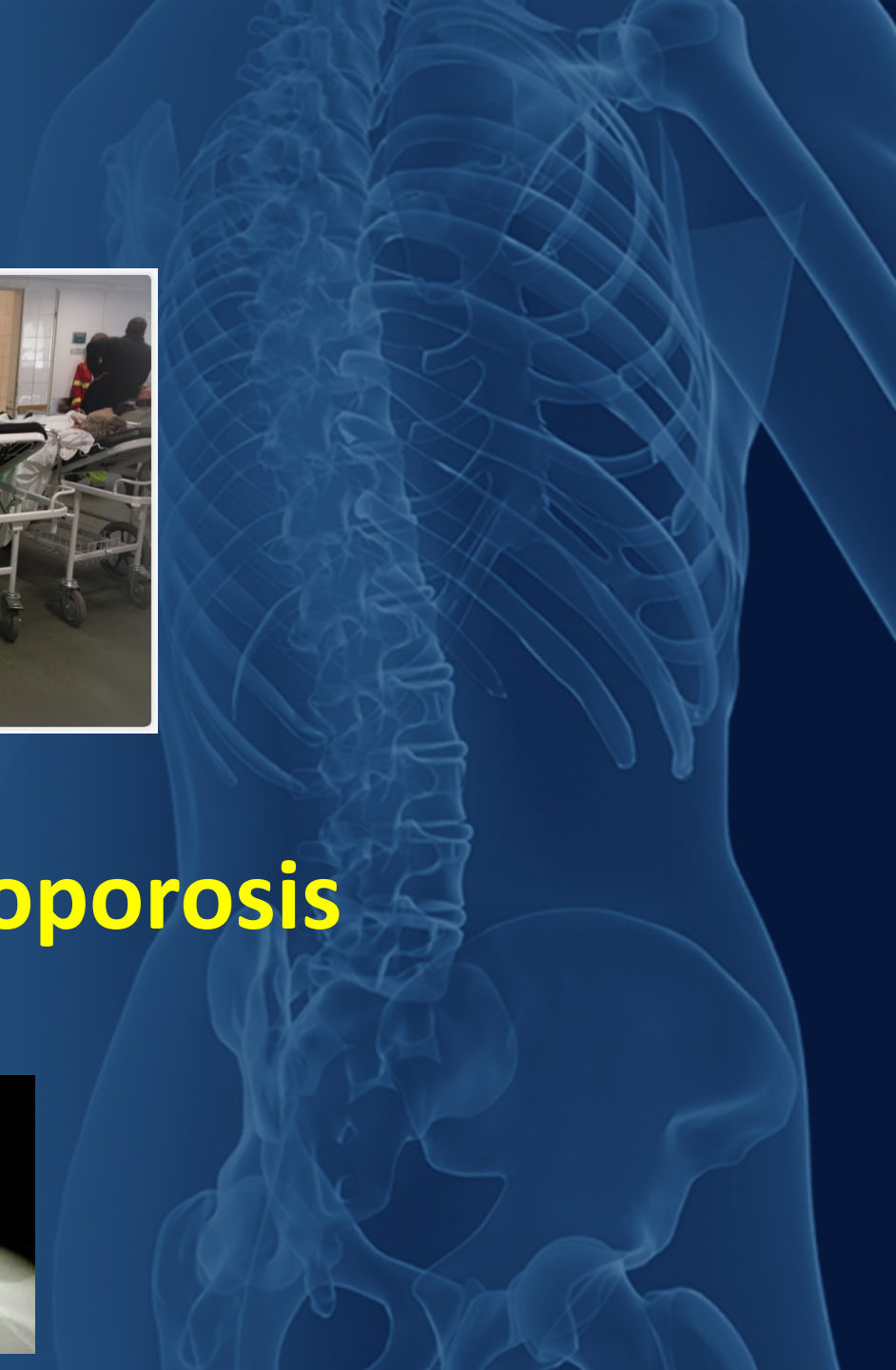




# Újdonságok az osteoporosis kezelésében 2018

Valkusz Zsuzsa SZTE I Belklinika



# Öregedő társadalom

- A következő 40 évben a 80+ év felettek száma 3x növekszik.
- A következő 31 évben az időskori törések száma 2-4x-ére nő.
- Növekvő költségek a (17.5–45 milliárd ) következő 10 évben az USA
- Magyarország : csontritkulás miatt törést szenvedett betegek 80%-a nem kap megfelelő kezelést.



# Törés tények

- 2 millió csonttörés évente (“2 million 2 many”)
- 10 OP betegből csak 2 kap kezelés vagy követnek szakrendelésen
- Törés következményei
  - Csípő törés
    - +10%-20% éves mortalitás
    - 20% a csípőtörött betegeknek hosszútávú otthoni gondoskodást igényel
    - A törés előtti életminőséget csak a betegek 40%-a nyeri vissza

1. National Bone Health Alliance. *2 Million 2 Many*. Available at: <http://www.2million2many.org/>. Accessed September 13, 2013. 2. US Department of Health and Human Services. *Bone Health and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General*. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Office of the Surgeon General; 2004. Available at:

# A már tört beteget kezelni kell!

- egy törés megtöbbszörözi a törési kockázatot.
- FRAX
- csökkent BMD és/vagy fokozott csontvesztés
- osteoporotikus csonttörés az elsőfokú rokonok között
- alacsony testsúly vagy test-tömeg index ( $< 58$  kg, vagy  $< 22$  kg/m<sup>2</sup> )
- 3 hónapnál hosszabb kortikoszteroid-kezelés
- csontminőség és törés
- komorbid tényezők



# Antireszorptív és csontépítő kezelés

Table 1 Medications for management of osteoporosis

## Antiresorptives

- Calcium and vitamin D
- Hormone therapies [estrogens (with and without progestin)]
- Estrogen agonists-antagonists (SERMS)
- Tissue-specific estrogen complex (bazedoxifene-estrogen complex)
- Bisphosphonates
- Denosumab<sup>a</sup>
- Cathepsin K inhibitors<sup>a</sup> (in clinical trials)
- Integrin antagonists<sup>a</sup> (in clinical trials)



37%  
stroke

## Bone stimulators

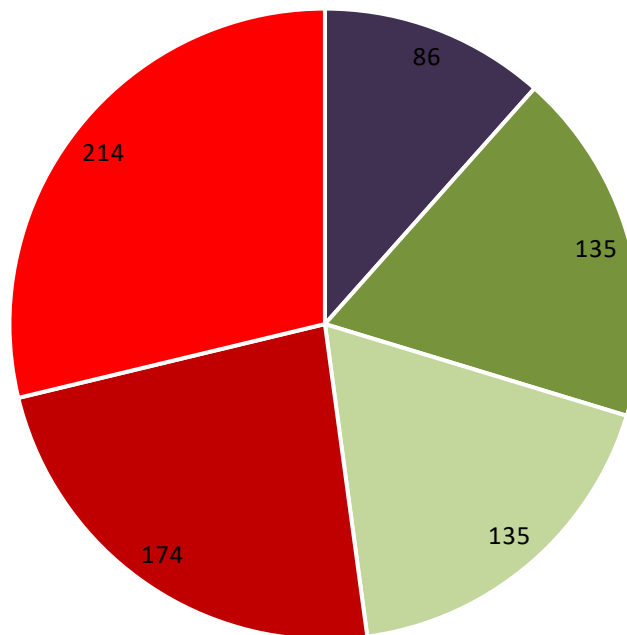
- Teriparatide<sup>a</sup>
- Anti-sclerostin antibodies<sup>a</sup> (romosozumab, blosozumab) (in clinical trials)
- Anti DKK1 antibodies<sup>a</sup> (in preclinical trials)

Summary of the two major classes of medications available for the management of osteoporosis based on how they improve or maintain BMD

<sup>a</sup> Represents biologic agents

**Magyarországon a 20-59 éves korosztály kb. 50%-ának alacsony a napi kalciumbevitelle, közel 1/3- 600 mg alatt**

Kalcium bevitel

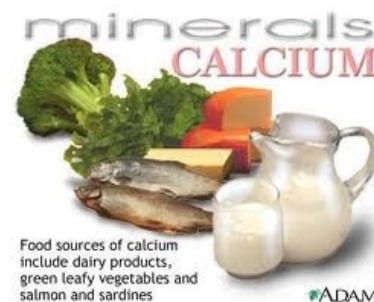


■ >1500 mg ■ 1000-1500 mg ■ 800-1000 mg ■ 600-800 mg ■ <600 mg

# Kalcium

**A betegek 85-90 %-nak nem éri el a napi kalcium bevitele a kívánatos értéket**

Szokásos magyar étrend 500-600 mg kalciumot tartalmaz



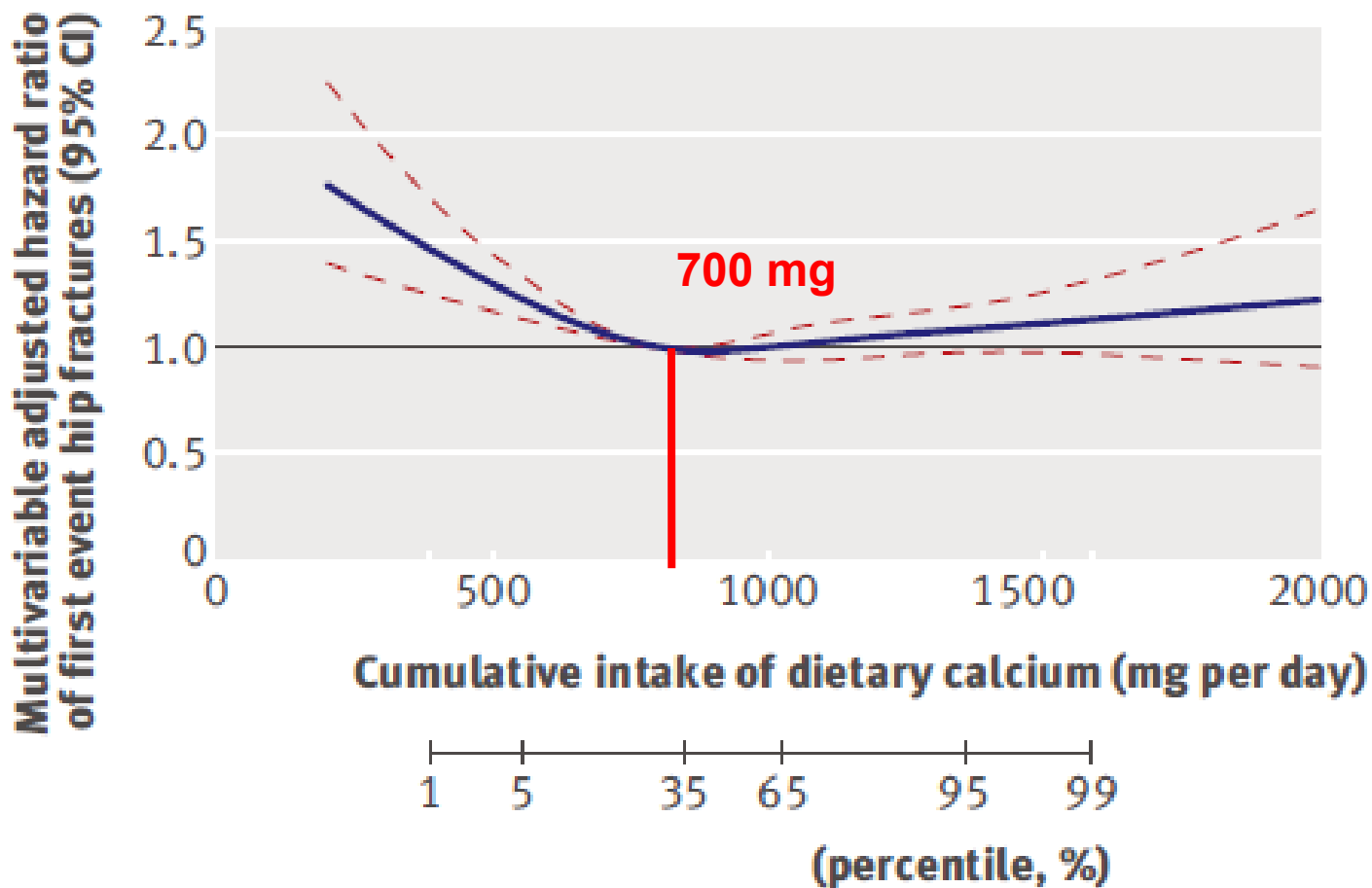
**A postmenopausás nők túlnyomó többsége kalcium pótlásra szorul**

**Önmagában nem hatásos az osteoporosis kezelésében**

**Minden kezeléshez biztosítani kell a megfelelő kalcium bevittelt**

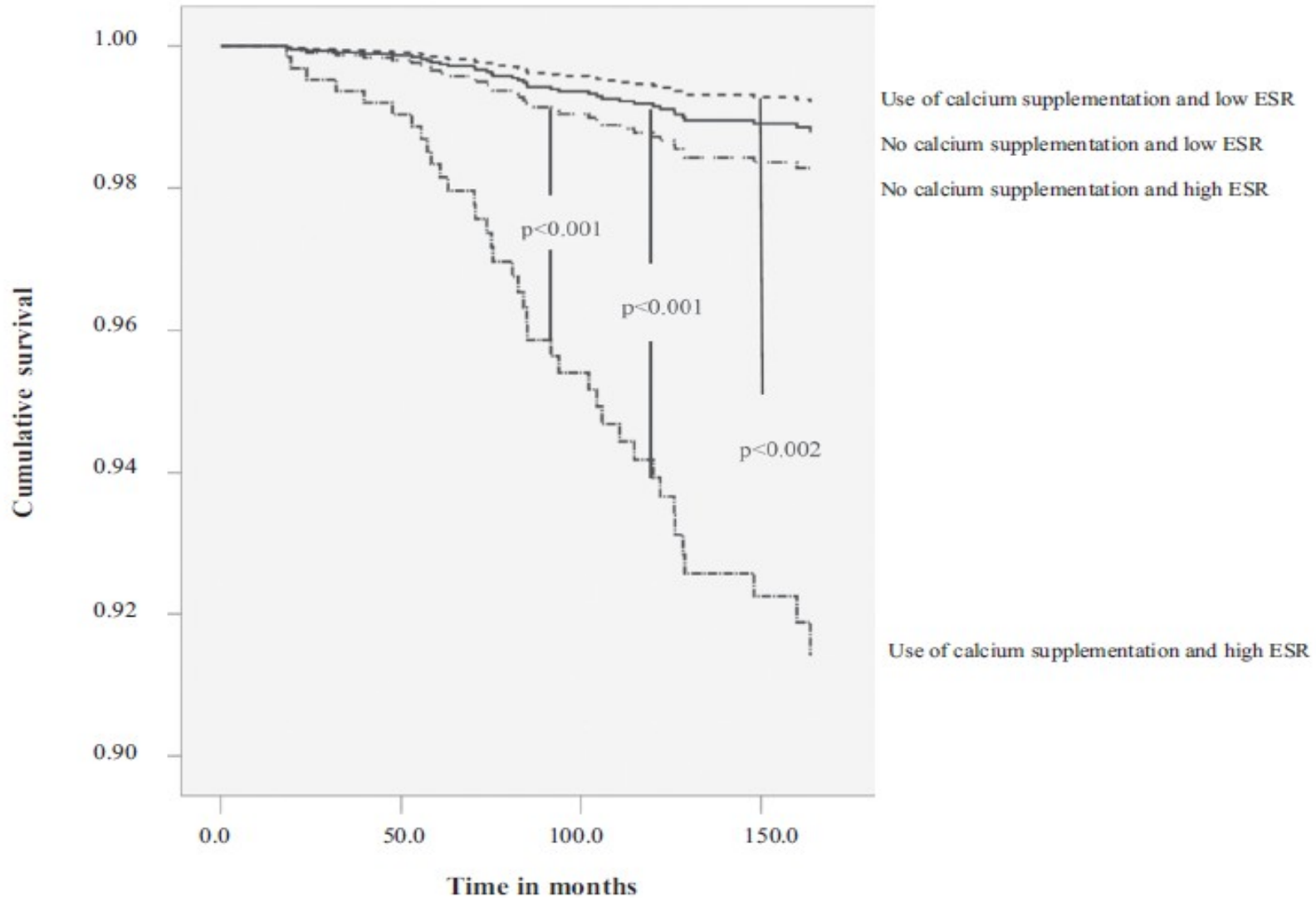
**NEM FOKOZZA A KARDIOVASCULARIS KOCKÁZATOT**

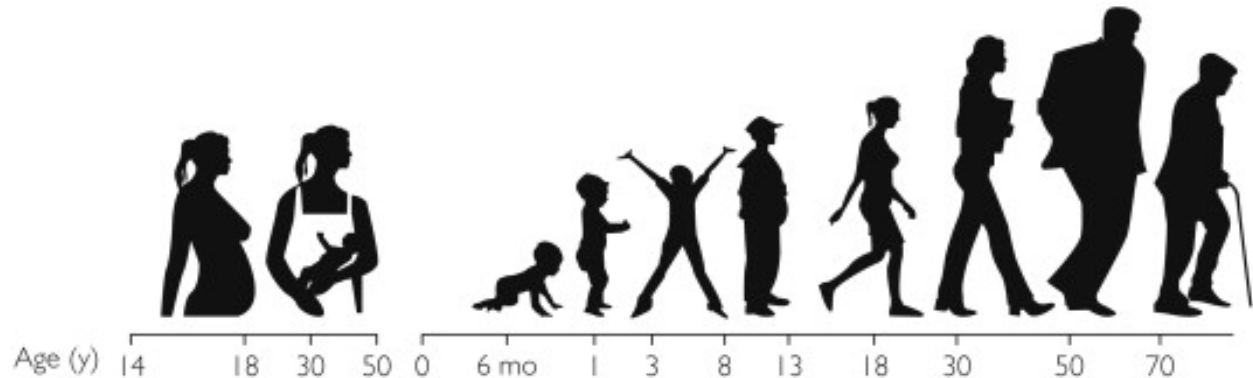
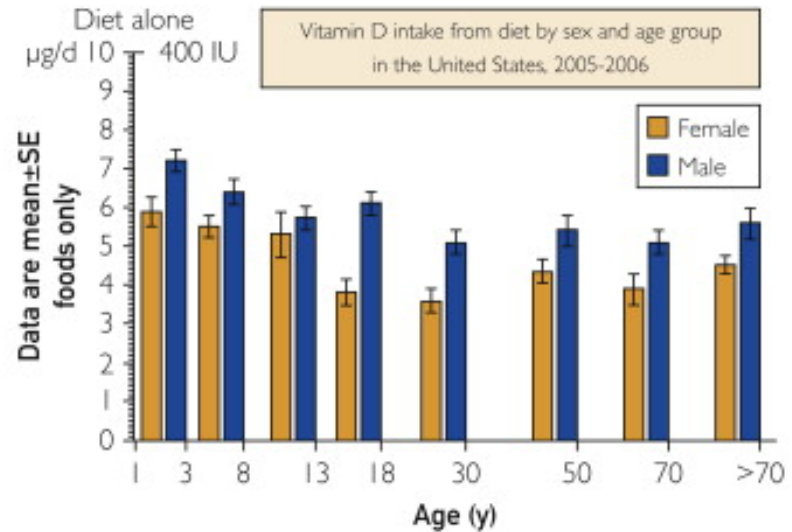
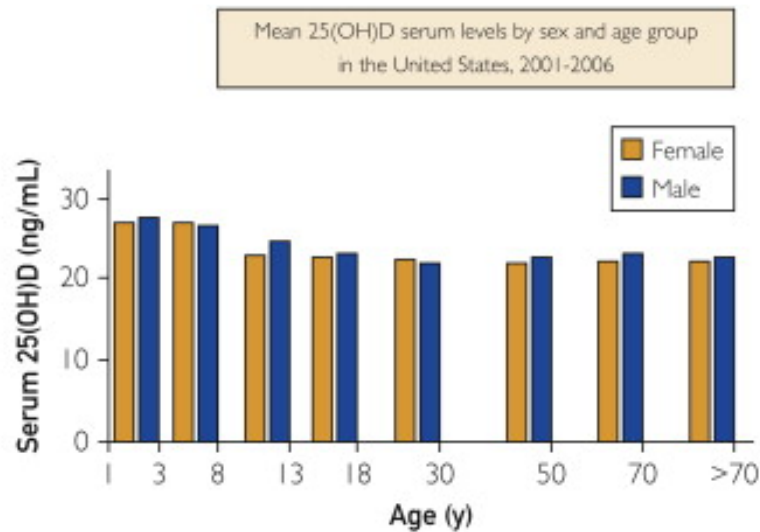
# Ca bevitel és a csonttörés





# Mikor ne pótoljunk?





Institute of Medicine <sup>62</sup> recommendations	RDA (IU/d)	600	400 <sup>b</sup>	600	800
	UL (IU/d) <sup>a</sup>	4000	1000   1500   2500   3000	4000	
The Endocrine Practice Guideline Committee recommendations for patients at risk for vitamin D deficiency <sup>60</sup>	Daily allowance (IU/d)	600-1000 <sup>a</sup>   1500-2000 <sup>c</sup>	400-1000	600-1000	1500-2000
	UL (IU/d) <sup>a</sup>	10,000	2000	4000	10,000

<sup>a</sup> UL indicates level above which there is risk of adverse events. The UL is not intended as a target intake.

<sup>b</sup> Reflects AI reference value rather than RDA. RDAs have not been established for infants.

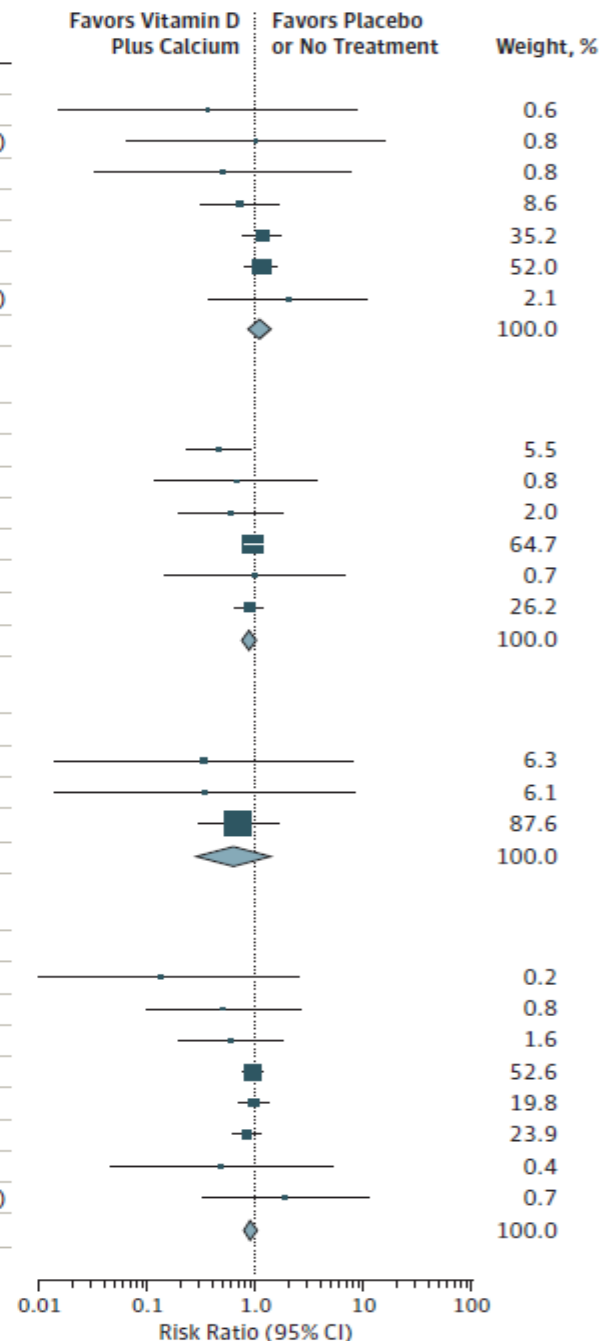
<sup>c</sup> Mother's requirement 4000-6000 (mother's intake for infant's requirement if infant is not receiving 400 IU/d).

Study or Subgroup	Vitamin D Plus Calcium		Placebo or No Treatment		Risk Ratio (95% CI)	Weight, %
	No. With Fracture	Total No.	No. With Fracture	Total No.		
<b>Hip fracture</b>						
Dawson-Hughes et al, <sup>45</sup> 1997	0	187	1	202	0.36 (0.01-8.78)	0.6
Avenell et al, <sup>51</sup> 2004	1	35	1	35	1.00 (0.07-15.36)	0.8
NoNOF, <sup>52</sup> 2004	1	75	1	37	0.49 (0.03-7.67)	0.8
Porthouse et al, <sup>53</sup> 2005	8	1321	17	1993	0.71 (0.31-1.64)	8.6
RECORD, <sup>54</sup> 2005	46	1306	41	1332	1.14 (0.76-1.73)	35.2
WHI, <sup>55</sup> 2006	70	4015	61	3957	1.13 (0.80-1.59)	52.0
OSTPRE-FPS, <sup>60</sup> 2010	4	1718	2	1714	2.00 (0.37-10.88)	2.1
<b>Total</b>	<b>130</b>	<b>8657</b>	<b>124</b>	<b>9270</b>	<b>1.09 (0.85-1.39)</b>	<b>100.0</b>
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$ ; $\chi^2_5 = 2.38$ ( $P = .88$ ); $I^2 = 0\%$ Test for overall effect: $z = 0.68$ ( $P = .50$ )						

<b>Nonvertebral fracture</b>						
Dawson-Hughes et al, <sup>45</sup> 1997	11	187	26	202	0.46 (0.23-0.90)	5.5
Avenell et al, <sup>51</sup> 2004	2	35	3	35	0.67 (0.12-3.75)	0.8
NoNOF, <sup>52</sup> 2004	6	75	5	37	0.59 (0.19-1.81)	2.0
RECORD, <sup>54</sup> 2005	155	1306	178	1332	0.95 (0.78-1.15)	64.7
Bolton-Smith et al, <sup>58</sup> 2007	2	62	2	61	0.98 (0.14-6.76)	0.7
OSTPRE-FPS, <sup>60</sup> 2010	71	1718	82	1714	0.86 (0.63-1.18)	26.2
<b>Total</b>	<b>257</b>	<b>3383</b>	<b>296</b>	<b>3381</b>	<b>0.88 (0.75-1.03)</b>	<b>100.0</b>
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$ ; $\chi^2_5 = 4.72$ ( $P = .45$ ); $I^2 = 0\%$ Test for overall effect: $z = 1.63$ ( $P = .10$ )						

<b>Vertebral fracture</b>						
Avenell et al, <sup>51</sup> 2004	0	35	1	35	0.33 (0.01-7.91)	6.3
RECORD, <sup>54</sup> 2005	0	1306	1	1332	0.34 (0.01-8.34)	6.1
OSTPRE-FPS, <sup>60</sup> 2010	9	1718	13	1714	0.69 (0.30-1.61)	87.6
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>3059</b>	<b>15</b>	<b>3081</b>	<b>0.63 (0.29-1.40)</b>	<b>100.0</b>
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$ ; $\chi^2_2 = 0.34$ ( $P = .84$ ); $I^2 = 0\%$ Test for overall effect: $z = 1.14$ ( $P = .26$ )						

<b>Total fracture</b>						
Inkovaara et al, <sup>40</sup> 1983	0	46	3	42	0.13 (0.01-2.46)	0.2
Avenell et al, <sup>51</sup> 2004	2	35	4	35	0.50 (0.10-2.56)	0.8
NoNOF, <sup>52</sup> 2004	6	75	5	37	0.59 (0.19-1.81)	1.6
RECORD, <sup>54</sup> 2005	155	1306	179	1332	0.94 (0.77-1.15)	52.6
Porthouse et al, <sup>53</sup> 2005	8	1321	91	1993	0.96 (0.70-1.33)	19.8
OSTPRE-FPS, <sup>60</sup> 2010	70	1718	94	1714	0.83 (0.62-1.11)	23.9
Liu et al, <sup>35</sup> 2015	1	50	2	48	0.48 (0.04-5.12)	0.4
Xue et al, <sup>39</sup> 2017	3	139	2	173	1.87 (0.32-11.02)	0.7
<b>Total</b>	<b>313</b>	<b>4690</b>	<b>380</b>	<b>5374</b>	<b>0.90 (0.78-1.04)</b>	<b>100.0</b>
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$ ; $\chi^2_7 = 4.28$ ( $P = .75$ ); $I^2 = 0\%$ Test for overall effect: $z = 1.41$ ( $P = .16$ )						



800 NE /15 ng ról  
400 NE

800 NE /15 ng ról

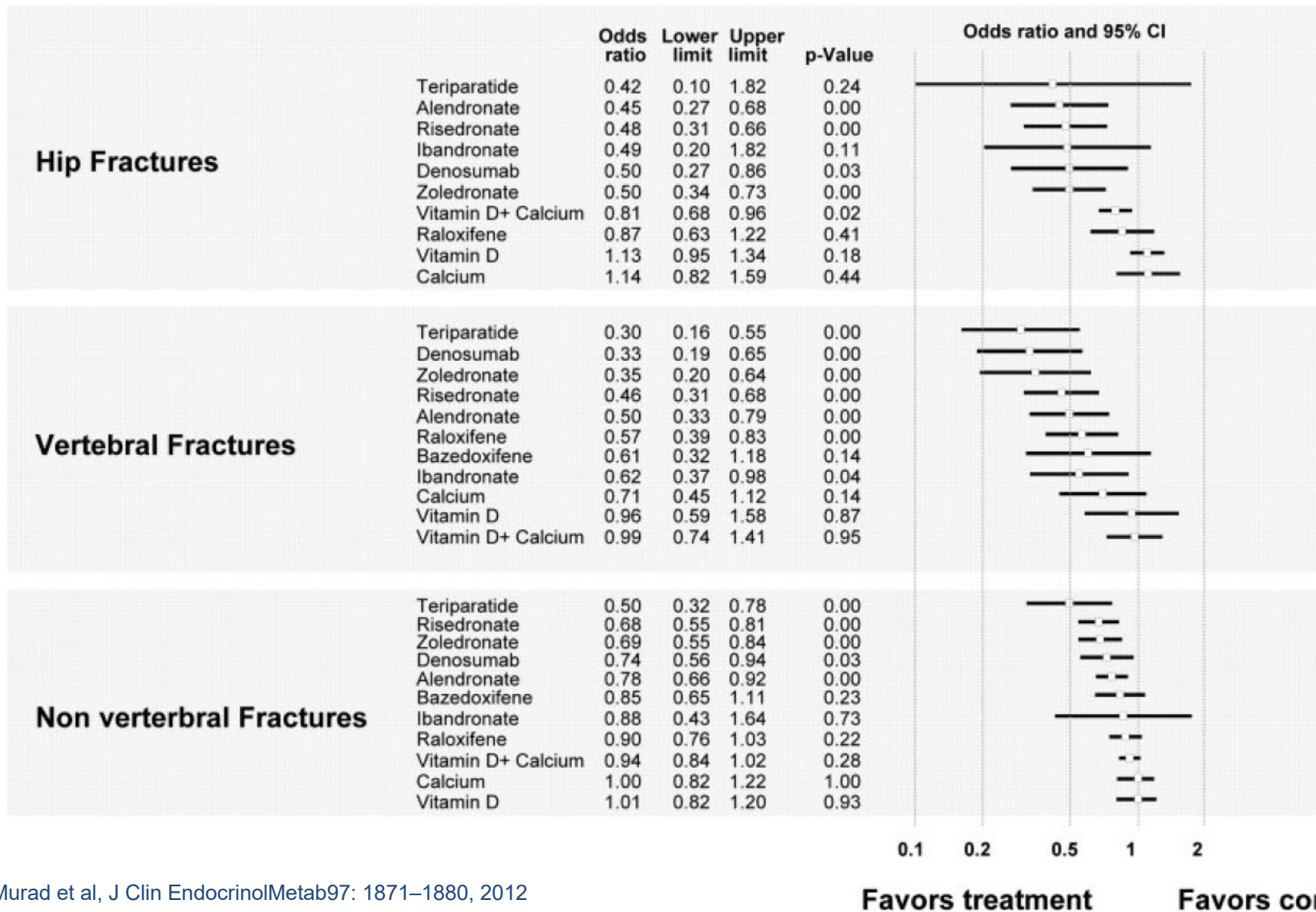
800 NE /20 ng

800 NE /15 ng ról  
800 NE /? ról  
800 NE /20 ng

# A D-vitamin pótlása biztonságos



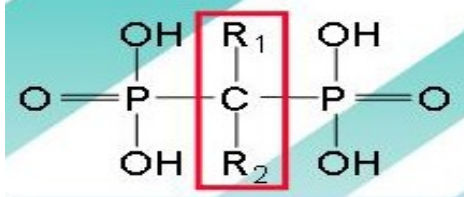
# A súlyos porotikus betegeknek javasolt készítmények töréscsökkentő hatása



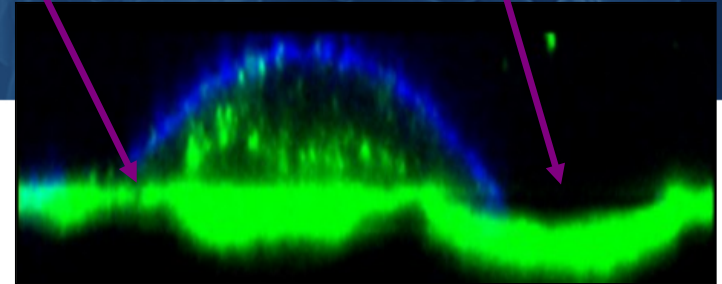
# Biszfoszfonátok

intracell. BP

reszorpciós üreg



- Biszfoszfonát
- Osteoclast



Mevalonát körben hatva  
az osteoclastok korai apoptózisát okozzák

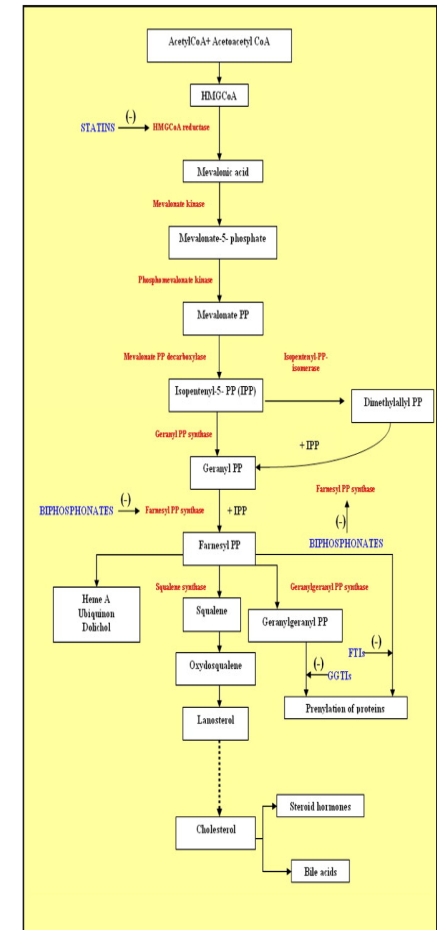
Aledronát p os. hetente 70 mg

Risedronát p os. hetente 35 mg

Ibandronát p os. havonta 150 mg

iv. 3 havonta 3 mg

Zoledronát iv. évente 5 mg



# Biszfoszfonátok: Indikáció

Intervention	Vertebral fracture	Non-vertebral fracture	Hip fracture
Alendronate	A	A	A
Ibandronate	A	A*	NAE
Risedronate	A	A	A
Zoledronic acid	A	A	A

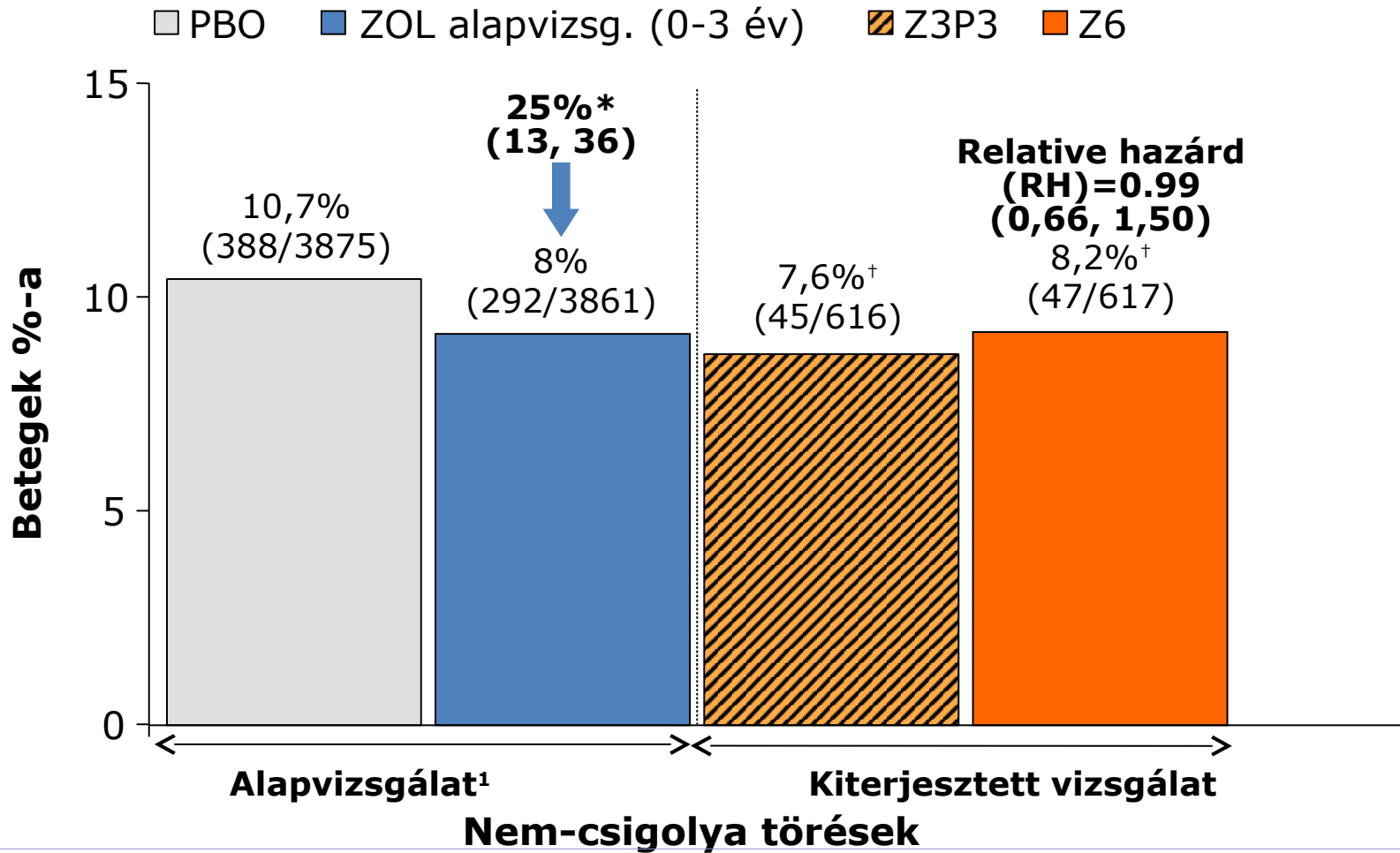
A; grade A recommendation

NAE: not adequately evaluated

\* in subsets of patients only (post-hoc analysis)

- OP Prevenció és kezelés: Alendronate, risedronate, ibandronate, zoledronic acid

# ZOL kezelés nem-csigolya törések kockázata 3-6 év folyamatos kezelés mellett



<sup>†</sup>p < 0,001; <sup>1</sup>Az események aránya Kaplan-Meier becslésből származik, a kiterjesztett vizsgálat 36. hónapjánál

1. Black DM, et al. *N Engl J Med.* 2007;356:1809-1822.



# ONJ



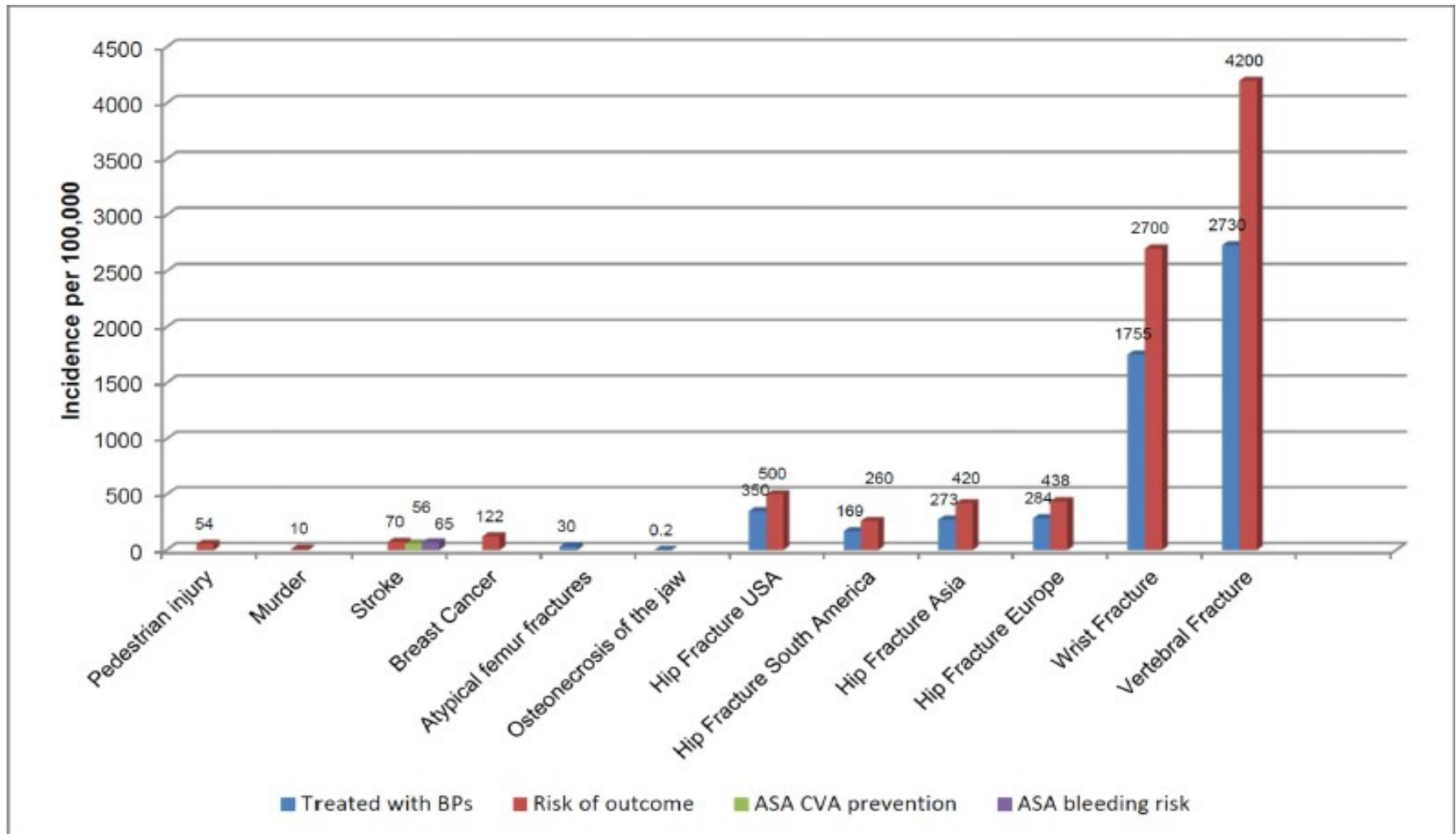
## Osteonecrosis of the Jaw (ONJ)

- ❖ Poorly healing oral lesion usually seen with tooth extraction or infection without head/neck malignancy or radiation
- ❖ Known risk factors include:
  - Diagnosis of cancer
  - Concomitant therapies (chemotherapy, radiation, steroids)
  - Poor oral hygiene
  - Comorbid disorders (dental disease, anemia, infection)
- ❖ Most cases associated with bisphosphonates are with IV formulations
- ❖ Rare cases seen without risk factors or bisphosphonate Rx
- ❖ FDA requested all IV and oral bisphosphonates reflect ONJ label information

American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65:269-376.



# Biszfoszfonát használattal és más egészségügyi eredményekkel kapcsolatos kockázatok



# Törési kockázat és ONJ rizikó

Risk of a major fracture *without* alendronic acid is **1 in 4 (28%)**

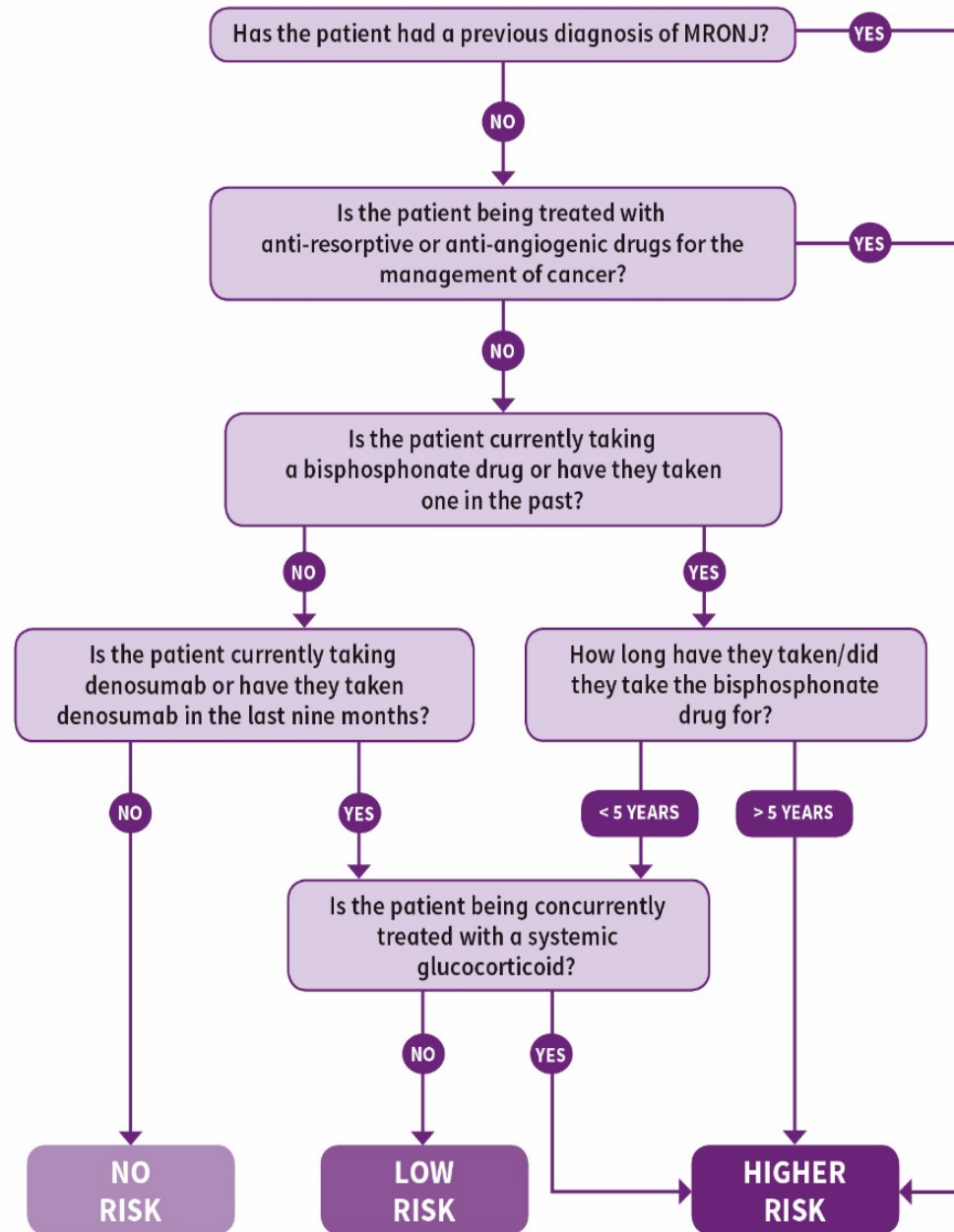


Risk of ONJ *with* alendronic acid is between **1 in 1000 & 1 in 10,000**

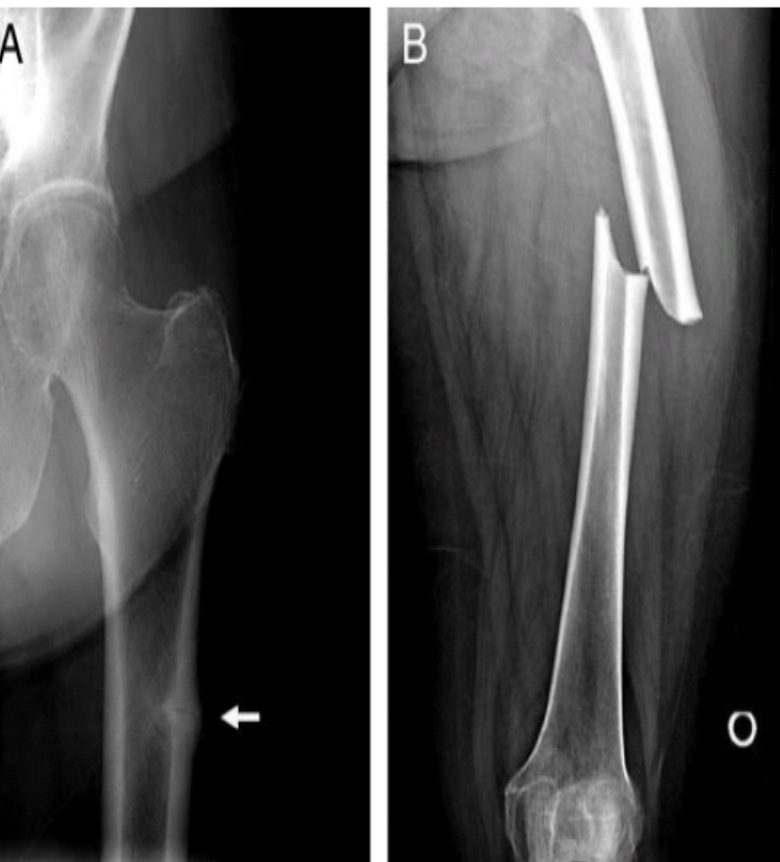
Which risk would you choose?

# ONJ rizikó osztályozás

- Consider:
  - Anti-resorptive or anti-angiogenic drugs ?
  - Medical condition
  - Type and duration of drug therapy /other complicating factors
  - Low or high risk of MRONJ?
  - DO NOT discourage taking their medication or from undergoing dental treatment. Record that this advice has been given.
- Incidence 1:1000-1:10,000
- Most people can have extractions in their dental surgery
- Low-quality evidence also showed that bisphosphonates are associated with osteonecrosis of the jaw, although this side effect is rare



# Atípusos femur törés hosszútávú antireszorptív kezelésnél



May begin with stress reaction or stress fracture of lateral femoral cortex (A)

Transverse fractures of femoral diaphysis or in subtrochanteric region (B)

Often bilateral

Prodromal pain in thigh or groin in 70%

Occurs in untreated patients, but increased incidence with long-term antiresorptive therapy, particularly bisphosphonates and denosumab

# Hosszútávú törésellenes hatékonyság antireszoptív kezelések esetében

## RISEDRONATE

### 4. + 5. év <sup>(1)</sup>

0-3 és 4-5 évek törési incidenciájának összehasonlítása

### 6. + 7. év <sup>(2)</sup>

Nincs placebo csoport (6.-7. Évben mindenki risedronátot kapott)  
Az első és utolsó 2 év törési incidenciájának összehasonlítása 68 beteg esetében

## ALENDRONATE

### 4 éven át (FIT 2) <sup>(3)</sup>

Vertebrális: ↓ 44%

### 10 éven át <sup>(4) (5)</sup>

Nincs törési adat (csak BMD)  
Nincs placebo csoport

## RALOXIFENE

### 4 éven át (MORE) <sup>(6)</sup>

Vertebrális: ↓ 39%  
Non-vertebrális: NS

8 éven át <sup>(7)</sup> (CORE)  
Nincs hatással a non-vertebrális törésekre

(1) Sorensen OH, et al. *Bone*. 2003;32(2):120-126

(2) Mellström DD, et al. *Calcif Tissue Int*. 2004;75(6):462-468

(3) Cummings SR, et al. *JAMA*. 1998;280(24):2077-2082

(4) Ensrud KE, et al. *J Bone Miner Res*. 2004;19(8):1259-1269

(5) Bone HG, et al. *N Engl J Med*. 2004;350(12):1189-1199

(6) Delmas PD, et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(8):3609-3617

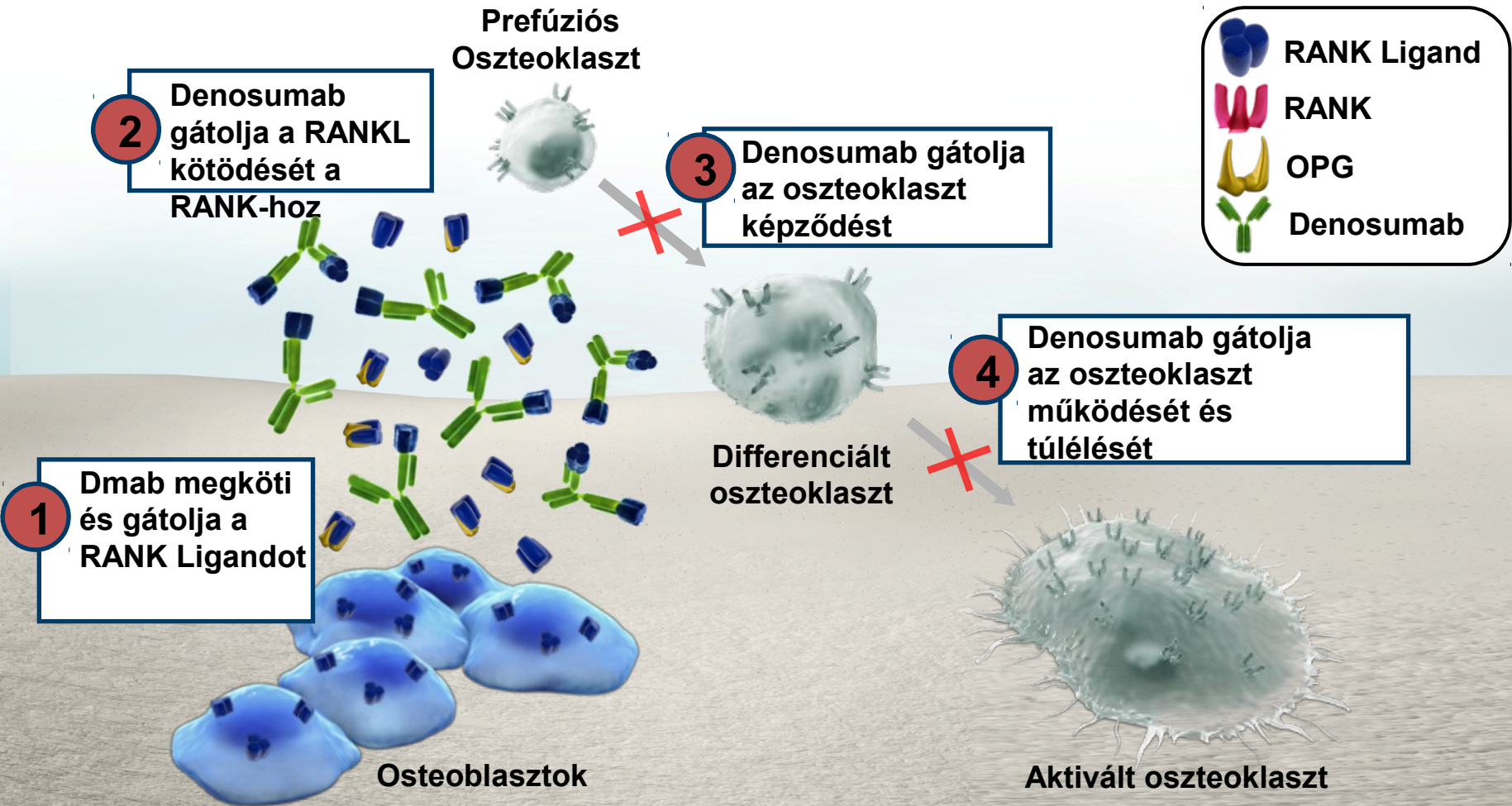
(7) Siris ES, et al. *J Bone Miner Res*. 2005;20(9):1514-1524

# Drug holiday

- A kifejezésnek kizárólag biszfoszfonátok esetén van értelme!
- Skeletalis retenció nélküli anyagok (ösztrogének, raloxifen, denosumab, teriparatid) elhagyása után azonnal fokozódik a csont turnover.
- A csont törékenysége nő(het).

**3–5 év után a biszfoszfonátkezelés újraértékelendő, és - megtartott-növekvő denzitás mellett, - csonttörések hiányában szüneteltetés mérlegelendő.**

# Denosumab: RANKL inhibitor gátolja az oszteoklasztok képződését, működését és túlélését

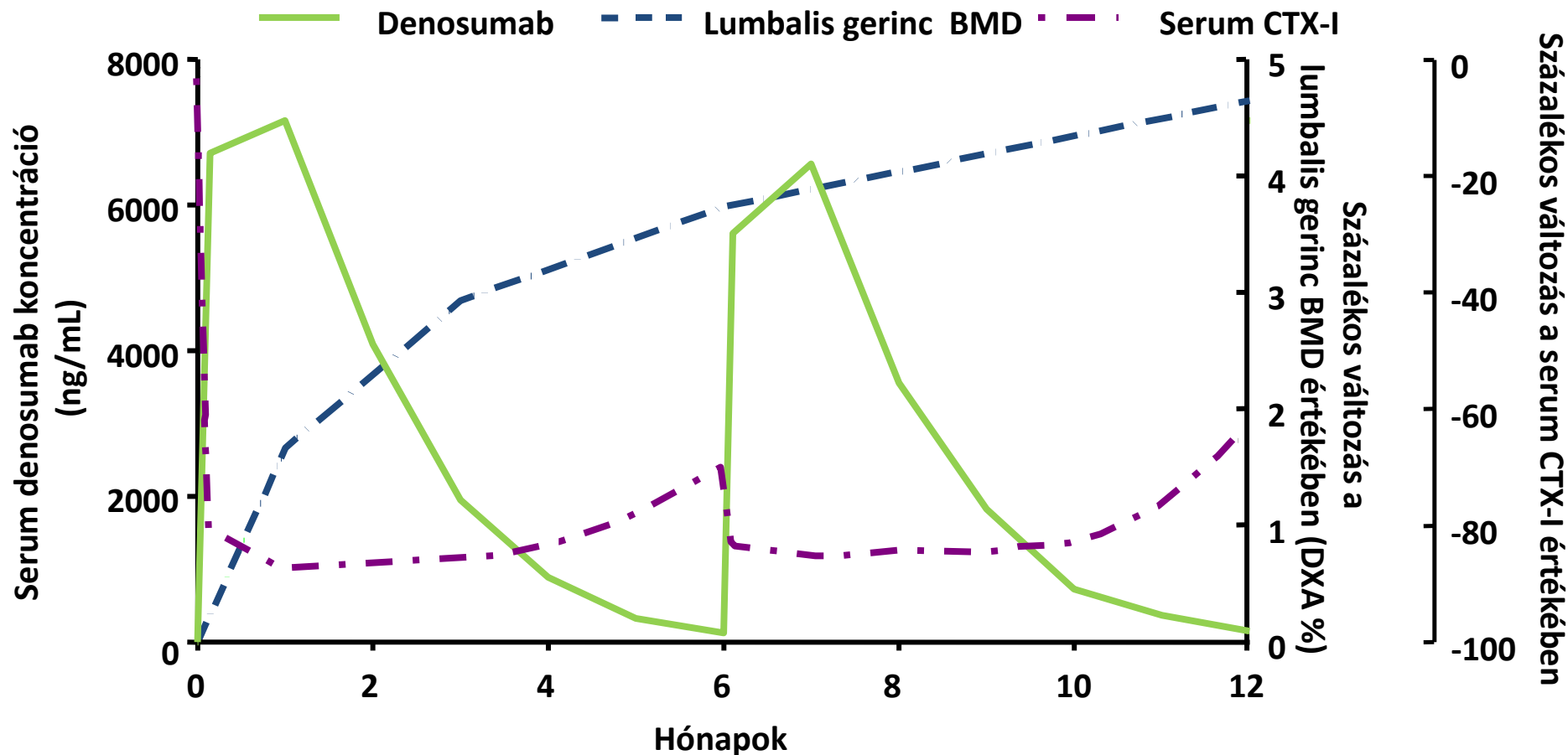


1. Kostenuik PJ, et al. *Curr Pharm Des* 2001;7:613-635.

2. Denosumab (Prolia®) SmPC, Amgen. 20 Apr. 2012

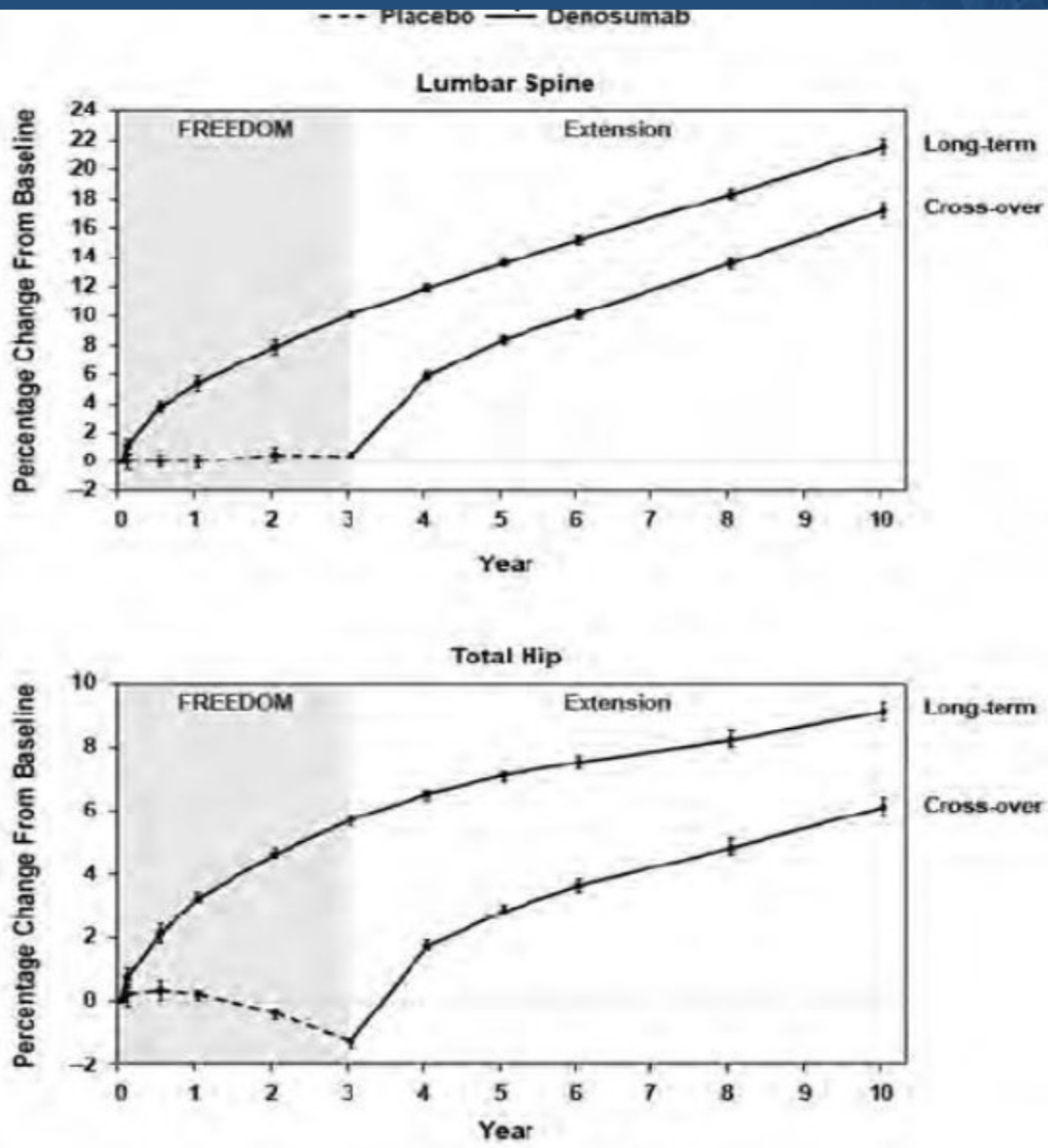


# A 6 havonta adott 60 mg sc DMAB farmakokinetikája

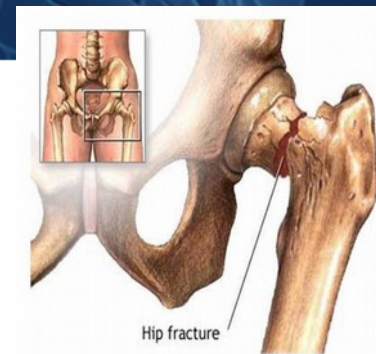


Q6M = 6 havonta egyszer BMD = bone mineral density; CTX-I = type I C-telopeptide; DXA = dual-energy x-ray absorptiometry  
McClung MR, et al. *N Engl J Med.* 2006;23:821-831  
Peterson MC, et al. *J Bone Miner Res.* 2005;20(Suppl 1):S293;Abstract SU446 and poster  
CHMP public assessment report (EMA/21672/2010)

# Ten Years of Denosumab Treatment in Postmenopausal Women With Osteoporosis: Results From the FREEDOM Extension Trial. HG Bone\*<sup>1</sup>,

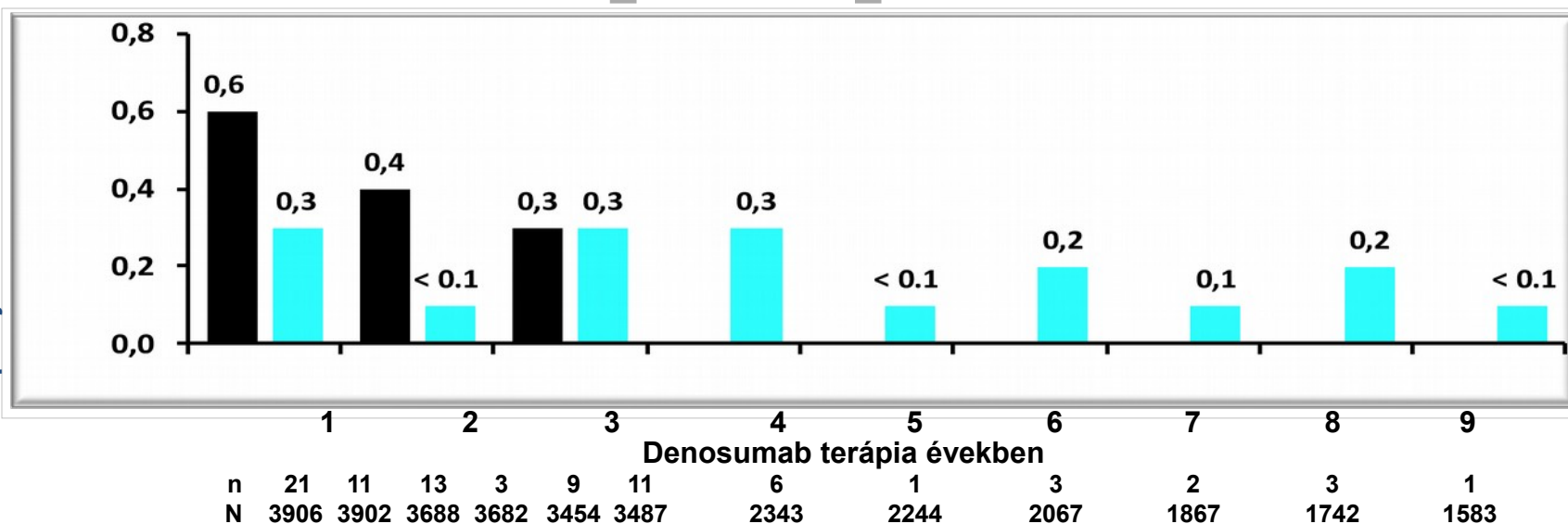


# Csípőtáji törések éves incidenciája 9 éves kezelés



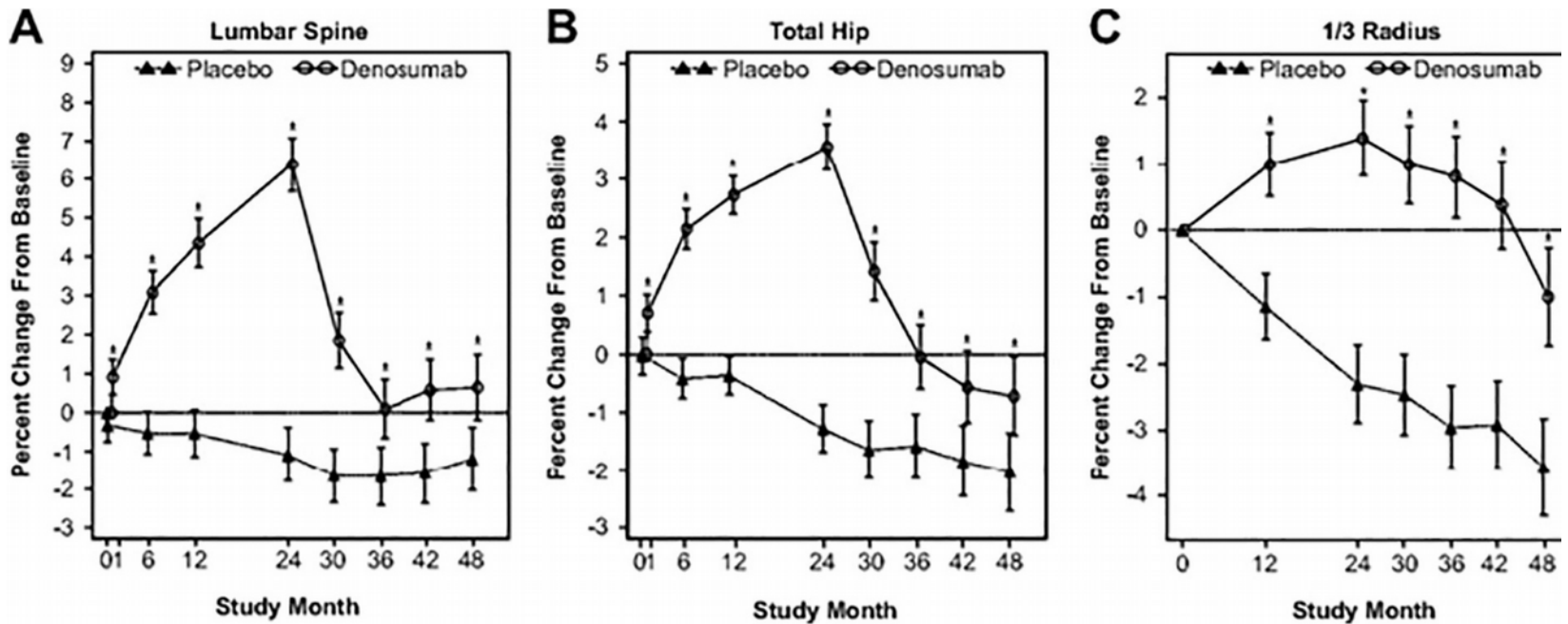
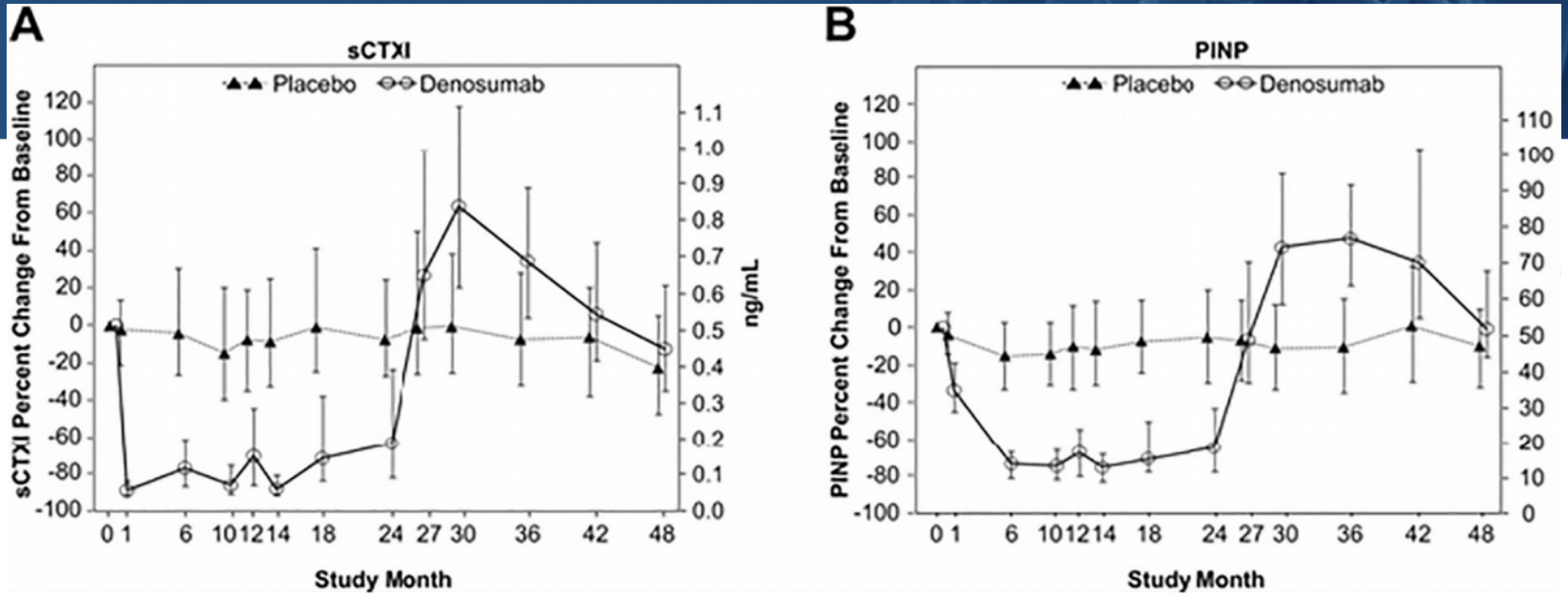
Csípőtáji törések éves incidenciája (%)

■ Placebo    ■ Denosumab



n = azon betegek száma, akiknél  $\geq 1$  törés jelentkezett. N = azon betegek száma, akik a randomizációtól számítva végig a klinikai vizsgálatban maradtak.

# A denosumab elhagyásának hatása a BMD-re



# A Dmab elhagyásának következményei

Design	Phase	No	Duration of Treatment (months)	Duration of Discontinuation (months) <sup>c</sup>	↑BTMs	↓BMD LS	↓BMD Hip	↑Vertebral Fx or ↑ multiple vertebral Fx	↑ Non-vertebral Fx
Open-label single arm in postmenopausal women with osteopenia/osteoporosis	2	200	24	24	+	+	+	N/A	N/A
Randomized blinded placebo controlled in postmenopausal women with osteopenia	3	256	24	24	+	+	+	–	–
Observational follow-up study after 8 years of denosumab treatment in patients with osteoporosis	N/A	82	96	12	N/A	–	+	N/A	N/A
Observational follow-up study after 10 years of denosumab treatment in women with osteoporosis	N/A	9 <sup>a</sup>	120	12	+	N/A	+	+	–
Observational follow-up study after 7 to 10 years of denosumab treatment in women with osteoporosis	N/A	38	84–120	10–14	+	+	+	+	+
RCT blinded placebo controlled in postmenopausal women with osteopenia/osteoporosis	2	307	24	24	+	+	+	–	–
Retrospective analysis of participants of FREEDOM trial [12]	N/A	797	12–30	24	N/A	N/A	N/A	–	–
Case report	N/A	1	36	2	+	N/A	N/A	+	–
Case series	N/A	3	30–36	4–10	N/A	N/A	N/A	+	–
Case report	N/A	1	36	6	+	+	+	+	–
Case series	N/A	9	12–48	3–10	N/A	N/A	N/A	+	–
Case series	N/A	2	12–24	6–8	N/A	N/A	N/A	+	–
Case series	N/A	24 <sup>b</sup>	12–30	2–10	N/A	N/A	N/A	+	–
Retrospective analysis based on administrative claims data	N/A	7.855	N/A	>6	N/A	N/A	N/A	+	+
Retrospective analysis of participants of FREEDOM and FREEDOM Extension trials [12,13]	N/A	1.001	>12	>7	N/A	N/A	N/A	+	–

# A denosumab elhagyása

- Jelentős vertebrealis törési kockázat fokozódáshoz vezet!
- Nagy törési kockázatú betegek esetén a denosumab kezelést folytatni kell vagy alternatív terápiára kell átállni!
- A denosumab kezelést nem szabad elhagyni egyéb kezelési lehetőségek mérlegelése nélkül!



# A denosumab utáni konszolidáció

- A turnover fokozódás kisebb, ha denosumab előtt biszfoszfonátot kapott a beteg.
- Denosumab után - iv biszfoszfonát 9 hónappal;  
- per os biszfoszfonát 6 hónappal.
- A konszolidációt szérum CTX-szel monitorozhatjuk.



# Denosumab kezelés vesebetegekben

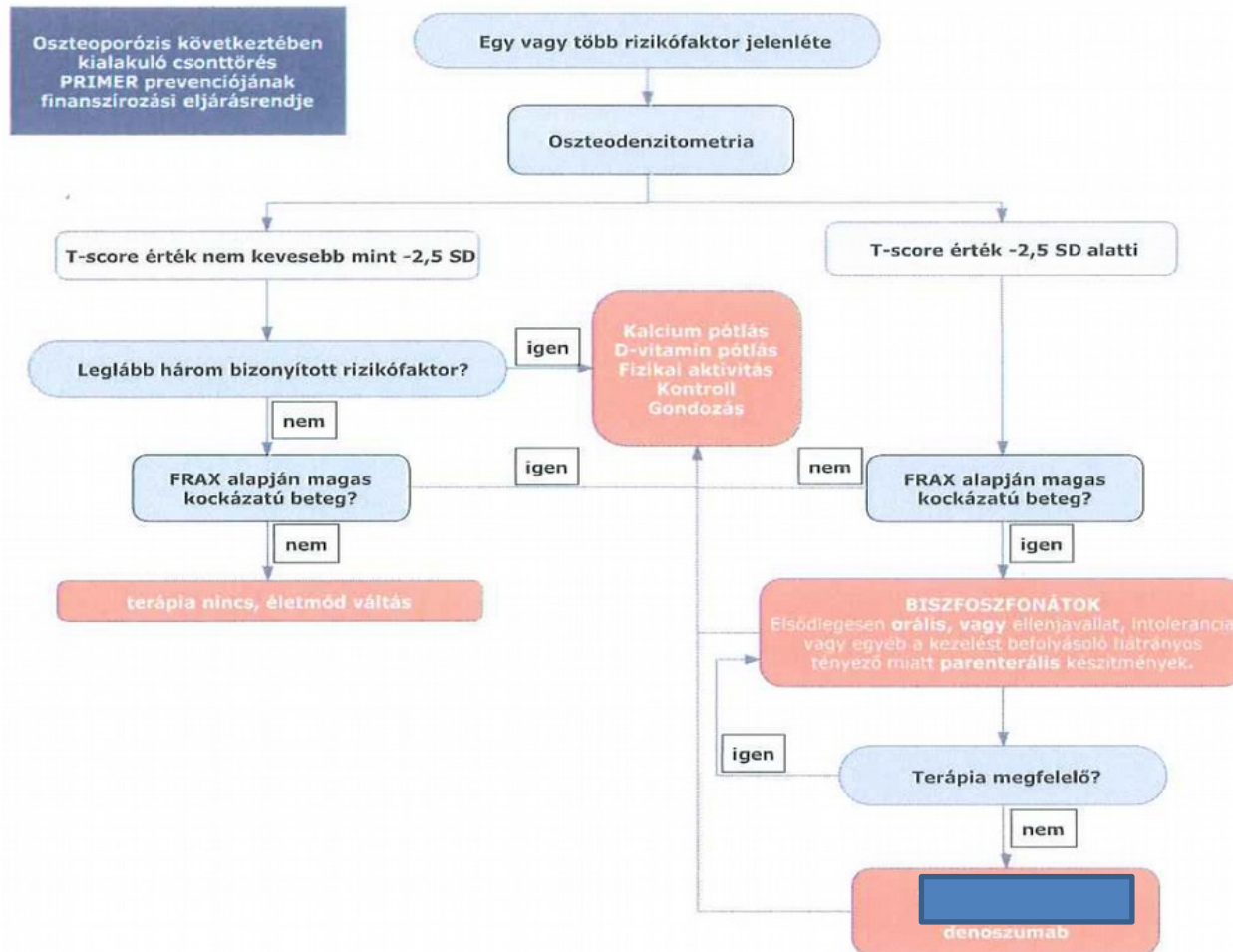
- Denosumab nem a vesén keresztül ürül
- **Nincs szükség dózismódosításra csökkent GFR esetén**
- Nem retineálódik a csontban csökkent GFR esetén
- Azonos hatékonyság a vesefunkció teljes spektrumában
- Hypokalcemia rizikó
  - C Cr < 50 ml/min
  - SHPT, magas PTH szint, gyorsult csontátépítési ráta
  - Kivédése: aktív D vitamin, kalcium
- Relatív hypoparathyreosis kerülendő

Biol. Pharm. Bull. 2013;36:1622–6  
J Clin Endocrinol Metab. 2014;99:2426–32  
Am J Kidney Dis. 2012;60:626–8





# Primer prevenció



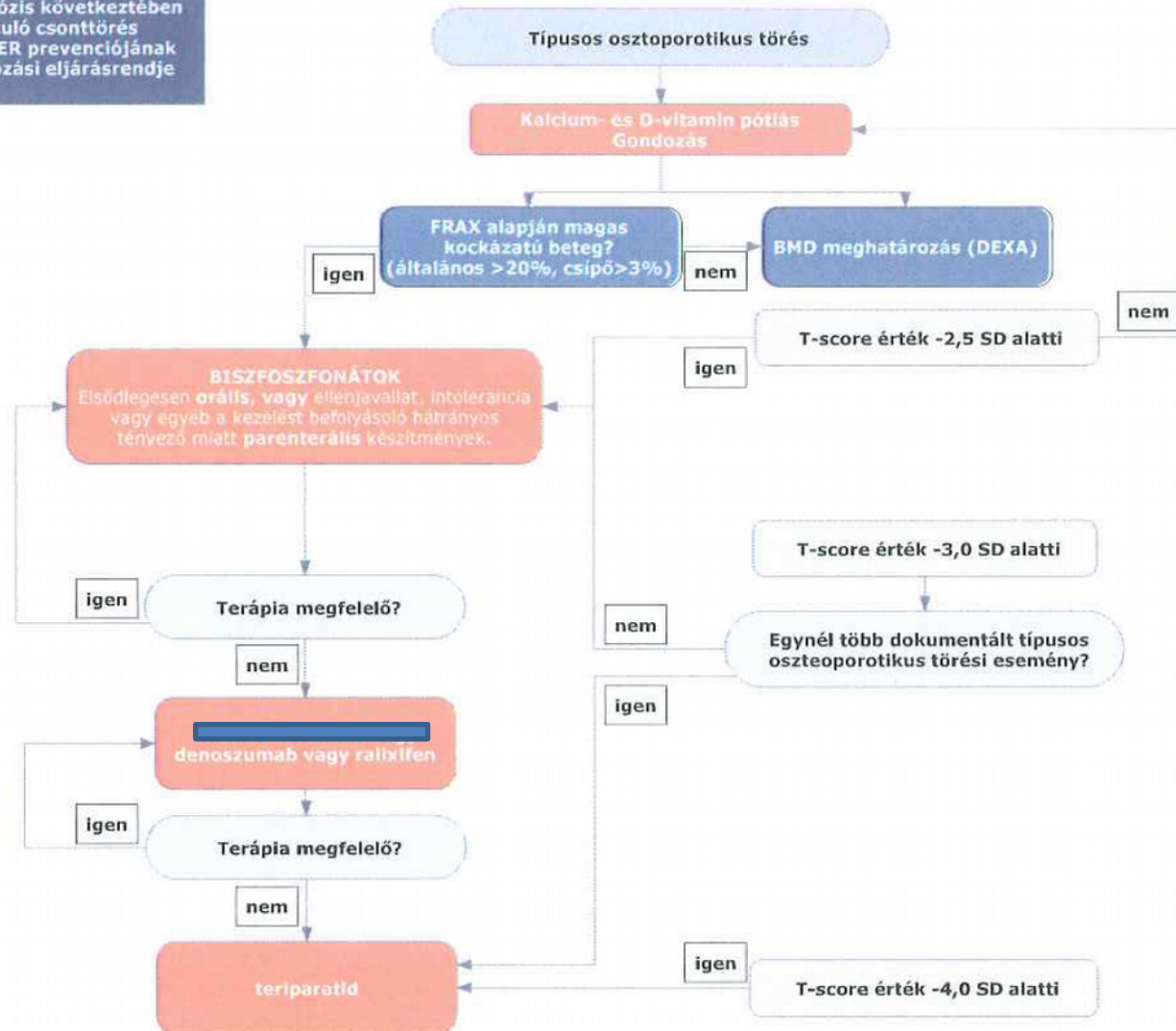
## 6. Az osteoporózis prevenciók terápia finanszírozási és ellenőrzési kritériumai

### 6.1. Adminisztratív ellenőrzési pontok (folyamatba épített ellenőrzés)

A finanszírozó informatikai úton, folyamatba épített ellenőrzésként vizsgálja az elszámolásokat, hogy az alkalmazott diagnosztika és terápia az eljárásrenddel összhangban van-e.

# Szekunder prevenció

Osteoporózis következtében kialakuló csonttörés SZEKUNDER prevenciójának finanszírozási eljárásrendje



## 6. Az osteoporózis prevenció terápia finanszírozási és ellenőrzési kritériumai

### 6.1. Adminisztratív ellenőrzési pontok (folyamatba épített ellenőrzés)

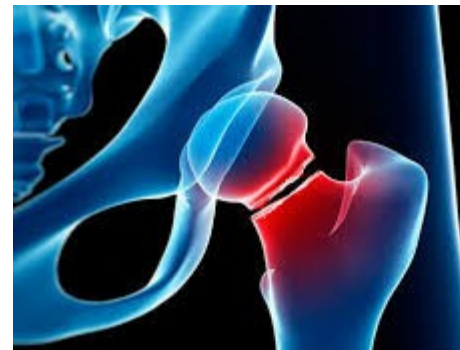
# Súlyos Osteoporosis

T-score érték  $-3,0$  SD alatti

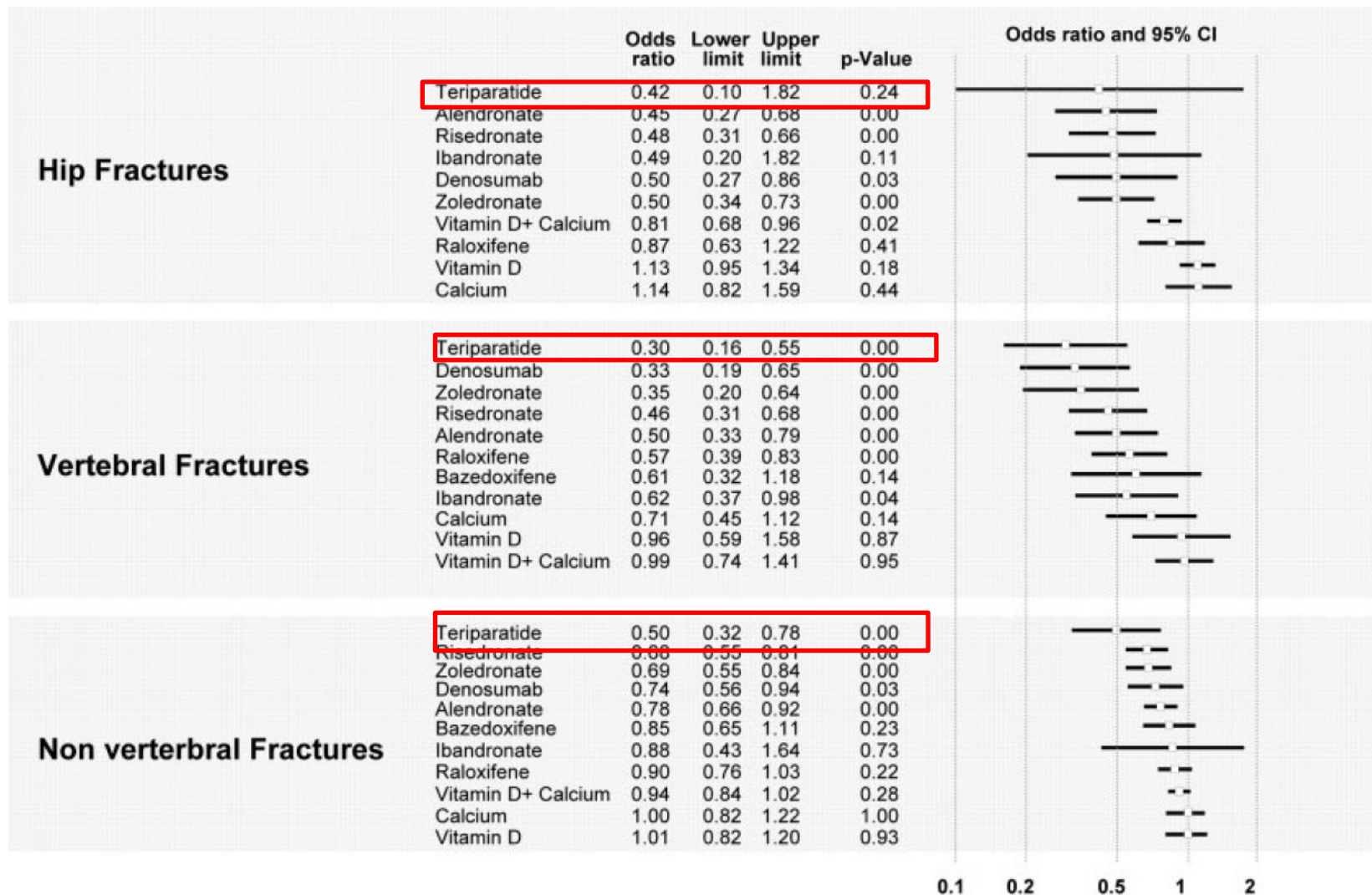
Egynél több dokumentált típusos  
osteoporotikus törési esemény?



n  
T-score érték  $-4,0$  SD alatti



# A súlyos porotikus betegeknek javasolt készítmények töréscsökkentő hatása



# A 24 hónapos kezelés teljes idején a PINP növekedés végig meghaladja a CTX emelkedését

Osteoporos Int

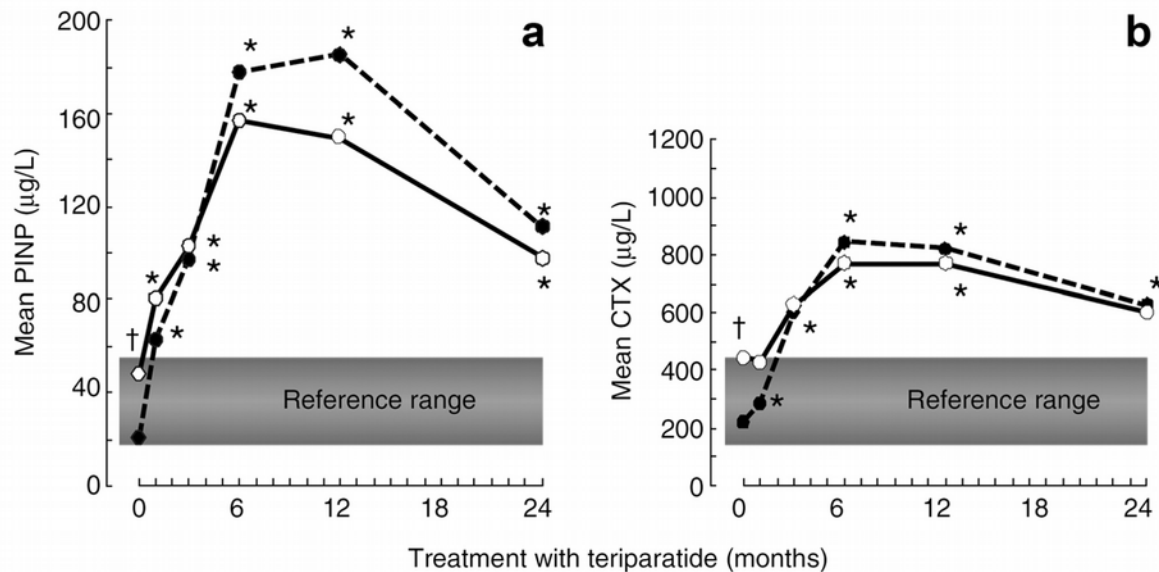
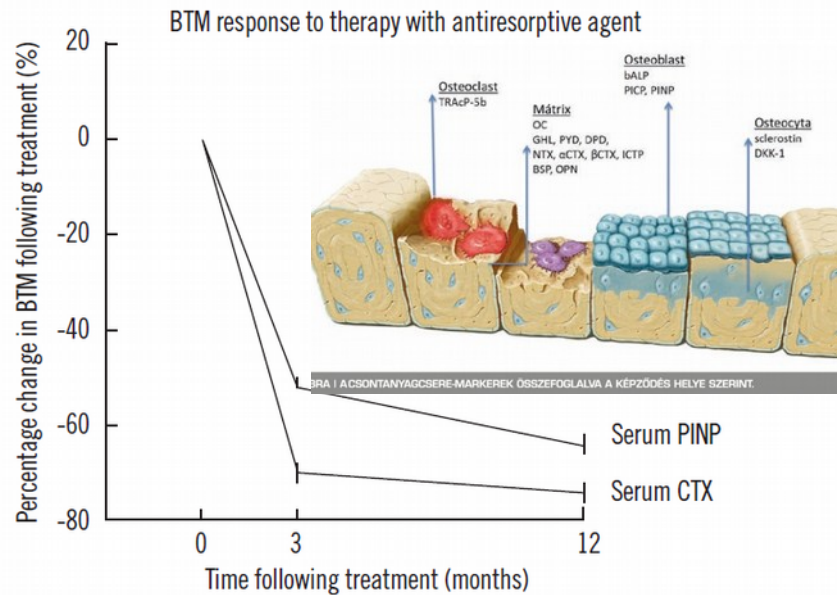


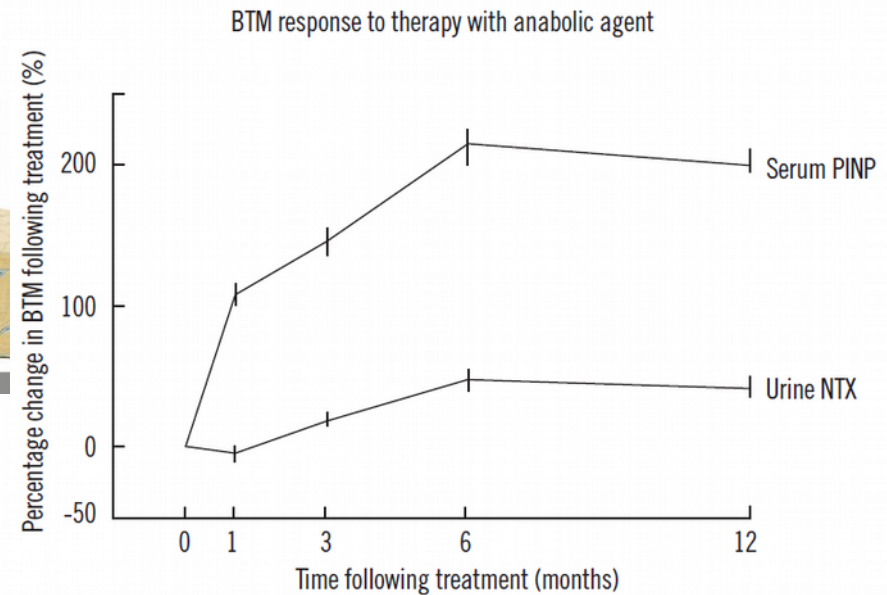
Fig. 1 Changes in biochemical markers of bone turnover in patients treated with teriparatide. *Solid lines* indicate treatment-naïve patients ( $n = 16$ ), and *dotted lines* indicate alendronate-pre-treated patients ( $n = 29$ ). *X* axes have been scaled to allow comparisons of relative

changes to reference ranges.  $p < 0.05$  versus from baseline,  $^{\dagger}p < 0.05$  between groups. *PINP* procollagen I N-terminal propeptide, *CTX* type 1 collagen cross-linked C-telopeptide. Reproduced with permission from Stepan JJ et al. [15]

# FONTOS : A terápia válasz monitorizálása a csontanyagcsere markereinek segítségével



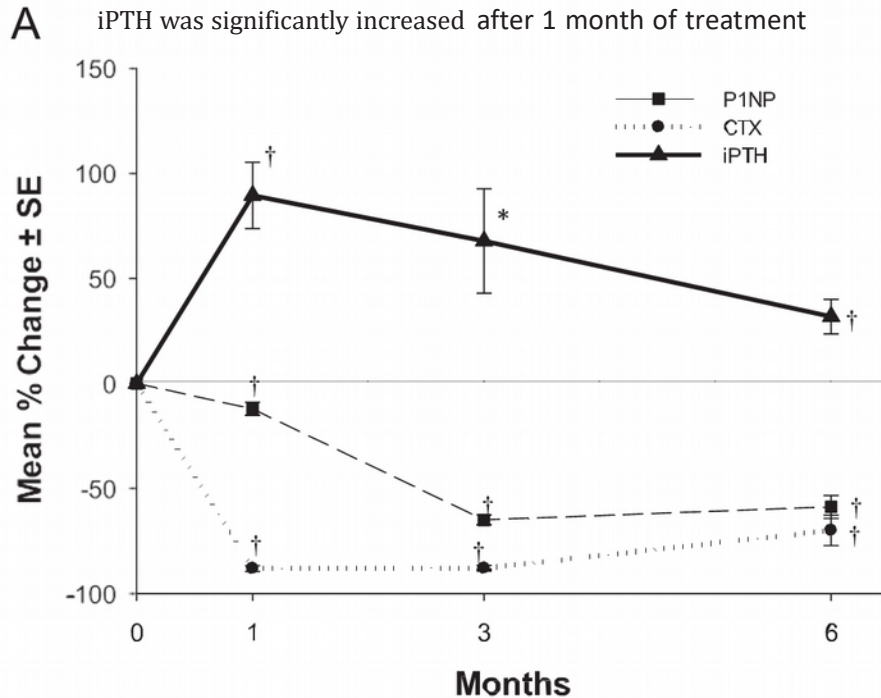
**Fig. 1.** The direction and magnitude of changes in a marker of bone resorption (serum CTX) and a marker of formation (serum PINP) in response to treatment with oral alendronate therapy [Drawn based on reference 54].  
Abbreviations: BTM, bone turnover marker; CTX, carboxy terminal telopeptide of collagen type I; PINP, procollagen type I N-terminal propeptide.



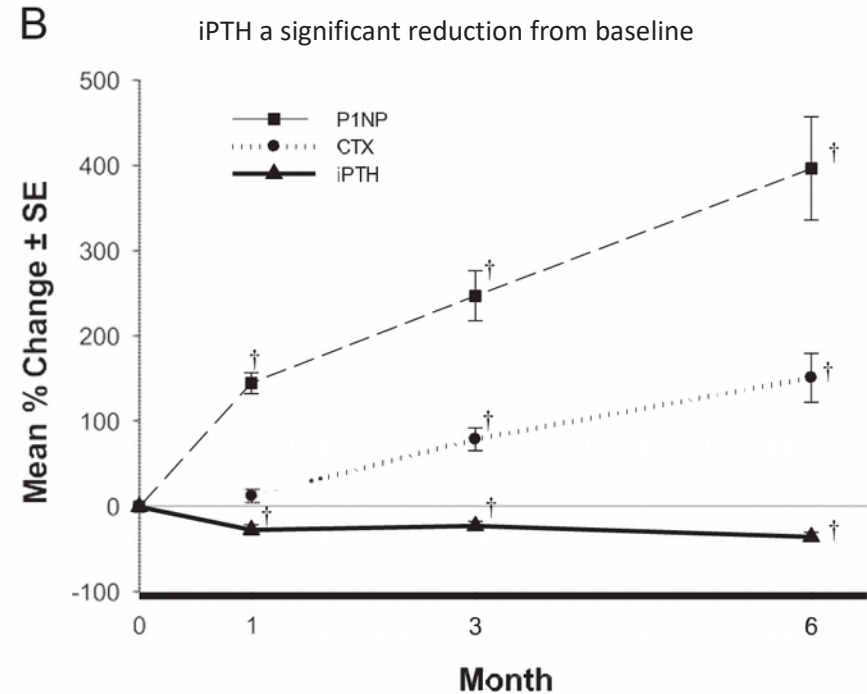
**Fig. 2.** The direction and magnitude of changes in a marker of bone resorption (urine NTX) and a marker of formation (serum PINP) in response to treatment with daily teriparatide injections [Drawn based on reference 55].  
Abbreviations: BTM, bone turnover marker; NTX, cross-linked N-telopeptides of type I collagen; PINP, procollagen type I N-terminal propeptide.

# A teriparatid és denosumab eltérő hatása

## A) Denosumab



## B) Teriparatide



**Figure 1.** Changes in Serum Bone Turnover Markers and Intact Parathyroid Hormone. A) Denosumab; B) Teriparatide. Mean percent change  $\pm$  standard error are shown. †  $P < .001$  for within treatment group comparison from baseline to each timepoint \*  $P = .01$  for within treatment group comparison from baseline to each timepoint using  $t$  test Abbreviations: CTX, C-terminal Cross-linking Telopeptide of type 1 Collagen; iPTH, intact parathyroid hormone; P1NP, Procollagen type 1 N-terminal Propeptide; SE, standard error.

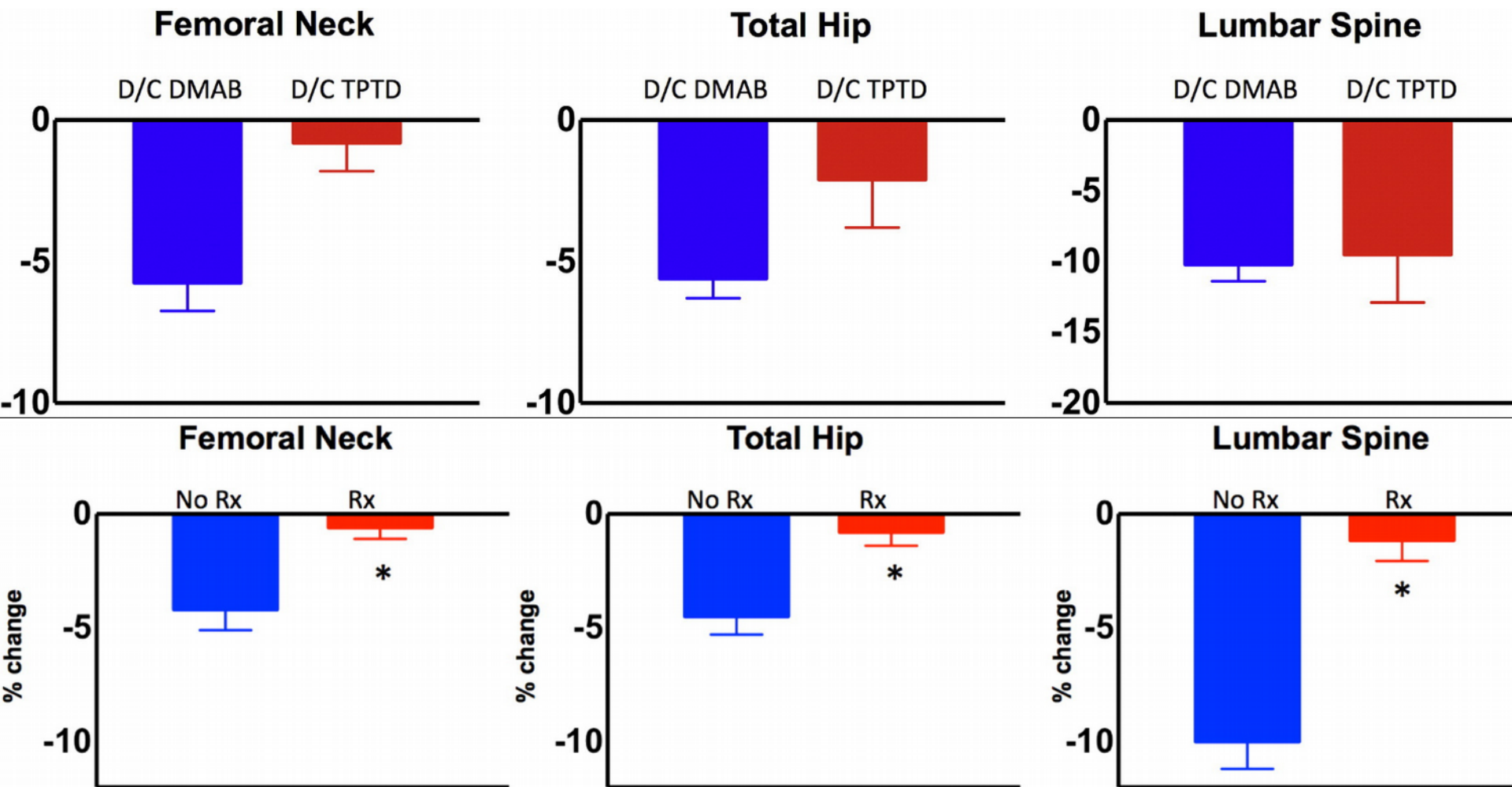
despite the elevated iPTH levels, both P1NP and CTX levels were significantly reduced

both P1NP and CTX levels increased significantly starting at 1 and 3 months, respectively, and rose through 6 months with P1NP, approximately 400% above baseline at 6 months

# A teriparatid elhagyása és a konszolidáció

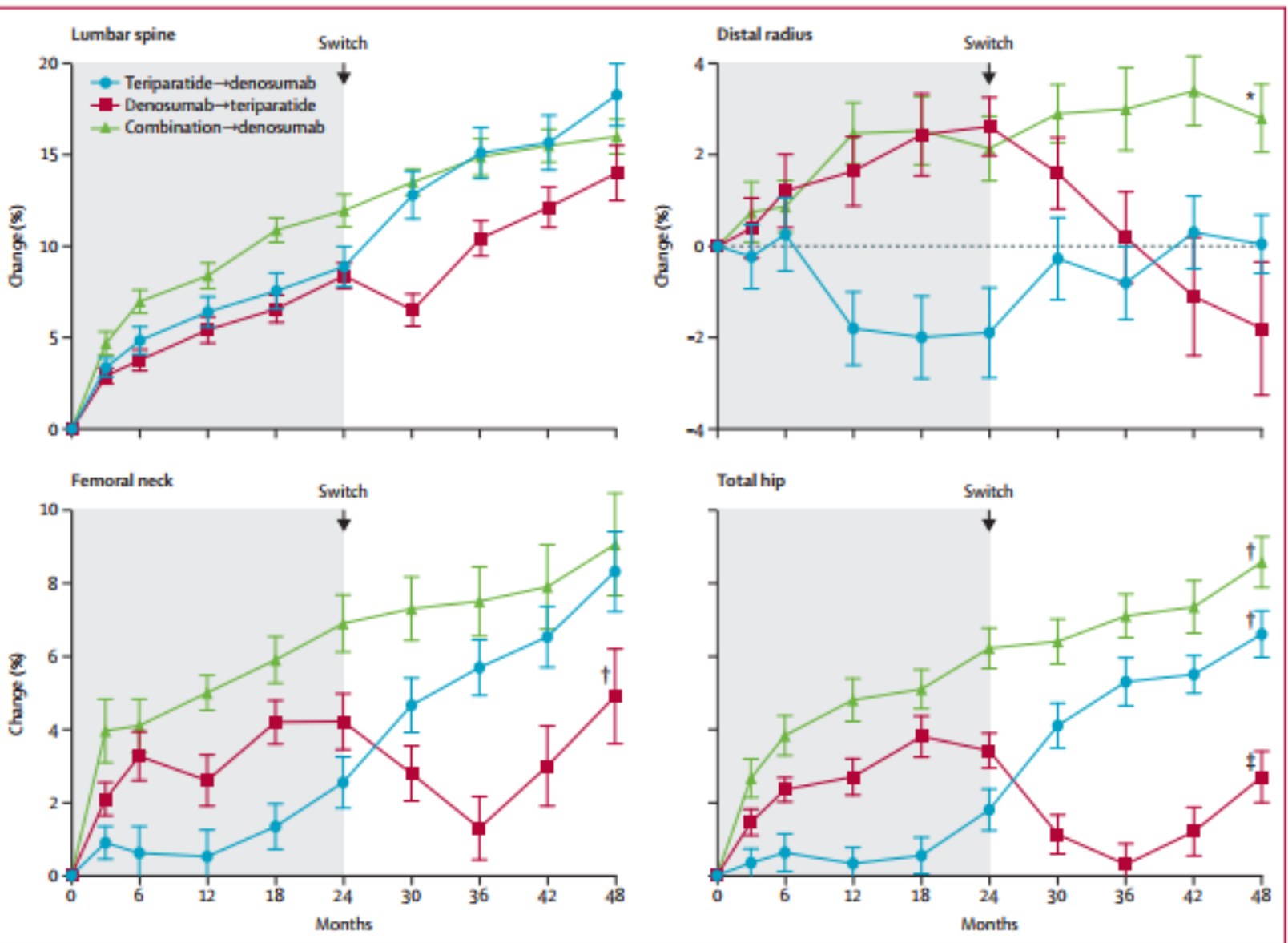
## DATA és DATA-Switch study

➤ Ugyanaz, mint a denosumab esetében!



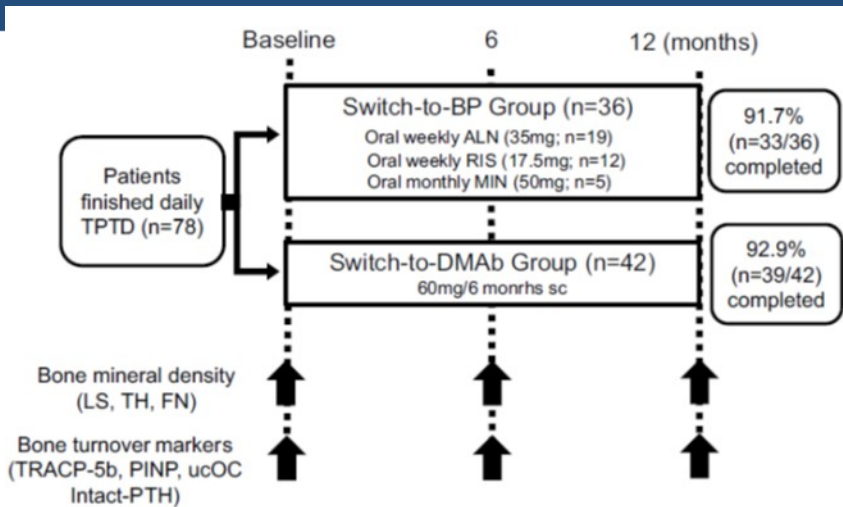


# Szekvenciális kezelés

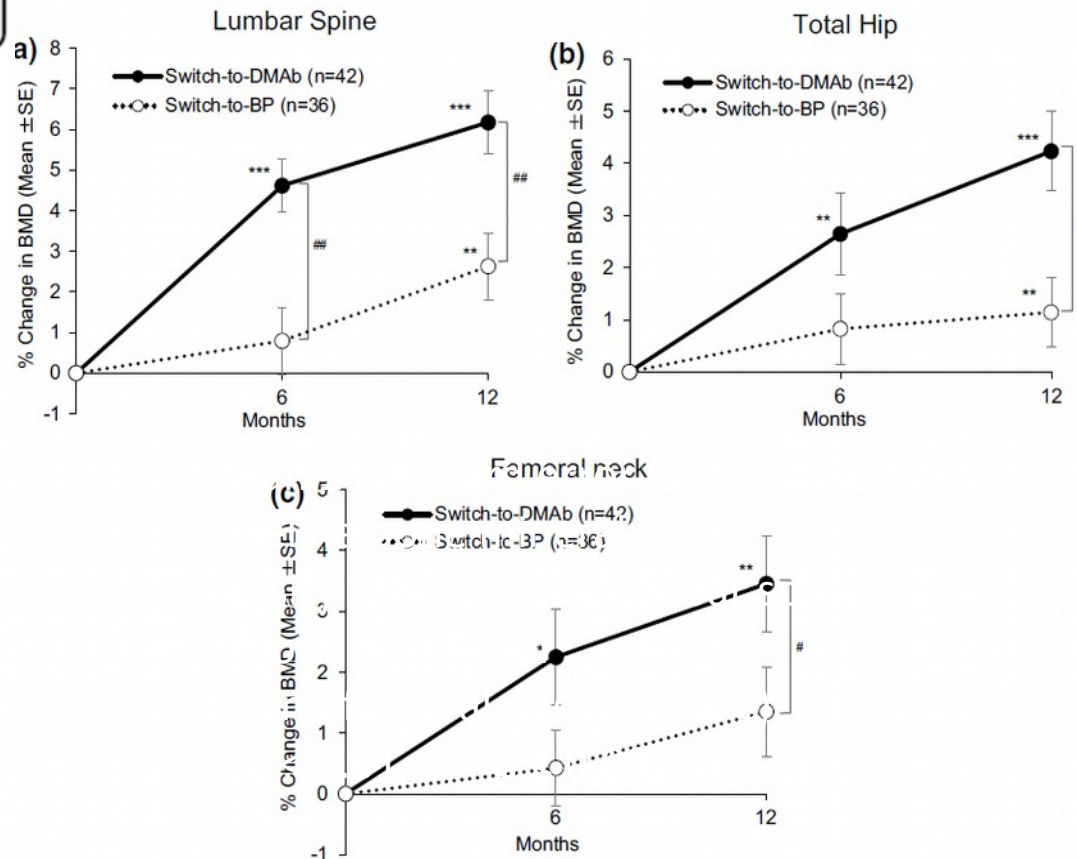


rem

# Kezelés váltás



- Magas rizikójú betegnek elsőként anabolikus kezelés
- BP-ről váltás anabolikus kezelésre: 6-9 hónapig együttadás javasolt, mivel 1 évig a csípőtörés rizikója nő
- Anabolikus után 6-9 hónap szünet után javasolt a BP, ah a rezorpció markerek nőnek

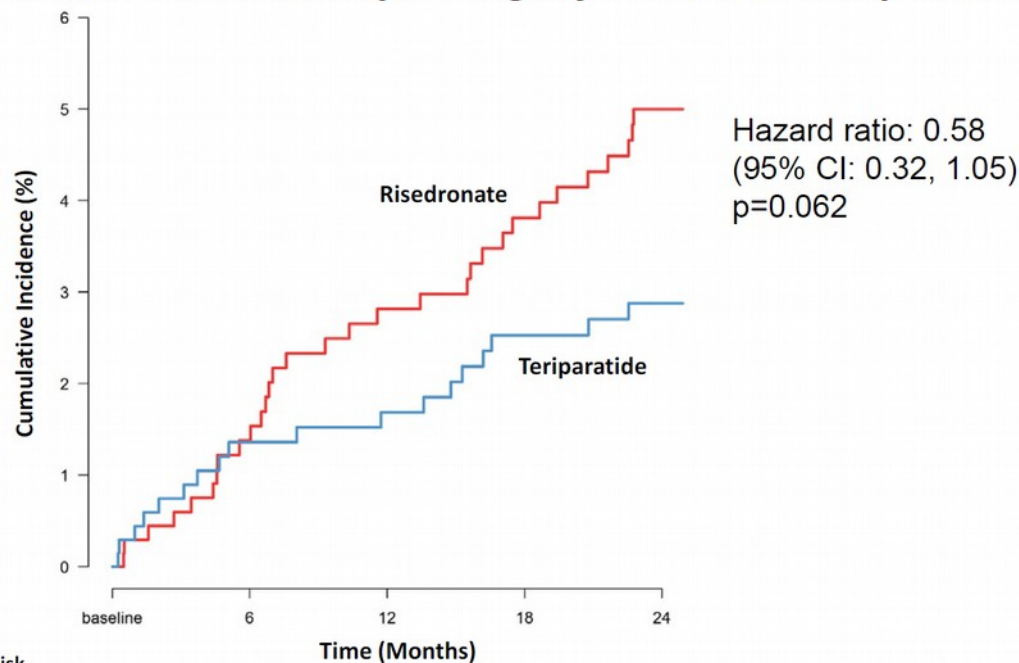


# Teriparatid és risedronat non-vertebrális törések

VERO: Teriparatide vs Risedronate in Severe Osteoporosis

## Results: 4<sup>th</sup> Gated Key Secondary Endpoint

### Cumulative Incidence of Non-Vertebral Major Fragility Fractures\*: Kaplan-Meier Estimates



No. at Risk	baseline	6	12	18	24
Teriparatide	680	626	596	571	520
Risedronate	680	624	598	576	525

CI = confidence interval.

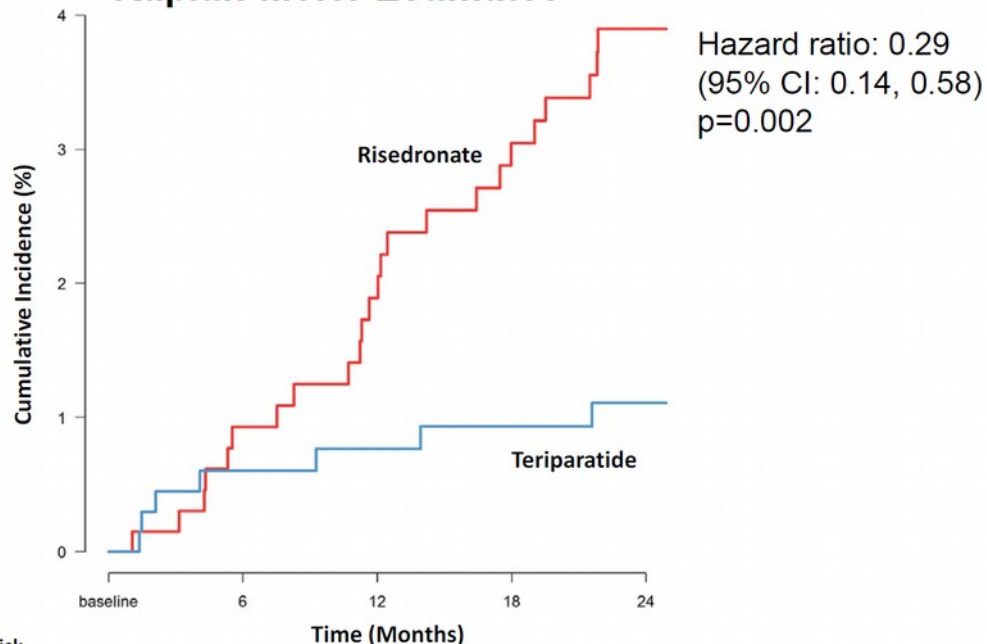
\*Fracture of hip, radius, humerus, ribs, pelvis, tibia, or femur.

# Teriparatid és risedronat klinikai csigolyatörések

VERO: Teriparatide vs Risedronate in Severe Osteoporosis

## Results: Additional Predefined Fracture Endpoints

### Cumulative Incidence of Clinical Vertebral Fracture: Kaplan-Meier Estimates



No. at Risk	baseline	6	12	18	24
Teriparatide	680	631	600	579	493
Risedronate	680	627	606	579	501

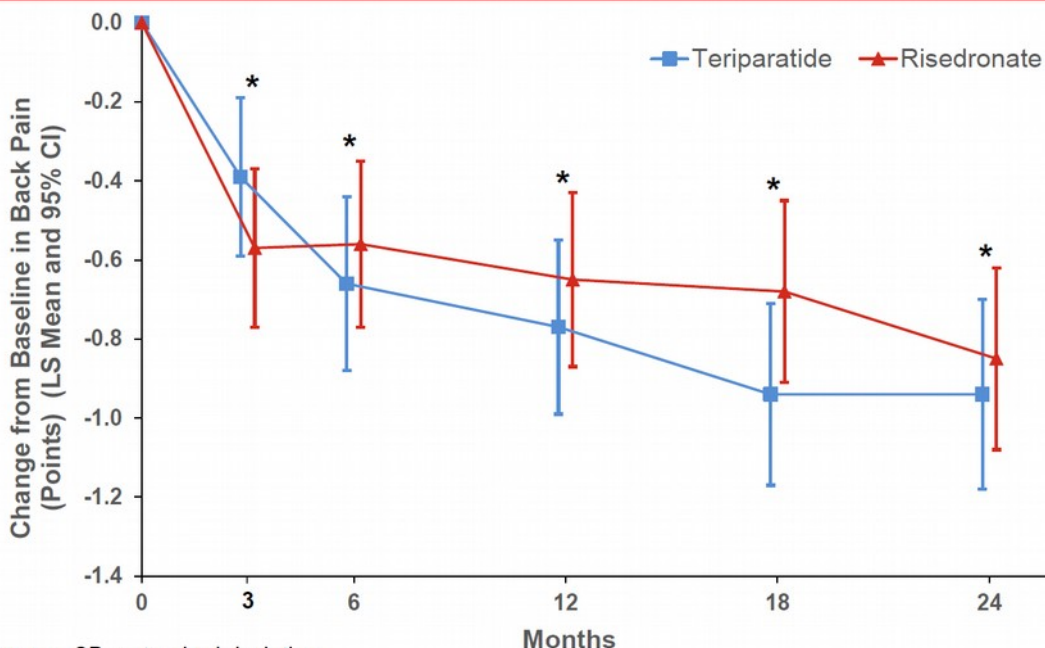
CI = confidence interval.

Kendler DL et al. Lancet (2017) [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32137-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32137-2).

# Teriparatid és risedronat hátfájdalom

VERO: Teriparatide vs Risedronate in Severe Osteoporosis

## Results: Change from Baseline in Back Pain (FAS)



Baseline mean (SD) back pain value: 4.5 (2.9) points in both treatment groups.

CI = confidence interval; LS = least square; SD = standard deviation.

Back pain was assessed using an 11-point rating scale ranging from 0 (no back pain) to 10 (worst possible back pain).

\* Between-treatment differences were not statistically significant, but the change from baseline within each treatment group was statistically significant ( $p < 0.001$  each), based on a mixed model for repeated measures including the following fixed effects: treatment, visit, treatment-by-visit interaction, antecedent of recent clinical vertebral fractures (yes/no), recent use of bisphosphonate (yes/no), age (years), and baseline back pain.

# PMO kezelésre törzskönyvezett gyógyszerek

Major treatments approved by the Food and Drug Administration for postmenopausal osteoporosis

Drug Class	Drug Name	Dose/Frequency <sup>a</sup>	Fracture Risk Reduction <sup>b</sup>			BMD Improvement <sup>c</sup> (%)		Side Effects	
			Vertebrae	Hip	Nonvertebral	Lumbar Spine	Total Hip	Common	Rare
Antiresorptive agent									
SERM	Raloxifene	Oral: 60 mg/d	Yes			2.1	1.7	Hot flashes, nausea	VTE
Bisphosphonate	Alendronate	Oral: 70 mg/wk	Yes	Yes	Yes	5.7	4.0	Esophagitis, MK symptom	ONJ, atypical fractures
	Risedronate	Oral: 35 mg/wk or 150 mg/mo or 75 mg × 2 consecutive day	Yes	Yes	Yes	4.0	2.7	Esophagitis, MK symptom	ONJ, atypical fractures
	Ibandronate	Oral: 150 mg/mo or IV: 3 mg every 3 mo	Yes			Oral: 5.3	Oral: 3.6	ONJ, atypical fractures	ONJ, atypical fractures
	Zoledronic acid	IV: 5 mg/y	Yes	Yes	Yes	6.2	4.3	Acute-phase response, MK symptom	ONJ, atypical fractures
RANKL inhibitor	Denosumab	Subc: 60 mg every 6 mo	Yes	Yes	Yes	7.1	4.5	Cellulitis, skin reactions	ONJ, atypical fractures
Anabolic agent	Teriparatide	Subc: 20 µg/d	Yes		Yes	9.7	3.2	Nausea, leg cramps	Hypercalcemia, osteosarcoma

# Adherencia

HEDIS Measure	% Compliance*
β-Blocker persistence after a heart attack	81.3%
Breast cancer screening	70.5%
Colorectal cancer screening	62.4%
<b>Osteoporosis management after a fracture</b>	<b>22.8%</b>



HMO rates:

# Kombinációs kezelés

Drug	Reference *	12 MO	18 MO	24-25 MO	4 YR
<i>Simultaneous Therapy</i>					
PTH 1-84 + alendronate	23	1.9%	-	-	-
Teriparatide + ibandronate <sup>b</sup>	24	-	-	3.6%	-
Teriparatide + risedronate <sup>c</sup>	25	-	3.9*	-	-
Teriparatide + alendronate <sup>c,d</sup>	26	5.3%	-	-	-
Teriparatide + alendronate <sup>d</sup>	27	2.9%	-	-	-
Teriparatide + alendronate <sup>e</sup>	28	-	3.2%	-	-
Teriparatide + alendronate <sup>f</sup>	30	-	7%*	-	-
Teriparatide + zoledronic acid	31	2.3%	-	-	-
Teriparatide + denosumab	32, 33	4.9% *	-	6.3%*	-
<i>Sequential Therapy</i>					
PTH 1-84 12M to alendronate 12M	57	-	-	4.4% <sup>#</sup>	-
PTH 1-84 12M to alendronate 12M	58	-	-	3%	-
Teriparatide 24M to denosumab 24M	59	-	-	-	6.6%
Teriparatide + denosumab 24M to denosumab 24M	59	-	-	-	8.6%
Alendronate to teriparatide	28	-	0.9%	-	-
Alendronate to teriparatide	60	-	-1.7%	-	-
Risedronate to teriparatide	60	-	-0.3%	-	-
Alendronate to teriparatide	61	-0.6%	0.6%	2.1%	-
Risedronate to teriparatide	61	-0.4%	0.9%	2.9%	-
Alendronate to teriparatide	64	-	-	3.3% <sup>#</sup>	-
Abaloparatide 18M to alendronate 6M	8	-	-	5.5%	-
Romosozumab 12M to denosumab 12M	7	-	-	8.8%	-

➤ Kombi

➤ Kivétel

➤ DE: A1

t nincsen!!!

átfedés)

v!

\* Statistically greater than monotherapy in same study

<sup>a</sup> Unless stated otherwise, the patients were postmenopausal women with low bone mass or osteoporosis

<sup>b</sup> Teriparatide discontinued at 6 months

<sup>c</sup> In men

<sup>d</sup> Teriparatide begun 6 months after alendronate

<sup>e</sup> Teriparatide added to ongoing alendronate therapy

<sup>f</sup> Alendronate begun 9 months after teriparatide

<sup>#</sup> Femoral neck BMD; percent change calculated from data in Table 2 in reference 64

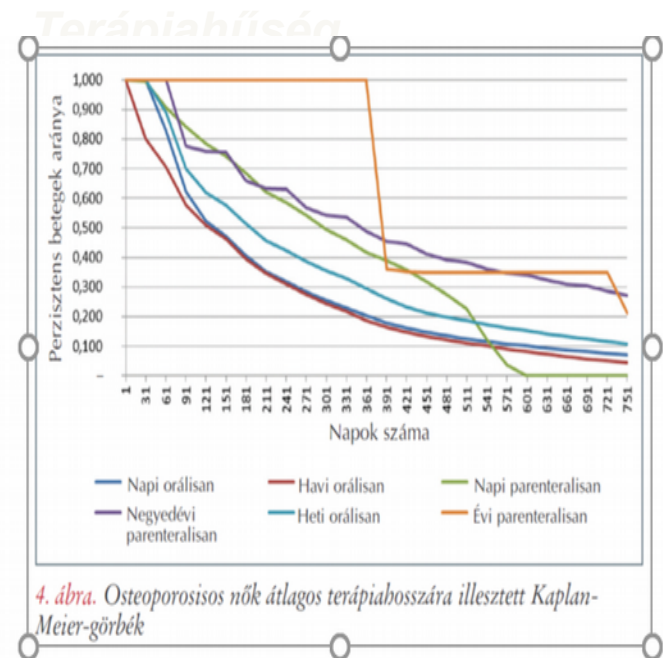


# Összefoglalás

## Diéta

1. Megfelelő kalcium Napi 1000-1200 mg
2. Ételformában jobb
3. Gyógyszeres kiegészítés
4. Citrát pH független felszívódás
5. D vitamin pótlás 800- 2000 Ne

### hazai betegek terápiahűsége



A törések kockázatát szignifikánsan csökkenti a beteg-együttműködés javulása, amely a parenterális kezelési formával jelentősen tovább fokozható.<sup>1</sup>

# Összefoglalás

## *Férfi Osteoporosis*

1. Elsősorban secunder Op
2. hypogonadismus
3. Alkohol, dohányzás
4. Csigolyadeformitás súlyos vertebralis törés ritkább
5. Csípőtáji törés gyakori ,első évben nagyobb halálozási arány
6. Kevesebb férfit kezelünk

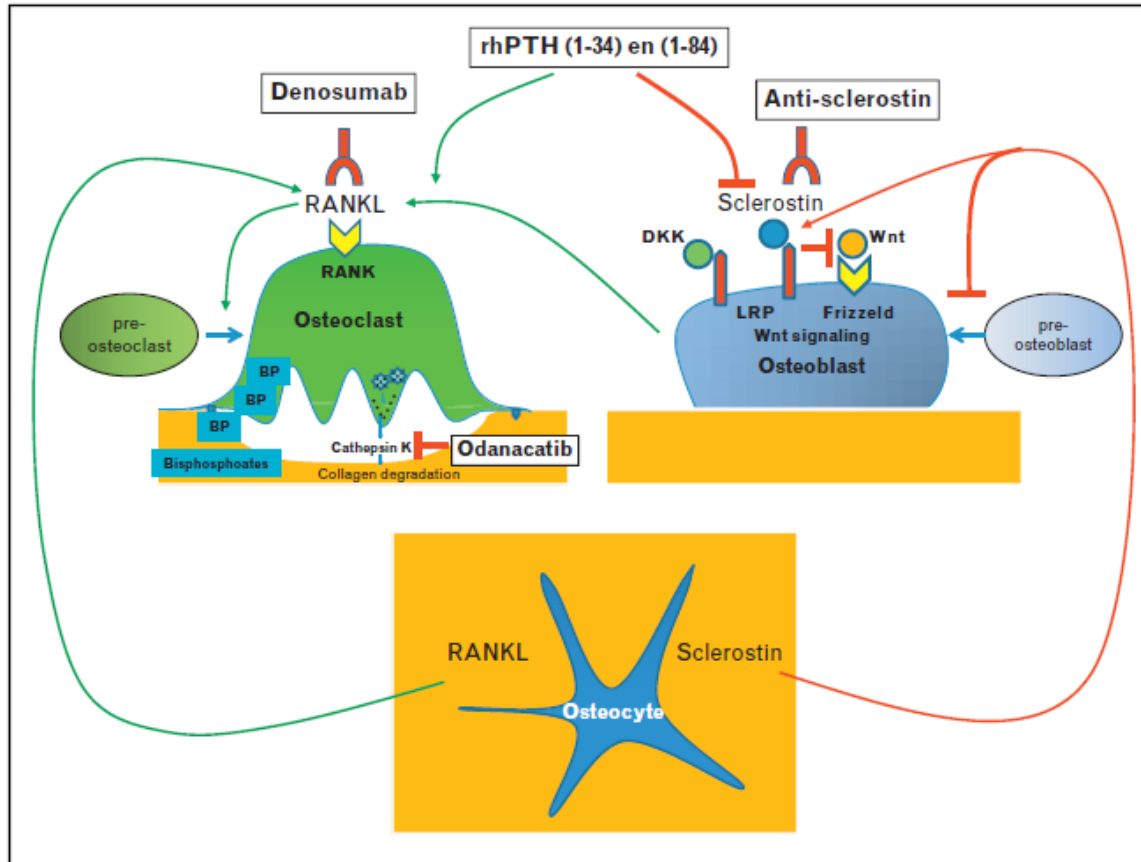
## *Denzitometria*

1. Kezelés – 2,5 T score alatt
2. Osteopenia – prevenció fontos
3. Törött beteg jusson el denzitometriás vizsgálatra
4. Feltétlenül kapjon kezelést is
5. Fontos .DEXa lelet Frax értéket a 10 éves törési rizikót is tartalmazza

## *Esés prevenció*

1. Az izomerősítés nem elegendő
2. A rendszeres gyaloglás fontos , de nem elegendő
3. Az esésprevenció komplex mozgásterápia járógyakorlatok, egyensúlytréning, funkcionális tréning, izomerősítés,flexibilitás, állóképesség.
4. Szenzomotoros tréning - LÁB, MEDENCE, NYAK központi szerepben
5. Excentrikus izomaktivitás + testtömeg középpont kontroll

# Új és régi antiporotikumok hatásmechanizmusa



**FIGURE 1.** Effect of antiosteoporotic drugs on bone cells. Denosumab has an inhibiting effect on bone resorption, by binding to receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, which reduces the formation, activity and survival of osteoclasts. Odanacatib is a selective cathepsin K inhibitor: it reduces the degradation of collagen type 1 in bone. Monoclonal antibodies against sclerostin antagonizes the Wnt pathway, which leads to reduced bone formation (adapted from [20]).

# Sclerostin

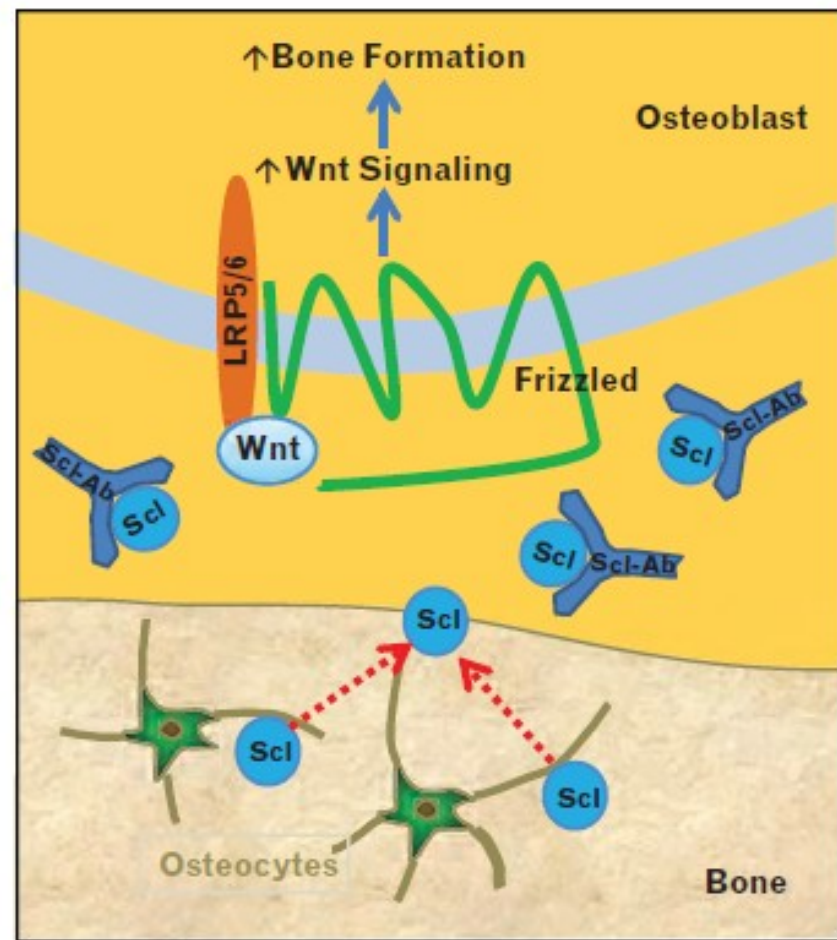
## Az osteoporózis kezelés újabb célpontja

**Sclerostin: az osteocyták termelik, a csontképzést gátolja**



One skull of a patient with lifelong sclerostin deficiency weighs more than three normal skulls...

## *Hogy hat az anti-sclerostin?*



**FIGURE 1.** In the presence of sclerostin-neutralizing monodonal antibodies (Scl-Ab), the osteocyte-produced Wnt signaling pathway antagonist sclerostin is prevented from binding to the Wnt coreceptor LRP5/6. Sclerostin sequestration allows the Wnt signaling pathway agonist Wnt to bind to the Frizzled-LRP5/6 complex, thereby stimulating Wnt pathway signaling within osteoblasts to increase osteoblast activity and ultimately promote increased bone formation.

# Köszönöm a figyelmet

