

CONTROVÈRSIES: OSTEOPOROSI, EN QUÈ QUEDEM?

Grup de treball Osteoporosi CAMFIC



OSTEOPOROSI EN LA GENT MÉS GRAN

Osteoporosi en la gent més gran

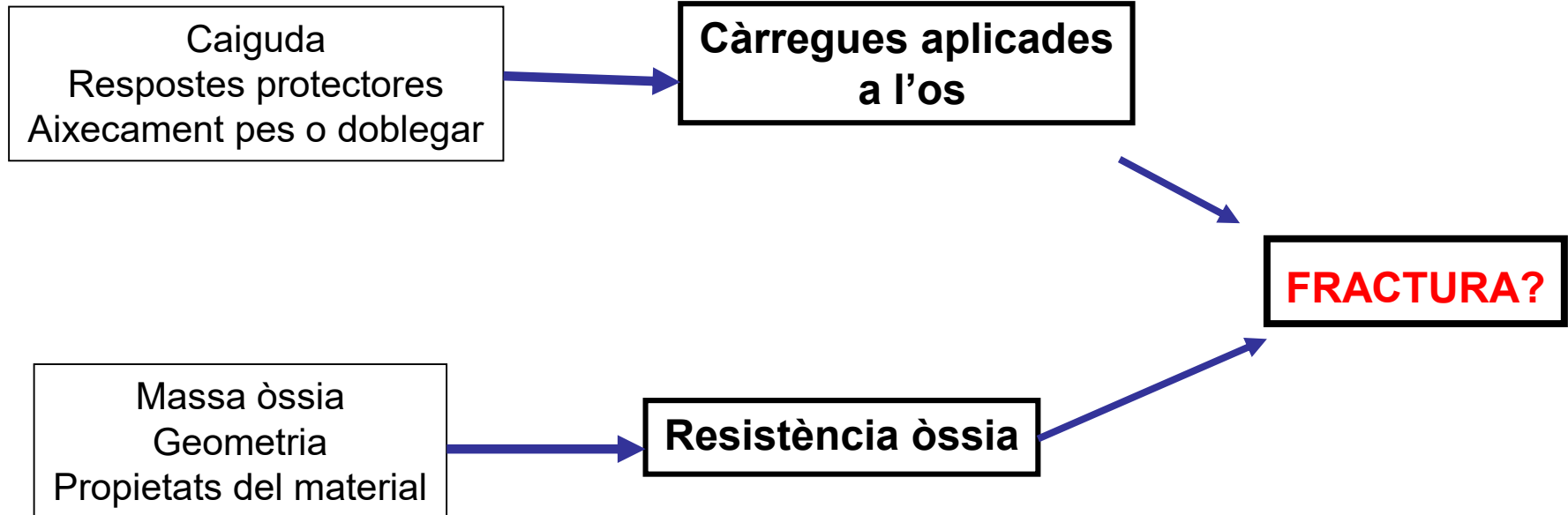
- La fractura és multifactorial
- Poca informació en estudis de registre d'aquests grups d'edat.
- Comorbiditat, polifarmàcia i efectes secundaris.
- A major edat major risc de fractures. Risc imminent de fractura.
- Magnitud i repercussió.
- Major probabilitat de no rebre tractament si el pacient és més gran i sobretot si home.

Betri JAMA2019

Ensrud JAMA 2019

Gielen Calcif Tissu Int 2017

Aproximació biomecànica de la fractura



$$\frac{\text{Càrrega aplicada}}{\text{Resistència òssia}} > 1 \rightarrow \text{Fractura}$$

Hayes et al. Radiol Clin N Amer. 1991

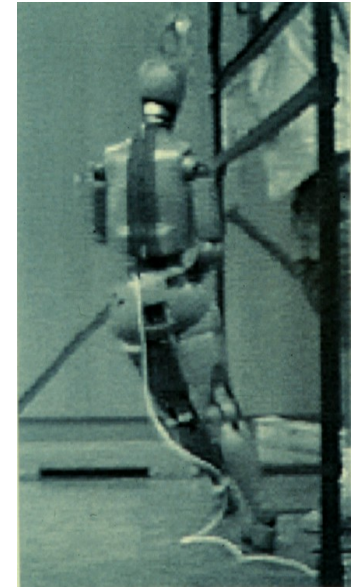
Bouxsein et al. J Bone Miner Res. 2006

Factors de risc independent per Fx maluc

- **Caiguda de costat** **5.7 (2.3 - 14)**
- **DMO Coll femoral** **2.7 (1.6 - 4.6)***
- **Força (energia) de la caiguda** **2.8 (1.5 - 5.2)****
- **IMC** **2.2 (1.2 - 3.8)**
- **Pic impacte força aplicada a trocànter major:**
 - **270 - 730 kg (2400 - 6400 N)**

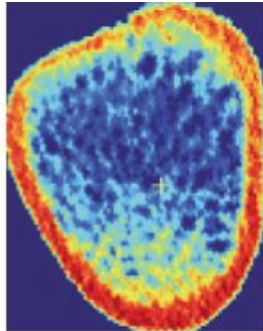
- **Calculat per un descens de 1 SD**

**** calculat per un increment de 1 SD**

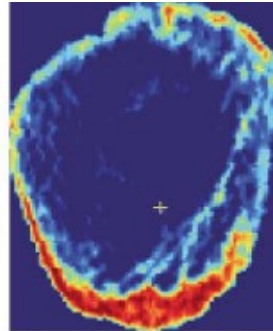


Greenspan et al, JAMA, 1994

Canvis ossis relacionats amb l'edat



20 anys



80 anys

A zona de coll femoral:

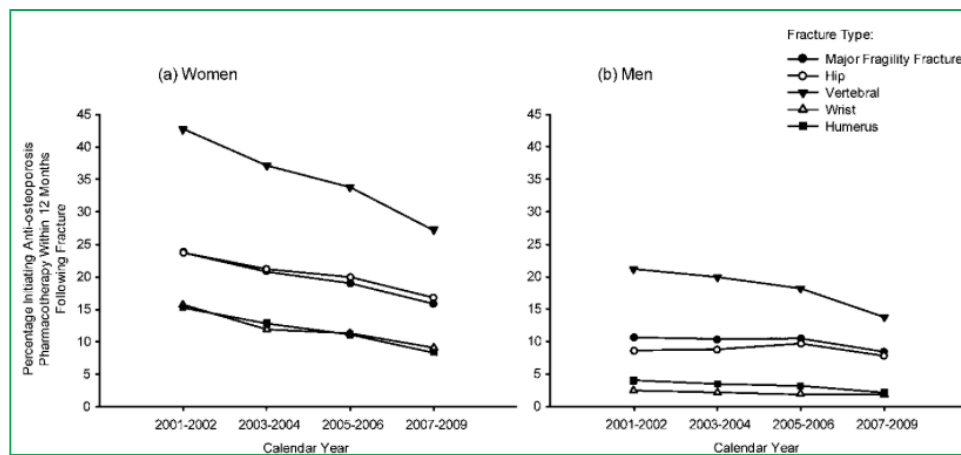
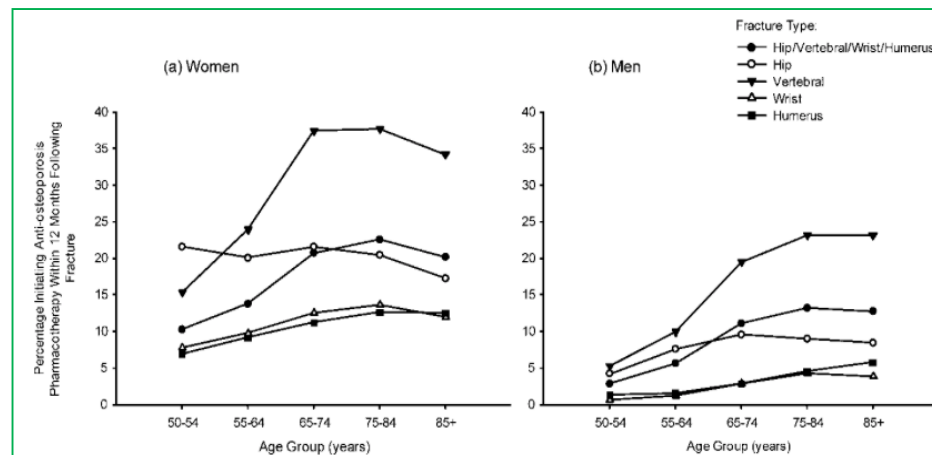
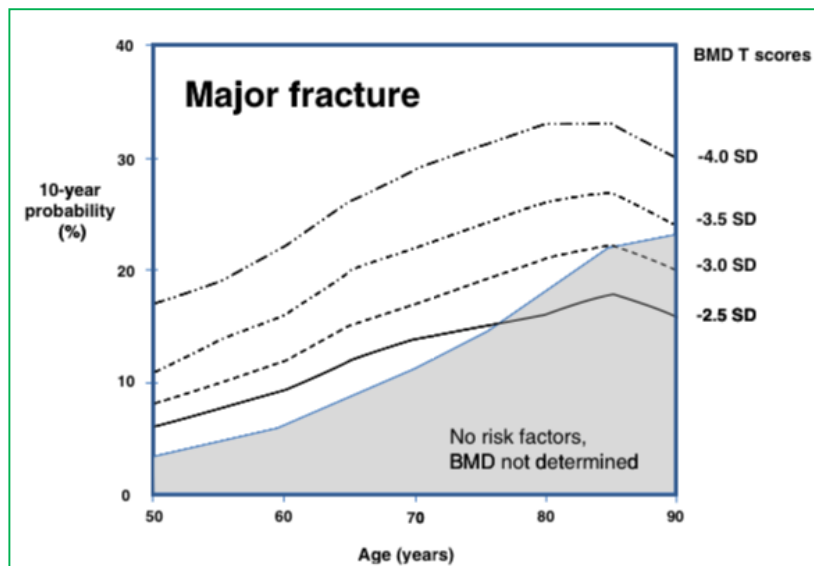
El pacients amb Fx :

- Aprimament de la cortical anterior inferior
- Augment de la porositat cortical

A zona vertebral:

- Descens de la densitat mineral òssia
- Alteració de la geometria
- Alteració de la micro-arquitectura
 - Aprimament cortical
 - Porositat cortical
 - Deteriorament de trabècules

Major risc de Fx amb edat i Taxa de pacients que inicien de tractament en els 12 m post Fx



Intervencions per reduir el risc de fractura

- **No farmacològic:**

- Nutrició adient en proteïnes (>1gr/Kg/dia) i calci (1.000mg/d)
- Assegurar nivells adients de vitamina D (800UI/d)
- Exercici Físic
- Estratègies per la prevenció de caigudes
- Evitar tabac i alcohol en excés
- Tractar comorbiditats

- ***Tractament farmacològic.***

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

Caigudes

- Són factors de mal pronòstic:
 - a) edat molt avançada
 - b) romandre molt de temps a terra
 - c) sexe femení
 - d) pluripatologia
 - e) polimediació.
- Les principals complicacions de les caigudes son les **fractures**, les contusions, les ferides, els traumatismes de la columna dorso-lumbar i els TCE.
- La fractura de maluc en els ancians és la més important pel que fa a les seves conseqüències: **major mortalitat i repercussió funcional posterior.**



Avaluació del risc de caigudes:

- a) Anamnesi rigorosa (circumstàncies i conseqüències de la caiguda)
- b) Valoració geriàtrica exhaustiva (biomèdica, funcional, mental, social)
- c) Exploració física general (cardiovascular, neurològica, aparell locomotor)
- d) Exploració dels òrgans dels sentits
- e) Exploració de l'equilibri i la marxa (test de Romberg), avaluació cronometrada de l'estació unipodal, test de Tinetti, test timed get up and go
- f) Avaluació de l'entorn
- g) Realització de proves complementàries si cal



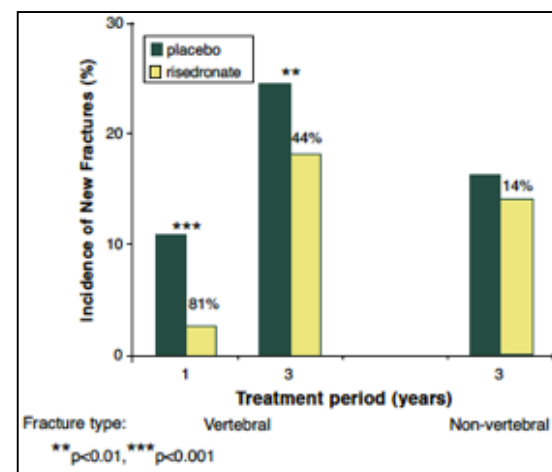
Tractament amb bisfosfonats orals

- Redueixen risc fractures vertebrals ALN 44-48%; RIS 41-49% IBN 62%
- ALN i RIS Redueixen FNV 23-30% i maluc 26-53%

RIS (HIP) solament va reduir en dones 70-79 anys amb OP, no en dones ≥ 80 anys sense DMO (per altres FR no esquelètics)

Un anàlisi posthoc de 3 estudis amb RIS va examinar eficàcia en dones de ≥ 80 anys

- reducció significativa de FV (RRR44%)
- no es va veure reducció de FNV

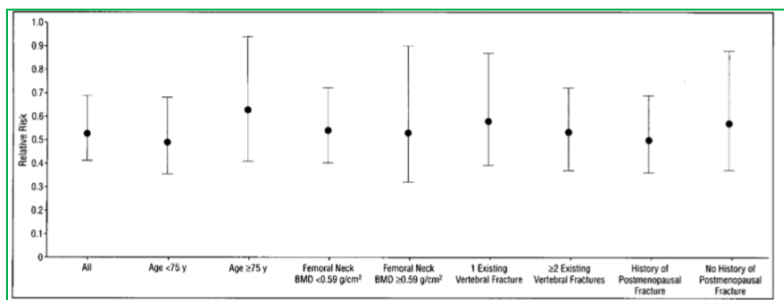


McClung NEJM 2001

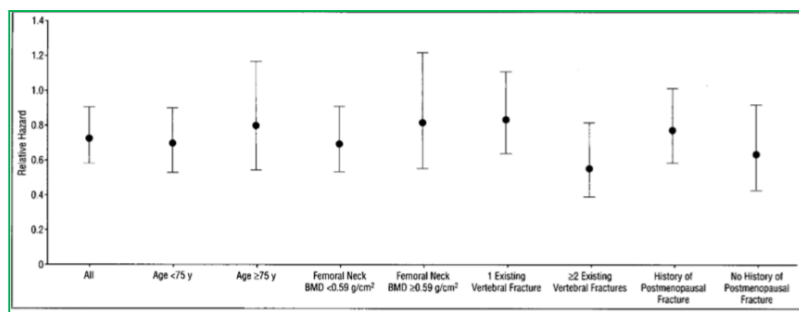
Boonen J Am Geriatr Soc 2004

Tractament amb bisfosfonats orals

- **ALENDRONAT**
- Subgrup del FIT (ALN) 🏠 75-82a.
 - FV RRR 38% (0,62)
- Pooled anàlisi FIT RRFV 0,55 i FM0,47

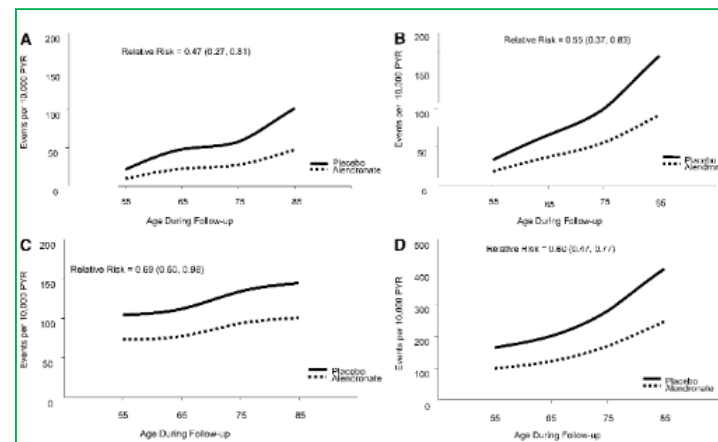
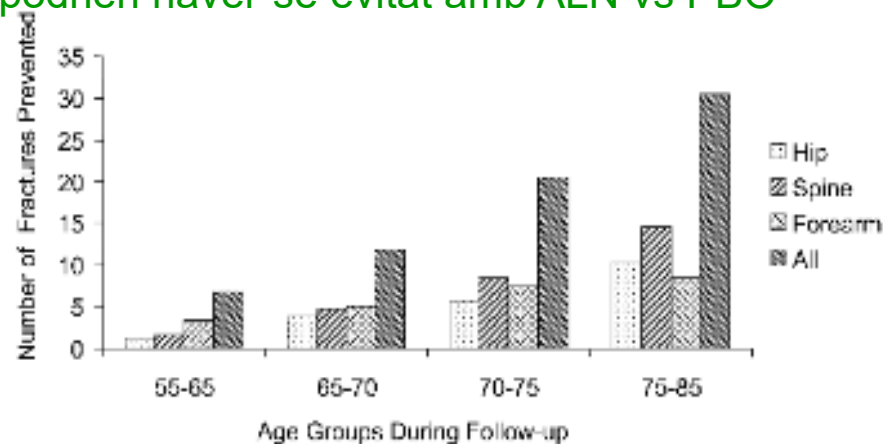


RISC RELATIU DE FRACTURA VERTEBRAL



RISC RELATIU DE FRACTURES CLINIQUES

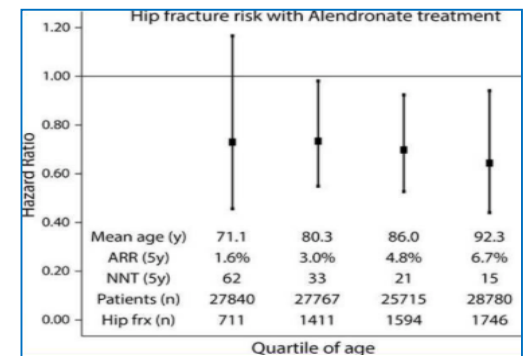
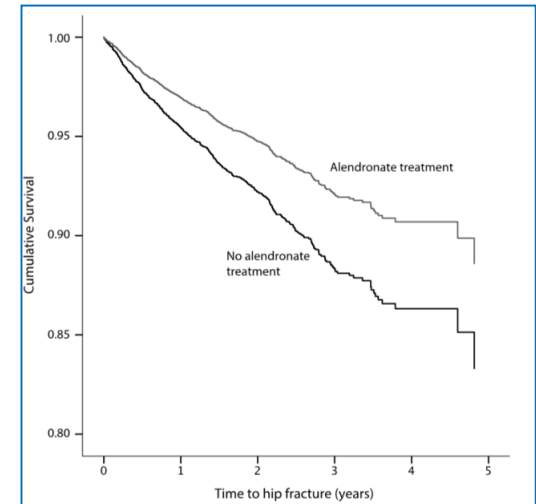
Número d'excés de fractures clíniques que podrien haver-se evitat amb ALN vs PBO



TAXA DE FX PER 10.000 PERSONES-ANY SEGONS EDAT

Hip fracture risk and safety with alendronate treatment in the oldest-old.

- Estudi que analitza **eficàcia i seguretat** d' ALENDRONAT en ≥ 80 anys
- Estudi poblacional en Suècia que identifica 90.795 pacients ≥ 80 anys amb fractura prèvia
- Estudi cas-control, ajustat per edat, gènere, variables antropomètriques i comorbiditat.
- **RESULTAT:** El tractament amb ALENDRONAT es va associar a un **menor risc de fractura de maluc HR 0,66** (0,51-0,86)
 - 3a RRA Fx maluc 3,9% (NNT 26)
 - 3a RRA Fx principals 4,3% (NNT 23)
 - 3a RRA Qualsevol fractura 5% (NNT 20)
- **menor mortalitat HR=0,88** (0,82-0,95) i augment dels símptomes **gastrointestinals HR=1,58 (1,12-2,24)** (3a RRA 1,1% NNH 91)
- **CONCLUSIÓ:** En els pacients més grans amb fractura prèvia , el tractament amb alendronat redueix el risc de fractura de maluc, con suficient seguretat, Indicant que aquest tractament ha de ser considerat en aquests pacients amb alt risc .



Tractament amb bisfosfonats EV

- **ZOL (HORIZON)** RRR 70% (FV) RRR41%(MALUC) i 25% FNV
 - **EI HORIZON recurrent Fx:** RRR fractures clíniques 35%, Nova FV 46% i nova FNV 27% (edat mitja 74 a) no reducció significativa de segona Fx maluc
-
- **Subgrup anàlisis** del pivotal de pacients >75 anys:
 - La reducció de FV era superior en joves (80%) vs 60% en >75 a
 - La reducció de fractures clíniques sense diferències (<70 :RRR 37%; i majors 75 RRR34%)
 - Tampoc diferències significatives per edat per FM i FNV.
 - És el primer estudi que mostra reducció en FNV en majors de 75 a (RRR25%)

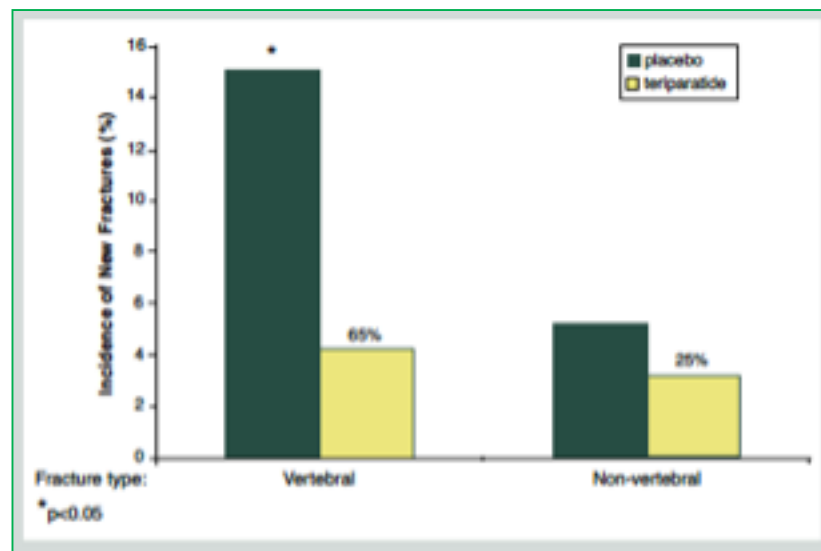
Black DM NEJM2007

Cummings SR NEJM2009

Boonen SJ Am Geriatr Soc 2010

Tractament amb Teriparatida

- Teriparatida RRR FV 65% RRR NVF 53%
- Subgrup anàlisi en >75 anys comparat amb < 75 a.
- Resultats són similars i ben tolerat en gent gran



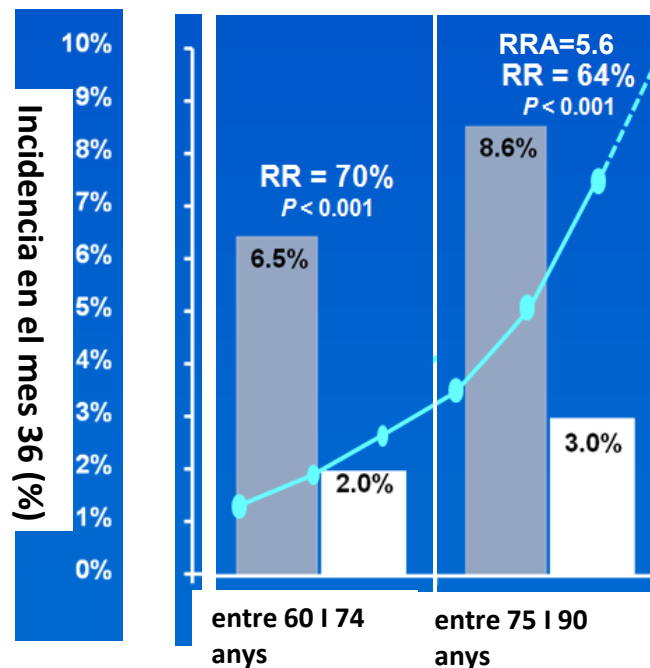
Tractament amb Denosumab

Estudi FREEDOM: Reducció de RR de FV 68%; FM 40% i FNV 20%

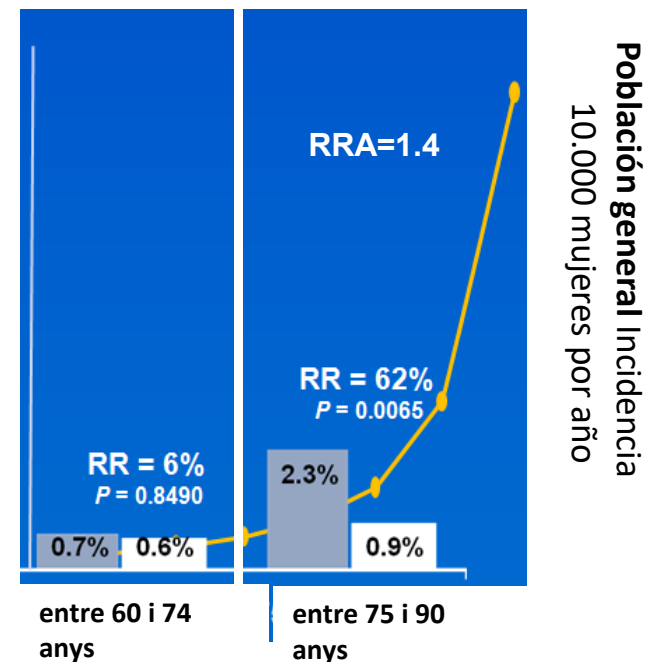
Dues subanàlisis segons edat (<75 anys vs >75 anys):

- Reducció risc FV sense diferències (RR=0.30 vs RR=0.36;)
- FNV també semblant (RR=0.84(0.63-1.12) vs 0.78. (0.63-0.96 p =0,642)

Fractures vertebrals



Fractures de maluc



Población general
Incidencia
10.000 mujeres por año

Resum Fàrmacs anti-osteoporosi gent gran

Anti-osteoporosis Drug Study (reference)	Main patient selection criteria (number included)	Cumulative fracture rate over 3 years of treatment duration
Risedronate		
HIP: 1st pop. ^a	70–79 yr BMD T-score –4 or (–3 plus risk factor) (<i>n</i> =5,445)	Hip fracture: 1.9 vs 3.2 %
HIP: 2nd pop. ^a	≥80 yr plus risk factor (<i>n</i> =3,886)	Hip fracture: 4.2 vs 5.1 %
Clodronate ^b	≥75 yr, but no proven osteoporosis (<i>n</i> =5,579)	Hip fracture: 2.0 vs 2.1 % Any clinical fracture: 9.5 vs 12.1 % Non-hip fracture: 5.2 vs 7.4 %
Strontium ranelate		
TROPOS ^c	≥74 yr BMD T-score –3.0 (<i>n</i> =1977)	Hip fracture: 4.3 vs 6.4 %
SOTI/TROPOS ^d	≥80 yr subgroup (SOTI inclusion criteria: previous vertebral fracture) (<i>n</i> =1,488)	Vertebral fracture: 19.1 vs 26.5 % Non-vert fracture: 14.2 vs 19.7 % Hip fracture: 5.2 vs 7.4 %
Zoledronic acid		
HORIZON recurrent fracture ^e	≥75 yr, M/F, with repaired hip fracture (<i>n</i> =2,127)	Vert fracture 1.1 vs 3.7 % Non-vert fracture 9.9 vs 3.7 % Hip fracture: 2.0 vs 3.5 %
Denosumab		
FREEDOM ^{f,g}	≥75 yr subgroup (<i>n</i> =2,471)	Vert fracture 3.1 vs 8.6 % Non-vert fracture 7.9 vs 9.0 % Hip fracture 0.9 vs 2.3 %
Teriparatide FPT ^h	≥75 yr subgroup (<i>n</i> =244)	Vert fracture 5.2 vs 15.1 % Non-vert fracture 3.2 vs 4.2 %

Resum Fàrmacs anti-osteoporosi gent gran

Drug	Dose	Fracture risk reduction	Comments
Alendronate ^{32,33}	5-10 mg orally once daily	VF: 38% (patients aged ≥75 years) HF, VF, and WF: 40%	No data for NVF or HF32 GI side effects (eg, nausea, dyspepsia, esophagitis, ulceration), muscle pain; small risk of osteonecrosis of the jaw. Link between prolonged bisphosphonate use and atypical fractures
Risedronate ³⁵	2.5-5 mg orally once daily	HF: 46% (patients aged 70 to 100 years)	GI side effects (eg, nausea, dyspepsia, esophagitis, ulceration), muscle pain; small risk of osteonecrosis of the jaw
Zoledronic acid ^{36,37}	5 mg intravenous infusion over 15 minutes once yearly	HF: 41% (patients aged 65 to 89 years [mean age 73 years], at 3 years) ACF: 35%; VF: 66%; NVF: 27%	HF was lower, but did not reach statistical significance ³⁶ Common adverse events: flu-like symptoms (pyrexia, myalgia, and bone and musculoskeletal pain). Risk of osteonecrosis of the jaw
Strontium ranelate ^{39-41,42}	2 g orally one daily	VF: 32% (women aged ≥80 years, at 3 years) NVF: 31%; ACF: 22% NVF: 16% (women aged ≥74 years) HF: 36%	VF: 59%; NVF: 41% at 1 year ³⁹ High-risk subgroup (age ≥74 years plus T score <-3 to femoral neck) ⁴¹ Cost-saving in osteoporotic women aged 80 years or above ⁴² Possible increased risk for VTE and MI
Denosumab ³⁸	60 mg subcutaneous injection twice yearly	VF: 69% (women aged ≥75 years, at 3 years) HF: 47%	High-risk subgroup (multiple and/or moderate or severe prevalent vertebral fractures and/or T score ≤-2.5 to femoral neck) Increased rate of eczema and incidence of urinary infections
Teriparatide ⁴⁵	20 mcg subcutaneous injection once daily	VF: 65% HF: nonsignificant NVF: 54%	Mild hypercalcemia, nausea, headache, dizziness, and leg cramps. Contraindicated in those with history of prior radiation therapy to the skeleton and severe kidney dysfunction

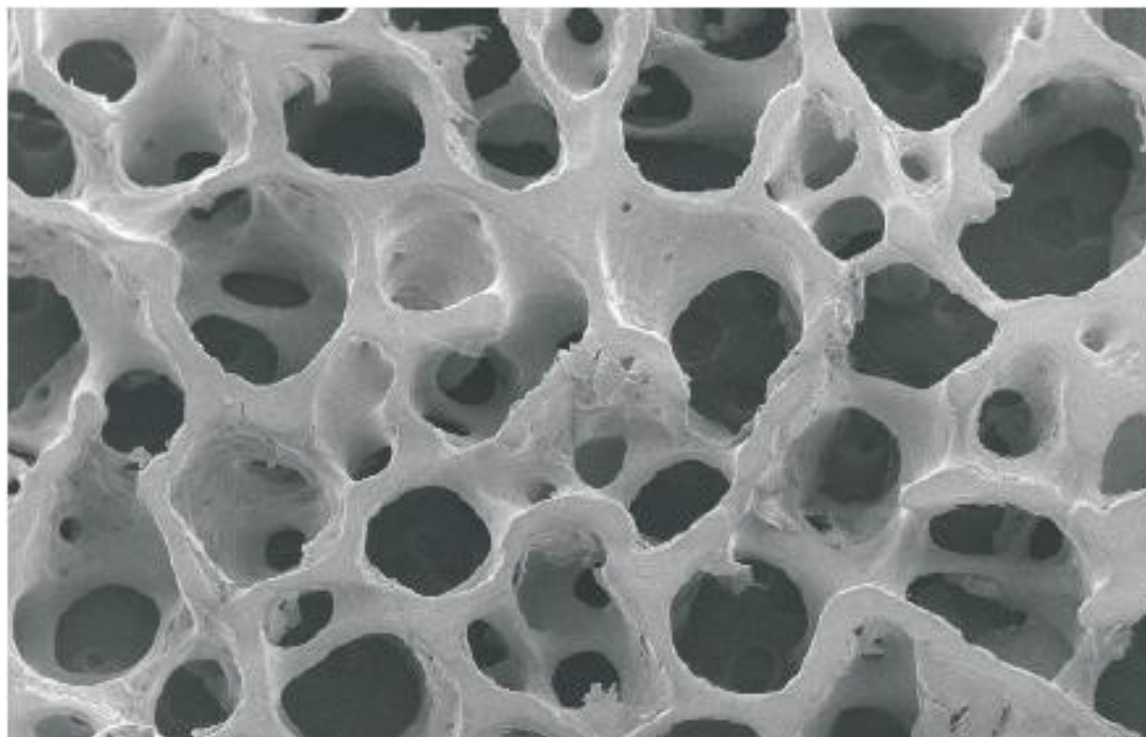
Table II. Pharmacological therapy for osteoporosis in the elderly.

Abbreviations: ACF, any clinical fracture; GI, gastrointestinal; HF, hip fracture; MI, myocardial infarction; NVF, nonvertebral fracture; VF, new morphometric vertebral fracture; VTE, venous thromboembolism; WF, wrist fracture.

Resum d'efectes adversos del TF

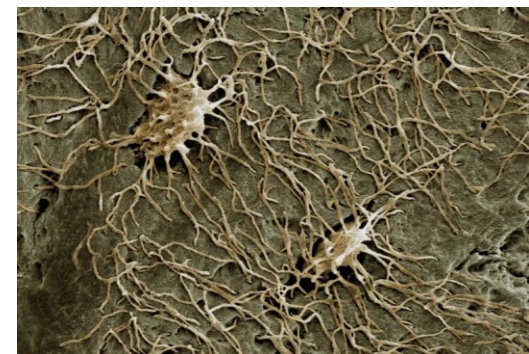
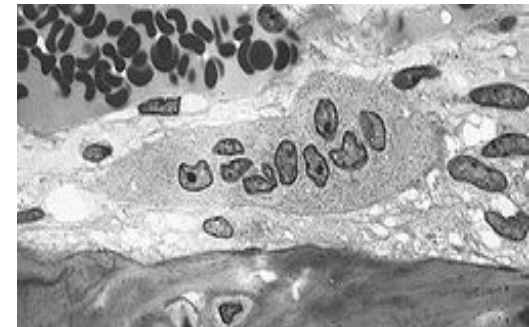
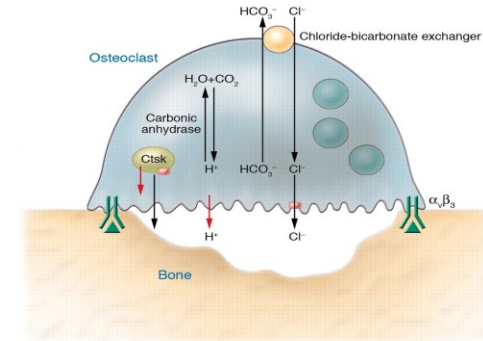
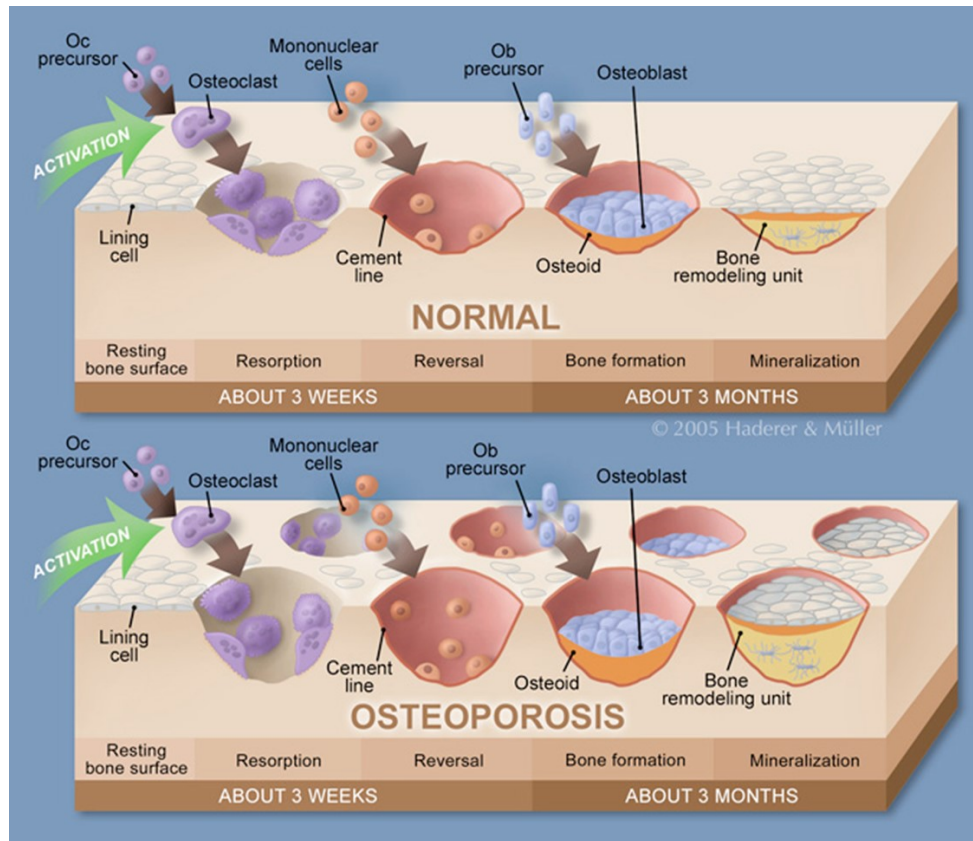
	Very common ~1/10	Common $\geq 1/100$	Uncommon $< 1/100$ to $\geq 1/1,000$	Rare and very rare $< 1/1,000$ and $< 1/10,000$
Bisphosphonates	-GI effects (oral formulations)	-Musculoskeletal pain -Acute-phase reactions (IV formulations)		-Atrial fibrillation -Atypical fracture/delayed fracture healing -Osteonecrosis of the jaw -Renal impairment -Cutaneous hypersensitivity reactions
Denosumab		-Infection -Rash -Pain in extremity	-Cutaneous effects -Cellulitis	-Osteonecrosis of the jaw -Hypersensitivity reactions
Raloxifene	-Hot flushes -GI effects -Flu syndrome -Increased blood pressure	-Leg cramps -Headache -Rash -Mild breast symptoms -Peripheral oedema	-Venous thromboembolism	-Stroke -Endometrial effects
Strontium ranelate		-Headache, nausea, and diarrhoea -Venous thromboembolism -Myocardial infarction -Cutaneous effects		-Hypersensitivity reactions
Teriparatide or PTH (1-84)	-Limb pain	-Headache, nausea, dizziness, vertigo -Depression -Palpitations -Sweating increased -Dyspnoea, fatigue	-Myalgia, arthralgia -Urinary incontinence, polyuria, nephrolithiasis	-Renal failure -Allergic reactions

Especial precaució en la gent gran amb la Insuficiència renal i GI



QUIN ÉS EL LLOC DELS OSTEOFORMADORS EN L'OSTEOPOROSI?

Fisiopatogènia de l'osteoporosi



ANTIRESORTIUS

OSTEOFORMADORS

Eficàcia anti-fractura dels fàrmacs

	FRACTURA VERTEBRAL	FRACTURA NO-VERTEBRAL	FRACTURA FÈMUR
Alendronat	+	+	+
Risedronat	+	+	+
Ibandronat	+	+*	-
Zoledronat	+	+	+
Raloxifè	+	-	-
Bazedoxifè	+	+*	-
Denosumab	+	+	+

** Anàlisi post-hoc, pacients alt risc*

Adaptat de Kanis JA et al. Osteoporos Int 2019; 30:3-44

Eficàcia anti-fractura dels fàrmacs

	FRACTURA VERTEBRAL	FRACTURA NO-VERTEBRAL	FRACTURA FÈMUR
Alendronat	+	+	+
Risedronat	+	+	+
Ibandronat	+	+*	-
Zoledronat	+	+	+
Raloxifè	+	-	-
Bazedoxifè	+	+*	-
Denosumab	+	+	+
Teriparatida	+	+	-
<i>Abaloparatida</i>	+	+	-
Romosozumab	+	+	-

* Anàlisi post-hoc, pacients alt risc

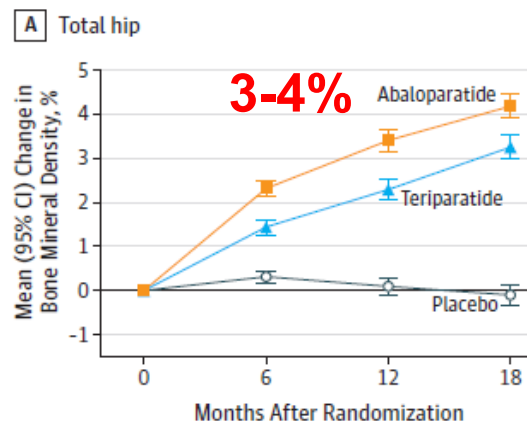
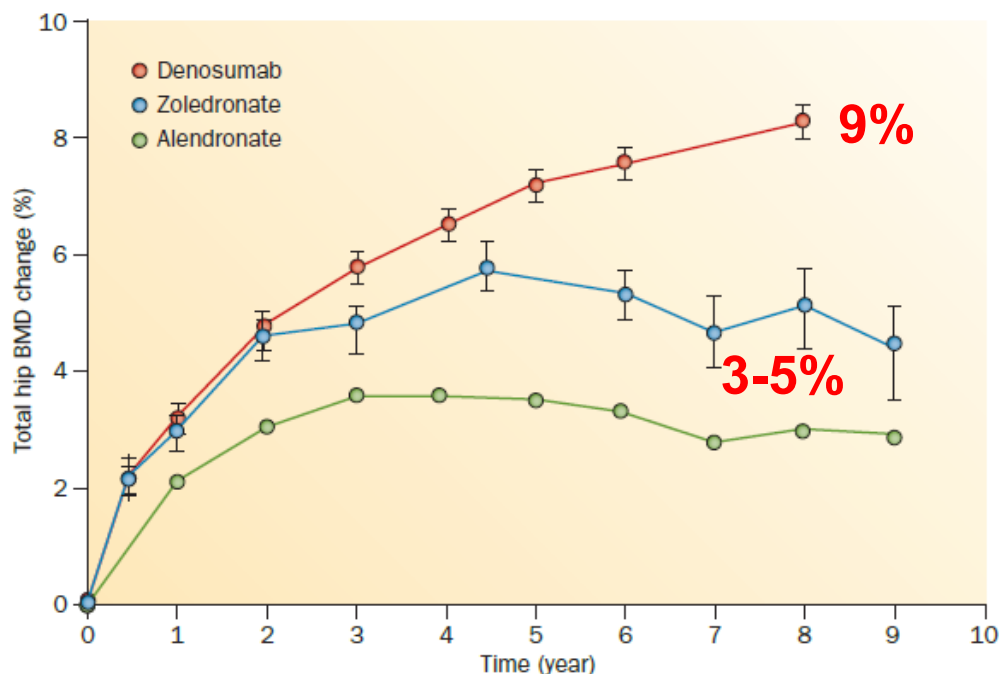
Adaptat de Kanis JA et al. Osteoporos Int 2019; 30:3-44

Què esperem d'un osteoformador?

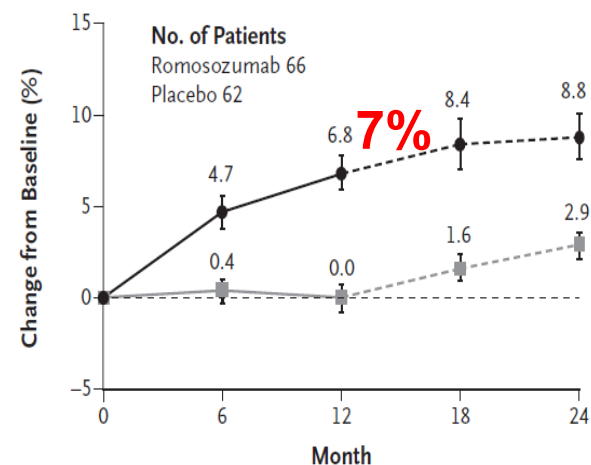
- Major ↑ DMO i ràpid.
- ↑ marcadors formació òssia.
- ↓ risc fractura més ràpid.

Què esperem d'un osteoformador?

- Major ↑ DMO i ràpid.



B Change in Bone Mineral Density at Total Hip



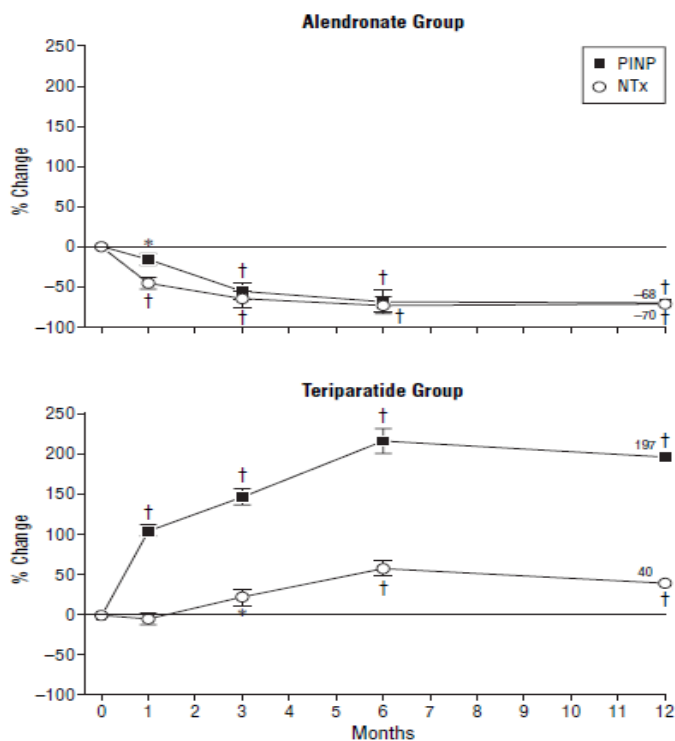
Reid. Nat. Rev. Endocrinol. 2015;11: 418-28

Miller. JAMA 2016;316:722-33

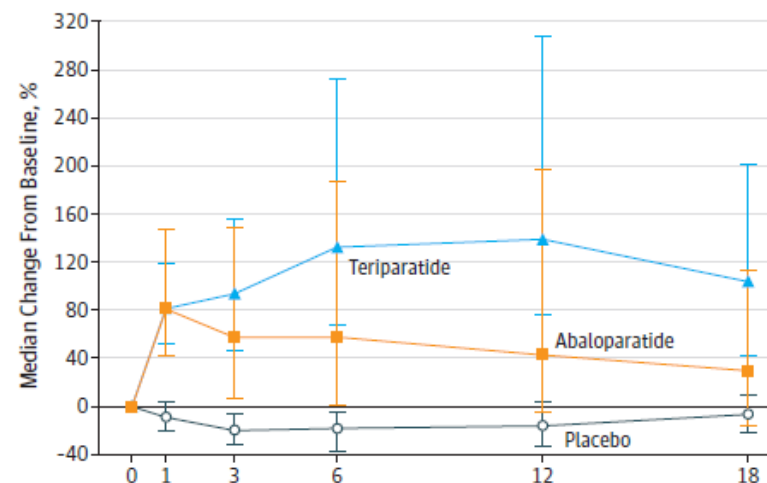
Cosman. N Engl J Med 2016;375:1532-43

Què esperem d'un osteoformador?

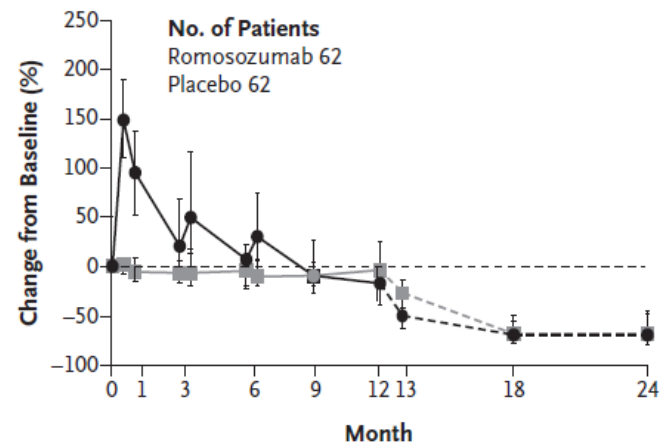
- ↑ marcadors formació òssia.



A s-PINP



D Change in PINP Level



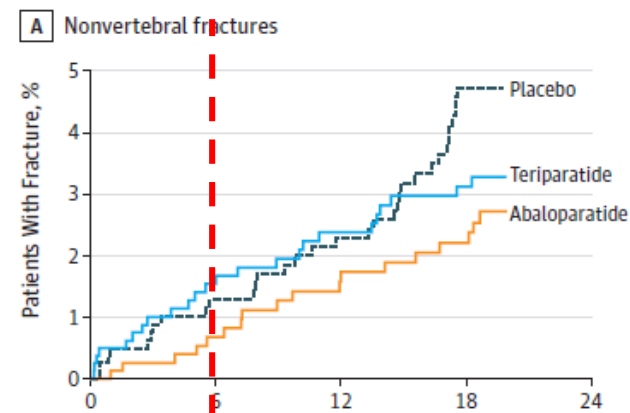
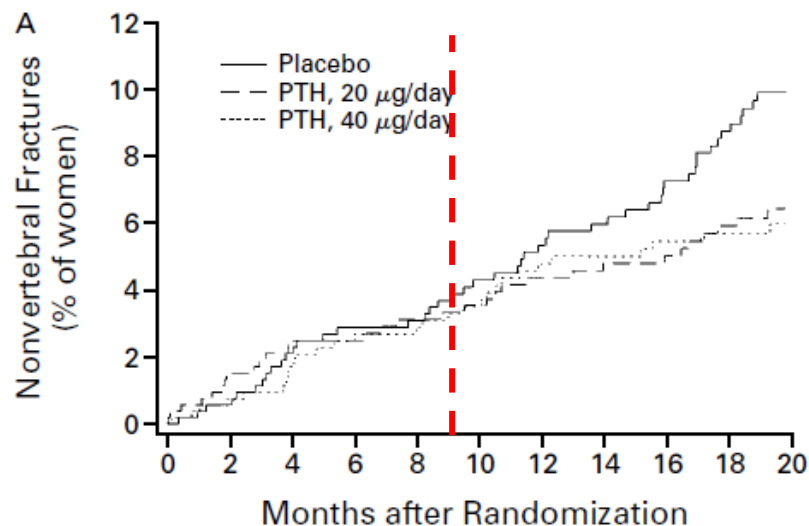
McClung. Arch Intern Med. 2005;165:1762-68

Miller. JAMA 2016;316:722-33

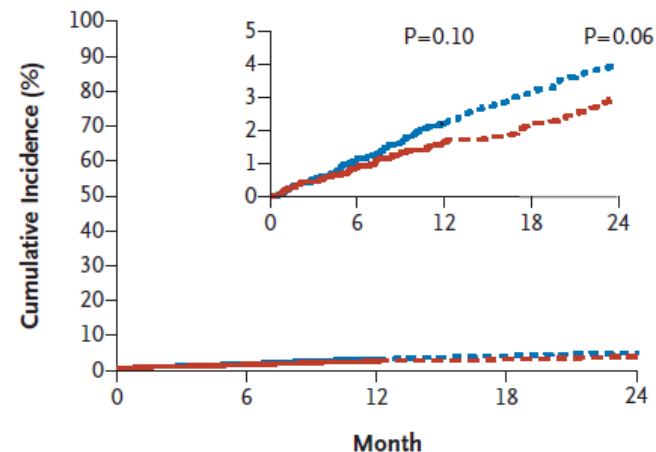
Cosman. N Engl J Med 2016;375:1532-43

Què esperem d'un osteoformador?

- ↓ risc fractura més ràpid.



C First Nonvertebral Fracture in Time-to-Event Analysis



No. at Risk					
Placebo	3591	3318	3145	3052	2967
Romosozumab	3589	3318	3149	3051	2970

Neer. *N Engl J Med* 2001;344:1434-41
 Miller. *JAMA* 2016;316:722-33
 Cosman. *N Engl J Med* 2016;375:1532-43

Com es posicionen les guies?

Risc baix



SERMs

Risc alt



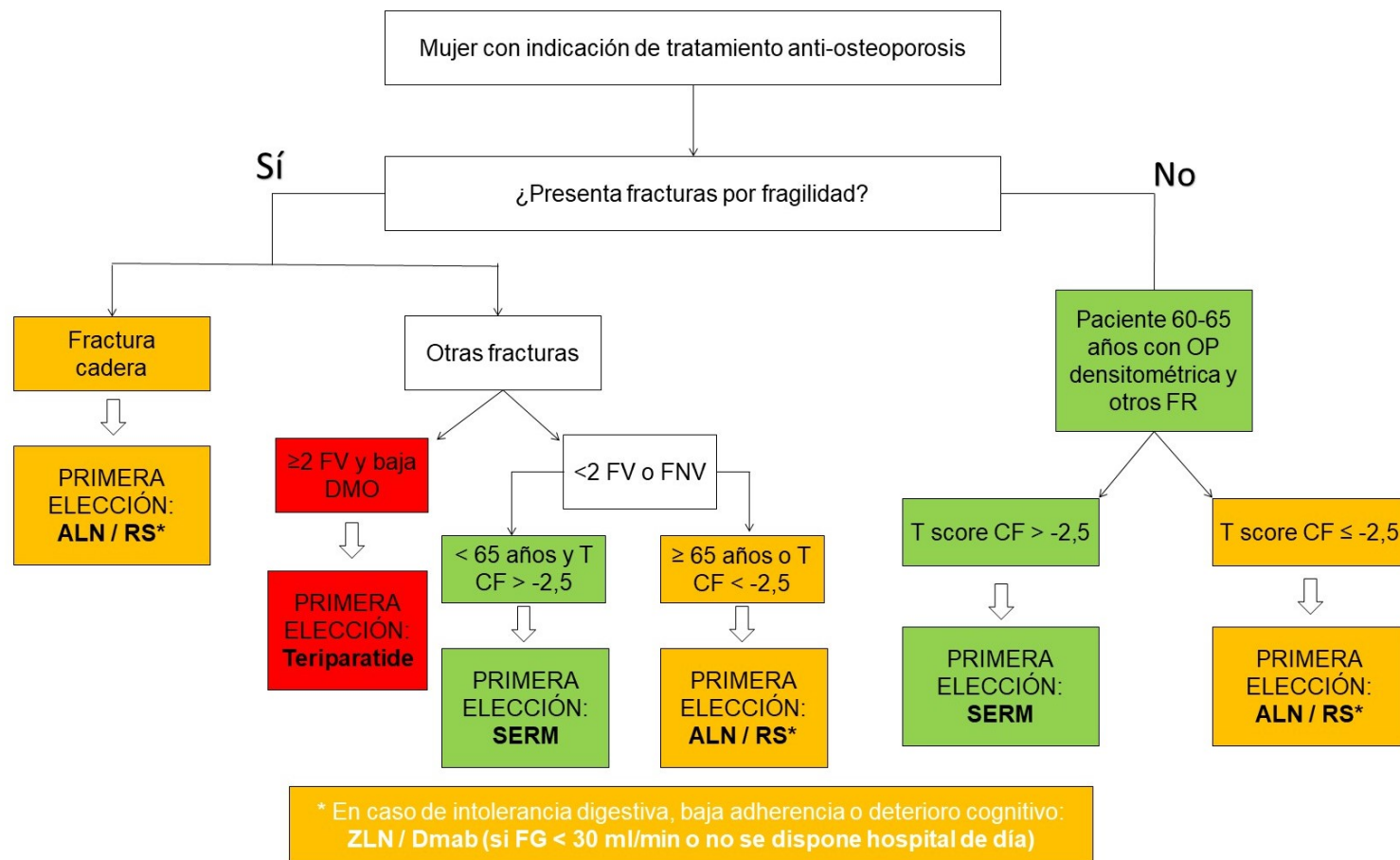
BF, DMAB

Risc molt alt



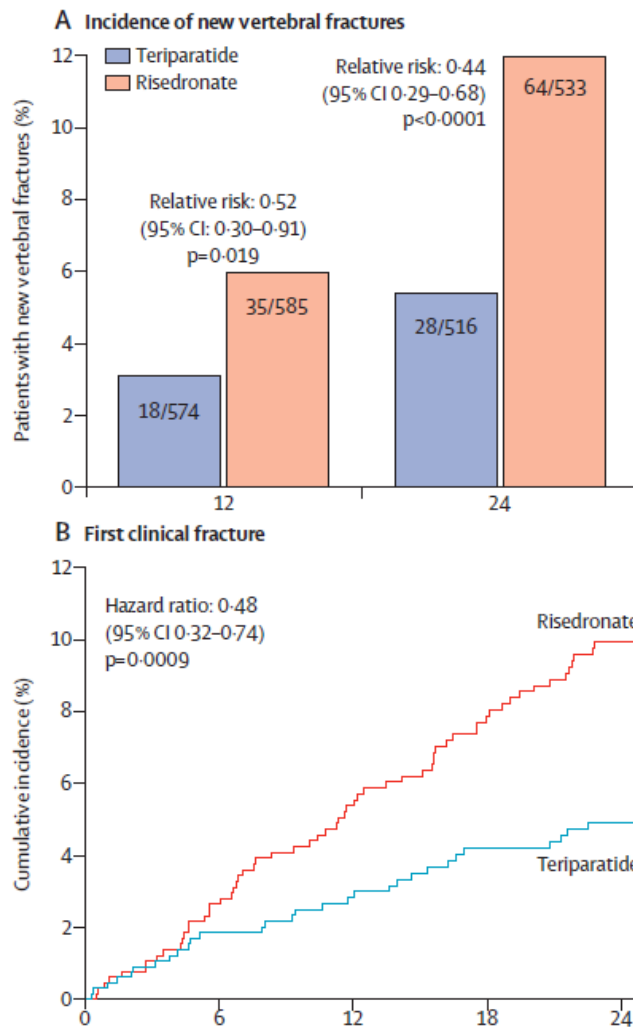
Anabòlics

Com es posicionen les guies?



Nogues. Med Clin 2018;150:479-86

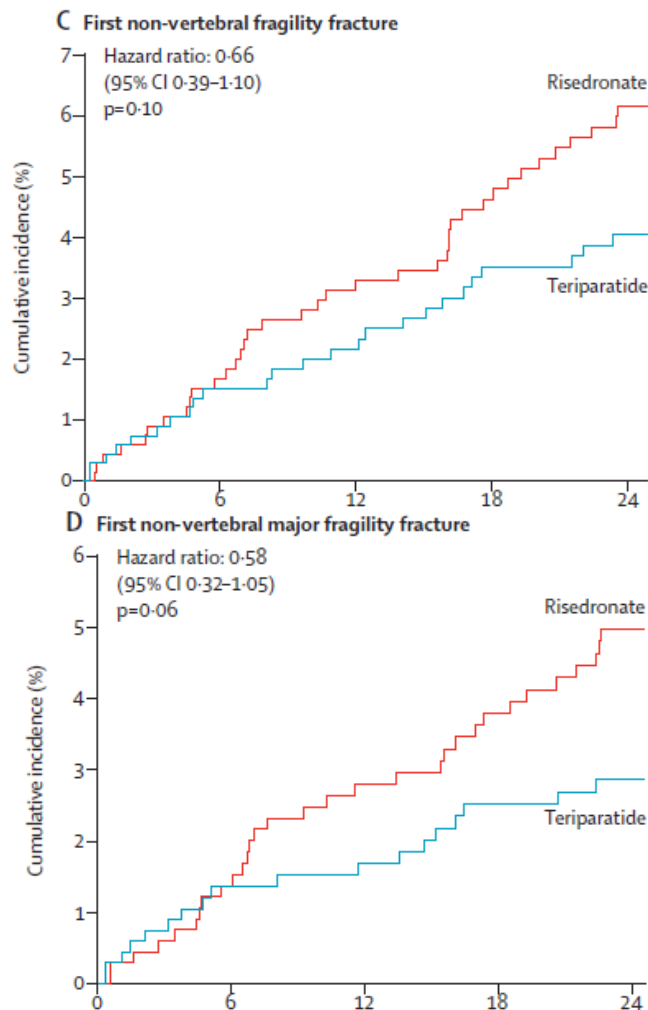
Per què osteoformador?



- VERO trial
- TPTD vs RIS
- N= 1360 patients amb almenys 2 FV moderades o 1 severa i baixa DMO
- End-point primari: noves FV morfomètriques; secundari: noves fractures clíniques
- Edat mitja: 72,1 anys
- Mitja FV prevalents 2,7 (2,1)
- 36,5% FV clínica recent
- 42,8% FNV prèvia

Kendler. Lancet 2018;391:230-40

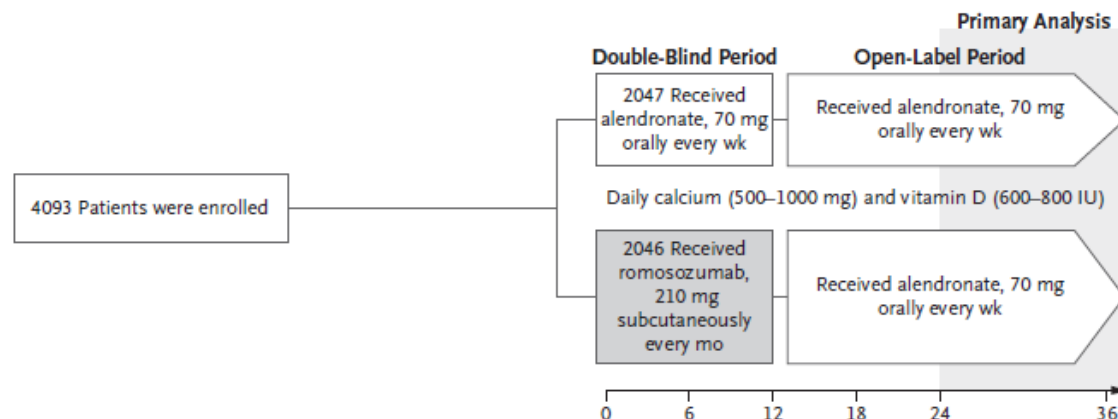
Per què osteoformador?



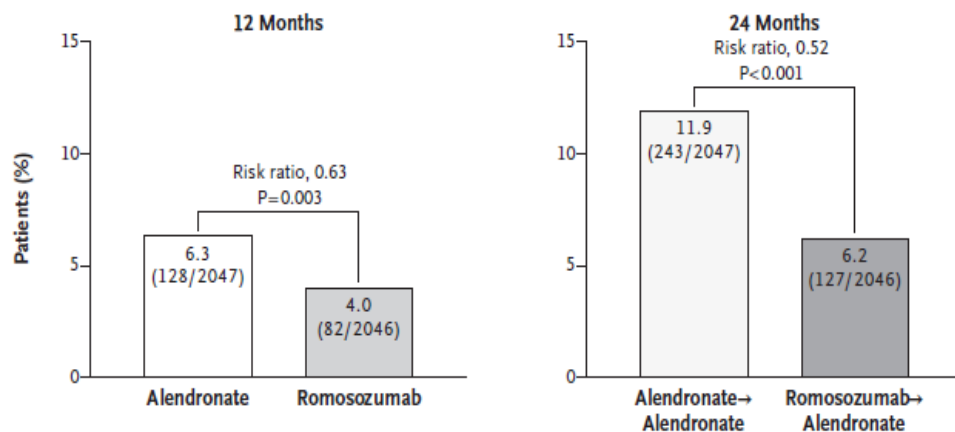
- VERO trial
- TPTD vs RIS
- N= 1360 pacients amb almenys 2 FV moderades o 1 severa i baixa DMO
- End-point primari: noves FV morfomètriques; secundari: noves fractures clíniques
- Edat mitja: 72,1 anys
- Mitja FV prevalents 2,7 (2,1)
- 36,5% FV clínica recent
- 42,8% FNV prèvia

Kendler. Lancet 2018;391:230-40

Per què osteoformador?



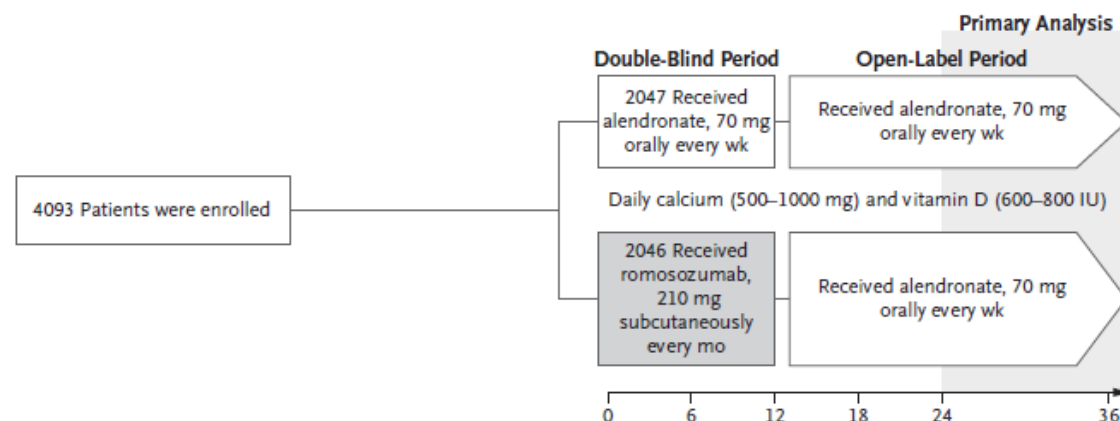
A Incidence of New Vertebral Fracture



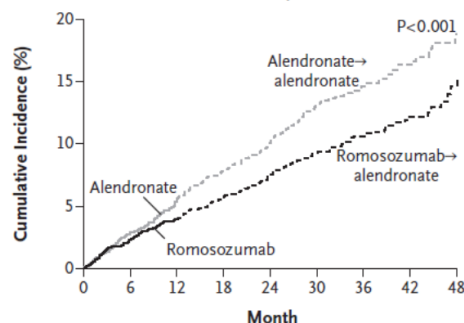
- ARCH trial
- Romosozumab vs ALE
- N= 4093 patients amb OP i almenys 1 FV o Tsc < -2 i FF.
- End-point primari: noves FV i FNV als 24 mesos. Secundaris: canvis DMO i MRO
- Edat mitja: 74,2 anys
- 37,6% FNV prèvia
- 8,7% FF prèvia

Saag et al. N Engl J Med 2017;377:1417-27

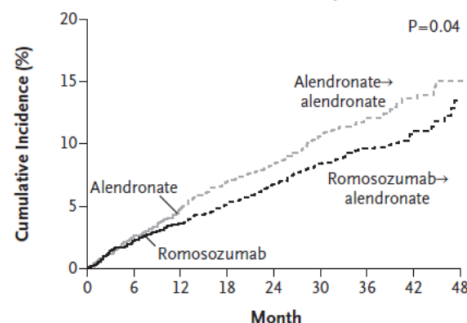
Per què osteoformador?



B First Clinical Fracture in Time-to-Event Analysis



C First Nonvertebral Fracture in Time-to-Event Analysis



- ARCH trial
- Romosozumab vs ALE
- N= 4093 patients amb OP i almenys 1 FV o Tsc < -2 i FF.
- End-point primari: noves FV i FNV als 24 mesos.
Secundaris: canvis DMO i MRO
- Edat mitja: 74,2 anys
- 37,6% FNV prèvia
- 8,7% FF prèvia

Saag et al. *N Engl J Med* 2017;377:1417-27

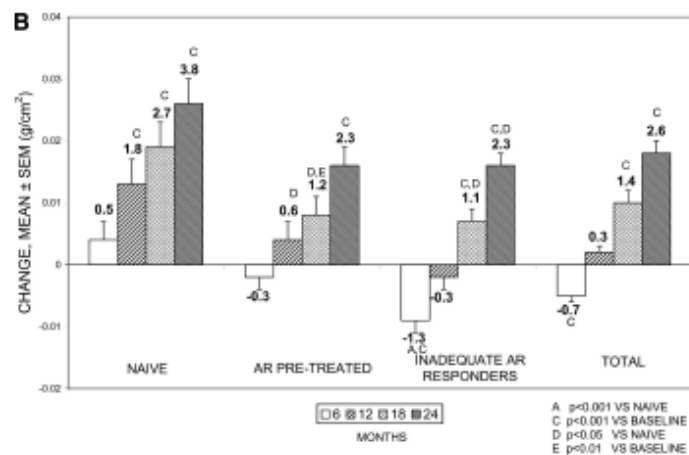
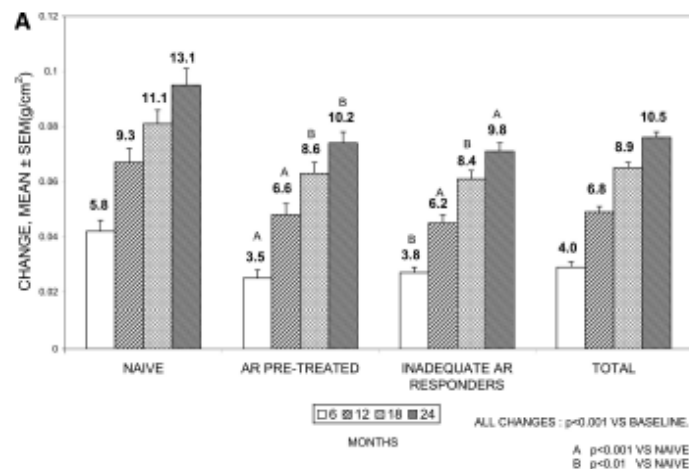
Tractament seqüencial

- Teriparatida: 2 anys
- Romosozumab: 1 any
- Possibles seqüències:
 - Anabòlic → Antiresortiu
 - Antiresortiu → Anabòlic
 - Antiresortiu → Antiresortiu

Tractament seqüencial

- Teriparatida: 2 anys
- Romosozumab: 1 any
- Possibles seqüències:
 - Anabòlic → Antiresortiu
 - Antiresortiu → Anabòlic
 - Antiresortiu → Antiresortiu

Antiresortiu → Teriparatida



- EUROFORS study
- N= 503 dones PM
- Edat mitja: 69 anys
- 17% sense ttm previ
- 27% AR previs
- 56% resposta inadequada a AR
- Objectius: canvis DMO

Obermayer-Pietsch. *J Bone Miner Res* 2008;23:1591–1600

Antiresortiu → Teriparatida

- Fractures clíniques:

Recent bisphosphonate use

Overall

no

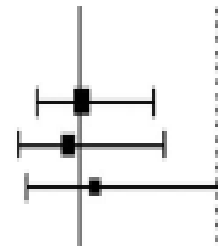
16/414 (4.2)

36/412 (9.5)

yes

14/268 (5.7)

25/268 (10.4)



0.65

0.49 [0.32, 0.76]

0.44 [0.25, 0.80]

0.54 [0.28, 1.04]

- Fractures no vertebrales

Recent bisphosphonate use

Overall

no

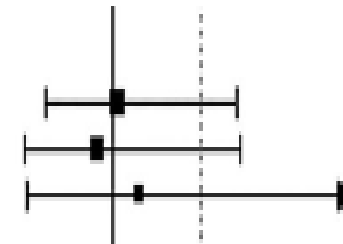
15/414 (4.0)

25/412 (6.6)

yes

10/268 (4.1)

13/268 (5.4)



0.68

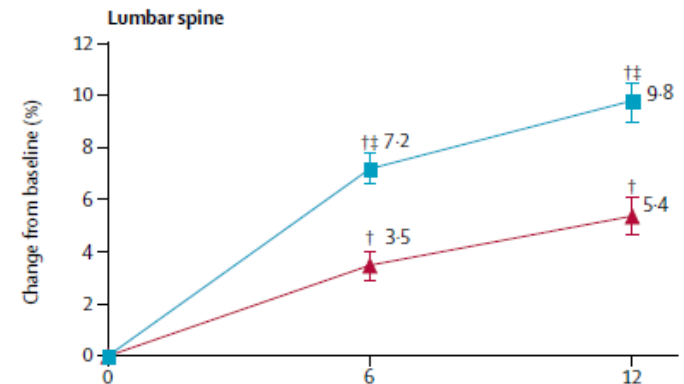
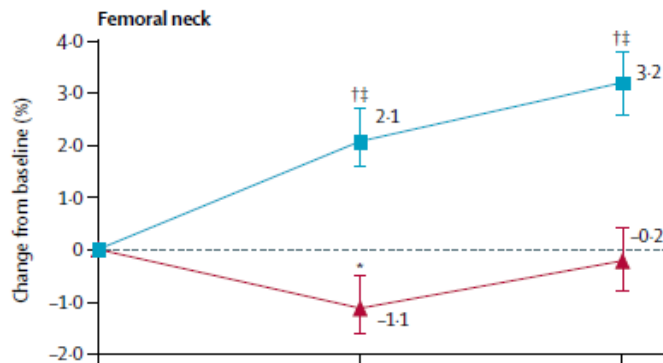
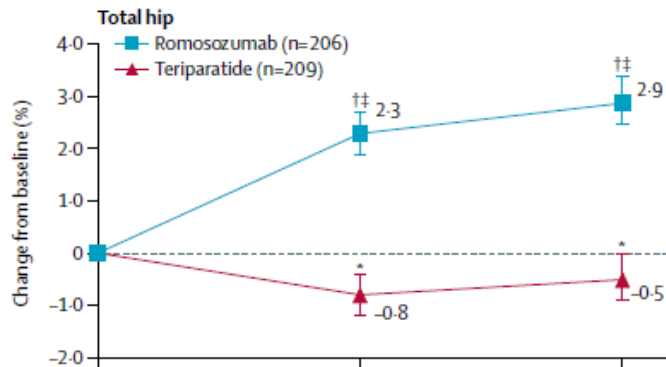
0.68 [0.40, 1.14]

0.60 [0.32, 1.15]

0.76 [0.33, 1.72]

Geusens. *J Bone Miner Res* 2018;33:783-94

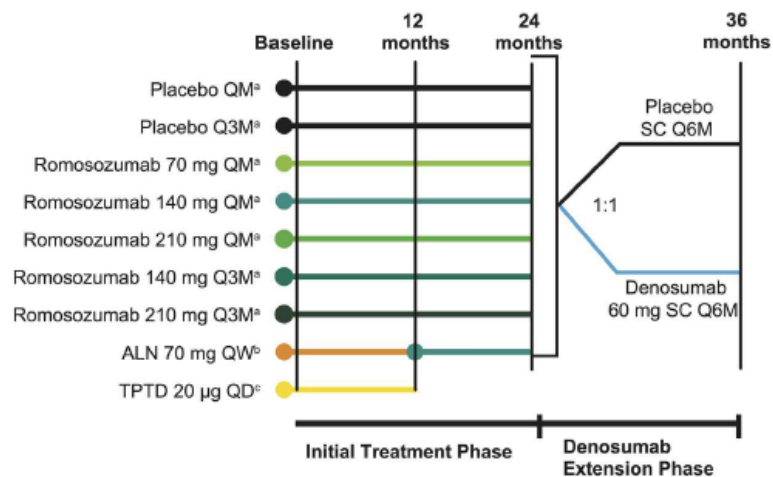
Antiresortiu → Anabòlic



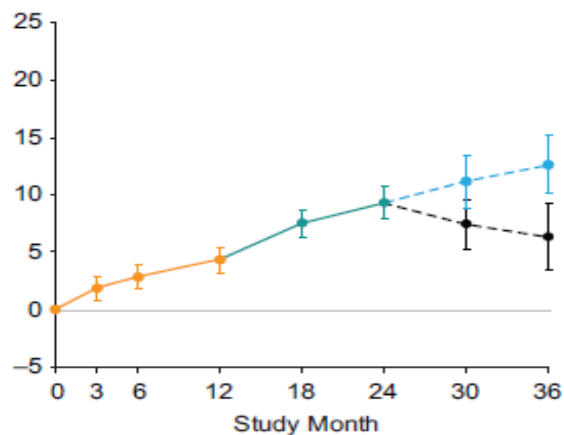
- STRUCTURE study
- N= 436 patients tractades prèviament amb BF
- Romoso vs TPTD 1 any
- Objectiu primari: canvis DMO

Langdahl. Lancet 2017;6736:1-9

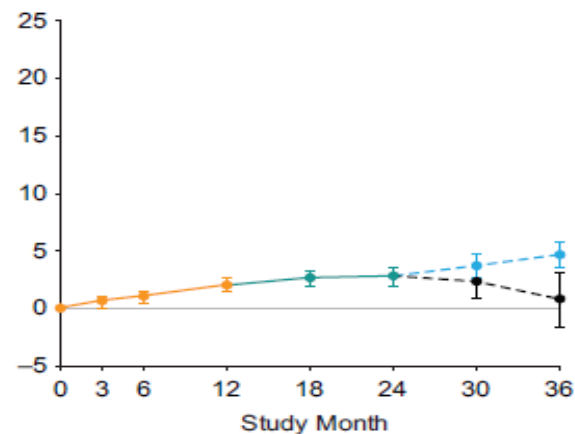
ALE → Romosozumab



B. Lumbar Spine



D. Total Hip



McClung. *J Bone Miner Res* 2018;33:1397-406

Conclusions (I)

- L'**envelliment poblacional** contribueix a que els números absoluts de gent gran amb fractura augmentin.
- La incidència acumulada de fractura de maluc als ≥ 80 anys és del **30%** i la prevalença de Fx vertebral en aquest grup edat del **40%**.
- La fractura perifèrica sempre associada a **caiguda**, però aquest fet encara **més rellevant** en la gent gran.
- Les fractures no succeeixen en tota la gent gran, però els que la presenten han de ser considerats subgrup d'**alt risc**.
- Els fàrmacs emprats semblen **eficaços** i amb el mateix perfil de **seguretat** que en més joves.

Conclusions (II)

- Els agents **anabòlics** (teriparatida i romosozumab) recomanats en pacients amb **molt alt risc** de fractura.
- S'associen a un **major augment de DMO** i un **descens ràpid del risc de fractura**.
- Disposem dades **estudis comparatius amb BF** on demostren major efecte anti-fractura.
- És preferible **iniciar anabòlic**; dubtes sobre seqüència AR → anabòlic (TPTD)

dmartinezl.bcn.ics@gencat.cat
ccarbonell.bcn.ics@gencat.cat
29359jct@comb.cat



@OsteoporosisAP