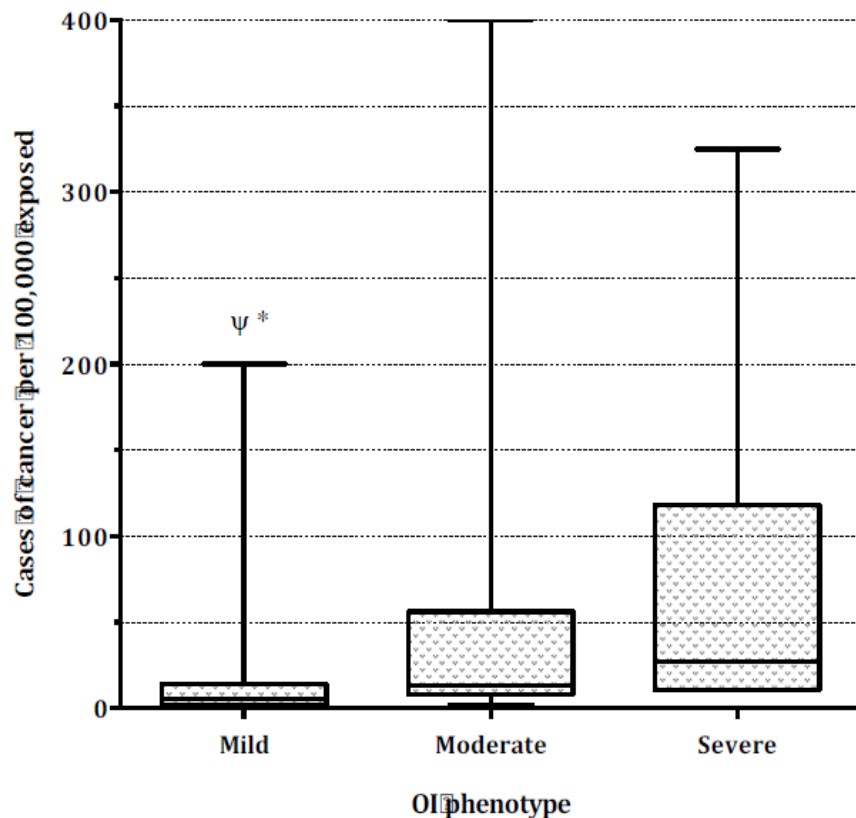


Figure 3: Lifetime attributable risk (LAR) of cancer by risk category and OI phenotype

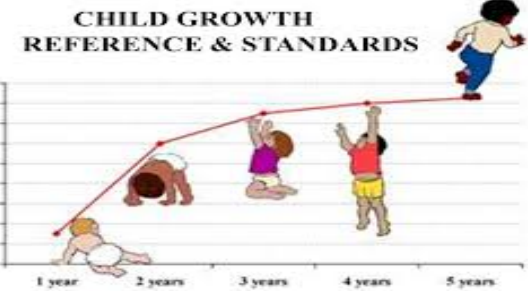
Μέσος κίνδυνος καρκίνου (LAR, lifetime attributable risk): 8.8/100,000 (ελάχιστος), πιο χαμηλός στον τύπο I

Συμπέρασμα
Προσπάθεια για αποφυγή CT, παρακολούθηση σπονδυλικών καταγμάτων με VFA, αντί για ακτινογραφίες



Growth Characteristics in individuals with Osteogenesis Imperfecta in North America - Results from a Multicenter Study

Jain M et al, *Genet Med*. 2019 February; 21(2): 275–283



- ⊕ Setting: ΗΠΑ, Καναδάς
- ⊕ 522 ΟΙ ασθενείς
 - Τύπος I: 163 παιδιά, 81 ενήλικες
 - Τύπος III: 83 παιδιά, 27 ενήλικες
 - Τύπος IV: 123 παιδιά, 27 ενήλικες
- ⊕ Αίτια ↓ αναστήματος στην ΟΙ:
 - Σκολίωση, κύφωση, σπονδυλικά #
 - Παραμορφώσεις άκρων
 - ↓ ανταπόκριση στον άξονα GH/IGF-1
 - ↑ ενεργοποίηση του TGF-β στην αυξητική πλάκα
- ⊕ Το BMI μπορεί να είναι αναξιόπιστος στις βαριές μορφές, λόγω ανακριβών μετρήσεων ύψους
- ⊕ pQCT: λιπώδης ιστός στον πήχυ των ΟΙ → συγκρίσιμος με τα controls (fat cross-sectional area)
- ⊕ ↓ ταχύτητα πρόσληψης ύψους: τύποι III, IV
- ⊕ Ht Z-score ↔ βαρύτητα ΟΙ, ηλικία, χρήση διφωσφονικού, παρουσία ήλωσης
- ⊕ % ασθενών με ύψος < 3^η ΕΘ:
 - Τύπος I: 9.5-18%
 - Τύπος III: 95%
 - Τύπος IV: 70%
- ⊕ Το 2017 δημοσιεύτηκαν καμπύλες αύξησης, μόνο για τον τύπο I (Eur J Pediatr)

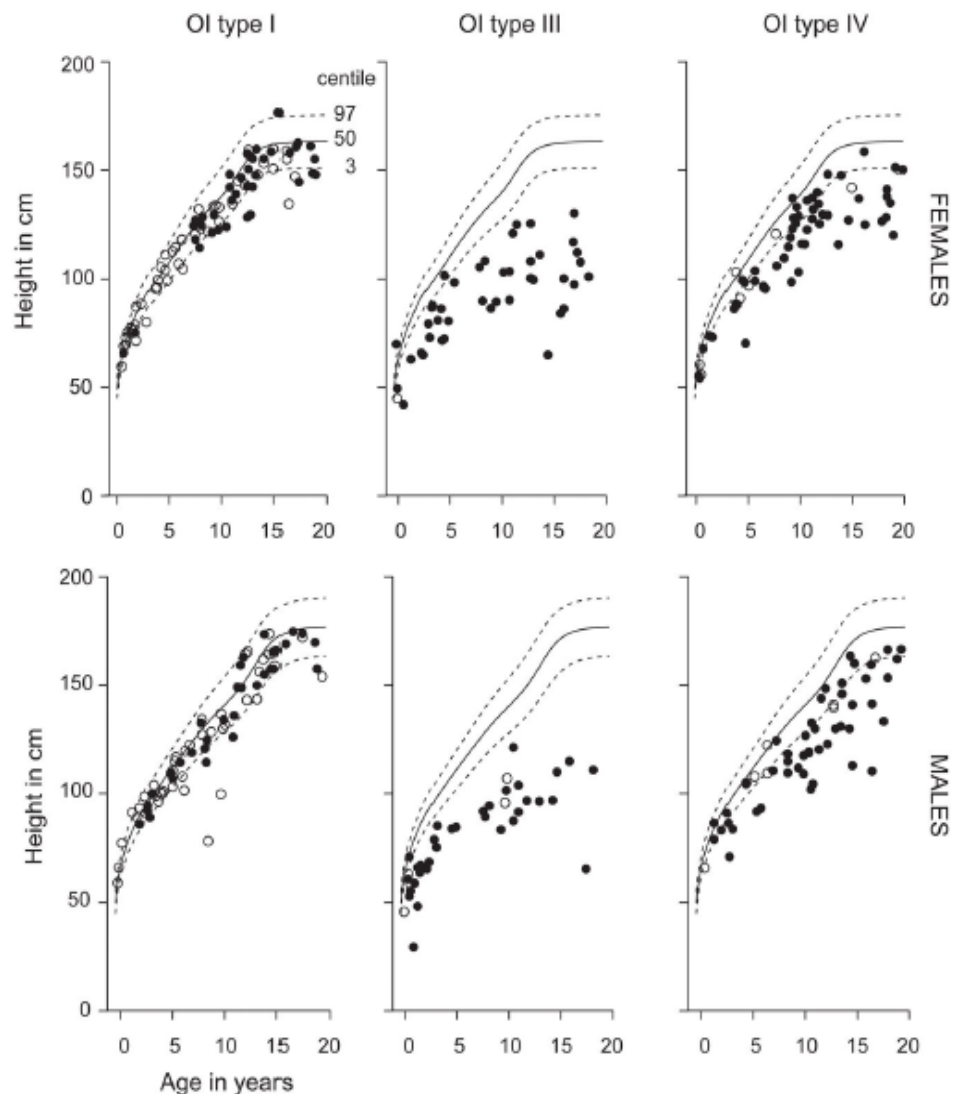
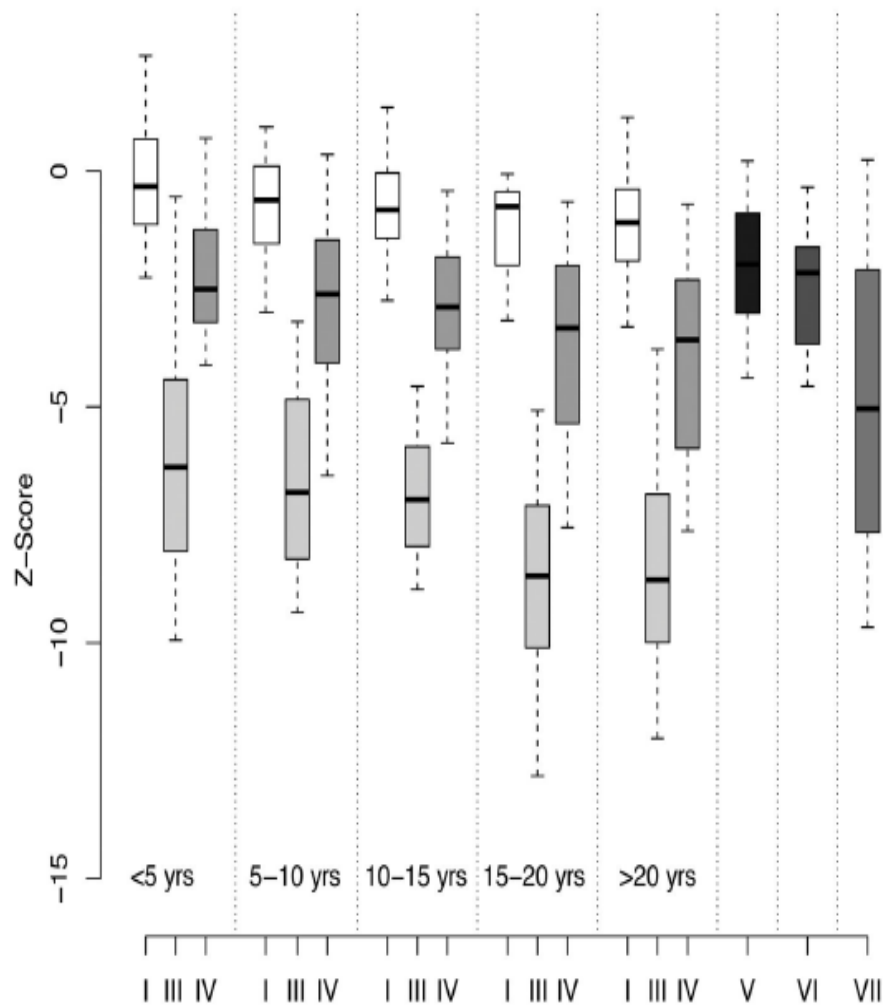


Growth Characteristics in individuals with Osteogenesis Imperfecta in North America - Results from a Multicenter Study

JAIN M ET AL,

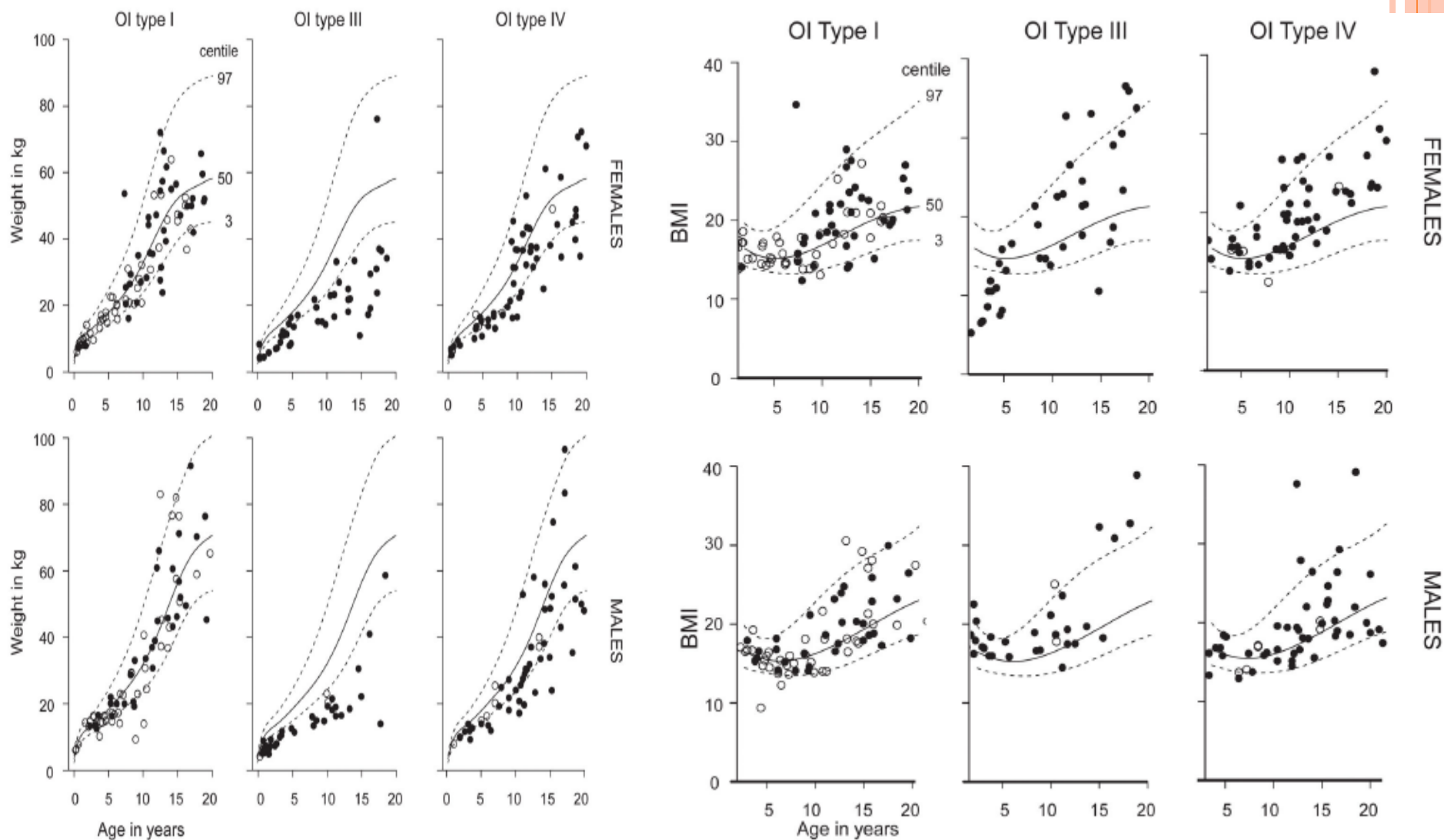
Genet Med. 2019 February ; 21(2): 275-283

Height Z-score by OI Subtype and Age



Growth Characteristics in individuals with Osteogenesis Imperfecta in North America - Results from a Multicenter Study

Jain M et al, *Genet Med.* 2019 February ; 21(2): 275–283



Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: first international Consensus Statement

Mantovani G et al, Nature Rev Endocrinol, 2018



- ☐ **PHP:** ομάδα μεταβολικών διαταραχών που συνδυάζει: ↓άνοσημα, παχυσαρκία, έκτοπη οστεοποίηση, βραχυδακτυλία, αντίσταση στην PTH και στην TSH (**μείζονα διαγνωστικά κριτήρια**)
- ☐ Μοριακή επιβεβαίωση της διάγνωσης (GNAS, PRKAR1A, PDE4D, PDE3A)
- ☐ Έλεγχος στη διάγνωση και περιοδικά:
 - Αντίσταση σε PTH, TSH, ανεπάρκεια GH, υπογοναδισμός
 - Σκελετικές παραμορφώσεις
 - Στοματική υγεία, έλεγχος βάρους, ΣΔ τύπου 2, υπέρταση
 - Υποδόριες ή βαθύτερες αποτιτανώσεις (ενδοκράνιες, οφθαλμών, νεφρών)
 - Νευρογνωσιακές διαταραχές
- ☐ **Στόχος PTH:** ανώτερα φυσιολογικά όρια, χρόνια λήψη α-καλσιδόλης ή καλσιτριόλης, Ca

Table 1 | Main clinical features of PHP and related disorders

Feature	PHP1A	PHP1B	PPHP	POH	ACRDYS1	ACRDYS2
Growth	*Growth velocity decreasing progressively *Adult short stature	*Macrosomia *Average adult stature	*SGA *Growth velocity decreasing progressively *Adult short stature	SGA	*SGA *Adult short stature	*SGA *Adult short stature
Obesity	Early onset	Early onset	Normal weight or lean	Normal weight or lean	Present	Present
Brachydactyly	70–80%	15–33%	<30%	Rare	97%	92%
Advanced bone age	70–80%	15–33%	Unknown	Unknown	100%	100%
Ectopic ossification	30–60%	0–40%	18–100%	100%	0%	0%
PTH resistance (progressive)	100%	100%	Rare and mild	Absent	100%	29%
TSH resistance	100%	30–100%	Rare and mild	Absent	~100%	16%
Neurological symptoms	*Neurocognitive impairment *Cerebral calcifications	Cerebral calcifications	Unknown	Unknown	Unknown	Neurocognitive impairment
Gonads	Gonadotropin resistance	Normal	Normal	Unknown	Case reports of anatomical dysfunction	Unknown



CONSENSUS: PHP FOLLOW UP

Table 4 | Summary of the main interventions during the follow-up of patients with PHP and related disorders

Action points	Infancy (newborn to 2 years)	Early childhood (2–6 years)	Late childhood to adolescence	Adulthood
Anticipatory guidance				
Family support	✓	✓	✓	NA
Genetic counselling	At diagnosis	At diagnosis	At diagnosis	At diagnosis
Medical evaluation				
Linear growth	✓	✓	✓	NA
Weight gain and BMI	✓	✓	✓	✓
Descended testis	✓	✓	If not checked before	If not checked before
Blood pressure	NA	✓	✓	✓
Development and/or cognition	✓	✓	S	S
Psychosocial evaluation	NA	✓	S	S
Ectopic ossifications	✓	✓	✓	S
Orthodontic and/or dental	NA	✓	✓	S
Bone age radiography	NA	✓ (in case of growth deceleration)	✓ (in case of growth deceleration)	NA
Calcium–phosphorus metabolism	✓	✓	✓	✓
Age-appropriate renal imaging	✓ ^b	✓ ^b	✓	✓ ^b
Thyroid	✓	✓	✓	✓
Puberty	NA	NA	✓ (biochemistry in case of retardation)	NA
GH secretion	NA	✓	✓	S
Glucose and lipid metabolism	NA	✓	✓	✓
Fertility	NA	NA	S	S

ΥΠΟΦΩΣΦΑΤΑΣΙΑ (HPP)

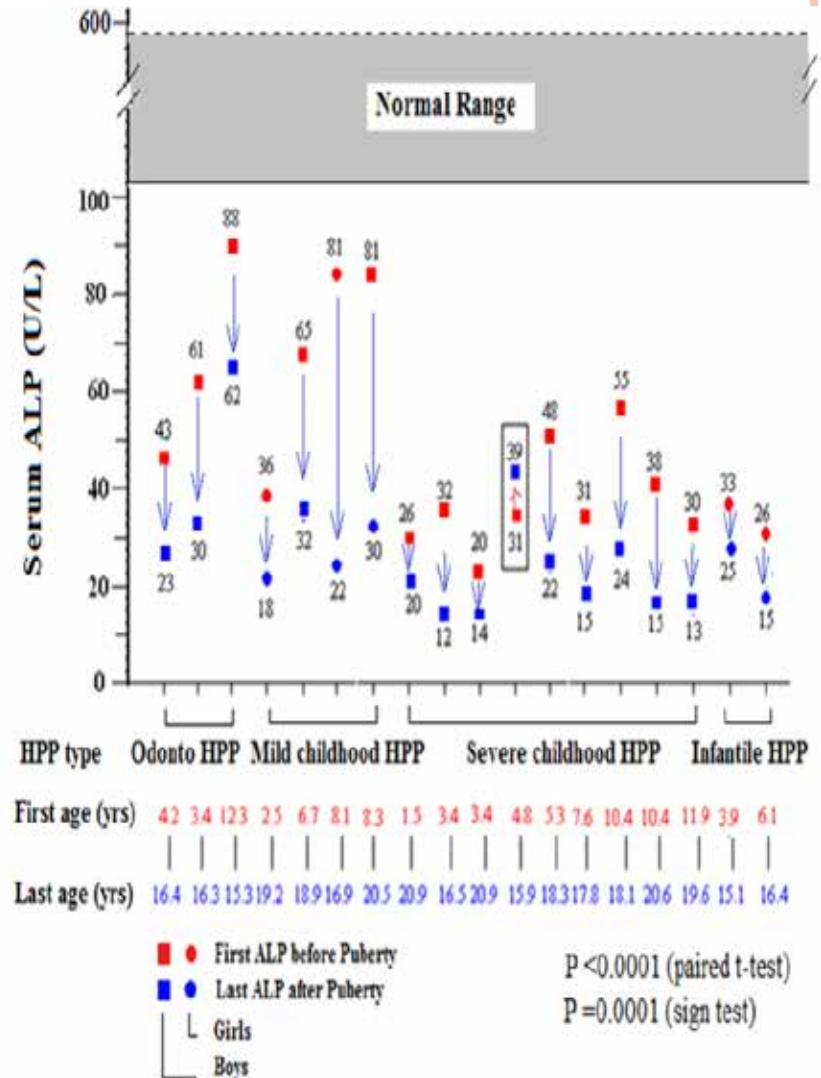
- ☛ Διαταραχή της επιμετάλλωσης, μετάλλαξη του γονιδίου ALPL, που κωδικοποιεί την TNSALP.
- ☛ Συσσώρευση υποστρωμάτων TNSALP: ↑PLP, ↑PPi, AD ή AR
- ☛ Ανάλογα με τη βαρύτητα και την ηλικία εμφάνισης, διακρίνεται σε:
 - Περιγεννητική
 - Βρεφική (εμφάνιση μέχρι 6 μηνών)
 - Παιδικής ηλικίας
 - Ενηλίκων
 - ΟδοντοHPP
- ☛ Σκελετικές και εξωσκελετικές εκδηλώσεις
 - Εικόνα «ραχίτιδας», κατάγματα, σκελετικές παραμορφώσεις, μυϊκή αδυναμία, διαταραχές αύξησης
 - Αναπνευστική ανεπάρκεια, σπασμοί, κρανιοσυνοστέωση, ενδοκράνια υπέρταση, νεφρασβέστωση
- ☛ Βάσει των γεννήσεων, στην Ελλάδα αναμένεται 1 νέο περιστατικό/έτος
- ☛ Το 2012 δημοσιεύτηκε μελέτη φάσης 2 για βρέφη και νήπια με βαρύτατη HPP που έλαβαν ενζυμική υποκατάσταση με ανθρώπινη, ανασυνδυασμένη TNSALP (ασφοτάση-α)
- ☛ Από το 2015 έχει εγκριθεί η υποδότηση χορήγηση ασφοτάσης-α για τις βαριές μορφές παιδικής HPP



Hypophosphatasia: Biochemical hallmarks validate the expanded pediatric clinical nosology

WHYTE MP, BONE 2018

- ☉ **Στόχος:** ο ρόλος των ALP, bALP, PLP, PPI στη διάγνωση της HPP
- ☉ Η ΡΕΑ ούρων δεν μετρήθηκε, λόγω κόστους
- ☉ Αναδρομική μελέτη **165 προεφηβικών ασθενών** με διαφορετικούς τύπους HPP
- ☉ **Αποτελέσματα:**
 - Όλοι : ↓ALP, ↓ bALP, ↑PLP πλάσματος
 - Σχεδόν όλοι είχαν ↑PPI ούρων 24ώρου
 - **Μόνο τα επίπεδα PLP παρέμεναν χωρίς μεταβολή στη διάρκεια της εφηβείας: δείχνουν την ενδογενή έλλειψη TNSALP, άρα και τη βαρύτητα της νόσου**
 - Όλοι οι δείκτες συσχετιζόνταν με τη βαρύτητα της HPP
- ☉ **Συμπέρασμα:** Οι δείκτες αυτοί είναι ευαίσθητοι και αξιόπιστοι για τη διάγνωση της HPP



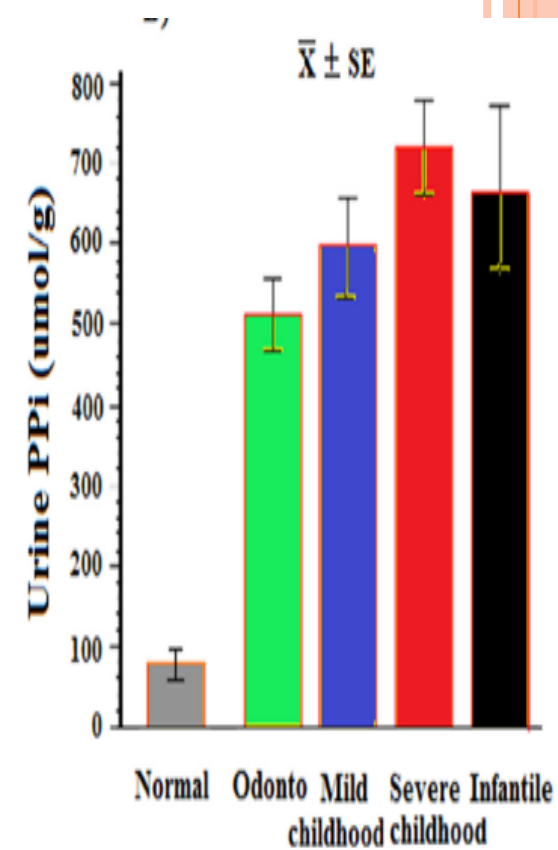
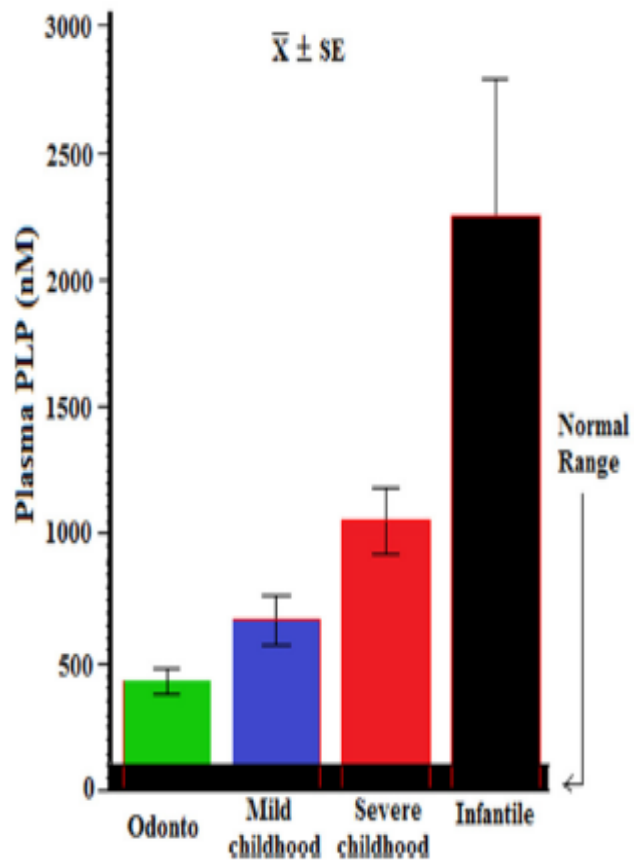
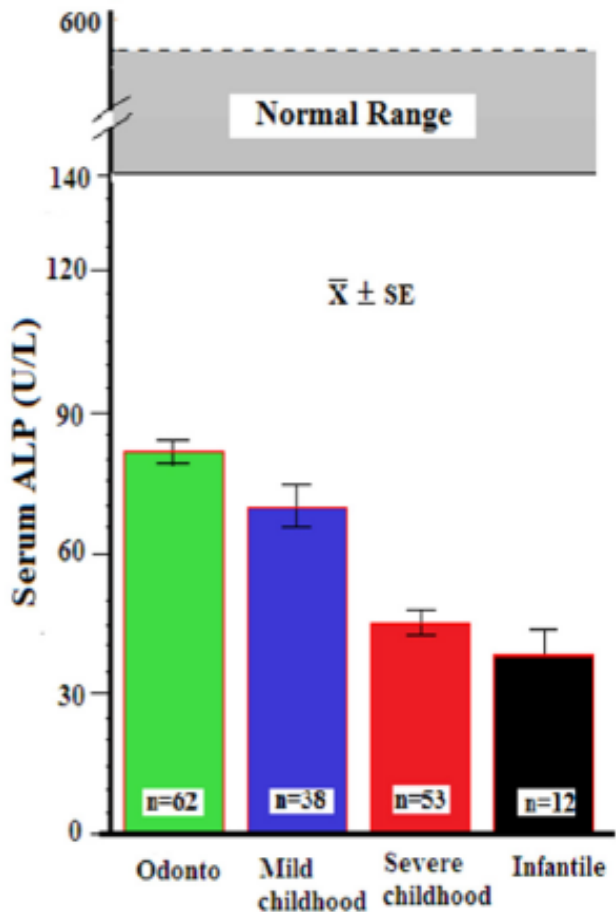
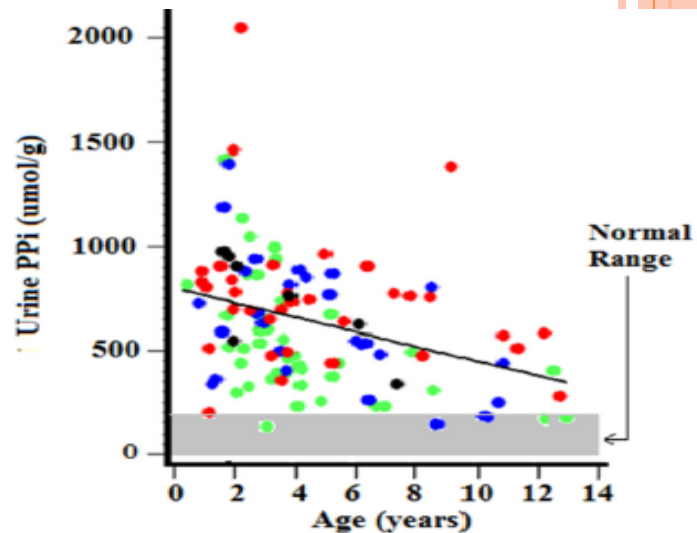
*The normal range (shaded area) is from Mayo Clinic Laboratories, for ages 4-13 years, where ALP is assayed in U/L.

---- upper limit: ♂369-587, ♀355-526

— lower limit among ages 4-13 years

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΜΕ ΤΟΝ ΤΥΠΟ ΤΗΣ ΗΡΡ

Δείγματα νήστεως, μακριά από λοίμωξη,
όχι συμπληρώματα διατροφής ή βιταμίνης Β6



Asfotase alfa for infants and young children with hypophosphatasia: 7 year outcomes of a single-arm, open-label, phase 2 extension trial

Lancet Diabetes Endocrinol
2019; 7: 93-105

Michael P Whyte, Jill H Simmons, Scott Moseley, Kenji P Fujita, Nicholas Bishop, Nada J Salman, John Taylor, Dawn Phillips, Mairead McGinn, William H McAlister

☐ Επέκταση μελέτης φάσης 2, ασφοτάσης-α, 6-7y θεραπείας

☐ **Βαρύτατη περιγεννητική ή βρεφική HPP, 11 ασθενείς, ηλικίας < 3y, δόση: 3mg/kg/wk, sc (max 9mg/kg/wk)**

☐ **Πρωτεύοντα αποτελέσματα:**

Μακροπρόθεσμη ανοχή: ανεπιθύμητες ενέργειες
Ακτινολογικές εκδηλώσεις: βελτίωση δεικτών RGI-C και RSS

☐ **Δευτερεύοντα αποτελέσματα:**

Αναπνευστική υποστήριξη: κανένα παιδί μετά τον 4^ο χρόνο (baseline: 45%)

Μήκος/ύψος: βελτιωμένο (peak: 3^{ος} και 4^{ος} χρόνος), 56% εκτός καμπυλών, περίμετρος κεφαλής διαχρονικά σταθερή

Βάρος: βελτιωμένο, κφ από τον 3^ο χρόνο αγωγής

ΨΚΕ: αδρή/λεπτή κινητικότητα/αντίληψη (κλίμακα Bayley) βελτιωμένες, ιδίως στον 2^ο και 3^ο χρόνο θεραπείας

ALP > 100 φορές ULN, ↓ PPI, ↓ PLP

☐ **Ασφάλεια**

- Όλοι οι ασθενείς είχαν τουλάχιστον μία παρενέργεια

- Πιο συχνά: πυρετός (73%), λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού (73%), πνευμονία (64%), κρανιοσυνοστέωση (64%)

- 3 ασθενείς με: βαριά χρόνια ηπατίτιδα, άμεση αναφυλακτοειδή αντίδραση, βαριά κρανιοσυνοστέωση με συνοδό βαριά βαρηκοΐα αγωγιμότητας

- 2 ασθενείς με σπασμούς ανταποκρινόμενους στην πυριδοξίνη, πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας

- 80% με αντισώματα για την ασφοτάση, χωρίς επίδραση στη θεραπεία

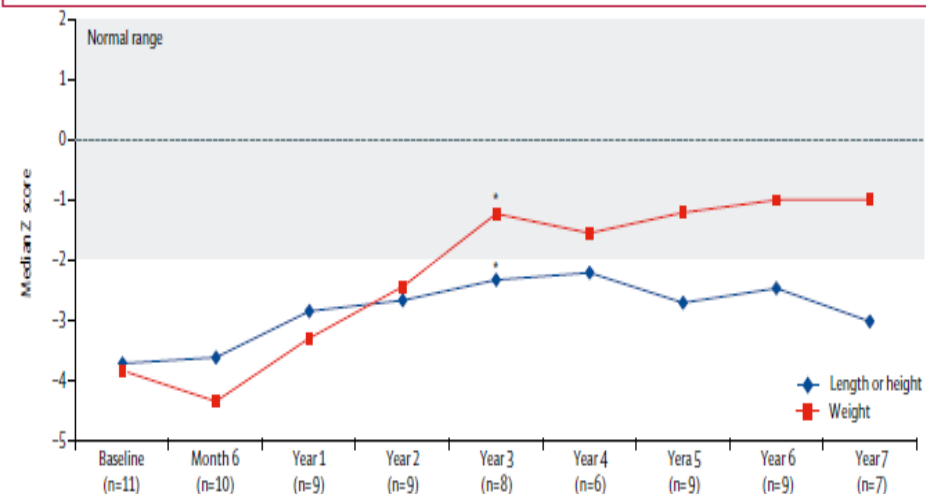
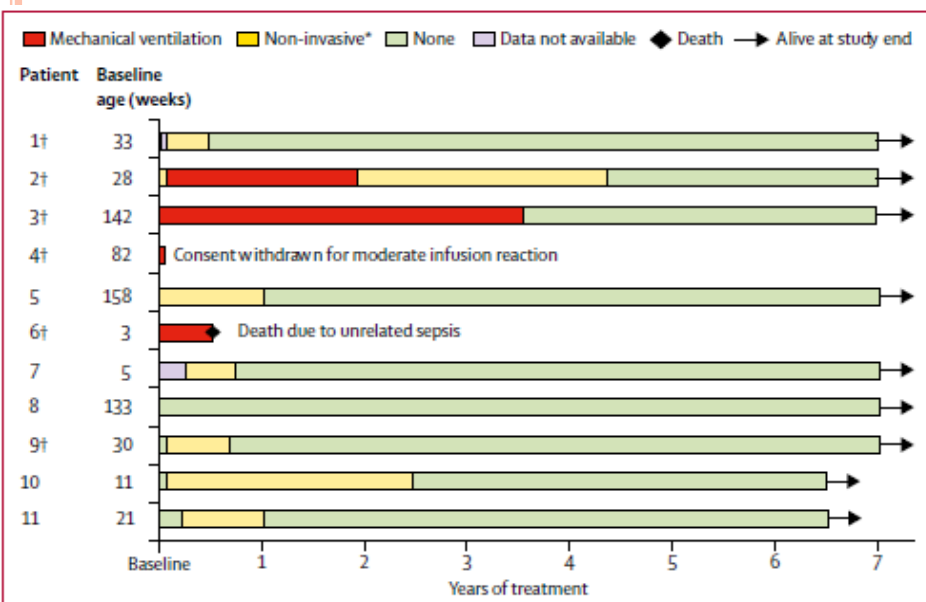
- 1 θάνατος από σηψαιμία, σε ηλικία 8 mo (αγωγή για 7.5 mo)

☐ **Συμπέρασμα:** Τα βρέφη και νήπια με βαρύτατη HPP, που έλαβαν ασφοτάση-α μέχρι και 7 έτη είχαν σαφή βελτίωση της οστικής επιμετάλλωσης, της αναπνευστικής λειτουργίας, της αύξησης και της ψυχοκινητικής εξέλιξης, το δε φάρμακο ήταν καλώς ανεκτό.

Asfotase alfa for infants and young children with hypophosphatasia: 7 year outcomes of a single-arm, open-label, phase 2 extension trial

Lancet Diabetes Endocrinol
2019;7: 93-105

Michael P Whyte, Jill H Simmons, Scott Moseley, Kenji P Fujita, Nicholas Bishop, Nada J Salman, John Taylor, Dawn Phillips, Mairead McGinn, William H McAlister

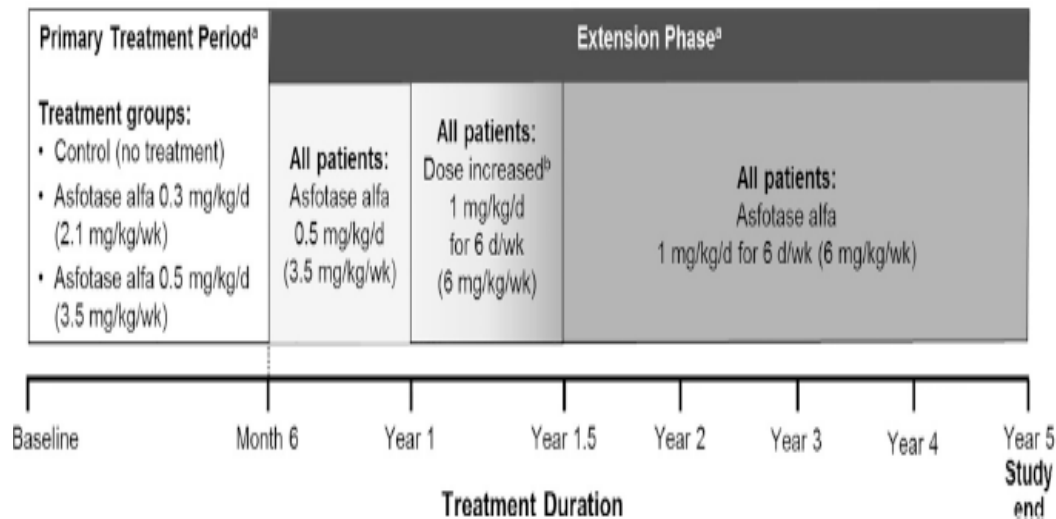


Five-year efficacy and safety of asfotase alfa therapy for **adults and adolescents** with hypophosphatasia *Priya S. Kishnania,**, Cheryl Rockman-Greenberg, Frank Rauch, M. Tariq Bhatti, Scott Moseley, Andrew E. Denkere, Eric Watsky, Michael P. Whyte, **BONE 2019**

- ⊕ Πολυεθνική, τυχαίοποιημένη, open label μελέτη σε ενήλικες με HPP που ξεκίνησε στην παιδική ηλικία
- ⊕ **19 ασθενείς, 13-66 y**
- ⊕ **Στόχος:** Μελέτη ασφάλειας και αποτελεσματικότητας ασφοτάσης-α
- ⊕ Αρχικά 6mo θεραπείας (19 ασθενείς), επέκταση: 4.5y (14 ασθενείς)
- ⊕ **Αποτελεσματικότητα**
 - Πρωτεύοντα αποτελέσματα: PLP, PPI: ↓↓ στην 5ετία
 - Δευτερεύοντα αποτελέσματα:
- ✓ Ιστομορφομετρία: ↓↓ του χρόνου επιμετάλλωσης, το 1^ο έτος της θεραπείας
- ✓ DXA: Z, T-scores φυσιολογικά
- ✓ 6MWT: baseline 355m (10, 620), ενώ στα 5 χρόνια: 450 (280,707), p<0.05
- ✓ ↑κινητικότητα, ↑λειτουργικότητα

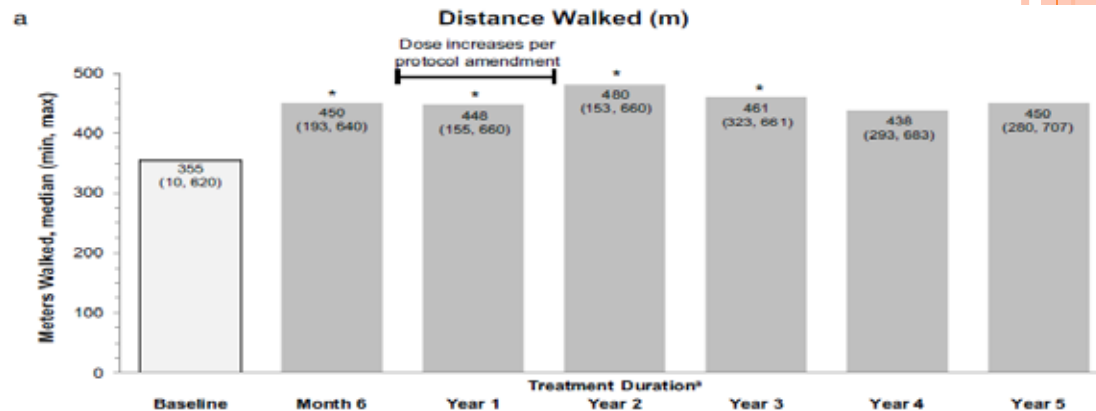
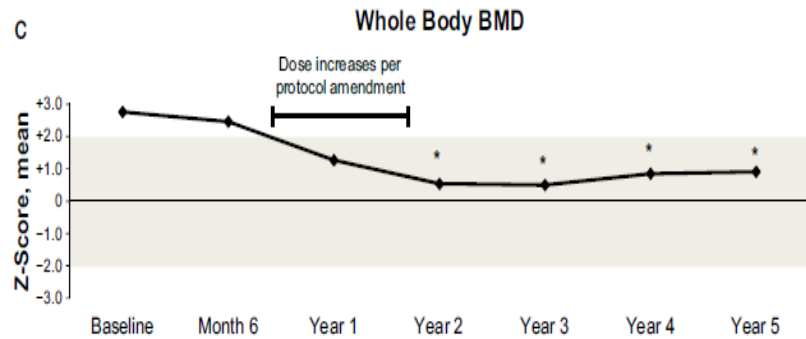
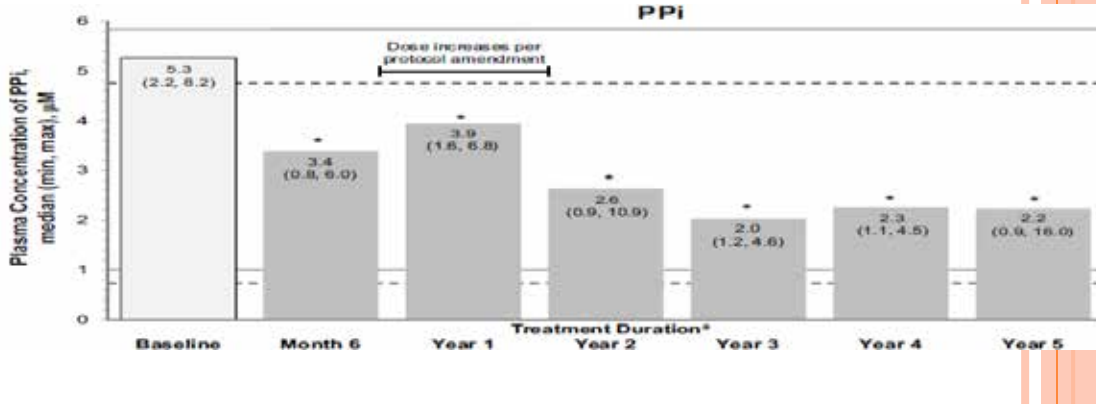
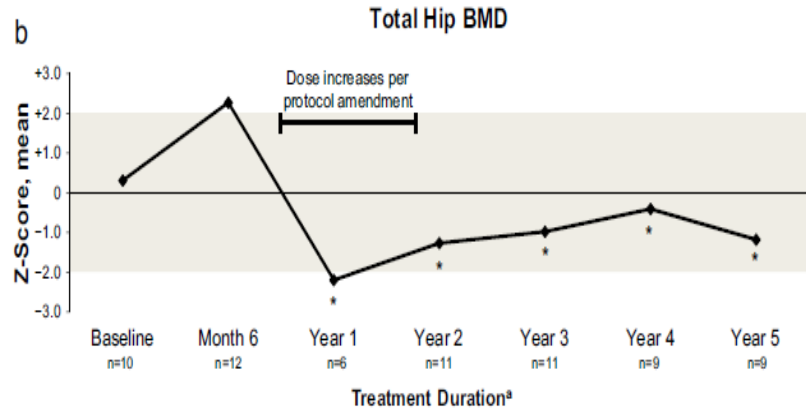
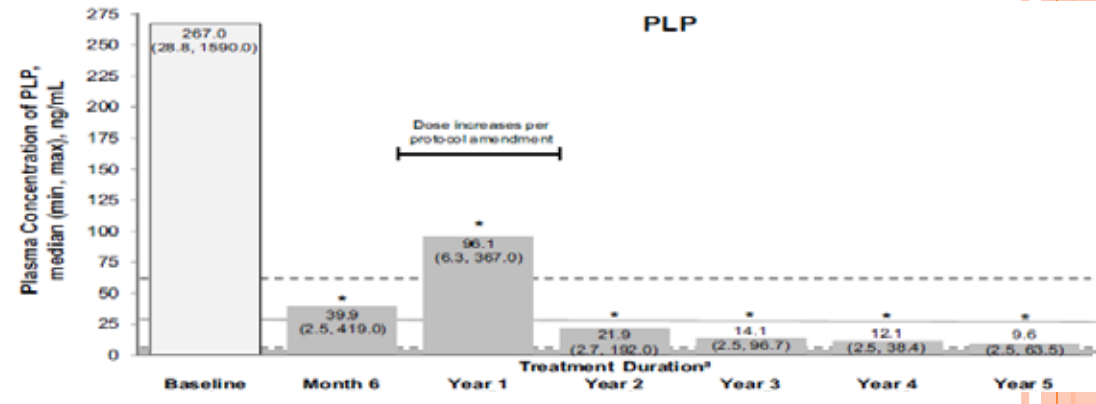
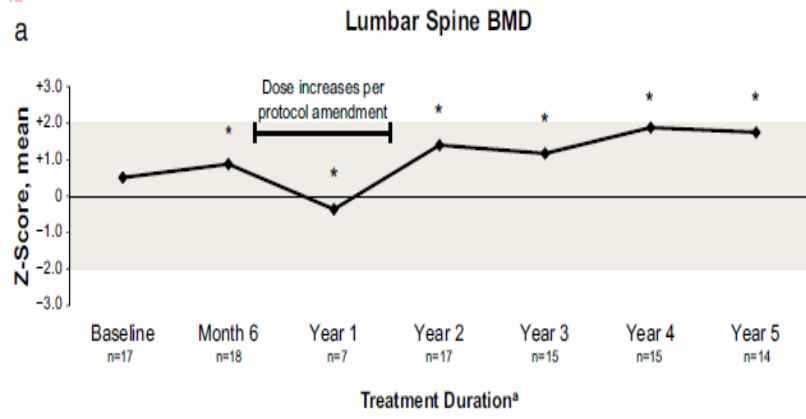
⊕ **Ασφάλεια**

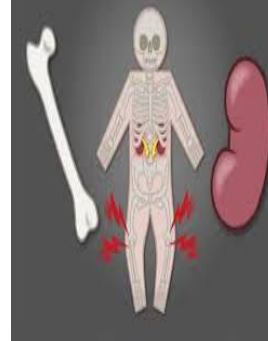
- Χωρίς θανάτους, καλή ανοχή
- Ήπιες/μέτριες τοπικές αντιδράσεις
- 1 επεισόδιο αναφυλαξίας
- 17 ασθενείς με αντισώματα κατά της ασφοτάσης: το σχήμα δεν άλλαξε
- ⊕ **Συμπέρασμα:** Η ασφοτάση-α επαναφέρει τα υποστρώματα της TNSALP στο φυσιολογικό και ↑ τη λειτουργικότητα στους εφήβους και ενήλικες ασθενείς με HPP της παιδικής ηλικίας.



FIVE-YEAR EFFICACY AND SAFETY OF ASFOTASE ALFA THERAPY FOR **ADULTS AND ADOLESCENTS** WITH HYPOPHOSPHATASIA

PRIYA S. KISHNANIA,^{*} CHERYL ROCKMAN-GREENBERG, FRANK RAUCH, M. TARIQ BHATTI, SCOTT MOSELEY, ANDREW E. DENKERE, ERIC WATSKY, MICHAEL P. WHYTE, BONE 2019





ΥΠΟΦΩΣΦΑΤΑΙΜΙΚΗ ΡΑΧΙΤΙΔΑ (XLH)

- ☞ Η συχνότερη γενετική ραχίτιδα, διαταραχή του μεταβολισμού του Pi (PHEX, φυλοσύνδετο επικρατές), 1/40,000, αναμένονται 2 νέα περιστατικά/έτος στην Ελλάδα
- ☞ ↑FGF-23 (φωσφατονίνη) → ↓ επαναρόφηση Pi από τους νεφρούς
→ υποφωσφοραιμία, φωσφατουρία και ↓ σύνθεσης 1,25(OH)D
- ☞ Εικόνα ραχίτιδας, ανεπαρκής αύξηση, σκελετικές παραμορφώσεις κάτω άκρων, πόνος και ↓ λειτουργικότητα
- ☞ Ισχύουσα θεραπεία: φωσφόρος και μεταβολίτες της βιταμίνης D
- ☞ Προβλήματα της τρέχουσας θεραπείας:
 - Ανεπαρκής διόρθωση της ραχίτιδας, των σκελετικών παραμορφώσεων και του ↓ αναστήματος
 - Δυσπεψία, διάρροια
 - Υπερασβεστιουρία, νεφρασβέστωση, υπερπαραθυρεοειδισμός
- ☞ Φεβρουάριος 2018, στην Ευρώπη η EMA ενέκρινε το Bucosumab: ανασυνδυασμένο, ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1, με στόχο το FGF-23
- ☞ Βάσει της **EMA**: Ένδειξη για παιδιά κι εφήβους με αναπτυσσόμενο σκελετό, ηλικίας >1 έτους, εάν:
 - Βαριές ακτινολογικές αλλοιώσεις ραχίτιδας
 - Μη ανταπόκριση στη συμβατική θεραπεία
 - Παρουσία επιπλοκών της συμβατικής θεραπείας
 - Ανεπαρκής συμμόρφωση στη συμβατική θεραπεία
- ☞ **FDA**: έγκριση για παιδιά (>1 έτους) και ενήλικες
- ☞ Εντός του 2019 αναμένεται ομοφωνία για την αντιμετώπιση της XLH σε παιδιά και ενήλικες (**Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphatemia**, Dieter Haffner et al, in press)



ORIGINAL ARTICLE

Burosumab Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia

Thomas O. Carpenter, M.D., Michael P. Whyte, M.D., Erik A. Imel, M.D., Annemieke M. Boot, M.D., Ph.D., Wolfgang Högler, M.D., Agnès Linglart, M.D., Ph.D., Raja Padidela, M.D., William van't Hoff, M.D., Meng Mao, Ph.D., Chao-Yin Chen, Ph.D., Alison Skrinar, Ph.D., Emil Kakkis, M.D., Ph.D., Javier San Martin, M.D., and Anthony A. Portale, M.D.

☛ Open-label μελέτη, φάσης 2, τυχαιοποιημένη

☛ 52 παιδιά με XLH, ηλικίας 5-12y

☛ Βαριά XLH: ενεργός ραχίτιδα στις α/ες, ραιβογονία, $Pi < 2.8$ mg/dl, προεφηβικά

☛ **Κριτήρια αποκλεισμού:** ανάλογα βιταμίνης D 2wk πριν τη μελέτη, κορτικοστεροειδή, ακραίες τιμές Ca ορού, ασβεστιομιμητικά εντός 2μήνου από τη μελέτη, HCTZ εντός εβδομάδας από τη μελέτη, νεφρασβέστωση $>3^{ου}$ βαθμού

☛ **Δύο ομάδες:** BUR κάθε 2wk και κάθε 4wk

☛ 16wk ρύθμισης της αρχικής δόσης και 48wk με σταθερή δόση/kg (τελική: 0.2 ή 0.3 mg/kg ανά 2wk και 0.4 ή 0.6 mg/kg ανά 4wk), ανάλογα με τα επίπεδα Pi, 2wk μετά τη χορήγηση

☛ **Στόχος:** Pi ορού στα κατώτερα φυσιολογικά όρια

☛ **Πρωτεύον** αποτέλεσμα: Ακτινολογική βελτίωση στις εβδομάδες 40 και 64 (RSS, RGIC)

☛ **Πρόσθετα** αποτελέσματα:

- Φαρμακοδυναμική
- Πρόσληψη ύψους
- Λειτουργικότητα
- Ασφάλεια (ανεπιθύμητες ενέργειες)

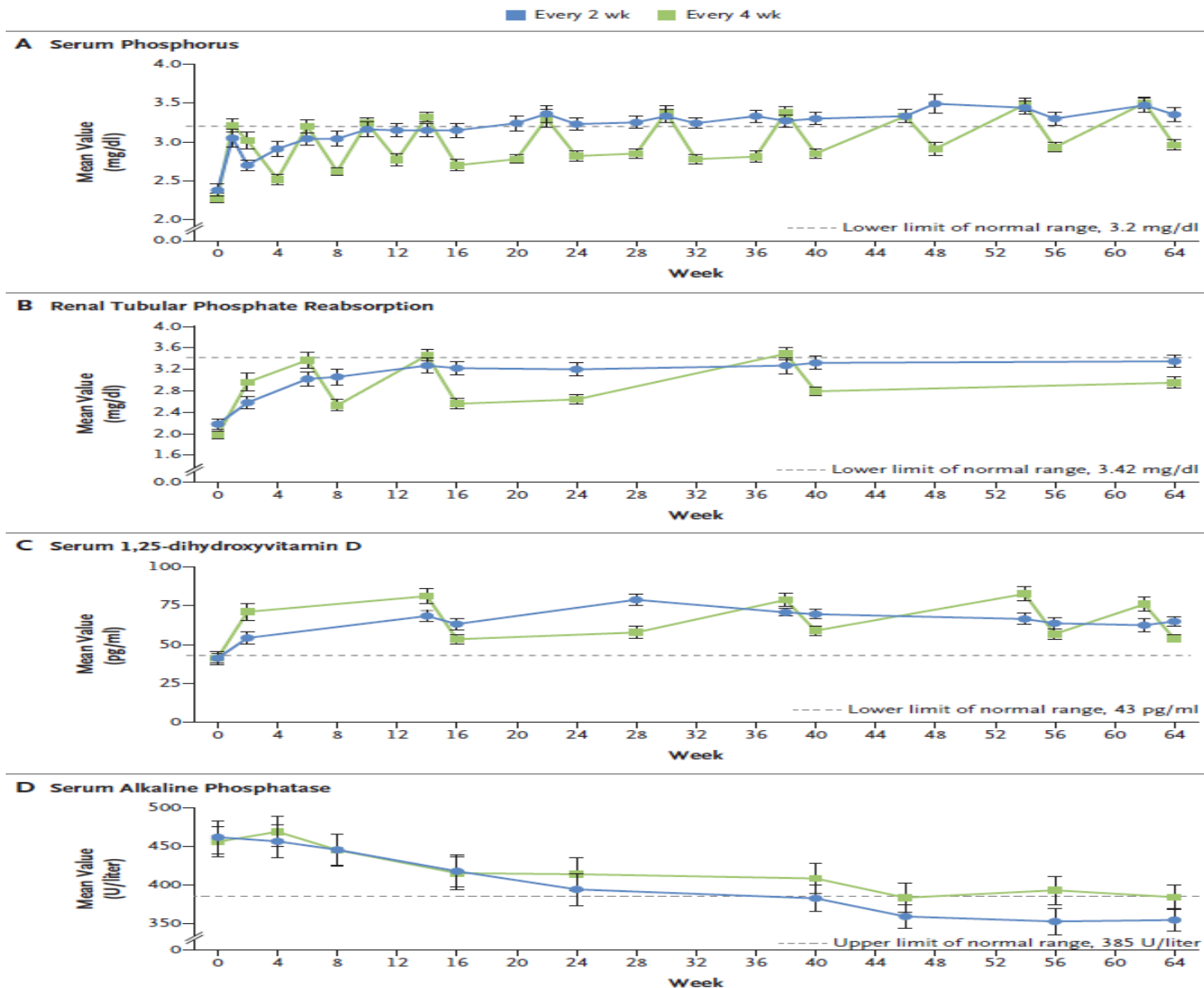
☛ **Αποτελέσματα:**

- ☛ Οι ακτινολογικοί δείκτες βαρύτητας βελτιώθηκαν και με τα δύο σχήματα την 40wk ($p < 0.001$) και η βελτίωση διατηρήθηκε στην 64wk
- ☛ $>50\%$ και στις δύο ομάδες είχαν φυσιολογικό Pi ορού από την 6^η wk. Η χορήγηση ανά 2wk διατήρησε το αποτέλεσμα μέχρι την 64^η wk
- ☛ ↑νεφρικής σωληναριακής επαναρρόφησης του Pi, ↓ALP και στις δύο ομάδες
- ☛ ↑ Z-Ht, πιο πολύ στο σχήμα ανά 2wk (↑ κατά 0.19 την 64^η wk)
- ☛ ↑κινητικότητας, ↓ πόνου



Burosumab Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia

CARPENTER TO ET AL, NEJM, 2018



Burosumab Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia

Carpenter TO et al, NEJM, 2018

Ασφάλεια

Όλοι οι ασθενείς είχαν παρενέργειες, ωστόσο οι περισσότερες ήταν μικρής ή μέτριας βαρύτητας

Χωρίς θανάτους ή διακοπή θεραπείας ή αντισώματα στο BUR

Σταθερά επίπεδα Ca ορού/ούρων και PTH

Φυσιολογική νεφρική λειτουργία

Χωρίς έκτοπη οστεοποίηση, υπέρηχος καρδιάς κφ

Συμπέρασμα: Θετική επίδραση του BUR στα παιδιά με XLH (Pi, Ht, κίνηση, πόνος, βαρύτητα ραχίτιδας)

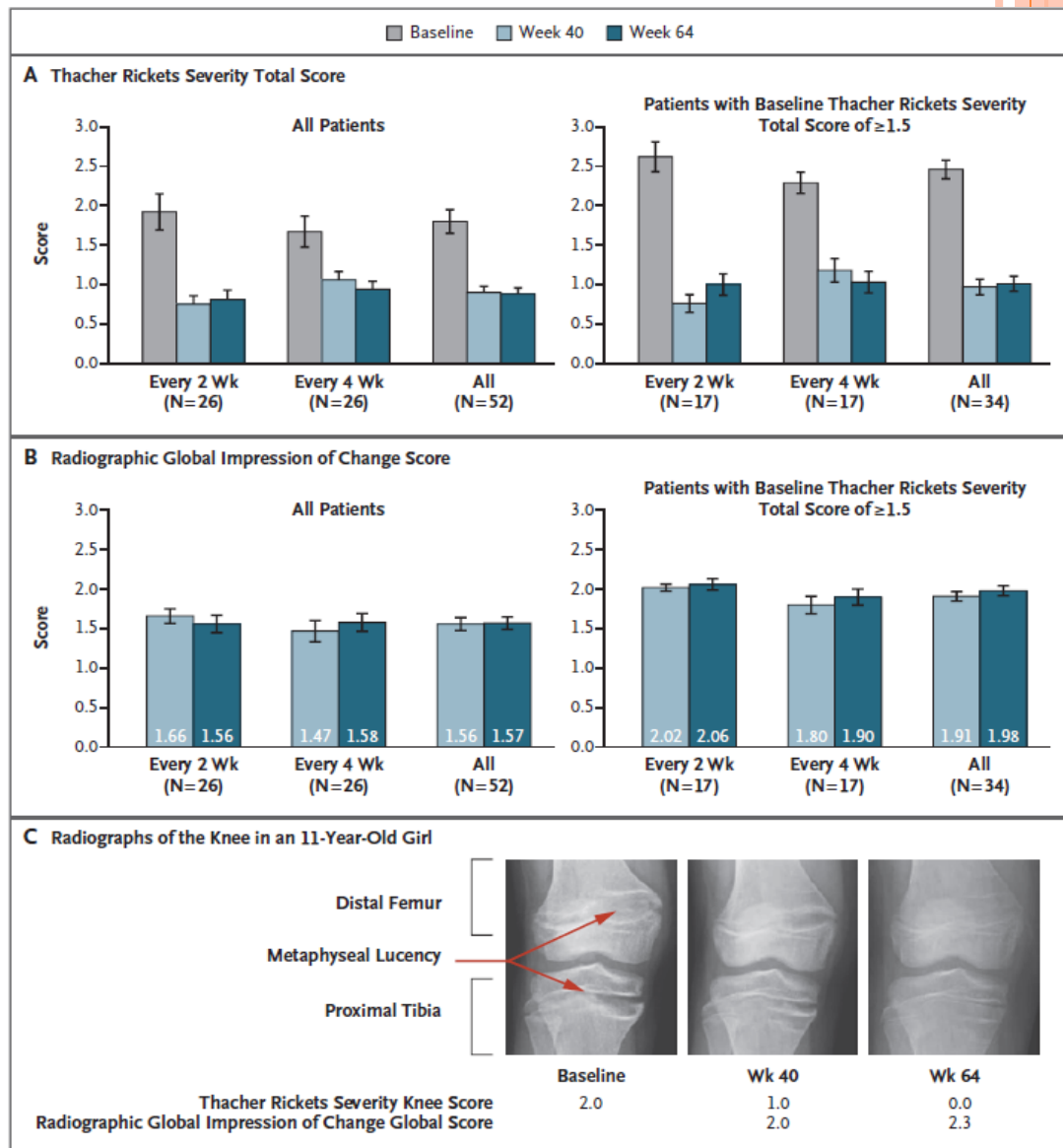
Προτεινόμενο σχήμα στα παιδιά (sc):

Αρχική δόση 0.4 mg/kg **ανά 2 εβδο**

Συντήρηση με 0.8 mg/kg ανά 2 εβδο

Max δόση: 90 mg

Μελέτη φάσης 3, σύγκριση συμβατικής θεραπείας με BUR στα παιδιά είναι σε εξέλιξη.



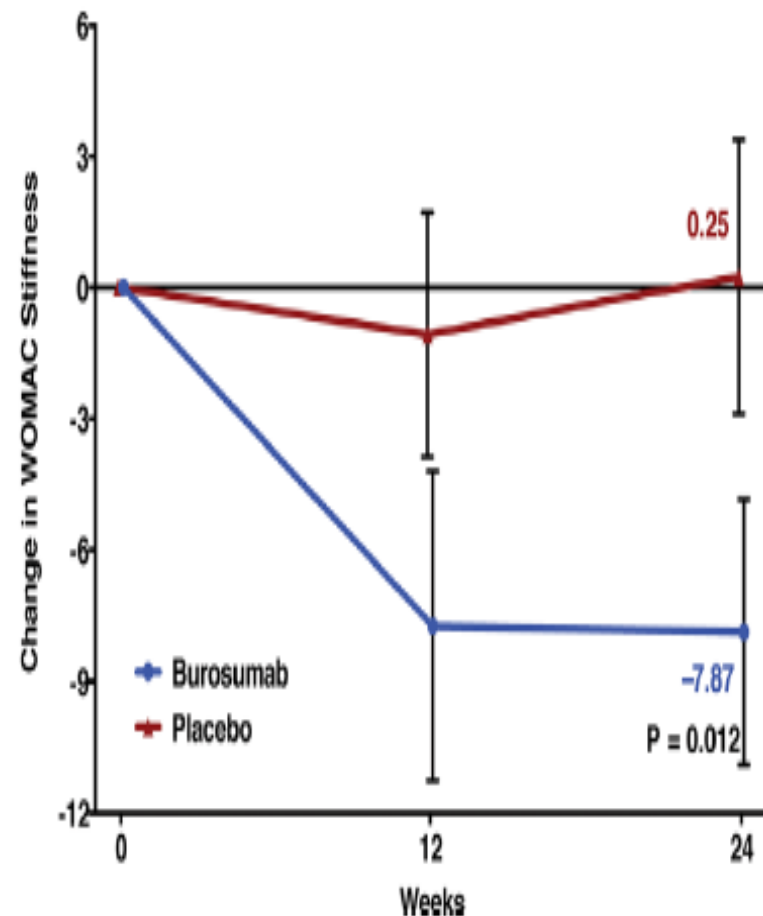
CLINICAL TRIAL

A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial Evaluating the Efficacy of Burosumab, an Anti-FGF23 Antibody, in Adults With X-Linked Hypophosphatemia: Week 24 Primary Analysis

Karl L Insogna,¹ Karine Briot,² Erik A Imel,³ Peter Kamenický,⁴ Mary D Ruppe,^{5*} Anthony A Portale,⁶ Thomas Weber,⁷ Pisit Pitukcheewanont,⁸ Hae Il Cheong,⁹ Suzanne Jan de Beur,¹⁰ Yasuo Imanishi,¹¹ Nobuaki Ito,¹² Robin H Lachmann,¹³ Hiroyuki Tanaka,¹⁴ Farzana Perwad,⁶ Lin Zhang,¹⁵ Chao-Yin Chen,¹⁵ Christina Theodore-Oklot,¹⁵ Matt Mealiffe,¹⁵ Javier San Martin,¹⁵ and Thomas O Carpenter¹ on behalf of the AXLES 1 Investigators

- ☉ **Ενήλικες με XLH:** πόνος, δυσκαμψία, κατάγματα, σκελετικές παραμορφώσεις, ψευδοκατάγματα (οστεομαλακία), οστεοαρθρίτιδα, οδοντικά αποστήματα, ενθεσοπάθεια
- ☉ Διπλή-τυφλή μελέτη, placebo-controlled (1:1), φάσης 3 σε 134 **συμπτωματικούς** ενήλικες XLH ασθενείς (↓Pi και ↑πόνος), ηλικία 18-65y, 25 κέντρα
- ☉ **Σχήμα:** 1mg/kg BUR sc κάθε 4wk, για 6mo, max δόση 90 mg
- ☉ **Αποτελέσματα**
 - 2wk μετά τη χορήγηση, 94.1% με κατώτερες φυσιολογικές τιμές Pi (BUR) vs 7.6% (placebo, $p < 0.001$)
 - ↓Δυσκαμψία (δείκτης WOMAC) στην ομάδα BUR ($p = 0.012$)

C) WOMAC Stiffness



A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial Evaluating the Efficacy of Burosumab, an Anti-FGF23 Antibody, in Adults With X-Linked Hypophosphatemia: Week 24 Primary Analysis

- Wk24: 43.1% (BUR) vs 7.7% (placebo) με πλήρη πώρωση των καταγμάτων ($p < 0.001$)
- Πιθανότητα πώρωσης κατάγματος υπό BUR: 16.8 φορές μεγαλύτερη
- Δείκτες οστικού μεταβολισμού: σημαντική \uparrow στην ομάδα BUR

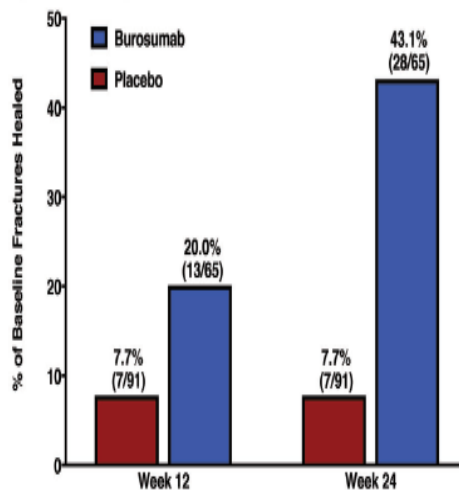
☒ Ασφάλεια:

- Παρόμοια στις δύο ομάδες
- Χωρίς σοβαρές παρενέργειες
- Χωρίς σημαντικές αλλαγές σε Ca ορού, ούρων και PTH
- Χωρίς νεφρασβέστωση

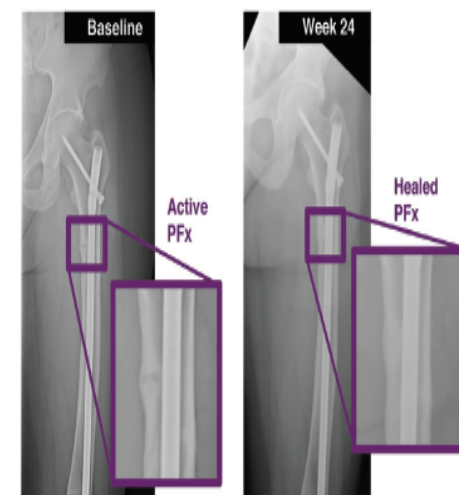
☒ Συμπέρασμα

- ☒ Το Burosumab έχει θέση στη θεραπεία των συμπτωματικών ενηλίκων με XLH
- ☒ Το BUR δεν αναμένεται να επηρεάσει τον πόνο της οστεοαρθρίτιδας και της ενθεσοπάθειας (πιθανόν να χρειαστεί πιο μακροπρόθεσμη μελέτη)
- ☒ Σε εξέλιξη μελέτη ιστομορφομετρίας, υπό αγωγή με BUR

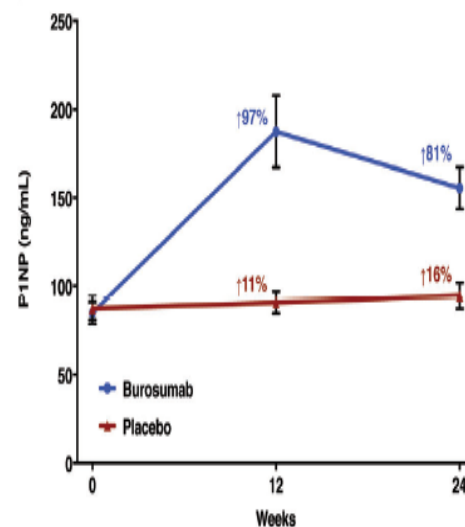
A) Fracture Healing



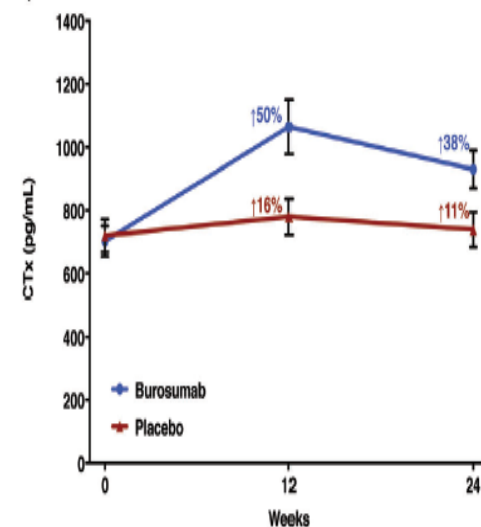
B) Pseudofracture Healing in a 38-year-old Woman Treated with Burosumab



C) P1NP



D) CTx



ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΠΟΛΥ!

