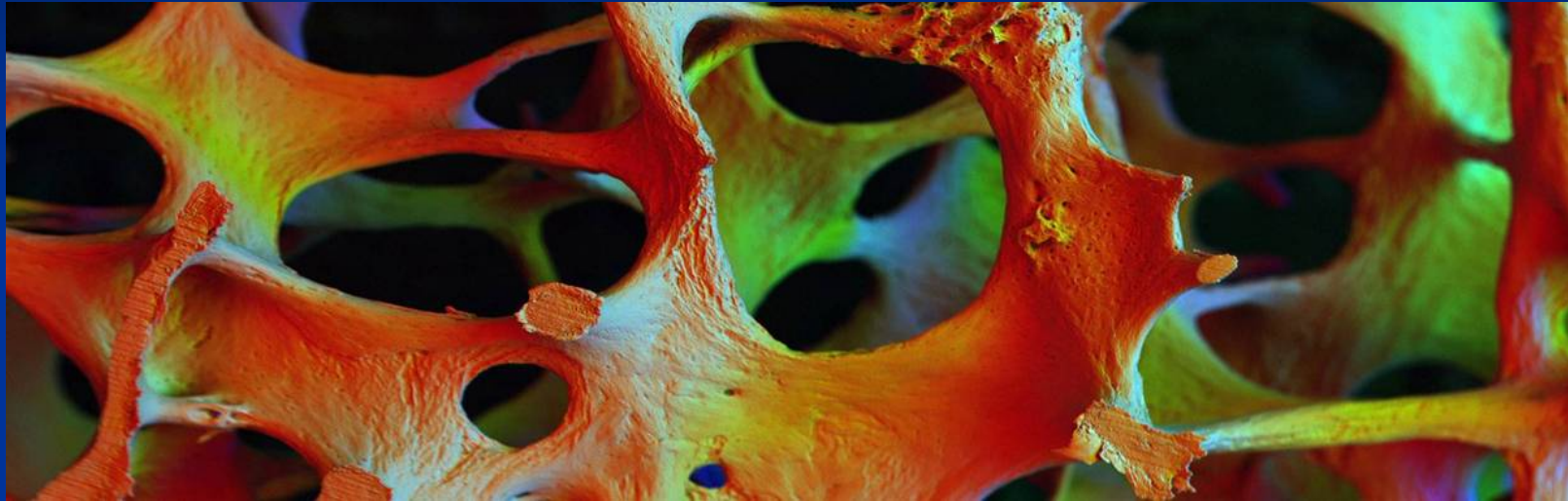
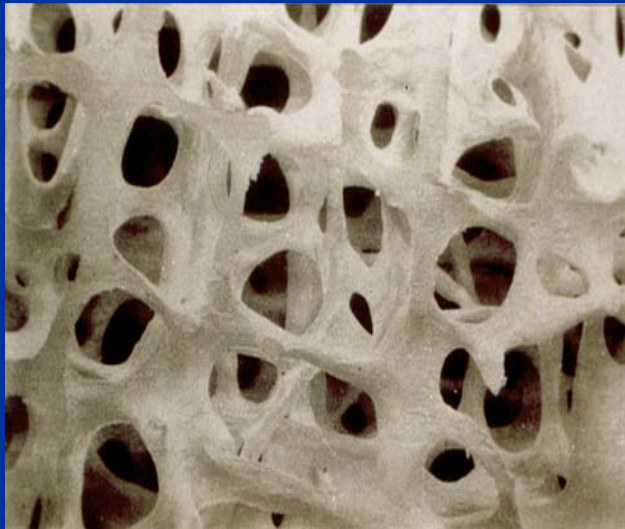


Medikamentöse Therapie der Osteoporose Symposium Chur 4.2.2010

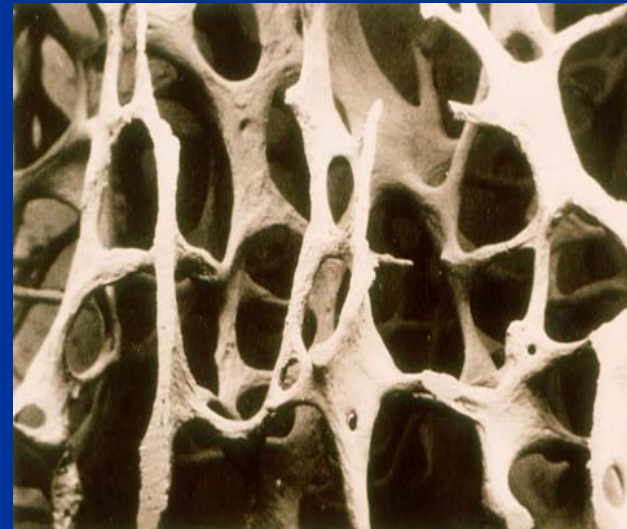


Andreas Rohrer-Theus
Endokrinologie/Diabetologie FMH
DEO-Kompetenzzentrum
www.praxis-rohrer.ch

Die WHO zählt die Osteoporose zu den 10 Volkskrankheiten des 21. Jahrhunderts



Normaler Knochen



Osteoporose

Osteoporose Diagnostik Region SG/GR

- DXA Bad Ragaz: Cristal / Med.Zentrum
- DXA St.Moritz : Dr.P.DeVecchi und Dr.R.Eberhard seit 1995
- DXA DEO-Zentrum Chur seit 1996
- DXA Regionalspital Ilanz
- Kantonsspital Graubünden ab 2010

Osteoporose Diagnostik seit 1996: DEO-Kompetenzzentrum Chur/ Osteometer DTX 200



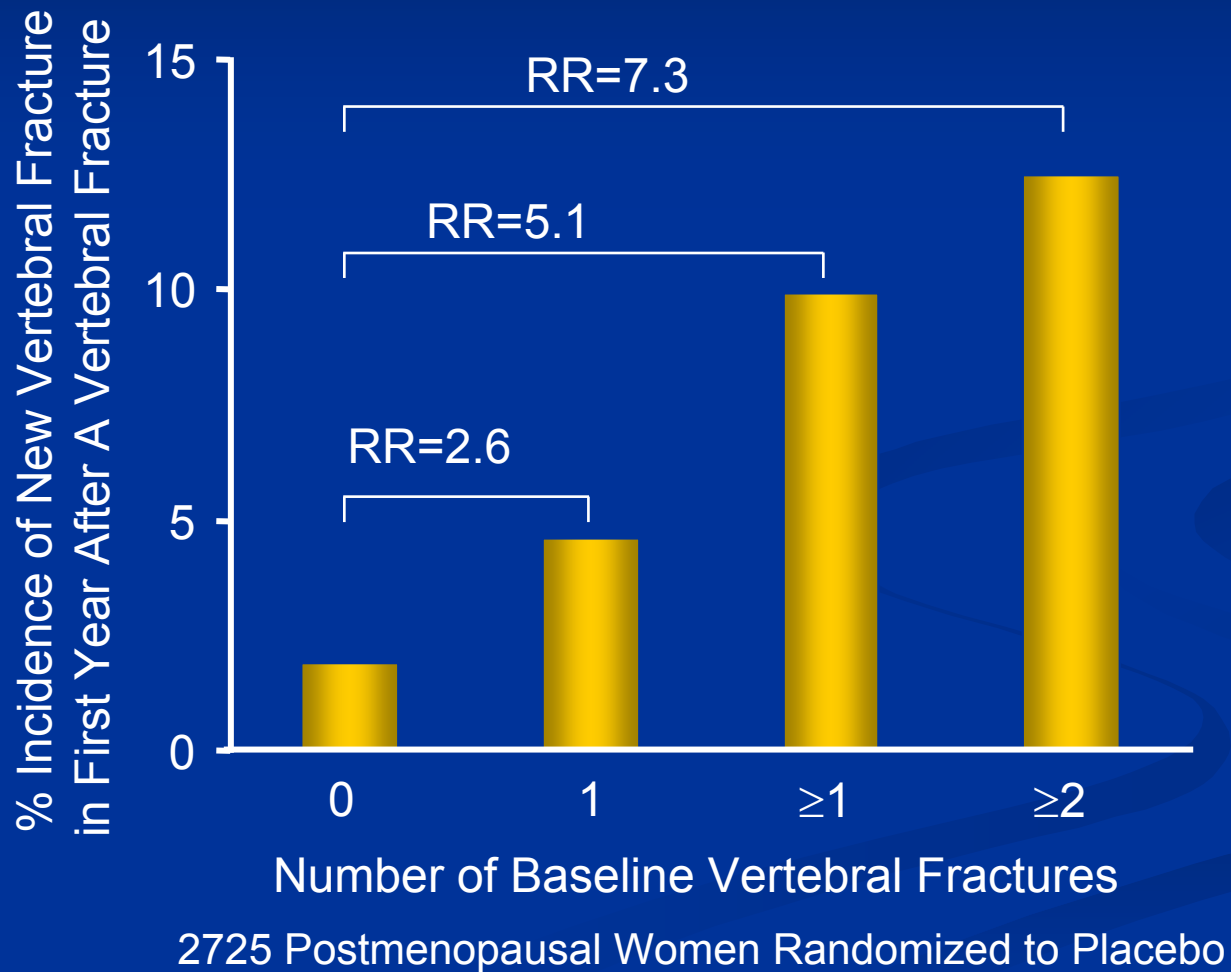
Osteoporose Diagnostik seit 1999: DEO-Kompetenzzentrum Chur Hologic Explorer



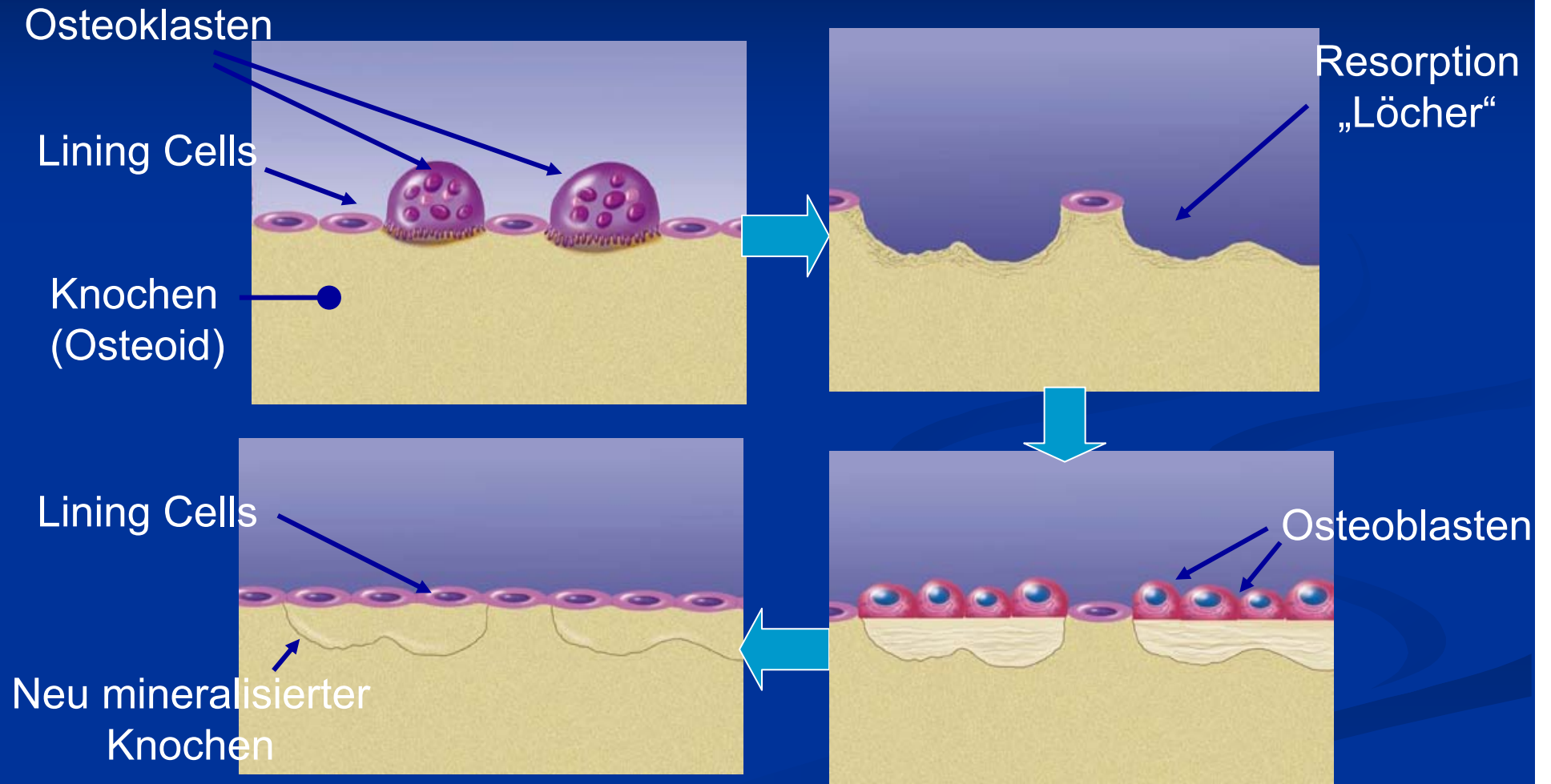
Agenda

- **Pathophysiologie / Klinik**
- **SERM: Selektiver Estrogen Rezeptor Modulator (Evista)**
- **Bisphosphonate**
- **Teriparatide**
- **RANKL-Antikörper: Denosumab**

Risiko für WK-Frakturen nimmt mit Anzahl der Baseline-Frakturen zu



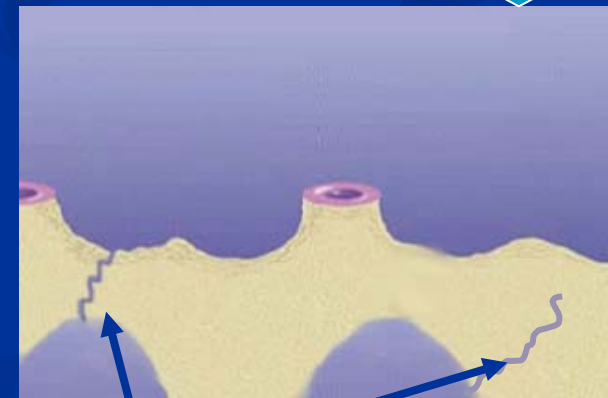
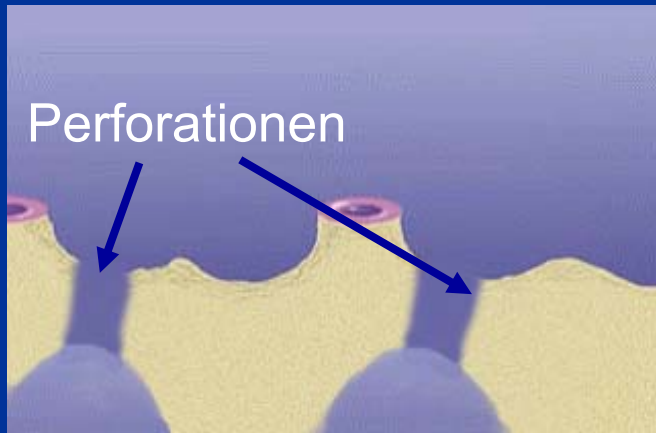
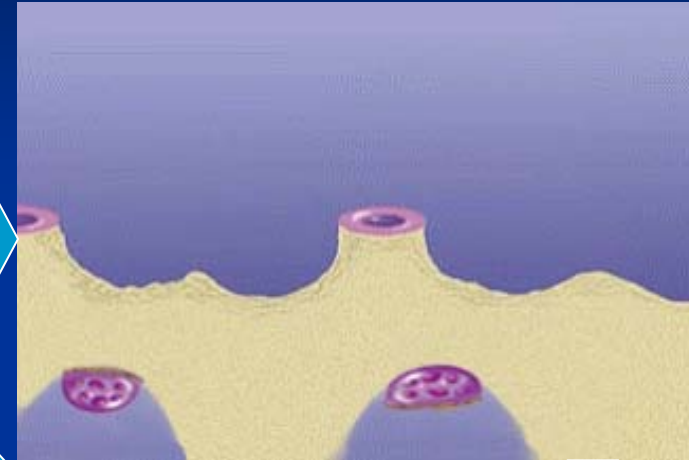
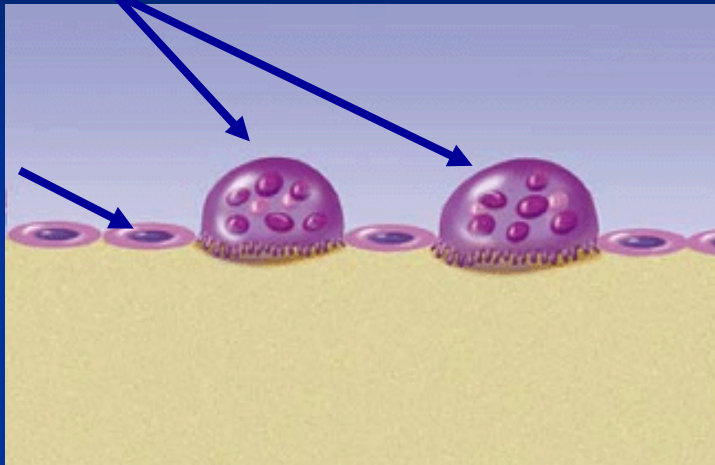
Knochen-Remodeling (normal)



Knochen Remodeling (osteoporotisch)

Osteoklasten

Lining
Cells



Stress Risse
(Mikrocracks)

Agenda

- Pathophysiologie
- **SERM: Selektiver Estrogen Rezeptor Modulator (Evista)**
- Bisphosphonate
- Teriparatide(Forsteo)
- RANKL-Antikörper: Denosumab

Pharmakologische Therapie der Osteoporose

Wirkstoffklassen in der Behandlung der Osteoporose

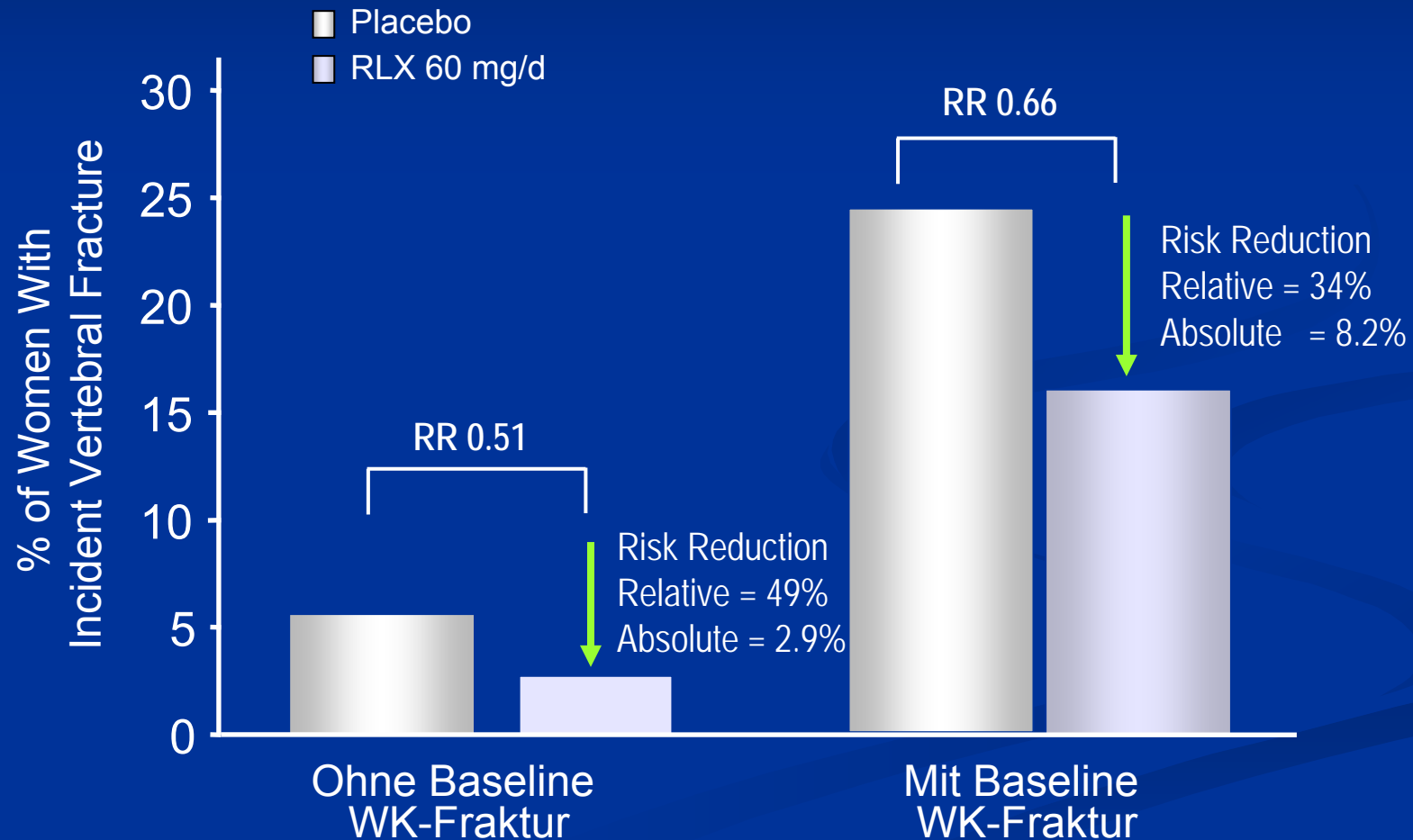
- **Antiresorptive Medikamente (Osteoklasten hemmend)**
 - Bisphosphonate
 - Selektive Estrogen Rezeptor Modulatoren (SERMs)
 - Hormonersatztherapie (HRT)
- **Anabole Medikamente (Osteoblasten fördernd)**
 - Teriparatid [rhPTH(1-34)]
- **Andere Mechanismen**
 - RANKL-Antagonisten

SERM/Raloxifen: Selektiver Estrogen-Rezeptor-Modulator

- Kein Estrogen, aber ein Wirkstoff, der Estrogenrezeptoren besetzt
- Knochen: selektiv estrogenähnliche Wirkung
- Brust und Endometrium: Estrogenwirkung wird blockiert
- Prävention und Therapie der Osteoporose ab T – 1 SD

Wirkung von Raloxifen (Evista) bei Frauen mit oder ohne Baseline WK-Fraktur

MORE Trial - 4 Jahre/ 7705 postmenopausale Frauen



THM : SERM

- **Rasche und nachhaltige Reduktion des Frakturrisikos für Wirbelkörperfrakturen**
- **Risiko für Estrogenrezeptor-positives Mamma-Carzinom nach 4 Jahren um 72% reduziert**
- **Höheres Thromboembolie-Risiko (3.3 Ereignisse pro 1000 Pat.jahre vs. 1,4 unter Placebo)**
- **Klassische Indikation: Fx.risiko v.a. am axialen Skelett erhöht; FRAX erreicht noch nicht Bisphosphonat-Interventionsschwelle**

Agenda

- Pathophysiologie
- SERM: Selektiver Estrogen Rezeptor Modulator (Evista)
- **Bisphosphonate**
- Teriparatide (Forsteo)
- RANKL-Antikörper: Denosumab

Therapieindikation bei Osteoporose

Therapieentscheid basiert auf individuellem Frakturrisiko
(und nicht alleine auf densitometrischem Schwellenwert)

- Abschätzung des absoluten 10-Jahresfrakturrisikos mittels **FRAX[®]** (www.shef.ac.uk/FRAX oder www.svggo.ch)

Frakturrisiko basierend auf BMD und klinischen Risikofaktoren (z.B. Alter, prävalente Fx, FA, Steroidtherapie)

- zusätzl. BMD-unabhängige Faktoren (z.B. BTM, Sturzrisiko)
- Therapieschwelle auch abhängig von gesundheits-ökonomischen Aspekten (z.B. Medikamentenkosten)

Nicht pharmakologische Behandlung der Osteoporose

- Ziel der nicht-pharmakologischen Massnahmen ist die Vermeidung künftiger Frakturen durch Beeinflussung der Lebensweise
 - Diätetische Massnahmen (Calcium, Vitamin D)
 - Körperliche Aktivität
 - Sturzvermeidung
 - Hüftprotektoren
 - Vermeidung von Rauchen und exzessivem Alkoholkonsum
 - Vermeidung von Untergewicht und Gewichtsabnahme

Verbesserungspotential im Management mit Bisphosphonaten

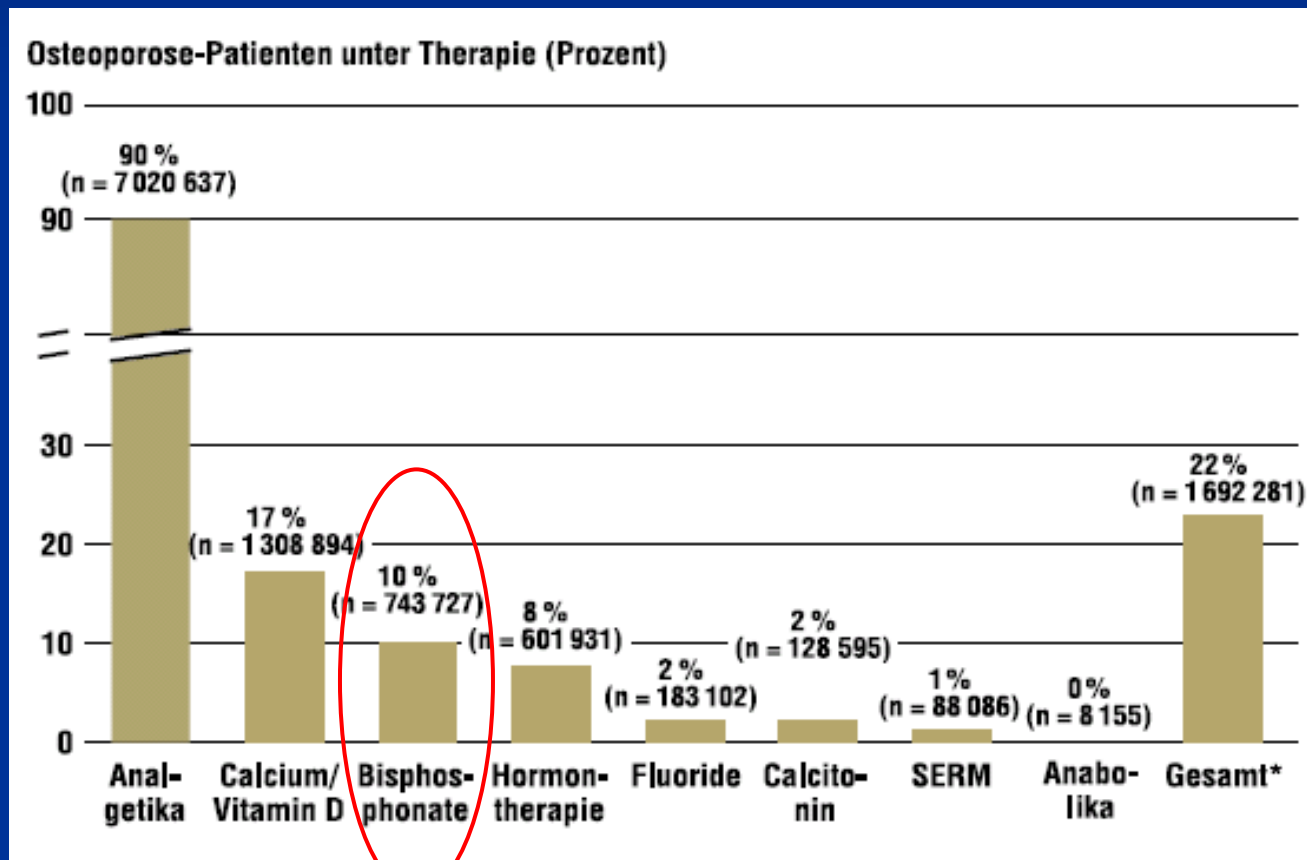


Abb. aus: Häussler B et al. Versorgung von Osteoporose-Patienten in Deutschland. Ergebnisse der BoneEVA-Studie. Dtsch Arztebl 2006; 103(39): A 2542–8

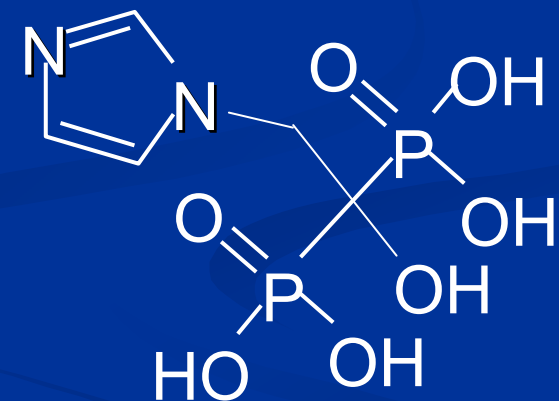
Pharmakologische Eigenschaften der Bisphosphonate (BP)

- BP haben eine sehr schlechte orale Bioverfügbarkeit von ca. 1% bis max. 2%
- BP werden nicht metabolisiert, ca. 50% wird rasch über die Nieren ausgeschieden
- Ca. 50% bindet an Hydroxyapatit des Knochens
- BP zeigen eine schwache Toxizität und eine gute Verträglichkeit

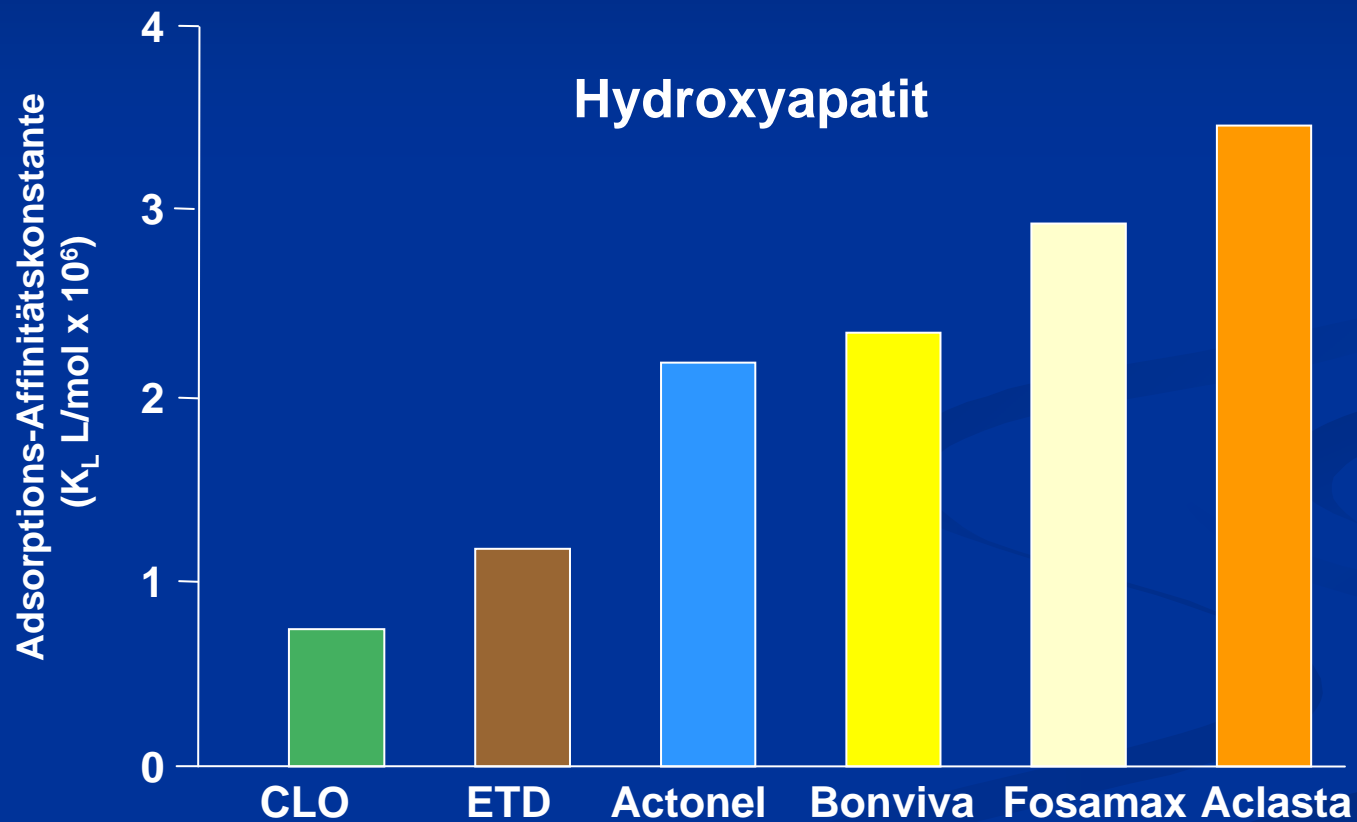
➔ **BP sind potente Inhibitoren der Osteoklasten bedingten Knochenresorption**

➔ **BP werden eingesetzt, um benigne wie auch maligne Knochenerkrankungen zu behandeln**

Bisphosphonate
z.B. Zoledronsäure



Bindungsaffinität von Bisphosphonaten an den mineralisierten Knochen



CLO = Clodronat; ETD = Etidronat

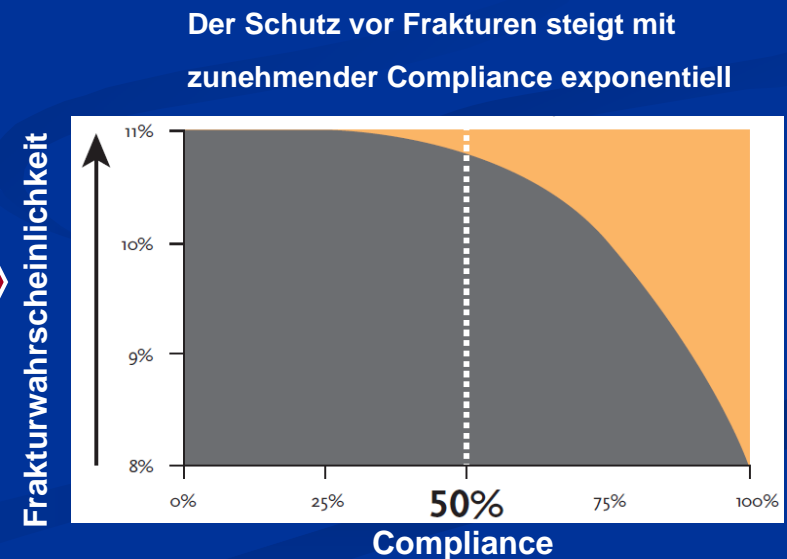
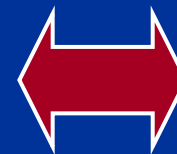
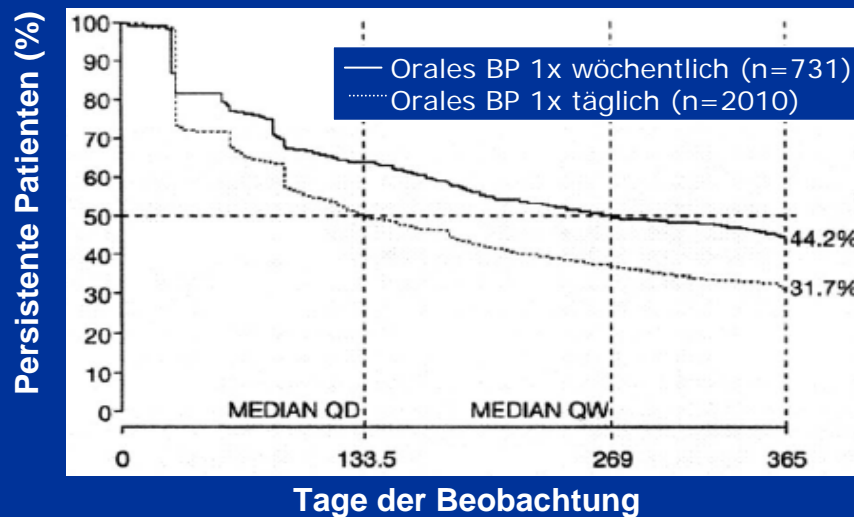
Nancollas GH, et al. Bone. 2006 May; 38(5): 617-27

Effekte der Bisphosphonate

- ↓ Knochenabbau (Gleichgewicht im Knochenumbau wird wieder hergestellt)
- ↑ BMD an LWS und proximalem Femur (Schenkelhals)
- ↓ Risiko vertebraler Frakturen
- ↓ Hüftfrakturrisiko für bestimmte Wirkstoffe belegt
- Schnelle Wirkung (BMD, Knochenstoffwechsellmarker)
- Rasche ↓ des Frakturrisikos (bestimmte Wirkstoffe)
- Anhaltende Effekte bei fortgesetzter Behandlung
- Besterforschte Wirkstoffklasse in der Osteoporose-Therapie
- Gute Datenlage zur Arzneimittelsicherheit bei Langzeitanwendung
- Mikroarchitektur des Knochens bleibt erhalten und wird verbessert

Rationale für die i.v. Therapie

1. Sehr schlechte orale Bioverfügbarkeit von BP (max. 1-2%)
2. Studien belegen die minimale Patienten Compliance und die damit einhergehende erhöhte Frakturinzidenz bei der oralen BP Therapie



BP = Bisphosphonate / GI = gastrointestinal

Cramer J.A. et al. Am J Med. 2006 Apr;119(4 Suppl 1):S12-7
Siris ES et al. Mayo Clin Proc. 2006 Aug;81(8):1013-22

Osteoporose-Therapie: Efficacy

RR für neue WK-Frakturen

RLX 60 (MORE)
 RLX 60 (MORE)

ALN 5/10 (FIT1)
 ALN 5/10 (FIT2)

RIS 5 (VERT-NA)
 RIS 5 (VERT-MN)

IBN 2 (BONE)
 IBN 20 (BONE)

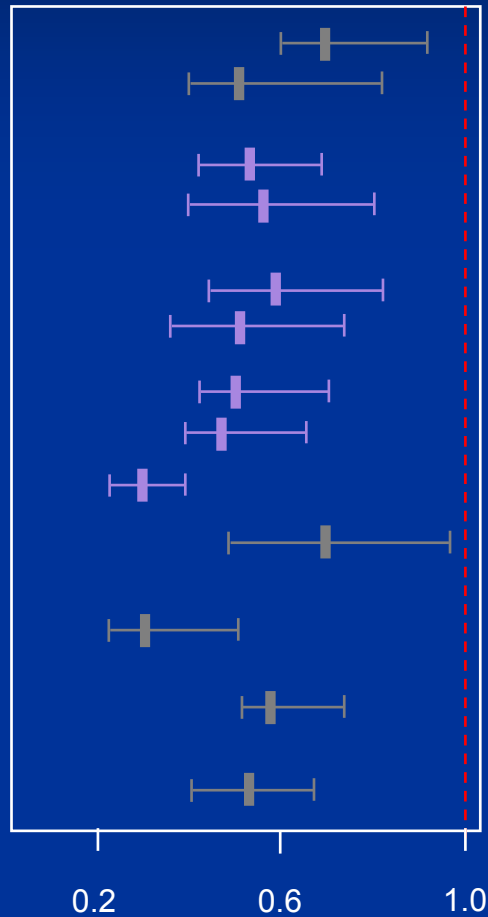
ZLN 5 (HORIZON)

CT 200 (PROOF)

Teriparatide 20 µg

SR-Ranelate (SOTI)

SR-Ranelate
 (SOTI+TROPOS)



RR für neue nicht vertebrale Frakturen

RLX 120 (MORE)

ALN 5/10 (FIT1)
 ALN 5/10 (FIT2)

RIS 5 (VERT-NA)
 RIS 5 (VERT-MN)
 RIS 2.5/5 (HIP study)

IBN 2 (BONE: T <-3)
 IBN 20 (BONE: T <-3)

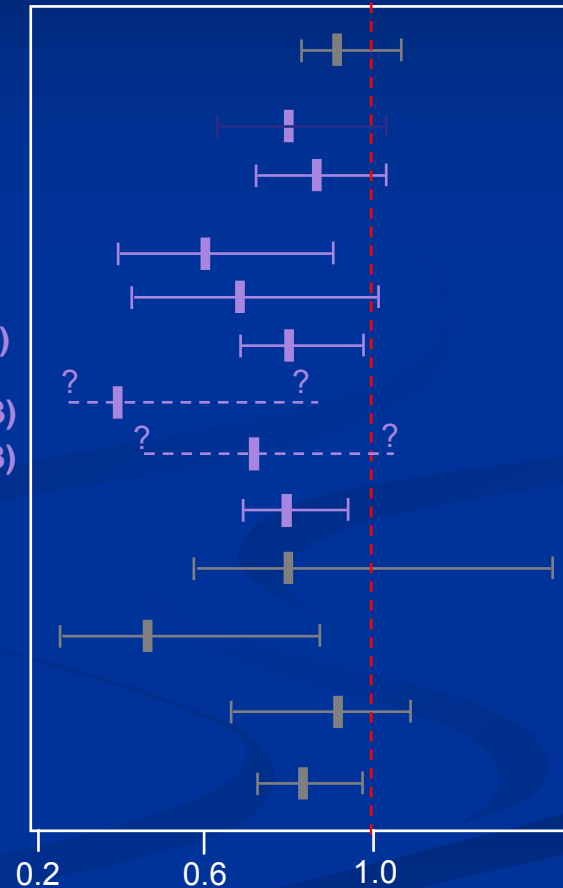
ZLN 5 (HORIZON)

CT 200 (PROOF)

Teriparatide 20 µg

SR-Ranelate (SOTI)

SR-Ranelate
 (TROPOS)



Adapted and updated from: Rizzoli, Atlas of Postmenopausal Osteoporosis and Delmas, Lancet 2002, 359: 2018

aus SGED Guidelines 2010; Ch.Meier

Dauer der Bisphosphonat(BP)-Therapie

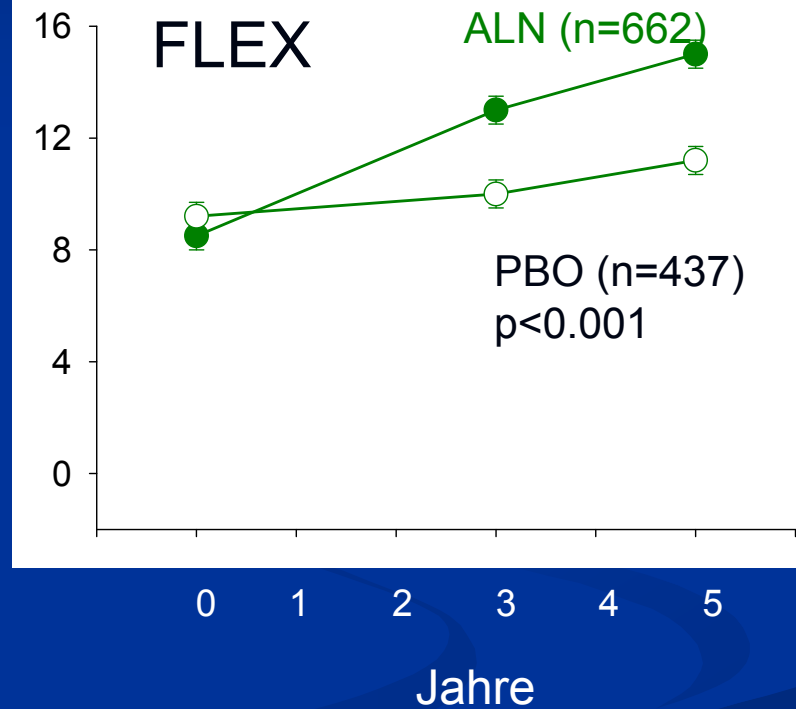
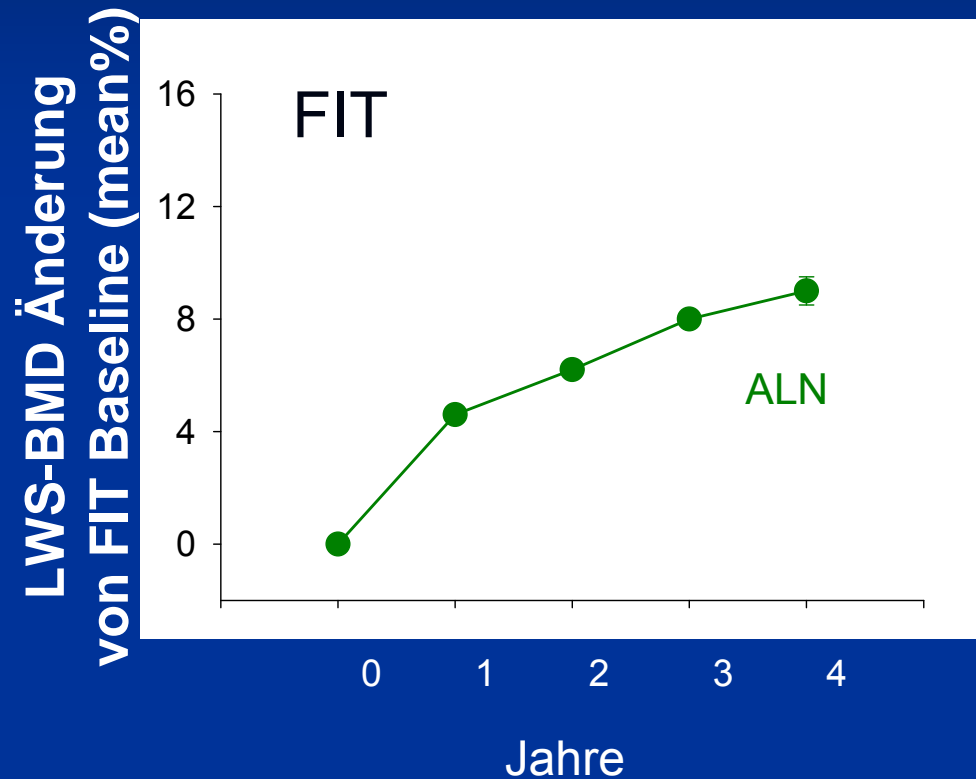
Entscheid abhängig von:

- Langzeit Wirkung (Efficacy) ?
 - Limitierte Anzahl von Langzeit-Studien (Alendronat n=4, 10 Jahre; Risedronat 7 Jahre)
 - Anhaltender Benefit (BMD, suppressed BTM, Fraktur Inzidenz ↓)

- Steigt Frakturrisiko nach Stopp der BPs?
 - LWS-BMD ↔, Schenkelhals-BMD ↓, BTM ↑
 - Stopp Alendronat nach 5 Jahren: Nicht-vertebrale FX ↔, klinische WK-FX (↑)

- Langzeit Sicherheitsprofil ?
 - Keine Daten lassen Anstieg der Frakturrate mit Langzeit-Therapie vermuten
 - Normale Frakturheilung; Subtrochantere Frakturen ?
 - Gastrointestinale Intoleranz; Akutphasen Reaktion
 - Osteonekrose am Kiefer; Renale und kardiale Sicherheit

Effekt von Bisphosphonat-Stopp auf LWS-BMD nach 5 Jahren Therapie



Black et al, JAMA 2006, 296: 2927

Pmp women, n=1099
FLEX baseline age, 73 yrs
FLEX baseline BMD Tscore FN, -2.2
Prevalent Vfx 34%, prevalent clinical Fx 60%

THM 1: Weiterführen der Bisphosphonat (BP)-Therapie nach 5 Jahren

Patienten mit hohem Fraktur-Risiko

- Patienten mit vorbestehender WK-Fraktur bei Start der BP-Therapie
- Patienten mit einem persistierenden T-score < -2.5 SD am Schenkelhals nach 5 Jahren BP-Therapie
- Patienten unter Steroid-Langzeittherapie

THM 2 : Stopp der Bisphosphonat (BP)-Therapie nach 5 Jahren

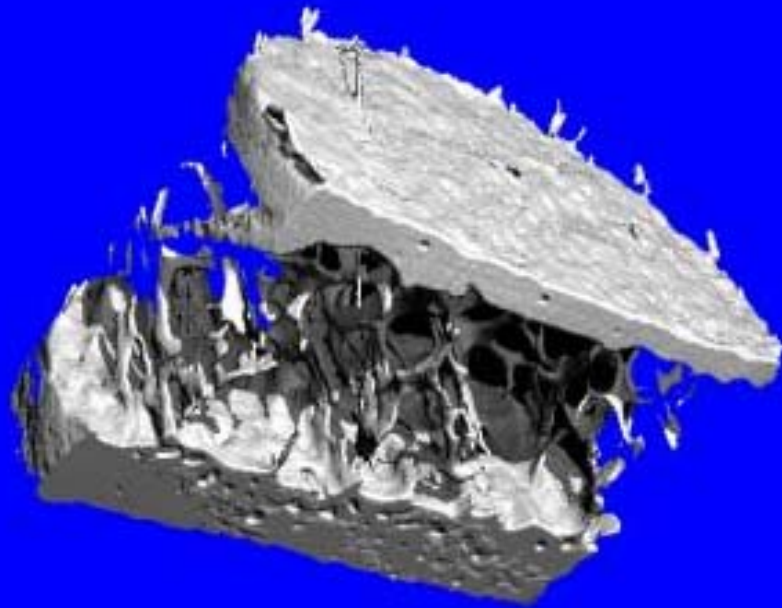
Patienten mit tiefem Fraktur-Risiko

- Patienten unter BP ohne klare Indikation (FRAX!: Tiefes absolutes Frakturrisiko bei Start der BP)
- Patienten mit 5 Jahren BP-Therapie ohne neue Frakturen und Schenkelhals T-Wert > -2.5 SD
- Patienten mit Stopp der Steroidtherapie (T-Wert > -2.0 SD)
- Patienten mit Kiefer-Osteonekrose oder atypischen Frakturen

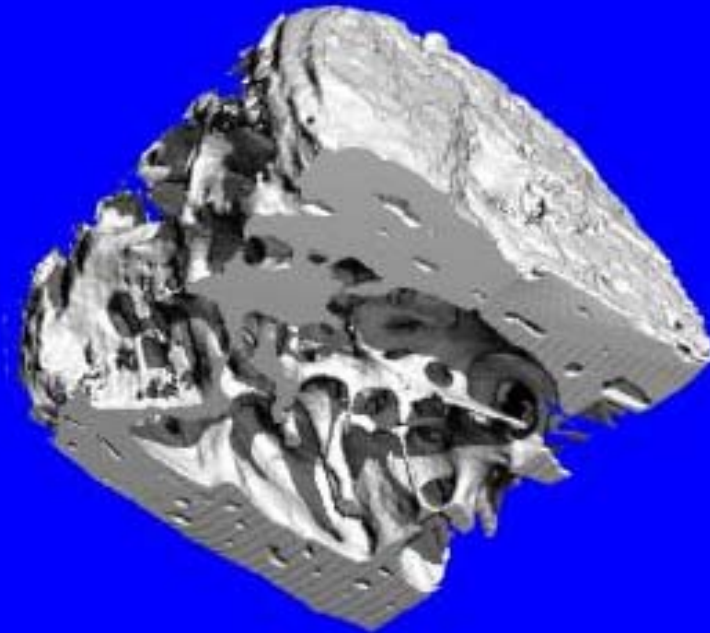
Agenda

- Pathophysiologie
- SERM: Selektiver Estrogen Rezeptor Modulator (Evista)
- Bisphosphonate
- Teriparatide (Forsteo)
- RANKL-Antikörper: Denosumab

Teriparatide verbessert Skelett-Architektur: Osteoanaboler Effekt



Baseline



Follow up

**Patient behandelt
mit Teriparatide/Forsteo 20µg**

Female, age 65
Duration of therapy: 637 days (approx 21 mos)

BMD Change:

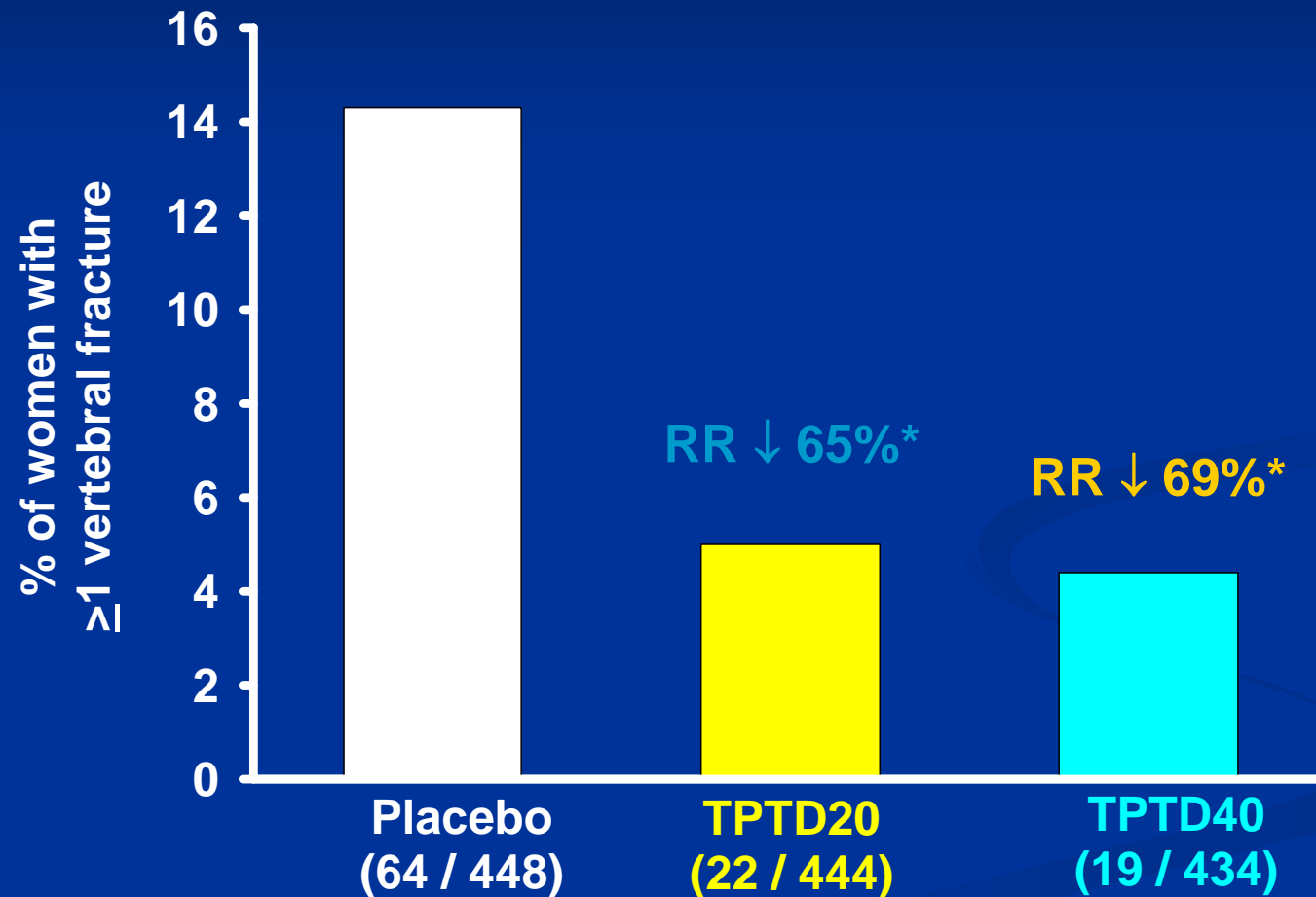
⇒Lumbar Spine: +7.4% (group mean = $9.7 \pm 7.4\%$)

⇒Total Hip: +5.2% (group mean = $2.6 \pm 4.9\%$)

Data from Jiang et al. JBMR 2003 (in press)

Fracture Prevention Trial

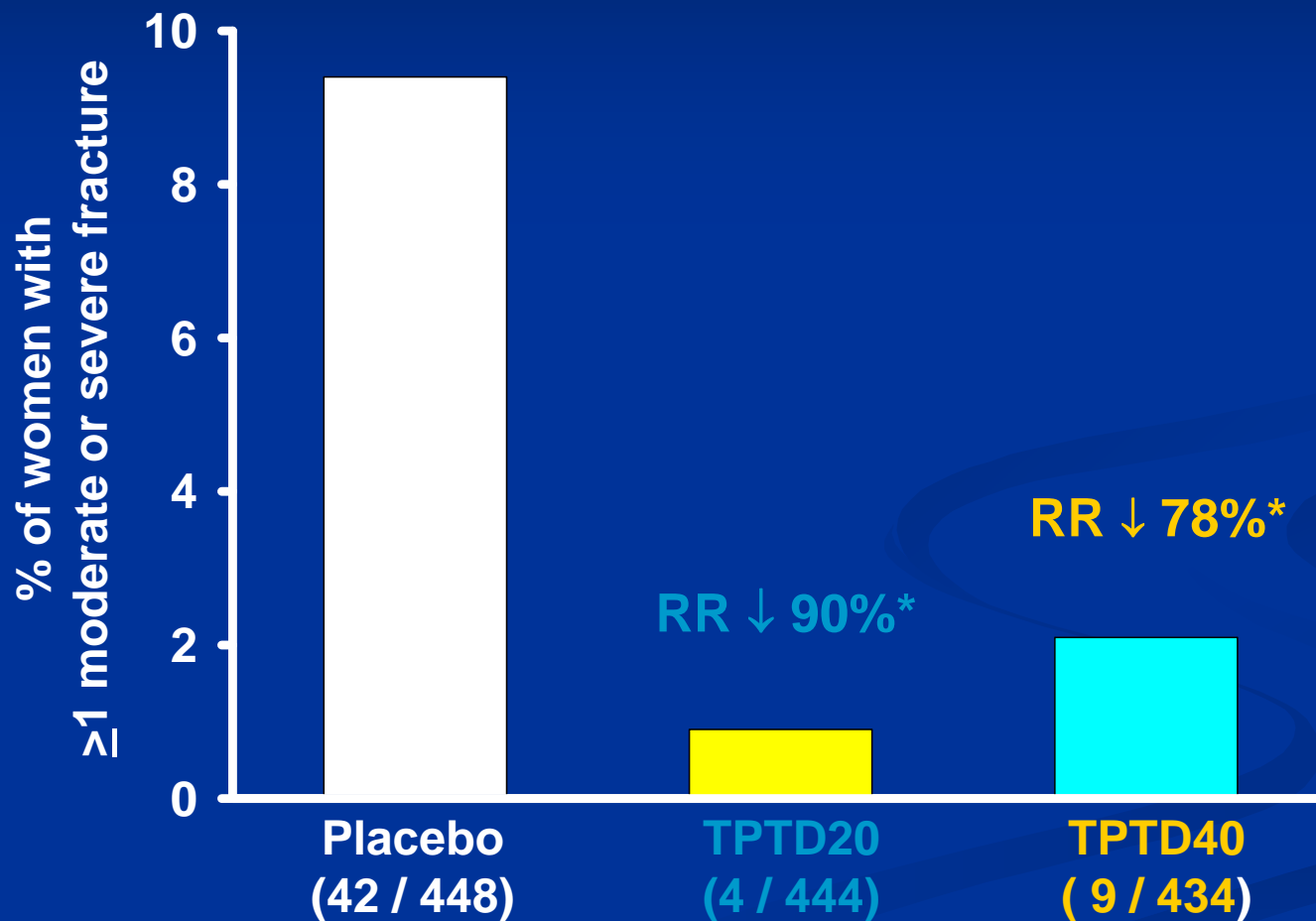
Effekt von Teriparatide auf das Risiko für neue WK-Frakturen



*P <0.001 vs. placebo
RR = relative risk vs. placebo

Fracture Prevention Trial

Effekt von Teriparatide auf das Risiko für moderate oder schwere neue WK-Frakturen



*P <0.001 vs. placebo

RR = relative risk vs. Placebo

Fracture Prevention Trial

Zusammenfassung 1x tgl.Teriparatide

- • Abnahme des Risikos für neue WK-Frakturen von bis zu 69%
- • Abnahme des Risikos für moderate oder schwere WK-Frakturen um bis zu 90%
- • Abnahme des Risikos für Nicht-WK-Frakturen um bis zu 54%

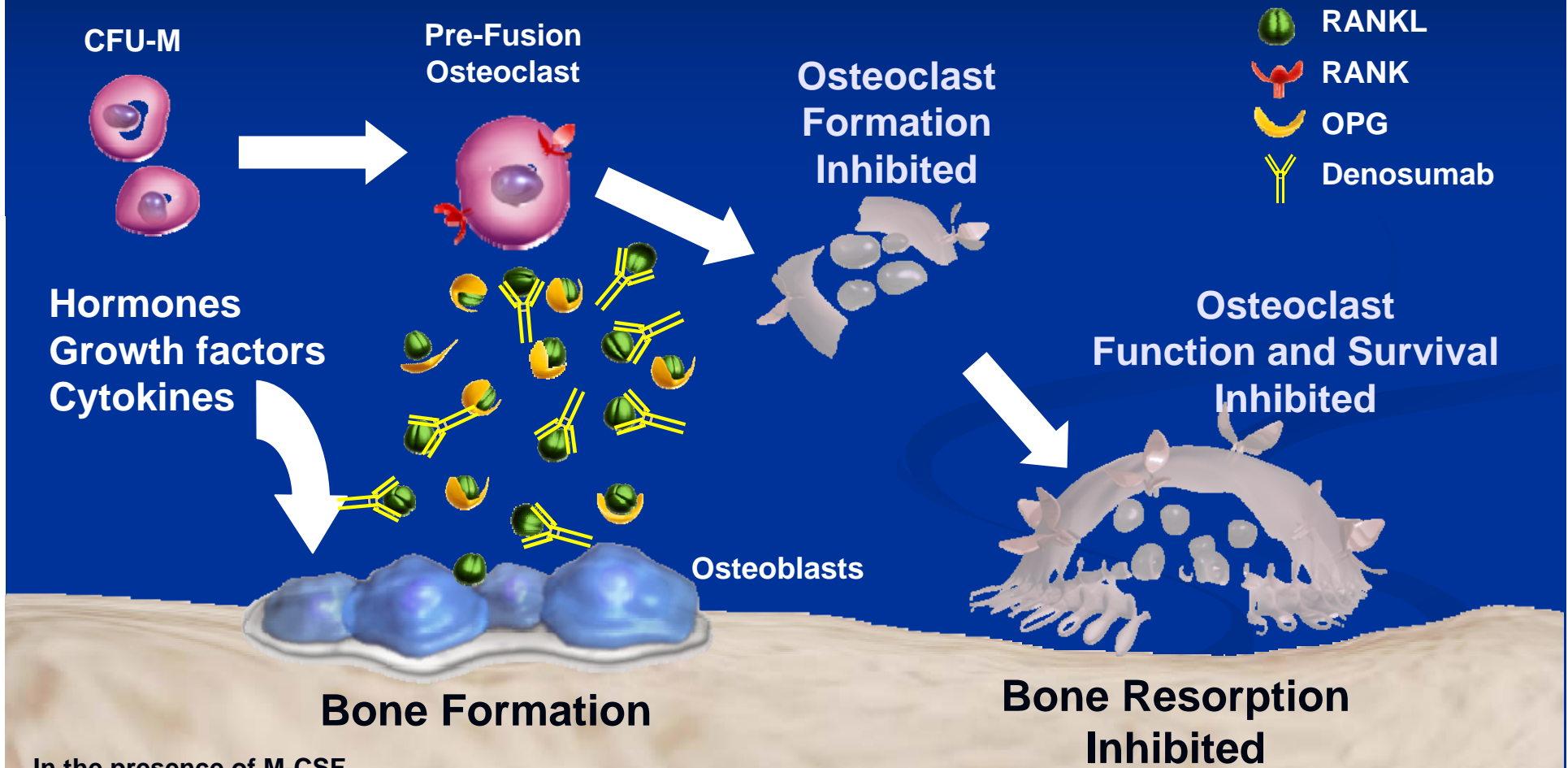
THM : Teriparatide

- **Klassische Indikation:**
Schwere Osteoporose mit weiteren Frakturen trotz Bisphosphonat-Therapie => Forsteo-Therapie für 18 Monate (Kostengutsprache!)

Agenda

- Pathophysiologie
- SERM: Selektiver Estrogen Rezeptor Modulator (Evista)
- Bisphosphonate
- Teriparatide (Forsteo)
- **RANKL-Antikörper: Denosumab**

Denosumab: Wirkmechanismus



In the presence of M-CSF

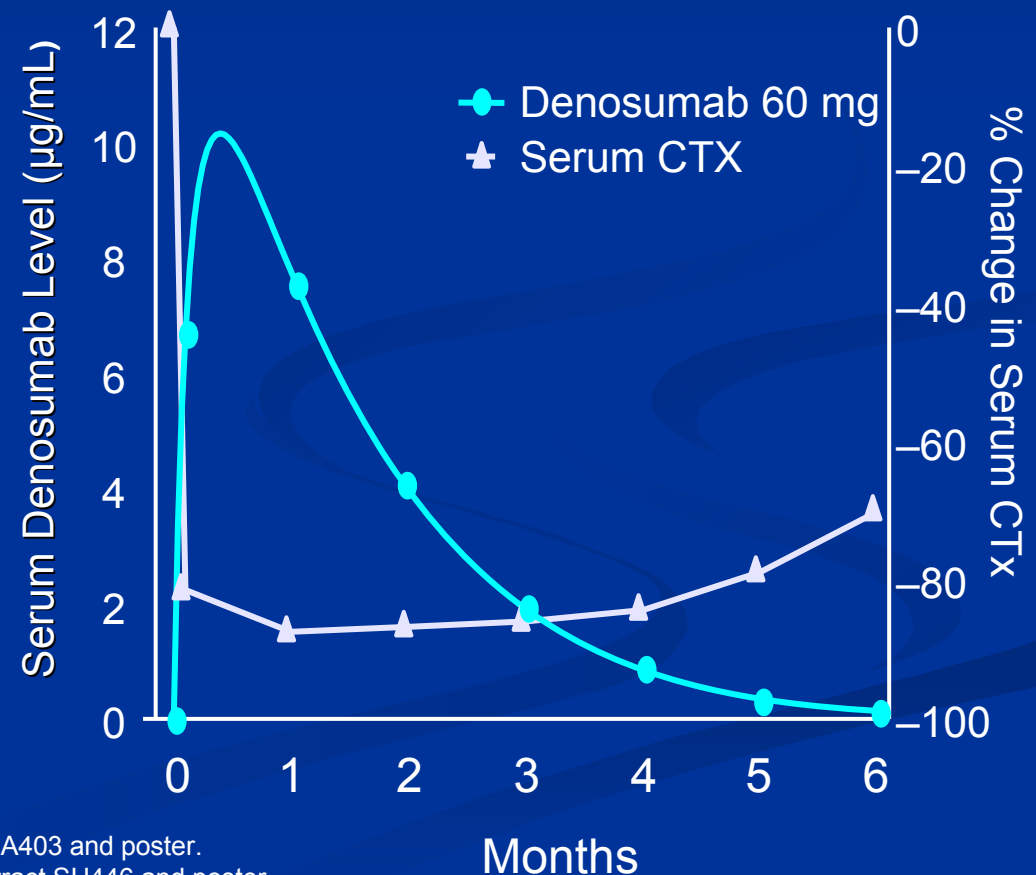
CFU-M=colony forming unit macrophage
M-CSF=macrophage colony stimulating factor

Adapted from Boyle WJ, et al. *Nature*. 2003;423:337-342.

Denosumab vermindert rasch und anhaltend (6 Monate) die Knochen-Resorption

- RANK ligand (RANKL) spezifischer humaner monoklonaler Antikörper
- Blockierung der Bildung und Aktivität der Osteoklasten
- Rasche Abnahme der Knochenresorption
- Denosumab 60 mg s.c. alle 6 Monate

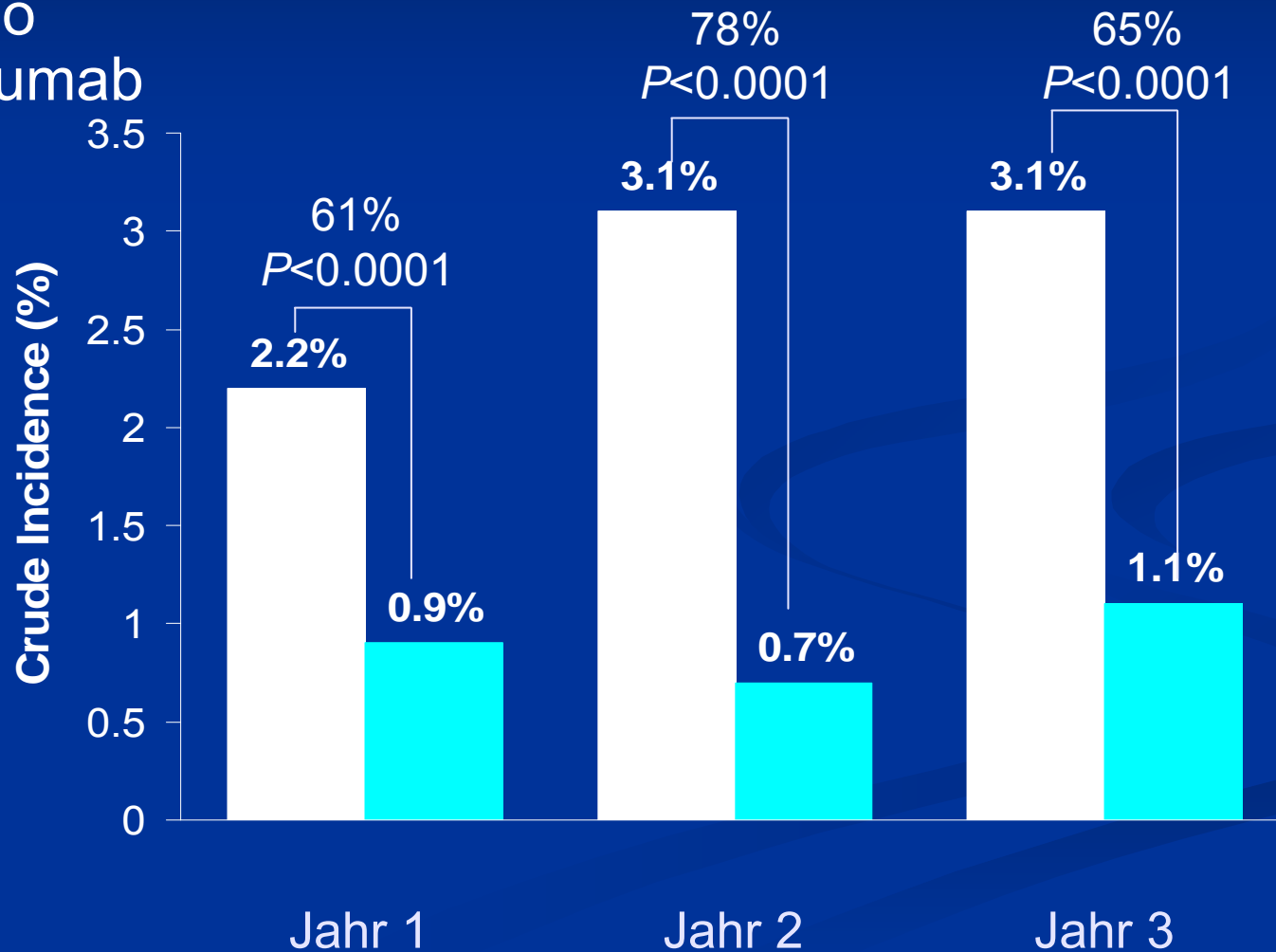
Levels of Denosumab and Decreased Bone Resorption



Wirbelkörper-Frakturen

Risiko-Reduktion: Freedom Trial

- Placebo
- Denosumab





**Besten Dank für die
Aufmerksamkeit**

