



Πανεπιστήμιο Πειραιώς
Τμήμα
Οικονομικής Επιστήμης

Τ.Ε.Ι. Πειραιά
Τμήμα
Διοίκησης Επιχειρήσεων



ΟΝΟΜΑ

Τσαγκαράκη Γεωργία

ΤΙΤΛΟΣ

Οστεοπόρωση, κλινική οντότητα, οικονομικές και κοινωνικές επιπτώσεις.
Έρευνα κόστους - αποτελεσματικότητας θεραπευτικών παρεμβάσεων

Διπλωματική Εργασία για την απόκτηση
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

Επιβλέπων Καθηγητής : κ. Αλεξάκης Χρήστος

Πειραιάς, Έτος 2008



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΕΙΡΑΙΩΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ
ΣΠΟΥΔΩΝ

ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ



ΤΕΙ
ΠΕΙΡΑΙΩΣ

ΟΝΟΜΑ

Τσαγκαράκη Γεωργία

ΤΙΤΛΟΣ

Οστεοπόρωση, κλινική οντότητα, οικονομικές και κοινωνικές επιπτώσεις.

Έρευνα κόστους - αποτελεσματικότητας θεραπευτικών παρεμβάσεων

Διπλωματική Εργασία για την απόκτηση
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

Επιβλέπων Καθηγητής : κ. Αλεξάκης Χρήστος

Πειραιάς, Έτος 2008



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΕΙΡΑΙΩΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ
ΣΠΟΥΔΩΝ

ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ



ΤΕΙ
ΠΕΙΡΑΙΩΣ

NAME

Tsagkaraki Georgia

TITLE

Osteoporosis, clinical entity, economic and social repercussions.

Cost – effectiveness survey of therapeutic interventions

Supervising Professor : Aleksakis Christos

Peiraeus, 2008

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ θερμά τον επιβλέποντα Καθηγητή κ. Αλεξάκη Χρήστο για την άψογη συνεργασία, την αμέριστη συμπαράσταση, τη συνεχή επίβλεψη και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε καθώς και για τις πολύτιμες παρατηρήσεις και υποδείξεις του, χωρίς τις οποίες θα ήταν αδύνατη η εκπόνηση της παρούσας εργασίας.

Πανεπιστήμιο Πειραιώς

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η οστεοπόρωση είναι ένα μεταβολικό νόσημα των οστών που χαρακτηρίζεται από μειωμένη οστική μάζα και κατάργηση της μικροαρχιτεκτονικής των οστικών δοκίδων. Χαρακτηριστικό της οστεοπόρωσης είναι η αύξηση της ευθραυστότητας των οστών, με συνεπαγόμενο αποτέλεσμα την αυξημένη ευαισθησία σε κατάγματα. Κατά κύριο λόγο τα οστεοπορωτικά κατάγματα είναι χαμηλής μηχανικής ενέργειας, και επισυμβαίνουν κυρίως στα σώματα των σπονδύλων, στο ισχίο, στο αντιβράχιο και στην ωμική ζώνη. Έχουν τεθεί ποσοτικά κριτήρια διάγνωσης της οστεοπόρωσης βασισμένα στις μετρήσεις οστικής πυκνότητας. Η επίπτωση της νόσου, καθώς και οι δυσμενείς συνέπειές της αυξάνουν προϋούσης της ηλικίας. Η ομάδα του πληθυσμού που θίγεται ιδιαίτερα από την οστεοπόρωση είναι οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Υπάρχουν πολλές φαρμακευτικές παρεμβάσεις που στοχεύουν στην πρόληψη της οστεοπόρωσης και κατ' επέκταση στη μείωση των κλινικών συνεπειών της. Στη συγκεκριμένη εργασία αναθεωρείται η βιβλιογραφία επί της οστεοπόρωσης γενικότερα, αλλά και ειδικότερα η κλινική αποτελεσματικότητα και η οικονομική αποδοτικότητα τεσσάρων θεραπευτικών παρεμβάσεων, της αλενδρονάτης, της ρισενδρονάτης, της ραλοξιφένης και της τεριπαρατίδης.

Λέξεις κλειδιά : οστεοπόρωση, οστεοπορωτικά κατάγματα, αλενδρονάτη, ρισενδρονάτη, ραλοξιφένη, τεριπαρατίδη, κλινική αποτελεσματικότητα, ανάλυση κόστους – αποτελεσματικότητας.

ABSTRACT

Osteoporosis is a metabolic disease that is characterised by low bone mass and microarchitectural deterioration of bone tissue with a subsequent increase in bone fragility and susceptibility to fracture. Mainly osteoporotic fractures occurs as a consequence of low mechanic energy. The most affected areas are bodies of vertebrae, hip, forearm and shoulder. Have been placed quantitative criteria of diagnosis of osteoporosis based on the measurements of bone mass density. Repercussion of osteoporosis, as well as the unfavourable clinical consequences of fractures increase with age, especially in women after the menopause. A variety of agents are available for the treatment of osteoporosis. The evidence for their efficacy and their cost-effectiveness is examined and focused on alendronate, risendronate, raloxifene and teriparatide.

Keywords : osteoporosis, osteoporotic fracture, alendronate, risendronate, raloxifene, teriparatide, efficacy, cost-effectiveness.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Εισαγωγή – Σκοπός μελέτης.....	8
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
Εισαγωγή	10
Φυσιολογία οστίτη ιστού – Παθοφυσιολογία οστεοπόρωσης.....	11
Επιδημιολογία.....	14
Παθογένεια – Παράγοντες κινδύνου.....	20
Κλινική εικόνα – Επιπλοκές.....	22
Διάγνωση.....	24
Πρόληψη – Θεραπεία.....	27
Οικονομικές Επιπτώσεις.....	30
Κοινωνικές Επιπτώσεις – Ποιότητα Ζωής.....	34
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
Εισαγωγή	37
Στοιχεία κλινικής αποτελεσματικότητας.....	38
Αλενδρονάτη.....	38
Ρισενδρονάτη.....	43
Ραλοξιφένη.....	45
Τεριπαρατίδη.....	47
Στοιχεία κόστους – αποτελεσματικότητας.....	49
Αλενδρονάτη, ρισενδρονάτη.....	53
Ραλοξιφένη.....	56
Τεριπαρατίδη	58
Σύνοψη συμπερασμάτων.....	60
Βιβλιογραφικές αναφορές – Ηλεκτρονικές πηγές.....	63

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

SERMs : Selective Estrogen Receptors Modulators

SD : standard deviations

BMD : Bone Mass Density

QALYs : Quality Adjusted Life Years

CEAC : cost-effectiveness acceptability curve

ΕΙΣΑΓΩΓΗ – ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να αναθεωρήσει σε συστηματική βάση την υπάρχουσα βιβλιογραφία που αναφέρεται στην οστεοπόρωση. Στη συνέχεια γίνεται επικέντρωση στην κλινική και οικονομική αποτελεσματικότητα συγκεκριμένων θεραπευτικών παρεμβάσεων έναντι της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης. Κύριο κριτήριο αξιολόγησης είναι η ελάττωση του κινδύνου εμφάνισης οστεοπορωτικών καταγμάτων σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες μετά από την εφαρμογή της εξεταζόμενης θεραπείας. Η μελέτη επικεντρώνεται στους πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενους παράγοντες , δηλαδή στην αλενδρονάτη και στη ρισενδρονάτη από τη κατηγορία των διφωσφονικών, στη ραλοξιφένη από τους εκλεκτικούς τροποποιητές της δράσης των οιστρογονικών υποδοχέων (Selective Estrogen Receptors Modulators – SERMs), και στην τεριπαρατίδη (ανασυνδρασμένη ανθρώπινη παραθορμόνη).

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Πανεπιστήμιο Πειραιώς

Εισαγωγή

Είναι αδιαμφισβήτητο γεγονός ότι η βελτίωση του βιοτικού επιπέδου έχει οδηγήσει στην αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης του γενικού πληθυσμού στις σύγχρονες κοινωνίες. Με την αύξηση της ηλικίας του πληθυσμού αυξάνεται και η επίπτωση των μεταβολικών νοσημάτων. Η οστεοπόρωση είναι ένα μεταβολικό νόσημα των οστών που εξαρτάται άμεσα από την ηλικία και σήμερα επηρεάζει εκατομμύρια ανθρώπων παγκοσμίως, με τεράστιες κοινωνικοοικονομικές επιπτώσεις. Η ασθένεια έχει ύπουλη εγκατάσταση, καθώς στα πρώιμα στάδια είναι συνήθως ασυμπτωματική, και προοδευτική πορεία. Σύμφωνα με τον ορισμό του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (1), η οστεοπόρωση χαρακτηρίζεται από μείωση της οστικής μάζας και κατάργηση της μικροαρχιτεκτονικής του οστού. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ευθραυστότητα των οστών και την αυξημένη πιθανότητα για κατάγματα, κυρίως ισχίου, σπονδυλικής στήλης και αντιβραχίου. Στο σημείο αυτό οφείλουμε να επισημάνουμε ότι η οστεοπόρωση διακρίνεται στη πρωτοπαθή και στη δευτεροπαθή. Η πρωτοπαθής οστεοπόρωση επέρχεται λόγω της γήρανσης, της εμμηνόπαυσης, αλλά και λόγω παραγόντων του τρόπου ζωής, όπως το κάπνισμα, οι διαιτητικές συνήθειες, η κατανάλωση οινοπνευματωδών, η απουσία φυσικής δραστηριότητας. Ως δευτεροπαθή χαρακτηρίζουμε την οστεοπόρωση που συνδέεται με συστηματικά νοσήματα και με χρήση φαρμακευτικών ουσιών.

Φυσιολογία οστίτη ιστού – Παθοφυσιολογία οστεοπόρωσης

Προκειμένου να είναι πλήρως κατανοητή η υφή της νόσου, κρίνεται σκόπιμο να παραθέσουμε στοιχεία που αφορούν τη φυσιολογική δομή του οστίτη ιστού και τη λειτουργία της οστικής ανακατασκευής.

Τα περισσότερα οστά έχουν μία βασική δομή που αποτελείται από μία εξωτερική φλοιώδη ή συμπαγή ζώνη και μία εσωτερική δοκιδώδη ή σπογγώδη ζώνη. Το φλοιώδες οστό σχηματίζει ένα άκαμπτο εξωτερικό περίβλημα, το οποίο ανθίσταται στις δυνάμεις παραμόρφωσης, ενώ η εσωτερική δοκιδώδης ζώνη ισχυροποιεί το οστό, καθώς λειτουργεί σαν ένα πολύπλοκο σύστημα εσωτερικών στηριγμάτων. Στα οστά που είναι υπεύθυνα για τη στήριξη του βάρους του σώματος, οι οστικές δοκίδες διατάσσονται με τέτοιο τρόπο ώστε να παρέχουν τη μέγιστη αντίσταση στη μηχανική καταπόνηση στην οποία φυσιολογικά υπόκεινται.

Τα οστά είναι ένας ιστός που βρίσκεται σε δυναμική κατάσταση σύνθεσης και αποδομής, κάτω από τον συνεχή έλεγχο ορμονικών και φυσικών παραγόντων. Αυτή η σταθερή δραστηριότητα επιτρέπει τη διαδικασία της ανακατασκευής του οστού (bone remodeling) έτσι ώστε με την τροποποίηση της μικροαρχιτεκτονικής του να εξασφαλίζεται η μορφολογική ακεραιότητα και η μηχανική αντοχή του σκελετού.

Αναλυτικότερα, ο οστίτης ιστός αποτελείται από στηρικτικά κύτταρα (οστεοβλάστες, οστεοκύτταρα), από κύτταρα αποδόμησης του οστίτη ιστού (οστεοκλάστες), οργανική εξωκυττάρια ουσία (οστεοειδές) και ανόργανα άλατα που εναποτίθενται μέσα στην εξωκυττάρια ουσία. Οι οστεοβλάστες είναι μικρά μονοπύρηννα κύτταρα, υπεύθυνα για τη σύνθεση νέου οστεοειδούς καθώς και για την ασβεστοποίηση – επιμετάλλωσή του. Τα οστεοκύτταρα είναι ανενεργοί οστεοβλάστες που παγιδεύτηκαν μέσα στο οστό που παρήγαγαν. Ο πιθανός ρόλος των οστεοκυττάρων είναι να αντιλαμβάνονται τις όποιες αλλαγές στη δομή των οστών και να πυροδοτούν τη διαδικασία ανακατασκευής. Σε απώλεια των οστεοκυττάρων – ανεπάρκεια οιστρογόνων, χρήση κορτικοειδών, ηλικία, τραύμα – διαπιστώνεται μείωση της μηχανικής αντοχής του οστού, που προηγείται της απώλειας οστικής μάζας. Οι οστεοκλάστες είναι πολυπύρηννα κύτταρα που απορροφούν το ασβεστοποιημένο οστό. Τα κύτταρα του οστίτη ιστού βρίσκονται σε

μία συνεχή χημική επικοινωνία μεταξύ τους προκειμένου να επιτελείται η ανακατασκευή του οστού (bone remodeling) ανάλογα με τις ενδογενείς και εξωγενείς συνθήκες. Έτσι, ο οστεοβλαστικός σχηματισμός βρίσκεται σε σύζευξη με την οστεοκλαστική απορρόφηση, με απώτερο στόχο τη συνεχή ανανέωση των οστών. Σκοπός της λειτουργίας αυτής είναι η εξασφάλιση της μέγιστης δυνατής μηχανικής αντοχής των οστών.

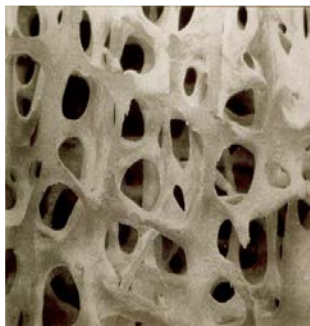
Η ανακατασκευή των οστών είναι μία λειτουργία που συμβαίνει καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής. Η ισορροπία όμως αυτή δεν είναι πάντα σταθερή. Στην παιδική και εφηβική ηλικία ο οστεοβλαστικός σχηματισμός υπερέχει και έτσι συμβαίνει μία προοδευτική αύξηση της οστικής μάζας, η οποία φθάνει στην κορυφαία τιμή της περί την ηλικία των 20 ετών. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι εάν ένας ενήλικας δεν φθάσει τη μέγιστη τιμή οστικής μάζας (peak bone mass) στην εφηβική του ηλικία, τότε διατρέχει κίνδυνο εμφάνισης οστεοπόρωσης, ανεξαρτήτως των υπολοίπων παραγόντων κινδύνου. Στους ενήλικες και στα δύο φύλα, περί το 40^ο έτος και έπειτα έχουμε μία βαθμιαία απώλεια οστικής μάζας. Στο σημείο αυτό πρέπει να επισημάνουμε ότι ο φυσιολογικός ρυθμός απώλειας οστικής μάζας ανά έτος είναι έως 2%. Αυτό αιτιολογεί το γεγονός γιατί η ηλικία είναι μείζων παράγοντας κινδύνου για την οστεοπόρωση. Η επιτάχυνση του ρυθμού απώλειας οστικής μάζας από οποιοδήποτε παράγοντα (π.χ. εμμηνόπαυση, υπερθυρεοειδισμός, διατροφή πτωχή σε ασβέστιο, έλλειψη σωματικής άσκησης), εντείνει την προοδευτική αποδυνάμωση των οστών και έτσι οδηγούμαστε στην οστεοπενία και τελικά στην οστεοπόρωση.

Στην περίπτωση της εμμηνόπαυσιακής οστεοπόρωσης που εξετάζουμε, η ανεπάρκεια των οιστρογόνων οδηγεί σε παράταση της ζωής των οστεοκλαστών ενώ αντίθετα ευνοείται η απόπτωση των οστεοβλαστών. Δημιουργείται λοιπόν ένα αρνητικό ισοζύγιο που καταλήγει σε επιταχυνόμενη απώλεια οστικής πυκνότητας μετά την εμμηνόπαυση. (2)

Στην εικόνα 1 φαίνεται η διαφορά μεταξύ ενός υγιούς και ενός οστεοπορωτικού οστού. Η διαταραχή της μικροαρχιτεκτονικής των οστικών δοκίδων είναι αυτή που επιφέρει τη μείωση της μηχανικής αντοχής του οστού, καθώς αυτά καθίστανται ευπαθή σε μικρορωγμές. Η συσσώρευση μικροκακώσεων ή ένα έντονο μηχανικό ερέθισμα (π.χ. πτώση) οδηγούν αναπόφευκτα στην εμφάνιση καταγμάτων.

Εικόνα 1.

Υγιές οστό



Οστεοπορωτικό οστό



Πηγή: International Osteoporosis Foundation

Επιδημιολογία

Λόγω της στενής συσχέτισης της οστεοπόρωσης με την ηλικία, κρίνεται σκόπιμη η αναφορά σε στατιστικά στοιχεία που αφορούν την αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης του πληθυσμού σε παγκόσμιο επίπεδο. Σύμφωνα με την έκθεση των Ηνωμένων Εθνών (World Population Prospects: The 2006 Revision) (3), ο μέσος όρος ζωής παγκοσμίως την πενταετία 2005-2010 είναι 67,2 έτη, ενώ την πενταετία 2045-2050 ο μέσος όρος ζωής αναμένεται να φθάσει τα 75,4 έτη (πίνακας 1).

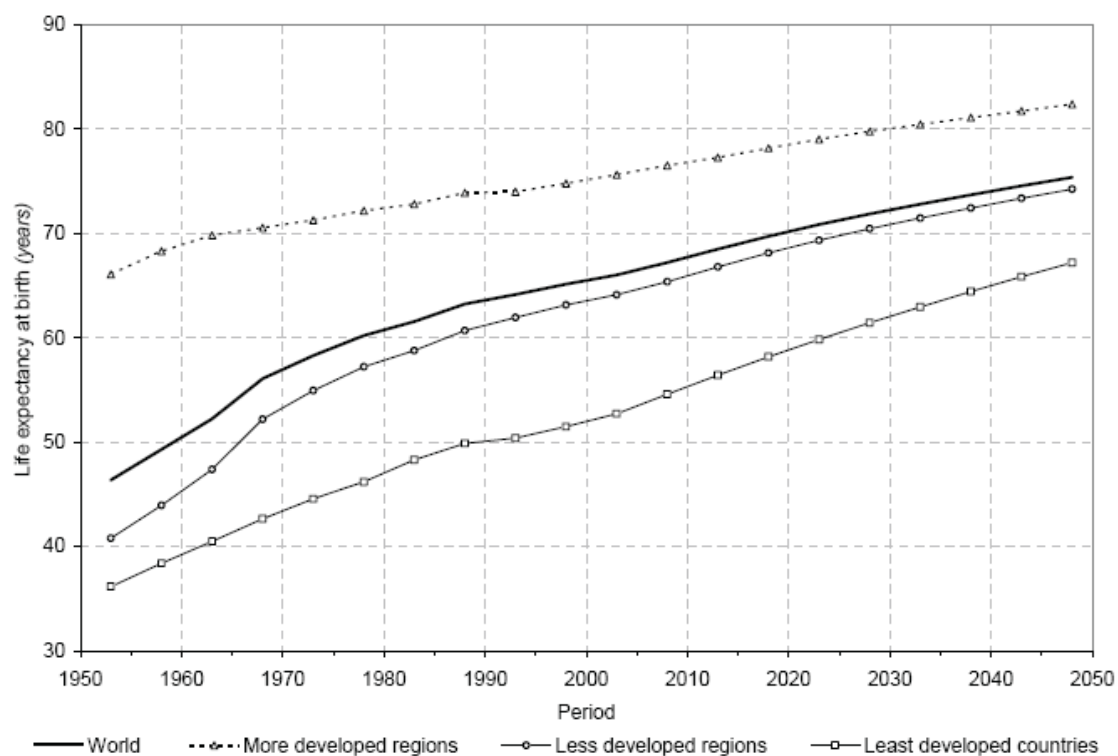
Πίνακας 1. Προσδόκιμο επιβίωσης παγκόσμιου πληθυσμού κατά τη γέννηση

	2005-2010	2045-2050
Άνδρες	65,0	73,1
Γυναίκες	69,5	77,8
Σύνολο	67,2	75,4

Πηγή: Population Division of the Department of Economic and Social Affairs of the United Nations Secretariat (2007). World Population Prospects: The 2006 Revision, Highlights. New York: United Nations.

Η τάση αυτή φαίνεται παραστατικά στο διάγραμμα 1, όπου απεικονίζεται η μεταβολή του προσδόκιμου επιβίωσης του πληθυσμού κατά τη γέννηση από το 1950 με πρόβλεψη έως το 2050.

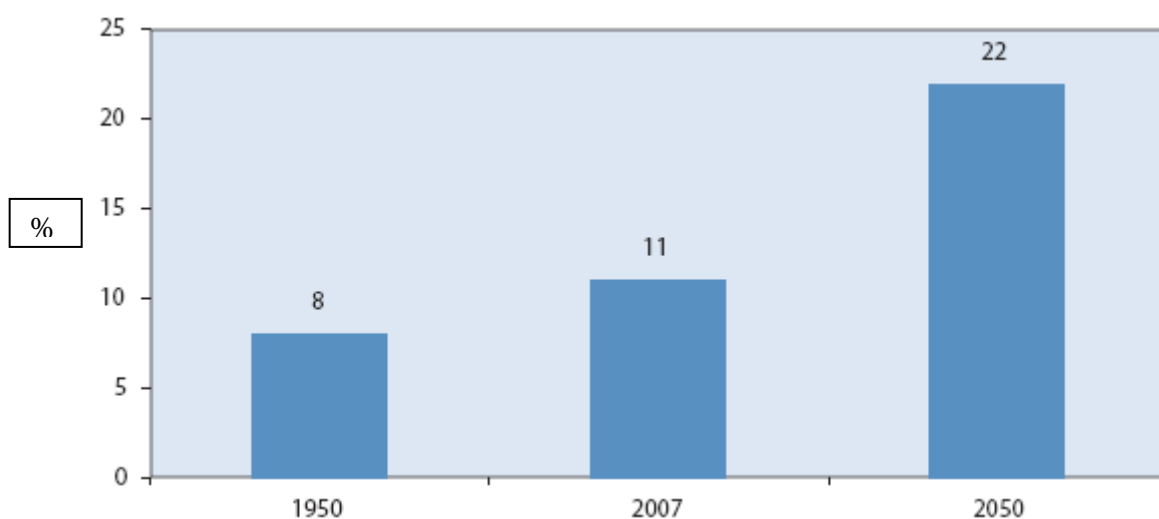
Διάγραμμα 1. Μεταβολή του προσδόκιμου επιβίωσης κατά τη γέννηση (1950-2050)



Πηγή: Population Division of the Department of Economic and Social Affairs of the United Nations Secretariat (2007). World Population Prospects: The 2006 Revision, Highlights. New York: United Nations.

Η αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης σε συνδυασμό με την υπογονιμότητα, έχουν οδηγήσει σε σταδιακή αύξηση του ποσοστού των ηλικιωμένων του παγκόσμιου πληθυσμού (4). Έτσι, το 1950 το ποσοστό των ανθρώπων παγκοσμίως που ήταν άνω των 60 ετών, ήταν 8% ενώ το 2007 ανήλθε στο 11%. Η πρόβλεψη για το 2050 είναι ότι το ποσοστό των ηλικιωμένων του παγκόσμιου πληθυσμού θα αγγίξει το 22%. (διάγραμμα 2)

Διάγραμμα 2. Ποσοστό παγκόσμιου πληθυσμού 60 ετών και άνω (1950-2050)

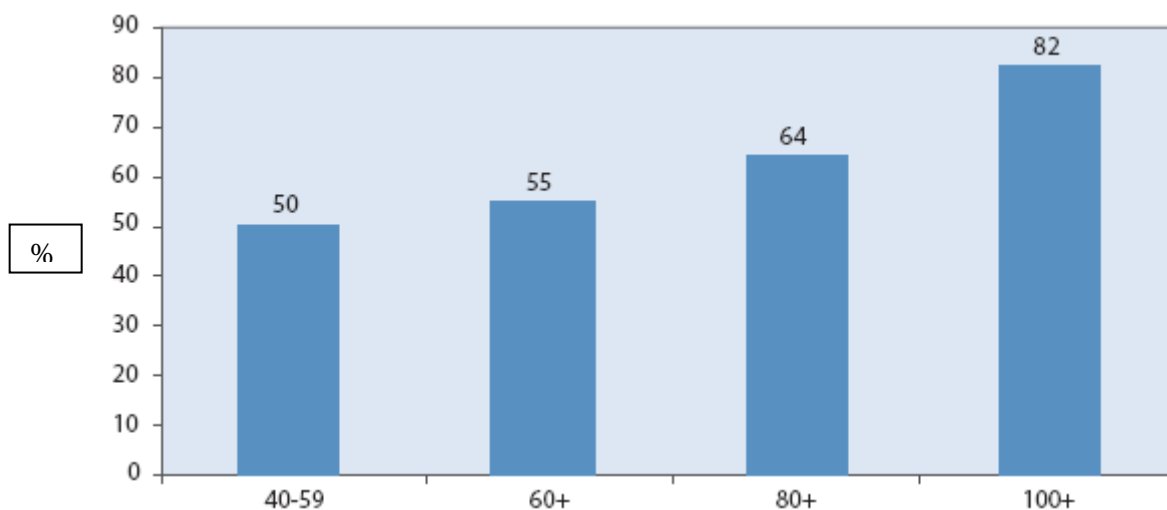


Πηγή: UN, World Population Ageing 2007

Τα ποσοστά αυτά μεταφράζονται σε 200 εκατομμύρια ηλικιωμένων το 1950, 600 εκατομμύρια το 2007, και 2 δισεκατομμύρια το 2050.

Εκτός όμως από τη γενικότερη διαπίστωση της γήρανσης του πληθυσμού, ενδιαφέρον παρουσιάζει και η μελέτη στοιχείων που αφορούν την αναλογία ανδρών και γυναικών, καθώς η οστεοπόρωση προσβάλλει κυρίως τις γυναίκες. Αναλυτικότερα, το 2007, στην ηλικιακή ομάδα των 60 ετών και άνω οι γυναίκες αποτελούσαν το 55%, δηλαδή ήταν κατά 70 εκατομμύρια περισσότερες από τους συνομήλικους άνδρες. Στις ηλικίες 80 και άνω το αντίστοιχο ποσοστό αυξάνεται στο 64%. (διάγραμμα 3)

Διάγραμμα 3. Ποσοστό γυναικών στις αντίστοιχες ηλικιακές ομάδες παγκοσμίως, για το έτος 2007



Πηγή: UN, World Population Ageing 2007

Φυσικό επακόλουθο της αλλαγής της δημογραφικής σύστασης του πληθυσμού είναι η αύξηση των ατόμων που θα διαγνωστούν με οστεοπόρωση και που θα υποστούν τις συνέπειες της πάθησης στη διάρκεια της ζωής τους.

Τα στατιστικά στοιχεία που αφορούν την πάθηση είναι ανησυχητικά. Πιο συγκεκριμένα, στις ΗΠΑ σύμφωνα με στοιχεία του Εθνικού Ιδρύματος Οστεοπόρωσης (National Osteoporosis foundation NOF), το 2002, 10 εκατομμύρια Αμερικανών άνω των 50 ετών έπασχαν από οστεοπόρωση (80% γυναίκες – 20% άνδρες). Επιπλέον, για το ίδιο έτος ο υπολογιζόμενος πληθυσμός με οστεοπενία, και άρα με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης οστεοπόρωσης, ήταν 33,6 εκατομμύρια. Σύμφωνα με τις προβλέψεις του NOF για το έτος 2010, 12 εκατ. Αμερικανών άνω των 50 ετών αναμένεται να πάσχουν από οστεοπόρωση, ενώ ο αντίστοιχος αριθμός οστεοπενικών αναμένεται να είναι 40,4 εκατ. Τα ποσοστά ανέρχονται όταν αναφερόμαστε στην πρόβλεψη για το έτος 2020. Έως τότε ο αριθμός των οστεοπορωτικών στις ΗΠΑ αναμένεται να φθάσει τα 14 εκατ, και των οστεοπενικών τα 47,5 εκατ. Τα παραπάνω στοιχεία αποτυπώνονται στον πίνακα 2.

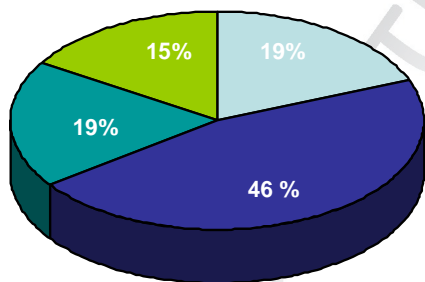
Πίνακας 2. Επίπτωση οστεοπόρωσης και οστεοπενίας πληθυσμού ΗΠΑ ηλικίας 50 ετών και άνω για τα έτη 2002, 2010, 2020

	2002	2010	2020
Οστεοπορωτικοί	10.100.000	12.000.000	13.900.000
Οστεοπενικοί	33.600.000	40.400.000	47.500.000
ΣΥΝΟΛΟ	43.700.000	52.400.000	61.400.000

Πηγή: National Osteoporosis Foundation 2002 America's Bone Health: The State of Osteoporosis and Low Bone Mass in Our Nation. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation

Στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα, δηλαδή άνω των 50 ετών, το 30-50% των γυναικών και το 15-30% των ανδρών υπολογίζεται ότι θα υποστεί οστεοπορωτικό κάταγμα στη διάρκεια της ζωής τους.

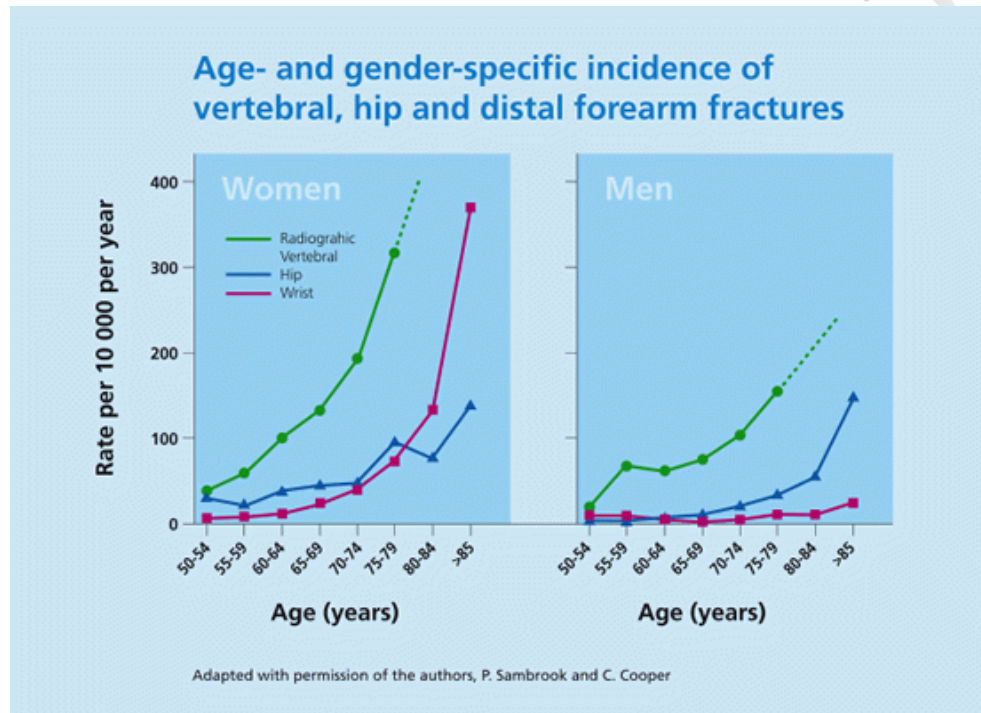
Χαρακτηριστικά είναι τα στοιχεία που προέρχονται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (2006) και αναφέρουν ότι μόνο στην Ευρωπαϊκή Ένωση, η επίπτωση των καταγμάτων που αποδίδονται στην οστεοπόρωση είναι 650.000 ετησίως (1.700 κατάγματα / ημέρα) (3). Στοιχεία από το National Institute of Health NIH/ORBD (www.osteoporosis.org), 2000, αποδίδουν στην οστεοπόρωση πάνω από 1.500.000 κατάγματα/έτος παγκοσμίως (46% σπονδυλικά ■ , 19% ισχίου ■ , 15% καρπού- άπω τμήματος κερκίδας ■ , 19% λοιπά ■).



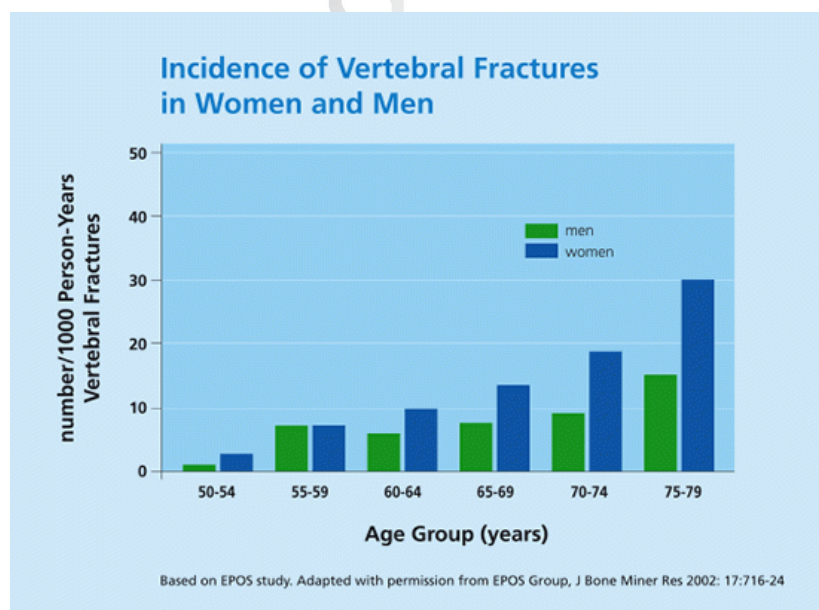
Εξαιτίας της ιδιαίτερης φυσικής, ψυχολογικής και οικονομικής επιβάρυνσης που υφίστανται οι οστεοπορωτικοί ασθενείς λόγω των καταγμάτων, θα παραθέσουμε κάποια επιπλέον επιδημιολογικά στοιχεία που αφορούν την κατακόρυφη αύξηση της επίπτωσης των καταγμάτων προϊούσης της ηλικίας. Τα στοιχεία προέρχονται από τη μελέτη των Sambrook et al (5), όπου καταδεικνύεται η αυξημένη επίπτωση των καταγμάτων (ισχίου, σπονδύλων, άπω τμήματος κερκίδας) με την πάροδο της ηλικίας (διάγραμμα 4)

Ειδικότερα, η επίπτωση των σπονδυλικών καταγμάτων μελετήθηκε από ομάδα επιστημόνων (European Prospective Osteoporosis Study Group – EPOS) (6). Στη συγκεκριμένη μελέτη εξετάστηκε η επίπτωση των καταγμάτων ανά ηλικιακές ομάδες, και τα αποτελέσματα καταδεικνύονται στο διάγραμμα 5.

Διάγραμμα 4. Επίπτωση καταγμάτων σπονδύλων, ισχίου, άπω άκρου κερκίδας σε σχέση με ηλικία.



Διάγραμμα 5. Επίπτωση καταγμάτων σπονδύλων σε σχέση με ηλικία



Πηγή: International Osteoporosis Foundation

Παθογένεια – Παράγοντες κινδύνου

Έχει γίνει αναφορά στο ότι ο κίνδυνος που διατρέχει ένας ενήλικας για την εμφάνιση οστεοπόρωσης εξαρτάται από τη μέγιστη οστική πυκνότητα. Οι παράγοντες που επηρεάζουν την κορυφαία οστική μάζα είναι ενδογενείς και εξωγενείς (7,8,9). Στους ενδογενείς παράγοντες συγκαταλέγονται η γενετική προδιάθεση (κληρονομικότητα) και ορμονικές διαταραχές που οδηγούν σε υπολειπόμενη ανάπτυξη του σκελετού (ανεπαρκής παραγωγή αυξητικής ορμόνης, υποθυρεοειδισμός, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, υπογοναδισμός). Εξωγενώς η ποσότητα και η ποιότητα των οστικών κυττάρων επηρεάζεται από τις διατροφικές συνήθειες (πρόσληψη ασβεστίου, βιταμίνης D), την έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία (λόγω σύνθεσης βιταμίνης D) και από τη σωματική άσκηση.

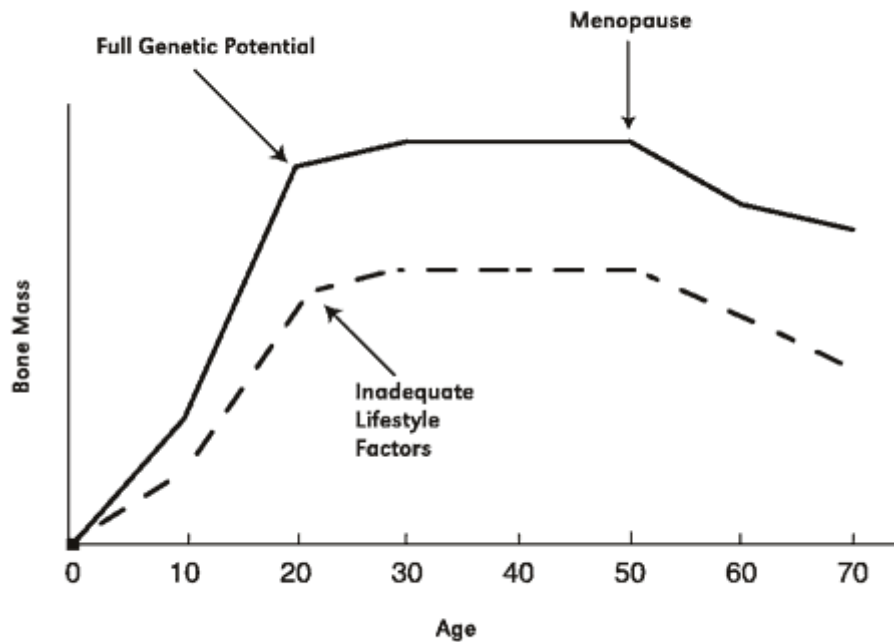
Εκτός από τους αναφερόμενους παράγοντες που επηρεάζουν την επίτευξη της μέγιστης οστικής πυκνότητας στην αρχή της ενήλικου ζωής, υπάρχουν και οι παράμετροι που επηρεάζουν το ρυθμό απώλειας της οστικής μάζας καθόλη τη διάρκεια της ζωής του ατόμου. Από όλους αυτούς τους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της οστεοπόρωσης, εξέχουσα θέση καταλαμβάνει η ηλικία και το φύλο καθώς οι γυναίκες είναι περισσότερο εκτεθειμένες στον κίνδυνο λόγω της εμμηνόπαυσης. Η ανεπάρκεια οιστρογόνων στην εμμηνόπαυση οδηγεί, μέσα από πολύπλοκα βιοχημικά μονοπάτια, σε αύξηση της συχνότητας της οστικής ανακατασκευής, στην οποία όμως υπερισχύει η οστική απορρόφηση, με τελικό αποτέλεσμα τη μείωση της οστικής μάζας. Μελέτη των Cummings et al (11), επισημαίνει τη συσχέτιση μειωμένων τιμών οιστραδιόλης σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες και αυξημένης επίπτωσης καταγμάτων.

Άλλοι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση οστεοπόρωσης είναι το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ, η χρήση φαρμάκων (π.χ. κορτικοστεροειδή, θυροξίνη, αντιεπιληπτικά) καθώς και η παρουσία άλλων νόσων όπως π.χ. ο υπερθυρεοειδισμός. Επιπλέον, η διατροφή που είναι πτωχή σε ασβέστιο επιδεινώνει το πρόβλημα. Θα πρέπει να επισημάνουμε στο σημείο αυτό ότι η έλλειψη σωματικής άσκησης αυξάνει κατά πολύ την οστική απώλεια. Ακραία παραδείγματα οστεοπόρωσης από ακινητοποίηση και σωματική αδράνεια είναι ο κλινοστατισμός και οι διαστημικές πτήσεις. Ο κλινοστατισμός οδηγεί σε οστική απώλεια της τάξης

του 0,5% ανά μήνα. Τέλος, ως παράγοντα κινδύνου αναφέρεται ο χαμηλός δείκτης μάζας σώματος.

Στο διάγραμμα 6 εμφανίζεται παραστατικά η επίδραση των αναφερθέντων παραγόντων (τροποποιήσιμων και μη) στην οστική μάζα κατά τη διάρκεια της ζωής.

Διάγραμμα 6.



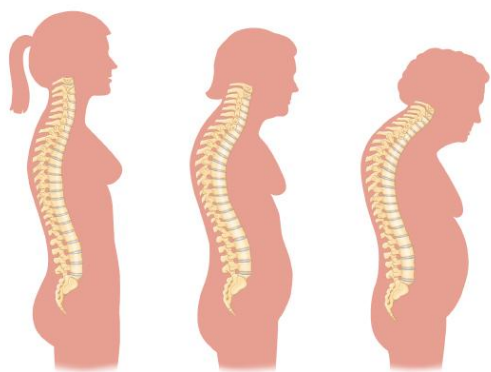
Source: Based on Heaney et al. 2000.

Πηγή: Bone Health and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General (2004)

Κλινική εικόνα – Επιπλοκές

Η οστεοπόρωση εξελίσσεται σιωπηλά και είναι ασυμπτωματική για μεγάλο διάστημα. Η πρώτη κλινική ένδειξη της νόσου συνήθως είναι ένα κάταγμα, ενός σπονδυλικού σώματος, του ισχίου ή του άπω τμήματος της κερκίδας. Κύριο σύμπτωμα των καταγμάτων είναι το άλγος, οξύ ή χρόνιο. Τα σπονδυλικά συμπιεστικά κατάγματα, εκτός από την συνεπαγόμενη ραχιαλγία, επιφέρουν σταδιακή απώλεια αναστήματος (εικόνα 2) και κύφωση της θωρακικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (εικόνα 3)

Εικόνα 2. Προοδευτική απώλεια ύψους



Εικόνα 3. Κύφωση



Η προκαλούμενη παραμόρφωση της σπονδυλικής στήλης προκαλεί και πολλά λειτουργικά προβλήματα από το καρδιοαναπνευστικό και το πεπτικό σύστημα, λόγω

της συμπίεσης των σπλάγγων. Χρόνιο άλγος είναι δυνατό να εμφανιστεί λόγω της καθίζησης των σπονδύλων και της πίεσης των νευρικών ριζών.

Τα κατάγματα του ισχίου (αυχένα μηριαίου, διατροχαντήρια) εκδηλώνονται με οξύ άλγος και χρήζουν χειρουργικής αντιμετώπισης. Οι ασθενείς αυτοί είναι αντιμετώπι με αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας και θνητότητας μετά το κάταγμα. Ας μην ξεχνάμε ότι αφενός οι ασθενείς αυτοί συνήθως είναι άτομα μεγάλης ηλικίας με πιθανά συνοδά παθολογικά προβλήματα και αφετέρου υπόκεινται σε μακρό κλινοστατισμό, γεγονός που τους καθιστά ευάλωτους σε λοιμώξεις (πνευμονικές, ουροποιητικού). Μακρόχρονα, τα κατάγματα του ισχίου μπορεί να οδηγήσουν σε κινητικά προβλήματα.

Τέλος, τα κατάγματα του άπω άκρου της κερκίδας είναι πιθανό να προκαλέσουν δυσμορφίες.

Διάγνωση

Οι διαγνωστικοί στόχοι κατά την εκτίμηση ασθενών με πιθανή οστεοπόρωση είναι κατά πρώτο να τεθεί η διάγνωση της νόσου με προσδιορισμό της οστικής μάζας και στη συνέχεια να εκτιμηθεί ο κίνδυνος που διατρέχει ο κάθε ασθενής να υποστεί κάταγμα, προκειμένου να διαμορφώσουμε τη θεραπευτική προσέγγιση. (7,9)

Εκ των ουκ άνευ της διαγνωστικής προσπέλασης είναι η λήψη ιστορικού και η φυσική εξέταση του ασθενούς.

Η απλή ακτινογραφία δεν είναι ευαίσθητη μέθοδος για τη διάγνωση της οστεοπόρωσης. Η ύπαρξη ακτινολογικών παραμορφώσεων των οστών έχει σημασία μόνο για την παρακολούθηση της ήδη εγκατεστημένης οστεοπόρωσης. Η απλή ακτινογραφία χρησιμοποιείται για τη διάγνωση των οστεοπορωτικών καταγμάτων.

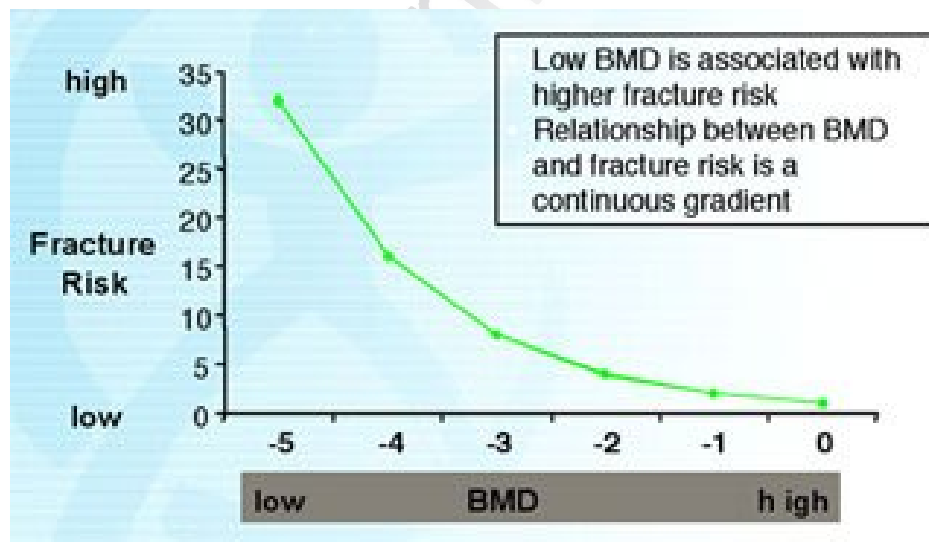
Αισίως, η τεχνολογική πρόοδος των τελευταίων ετών έχει καταστήσει δυνατή τη διάγνωση της οστεοπόρωσης πριν επισυμβεί το κάταγμα. Με τις υπάρχουσες διαγνωστικές μεθόδους ανιχνεύουμε την απώλεια οστικής μάζας ακόμα και σε πρώιμα στάδια (οστεοπενία), όποτε επεμβαίνοντας με την κατάλληλη αγωγή μπορούμε να περιορίσουμε την περαιτέρω απώλεια και να μειώσουμε το κίνδυνο εμφάνισης μελλοντικού κατάγματος. Η πλέον διαδεδομένη μέθοδος μέτρησης οστικής μάζας είναι η διπλή απορροφησιομετρία με ακτίνες X (DXA). Για την εκτίμηση των αποτελεσμάτων της συγκεκριμένης μεθόδου χρησιμοποιούμε δύο παραμέτρους, το T-score και το Z-score. Το T-score είναι ο αριθμός των σταθερών αποκλίσεων (standard deviations, SD) που απέχει η οστική πυκνότητα (Bone Mass Density, BMD) του εξεταζόμενου, από την κορυφαία οστική πυκνότητα. Ο μέσος όρος των ενηλίκων και η σταθερά απόκλιση λαμβάνονται από υγιή άτομα 20-35 ετών του ίδιου φύλου και φυλής. Η τιμή της μέγιστης οστικής πυκνότητας είναι $0,89 \text{ g/cm}^2$. Το Z-score είναι ο αριθμός των σταθερών αποκλίσεων που απέχει η οστική πυκνότητα του εξεταζόμενου, από τη μέση οστική πυκνότητα για την ηλικία-φυλή-φύλο του. Το πληθυσμιακό δείγμα αναφοράς αποτελείται από άτομα 20-80 ετών.

Η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (Π.Ο.Υ, 1994) (1) έχει θέσει ποσοτικά κριτήρια διάγνωσης της οστεοπόρωσης βασισμένα στις μετρήσεις BMD. Η κατάταξη γίνεται ως εξής :

- Φυσιολογικές τιμές οστικής πυκνότητας, όταν η μετρούμενη οστική πυκνότητα δεν είναι χαμηλότερη από 1 σταθερά απόκλιση από τη μέγιστη οστική πυκνότητα των υγιών ατόμων του ίδιου φύλου και φυλής.
T-score > - 1,0
- Οστεοπενία, όταν η μετρούμενη οστική πυκνότητα είναι μικρότερη από 1 σταθερά απόκλιση, αλλά όχι μεγαλύτερη από 2,5 σταθερές αποκλίσεις.
- 1,0 > T-score > - 2,5
- Οστεοπόρωση, όταν η μετρούμενη οστική πυκνότητα είναι μεγαλύτερη από 2,5 σταθερές αποκλίσεις.
T-score ≤ - 2,5
- Εγκατεστημένη οστεοπόρωση, όταν η μετρούμενη οστική πυκνότητα είναι μεγαλύτερη από 2,5 σταθερές αποκλίσεις (T-score ≤ - 2,5) με συνοδό παρουσία ενός ή περισσότερων καταγμάτων.

Η συσχέτιση της BMD με τον εκτιμώμενο κίνδυνο κατάγματος παρουσιάζεται στο διάγραμμα 7.

Διάγραμμα 7.

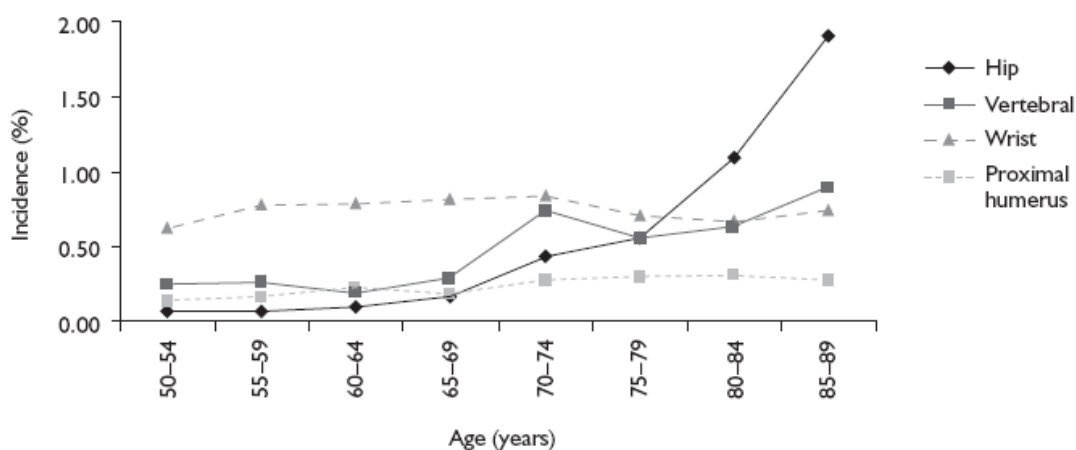


Πηγή: International Osteoporosis Foundation

Στη μελέτη των Stevenson et al. (10) γίνεται απευθείας συσχέτιση του T-score με τον κίνδυνο εμφάνισης κατάγματος μηριαίου, σπονδυλικών σωμάτων, καρπού,

εγγύς τμήματος βραχιονίου οστού, σε γυναίκες με T-score $\leq - 2,5$ και χωρίς προηγηθέν κατάγμα, ανά ηλικιακή ομάδα (διάγραμμα 8).

Διάγραμμα 8.



Ερμηνεύοντας το διάγραμμα παρατηρούμε ότι ο κίνδυνος εμφάνισης κατάγματος ισχίου αυξάνει δραματικά μετά την ηλικία των 65 ετών, ενώ για τα σπονδυλικά κατάγματα ο κίνδυνος αυξάνει μεν μετά τα 65 αλλά διατηρείται σχεδόν στα ίδια επίπεδα στις ηλικιακές ομάδες 70-89. Τα ποσοστά καταγμάτων καρπού και εγγύς τμήματος βραχιονίου διατηρούνται γενικά αρκετά σταθερά ανεξαρτήτως ηλικίας.

Άλλες διαγνωστικές μέθοδοι της οστικής πυκνότητας είναι η ποσοτική υπολογιστική τομογραφία (QCT), η περιφερική ποσοτική υπολογιστική τομογραφία (pQCT) και ο ποσοτικός έλεγχος με υπέρηχους (QUS).

Στη διαγνωστική φαρέτρα περιλαμβάνονται και οι βιοχημικοί οστικοί δείκτες. Πρόκειται για ευαίσθητες βιοχημικές και ανοσολογικές μετρήσεις που βοηθούν στην ανίχνευση διαταραχών του οστικού μεταβολισμού, στη διάκριση των ασθενών με ταχύ ρυθμό οστικής ανακατασκευής και στον έλεγχο της οστικής απάντησης στη θεραπεία. Αναφορικά, στους δείκτες οστικής παραγωγής συγκαταλέγονται το οστικό κλάσμα αλκαλικής φωσφατάσης και η οστεοκαλσίνη ορού, ενώ στους δείκτες οστικής απορρόφησης η υδροξυπρολίνη ούρων 24ώρου, το ασβέστιο ούρων 24ώρου, η πυριδολίνη, η δεοξυπυριδολίνη και τα διασταυρούμενα τελοπεπτίδια κολλαγόνου τύπου I (NTX). (12)

Πρόληψη – Θεραπεία

Οι θεραπευτικοί στόχοι (7,8,9,13) στην αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης είναι η διατήρηση και η αύξηση της οστικής μάζας και η πρόληψη των καταγμάτων. Είναι κατανοητό λοιπόν ότι οι όποιες παρεμβάσεις έχουν και προληπτικό χαρακτήρα.

Οι υγειονομιακές παρεμβάσεις και η αλλαγή του τρόπου ζωής έχουν καίρια σημασία στο χειρισμό της οστεοπόρωσης. Συνίσταται η επαρκής ημερήσια διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D. Οι ημερήσιες ανάγκες σε ασβέστιο στην εμμηνοπαυσιακή ηλικία είναι τουλάχιστον 1200mg (συνιστώμενη πρόσληψη 1500mg), ενώ σε βιταμίνη D είναι 400-600 IU/d. . Εξίσου σημαντική είναι και η σωματική άσκηση, η διακοπή του καπνίσματος και η διακοπή του αλκοόλ.

Η φαρμακοθεραπεία έναντι της οστεοπόρωσης περιλαμβάνει τα σκευάσματα ασβεστίου και βιταμίνης D, τα διφωσφονικά, τους οιστρογονικούς παράγοντες, τους επιλεκτικούς τροποποιητές της δράσης των οιστρογονικών υποδοχέων και την ανασυνδυασμένη ανθρώπινη παραθορμόνη. Πρέπει να αναφερθεί ότι τα περισσότερα φαρμακευτικά σκευάσματα που διαθέτουμε στη θεραπευτική φαρέτρα έχουν αντιστεοκλαστική δράση. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν τα διφωσφονικά (αλεδρονάτη - FOSAMAX, ρισενδρονάτη – ACTONEL), τα οιστρογόνα (μετεμμηνοπαυσιακή ορμονική θεραπεία υποκατάστασης), οι επιλεκτικοί τροποποιητές της δράσης των οιστρογονικών υποδοχέων (Selective Estrogen Receptors Modulators – SERMs) (τιβολόνη - LIVIAL, ραλοξιφένη - EVISTA). Στη θεραπεία της οστεοπόρωσης πρόσφατα προσετέθη ένας παράγοντας με αναβολική δράση. Πρόκειται για ένα ανάλογο της παραθορμόνης (PTH), η ανασυνδυασμένη ανθρώπινη παραθορμόνη (rhPTH 1-34), γνωστή ως τεριπαρατίδη (FORSTEO) (14,15).

Σκευάσματα ασβεστίου – βιταμίνης D

Σε περιπτώσεις που οι διατροφικές πηγές δεν επαρκούν, συνίσταται η χορήγηση σκευασμάτων ασβεστίου και βιταμίνης D, προκειμένου ο οργανισμός να διατηρήσει την ομοιοστασία του ασβεστίου, χωρίς να χρειαστεί να απορροφήσει τις απαιτούμενες ποσότητες από το σκελετό.

Διφωσφονικά

Τα διφωσφονικά άλατα θεωρούνται θεραπεία πρώτης γραμμής. Έχει αποδειχθεί ότι με τη χρήση τους μειώνεται η επίπτωση των οστεοπορωτικών καταγμάτων. Ειδικότερα, τόσο η αλεδρονάτη όσο και η ρισεδρονάτη μειώνουν κατά 40-50% την επίπτωση των σπονδυλικών καταγμάτων σε οστεοπορωτικές γυναίκες, ενώ ανάλογα ποσοστά επιδεικνύονται και στα μη σπονδυλικά κατάγματα. Ο κίνδυνος εμφάνισης κατάγματος ισχίου σε οστεοπορωτικούς ασθενείς είναι μειωμένος κατά 40-60% και για τους δύο παράγοντες (16-24). Τα διφωσφονικά προκαλούν εντυπωσιακή αύξηση της οστικής μάζας τα πρώτα 3 έως 4 έτη της χρήσης τους, και έπειτα φθάνουν σε plateau. Λόγω της συσσώρευσής τους στην οργανική εξωκυττάρια ουσία των οστών, θεωρείται ότι η οστική απορρόφηση εξαιτίας της δράσης των οστεοκλαστών, επάγει την επαναχρησιμοποίηση τους, καθώς αυτά απελευθερώνονται σταδιακά από την εξωκυττάρια ουσία. Ο μηχανισμός αυτός εξηγεί, τουλάχιστον εν μέρει, γιατί η αντιοστεοκλαστική επίδραση των διφωσφονικών συνεχίζεται ακόμα και μετά από τη διακοπή της θεραπείας (25).

Οιστρογόνα

Είναι γνωστή η αντιοστεοκλαστική δραστηριότητα των φυσικών οιστρογόνων. Έχει αποδειχθεί από μελέτες ότι η χρήση τους για την αντιμετώπιση των μετεμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων, έχει ευνοϊκή επίδραση στην οστική μάζα.

SERMs

Οι παράγοντες αυτοί είναι συνθετικά στεροειδή φύλου με μικτή ορμονική δράση (οιστρογονική, προγεσταγονική και ήπια ανδρογονική). Ασκούν ειδική ιστική δράση, και πιο συγκεκριμένα η δράση τους στα οστά είναι ανάλογη των φυσικών οιστρογόνων που παράγονται από τις ωοθήκες. Θεωρείται ότι σε άλλους ιστούς στόχους, όπως ο μαστός και το ενδομήτριο, δρουν ως ανταγωνιστές των οιστρογονικών υποδοχέων. Με την επιλεκτική αυτή δράση, εξασφαλίζεται η μείωση των αρνητικών επιπτώσεων της ορμονικής θεραπείας, δηλαδή ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου μαστού και υπερπλασίας ενδομητρίου. Η ραλοξιφένη έχει αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα στην αύξηση της οστικής μάζας. Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί ότι μετά από τριετή χορήγηση της, μειώνεται η επίπτωση των οστεοπορωτικών σπονδυλικών καταγμάτων κατά 30-55%. (26)

Ανασυνδυασμένη ανθρώπινη παραθορμόνη

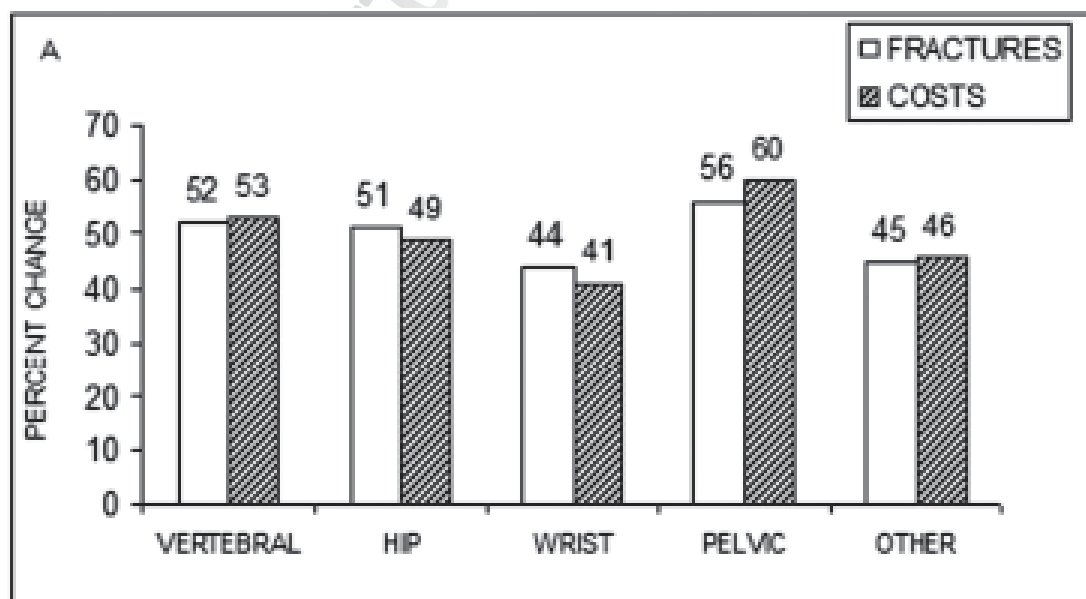
Η παραθορμόνη είναι μία ορμόνη που παράγεται φυσιολογικά στον οργανισμό, συγκεκριμένα στους παραθυρεοειδείς αδένες, και διαδραματίζει εξέχοντα ρόλο στη διατήρηση της ομοιοστασίας του ασβεστίου του οργανισμού. Επί μακρόν θεωρείτο ότι η μόνη βιολογική της δράση είναι η αύξηση της απορρόφησης του οστίτη ιστού λόγω της δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης που εκδηλώνεται επί πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού. Τα τελευταία έτη έχει τεκμηριωθεί ότι η διακεκομμένη χορήγησή της, έχει αναβολική δράση στον οστίτη ιστό, τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*. Αναλυτικότερα, η τεριπαρατίδη αυξάνει τον αριθμό αλλά και τη δραστηριότητα των οστεοβλαστών, με φυσική συνέπεια την αύξηση του εναποτιθέμενου οστίτη ιστού (27-29). Η θεραπευτική χρήση της έχει εγκριθεί πρόσφατα, σε ενίομενο σκεύασμα, με μέγιστη συνολική διάρκεια αγωγής τους 18 μήνες. Δεδομένου ότι η παραθορμόνη είναι ένας βιολογικός παράγοντας, όπως τα οιστρογόνα και οι επιλεκτικοί τροποποιητές της δράσης των οιστρογονικών υποδοχέων (Selective Estrogen Receptors Modulators – SERMs), το κέρδος σε οστική πυκνότητα μετά από την αγωγή με τεριπαρατίδη θα χαθεί σύντομα μετά από τη διακοπή της θεραπείας. Έτσι, ενδείκνυται η χορήγηση παραγόντων που δρουν αντιστεοκλαστικά (π.χ. διφωσφονικά), μετά τη διακοπή της αγωγής με το ανασυνδυασμένο ανάλογο της παραθορμόνης. (30)

Οικονομικές Επιπτώσεις

Οι συνέπειες της νόσου είναι πολυδιάστατες. Επικεντρώνοντας στις οικονομικές επιπτώσεις, επισημαίνουμε τα άμεσα και τα έμμεσα κόστη της νόσου. Στα άμεσα κόστη περιλαμβάνονται η νοσηλευτική και ιατροφαρμακευτική περίθαλψη των οστεοπορωτικών ασθενών. Στα έμμεσα κόστη συγκαταλέγονται η νοσηλεία κατ' οίκον που συνήθως απαιτείται λόγω μειωμένης κινητικότητας μετά τα κατάγματα, και η απώλεια εργατοωρών ως συνέπεια της απομάκρυνσης του ασθενούς από την εργασία του.

Στοιχεία που προέρχονται από τις ΗΠΑ (NOF) καταδεικνύουν το τεράστιο κόστος νοσηλείας και ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης των καταγματιών, καθώς για το έτος 2005 τα ποσά που δαπανήθηκαν για την αντιμετώπιση οστεοπορωτικών καταγμάτων ανέρχονταν σε 19 δις.\$. Η αντίστοιχη πρόβλεψη για το 2025 είναι 25,3 δις.\$. Η αύξηση της επίπτωσης των καταγμάτων, και κατά συνέπεια του οικονομικού κόστους, καταδεικνύονται στη μελέτη των Burge et al (31). Πιο συγκεκριμένα, αναλύεται η αναμενόμενη επί τοις εκατό αύξηση των εξεταζομένων παραμέτρων το έτος 2025, σε σύγκριση με το 2005. (διάγραμμα 9)

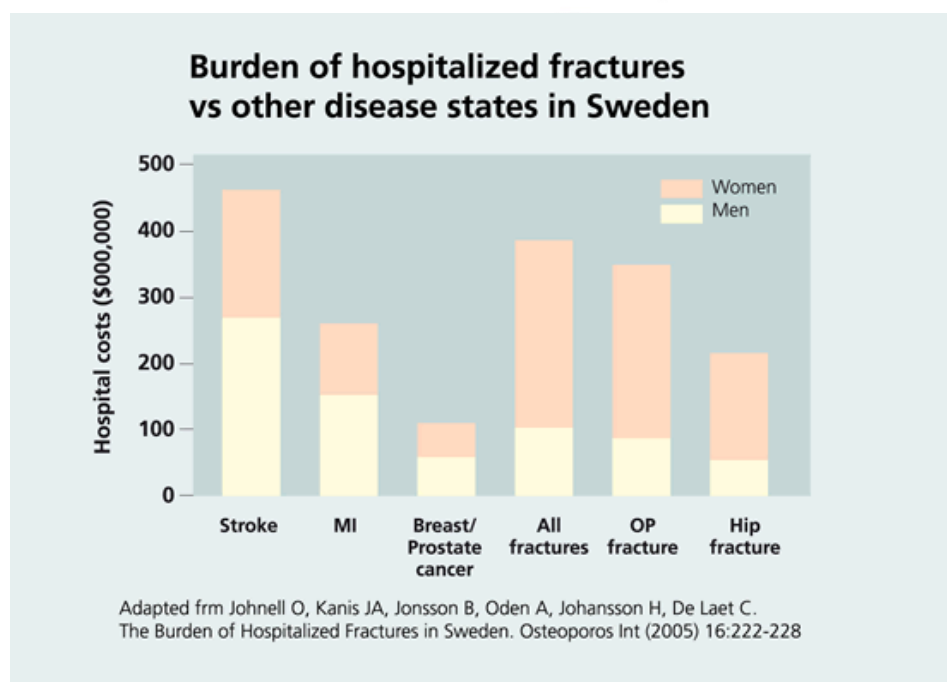
Διάγραμμα 9. Επί τοις εκατό αύξηση καταγμάτων και κόστους από το 2005 στο 2025



Πηγή: Incidence and Economic Burden of Osteoporosis-Related Fractures in the United States, 2005–2025, J Bone Miner Res 2007;22:465–475

Μπορούμε έμμεσα να αντιληφθούμε το κόστος της νόσου για το σύστημα υγείας και τα ασφαλιστικά ταμεία, εξετάζοντας τις ημέρες που νοσηλεύονται οι οστεοπορωτικοί ασθενείς με κάταγμα. Στοιχεία προερχόμενα από τη Σουηδία (32), καταδεικνύουν ότι οι ημέρες νοσηλείας των ατόμων (ανδρών και γυναικών άνω των 50 ετών), που υπέστησαν οστεοπορωτικό κάταγμα είναι περισσότερες από τις ημέρες νοσηλείας που αντιστοιχούν στο καρκίνο του προστάτη και στο καρκίνο του μαστού μαζί. Άλλο ενδιαφέρον στοιχείο είναι ότι το πρώτο νόσημα σε ημέρες νοσηλείας είναι τα ισχαιμικά καρδιακά επεισόδια, δεύτερο τα οστεοπορωτικά κατάγματα, και τρίτο κατά σειρά τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (διάγραμμα 10). Στην ίδια μελέτη, είναι αξιοσημείωτη η διαπίστωση ότι οι ημέρες νοσηλείας των οστεοπορωτικών καταγμάτων είναι το 93% των ημερών νοσηλείας του συνόλου των καταγμάτων στις γυναίκες. Στους άνδρες, το αντίστοιχο ποσοστό είναι 84%.

Διάγραμμα 10.



Σημαντικός αριθμός ατόμων που θα υποστούν κάταγμα θα χρειαστούν και κατ' οίκον νοσηλεία μετά την έξοδό τους από το νοσοκομείο, λόγω μειωμένης κινητικότητας και αδυναμίας τους να αυτοεξυπηρετούνται. Αυτό το γεγονός συνεπάγεται μεγάλη οικονομική αιμορραγία για τον οικογενειακό προϋπολογισμό.

Σύμφωνα με εκτιμήσεις, τα ποσοστά αυτά ανέρχονται σε 20% των ασθενών με κάταγμα ισχίου (33-36).

Έμμεσα όμως οι οικονομικές επιπτώσεις πολλαπλασιάζονται, αν συνυπολογιστεί το κόστος της αυξημένης νοσηρότητας και θνητότητας των ασθενών αυτών. Η αυξημένη νοσηρότητα αποδίδεται στο γεγονός ότι οι συγκεκριμένοι ασθενείς συνήθως χρειάζεται να παραμείνουν κλινήρεις, με συνέπεια αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων και άλλων παθολογικών καταστάσεων. Η συνολική θνητότητα για τους πρώτους 12 μήνες μετά από κάταγμα ισχίου είναι 20% (37-41). Μελέτες από τη διεθνή βιβλιογραφία επισημαίνουν και την αυξημένη θνητότητα των οστεοπορωτικών ασθενών με κάταγμα σπονδύλων, σε σχέση με αυτούς που δεν έχουν υποστεί κάταγμα (42-45).

Εδώ δεν πρέπει να παραβλέπουμε και το γεγονός ότι αυξανόμενων των ορίων ηλικίας του εργατικού δυναμικού, η οστεοπόρωση έχει ως συνέπεια και την μείωση της παραγωγικότητας με συνέπειες στην οικονομία. Στην έκθεση του Διεθνούς Ιδρύματος Οστεοπόρωσης (International Osteoporosis Foundation, Osteoporosis in the Workplace) (46), επιχειρείται μία εκτίμηση του ποσοστού του εργατικού δυναμικού που θα υποστεί οστεοπορωτικό κάταγμα. Έτσι λοιπόν, σύμφωνα με υπολογισμούς, οι οικονομικά ενεργοί άνθρωποι από 55 ετών και άνω, σε Ευρωπαϊκή Ένωση, ΗΠΑ, Καναδά αναφέρονται στον πίνακα 3. Ο πίνακας έχει καταρτιστεί με στατιστικά δεδομένα του έτους 2000.

Πίνακας 3. Εργατικό δυναμικό σε Ευρωπαϊκή Ένωση, ΗΠΑ, Καναδά ανά ηλικιακή ομάδα

	55-59 ετών	60-64 ετών	65+ ετών
Ε.Ε	15.060.000	10.339.000	9.203.000
ΗΠΑ	9.470.000	5.343.000	5.050.000
Καναδάς	1.080.000	618.000	562.000

Πηγή: International Osteoporosis Foundation, Osteoporosis in the Workplace

Έχοντας ως δεδομένο την παρόμοια επίπτωση των καταγμάτων σε Ε.Ε., ΗΠΑ, Καναδά υπολογίζεται το ποσοστό των εργαζομένων ανά ηλικιακή ομάδα που θα υποστούν κάταγμα (πίνακας 4)

Πίνακας 4. Επίπτωση καταγμάτων (ισχίου, σπονδυλικής στήλης) ανά ηλικιακή ομάδα εργαζομένων

	55-59 ετών	60-64 ετών	65+ ετών
Επίπτωση	0,8%	1,2%	13,2%

Πηγή: International Osteoporosis Foundation, Osteoporosis in the Workplace

Αντιλαμβανόμαστε λοιπόν ότι το οικονομικό αντίκτυπο της νόσου και των επιπλοκών της, το οποίο μεταφράζεται σε απώλεια του εισοδήματος των εργαζομένων, αύξηση των ασφαλιστικών εισφορών ιδιωτικών ασφαλιστικών φορέων, επιβάρυνση των ασφαλιστικών ταμείων, επιβάρυνση του συστήματος υγείας και του κράτους πρόνοιας (π.χ. αναπηρικές συντάξεις).

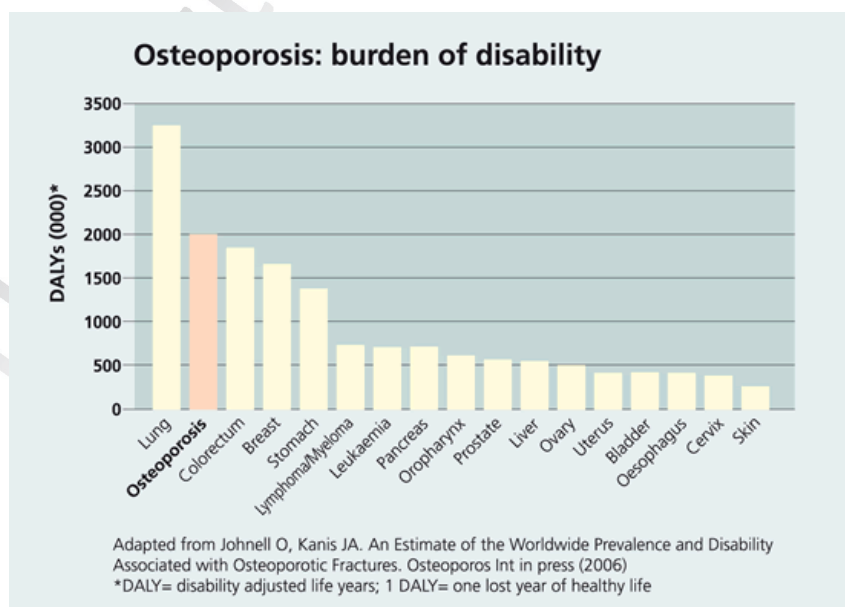
Θα θέλαμε να επισημάνουμε ότι στη συγκεκριμένη μελέτη δεν γίνεται εκτίμηση των χαμένων εργατοωρών λόγω των χρονίων αλγών και της μειωμένης κινητικότητας που επιφέρει η νόσος.

Κοινωνικές Επιπτώσεις – Ποιότητα Ζωής

Τέλος, οφείλουμε να επισημάνουμε τις κοινωνικές προεκτάσεις της νόσου. Οι επιπτώσεις της πάθησης δεν αφορούν μόνο τους ίδιους τους ασθενείς, αλλά και τις οικογένειές τους. Ο περιορισμός της κινητικότητας, και κατ' επέκταση της ανεξαρτησίας τους στις καθημερινές δραστηριότητες, επηρεάζει τα άτομα που συμβιώνουν μαζί με τους νοσούντες, ενώ δημιουργεί στους ίδιους επαχθές ψυχολογικό φορτίο. Σε περίπτωση δε των οστεοπορωτικών ασθενών οι οποίοι δεν έχουν αρωγή από το οικογενειακό ή φιλικό περιβάλλον τους, η ευθύνη μεταβιβάζεται στο σύστημα Πρόνοιας του κράτους. Οφείλει λοιπόν η Πολιτεία να δημιουργήσει τις κατάλληλες δομές και προγράμματα (κέντρα αποκατάστασης, δίκτυο παροχής βοήθειας στο σπίτι, φροντίδα για προσβασιμότητα δημοσίων χώρων από άτομα περιορισμένης κινητικότητας).

Το μέγεθος του φορτίου που προκαλεί η οστεοπόρωση αναδεικνύεται στη μελέτη των Johnell et al, (47) όπου γίνεται εκτίμηση της αναπηρίας που επιφέρει η οστεοπόρωση σε σχέση με άλλες συστηματικές νόσους. Χαρακτηριστικά αναφέρουμε ότι στην Ευρώπη, η προκαλούμενη λόγω της οστεοπόρωσης αναπηρία ξεπερνά σε ποσοστό αυτή που προκαλείται από οποιαδήποτε νεοπλασία, με εξαίρεση τον καρκίνο του πνεύμονα (διάγραμμα 11)

Διάγραμμα 11.



Ο περιορισμός της κινητικότητας των οστεοπορωτικών ασθενών (λόγω χρονίων αλγών και καταγμάτων) έχει ως συνέπεια την υποβάθμιση της ποιότητας ζωής των ατόμων αυτών. Ειδικότερα, από όσους θα υποστούν κάταγμα ισχίου, το 20-60% θα χρειαστεί βοήθεια για να περπατάει, ένα έτος μετά το συμβάν (40). Ο αντίκτυπος στην ποιότητα ζωής των ατόμων είναι σημαντικός, καθώς συνήθως μετά από ένα κάταγμα χάνουν την πρότερη αυτονομία τους και έχουν ανάγκη αρωγής ακόμη και για απλές καθημερινές δραστηριότητες, όπως μαγείρεμα, προσωπική υγιεινή κτλ. Έτσι, συνήθως οι ασθενείς αποκτούν την αίσθηση ότι επιβαρύνουν τις οικογένειές τους και δεν είναι λίγες οι περιπτώσεις όπου οι ενδοοικογενειακές ισορροπίες διαταράσσονται εξαιτίας κάποιου τέτοιου περιστατικού.

Το ψυχολογικό κόστος για τους ασθενείς αυτούς δεν είναι αμελητέο. Ο πόνος, η παραμόρφωση, η απώλεια της σωστής λειτουργικότητας του ερειστικού συστήματος, η ανικανότητα εκτέλεσης απλών καθημερινών δραστηριοτήτων, και πολλές φορές η αναπηρία, επηρεάζουν σημαντικά την ποιότητα της ζωής τους. Κατά κανόνα βιώνουν αίσθημα απόσυρσης από την ενεργό δράση και κοινωνικής απομόνωσης. Η έλλειψη αυτονομίας στην καθημερινή τους ζωή, που πρέπει ξαφνικά να αποδεχθούν, τους οδηγεί πολλές φορές σε μείωση της αυτοπεποίθησης τους, ακόμη και σε κατάθλιψη. Η συναισθηματική διαταραχή – με τη μορφή της κατάθλιψης – στους οστεοπορωτικούς ασθενείς είναι δυνατόν να εμφανιστεί σταδιακά. Ο ασθενής καταλαμβάνεται σταδιακά από άγχος και φόβο για το επερχόμενο γήρας ενώ αναγκάζεται να προσαρμόσει (περιορίσει) τις δραστηριότητές του.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Πανεπιστήμιο Πειραιώς

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι μελέτες που επιλέγηκαν στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση αφορούσαν τις τέσσερις θεραπευτικές παρεμβάσεις (αλενδρονάτη, ρισενδρονάτη, ραλοξιφένη και τεριπαρατίδη) συγκριτικά με άλλες όπως χορήγηση ασβεστίου, ασβεστίου σε συνδυασμό με βιταμίνη D, ορμονική θεραπεία υποκατάστασης, άσκηση καθώς επίσης και χορήγηση ψευδοφαρμάκου (placebo) ή χωρίς καμία παρέμβαση. Και οι τέσσερις θεραπείες έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν τον κίνδυνο σπονδυλικού κατάγματος σε γυναίκες με εγκατεστημένη οστεοπόρωση (δηλαδή σε διεγνωσμένη οστεοπόρωση με παρουσία ενός ή περισσότερων καταγμάτων χαμηλής μηχανικής ενέργειας) και με επαρκή πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D. Καταδεικνυόμενη είναι επίσης η επίδραση της αλενδρονάτης και της ραλοξιφένης στη μείωση του κινδύνου σπονδυλικού κατάγματος σε οστεοπορωτικές γυναίκες χωρίς κατάγματα με επαρκή πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D. Εντούτοις, μόνο η ρισενδρονάτη έχει καταδειχθεί ότι ελαττώνει τον κίνδυνο μη σπονδυλικού κατάγματος σε γυναίκες με εγκατεστημένη οστεοπόρωση και επαρκή διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου. Στο σημείο αυτό να επισημάνουμε ότι η τεριπαρατίδη εμφάνισε ανάλογη δράση με τη ρισενδρονάτη, δηλαδή μείωση της επίπτωσης των μη σπονδυλικών καταγμάτων σε γυναίκες με εγκατεστημένη οστεοπόρωση. Όμως, επειδή η τεριπαρατίδη είναι μία ουσία που τέθηκε σε κλινική εφαρμογή σχετικά πρόσφατα, ακόμα η βιβλιογραφία δεν έχει να επιδείξει ασφαλή στοιχεία για την αποτελεσματικότητά της, κυρίως όσο αφορά τα κατάγματα ισχίου. Η αλενδρονάτη εμφανίζει την ίδια δράση, όσον αφορά τα μη σπονδυλικά κατάγματα, σε οστεοπορωτικές γυναίκες με ή χωρίς κατάγματα. Παρόλα αυτά κανένα από αυτά τα φάρμακα δεν έχει καταδειχθεί μετά από άμεση σύγκριση ότι είναι σημαντικά αποτελεσματικότερος παράγοντας σε σχέση με τις άλλες θεραπευτικές παρεμβάσεις που αναθεωρούνται σε αυτή τη μελέτη.

Όλες οι εξεταζόμενες θεραπευτικές παρεμβάσεις είχαν αντικειμενικό αντίκρισμα στη βελτίωση των ποιοτικά σταθμισμένων ετών ζωής (Quality Adjusted Life Years – QALYs), συγκρινόμενες με την απουσία οποιασδήποτε θεραπευτικής παρέμβασης σε γυναίκες με επαρκή πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D. Το όφελος σε ποιοτικά σταθμισμένα έτη ζωής για κάθε θεραπευτικό παράγοντα παρουσίασε έντονη συσχέτιση με την ηλικία των ασθενών.

Στη συνέχεια θα παραθέσουμε στοιχεία κλινικής αποτελεσματικότητας καθώς και στοιχεία κόστους - αποτελεσματικότητας για κάθε έναν από τους εξεταζόμενους παράγοντες, όπως αυτά προκύπτουν από τη βιβλιογραφία.

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

- ΑΛΕΝΔΡΟΝΑΤΗ

Στη βιβλιογραφία εντοπίστηκαν 13 μελέτες οι οποίες συνέκριναν την αλενδρονάτη με άλλες θεραπευτικές αγωγές και αφορούσαν εμμηνοπαυσιακό πληθυσμό οστεοπορωτικών αλλά και οστεοπενικών γυναικών. Στις μελέτες αυτές γίνεται αναφορά στην επίπτωση των καταγμάτων στις εξεταζόμενες ομάδες ασθενών (48-60). Δύο από αυτές ήταν συγκριτικές μελέτες, οι οποίες εξέτασαν τα αποτελέσματα της επίδρασης της αλενδρονάτης και των οιστρογόνων (48), και της αλενδρονάτης και της τεριπαρατίδης (51) σε εμμηνοπαυσιακό πληθυσμό. Και στις δύο μελέτες οι συμμετέχουσες λάμβαναν εξωγενώς συμπλήρωμα ασβεστίου. Στις υπόλοιπες μελέτες (49,50,52-60) η σύγκριση του συγκεκριμένου φαρμάκου γίνεται είτε με placebo είτε με την απουσία οποιασδήποτε θεραπευτικής παρέμβασης. Ο σχεδιασμός αυτών των μελετών περιελάμβανε χορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D στις ομάδες των ασθενών και των μαρτύρων, σε δόσεις ελαφρώς διαφοροποιούμενες ανά μελέτη. Μία μελέτη πραγματοποιήθηκε με εξεταζόμενο πληθυσμό γυναίκες με εγκατεστημένη οστεοπόρωση (55), τέσσερις σε γυναίκες με οστεοπόρωση χωρίς αναφερόμενα κατάγματα (48,51,53,57), επτά σε γυναίκες με οστεοπόρωση ή οστεοπενία (50,52,54,56,58-60), και τέλος μία μελέτη σε γυναίκες μόνο με οστεοπενία (49).

Σε αυτό το σημείο αξίζει να επιμείνουμε στις δύο συγκριτικές μελέτες της αλενδρονάτης με την οιστρογονική υποκατάσταση και την τεριπαρατίδη αντιστοίχως. Ειδικότερα στη μελέτη των Bone et al (48) γίνεται καταγραφή των καταγμάτων, τα οποία στη πλειοψηφία τους αφορούν άλλες περιοχές του σκελετού και όχι τη σπονδυλική στήλη. Πιο συγκεκριμένα, πρόκειται για κατάγματα της ποδοκνημικής άρθρωσης, τارسού, μεταταρσίου και πλευρών, τα οποία συνήθως επισυμβαίνουν μετά από ερέθισμα αυξημένης μηχανικής δύναμης. Τα κατάγματα εμφανίστηκαν σε 4/50

των ασθενών που έλαβαν placebo (8%), σε 10/143 όσων έλαβαν ορμονική υποκατάσταση (7%), σε 5/92 όσων έλαβαν αλενδρονάτη (5%) και σε 8/140 όσων ασθενών έλαβαν συνδυαστική θεραπεία αλενδρονάτης και οιστρογόνων (6%). Συγκρίνοντας λοιπόν την αλενδρονάτη (5/92) με την οιστρογονική υποκατάσταση (10/143) υπολογίζεται ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης κατάγματος 0,78 με 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,27-2,20. Συγκρίνοντας τώρα την αλενδρονάτη (5/92) με το συνδυασμό αλενδρονάτης και οιστρογονικής υποκατάστασης (8/140) υπολογίζεται ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης κατάγματος 0,95 με 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,32-2,82. Συμπεραίνουμε λοιπόν ότι δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ της επίπτωσης των καταγμάτων στις εξεταζόμενες ομάδες. (πίνακας 5)

Πίνακας 5. Σύγκριση αλενδρονάτης - οιστρογόνων σε εμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση, μη σπονδυλικά κατάγματα, Bone et al (48)

Αλενδρονάτη	Οιστρογόνα	Αλενδρονάτη + οιστρογόνα	RR (95% CI)*
5/92	10/143		0,78 (0,27-2,20)
5/92		8/140	0,95 (0,32-2,82)

*RR : σχετικός κίνδυνος, CI : διάστημα εμπιστοσύνης

Στη μελέτη των Body et al (51) όπου η αλενδρονάτη συγκρίνεται με την τεριπαρατίδη γίνεται καταγραφή 10 περιστατικών καταγμάτων μεταξύ των 73 συμμετεχόντων που έλαβαν αλενδρονάτη (13,7%), και 3 περιστατικών μεταξύ των 73 συμμετεχόντων που έλαβαν τεριπαρατίδη (4,1%). Παρά την εντυπωσιακή διαφορά στα ποσοστά η οποία σε μία πρώτη ερμηνεία φαίνεται να ευνοεί την τεριπαρατίδη, η εκτίμηση του σχετικού κινδύνου είναι 3,33 με 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,96-11,62. Το μεγάλο διάστημα εμπιστοσύνης φαίνεται να δημιουργεί πρόβλημα αξιοπιστίας. (πίνακας 6)

Πίνακας 6. Σύγκριση αλενδρονάτης - τεριπαρατίδης σε εμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση, σπονδυλικά και μη κατάγματα, Body et al (51)

Αλενδρονάτη	Τεριπαρατίδη	RR (95% CI)*
10/73	3/73	3,33 (0,96-11,62)

*RR : σχετικός κίνδυνος, CI : διάστημα εμπιστοσύνης

Από τις μελέτες οι οποίες εξέτασαν την αλενδρονάτη σε σύγκριση με placebo ή χωρίς καμία θεραπευτική παρέμβαση, μόνο οι επτά από αυτές (49,52-57,60) παρείχαν πληροφορίες για περιστατικά σπονδυλικών καταγμάτων τα οποία εντοπίστηκαν ακτινογραφικά. Από τις συγκεκριμένες μελέτες διακρίνουμε ενδεικτικά τη μελέτη των Black et al (55), και των Liberman et al (57), όπου υπολογίζεται παρόμοιος σχετικός κίνδυνος εμφάνισης καταγμάτων σπονδυλικών σωμάτων μεταξύ γυναικών με οστεοπόρωση ή με εγκατεστημένη οστεοπόρωση. Ειδικότερα, στην πρώτη μελέτη τα αναφερόμενα περιστατικά καταγμάτων στην ομάδα που λαμβάνει αλενδρονάτη είναι 78 στους 981 ασθενείς, ενώ στην ομάδα placebo τα αντίστοιχα νούμερα είναι 145/965. Ο εκτιμώμενος λοιπόν σχετικός κίνδυνος για την εμφάνιση σπονδυλικών καταγμάτων σε γυναίκες με οστεοπόρωση ή εγκατεστημένη οστεοπόρωση είναι 0,53 με 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,41-0,69. Στην ανάλογη μελέτη των Liberman et al, τα περιστατικά σπονδυλικών καταγμάτων σε ομάδες γυναικών με εγκατεστημένη ή μη οστεοπόρωση είναι 17/526 με λήψη αλενδρονάτης και 22/355 με λήψη placebo. Ο υπολογιζόμενος σχετικός κίνδυνος είναι 0,52 με 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,28-0,97. (πίνακας 7)

Πίνακας 7. Σύγκριση αλενδρονάτης - placebo με οστεοπόρωση ή εγκατεστημένη οστεοπόρωση, σπονδυλικά κατάγματα

	Αλενδρονάτη	Placebo	RR (95% CI)*
Black et al	78/981	145/965	0,53 (0,41-0,69)
Liberman et al	17/526	22/355	0,52 (0,28-0,97)

*RR : σχετικός κίνδυνος, CI : διάστημα εμπιστοσύνης

Στη συνέχεια θα αναφερθούμε σε μελέτες ανάλογες των ανωτέρω, δηλαδή μελέτες που θέτουν σε σύγκριση την αλενδρονάτη με placebo ή χωρίς θεραπευτική παρέμβαση, αλλά ως ασθενείς έχουν εμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση ή με οστεοπενία. Έτσι θα εξετάσουμε τη μελέτη των Cummings et al (56), σε σύγκριση με τη μελέτη των Liberman et al (57). Στην πρώτη μελέτη ο αριθμός σπονδυλικών καταγμάτων στην ομάδα της αλενδρονάτης ήταν 43/2057, ενώ στην ομάδα placebo ήταν 78/2077, και ο σχετικός κίνδυνος είναι 0,56 με 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,39-0,80. Στη μελέτη των Liberman et al τα περιστατικά σπονδυλικών καταγμάτων στην ομάδα της αλενδρονάτης ήταν 17/526, ενώ στην ομάδα placebo ήταν 22/355,

και ο σχετικός κίνδυνος είναι 0,52 με 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,28-0,97. (πίνακας 8)

Πίνακας 8. . Σύγκριση αλενδρονάτης - placebo σε οστεοπόρωση ή σε οστεοπενία, σπονδυλικά κατάγματα

	Αλενδρονάτη	Placebo	RR (95% CI)*
Cummings et al	43/2057	78/2077	0,56 (0,39-0,80)
Liberman et al	17/526	22/355	0,52 (0,28-0,97)

*RR : σχετικός κίνδυνος, CI : διάστημα εμπιστοσύνης

Παρατηρούμε ότι ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης σπονδυλικού κατάγματος είναι ελαφρώς υψηλότερος στις γυναίκες με οστεοπόρωση ή οστεοπενία σε σύγκριση με τον αντίστοιχο κίνδυνο που διατρέχουν γυναίκες με εγκατεστημένη ή μη οστεοπόρωση. Η διαπίστωση αυτή μπορεί να μας οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι η αλενδρονάτη είναι λιγότερο αποτελεσματική σε γυναίκες με οστεοπενία σε σχέση με τη χορήγησή της σε οστεοπορωτικές γυναίκες.

Από τα παραπάνω στοιχεία συνάγεται το συμπέρασμα ότι η αλενδρονάτη εμφανίζεται να μειώνει τον κίνδυνο σπονδυλικού κατάγματος σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες με εγκατεστημένη ή μη οστεοπόρωση. Εντούτοις δεν είναι σαφές ότι το συγκεκριμένο φάρμακο έχει την ανάλογη ευεργετική δράση και στις γυναίκες με οστεοπενία.

Στο σημείο αυτό θα αναφέρουμε την επίδραση της αλενδρονάτης σε μη σπονδυλικά κατάγματα, όπως αυτή παρουσιάζεται στην παρατιθέμενη βιβλιογραφία. Δέκα από τις μελέτες που αναφέρονται στην αλενδρονάτη παρουσίασαν στοιχεία που αφορούν μη σπονδυλικά κατάγματα (48,49,50,52,53,55-59). Χρησιμοποιώντας τις μελέτες των Black et al (55) και Liberman et al (57), καταδεικνύεται ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης μη σπονδυλικών καταγμάτων σε γυναίκες με οστεοπόρωση είτε εγκατεστημένη είτε μη εγκατεστημένη, στον πίνακα 9.

Πίνακας 9. Σύγκριση αλενδρονάτης - placebo σε οστεοπόρωση ή εγκατεστημένη οστεοπόρωση, μη σπονδυλικά κατάγματα

	Αλενδρονάτη	Placebo	RR (95% CI)*
Black et al	122/1022	148/1005	0,81 (0,65-1,01)
Liberman et al	45/597	38/397	0,79 (0,52-1,19)

*RR : σχετικός κίνδυνος, CI : διάστημα εμπιστοσύνης

Προκύπτει λοιπόν ότι η αλενδρονάτη μειώνει τον κίνδυνο μη σπονδυλικών καταγμάτων στον εμμηνοπαυσιακό οστεοπορωτικό πληθυσμό με ή χωρίς προηγηθέντα κατάγματα.

Πανεπιστήμιο Πειραιώς

- ΡΙΣΕΝΔΡΟΝΑΤΗ

Στην ανασκόπηση της βιβλιογραφίας εντοπίστηκαν έξι μελέτες οι οποίες συνέκριναν την ρισενδρονάτη με placebo ή με καμία θεραπευτική παρέμβαση σε εμμηνόπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση (61-66). Σε όλες τις μελέτες οι συμμετέχουσες λάμβαναν εξωγενώς συμπλήρωμα ασβεστίου. Τρεις από αυτές τις μελέτες πραγματοποιήθηκαν σε γυναίκες με εγκατεστημένη οστεοπόρωση (62,63,66) μία σε γυναίκες με οστεοπόρωση ή οστεοπενία (61) και μία σε γυναίκες με οστεοπενία (64). Η έκτη μελέτη πραγματοποιήθηκε σε οστεοπορωτικές γυναίκες με συγκεκριμένους παράγοντες κινδύνου για κάταγμα ισχίου (65). Αυτή η μελέτη ήταν σχεδιασμένη ειδικά για να μελετήσει την επίδραση της ρισενδρονάτης στον κίνδυνο κατάγματος του ισχίου σε ηλικιωμένες γυναίκες με οστεοπόρωση ή με άλλους παράγοντες κινδύνου.

Αναφορά σε σπονδυλικά κατάγματα γίνεται στις τέσσερις από αυτές τις μελέτες (61,62,63,66). Στη μελέτη των Harris et al (63) και Reginster et al (66) γίνεται σύγκριση της ρισενδρονάτης, η οποία χορηγήθηκε σε γυναίκες με εγκατεστημένη οστεοπόρωση, με ομάδα ελέγχου που έλαβε placebo. Στη μελέτη των Harris et al τα παρατηρηθέντα σπονδυλικά κατάγματα στην ομάδα της ρισενδρονάτης ήταν 61 σε σύνολο 696 ασθενών, ενώ στην ομάδα που έλαβε placebo ήταν 93 σε σύνολο 676 ατόμων. Ο υπολογιζόμενος σχετικός κίνδυνος είναι 0,64 με 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,47-0,87. Αντίστοιχα, στη μελέτη των Reginster et al οι ασθενείς που υπέστησαν σπονδυλικό κάταγμα και έλαβαν θεραπεία με ρισενδρονάτη ήταν 53 σε σύνολο 344, ενώ οι αντίστοιχοι στην ομάδα placebo ήταν 89 από τους 346. Από τα στοιχεία προκύπτει ότι ο σχετικός κίνδυνος είναι 0,60 με 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,44-0,81. (πίνακας 10)

Πίνακας 10. Σύγκριση ρισενδρονάτης - placebo σε οστεοπόρωση ή εγκατεστημένη οστεοπόρωση, σπονδυλικά κατάγματα

	Ρισενδρονάτη	Placebo	RR (95% CI)*
Harris et al	61/696	93/676	0,64 (0,47-0,87)
Reginster et al	53/344	89/346	0,60 (0,44-0,81)

*RR : σχετικός κίνδυνος, CI : διάστημα εμπιστοσύνης

Συνάγεται το συμπέρασμα ότι η ρισενδρονάτη είναι μία αποτελεσματική θεραπευτική παρέμβαση, καθώς μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης κατάγματος των σπονδυλικών σωμάτων σε γυναίκες που πάσχουν από εγκατεστημένη οστεοπόρωση.

Εξετάζοντας την επίδραση της ρισενδρονάτης στη βελτίωση της επίπτωσης των μη σπονδυλικών καταγμάτων παρατηρούμε ότι και οι έξι προαναφερόμενες μελέτες παραθέτουν ανάλογα στοιχεία. Πιο ειδικά, στη μελέτη των Harris et al (63) αναφέρεται ότι στην ομάδα των γυναικών με σοβαρή οστεοπόρωση, τα μη σπονδυλικά κατάγματα ήταν 33 σε σύνολο 812 γυναικών, ενώ στην ομάδα placebo ήταν 52 σε σύνολο 815. Ο υπολογιζόμενος σχετικός κίνδυνος είναι 0,64 με 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,42-0,97. Στη μελέτη των Reginster et al (66), οι συγγραφείς αναφέρουν ότι στις γυναίκες που έλαβαν θεραπεία τα κατάγματα ήταν 36/406 και στην ομάδα που έλαβε placebo τα μη σπονδυλικά κατάγματα ήταν 51/406. Υπολογίστηκε ο σχετικός κίνδυνος 0,71 με 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,47-1,06. (πίνακας 11)

Πίνακας 11. Σύγκριση ρισενδρονάτης - placebo σε οστεοπόρωση ή εγκατεστημένη οστεοπόρωση, μη σπονδυλικά κατάγματα

	Ρισενδρονάτη	Placebo	RR (95% CI)*
Harris et al	33/812	52/815	0,64 (0,42-0,97)
Reginster et al	34/406	51/406	0,71 (0,47-1,06)

*RR : σχετικός κίνδυνος, CI : διάστημα εμπιστοσύνης

Προκύπτει λοιπόν ότι η χρήση της ρισενδρονάτης παρουσιάζεται να μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης μη σπονδυλικών καταγμάτων σε γυναίκες με σοβαρή οστεοπόρωση.

- ΡΑΛΟΞΙΦΕΝΗ

Εντοπίστηκαν δύο μελέτες που αφορούσαν τη χρήση της ραλοξιφένης ως αντιστεοπορωτικού παράγοντα (67,68) σε γυναίκες με οστεοπόρωση ή οστεοπενία. Και στις δύο η ραλοξιφένη συγκρίθηκε με placebo, ενώ όλες οι ομάδες μελέτης και των δύο εργασιών λάμβαναν συμπλήρωμα ασβεστίου και βιταμίνης D. Η μελέτη των Lufkin et al (67) διεξήχθη σε γυναίκες με εγκατεστημένη οστεοπόρωση, ενώ η μελέτη των Ettinger et al (68) σε γυναίκες με οστεοπόρωση χωρίς αναφερόμενα προηγηθέντα κατάγματα. Τα δεδομένα που παρουσιάστηκαν αναφέρονται σε διαφορετική δοσολογία του φαρμάκου (60mg, 120mg) οπότε και προκύπτουν στοιχεία για το δοσοεξαρτώμενο της δράσης της ραλοξιφένης. Η μελέτη των Lufkin et al ήταν πιο περιορισμένου εύρους σε σχέση με την έτερη μελέτη. Σε αυτή τη μελέτη, όταν οι Lufkin et al χρησιμοποίησαν ως ακτινολογικό κριτήριο διάγνωσης τη μείωση του ύψους των σπονδυλικών καταγμάτων κατά 15%, τα αποτελέσματα ήταν στατιστικά μη σημαντικά. Επεκτείνοντας την ανάλυση τους χρησιμοποίησαν ως διαγνωστικό κριτήριο την ακτινολογική μείωση των σπονδυλικών σωμάτων κατά 30%, οπότε και διαπιστώθηκε δοσοεξαρτώμενη θετική επίδραση της ραλοξιφένης στη μείωση της επίπτωσης των καταγμάτων αυτών. Στην ομάδα που έλαβε 60mg ραλοξιφένης, ο σχετικός κίνδυνος βρέθηκε να είναι 0,64 με 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,30-1,40. Στην ομάδα που έλαβε 120mg του φαρμάκου, ο σχετικός κίνδυνος βρέθηκε να είναι 0,31 με 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,11-0,87. Τα αποτελέσματα είναι αυτονόητο ότι αναφέρονται στην αντιπαραβολή με την ομάδα placebo. (πίνακας 12)

Πίνακας 12. Δοσοεξαρτώμενη δράση ραλοξιφένης σε σύγκριση με placebo σε γυναίκες με σοβαρή οστεοπόρωση, σπονδυλικά κατάγματα – 30% , Lufkin et al

		RR (95% CI)*
Ραλοξιφένη – 60mg	Placebo	0,64 (0,30-1,40)
Ραλοξιφένη – 120mg	Placebo	0,31 (0,11-0,87)

*RR : σχετικός κίνδυνος, CI : διάστημα εμπιστοσύνης

Η μελέτη των Ettinger et al ήταν μεγαλύτερη σε σχεδιασμό από την προηγούμενη. Το τελικό συμπέρασμα της μελέτης αυτής όπως προκύπτει από τα στοιχεία που παραθέτουν οι συγγραφείς είναι ότι η ραλοξιφένη εμφανίζει προστατευτική δράση έναντι των σπονδυλικών καταγμάτων σε γυναίκες με οστεοπόρωση, με ή χωρίς προηγηθέντα οστεοπορωτικά κατάγματα. Οι συγγραφείς χρησιμοποιούν ως διαγνωστικό κριτήριο των σπονδυλικών καταγμάτων την ακτινολογική μείωση του ύψους των σπονδύλων κατά 20%. Λόγω των διαφορετικών διαγνωστικών κριτηρίων με τη μελέτη των Lufkin et al, κρίνεται σκόπιμη η μη αντιπαραβολή των αποτελεσμάτων των δύο μελετών. Και εδώ οι μελετητές χρησιμοποιούν γυναίκες με σοβαρή οστεοπόρωση που έλαβαν 60mg, 120mg ραλοξιφένης και γυναίκες που έλαβαν placebo. Στην ομάδα που έλαβε 60mg τα περιστατικά σπονδυλικών καταγμάτων ήταν 148 σε σύνολο 2259 γυναικών, στην ομάδα που έλαβε 120mg τα περιστατικά ήταν 124/2277, και τέλος στην ομάδα placebo αναφέρθηκαν 231 κατάγματα από τις 2292 ασθενείς. Αξιολογήθηκε ο σχετικός κίνδυνος στην ομάδα των 60mg σε σχέση με το placebo, και βρέθηκε ότι είναι 0,65 με 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,53-0,79. Αντίστοιχα, στην ομάδα των 120mg σε σχέση με το placebo ο σχετικός κίνδυνος είναι 0,54 με 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,44-0,67. (πίνακας 13)

Πίνακας 13. Δοσοεξαρτώμενη δράση ραλοξιφένης σε σύγκριση με placebo σε γυναίκες με σοβαρή οστεοπόρωση, σπονδυλικά κατάγματα – 20%, Ettinger et al

		RR (95% CI)*
Ραλοξιφένη – 60mg	Placebo	0,65 (0,53-0,79)
Ραλοξιφένη – 120mg	Placebo	0,54 (0,44-0,67)

*RR : σχετικός κίνδυνος, CI : διάστημα εμπιστοσύνης

- ΤΕΡΙΠΑΡΑΤΙΔΗ

Αναζητώντας στοιχεία κλινικής αποτελεσματικότητας για τον θεραπευτικό αυτό παράγοντα, καταλήξαμε σε πέντε μελέτες (51,69-72) οι οποίες συγκρίνουν την τεριπαρατίδη με άλλη θεραπευτική παρέμβαση ή με ψευδοφάρμακο. Οι μελέτες αυτές διεξήχθησαν σε εμμηνοπαυσιακό πληθυσμό με οστεοπόρωση ή οστεοπενία. Οι γυναίκες λάμβαναν, διατροφικά ή εξωγενώς επαρκείς ποσότητες ασβεστίου και βιταμίνης D. Η μελέτη των Body et al (51) συνέκρινε την τεριπαρατίδη με την αλενδρονάτη, και έχει ήδη σχολιαστεί όσον αφορά τα αμφιλεγόμενα αποτελέσματά της αναφορικά με την αλενδρονάτη.

Από τις λοιπές μελέτες μόνο η μία, των Neer et al, (72) δίνει στοιχεία για τον αριθμό των καταγμάτων, σπονδυλικών και μη, τα οποία επισυμβαίνουν στον εξεταζόμενο πληθυσμό. Η μελέτη αυτή αναφέρεται σε γυναίκες με εγκατεστημένη οστεοπόρωση και ο σχεδιασμός της περιλαμβάνει χορήγηση 20μg τεριπαρατίδης, 40μg τεριπαρατίδης, placebo. Στην ομάδα που της χορηγήθηκαν 20μg τεριπαρατίδης κατεγράφησαν 22 σπονδυλικά κατάγματα σε σύνολο 444 ασθενών. Αντίστοιχα, στην ομάδα που της χορηγήθηκαν 40μg τεριπαρατίδης κατεγράφησαν 19 σπονδυλικά κατάγματα σε σύνολο 434 ασθενών. Τέλος, από αυτούς που έλαβαν placebo, κατάγματα υπέστησαν οι 64 από τους 448. Ο σχετικός κίνδυνος συγκριτικά με την ομάδα placebo, είναι 0,35 με διάστημα εμπιστοσύνης 0,22-0,55, για λήψη 20μg τεριπαρατίδης. Ο σχετικός κίνδυνος συγκριτικά με την ομάδα placebo, είναι 0,31 με διάστημα εμπιστοσύνης 0,19-0,50, για λήψη 40μg τεριπαρατίδης. Τα στοιχεία αυτά αναγράφονται στον πίνακα 14.

Πίνακας 14. Σύγκριση τεριπαρατίδης - placebo σε εγκατεστημένη οστεοπόρωση, σπονδυλικά κατάγματα, Neer et al (72)

		RR (95% CI)*
Τεριπαρατίδη – 20mg	Placebo	0,35 (0,22-0,55)
Τεριπαρατίδη – 40mg	Placebo	0,31 (0,19-0,67)

*RR : σχετικός κίνδυνος, CI : διάστημα εμπιστοσύνης

Από την ίδια μελέτη συλλέγουμε στοιχεία και για μη σπονδυλικά κατάγματα. Ειδικότερα, στην ομάδα των 541 γυναικών με σοβαρή οστεοπόρωση που έλαβαν 20 μg τεριπαρατίδης, συνέβησαν 34 κατάγματα. Μεταξύ των 552 γυναικών που έλαβαν 40μg τεριπαρατίδης κατάγματα υπέστησαν οι 32. Τέλος, στην ομάδα που χορηγήθηκε placebo από τις 544 γυναίκες κατάγματα παρουσιάστηκαν σε 53. Θα θέλαμε εδώ να επισημάνουμε ότι η ανακολουθία των αριθμών που αφορούν το μέγεθος των ομάδων όταν εξετάζουμε σπονδυλικά και μη σπονδυλικά κατάγματα (βλ. προηγούμενη παράγραφο), οφείλεται στο γεγονός ότι η δεν υπήρχαν διαθέσιμα ακτινολογικά στοιχεία για όλες τις συμμετέχουσες. Ο σχετικός κίνδυνος συγκριτικά με την ομάδα placebo, είναι 0,65 με διάστημα εμπιστοσύνης 0,43-0,98, για λήψη 20μg τεριπαρατίδης. Ο σχετικός κίνδυνος συγκριτικά με την ομάδα placebo, είναι 0,60 με διάστημα εμπιστοσύνης 0,39-0,91, για λήψη 40μg τεριπαρατίδης. Τα στοιχεία αυτά αναγράφονται στον πίνακα 15.

Πίνακας 15. Σύγκριση τεριπαρατίδης - placebo σε εγκατεστημένη οστεοπόρωση, μη σπονδυλικά κατάγματα, Neer et al (72)

		RR (95% CI)*
Τεριπαρατίδη – 20mg	Placebo	0,65 (0,43-0,98)
Τεριπαρατίδη – 40mg	Placebo	0,60 (0,39-0,91)

*RR : σχετικός κίνδυνος, CI : διάστημα εμπιστοσύνης

Καταλήγοντας, οδηγούμαστε στο συμπέρασμα ότι η τεριπαρατίδη πιθανόν μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης σπονδυλικών και μη σπονδυλικών καταγμάτων σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες με εμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση. Πρέπει βέβαια εδώ να επισημάνουμε ότι η μελέτη αυτή δεν παρέχει ασφαλή συμπεράσματα για τη δράση της τεριπαρατίδης ειδικά στη μείωση των καταγμάτων ισχίου, καθώς ήταν αρκετά περιορισμένη στο σχεδιασμό της. Η διαπίστωση αυτή γίνεται διότι όταν θα αναφερθούμε παρακάτω στην οικονομική αποδοτικότητα της τεριπαρατίδης, τα στοιχεία που θα παρατεθούν θα αφορούν την οικονομική αποτελεσματικότητα της ουσίας μόνο όσο αφορά τα σπονδυλικά κατάγματα.

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΚΟΣΤΟΥΣ - ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

Τα στοιχεία που θα παρατεθούν στη συνέχεια και αφορούν την ανάλυση κόστους – αποτελεσματικότητας των τεσσάρων θεραπευτικών παρεμβάσεων, έχουν προέλθει από την μελέτη των Stevenson et al (10). Στη συγκεκριμένη βιβλιογραφική οικονομική ανασκόπηση η ομάδα αξιολόγησης κατασκεύασε ένα πρότυπο υπολογισμού της οικονομικής αποτελεσματικότητας των αντιοστεοπορωτικών θεραπευτικών παρεμβάσεων. Τα βασικά δεδομένα εισόδου σε αυτό το πρότυπο είναι τα στοιχεία αποτελεσματικότητας του κάθε φαρμάκου στη μείωση της επίπτωσης των σπονδυλικών και των μη σπονδυλικών καταγμάτων. Το πρότυπο υπολογίζει τον αριθμό καταγμάτων που εμφανίζονται, και ως δεδομένα εξόδου παρέχει το κόστος που συνδέεται με τα οστεοπορωτικά κατάγματα, καθώς και τα ποιοτικά σταθμισμένα έτη ζωής (QALYs) ανά 100 γυναίκες. Διαιρώντας το κόστος με τα ποιοτικά σταθμισμένα έτη ζωής προκύπτει ο λόγος κόστους/QALYs ανά 100 γυναίκες. Οι εκτιμήσεις γίνονται σε στερλίνες.

Από τη συγκεκριμένη μελέτη προκύπτει ότι όλες οι θεραπευτικές παρεμβάσεις που εξετάζουμε οδηγούν σε αύξηση των ποιοτικά σταθμισμένων ετών ζωής, όταν συγκρίνονται με την απουσία θεραπείας σε γυναίκες με επαρκή πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D. Το μέγεθος του οφέλους σε ποιοτικά σταθμισμένα έτη ζωής παρουσίασε ισχυρή συσχέτιση με την αύξηση της ηλικίας των ασθενών.

Στη μελέτη αυτή γίνεται υπολογισμός του λόγου κόστους ανά QALY. Οι παράμετροι υπολογίζονται χωριστά για τις ηλικίες 50, 60, 70, 80 ετών. Η ανάλυση κινείται σε τρεις άξονες :

- Οστεοπορωτικές γυναίκες με προηγηθέν κάταγμα
- Οστεοπορωτικές γυναίκες με προηγηθέν κάταγμα και επιπλέον παράγοντες κινδύνου (κάπνισμα, κληρονομικό ιστορικό οστεοπόρωσης)
- Οστεοπορωτικές γυναίκες χωρίς προηγηθέν κάταγμα (η ανάλυση σε αυτή την κατηγορία έγινε μόνο για τις ηλικίες 70 και 80 ετών)

Η εκτίμηση του κόστους της ραλοξιφένης από τους αναλυτές στην παρούσα μελέτη έγινε συνυπολογίζοντας τη θετική επίδραση που έχει η ουσία στη μείωση της επίπτωσης του καρκίνου του μαστού, στοιχείο που μεταβάλλει την παράμετρο των ποιοτικά σταθμισμένων ετών ζωής.

Η εκτίμηση του κόστους της τεριπαρατίδης από τους μελετητές έγινε με την παραδοχή ότι ο θεραπευτικός παράγοντας δεν έχει την ίδια αποτελεσματικότητα σε όλα τα κατάγματα σπονδυλικά και μη. Πιο συγκεκριμένα η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου στην πρόληψη των καταγμάτων του ισχίου δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί με μεγάλης έκτασης μελέτες, και αυτό είναι σύμφωνο και με την επίσημη ένδειξη του από την φαρμακευτική εταιρεία που είναι υπεύθυνη για την κυκλοφορία του (Eli Lilly, <http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayDoc.asp?DocumentID=12561#INDICATIONS>).

Πίνακας 16. Οστεοπορωτικές γυναίκες με προηγθέν κατάγμα

Ηλικία	Κόστος/QALYs (£)			
	Αλενδρονάτη	Ρισενδρονάτη	Ραλοξιφένη	Τεριπαρατίδη
50	33.621	42.268	31.189	564.864
60	39.733	46.596	20.696	625.603
70	16.934	22.001	29.993	221.130
80	697	5.022	21.183	396.184

Stevenson et al, Health Technol Assess 2005; Vol. 9: No. 22

Πίνακας 17. Οστεοπορωτικές γυναίκες με προηγηθέν κάταγμα και επιπλέον παράγοντες κινδύνου

	Κόστος/QALYs (£)			
Ηλικία	Αλενδρονάτη	Ρισενδρονάτη	Ραλοξιφένη	Τεριπαρατίδη
50	14.484	18.674	25.594	281.231
60	15.902	19.228	18.302	311.622
70	2.972	9.758	20.206	108.948
80	κυρίαρχο	κυρίαρχο	15.652	193.984

Stevenson et al, Health Technol Assess 2005; Vol. 9: No. 22

Πίνακας 18. Οστεοπορωτικές γυναίκες χωρίς προηγηθέν κάταγμα

	Κόστος/QALYs (£)			
Ηλικία	Αλενδρονάτη	Ρισενδρονάτη	Ραλοξιφένη	Τεριπαρατίδη
70	40.460	98.855	18.664	332.440
80	12.181	17.240	27.483	573.427

Stevenson et al, Health Technol Assess 2005; Vol. 9: No. 22

Από τη μελέτη προκύπτει ότι ο λόγος κόστους ανά QALYs μειώνεται εντυπωσιακά με την πάροδο της ηλικίας σε όλες τις θεραπείες.

Για την αλενδρονάτη και τη ρισενδρονάτη το κόστος/ QALY στην ηλικία των 70 και 80 ετών είναι λιγότερο από 25.000£ για τις ασθενείς με εγκατεστημένη οστεοπόρωση (T-score \leq - 2,5 SD και προηγηθέν κάταγμα). Άρα στις ηλικίες αυτές

τα διφωσφονικά είναι οικονομικά αποτελεσματικότερα σε σύγκριση με τη ραλοξιφένη για την εγκατεστημένη οστεοπόρωση.

Για ασθενείς χωρίς προηγηθέν κάταγμα οι συγκεκριμένες θεραπείες γίνονται οικονομικά αποδοτικές μετά την ηλικία των 80 ετών.

Στην κατηγορία των ασθενών με αυξημένους παράγοντες κινδύνου ο δείκτης εμφανίζεται κατά πολύ βελτιωμένος σε όλες τις ηλικίες τόσο για την αλενδρονάτη όσο και τη ρισενδρονάτη. Στην κατηγορία των γυναικών 70 ετών με T-score $\leq -2,5$ SD και επιπλέον παράγοντες κινδύνου, διαπιστώνεται ότι τα διφωσφονικά, αλενδρονάτη και ρισενδρονάτη παρουσίασαν εντυπωσιακή μείωση του δείκτη κόστους /QALY, σε σχέση με τις νεότερες ασθενείς. Σε αυτή τη κατηγορία των γυναικών, σε όλες τις ηλικίες, τα διφωσφονικά δεν παρουσίασαν μεγαλύτερο λόγο κόστους /QALY από 20.000€, με σαφή υπεροχή της αλενδρονάτης.

Εξετάζοντας την οικονομική αποδοτικότητα της ραλοξιφένης, οι μελετητές προσέκρουσαν στο εμπόδιο των συνοδών συνεπειών που έχει ο συγκεκριμένος παράγοντας στον καρκίνο του μαστού. Η ευνοϊκή επίδραση που θεωρείται ότι έχει η ραλοξιφένη στην περίπτωση αυτή, επηρεάζει τα αποτελέσματα όσον αφορά το κόστος ανά ποιοτικά σταθμισμένα έτη ζωής, και δεν επιτρέπει την αντικειμενική προσέγγισή τους. Λαμβάνοντας ως δεδομένο την επίδραση της ραλοξιφένης στον καρκίνο του μαστού, το κόστος ανά ποιοτικά σταθμισμένα έτη ζωής είναι κάτω από 30.000€ στην ηλικία των 60 ετών και έπειτα, ενώ στην ηλικία των 50 ετών μόλις υπερβαίνει τις 30.000€. Σε σύγκριση με τα διφωσφονικά, η ραλοξιφένη ανταποκρίνεται στα κριτήρια της οικονομικής αποτελεσματικότητας για τις ηλικίες 50 και 60 ετών σε γυναίκες με T-score $-2,5$ και προηγηθέν κάταγμα.

Για το ίδιο εύρος ηλικιών, δηλαδή 50 και 60 ετών, σε γυναίκες με εγκατεστημένη οστεοπόρωση αλλά με συνοδούς παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο για κάταγμα, η ραλοξιφένη φαίνεται από τα δεδομένα της μελέτης να υστερεί έναντι της αλενδρονάτης. Οριακά υπερτερεί η ραλοξιφένη έναντι της ρισενδρονάτης στην ηλικία των 60 ετών.

Για ασθενείς χωρίς προηγηθέν κάταγμα η ραλοξιφένη είναι οικονομικά αποδοτική σε σχέση με τα διφωσφονικά στην ηλικία των 70 ετών.

Αναφορικά με την περιπαράτιδη, και έχοντας υπ'όψιν ότι η ανάλυση γίνεται θεωρώντας ότι η ουσία δεν έχει επίδραση στα κατάγματα ισχίου, διαπιστώνουμε ότι ο

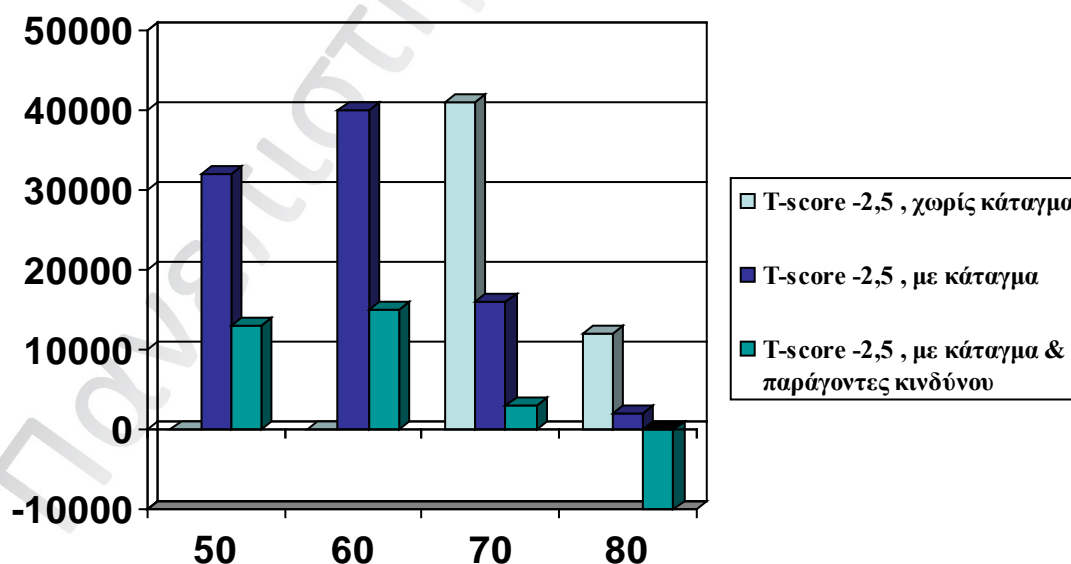
λόγος κόστους/QALYs είναι σταθερά πάνω από 100.000£. Ο δείκτης είναι σαφώς βελτιωμένος στις ηλικίες 70 και 80 ετών, σε σχέση με τις ηλικίες των 50 και 60 ετών, προφανώς λόγω της αυξημένης επίπτωσης των σπονδυλικών καταγμάτων σε αυτές τις ηλικίες.

Στη συνέχεια θα παρατεθεί διαγραμματικά η οικονομική αποτελεσματικότητα για κάθε έναν από τους θεραπευτικούς παράγοντες που εξετάζουμε βάσει των κριτηρίων που έχουν τεθεί και χρησιμοποιώντας τα στοιχεία των πινάκων 16, 17, 18.

- ΑΛΕΝΔΡΟΝΑΤΗ, ΡΙΣΕΝΔΡΟΝΑΤΗ

Λόγω των παρεμφερών συμπερασμάτων που εξάγονται για την αλενδρονάτη και για τη ρισενδρονάτη, αυτά θα αναφερθούν σε ενιαίο πλαίσιο.

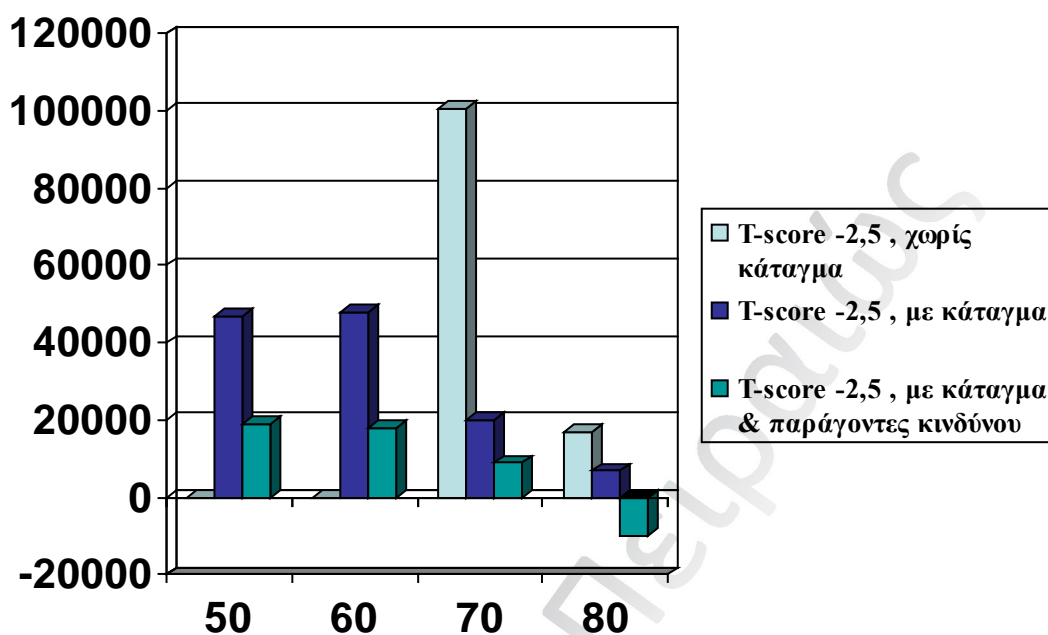
Διάγραμμα 12. Εκτίμηση κόστους – αποτελεσματικότητας για την αλενδρονάτη, ανά ηλικιακή ομάδα, Stevenson et al, Health Technol Assess 2005; Vol. 9: No. 22



Άξονας χ : Ηλικία (έτη)

Άξονας ψ : Κόστος/QALY (£)

Διάγραμμα 13. Εκτίμηση κόστους – αποτελεσματικότητας για την ρισενδρονάτη, ανά ηλικιακή ομάδα, Stevenson et al, Health Technol Assess 2005; Vol. 9: No. 22



Άξονας χ : Ηλικία (έτη)

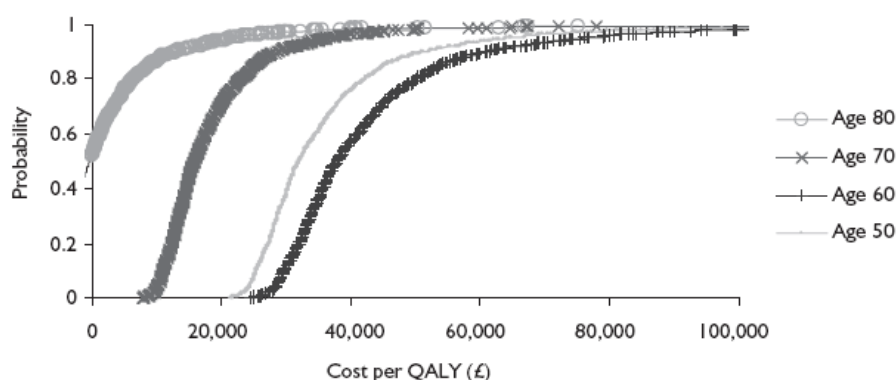
Άξονας ψ : Κόστος/QALY(£)

Από την ανάλυση του κόστους – αποτελεσματικότητας για την αλενδρονάτη και τη ρισενδρονάτη προκύπτουν τα εξής συμπεράσματα :

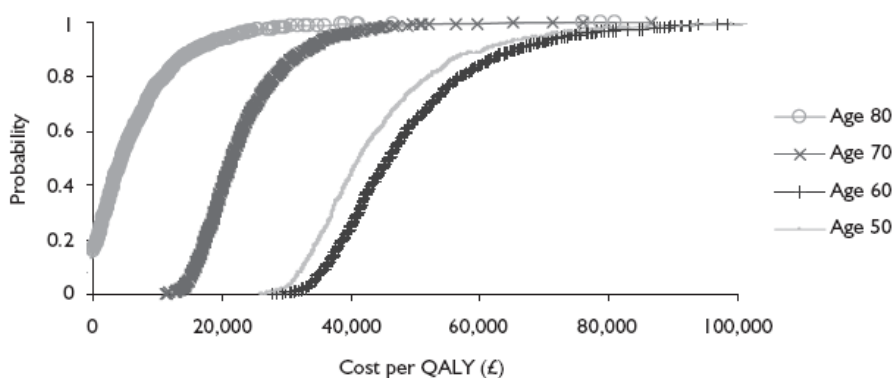
- Για την εγκατεστημένη οστεοπόρωση, οι συγκεκριμένες θεραπείες μπορούν να θεωρηθούν οικονομικά αποδοτικές για τις ηλικίες των 70 και 80 ετών.
- Για τη μη εγκατεστημένη οστεοπόρωση, οι θεραπείες είναι οικονομικά αποτελεσματικές μετά την ηλικία των 80 ετών, με υπεροχή της αλενδρονάτης.
- Εξετάζοντας τον οστεοπορωτικό πληθυσμό με προηγθέν κάταγμα ο οποίος έχει και άλλους παράγοντες κινδύνου (κάπνισμα, μειωμένη φυσική δραστηριότητα, οστεοπορωτικό κληρονομικό ιστορικό), οι θεραπείες παρουσιάζονται αποδοτικές σε όλες τις ηλικίες, με υπεροχή της αλενδρονάτης.

Οι αναλυτές στη μελέτη των Stevenson et al παρέχουν διαγραμματικά την εκτίμηση της πιθανότητας ότι ο λόγος κόστους ανά ποιοτικά σταθμισμένα έτη ζωής για μία συγκεκριμένη θεραπεία, είναι ίσος ή μικρότερος από τη μη χορήγηση θεραπείας. Στη περίπτωση της αλενδρονάτης και της ρισενδρονάτης, οι καμπύλες αυτές (cost-effectiveness acceptability curve - CEAC) – σύμφωνα με τα δεδομένα των ερευνητών – διαμορφώνονται ως εξής :

Διάγραμμα 14. CEAC για την αλενδρονάτη σε γυναίκες με εγκατεστημένη οστεοπόρωση, Stevenson et al, Health Technol Assess 2005; Vol. 9: No. 22



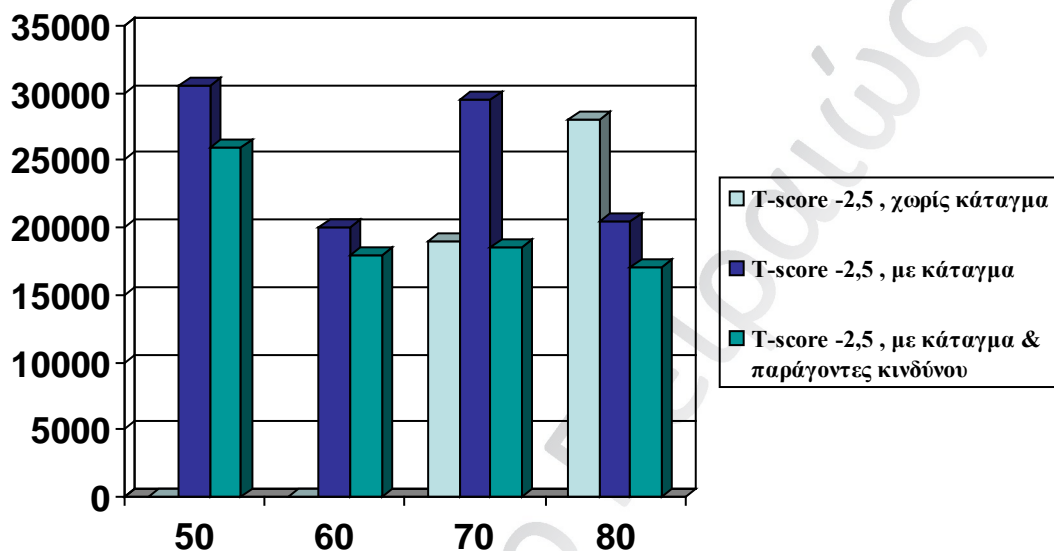
Διάγραμμα 15. CEAC για την ρισενδρονάτη σε γυναίκες με εγκατεστημένη οστεοπόρωση, Stevenson et al, Health Technol Assess 2005; Vol. 9: No. 22



Από το διάγραμμα που αφορά την αλενδρονάτη, γίνεται η διαπίστωση ότι στην ηλικία των 70 ετών η πιθανότητα του να είναι ο λόγος κόστους/QALYs μικρότερος από 20.000£ είναι 70%. Στην ηλικία δε των 80 ετών πολύ σπάνια ο λόγος ξεπερνά τις 20.000£. Η τελευταία διαπίστωση αφορά και τη ρισενδρονάτη.

- ΡΑΛΟΞΙΦΕΝΗ

Διάγραμμα 16. Εκτίμηση κόστους – αποτελεσματικότητας για την ραλοξιφένη, ανά ηλικιακή ομάδα, Stevenson et al, Health Technol Assess 2005; Vol. 9: No. 22



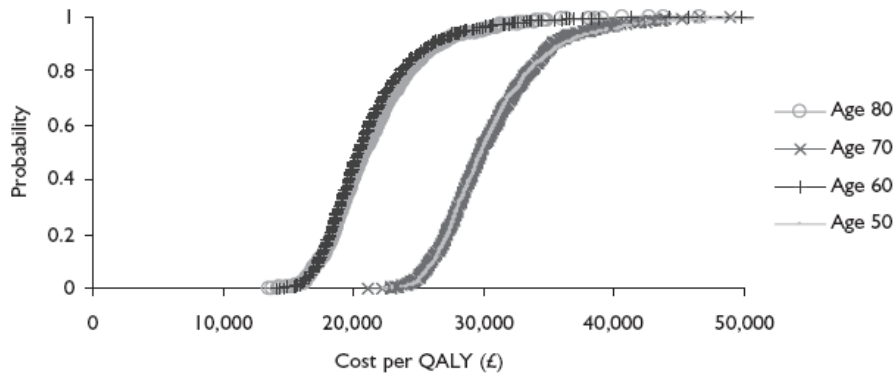
Άξονας χ : Ηλικία (έτη)

Άξονας ψ : Κόστος/QALY(£)

Από την ανάλυση του κόστους – αποτελεσματικότητας για τη ραλοξιφένη προκύπτουν τα εξής συμπεράσματα :

- Για την εγκατεστημένη οστεοπόρωση, η ραλοξιφένη είναι οικονομικά αποδοτική για τις ηλικίες των 50 και 60 ετών.
- Για τη μη εγκατεστημένη οστεοπόρωση, είναι οικονομικά αποτελεσματική στην ηλικία των 70 ετών.
- Στις οστεοπορωτικές γυναίκες με προηγηθέν κάταγμα και επιπλέον παράγοντες κινδύνου η θεραπεία παρουσιάζεται να υπερτερεί μόνο έναντι της ρισενδρονάτης στην ηλικία των 60 ετών.

Διάγραμμα 17. CEAC για τη ραλοξιφένη σε γυναίκες με εγκατεστημένη οστεοπόρωση, Stevenson et al, Health Technol Assess 2005; Vol. 9: No. 22

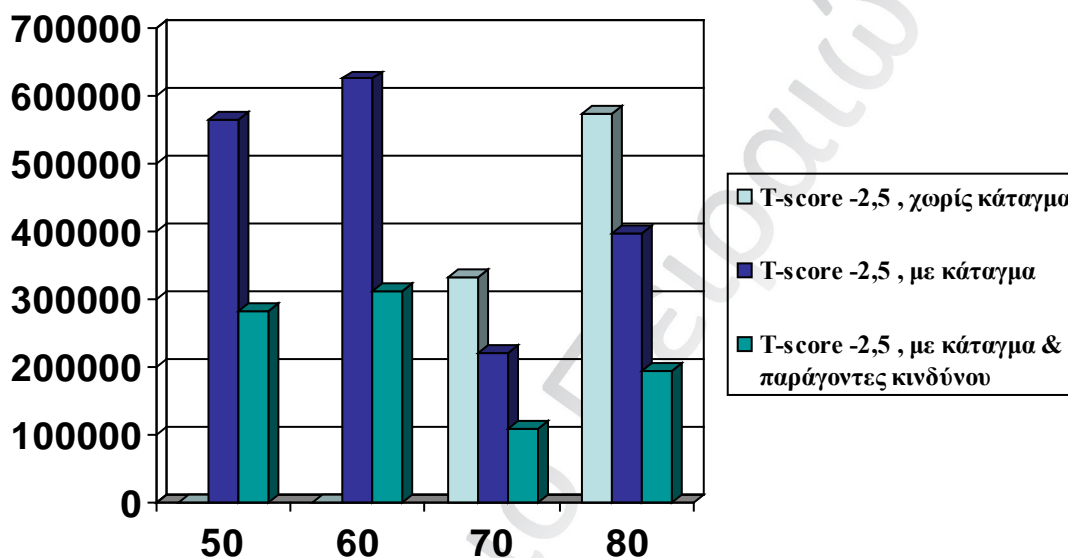


Το κόστος ανά ποιοτικά σταθμισμένα έτη ζωής για τη ραλοξιφένη σπανίως ξεπερνά τις 40.000€, όπως φαίνεται και από τα διαγράμματα.

Πανεπιστήμιο Πειραιώς

- ΤΕΡΙΠΑΡΑΤΙΔΗ

Διάγραμμα 18. Εκτίμηση κόστους – αποτελεσματικότητας για την τεριπαρατίδη, ανά ηλικιακή ομάδα, Stevenson et al, Health Technol Assess 2005; Vol. 9: No. 22

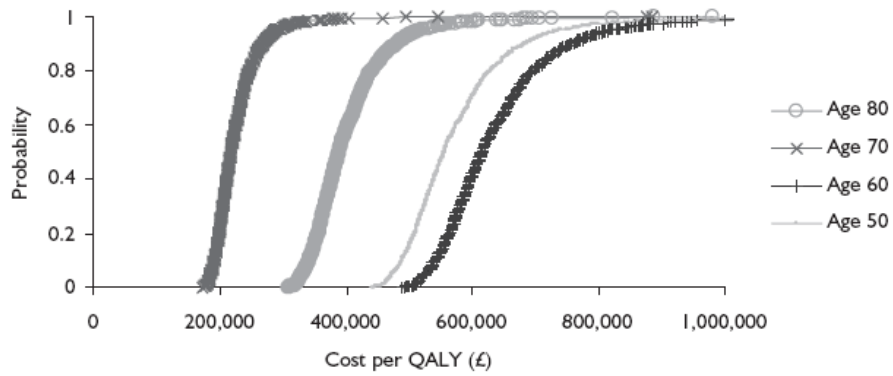


Άξονας χ : Ηλικία (έτη)

Άξονας ψ : Κόστος/QALY(£)

Τα συμπεράσματα που προκύπτουν για την τεριπαρατίδη είναι ότι η χρήση του φαρμάκου υπολείπεται των άλλων αντιοστεοπορωτικών θεραπειών όσον αφορά τα στοιχεία κόστους – αποτελεσματικότητας. Τα δεδομένα αυτά πιθανόν να τροποποιηθούν στο μέλλον, όταν η κλινική χρήση της τεριπαρατίδης έχει οδηγήσει σε ασφαλή συμπεράσματα για την πρόληψη των καταγμάτων ισχίου, καθώς η εκτίμηση της οικονομικής αποτελεσματικότητάς της επί του παρόντος γίνεται μόνο στο δεδομένο της πρόληψης των σπονδυλικών καταγμάτων.

Διάγραμμα 19. CEAC για την τεριπαράτιδη σε γυναίκες με εγκατεστημένη οστεοπόρωση, Stevenson et al, Health Technol Assess 2005; Vol. 9: No. 22



Το κόστος ανά ποιοτικά σταθμισμένα έτη ζωής για την τεριπαράτιδη είναι σταθερά μεγαλύτερο από 150.000£.

Πανεπιστήμιο Πειραιώς

ΣΥΝΟΨΗ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΩΝ

Στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση επιχειρήθηκε η προσέγγιση της κλινικής οντότητας της οστεοπόρωσης και των επιπτώσεών της, τόσο σε οικονομικό όσο και σε κοινωνικό επίπεδο. Η οστεοπόρωση είναι ένα μεταβολικό νόσημα των οστών που επηρεάζει εκατομμύρια ανθρώπων παγκοσμίως, κυρίως ηλικιωμένους και εμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Είναι εμφανές ότι με τις δημογραφικές τάσεις γήρανσης του πληθυσμού, η κοινωνία και το κράτος οφείλει να ευαισθητοποιηθεί έναντι της πρόληψης των δυσμενών συνεπειών της πάθησης. Έτσι, αν αναλογιστεί κανείς ότι ο μέσος όρος ζωής παγκοσμίως την πενταετία 2005-2010 είναι 67,2 έτη, ενώ την πενταετία 2045-2050 ο μέσος όρος ζωής αναμένεται να φθάσει τα 75,4 έτη, είναι ευνόητο ότι οι επιπτώσεις της οστεοπόρωσης θα λάβουν εκθετική πορεία αύξησης. Το μεγάλο εύρος επιπτώσεων της οστεοπόρωσης αφορά το ατομικό αλλά και το κοινωνικό πλαίσιο. Η αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα των οστεοπορωτικών ασθενών, ο περιορισμός της κινητικότητας και της αυτονομίας τους, η υποβάθμιση της ποιότητας ζωής τους είναι μερικές από τις παραμέτρους που καταδεικνύουν τη σοβαρότητα του προβλήματος. Η κοινωνία δε και η Πολιτεία επιφορτίζονται το οικονομικό κόστος της ιατροφαρμακευτικής αντιμετώπισης των κοστοβόρων συνεπειών της νόσου. Αρκεί εδώ να αναφέρουμε ότι τα οστεοπορωτικά κατάγματα είναι το δεύτερο νόσημα σε ημέρες νοσηλείας, με πρώτο τα ισχαιμικά καρδιακά επεισόδια.

Για την πρόληψη και θεραπεία της νόσου η σύγχρονη επιστήμη έχει να επιδείξει αρκετούς αντιοστεοπορωτικούς παράγοντες. Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας μας παρείχε αρκετά στοιχεία ώστε να αξιολογηθούν οι πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενοι στην εμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση θεραπευτικοί παράγοντες, δηλαδή η αλενδρονάτη και η ρισενδρονάτη από τη κατηγορία των διφωσφονικών, η ραλοξιφένη από τους εκλεκτικούς τροποποιητές της δράσης των οιστρογονικών υποδοχέων (Selective Estrogen Receptors Modulators – SERMs), και η τεριπαρατίδη (ανασυνδυασμένη ανθρώπινη παραθορμόνη). Η αξιολόγησή τους για την κλινική τους αποτελεσματικότητα έναντι της πρόληψης των οστεοπορωτικών καταγμάτων (σπονδυλικών και μη), και για την οικονομική τους αποδοτικότητα. Προέκυψε λοιπόν ότι και οι τέσσερις θεραπευτικοί παράγοντες μειώνουν τον κίνδυνο

σπονδυλικού κατάγματος σε γυναίκες με εγκατεστημένη οστεοπόρωση. Σε οστεοπορωτικές γυναίκες χωρίς προηγηθέντα κατάγματα, ο κίνδυνος σπονδυλικού κατάγματος μειώνεται από τη χρήση αλενδρονάτης και ραλοξιφένης. Όσον αφορά τα μη σπονδυλικά κατάγματα, έχει καταδειχθεί ότι η ρισενδρονάτη ελαττώνει τον κίνδυνο εμφάνισης μη σπονδυλικού κατάγματος σε γυναίκες με εγκατεστημένη οστεοπόρωση. Ανάλογη δράση έχει η αλενδρονάτη, σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες με εγκατεστημένη ή μη οστεοπόρωση. Τέλος, η τεριπαρατίδη εμφάνισε μείωση της επίπτωσης των μη σπονδυλικών καταγμάτων σε γυναίκες με εγκατεστημένη οστεοπόρωση. Όμως, επειδή η τεριπαρατίδη είναι μία ουσία που τέθηκε σε κλινική εφαρμογή σχετικά πρόσφατα, ακόμα η βιβλιογραφία δεν έχει να επιδείξει ασφαλή στοιχεία για την αποτελεσματικότητά της, κυρίως όσο αφορά τα κατάγματα ισχίου.

Αναφορικά με την οικονομική αποδοτικότητα των φαρμάκων, η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας οδήγησε σε συμπεράσματα τα οποία εκπορεύονται από τη σύγκριση του κόστους και της αποτελεσματικότητας αυτών των θεραπειών. Σε πρώτη εκτίμηση, ένα ασφαλές συμπέρασμα που προκύπτει είναι ότι όλες οι θεραπευτικές παρεμβάσεις που εξετάζουμε οδηγούν σε αύξηση των ποιοτικά σταθμισμένων ετών ζωής, όταν συγκρίνονται με την απουσία θεραπείας σε γυναίκες με επαρκή πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D. Το μέγεθος του οφέλους σε ποιοτικά σταθμισμένα έτη ζωής παρουσίασε ισχυρή συσχέτιση με την αύξηση της ηλικίας των ασθενών.

Εξετάζοντας την επίδραση της αλενδρονάτης και της ρισενδρονάτης καταλήγουμε στην εκτίμηση ότι είναι οικονομικά αποδοτικές σε σύγκριση με τις άλλες θεραπείες σε γυναίκες με εγκατεστημένη οστεοπόρωση, ηλικίας 70 και 80 ετών. Σε νεότερες εμμηνοπαυσιακές γυναίκες οικονομικά αποτελεσματικότερη είναι η ραλοξιφένη. Βέβαια, εδώ σημειώνεται ότι η εκτίμηση του κόστους της ραλοξιφένης έγινε συνυπολογίζοντας τη θετική επίδραση που έχει η ουσία στη μείωση της επίπτωσης του καρκίνου του μαστού, στοιχείο που μεταβάλλει την παράμετρο των ποιοτικά σταθμισμένων ετών ζωής.

Στην κατηγορία των εμμηνοπαυσιακών γυναικών με εγκατεστημένη οστεοπόρωση και με αυξημένους παράγοντες κινδύνου τα διφωσφονικά, αλενδρονάτη και ρισενδρονάτη, φαίνεται να υπερτερούν των άλλων θεραπευτικών παρεμβάσεων για όλες τις ηλικίες των ασθενών. Βέβαια μεταξύ των δύο διφωσφονικών σαφή υπεροχή όσον αφορά τα στοιχεία κόστους – οφέλους παρουσιάζει η αλενδρονάτη.

Για ασθενείς χωρίς προηγθέν κατάγμα οι θεραπείες με αλενδρονάτη και ρισενδρονάτη γίνονται οικονομικά αποδοτικές μετά την ηλικία των 80 ετών. Στη κατηγορία αυτή, δηλαδή των γυναικών με μη εγκατεστημένη οστεοπόρωση, η ραλοξιφένη είναι οικονομικά αποδοτική σε σχέση με τα διφωσφονικά στην ηλικία των 70 ετών.

Αναφορικά με την τεριπαρατίδη, και έχοντας υπ'όψιν ότι η ανάλυση γίνεται θεωρώντας ότι η ουσία δεν έχει επίδραση στα κατάγματα ισχίου, διαπιστώνουμε ότι υπολείπεται σε οικονομική αποδοτικότητα των λοιπών θεραπειών.

Πανεπιστήμιο Πειραιώς

Βιβλιογραφικές αναφορές – Ηλεκτρονικές πηγές

- Ιστολογία του ανθρώπου, Stevens A., Lowe J., ιατρικές εκδόσεις Πασχαλίδης
 - Ορθοπαιδική & Τραυματολογία , ΔΕΠ Α΄ Ορθοπαιδικής κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, ιατρικές εκδόσεις Κωσταντάρας, 2001
 - Osteoporosis - prevention, diagnosis and treatment. Stockholm: Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU) 2003 Hagenfeldt K, Johansson C, Johnell O, Ljunggren O, Moller M, Morland B, et al.
 - <http://www.iofbonehealth.org/home.html>
 - <http://www.nof.org/advocacy/prevalence/index.htm>
 - <http://www.surgeongeneral.gov/library/bonehealth/content.html>
 - <http://www.endotext.com/>
 - www.osteoporosis.org
1. World Health Organization. (1994). Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis, Tech. Rep. Series 843. Geneva: World Health Organization.
 2. Bone Quality — The Material and Structural Basis of Bone Strength and Fragility, Seeman E et al ,N Engl J Med 2006;354:2250-61.
 3. Population Division of the Department of Economic and Social Affairs of the United Nations Secretariat (2007). World Population Prospects: The 2006 Revision, Highlights. New York: United Nations.
 4. United Nations Department of Economic and Social Affairs, Population Division, World Population Ageing 2007
 5. OSTEOPOROSIS, Sambrook et al., Lancet 2006;367:2010-8)
 6. Incidence of Vertebral Fracture in Europe: Results From the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS), J Bone Miner Res 2002;17:716–724
 7. AACE Osteoporosis Task Force, ENDOCRINE PRACTICE Vol 9 No. 6 2003
 8. WHO, What evidence is there for the prevention and screening of osteoporosis? May,2006
 9. NIH consensus statement, Vol 17, No 1, March 2000

10. A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. M Stevenson, M Lloyd Jones, E De Nigris, N Brewer, S Davis and J Oakley. *Health Technol Assess* 2005; Vol. 9: No. 22
11. Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women, Cummings et al, *N Engl J Med*, 1998, 339: 733-8)
12. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis, Delmas P. et al, for the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation., *Osteoporos Int* (2000) , Suppl 6:S2-17
13. Medical Management of Osteoporosis, Kirk D., *Am J Manag Care*. 2004;10:445-455)
14. Parathyroid Hormone and Teriparatide for the Treatment of Osteoporosis: A Review of the Evidence and Suggested Guidelines for Its Use, Hodsman et al, *Endocrine Reviews* 26: 688–703, 2005
15. Parathyroid hormone for the treatment of osteoporosis: a systematic review, Cranney A. et al, *CMAJ* 2006;175(1):52-9
16. Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, Genant HK, Sorensen OH. 1990 Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 322:1265–1271
17. Watts NB, Harris ST, Genant HK, Wasnich RD, Miller PD, Jackson RD, Licata AA, Ross P, Woodson GC, Yanover MJ 1990 Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 323:73–79
18. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Marcus R, Ott SM, Torner JC, Quandt SA, Reiss TF, Ensrud KE 1996 Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 348:1535–1541
19. Cummings SR, Black DM, Thompson, DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, Palermo L, Prineas R, Rubin SM, Scott JC, Bogt T, Wallace R, Yates AJ, LaCrois AZ 1998 Effect of alendronate on risk fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. Results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 280:2077–2082
20. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, Chesnut 3rd CH, Brown J, Eriksen EF, Hoesly MS, Axelrod DW, Miller PD

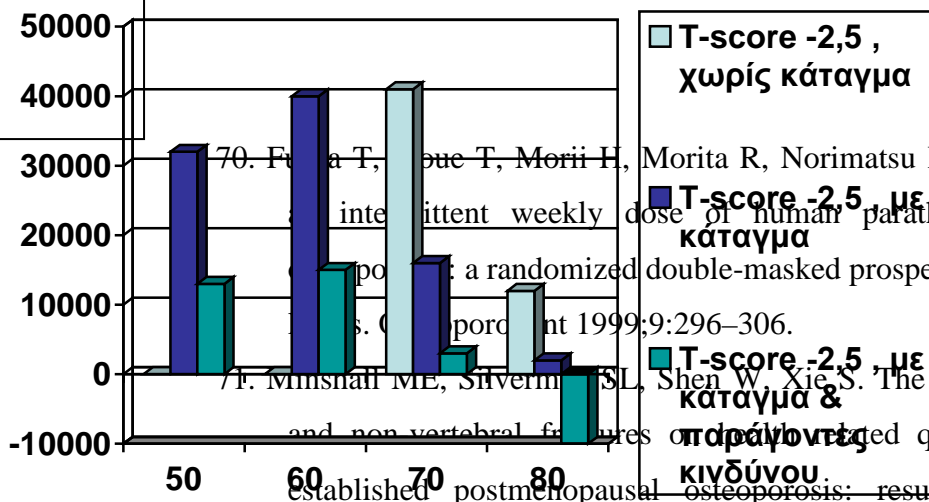
- 1999 Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 282: 1344–1352
21. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, Lund B, Ethgen D, Pack S, Roumagnac I, Eastell R 2000 Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 11:83–91
22. Cranney A, Guyatt G, Griffith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C 2002 Meta-analysis of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX. Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 23:517–523
23. Black DM, Thompson ED, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, Nevitt MC, Suryawanshi S, Cummings SR; Fracture Intervention Trial 2000 Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 85:4118–4124
24. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, BensenWG, Roux C, Adami S, Fogelman I, Diamond T, Eastell R, Meunier PJ, Reginster JY; Hip Intervention Program Study Group 2001 Effect of risedronate on hip fracture risk in elderly women. *N Engl J Med* 344:333–340
25. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2004; 350:1189–1199.
26. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Gluer CC, Krueger K, Cohen FJ, Eckert S, Ensrud KE, Avioli LV, Lips P, Cummings SR (1999) Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 282:637–645
27. Hodsmann AB, Steer BM 1993 Early histomorphometric changes in response to parathyroid hormone therapy in osteoporosis: evidence for novo bone formation on quiescent cancellous surfaces. *Bone* 14:523–527

28. Lindsay R, Nieves J, Formica C, Henneman E, Woelfert L, Shen V, Dempster D, Cosman F 1997 Randomised controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral-bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on oestrogen with osteoporosis. *Lancet* 350:550–555
29. Dempster DW, Zhou H, Cosman F 2001 PTH treatment directly stimulates bone formation in cancellous and cortical bone in humans. *J Bone Miner Res* 16(Suppl 1):S179 (Abstract)
30. *J Pharmacol Sci* 106, 530 – 535 (2008)4, Pharmacological Topics of Bone Metabolism: Recent Advances in Pharmacological Management of Osteoporosis. Atsushi Suzuki^{1,*}, Sahoko Sekiguchi¹, Shogo
31. Incidence and Economic Burden of Osteoporosis-Related Fractures in the United States, 2005–2025, Burge et al, *J Bone Miner Res* 2007;22:465–475
32. The burden of hospitalised fractures in Sweden. Johnell O. et al, *Osteoporos Int.* 2005 Feb;16(2):222-8.
33. Costs induced by hip fractures: a prospective controlled study in Belgium. Belgian Hip Fracture Study Group. Autier P. et al, *Osteoporos Int* (2000) 11:373.
34. Mortality and institutionalization following hip fracture. Cree M, et al. *J Am Geriatr Soc* (2000) 48:283.
35. Undertreatment of osteoporosis in men with hip fracture. Kiebzak GM. et al. *Arch Intern Med* (2002) 162:2217.
36. Mortality, disability, and nursing home use for persons with and without hip fracture: a population-based study. Leibson CL et al, *J Am Geriatr Soc.* 2002 Oct;50(10):1644-50.
37. Adverse Outcomes of Osteoporotic Fractures in the General Population, J. MELTON et al, *J Bone Miner Res* 2003;18:1139 –1141
38. Mortality following hip fracture. Poo’r G. et al, *Facts Res Gerontol* (1994) 7:91–109.
39. Population-based study of survival following osteoporotic fractures. Cooper C. et al, *Am J Epidemiol* (1993) 137:1001–1005.
40. Mortality following fractures in older women. The Study of Osteoporotic Fractures. Browner WS et al, *Arch Intern Med* (1996) 156:1521–1525.
41. Quality of life related to fear of falling and hip fracture in older women: a time trade off study, G Salkeld et al, *BMJ* 2000;320:241–6

42. Association Between Vertebral Fracture and Increased Mortality in Osteoporotic Patients, JALAVA et al, *J Bone Miner Res* 2003;18:1254–1260
43. Mortality associated with vertebral deformity in men and women: Results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). Ismail et al, 1998, *Osteoporos Int* 8:291–297.
44. Prevalent vertebral deformities predict mortality and hospitalization in older women with low bone mass. Ensrud et al, 2000, *J Am Geriatr Soc* 48:241–249.
45. Vertebral fractures and mortality in older women: A prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Kado et al, 1999, *Arch Intern Med* 159:1215–1220.
46. International Osteoporosis Foundation, Osteoporosis in the Workplace
47. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. Johnell O, *Osteoporos Int*. 2006 Dec;17(12):1726–33.
48. Bone HG et al. Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density. Alendronate/Estrogen Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:720–6.
49. Chesnut CH III et al. Alendronate treatment of the postmenopausal osteoporotic woman: effect of multiple dosages on bone mass and bone remodeling. *Am J Med* 1995;99:144–52.
50. Adami S et al. Effects of oral alendronate and intranasal salmon calcitonin on bone mass and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 1995;17:383–90.
51. Body JJ, Gaich GA, Scheele WH, Kulkarni PM, Miller PD, Peretz A, et al. A randomized doubleblind trial to compare the efficacy of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4528–35.
52. Bone HG, Downs RW Jr, Tucci JR, Harris ST, Weinstein RS, Licata AA, et al. Dose–response relationships for alendronate treatment in osteoporotic elderly women. Alendronate Elderly Osteoporosis Study Centers. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:265–74.
53. Carfora E, Sergio F, Bellini P, Sergio C, Falco D, Zarcone R. Effect of treatment of postmenopausal osteoporosis with continuous daily oral

- alendronate and the incidence of fractures. *Gazzetta Medica Italiana – Archivio per le Scienze Mediche* 1998;157:105–9.
54. Dursun N, Dursun E, Yalcin S. Comparison of alendronate, calcitonin and calcium treatments in postmenopausal osteoporosis. *Int J Clin Pract* 2001;55:505–9.
 55. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996;348:1535–41.
 56. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Conner E, Musliner TA, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998;280:2077–82.
 57. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1437–43.
 58. Lindsay R, Cosman F, Lobo RA, Walsh BW, Harris ST, Reagan JE, et al. Addition of alendronate to ongoing hormone replacement therapy in the treatment of osteoporosis: a randomized, controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3076–81.
 59. Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA, Stepan J, Munoz-Torres M, Wilkin TJ, et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. Foxamax International Trial Study Group. *Osteoporos Int* 1999;9:461–8.
 60. Rossini M, Gatti D, Zamberlan N, Braga V, Dorizzi R, Adami S. Long-term effects of treatment course with oral alendronate of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994;9:1833–7.
 61. Fogelman I, Ribot C, Smith R, Ethgen D, Sod E, Reginster JY. Risedronate reverses bone loss in postmenopausal women with low bone mass: results from a multinational, double-blind, placebo-controlled trial. BMD-MN Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1895–900.

62. Clemmesen B, Ravn P, Zegels B, Taquet AN, Christiansen C, Reginster JY. A 2-year phase II study with 1-year of follow-up of risedronate (NE-58095) in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 1997;7:488–95.
63. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) study group. *JAMA* 1999;282:1344–52.
64. McClung M, Bensen W, Bolognese M, Bonnick S, Ettinger M, Harris S, et al. Risedronate increases bone mineral density at the hip, spine and radius in postmenopausal women with low bone mass. *Osteoporos Int* 1998;8(Suppl 3):111.
65. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al., Hip Intervention Program Study Group. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001;344:333–40.
66. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 2000;11:83–91.
67. Lufkin EG, Whitaker MD, Nickelsen T, Argueta R, Caplan RH, Knickerbocker RK, Riggs BL. Treatment of established postmenopausal osteoporosis with raloxifene: a randomized trial. *J Bone Miner Res* 1998;13:1747–54.
68. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) investigators. *JAMA* 1999; 282:637–45.
69. Cosman F, Nieves J, Woelfert L, Formica C, Gordon S, Shen V, Lindsay R. Parathyroid hormone added to established hormone therapy: effects on vertebral fracture and maintenance of bone mass after parathyroid hormone withdrawal. *J Bone Miner Res* 2001;16:925–31.



70. Furlan T, Boue T, Morii H, Morita R, Norimatsu H, Orimo H, et al. Effect of intermittent weekly dose of human parathyroid hormone (1-34) on bone mineral density: a randomized double-masked prospective study using three dose regimens. *Journal of Bone and Mineral Research* 1999;9:296–306.

71. Minshall ME, Silverman SL, Shen W, Xie S. The impact of incident vertebral and non-vertebral fractures on patient-reported quality of life (HRQOL) in established postmenopausal osteoporosis: results from the rhPTH(1-34) randomized, placebocontrolled trial in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2001;16:S541.

72. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434–41.