

Osteoporose Update 2010 Diagnostik und Therapie

Marius Kraenzlin
Endokrinologische Praxis & Labor, Basel
und
Klinik für Endokrinologie, Diabetes und klin. Ernährung
Universitätsspital Basel

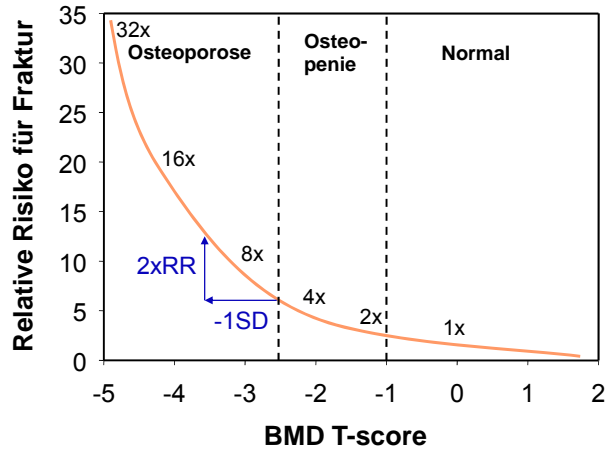
Frakturrisiko zu Lebzeiten bei Frauen und Männern >50 Jahre

	Frauen (%)	Männer (%)
USA	39.7	13.1
Schweden	46.4	22.4
Australien	56.0	29.0
Schweiz	51.3	20.2

Melton et al, J Bone Miner Res 1992, 7: 1005
Jones et al, Osteoporos Int 1994, 4: 277
J.Kanis et al, Osteoporos Int 2000, 11: 669
K.Lippuner et al. Osteoporos Int. 2008:epub
R.Rizzoli et al. Swiss Med. Forum 2008;8(Suppl.45): 1-12

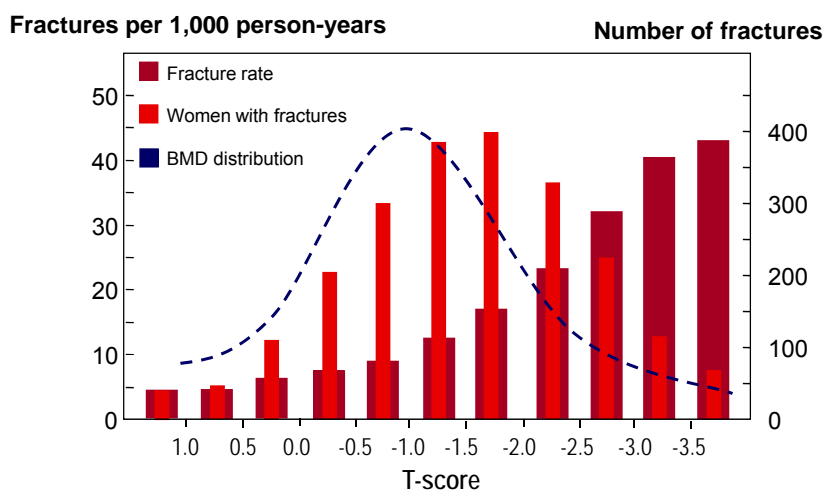
Jede 2. Frau Jeder 5. Mann

Beziehung zwischen BMD und Frakturisiko

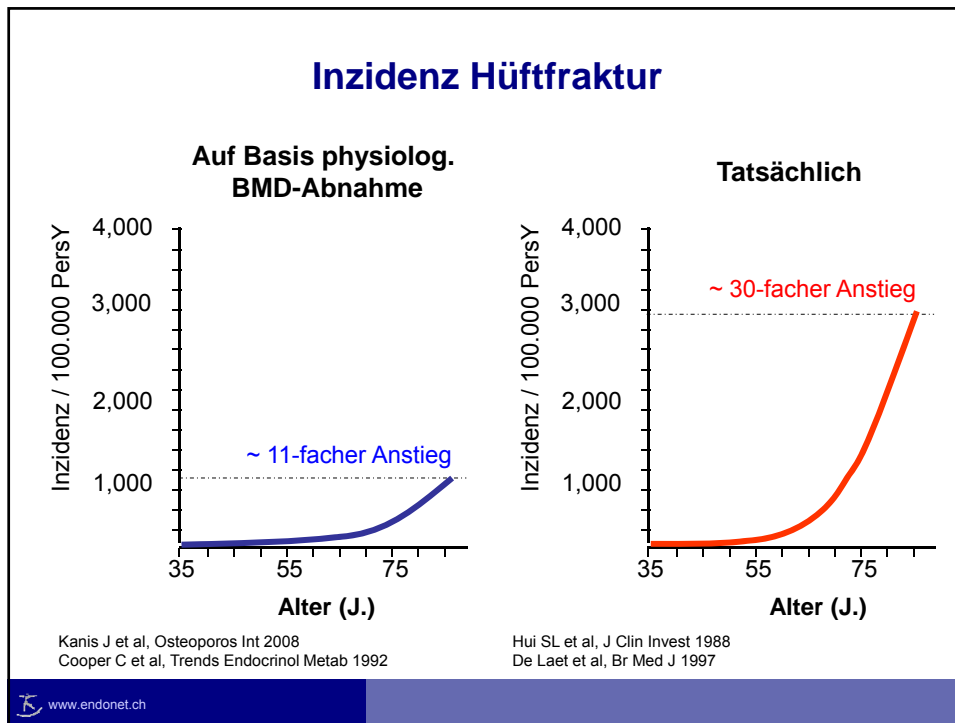


BMD = kontinuierlicher Risikofaktor
 Prävalente Fraktur = dichotomer Risikofaktor

Bone Mineral Density and Fractures



E.Siris et al. Arch Intern Med. 2004; 164:1108-1112



Knochendichte – der Problemfall

„ ... bone density measurement
can
predict risk of fracture
but cannot
identify people who will have a fracture ...“

Marshall D et al; BMJ 1996

www.endonet.ch

Case-Finding Strategie Indikation zur Diagnostik - Densitometrie

Frauen	<50 Jahre	50-60 Jahre	>60 Jahre
Männer	<60 Jahre	60-70 Jahre	>70 Jahre
<i>Wirbelfraktur(en)</i>	+ (D)	+ (A)	+ (A)
Orale Glukokortikoide ≥ 5.0 mg Prednisolonäquivalent ≥ 3 Mt	+ (A)	+ (A)	+ (A)
Cushing-Syndrom	+ (B)	+ (B)	+ (A)
Primärer Hyperparathyreoidismus (pHPT)	+ (B)	+ (B)	+ (B)
Hypogonadismus (auch vorzeitige Menopause <42 Jahre)	+ (B)	+ (B)	+ (B)
Therapie mit Glitazonen bei Frauen		+ (D)	+ (A)
<i>Nichtvertebrale Fraktur(en) nach dem 50. Lebensjahr</i>		**	+ (A)
Therapie mit Aromatasehemmern		**	+ (A)
Antiandrogene Therapie		**	+ (A)
Rheumatoide Arthritis		**	+ (A)
Proximale Femurfraktur eines Elternteils			+ (B)
Untergewicht (BMI <20)			+ (A)
Nikotinkonsum*			+ (A)
Multiple Stürze (mehr als 1x in letzten 12 Monaten)			+ (A)
Immobilität (kann ohne fremde Hilfe nicht ins Freie)			+ (A-B)
Diabetes mellitus Typ 1			+ (A)
TSH-Werte <0,3 mU/l			+ (B)

Evaluation absolutes Frakturrisiko

www.SVGO.ch
www.shef.ac.uk/FRAX

Assessment of Fracture Risk (FRAX)

- ▶ No screening
- ▶ Case finding strategy based on:
 - Previous fragility fracture
 - Presence of significant risk factors
 - Age
 - Sex
 - Low body mass index
 - Parental history of hip fracture
 - Current smoking
 - Alcohol intake 3 or more units daily
 - Secondary causes of osteoporosis
 - Glucocorticoid treatment (≥ 5 mg prednisolone daily or equivalent for ≥ 3 mts)
 - Hypogonadism
 - Prolonged immobility
 - etc

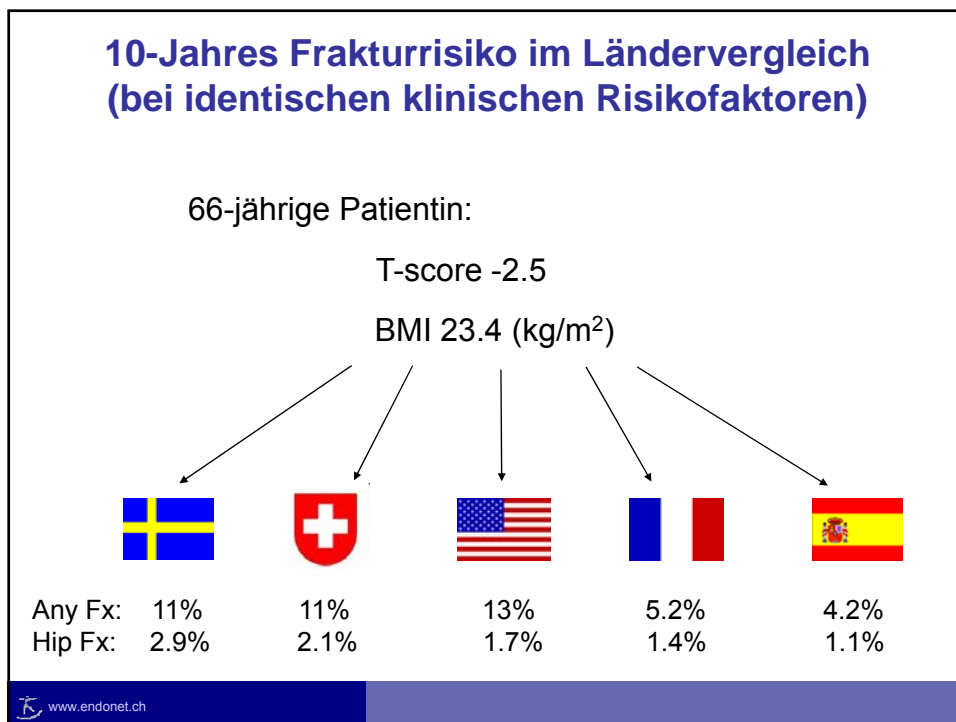
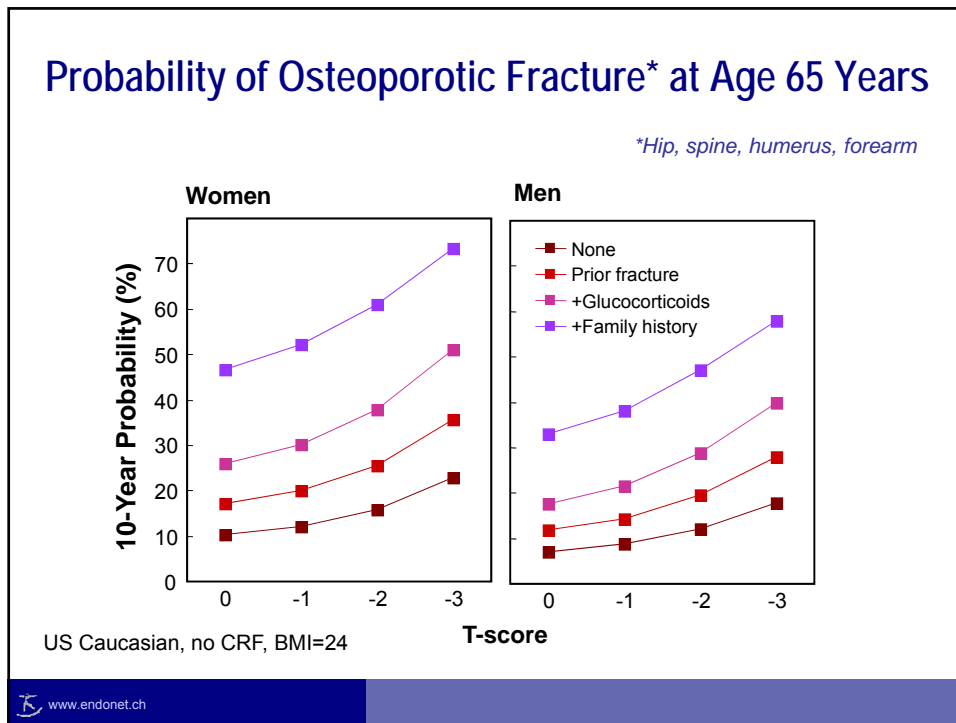
J.Kanis et al. Osteoporos Int. 2008; epub

Alter-Adjustiertes Relatives Frakturrisiko (ohne Knochendichte)

Risiko Faktor	RR (95% CI)
Erlittene Fraktur (nach 5 J)	1.85* (1.58-2.10)
Glucocorticoid-Therapie	2.31* (1.67-3.20)
Fraktur prox. Femur bei Vater oder Mutter	2.27* (1.47-3.49)
Rauchen	1.84* (1.52-2.22)
Alkohol > 2 units/d	1.68* (1.19-2.36)
Rheumatoide Arthritis	1.95* (1.11-3.42)
Body Mass Index	
20 vs 25 kg/m ²	1.95 [†] (1.71-2.22)
30 vs 25 kg/m ²	0.83 (0.69-0.99)

* Effekt persistiert nach BMD Adjustierung (= unabhängig von BMD)

† Kein Effekt mehr nach BMD Adjustierung



FRAX[®] WHO Fracture Risk Assessment Tool

English ▾
Home Calculation Tool ▾ Paper Charts FAQ References

Welcome to FRAX[®]

The FRAX[®] tool has been developed by WHO to evaluate fracture risk of patients. It is based on individual patient models that integrate the risks associated with clinical risk factors as well as bone mineral density (BMD) at the femoral neck.




Dr. John A Kanis
Professor Emeritus,
University of Sheffield


The FRAX[®] models have been developed from studying population-based cohorts from Europe, North America, Asia and Australia. In their most sophisticated form, the FRAX[®] tool is computer-driven and is available on this site. Several simplified paper versions, based on the number of risk factors are also available, and can be downloaded for office use.

The FRAX[®] algorithms give the 10-year probability of fracture. The output is a 10-year probability of hip fracture and the 10-year probability of a major osteoporotic fracture (clinical spine, forearm, hip or shoulder fracture).

Web Version 3.1
[View Release Notes](#)

Links

- www.iofbonehealth.org 
- www.nof.org 
- www.jpof.or.jp 
- www.esceo.org 

FRAX available as iPhone App
 [View in iTunes](#)

© World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK

English | Chinese Simplified | Chinese Traditional | French | German | Japanese | Spanish | Swedish | Finnish | Russian | Danish | Polish

FRAX[®] WHO Fracture Risk Assessment Tool

English ▾
Home Calculation Tool ▾ Paper Charts FAQ References

Welcome to FRAX[®]

The FRAX[®] tool has been developed by WHO to evaluate fracture risk of patients. It is based on individual patient models that integrate the risks associated with clinical risk factors as well as bone mineral density (BMD) at the femoral neck.





Dr. John A Kanis
Professor Emeritus,
University of Sheffield


The FRAX[®] models have been developed from studying population-based cohorts from Europe, North America, Asia and Australia. In their most sophisticated form, the FRAX[®] tool is computer-driven and is available on this site. Several simplified paper versions, based on the number of risk factors are also available, and can be downloaded for office use.

The FRAX[®] algorithms give the 10-year probability of fracture. The output is a 10-year probability of hip fracture and the 10-year probability of a major osteoporotic fracture (clinical spine, forearm, hip or shoulder fracture).

Web Version 3.1
[View Release Notes](#)

Links

- www.iofbonehealth.org 
- www.nof.org 
- www.jpof.or.jp 
- www.esceo.org 

FRAX available as iPhone App
 [View in iTunes](#)

© World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK

English | Chinese Simplified | Chinese Traditional | French | German | Japanese | Spanish | Swedish | Finnish | Russian | Danish | Polish

FRAX™ WHO Fracture Risk Assessment Tool

HOME | CALCULATION TOOL | PAPER CHARTS | FAQ | REFERENCES

Calculation Tool

Country: **Switzerland** Name / ID: **N.N.** [About the risk factors](#)

Questionnaire:

1. Age (between 40-90 years) or Date of birth
 Age: Date of birth: Y: M: D:

2. Sex Male Female

3. Weight (kg)

4. Height (cm)

5. Previous fracture No Yes

6. Parent fractured hip No Yes

7. Current smoking No Yes

8. Glucocorticoids No Yes

9. Rheumatoid arthritis No Yes

10. Secondary osteoporosis No Yes

11. Alcohol 3 more units per day No Yes

12. Femoral neck BMD (g/cm²)

Select DXA

Clear Calculate

BMI 21.6
 The ten year probability of fracture (%)

with BMD

Major osteoporotic	8.7
Hip fracture	1.4

Vorhersagekraft / Frakturrisiko

Wenn ausschließlich auf KMD-Basis:

- problematische Sensitivität bzw. positiver Vorhersagewert (ungeeignete Screening-Methode)

Wenn zusätzliche Risikofaktoren berücksichtigt:

- welche das Frakturrisiko zusätzlich oder unabhängig von der KMD beeinflussen



Verbesserung der Sensitivität für jede gegebene Spezifität

Kanis J et al; Osteoporos Int 2008

Empfehlungen SVGO 2010 Indikation – Medikamentöse Intervention

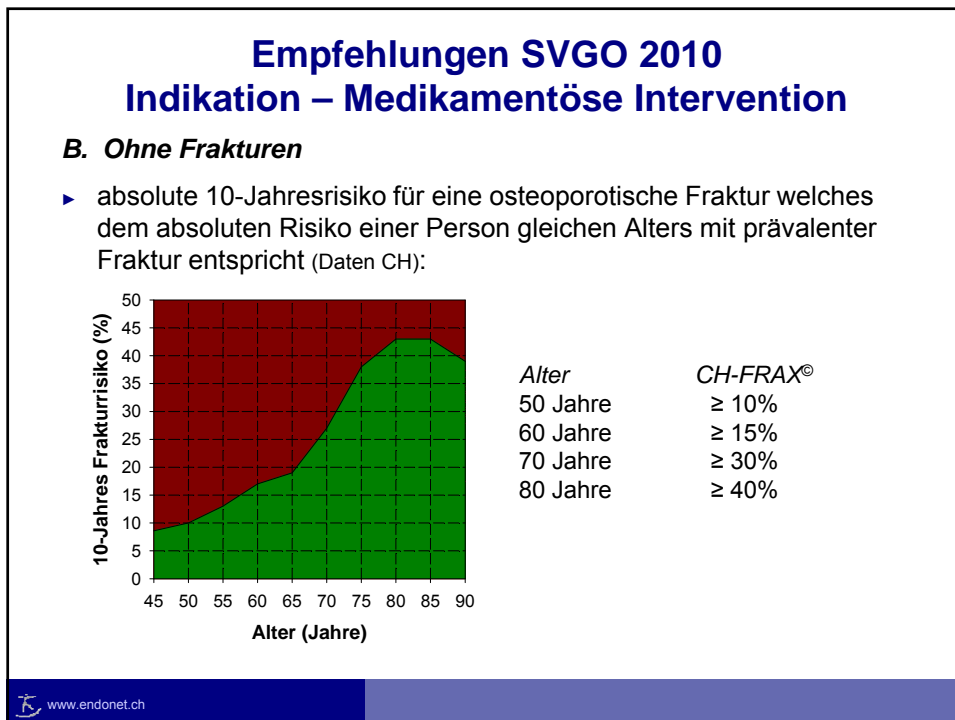
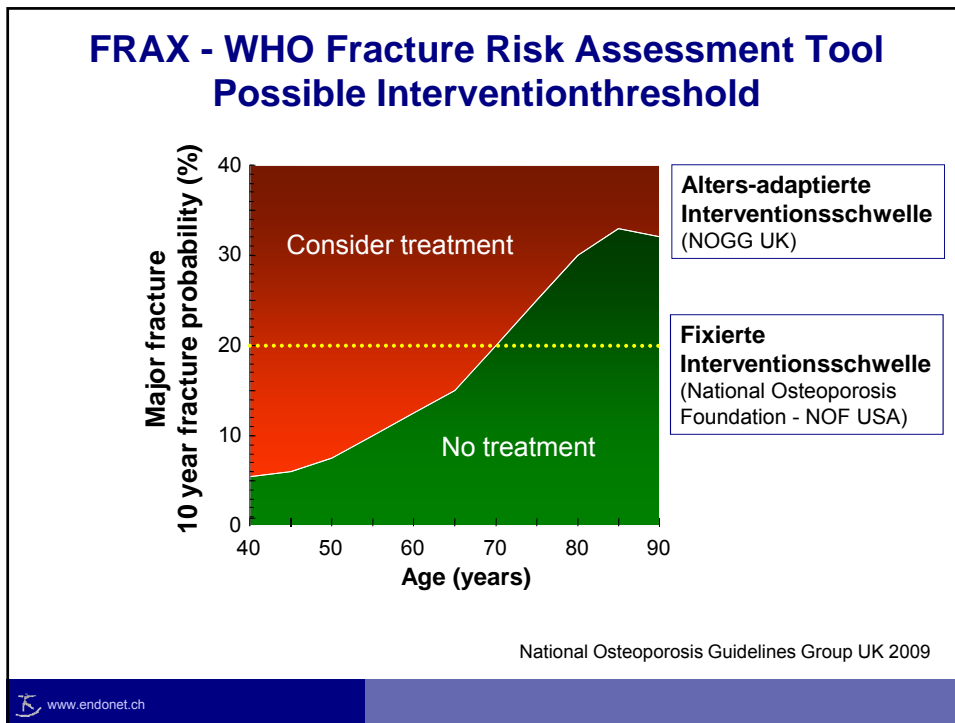
A. *Bereits erlittene Fraktur*

- Wirbelfraktur oder Fraktur proximaler Femur
→ spezifische medikamentöse Therapie
- Periphere Fraktur nach Bagateltrauma
→ Evaluation Frakturrisiko mit FRAX und Intervention basierend auf absolutem Frakturrisiko

Mögliche Interventionsschwellen

B. *Ohne Frakturen*

- ▶ Fixierte Interventionsschwelle:
 - Absolutes 10-Jahresfrakturrisiko: >15-20%
- ▶ Altersadaptierte Interventionsschwelle:
 - Absolutes 10-Jahresfrakturrisiko, welches dem absoluten Risiko einer Person gleichen Alters *mit prävalenter Fraktur* entspricht
- ▶ Interventionsschwelle basierend auf DXA:
 - Densitometrische Osteoporose (T-Score -2.5)
- ▶ Interventionsschwelle basierend auf nachgewiesener Kosteneffizienz einer Interventionsschwelle

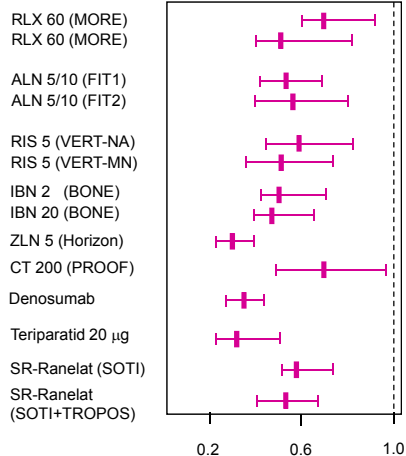


Zusammenfassung

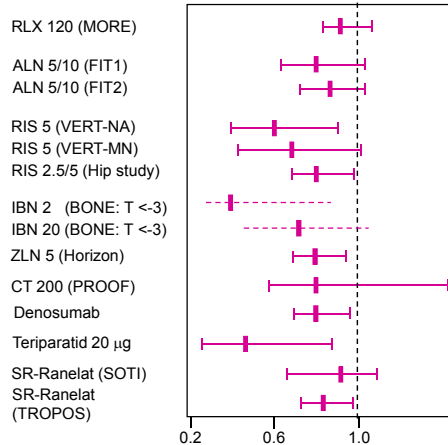
- ▶ Entscheidung einer diagnostischen Intervention sollte auf Vorliegen von "starken" Risikofaktoren (RR>1.5) basieren
 - Haupt-Risikofaktoren: Alter, vorbestehende Frakturen, Untergewicht, Frakturen bei 1°Verwandten, Steroidtherapie
- ▶ Therapieentscheidung sollte auf absolutem Frakturrisiko basieren
 - Kombination BMD und anderer Risikofaktoren erlaubt bessere Risikobeurteilung und damit gezieltere Therapieentscheidung
- ▶ FRAX® validiertes Hilfsmittel zur Beurteilung des absoluten Frakturrisikos (www.svgo.ch)

Osteoporose - Therapie

RR für neue Wirbelfrakturen

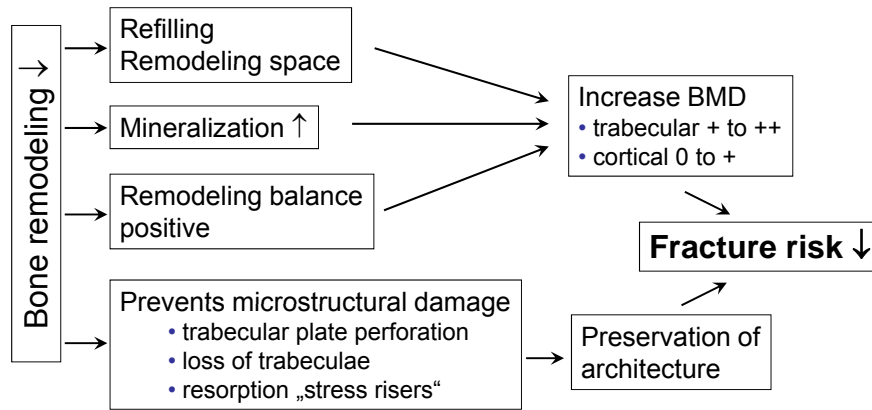


RR für neue nicht-vertebrale Frakturen



Adapted from: Rizzoli R, Atlas of Postmenopausal Osteoporosis and P.Delmas Lancet 2002;359:2018

Bisphosphonates Mechanism of Antifracture Efficacy



B.L.Riggs and M.Parfitt J Bone Miner Res. 2005;20:177

 www.endonet.ch

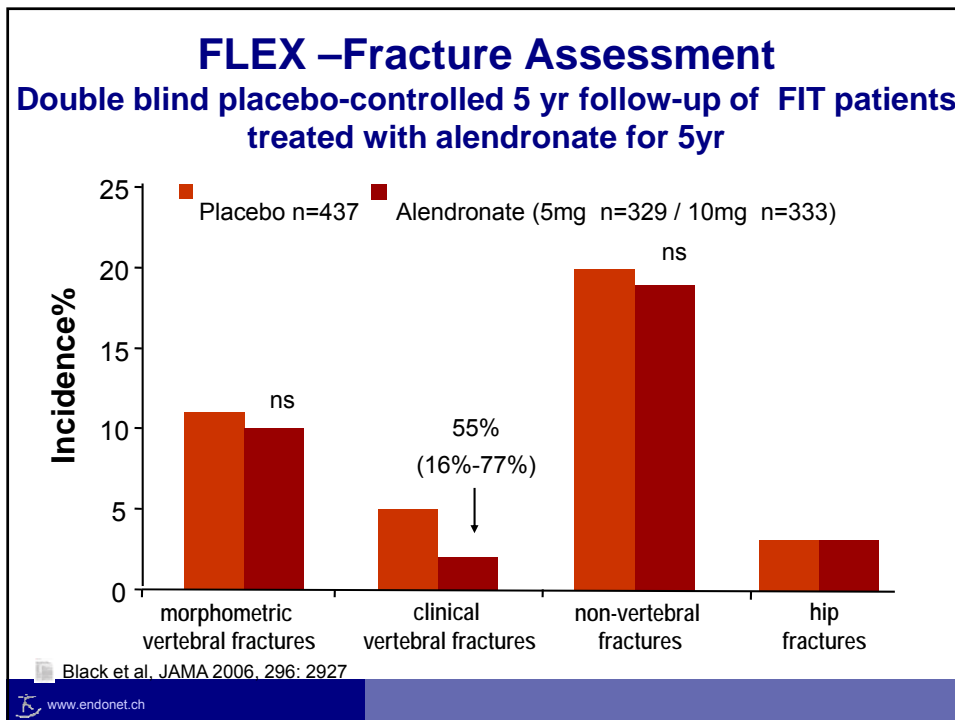
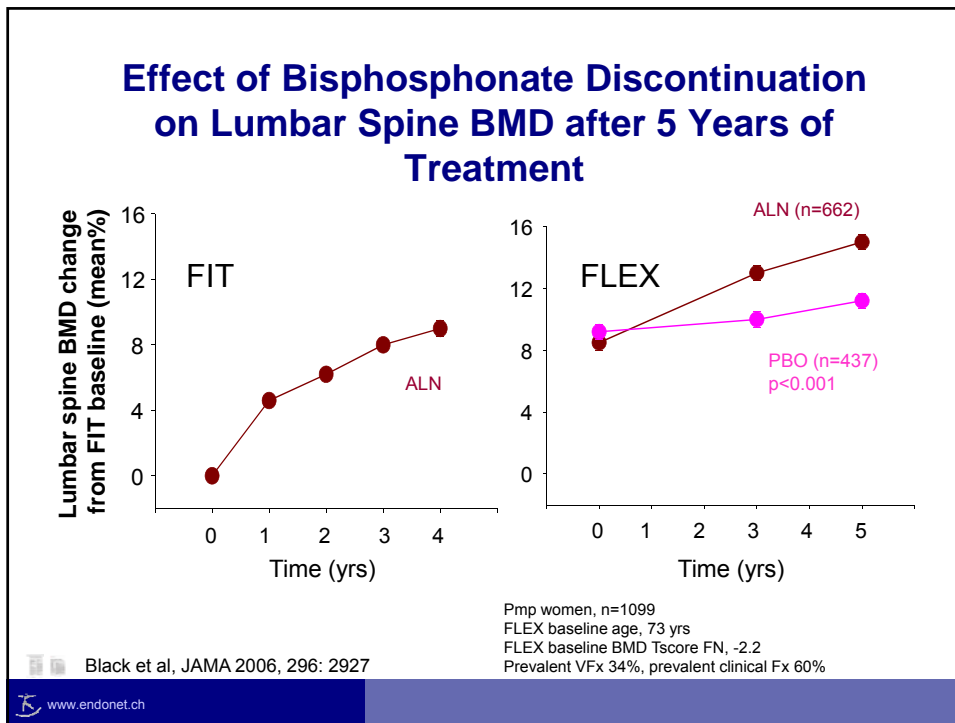
Osteoporose - Behandlung Bisphosphonattherapie - Bedenken

- ▶ Optimale Dauer der Behandlung = nicht bekannt
- ▶ Langzeitbehandlung = sicher ?
 - Persistierende Frakturrisiko Reduktion ?
 - Verlust des Nutzen nach Absetzen der Behandlung ?
- ▶ Bisphosphonate akkumulieren im Knochen
 - excessive Suppression des Knochenumbaus ?
 - Verminderung der Reparatur-Mechanismen ?
 - Ungewöhnliche Frakturen ?
 - Schlechte Frakturheilung ?
 - Hypermineralisation der Knochenmatrix ?

↓

**Verschlechterung der intrinsischen mechanischen Eigenschaften
des Knochens? → Frakturrisiko ↑ ?**

 www.endonet.ch



Subtrochanteric Insufficiency Fractures in Patients on Bisphosphonate therapy



S.Goh et al. J Bone Joint Surg. 2007;89:349

 www.endonet.ch

Unusual Fractures under Alendronate Therapy

1. Odvina, JCEM 2005 -> 9 Spontaneous Non-vertebral Fractures
2. Schneider, Geriatrics -> 1 Case of 2 Spontaneous Fractures Preceded by Pain and X-ray abnormalities
3. Lee, J Endocr Invest 2006 -> 1 Case with Bilateral Stress Fractures
4. Goh, JBJS, 2007 -> 13 Cases of Subtrochanteric Fractures, 9 on Alendronate, 5 with Prodromal Pain
5. Kwek, Injury, 2008 -> 17 (9 New Ones) Cases of Subtrochanteric Fractures following 4.8 Yrs Alendronate
 - Transverse Fracture
 - Cortical Thickening
 - Prodromal Pain (73%)
 - Bilateral Stress Fractures (53%)
6. Lenart, NEJM 2008 -> 15 Cases Femoral Shaft Fractures (5.4 Yrs ALN)
7. Neviasser, J Orthop Trauma, 2008 -> 60 Cases
 - Transverse Fracture, Cortical Thickening, ALN 6.9 Yrs

 www.endonet.ch

Bisphosphonat Assoziierte Kieferosteonekrose



Definition:

länger als 8 Wochen freiliegenden Kieferknochen der Mandibula und/oder der Maxilla ohne vorgängige Strahlentherapie oder vorbestehende Kieferknochenmetastasen.



R.Rizzoli et al. Bone 2008;epub

Robertson et al. Schweiz Med Forum 2007, 7: 408

SVGO aktuell 2-2007 (www.svggo.ch)

 www.endonet.ch

Bisphosphonat Assoziierte Kieferosteonekrose

- ▶ 95% hochdosierter i.v. BIS
- ▶ 85% Patienten mit malignen Tumoren (Myeloma, metastasierender Tumor)
- ▶ Selten bei Patienten mit BIS Therapie für Osteoporose (~1:100'000)
- ▶ Prädisponierende Faktoren
 - Dental-chirurgische Eingriff mit Knochenexposition
 - Chemotherapie
 - Radiotherapie
 - Glucocorticoid Behandlung
 - Schlechte Dentalhygiene
 - Höhere Dosen von BIS und längerer Therapiedauer



R.Rizzoli et al. Bone 2008;epub

 www.endonet.ch

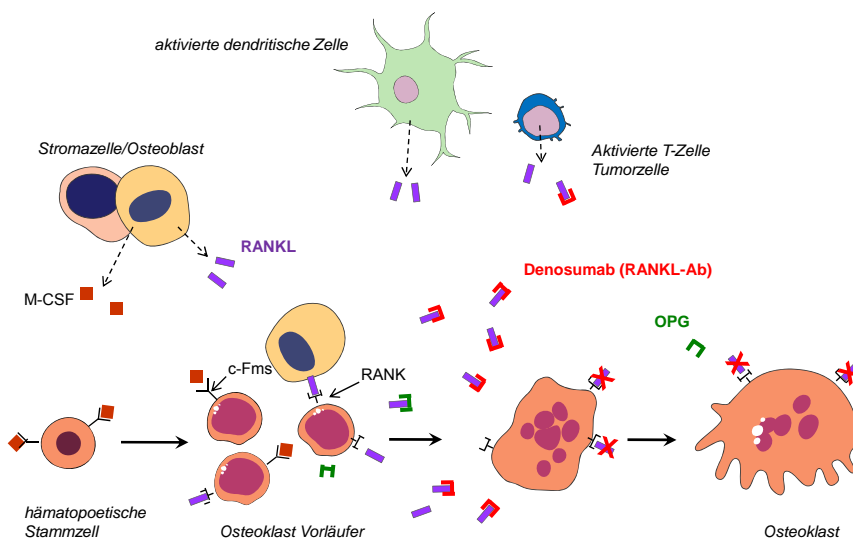
Kieferosteonekrose – Prävention und Behandlung

- ▶ Tumor-Patienten
 - Mundhygiene und dentale Kontrolle (alle 6-12 Monate)
 - Infekt-Foci suchen vor Beginn der BIS-Therapie
 - Multidisziplinäre Behandlung
- ▶ Patienten mit Osteoporose
 - Patient informieren dass Komplikation existiert
 - Keine spezielle Massnahmen vor Beginn der BIS-Behandlung ausser anhalten für regelmässige zahnärztliche Kontrollen
 - Dentalhygiene
 - Vor einem Zahnchirurgischen oder Kieferchirurgischen Eingriff
 - Information des Zahnarztes/Chirurgen
 - Infekte vermeiden
 - Keine i.v. BIS 2 vor und 4-6 Wochen nach Zeitpunkt des Eingriffes
 - Bei Vorliegen von Risikofaktoren wie Diabetes oder Glukokortikoidtherapie
 - Engmaschigere Kontrollen
 - Antibiotische Abschiirmung erwägen

R.Rizzoli et al. Bone 2008; epub

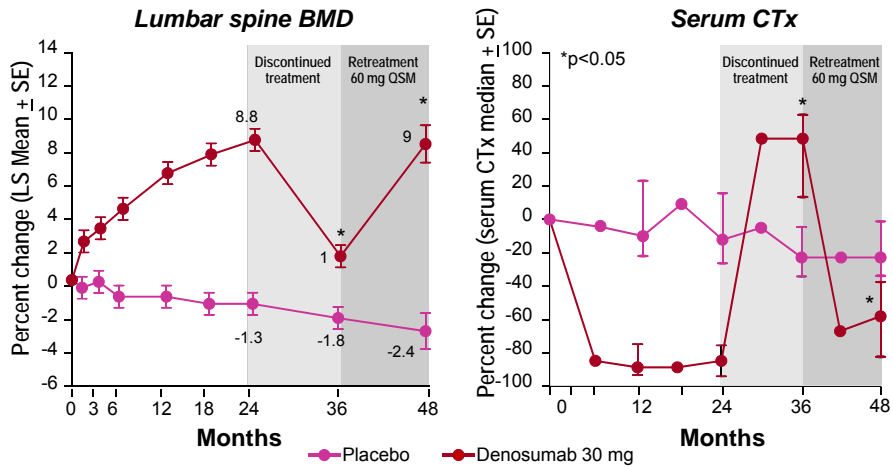
 www.endonet.ch

RANK-Ligand Inhibition: Denosumab



 www.endonet.ch

Effect of Denosumab on BMD and Bone Turnover 48-Months results

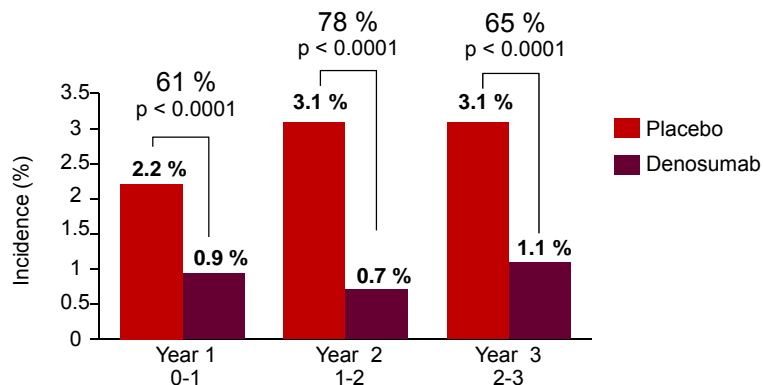


www.endonet.ch

Effects of Denosumab on Vertebral, Nonvertebral and Hip Fracture in Women with Osteoporosis (FREEDOM* Trial)

* Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every 6 Months

Decrease in Vertebral Fracture Incidence over 3 Years: 68%

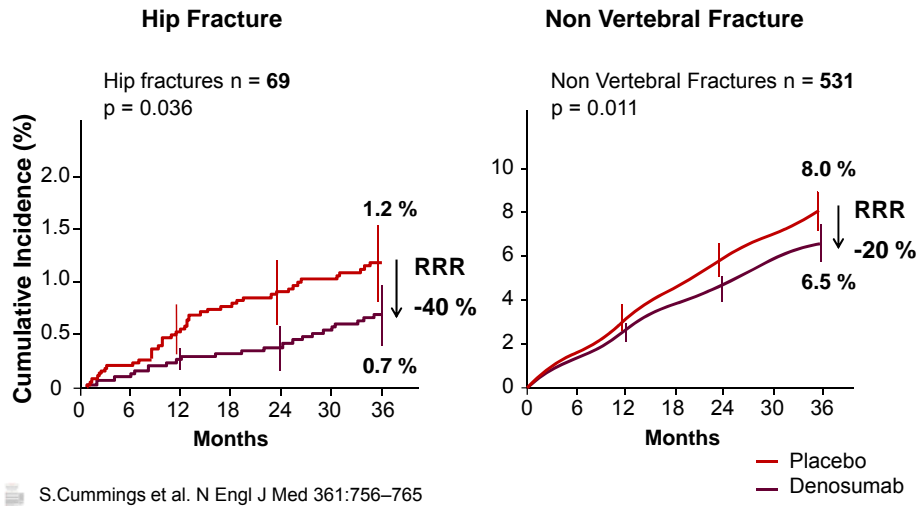


S.Cummings et al. N Engl J Med 361:756-765

www.endonet.ch

Effects of Denosumab on Vertebral, Nonvertebral and Hip Fracture in Women with Osteoporosis (FREEDOM* Trial)

* Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every 6 Months

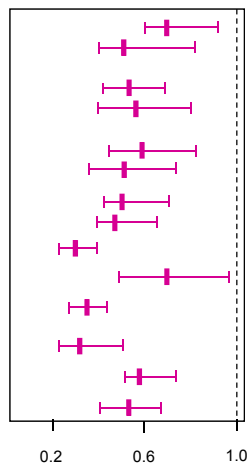


www.endonet.ch

Osteoporose - Therapie

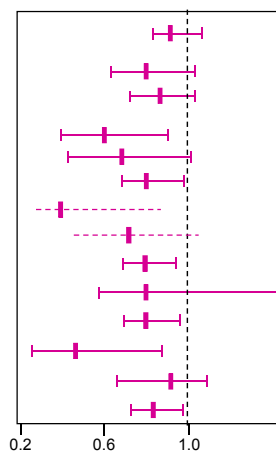
RR für neue Wirbelfraktur

- RLX 60 (MORE)
- ALN 5/10 (FIT1)
- RIS 5 (VERT-NA)
- IBN 2 (BONE)
- ZLN 5 (Horizon)
- CT 200 (PROOF)
- Denosumab
- Teriparatid 20 µg
- SR-Ranelat (SOTI)
- SR-Ranelat (SOTI+TROPOS)



RR für neue nicht-vertebrale Fx

- RLX 120 (MORE)
- ALN 5/10 (FIT1)
- RIS 5 (VERT-NA)
- IBN 2 (BONE: T <-3)
- ZLN 5 (Horizon)
- CT 200 (PROOF)
- Denosumab
- Teriparatid 20 µg
- SR-Ranelat (SOTI)
- SR-Ranelat (TROPOS)



Adapted from: Rizzoli R, Atlas of Postmenopausal Osteoporosis and P.Delmas Lancet 2002;359:2018

www.endonet.ch

