



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ ΚΑΙ ΓΗΡΙΑΤΡΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«ΜΙΑ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΟΥ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ ΤΟΥ NOCEBO ΣΕ
ΤΥΧΑΙΟΙΗΜΕΝΕΣ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΤΑ ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΑ
ΦΑΡΜΑΚΑ.»**

ΠΕΛΑΓΙΑ ΜΟΥΡΑΤΙΔΟΥ

ΑΘΗΝΑ, ΙΟΥΛΙΟΣ 2022

ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ

ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ της Μεταπτυχιακής Φοιτήτριας Πελαγίας Μουρατίδου.

Εξεταστική Επιτροπή

1. Καθηγητής ΣΦΗΚΑΚΗΣ ΠΕΤΡΟΣ, Επιβλέπων
2. Δρ. ΚΡΑΒΒΑΡΙΤΗ ΕΥΡΙΔΙΚΗ
3. Δρ. ΓΙΑΒΡΟΠΟΥΛΟΥ ΜΑΡΙΑ

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή η οποία ορίστηκε από την ΓΣΕΣ της Ιατρικής Σχολής του Παν. Αθηνών Συνεδρίαση τηςγια την αξιολόγηση και εξέταση της υποψηφίου κ. Πελαγίας Μουρατίδου, συνεδρίασε σήμερα..... . Η Επιτροπή **διαπίστωσε** ότι η Διπλωματική Εργασία της κ. Πελαγίας Μουρατίδου, Με τίτλο: «**Μια μετά-ανάλυση του αποτελέσματος του Nocebo σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες στα διφωσφονικά φάρμακα**», είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια, και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπειριστατωμένη. Η εξεταστική επιτροπή αφού έλαβε υπ' όψη το περιεχόμενο της εργασίας και τη συμβολή της στην επιστήμη, με ψήφους προτείνει την απονομή στον παραπάνω Μεταπτυχιακό Φοιτητή την απονομή του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης (Master's). Στην ψηφοφορία για την βαθμολογία ο υποψήφιος έλαβε για τον βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» ψήφους, για τον βαθμό «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ» ψήφους, και για τον βαθμό «ΚΑΛΩΣ» ψήφους

Κατά συνέπεια, απονέμεται ο βαθμός «.....».

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

Καθηγητής ΣΦΗΚΑΚΗΣ ΠΕΤΡΟΣ, Επιβλέπων(Υπογραφή)

Δρ. ΚΡΑΒΒΑΡΙΤΗ ΕΥΡΙΔΙΚΗ, (Υπογραφή)

Δρ. ΓΙΑΒΡΟΠΟΥΛΟΥ ΜΑΡΙΑ, (Υπογραφή)

Ευχαριστίες

Ευχαριστώ θερμά, όσους εμπνεύστηκαν, υλοποίησαν, συμμετείχαν ως ομιλητές σε αυτό το μεταπτυχιακό που παρακολούθησα ως μεταπτυχιακή φοιτήτρια, που αφορά την γήρανση σε όλες τις εκφάνσεις της.

Μου έδωσε την ευκαιρία και τη χαρά να δω με περισσότερη γνώση και ευαισθησία την ηλικιακή αυτή ομάδα που της αξίζει και πρέπει να διεκδικήσει πληρέστερη φροντίδα και ποιότητα ζωής.

Ιδιαίτερα θέλω να ευχαριστήσω τον καθηγητή κ. Σφηκάκη Πέτρο, την Dr. Κραββαρύτη Ευρυδίκη και την Dr. Γιαβροπούλου Μαρία που με επέλεξαν να συμμετέχω στην ερευνητική αυτή εργασία.

Περίληψη

Εισαγωγή: Τα διφωσφονικά είναι φάρμακο εκλογής για την οστεοπόρωση λόγω αποτελεσματικότητας, χαμηλού κόστους και πολλαπλών βιβλιογραφικών αναφορών. Η παρουσία ανεπιθύμητων ενεργειών (κυρίως γαστρεντερικών) είναι αιτία μη συμμόρφωσης και εγκατάλειψης της θεραπείας.

Σκοπός: Ο σκοπός της εργασίας είναι η ανίχνευση του αποτελέσματος του placebo στη χρήση διφωσφονικών φαρμάκων.

Υλικό και μέθοδος: Έγινε έρευνα στα Medline, Embrace, Scopus και Cochrane, για δημοσιεύσεις στα αγγλικά, σε μελέτες, και τυχαιοποιημένες διπλές-τυφλές ελεγχόμενες με placebo που αναφέρονται σε διφωσφονικά και αφορούν την πρωτοπαθή οστεοπόρωση. Σε αυτή τη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση ερευνούμε την επίπτωση του placebo στην χορήγηση των διφωσφονικών. Ως έμμεσος δείκτης των αποτελεσμάτων είναι το ποσοστό των ατόμων που εγκαταλείπουν τη μελέτη στην ομάδα ελέγχου, ισχυριζόμενοι ότι παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες.

Κριτήρια απόκλισης:

- Διάρκεια μελέτης μικρότερη του έτους.
- Χορήγηση φαρμάκου σε λιγότερες από τρεις δόσεις κατά τη διάρκεια της μελέτης.
- Χορήγηση ενεργού φαρμάκου στην ομάδα ελέγχου (εκτός Ca, D).
- Παρουσία δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης.
- Μελέτες με ελλιπή δεδομένα που μας ενδιαφέρουν (αριθμός ατόμων που εγκατέλειψαν την έρευνα λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών στην ομάδα ελέγχου).

Αποτελέσματα-Συμπεράσματα:

- Ποσοστό placebo συνδιάζοντας όλες τις μελέτες των διφωσφονικών 8%.
- Κατά τον έλεγχο με βάση την ηλικιακή ομάδα (μεγαλύτερη ή μικρότερη των 63 ετών), παρατηρείται μεγαλύτερο ποσοστό placebo στους άνω των 63 ετών, με το αποτέλεσμα να είναι στατιστικά σημαντικό.

Λέξεις κλειδιά: placebo, οστεοπόρωση, διφωσφονικά,

Περιεχόμενα

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες	V
Περίληψη I	
Περιεχόμενα II	
Κατάλογος Πινάκων.....	I
Κατάλογος Εικόνων	II
ΣυντομογραφίεςIII	
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 Ανασκόπηση	1
1.1 Ερευνητικό πρωτόκολλο	1
1.2 Μεθοδολογία	2
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 Nocebo	4
2.1 Ορισμός	4
2.2 Μηχανισμός δράσης.....	4
2.3 Παραδείγματα nocebo	5
2.4 Παράγοντες κινδύνου για nocebo	6
2.5 Ψυχολογικά χαρακτηριστικά του ατόμου, που το κάνουν επιρρεπή στην εμφάνιση nocebo ως επίδραση.....	7
2.6 Διαχείριση ασθενών που είναι επιρρεπείς στα αποτελέσματα nocebo	9
2.7 Nocebo φαινόμενο σε ειδικές κατηγορίες παθήσεων μέσα από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες.	10
2.8 Nocebo φαινόμενο – γενόσημα	10
2.9 Nocebo επίδραση – Εμβόλιο κατά του covid-19	11
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 Οστεοπόρωση.....	12
3.1 Εισαγωγή.....	12
3.2 Ορισμός	12
3.3 Ταξινόμηση της οστεοπόρωσης.....	14
3.3.1 Ιδιοπαθής οστεοπόρωση.....	14

3.3.2 Δευτεροπαθής οστεοπόρωση	14
3.4 Ρύθμιση του σχηματισμού και απορρόφησης των οστών (οστική κατασκευή)	16
3.5 Διάγνωση της οστεοπόρωσης.....	17
3.5.1 Μέτρηση οστικής πυκνότητας	18
3.6 Εργαστηριακός έλεγχος οστεοπόρωσης (μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και άντρες ≥ 50 ετών)	20
3.7 Ο ρόλος του γήρατος στην παθογένεση της οστεοπόρωσης.....	20
3.8 Οστεοσαρκοπενία.....	22
3.8.1 Αιτίες της οστεοσαρκοπενίας.....	22
3.8.2 Παράγοντες που εξηγούν την ύπαρξη οστεοσαρκοπενίας.....	23
3.8.3 Θεραπεία της οστεοσαρκοπενίας	24
3.9 Ανδρική οστεοπόρωση	24
3.9.1 Επιδημιολογία	25
3.9.2 Παράγοντες κινδύνου στους άνδρες που είναι συχνότερα υπεύθυνοι για πρόκληση κατάγματος ευπάθειας	26
3.10 Θεραπεία οστεοπόρωσης	27
3.10.1. Μη φαρμακευτική αγωγή.....	27
3.10.2 Φαρμακευτική αγωγή.....	27
3.10.3. Επιλογή φαρμάκου	28
3.10.3.1 Αντιοστεοκλαστικά	28
3.10.3.2 Αναβολικοί παράγοντες	29
3.11 Αντενδείξεις	30
3.12 Παρενέργειες διφωσφονικών	30
3.13 Οδηγίες χρήσιμες για την λήψη διφωσφονικών.....	31
3.14 Συμμόρφωση στη λήψη διφωσφονικών φαρμάκων	31
3.14.1 Αίτια μη συμμόρφωσης στη θεραπεία με διφωσφονικά	31
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 Μία μετά-ανάλυση με θέμα την επίδραση του placebo στη χρήση των διφωσφονικών φαρμάκων.....	33
4.1 Εισαγωγή.....	33
4.2 Ερευνητικό ερώτημα	33

4.3 Καθορισμός κριτηρίων εισαγωγής και αποκλεισμού μιας μελέτης.....	34
4.4 Αναζήτηση βιβλιογραφίας	34
4.5 Αξιολόγηση-επιλογή μελετών και καταγραφή τους	34
4.6 Στατιστική ανάλυση – παρουσίαση των αποτελεσμάτων	39
4.6.1. Αποτελέσματα	40
4.6.1.1. Αλενδρονάτη	40
4.6.1.2. Ιμπανδρονάτη	42
4.6.1.3. Ριζεδρονάτη	44
4.6.1.4. Διφωσφονικά	47
4.6.2 Υπενθύμιση ορισμών	51
4.6.3 Συμπεράσματα.....	52
4.6.4 Σύγκριση ποσοστών placebo με άλλη μεθοδο	53
4.6.5 Ανάλυση υποομάδων και διαστήματα εμπιστοσύνης	53
4.6.6 Ανάλυση υποομάδων και σύγκριση ποσοστών.....	55
4.7 Παρουσίαση των αποτελεσμάτων	55
4.7.1. Εκτιμήσεις για τα ποσοστά placebo	55
4.7.2. Εξέταση υποομάδων ως προς το ερευνητικό ερώτημα	56
4.8 Ερμηνεία των αποτελεσμάτων	56
Βιβλιογραφία	58

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1: Ειδικές κατηγορίες παθήσεων και placebo φαινόμενο.....	10
Πίνακας 2: Αιτίες δευτερογενούς οστεοπόρωσης.....	15
Πίνακας 3 Διαγνωστικές κατηγορίες για οστεοπόρωση και χαμηλή οστική μάζα με βάση τη μέτρηση BMD από την DXA	19
Πίνακας 4: Εργαστηριακός Έλεγχος Οστικού Μεταβολισμού.....	20
Πίνακας 5 Αιτίες της οστεοσαρκοπενίας	22
Πίνακας 6: Αιτίες οστεοπόρωσης στους άντρες	25
Πίνακας 7 Κλινικοί παράγοντες κινδύνου για κάταγμα.....	28
Πίνακας 8: Δεδομένα	37
Πίνακας 9: Επεξήγηση πίνακα δεδομένων	38
Πίνακας 10: Αλενδρονάτη, συγκεντρωτικός πίνακας.....	40
Πίνακας 11: Αλενδρονάτη πίνακας ηλικιακής υποομάδας (διάμεσος 64 έτη σε placebo).....	40
Πίνακας 12: Αλενδρονάτη πίνακας ηλικιακής υποομάδας επιλέγοντας αποκοπή στα 70 έτη (0% ετερογένεια στους άνω των 70 ετών).....	41
Πίνακας 13: Αλενδρονάτη πίνακας υποομάδας διάρκειας (διάμεσος 24 μήνες) ..	41
Πίνακας 14: Αλενδρονάτη πίνακας υποομάδας έτους δημοσίευσης (διάμεσος 2000)	42
Πίνακας 15: Ιμπανδρονάτη συγκεντρωτικός πίνακας.....	42
Πίνακας 16: Ιμπανδρονάτη πίνακας ηλικιακής υποομάδας (διάμεσος 65 έτη)	43
Πίνακας 17: Ιμπανδρονάτη πίνακας υποομάδας διάρκειας (διάμεσος 18 μήνες).....	43
Πίνακας 18: Ιμπανδρονάτη πίνακας υποομάδας έτους δημοσίευσης (διάμεσος 2010)	44
Πίνακας 19: Ριζεδρονάτη συγκεντρωτικός πίνακας	44
Πίνακας 20: Ριζεδρονάτη πίνακας ηλικιακής υποομάδας (διάμεσος 65 έτη)	45
Πίνακας 21: Ριζεδρονάτη πίνακας υποομάδας διάρκειας (διάμεσος 30 μήνες).....	45
Πίνακας 22: Ριζεδρονάτη πίνακας υποομάδας έτους δημοσίευσης.....	46
Πίνακας 23: Διφωσφονικά συγκεντρωτικός πίνακας.....	47
Πίνακας 24: Διφωσφονικά πίνακας ηλικιακής υποομάδας.....	48
Πίνακας 25: Διφωσφονικά πίνακας υποομάδας διάρκειας	49
Πίνακας 26: Διφωσφονικά πίνακας υποομάδας έτους δημοσίευσης.....	50
Πίνακας 27: Διφωσφονικά πίνακας υποομάδας φαρμάκου	51

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1: Οι νευρικές οδοί που εμπλέκονται στο πλάνο διαμόρφωσης πόνου σχετιζόμενο με placebo.....	5
Εικόνα 2: Παράγοντες που προάγουν τα συμπτώματα placebo στην κλινική πρακτική.....	7
Εικόνα 3 Ετήσια παγκόσμια κατανομή οστεοπορωτικών καταγμάτων.....	12
Εικόνα 4 Οστεοπορωτικό οστό	13
Εικόνα 5 Οστεοπορωτικό οστό	13
Εικόνα 6 Στάδια της οστικής ανακατασκευής	17
Εικόνα 7 Ακτινογραφία οστεοπόρωσης.....	18
Εικόνα 8: Σχέση οστικής απώλεια – ηλικίας	21
Εικόνα 9: Παράγοντες κινδύνου, μυς-οστό αντιπαράθεση (μυοκίνες, οστεοκίνες, αδικοκίνες), και φυσιοπαθολογία της οστοσαρκοπενίας.	23
Εικόνα 10: Θεραπευτική αγωγή τρόπου ζωής για την Οστεοσαρκοπενία.....	24
Εικόνα 11: Ετήσιος αριθμός καταγμάτων σε άντρες και γυναίκες.	25
Εικόνα 12: Η πιθανότητα την επόμενη δεκαετία να παρουσιαστεί σοβαρό κάταγμα σε λευκούς άνδρες ηλικίας 65 ετών σε σχέση με σοβαρούς κλινικούς παράγοντες κινδύνου.	26
Εικόνα 13 Συνοπτική παρουσίαση στοιχείων της μελέτης.	35

Συντομογραφίες

BMD=Bone Mineral Density

BMU= bone multicellular unit

DEXA= Dual-Energy X-Ray Absorptiometry

PFAOMC= ψυχολογικοί παράγοντες που επιδρούν σε άλλες ιατρικές περιπτώσεις

ROS= reactive oxygen species

SASP= senescence-associated secretory phenotype

WHO=Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

«Είναι πιο σημαντικό να ξέρεις τι είδους άνθρωπος έχει την αρρώστια, από το ποιά αρρώστια έχει ο άνθρωπος»

Ιπποκράτης

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Ανασκόπηση

Μια μετά-ανάλυση του αποτελέσματος του Nocebo σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες στα διφωσφονικά φάρμακα.

1.1 Ερευνητικό πρωτόκολλο

Ως Nocebo αποτελέσματα ορίζουμε τις ανεπιθύμητες ενέργειες σε μια ιατρική παρέμβαση, συνήθως τη χορήγηση μιας αδρανούς ουσίας και οφείλεται στις αρνητικές προσδοκίες για τη θεραπεία από μέρους του ασθενή.

Μαζί με το αντίθετο το, το placebo, είναι γνωστά ως παρελκόμενα των θεραπειών. Υπάρχει ανισότιμη κατανομή των σχετιζόμενων με το nocebo ανεπιθύμητων ενεργειών, δηλ είναι συχνότερες σε όσους πάσχουν από υψηλά επίπεδα άγχους, χρόνιο πόνο, όπως επίσης σε όσους έχουν τεταμένη δυσλειτουργική επικοινωνία με το γιατρό τους. Μερικοί από αυτούς τους παράγοντες κινδύνου συσσωρεύονται σε ηλικιωμένους ασθενείς οι οποίοι είναι επιρρεπείς στα αποτελέσματα του nocebo αν και αυτή η συσχέτιση δεν έχει πλήρως εξερευνηθεί.

Στο γενικό πλαίσιο των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών ως αποτέλεσμα nocebo ορίζεται το ποσοστό των ασθενών που εγκατέλειψαν την μελέτη από την ομάδα αυτών που ελάμβαναν placebo αγωγή και αυτό οφείλεται στις αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Το αποτέλεσμα του nocebo υποδεικνύεται σαν η πιθανή αιτία στη μη συμμόρφωση στην χρόνια προφυλακτική αγωγή, ειδικά όταν η αγωγή αυτή λαμβάνει ευρεία

δημοσιότητα για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως π.χ. οι στατίνες και τα γενόσημα αντιυπερτασικά φάρμακα. Την τελευταία δεκαετία η ευρεία χρήση των αντιοστεοπορωτικών οδήγησε σε μια υπερπληροφόρηση σε σχέση με τις ανεπιθύμητες ενέργειες ειδικά για τα διφωσφονικά που είναι φάρμακα πρώτης εκλογής και εκτεταμένως μελετημένα.

Είναι γνωστό ότι η θεραπεία της οστεοπόρωσης εκτός από φαρμακευτική είναι και οι αλλαγές στον τρόπο ζωής (άθληση, βάδιση, διακοπή καπνίσματος κτλ).

Τα διφωσφονικά συχνά είναι τα φάρμακα πρώτης εκλογής για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης.

Αυτά είναι:

- Αλενδρονάτη
- Ριζεδρονάτη
- Ιμπανδρονάτη
- Ζολεδρονάτη

Οι πιο συχνές παρενέργειες των διφωσφονικών από το στόμα είναι οι γαστρεντερικές: πόνος, ναυτία, καυσalgία και άλλες λιγότερο συχνές.

Η μη συμμόρφωση στις θεραπείες με διφωσφονικά αναγνωρίζεται από τις κορυφαίες εταιρίες οστεοπόρωσης ως προτεραιότητα αντιμετώπισης ώστε να ελαττωθούν τα οστεοπορωτικά κατάγματα και η αναπόφευκτη ελάττωση στην ποιότητα ζωής.

Η μη συμμόρφωση των ασθενών στη χορήγηση των διφωσφονικών και άλλων αντιοστεοκλαστικών ή οστεοαναβολικών δεν έχει προηγουμένως διερευνηθεί όσον αφορά το placebo.

Σε αυτή τη συστηματική ανασκόπηση και μετά-ανάλυση μελετούμε όλες τις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές για να διαπιστώσουμε την επίπτωση του placebo στην χορήγηση των διφωσφονικών. Ως έμμεσος δείκτης των αποτελεσμάτων placebo χρησιμοποιούμε την συχνότητα των ατόμων που εγκαταλείπουν τις μελέτες λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών στην ομάδα με τη λήψη placebo.

Επιπρόσθετα εξερευνούμε τους παράγοντες που συνοδεύουν τα παρατηρούμενα αποτελέσματα όπως μέση ηλικία, δεκαετία δημοσίευσης της εργασίας, διάρκεια μελέτης, τύπος φαρμάκου.

1.2 Μεθοδολογία

Η μετά-ανάλυση σχεδιάστηκε σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της prisma και καταγράφηκε στο PROSPERO πριν την έναρξη.

Θα γίνει έρευνα στο Medline, Embrace, Scopus και Cochrane από τις 18 Νοεμβρίου 2020 για δημοσιεύσεις στα αγγλικά σε πλήρη κείμενο, σε μελέτες τυχαιοποιημένων, διπλών-τυφλών ελεγχόμενων με placebo που αναφέρονται σε διφωσφονικά με πρωτοπαθή οστεοπόρωση.

Τα κριτήρια αποκλεισμού που θα εφαρμοστούν στις μελέτες είναι τα εξής:

- Διάρκεια της μελέτης μικρότερη του ενός έτους.
- Χορήγηση του φαρμάκου σε λιγότερο από τρεις δόσεις κατά την διάρκεια των μελετών.
- Χορήγηση ενός ενεργού φαρμάκου στην ομάδα ελέγχου (επιτρέπεται μόνο βιταμίνη D και Ca).
- Παρουσία δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης, χορήγηση φαρμάκων που επηρεάζουν τον μεταβολισμό του ασβεστίου, ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τρίτου σταδίου και πάνω, οστεοπόρωση από χορήγηση κορτικοστεροειδών, συνύπαρξη άλλης πάθησης των οστών εκτός από οστεοπόρωση (πρωτοπαθής υπεπαραθυρεοειδισμός, μεταστατική νόσος των οστών, καρκίνος, νόσος του Paget's, ινώδης δυσπλασία). Αποκλείονται οι ανασκοπήσεις, ανοιχτές μελέτες, διασταυρούμενες μελέτες, μελέτες παρατήρησης και κλινικές σειρές.
- Μελέτες με έλλειψη δεδομένων που μας ενδιαφέρουν (αριθμός ατόμων που εγκαταλείπουν την έρευνα λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών στην ομάδα που παίρνει placebo η το ενεργό φάρμακο).

Μαζί με τα συνολικά αποτελέσματα των μετά-αναλύσεων θα γίνουν γραφικές αναπαραστάσεις των αποτελεσμάτων με βάση το συγκεκριμένο ερώτημα .(ποσοστό των ατόμων που εγκατέλειψαν τις επιλεγόμενες έρευνες λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών στη κατηγορία placebo) και η προέλευση των συμπερασμάτων θα γίνει με τυχαιοποιημένες μοντέλα.

Η επίδραση της ηλικίας ,δεκαετία που έγινε η μελέτη ,η διάρκεια της έρευνας και το είδος της φαρμακευτικής θεραπείας θα διερευνηθούν ως μεταβλητές της μετά-ανάλυσης.

Για την επικύρωση της αξιοπιστίας θα γίνουν τεστ για το μέγεθος της ετερογένειας στις υπάρχουσες μελέτες.

Η ποιότητα της μελέτης θα εκτιμηθεί χρησιμοποιώντας την Cochrane Collaboration's ROB2

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Nocebo

2.1 Ορισμός

Προέρχεται από τη λατινική λέξη *noceō* που σημαίνει : να βλάψει.

Ορισμός: Ως *nocebo* αποτέλεσμα ορίζεται το νευροβιολογικό φαινόμενο που εκδηλώνεται με ανεπιθύμητες ενέργειες σε μία ιατρική παρέμβαση και σχετίζεται με τις αρνητικές προσδοκίες του ατόμου για την κατάσταση της υγείας του.

Όταν στην κλινική πράξη οι αρνητικές συνέπειες είναι ισχυρές μπορούν να οδηγήσουν στη διακοπή της θεραπείας (μη συμμόρφωση στο θεραπευτικό πλάνο)

Σε αντίθεση με το *nocebo* το *placebo* αφορά θετικές προσδοκίες ως προς τη θεραπευτική παρέμβαση και τ' αποτελέσματα του είναι ευεργετικά για την υγεία του ατόμου.

Η ευεργετική δράση του *placebo* σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες για πόνο ή ψυχιατρικές διαταραχές είναι παρόμοια με τη δράση του φαρμάκου ^[1] ^[2] και πάνω από 19% των ενήλικων και 26% των ηλικιωμένων που παίρνουν *placebo* αναφέρουν ανεπιθύμητες ενέργειες ^[3].

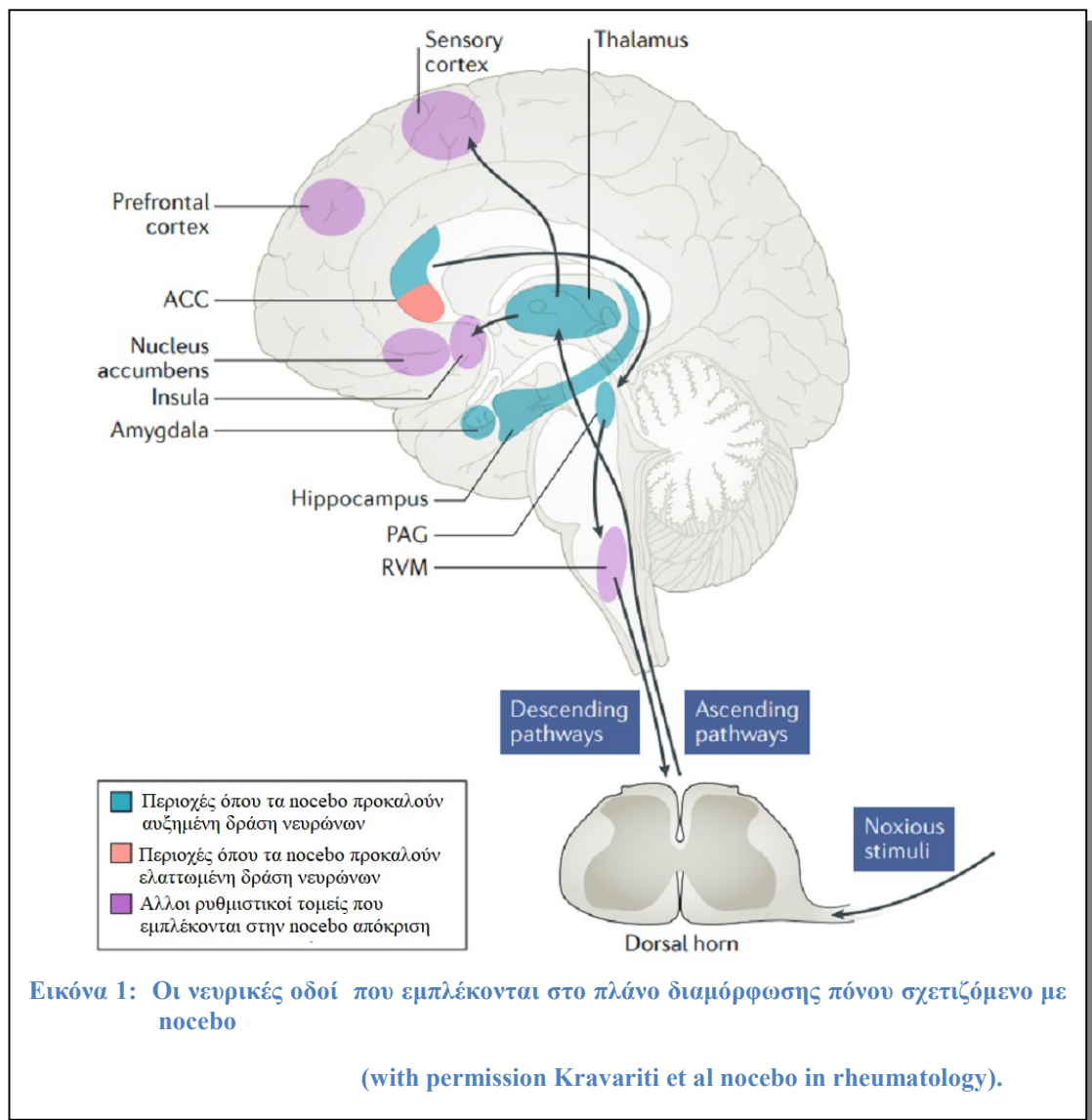
Ένα μέρος των παρενεργειών αυτών οφείλετε στη δράση του *nocebo* που έχει ως αποτέλεσμα τη διακοπή της θεραπείας, ή την έλλειψη συμμόρφωσης στη λήψη του ενεργού φαρμάκου ^[4]^[5].

2.2 Μηχανισμός δράσης

Στις εκδηλώσεις του *nocebo* μπορούν να συμπεριληφθούν πληθώρα συμπτωμάτων, αλλά αυτά που εκτεταμένα έχουν διερευνηθεί είναι τα σχετικά με τον πόνο (*Εικόνα 1*).

Η υπεραλγησία ως απάντηση εμπλέκει νευρωνικά δίκτυα όπως μεταιχμιακό σύστημα, εγκεφαλικό στέλεχος βασικά γάγγλια, εγκεφαλικός φλοιός και αυτόνομο νευρικό σύστημα ^[6]^[7].

Το μεταιχμιακό σύστημα που με τις συνδέσεις του ενεργοποιείται κατά τις εκδηλώσεις του *nocebo*, σχετίζεται με γνωστικές, συμπεριφορικές και συναισθηματικές αντιδράσεις απαραίτητες για την αντιμετώπιση επικίνδυνων για τη ζωή καταστάσεων ^[8].



Υπό αυτή την έννοια το placebo μπορεί να θεωρηθεί προσαρμοστικός μηχανισμός με σκοπό την επιβίωση^[9]. Η πρόκληση, η χειροτέρευση του πόνου που προκαλείται δια της λεκτικής οδού, διαβιβάζεται μέσω του νευροπεπτιδίου χολοκυστοκινίνη και μπορεί να μπλοκαριστεί με προγλουμίδη, έναν ανταγωνιστή των υποδοχέων A και B της χολοκυστοκινίνης.^{[10][11]}

Επίσης η υπεραλγησία αυτή, συνοδεύεται με αυξημένη δραστηριότητα της οδού υποθάλαμος-υπόφυση-ανδρνεργικός άξονας επιβεβαιώνοντας το ρόλο της ανησυχίας στα placebo ευρήματα^{[10][11]}.

2.3 Παραδείγματα placebo

1) Στην κλινική πράξη οι θετικές ή αρνητικές προσδοκίες εξαρτώνται από το πως περιγράφεται ένα φάρμακο ή μία θεραπευτική παρέμβαση, π.χ. ανάμεσα σε

ασθενείς με άσθμα που εισέπνευσαν ένα ενεργό βρογχοσυσπαστικό, η δύσπνοια και ο βρογχοσπασμός, ήταν πιο σοβαρός σε αυτούς που τους είπαν το είδος των φαρμάκων από αυτούς που τους είπαν ότι είναι ένα βρογχοδιασταλτικό ^[12].

- 2) Οι προηγούμενες θεραπευτικές εμπειρίες και τα πρότυπα μάθησης μπορούν να οδηγήσουν σε placebo αποτελέσματα π.χ. τα νεογνά που έχουν επανειλημμένα φλεβοκεντηθεί, κλαίνε και πονάνε αμέσως μετά τον καθαρισμό του δέρματος ^[13].
- 3) Γυναίκες με καρκίνο που νιώθουν ναυτία όταν αντικρύζουν το δωμάτιο χημειοθεραπείας ή καθ' οδό για το νοσοκομείο ^[14].
- 4) Παρατήρηση της δυσάρεστης εμπειρίας των άλλων οδηγεί σε placebo αποτελέσματα.

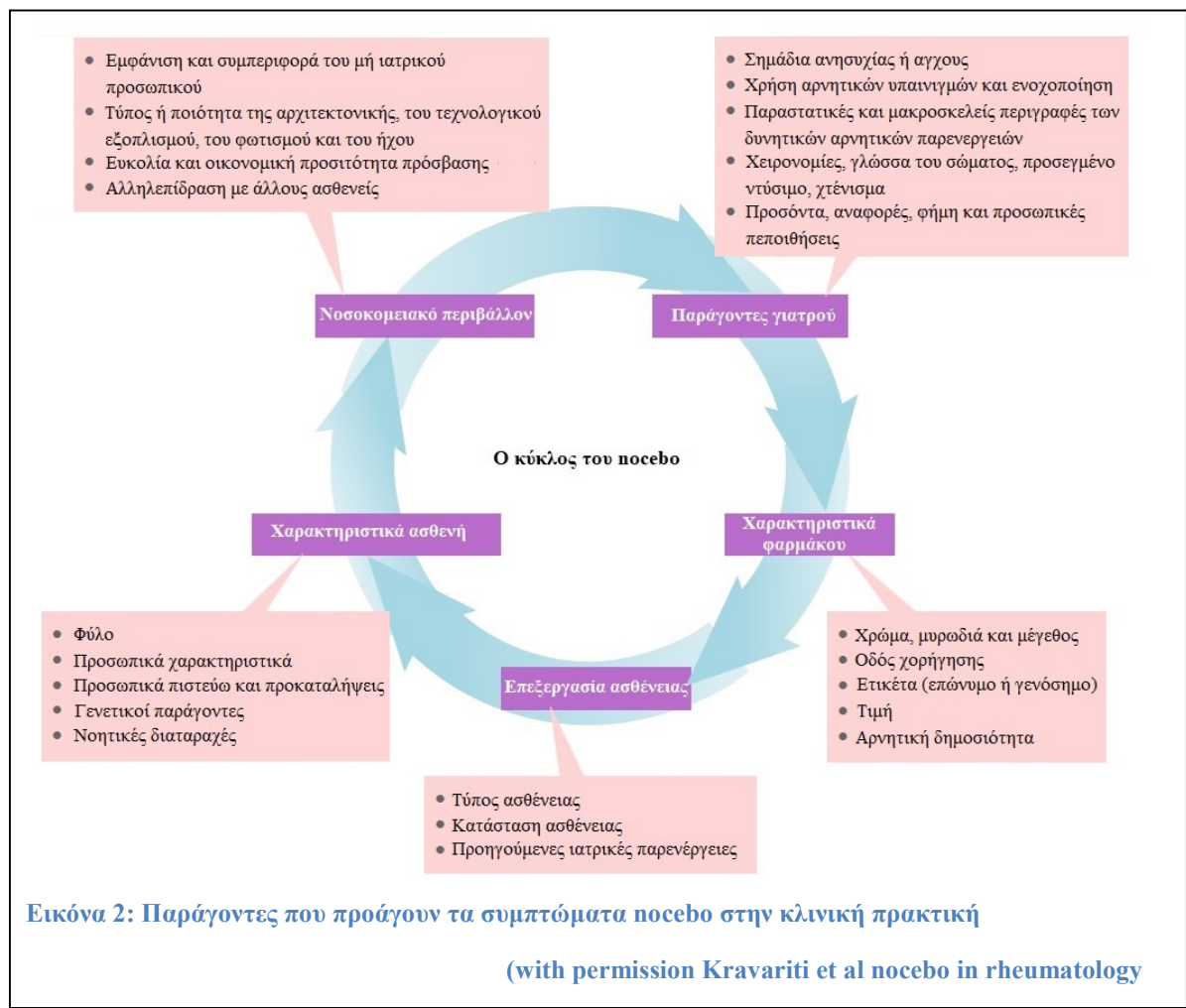
Παρατήρηση ενός ατόμου που αναφέρει παρενέργειες π.χ. πόνο από την εφαρμογή μιας αδρανούς αλοιφής προκαλεί παρόμοια συμπτώματα στους συμμετέχοντες στην έρευνα που εκτίθενται στην ίδια αδρανή ουσία ^[15].

- 5) Placebo αποτελέσματα δεν προκύπτουν μόνο σε συνειδητό επίπεδο π.χ. χορηγείται σ' ένα μεταμοσχευμένο ασθενή, ένα ουδέτερο ερέθισμα μαζί μ' ένα ανοσοκατασταλτικό, χορήγηση μόνο του ουδέτερου ερεθίσματος προκαλεί ελάτωση του πολλαπλασιασμού των T-λεμφοκυττάρων (ανοσοκατασταλτική απόκριση) ^[16].

2.4 Παράγοντες κινδύνου για placebo

Στην κλινική πράξη διακρίνουμε ποικιλία παραγόντων που οδηγούν σε placebo φαινόμενα και τα οποία μπορούν να τεθούν σε κατηγορίες όπως:

- α) παράγοντες που σχετίζονται με τον θεραπευτή ιατρό.
- β) παράγοντες που σχετίζονται με τα χαρακτηριστικά του ασθενή.
- γ) παράγοντες που σχετίζονται με το φάρμακο.
- δ) χαρακτηριστικά της πάθησης (είδος, χρονιότητα κ.α.).
- ε) ποιοτικά χαρακτηριστικά υγειονομικών εγκαταστάσεων και μη ιατρικού προσωπικού (*Εικόνα 2*).



Οι αρνητικές προσδοκίες στις οποίες οφείλονται τα placebo φαινόμενα αποκτώνται με ποικιλία τρόπων όπως προηγούμενες εμπειρίες ανεπιθύμητων ενεργειών σε φάρμακο, λεκτικές διατυπώσεις (“αυτό το φάρμακο μπορεί να σου ανεβάσει την πίεση”), μέσω κοινωνικών επαφών, αναζήτηση πληροφοριών μέσω διαδικτύου, Μ.Μ.Ε. (αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών σε στατίνες, μετά από αρνητικού περιεχομένου πληροφορία) ^[17].

Στην κλινική πράξη είναι εξέχουσα η σημασία της αλληλεπίδρασης του ασθενούς με τον .θεράποντα, όπως και του ασθενή με τον περιβάλλοντα χώρο, στην πρόκληση ή όχι του placebo φαινομένου.

2.5 Ψυχολογικά χαρακτηριστικά του ατόμου, που το κάνουν επιρρεπή στην εμφάνιση placebo ως επίδραση

Η αμερικανική ψυχιατρική εταιρεία περιγράφει μία νοητική διαταραχή, γνωστή ως «ψυχολογικοί παράγοντες που επιδρούν σε άλλες ιατρικές περιπτώσεις (PFAOMC)».

Στην πραγματικότητα περιγράφονται ψυχολογικοί και συμπεριφορικοί παράγοντες οι οποίοι μπορούν να επηρεάσουν δυσμενώς μία ιατρική παρέμβαση –νόσο-

Επιπρόσθετα οι παράγοντες αυτοί μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά τη συμμόρφωση στη θεραπεία και κατά συνέπεια τη νοσηρότητα και θνητότητα (nocebo επίδραση).

Οι ψυχολογικοί – συμπεριφορικοί παράγοντες (γενεσιουργός αιτία του nocebo) επηρεάζουν

1. Επικίνδυνες συμπεριφορές, κατάχρηση ναρκωτικών ουσιών και αναλγητικών, κακή διαίτα, παχυσαρκία.
2. Σχέση γιατρού – ασθενή, αποφυγή ιατρικής συμβουλής σε περιπτώσεις επίμονων συμπτωμάτων.
3. Χαμηλή ανοχή στον πόνο.

Είδη ψυχολογικών χαρακτηριστικών που μπορεί να επηρεάσουν μία ιατρική παρέμβαση (και τα οποία συνιστούν το ψυχολογικό προφίλ του ατόμου που είναι επιρρεπές στη nocebo επίδραση).

1. Ανησυχία: Ο παράγοντας αυτός είναι πολύ σημαντικός ως προς την πρόγνωση, θεραπεία και συμμόρφωση σε μία θεραπευτική παρέμβαση, καθώς και τις επιπλοκές που μπορεί να προκύψουν. Μία ήπια μορφή ανησυχίας ως προσαρμογή είναι αναμενόμενη, όταν όμως αυτή είναι υπερβολική συνδυάζεται με φοβίες, μειωμένη ανοχή στον πόνο και ελαττωμένη συμμόρφωση στο θεραπευτικό πλάνο (εξετάσεις, φάρμακα).
2. Απόσυρση: Τμηματική ή πλήρης επιστροφή σε ανώριμη συμπεριφορά, δηλαδή μία συμπεριφορά που δείχνει εξάρτηση, αποποίηση ευθυνών και αναβολή αποφάσεων.
3. Άρνηση: Ένας αμυντικός μηχανισμός, κατά τον οποίο το άτομο αδυνατεί να αποδεχθεί (απωθεί) σκέψεις, αρνητικά συναισθήματα όπως δυσαρέσκεια ή φόβο (όχι άρνηση στα πλαίσια ψυχωτικού επεισοδίου).
4. Κατάθλιψη: Με την έννοια της δυσφορίας, λύπης, έλλειψη ενδιαφέροντος, αίσθημα κόπωσης κτλ. (Δεν αναφερόμαστε σε διαγνωσμένες ψυχιατρικές διαταραχές, όπως μείζονα κατάθλιψη). Τα δυσθυμικά αυτά συμπτώματα επηρεάζουν πληθώρα παθήσεων, όπως ρευματοειδή αρθρίτιδα, σακχαρώδη διαβήτη και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.^[47]
5. Θυμός: Μπορεί να επηρεάσει συμπεριφορές όπως ροπή σε εθισμούς, μη συμμόρφωση σε θεραπεία, διαταραχές ύπνου, καρδιακά συμβάματα, αυξημένη αρτηριακή πίεση.

2.6 Διαχείριση ασθενών που είναι επιρρεπείς στα αποτελέσματα placebo

Είναι σημαντική η κατανόηση από μέρους του θεραπευτή του φαινομένου και η αποφυγή του, μέσω θετικής αλληλεπίδρασης. Αναλυτικότερα, μία σχέση με διαθέσιμο τον θεραπευτή στις ερωτήσεις, ο οποίος αντιμετωπίζει με ενσυναίσθηση τον ασθενή απαλύνει την ανησυχία του και αυξάνει την εμπιστοσύνη του.

Θετικές προσδοκίες για το αποτέλεσμα της παρέμβασης αυξάνει την αποτελεσματικότητα σε μορφίνη, διαζεπάμη, τοπική λιδοκαΐνη, βελονισμό, ακόμη και σε χειρουργικές επεμβάσεις^{[18][19][20]}.

Μέσω διεξοδικής συζήτησης θα πρέπει να αναζητηθούν λανθασμένες αντιλήψεις, φόβος και προηγούμενη αρνητική εμπειρία από την λήψη φαρμάκων.

Η παρουσία ανεπιθύμητων ενεργειών μειώνεται με τη στήριξη των θεραπευτικών αποτελεσμάτων με θετικό τρόπο π.χ. αναφορά του ποσοστού αυτών που δεν έχουν ανεπιθύμητες ενέργειες^[21].

Μη ειδικές για το φάρμακο παρενέργειες είναι ένα φαινόμενο συνηθισμένο (μη δοσοεξαρτώμενες, μη αναπαράξιμες, διακοπτόμενες).

Οδηγούν όμως σε μη συμμόρφωση στη θεραπεία ή διακοπή του φαρμάκου ή σε επιπλέον φάρμακο για να αντιμετωπισθούν οι παρενέργειες. Αυτές οι μη ειδικές ανεπιθύμητες ενέργειες πιθανώς να οφείλονται σε placebo αποτελέσματα, δίχως όμως να έχει διερευνηθεί περαιτέρω.

Είναι σημαντική η ανάπτυξη σχέσης (δεσμού) μεταξύ ασθενή-ιατρού που θα ενθαρρύνει τη συμμόρφωση στο θεραπευτικό πλάνο. Για να υπάρξει συνεργασία, ο ασθενής θα πρέπει να ακολουθεί τις οδηγίες των συνταγογραφούμενων φαρμάκων σε σχέση με τη δόση, συχνότητα και το χρόνο της λήψης. Το πρώτο βήμα είναι να καθοριστεί γιατί ο ασθενής δεν συνεργάζεται. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει, ότι ψυχολογικοί παράγοντες είναι η αιτία.^[48]

Σε αντίθεση βέβαια με αυτούς που απλά δεν είναι καλά πληροφορημένοι, ή δεν κατάλαβαν τις οδηγίες, ή έχουν οικονομικά προβλήματα, ή μη αρμονική σχέση με τον γιατρό τους.

Μία διεξοδική συζήτηση με τον ασθενή μπορεί να φέρει στην επιφάνεια προβλήματα όπως:^[49] Αισθήματα ανημποριάς, έλλειψης ελέγχου της νόσου, αισθήματα ντροπής, αισθήματα θυμού σε σχέση με τον γιατρό και την ασθένεια ή απλά έλλειψη εμπιστοσύνης προς αυτόν.

Για να αυξηθεί η πιθανότητα συνεργασίας στη λήψη των φαρμάκων συνίσταται:

1. Να γίνει αποδεκτό το φάρμακο ως προς την αναγκαιότητα.
2. Εύκολο ως προς την χρήση του. (Η συμμόρφωση πέφτει όσο ο αριθμός των φαρμάκων αυξάνει όπως και η πολυπλοκότητα στη χρήση. Συνίσταται σταδιακή αύξηση των φαρμάκων και προσαρμογή στον τρόπο ζωής^[50]).
3. Λεπτομερής εξήγηση σε σχέση με τα θετικά αποτελέσματα.

4. Καθησυχασμός ότι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι προσωρινές, είναι δυνατή η διαχείριση τους ως να μη σταματήσει το φάρμακο.

2.7 Nocebo φαινόμενο σε ειδικές κατηγορίες παθήσεων μέσα από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες.

Πίνακας 1: Ειδικές κατηγορίες παθήσεων και nocebo φαινόμενο

Condition	Nocebo dropouts (%)	95% CI
Multiple sclerosis (DMT ^a)	2.1	1.6–2.67
Multiple sclerosis (ST ^b)	2.34	1.54–3.29
Migraine (PT ^c)	4.75	3.28–6.45
FM	9.5	8.3–10.9

^aDisease-modifying treatment.

^bSymptomatic treatment.

^cPreventive treatment.

Πηγή Δεδομένων: Mitsikostas, Sfikakis 2011

Παρατηρούνται υψηλά ποσοστά εγκατάλειψης στην ομάδα ελέγχου της ινομυαλγίας^[51].

2.8 Nocebo φαινόμενο – γενόσημα

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον στα nocebo αποτελέσματα σε σχέση με το φάρμακο, έχει η χορήγηση γενοσήμων.

Τα γενόσημα φάρμακα είναι όμοια εγκεκριμένων φαρμάκων που ήδη κυκλοφορούν στην αγορά με ίδια χαρακτηριστικά, δοσολογία, ασφάλεια και τρόπο χορήγησης.

Οι τιμές είναι συνήθως πολύ χαμηλότερες σε σχέση με την τιμή του πρωτότυπου και για αυτό θεωρείται ως οικονομικά συμφέρουσα εναλλακτική του πρωτότυπου για τα εθνικά συστήματα υγείας.

Κατά την αλλαγή του πρωτότυπου φαρμάκου σε γενόσημο σε κλινικές ανοιχτές προοπτικές μελέτες υπήρξαν αναφορές για υψηλότερα ποσοστά διακοπής του γενοσήμου σε σχέση με τις τυφλές μελέτες. Η αιτιολόγηση της διακοπής ήταν υποκειμενικά ενοχλήματα ή έλλειψη θεραπευτικού αποτελέσματος σύμφωνα με τον ασθενή^[22].

Η έλλειψη μιας τεκμηριωμένης εξήγησης για την αποτελεσματικότητα σε συνδυασμό με την διάχυτη δυσπιστία τόσο από την ιατρική κοινότητα, όσο και από τον υπόλοιπο πληθυσμό, πιθανολογεί ως αιτιολογικό παράγοντα το nocebo φαινόμενο.

Ένα ακόμη παράδειγμα είναι τα υψηλά ποσοστά διακοπής της θεραπείας με διφωσφονικά σε μία προοπτική μελέτη σε μετεμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση κατά την μετατροπή του πρωτότυπου φαρμάκου σε γενόσημο ^[23].

2.9 Nocebo επίδραση – Εμβόλιο κατά του covid-19

Η επίδραση του nocebo ως φαινόμενο θεωρείται αξιοσημείωτη ως αιτία εμφάνισης παρενεργειών μετά από εμβολιασμό κατά του covid-19.

Σύμφωνα με μία μετα-ανάλυση με τη συμμετοχή του ΕΚΠΑ μαζί με πανεπιστήμια από Ιταλία και ΗΠΑ ^[53], ένας στους τρεις εθελοντές που εμβολιάζονταν με εικονικό φάρμακο αντί για το πραγματικό εμβόλιο, εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες π.χ. μυαλγίες, κεφαλαλγία, κόπωση, ήταν παρόμοιες και για τις δύο ομάδες (εμβόλιο και placebo χορήγηση) και είναι δύσκολο να αξιολογηθούν και να καταμετρηθούν ως προς την ύπαρξη και τη βαρύτητα τους ως συμπτώματα.

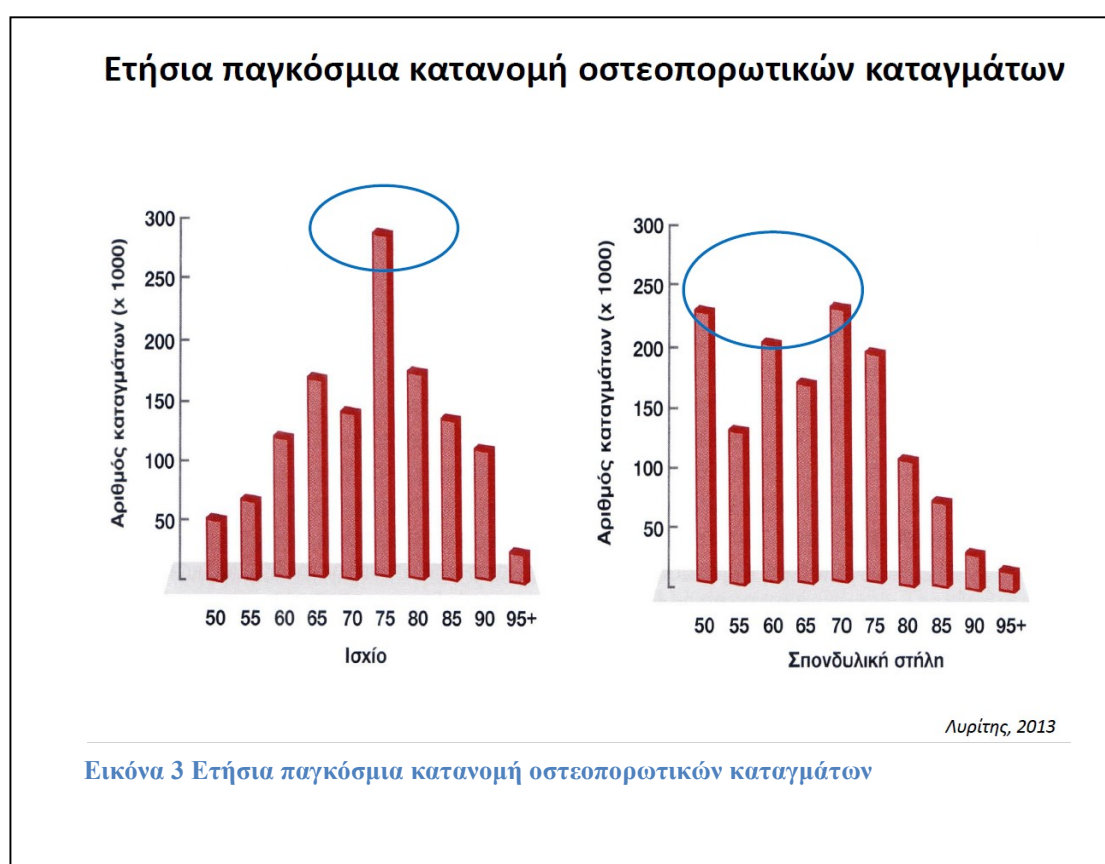
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Οστεοπόρωση

3.1 Εισαγωγή

Η οστεοπόρωση είναι ένα σημαντικό πρόβλημα υγείας το οποίο αυξάνεται ως επίπτωση όσο ο παγκόσμιος πληθυσμός γερνάει.

Ο ηλικιωμένος πληθυσμός είναι ο ταχύτερα αυξανόμενος και όσο ο πληθυσμός γερνάει η οστική μάζα μειώνεται και ο κίνδυνος αυξάνεται ^[24] (Εικόνα 3)

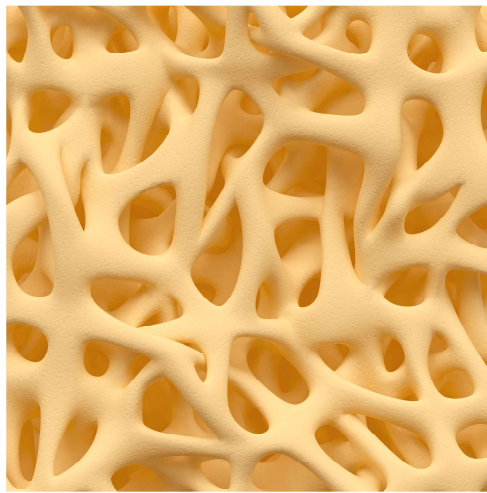


Το οικονομικό βάρος για τα εθνικά συστήματα υγείας λόγω της πάθησης κάνει επείγουσα την λήψη μέτρων και την έγκαιρη διάγνωση, αξιολόγηση και παρέμβαση στα άτομα υψηλού κινδύνου.

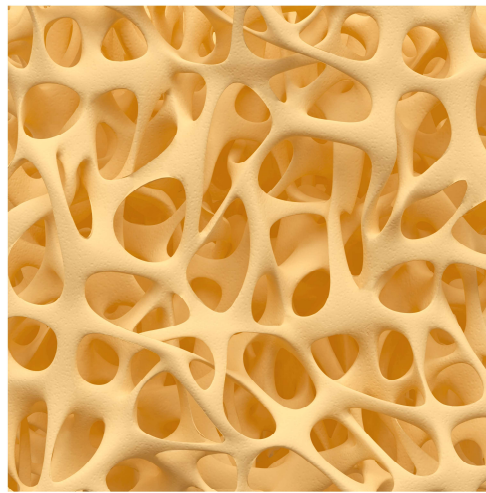
3.2 Ορισμός

Ως οστεοπόρωση ορίζεται η συστηματική σκελετική νόσος που χαρακτηρίζεται από ελαττωμένη οστική αντοχή που προδιαθέτει σε αυξημένο κίνδυνο κατάγματος. (Ο

όρος οστική αντοχή περιλαμβάνει την οστική πυκνότητα μαζί με την οστική ποιότητα) (Εικόνα 4,5).

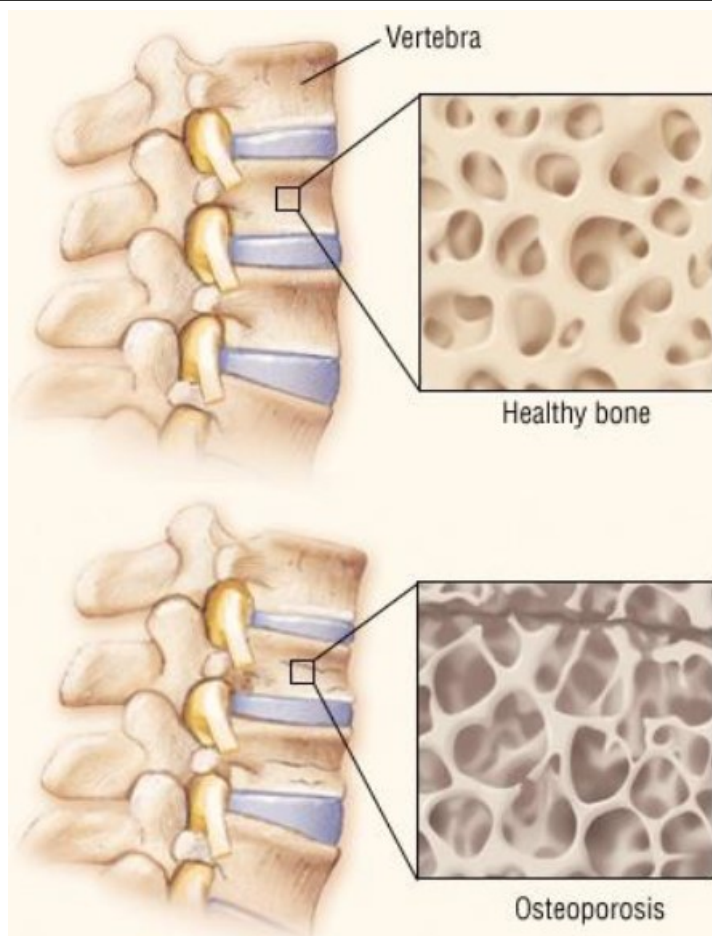


normal



osteoporosis

Εικόνα 4 Οστεοπορωτικό οστό



Εικόνα 5 Οστεοπορωτικό οστό

3.3 Ταξινόμηση της οστεοπόρωσης

3.3.1 Ιδιοπαθής οστεοπόρωση

Μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση Η συνηθέστερη μορφή οστεοπόρωσης είναι η μετεμμηνοπαυσιακή η οποία προσβάλλει γυναίκες, κατά ή μετά την εμμηνόπαυση. Οφείλεται στην απώλεια οστικής μάζας λόγω οιστρογονικής ανεπάρκειας, με ή όχι συνυπάρξεως προχωρημένης ηλικίας.

Γεροντική οστεοπόρωση παρουσιάζεται μετά τα 70-75 έτη και στα δύο φύλα και οφείλεται με την πτώση ορμονών που σχετίζονται με οστικό μεταβολισμό.

3.3.2 Δευτεροπαθής οστεοπόρωση

Η δευτεροπαθής οστεοπόρωση οφείλεται κυρίως στην παρουσία κάποιου νοσήματος που επιδρά στον οστικό μεταβολισμό ή λόγω χρόνιας λήψης φαρμακευτικής αγωγής ή βαριάς χρήσης ουσιών π.χ. Αλκοόλ, κάπνισμα, καφεΐνη.

Πίνακας 2: Αιτίες δευτερογενούς οστεοπόρωσης

Μεταβολικά και ενδοκρινολογικά νοσήματα	Ρευματολογικά νοσήματα	Αιματολογικά νοσήματα	Νοσήματα του πεπτικού συστήματος	Νεφρικές νόσοι	Διάφορα νοσήματα	Φάρμακα	Διαταραχές συνδετικού ιστού
• Αμμηνόρροια • N. Paget • Υπερπαραθυρεοειδισμός • Υπερθυρεοειδισμός • Σ. Cushing • Υπογοναδισμός • Σακχ. Διαβήτης Τύπου I • Ατελής Οστεογένεση • Ομοκυστινουρία • Ακρομεγαλία • Οστεομαλακία	• Ρευματοειδής Αρθρίτιδα • ΣΕΛ • Ρευματική πολυμυαλγία • Οροαρνητικές αρθρίτιδες • Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα	• Πολλαπλούν μυέλωμα • Λευχαιμία-Λέμφωμα • AIDS • Μεσογειακή Αναιμία • Δρεπανοκυτταρική Αναιμία • Αιμοχρωμάτωση • Πολυερυθραιμία • Μαστοκυττάρωση • Νόσος Gaucher • Αμυλοείδωση	• Φλεγμονώδης εντεροπάθεια • Σύνδρομο δυσαπορρόφησης • Κοιλιοκάκη • Χρόνια υπατική νόσος • Γαστρεκτομή • Παρεντερική σίτιση	• Νεφρική ανεπάρκεια • Νεφρική οστεοδυστροφία • Ιδιοπαθής υπερασβεστιουρία • Νεφρική σωληναριακή οξέωση	• Νευρογενής ανορεξία • Νευρο-παραλυτικά νοσήματα • Παρατεταμένος κλινοστατισμός • Μεταμόσχευση οργάνων • Αλγοδυστροφία • Σκλήρυνση κατά πλάκας • Νεοπλάσματα με έκτοπη παραγωγή PTHrP • ΧΑΠ • Νόσος Parkinson	• Χρόνια κορτιζονοθεραπεία • Αντιεπιληπτικά • Ηπαρίνη • Κυτταροστατικά • Υψηλή δόση • Θυροξίνη • Θειαζολιδινεδειόνες • Λίθιο • GnRHa • SSRIs	• Σ. Marfan • Σ. Ehlers-Danlos • Υποφωσφατασία
Πηγή Δεδομένων:							

3.4 Ρύθμιση του σχηματισμού και απορρόφησης των οστών (οστική κατασκευή)

Ο σκελετός ως όργανο υπόκειται σε αλλαγές απορρόφησης και επαναγέννησης του οστού. Μετ την σκελετική ωρίμανση συνεχίζεται η οστική ανακατασκευή με την μορφή αντικατάστασης του παλιού οστού με νέο στο ίδιο σημείο.

Ο σκοπός της οστικής ανακατασκευής στον ενήλικα δεν έχει πλήρως διερευνηθεί, αλλά φαίνεται να είναι η απομάκρυνση των νεκρών οστεοκυττάρων, τη διατήρηση των θρεπτικών συστατικών, επιδιόρθωση βλαβών από την καταπόνηση. Όλα αυτά εμποδίζουν την πρόωρη γήρανση των οστών.

Η οστική ανακατασκευή ξεκινά νωρίς κατά την σκελετική ανάπτυξη με την απομάκρυνση-απορρόφηση του οστού που προκαλείται από τους οστεοκλάστες και δημιουργία νέου οστού από τους οστεοβλάστες. Οι δύο αυτές διαδικασίες ελέγχονται από τα οστεοκύτταρα και τη συμμετοχή τοπικών και συστηματικών παραγόντων.

Οι οστεοκλάστες-οστεοβλάστες αποτελούν μαζί μία μεταβλητή παροδική μορφολειτουργική μονάδα γνωστή ως BMU ή bone multicellular unit.

Τα κύτταρα που συμμετέχουν στην οστική κατασκευή είναι:

- Οι οστεοκλάστες προέρχονται από την εξέλιξη των μονοπύρηνων μακροφάγων του αίματος.
- Οι οστεοβλάστες προέρχονται από τα μεσεγχυματικά κύτταρα.
- Οστεοκύτταρα: είναι πρώην οστεοβλάστες που εμβυθίστηκαν στην θεμέλιο ουσία που επιμεταλλώθηκε. Σε αντίθεση με τους οστεοκλάστες-οστεοβλάστες, αναπτύσσονται σε όλο το σκελετό, διατηρούνται περισσότερο και ο θάνατος τους εξαρτάται από την ηλικία του οστού.

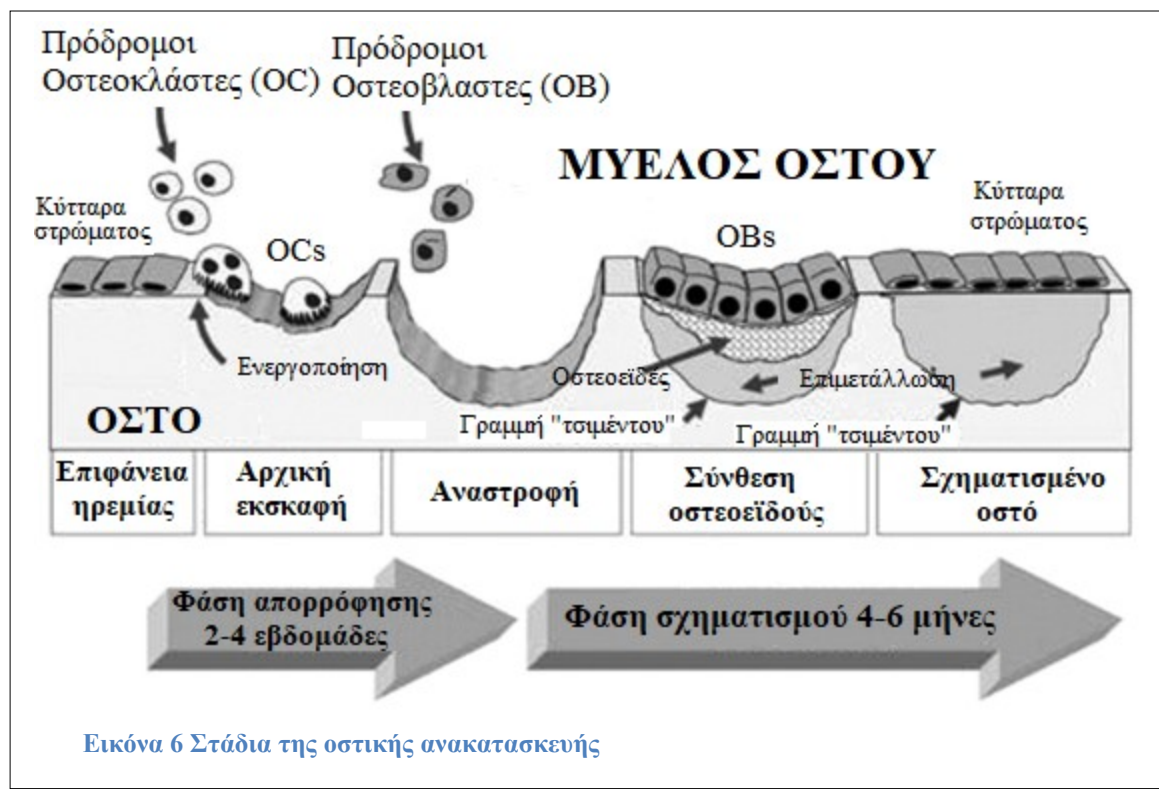
Η υπερπαραγωγή οστεοκλαστών σχετικά με τις ανάγκες της οστικής ανακατασκευής ή η ελλιπής παραγωγή οστεοβλαστών σχετικά με τις ανάγκες κάλυψης της απορροφούμενης κοιλότητας είναι οι κύριες παθοφυσιολογικές κυτταρικές αλλαγές ως έδαφος σε οστικές παθήσεις όπως η οστεοπόρωση.

Τα στάδια της οστικής ανακατασκευής είναι: *(Εικόνα 6)*

- 1) Ηρεμίας
- 2) Ενεργοποίησης και απορρόφησης με διάρκεια περίπου 2 εβδομάδες.
- 3) Αναστροφής με διάρκεια περίπου 1 με 1½ μήνα.
- 4) Σχηματισμός νέου οστού-επιμετάλλωση με διάρκεια περίπου 4-6. μήνες.

Στο στάδιο της απορρόφησης παρατηρείται δημιουργία πρόδρομων μορφών οστεοκλαστών σε συγκεκριμένα σημεία όπου παρατηρείται βλάβη και χρειάζεται επιδιόρθωση και σε παθολογικές όμως περιπτώσεις με τυχαίο τρόπο.

Αφού πραγματοποιηθεί η οστεοκλαστική δραστηριότητα, μονοπύρηνια κύτταρα εμφανίζονται στην επιφάνεια του οστού. Η χρησιμότητά τους είναι να προετοιμάσουν την επιφάνεια για την δράση των οστεοβλαστών. Μία στρώση πλούσια σε γλυκοπρωτεΐνη επικάθεται στην επιφάνεια απορρόφησης και αρχίζουν να προσκολλώνται νέοι οστεοβλάστες.



Στη φάση νέου οστού παρατηρείται εναπόθεση από τους οστεοβλάστες μη επιμεταλλωμένης θεμέλιας ουσίας (οστεοειδές), που διαδοχικά επιμεταλλώνεται. Μετά υπάρχει περίοδος ανάπαυσης ως προς την κυτταρική δραστηριότητα, μέχρι να ξεκινήσει καινούργιος κύκλος. Το σύστημα οστικής ανακατασκευής βρίσκεται κάτω από την επίδραση ορμονών, κυτοκινών, παραγόντων ανάπτυξης αλλά και παραγόντων που δρουν τοπικά.

Συστηματικοί παράγοντες που επιδρούν στην οστική ανακατασκευή είναι ορμόνες που ρυθμίζουν το Ca, παραθορμόνη, καλσιτριόλη, αυξητική ορμόνη, θυρεοειδική ορμόνη, ορμόνες φύλου.

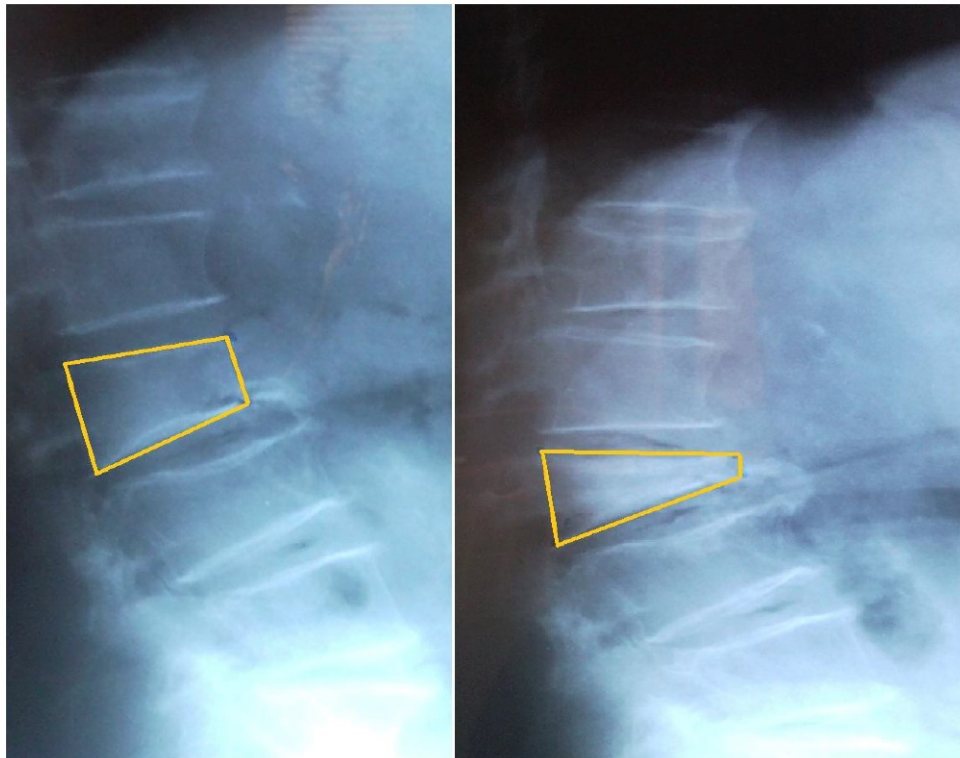
Τοπικοί παράγοντες που επιδρούν στην οστική ανακατασκευή είναι προσταγλαδίνες, κυτοκίνες, πρωτεΐνες.

3.5 Διάγνωση της οστεοπόρωσης

Η πρώτη διάγνωση και ταξινόμηση του μεγέθους απώλειας του οστού και του κινδύνου κατάγματος είναι σημαντικές λόγω διαθέσιμων θεραπειών που μπορούν να καθυστερήσουν ή να αναστρέψουν την εξέλιξη της οστεοπόρωσης

Κατά την εκτίμηση της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης θα πρέπει να αποκλεισθούν άλλες αιτίες ελαττωμένης οστικής μάζας πέρα από την προχωρημένη ηλικία και την οιστρογονική ανεπάρκεια.

Στην εκτίμηση για την ύπαρξη οστεοπόρωσης εμπεριέχεται το ιστορικό (παρουσία παραγόντων κινδύνου για κάταγμα), φυσική εξέταση και εργαστηριακά τεστ.



Κολλιντζας Α. 2012

Εικόνα 7 Ακτινογραφία οστεοπόρωσης

Η οστεοπόρωση δεν έχει κάποιο σαφές κλινικό εύρημα μέχρι να συμβεί κάποιο κάταγμα ευπάθειας. Τα σπονδυλικά αυτόματα κατάγματα είναι οι πιο συνηθισμένες κλινικές εκδηλώσεις συνήθως ασυμπτωματικές και διαγιγνώσκονται τυχαίως σε ακτινολογικό έλεγχο (Εικόνα 3). Ως κλινικό εύρημα παρατηρείται απώλεια ύψους, κύφωση. Άλλα κατάγματα ευπάθειας που παρατηρούνται είναι του ισχίου (15% στις γυναίκες και 5% στους άντρες με ηλικία 80 ετών και άνω), ^[24] καρπού, μηριαίου.

3.5.1 Μέτρηση οστικής πυκνότητας

Η μέτρηση της οστικής πυκνότητας γίνεται με DEXA (Dual-Energy X-Ray Absorptiometry) ως καλύτερα διαθέσιμο εργαλείο σύμφωνα με την ταξινόμηση του παγκόσμιου οργανισμού υγείας (WHO) ^[25].

Τα αποτελέσματα της οστικής πυκνότητας δίνονται ως σταθερή απόκλιση (SD) ή ως εκατοστιαίο ποσοστό (%). Για να είναι δυνατή η σύγκριση των αποτελεσμάτων μέτρησης της οστικής πυκνότητας καθιερώθηκε η T-score και Z-score όπου:

T-score: ορίζεται η διαφορά ως σταθερή απόκλιση ανάμεσα στην BMD του ασθενή από την BMD νεαρού ενήλικά του πληθυσμού αναφοράς (ίδια φυλή, φύλο, βάρος)

Z-score: ορίζεται η διαφορά ως σταθερή απόκλιση ανάμεσα στην BMD του ασθενή από την BMD ατόμων ίδιας ηλικίας του πληθυσμού αναφοράς (ίδια φυλή, φύλο, βάρος)

Πίνακας 3 Διαγνωστικές κατηγορίες για οστεοπόρωση και χαμηλή οστική μάζα με βάση τη μέτρηση BMD από την DXA

Ηλικία	Κατηγορία	Κριτήρια
<50 ετών	Εντός αναμενομένων ορίων για την ηλικία	Z-score > -2.0
	Κάτω του αναμενομένου ορίου για την ηλικία	Z-score ≤ -2.0
≥50 ετών	Κανονικό	T-score ≥ -1.0
	Μικρή οστική μάζα (οστεοπενία)	-2.5 ≤ T-score ≤ -1.0
	Οστεοπόρωση	T-score ≤ -2.5
	Έντονη (υφιστάμενη) οστεοπόρωση	T-score ≤ -2.5 με κάταγμα ευθραστότητας
Πηγή Δεδομένων : Nayak S. et al. Ann Intern Med 2006; 144(11); 832-841 Schousboe JT et al. J Clin Densitom 2013; 16(4); 455-466		

Το 2008 ο Π.Ο.Υ. εισήγαγε το FRAX το οποίο εκτιμά την πιθανότητα κατάγματος ισχίου ή άλλων οστεοπορωτικών καταγμάτων (Σ.Σ., ώμου, καρπού) σ' έναν ασθενή που δεν παίρνει φαρμακευτική αγωγή χρησιμοποιώντας τη μέτρηση BMD αυχένα του μηριαίου και μερικούς παράγοντες κινδύνου για κάταγμα.

3.6 Εργαστηριακός έλεγχος οστεοπόρωσης

(μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και άντρες ≥ 50 ετών)

Όταν το T-score είναι $\leq -2,5$ με ή όχι συνύπαρξη κατάγματος ευπάθειας κάνουμε τα ακόλουθα εργαστηριακά τεστ .

Πίνακας 4: Εργαστηριακός Έλεγχος Οστικού Μεταβολισμού

Εργαστηριακός Έλεγχος Οστικού Μεταβολισμού	
1. Γενική αίματος	• PTH
2. TKE ή CRP	• HbA1c
3. Ca ορού (διορθωμένο ως προς αλβουμίνη ορού)	• FT ₄ • Testo (άνδρες)
4. P ορού	• Ανοσοηλεκτροφόρηση ορού-ούρων
5. ALP ορού	• Κορτιζόλη ορού (μετά από αναστολή)
6. TSH	• Κορτιζόλη ούρων 24ωρου
7. Cr ορού	• Τρυπτάση ορού
8. 25(OH)D ορού	• Anti tissue transglutiminase Abs
9. Ca/P ούρων 24ώρου	•
10. SGOT, SGPT, γGT	
11. Glu	
Πηγή Δεδομένων: Κεντρικό Συμβούλιο Υγείας (ΚΕΣΥ), Ιούλιος 2017.	

3.7 Ο ρόλος του γήρατος στην παθογένεση της οστεοπόρωσης

Γήρας και οιστρογονική ανεπάρκεια είναι οι κύριοι παράγοντες για την οστεοπόρωση σε άνδρες και γυναίκες. Τόσο το γήρας όσο και η οιστρογονική ανεπάρκεια προκαλούν ανισορροπία ανάμεσα στην απορρόφηση και τη δημιουργία νέου οστού, όμως δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί, αν οι μηχανισμοί σε κυτταρικό και μοριακό επίπεδο είναι ίδιοι ή διαφορετικοί.

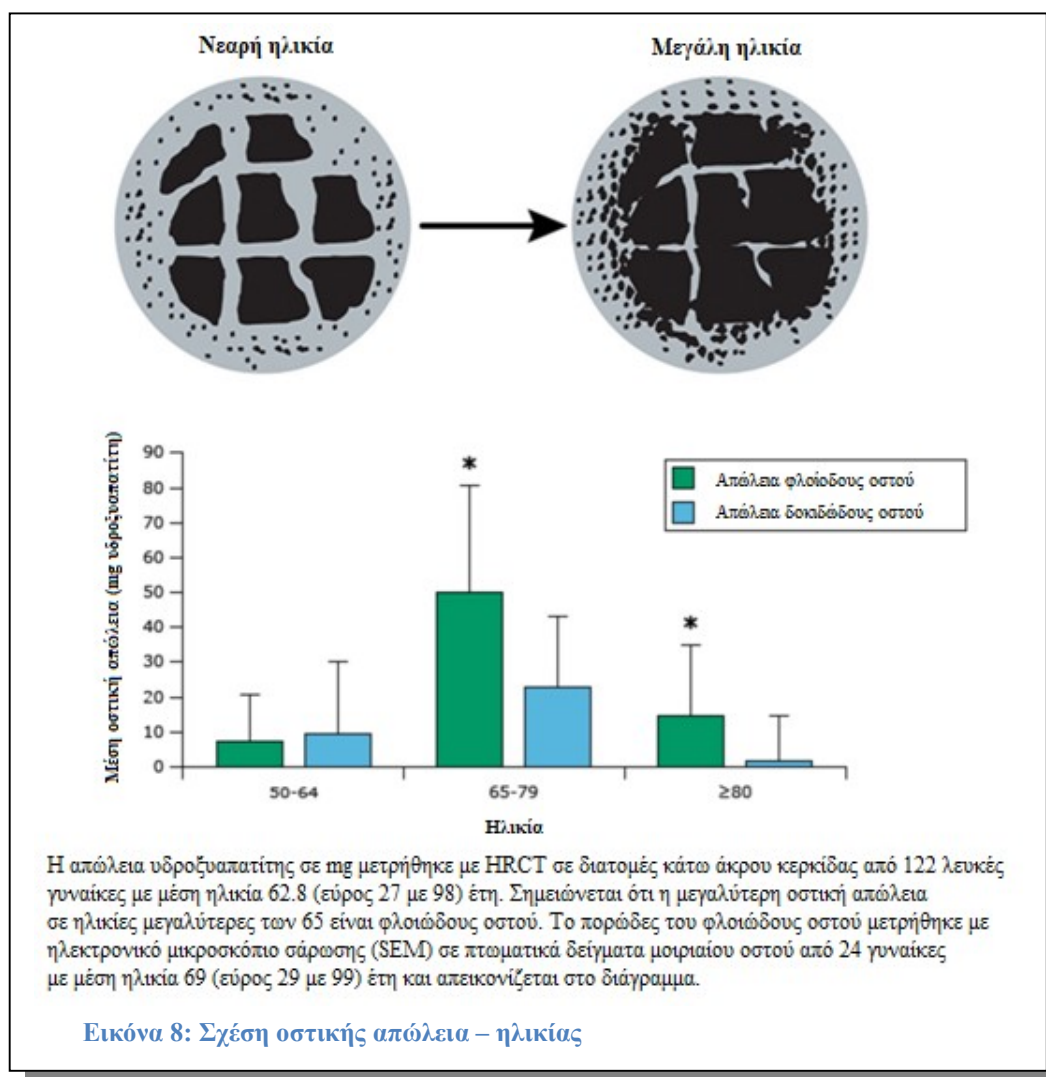
Οι μηχανισμοί που εμπλέκουν οστικές αλλαγές με το γήρας είναι:

- Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία
- Οξειδωτικό stress
- Ελαττωμένη αυτοφαγία.
- Βλάβες του DNA.
- Γήρανση των οστεοκυττάρων
- SASP (senescence-associated secretory phenotype)

Γνωρίζουμε το διαφορετικό μοντέλο απώλειας οστικής μάζας σε γυναίκες (απότομα) και άνδρες (βαθμιαία) με την πάροδο της ηλικίας. Αν και η απώλεια οστικής μάζας ξεκινά αφού αποκτηθεί η κορυφαία οστική μάζα, η μεγαλύτερη απώλεια συμβαίνει

μετά τα 65 έτη με περισσότερο ευάλλωτες τις γυναίκες και αυτό γιατί οι άνδρες έχουν υψηλότερη μέγιστη οστική μάζα κατά την εφηβεία και βαθμιαία ελάττωση των ορμονών του φύλου.

Μετά τα 65 έτη τα περισσότερα κατάγματα συμβαίνουν στο φλοιό γιατί επηρεάζεται περισσότερο (Εικόνα 8). Επίσης η μυική δύναμη-ισχύς πέφτει 10-20% ανά δεκαετία



μετά τα 50 έτη, με αποτέλεσμα αυξημένες πτώσεις.

Η επηρεασμένη οστική ανακατασκευή κατά το γήρας προκαλείται επίσης από την γήρανση των πρόδρομων μορφών οστεοβλαστών και οστεοκυττάρων. Τα γηρασμένα οστεοκύτταρα εκκρίνουν SASP.

Η παρουσία επίσης οξειδωτικού στρες (αυξημένου στο γήρας), αυξάνει τα ROS (reactive oxygen species) και ακολούθως αυξάνει η απόπτωση των οστεοβλαστών.

Συνοπτικά: αύξηση του οξειδωτικού στρες, υποξία, αύξηση των γλυκοκορτικοειδών, ελάττωση των οιστρογόνων, αύξηση των κυτοκινών προκαλούν θάνατο των οστεοκυττάρων με την πάροδο της ηλικίας.

3.8 Οστεοσαρκοπενία

Σχετικά πρόσφατη η χρήση του όρου που υποδηλώνει την συνύπαρξη οστεοπενίας-οστεοπόρωσης σε συνδυασμό με σαρκοπενία ως ενιαίο σύνδρομο. Δεν είναι τυχαίος ο συνδυασμός των δύο παθήσεων. Σύμφωνα με μία προοπτική μελέτη μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με σαρκοπενία έχουν 12,9% αυξημένο κίνδυνο να έχουν οστεοπόρωση σε σχέση με αυτές που δεν έχουν σαρκοπενία^[42]. Η επίπτωση της οστεοσαρκοπενίας αυξάνει με την ηλικία και είναι υψηλότερη στις γυναίκες απ' ότι στους άνδρες.

3.8.1 Αιτίες της οστεοσαρκοπενίας

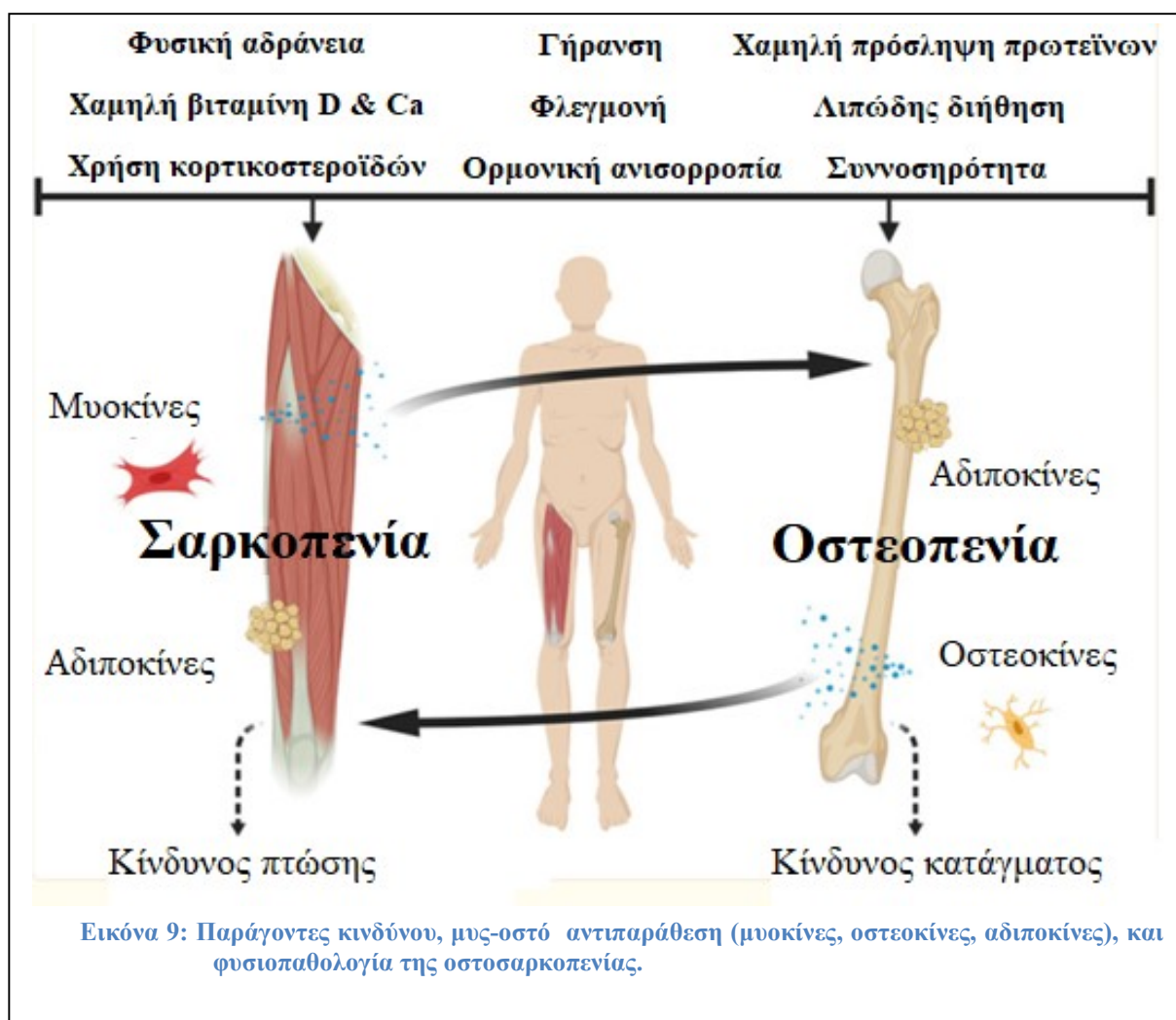
Τα αίτια της οστεοσαρκοπενίας φαίνονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 5 Αιτίες της οστεοσαρκοπενίας

Σχετιζόμενη Ασθένεια	Σχετιζόμενη Δραστηριότητα	Σχετιζόμενη με διατροφή και φαρμακευτική αγωγή
Ενδοκρινολογική νόσος	Κλινικής κατάσταση	Διατροφή
Ζαχαρώδης διαβήτης τύπου II,	Νοσηλεία	Κατάχρηση Αλκοόλ
Υπογοναδισμός,	Εγκλεισμός σε ίδρυμα	Καχεξία
Πρόωρη εμμηνόπαυση,	Μακροχρόνια έλλειψη βαρύτητας	Ελλιπές σωματικό βάρος
Διαταραχές θυρεοειδή	Καθιστικός τρόπος ζωής	Χαμηλή πρόσληψη πρωτεϊνών
Νόσος Paget	Κοινωνικοοικονομική κατάσταση	Σύνδρομο δυσαπορρόφησης
Υπερασβεστιαμία		Χαμηλή πρόσληψη λιποδιαλυτών βιταμινών
Κατάχρηση κορτικοστεροϊδών		Κάπνισμα
Φλεγμονώδης νόσος		Φαρμακευτική Αγωγή
Ρευματοειδής αρθρίτιδα		Θεραπεία με κορτικοστεροΐδη
Κακοήθης νόσος		Χημειοθεραπεία
Καρκίνος (συμπαγών οργάνων και αίματος)		Ηπαρίνη
Οργανική ανεπάρκεια		Αντιεπιληπτικά
Καρδιά		Αναστολείς αρωματάσης
Πνεύμονας		GnRH αγωνιστές
Συκώτι		Κατάχρηση θυροξίνης
Νεφρά		
Εγκεφαλός		

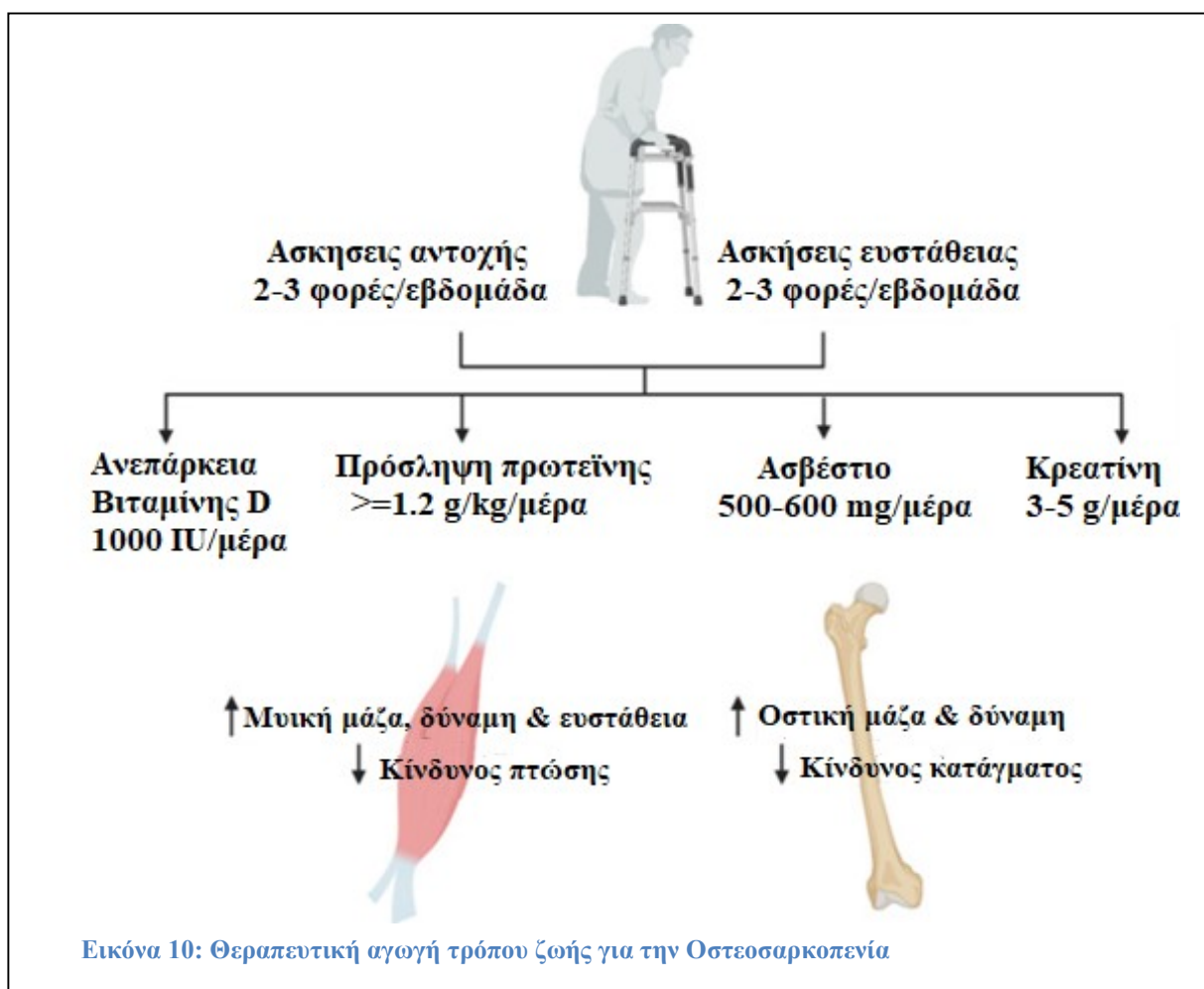
3.8.2 Παράγοντες που εξηγούν την ύπαρξη οστεοσαρκοπενίας

- 1) Πολυμορφισμός γονιδίων που συνοδεύονται με μυϊκή-οστική απώλεια.
- 2) Μη ικανοποιητική μέγιστη οστική πυκνότητα και μυϊκή μάζα στην πρώιμη ηλικία.
- 3) Παρουσία μη ικανοποιητικών φορτίσεων και μυϊκών συσπάσεων που να παρέχουν μηχανικό ερεθισμό στα οστά.
- 4) Προϊούσα ελαττωμένη ευαισθησία του μυοσκελετικού να χρησιμοποιεί την πρωτεΐνη και τη βιταμίνη D.
- 5) Ορμονικοί παράγοντες (οιστρογόνα, τεστοστερόνη) οι χαμηλές τιμές των οποίων με την γήρανση προκαλούν μυϊκή ατροφία και απώλεια οστικής μάζας.
- 6) Με την πάροδο της ηλικίας παρατηρείται συσσώρευση ενδομυϊκά λίπους, λιπώδους διήθηση του μυελού των οστών, έκκριση λιποκινών οι οποίες προκαλούν απόπτωση μυοκυττάρων και ο οστεοκυττάρων (Εικόνα 9).



3.8.3 Θεραπεία της οστεοσαρκοπενίας

Είναι αποδεδειγμένη η επάρκεια των προοδευτικά αυξανόμενων ασκήσεων αντίστασης σε συνδιασμό με ασκήσεις ισορροπίας που διεγείρουν τη δημιουργία οστεοβλαστών και πρωτεϊνοσύνθεσης^[43] και κατά συνέπεια δρουν ευεργετικά στην



μυϊκή μάζα, τη δύναμη και τη λειτουργική ικανότητα(Εικόνα 10).

Φαρμακοθεραπεία: Δεν υπάρχει εγκεκριμένο φάρμακο από το F.D.A.

Η Δενοσουμάμπη είναι ένα φάρμακο που ελέγχεται ως προς τα θετικά αποτελέσματα της στην οστεοσαρκοπενία, όμως δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες για επιβεβαίωση.

3.9 Ανδρική οστεοπόρωση

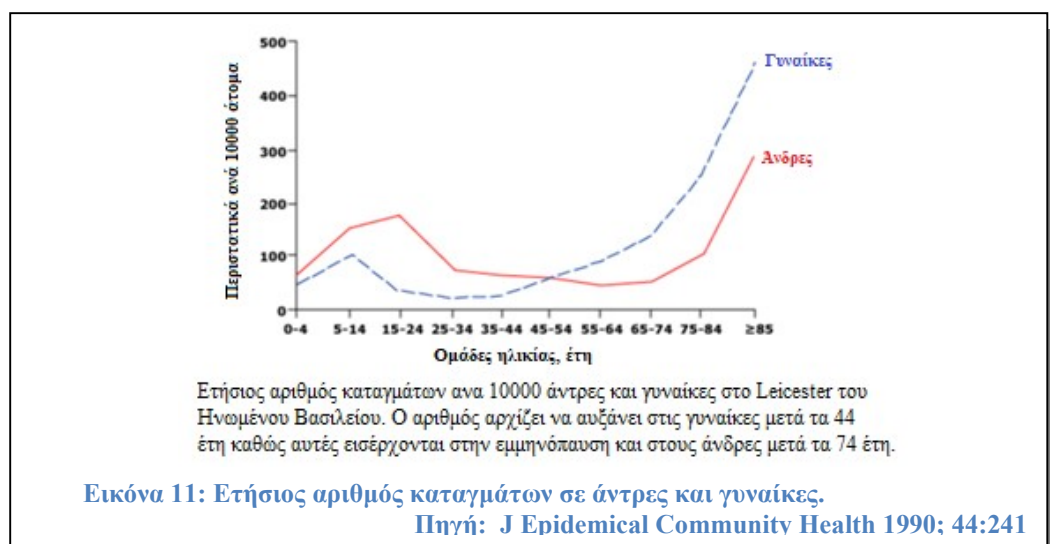
Συναντάται λιγότερο συχνά απ' ότι στις γυναίκες και οι νόσοι που την προκαλούν είναι παρόμοιες με αυτές των γυναικών. Υπογοναδισμός, θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή, γαστρεντερικές παθήσεις, ανεπάρκεια βιταμίνης D, θεραπεία με αντιεπιληπτικά, κατάχρηση αλκοόλ, ελαττωμένη φυσική δραστηριότητα, σακχαρώδης διαβήτης είναι οι πιο συχνές αιτίες^[37](πίνακας 1.)

Πίνακας 6: Αιτίες οστεοπόρωσης στους άντρες

Αιτίες οστεοπόρωσης στους άντρες	
Ενδοκρινολογικές Ασθένειες	Ασθένειες συνδετικού ιστού
Υπογοναδισμός πρώτου σταδίου	Ατέλειες στην οστεογένεση
Υπογοναδισμός δευτέρου σταδίου	Σύνδρομο Ehlers-Danlos
Αργή Εφηβεία	Σύνδρομο Marfan
Έλλειψη οιστρογόνου	Ομοκυστινουρία
Αυξημένη κορτιζόλη	Ουσίες
Υπερθυρεοειδισμός	Αλκοόλ
Υπερπαραθυρεοειδισμός	Ηπαρίνη
Έλλειψη βιταμίνης D	Γλυκοκορτικοειδή
Έλλειψη αυξητικής ορμόνης	Θεραπεία καταστολής θυροξίνης
Ζαχαρώδης διαβήτης (τύπου I και II)	Αντιεπιληπτικές θεραπείες
Ασθένειες γαστρεντερικού συστήματος	GHRA
Σύνδρομο δυσαπορρόφησης (π.χ. κοιλιοκάκη, μετεγχειρητικές καταστάσεις)	Κυκλοσπορίνη
Φλεγμονή του εντέρου	Χημειοθεραπεία
Κίρρωση	Φάρμακα για HIV (π.χ. tenofovir)
Αιματολογικές ασθένειες	Διάφορες αιτίες
Πολλαπλό μυέλωμα	Διατροφικές διαταραχές (π.χ. νευρική ανορεξία)
Χρόνια αιμολυτική ανεμία	Υπερασβεστουρία
Συστημική μαστοκυτίωση	Ακινησία
	Ρευματοειδής αρθρίτιδα
	Νεφρική νόσος
	Υπατική νόσος
	Καπνός

3.9.1 Επιδημιολογία

Όπως και στις γυναίκες ο κίνδυνος για κατάγματα ισχίου αυξάνει με την ηλικία αν και η αύξηση ξεκινά 10 χρόνια αργότερα (Εικόνα 12). Η θνητότητα που συνοδεύεται

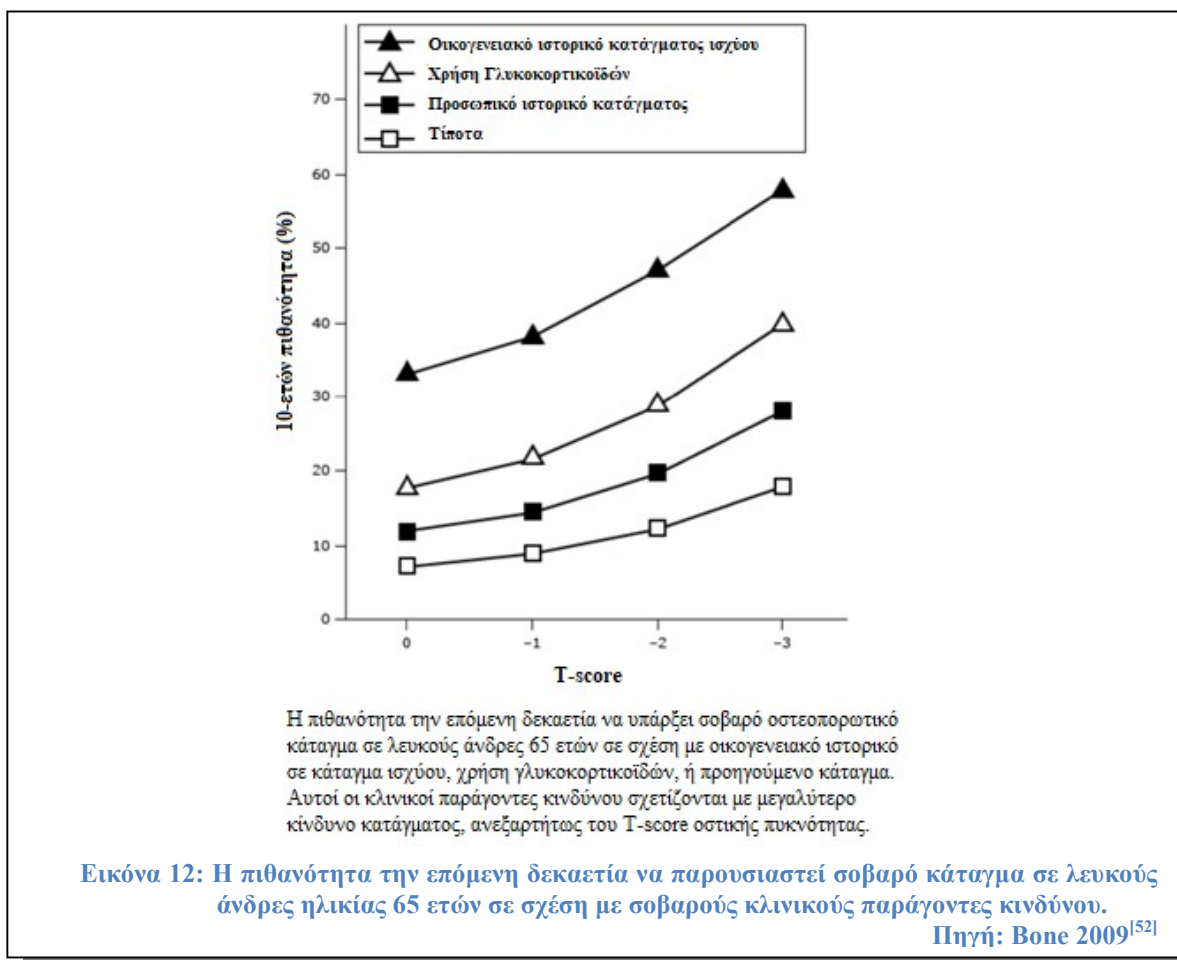


από τα κατάγματα ισχίου και σπονδυλικής στήλης είναι μεγαλύτερη στους άνδρες απ' ό τι στις γυναίκες^[38]. Το 40-60% των ανδρών με οστεοπόρωση των οποίων η αιτία δεν έχει ταυτοποιηθεί, αποτελεί την ιδιοπαθή οστεοπόρωση (πιθανώς γενετική προδιάθεση).

Σε αντίθεση με τις γυναίκες στις οποίες με την εμμηνόπαυση παρατηρείται απότομη πτώση της παραγωγής οιστρογόνων και επομένως του BMD, στους άνδρες έχουμε βαθμιαία πτώση των σχετικών με την ηλικία στεροειδών και βαθμιαία πτώση του BMD. Δεν υπάρχουν όμως σαφή συμπεράσματα κατά την διεξαγωγή μελετών που να συνδέουν την τεστοστερόνη, ελεύθερη τεστοστερόνη και βιοδιαθέσιμη τεστοστερόνη με το BMD, και κατάγματα ευπάθειας. Άλλες μελέτες δείχνουν συσχέτιση και άλλες όχι^{[39][40]}.

3.9.2 Παράγοντες κινδύνου στους άνδρες που είναι συχνότερα υπεύθυνοι για πρόκληση κατάγματος ευπάθειας

- Χαμηλή BMD.
- Αυξημένη ηλικία.
- Ιστορικού προηγούμενου κατάγματος.
- Χρόνια χρήση κορτικοστεροειδών.
- Οικογενειακό ιστορικό (Εικόνα 13).



3.10 Θεραπεία οστεοπόρωσης

Η θεραπεία της οστεοπόρωσης περιλαμβάνει *φαρμακευτική* και *μη φαρμακευτική* αγωγή.

3.10.1. Μη φαρμακευτική αγωγή

Ca / Vitamin D

Η επιθυμητή από την τροφή ποσότητα Ca είναι 1200mg/ημερησίως. Αν δεν λαμβάνεται από την τροφή συνιστώνται να λαμβάνονται σκευάσματα των 500 έως 1000mg/ημερησίως.

Η ποσότητα της βιταμίνης D που χρειάζεται ο οργανισμός ημερησίως είναι 800 μονάδες ή παραπάνω

π.χ. σε σύνδρομο δυσαπορρόφησης ή χορήγηση αντιεπιληπτικής αγωγής.

Συνίσταται η χρήση σκευασμάτων μια και είναι δύσκολο να ληφθούν από την διαίτα μόνο.

Ασκήσεις

Συνίσταται η χρήση ασκήσεων ήπιας έντασης τουλάχιστον 150 λεπτά εβδομαδιαίως 5 φορές την εβδομάδα ως αερόβια άσκηση και 2 με 3 φορές εβδομαδιαίως ασκήσεις αντιστάσεων.

Η συστηματική άσκηση είτε είναι υψηλής έντασης (τρέξιμο) είτε χαμηλής (βάδισμα) έχει το ίδιο ευεργετικό αποτέλεσμα στην BMD σε προ και μετά εμμηνοπαυσιακές γυναίκες [26]. Ο πιο αποτελεσματικός τρόπος για την αύξηση του BMD είναι η χρήση προγραμμάτων συνδυαστικής άσκησης (όχι μόνο ένα είδος). Η άσκηση επίσης βοηθά στην πρόληψη των πτώσεων και ενδεχομένως στην ελάττωση των καταγμάτων.

Διακοπή καπνίσματος

Το συστηματικό κάπνισμα εμποδίζει το θεραπευτικό αποτέλεσμα της οιστρογονοθεραπείας στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, πιθανώς λόγω επιτάχυνσης του μεταβολισμού των οιστρογόνων και επομένως ελάττωση της συγκέντρωσης των οιστρογόνων στον ορό.

3.10.2 Φαρμακευτική αγωγή

Συνίσταται σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ιστορικό κατάγματος ευπάθειας ή διαγνωσμένη οστεοπόρωση με βάση την μέτρηση BMD (T-score $\leq -2,5$). Επίσης συνίσταται φαρμακευτική θεραπεία σε γυναίκες με $-2,5 \leq \text{T-score} \leq -1$ εφόσον ανήκουν στην κατηγορία υψηλού κινδύνου για κατάγματα ευπάθειας (Πίνακας 7).

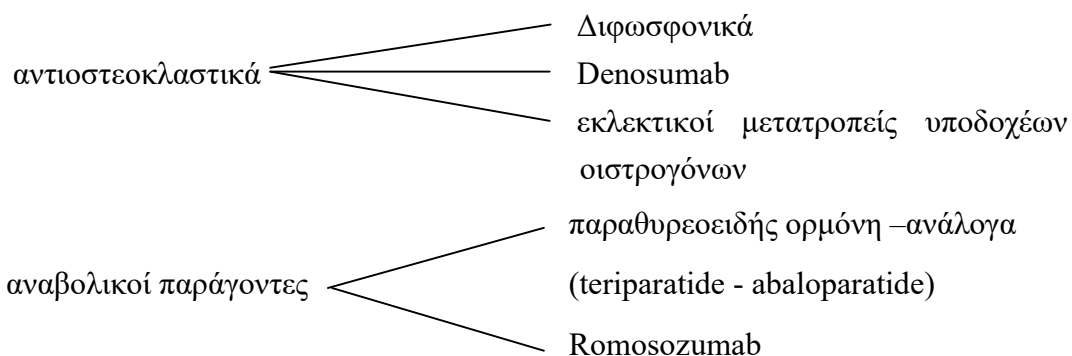
Πίνακας 7 Κλινικοί παράγοντες κινδύνου για κάταγμα

Κλινικοί παράγοντες κινδύνου για κάταγμα
Προχωρημένη ηλικία
Προηγούμενο κάταγμα
Οικογενειακό ιστορικό κατάγματος ισχίου
Χαμηλό σωματικό βάρος
Κάπνισμα
Υπερβολική κατανάλωση αλκοολ
Ρευματοειδή Αρθρίτιδα
Δευτερογενής οστεοπόρωση
Πηγή δεδομένων: Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, et al. Assessment of fracture risk. Osteoporos Int 2005; 16:581.

Με βάση μέτρησης το FRAX, υψηλού κινδύνου για κάταγμα τα επόμενα δέκα χρόνια είναι τα άτομα με πιθανότητα $\geq 20\%$ στην σπονδυλική στήλη και κάταγμα ισχίου $\geq 3\%$.

3.10.3. Επιλογή φαρμάκου

Τα κύρια φάρμακα ανήκουν σε δύο κατηγορίες



3.10.3.1 Αντιοστεοκλαστικά

Διφωσφονικά (Αλενδρονάτη, Ριζεδρονάτη, Ιμπαδρονάτη, Ζολεδρονάτη) : Αυξάνουν την οστική μάζα – μειώνουν τον κίνδυνο κατάγματος.

Denosumab : Δίνεται κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς με σοβαρά επηρεασμένη νεφρική λειτουργία ή δυσκολία στην χορήγηση διφωσφονικών.

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος σπονδυλικού κατάγματος μετά την διακοπή. Όταν διακόπτεται, χορηγούνται διφωσφονικά.

Εκλεκτικοί μετατροπείς υποδοχών οιστρογόνων (Raloxifene, Tamoxifene, Bazedoxifene) : Οιστρογόνα – προγεστίνη – όχι πια θεραπεία πρώτης εκλογής λόγω παρενεργειών (καρκίνος μαστού, Α.Ε.Ε.)

3.10.3.2 Αναβολικοί παράγοντες

Υποψήφιοι κυρίως άντρες ή μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με σοβαρή οστεοπόρωση $T\text{-score} \leq -3,5$ ή $T\text{-score} \leq -2,5$ όταν υπάρχει κάταγμα ευπάθειας.

Romosozumab : μονοκλωνικό αντίσωμα κατά της σκληροτίνης.

Πιθανοί υποψήφιοι ασθενείς με πολλαπλά κατάγματα ή αυξημένου ρίσκου για κατάγματα ή με μη ανοχή σε άλλα φάρμακα ή σε αποτυχία των άλλων φαρμάκων παρά τη συμμόρφωση στην αγωγή.

Λόγω του αντικειμένου της μελέτης θα γίνει περαιτέρω ανάλυση για τη χορήγηση, ενδείξεις, παρενέργειες της χρήσης διφωσφονικών.

Τα διφωσφονικά από στόματος θεωρούνται θεραπεία εκλογής για άτομα με υψηλό κίνδυνο κατάγματος ευπάθειας λόγω της αποτελεσματικότητας, χαμηλού κόστους και πολλαπλών βιβλιογραφικών αναφορών.

Προτιμώνται η Αλενδρονάτη και η Ριζεδρονάτη ως αρχική επιλογή, κατά προτίμηση μία φορά εβδομαδιαίως.

Ενδοφλέβια χορήγηση διφωσφονικών (Ζολεδρονάτη) μπορεί να χορηγηθεί σε μη ανοχή ή αντένδειξη στη χορήγηση από του στόματος.

Η Αλενδρονάτη, Ριζεδρονάτη, Ιμπανδρονάτη, Ζολεδρονάτη αυξάνουν το BMD σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και άντρες με οστεοπόρωση ^{[27][28]}.

Η Αλενδρονάτη, Ριζεδρονάτη, Ζολεδρονάτη ελαττώνουν το ρίσκο κατάγματος ισχίου και μη σπονδυλικών καταγμάτων ^{[29][30]}.

Πριν από την χορήγηση φαρμάκου θα πρέπει να είναι φυσιολογικές οι τιμές του Ca, D και σε περίπτωση που δεν ισχύει να γίνεται έναρξη σκευάσματος Ca, D.

3.11 Αντενδείξεις

Τα διφωσφονικά δεν πρέπει να συνταγογραφούνται σε ασθενείς με :

- Οισοφαγικές διαταραχές
- Χ.Ν.Σ. eGFR < 30ml/min
- Γαστρεντερικές παθήσεις
- Γαστρικό by-pass
- Αδυναμία στον τρόπο λήψης

Πριν από την λήψη συνίσταται μέτρηση Ca, 25(OH), D, κρεατίνη.

3.12 Παρενέργειες διφωσφονικών

Παρενέργειες στη χορήγηση διφωσφονικών

1. Γαστρεντερικές διαταραχές.
 - Κοιλιακό άλγος (2%-7%).
 - Μετεωρισμός (<1%).
 - Δυσκοιλιότητα (<3%).
 - Διάρροια (<3%).
 - Δυσπεψία (1%-3%).
 - Ναυτία (1%-3%).
 - Γαστρίτιδα (<1%).
 - Γαστροφαγική παλινδρόμηση (3%).
 - Αέρια εντέρου (4%).
2. Μυοσκελετικός πόνος (οστά, αρθρώσεις, μυς)
3. Σπάνιες.
 - Υποκαλιαιμία (παροδική).
 - Νεφρική νόσος.
 - Οφθαλμικές παθήσεις (θολή όραση, πόνος, επιπεφυκίτιδα).
 - Κολπική μαρμαρυγή κυρίως σε ενδοφλέβια χορήγηση.
 - Οστεονέκρωση σιαγώνος , κυρίως σε ενδοφλέβια χορήγηση^[31]. (συνήθως προυπάρχει χρήση κορτικοστεροειδών ,οδοντική πάθηση, σακχαρώδης διαβήτης).
 - Άτυπα κατάγματα μηριαίου (σε παρατεταμένη θεραπεία > 7 ετών).

Η διάρκεια της θεραπείας με διφωσφονικά εξατομικεύεται ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του ασθενή (μέτρηση BMD, ύπαρξη ή όχι προηγούμενου κατάγματος ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας).

Η διάρκεια της θεραπείας φτάνει έως και πάνω από δέκα χρόνια για Αλενδρονάτη, 7 χρόνια για Ριζεδρονάτη και 6 χρόνια για Ζολεδρονάτη^{[32][33][34][35]}.

3.13 Οδηγίες χρήσιμες για την λήψη διφωσφονικών

Λαμβάνονται το πρωί, με άδειο στομάχι και νερό 250ml, διατήρηση όρθιας θέσης για 30' και αποφυγή λήψης οτιδήποτε άλλου για 30'.

(αποφυγή γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης)

Η βιταμίνη D, Ca, Mg που μπορεί να δίνεται λόγω του ότι παρεμβαίνουν στην απορρόφηση των διφωσφονικών πρέπει να δίνονται τουλάχιστον μία ώρα μετά.

3.14 Συμμόρφωση στη λήψη διφωσφονικών φαρμάκων

Είναι ευρέως γνωστό ότι η συμμόρφωση στη λήψη διφωσφονικών, όπου κρίνεται ότι είναι απαραίτητη η λήψη τους, είναι ανεπαρκής. Αυτό έχει ως επακόλουθο, μεγαλύτερα ποσοστά καταγμάτων ευπάθειας και αυξημένα έξω-ενδοноσοκομειακό κόστος για τα συστήματα υγείας.

3.14.1 Αίτια μη συμμόρφωσης στη θεραπεία με διφωσφονικά

Η παρουσία ανεπιθύμητων ενεργειών (κυρίως γαστρεντερικών) είναι αίτιο μη συμμόρφωσης, όχι όμως το μοναδικό και πιο σημαντικό.

Πέρα από την παρουσία ανεπιθύμητων ενεργειών, υπάρχουν και άλλοι λόγοι που εξαρτώνται από το σύστημα πεποιθήσεων του ατόμου τα ψυχολογικά χαρακτηριστικά και την επιρροή που έχει στη ζωή του η πληροφόρηση που παίρνει από Μ.Μ.Ε., φίλους, συγγενής, ευρύτερα το κοινωνικό του περιβάλλον^[44]. Επίσης ο ασθενής μπορεί να μη πιστεύει ότι έχει οστεοπόρωση και επομένως δεν κινδυνεύει μελλοντικά να πάθει κάταγμα ή έχει την πεποίθηση ότι τα φάρμακα της οστεοπόρωσης δεν βοηθούν αποτελεσματικά και οι εναλλακτικές θεραπείες, διαίτα, βιταμίνη D, Ca, άσκηση είναι εξίσου αποδοτικές.

Άλλο πιθανό πρόβλημα είναι το κόστος της μακροχρόνιας θεραπείας^[45].

Ένα πέμπτο των ασθενών περίπου δεν ακολουθούν επακριβώς τις οδηγίες λήψης των διφωσφονικών^[46].

Ακόμη όμως και αν η πρόθεση είναι να ακολουθηθούν επακριβώς οι οδηγίες είναι ελικορινής, η περίπλοκη δοσολογία, το φόρτος ευθυνών της καθημερινής ζωής, οδηγεί στη μη συμμόρφωση, λόγω του ότι ο ασθενής ξεχνά τη λήψη του φαρμάκου.

Γίνεται προσπάθεια ανάπτυξης στρατηγικών για τη βελτίωση της συμμόρφωσης στη λήψη διφωσφονικών, όπως η μηνιαία αντί της εβδομαδιαίας λήψης, η οποία όμως παρουσίασε μέτρια βελτίωση της συμμόρφωσης.

Αυτό που δείχνει να έχει ιδιαίτερη σημασία, είναι η πλήρης ενημέρωση του θεραπευόμενου με θετικά μηνύματα για την αναγκαιότητα της θεραπείας και τις πιθανές μη σοβαρές παρενέργειες που μπορεί να συμβούν. Μέσα σε ένα κλίμα

αμοιβαίας εμπιστοσύνης και θετικής διάθεσης η επίδραση του placebo μπορεί να αποφευχθεί ή τουλάχιστο να μειωθεί.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Μία μετά-ανάλυση με θέμα την επίδραση του placebo στη χρήση των διφωσφονικών φαρμάκων

4.1 Εισαγωγή

Μετα-ανάλυση είναι μία ερευνητική εργασία με συγκεκριμένη επιστημονική μεθοδολογία (συστηματική ανασκόπηση) αλλά και επιπλέον στατιστική ανάλυση των επιμέρους μελετών που εμπεριέχει όπως και ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

Η μεθοδολογία περιλαμβάνει:

1. Διατύπωση ερευνητικού ερωτήματος
2. Καθορισμός κριτηρίων εισαγωγής και αποκλεισμού μιάς μελέτης
3. Αναζήτηση βιβλιογραφίας
4. Αξιολόγηση, επιλογή μελετών και καταγραφή τους
5. Στατιστική ανάλυση
6. Παρουσίαση και ερμηνεία των αποτελεσμάτων ^[36]

4.2 Ερευνητικό ερώτημα

Όπως προαναφέραμε τα διφωσφονικά είναι φάρμακα πρώτης εκλογής για την θεραπεία της οστεοπόρωσης . Μέσα στις ανεπιθύμητες ενέργειες είναι κυρίως οι γαστρεντερικές (δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός, κοιλιακό άλγος, ναυτία, δυσπεψία), μυοσκελετικά άλγη και άλλες λιγότερο συχνές.

Στην παρούσα μετα-ανάλυση θέλουμε να μελετήσουμε την επίδραση του placebo στη χορήγηση τους. Είναι όμως πολύ δύσκολο να καταμετρηθεί ποιός ασθενής είναι επιρρεπής στο φαινόμενο placebo, μια και είναι ένα πολυπαραγοντικό φαινόμενο και δεν υπάρχει ένα ευρέως αποδεκτό ερωτηματολόγιο για την ανίχνευση αυτών των ατόμων .

Ενας έμμεσος τρόπος για να εκτιμήσουμε το φαινόμενο μέσα από κλινικές μελέτες είναι να μετρήσουμε το ποσοστό των ατόμων στην ομάδα ελέγχου (placebo) που εγκατέλειψαν την μελέτη ισχυριζόμενοι, ότι παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες (ιδανικά παρόμοιες με αυτές που εμφανίζει το κύριο φάρμακο).

Αυτό είναι το ερευνητικό ερώτημα στην παρούσα μετα-ανάλυση. Οι μελέτες που συλλέχτηκαν με συγκεκριμένα κριτήρια αφορούν την χορήγηση διφωσφονικών (Αλενδρονάτη – Ιμπανδρονάτη – Ριζεδρονάτη) και την επίδραση του placebo στην χορήγηση του.

4.3 Καθορισμός κριτηρίων εισαγωγής και αποκλεισμού μιας μελέτης

Τα κριτήρια αποκλεισμού που εφαρμόστηκαν είναι:

- α) Διάρκεια μελέτης μικρότερης του έτους.
- β) Χορήγηση φαρμάκου σε λιγότερο από τρεις δόσεις.
- γ) Χορήγηση ενεργού φαρμάκου στην ομάδα ελέγχου εκτός Ca, D.
- δ) Παρουσία δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης, χορήγηση φαρμάκων που επηρεάζουν τον μεταβολισμό του ασβεστίου, ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τρίτου σταδίου και πάνω, οστεοπόρωση από χορήγηση κορτικοστεροειδών, συνύπαρξη άλλης πάθησης των οστών εκτός από οστεοπόρωση (πρωτοπαθής υπεπαραθυρεοειδισμός, μεταστατική νόσος των οστών, καρκίνος, νόσος του Paget's, ινώδης δυσπλασία). Αποκλείονται οι ανασκοπήσεις, ανοιχτές μελέτες, διασταυρούμενες μελέτες, μελέτες παρατήρησης και κλινικές σειρές.
- ε) Αποκλείστηκαν μελέτες που δεν έχουν δεδομένα που είναι αντικείμενο της μετα-ανάλυσης (αριθμός ατόμων που εγκατέλειψαν την μελέτη λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών στην ομάδα ελέγχου).
- στ) Επίσης αποκλείστηκαν ανασκοπήσεις, ανοιχτές μελέτες, διασταυρωμένες, μελέτες παρατήρησης, κλινικές σειρές, μελέτες που αποτελούσαν προέκταση μιας άλλης.

4.4 Αναζήτηση βιβλιογραφίας

Στην αναζήτηση βιβλιογραφίας έγινε έρευνα στο Medline, Embrace, Scopus και Cochrane.

Οι μελέτες που περιλαμβάνονται είναι τυχαιοποιημένες διπλές-τυφλές, ελεγχόμενες με placebo, αναφέρονται σε διφωσφονικά και αφορούν μόνο την πρωτοπαθή οστεοπόρωση.

Η μετα-ανάλυση σχεδιάστηκε σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές της prisma και καταγράφηκε στο prospero πριν την έναρξη.

4.5 Αξιολόγηση-επιλογή μελετών και καταγραφή τους

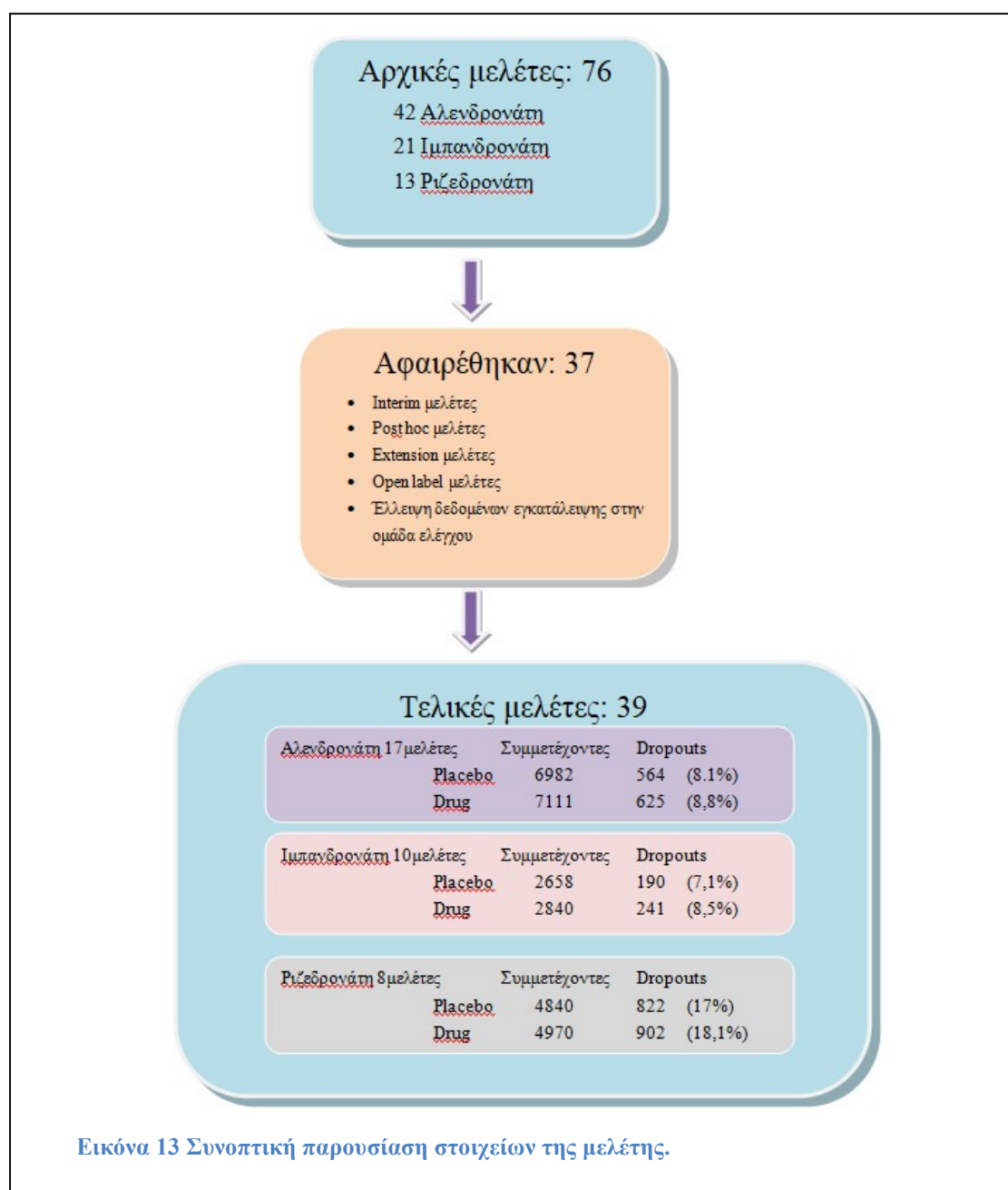
Κατά την αρχική αναζήτηση επιλέχθηκαν 76 μελέτες που αφορούσαν διφωσφονικά και δημοσιεύθηκαν από το 1993 έως το 2012, παγκοσμίως.

Οι μελέτες αφορούσαν γυναίκες με μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση και μία αφορούσε την ανδρική οστεοπόρωση. (Σε 21 μελέτες δεν υπήρχαν στοιχεία που αφορούσαν το ερευνητικό ερώτημα. Έγινε προσπάθεια επικοινωνίας μέσω email για συλλογή των στοιχείων).

Σε κάθε μελέτη συλλέχθηκαν οι εξής πληροφορίες:

- Τίτλος, συγγραφέας, χρόνος δημοσίευσης, χώρα, ήπειρος, σχεδιασμός μελέτης, διάρκεια μελέτης, είδος φαρμάκου, κατηγορία φαρμάκου, φύλο, κατηγορία πληθυσμού (μετεμνηνοπαυσιακή κ.α.), τυφλή ή όχι μελέτη, συνολικός αριθμός συμμετεχόντων.
- Placebo ομάδα (ολικός αριθμός ανεπιθύμητων ενεργειών, αριθμός σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, εγκατάλειψη (αριθμός) λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, αριθμός ατόμων στην ομάδα placebo, ηλικία συμμετεχόντων.
- Ενεργό φάρμακο (ομάδα): οι ίδιες μετρήσεις με placebo ομάδα.
- Δοσολογία φαρμάκου και οδός χορήγησης.

Τα αποτελέσματα καταγράφηκαν σε πίνακα excel και επεξεργάστηκαν.



Εφαρμόζοντας τα στοιχεία αποκλεισμού μιας μελέτης, συγκεντρώθηκαν 39 μελέτες για διφωσφονικά (τελικός πίνακας και επεξηγηματική) οι οποίες ήταν, 21 μελέτες για Αλενδρονάτη, 10 μελέτες για Ιμπανδρονάτη, 8 μελέτες για Ριζεδρονάτη (*Εικόνα 15*).

Πίνακας 8: Δεδομένα

A/A	NOTES	Author	Year	Country	Continent	Ethnic	Design	Duration	Drug	Drug class	Sex	Population	Blinded	Total no. participants	Placebo AE all (drug related)	Placebo AE serious	Placebo AE dropout	Denominator Placebo	Mean age placebo arm	Drug AE all drug relat	Drug AE	Drug AE	N drug	Mean age drug arm	Dose (mg)	Admin. (poθte)
PM1	>1 ACTIVE DRUG	DOWNS	2000	1	2	1	1	12	4	2	1	1	2	299	13	2	6	58	64	34	7	9	118	64	10	0
PM2	>1ACTIVE DRUG	ADAMI	1993	0	1	1	1	24	4	2	1	1	2	286	4	1	1	71	59	5	0	2	72	59	10 η 20	0
PM5	>1ACTIVE ARM	LIBERMAN	1995	1	6	5	1	36	4	2	1	1	2	994			23	397	64		16	199	64	5,10,20	0	
PM6		BLACK	1996	1	2	1	1	36	4	2	1	1	2	2027	402	208	96	1005	71	422	186	78	1022	71	5,10	0
PM7	>1ACTIVE ARM	DEVOGELAER	1996	1	11	1	1	24	4	2	1	1	2	516	59	1	4	205	63	89	5	2	105	62	5,10,20	0
PM8	>1ACTIVE ARM	TUCCI	1996	0	2	5	1	36	4	2	1	1	2	478	42	35	13	192	64	29	14	7	94	65	5,10,20	0
PM10		CUMMINGS	1998	0	2	5	1	48	4	2	1	1	2	4432	1047	596	227	2218	68	1052	644	221	2214	68	5,10	0
PM11		FELSENBERG	1998	0	1	1	1	12	4	2	1	1	2	442	165	15	10	223	63	152	10	16	219	64	10	0
PM13	>1 ACTIVE DRUG	HOSKING	1998	0	1	6	1	72	4	2	1	1	2	1174	11		11	393	53	10		43	391	53	2.5,5	0
PM14	>1 ACTIVE ARM	MCCLUNG	1998	1	6	5	1	36	4	2	1	1	2	447	27	9	6	90	51	36	8	9	89	52	1,5,10,20,1	0
PM16		POLS	1999	1	6	5	1	12	4	2	1	1	2	1908	172	60	54	958	63	181	62	61	950	63	10	0
PM19		KUNG	2000	0	5	4	1	12	4	2	1	1	2	70	10		1	35	65	12		2	35	64	10	0
PM20*		LAU	2000	1	5	4	1	12	4	2	1	1	2	78			5	37	74			6	41	74	10	0
PM22	IN MEN OSTEOPOR	ORWOLL	2000	1	6	1	1	36	4	2	0	3	2	241	13	22	10	95	63	25	27	4	146	63	10	0
PM24		YEN	2000	0	5	4	1	12	4	2	1	1	2	60			8	30	59			6	30	60	10	0
PM25	>1 ACTIVE DRUG	MURPHY	2001	0	2		1	18	4	2	1	1	2	292			3	36	71			5	109	73	10	0
PM26		BELL	2002	0	2	3	1	24	4	2	1	1	2	65	30	5	1	32	66	30	3	2	33	66	10	0
PM29	FLEX=FIT alendronate group re-randomization to ALN/ALN/PBO,>1 ACTIVE ARM	ENSRUD	2004	0	2	5	1	36	4	2	1	1	2	1099	156	125	50	437	74	197	183	69	662	73	10 5	0
PM38		YAN	2009	0	5	4	1	12	4	2	1	1	2	560	43	0	19	280	65	47	0	28	280	65	70	PM
PM41	>1 ACTIVE DRUG	HOS KING	2003	1	1	1	1	12	4	2	1	1	2	549	29	12	12	108	70	62	17	31	219	69	70	0
PM42	>1 ACTIVE DRUG	JOHNELL	2002	1	12	1	1	12	4	2	1	1	2	331	7		4	82	64	15		8	83	64	10	0
PM43	>1ACTIVE ARM	RAVN	1996	0	1	1	1	12	6	2	1	1	2	180	15	3	4	30	64	17	1	11	30	63	0.25,0.5 1 2.5 5 1	0
PM44	>1ACTIVE ARM	RISS	2001	1	7	1	1	12	6	2	1	1	2	240			7	81	66			10	81	67	2,5 20	0
PM45	>1ACTIVE ARM	Mc CLUNG	2004	1	2		1	24	6	2	1	1	2	653			14	162	58			12	163	58	0,5 1 2,5	0
PM46*	>1ACTIVE ARM	STAKKESTAD	2003	1	1	1	1	12	6	2	1	1	2	627			14	156	55			15	158	55	0,5 1 2	2
PM48	>1ACTIVE ARM	ADAMI	2004	1	1	1	1	12	6	2	1	1	2	520	18	0	4	128	66	50	0	17	261	66	1 2	2
PM49	>1ACTIVE ARM	CHESNUT	2004	1	7		1	36	6	2	1	1	2	2946	175	3	79	975	69	181	7	70	977	69	2,5 20	0
PM57	>1 ACTIVE ARM	RECKER	2004	1	7		1	36	6	2	1	1	2	2862	95		58	950		163		90	961		0,5 1	2
PM60		LEWIECKI	2009	1	2	8	1	12	6	2	1	1	2	93			4	46	65			5	47	64	150	0
PM61	RELATIVELY YOUNG PTS	MCCLUNG	2009	0	2		1	12	6	2	1	1	2	160	40	1	3	83	53	58	3	7	77	54	150	0
PM62	STRONG STUDY	ORWOLL	2010	0	2	1	1	12	6	2	0	3	2	132	4	4	3	47	65	16	6	4	85	64	150	0
PM67	2,3 RIS FOR A YEAR	HARRIS	1999	0	2		1	36	5	2	1	1	2	2458	236	219	136	815	68	273	237	138	813	69	5 2,5	0
PM68	>1ACTIVE ARM	FOGELMAN	2000	1	1	1	1	24	5	2	1	1	2	543	172	27	14	180	64	169	26	19	177	65	2,5 5	0
PM69	>1 ACTIVE ARM	REGISTER	2000	1	13	1	1	36	5	2	1	1	2	1226	129	135	81	407	71	116	151	63	407	71	2,5 5	0
PM70		MCCLUNG	2001	1	7		1	36	5	2	1	1	2	9331	684	973	564	3134		943	550	657	3104		2,5 5	0
PM73*		HOOPER	2005	1	14	1	1	36	5	2	1	1	2	383	50	22	8	125	53	54	12	7	129	52	2,5 5	0
PM74		LEUNG	2005	0	5	4	1	12	5	2	1	1	2	65		0	1	31	67		0	1	34	67	5	0
PM75		VALIMAIKI	2007	1	1	1	1	24	5	2	1	1	2	170	45	3	9	55	65	98	12	10	115	66	5	0
PM76	MALE OSTEOPOROSIS	BOONEN	2009	1	7	1	1	24	5	2	0	3	2	284	17	15	9	93	62	16	29	7	191	60	35	0

Πίνακας 9: Επεξήγηση πίνακα δεδομένων

A/A	author	year of publication	country	continent	ethnic	design	duration (of treatment) related to placebo	Drug	Drug class	sex	population	blinded	numeratorPlacebo	denominatorPlacebo	Mean_age_placeboarm	numeratorActive	denominatorActive	Mean_age_Activearm	Dose	Route
	Cosman	2016	1=international	1=EUROPE	1=Caucasian	1=parallel	months	1=ROMO	1=Anabolics	1=Femal	1=PMO	1=single blind							mg	0=pos
			0=National	2=North USA	2=Latins	2=cross-over		2=TPTD	2=BPS	0=Male	2=perimeno- pausal bone loss	2=double blind							Σε περίπτωση πολλών arms θα παίρνουμε τη μεγαλύτερη δόση για τα στοιχεία από το active arm	1=sc
				3=South USA	3=Blacks	3=sequential assignment		3=ABL	3=SERMS	2=both	3=Male osteo porosis	0=not blind								2=iv
				4=Africa	4=Asians			4=ALN	4=DENO		4=PMO+Male OP									
				5=Asia	5=1+2+3			5=RIS												
				6=1+2+3	6=Caucasian+ Latins+Blacks+ Asians			6=IBN												
				7=Europe +North America	7=Caucasians+ Latins			7=RLX												
				8=Europe+North USA+South USA+ Africa+Asia	8=Caucasian+ Blacks			8=BZD												
				9=Asia+Australia				9=DENO												
				10=Europe+NorthUSA + South USA+Asia																
				11=Europe+NorthUSA +South USA+ Austrialia																
				12=Europe+NorthUSA + Afrika																
				13=Europe+Australia																
				14=Australia																
				15=Europe+NorthUSA +Australia																

4.6 Στατιστική ανάλυση – παρουσίαση των αποτελεσμάτων

Βασικές πληροφορίες:

- 1) Το φαινόμενο που μελετάται είναι τα ποσοστά ατόμων που βίωσαν placebo στην ομάδα ελέγχου κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών για τρία διαφορετικά φάρμακα: Αλενδρονάτη, Ριζεδρονάτη, Ιμπανδρονάτη.
- 2) Για όλες τις μελέτες που έχουν συλλεχθεί και αφορούν αυτά τα φάρμακα έχει πραγματοποιηθεί ομαδοποίηση σε ομάδες με βάση το ίδιο το φάρμακο, την μέση ηλικία των συμμετεχόντων, το έτος δημοσίευσης και τη διάρκεια τους.
- 3) Επιπρόσθετα για κάθε φάρμακο που ελέγχεται οι σχετικές μελέτες έχουν ομαδοποιηθεί βάσει της ηλικίας των συμμετεχόντων, το έτος δημοσίευσης και τη διάρκεια τους.

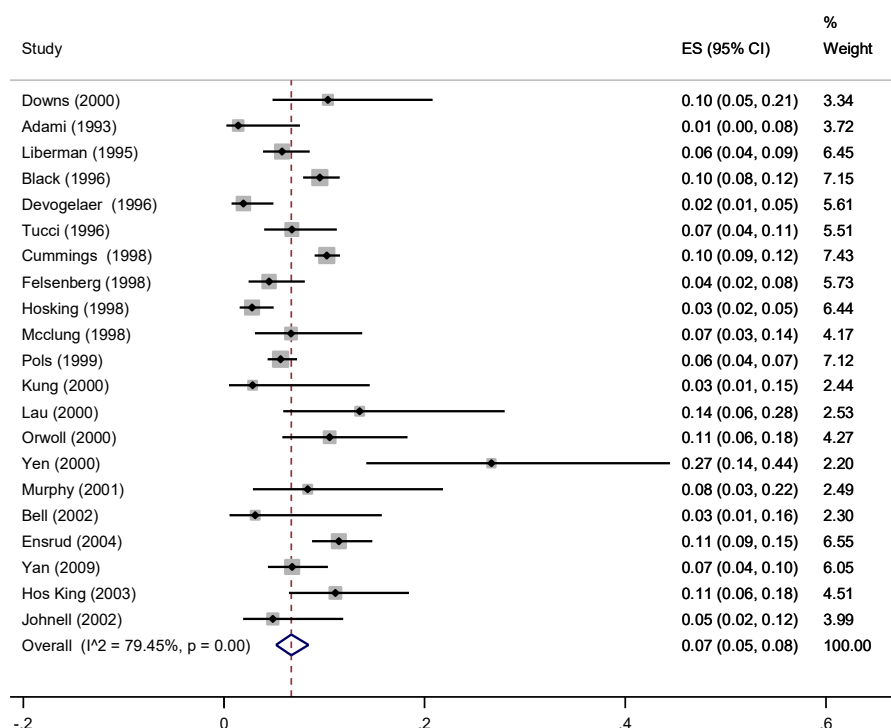
Αναλύσεις που έχουν πραγματοποιηθεί στο αρχείο:

- Για κάθε μελέτη έχουν σχεδιαστεί 95% διαστήματα εμπιστοσύνης για το πραγματικό ποσοστό placebo όπως επίσης περιλαμβάνονται και οι αντίστοιχες εκτιμήσεις για το ποσοστό του placebo που προκύπτουν από την κάθε μελέτη (π.χ. για τον Downs (2000) το 0.10 είναι η εκτίμηση του ποσοστού placebo στην μελέτη αυτή και το (0.05,0.21) είναι το διάστημα εμπιστοσύνης).
- Για κάθε υποομάδα που δημιουργήθηκε με βάση το ίδιο το φάρμακο, (την μέση ηλικία των συμμετεχόντων, το έτος δημοσίευσης και τη διάρκεια τους), έχουν γίνει εκτιμήσεις και διαστήματα εμπιστοσύνης χρησιμοποιώντας όλες τις συλλεχθέντες μελέτες που ανήκουν στην κάθε υποομάδα.
- Χρησιμοποιώντας όλες τις μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν τα φάρμακα Αλενδρονάτη, Ριζεδρονάτη, Ιμπανδρονάτη κατασκευάστηκε ένα διάστημα εμπιστοσύνης για το placebo effect και μια εκτίμηση του.
- Για κάθε φάρμακο έχουν γίνει εκτιμήσεις και διαστήματα εμπιστοσύνης χρησιμοποιώντας όλες τις συλλεχθέντες μελέτες για το εν λόγω φάρμακο.

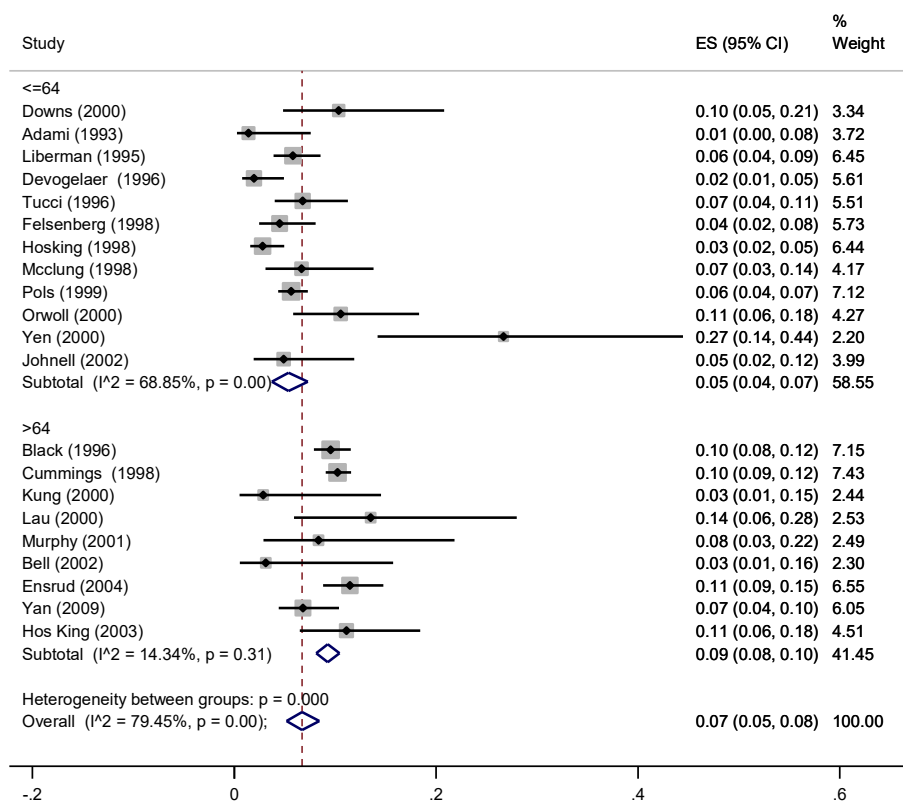
4.6.1. Αποτελέσματα

4.6.1.1. Αλενδρονάτη

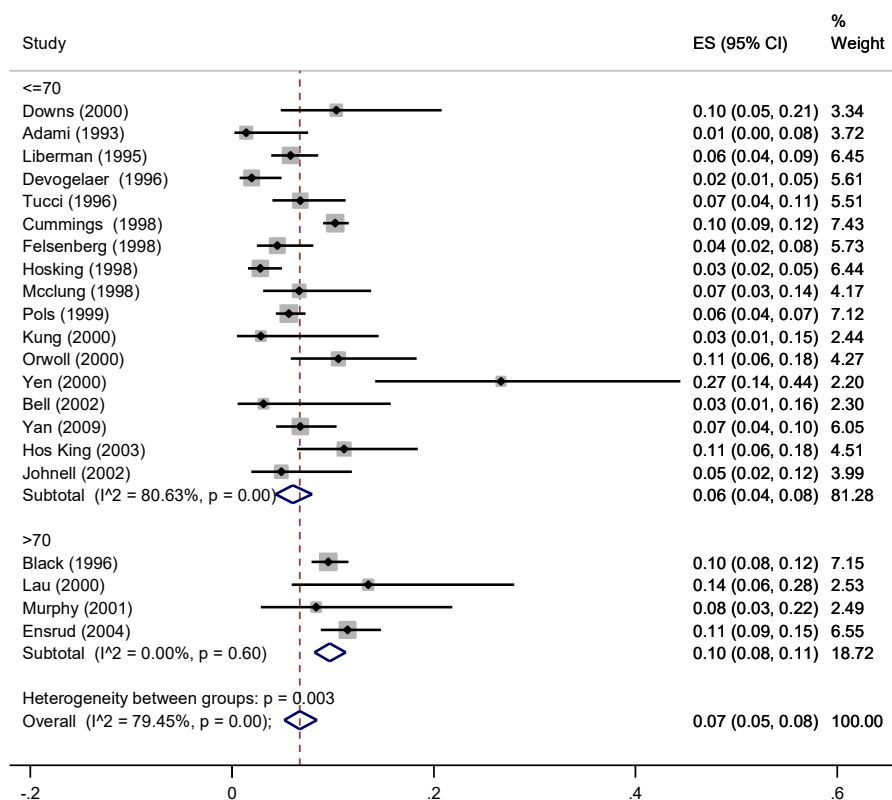
Πίνακας 10: Αλενδρονάτη, συγκεντρωτικός πίνακας.



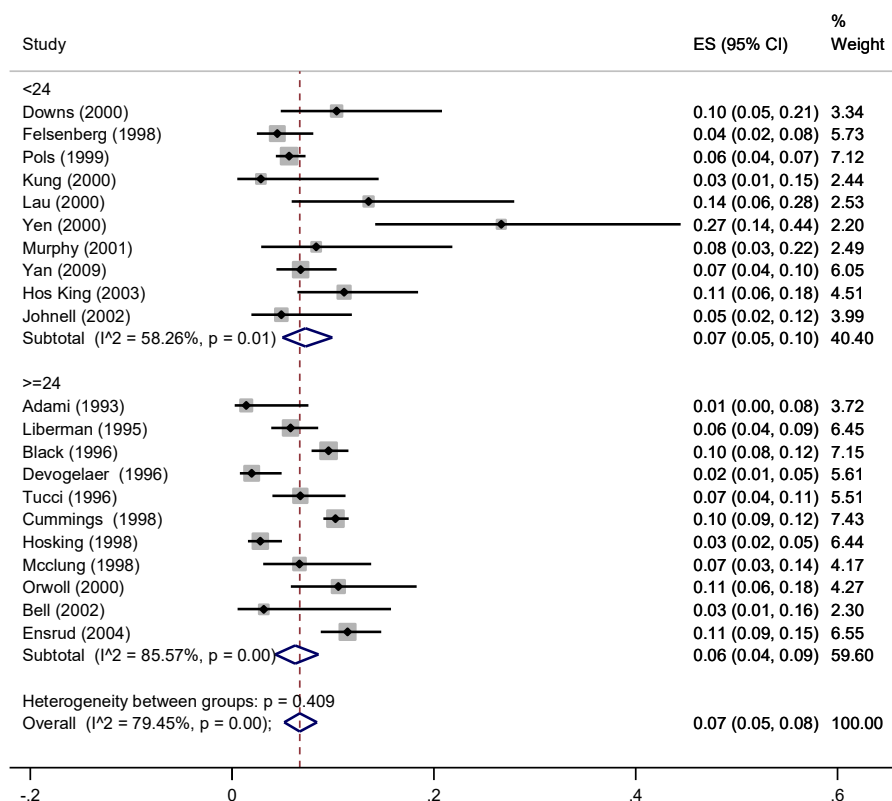
Πίνακας 11: Αλενδρονάτη πίνακας ηλικιακής υποομάδας (διάμεσος 64 έτη σε placebo)



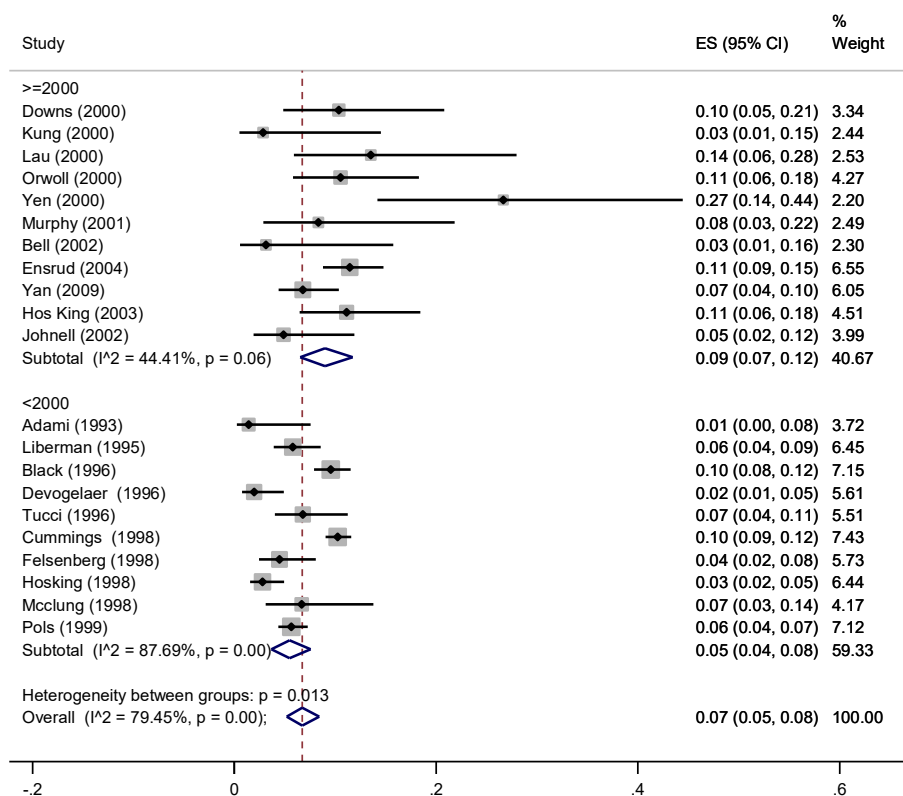
**Πίνακας 12: Αλενδρονάτη πίνακας ηλικιακής υποομάδας επιλέγοντας αποκοπή στα 70 έτη
(0% ετερογένεια στους άνω των 70 ετών)**



Πίνακας 13: Αλενδρονάτη πίνακας υποομάδας διάρκειας (διάμεσος 24 μήνες)

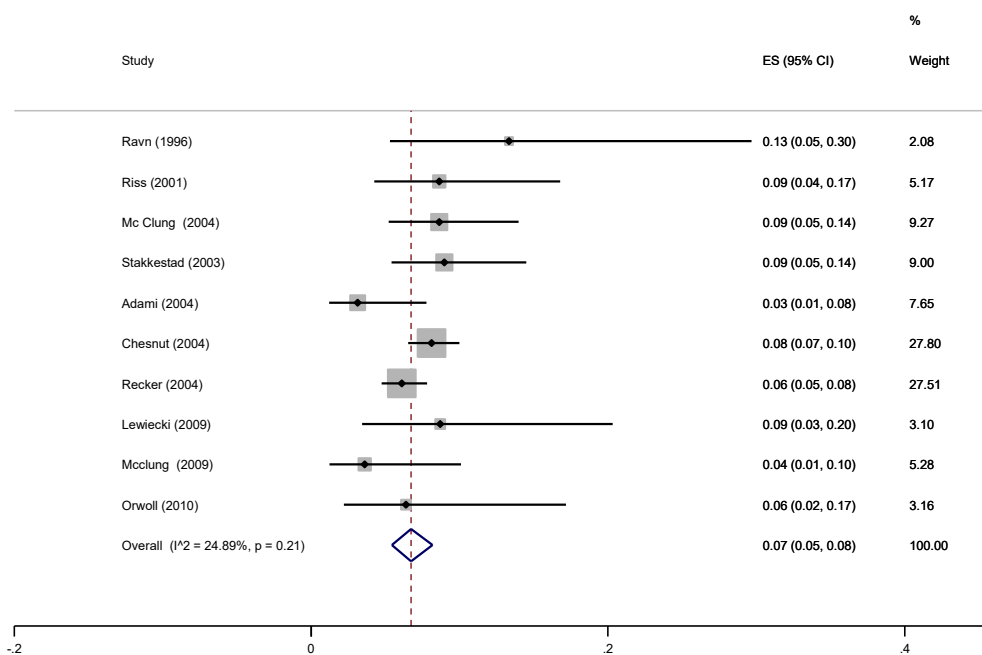


Πίνακας 14: Αλενδρονάτη πίνακας υποομάδας έτους δημοσίευσης (διάμεσος 2000)

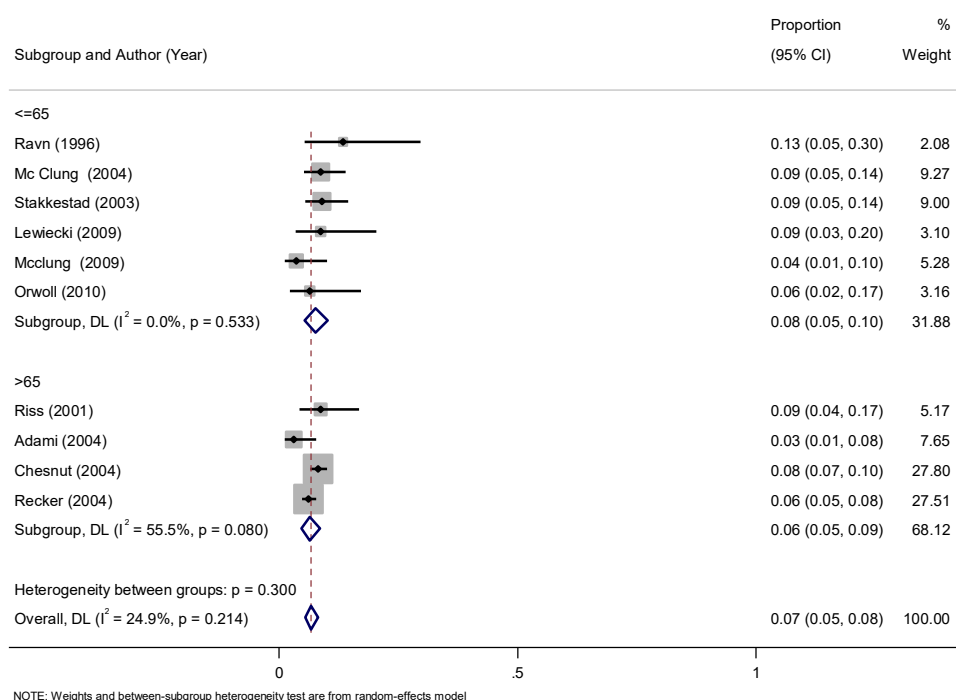


4.6.1.2. Ιμπανδρονάτη

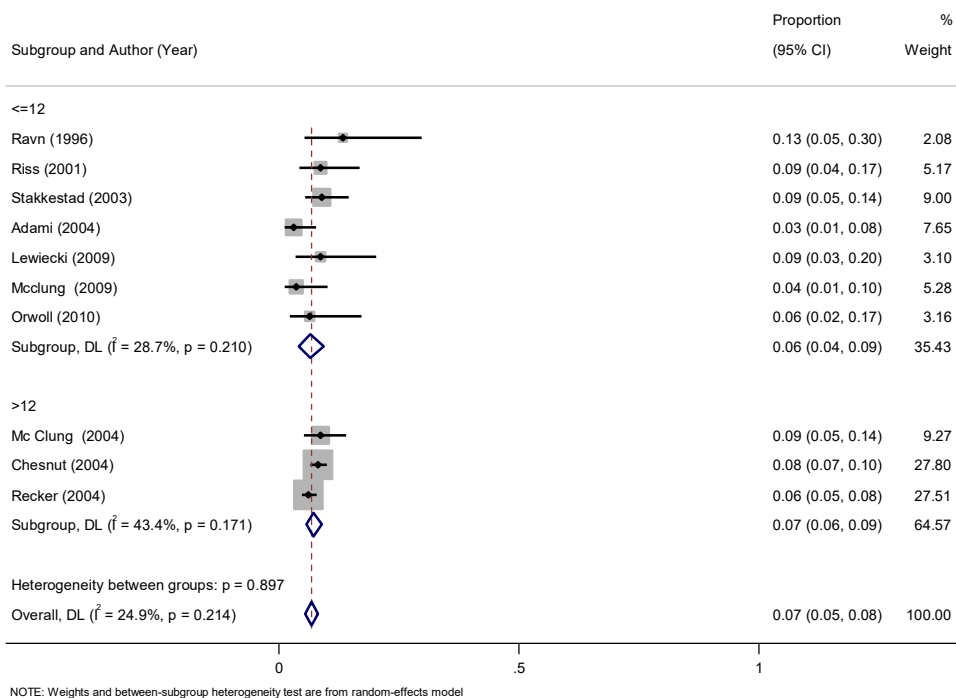
Πίνακας 15: Ιμπανδρονάτη συγκεντρωτικός πίνακας.



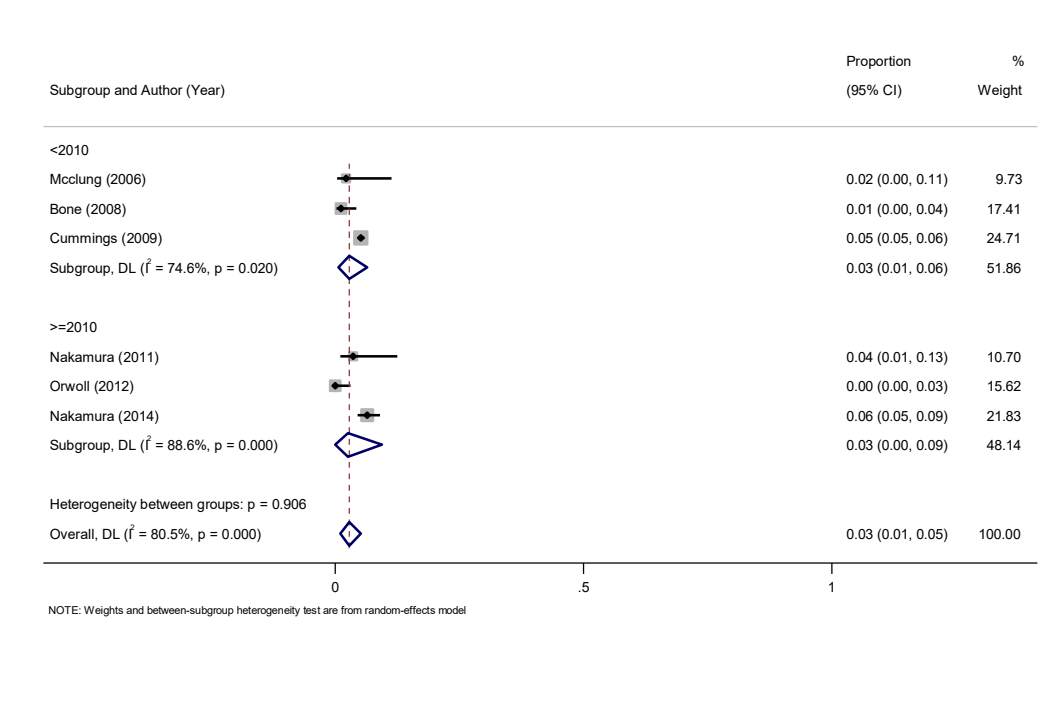
Πίνακας 16: Ιμπανδρονάτη πίνακας ηλικιακής υποομάδας (διάμεσος 65 έτη)



Πίνακας 17: Ιμπανδρονάτη πίνακας υποομάδας διάρκειας (διάμεσος 18 μήνες)

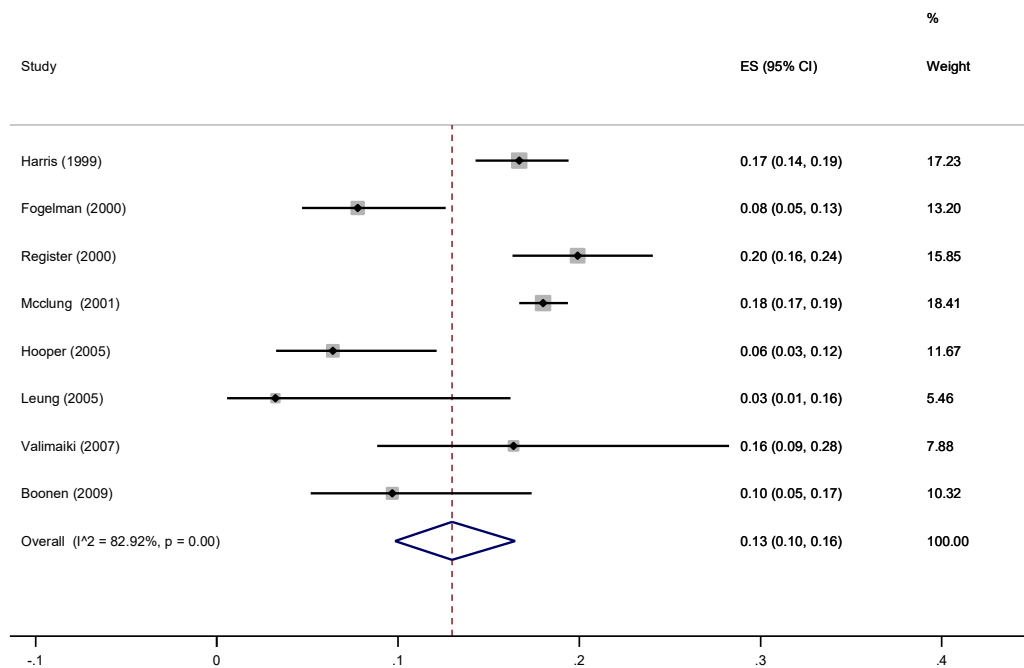


Πίνακας 18: Ιμπανδρονάτη πίνακας υποομάδας έτους δημοσίευσης (διάμεσος 2010)

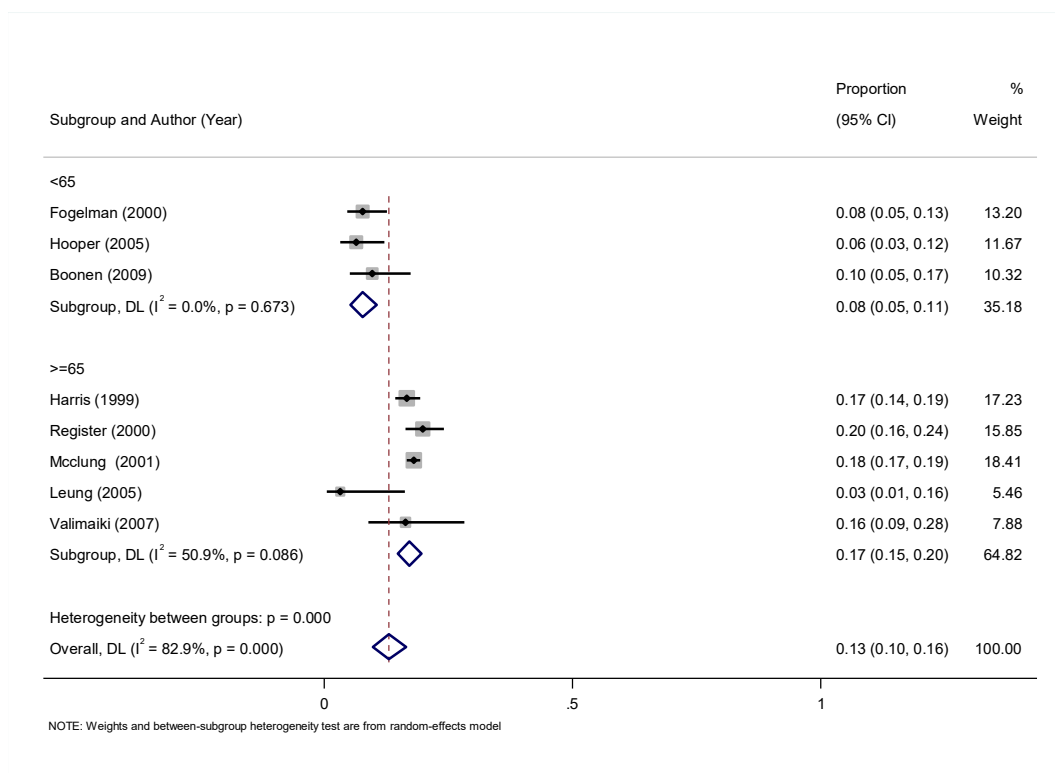


4.6.1.3. Ριζεδρονάτη

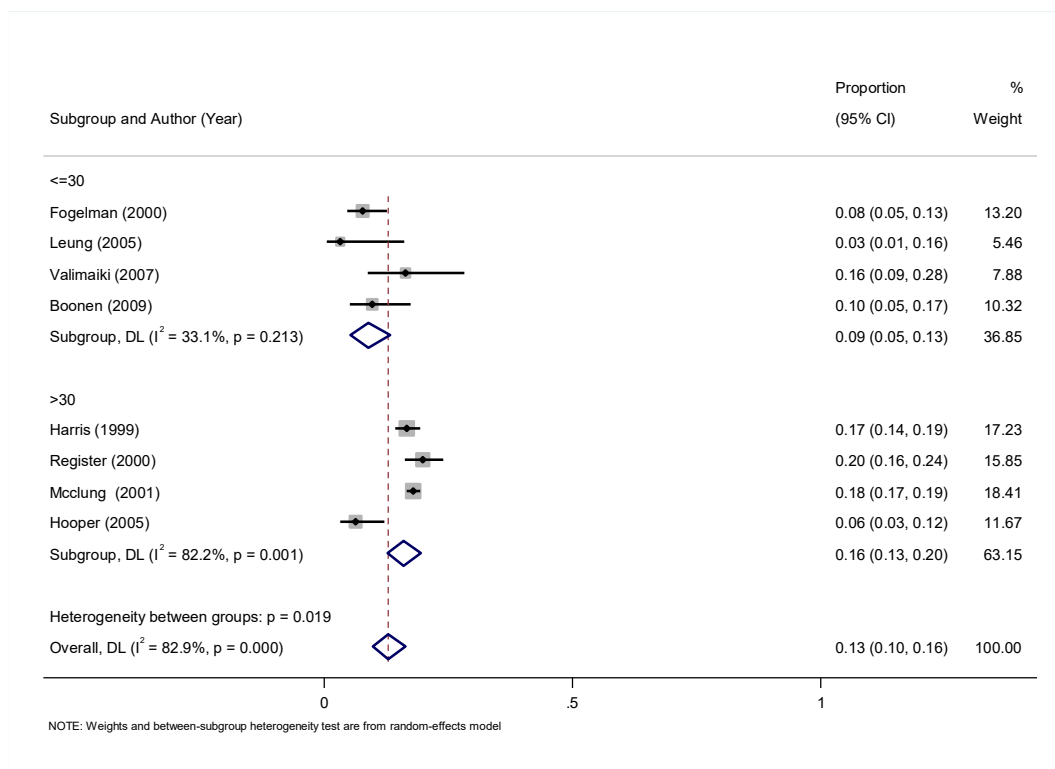
Πίνακας 19: Ριζεδρονάτη συγκεντρωτικός πίνακας



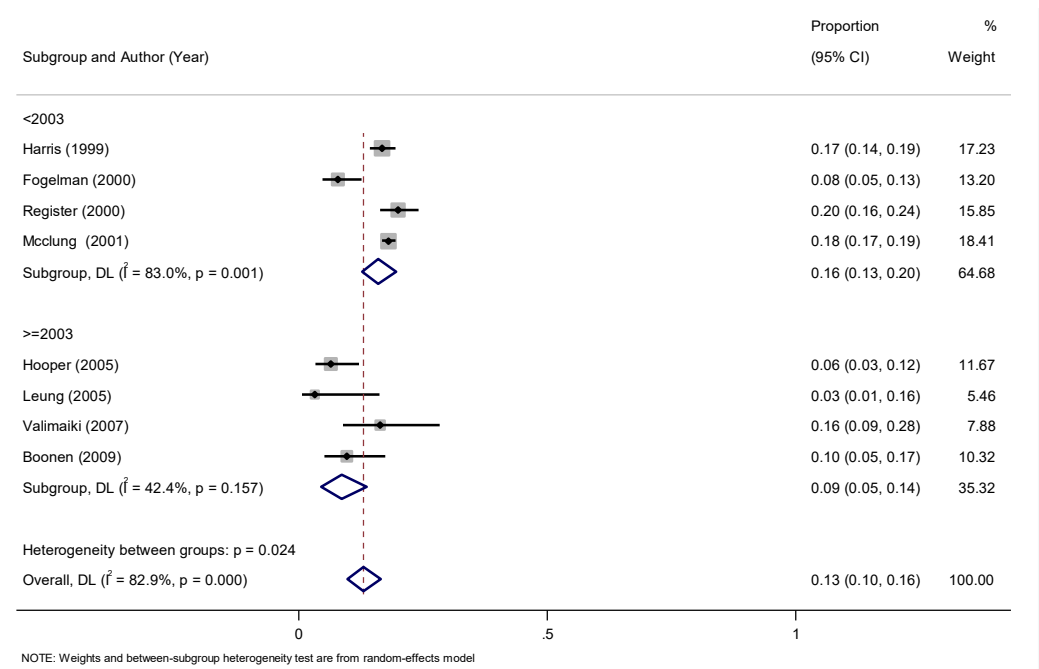
Πίνακας 20: Ριζεδρονατή πίνακας ηλικιακής υποομάδας (διάμεσος 65 έτη)



Πίνακας 21: Ριζεδρονατή πίνακας υποομάδας διάρκειας (διάμεσος 30 μήνες)

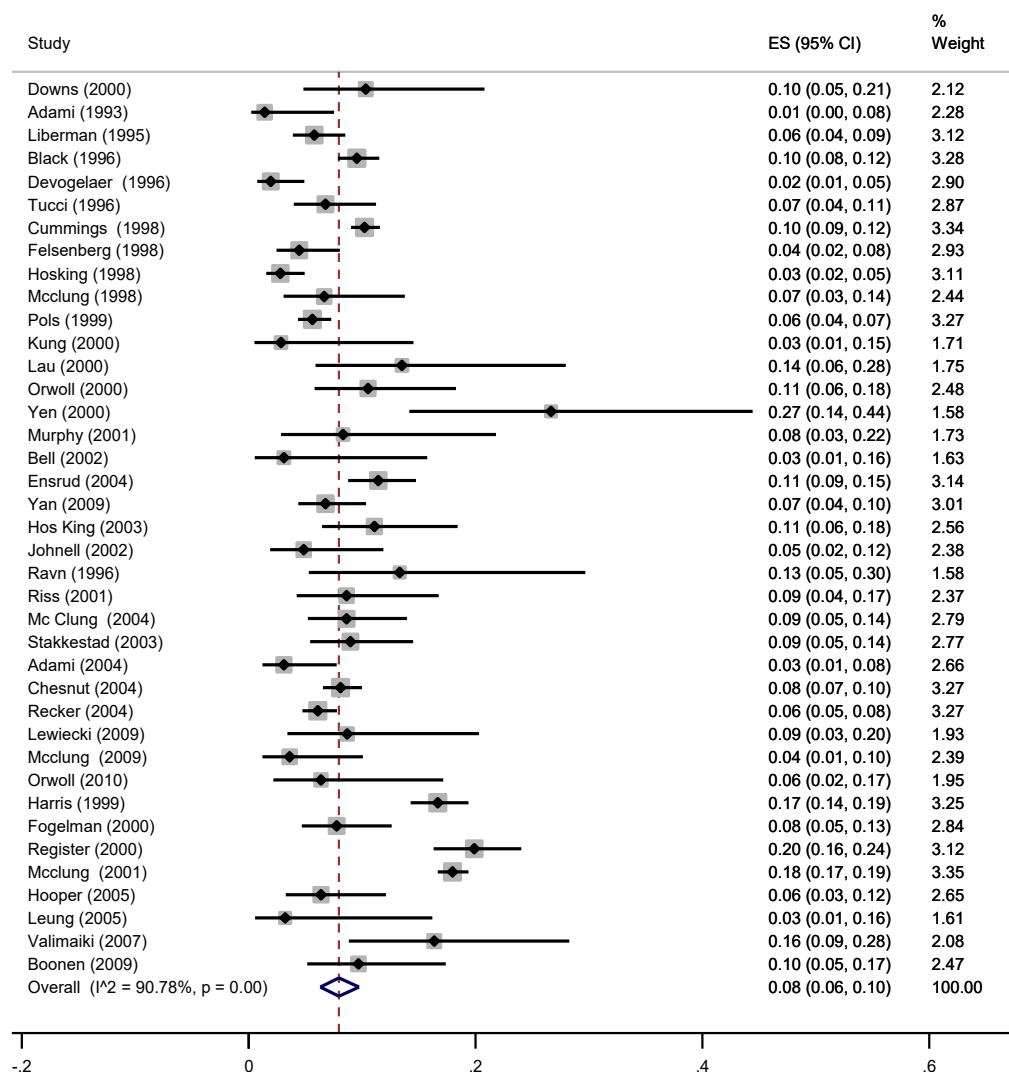


Πίνακας 22: Ριζεδρονάτη πίνακας υποομάδας έτους δημοσίευσης

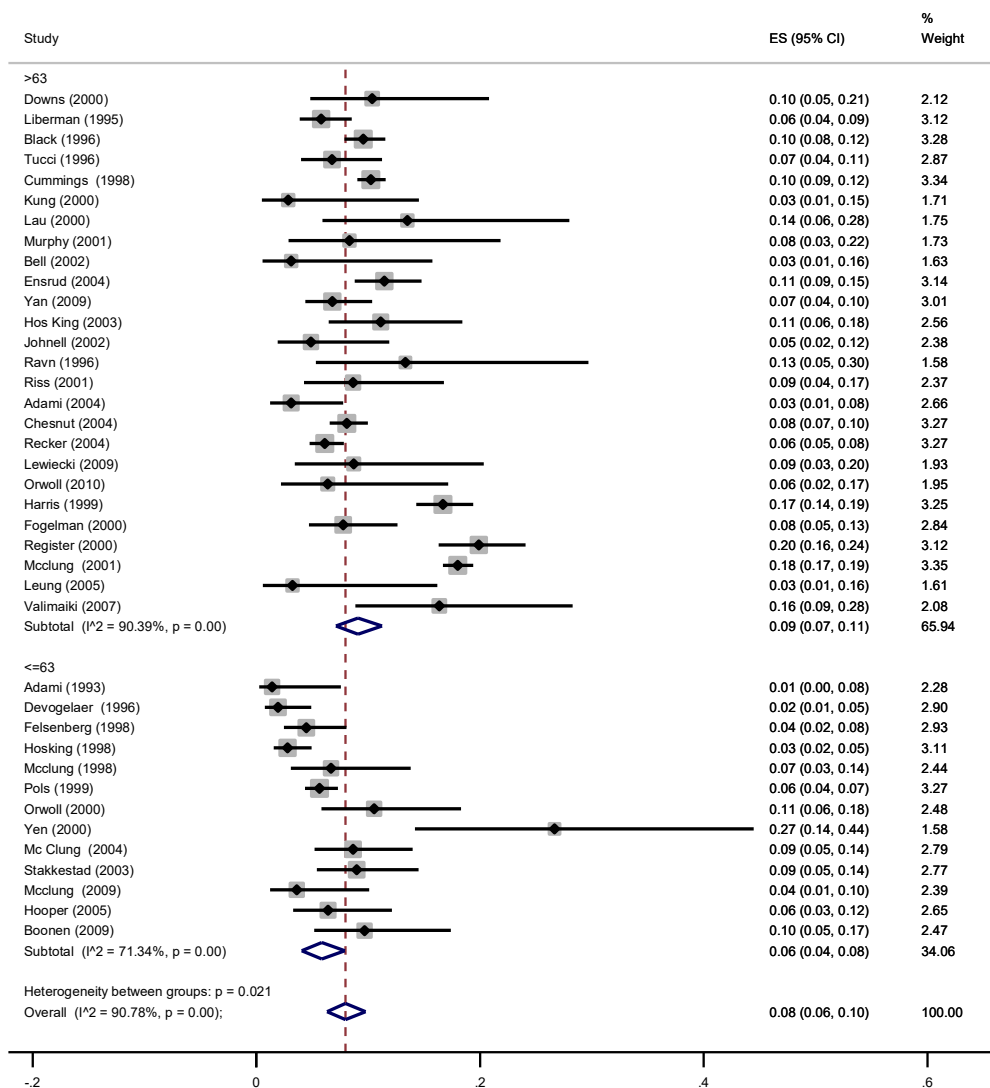


4.6.1.4. Διφωσφονικά

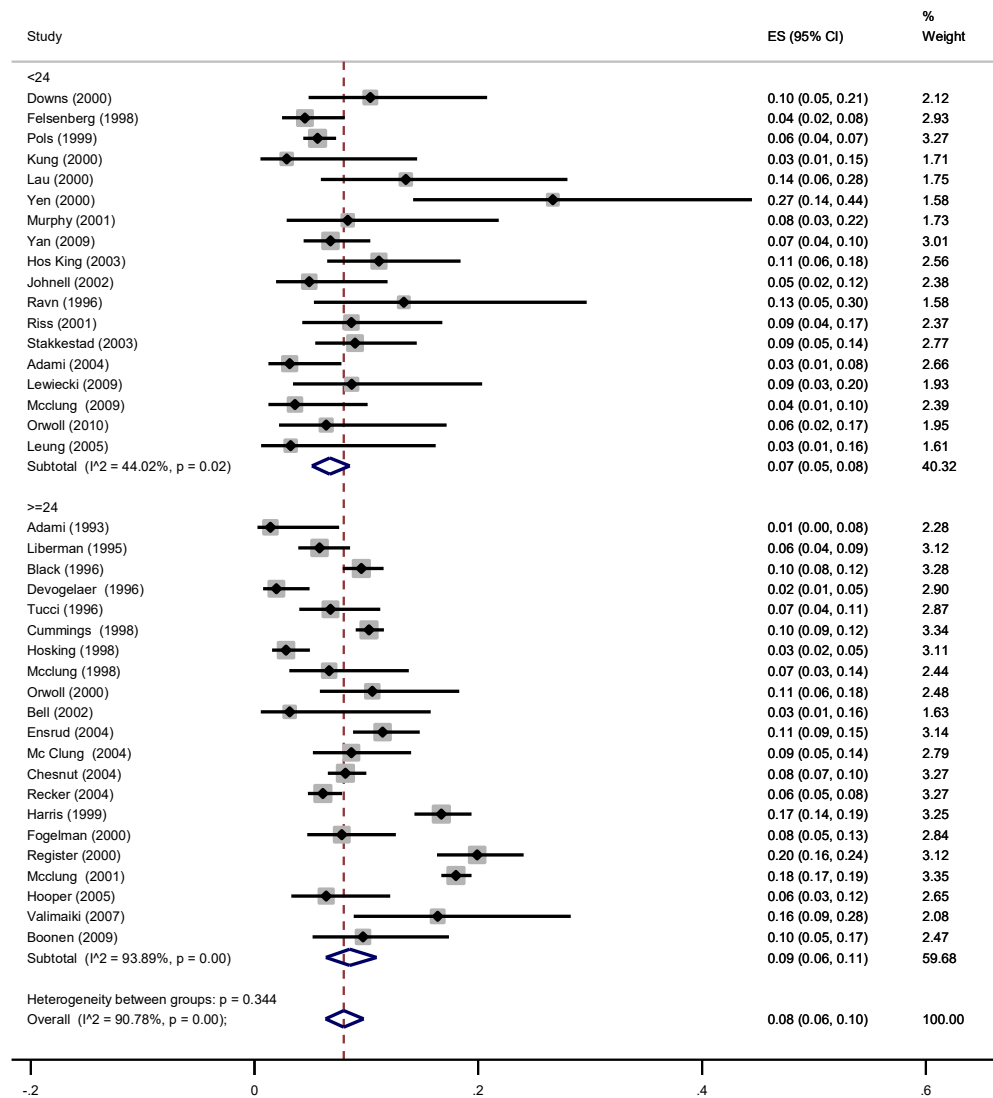
Πίνακας 23: Διφωσφονικά συγκεντρωτικός πίνακας



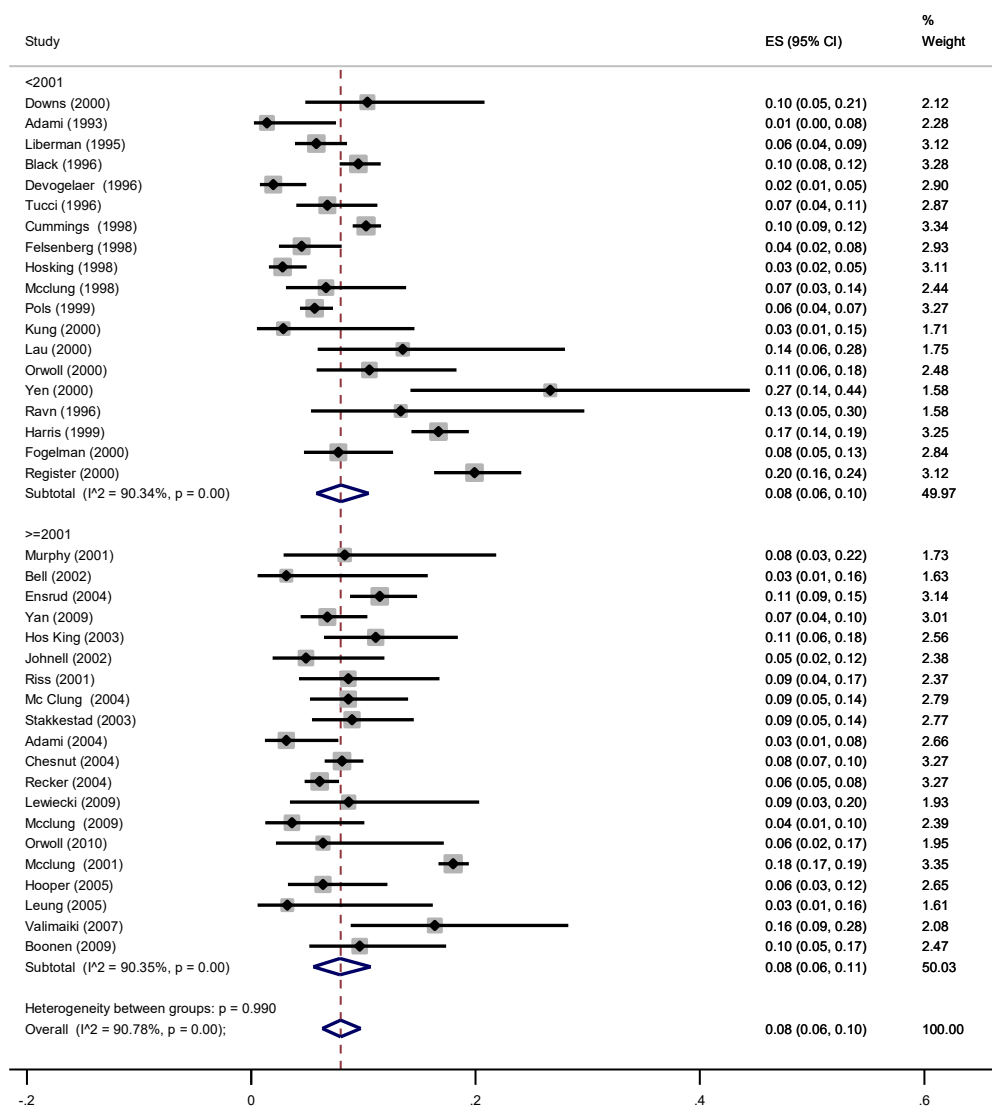
Πίνακας 24: Διφωσφονικά πίνακας ηλικιακής υποομάδας



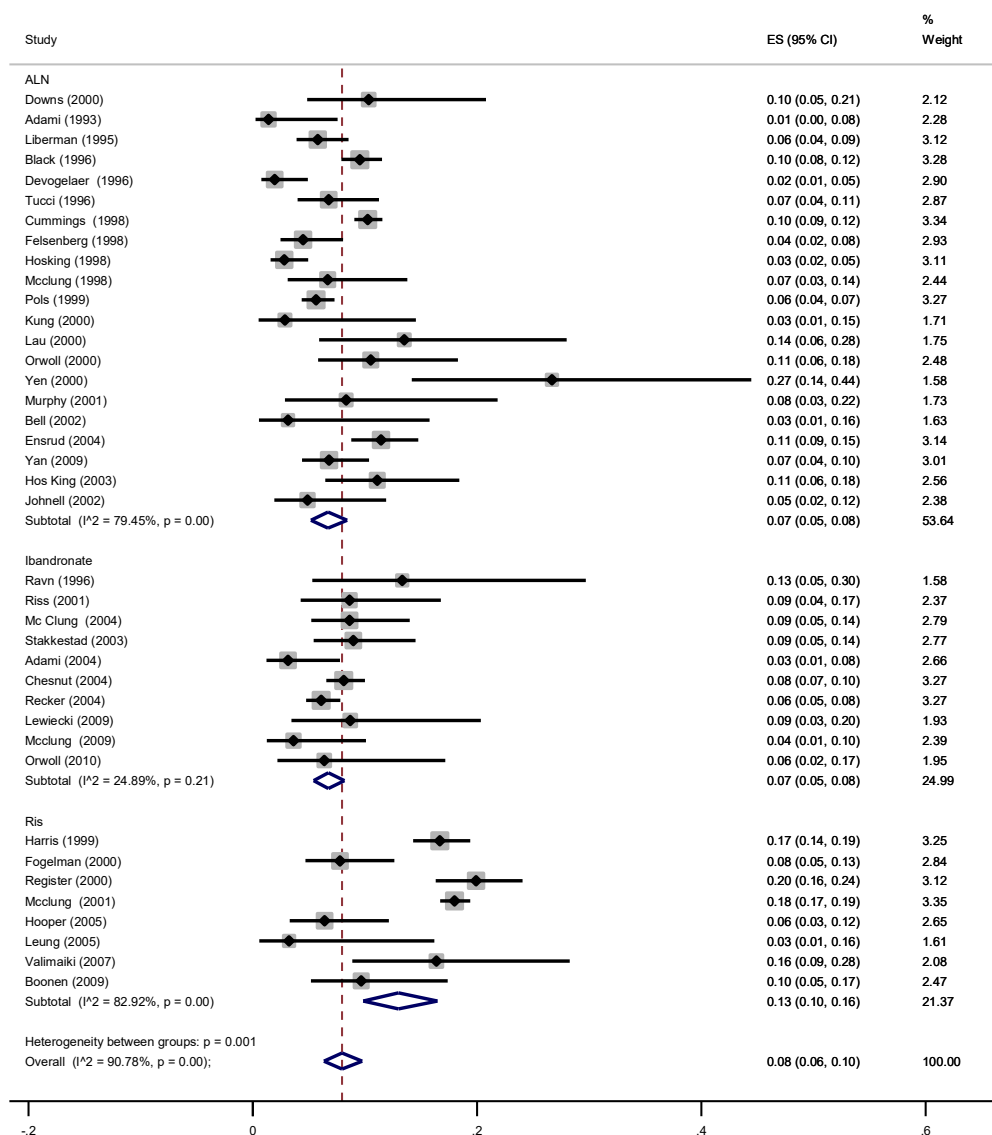
Πίνακας 25: Διφωσφονικά πίνακας υποομάδας διάρκειας



Πίνακας 26: Διφασφονικά πίνακας υποομάδας έτους δημοσίευσης.



Πίνακας 27: Διφωσφονικά πίνακας υποομάδας φαρμάκου



4.6.2 Υπενθύμιση ορισμών

Διάστημα εμπιστοσύνης 95%: Διάστημα τιμών μέσα στο οποίο είμαστε σίγουροι κατά 95% ότι βρίσκεται η παράμετρος που μας ενδιαφέρει (σε αυτή την περίπτωση τα ποσοστά placebo).

Ετερογένεια placebo: Τα ποσοστά placebo δεν είναι σταθερά στον πληθυσμό που μελετάμε, αλλά μεταβλητά λόγω διαφορετικών χαρακτηριστικών που έχει το κάθε άτομο μέσα σε αυτόν τον πληθυσμό (π.χ. όσοι είναι άνω των 60 εμφανίζουν διαφορετικό ποσοστό placebo σε σχέση με αυτούς που είναι κάτω των 60 οπότε το ποσοστό placebo σε όλο τον πληθυσμό δεν είναι το ίδιο). Όταν υπάρχει ετερογένεια placebo ουσιαστικά εκτιμάμε το αναμενόμενο ποσοστό (τη μέση τιμή) placebo.

4.6.3 Συμπεράσματα

Συνδυάζοντας όλες τις μελέτες των φαρμάκων μαζί (για την Αλενδρονάτη, Ιμπανδρονάτη και Ριζεδρονάτη) παρατηρήθηκε ετερογένεια όσο αφορά τα ποσοστά placebo. Η εκτίμηση του αναμενόμενου ποσοστού placebo, χρησιμοποιώντας όλες αυτές τις μελέτες είναι 8%. Ένα 95% διάστημα εμπιστοσύνης για το αναμενόμενο ποσοστό placebo είναι το (6% 10%).

Για την πρώτη ομάδα (ομαδοποίηση βάσει των φαρμάκων Αλενδρονάτη, Ιμπανδρονάτη, Ριζεδρονάτη) υπήρξαν τα εξής αποτελέσματα: Για τα φάρμακα Αλενδρονάτη και Ριζεδρονάτη παρατηρήθηκε ετερογένεια, ενώ για την Ιμπανδρονάτη παρατηρήθηκε ομοιογένεια. Συνεπώς, οι εκτιμήσεις για τα ποσοστά placebo για κάθε φάρμακο είναι: 7% για την Αλενδρονάτη (αναμενόμενο ποσοστό placebo), 7% για την Ιμπανδρονάτη (ποσοστό placebo) και 13% για την Ριζεδρονάτη (αναμενόμενο ποσοστό placebo). Τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης είναι: (5%,8%) Αλενδρονάτη, (5%,8%) Ιμπανδρονάτη, Ριζεδρονάτη (10%,16%). Από τις εκτιμήσεις αυτές φαίνεται διαισθητικά ότι υπάρχει διαφορά στα ποσοστά placebo μεταξύ της Ριζεδρονάτη και των άλλων δύο φαρμάκων η οποία θα μπορούσε να φτάσει και μέχρι 11% διαφορά (μεταξύ του ποσοστού placebo και του αναμενόμενου ποσοστού placebo, στην περίπτωση που συγκριθούν η Ιμπανδρονάτη με την Ριζεδρονάτη). Αντιθέτως η Αλενδρονάτη και η Ιμπανδρονάτη φαίνεται να μην έχουν μεγάλη διαφορά στα ποσοστά (το αναμενόμενο ποσοστό placebo της Αλενδρονάτη δεν φαίνεται να έχει μεγάλη διαφορά με το ποσοστό placebo της Ιμπανδρονάτης).

Εν συνεχεία, μελετήθηκαν οι ηλικιακές ομάδες (οι μελέτες χωρίστηκαν σε αυτές όπου ο μέσος όρος ηλικίας των συμμετεχόντων ήταν μεγαλύτερος των 63 ετών (ομάδα 1) και μικρότερος ή ίσος των 63 ετών (ομάδα 2)). Και στις δύο ομάδες υπήρξε ετερογένεια. Η εκτίμηση για την πρώτη ομάδα (με μέσο όρο ηλικίας άνω των 63 ετών) εκτιμήθηκε ότι είχε αναμενόμενο placebo ποσοστό 9% ενώ ένα 95% διάστημα εμπιστοσύνης για το αναμενόμενο ποσοστό placebo ήταν (7%,11%). Αντιστοίχως για την ομάδα κάτω των 63 ετών, το ποσοστό placebo εκτιμήθηκε ως 6% με διάστημα εμπιστοσύνης (4%,8%) (διαισθητικά μπορεί να υπάρχει μέχρι και διαφορά της τάξης του 7% μεταξύ των αναμενόμενων ποσοστών placebo μεταξύ των δύο ομάδων).

Για την ομάδα του έτους δημοσίευσης (πριν το 2001 (ομάδα 1) και μετά το 2001 (ομάδα 2)) και στις δύο ομάδες υπήρξε ετερογένεια. Η εκτίμηση για την πρώτη ομάδα εκτιμήθηκε ότι είχε αναμενόμενο placebo ποσοστό 8% ενώ ένα 95% διάστημα εμπιστοσύνης για το αναμενόμενο ποσοστό placebo ήταν (6%,10%). Αντιστοίχως για την δεύτερη ομάδα, το αναμενόμενο ποσοστό placebo εκτιμήθηκε ως 8% με διάστημα εμπιστοσύνης (6%,11%). Από αυτά τα στοιχεία υποδεικνύεται ότι οι δύο ομάδες δεν φαίνεται να διαφέρουν πολύ ως προς το αναμενόμενο ποσοστό placebo.

Τέλος για τις ομάδες που αφορούσαν τον χρόνο διάρκειας της μελέτης σε μήνες (κάτω των 24 μηνών (1^ο ομάδα) έναντι άνω των 24 μηνών (2^ο ομάδα)) υπήρξε επίσης ετερογένεια. Η εκτίμηση για την πρώτη ομάδα εκτιμήθηκε ότι είχε αναμενόμενο ποσοστό placebo 7% ενώ ένα 95% διάστημα εμπιστοσύνης για το αναμενόμενο ποσοστό placebo ήταν (5%,8%). Η εκτίμηση για τη δεύτερη ομάδα εκτιμήθηκε ότι είχε αναμενόμενο ποσοστό placebo 9% ενώ ένα 95% διάστημα εμπιστοσύνης για το αναμενόμενο ποσοστό placebo ήταν (6%,11%).

4.6.4 Σύγκριση ποσοστών placebo με άλλη μεθοδο

Διενεργήθηκε επίσης σύγκριση των ποσοστών placebo μεταξύ των ομάδων που αναφέρονται στις με βάσει το ίδιο το φάρμακο, την μέση ηλικία των συμμετεχόντων, το έτος δημοσίευσης και τη διάρκεια τους (αυτό υποδηλώνεται στα σημεία που λείπει ετερογένεια μεταξύ των ομάδων). Στις περιπτώσεις που είναι $p < 0.05$ δεχόμαστε ότι υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων. Συνδυάζοντας όλα τα φάρμακα μαζί μόνο οι ηλικιακές ομάδες (άνω και κάτω των 63) και οι ομάδες με βάσει τα φάρμακα φαίνεται να διαφέρουν σημαντικά.

4.6.5 Ανάλυση υποομάδων και διαστήματα εμπιστοσύνης

Η εν λόγω παράγραφος περιγράφει τα αποτελέσματα της ανάλυσης που προκύπτουν από τα διαγράμματα για κάθε φάρμακο ξεχωριστά με βάση τα δεδομένα της μετα-ανάλυσης. Τα αποτελέσματα των αναλύσεων αυτών έδωσαν τα εξής αποτελέσματα: Παρατηρείται ετερογένεια για τα ποσοστά placebo στην Αλενδρονάτη και της Ριζεδρονάτη χρησιμοποιώντας όλες τις μελέτες για το κάθε φάρμακο (χωρίς να γίνει κάποια ομαδοποίηση). Στην Ριζεδρονάτη υπήρξαν ομάδες με ετερογένεια και ομοιογένεια (π.χ στην περίπτωση των ομάδων που προκύπτουν βάσει του έτους δημοσίευσης). Ωστόσο, στην περίπτωση της Ριζεδρονάτη ορισμένες ομάδες είχαν πολύ λίγες μελέτες και αυτό μπορεί να επηρέασε τα αποτελέσματα. Σε τέτοιες περιπτώσεις (ή και στην περίπτωση που και οι δύο ομάδες ήταν ομοιογενείς), αναφέρεται ότι η σύγκριση των ποσοστών έγινε υποθέτοντας ετερογένεια και στις δύο ομάδες (βάσει της ετερογένειας μεταξύ των ομάδων). Στην περίπτωση της Αλενδρονάτης υπήρξε το ίδιο ζήτημα για τις ομάδες της ηλικίας και την ομάδα του έτους δημοσίευσης (δηλαδή να παρατηρείται ομοιογένεια στη μία ομάδα και ετερογένεια στην άλλη). Η μόνη περίπτωση στην Αλενδρονάτη που υπήρχε ετερογένεια και στις δύο ομάδες ήταν για τις ομάδες που βασίζονταν στην διάρκεια της μελέτης. Σε όλες τις περιπτώσεις η σύγκριση (βάσει της ετερογένειας μεταξύ των ομάδων) έγινε υποθέτοντας ετερογένεια και στις δύο ομάδες. Στην περίπτωση της Ιμπανδρονάτης αναφέρεται ότι παρά το ότι παρατηρείται ομοιογένεια, για κάθε ομάδα (βάσει της ηλικίας, έτος έκδοσης, διάρκεια μελέτης) η σύγκριση τους γίνεται

υποθέτοντας ότι υπάρχει ετερογένεια και στις δύο ομάδες (βάσει της ετερογένειας μεταξύ των ομάδων). Ορισμένες ομάδες της Ιμπαδρονάτης είχαν επίσης μικρό αριθμό μελετών.

Πιο συγκεκριμένα:

Στην περίπτωση της Αλενδρονάτη για τις δύο ηλικιακές ομάδες προκύπτουν εκτιμήσεις: 5% αναμενόμενο ποσοστό placebo (ετερογένεια) για τους κάτω($\leq$) των 64 χρονών έναντι ποσοστό placebo 9% για τους άνω των 64 (ομοιογένεια). Τα αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης είναι (4%,7%) έναντι (8%,10%). Σε αυτήν την περίπτωση υποδεικνύεται ότι υπάρχει μία σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων (υπό την έννοια ότι τα ποσοστά placebo της μιας ομάδας βρίσκονται σε διαφορετικό διάστημα εμπιστοσύνης απ' ότι τα αναμενόμενα ποσοστά placebo της δεύτερης ομάδας).

Στην περίπτωση της Αλενδρονάτη για τις δύο ομάδες που δημιουργούνται βάσει του αν οι μελέτες διήρκεσαν λιγότερο από 24 μήνες (1^η ομάδα) ή περισσότερο ($\geq$) από 24 μήνες (2^η ομάδα) παρατηρούνται τα παρακάτω. Και στις δύο ομάδες υπάρχει ετερογένεια. Το 95% του διαστήματος εμπιστοσύνης για το αναμενόμενο ποσοστό placebo για την πρώτη ομάδα είναι το (0.05,0.10) ενώ για το αναμενόμενο ποσοστό placebo της δεύτερης ομάδας είναι (0.04,0.09).

Για την Αλενδρονάτη, για τις υποομάδες που προκύπτουν από την ημερομηνία έκδοσης της εργασίας (πριν το 2000 (ομάδα 1) και μετά($\geq$) το 2000 (ομάδα 2)) παρατηρούνται τα παρακάτω. Ετερογένεια στο ομάδα 1 και ομοιογένεια στο ομάδα 2. Τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τις δύο ομάδες ήταν (0.07,0.12) και (0.04,0.08).

Για την Ριζεδρονάτη, για τις ηλικιακές ομάδες προκύπτουν τα εξής αποτελέσματα. Για την Ριζεδρονάτη και οι δύο ομάδες παρατηρήθηκε ότι είναι ομοιογενείς. Για την ομάδα με μέσο όρο ηλικίας κάτω των 65 έχουμε για το ποσοστό placebo το 95% διάστημα εμπιστοσύνης. (0.05,0.11) ενώ για την άλλη ομάδα το ποσοστό placebo κυμαίνεται βάσει του 95% διάστημα εμπιστοσύνης. στο (0.15,0.20). Διαισθητικά φαίνεται ότι μπορεί να υπάρχει μεγάλη διαφορά στα ποσοστά placebo μεταξύ των δύο ομάδων.

Για την Ριζεδρονάτη, για τις ομάδες που προκύπτουν βάσει της διάρκειας των μελετών προκύπτουν τα παρακάτω αποτελέσματα. Η ομάδα με τις μελέτες που διήρκεσαν άνω των 30 μηνών εμφανίζει ετερογένεια. Η άλλη ομάδα εμφανίζει ομοιογένεια. 95% διαστήματα εμπιστοσύνης είναι τα (0.13,0.20) και (0.05,0.13) αντίστοιχα.

Για την Ριζεδρονάτη, για τις υποομάδες που προκύπτουν από την ημερομηνία έκδοσης της εργασίας (πριν το 2003 (ομάδα 1) και μετά το 2003 (ομάδα 2)) παρατηρούνται τα εξής. Ετερογένεια στην ομάδα 1 και ομοιογένεια στην ομάδα 2 για την Ριζεδρονάτη. Τα αντίστοιχα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης είναι τα (0.13,0.20) και (0.05,0.14).

Με παρόμοιο τρόπο, μπορούν να επεξηγηθούν τα αποτελέσματα για την Ιμπανδρονάτη. Για όλες τις ομάδες στην περίπτωση της Ιμπανδρονάτης υπάρχει ομοιογένεια.

4.6.6 Ανάλυση υποομάδων και σύγκριση ποσοστών

Με βάση το τεστ που πραγματοποιήθηκε (ετερογένεια μεταξύ των ομάδων), και υποθέτοντας ετερογένεια ακόμα και για τις ομάδες που έβγαιναν ομοιογενείς, όλες οι υποομάδες φαίνεται να διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους για την Ριζεδρονάτη. (Υπενθυμίζεται ότι σε όσες περιπτώσεις στη μία ομάδα υπήρχε ετερογένεια και στο άλλο ομοιογένεια η ανάλυση γινόταν υποθέτοντας ετερογένεια και στις δύο ομάδες). Για την Ιμπανδρονάτη κρίθηκε ότι δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ των υποομάδων και των τριών ομάδων (υποθέτοντας ετερογένεια και στις δύο ομάδες). Για την Αλενδρονάτη οι διαφορές μεταξύ των ηλικιακών ομάδων και οι διαφορές μεταξύ των ομάδων βάσει της ημερομηνίας έκδοσης διέφεραν σημαντικά. Εδώ χρειάζεται η εξής υπενθύμιση, ότι αν η μία ομάδα (π.χ. πριν το 2001 και μετά το 2001) φαίνεται να έχει ετερογένεια και το άλλο ομοιογένεια, αν δεχτούμε αυτά τα αποτελέσματα δεν έχει ιδιαίτερο νόημα να γίνει κάποιος έλεγχος υπόθεσης. Οι συγγραφείς της εργασίας σε αυτές τις περιπτώσεις έχουν υποθέσει ετερογένεια σε όλες τις ομάδες (random effects model) και υπο αυτές τις συνθήκες έχουν βρει μια σημαντική διαφορά.

4.7 Παρουσίαση των αποτελεσμάτων

Αλενδρονάτη: παρατηρείται ετερογένεια για τα ποσοστά placebo χρησιμοποιώντας όλες τις μελέτες. Ετερογένεια παρατηρείται για όλες τις υποομάδες (ηλικία, έτος, διάρκεια) της επίσης.

Ιμπανδρονάτη: παρατηρείται ομοιογένεια, όμως όλες οι εκτιμήσεις που παρουσιάζονται έχουν πραγματοποιηθεί υποθέτοντας ότι υπάρχει ετερογένεια.

Ριζεδρονάτη: παρατηρείται ετερογένεια για τα ποσοστά placebo χρησιμοποιώντας όλες τις μελέτες που αναφέρθηκαν σε αυτήν. Στην Ριζεδρονάτη υπήρχαν υποομάδες με ετερογένεια και ομοιογένεια (π.χ. στην ηλικιακή ομάδα άνω των 65 υπήρχε ομοιογένεια και στην κάτω των 65 υπήρχε ετερογένεια). Τα αποτελέσματα όμως μπορεί να έχουν επηρεαστεί από το γεγονός ότι υπήρχαν πολύ λίγες μελέτες (3 μελέτες στην ηλικιακή ομάδα άνω των 65 ετών).

4.7.1. Εκτιμήσεις για τα ποσοστά placebo

Οι εκτιμήσεις για τα ποσοστά placebo για κάθε φάρμακο είναι:

- 7% για την Αλενδρονάτη (αναμενόμενο ποσοστό placebo).

- 7% για την Ιμπαδρονάτη (αναμενόμενο ποσοστό placebo παρά το ότι παρατηρήθηκε ομοιογένεια)
- 13% για την Ριζεδρονάτη (αναμενόμενο ποσοστό placebo).

Από τις εκτιμήσεις φαίνεται ότι υπάρχει διαφορά στα ποσοστά placebo μεταξύ της Ριζεδρονάτη και των άλλων δύο φαρμάκων που θα μπορούσε να φτάσει έως 11%. Αντιθέτως Αλενδρονάτη, Ιμπαδρονάτη, φαίνεται ότι δεν έχουν διαφορά.

4.7.2. Εξέταση υποομάδων ως προς το ερευνητικό ερώτημα

Αλενδρονάτη

- 5% ποσοστό placebo για τους κάτω των 64.
- 9% για τους άνω των 64.

Τα αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης είναι: (4%, 7%), (8%, 10%) (δηλαδή οι άνω των 64 έχουν μεγαλύτερα ποσοστά placebo).

Σε αυτή την περίπτωση υποδεικνύεται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων. Για τις υπόλοιπες υποομάδες, δεν φάνηκε από τα διαστήματα εμπιστοσύνης να προκύπτει κάποιο παρόμοιο συμπέρασμα. Ο λόγος είναι ότι ο αριθμός των μελετών είναι μικρός, αλλά και δεν μπορούμε να συγκρίνουμε μία σταθερή επίδραση ομοιογένεια με μία αναμενόμενη (ετερογένεια). Αυτό δεν σημαίνει ότι δεν μπορεί να υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των υποομάδων, αλλά λόγω του μικρού αριθμού των μελετών είναι δύσκολο να επιβεβαιωθεί.

4.8 Ερμηνεία των αποτελεσμάτων

Αν και δεν έγινε σύγκριση κατά τον στατιστικό έλεγχο του ποσοστού των ατόμων που εγκατέλειψαν την μελέτη λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών στην ομάδα ελέγχου με την ομάδα του ενεργού φαρμάκου, αντιλαμβάνεται κανείς κατά τον έλεγχο των διφωσφονικών φαρμάκων ότι τα ποσοστά είναι παρόμοια αριθμητικά.

Σε μελέτες που υπήρχαν δεδομένα και για το είδος των ανεπιθύμητων ενεργειών είναι εντυπωσιακό ότι οι παρενέργειες στην ομάδα ελέγχου είναι κυρίως γαστρεντερικές διαταραχές και μυοσκελετικά άλγη. Αυτό υποδηλώνει την παρουσία του φαινομένου placebo στην ομάδα ελέγχου. Όπως αναφέρθηκε νωρίτερα το αναμενόμενο ποσοστό placebo χρησιμοποιώντας όλες τις μελέτες είναι 8% με 95% διάστημα εμπιστοσύνης από 6% έως 10%.

Κατά τον έλεγχο όλων των μελετών δεν προέκυψαν διαφορές στο αναμενόμενο ποσοστό placebo με βάση το έτος δημοσίευσης (πριν ή μετά το 2000), πράγμα που είναι αναμενόμενο.

Κατά τον έλεγχο όλων των μελετών με βάση το χρόνο διάρκειας της μελέτης σε μήνες (κάτω των 24 μηνών και άνω των 24 μηνών), παρατηρείται μικρή διαφορά (7%

έναντι 9%), με τις μελέτες με διάρκεια άνω των 24 μηνών να έχουν μεγαλύτερο αναμενόμενο ποσοστό placebo (Όσο αυξάνει η διάρκεια της μελέτης, τα ποσοστά εγκατάλειψης στην ομάδα ελέγχου αυξάνονται).

Τέλος, κατά των έλεγχου όλων των μελετών με βάση την ηλικία (μέσος όρος ηλικίας μεγαλύτερος ή ίσος και μικρότερος των 63 ετών), παρατηρείται διαφορά στο αναμενόμενο ποσοστό placebo έως και 7% με βάση τα διαστήματα εμπιστοσύνης, με τα άτομα ηλικίας άνω των 63 ετών να έχουν μεγαλύτερα ποσοστά placebo.

Αυτό συμβαδίζει με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, αν και οι αναφορές και οι μελέτες είναι περιορισμένες.^[3]

Η εξήγηση που μπορεί κάποιος να δώσει περιλαμβάνει ψυχικούς και οργανικούς παράγοντες.

Με την πάροδο της ηλικίας τα ποσοστά κατάθλιψης αυξάνονται, τα οποία σε συνδυασμό με άγχος και το φόβο θανάτου δημιουργούν ένα αίσθημα ανημποριάς και καθιστούν το άτομο πιο ευάλωτο στο φαινόμενο placebo.

Η παρουσία νευροεκφυλιστικών παθήσεων (Parkinson, Alzheimer) σε συνδυασμό με την κατάθλιψη αυξάνει την πιθανότητα.

Το κύριο σύμπτωμα της κατάθλιψης στους ηλικιωμένους ασθενείς είναι η αυξημένη επισκεψιμότητα στους παρόχους υγείας για διάφορα συμπτώματα που δεν ανταποκρίνονται σε κάποια συγκεκριμένη νόσο. Η έλλειψη εμπιστοσύνης και αισθήματος ασφάλειας ως προς την αντιμετώπισή τους είναι ένας επιπλέον λόγος.

Η παρουσία χρόνιων παθήσεων, χρόνιου πόνου, επιβαρύνει επίσης με την πάροδο του χρόνου το αίσθημα του φόβου και της έλλειψης ασφάλειας.

Η παρουσία ανεπιθύμητων ενεργειών από τα φάρμακα με επιπλέον την αλληλεπίδραση τους ιδίως σε πολυφαρμακεία, αυξάνει την πιθανότητα προηγούμενων αρνητικών εμπειριών. Τέλος τα αρνητικά κοινωνικά στερεότυπα ως προς τη γήρανση επηρεάζουν τον ψυχισμό και το αίσθημα αυτοπεποίθησης του ηλικιωμένου ατόμου.

Τα αποτελέσματα της μετά-ανάλυσης ως προς τα ποσοστά placebo και ιδιαίτερα στην ηλικιακή ομάδα άνω των 65 ετών, θα πρέπει να ληφθούν σοβαρά υπόψη από τους επαγγελματίες υγείας για την καλύτερη διαχείριση των ασθενών. Επίσης ο σχεδιασμός μελετών θα πρέπει να περιλαμβάνει περισσότερο την ηλικιακή αυτή ομάδα, έχοντας υπόψη τις ιδιαιτερότητες της.

Βιβλιογραφία

- [1] Dolgin E. Fluctuating baseline pain implicated in failure of clinical trials. *Nat. Med.* 2010, 16:1053.
- [2] Weiner K., Colloca L. , Enck P. Placebo effects in psychiatry, mediators and moderator. *Lancet Psychiatry* 2015; 2 : 246-257.
- [3] Rosenzweig P., Brohier S. ,Zipfel L. The placebo effect in healthy volunteers: influence of experimental conditions on the adverse events profile during phase I studies. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1993; 54: 578-583.
- [4] Häuser W., Sarzi-Puttini P., Tölle Te., Wolfe F. Placebo and nocebo responses in randomized controlled trials of drugs applying for approval for fibromyalgia syndrome treatment: systematic review and meta-analysis. *Clin. Exp. Rheumatol* 2012; 30: suppl 74: 78-87.
- [5] Rief W., Avorn J., Barsky Aj. Medication - attributed adverse effects in placebo groups: implications for assessment of adverse effects. *Arch. Intern. Med.* 2006; 166: 155-160.
- [6] Freeman, Setal. Distinct neural representations of placebo and nocebo effects. *Neuroimage* 2015; 112: 197-207.
- [7] Tracey I. Getting the pain you expect. Mechanisms of placebo, nocebo and reappraisal effects in humans. *Nature Med.* 2010; 16: 1277-1283.
- [8] Palermo S., Benedetti F., Costa T., Amazio M. Pain anticipation: an activation like hood estimation meta-analysis of brain imaging studies. *Hum. brain Mapp.* 2015; 36: 1640-1661.
- [9] Labar K.S., Gatenby J.C., Gore J.C., Leboux J.E., Phelps E. A human amygdala activation during conditioned fear acquisition and extinction: a mixed-trial fMRI study. *Neuron* 1998; 20: 937-945.
- [10] Benedetti F., Amanzio M., Vighetti S., Astegiano G. The biochemical and neuroendocrine bases of the hyperalgesic nocebo effect. *J. Neurosci* 2006; 26: 1214-1222.
- [11] Benedetti F., Amanzio M., Casadio C., Oliaro A., Maggi G. Blockade of nocebo hyperalgesia by the cholecystocynic antagonist proglumide. *Pain* 1997; 71:135-140.
- [12] Luparello T. J., Leist N., Lourie C. H., Sweet P. The interaction of psychologic stimuli and pharmacologic agents on airway reactivity in asthmatic subjects. *Psychosom. Med.* 1970; 32: 509-513.
- [13] Taddio A., Shah V., Gilbert-MacLeod C., Katz J. Conditioning and hyperalgesia in newborns exposed to repeated heel lances. *JAMA* 2002; 288: 857-861.

- [14] Kamen C., Tejani M. A., Chandwami K., et al. Anticipatory nausea and vomiting due to chemotherapy. *Eur. J. Pharmacol.* 2014; 722: 172-179.
- [15] Vögtle E., Barke A., Kröner-Herwig B. Nocebo hyperalgesia induced by social observational learning. *J. Pain* 2013; 154: 1427-1433.
- [16] Kirchhof J., Petrakova L., Brinkhoff A., et al. Learned immunosuppressive placebo responses in renal transplant patients. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 2018; 115: 4223-4227.
- [17] Matthews A., Herrett E., Gasparrini A., et al. Impact of statin related media coverage on use of statins: interrupted time series analysis with UK primary care data. *BMJ* 2016; 353: 3283.
- [18] Petersen G. L., Finnerup N. B., Groesen K. Expectations and positive emotional feelings accompany reductions in ongoing and evoked neuropathic pain following placebo interventions. *Pain* 2014; 155: 2687-2698.
- [19] Linde K., Witt C. U., Streng A., et al. The impact of patient expectations on out-comes in four randomized controlled trials of acupuncture in patients with chronic pain. *Pain* 2007; 128: issue 3: 264-271.
- [20] Wartolowska K., Judge A., Hopewell S., et al. Use of placebo controls in the evaluation of surgery: systematic review. *BMJ* 2014; 348: g3253.
- [21] O' Connor A. M., Pennie R. A., Dales R.E. Framing effects on expectations, decisions, and side effects experienced: the case of influenza immunization. *J. Clin. Epidemiol.* 1996; 49: 1271-1276.
- [22] Rezk M. F., Pieper B. Treatments outcomes with biosimilars: be aware of the nocebo effect. *Rheumatol. Ther.* 2017; 4: 209-218.
- [23] Ringe J. D., Möller G. Differences in persistence, safety and efficacy of generic and original branded once weekly bisphosphonates in patients with postmenopausal osteoporosis: 1-year results of a retrospective patient chart review analysis. *Rheumatol. Int.* 2009; 30: 213-221.
- [24] Svedbom A., Hernlund E., Ivergård J., et al. Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. *Arch. Osteoporos.* 2013; 8(1-2): 137.
- [25] Cosman F., de Beur S. J., Le Boff M. S., et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos. Int.* 2014; 25(10): 2359-2381.
- [26] Howe T. E., Shea B., Dawson L. J., et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011.

- [27] Yates J. A meta-analysis characterizing the dose-response relationships for three oral nitrogen-containing bisphosphonates in postmenopausal women. *Osteoporosis Int.* 2013; 24(1): 253-262.
- [28] Zhang J., Wang R., Zhao Y. L. et al. Efficacy of intravenous zoledronate acid in the prevention and treatment osteoporosis a meta-analysis. *Asian Pac. J. Trop. Med.* 2012; 5(9) :743-748.
- [29] Crandall C. J., Newberry S. J., Diamant A., et al. Comparative effectiveness of pharmacologic treatments to prevent fractures: an updated systematic review. *Ann Intern. Med.* 2014; 161(10): 711.
- [30] Freemantle N., Cooper C., Dier-Perez A. Results of indirect and mixed treatment comparison of fracture efficacy for osteoporosis treatments: a meta-analysis. *Osteoporos. Int.* 2013; 24(1): 209-217.
- [31] Fedele S., Porter S. R., D'Aiuto F., Aljohani S., et al. Nonexposed variant of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a case series. *Am. J. Med.* 2010; 123(11): 1060.
- [32] Bone H. G., Hosking D., Devogeloier J. P. et al. Ten years experience with Alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350(12): 1189.
- [33] Mellström D. D., Sorensen O. H., Goemaere S., et al. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif. Tissue Int.* 2004; 75(6): 462.
- [34] Black D. M., Reid I. R., Boonsen S., et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the Horizon-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J. Bone Miner. Res.* 2012; 27(2): 243.
- [35] Fink H. A., MacDonald R., Forte M. L. et al. Long-term drug therapy and drug and discontinuations and holidays for osteoporosis fracture prevention: a systematic review. *Ann. Intern. Med.* 2019; 171(1): 37.
- [36] Cook D. J., Sackett D. L., Spitzer W. O. Methodologic guidelines for systematic reviews of randomized controlled trials in health care from Postdam consultation on meta-analysis. *J. Clin. Epidemiol.* 1995; 48:167-171.
- [37] Kelepouris N., Harper K. D. Severe osteoporosis in men. *Ann. Intern. Med.* 1995; 123(6):452.
- [38] Von Friesendorff M., McGuigan F. E., Besjakov J., Akesson K. Hip fracture in men survival and subsequent. *J. Am. Geriatric Soc.* 2011; 59(5):806-813.

- [39] Fink H. A., Ewing S. K., Ensrud E. et al. Association of testosterone and estradiol deficiency with osteoporosis and rapid bone loss in older men. *J. clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91(10):3908-3915.
- [40] Khosia S., Melton L. J., et al. Relationship of serum sex steroid levels to longitudinal changes in bone density in young versus elderly men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86(8):3555-3561.
- [41] Ucer S., et al. The Effects of Aging and Sex Steroid Deficiency on the Murine Skeleton Are Independent and Mechanistically Distinct. *J. Bone Mineral Res.* 2017; 32(3):560-574.
- [42] Sjoblom S., Suuronen J., et al. Relationship between postmenopausal osteoporosis and the components of clinical sarcopenia. *Maturitas* 2013; 75: 175-180.
- [43] Kirk B., Mooney K. et al. Effects of exercise and whey protein on muscle mass, fat mass, myoelectrical muscle fatigue and health-related quality of life in older adults: a secondary analysis of the Liverpool Hope University-Sarcopenia Ageing Trial (LHU-SAT). *Eur J Appl Physiol* 2020 Feb;120(2):493-503.
- [44] Silverman S., Gold T. L. Compliance and persistence with osteoporosis therapies. *Current Rheumatology Report* 2008; 10(2): 118-122
- [45] Liel L., Castel H. Impact of subsidizing effective anti-osteoporotic drugs on compliance with management in patients following low impact fractures. *Osteoporosis International* 2003; 14:490-495.
- [46] Karter J. A. et al. New prescription medication gaps: a comprehensive measure of adherence to new prescriptions. *Health Serv Res* 2009; 44: 1445-1448.
- [47] Fifield J. Tennen H. et al. Depression and the long-term risk of pain, fatigue, and disability in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998 Oct; 41(10):1851-1857.
- [48] Osterberg L., Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med.* 2005 Aug 4; 353(5): 487-497.
- [49] Groves M., Muskin P. Psychological Responses to Illness. *The American Psychiatric Association Publishing Textbook of Psychosomatic Medicine and Consultation.* 2018 p.53.
- [50] Claxton J. A., Cramer J., Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. 2001 Aug; 23(8): 1296-1310.
- [51] Mitsikostas D. D. et al. Nocebo in fibromyalgia: meta-analysis of placebo-controlled clinical trials and implications for practice. *Eur J Neurol.* 2012 May; 19(5): 672-680.

- [52] Kanis J.A., Oden A., Johansson H. et al. FRAX and its applications to clinical practice. Bone 2009; 44:734.
- [53] <http://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100253>