

Osteoporosi : ¿Qué hi ha de nou?

Cristina Carbonell
Metge de Família
Grup OP de la CAMFIC

L'avaluació de fractura, més que una densitometria

- Des de fa més de 10 anys, es parla de la necessitat d'establir eines predictives de fractura més sensibles i específiques que la densitometria.
- Tot i que el valor de densitometria és el paràmetre clínic aïllat amb millor correlació amb la fractura, s'han estudiat diverses escales que pretenien fer una determinació del risc més acurada: p.ex. **FRACTURE Index**.

Herramienta de Cálculo

Por favor responda las preguntas siguientes para calcular la probabilidad de fractura a diez años sin DMO o con DMO.



País: **España** Nombre/ID: **Acerca de los factores de riesgo:**

Cuestionario:

1. Edad (entre 40-90 años) o fecha de nacimiento

Edad: Fecha de Nacimiento:
A M D

2. Sexo Hombre Mujer

3. Peso (kg)

4. Estatura (cm)

5. Fractura Previa No Sí

6. Padres con fractura de cadera No Sí

7. Fumador Activo No Sí

8. Glucocorticoides No Sí

9. Artritis Reumatoide No Sí

10. Osteoporosis Secundaria No Sí

11. Alcohol, 3 o más dosis por día No Sí

12. DMO de Cuello Femoral (g/cm²)

Seleccione DXA

Borrar

Calcular

Weight Conversion:

pound:

convert

Height Conversion:

inch:

convert

Estudis de validació

- United Kingdom
 - Kanis JA et al publiquen a l'Octubre del 2008 estudi de validació, i líndars d'intervenció, que són els inclosos a la Guia Europea d'Osteoporosi:
 - Risc fractures majors $>7\%$ indica tractament a qualsevol edat (cost-efectiu)
 - Risc fractures majors $>6\%$ als 50 anys, i $>18\%$ als 80 anys, indica mesura de DMO mitjançant Densitometria DXA.



Usefulness of FRAX tool for the management of osteoporosis in the Spanish female population.

SUBJECTS AND METHODS:

- Diagnostic validation study in a consecutive sample of 1,650 women, 50 to 90 years old, under no treatment with anti-resorptives, from the FRIDEX cohort. DXA and a questionnaire regarding risk factors were performed. Risk of fracture was calculated using FRAX pre and postDXA

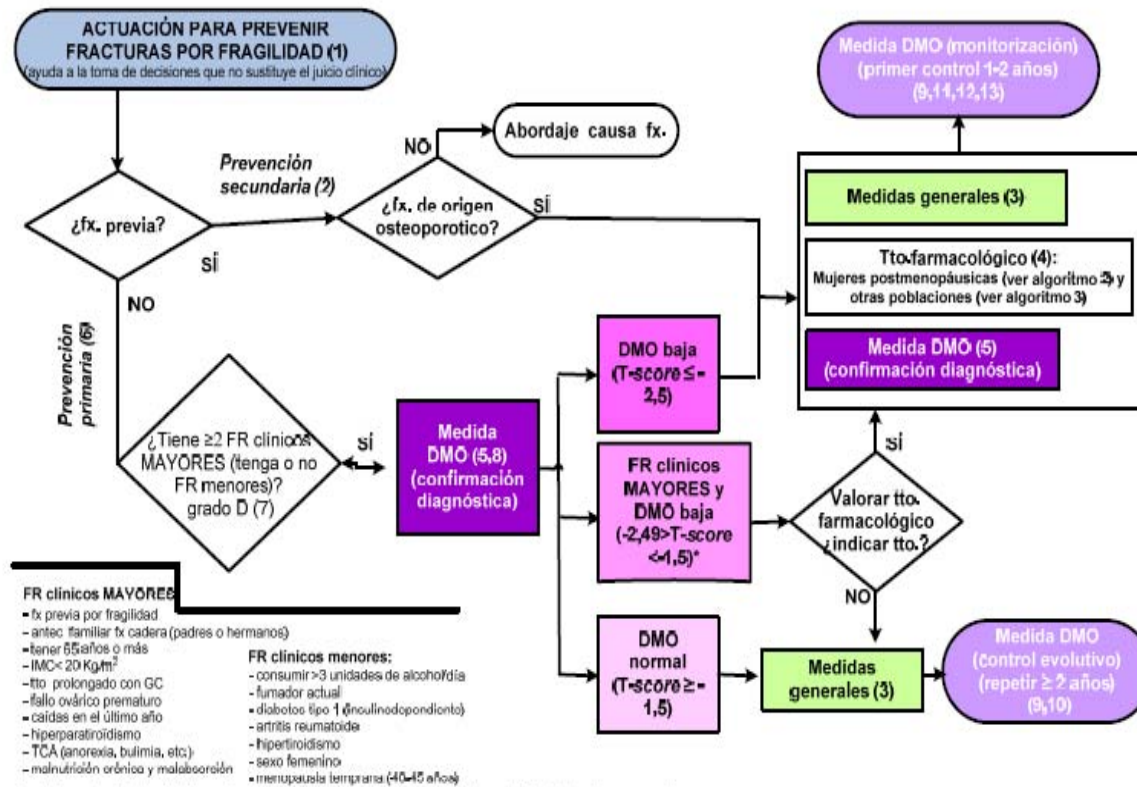
RESULTS:

- FRAX's ROC AUC for FNOP was 0.812 for major fracture and 0.832 for hip fracture. Using FRAX according to NOGG would result in performing only 25.2% of the current tests. If we added previous fracture antecedent to the algorithm, 49.4% of the tests performed would be advised.

CONCLUSIONS:

- The use of NOGG thresholds applied to FRAX would reduce about 50% the current number of referrals to DXA scan in our population. FRAX has a good diagnostic validity for FNOP.

ALGORITMO 1. Actuación para prevenir las fracturas por fragilidad: valoración del riesgo de fractura, confirmación diagnóstica, control evolutivo e indicación de tratamiento



*punto de corte arbitrario elegido por el grupo de trabajo (x) Indica el número de la anotación del algoritmo a consultar
 Abreviaturas: fx (fractura) FR (factor de riesgo); TCA, (trastornos de la conducta alimentaria) DMO (densidad mineral ósea); IMC (Índice de masa corporal) GC (glucocorticoides)

Maneig del pacient ha patit una fractura OP

- Diagnosticar la Fx per fragilitat (identificar-la com tal)
- Tractament agut de la FX , control del dolor
- Rehabilitació
 - Minimitzar la dependència , maximitzar la mobilitat
- Prevenció Secundària
 - Prevenir Fx futures
 - Idealment començar de manera precoç en la fase subaguda

Prevenció Secundària

- Avaluació- Maneig del pacient:
 - Descartar les causes de OP secundària
 - Valorar si necessita DXA
 - Iniciar el tractament adient
 - Prevenció de caigudes
- Assegurar que el pacient rebrà el seguiment adient ,ja sia per part del trauma o per el seu metge de atenció primària

Intervencions per reduir el risc de FX

- **No farmacològic:**

- Nutrició adient en proteïnes i calci
- Assegurar nivells adients de vitamina D
- Exercici Físic
- Estratègies per la prevenció de caigudes
- Evitar tabac i el consum excessiu de alcohol
- Tractar co-morbiditat

- **Tractament farmacològic.**

- Disposem de fàrmacs que redueixen la incidència de FX entre un 30-65%, també en pacients que ja han sofert una Fx

Fàrmacs per reduir Fx

Antiresortius

BISFOSFONATS

- Alendronat
- Risedronat
- Ibandronat
- Zolendronat

MSRE

- Raloxifè
- Bazedoxifè

DENOSUMAB

Osteoformadors

- Teriparatida
- PTH 1-84

Fàrmacs amb acció combinada

- Ranelat de Estronci

antiresortius

- **ALENDRONAT i RISEDRONAT** redueixen la incidència de fractures en totes les localitzacions: vertebrals, no vertebrals i de maluc i grups de població
- **IBANDRONAT** redueix la incidència de FV i FNV i Fractura de maluc (metanàlisi) en subgrup de alt risc (>74 anys i t-score -3)
- **ZOLEDRONAT** redueix la incidència de FV, FNV i F maluc (ev)

CURRENT DRUG THERAPY



JOHN J. CAREY, MD

Department of Rheumatic and Immunologic
Diseases, The Cleveland Clinic Foundation

What is a 'failure' of bisphosphonate therapy for osteoporosis?

**PROPOSTA DE DEFINICIÓ: (RESPOSTA ADIENT,
PARCIALMENT ADIENT O FRACAS TERAPEUTIC)**

DESCENS DE DMO+ FRACTURES

CAUSES:

- Hem revisat totes les causes de OP secundària (la primera el def de vitamina D)?
- Pren la medicació ?
- La pren de la manera adequada?
- Pot ser un autèntic “fracas” del tractament”?

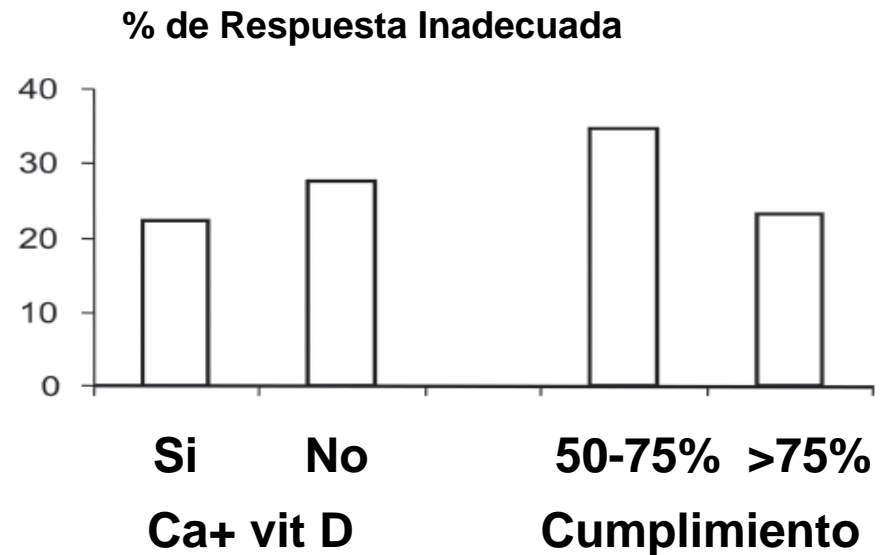
Fracture Incidence and Characterization in Patients on Osteoporosis Treatment: The ICARO Study

OBJETIU: avaluar predictors de resposta clínica inadequada a tto OP (FV i FNV) amb 1 any mínim de tractament amb ALN, RIS, RLX i compliment >50%

RESULTATS: 880 tractats , mitja 2 anys; 220 (25%) resposta inadequada

Després d'ajustar foren determinants:

- El mal compliment
- La menor co-administració de suplementes de calci +vitD



antiresortius

- Calci i vitamina D:
 - Son imprescindibles en el maneig de la OP
 - Situació de dèficit de vitamina D sobretot en la població anciana
 - Evidència de eficàcia quan les dosi son suficients 1200-1500 mg Ca /dia i 800 UI /vitamina D i fonamentalment en població deficitària i amb bon compliment

1. Valdecillo G. *Med Clin (Barc)* 2000;115:46-51;

2. *Endocrine Reviews* 2002;23:552-559

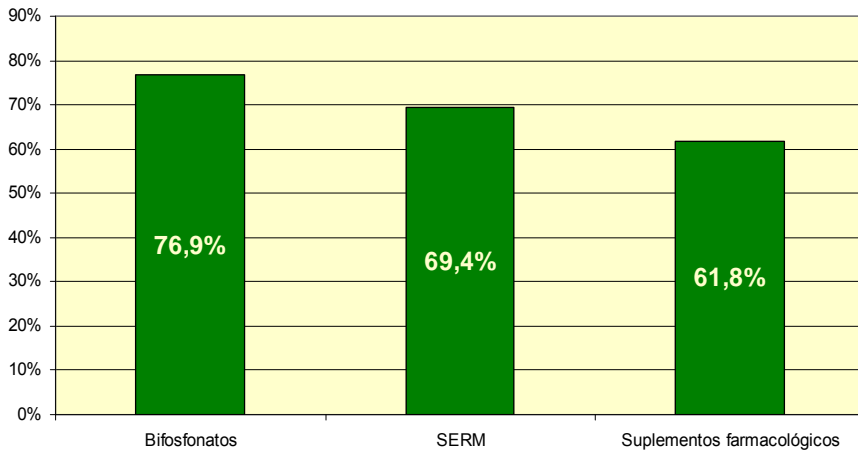
3. Tang et al., *Lancet* 2007

4. Bishoff-Ferrari *JAMA* 2005;293:2257-64

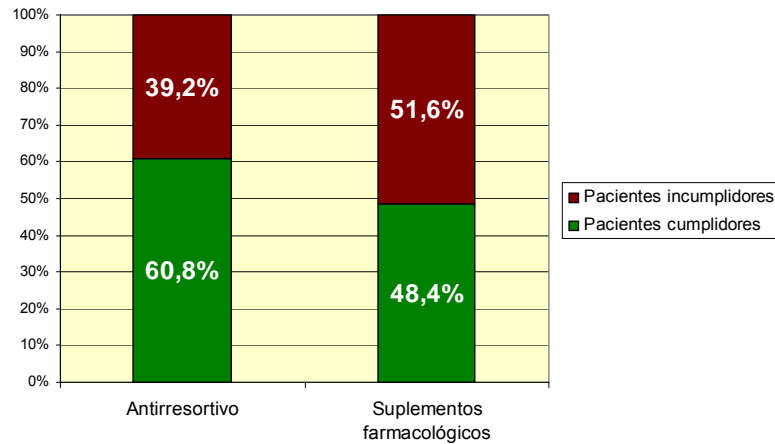
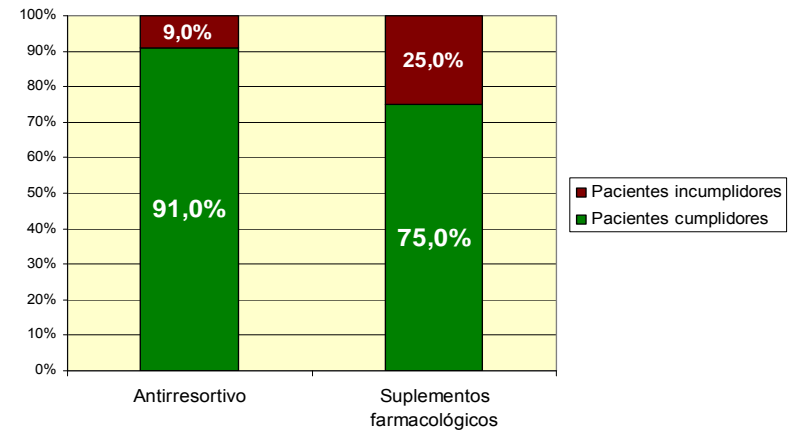
5. Nieves *Osteoporos Int* (2008) 19:673-679

COMPLIEMENT

1. Compliment Objectiu:



Compliment Autocomunicat



Morisky-Green,

Efectes adversos del calci

¿AUGMENTEN LES FRACTURES DE MALUC?

- **Prince.** (Arch Int Med 2006): metanàlisi a partir de les dades de 5.500 dones participants en assajos amb monoteràpia de calci suggeria que augmentava el risc de fractures de maluc (RR de 1.5, IC 95% 1.06-2.12)
- **Bischoff- Ferrari HA.** (Am J Clin Nutr. 2007) “Pooled results from randomized controlled trials show no reduction in hip fracture risk with calcium supplementation, and an increased risk is possible”.

RISC CARDIOVASCULAR ?

- **Bolland MJ, et al. BMJ. 2008:** Augment del risc de patir un **infart agut de miocardi (RR 2.12, IC 95% 1.01-4.47)** i una major tendència de patir algun event **cardiovascular** de tres avaluats (IAM, mort sobtada o ictus).
- **Wang L. Revisión sistemática: Ann Intern Med 2010:**

Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D

Life Stage Group	Calcium			Vitamin D		
	Estimated Average Requirement (mg/day)	Recommended Dietary Allowance (mg/day)	Upper Level Intake (mg/day)	Estimated Average Requirement (IU/day)	Recommended Dietary Allowance (IU/day)	Upper Level Intake (IU/day)
Infants 0 to 6 months	*	*	1,000	**	**	1,000
Infants 6 to 12 months	*	*	1,500	**	**	1,500
1-3 years old	500	700	2,500	400	600	2,500
4-8 years old	800	1,000	2,500	400	600	3,000
9-13 years old	1,100	1,300	3,000	400	600	4,000
14-18 years old	1,300	1,300	3,000	400	600	4,000
19-30 years old	800	1,000	2,500	400	600	4,000
31-50 years old	800	1,000	2,500	400	600	4,000
51-70 year old males	800	1,000	2,000	400	600	4,000
51-70 year old females	1,000	1,200	2,000	400	600	4,000
>70 years old	1,000	1,200	2,000	400	800	4,000
14-18 years old, pregnant/lactating	1,100	1,300	3,000	400	600	4,000
19-50 years old, pregnant/lactating	800	1,000	2,500	400	600	4,000

*For infants, Adequate Intake is 200 mg/day for 0 to 6 months of age and 260 mg/day for 6 to 12 months of age.

**For infants, Adequate Intake is 400 IU/day for 0 to 6 months of age and 400 IU/day for 6 to 12 months of age.

Recomenació Ingesta Nutrient de referència (RNI) que son suficients pel 97% de la població en el Regne Unit

Dones 11-18 anys..... 800 mg

Homes 11-18 anys1000 mg

Homes i Dones

>19 años.....700 mg

Lactancia +550 mg

UK , 2008

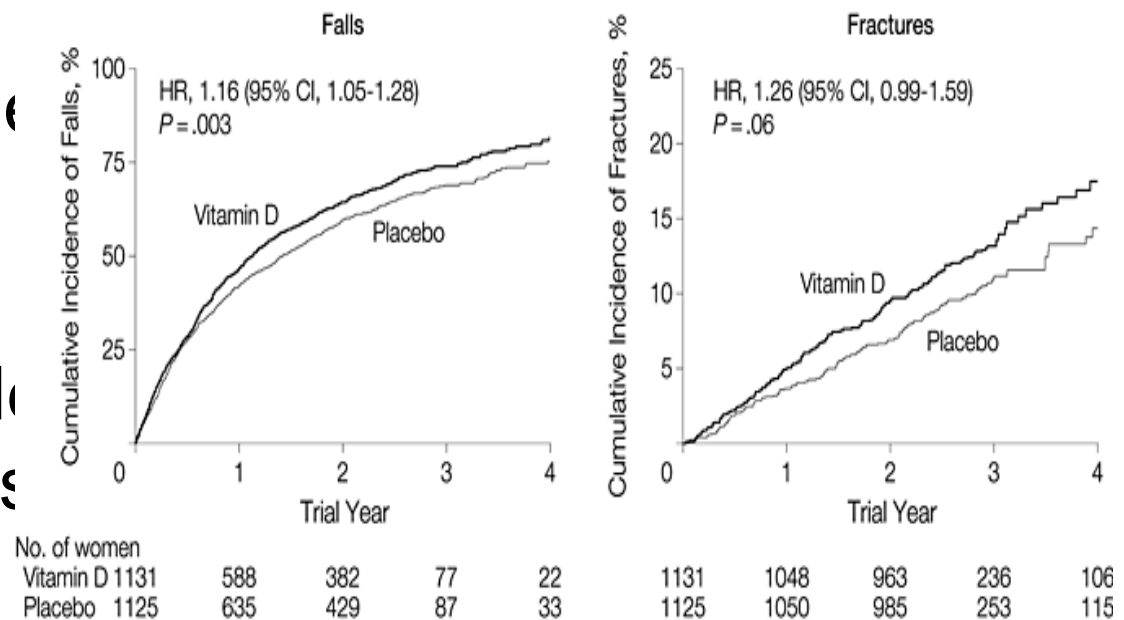
USA , 2010

Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials

- **Objectiu:** Avaluar l'eficàcia de suplementes de vitamina D amb o sense calci en la prevenció de caigudes en la gent gran.
- **Resultats :** 8 ECA (n=2426) de suplementes de vitamina D reuneixen els criteris d'inclusió. Es va observar força heterogeneïtat entre els estudis en quan a dosi (700-1000 IU/dia v 200-600 IU/dia; P=0.02) i assolint concentracions (25(OH)D : <60 nmol/l v 60 nmol/l; P=0.005).
- Les dosi altes de suplementes de vitamina D VAN REDUIR EL RISC DE CAIGUDA EN UN 19% (pooled (RR) 0.81, 95% CI 0.71 to 0.92; n=1921, 7 estudis), mentre que si assolien concentració sèrica de 25(OH)D de 60 nmol/l o més reducció del **23%** (pooled RR 0.77, 95% CI 0.65 to 0.90).
- Les caigudes no es van reduir quan les dosi de suplementes eren baixes (pooled RR 1.10, 95% CI 0.89 to 1.35; n=505 2 estudis)

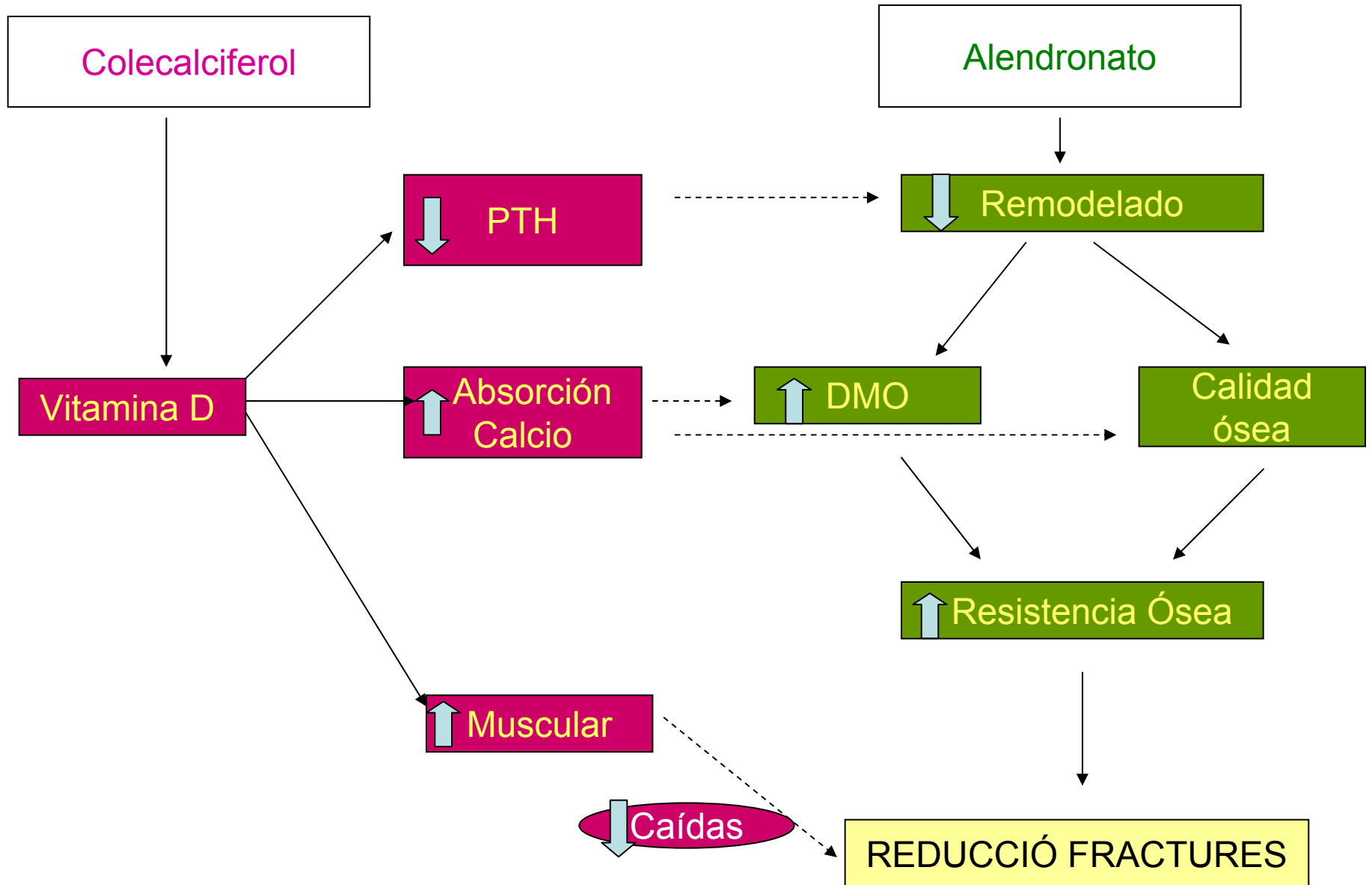
Dosi massiva de vitamina D augmenta el risc de caiguda i FX

- Dosi anual única de 500 000-IU de vitamina D3.
- Augmenta el risc de caigudes i fractures



Existeix un efecte sinèrgic entre la vitamina D i els

BF



- ¿Quan de temps s'ha de mantenir el tractament?

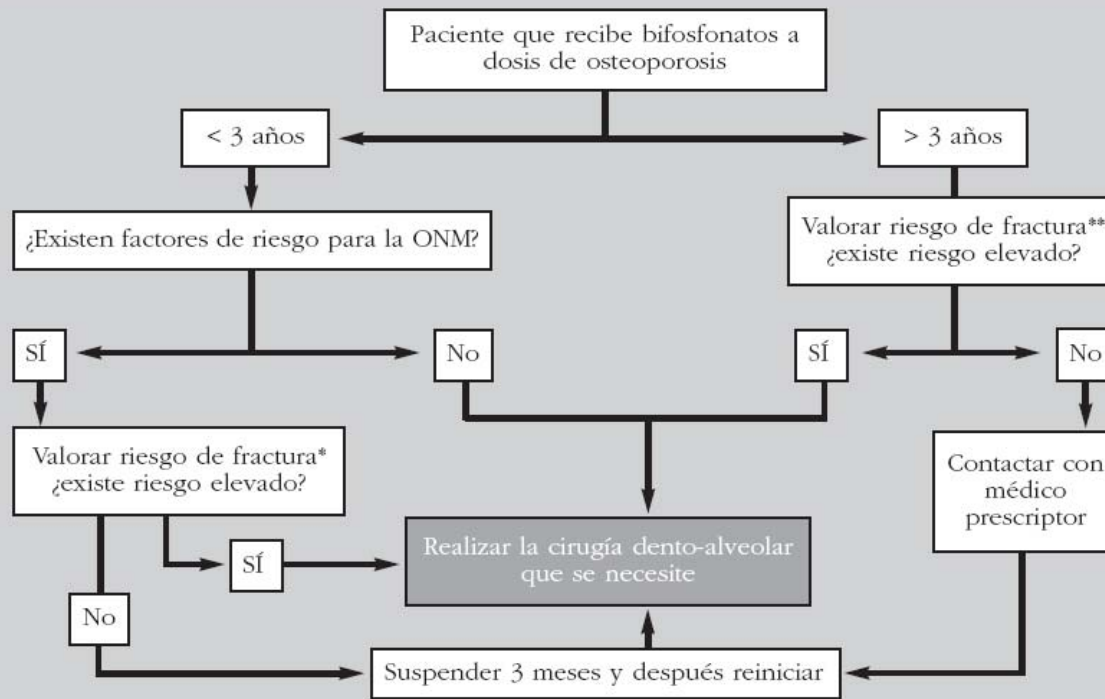
ONM



225 millones de prescripciones a USA de ALN, RIS, IBN (74% per ALN)
La ONM en pacientes que reben BF per OP va ser entre 0.01%–0.04%.

Post-extracció dental 0.09%–0.34%

En patients oncològics, 1 de cada 87 o 0.33%–1.15%. Post extracc dental 6.7%–9.1%
Risc 1:10.000-100.000



* > 70 años, presencia de fracturas previas y T-score < -2,0
** > 70 años, presencia de fracturas previas y T-score < -3,0

Fractures Subtrocanterees i Diafisàries Atípiques

- Els BF son efectius en reduir el risc de FV i FNV incloent les Fx i maluc (típiques : coll i intertrocanterees)
- Relació entre us perllongat de BF i subgrup de Fx atípiques
- Tenen característiques especials Radiològiques i Clíniques
- Més probable quan major durada del tractament >3 anys (mitja 7 anys)
- Son rares, particularment en el context de millions de pacients que reben BF (13/10000 VS 31/10000 HR 1,88)
- Cal continuar investigant, establir codis i criteris comuns per tal de tenir registres acurats

FX Atípiques

- El total de casos comunicats es de 310: 286 amb BF per OP,5 per Metàstasi, i en 19 no BF.
- Edat de 36 a 92 anys (més en gent gran). Majoria dones
- Durada tractament 1,3-17 anys (mitja 7 anys)
- Dolor prodròmic en 70%
- Us concomitant de GC en 34% (OR:5,2) i IBP en 39%
- Fractura bilateral en 28%
- Canvis radiològics bilaterals en 28%
- Marcadors poc revisats però valors normals o discretament elevats*

Ranelat de Estronci

- Ha demostrat reducció de fractures vertebrals i no vertebrals i fractura de maluc en subgrup de pacients amb alt risc (edat > 74 anys i DMO <-2,4)
- Efectes Indesitjables: Diarrea, TEV, Dress.
- Ha comunicat dades a 10 anys

antiresortius

- Raloxifé (MSRE)
 - Augmenta la DMO i redueix marcadors de remodelat.
 - Redueix la incidència de fractures vertebrals en pacients amb OP amb o sense fractura prèvia
 - NO ha demostrat efecte en no vertebrals
 - Redueix la incidència de càncer de mama
- Bazedoxifé
 - Augmenta la DMO i redueix MRO
 - Redueix risc de FV i FNV en subgrup de alt risc

Efectes Secundaris: Fogots, rampes | Augment del risc de TEV

Teriparatida PTH(1-34)

- Estimula la formació òssia.
 - Augmenta el remodelat ossi millora la microarquitectura , la massa òssia i la resistència.
 - Redueix el risc de FRACTURES VERTEBRALS I NO VERTEBRALS
-
- DOSI: 20 microgr dia injectable subcutànea
 - Contraindicacions: Hipersensibilitat, hipercalcemia preexistent, I.R. severa, augment de FA, m. metabòliques óssies (amb hiperparatiroidisme i M de Paget), pacients que han rebut Radioterapia, tumors o metàstasi óssies. Embaràs i lactància.
 - Efectes indesitjables: risc de osteosarcoma en rates?
 - Durada limitada a 24 mesos

Denosumab

- AC monoclonal totalment humà IgG₂
- Alta afinitat i especificitat per el RANK ligand humà
- “Mimetitza la OPG” : bloqueja la producció i funció dels OC.
- Inhibeix de forma reversible la resorció òssia
- Farmacocinètica (SC): similar a altres AC monoclonals IgG₂
 - Absorció ràpida i prolongada ($C_{\max} \approx 1-4$ setmanes postdosi)
 - vida mitja ≈ 34 dies
 - Distribució \approx volum intravascular
 - No eliminació / excreció renal

Table 2. Effect of Denosumab on the Risk of Fracture at 36 Months.*

Outcome	Denosumab no. (%)	Placebo	Difference in Rates (95% CI)	Relative Risk or Hazard Ratio (95% CI)†	P Value
Primary end point					
New vertebral fracture	86 (2.3)	264 (7.2)	4.8 (3.9 to 5.8)	0.32 (0.26 to 0.41)	<0.001
Secondary end points					
Nonvertebral fracture‡	238 (6.5)	293 (8.0)	1.5 (0.3 to 2.7)	0.80 (0.67 to 0.95)	0.01
Hip fracture	26 (0.7)	43 (1.2)	0.3 (-0.1 to 0.7)	0.60 (0.37 to 0.97)	0.04
Other fracture end points					
New clinical vertebral fracture	29 (0.8)	92 (2.6)	1.7 (1.1 to 2.3)	0.31 (0.20 to 0.47)	<0.001
Multiple (≥2) new vertebral fractures	23 (0.6)	59 (1.6)	1.0 (0.5 to 1.5)	0.39 (0.24 to 0.63)	<0.001

* The percentages of new and multiple new vertebral fractures are calculated for 3702 subjects in the denosumab group and 3691 in the placebo group who underwent spinal radiography at baseline and during at least one visit after baseline. The percentages of nonvertebral, hip, and new clinical vertebral fractures are cumulative Kaplan–Meier estimates for 3902 subjects in the denosumab group and 3906 in the placebo group.

† Risk ratios are based on the Mantel–Haenszel method with adjustment for the age-stratification variable for vertebral fractures. Hazard ratios are based on the Cox proportional-hazards model with adjustment for the age-stratification variable for nonvertebral, hip, and clinical vertebral fractures.

‡ A total of 28 subjects (13 in the denosumab group and 15 in the placebo group) had nonvertebral fractures associated with severe trauma and were not included in the analysis.

Table 3. Adverse Events.*

Event	Denosumab (N=3886)	Placebo (N=3876)	P Value†
	no. (%)		
All	3605 (92.8)	3607 (93.1)	0.91
Serious	1004 (25.8)	972 (25.1)	0.61
Fatal	70 (1.8)	90 (2.3)	0.08
Leading to study discontinuation	93 (2.4)	81 (2.1)	0.39
Leading to discontinuation of a study drug	192 (4.9)	202 (5.2)	0.55
Adverse events			
Infection	2055 (52.9)	2108 (54.4)	0.17
Cancer	187 (4.8)	166 (4.3)	0.31
Hypocalcemia	0	3 (0.1)	0.08
Osteonecrosis of the jaw	0	0	NA
Serious adverse events			
Cancer	144 (3.7)	125 (3.2)	0.28
Infection	159 (4.1)	133 (3.4)	0.14
Cardiovascular event	186 (4.8)	178 (4.6)	0.74
Stroke	56 (1.4)	54 (1.4)	0.89
Coronary heart disease	47 (1.2)	39 (1.0)	0.41
Peripheral vascular disease	31 (0.8)	30 (0.8)	0.93
Atrial fibrillation	29 (0.7)	29 (0.7)	0.98
Adverse events occurring in at least 2% of subjects‡			
Eczema	118 (3.0)	65 (1.7)	<0.001
Falling§	175 (4.5)	219 (5.7)	0.02
Flatulence	84 (2.2)	53 (1.4)	0.008
Serious adverse events occurring in at least 0.1% of subjects¶			
Cellulitis (including erysipelas)	12 (0.3)	1 (<0.1)	0.002
Concussion	1 (<0.1)	11 (0.3)	0.004

	Effect on vertebral fracture risk		Effect on non-vertebral fracture risk	
	Osteoporosis	With prior fractures	Osteoporosis	With prior fractures
Alendronate	+	+	NA	+ (incl. hip)
Risedronate	+	+	NA	+ (incl. hip)
Ibandronate	NA	+	NA	+
HRT	+	+	+	+
Raloxifene	+	+	NA	NA
Teriparatide and PTH	NA	+	NA	+
Strontium ranelate	+	+	+ (incl. hip)	+ (incl. hip)

NA, No evidence available; + , effective drug ; ^awomen with a prior vertebral fracture

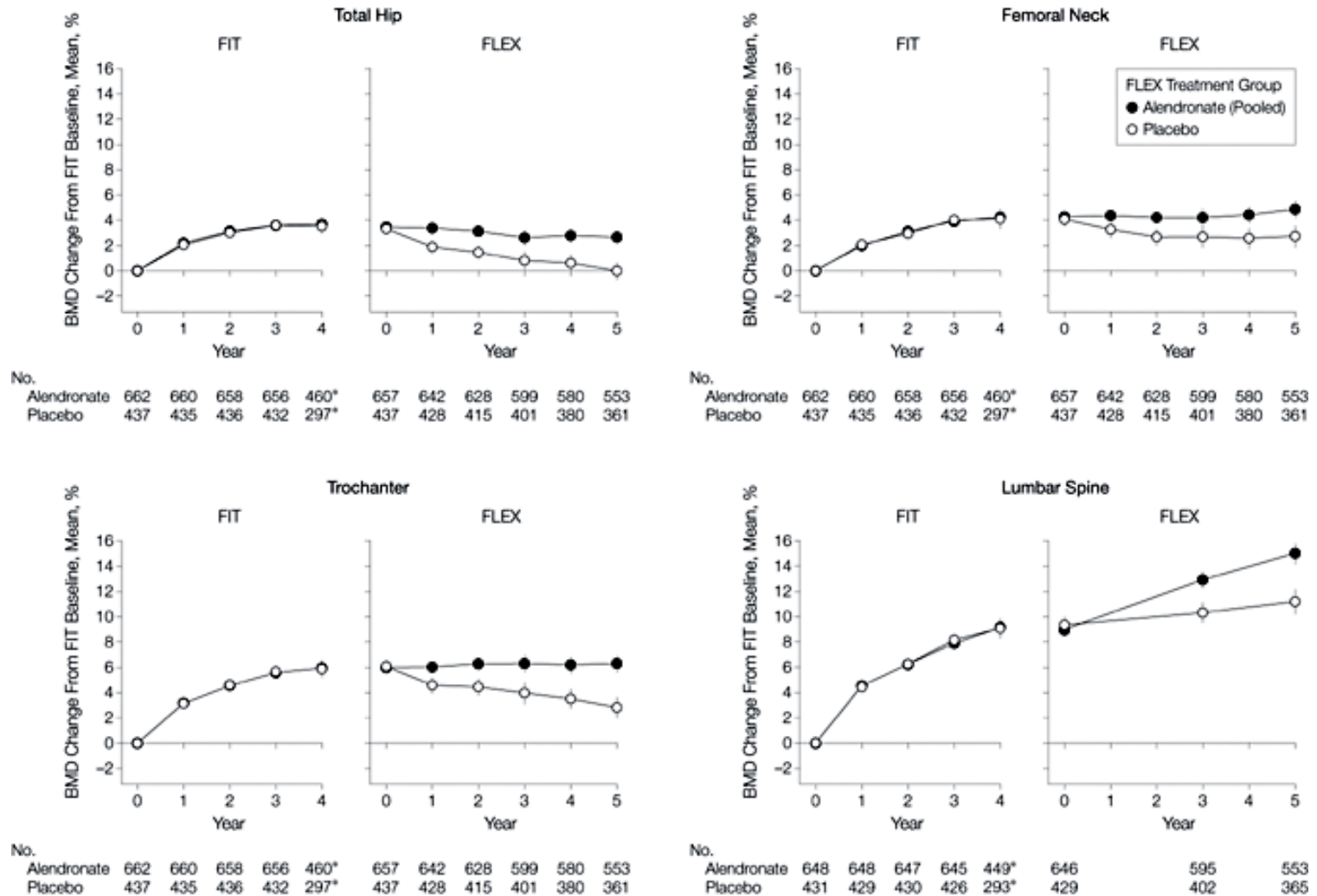
Adapted from Boonen S. et al. 2005; Osteoporos Int; 16:239-54
Adapted from Kanis J. Osteopor Int 2008

¿Quan temps cal mantenir el tractament?

La durada del tractament depen del tipus de medicació y de circumstàncies individuals de cada pacient.

Re-evaluar als 5 anys i decidir

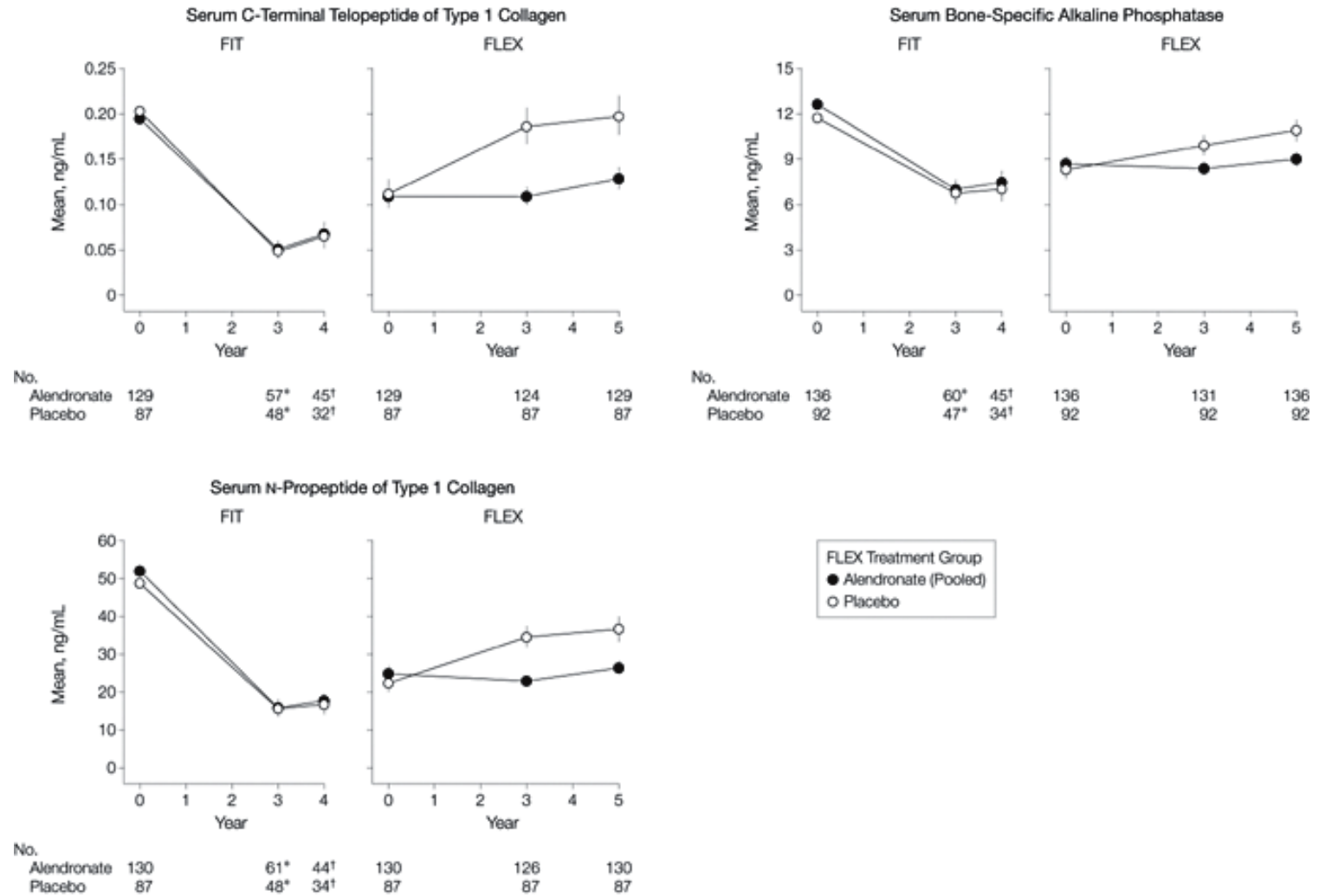
Figure 2. BMD Change in FLEX Participants BMD indicates bone mineral density; FIT, Fracture Intervention Trial; FLEX, Fracture Intervention Trial Long-term Extension.



Black, D. M. et al. JAMA 2006;296:2927-2938



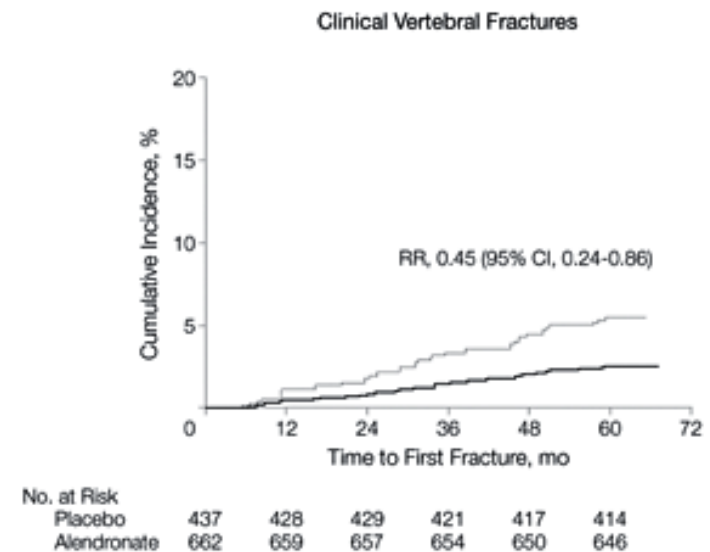
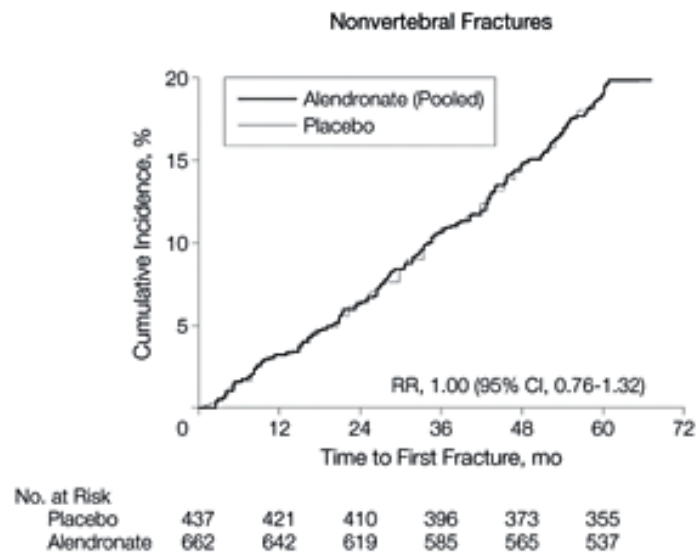
Figure 3. Biochemical Markers of Bone Turnover in FLEX Participants FIT indicates Fracture Intervention Trial.



Black, D. M. et al. JAMA 2006;296:2927-2938



Figure 4. Survival Curve for Time to First Nonvertebral Fracture and Time to First Clinical Vertebral Fracture CI indicates confidence interval; RR, relative risk.



Black, D. M. et al. JAMA 2006;296:2927-2938

JAMA

Long-Term Use of Bisphosphonates in Osteoporosis

Patient's fracture risk	Suggested duration of treatment	Suggested duration of drug holiday ^a
Low	Treatment rarely indicated	NA
Mildly increased	Treat for approximately 5 yr	Stay off bisphosphonate until BMD decreases significantly or fracture occurs
Moderately increased	Treat for 5–10 yr	Stay off bisphosphonate for 2–3 yr (or less if BMD decreases or fracture occurs)
High	Treat for 10 yr	Stay off bisphosphonate for 1–2 yr (or less if BMD decreases or fracture occurs); alternate medication (e.g. raloxifene, teriparatide) may be given during the holiday from bisphosphonates

Duration is based largely on personal opinion.

^a Longer holidays might be appropriate for patients treated with bisphosphonates that bind most strongly to bone (*i.e.* zoledronic acid, alendronate), whereas shorter holidays might be considered for patients treated with compounds that bind less strongly (*i.e.* risedronate, ibandronate).

***J Clin Endocrinol Metab* 95: 1555–1565, 2010**

Conclusions

- Les Fx osteoporòtiques son molt prevalents i cal abordar el seu maneig a AP.
- Cal descartar causes de OP secundària
- Disposem de mesures no farmacològiques i farmacològiques per reduir el risc de FX
- Els antiresortius continuen essent els fàrmacs de referència. Gold estàndard amb ALN i RIS com referència.
- Els agents anabòlics ofereixen la possibilitat de restaurar la pèrdua i deteriora de la microarquitectura òssia, i poden estar indicats en alguns pacients
- Es important assegurar nivells adients vitamina D en tots els pacients
- No oblidar las mesures per tal de reduir el risc de caigudes sobretot en la gent gran

Reducció de la mortalitat

- **Objectiu**: Determinar si els tractaments per la OP redueixen la mortalitat
- **Font de dades**: Medline i Registre Central de Assajos de Cochrane fins setembre del 2008.
- **Inclusió**: Es van trobar **5196**; rellevants **367**;
inclossos estudi **10 (FV i FNV, >1 any de durada)**
con: ALN 10 mg / dia, RIS 5 mg / dia, ZOL 5 mg / año,
teriparatida 20 mcgr/ dia, estronci 2g / dia, denosumab
60mg/ 6 mesos, clodronat 800 mg / dia.

- Resultats: El tractament es va associar a una reducció del 11% de la mortalitat (**RR: 0.89**; IC95% 0.80-0.99; P = 0.036).
- La reducció de la mortalitat no va estar relacionada amb l'edat, incidència de Fx maluc o FNV, si fou major en estudis amb alta taxa de mortalitat
- Els resultats eren similars independentment del fàrmac, encara que la majoria de estudis eren amb BF.

- Conclusions: Els tractaments per la OP amb eficàcia per FV i FNV redueixen la mortalitat en pacients d'edat, fràgils amb OP i alt risc de fractura.

Gràcies !!