

Evangelisches Krankenhaus Wien



Primarius

Priv.Doz. Dr. Peter Peichl, MSc

Vorstand der Internen Abteilungen im EKH

Stellv. Ärztlicher Direktor im EKH

DVO Osteologe

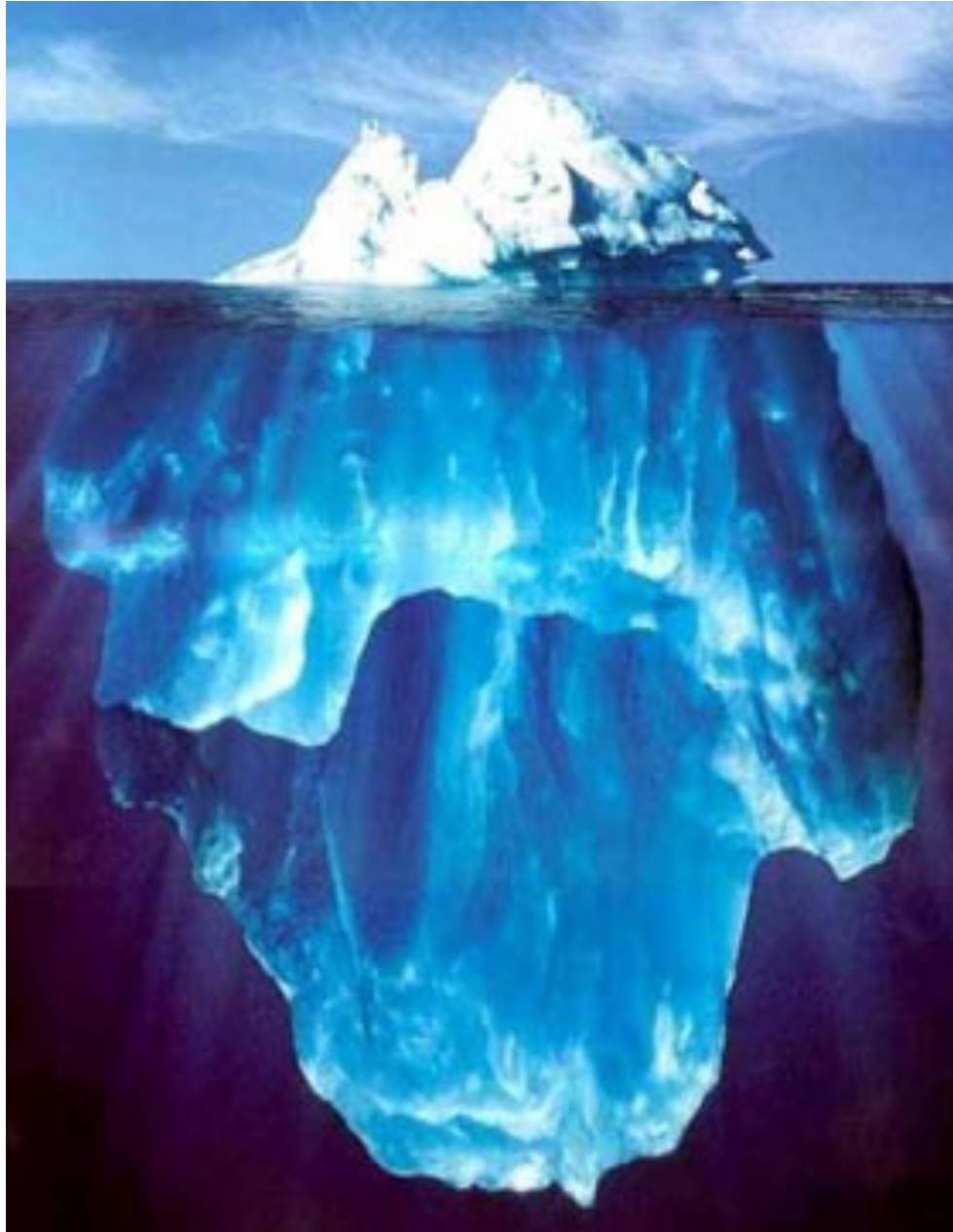
**Medikamentöse
OSTEOPOROSE THERAPIEN**



?



FRAKTUREN



Osteoporose - Befund

Knochenbruch !!!

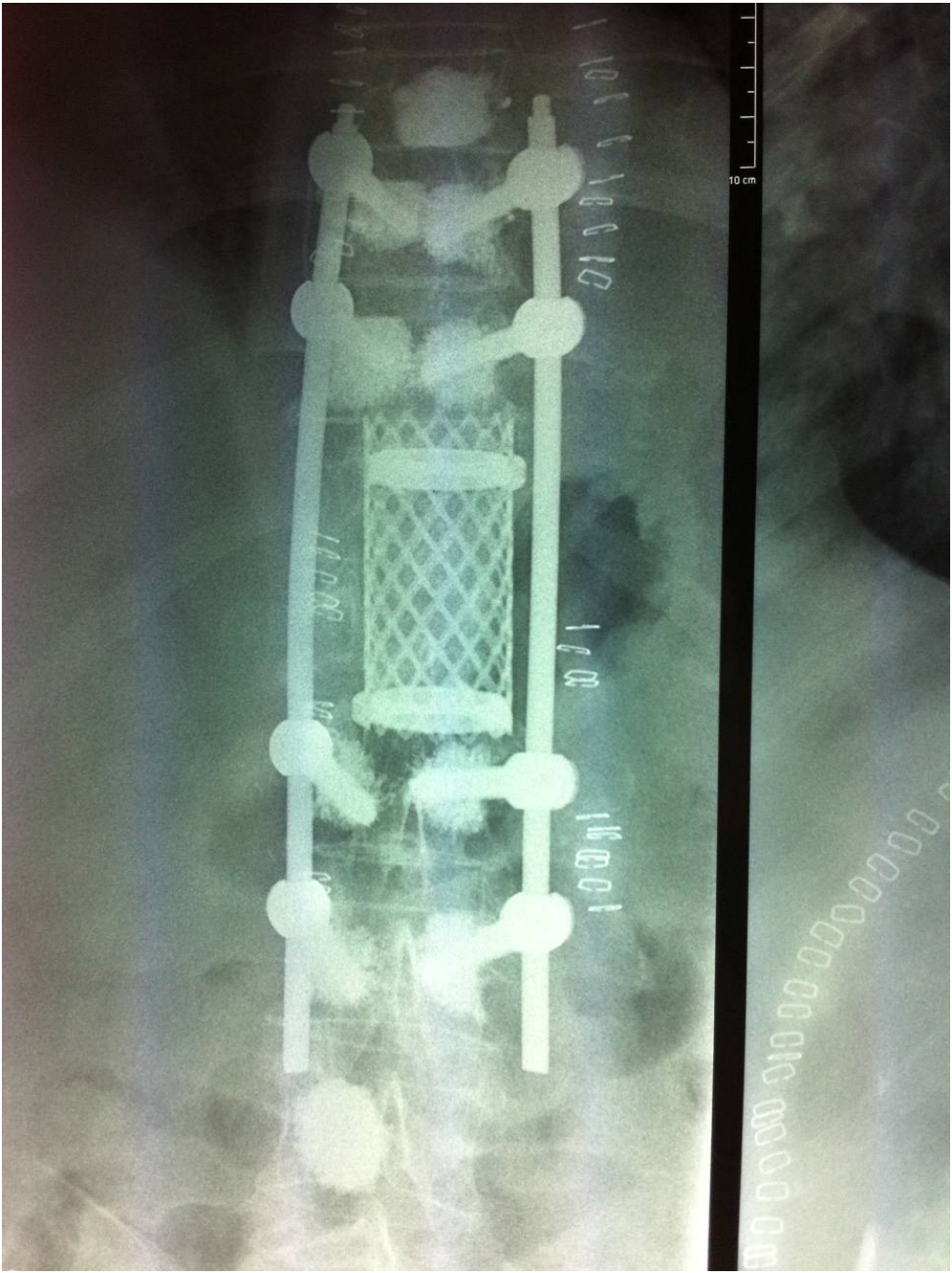


Fallbericht









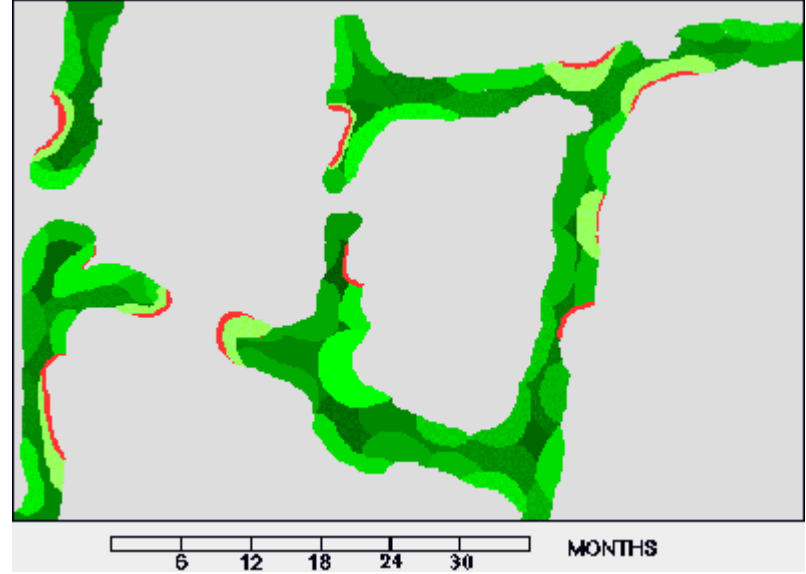
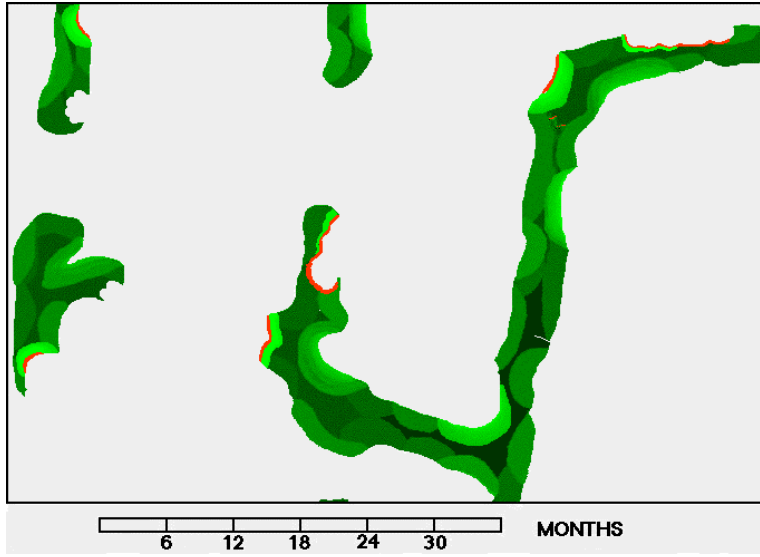


Fragen

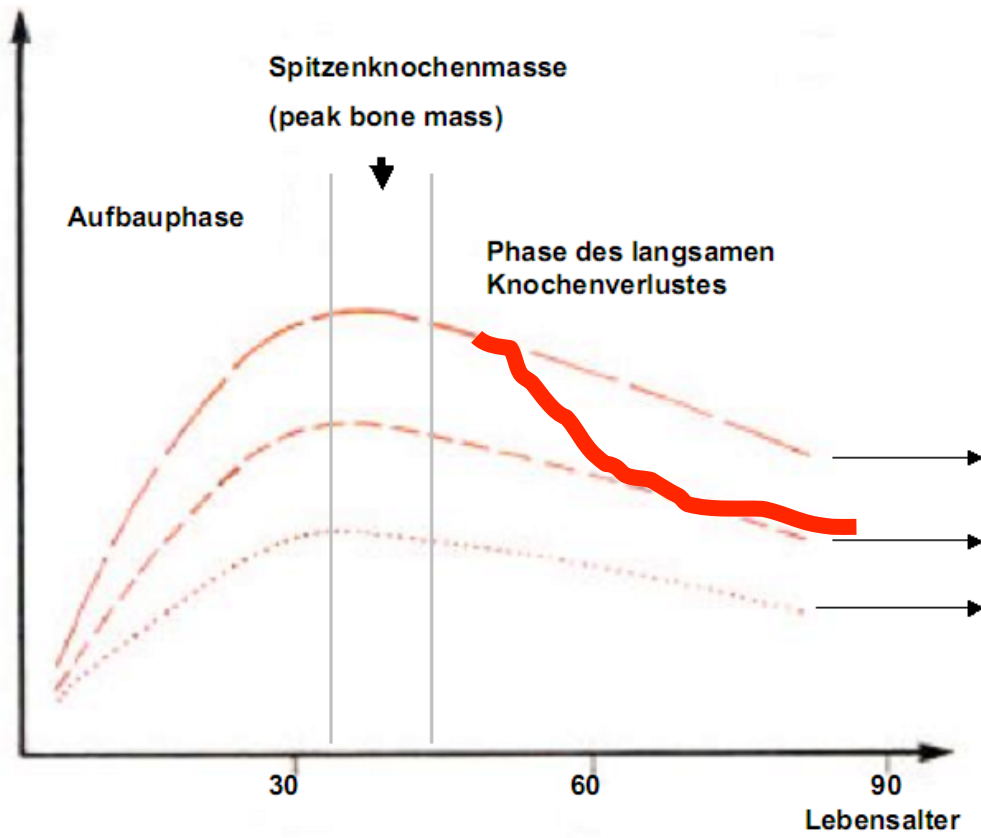
- Warum behandeln ?
- Wer & Wann ?
- Welches Medikament?
- Wie lange ?

Fragen

- Warum behandeln ? **Frakturen !**
- Wer & Wann ? **Material
&
Struktur**
- Welches Medikament? **&
Fragilität**
- Wie lange ? **Erfolg oder Versagen !**

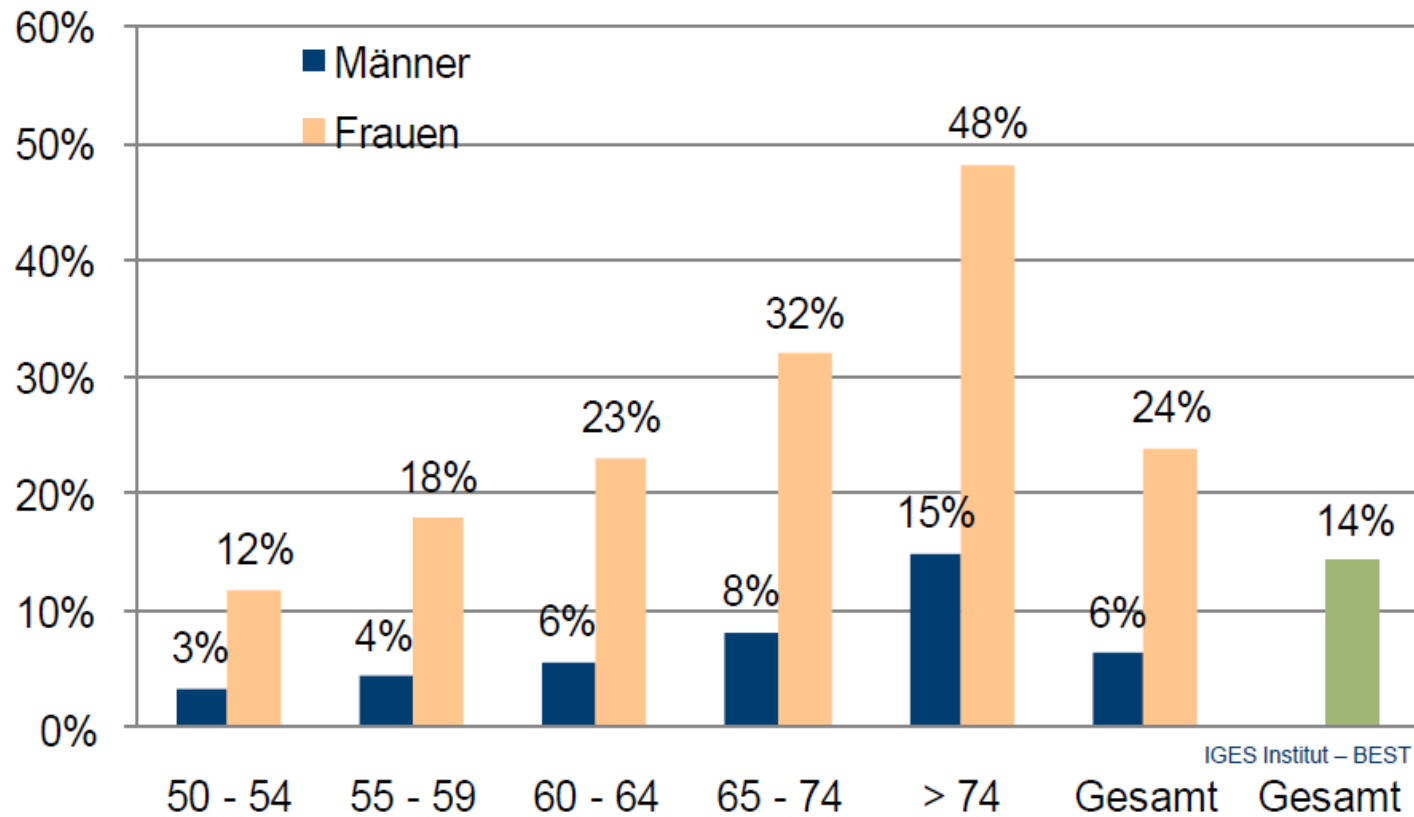


Knochenmasse



KNIEVEL 2002:23

Epidemiologie: Prävalenz der Osteoporose (2009)

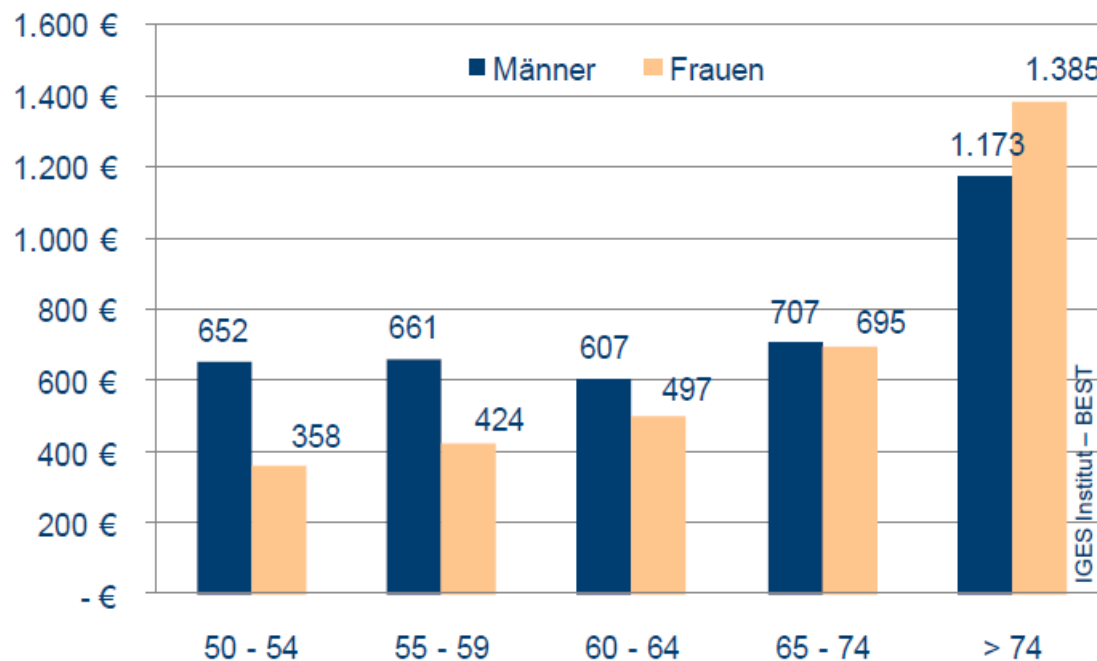


Deutschland: 6,3 Mio.

- Männer: 1,1 Mio.
- Frauen: 5,2 Mio.

Osteoporosebezogene Kosten zu Lasten der GKV/GPV 2009

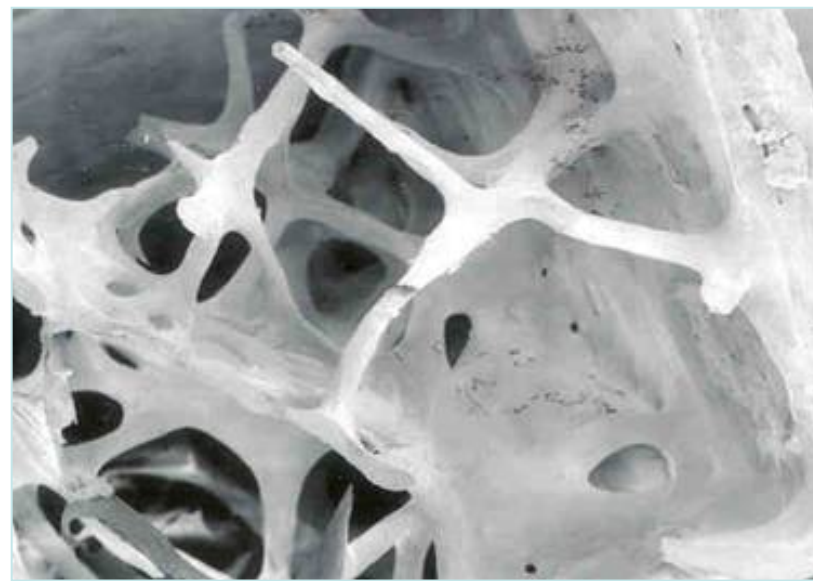
Kosten zu Lasten der GKV/GPV: 5.540 Euro pro Versicherten
Davon osteoporosespez. Kosten: 714 Euro pro Versicherten
Hochrechnung auf Deutschland: 4,5 Mrd. Euro



gesunder Knochen



osteoporotischer Knochen



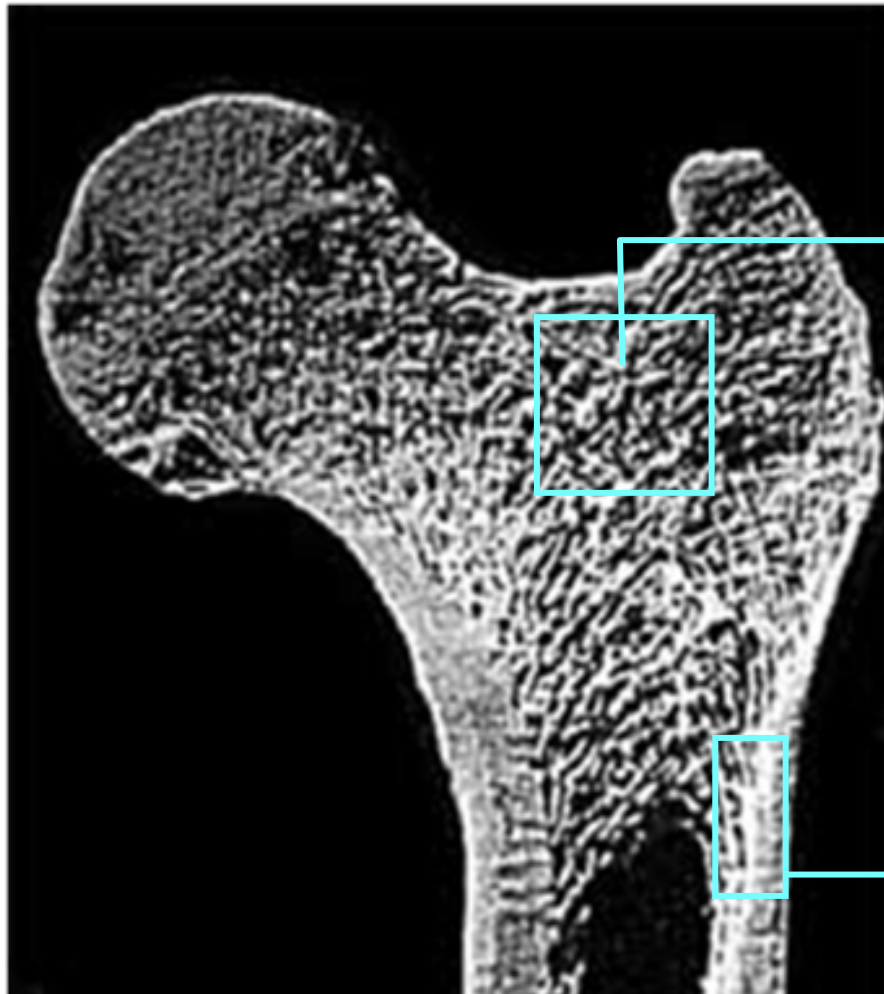
gesunder Knochen



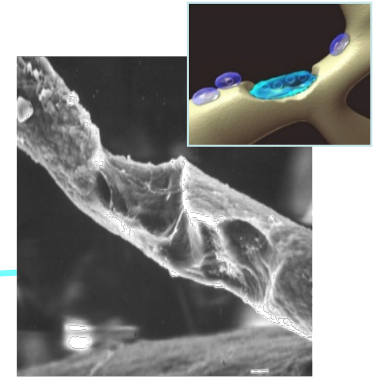
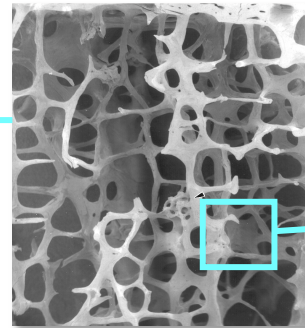
osteoporotischer Knochen



Nicht mehr umkehrbar !

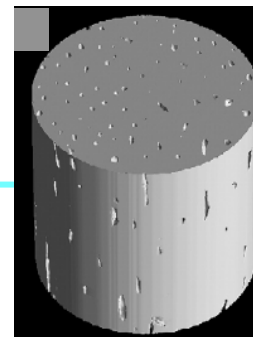


Trabecular compartment



Erosion durch Osteoklasten,
Verlust trabekulären Knochens

Cortical compartment



Tunnelung, Kortikale Porosität

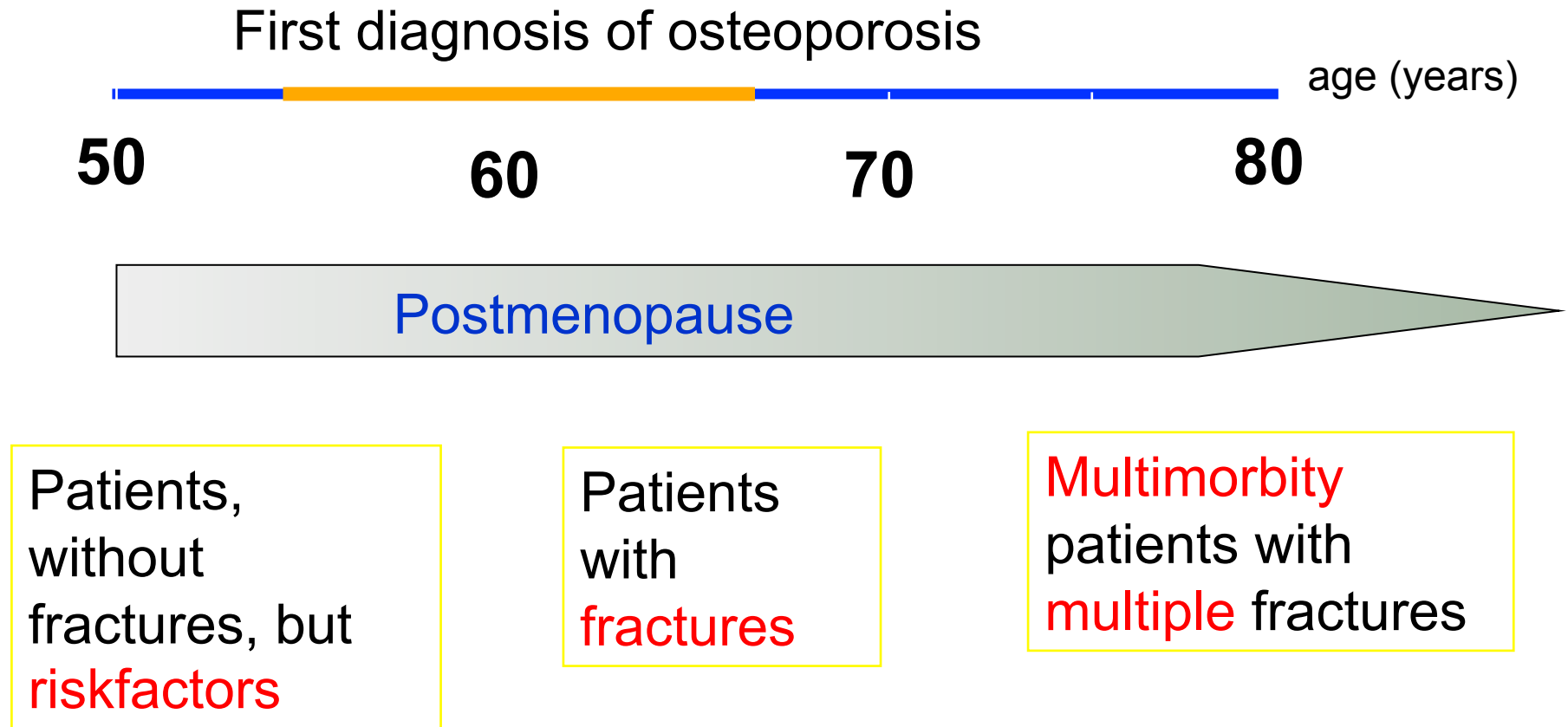
More Doctors Smoke **CAMELS** than any other cigarette!

Doctors in every
branch of medicine
were asked, "What
cigarette do you smoke?"
The brand named most
was Camel!

You'll enjoy Camels for the same reasons
so many doctors enjoy them. Camels have
rich,醇 full flavor, pack after pack, and
a flavor unmatched by any other cigarette.
Make this available now. Smoke only
Camels for 30 days and see how well Camels
please your taste. Just wait they will
live through as your steady smoke. You'll
see how enjoyable a cigarette can be!



Treatment of osteoporosis – a challenge with different questions



Resorption

Formation

Healthy premenopausal woman with low rate of bone remodeling has good bone strength and bone mass steady-state with resorption = formation.



Woman with postmenopausal osteoporosis has high rate of bone remodeling, incomplete filling of bone resorption pits, trabecular thinning, and reduced bone strength with resorption > formation.



Woman with postmenopausal osteoporosis treated with an antiresorptive drug (e.g., a bisphosphonate) still has trabecular thinning but bone remodeling rate is reduced, bone resorption pit is more completely filled, mineralization is greater, and bone strength is better.



Woman with postmenopausal osteoporosis treated with an osteoanabolic drug has high rate of bone remodeling with bone resorption pits completely filled or overfilled, ultimately restoring lost trabecular microarchitecture, at least in part, and improving bone strength.



Woman with postmenopausal osteoporosis treated with an osteoanabolic drug that results in bone modeling, i.e., bone formation occurring on a quiescent bone surface without previous bone resorption. Bone modeling appears to be taking place with sclerostin antibody therapy.



Healthy premenopausal woman with low rate of bone remodeling has good bone strength and bone mass steady-state with resorption = formation.

Woman with postmenopausal osteoporosis has high rate of bone remodeling, incomplete filling of bone resorption pits, trabecular thinning, and reduced bone strength with resorption > formation.

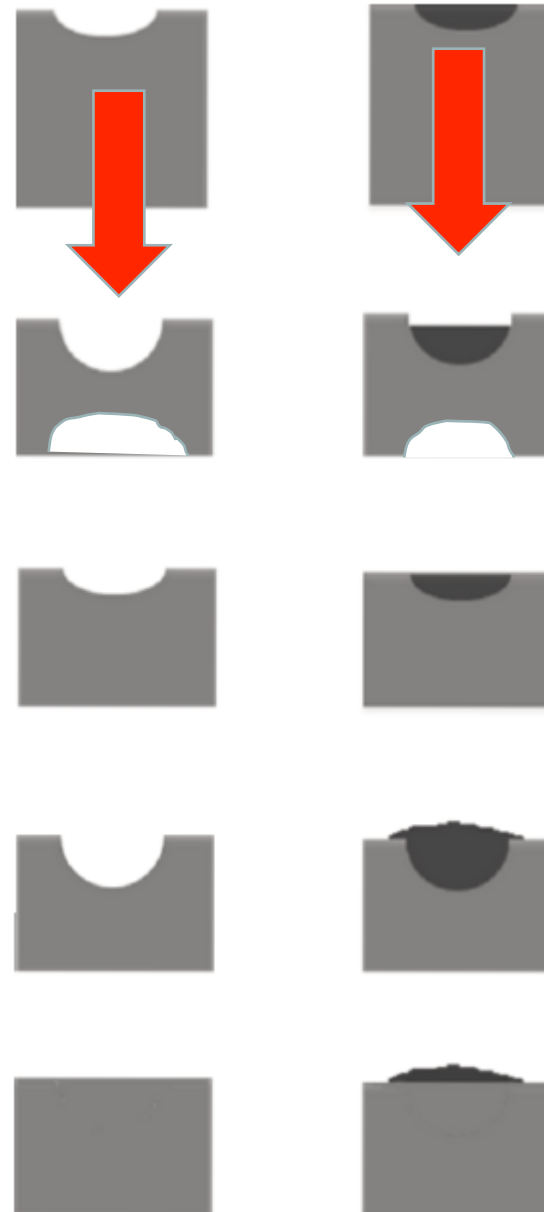
Woman with postmenopausal osteoporosis treated with an antiresorptive drug (e.g., a bisphosphonate) still has trabecular thinning but bone remodeling rate is reduced, bone resorption pit is more completely filled, mineralization is greater, and bone strength is better.

Woman with postmenopausal osteoporosis treated with an osteoanabolic drug has high rate of bone remodeling with bone resorption pits completely filled or overfilled, ultimately restoring lost trabecular microarchitecture, at least in part, and improving bone strength.

Woman with postmenopausal osteoporosis treated with an osteoanabolic drug that results in bone modeling, i.e., bone formation occurring on a quiescent bone surface without previous bone resorption. Bone modeling appears to be taking place with sclerostin antibody therapy.

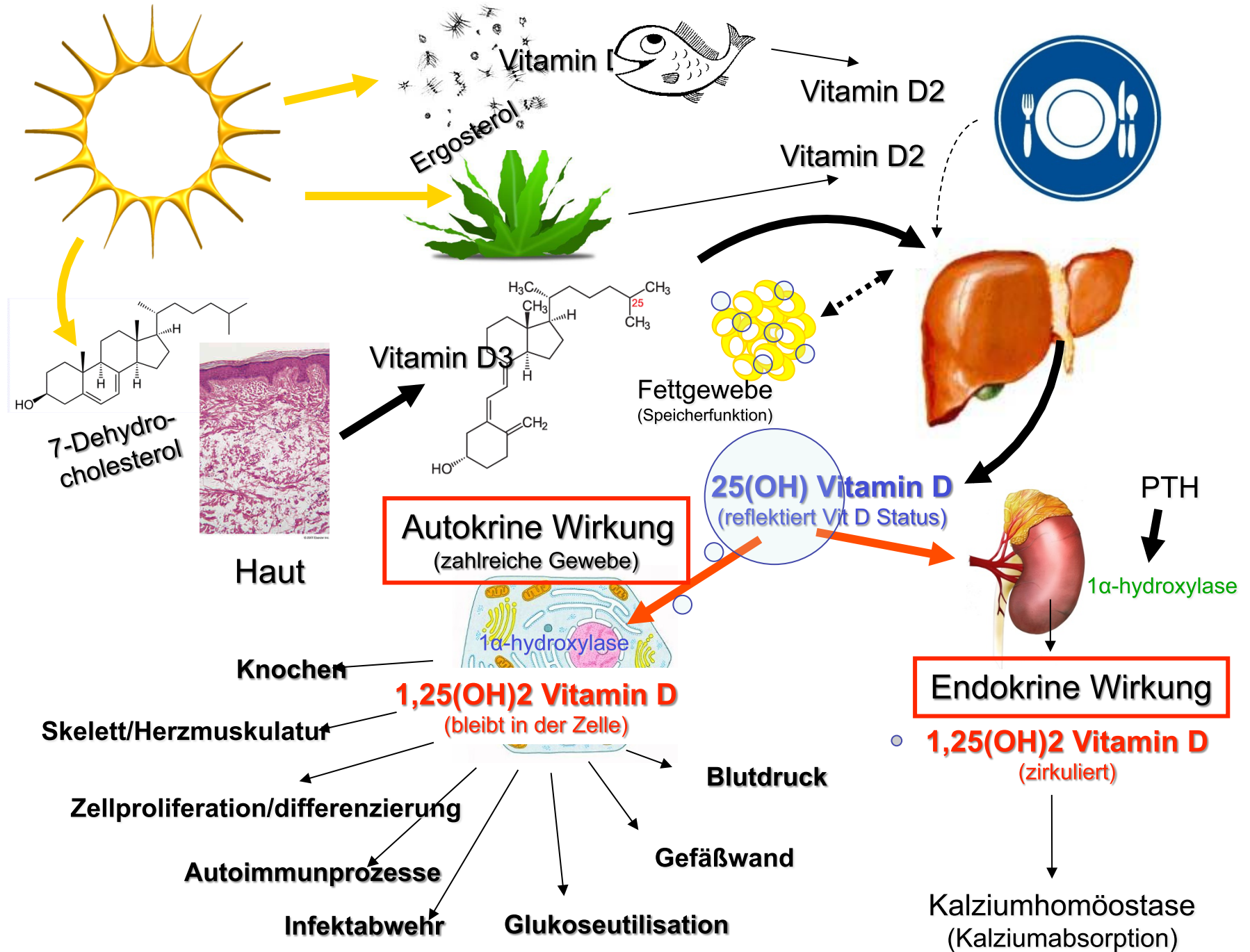
Resorption

Formation



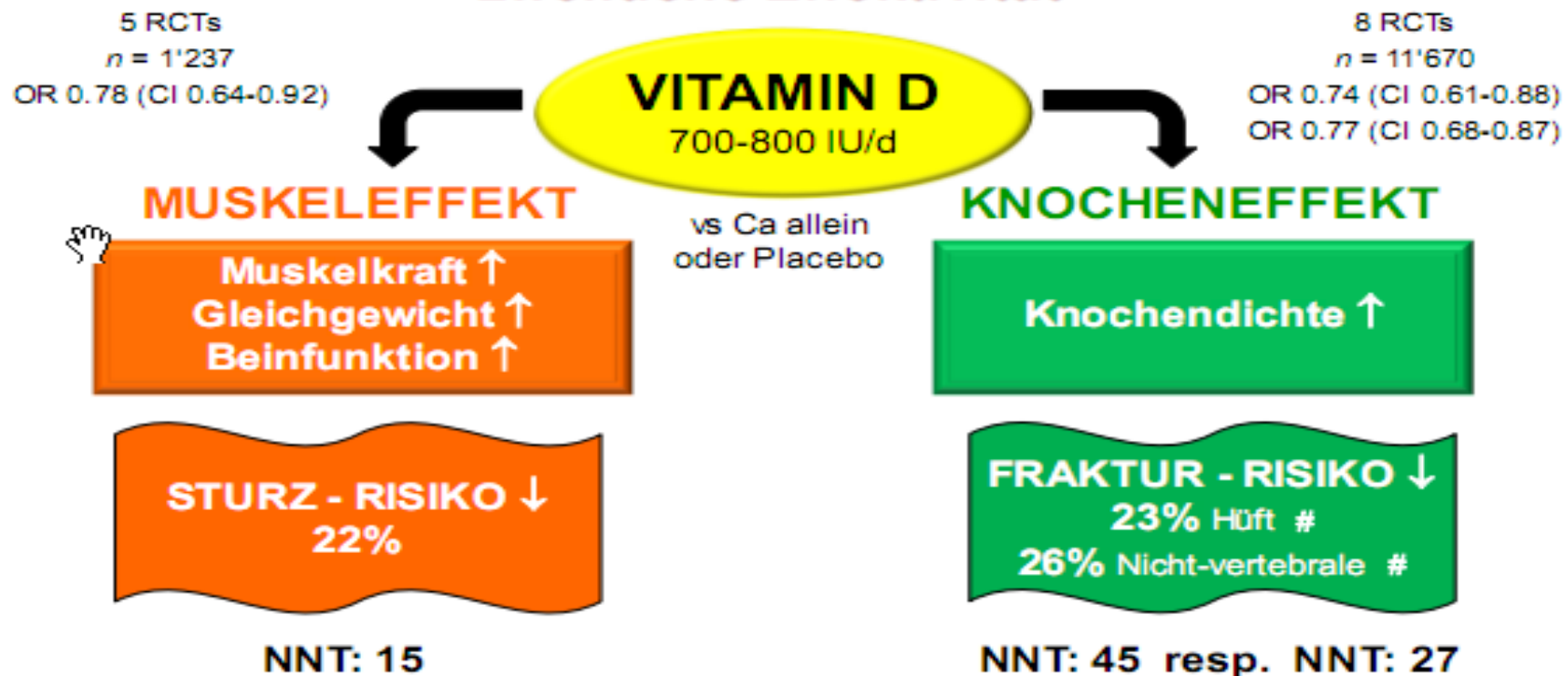


- Ernährung Vit D



Primärprävention von Frakturen mit Vit. D

zweifache Effektivität



- bis 20 ng/ml muskuläre Effekte !!
- 20 – 50 ng/ml osteologische Wirkung
- Über 50 ng/ml Antiinflammatorisch & Antiproliferativ

- **Vit D > 30 ng/ml als Ziel !!**
- **800 bis 1200 mg Ca**
Tabl. od. Nahrung !!!



For a better start in life
start **COLA** earlier!



- Promotes Active
Lifestyles!
- Boosts Personality!
- Gives baby essential
vitamins!

How soon is too soon?

Not soon enough. Laboratory tests over the last few years have proven that babies who start drinking soda during that early formative period have a much higher chance of gaining acceptance and "fitting in" during those awkward pre-teen and teen years. So, do yourself a favor. Do your child a favor. Start them on a strict regimen of sodas and other sugary carbonated beverages right now, for a lifetime of guaranteed happiness.

The Soda Pop Board of America
1212 W. First Ave. - www.sodapop.com

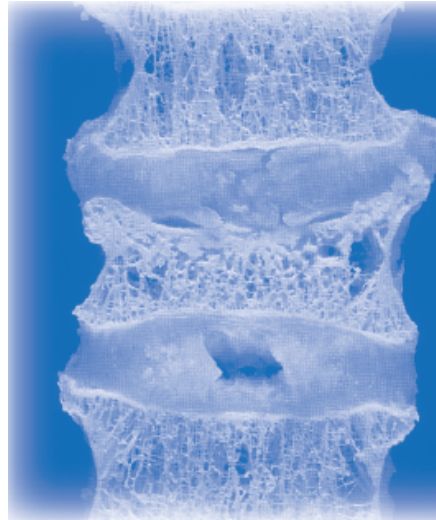


- GIOP

Glukokortikoid-induzierte Osteoporose ist multidisziplinär

Rheumatologie

- Rheumatoide Arthritis
- Lupus erythematoses
- Polymyalgia rheumatica



Neurologie

- Multiple Sklerose
- Paraplegie

Pneumologie

- Asthma
- COPD

Transplantationsmedizin

- Nierentransplantation
- Lebertransplantation
- Herztransplantation

Gastroenterologie

- Morbus Crohn
- Colitis ulcerosa

Knochenmasseverlust unter Glukokortikoiden

abhängig von

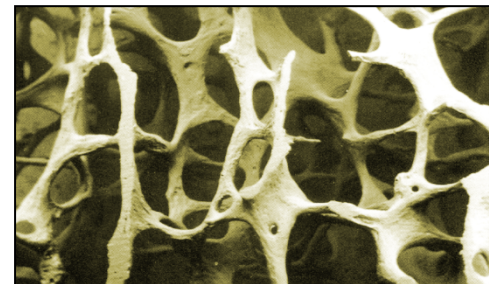
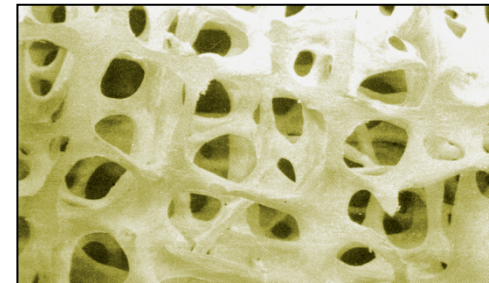
- der Dosis und Dauer der Glukokortikoid-Therapie
- dem Alter des Patienten
- der Grunderkrankung

Knochenmasseverlust

innerhalb der ersten 3 - 12 Monate

am größten: 10 - 20 % (!)

- Osteoblasten-Suppression
- initial gesteigerter Knochenabbau durch Aktivierung der Osteoklasten



Knochenmasseverlust unter Glukokortikoiden

abhängig von

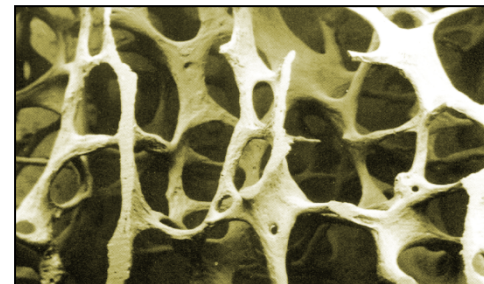
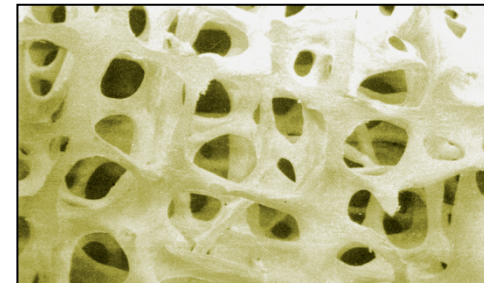
- der Dosis und Dauer der Glukokortikoid-Therapie
- dem Alter des Patienten
- der Grunderkrankung

Knochenmasseverlust

innerhalb der ersten 3 - 12 Monate

am größten: 10 - 20 % (!)

- Osteoblasten-Suppression
- initial gesteigerter Knochenabbau durch Aktivierung der Osteoklasten



Schon bei 5 - 15mg Methylprednisolon !!!!

Medikamentöse Therapie

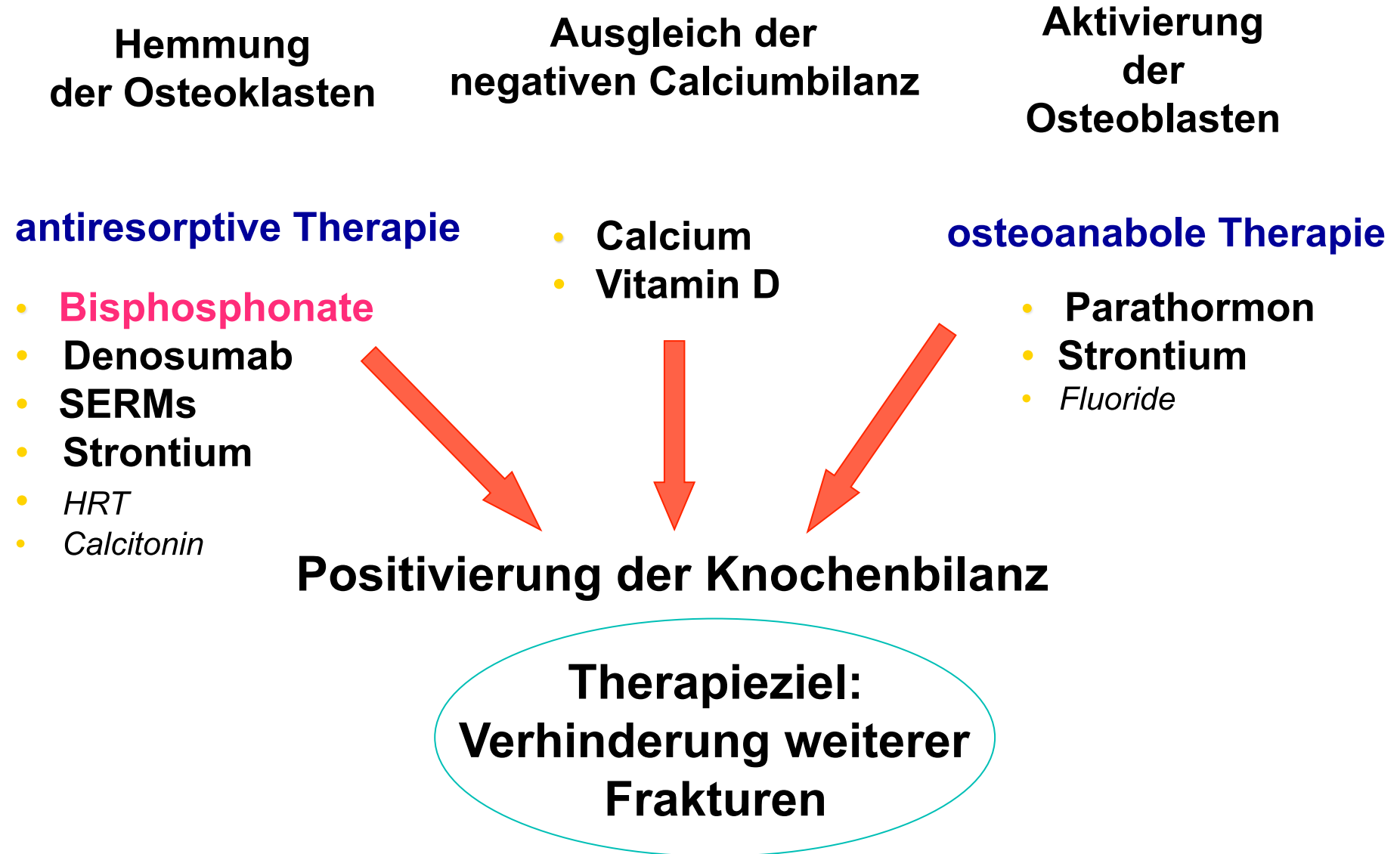
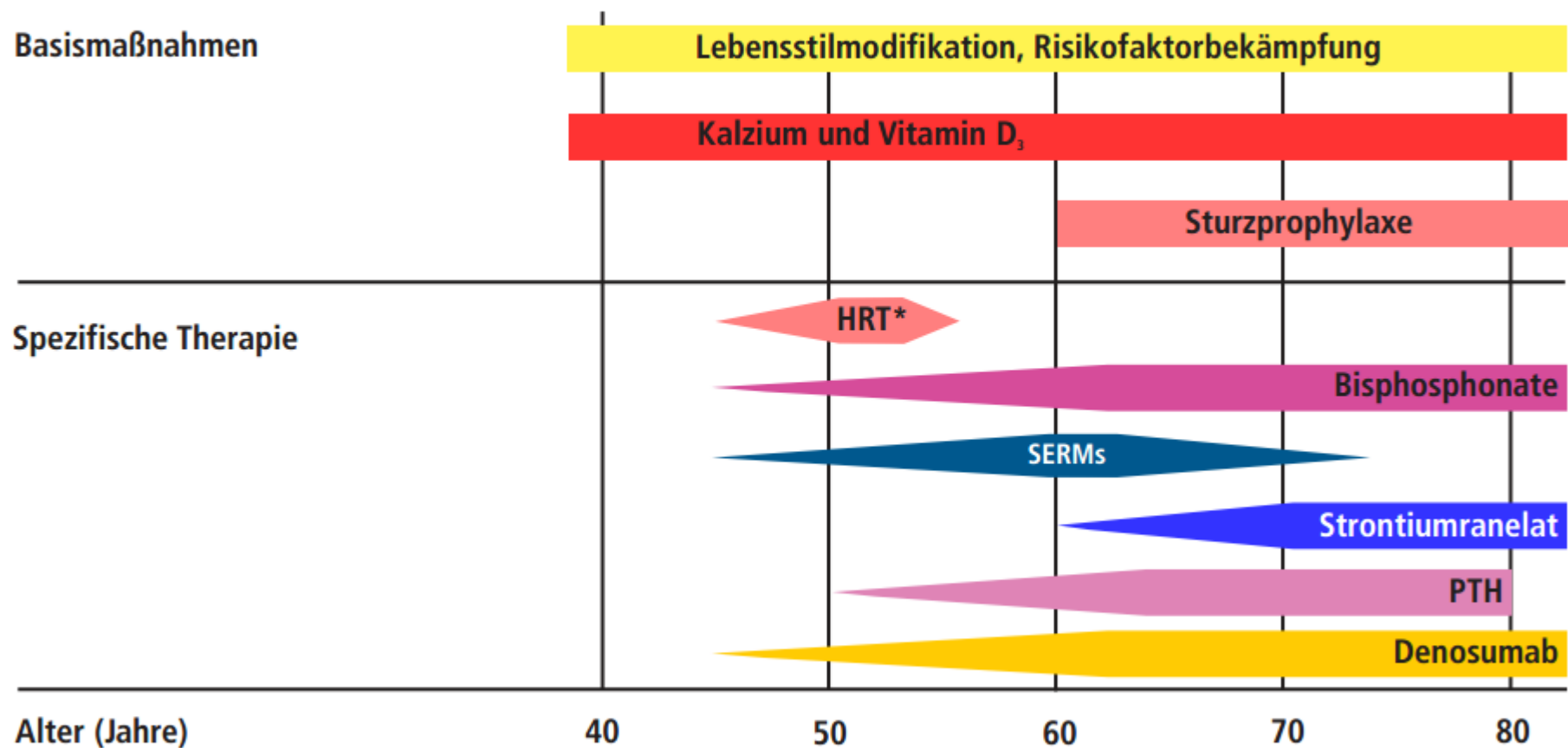


Abbildung 2

Therapieoptionen in Abhängigkeit vom Alter



* HRT/ERT keine primäre osteologische Indikation

Österr. Leitfaden zur Therapie der PMOP 2009
Dimai HP et al., *Wien Med Wochenschr* 2009;159/Suppl 122:1-34

Tab. 1: Evidenzniveaus, Hierarchie der Studientypen und Empfehlungsgrade nach Kriterien des „Oxford Centre for Evidence-Based Medicine“ [26]

Evidenzniveau	Studientypen	Empfehlungsgrade
1a	Systematische Zusammenfassung (mit Homogenität*) randomisierter, kontrollierter Studien	A
1b	Einzelne randomisierte, kontrollierte Studien (mit engem Konfidenzintervall)	A
1c	„Alle oder keiner“**	A
2a	Systematische Zusammenfassung (mit Homogenität*) von Kohortenstudien	B
2b	Einzelne Kohortenstudien sowie randomisierte, kontrollierte Studien minderer Qualität (z. B. hohe Diskontinuität***)	B
2c	Ergebnisforschung; ökologische Studien	B
3a	Systematische Zusammenfassung von Fallkontrollstudien	B
3b	Einzelne Fallkontrollstudien	B
4	Fallserie (und qualitativ minderwertige Kohorten- und Fallkontrollstudien)	C
5	Expertenmeinung ohne kritische Analyse; Physiologie; experimentelle Forschung; „Grundprinzipien“	D

* Systematische Zusammenfassung ohne wesentliche Abweichung der Richtung der Ergebnisse einzelner inkludierter Untersuchungen.

** Trifft zu, wenn alle Patienten starben, bevor die Therapie verfügbar war, und nach der Einführung der Therapie einige überlebten, oder wenn einige Patienten starben, bevor die Therapie verfügbar war, und keiner nach Einführung der Therapie starb. *** <80 % Follow-up.

Österr. Leitfaden zur Therapie der PMOP 2009
 Dimai HP et al., *Wien Med Wochenschr* 2009;159/Suppl 122:1-34

Tab. 5: Beeinflussung des Frakturrisikos: EBM-gestützte Beurteilung der Wirksamkeit

Wirksubstanz	Literaturhinweise	Empfehlungsgrad*		
		Reduktion des vertebralen Frakturrisikos	Reduktion des non-vertebralen Frakturrisikos	Reduktion des Hüftfrakturrisikos
Bisphosphonate				
Alendronat	[200, 201, 203, 208, 210–214]	A (10 mg)	A (10 mg)	A (10 mg)
		B (70 mg)	B (70 mg)	B (70 mg)
Risedronat	[204, 224, 225, 228–232]	A (5 mg)	A (5 mg)	A (10 mg)
		B (35 mg)	B (35 mg)	B (70 mg)
Etidronat	[243–250]	B	–	–
Ibandronat oral	[253, 254]	A	–	–
Ibandronat i.v.	[256, 257, 259]	B	B	B
Zoledronat	[261]	A	A	A
SERMs				
Raloxifen	[274–281]	A	B*	–
Parathormon				
Teriparatid	[84, 296–298]	A	A	–
rhPTH	[302]	A	–	–

Österr. Leitfaden zur Therapie der PMOP 2009

Dimai HP et al., *Wien Med Wochenschr* 2009;159/Suppl 122:1-34

Tab. 5: Beeinflussung des Frakturrisikos: EBM-gestützte Beurteilung der Wirksamkeit

Wirksubstanz	Literaturhinweise	Empfehlungsgrad*		
		Reduktion des vertebralen Frakturrisikos	Reduktion des non-vertebralen Frakturrisikos	Reduktion des Hüftfrakturrisikos
DABAs				
Strontiumranelat	[309–314]	A	A	A
Kalzitonine				
Lachskalzitinin	[322, 324, 325]	B	–	–
Kalzium/Vit. D				
Kalzium	[116, 120, 124–134]	B	–	–
Vitamin D	[145, 146, 165, 169, 170]	B	B	–
Kalzium & Vit. D	[120, 125, 127, 137, 146, 150, 189, 190]	B	B	B
Anabole Steroide				
Nandrolon-Decanoat	[348]	B	–	–

Die Hormonersatztherapie (ERT/HRT) wird hier nicht explizit erwähnt, da für die Behandlung der PMOP keine Indikation mehr besteht. Gleiches gilt für Tibolon, das nur für die Prävention, nicht aber für die Therapie der PMOP zugelassen ist. * Der angegebene Empfehlungsgrad (Tab. 1) basiert auf dem Ausmaß an wissenschaftlichem Datenmaterial, das für die Wirksamkeit einer bestimmten Substanz vorhanden ist. „–“ bedeutet, dass keine Empfehlung möglich ist, weil entweder inkonklusive oder negative Daten vorliegen oder die Indikation nicht untersucht ist.

Spezifische medikamentöse Therapie (siehe Kapitel 10.4 der Langfassung)

Präparate zur Therapie der postmenopausalen* Osteoporose, deren fraktursenkende Wirkung am besten belegt ist

	Alendronat	Ibandronat	Risedronat	Zoledronat	Östrogene** Tibolon**	Raloxifen	Strontium- ranelat	Teriparatid (PTH 1-34)	PTH 1-84
Verminderung von Wirbelkörper- frakturen	+ (A)	+ (A)	+ (A)	+ (A)	+ (A)	+ (A)	+ (A)	+ (A)	+ (A)
Verminderung von nichtvertebralen Frakturen	+ (A)	+ (B) ***	+ (A)	+ (A)	+ (A)	-	+ (A)	+ (B)	-

weitere Osteoporosepräparate siehe Langfassung

* bei prämenopausalen Frauen ist die Indikation zur Off-label-Verordnung gegeben (Bisphosphonate, ev. PTH)

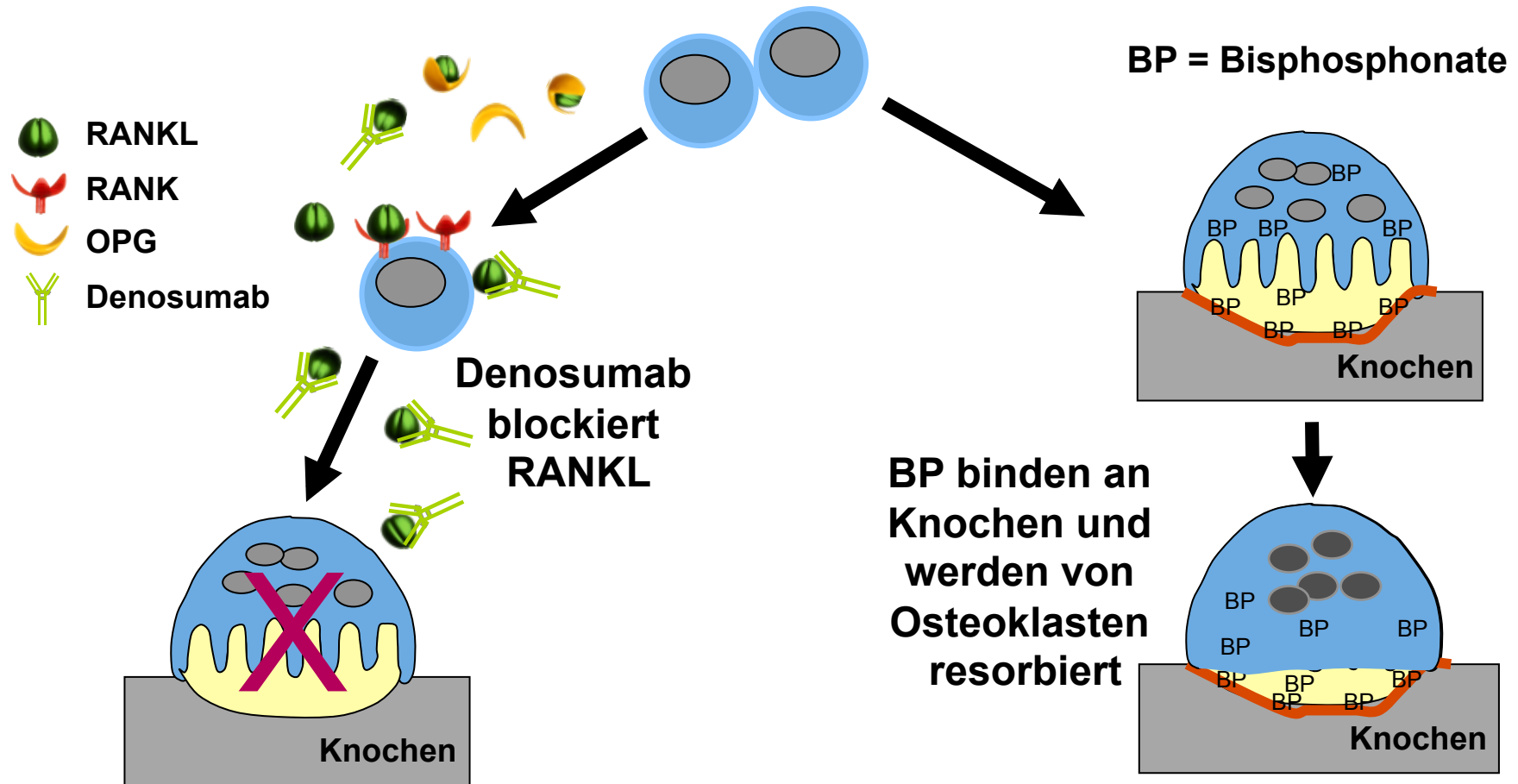
** in der Regel nur, wenn vasomotorische Beschwerden der Haupteinnahmegrund sind

*** in einer Untergruppe von Frauen mit einem T-Wert < -3,0 am Schenkelhals

Zulassung beim Mann (Frakturevidenz): Alendronat (B), Risedronat (B), Zoledronat (C), Teriparatid (C)

Zulassung bei der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose (Frakturevidenz): Alendronat (B), Risedronat (C), Zoledronat (C), Teriparatid (B)

Denosumab und Bisphosphonate unterscheiden sich grundlegend im Wirkmechanismus

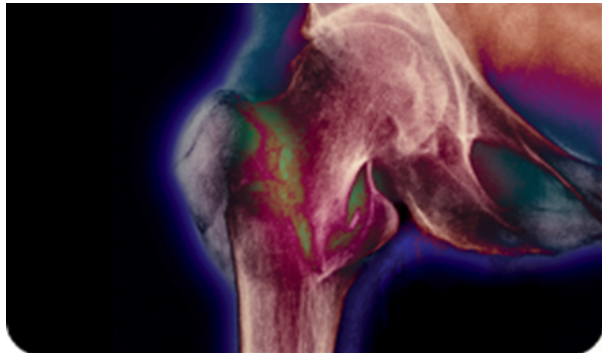


Denosumab hemmt Bildung, Funktion und Überleben der Osteoklasten

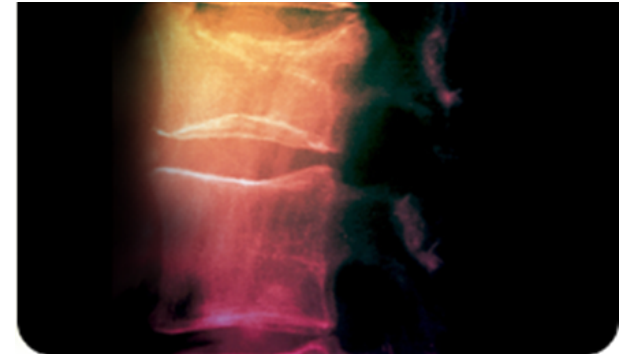
**BP → Verlust der Resorptionsfähigkeit
„Funktionsunfähige“ Osteoklasten leben weiter**

Denosumab wird untersucht bei Osteoporose und anderen Indikationen mit Knochenverlust

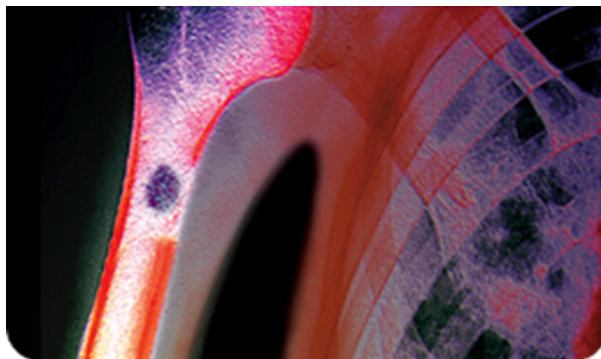
Postmenopausale Osteoporose



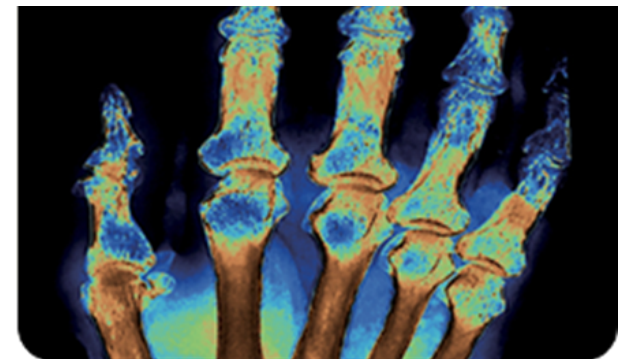
Therapie-induzierter Knochenverlust *



Knochenmetastasen

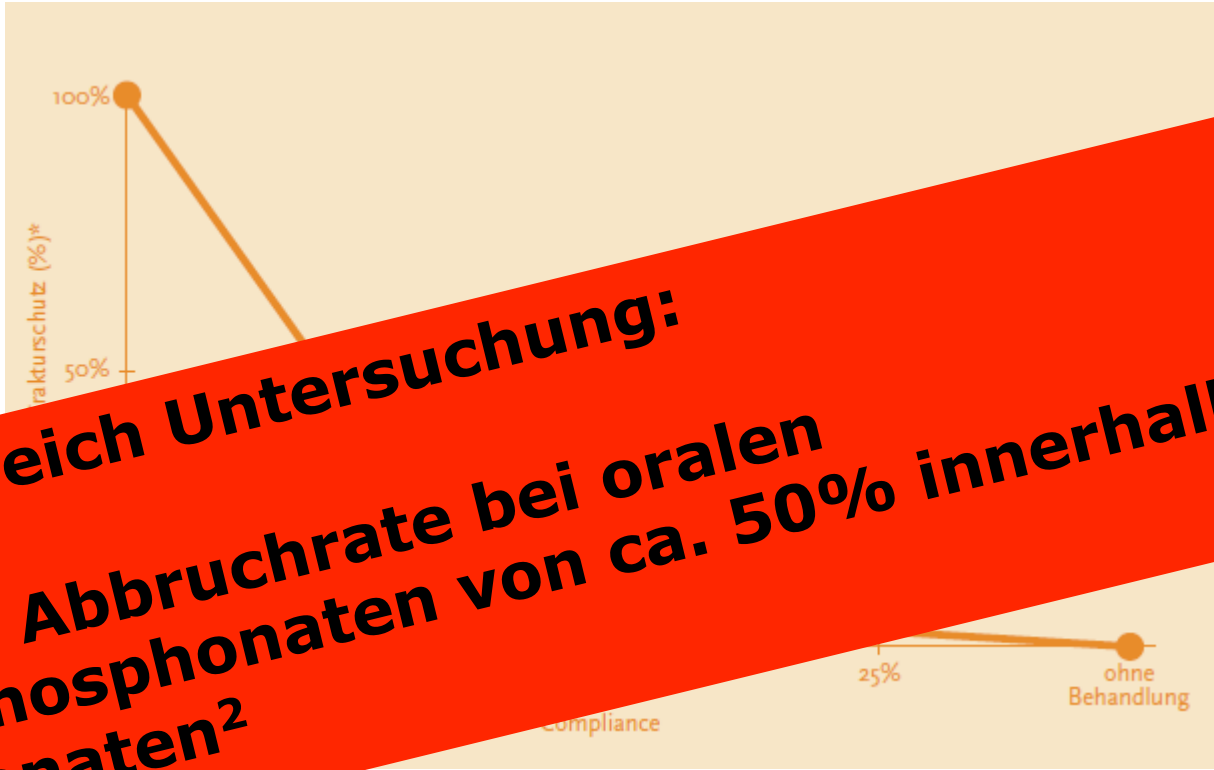


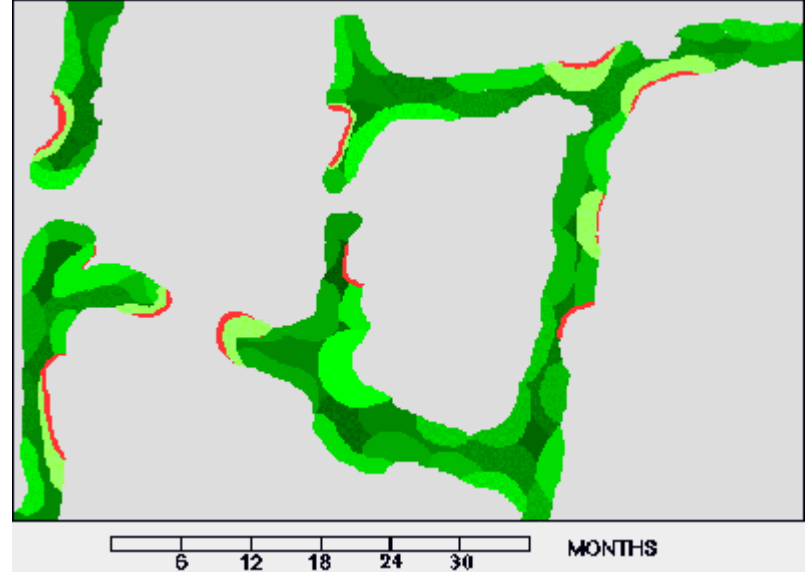
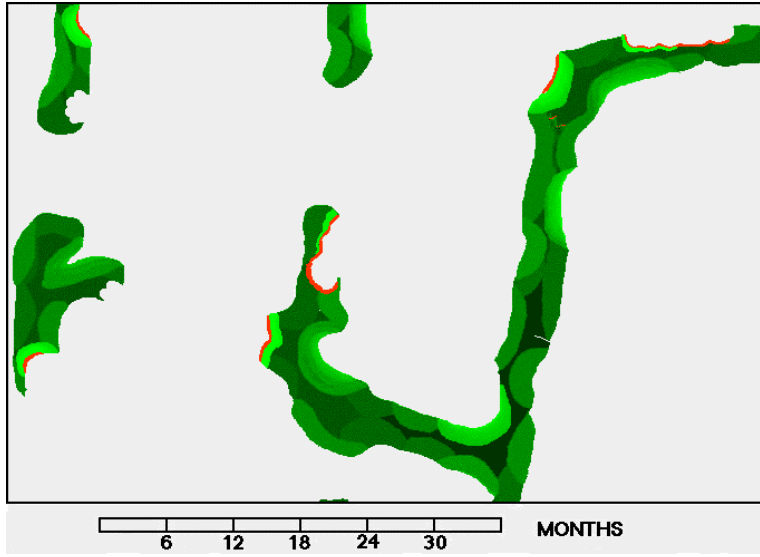
Rheumatoide Arthritis



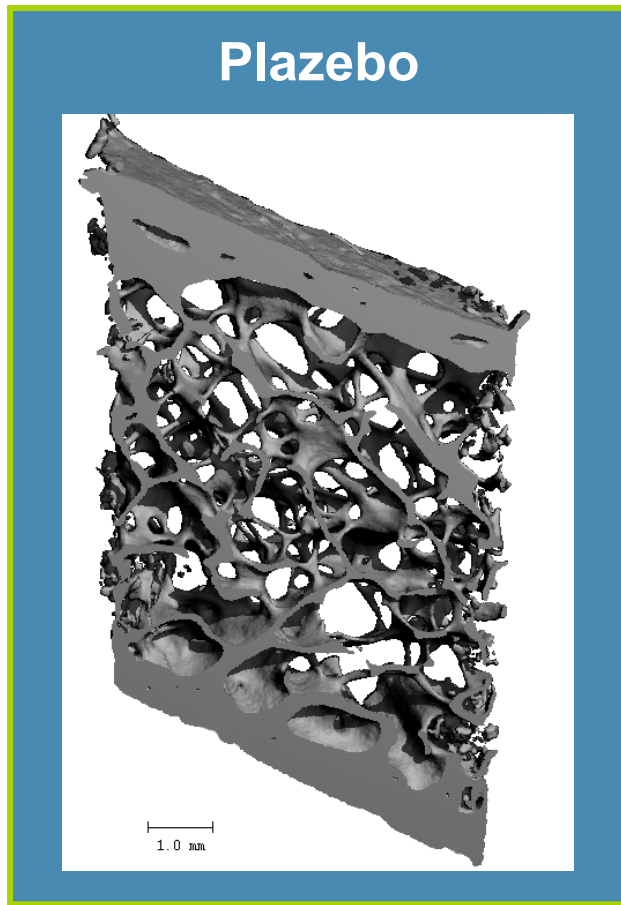
Österreich Untersuchung:

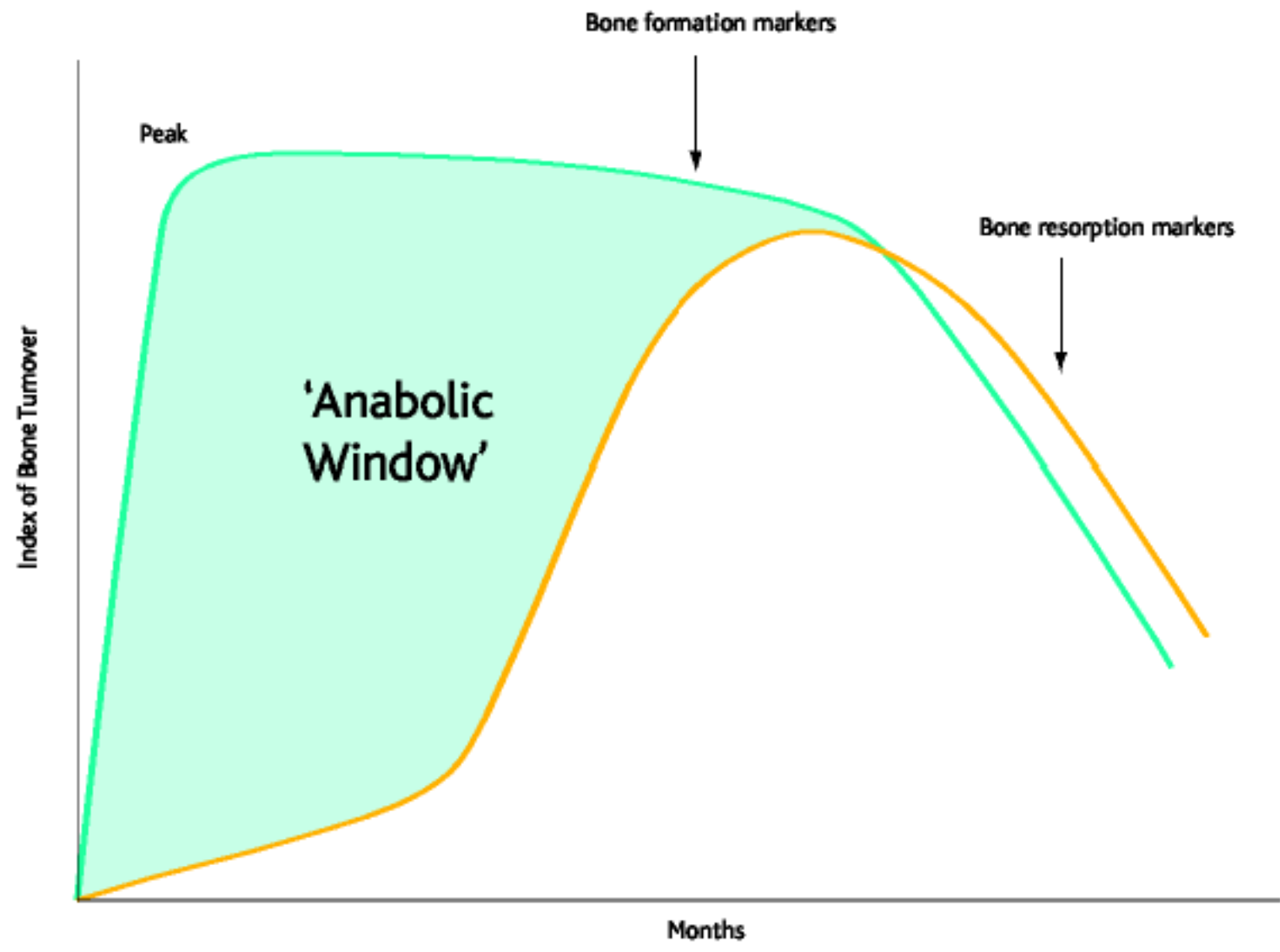
**Hohe Abbruchrate bei oralen
Bisphosphonaten von ca. 50% innerhalb von
6 Monaten²**



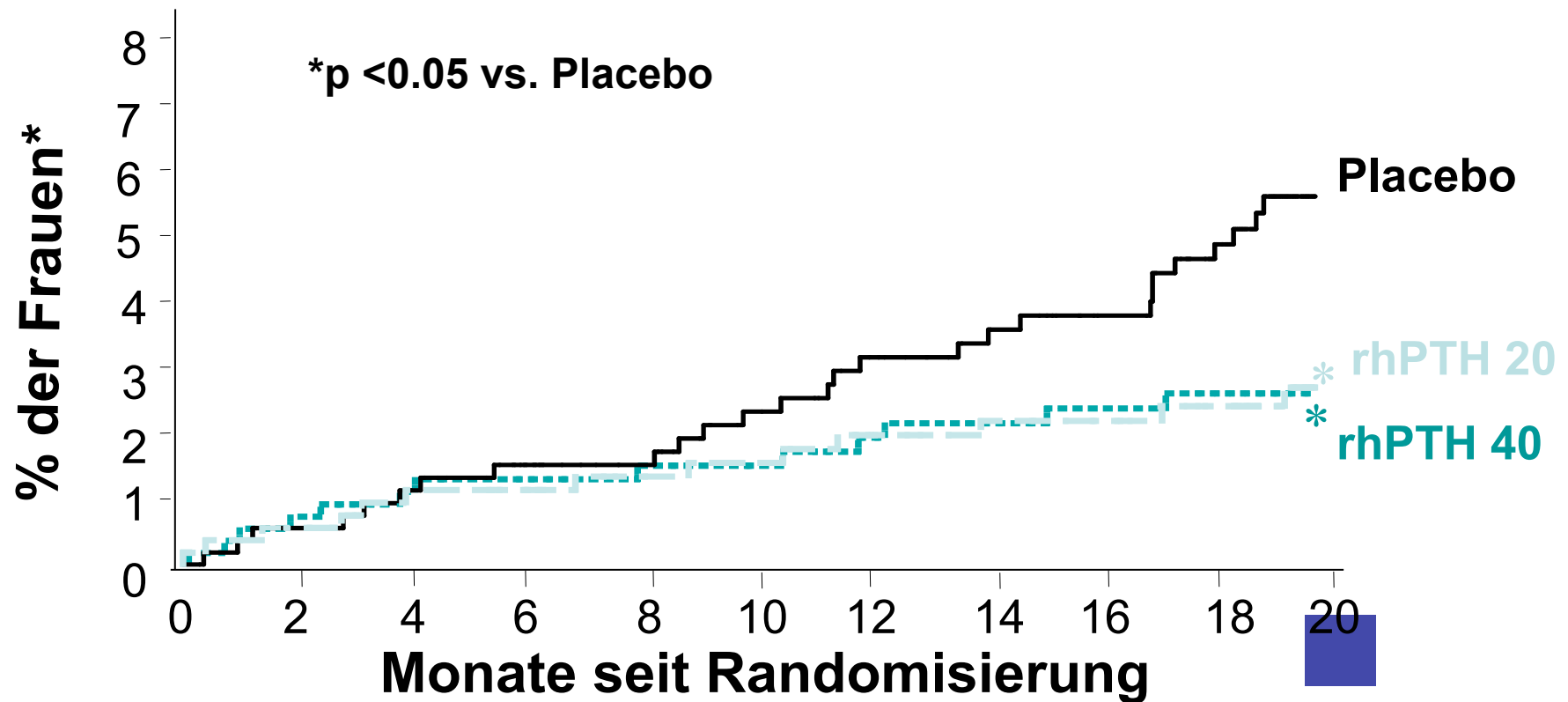


3-D μ





Effekt von rhPTH(1-34) auf das Risiko extravertebrale osteoporotischer Frakturen Zeit bis zur ersten Fraktur



* Prozent der Frauen, die eine oder mehrere extravertebrale osteoporotische Fraktur(en) während der Studie erlitten

Abbildung 1

Aspekte der medikamentösen Differentialtherapie der Osteoporose

	Kalzium	BIS oral	BIS iv	Denosumab	SERMs	Strontium	PTH
Magen/ Darm							
Niere							
Leber							

Zusammenstellung nach Dobnig, 2011



**Intravenöse
Biphosphonate
alle 3 Mo od. 1x pro a**

Denosumab alle 6 Mo

**PTH (1-34,1-84) sc.
täglich**

Protelos täglich oral

Current treatment paradigm

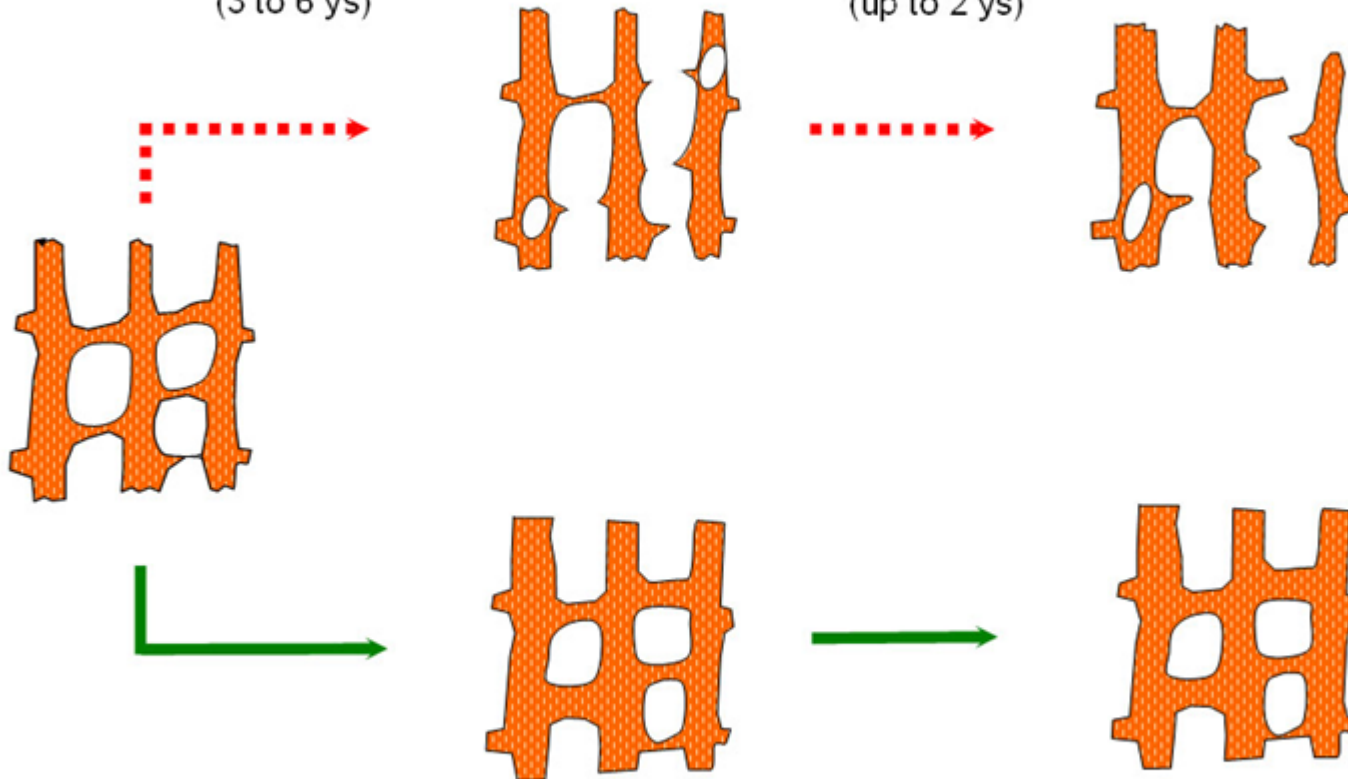
1. Inhibitors of bone resorption:

Slow down the loss of bone mass and microarchitecture (3 to 6 ys)

2. Bone anabolic substances:

Lost microarchitecture cannot be recovered even if bone mass increases (up to 2 ys)

Beginning osteoporosis



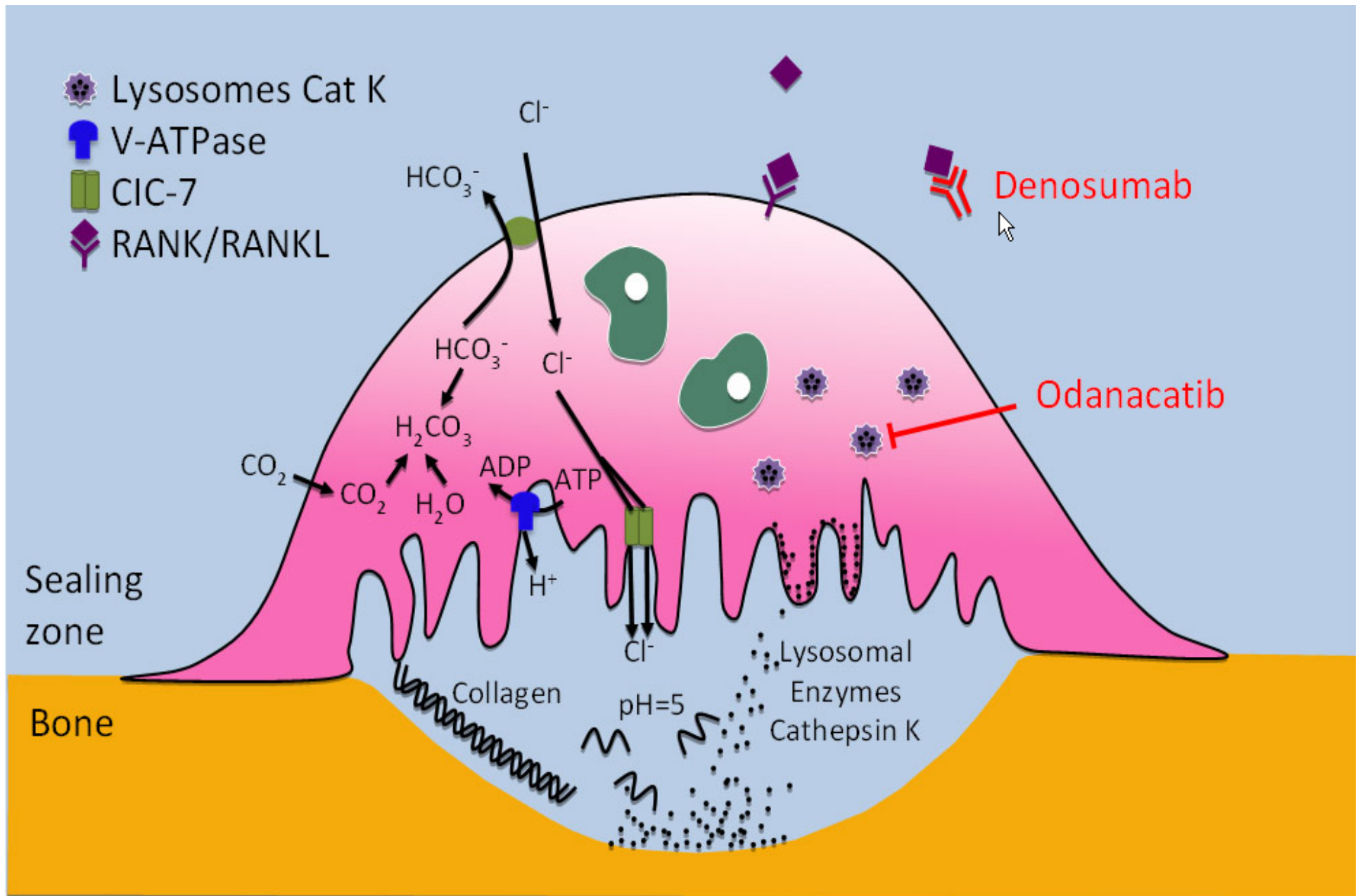
1. Bone anabolic substances:

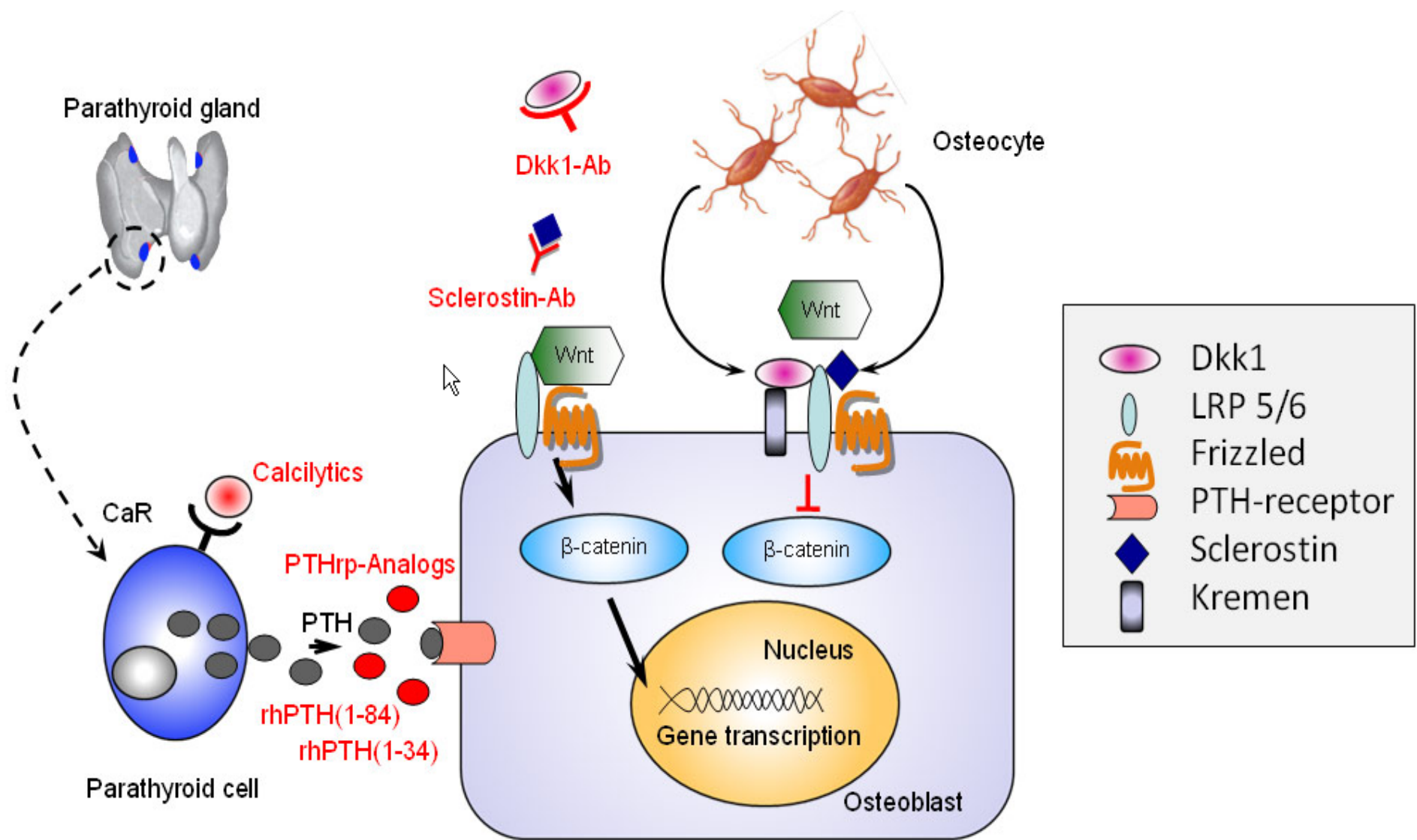
Maximize bone mass and secure microarchitecture (e.g. 1 y)

2. Inhibitors of bone resorption:

Restored bone mass and microarchitecture are preserved (up to 6 ys or even longer?)

Future treatment paradigm





Parathyroid gland



Parathyroid cell

Calcilytics
PTHrP-Analogs
PTH
rhPTH(1-84)
rhPTH(1-34)

Dkk1-Ab

Sclerostin-Ab

Osteocyte

Wnt







β-catenin

β-catenin

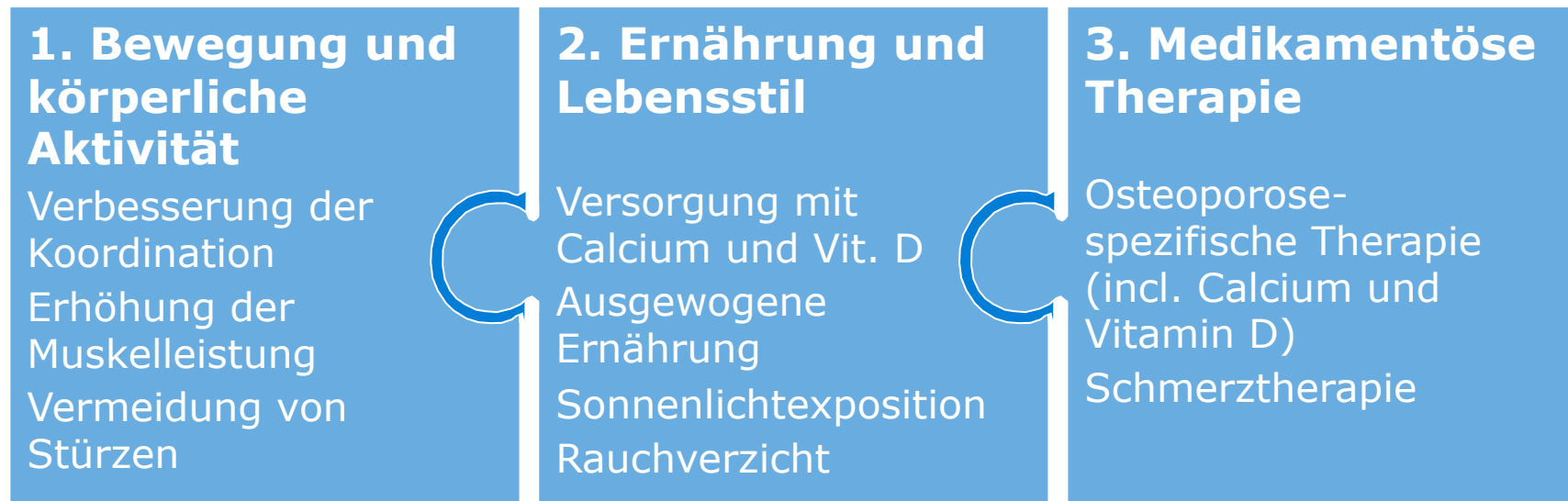
Nucleus

Gene transcription

Osteoblast

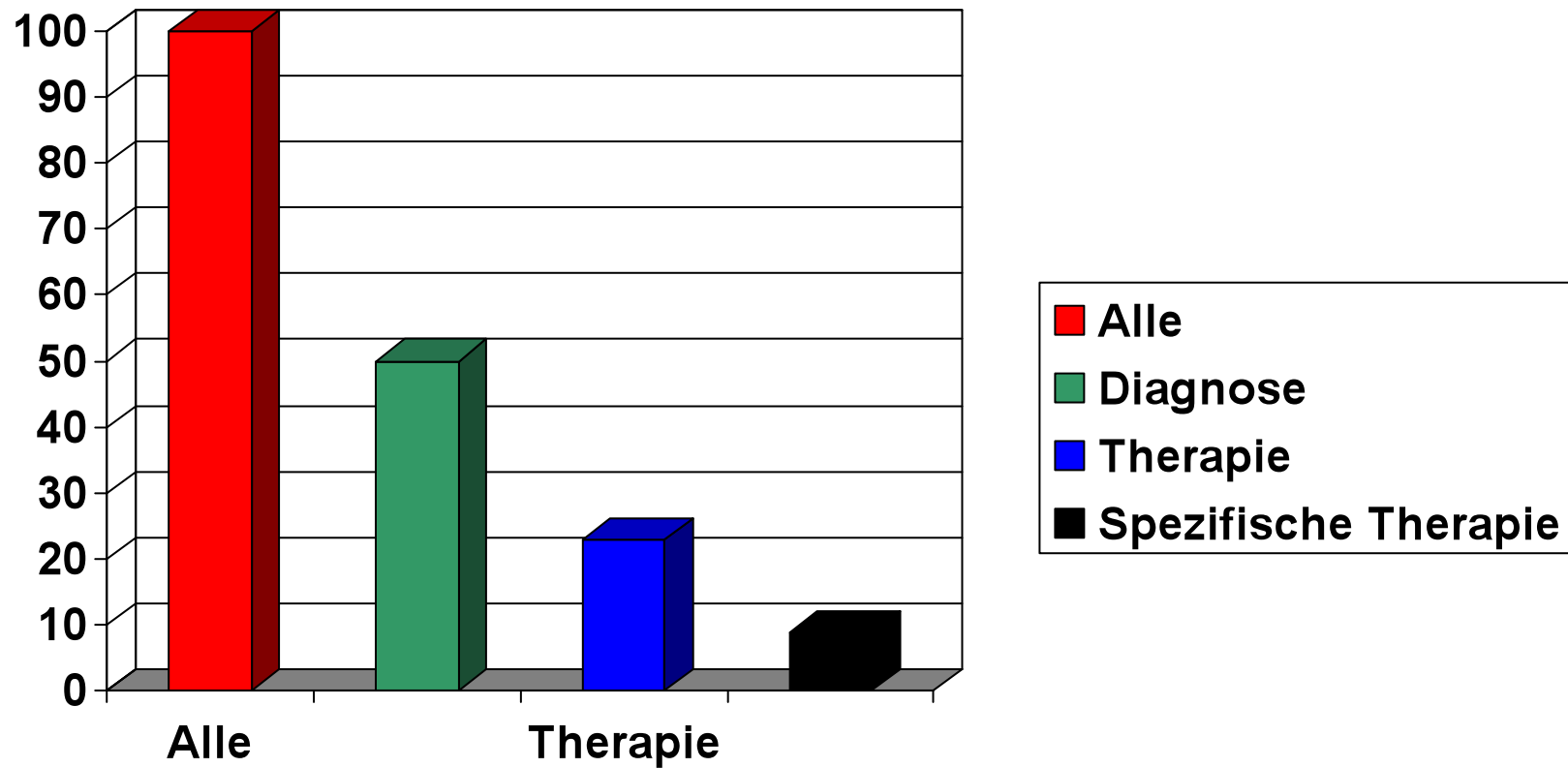
-  Dkk1
-  LRP 5/6
-  Frizzled
-  PTH-receptor
-  Sclerostin
-  Kremen

Der Dreiklang der Osteoporose-Therapie



Alle drei Säulen der Therapie müssen gleichwertig ineinander greifen!

Versorgungssituation





Danke für Ihre Aufmerksamkeit !!

