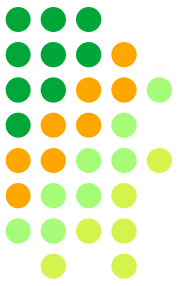


Osteoporosi

***Jornades d'actualització en el tractament en patologia osteomuscular
Agrupació de Ciències Mèdiques i de la Salut de Girona 2012***

Dra Marta Zwart
Abs Can Gibert del Plà, Girona-2

Estratègies per prendre decisions: Avaluació dels factors de risc



- Escales de risc d'osteoporosi o fractura:
 - Nof.
 - Score (Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation).
 - ORAI (Osteoporosis Risk Assessment Instrument).
 - ABONE.
 - OST-T (Osteoporosis Self-Assessment tool).
 - ORACLE.
 - OSIRIS.
 - Díez et al.
 - Nguyen et al. Osteoporos Int (2007) 18:1109–1117.
 - Ecosap 2009: riesgo de fractura osteoporótica no vertebral en mujeres deambulantes de 65 ó más años de edad.
 - ...

- Càlcul risc absolut a 10 anys de fractura principal (vertebral, maluc, canell, espatlla) o de maluc:
FRAX®

Recolzament: OMS, IOF, NOF, NOGG, ISCD, SCEO, JPOF, American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR)

*Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assesment of fracture probability in men and women from the UK. Osteoporos Int. 2008;19:385-97

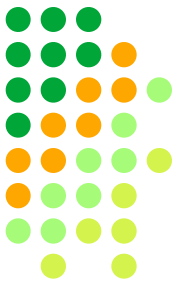
Els FRAX® és una bona prova de predicció de risc absolut de fractures a 10 anys?

- Amb la web espanyola del FRAX®, la població estudiada presenta més fractures (observades) que les esperades per predicció: infraestima.

Diferencias en los valores predictivos de la herramienta FRAX™ entre población española y del Reino Unido y consideraciones sobre el umbral de intervención. Carta al Editor /Med Clin (Barc)

Tractament farmacològic:

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



● ANTIRESORTIUS

- BIFOSFONATS
- SERM
- CALCITONINA
- CALCI i VITAMINA D
- ANTICOSSOS MONOCLONALS
- THS

ANTICATABÒLICS

● OSTEOFORMADORS

- FLUOR (no aprovat)
- PTH : 1-34(Teriparatida)

ANABÒLICS

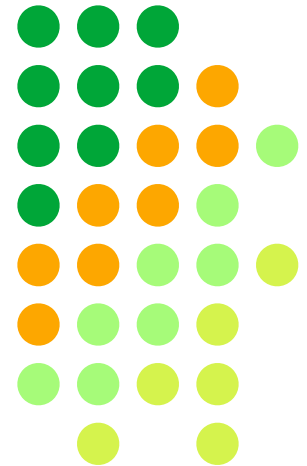
● FARMAC ACCIÓ DUAL

- RANELAT D' ESTRONCI

ANTIRESORTIU +
OSTEOFORMADOR

Denosumab

- AC monoclonal humà IgG
- Scut, semestral
- Via RANK ligand / RANK / OPG

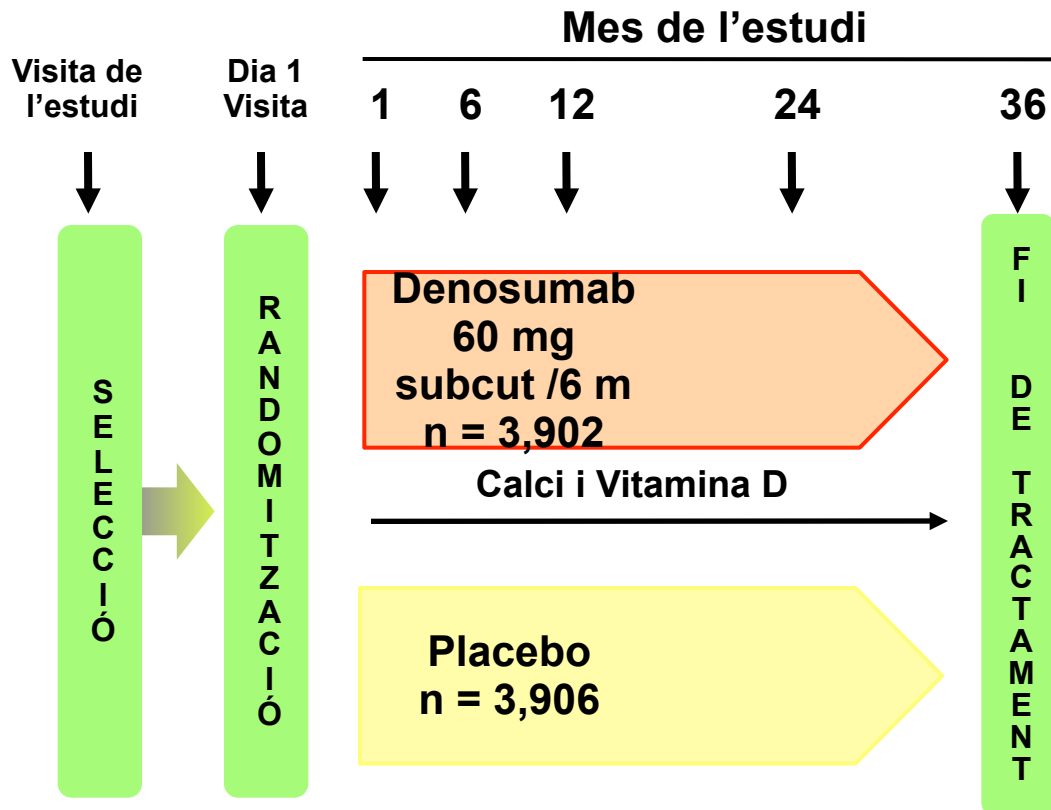
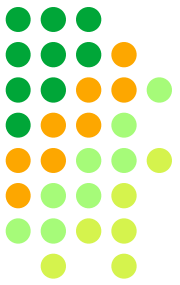


FÀRMAC	REDUCCIÓ FV	REDUCCIÓ FNV
Denosumab	SI	SI (Inclòs maluc)

Estudi FREEDOM : Evidència antifractura

(Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every 6 Months)

Cummings et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2009;361:1-10.



Població de l'estudi

- 7,808 dones (60-90 anys)
- T-score lumbar o maluc total entre < -2.5 i -4 DE

Variable primària

- Noves fractures vertebrals* als 36 mesos

Variable secundària

- Temps fins aparició de la primera FNV
- Temps fins aparició de la primera Fx de maluc

FREEDOM STUDY N= 7899

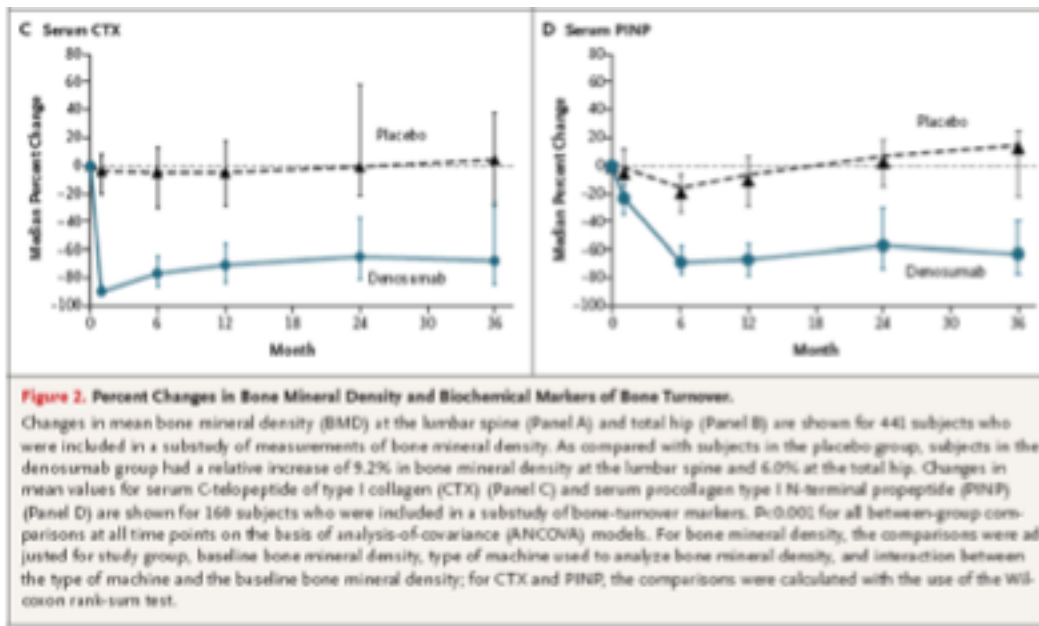
Cummings et al. Denosumab for prevention of fractures
In postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med
2009;361:1-10.

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.

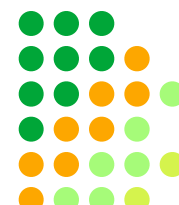
- Marcadors reabsorció: disminució 80%



- DMO: augment 9.2 % lumbar i 6% maluc

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



Appraisal Committee's preliminary recommendations

1.1 Denosumab is recommended as a treatment option for the **primary prevention** of osteoporotic fragility fractures only in postmenopausal women at increased risk of fractures:

- who are unable to comply with the special instructions for the administration of oral bisphosphonates, are intolerant of oral bisphosphonates or for whom treatment with oral bisphosphonates is contraindicated and
- who also have a combination of T-score¹, age and number of independent clinical risk factors for fracture (see section 1.3) as indicated in the following table.

T-scores (SD) at (or below) which denosumab is recommended when oral bisphosphonates are unsuitable

	Number of independent clinical risk factors for fracture		
Age (years)	0	1	2
65-69	- ^a	-4.5	-4.0
70-74	-4.5	-4.0	-3.5
75 or older	-4.0	-4.0	-3.0

^a Treatment with denosumab is not recommended

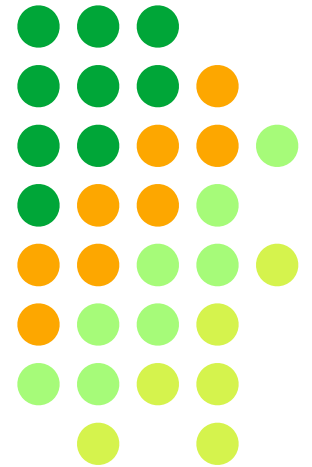
1.2 Denosumab is recommended as a treatment option for the **secondary prevention** of osteoporotic fragility fractures only in postmenopausal women at increased risk of fractures:

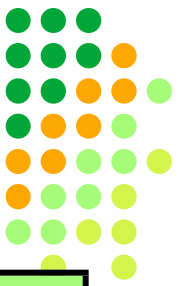
- who are unable to comply with the special instructions for the administration of oral bisphosphonates, are intolerant of oral bisphosphonates or for whom treatment with oral bisphosphonates is contraindicated

1.3 For the purposes of this guidance, independent clinical risk factors for fracture are parental history of hip fracture, alcohol intake of 4 or more units per day, and rheumatoid arthritis.

¹ T-score relates to the measurement of bone mineral density (BMD) using central (hip and/or spine) DXA scanning, and is expressed as the number of standard deviations (SD) below peak BMD.

Bifosfonats

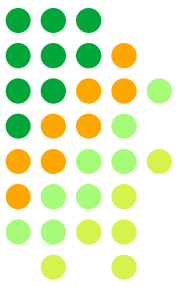




BIFOSFONATS: eficàcia (Dosi diària)

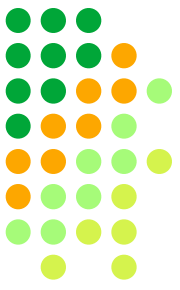
Bifosfonat	Reducció fr. vertebrals	Reducció fr. no vertebrals
Etidronat	SI	NO
Alendronat	SI A.C Fit1-Black 1996, Fit 2-Cummings 1998	SI (inclòs maluc) A.Clínic Fit1-Black 1996-
Risedronat	SI AC Vert1-Harris 1999 Vert 2 Reginster 2000	SI (inclòs maluc) AC HIP-Mc Clung 2001
Ibandronat	SI AC Bone 2004	SI*
Ac. Zolendrònic	SI AC Horizon-Black 2007, Lyles 2007	SI (inclòs maluc) AC Horizon-Black 2007, Lyles 2007

*Només reducció fractures no vertebrals en subgrups de pacients alt risc, amb DMO -3DE (anàlisi post-hoc)



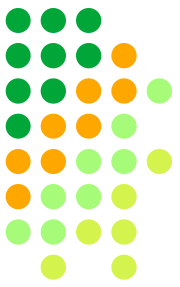
Bifosfonats: Quan de temps?

- **NO hi ha dades d' efectes antifractura a llarg plaç:**
 - **NO** demostrat efecte mantingut un cop retirat tractament
 - Cal revalorar als 5 anys segons:
 - Si fractura o factors clínics de risc de fractura nous apareguts durant el tractament i/o fractures noves. En aquest cas cal seguir més de 5 anys.
 - Vacances terapèutiques:
 - Si dmo patològica sense fc de risc o dmo normal amb factors de risc plantejar vacances terapèutiques i reavaluar als 2 anys.
- N Engl J Med 2012; 366:2048-2051
J Clin Endocrinol Metab 95: 1555–1565, 2010
- Retirar si clínica de sospita fractura atípica.



Bifosfonats: Efectes secundaris

- **Efectes GI:** esofagitis, nàusees, dolor abdominal
- **Sdr. Pseudogripal:** sobretot via ev. Sol millorar als pocs dies
- **Dolor ossi, articular i muscular intens (2008 alerta FDA)**
 - Dolor generalitzat, intens , dies o anys post inici tractament
 - Sol mantenir-se amb el tractament i un cop retirat no sempre desapareix
 - No es coneix incidència ni factors de risc



ACxFA i Bifosfonats:

FDA 2009 conclou no diferències: Relació molt discutida i amb diferents resultats segons metaAnàlisi valorat:

ACA

- HORIZON (Zol 1.3% placebo 0,5% $p < 0,0001$) ✓ (2007)
- FIT (Alen 1.5% placebo 1% $p = 0.07$) ✗

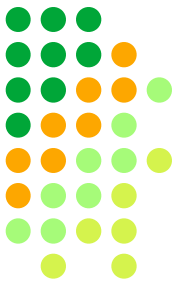
Observacionals

- Heckbert. Casos-control OR=1.86 (1.09-3.15) ✓
- Sørensen. Casos-control RR=0.95 (0.84-1.07) ✗
- Abrahamsen. Cohorts RR=1.29 (1.17-1.41) ✓
- Grosso. Sèrie de casos IRR=1.07 (0.94-1.21) ✗

Metanàlisis

- Loke. (4 ACA i 2 CC) OR=1.14 (0.96-1.36) ✗ (2009)
- Bhuriva. (4 ACA, 2 CC i 1 C) RR= 1.52 (1.16-1.99) ✓ (2010)
- Mak. (3 ACA, 2 CC i 1 C) OR=1.18 (0.83-1.65) ✗ (2009)
- Kim. (3 CC i 3 C) OR=1.04 (0.92-1.16) ✗ (2010)

ONM



- 93% dels casos associats a BF ev

FDA. Edwards. Lancet Oncol 2008;9:1166-72

- 0.8-12% pacients tractats amb BF i neoplàsia

Sook-Bin. Ann Intern Med 2006; 144:753-761

- BF orals estudis observacionals:

- Incidència 0.7/100.000 persones/any

Ruggiero

- Alemanya: 1/100.000 pacients/ttm i any

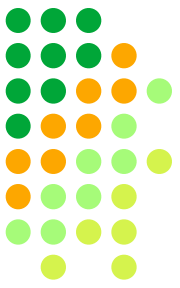
Sambrook. Aust Fam Physician 2006;35:801-803

- Austràlia (correu): 0.01-0.04% alendronat

Mavrokokki. J Oral Maxillofac Sug 2007;65:415-23

- Corea: prevalença 0.05%

Hong. Osteoporos Int 2010;21;547-853 (12.752 pacients amb op i BF vo: 7 casos)

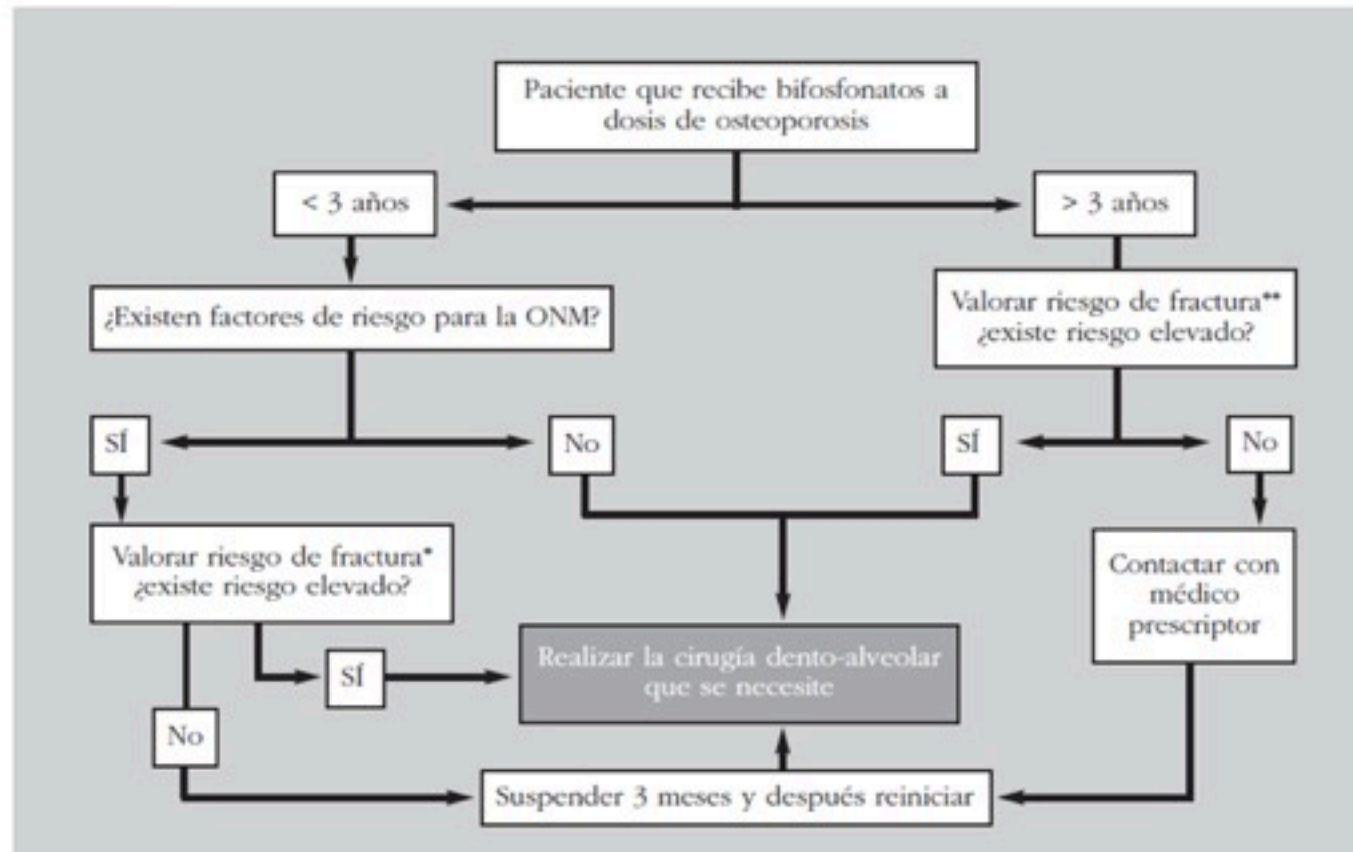


ONM Rekomancions:

- Agència espanyola 2009:
 - BF per indicacions no oncològiques:
 - Abans iniciar ttm valorar salut bucodental.
 - Durant ttm: revisió periòdiques odontòleg i si cal iq: conservadora.
 - Si ONM: Notificació farmacovigilància i ttm apropiat.
- SEIOMM: Document consens 2009

Rev Osteoporos Metab Miner 2009; 1:41-51

Algoritmo



Bifosfonatos y riesgo de fracturas atípicas de fémur



El benefici dels BF en el tractament de malalties òssies continua essent superior als seus potencials riscos.

- ☀ Examinar ambdues extremitats en pacients que presentin fractura atípica
- ☀ Valorar suspendre el tractament si es presenta una fractura atípica
- ☀ Informar al pacient que consulti si apareix dolor cuixa, maluc o zona engonal
- ☀ Reavaluar periòdicament la necessitat de tractament amb BF de forma individual, en especial més enllà dels 5 anys
- ☀ Afegir a la fitxa tècnica de tots els BF una alerta sobre el possible risc de fractures atípiques

Ongoing safety review of bisphosphonates and potential increased risk of esophageal cancer



El benefici dels BF en el tractament de malalties òssies continua essent superior als seus potencials riscos,

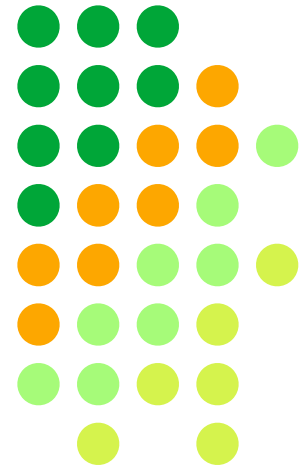
- ☀ Els pacients tractats amb BF no tenen un risc augmentat de càncer esofàgic.

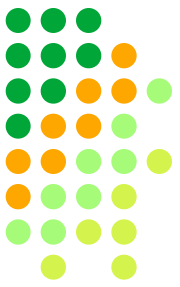
- ☀ El càncer d'esòfag és poc freqüent i menys en les dones

- ☀ No es pot recomanar FGS en pacients asimptomàtics

- ☀ Esofagitis o altres trastorns esofàgics s'han descrit i en particular en pacients que no han seguit les recomanacions. Cal donar instruccions als pacients

Ranelat d'estronci



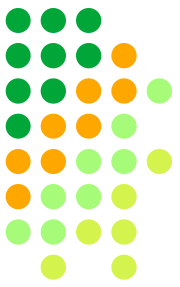


RANELAT D'ESTRONCI: eficàcia

Fàrmac	Fractures Vertebrals	Fractures no vertebrals
Ranelat estronci	SI AC:SOTI- Meunier 2004	SI * AC:TROPOS-Reginster 2009

* Només en estudi post-hoc ha demostrat reducció fr. maluc (T-score ≤ -3 + ≥ 74 anys)

- Dosi: 2gr / dia amb aigua, dues hores després sopar
- No administrar amb llet, calci o menjar
- Resultat DMO s'ha de reduir un 50% per pes atòmic elevat estronci



RANELAT D' ESTRONCI:

- **Efectes secundaris:**

- Diarrees, nàusees, elevació CK, cefalea, dermatitis, eczema.
- Sdr. hipersensibilitat (DRESS): febre+erupció cutànea+af. òrgans com fetge i/o ronyó (primeres 3-6 setmanes tractament). Si apareix lesió cutànea: suspendre i corticoids

- **Contraindicacions:**

- Insuficiència renal greu
- Antecedents tromboembolisme
- Trombosi venosa
 - SOTI i TROPOS no significativa
 - MetaAnàlisi dels anteriors RR=1.4 (1.0-2.07)

RANELATO DE ESTRONCIO (OSSEOR®, PROTELOS®): RIESGO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO Y REACCIONES DERMATOLÓGICAS GRAVES. NUEVAS CONTRAINDICACIONES DE USO

*Modificación de 21 de marzo de 2012 (ver nota al final)

Fecha de publicación: 16 de marzo de 2012

Categoría: MEDICAMENTOS USO HUMANO, SEGURIDAD.

Referencia: MUH (FV), 04/2012

Después de la revisión del balance beneficio-riesgo, se han introducido nuevas contraindicaciones de uso de ranelato de estroncio, no debiendo utilizarse en:

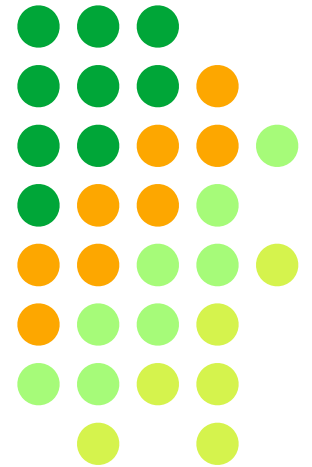
- **Pacientes con tromboembolismo venoso actual o previo (trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar)**
- **Pacientes inmovilizados de forma temporal o permanente**

Adicionalmente, se debe informar a los pacientes sobre la posible aparición de reacciones dermatológicas graves y de sus posibles signos y síntomas con objeto de facilitar la detección precoz de este tipo de reacciones.

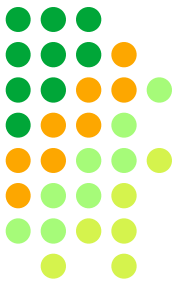
Ranelato de estroncio (Osseor®, Protelos®), está autorizado en la Unión Europea desde el año 2004 para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres tras la menopausia a fin de reducir la aparición de fracturas vertebrales y de cadera.

Con motivo de la publicación en Francia de un estudio en el que identificaron 199 reacciones adversas graves¹, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), comité científico de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) constituido por representantes de todas las agencias nacionales europeas, ha revisado el balance beneficio-riesgo de ranelato de estroncio. Aproximadamente la mitad de los casos descritos en este

SERMS



RALOXIFÈ: eficàcia



Fàrmac	Fractures Vertebrals	Fractures no vertebrals
Raloxifè	SI* AC: MORE-Ettinger 1999	NO

*ESTUDI MORE:

FVI redueix risc fractura. 50% sense fractura prèvia, redueix risc 30% si fractura prèvia.
No eficàcia en la prevenció de FNV I en la població global de l'estudi.

ESTUDI RUTH:

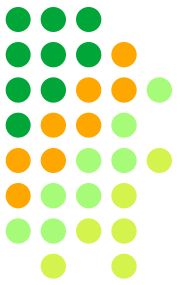
No empitjora el RCV i si augmenta el incidència AVC mortal (subgrup dones grans)

Dism CT, dism LDL

ESTUDI STAR (study of tamoxifen and raloxifene)

No inferior a tamoxifè en la reducció de càncer de mama.

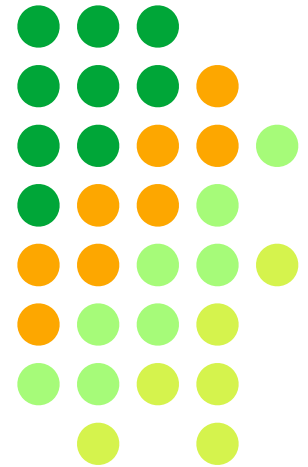
BAZEDOXIFÉ

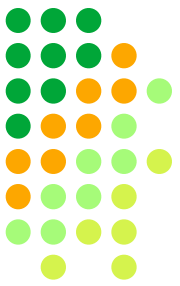


Fàrmac	Fractures Vertebrals	Fractures no vertebrals
Bazedoxifé	SI Silverman SL. Jbone Miner Res 2008;23:1923	SI* VestrgEArd P. Int J Womens Health August 2010

- *Estudi pot hoc : dones amb alt risc disminuïa el ris de fx no vertebral
- No augmenta els fogots respecte al placebo
 - Bachmann Menopause 2011 Jan

Teriparatida

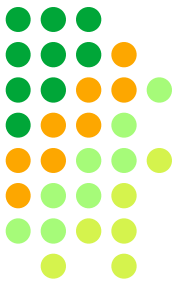




TERIPARATIDA (PTH 1-34): eficàcia

Fàrmac	Fractures Vertebrals	Fractures no vertebrals
PTH (1-34) Teriparatida	SI Neer e at. N Engl J Med 2001	SI (NO inclou maluc)

- Efecte neoformador reversible: al suspendre el tractament s'ha de mantenir tractament amb antiresortius.
- Increment significatiu de la DMO
 - Columna lumbar: 9,7 comparant amb valors basals
 - Maluc: 2,6 comparant amb valors basals
- Redueix el risc de fractura
 - Vertebral: 65%
 - No vertebral: 35%



TERIPARATIDA (PTH 1-34)

- **INDICACIONS:**

Dones amb osteoporosi postmenopàusica severa i risc alt de fractura:

- **DMO molt baixa (< - 4 DE)**
- **DMO baixa (< - 3 DE) amb fractures vertebrals o no vertebrals i presència d'altres factors de risc de noves fractures.**

- **CONTRAINDICACIONS:**

- **Hipercalcèmia**
- **Hiperparatiroidisme**
- **Radioteràpia òssia**
- **Malalties metabòliques òssies (Paget)**
- **Augment fosfatases alcalines inexplicable**
- **Insuficiència renal greu.**