

Neues aus der Osteoporosetherapie – schon gewusst?



Heide Siggelkow
MVZ ENDOKRINOLOGIKUM Göttingen

und
Klinik für Gastroenterologie und gastrointestinale Onkologie
Universitätsmedizin Göttingen

endokrinologikum 

UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN  **UMG**

Conflict of interest



Vortragshonorare: MSD, Lilly, Amgen, GSK, Servier, Shire/Takeda, Alexion, Kyowa Kirin, UCB, Sanofi-Aventis, Sandoz, Novo Nordisk

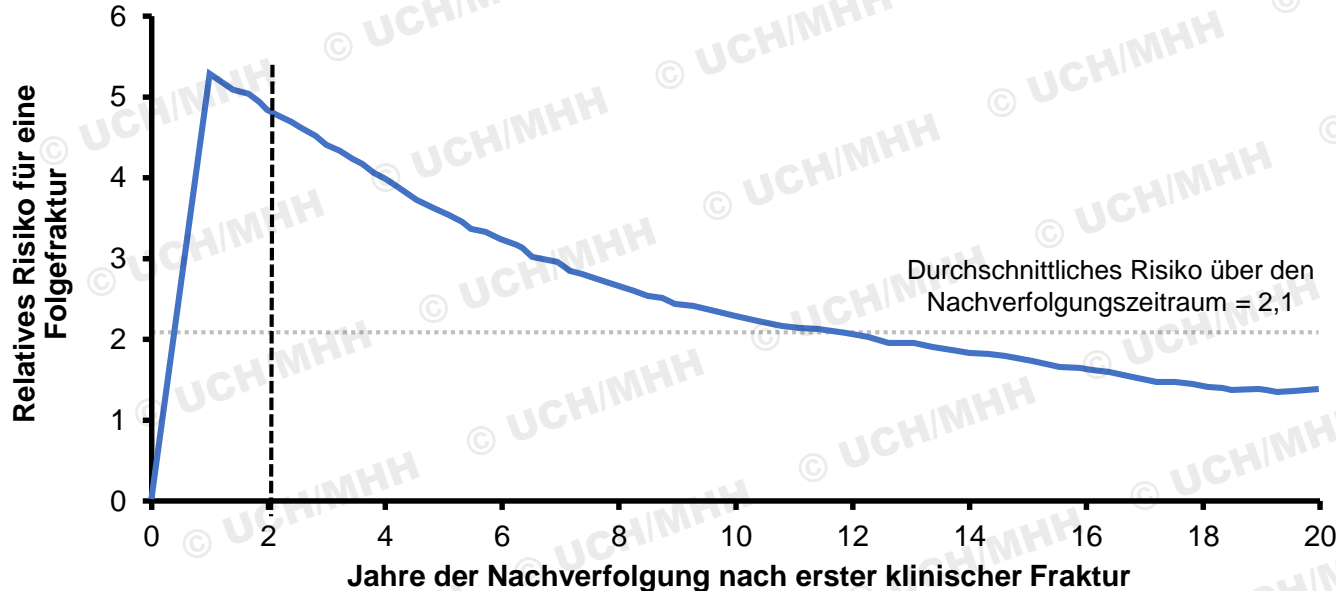
Advisory Board: MSD, Lilly, Amgen, Servier, Shire/Takeda, UCB, Kyowa Kirin

Inhalte

- Bedeutung des hohen Frakturrisikos nach Fraktur
- Aktuelle Medikamente zur Osteoporosetherapie
- Bedeutung der Vortherapie für die Effektivität anaboler Therapie
- Überlegungen zur Sequenztherapie
- Neue Empfehlungen internationaler Leitlinien
- Aktuelle Entwicklungen in Deutschland zur Osteoporose

Klinische Frakturen – Zeit bis zur Folgefraktur

Relatives Risiko für Folgefraktur nach Jahren



Das Risiko, eine Folgefraktur zu erleiden, war innerhalb der ersten zwei Jahre nach einer initialen Fraktur am höchsten.

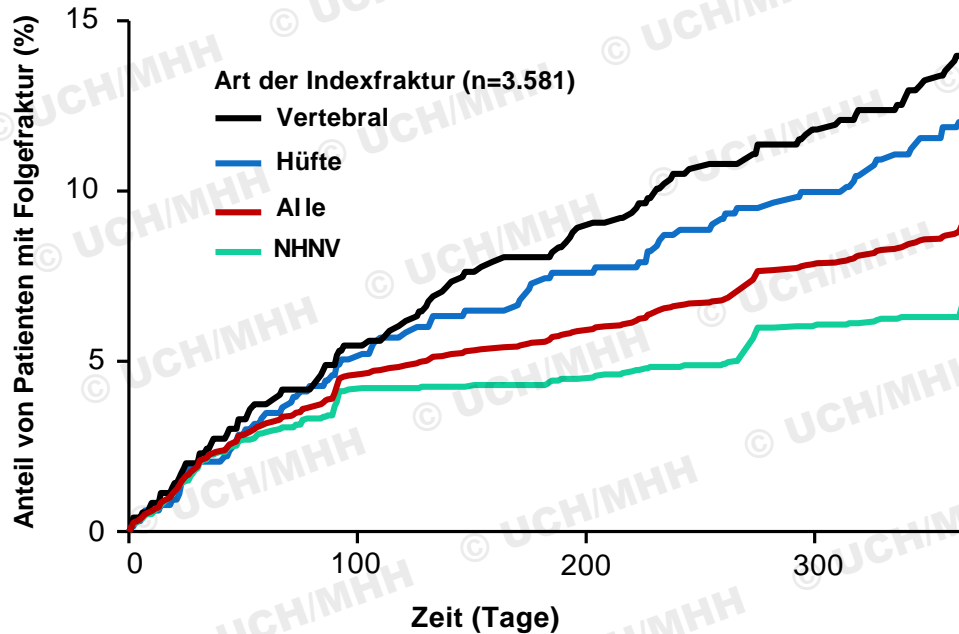
Studienhintergrund:

- 4.140 postmenopausale Frauen, die zu Beginn der Studie 50 bis 80 Jahre alt waren und zu Osteoporose-Risikofaktoren, Frakturhistorie und Beginn der Menopause befragt wurden
- 10 Jahre nach Studienbeginn konnten 2.373 Patientinnen erneut zu ihrer Frakturhistorie befragt werden
- Alle berichteten klinischen Frakturen wurden mittels medizinischer Unterlagen abgeglichen und bestätigt

Modifiziert nach van Geel TACM et al.;
Ann Rheum Dis. 2009; 68: 99-102.

Risiko für Folgefrakturen

Zeit bis zur Folgefraktur



Daten aus Deutschland

Über 10% aller Patienten mit vertebraler oder Hüftfraktur zeigten eine Folgefraktur innerhalb von einem Jahr

Die Zeit bis zur Folgefraktur betrug im Durchschnitt 145 Tage

NHNV: Non-Hip-Non-Vert Fracture

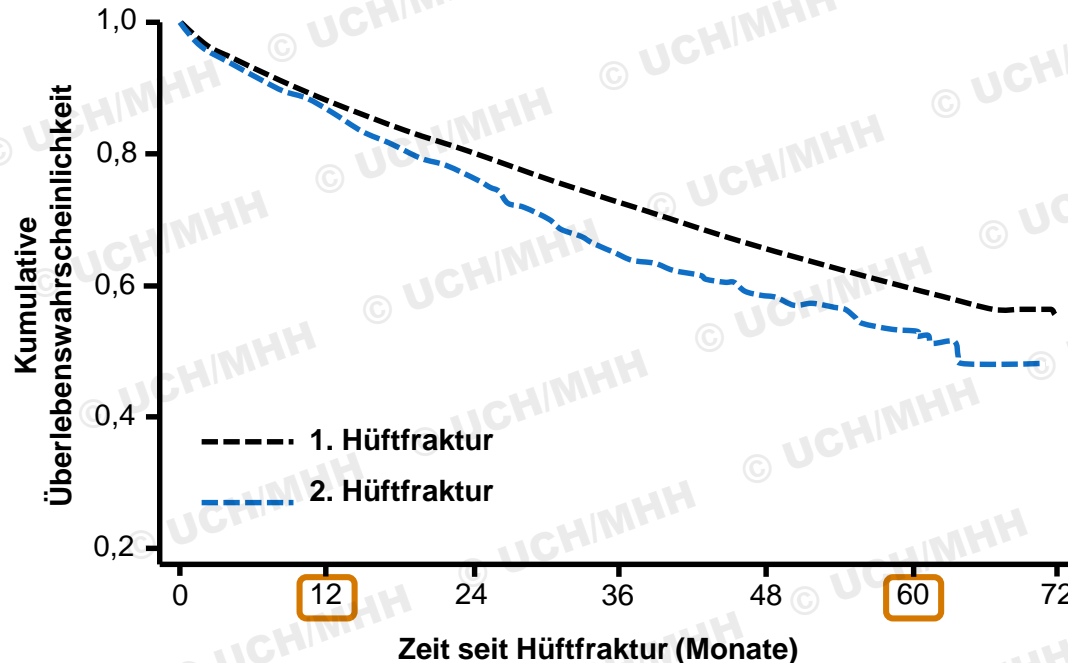
Studienhintergrund:

- Analyse von Krankenkassendaten von ~86.000 Patienten im Alter von 50+ Jahren
- Eingeschlossen wurden Patienten mit einer Osteoporose-Diagnose oder -Medikation in 2009–2011

Hadji P et al.; Risk for a subsequent fracture after osteoporosis related fracture: results from a real world German Sick Fund analysis; DVO Osteologie 2018 Dresden, 8.-10. März; Abstract und Poster P31

Mortalität nach Hüftfraktur

Mortalität nach Hüftfraktur bei Frauen 50+ Jahre

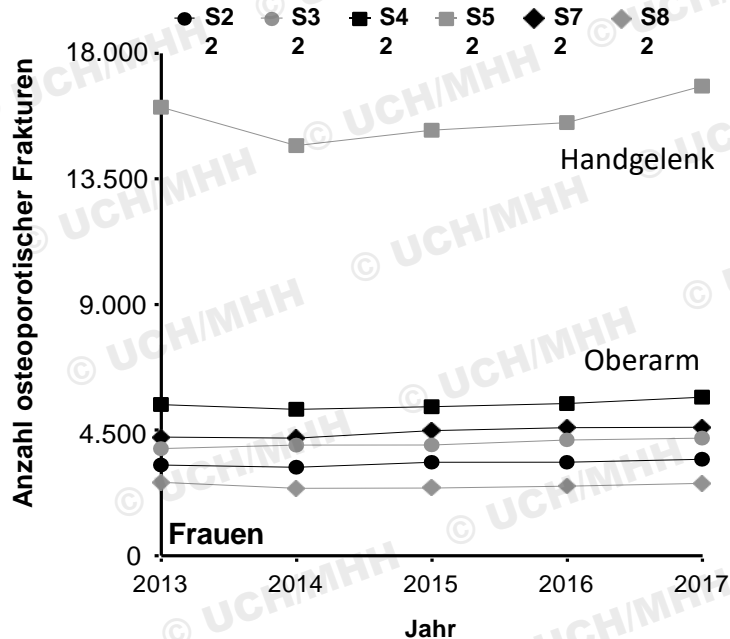


Mortalität nach zweiter Hüftfraktur bei Frauen
1-Jahres-Mortalität: 12,1%
5-Jahres-Mortalität: 41,2%

Studienhintergrund:

- Analyse der taiwanesischen Krankenversicherungsdatenbank
- Untersuchungszeitraum: 1. Januar 2006 bis 31. Dezember 2011
- Eingeschlossen wurden 95.484 Patienten älter als 50 Jahre mit einer ersten Hüftfraktur
- 4.102 Patienten zeigten eine zweite Hüftfraktur

Frakturen in der „jungen Population“ der 50-64-Jährigen



	2013	2014	2015	2016	2017
S22.*	3.259	3.181	3.357	3.359	3.463
S32.*	3.848	3.974	3.977	4.158	4.226
S42.*	5.423	5.253	5.348	5.462	5.691
S52.*	16.076	14.701	15.254	15.525	16.832
S72.*	4.254	4.216	4.488	4.594	4.609
S82.*	2.639	2.420	2.430	2.498	2.600
Gesamt	35.499	33.746	34.854	35.596	37.422

S22 und S32: vertebraal, S42:Humerus, S52 Handgelenk, S72 Femur/ Hüfte, S82 Unterschenkel (Fibula, Tibia, Knie)

**osteoporotische Frakturen bei Patient*innen In 2017:
61.702 Krankenhaus-diagnostizierte, im Alter von 50–64 Jahren**

High-Trauma Fractures and Low Bone Mineral Density in Older Women and Men

Table 4. High- and Low-Trauma Fractures According to T Score for SOF Women and MrOS Men

BMD T Score	No. ^a	Person-Years	High-Trauma Fracture				Low-Trauma Fracture			
			No.	Rate per 1000 Person-Years (95% CI)	RH (95% CI)		No.	Rate per 1000 Person, y (95% CI)	RH (95% CI)	
					Age-Adjusted	Multivariate-Adjusted ^b			Age-Adjusted	Multivariate-Adjusted ^b
Women										
> -1.0 ^c	1125	12 601	26	2.1 (1.3-2.9)	1 [Reference]	1 [Reference]	270	21.4 (18.9-24.0)	1 [Reference]	1 [Reference]
≤ -1.0 and > -2.5 ^c	3812	36 606	124	3.4 (2.8-4.0)	1.62 (1.06-2.47)	1.46 (0.93-2.30)	1488	40.7 (38.6-42.7)	1.83 (1.61-2.08)	1.76 (1.54-2.03)
≤ -2.5 ^c	1899	14 691	85	5.8 (4.6-7.0)	2.70 (1.73-4.23)	2.25 (1.36-3.75)	1014	69.0 (64.8-73.3)	2.94 (2.57-3.37)	2.66 (2.28-3.10)
Men										
> -1.0 ^c	2397	12 562	28	2.2 (1.4-3.1)	1 [Reference]	1 [Reference]	88	7.0 (5.5-8.5)	1 [Reference]	1 [Reference]
≤ -1.0 and > -2.5 ^c	3275	16 581	54	3.3 (2.4-4.1)	1.49 (0.94-2.35)	1.37 (0.85-2.20)	206	12.4 (10.7-14.1)	1.58 (1.23-2.03)	1.59 (1.22-2.05)
≤ -2.5 ^c	322	1471	12	8.2 (3.5-12.8)	3.79 (1.90-7.55)	3.18 (1.52-6.64)	51	34.7 (25.2-44.2)	3.83 (2.70-5.44)	3.51 (2.41-5.13)

Abbreviations: BMD, bone mineral density; CI, confidence interval; MrOS, Osteoporotic Fractures in Men Study; RH, relative hazard; SOF, Study of Osteoporotic Fractures.

^aTotal hip and femoral neck BMD, and therefore T scores, were missing for 1186 SOF women and 1 MrOS man.

^bMultivariate-adjusted models include age, weight, height, walking as a form of exercise (yes/no), smoking history (ever vs never), fracture since age 50 years (yes/no), fall in the past year (yes/no), 1 or more medical conditions (yes/no), self-rated health (excellent/good vs fair/poor/very poor), ability to rise from chair 5 times without using one's arms (yes/no), current hormone replacement therapy (yes/no, for SOF women only), and current bisphosphonate use (yes/no, for MrOS men only).

^cAt either the total hip or femoral neck.

Risiko für Folgefrakturen in postmenopausalen Frauen nach nicht-traumatischer vs. traumatischer Fraktur



Table 4. Associations between Initial Clinical Fracture,^a Overall and by Traumatic vs Nontraumatic Mechanism, and Subsequent Clinical Fracture

Initial fracture mechanism	Unadjusted		Age/race adjusted		Multivariate adjusted ^b	
	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value
All fracture	1.70 (1.57-1.84)	<.001	1.53 (1.42-1.66)	<.001	1.49 (1.38-1.61)	<.001
By trauma						
Traumatic vs no initial fracture	1.36 (1.15-1.62)	<.001	1.28 (1.08-1.51)	.01	1.25 (1.06-1.48)	.01
Nontraumatic vs no initial fracture	1.75 (1.58-1.94)	<.001	1.56 (1.41-1.72)	<.001	1.52 (1.37-1.68)	<.001
Unknown traumatic vs no initial fracture	1.94 (1.68-2.25)	<.001	1.72 (1.49-2.00)	<.001	1.67 (1.44-1.93)	<.001
Traumatic vs nontraumatic initial fracture	0.78 (0.64-0.95)	.01	0.82 (0.67-1.00)	.04	0.82 (0.68-1.00)	.05

Fracture was associated with a greater risk of subsequent fracture regardless of whether the fracture was traumatic or nontraumatic (WHI). Clinical osteoporosis assessment should include high-trauma as well as low-trauma fractures.

Aktuelle Therapiemöglichkeiten

Medikament	Dosis	Applikation	Zulassung
Alendronat	10 mg tgl/70 mg Woche	p.o	F/M
Risedronat	35 mg/Woche	p.o	F/M
Ibandronat	3 mg/alle 3 Monate	i.v.	F
Zoledronat	5 mg	i.v.	F/M, GC
Raloxifen	60 mg	p.o	F
Östrogen	Bei Indikation	p.o.	F
Teriparatid*	20 µg tgl (max. 2 Jahre)	s.c	F/M/GC
Denosumab	60 mg /6 Monate	s.c	F/M/GC
Romosozumab	210 mg/Monat für 1 Jahr	s.c.	F



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Bone

journal homepage: www.elsevier.com/locate/bone

Full length article

Clinical effectiveness of denosumab, raloxifene, romosozumab, and teriparatide for the prevention of osteoporotic fragility fractures: A systematic review and network meta-analysis

E.L. Simpson*, Marrassa Martyn-St James, Jean Hamilton, Ruth Wong, Neil Gittoes, Peter Selby, Sarah Davis

University of Sheffield, United Kingdom



Treatment	HR	(95% CrI)	(95% PrI)	rank_PB
Vertebral				
TPTD	0.23	(0.16, 0.32)	(0.13, 0.38)	2(38%)
ROMO.ALN	0.25	(0.16, 0.43)	(0.13, 0.50)	2(30%)
ROMO	0.27	(0.13, 0.52)	(0.12, 0.57)	3(27%)
DEN	0.30	(0.21, 0.43)	(0.17, 0.51)	4(3%)
ZOL	0.40	(0.29, 0.55)	(0.25, 0.69)	5(0%)
IBNdaily	0.48	(0.33, 0.71)	(0.28, 0.83)	7(0%)
IBNmonthly	0.48	(0.26, 0.90)	(0.24, 0.99)	7(1%)
ALN	0.50	(0.40, 0.64)	(0.32, 0.81)	8(0%)
RIS	0.52	(0.42, 0.65)	(0.32, 0.82)	8(0%)
RLX	0.61	(0.44, 0.80)	(0.36, 0.98)	10(0%)

WSfx

Treatment	HR	(95% CrI)	(95% PrI)	rank_PB
Hip				
TPTD	0.35	(0.15, 0.73)	(0.14, 0.78)	1(50%)
ROMO.ALN	0.39	(0.21, 0.72)	(0.19, 0.80)	2(30%)
DEN	0.56	(0.31, 0.94)	(0.28, 1.04)	4(5%)
ROMO	0.56	(0.22, 1.43)	(0.20, 1.50)	4(12%)
ALN	0.64	(0.45, 0.88)	(0.39, 1.04)	5(0%)
ZOL	0.64	(0.47, 0.88)	(0.39, 1.01)	5(0%)
RIS	0.66	(0.46, 0.99)	(0.40, 1.12)	6(0%)
RLX	0.94	(0.31, 2.67)	(0.29, 2.82)	8(3%)

Hüft fx

Studiendesign

systematische Analyse, nur RCTs,

Bias assessment

46 RCTs non-bisphosphonate

49 RCTs mit Bisphosphonaten

Effekt auf Frakturrate Wirbelsäule und Hüfte



Full length article

Clinical effectiveness of denosumab, raloxifene, romosozumab, and teriparatide for the prevention of osteoporotic fragility fractures: A systematic review and network meta-analysis



E.L. Simpson*, Marrassa Martyn-St James, Jean Hamilton, Ruth Wong, Neil Gittoes, Peter Selby, Sarah Davis

University of Sheffield, United Kingdom

Einfluß auf BMD Femurhals/Placebo

E.L. Simpson, et al.

Bone 130 (2020) 115081

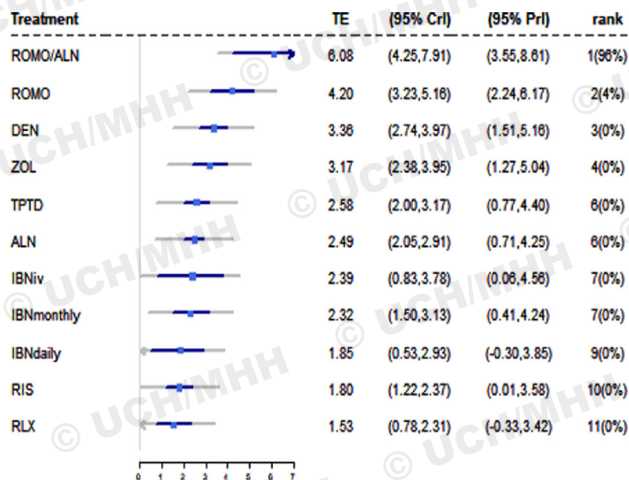


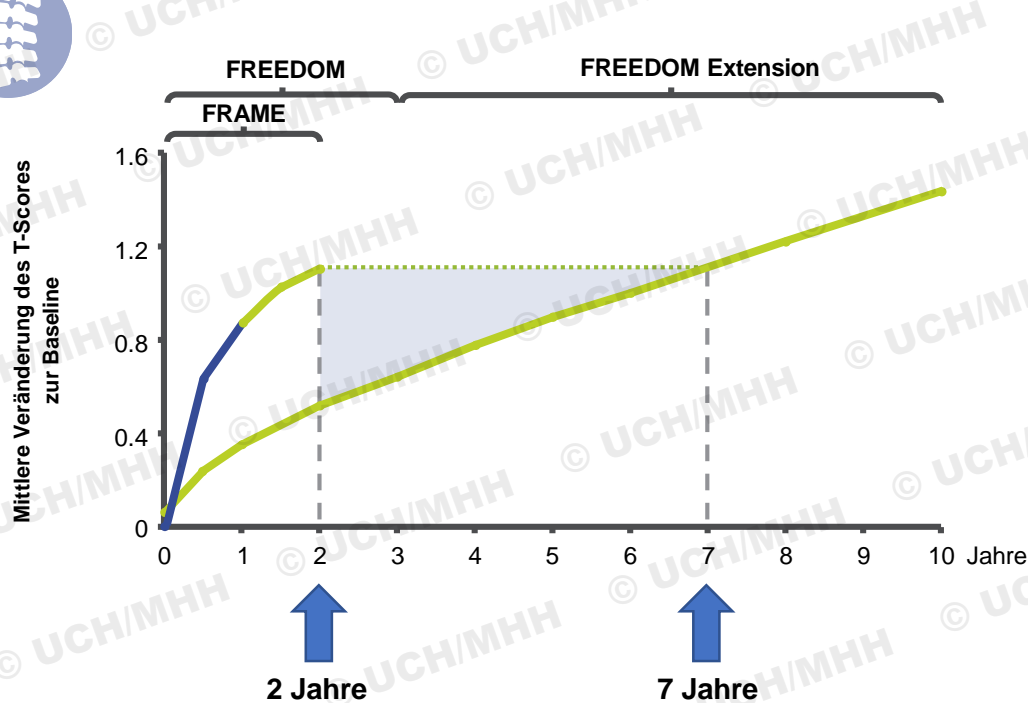
Fig. 4. Effects of treatment on FN BMD relative to placebo.

TE = Treatment effect (difference in mean percentage change from baseline in BMD relative to placebo after 1.6 years follow-up); CrI = credible interval; PrI = prediction interval; PB = probability of being the best ranking treatment.

Studiendesign

systematische Analyse, nur RCTs,
Bias assessment
46 RCTs non-bisphosphonate
49 RCTs mit Bisphosphonaten
Effekt auf BMD Femurhals

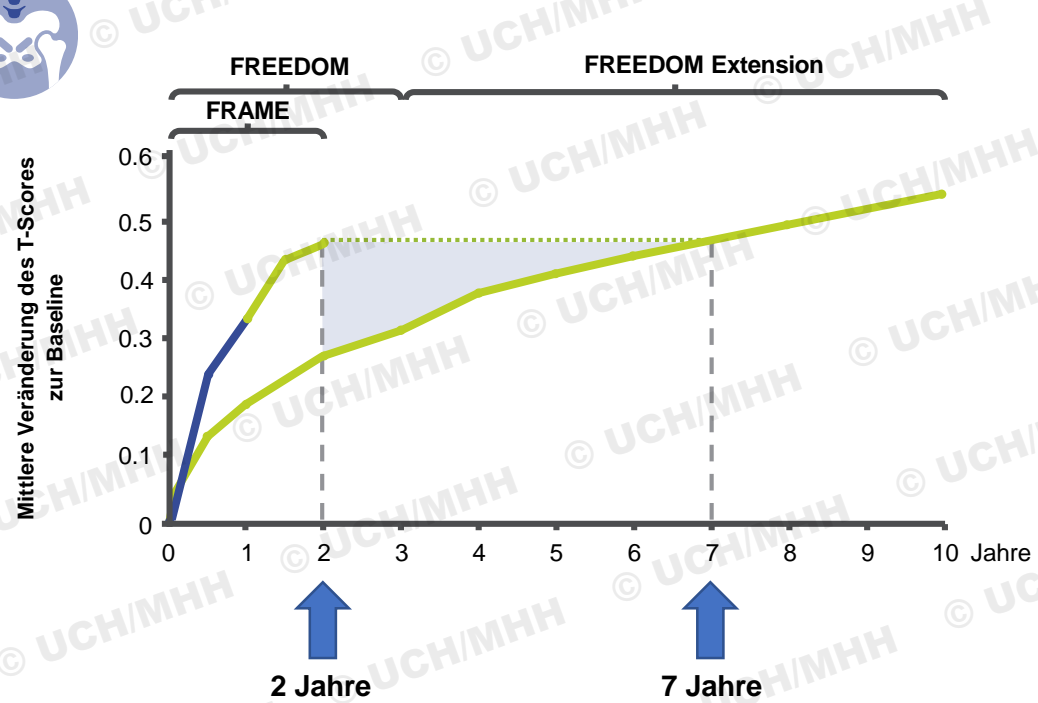
Änderung des T-Scores an der LWS: Vergleich FRAME vs FREEDOM-Studie



■ Romosozumab
■ Denosumab

BMD-Zuwachs an der Lendenwirbelsäule nach einer 2-jährigen Romosozumab-zu-Denosumab-Sequenz hat ähnlichen Effekt wie 7 Jahre Denosumab allein.¹

Änderung des T-Scores an der Gesamthüfte: Vergleich FRAME vs FREEDOM-Studie

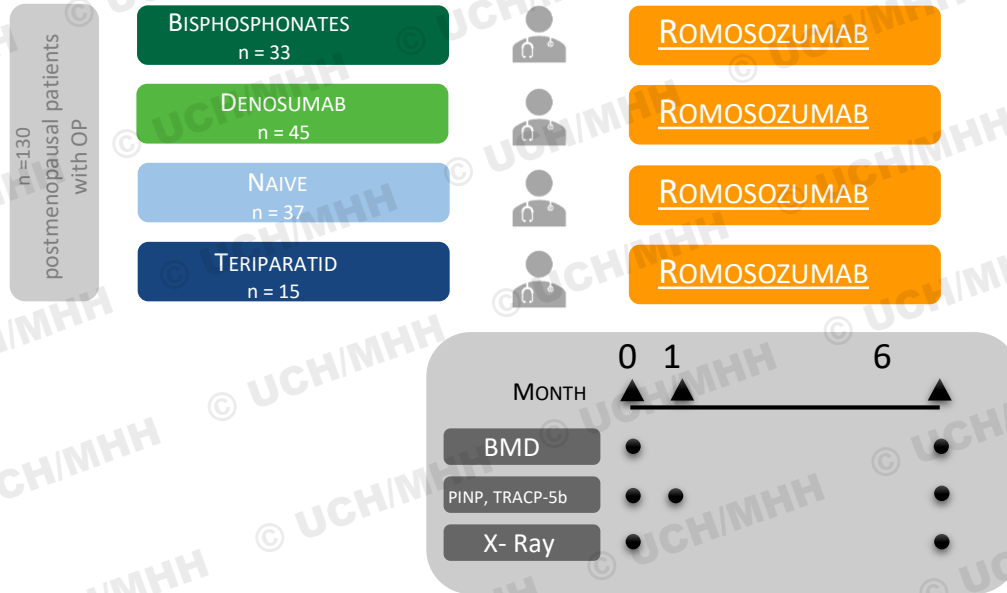


■ Romosozumab
■ Denosumab

BMD-Zuwachs an der Gesamthüfte nach einer 2-jährigen Romosozumab-zu-Denosumab-Sequenz hat ähnlichen Effekt wie 7 Jahre Denosumab allein.¹

Effects of prior osteoporosis treatment on early treatment response of romosozumab in patients with postmenopausal osteoporosis

- Methods



Ebina K, Hirao M, Tsuboi H, et al. Effects of prior osteoporosis treatment on early treatment response of romosozumab in patients with postmenopausal osteoporosis [published online ahead of print, 2020 Aug 8]. *Bone*. 2020;140:115574. doi:10.1016/j.bone.2020.115574

Effects of prior osteoporosis treatment on early treatment response of romosozumab in patients with postmenopausal osteoporosis

- Results

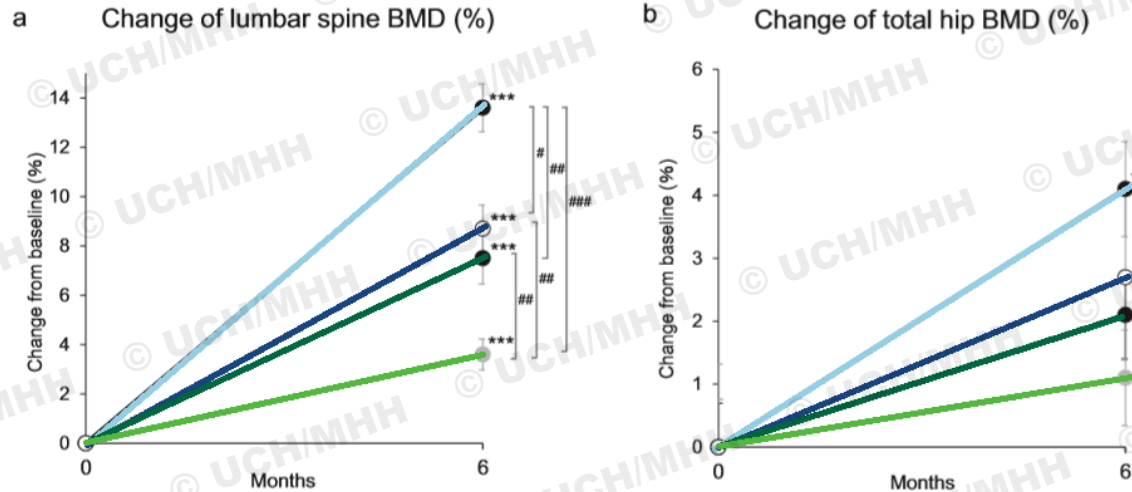
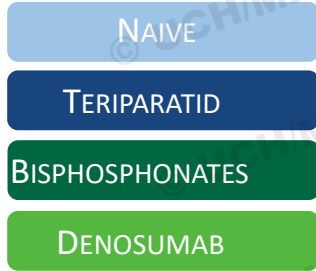
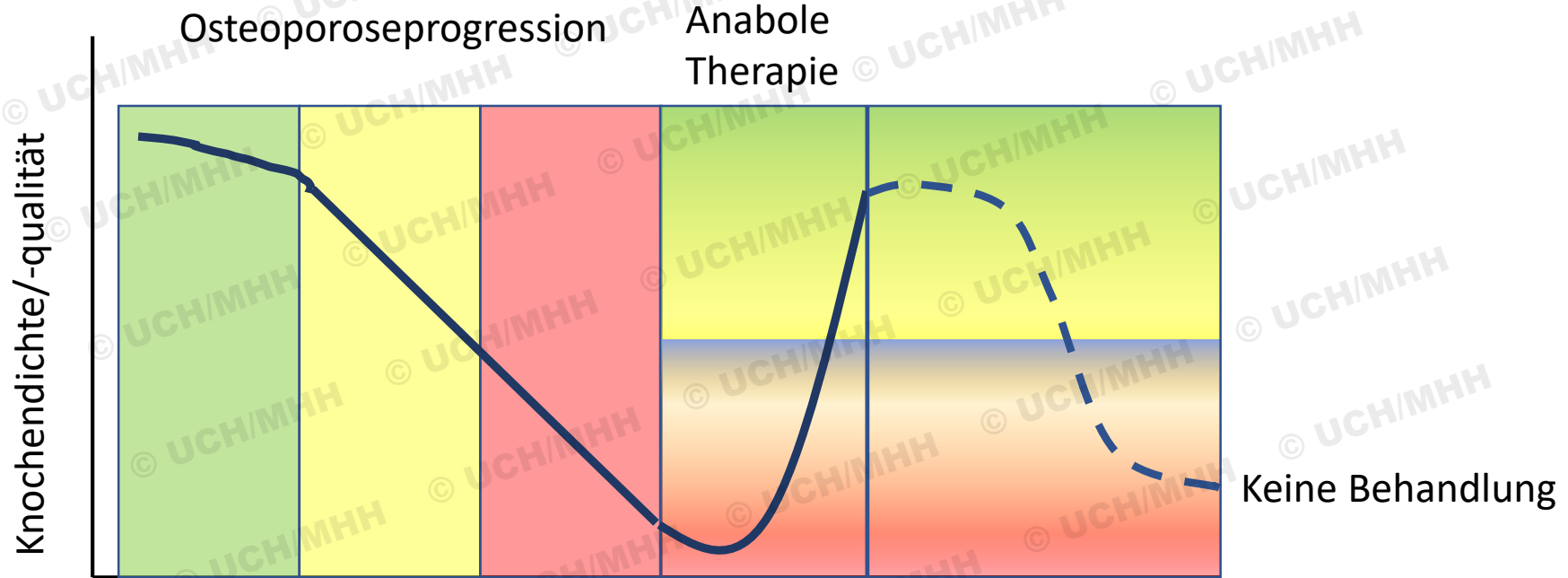


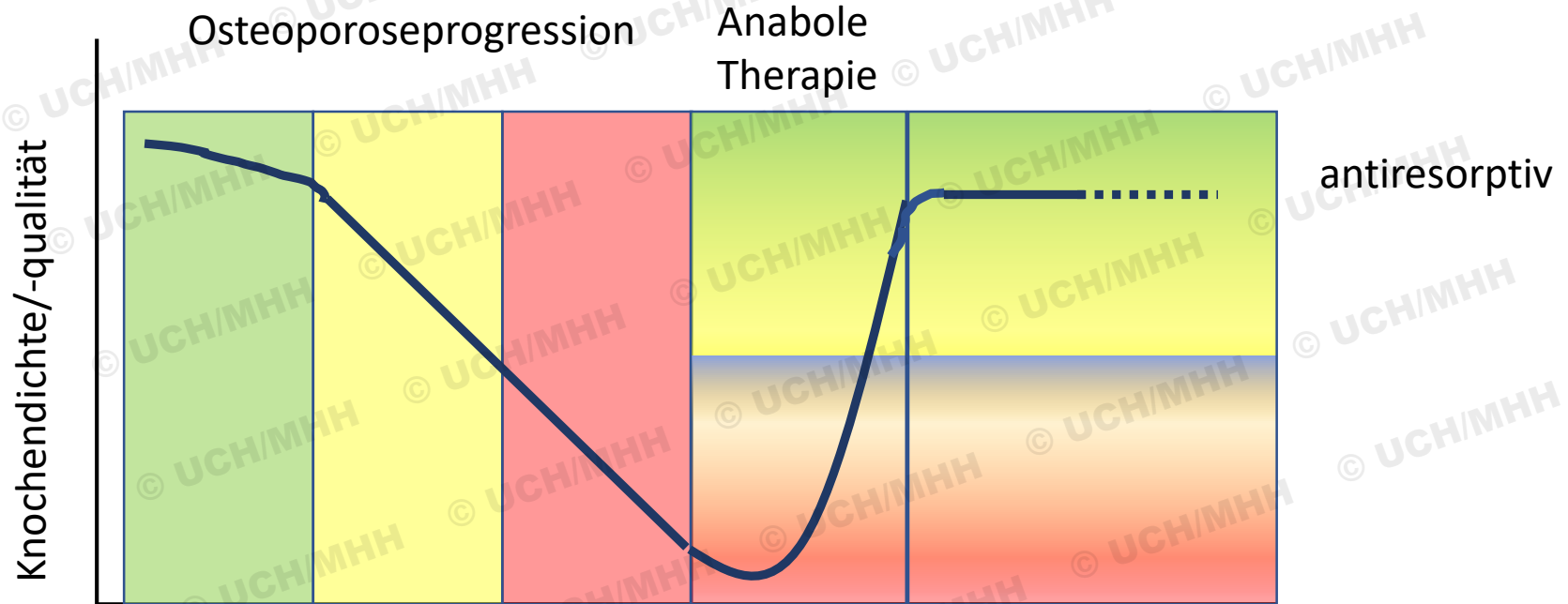
Fig. 2. Percentage change of BMD in the lumbar spine (a), total hip (b), and femoral neck (c). BP, bisphosphonate; DMB, denosumab; TPTD, teriparatide; BMD, bone mineral density. Bars indicate mean \pm standard errors. # $P < .05$, ## $P < .01$, ### $P < .001$; difference between the two indicated groups. * $P < .05$, ** $P < .01$, *** $P < .001$; change from baseline within each treatment group.

Sequenztherapie: anabol gefolgt von antiresorptiv



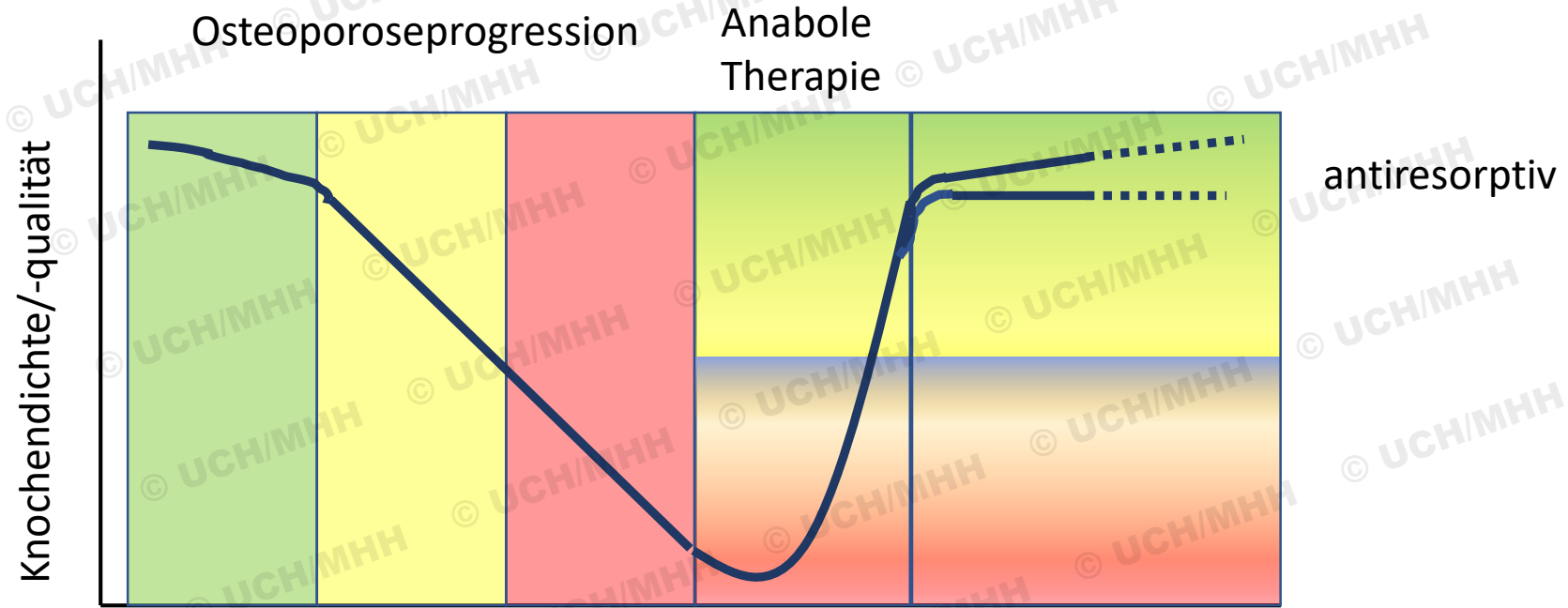
Ohne Anschlussbehandlung Verlust an Knochendichte/qualität

Sequenztherapie: anabol gefolgt von antiresorptiv



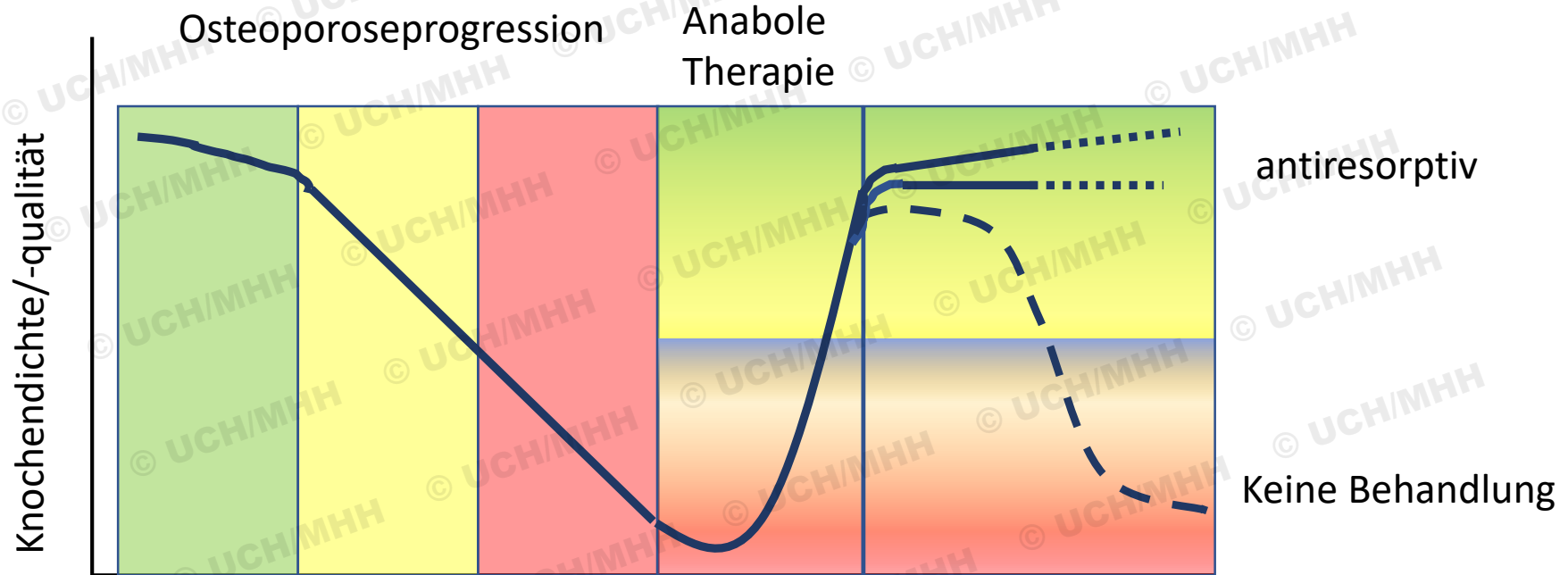
Mit antiresorptiver Therapie Erhalt der Knochendichte bzw.

Sequenztherapie: anabol gefolgt von antiresorptiv



sogar Zuwachs an Knochendichte

Sequenztherapie: anabol gefolgt von antiresorptiv



Für wen kommt diese Form einer Sequenztherapie in Frage?



Definition high risk - Aktuelle internationale Leitlinien

- Endocrine Society 2020¹

Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update

- IOF/ESCEO 2019²

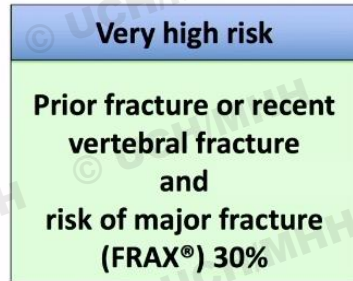
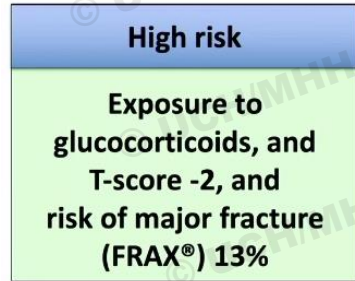
Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures

- AACE/ACE 2019 (2020 update)³

**AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS/
AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY CLINICAL PRACTICE
GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF
POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS – 2020 UPDATE**

1. Shoback D, et al. J Clin Endocrinol Metab 2020;105:587–94;
2. Kanis JA, et al. Osteoporos Int 2020;31:1–12;
3. Camacho PM, et al. Endocr Pract 2020;26(suppl 1):1–46.

Therapieempfehlung international

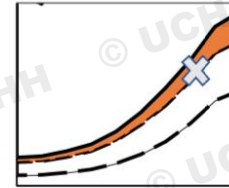


Low risk

Optimize calcium and vitamin D status

Risk appropriate exercise

Reassurance, lifestyle advice. Consider MHT and SERMs

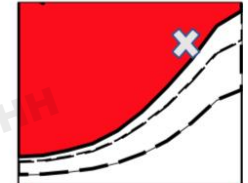


High risk

Optimize calcium and vitamin D status

Risk appropriate exercise and falls prevention

Consider oral bisphosphonate or other inhibitor of bone resorption*



Very high risk

Optimize calcium and vitamin D status

Risk appropriate exercise and falls prevention

Consider anabolic agent followed by inhibitor of bone resorption*. Consider LOEP

MHT, menopausal hormone therapy;
SERM, selective estrogen receptor modulator;
LOEP, local osteo-enhancement procedure

* See Appendix, table A2

DVO Definition für deutlich erhöhtes Frakturrisiko

1. Patienten mit einer moderaten (Grad 2 nach Genant) oder schweren (Grad 3 nach Genant) Wirbelkörperfraktur oder Patienten mit mehreren milden (Grad 1 nach Genant) bis schweren (Grad 3 nach Genant) Wirbelkörperfrakturen
2. Patienten mit proximaler Femurfraktur (Oberschenkelhals)
3. Patienten mit irgendeiner Fraktur und weiteren Konstellationen, z.B. sehr niedrige Knochendichte, hohes Alter, bestimmte Komorbiditäten

DVO Definition für deutlich erhöhtes Frakturrisiko

1. Patienten mit **einer moderaten** (Grad 2 nach Genant) oder schweren (Grad 3 nach Genant) **Wirbelkörperfraktur** oder Patienten mit **mehreren milden** (Grad 1 nach Genant) bis schweren (Grad 3 nach Genant) **Wirbelkörperfrakturen**
2. Patienten mit proximaler **Femurfraktur** (Oberschenkelhals)
3. Patienten mit irgendeiner **Fraktur** und weiteren Konstellationen, z.B. sehr niedrige Knochendichte, hohes Alter, bestimmte Komorbiditäten



Zentrale Bedeutung der Unfallchirurgie bei der Identifizierung von Hochrisikopatienten

Überarbeitung Leitlinien Osteoporose und Risikotool

- Aktuell online und Hybrid Treffen (zuletzt ständig alle 14 Tage)
- In Kooperation mit AWMF und der Risikoplattform
- Erstellung eines Risikorechners/App (K.Engelke, C.Glüer)
- Ziel: 2022 Fertigstellung, Literatur bisher 2020,
- Entwicklung einer Patientenschulung

Aktuelle Entwicklungen

Disease Management Programm Osteoporose



Gemeinsamer
Bundesausschuss

[Über den G-BA](#)

[Themen](#)

[Richtlinien](#)

[> Beschlüsse](#)

[Bewertungsverfahren](#)

[Studien](#)

[Presse](#) | [Service](#) | [English](#) | [Leichte Sprache](#) | [Mittel Kontrast](#)

[Suchen](#)

[Startseite](#) // [Beschlüsse](#) // [Disease-Management-Programme](#) // [Disease-Management-Programme](#) // [DMP-Anforderungen-Richtlinie: Änderung der Anlage 2, Ergänzung der Anlage...](#)

Beschluss

DMP-Anforderungen-Richtlinie:

Änderung der Anlage 2, Ergänzung der Anlage 19 (DMP Osteoporose) und der Anlage 20 (Osteoporose – Dokumentation)

Beschlussdatum: 16.01.2020

Inkrafttreten: 01.07.2020

Beschluss veröffentlicht: [>> BAnz AT 08.04.2020 B1](#)

[📄](#) **Beschlusstext**

(PDF 642,03 kB)

[📄](#) **Tragende Gründe zum Beschluss**

(PDF 37,15 MB)

[📄](#) **Prüfung gem. § 94 SGB V durch das BMG**

(PDF 105,27 kB)

Weiterführende Informationen

Pressemittteilung/Meldung: [>> DMP für Osteoporose-Patienten beschlossen](#)

Richtlinie: [>> DMP-Anforderungen-Richtlinie](#)

Zuständig: [>> Unterausschuss Disease-Management-Programme](#)

[🖨](#) Inhalte drucken | [🔄](#) Letzte Änderungen | [📡](#) als RSS-Feed

Zusammenfassung – Neues aus der Osteoporosetherapie

- Das Frakturrisiko nach Auftreten einer Fraktur ist sehr stark erhöht auch in jüngerem Alter
- Die Wirkung anaboler Therapiekonzepte haben die Osteoporosetherapie deutlich verändert
- Sequenztherapien mit sehr starker Effektivität werden möglich
- International wurde das Konzept von „Treat-to-target“ geändert zu „Target to treat high risk patients“
- Herausforderung ist damit die Identifizierung von Hochrisikopatienten
- Internationale und schweizerische Empfehlungen geben bereits risikoadaptierte Empfehlungen
- In Deutschland wird die neue Osteoporoseleitlinie 2022 erwartet

Vielen Dank



Behandlung von Knochenverlust im proximalen Femur von postmenopausalen Frauen mit Osteoporose mit AGN1 *local osteo-enhancement procedure* (LOEP) erhöht die Hüfte BMD und Hüft *strength*: eine prospektive Langzeit Kohortenstudie

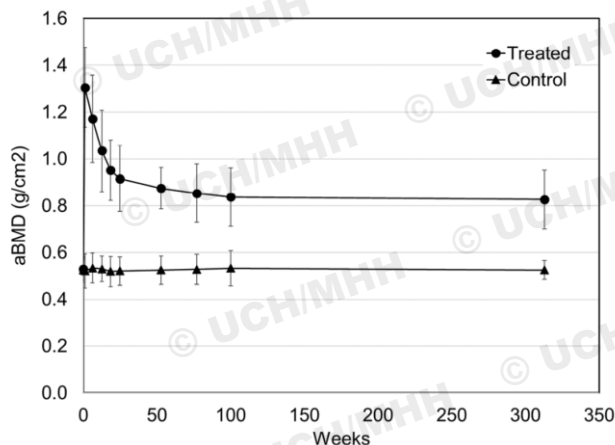
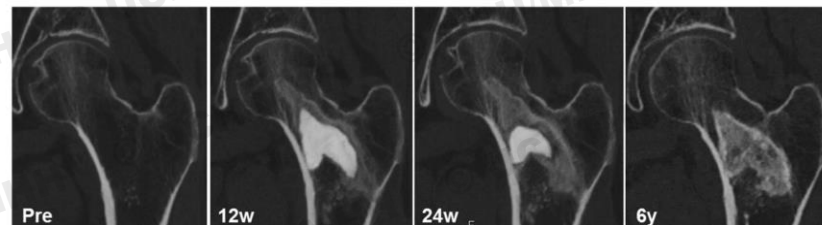
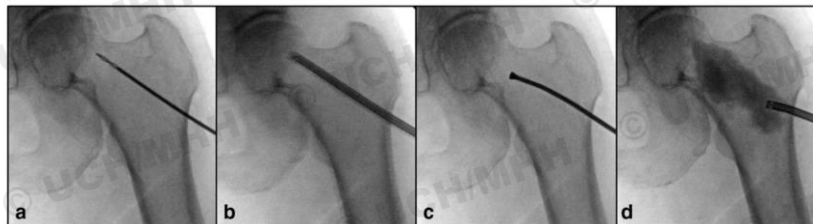


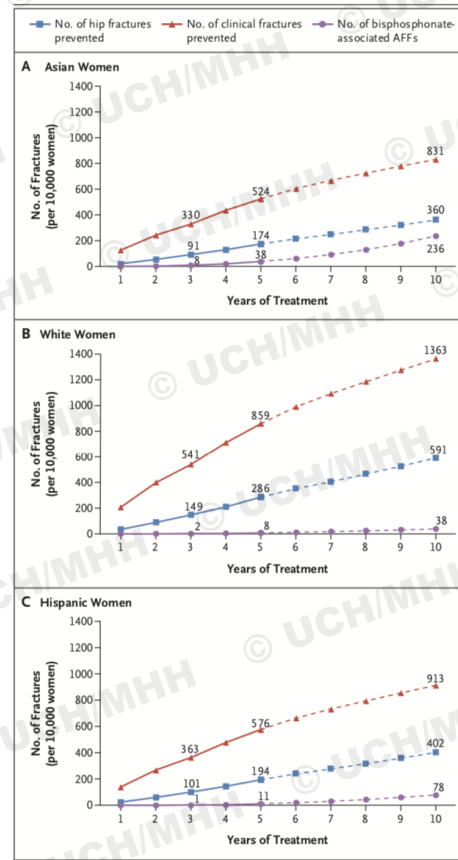
Table 2 FEA-estimated femoral strength in sideways fall

Time point	Control femur strength (N)	Treated femur strength (N)
Pre-treatment	2028 ± 469	2077 ± 469
Post-treatment		$\alpha = 0.30^a$ $\alpha = 1.00^a$
12 Weeks	1994 ± 425	2820 ± 463* 3165 ± 432*
24 Weeks	2013 ± 425	2755 ± 402* 3101 ± 392*
315 Weeks	1981 ± 338	2420 ± 396* 2685 ± 403*

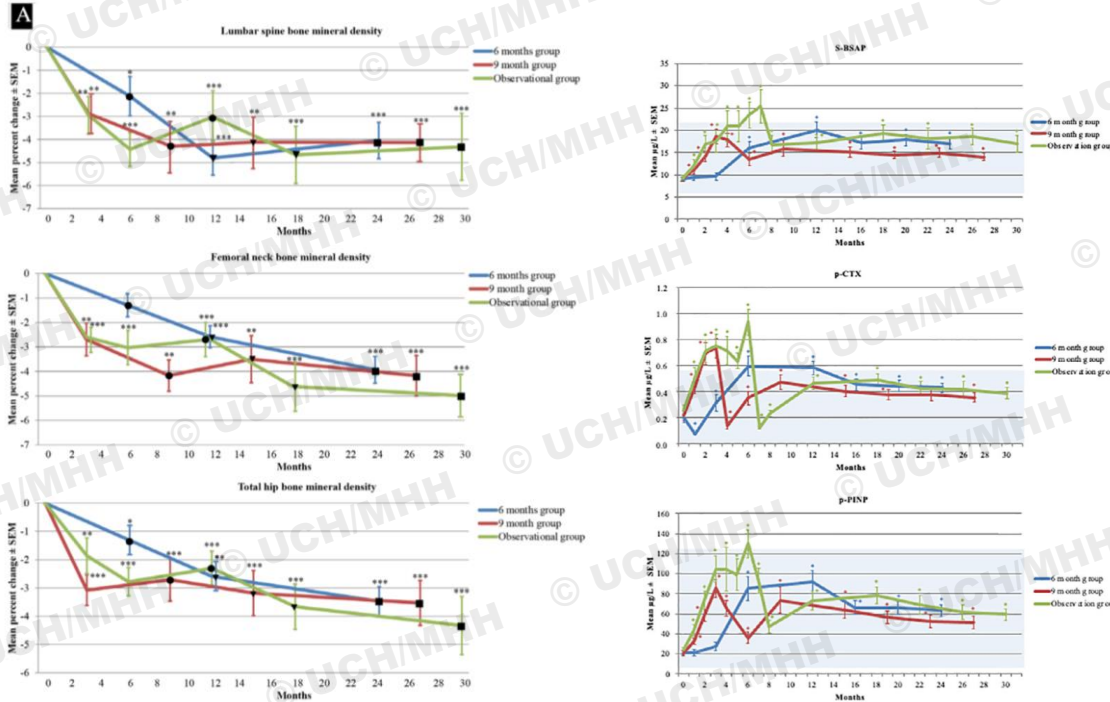
Nebenwirkungen

- Alendronate or Zoledronic acid **do not impair wound healing** after tooth extraction in postmenopausal women with osteoporosis
 - Lescious et al Bone 2020.
- Denosumab is **not associated** with risk of malignancy. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials
 - Rosenberg et al Osteoporos Int 2021.
- Long-term cancer surveillance: results from the Forteo Patient Registry Surveillance Study
 - Gilsenan et al Osteoporos Int 2021.
- Oral Bisphosphonate use **Reduces** Cardiovascular Events in a Cohort of Danish Patients Referred for Bone Mineral Density
 - Rodriguez et al JCEM 2020
- Exposure to oral bisphosphonates and risk of gastrointestinal cancer
 - Choi et al Osteoporos int 2020

Atypisches Femurfrakturrisiko versus Verhinderung einer Fragilitätsfraktur mit Bisphosphonaten



Behandlung mit Zoledronat als Folgetherapie für Denosumab bei Osteoporose - eine prospektive Studie über 2 Jahre



Risiko für Nebenwirkungen der Bisphosphonattherapie ins Verhältnis gesetzt

