

Osteoporose 2019

Unter Berücksichtigung der S3-Leitlinie des DVO von 2017

www.dv-osteologie.org

Stephan Scharla

Praxis Bad Reichenhall, Innere Medizin
und Endokrinologie/Diabetologie
& Dozent an der Ludwig Maximilians
Universität München



Interessens-Konflikte

- Beraterhonorare: Fa. Lilly, Fa. Shire, Fa. Stada
- Prüfarzt-Honorare für Durchführung klinischer Studien: Astra-Zenica, Fa. Amgen, Fa. Lilly
- Referentenhonorare: Fa. Amgen, Fa. Astra-Zenica, Fa. Lilly, Fa. Roche, Fa. Shire,
- Reisekosten-Unterstützung: Fa. Amgen, Fa. Lilly, Fa. Shire



Definition der Osteoporose

- **Systemische Skeletterkrankung**, die durch **niedrige Knochenmasse** und eine **mikroarchitektonische Verschlechterung** des Knochengewebes charakterisiert ist, mit einem konsekutiven **Anstieg der Knochenfragilität** und der Neigung zu Frakturen (S3 Leitlinie des Dachverbandes deutschsprachiger osteologischer Fachgesellschaften, DVO).
-
- **Operationale Definition der WHO aus dem Jahr 1994:** Eine Osteoporose liegt dann vor, wenn der Knochenmineralgehalt in einer DXA-Knochendichtemessung an der Lendenwirbelsäule und/oder am proximalen Femur (Gesamtareal oder Schenkelhals) $\leq -2,5$ **Standardabweichungen** vom Mittelwert einer 20-29-jährigen Frau beträgt. Die in Standardabweichungen angegebene Abweichung der Knochendichte von der einer 20 -29-jährigen Frau wird als **T-Score** bezeichnet. Diese Definition kann auf Männer ab dem 50.Lebensjahr übertragen werden.



Gesteigerter Knochenabbau führt zur Durchlöcherung der Knochenbälkchen

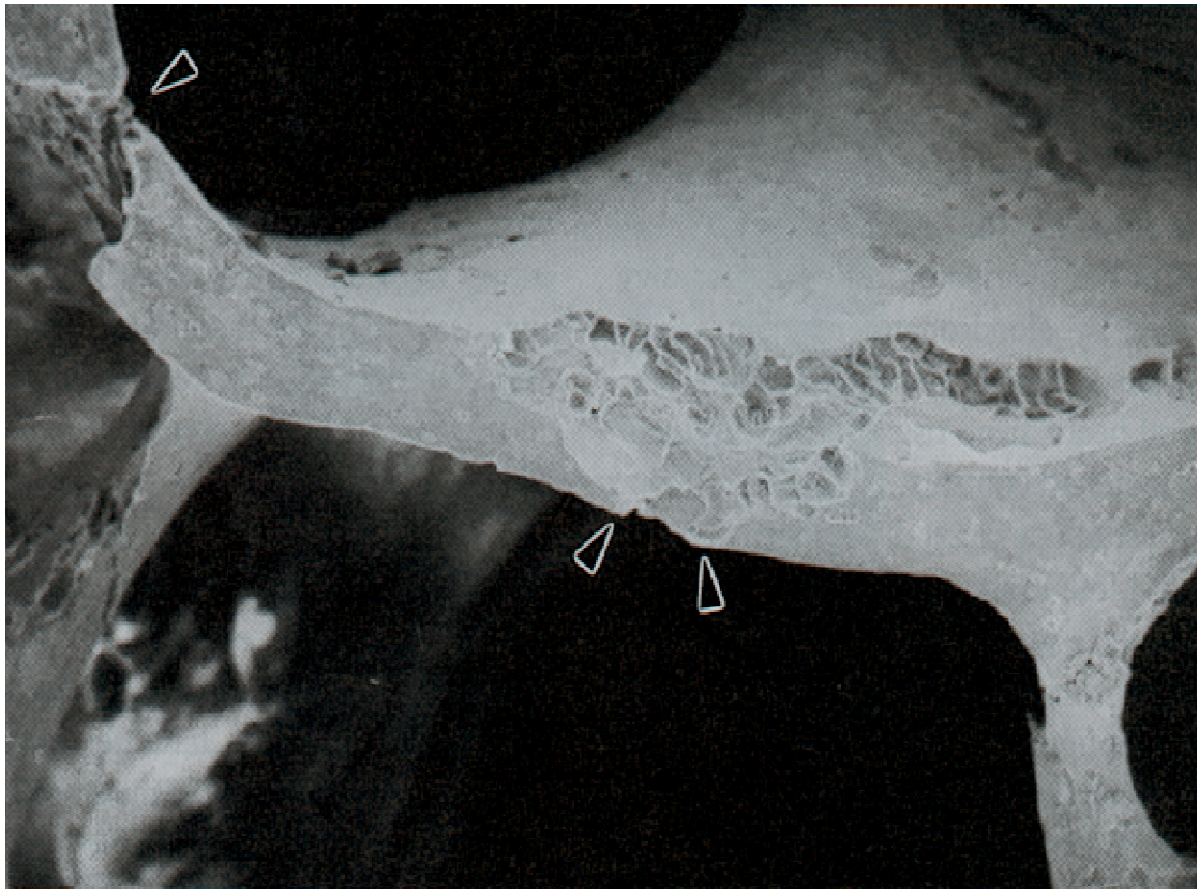
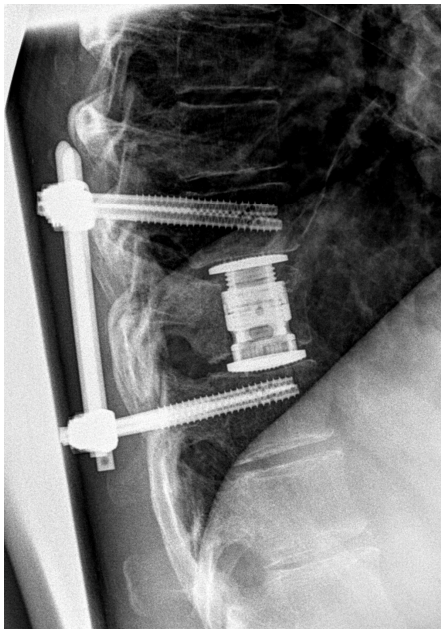


Bild aus : Seibel, Robins, Bilezikian. Bone and Cartilage Metabolism. Academic Press 1999



Frakturen als Folge der Osteoporose

Indikation zur Diagnostik !



Vorerkrankungen/Risikofaktoren als Indikation zur Diagnostik (Frauen ab 60, Männer ab 70)

Endokrinologische Erkrankungen (Kapitel 5.2.1)

Cushing-Syndrom und subklinischer Hyperkortisolismus (Kapitel 5.2.1.1)

Primärer Hyperparathyreoidismus (Kapitel 5.2.1.2)

Wachstumshormonmangel bei Hypophyseninsuffizienz (Kapitel 5.2.1.3)

Männlicher Hypogonadismus (Kapitel 5.2.1.4)

Subklinische und manifeste Hyperthyreose (Kapitel 5.2.1.5)

Diabetes mellitus Typ 1 (Kapitel 5.2.1.6)

Diabetes mellitus Typ 2 (Kapitel 5.2.1.7)

Rheumatologische Erkrankungen (Kapitel 5.2.2)

Rheumatoide Arthritis (Kapitel 5.2.2.1)

Spondylitis ankylosans (Kapitel 5.2.2.2)

Systemischer Lupus Erythematoses (Kapitel 5.2.2.3)

Gastroenterologische Erkrankungen (Kapitel 5.2.3)

Zöliakie (Kapitel 5.2.3.1)

B-II-Magenresektion oder Gastrektomie (Kapitel 5.2.3.2)

Neurologische/Psychiatrische Erkrankungen (Kapitel 5.2.4)

Epilepsie und Antiepileptika (Kapitel 5.2.4.1)

Schizophrenie (Kapitel 5.2.4.2)

Apoplektischer Insult (Kapitel 5.2.4.3)

Alzheimer Erkrankung (Kapitel 5.2.4.4)

Morbus Parkinson (Kapitel 5.2.4.5)

Depression (Kapitel 5.2.4.6)



Vorerkrankungen/Risikofaktoren als Indikation zur Diagnostik

Andere Erkrankungen (Kapitel 5.2.5)

Herzinsuffizienz (Kapitel 5.2.5.1)

Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (Kapitel 5.2.5.2)

Alkohol und alkoholische Lebererkrankung (Kapitel 5.2.5.3)

Anorexia nervosa (Kapitel 5.1.10)

Rauchen und chronisch obstruktive Atemwegserkrankung (COPD) (Kapitel 5.1.10)

Frakturrisiken durch eine medikamentöse Therapie (Kapitel 5.3)

Hormonablative Therapie, männlicher Hypogonadismus anderer Ursache (Kapitel 5.3.1)

Aromatasehemmer (Kapitel 5.3.2)

Eine bestehende oder geplante Therapie mit Glukokortikoiden $\geq 2,5$ mg

Prednisolonäquivalent über mehr als 3 Monate (Kapitel 5.3.3)

Hochdosierte Glukokortikoide inhalativ (Kapitel 5.3.3)

Therapie mit Thiazolidindionen (Glitazonen) (Kapitel 5.3.4)

Medikamente, die Stürze begünstigen (Kapitel 5.3.5)

Antidepressiva (Kapitel 5.3.6)

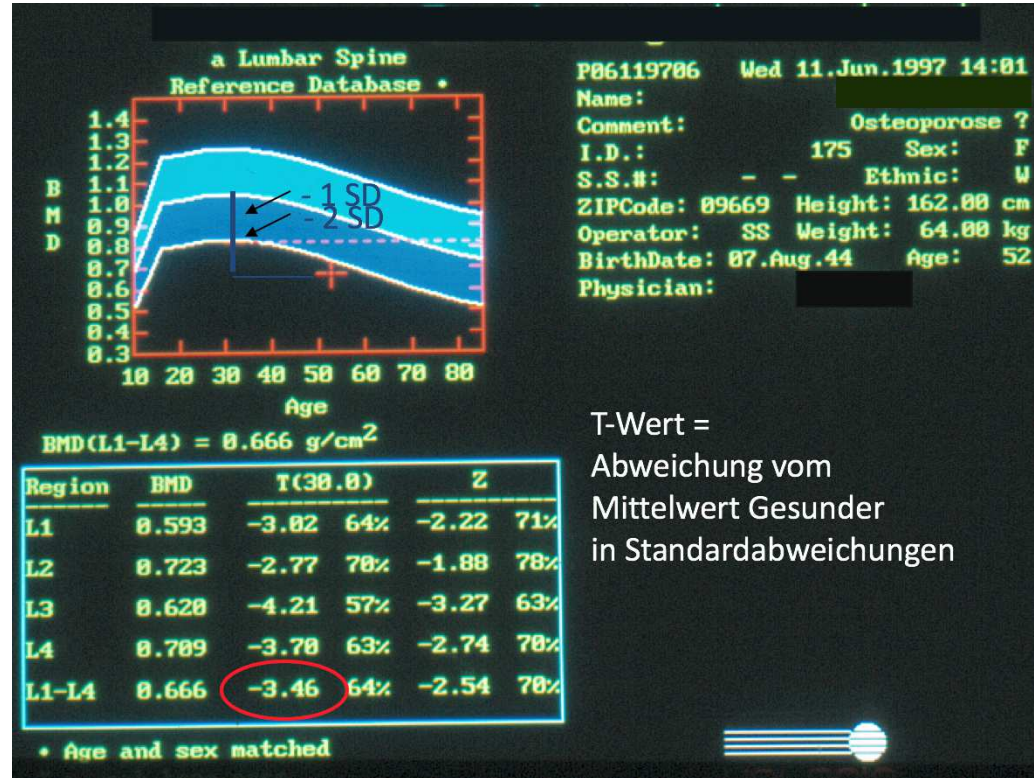
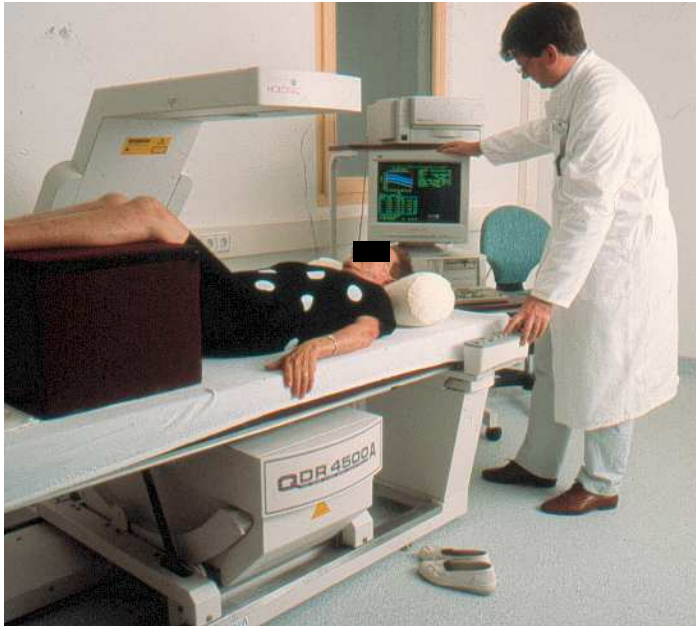
Antiepileptika (Kapitel 5.2.4.1)

Opioide (Kapitel 5.3.8)

Protonenpumpenhemmer bei chronischer Einnahme (Kapitel 5.3.9)

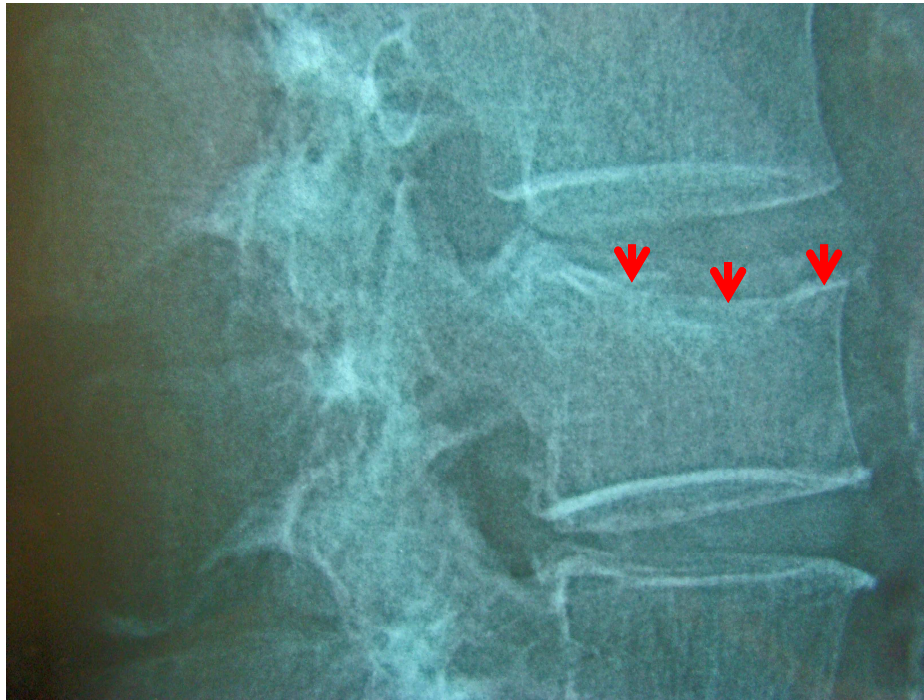


Knochendichtemessung DXA=empfohlener Standard



Bildgebung

- Konventionelles Röntgenbild nach wie vor an 1. Stelle

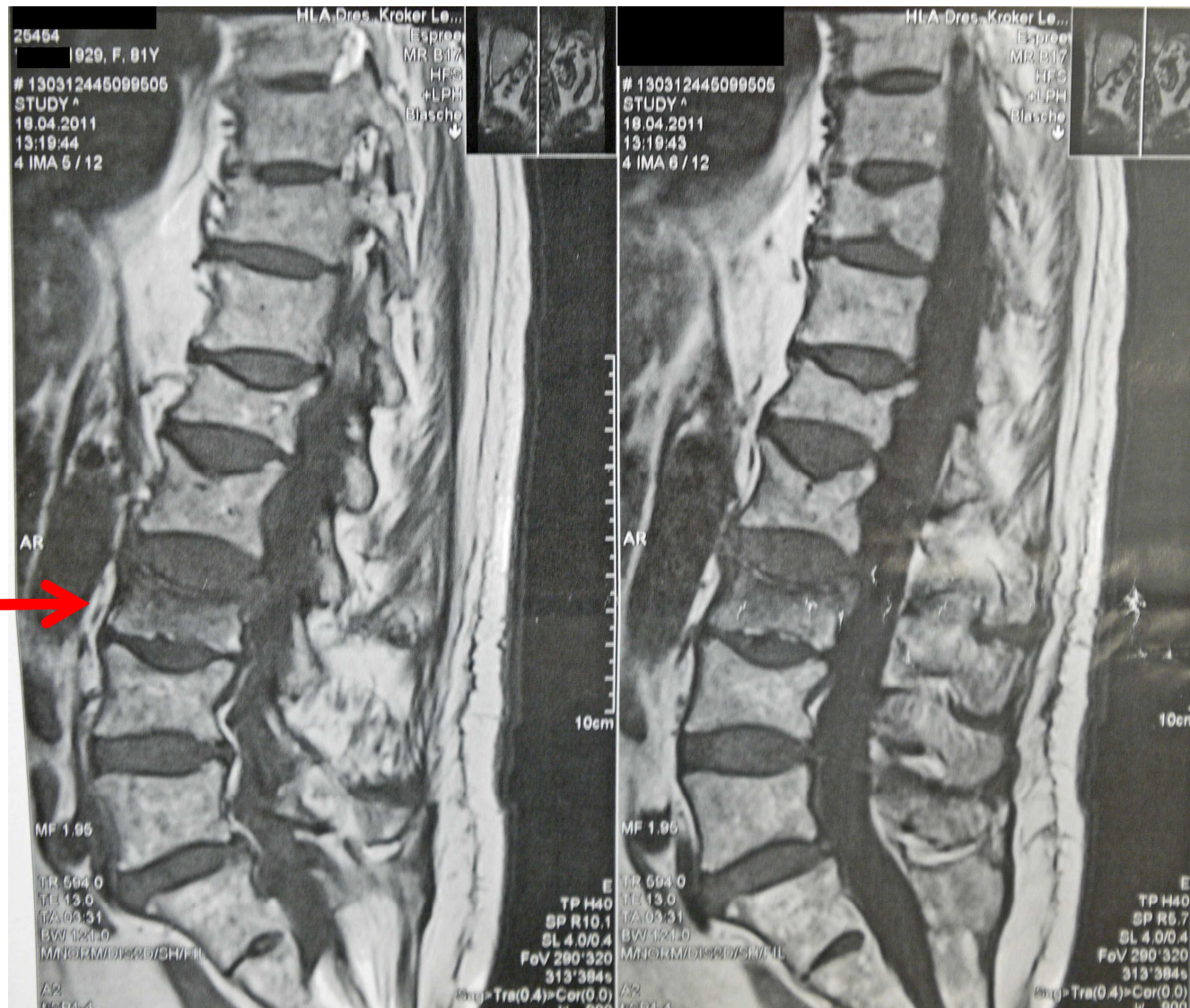


Semiquantitative Einteilung der Wirbelfrakturen nach Genant:

Wirbelkörper -Fraktur	Höhenminderung gegenüber den übrigen Wirbeln	
Grad 0	< 20 %	Keine Fraktur
Grad 1	20 – 25 %	Milde Fraktur
Grad 2	25-40 %	Mäßige Fraktur
Grad 3	> 40 %	Schwere Fraktur



Kernspin-Tomographie (MRT) zur Erkennung frischer Frakturen



Labordiagnostik

Laborparameter	Wichtige damit verbundene Fragestellungen
Serum -Kalzium	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Primärer Hyperparathyreoidismus oder andere Ursache der Hyperkalzämie ↓ z.B sekundärer Hyperparathyreoidismus, Malabsorption, ↓ Hypokalzämie als Kontraindikation für mehrere Osteoporosemedikamente
Serum -Phosphat	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Niereninsuffizienz ↑ sekundärer renaler Hyperparathyreoidismus ↓ Malabsorption, Phosphatdiabetes
Alkalische Phosphatase	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Osteomalazie, prim .Hyperpara. ↓ Hypophosphatasie
Gamma-GT	Diff-Diagnostik einer hepatisch bedingten Osteomalazie
Kreatinin-Clearance, GFR	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Renale Osteopathie ↓ GFR : Kontraindikation für mehrere Osteoporose-Medikamente



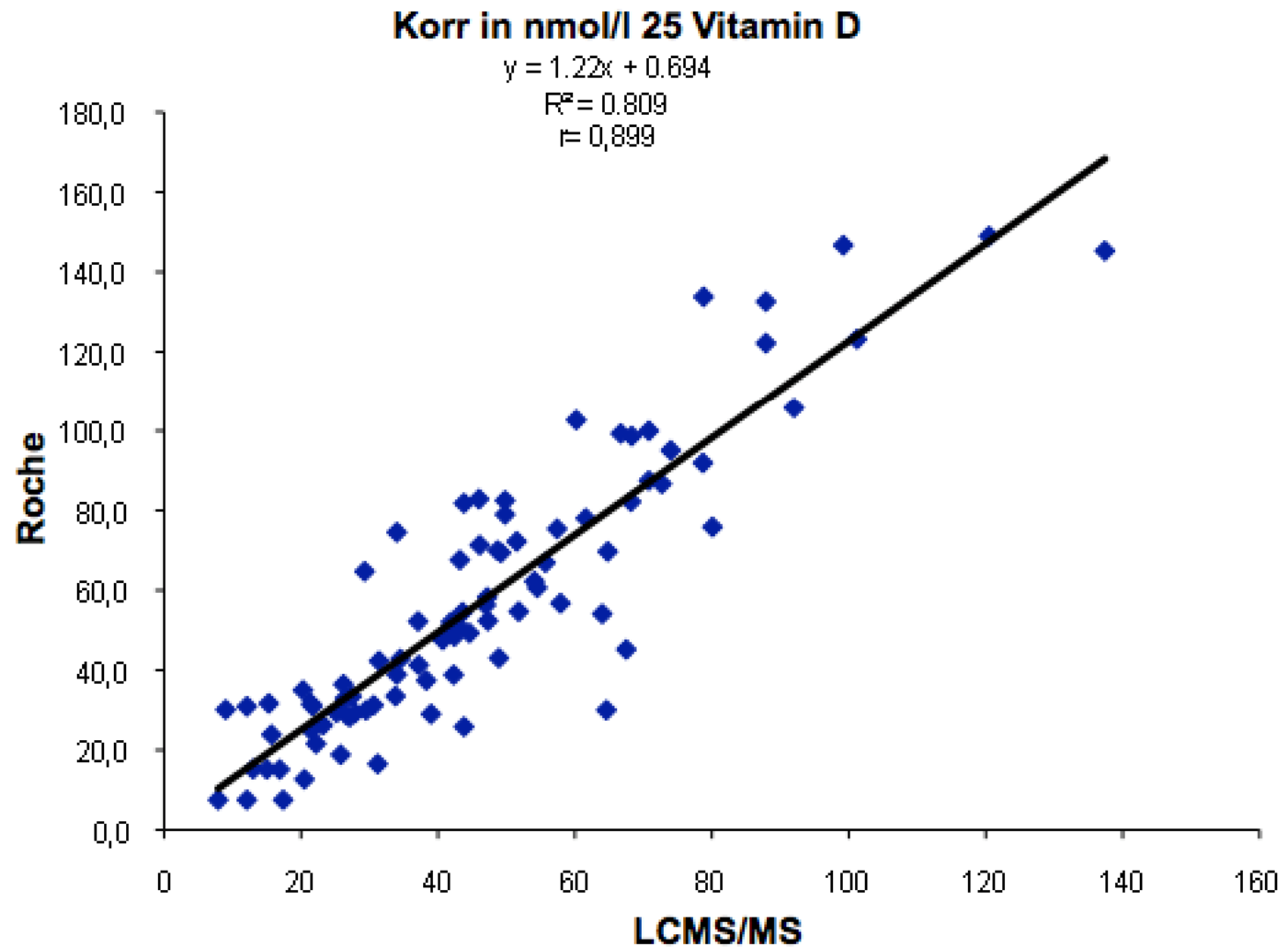
Labordiagnostik

Laborparameter	Wichtige damit verbundene Fragestellungen
BSG/CRP	Hinweis auf entzündlich rheumatische Erkrankungen/ Malignie Erkrankungen
Blutbild	Hinweis auf Entzündung/hämatologische Erkrankungen
TSH	TSH < 0,3 mU/l (endogen oder medikamentös induziert) über längere Zeit: Risiko für Osteoporose/Frakturen
Serum –natrium (optional)	↓ : erhöhtes Risiko für Frakturen
Serum Eiweiss-Elpho evtl. mit Immunfixation (optional)	Hinweis auf MGUS oder Plasmozytom
Optional: Testosteron bei Männern	Abklärung Hypogonadismus
Optional: 25-OH-Vitamin D	Vitamin D-Mangel, Osteomalazie
Optional in Einzelfällen: Knochenumbau-marker (inkonsistente Daten beim Mann)	Hohe Umbaumarker: Erhöhtes Frakturrisiko



Übereinstimmung verschiedener Messverfahren

Aus:
Scharla:
Poster
Endokrinologie-
Kongress (DGE)
2016



Prophylaxe

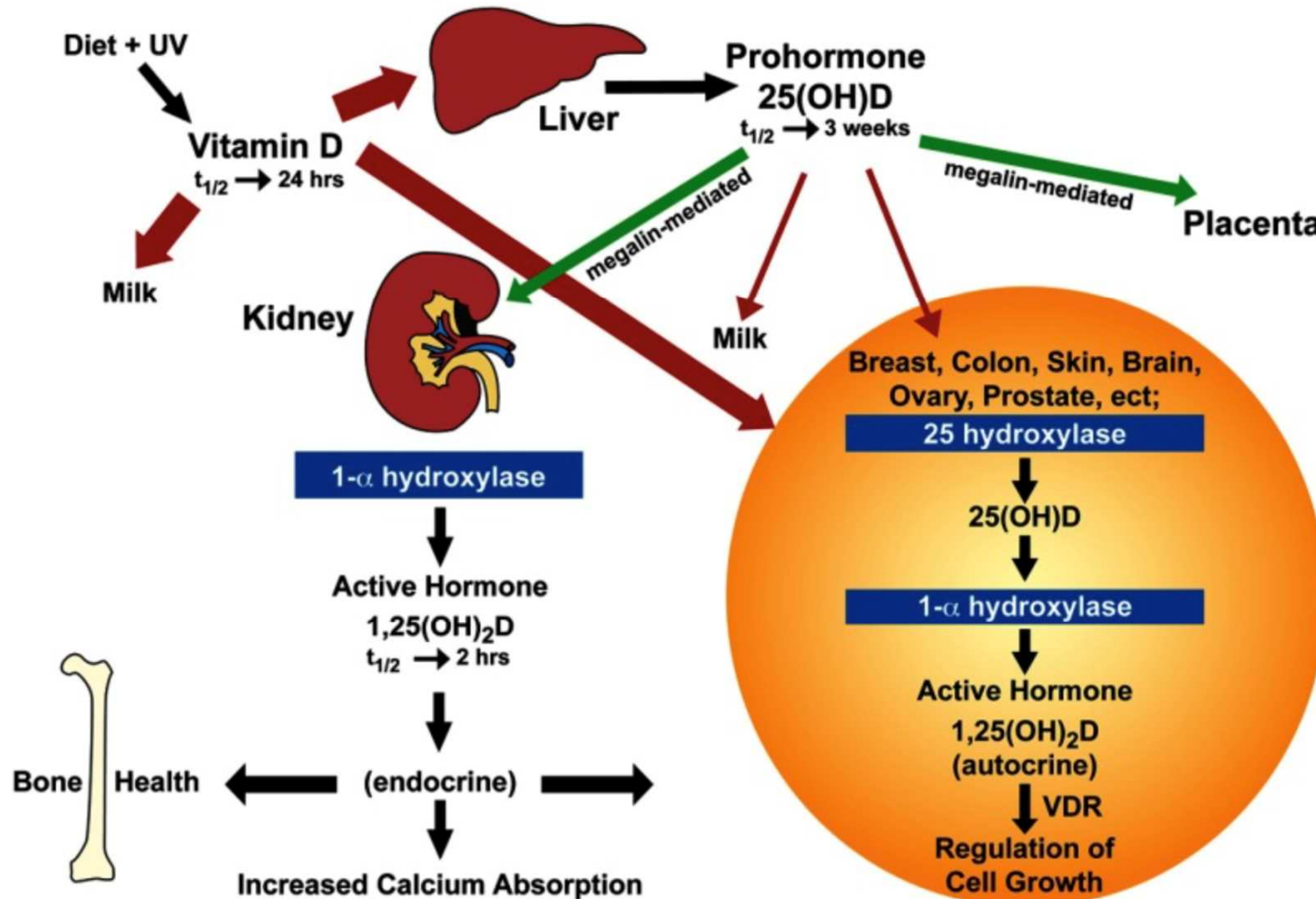
- Vermeidung Untergewicht (BMI < 20 kg/m²)
- Senioren: Vorbeugung gegen Sarkopenie: ausreichende Eiweisszufuhr
- Angepasste körperliche Aktivität/Sturzprophylaxe
- Ausreichende Calciumzufuhr, bevorzugt mit Ernährung
- Nikotin vermeiden
- Sonnenlichtexposition
falls unzureichend: 800 - 1000 IE Vitamin D tgl oral bei Sturz/Fraktur-Risiko



Vitamin-D Stoffwechsel und Kinetik

Hollis u.Wagner JCEM 2013;98:4619

Vitamin D and Tissue Homeostasis



Pharmakokinetik: Einmalige Gabe von 100 000 IE Vitamin D

Heaney et al. Am J Clin Nutr 2008;87:1738-42

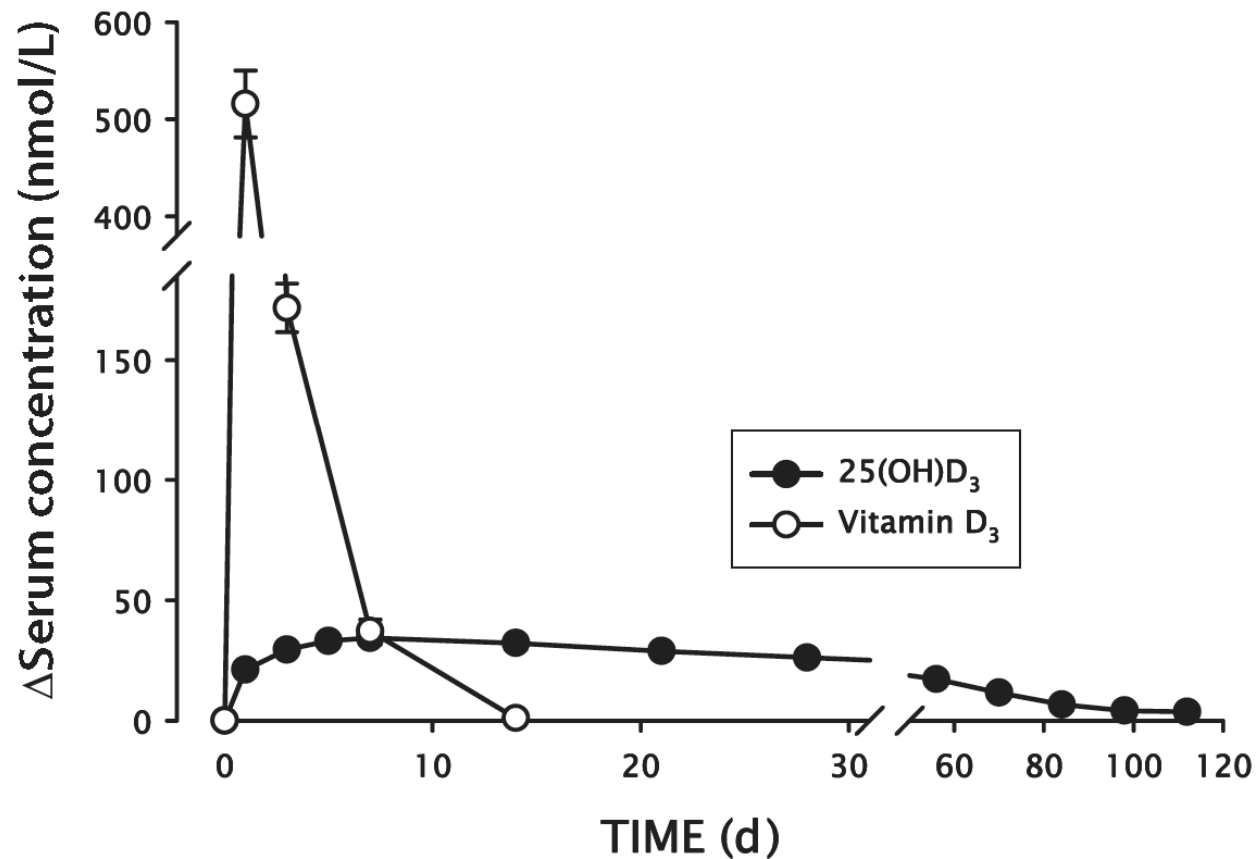
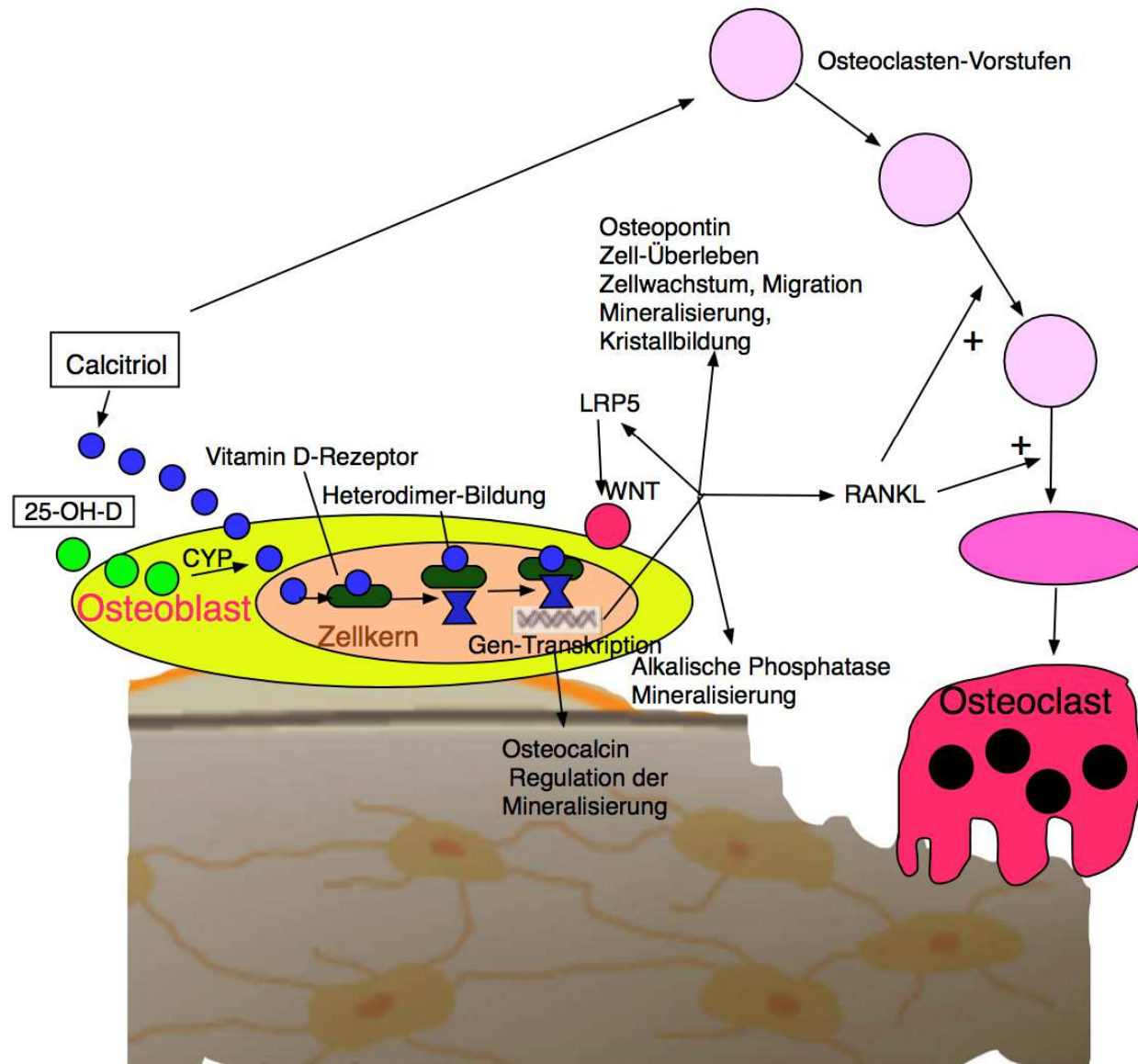


FIGURE 1. Time course of the rise from baseline of serum vitamin D₃ and 25-hydroxyvitamin D₃ for study A (23) after a single oral dose of 100 000 IU cholecalciferol to 30 healthy adults of both sexes. Baseline serum vitamin D₃ was 5.1 ± 1.3 nmol/L, and baseline 25-hydroxyvitamin D₃ was 67.6 ± 3.5 nmol/L.



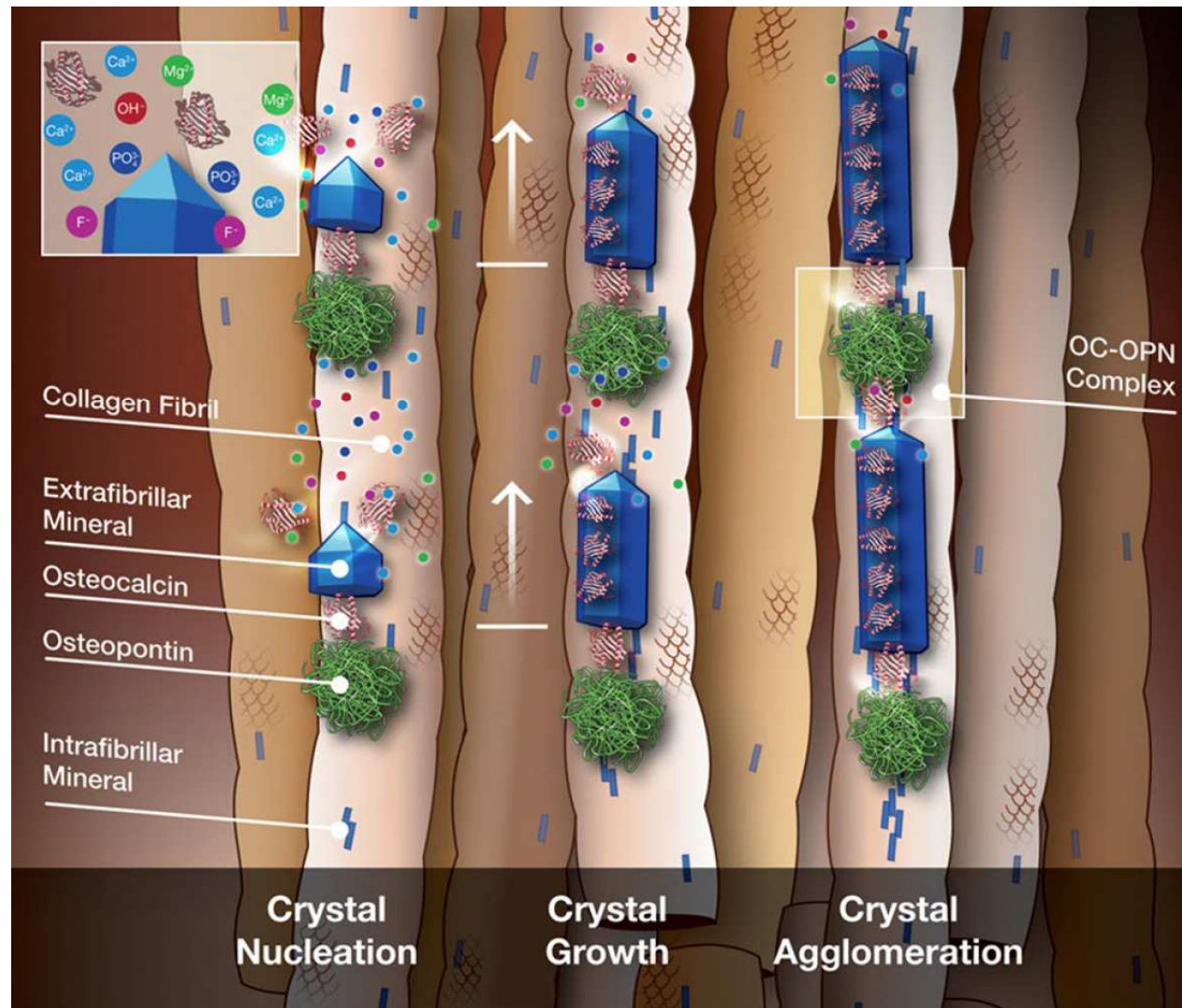
Effekte von Vitamin D auf die Knochenzellen

Nach: Haussler et al. Calcif Tissue Int 2013;92:77



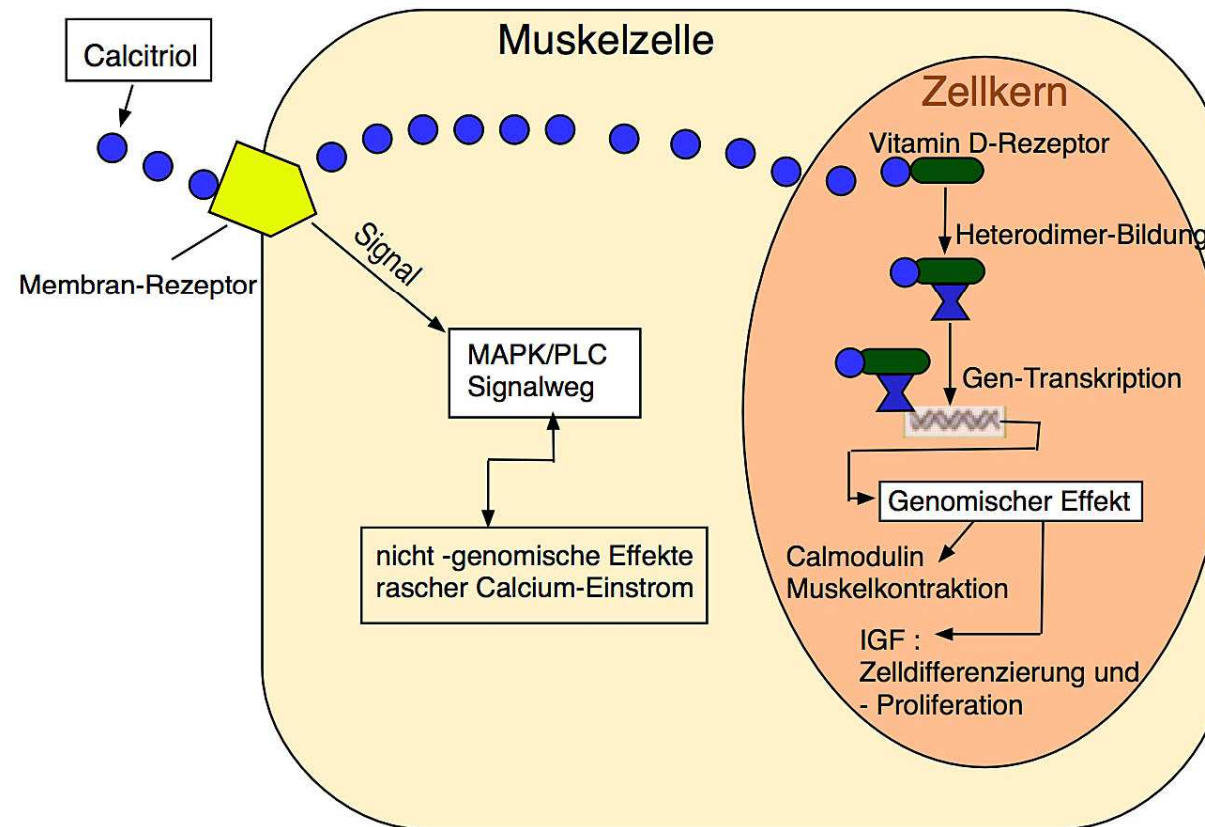
Rolle von Osteopontin und Osteocalcin bei der Knochenmineralisierung

Poundarik et al. SCIENTIFIC REPORTS | (2018) 8:1191 | DOI:10.1038/s41598-018-19253-w



Vitamin D und Myoblast

Halfon et al. BioMed Research International 2015;Article ID 953241



Klassische Vitamin D-Mangelkrankheit

Bild
freundlicherweise
überlassen von
Heide Siggelkow



Dank Rachitis-Prophylaxe bei Säuglingen/Kleinkindern heute sehr selten !

Osteomalazie bei schwerem Vitamin D-Mangel



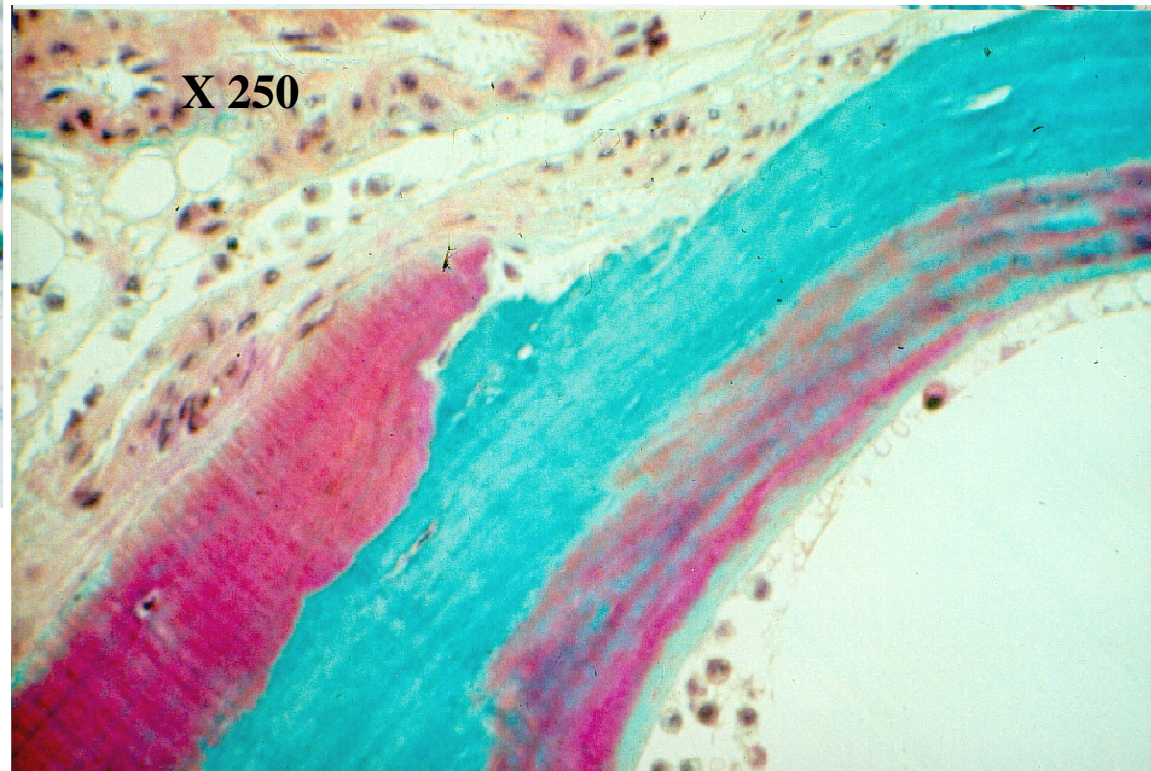
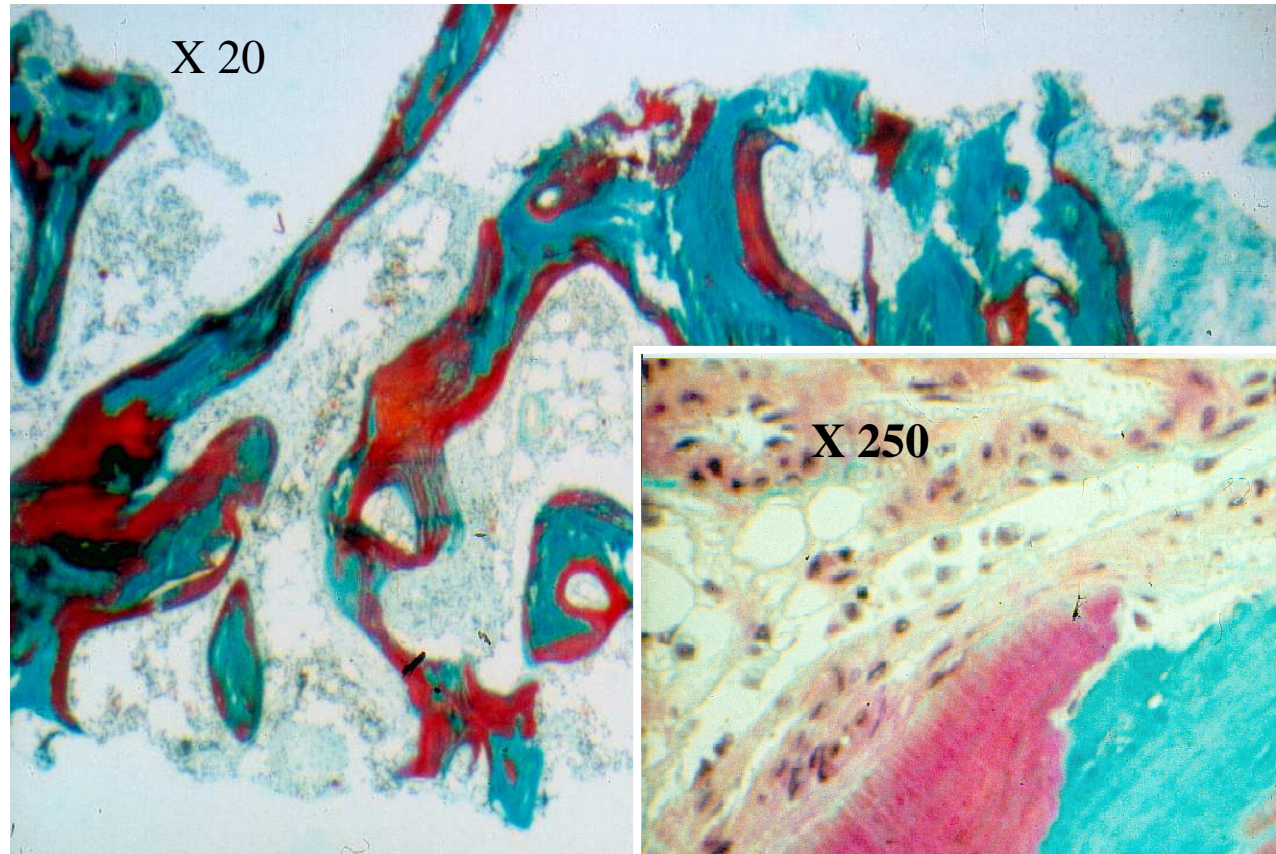
Typische Frakturen
Muskelschwäche, Watschelgang
Hypocalciämie, sek. Hyperpara

Aus: Scharla et al. Osteologie 1994; 3:134-137



Looser Zone bei P. mit Sprue

Osteomalazie bei intestinaler Malabsorption (unentkalkt, Methylmetacrylat, Goldner-Färbung)



Die Bilder wurden
freundlicherweise
von Prof. Schulz, Gießen, überlassen



Aus dem Oskar-Helenen-Heim für Heilung und Erziehung gebrechlicher Kinder in Berlin-Zehlendorf.

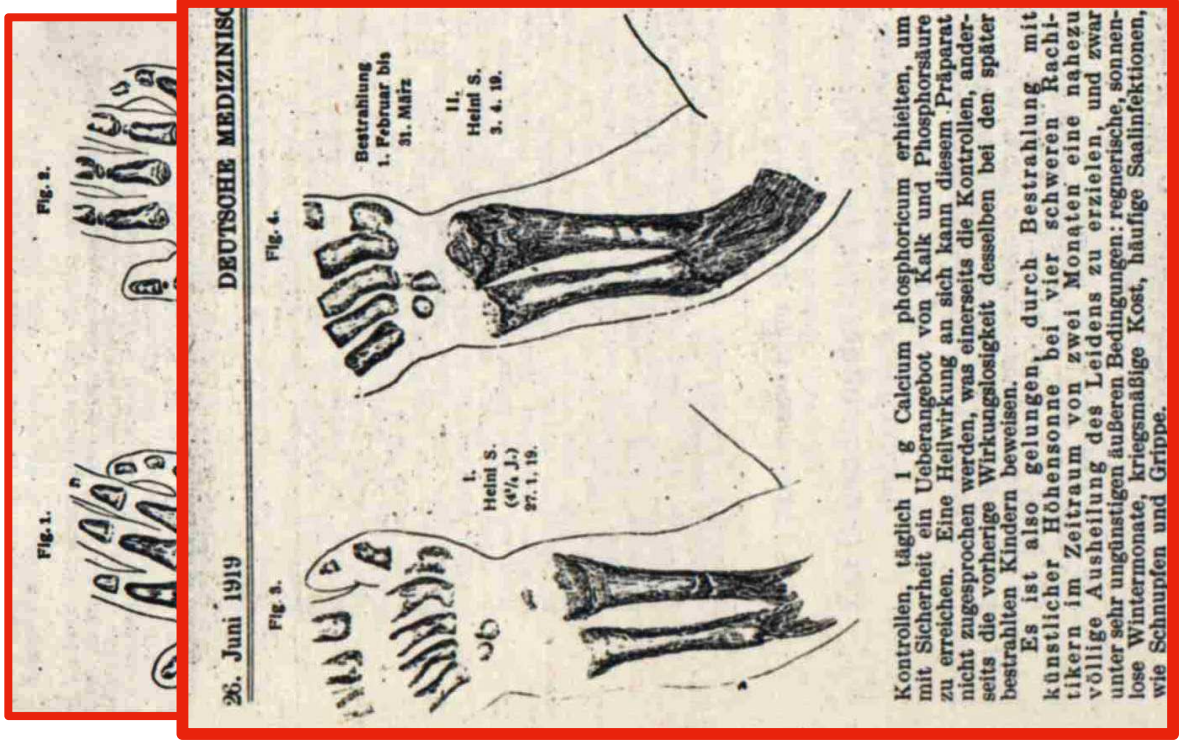
(Direktor und Leitender Arzt Prof. Biesalski.)

Heilung von Rachitis durch künstliche Höhengsonne.

Von Dr. K. Huldshinsky, Assistent der Anstalt.

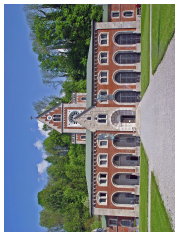
Die bekanntesten Behandlungsmethoden der Rachitis bestehen einerseits in der medikamentösen Therapie, hierzu gehört in erster Linie der Phosphorlebertran, andererseits in der diätetischen, der Zuführung frischer pflanzlicher und tierischer Kost, und endlich in der Licht-, Luft- und Bäderbehandlung. Alle diese Methoden führen, jede für sich oder kombiniert, in kürzerer oder längerer Zeit zum Ziele. Die Schwierigkeit besteht nur in ihrer Anwendungsmöglichkeit. Lebertran ist zurzeit teuer und schwer zu beschaffen, die Ernährung leidet gerade unter dem Mangel an frischen Gemüsen und Fleisch, Luft und Licht sind in der Großstadt nur während der Sommerzeit in einigermaßen brauchbarer Form vorhanden, und der Aufenthalt am Meere, im Wald und Gebirge ist nur für einen ganz beschränkten Kreis der Bevölkerung erreichbar.

Es muß daher das Bestreben dahin gehen, die obenerwähnten Heilfaktoren durch solche zu ersetzen, denen diese Mängel nicht anhaften. Ich habe darum den Versuch gemacht, die Strahlen der Quarzquecksilberlampe (künstliche Höhengsonne) in bezug auf ihre Wirkung auf die Rachitis zu untersuchen.



Kontrollen, täglich 1 g Calcium phosphoricum erhielten, um mit Sicherheit ein Ueberangebot von Kalk und Phosphorsäure zu erreichen. Eine Heilwirkung an sich kann diesem Präparat nicht zugesprochen werden, was einerseits die Kontrollen, andererseits die vorherige Wirkungslosigkeit desselben bei den später bestrahlten Kindern beweisen.

Es ist also gelungen, durch Bestrahlung mit künstlicher Höhengsonne bei vier schweren Rachitikern im Zeitraum von zwei Monaten eine nahezu völlige Ausheilung des Leidens zu erzielen, und zwar unter sehr ungünstigen äußeren Bedingungen: regnerische, sonnenlose Wintermonate, kriegsmaßige Kost, häufige Saalinfektionen, wie Schnupfen und Grippe.



Medikamentöse Therapie der Osteomalazie

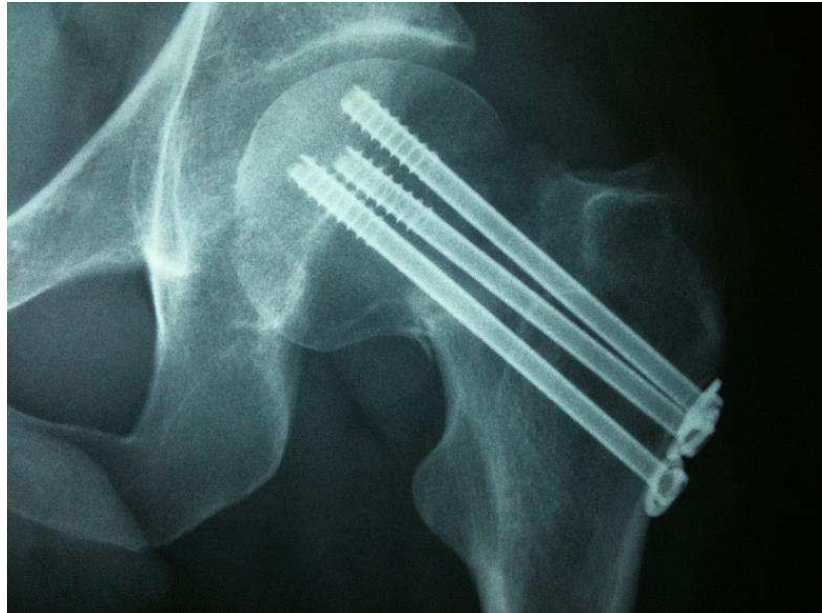
Tab. 5 Vitamin-D-Therapie

Dosierung	Anwendung
800–1000 IE/Tag oral	Osteoporoseprävention
800–2000 IE/Tag oral	Leichter bis mäßiger Vitamin-D-Mangel bei Osteoporose
Für 4–6 Wochen 5000–7000 IE/Tag oder 40.000 IE/Woche; nach 4–6 Wochen 20.000 IE/Woche; im Weiteren Dosierung nach Laborparametern einstellen (Kalzium, alkalische Phosphatase, Parathormon, 25-Hydroxyvitamin D)	Osteomalazie
10.000 IE alle 4 Wochen i. m.	Malabsorption
0,5–1,0 µg 1,25-Dihydroxyvitamin D (Calcitriol) pro Tag	Eingeschränkte Nierenfunktion



Scharla S. (2019) Osteomalazie. In: Lehnert H. (eds) DGIM Innere Medizin. Springer Reference Medizin. Springer, Berlin, Heidelberg

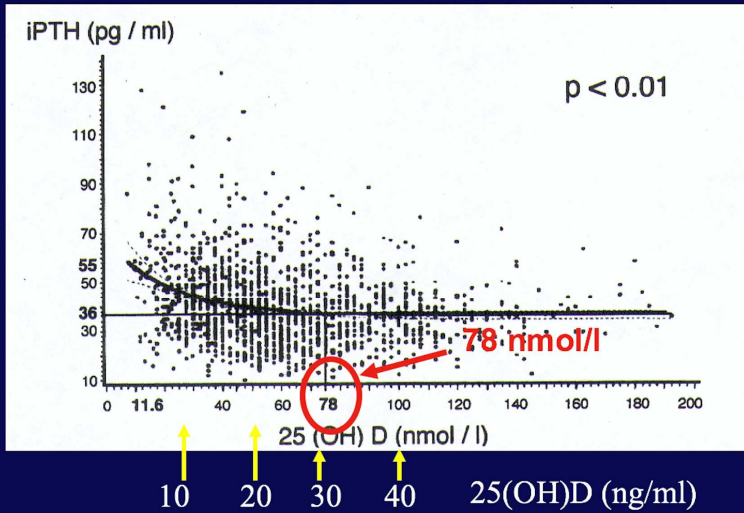
Vitamin D zur Behandlung der Osteoporose und zur Senkung des Frakturrisikos



PD Dr. S. Scharla, Internist und
Endokrinologe/Diabetologe, Bad
Reichenhall

Bereits latenter Vitamin D-Mangel führt zu einem sekundären Parathormonanstieg
Chapuy et al. Osteoporosis Int 1997;7:439-443

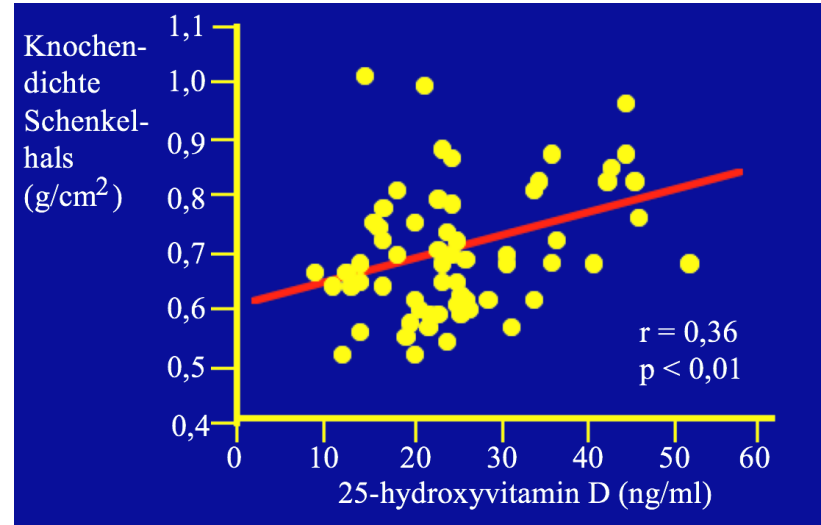
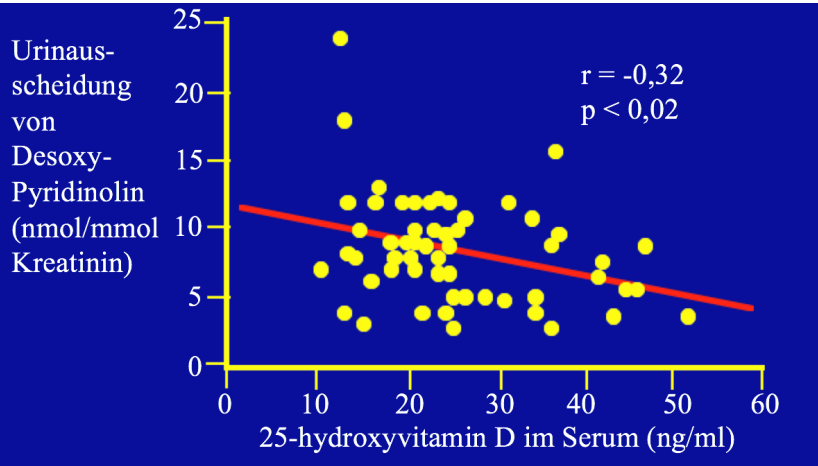
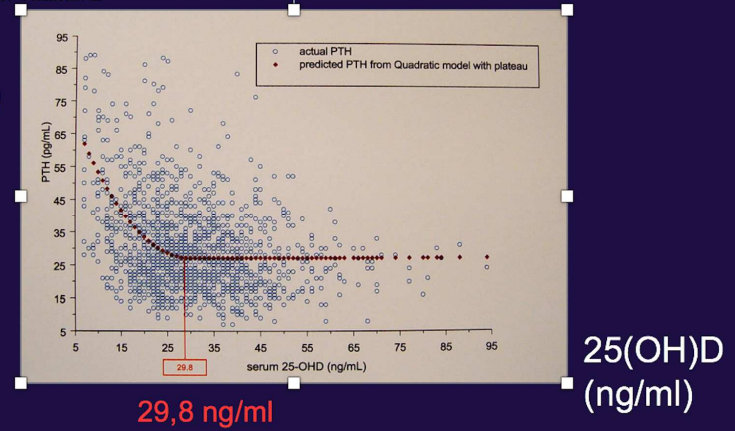
PTH



Holick et al. Osteoporosis Int. 2005;16(supplement 3):S27 (abstract P137)

Studienpopulation: 1536 postmenopausale Frauen mit Osteoporose (mittleres Alter 71 Jahre), die eine Osteoporosetherapie erhalten
Faktoren, die einen Vitamin D-Mangel vorhersagen:
 Alter > 80 Jahre, Vitamin D-supplementation < 400 IE tgl., Nicht-Caucasische Rasse, Bewegungsmangel, niedriger Ausbildungsstatus, fehlende ärztliche Beratung bezüglich Vitamin D

PTH (pg/ml)



Scharla et al. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1996;104:289

PD Dr. S. Scharla, Internist und
 Endokrinologe/Diabetologe, Bad
 Reichenhall



Vitamin D₃ and Calcium to Prevent Hip Fractures in Elderly Women

Women NEJM 1992

Marie C. Chapuy, Ph.D., Monique E. Arlot, M.D., François Duboeuf, Ph.D., Jacqueline Brun, M.S., Brigitte Crouzet, M.S., Simone Arnaud, M.S., Pierre D. Delmas, M.D., and Pierre J. Meunier, M.D.

Intervention: 1200 mg Calcium (als Tricalciumphosphat)
Vitamin D3 800 IE tgl.

Table 1. Base-Line Characteristics of the Elderly Women Assigned to Receive Vitamin D₃ and Calcium or to Receive Placebo.*

CHARACTERISTIC	VITAMIN D ₃ - CALCIUM (N = 1634)	PLACEBO (N = 1636)	P VALUE
Age (yr)	84±6	84±6	NS
Weight (kg)	56±12	56±12	NS
Height (cm)	153±7	154±8	0.003
Dietary calcium intake (mg/day)	511±172	514±158	NS
Fallers (%)†	12	14	NS

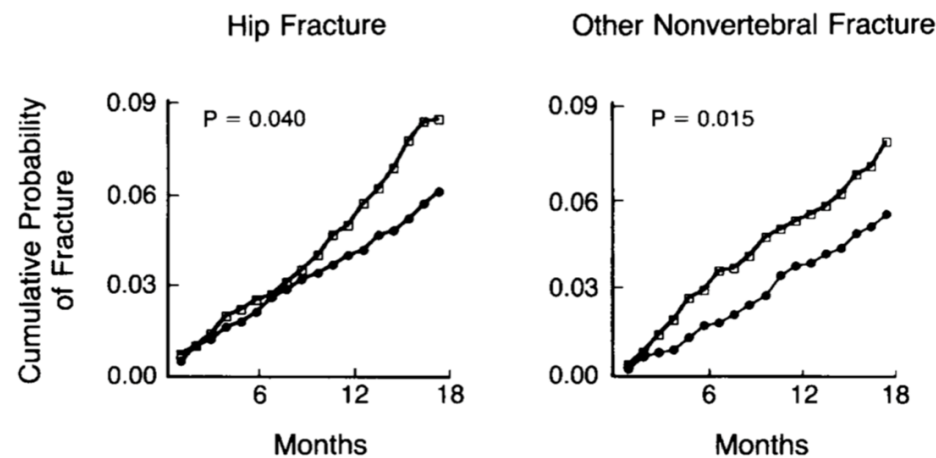


Figure 1. Cumulative Probability of Hip Fracture and Other Nonvertebral Fracture in the Placebo Group (□—□) and the Group Treated with Vitamin D₃ and Calcium (●—●), Estimated by the Life-Table Method and Based on the Length of Time to the First Fracture.

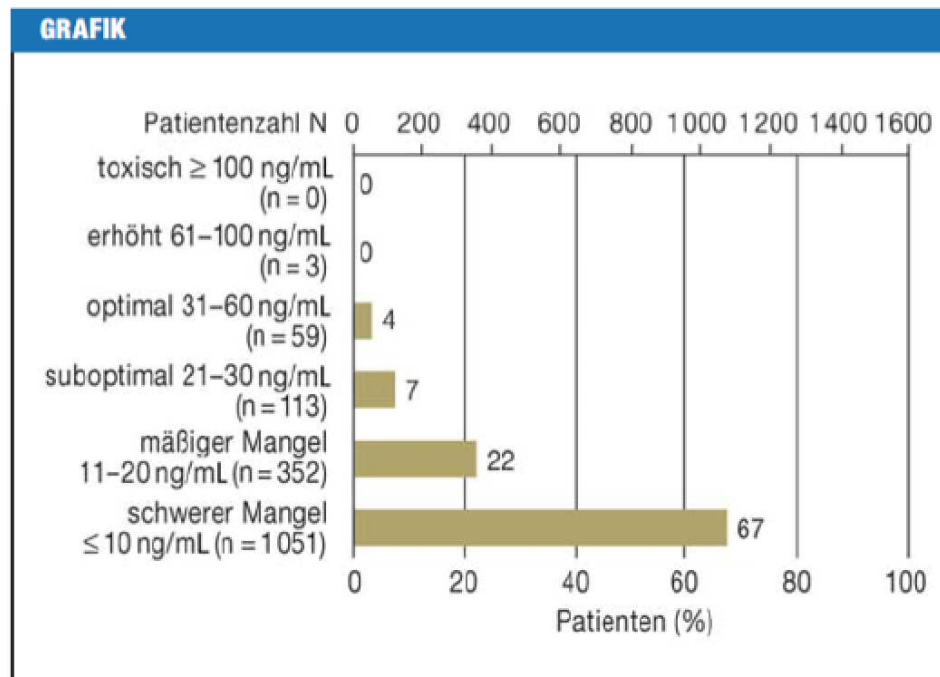


Vitamin D-Mangel/Osteomalazie häufiges Problem in der Geriatrie

Problemgruppe immobile geriatrische Menschen

Vitamin D-Mangel in einer geriatrischen Rehabilitationsklinik

Schilling, Stefan Dtsch Ärzteblatt 2012;109:33-38



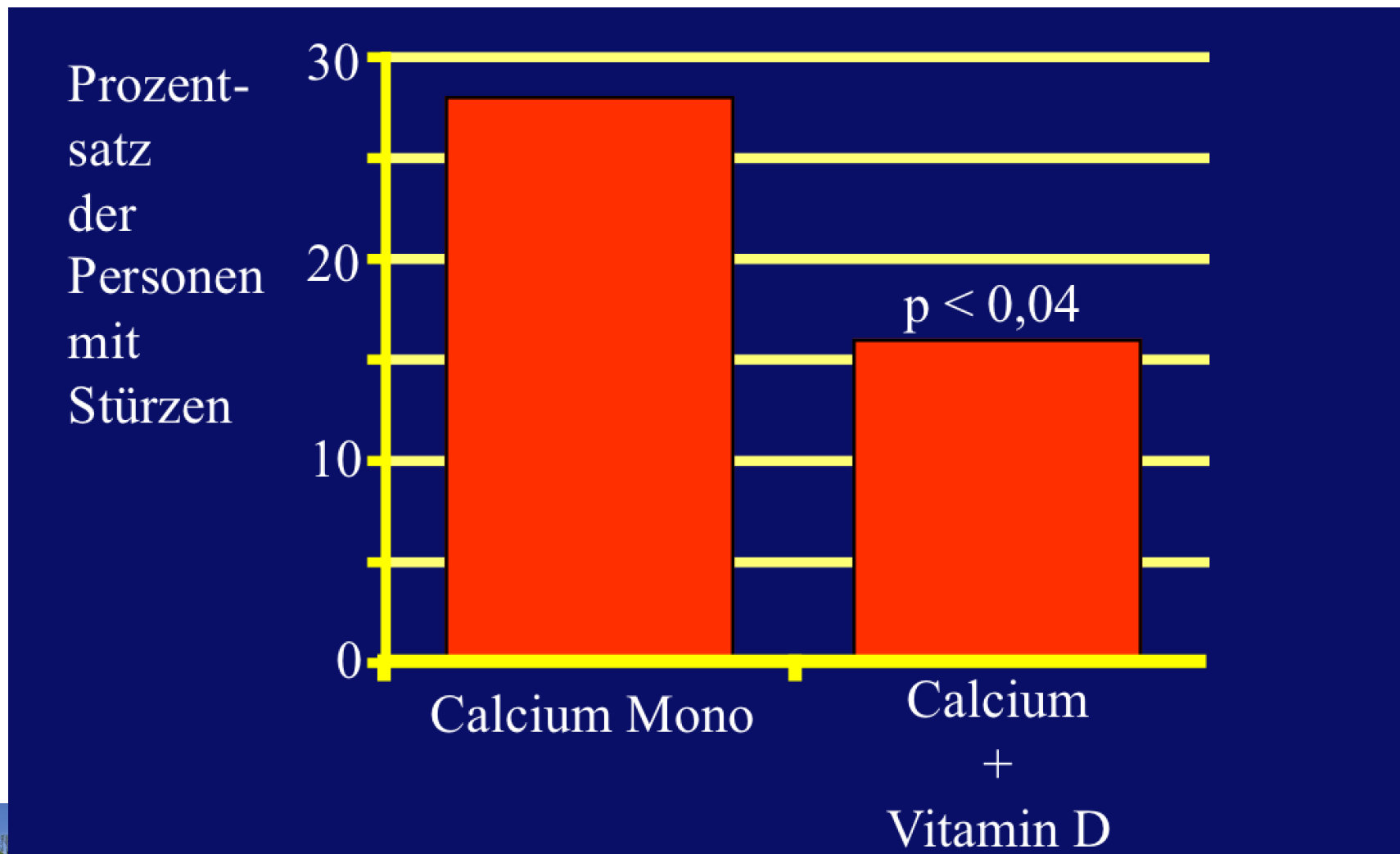
Mehr als 1/3 der P. hatten eine histologisch nachgewiesene Osteomalazie

Aaron e al. The Lancet 1974;i:229-233



25-OH-Vitamin-D-Spiegel

Supplementation mit Vitamin D senkt die Sturzrate bei älteren Menschen mit Vitamin D –Insuffizienz
Pfeifer et al. J Bone Miner Res 2000;15:1113



Kein Effekt von Vitamin D auch in höherer Dosierung bei jüngeren postmenopausalen Frauen

Treatment of Vitamin D Insufficiency in Postmenopausal Women A Randomized Clinical Trial

Karen E. Hansen, MD, MS¹; R. Erin Johnson, BS^{1,2}; Kaitlin R. Chambers, BS¹; Michael G. Johnson, MS¹; Christina C. Lemon, MS, RD, CD¹; Tien Nguyen Thuy Vo, MS³; Sheeva Marvdashti, BS¹

[\[+\] Author Affiliations](#)

JAMA Intern Med. 2015;175(10):1612-1621. doi:10.1001/jamainternmed.2015.3874.

Text Size: **A** A A

final visit was completed on August 8, 2014. A total of 230 postmenopausal women 75 years or younger with baseline 25(OH)D levels of 14 through 27 ng/mL and no osteoporosis were studied.

Interventions Three arms included daily white and twice monthly yellow placebo (n=76), daily 800 IU vitamin D₃ and twice monthly yellow placebo (n=75), and daily white placebo and twice monthly 50,000 IU vitamin D₃ (n=79). The high-dose vitamin D regimen achieved and maintained 25(OH)D levels ≥ 30 ng/mL.



Figure 2. Serum 25-Hydroxyvitamin D (25[OH]D) Levels by Treatment Assignment

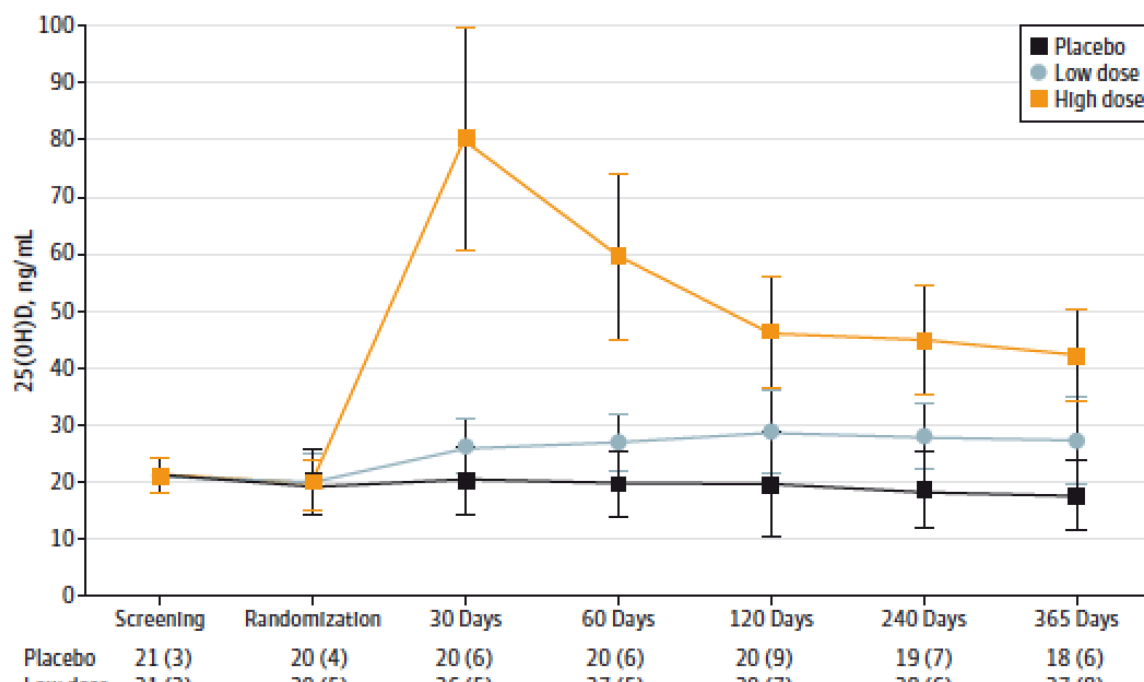


Table 2. One-Year Changes in Muscle Outcomes

Measure	Placebo (n = 73 of 76)	Low-Dose Cholecalciferol (n = 73 of 75)	High-Dose Cholecalciferol (n = 74 of 79)	Mean (95% CI) ^a		
				High vs Low	High vs Placebo	Low vs Placebo
Timed Up and Go Test						
Baseline, mean (SD)	8.28 (1.69)	8.04 (1.56)	8.03 (1.70)	0.05 (-0.42 to 0.53)	-0.03 (-0.50 to 0.44)	-0.08 (-0.56 to 0.39)
12 Months, mean (SD)	7.92 (1.59)	7.60 (1.55)	7.65 (1.77)			
Change, mean (95% CI) ^b	-0.35 (-0.70 to -0.01)	-0.44 (-0.66 to -0.22)	-0.38 (-0.66 to -0.11)			
P value				.97	.99	.91
Five Sit-to-Stand Test						
Baseline, mean (SD)	10.32 (2.88)	9.86 (2.50)	9.83 (2.27)	-0.06 (-0.83 to 0.72)	-0.49 (-1.26 to 0.29)	-0.43 (-1.21 to 0.34)
12 Months, mean (SD)	9.77 (3.02)	8.88 (2.50)	8.78 (2.09)			
Change, mean (95% CI)	-0.55 (-1.02 to -0.07)	-0.98 (-1.49 to -0.47)	-1.04 (-1.44 to -0.63)			
P value				.98	.30	.39



Calcium und Vitamin D reduzieren das Frakturrisiko

Use
with
fra
yea
Benj
Alar
Land

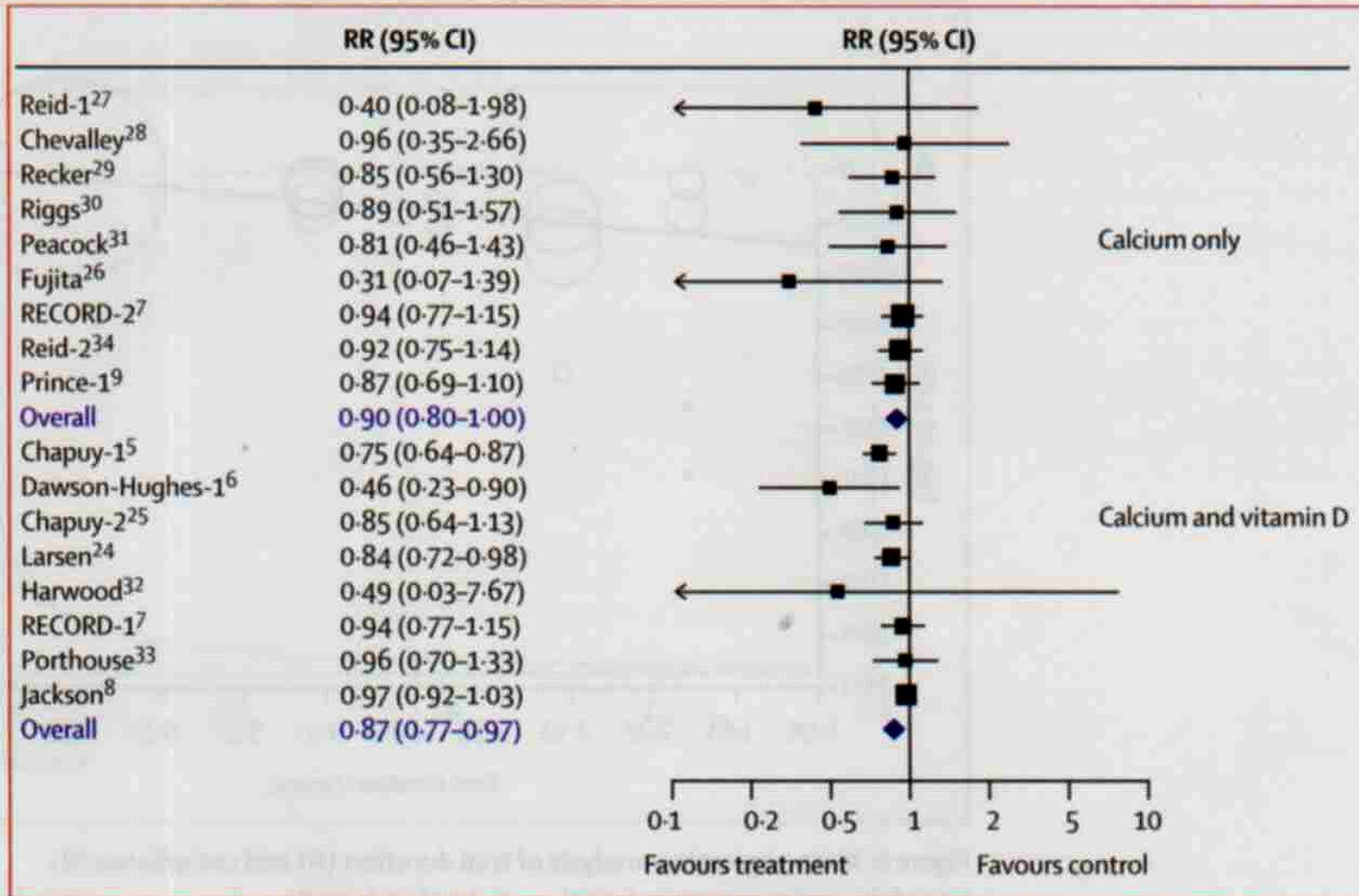
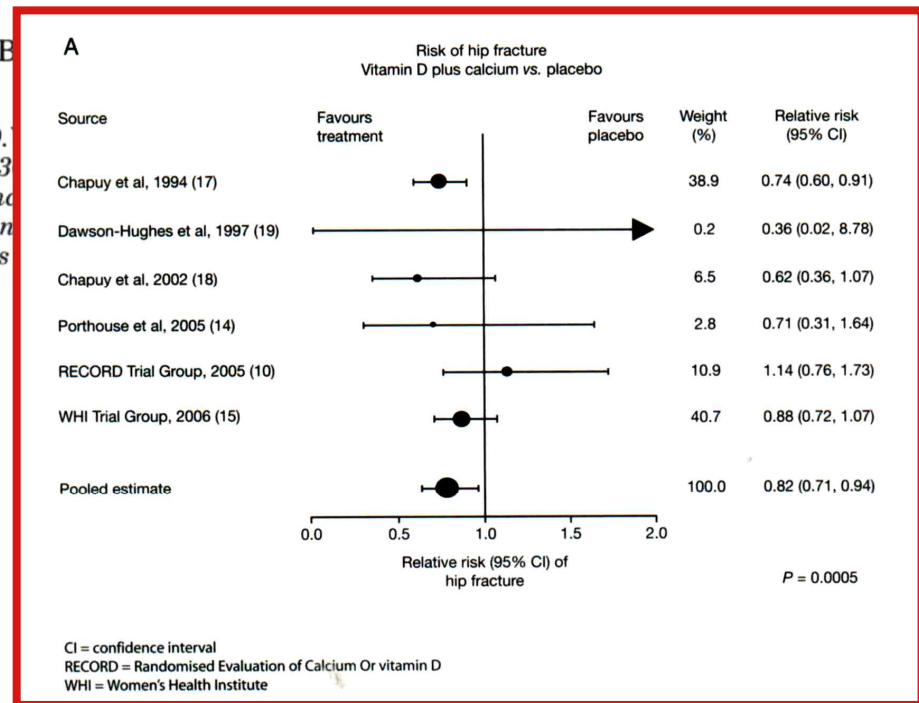
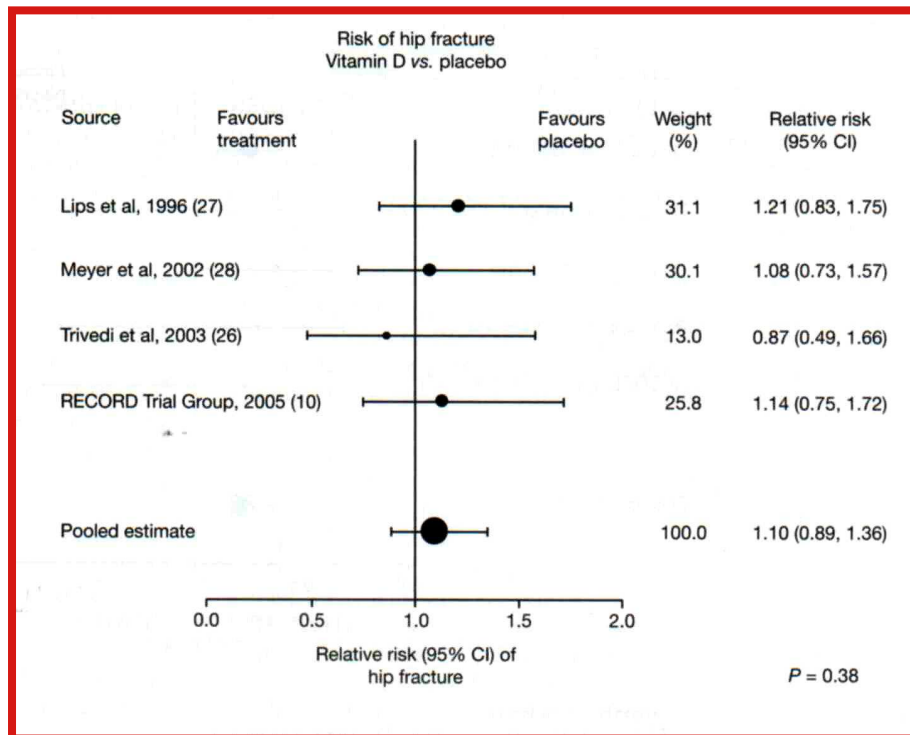


Figure 5: Effect of calcium and calcium in combination with vitamin D on fracture risk reduction



Calcium ist zur Frakturrisikoreduktion notwendig

Need for Additional Calcium to Reduce the Risk of Hip Fracture with Vitamin D Supplementation: Evidence from a Comparative Metaanalysis of Randomized Controlled Trials



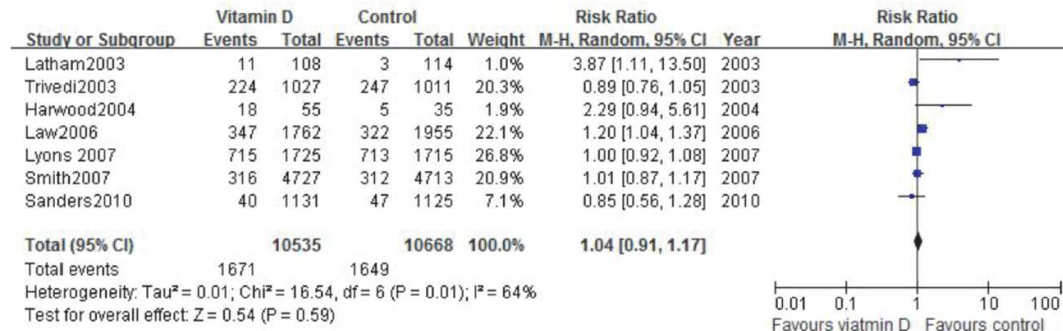
Vitamin D alleine: kein Effekt



Vitamin D plus Calcium:
Senkung des Hüftfrakturrisikos

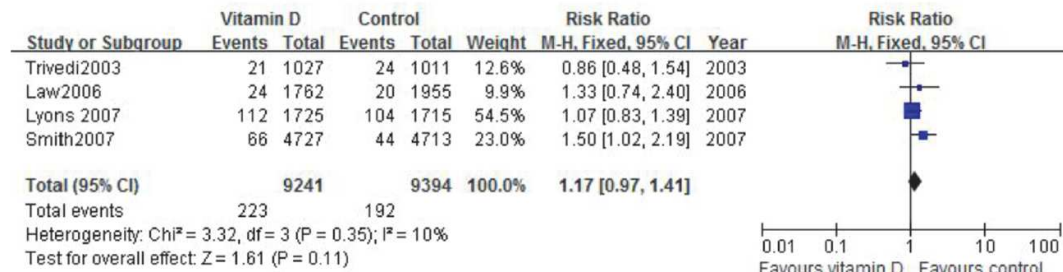
Hochdosierte, intermittierende Vitamin D-Dosierung: kein Effekt

Zheng et al. PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0115850 January 20, 2015



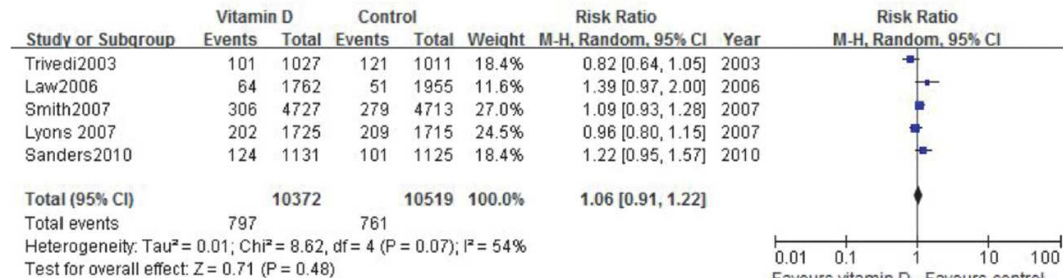
Mortalität

B



Hüftfrakturen

C



Nicht-vertebrale Frakturen



Wieviel Vitamin D zur Prävention von Stürzen und Frakturen?

Hochdosierte intermittierende Bolusgaben von Vitamin D erhöhen das Sturz und –Frakturrisiko:

Sanders et al. 2010

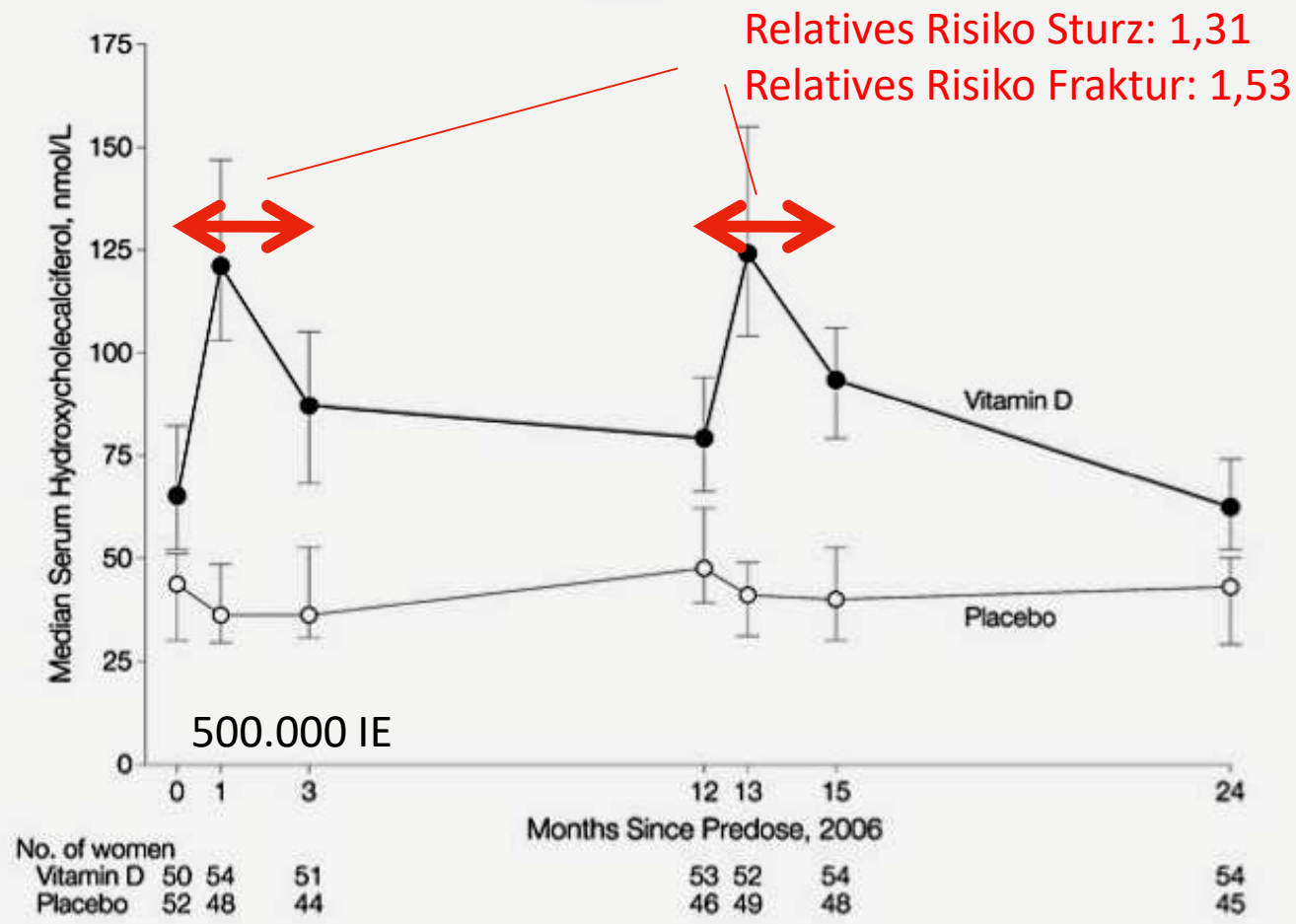
Bischoff-Ferrari

Ginde et al. 2017



Vitamin D Spiegel im Serum

Figure 4. Serum 25-Hydroxycholecalciferol Levels Before Dose, and at 1, 3, and 12 Months After Dose



Sanders, K. M. et al. JAMA 2010;303:1815-1822

JAMA



Hoch-dosiertes Vitamin D ist mit mehr Stürzen bei älteren mobilen Menschen >70 Jahre assoziiert

Bischoff-Ferrari et al. JAMA Intern Med. online January 4, 2016

24.000 IE/Monat 60.000 IE/Monat

Table 2. Treatment Effect on the Prevention of Functional Decline and Falls^a

Variable	24 000 IU of Vitamin D ₃ per Month (n = 67)	60 000 IU of Vitamin D ₃ per Month (n = 67)	24 000 IU of Vitamin D ₃ Plus Calcifediol per Month (n = 66)	P Value for Difference Between Treatments In Change Over Time
Primary End Point of Participants With Achieved 25(OH)D Levels ≥30 ng/mL, % (95% CI)				
Unadjusted at baseline	14.9 (8.2 to 25.6)	19.4 (11.6 to 30.6)	12.1 (6.2 to 22.4)	.51 ^b
Adjusted at 6 mo	63.8 (50.7 to 75.1)	83.0 (71.3 to 90.5) ^c	93.5 (84.5 to 97.4) ^c	<.001 ^b
Adjusted at 12 mo	54.7 (41.6 to 67.2)	80.8 (68.5 to 89.1) ^c	83.3 (71.4 to 90.9) ^c	.001 ^b
Primary End Point of Mean SPPB Functional Decline Score				
Unadjusted at baseline, mean (SD)	9.96 (1.53)	9.81 (1.60)	9.34 (1.57)	
Adjusted change (95% CI) at 6 mo	0.17 (-0.06 to 0.41)	0.16 (-0.08 to 0.40)	0.16 (-0.08 to 0.40)	.26 ^d
Adjusted change (95% CI) at 12 mo	0.38 (0.07 to 0.68)	0.10 (-0.21 to 0.41)	0.11 (-0.19 to 0.43)	
Secondary End Point of Prevention of Falls, Value (95% CI)				
Adjusted % of fallers by Incidence of first fall				
At 0-6 mo	35.0 (24.3 to 47.5)	39.5 (28.1 to 52.0)	49.0 (36.9 to 61.2)	.26 ^b
At 7-12 mo	26.6 (17.3 to 38.6)	41.3 (29.8 to 53.9)	38.5 (27.4 to 50.9)	.17 ^b
At 0-12 mo	47.9 (35.8 to 60.3)	66.9 (54.4 to 77.5) ^c	66.1 (53.5 to 76.8) ^c	.048 ^b



Personen mit Sturz:

48 %

67 %

Hochdosierte Monatliche Vitamin D Gabe vermindert das Risiko für Atemwegsinfektionen, aber steigert das Sturzrisiko

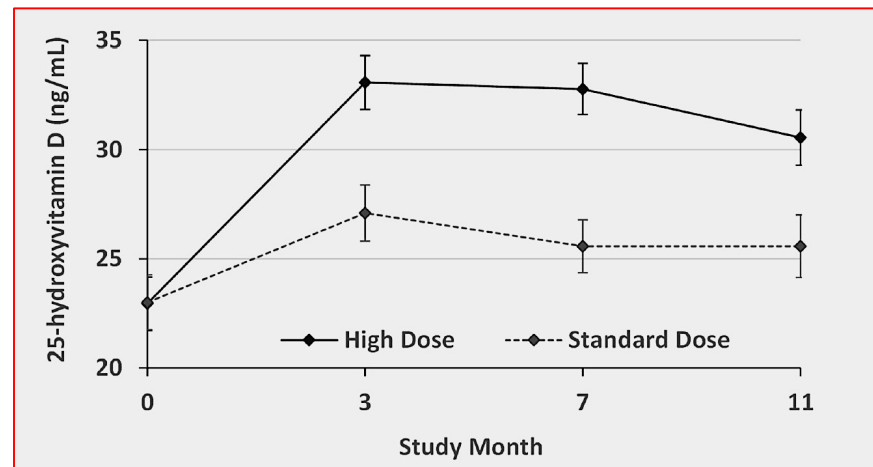
Ginde et al. J Am Geriatr Soc 2017;65:496-503

Probanden : Ältere Heimbewohner (> 60 Jahre)

Intervention: Hochdosisgruppe: 100 000 IE einmal im Monat
Standardgruppe : Placebo oder 12 000 IE/Monat

Relatives Risiko für Akute Atemwegsinfektionen: 0,6 (0,38-0,94)

Relatives Risiko für **Stürze**: **2,33** (1,49 – 3,63)



Mögliche Gründe für negative Effekte von hochdosierter Vitamin D-Bolus-Therapie

Kinetik des Vitamin D: Nach einem Vitamin D-Bolus sinkt das Serum Vitamin D wieder rasch ab

Hohe Konzentrationen von Vitamin D-Metaboliten steigern Knochenumbau –und Abbau

Hohe Konzentrationen von 25-OH-Vitamin D vermindern die Bildung des aktiven Hormons 1,25-dihydroxyvitamin D : verminderte Wirkung am Muskel

Alternative Hypothese: Ältere Menschen werden durch Vitamin D mobiler und stürzen deshalb mehr



Cave hochdosierte Vitamin D -Therapie

15.04.2019 | Nephrologische Erkrankungen in der Hausarztpraxis | Nachrichten

Hypervitaminosen

Durch Vitamintropfen ins Nierenversagen

Autor: Dr. Beate Schumacher

Ein 54-Jähriger wird in die Klinik überwiesen, weil sein Serumkreatinin in den letzten Wochen dramatisch gestiegen ist. Diagnoseweisend sind eine Hyperkalzämie und die Erwähnung einer naturheilkundlichen Empfehlung.

Jeden Tag bis zu 12.000 IE Vitamin D3

Auf Nachfrage berichtet der Patient, dass er einen Experten für Naturheilkunde aufgesucht habe. Der hatte ihm, ohne dass ein Mangel oder ein Ermüdungsbruch vorlag, eine Behandlung mit Vitamin D3 empfohlen – pro Tag acht Tropfen à 500 IE. Weil der Patient unwissentlich ein anderes Präparat erhält, sind es allerdings 1000 IE pro Tropfen – von denen er seit über zwei Jahren täglich acht bis zwölf schluckt. (Zum Vergleich: Die DVO-Leitlinie Osteoporose empfiehlt die Aufnahme von 800-1000 IE pro Tag.) Zum Zeitpunkt des Klinikaufenthalts erreicht der 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D3-Spiegel 274 pmol/l (Referenzbereich 60–206 pmol/l).



PD Dr. S. Scharla, Internist und
Endokrinologe/Diabetologe, Bad
Reichenhall

Cave hochdosierte Vitamin D -Therapie

DocCheck News



News

Newsthemen

Autoren

Blogs ▾

Services ▾

Suchen



Home > Newsletter: DocCheck News 18.01 (Dienstag) > Ernährungsmedizinblog

Akutes Nierenversagen: Danke, Vitamin D



20.12.2017



Teilen

Wie zwei aktuelle Fallberichte aus der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zeigen, kann auch die zu hoch dosierte Einnahme vermeintlich unbedenklicher Vitamin D-Supplemente gravierende Nebenwirkungen haben und gesundheitsschädlich sein.

Eine 78-jährige Patientin und ein 60-jähriger Patient hatten sich ohne ärztliche Rücksprache Vitamin-D-haltige Präparate besorgt und täglich sehr hohe Dosen an Vitamin D3 eingenommen (10.000 IE/d bzw. 50.000 IE/d).

Überdosierung verursacht Nierenversagen

In der Folge kam es bei beiden zu einem akuten **Nierenversagen** **F**. Für die Patientin wurden dabei stark erhöhte Calciumwerte von 3,4 mmol/l dokumentiert (Normbereich der Serumkonzentrationen: 2,15 – 2,58 mmol/l). Klinisch stellt sich eine derartige **Hypercalcämie** **F** typischerweise mit Weichteilverkalkungen, Herzrhythmusstörungen, Nierensteinen und eben Nierenversagen dar. In beiden vorliegenden Fällen gab es außer der hochdosierten Vitamin-D-Zufuhr keine Hinweise auf andere mögliche Ursachen für das Nierenversagen. Über die Anwendungsdauer sowie parallel angewendete Supplemente ist nichts bekannt.

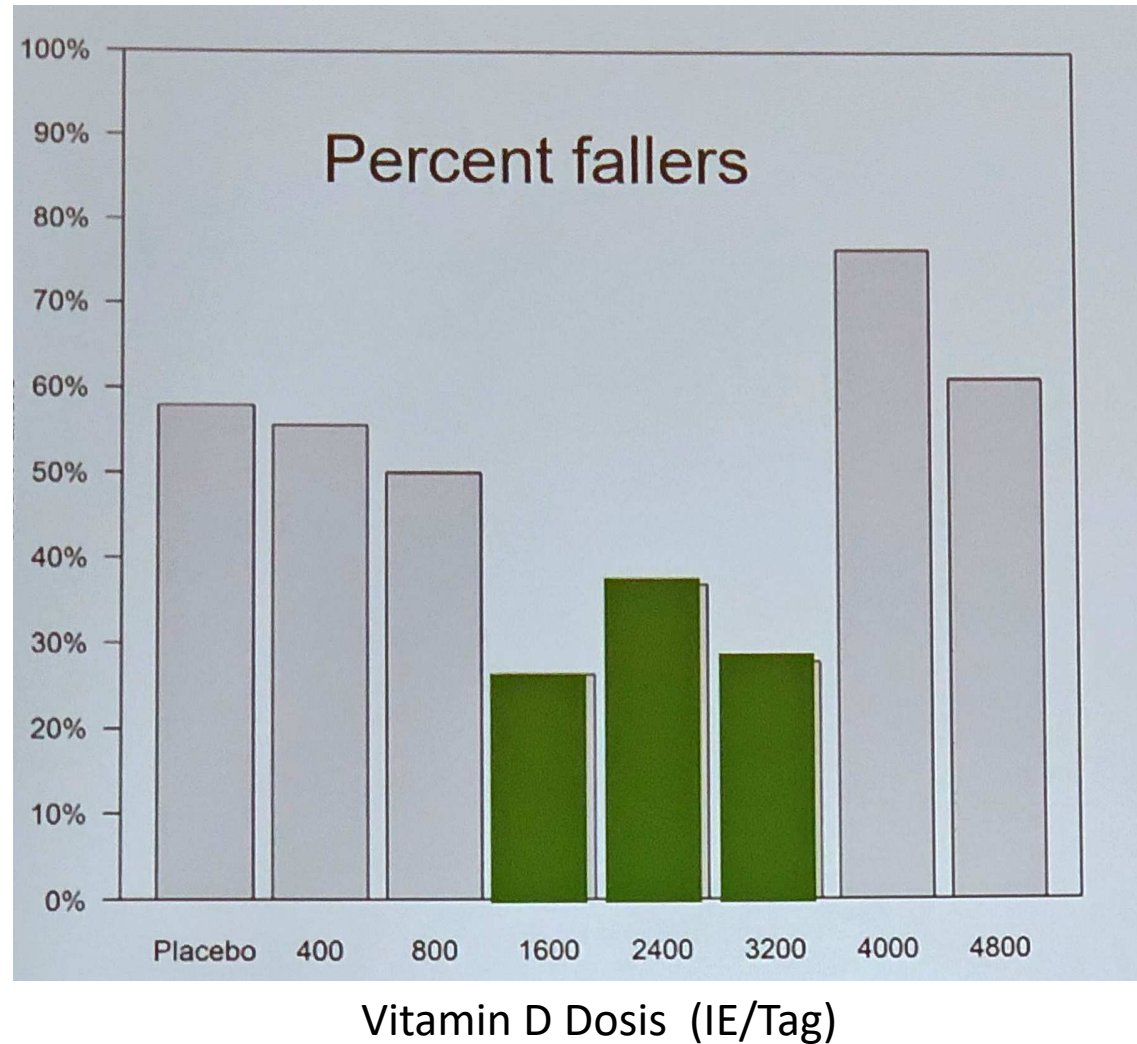


Optimale Dosis von Vitamin D zur Vorbeugung von Stürzen

Smith LM, Gallagher JC, Suiter C. JSBMB 2017;173:317

Ältere Frauen
mittl. Alter 66 Jahre
Basales 25-OH-D < 50 nM
12 Monate Beobachtung

Dosis zwischen
1000 und 3000 IE tgl.
scheint ideal zu sein

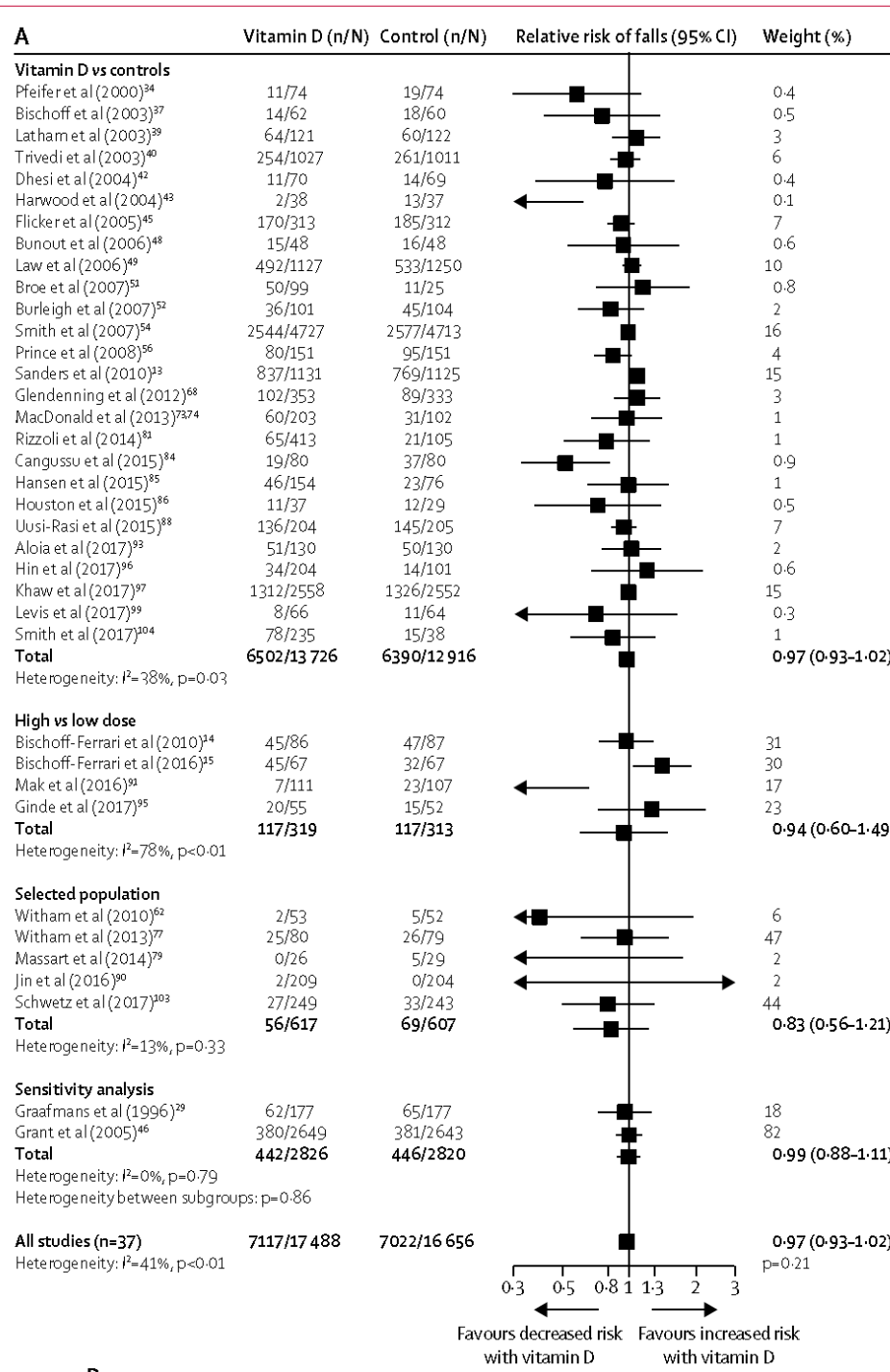


PD Dr. S. Scharla, Internist und
Endokrinologe/Diabetologe, Bad
Reichenhall

Aktuelle Metaanalyse: Kein Effekt von Vitamin D

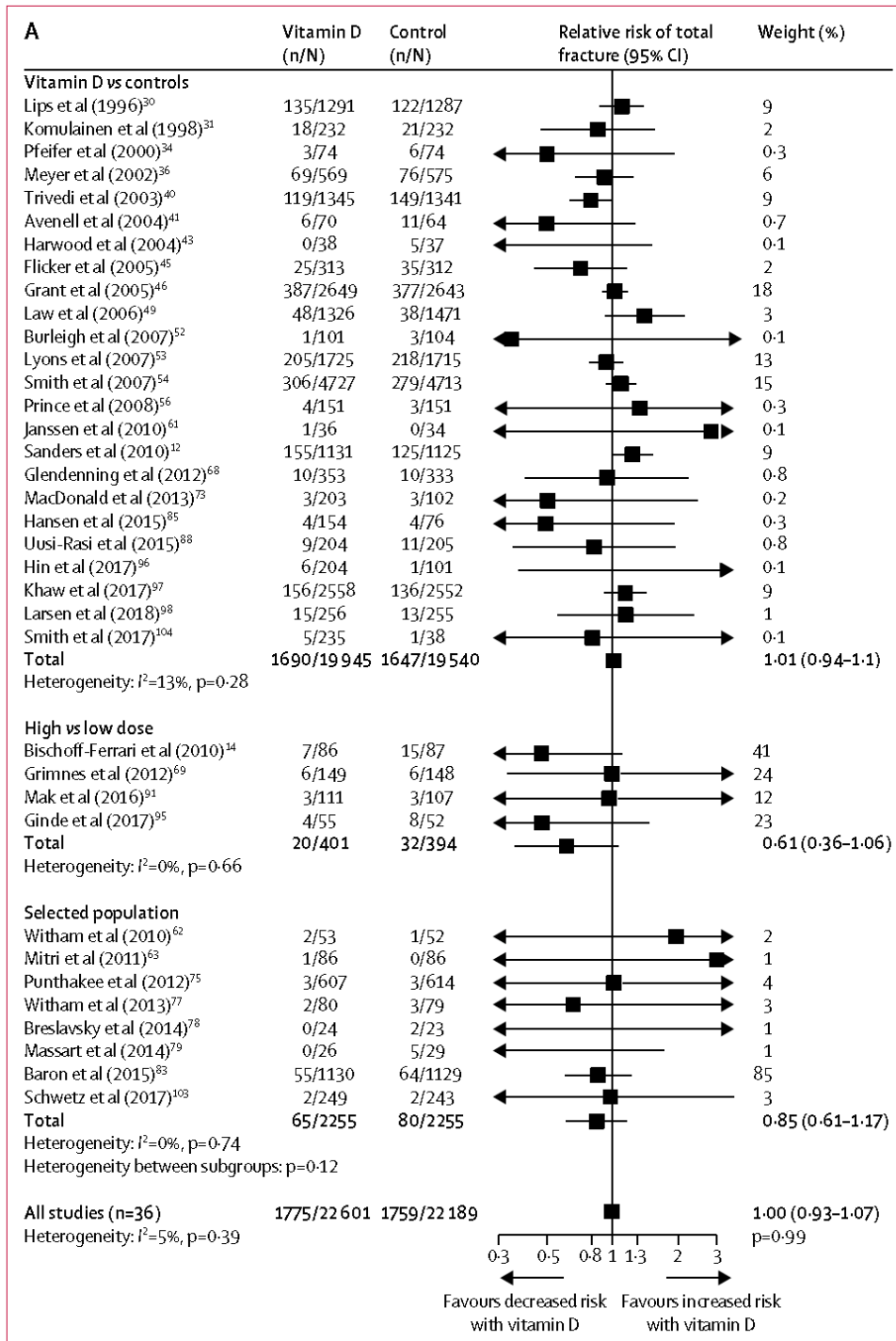
Bolland et al. Lancet
Diabetes Endocrinol
2018;6:847-58

Stürze



Aktuelle Metaanalyse: Kein Effekt von Vitamin D

Bolland et al. Lancet
Diabetes Endocrinol
2018;6:847-58



Frakturen

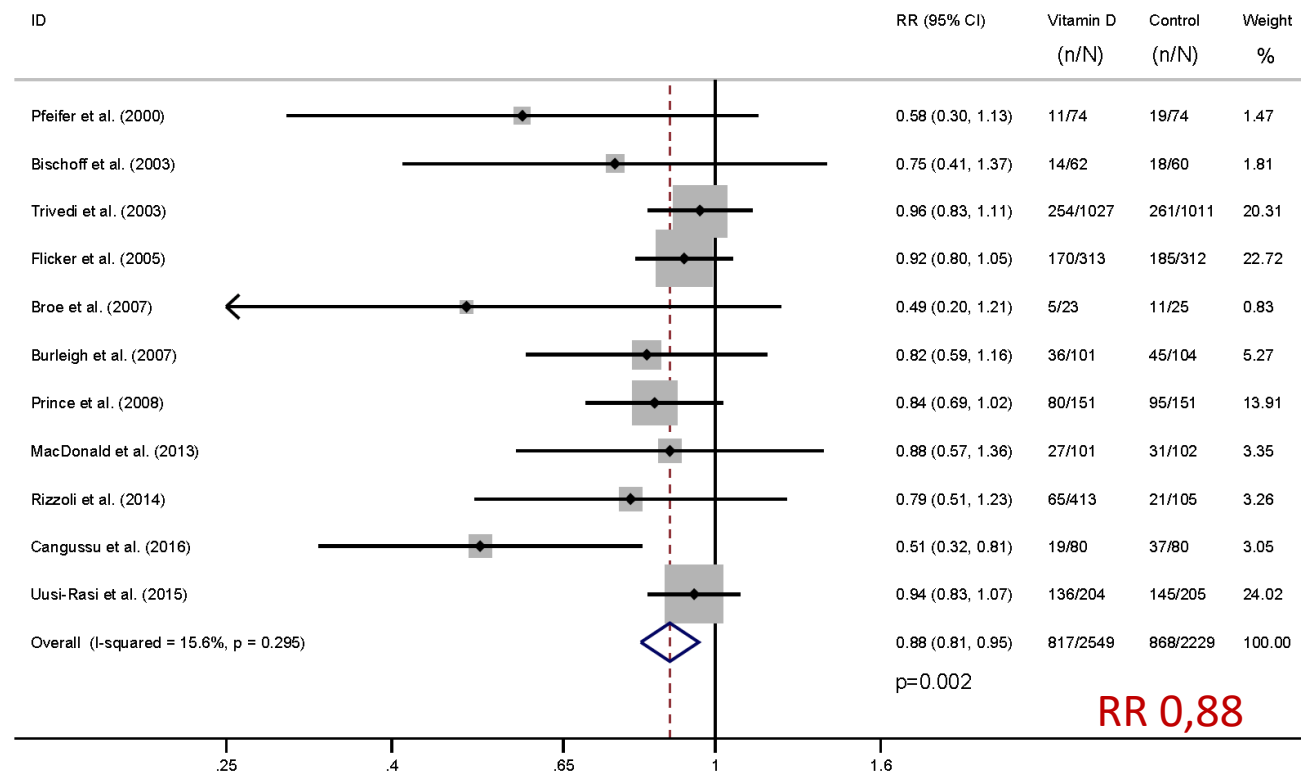


Antwort von Frau Bischoff-Ferrari

Lancet Diabetes Endocrinol 2019;7:85

Ausschluss von Studien mit hochdosierten Bolusgaben

Figure 1 B: Fall reduction by 800 to 1000 IU vitamin D per day

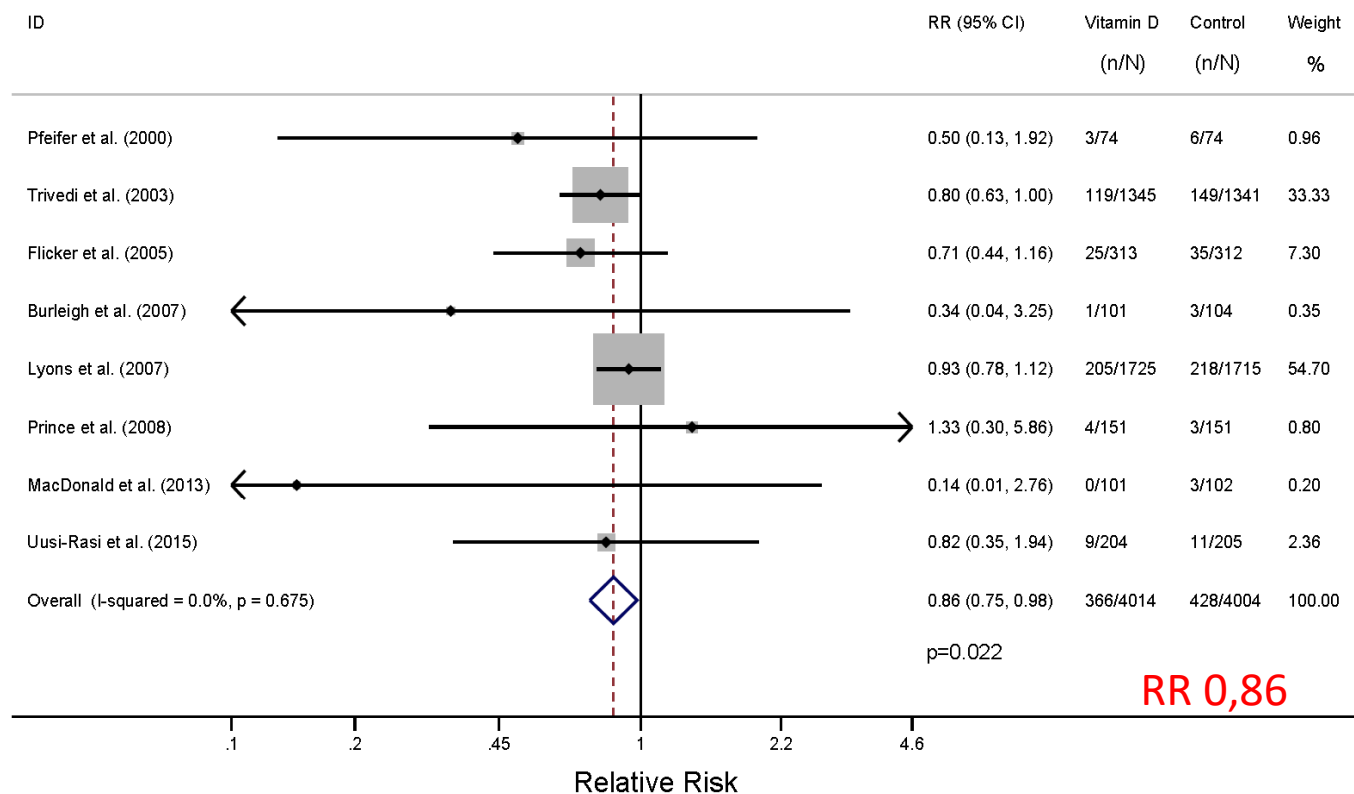


Antwort von Frau Bischoff-Ferrari

Lancet Diabetes Endocrinol 2019;7:85

Ausschluss von Studien mit hochdosierten Bolusgaben

Figure 1 A: Total fracture reduction by 800 to 1000 IU vitamin D per day

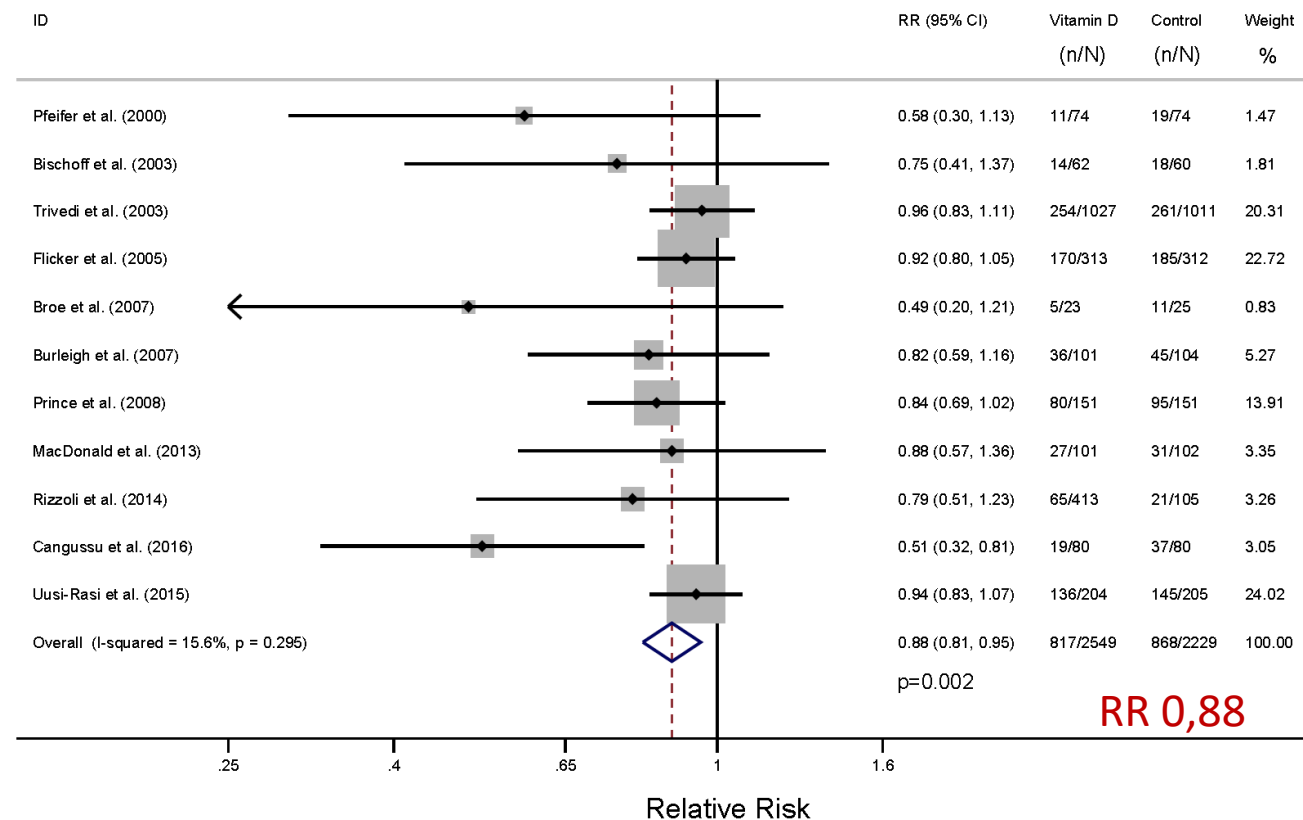


Antwort von Frau Bischoff-Ferrari

Lancet Diabetes Endocrinol 2019;7:85

Ausschluss von Studien mit hochdosierten Bolusgaben

Figure 1 B: Fall reduction by 800 to 1000 IU vitamin D per day

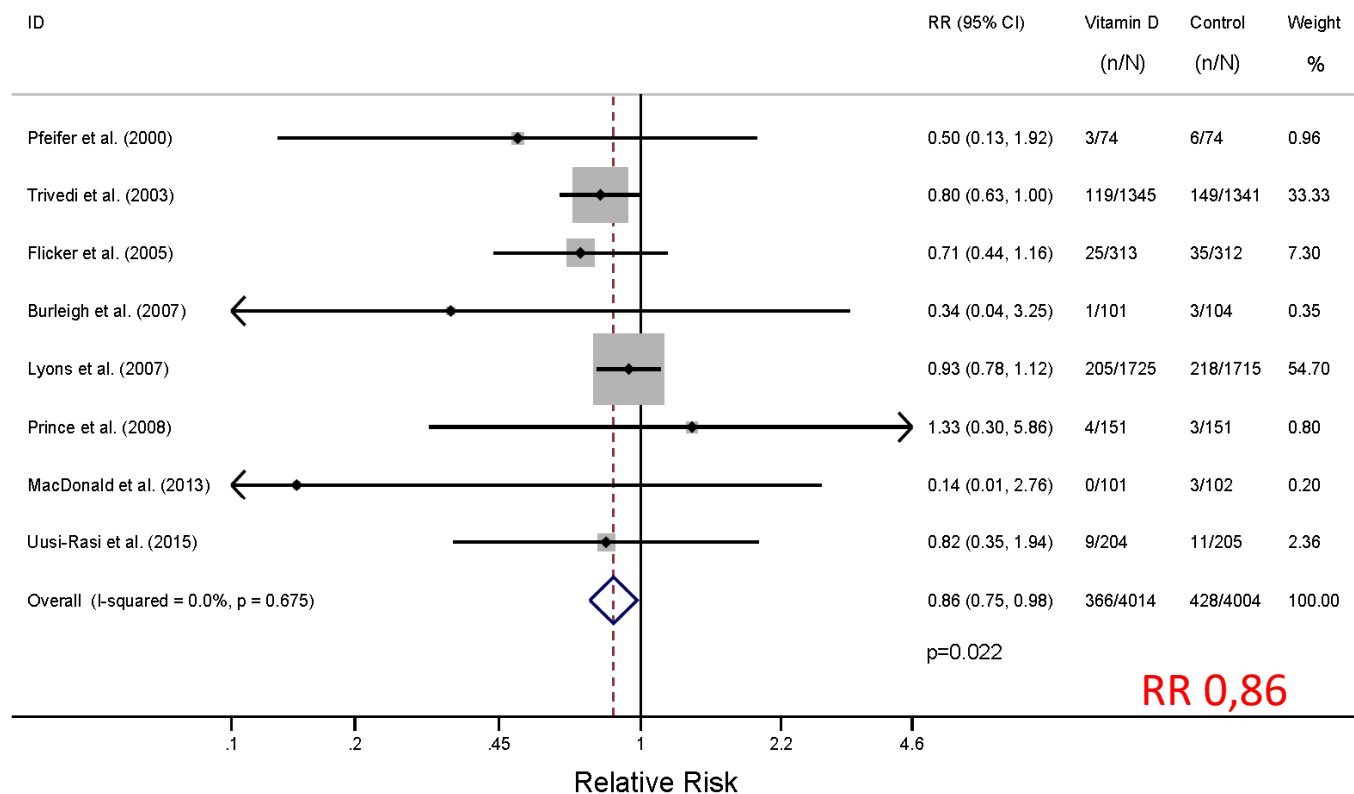


Antwort von Frau Bischoff-Ferrari

Lancet Diabetes Endocrinol 2019;7:85

Ausschluss von Studien mit hochdosierten Bolusgaben

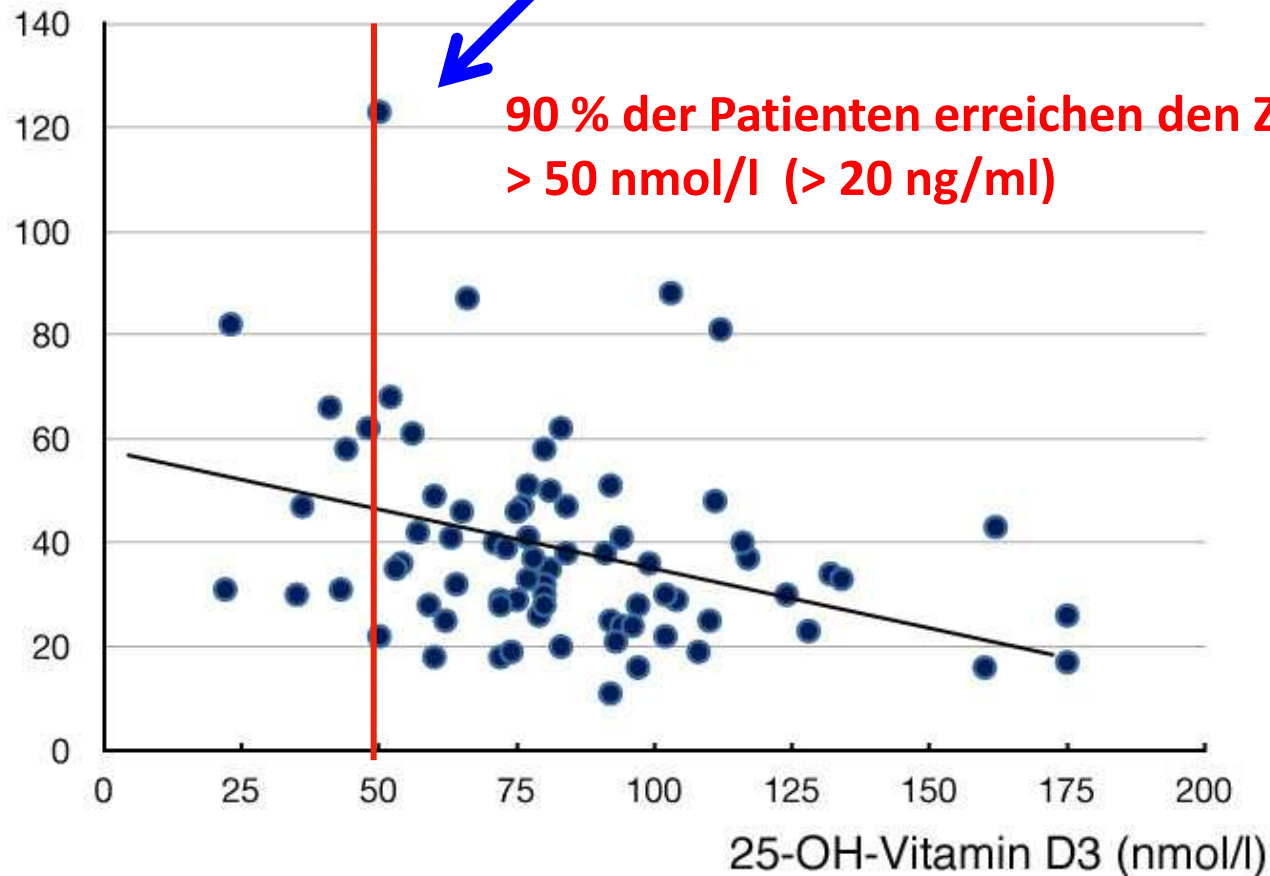
Figure 1 A: Total fracture reduction by 800 to 1000 IU vitamin D per day



Messung von 25-OH-Vitamin D in der Praxis bei Patienten mit Osteoporose
mit automatisierter Methode Roche Cobas in der Praxis Jan – März
Supplementiert mit täglichem Vitamin D 1000 IE
(Scharla und Lempert, Clin Lab 2016;62:1781-1786)

Intaktes PTH (pg/ml).

Niereninsuff. GFR 16



Fazit Vitamin D : Knochen

- **Vitamin ist bei Osteomalazie wirksam**
- Die Wirksamkeit von Vitamin zur Prävention von Stürzen und Frakturen ist abhängig von
 - Prävalenz von Vitamin D-Mangel in der Population
 - Calciumversorgung der Population
- Die optimale Vitamin D-Dosierung ist 800 – 3000 IE täglich
- Höhere Dosierungen als Bolus haben **schädliche Effekte** bei Senioren mit Sturzrisiko (Sanders, Bischoff-Ferrari, Ginde)
- Die Ergebnisse von Metaanalysen sind von der Auswahl der Studien abhängig (verwendete Dosierungen, Auswahl der Studienpopulation)
- Der Einsatz von Vitamin D zur Prävention in der allgemeinen Bevölkerung ist ohne Effekt (Bewegungsapparat)
- Für Risikogruppen (z.B. ältere Menschen, 65+, mit Vitamin D-Mangel) kann aber die Vitamin D –Supplementation mit 1000 bis 2000 IE täglich weiterhin evidenzbasiert empfohlen werden



Effekte von Vitamin D auf Mortalität

BioScience Reports (2019) 39 BSR20190369
<https://doi.org/10.1042/BSR20190369>



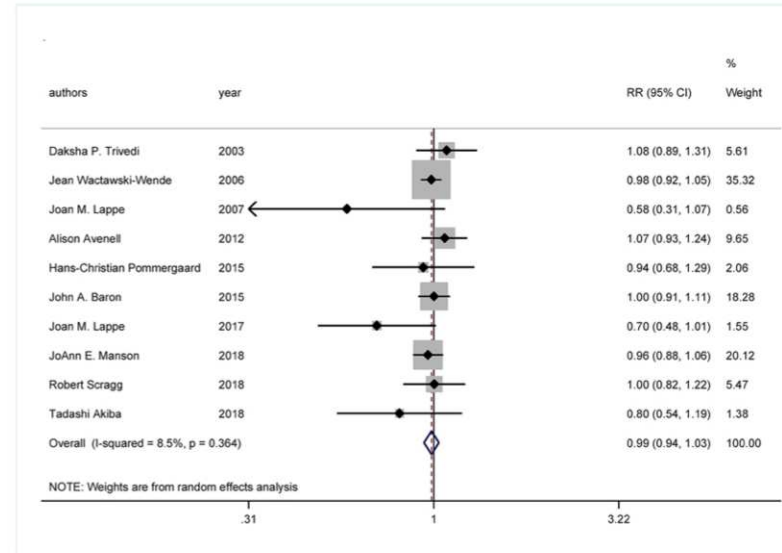
Research Article

Meta-analysis of randomized controlled trials on vitamin D supplement and cancer incidence and mortality

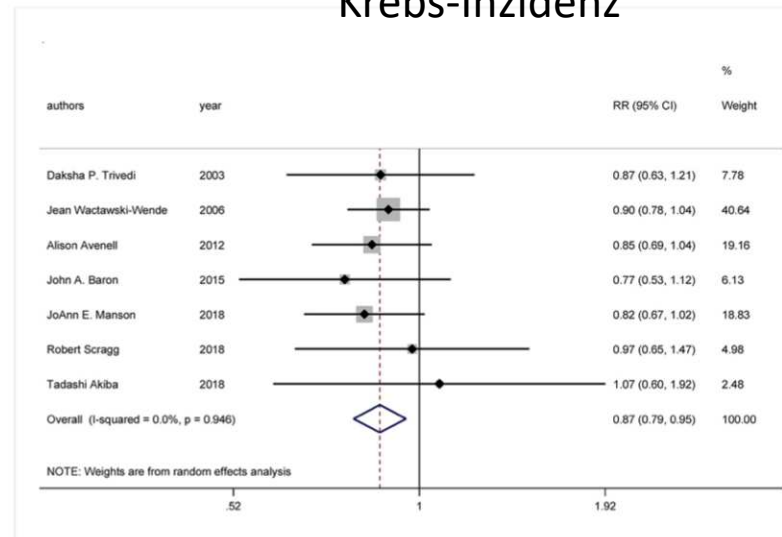
Xinran Zhang and Wenquan Niu

Institute of Clinical Medical Sciences, China-Japan Friendship Hospital, Beijing, China

Correspondence: Wenquan Niu (niuwenquan.shcn@163.com, niuwenquan@zryhy.com.cn)



Krebs-Inzidenz



Krebs-Mortalität

Figure 2. Overall forest plots for both cancer incidence (the upper panel) and cancer mortality (the lower panel). RR is denoted by the center of a solid diamond surrounded by gray box representing the weight of each study, and the length of solid line crossing this diamond denotes its 95% CI. The hollow diamond with a vertical broken line denotes overall risk estimate. The solid vertical line is set at the null value (RR = 1.0).



Vitamin D cardiovascular

Journal List > BMJ > v.366; 2019 > PMC6689821



BMJ. 2019; 366: i4673.

Published online 2019 Aug 12. doi: [10.1136/bmj.i4673](https://doi.org/10.1136/bmj.i4673)

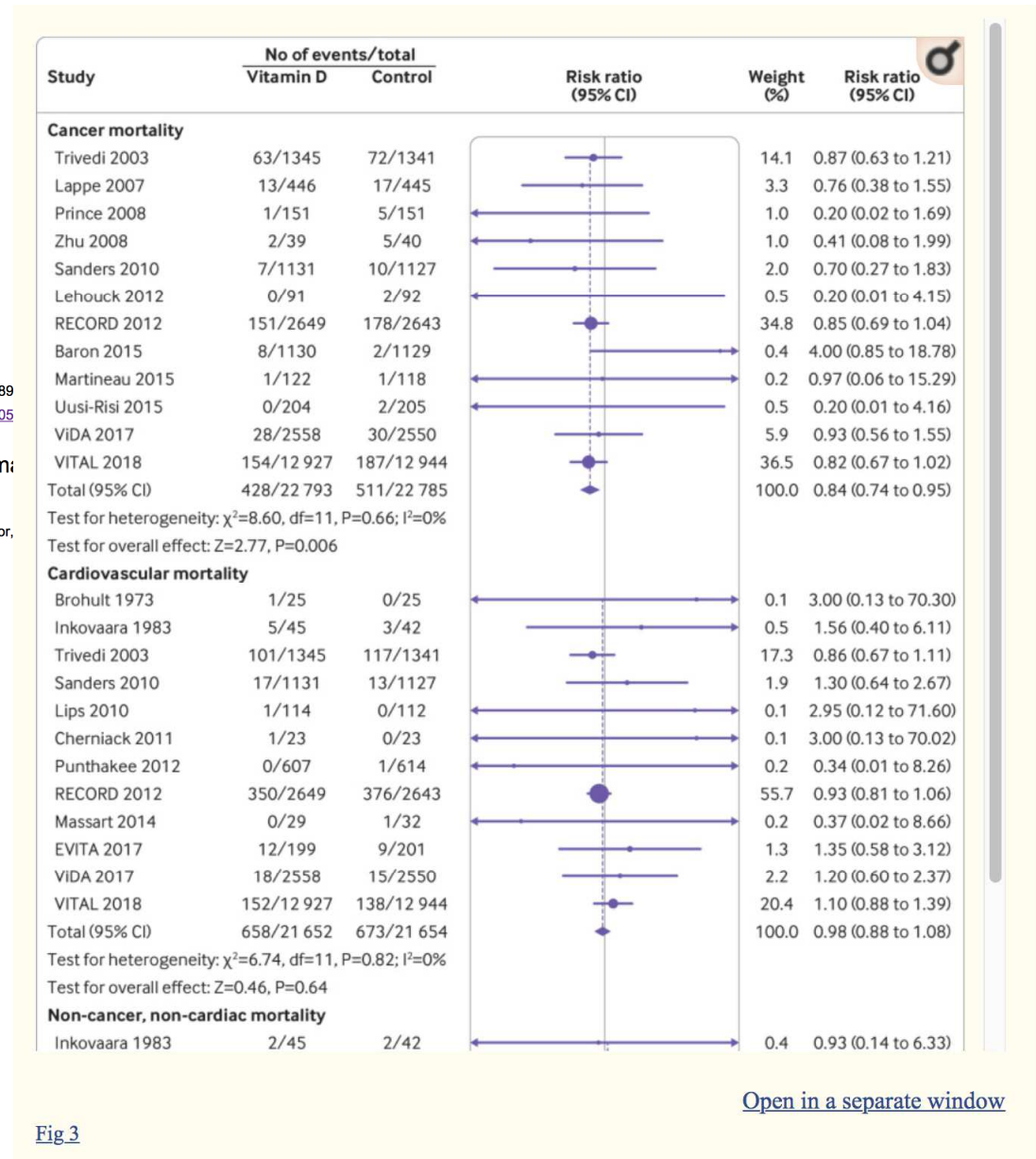
PMCID: PMC6689

PMID: [31405](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31405/)

Association between vitamin D supplementation and mortality: system review and meta-analysis

Yu Zhang, doctoral student,¹ Fang Fang, professor,² Jingjing Tang, doctoral student,³ Lu Jia, associate professor, Yuning Feng, resident,¹ Ping Xu, associate professor,⁵ and Andrew Faramand, resident⁶

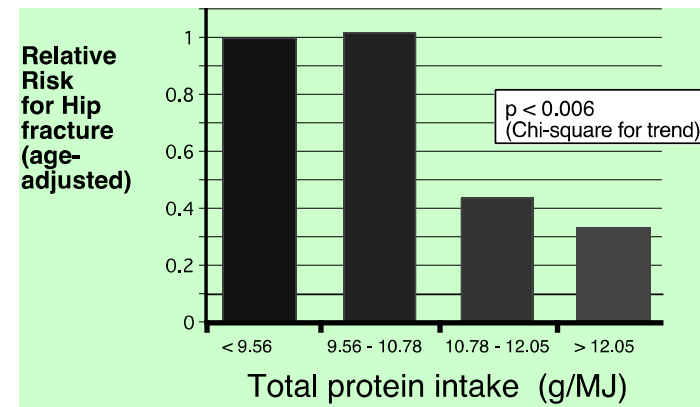
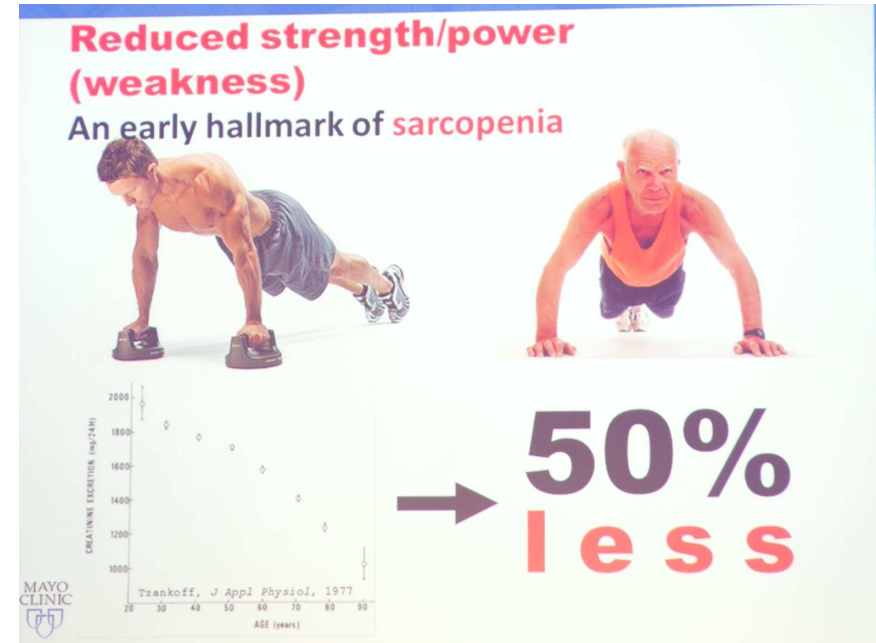
Author information Article notes Copyright and License information [Disclaimer](#)



[Open in a separate window](#)

Fig 3

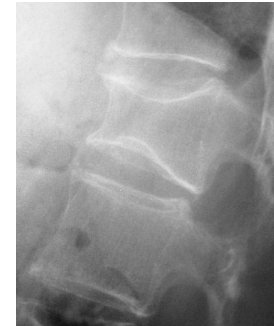




Munger et al. Am J Clin Nutr 1999;69:147-152

Indikation für spezifische Osteoporose-Therapie

- Niedrig –Traumatische Wirbelfraktur und T-Score $< -2,0$ ¹⁾
- Niedrig –Traumatische prox. Femurfraktur und T-Score $< -2,0$ ¹⁾



Bei geriatrischen Patienten ist die Therapie auch ohne Knochendichtemessung indiziert !

- Bestehende oder geplante Therapie mit oralen Glukokortikoiden $\geq 7,5$ mg Prednisolonäquivalent tgl. für > 3 Monate und T-Score $< -1,5$
- Niedrige Knochendichte in Verbindung mit anderen Risikofaktoren incl. Alter (familiäre Disposition, prädisponierende Erkrankungen) (Details siehe Kurzversion S3 Leitlinie, www.dv-osteologie.org)



¹⁾ individuell auch bei T-Score $> -2,0$

Therapieindikation bei Osteoporose in Abhängigkeit von gemessener Knochendichte, Geschlecht und Lebensalter

Lebensalter in Jahren		Niedrigster T-Score Mittelwert L1-L4 oder Femurhals oder Gesamtfemur				
Frau	Mann	-2,0 bis -2,5	-2,5 bis -3,0	-3,0 bis -3,5	-3,5 bis -4,0	< -4,0
50 – 60	60-70	nein	Nein	nein	nein	Ja
60 – 65	70-75	nein	Nein	nein	ja	ja
65- 70	75 -80	nein	Nein	ja	ja	Ja
70 – 75	80 -85	nein	Ja	ja	ja	ja
>75	> 85	Ja	Ja	ja	ja	ja

Falls ein klinischer Risikofaktor vorliegt (s.o.) verschiebt sich die Therapieschwelle um 0,5 Standardabweichungen nach oben. Bei niedrig dosierter GK-Therapie oder bei Diabetes mellitus Typ 1 verschiebt sich die Therapie um eine Standardabweichung nach oben (maximal bis T-Wert -2,0).

Die Tabelle gibt nur Anhaltspunkte – eine individuelle Risikoabschätzung ist entscheidend



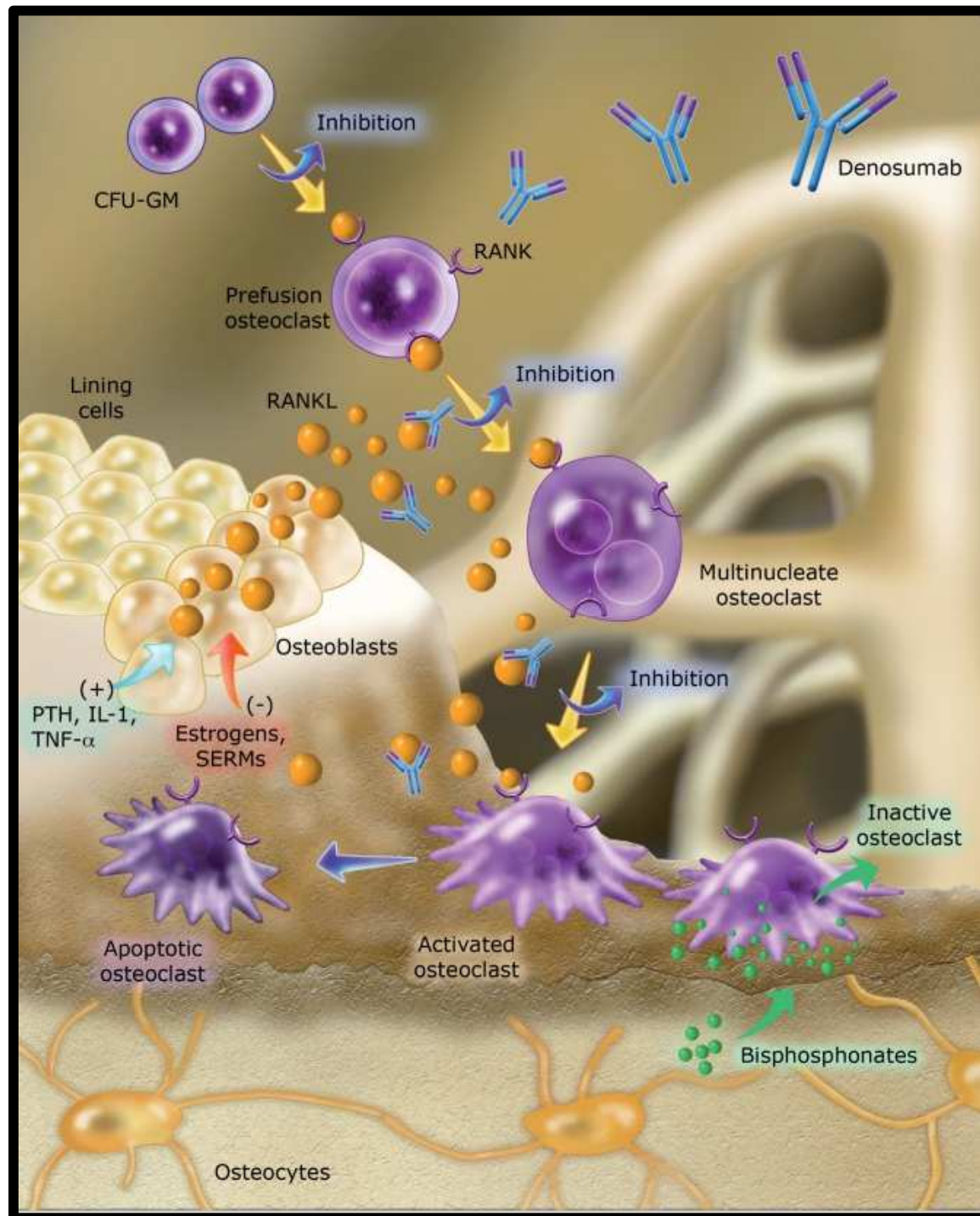
Therapieeffizienz bei postmenopausalen Frauen

Substanz	Weniger WK-Frakturen	Weniger periphere Frakturen	Weniger proximale Femurfrakturen
Alendronat	A	A	A
Bazedoxifen	A	B	-
Denosumab	A	A	A
Ibandronat	A	B	-
Raloxifen	A	-	-
Risedronat	A	A	A
Zoledronat	A	A	A
Teriparatid*	A	B	-
Östrogene*	A	A	A
Strontiumranelat*	Strontium wurde in D vom Markt genommen (Schreiben vom 3.4.17)		

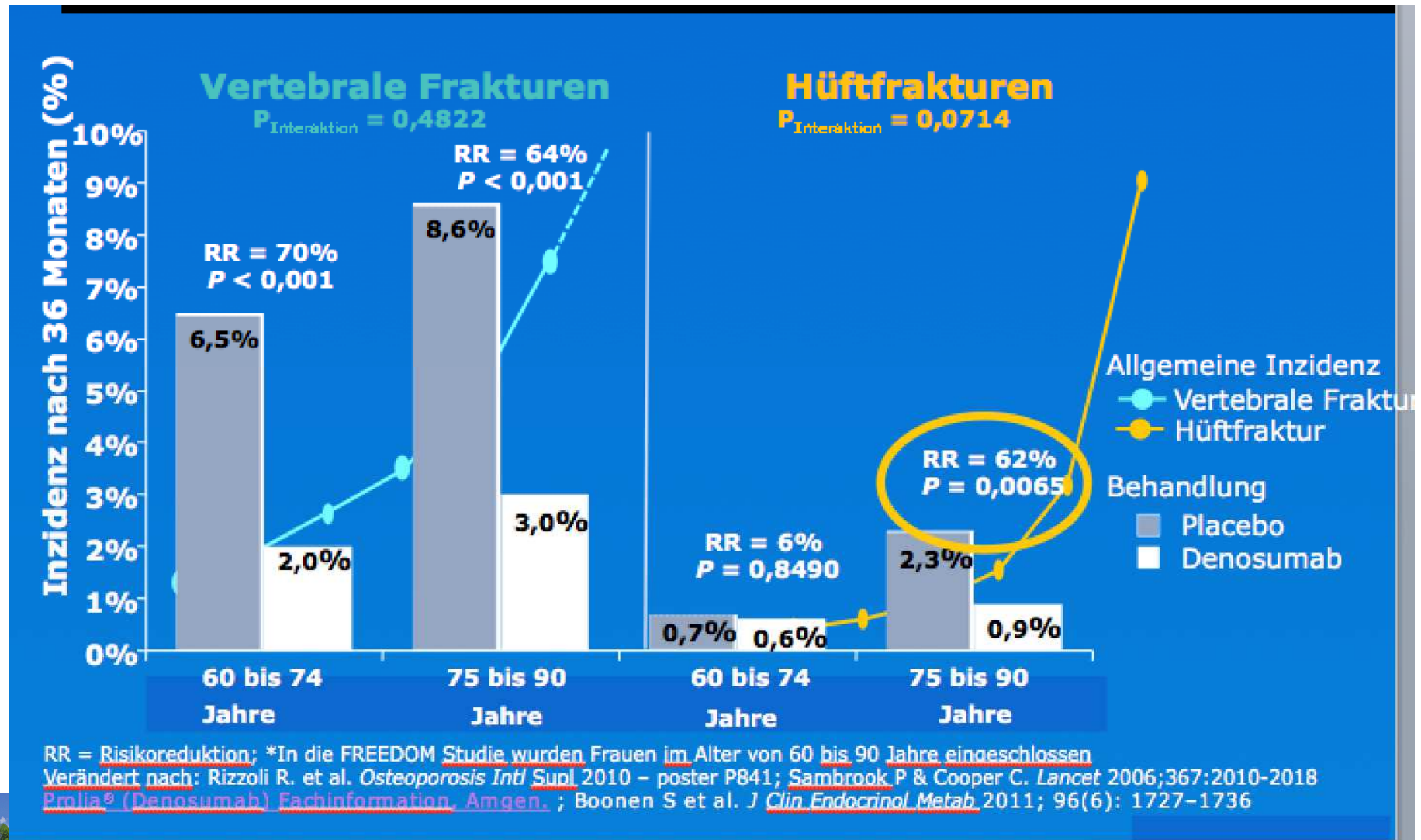
*Zulassungsbeschränkungen: Teriparatid: maximal 24 Monate; Östrogene: nur bei Therapie wegen Menopausenbeschwerden oder bei Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen gegenüber anderen Osteoporosetherapeutika; Strontiumranelat: nur Patienten mit hohem Frakturrisiko, für die eine Therapie mit anderen Osteoporosetherapeutika nicht möglich ist



Ansatzpunkte
der
antiresorptiven
Therapie
(Langdahl Harslof
2011)



Denosumab : Reduktion des Frakturrisikos im gesamten Skelett bei allen Altersstufen. Bei einfachem Applikationsmodus (s.c. alle 6 Monate) für geriatrische Patienten geeignet



Therapiedauer abhängig von den verwendeten Medikamenten

- Nebenwirkungspotential
- Kontraindikationen (z.B. abnehmende Nierenfunktion, Thromboserisiko)
- Pharmakokinetik - Speicherung/Akkumulation
- Abschwächung des Therapie-Effektes bei länger dauernder Anwendung
- Zulassungs-Status (begrenzte Anwendungsdauer)



Bisphosphonate



Langzeittherapie mit Bisphosphonaten

Warum Pause ?

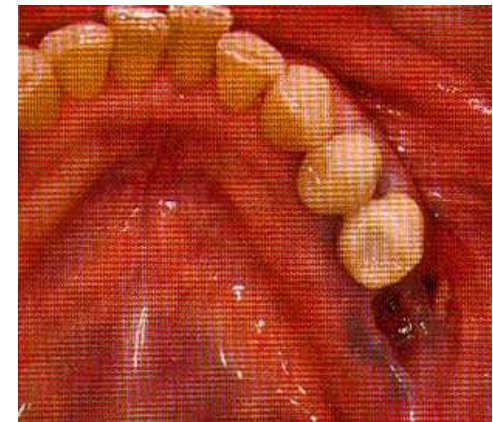
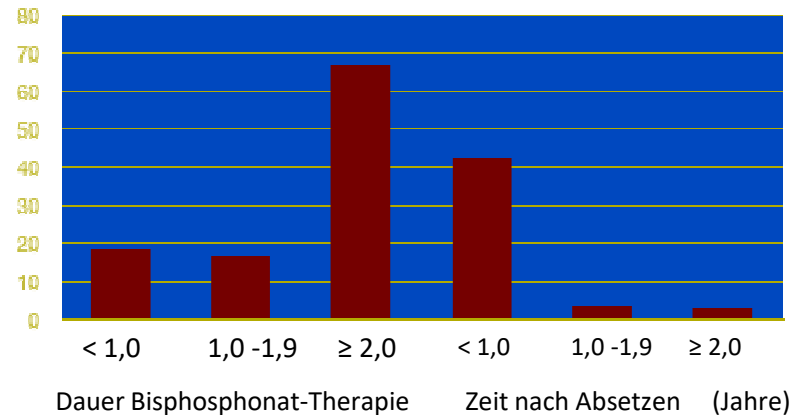


Femurfraktur nach 12 Jahren Alendronat
Aus Lyritys: Medicographia 2010;32:79

Absolutes Risiko ist sehr gering: 0,0005

Schilcher et al. N Engl J Med 2011;364:1728-1737

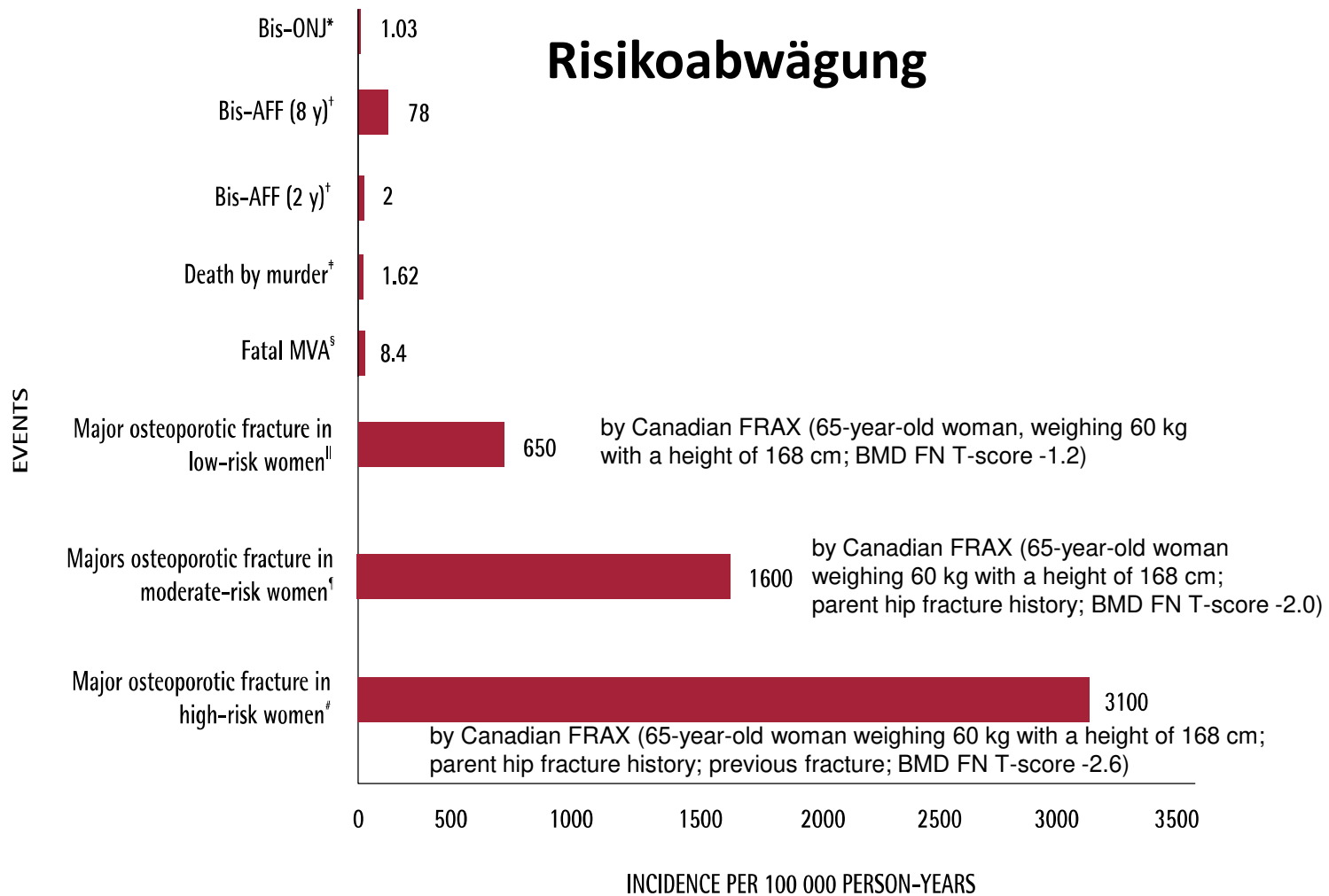
Altersadjustiertes Relatives Risiko



Kieferknochennekrose
nach Zahnextraktion



Osteoporose-Langzeittherapiemanagement drug holiday ?



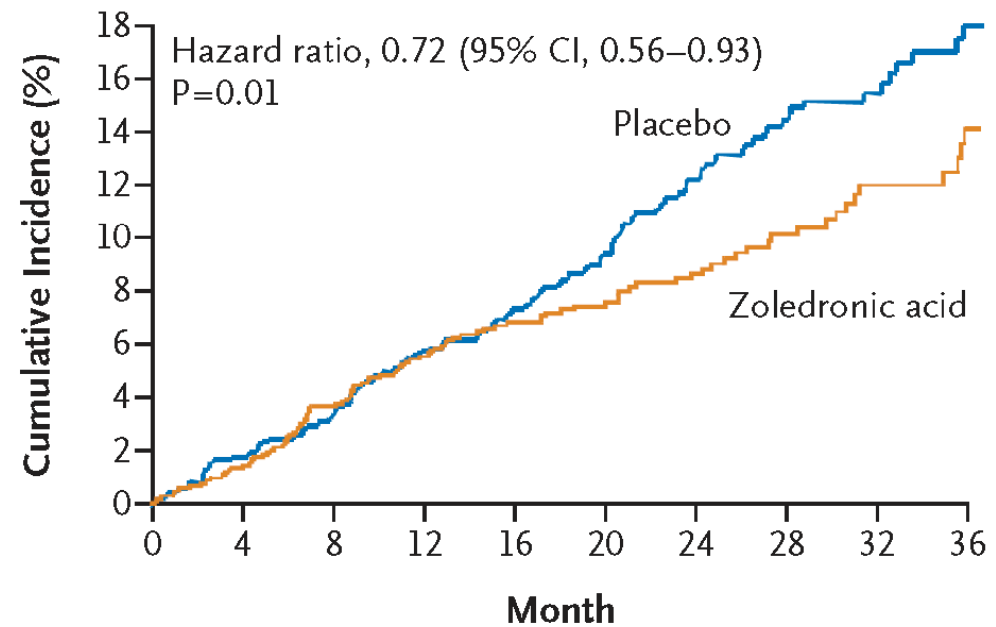
PD Dr. med.habil.S.Scharla, Bad Reichenhall

63

Senkung der Mortalität durch Bisphosphonate

Lyles KW et al. N Engl J Med 2007;357:1799-1809

E Death



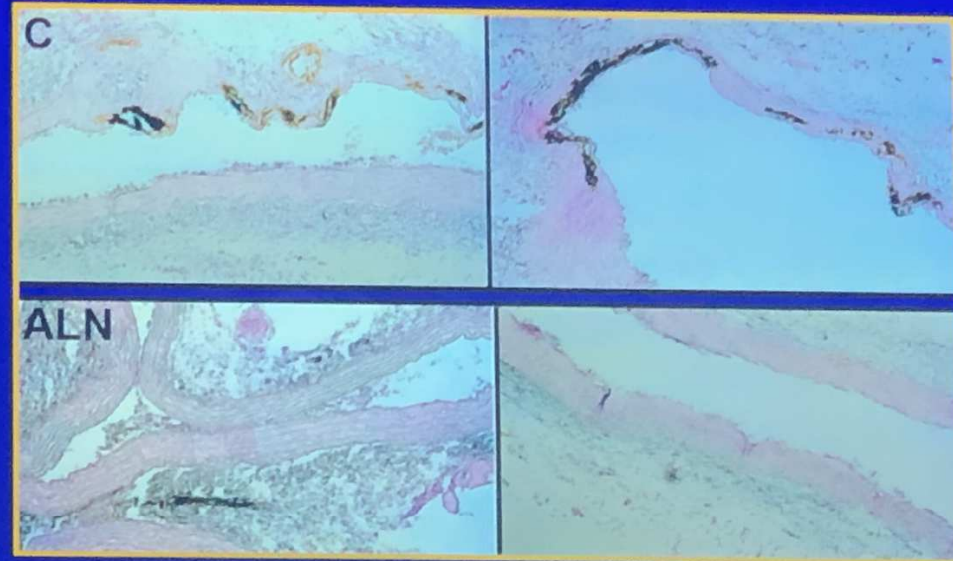
No. at Risk

Zoledronic acid	1054	1029	987	943	806	674	507	348	237	144
Placebo	1057	1028	993	945	804	681	511	364	236	149

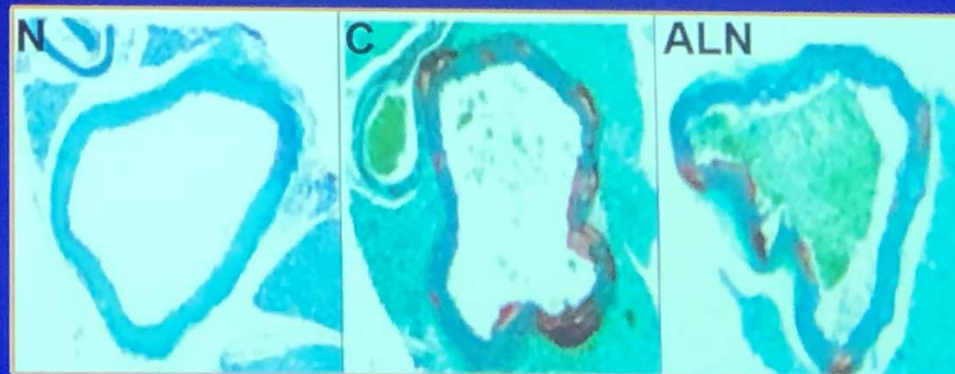


Effect of ALN on Experimental Aortic Calcification

Warfarin-Induced
Aortic Calcification¹



ENPP1- Deficient Mice²



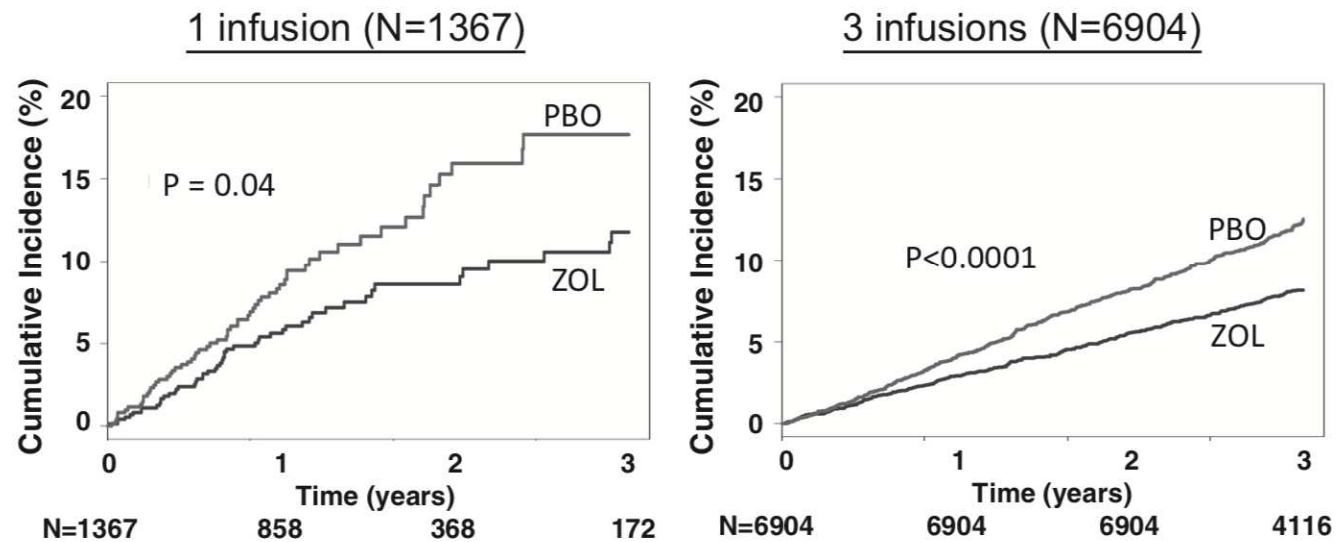
¹Price PA et al *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2001 ²Li Q et al *J Invest Dermatol* 2016



Zoledronat:

1 Infusion versus 3 Infusionen über 3 Jahre Posthoc Analyse

Reid IR et al. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:557-563



Time	HR	p	Time	HR	p
3 years	0.68	0.04	3 years	0.66	<0.0001
2 years	0.64	0.02	2 years	0.66	<0.0001

Figure 3. Cumulative percent of all clinical fractures in subjects who received either 1 or 3 or more infusions of zoledronate (ZOL) or placebo (PBO). The numbers of subjects with follow-up data at each time point are shown. The lower panel shows the hazard ratio (HR) for fracture at either 2 or 3 years.



Empfehlungen zur Bisphosphonat-Pause

Nach 3 bis 5 Jahre Bisphosphonatpause erwägen

Begründung: Aufgrund langer Halbwertszeit der Bisphosphonate ist die Therapie auch weiter wirksam

Vermeidung einer Übersuppression des Knochenstoffwechsels

Nur bei fortbestehendem hohem Risiko Bisphosphonate bis 10 Jahre (oral) bzw. bis 6 Jahre (Zoledronat-Infusionen)

- bei multiplen oder neuen Frakturen
- immer noch niedriger Knochendichte am prox. Femur

Alternativ Therapiewechsel (Teriparatid, Denosumab)



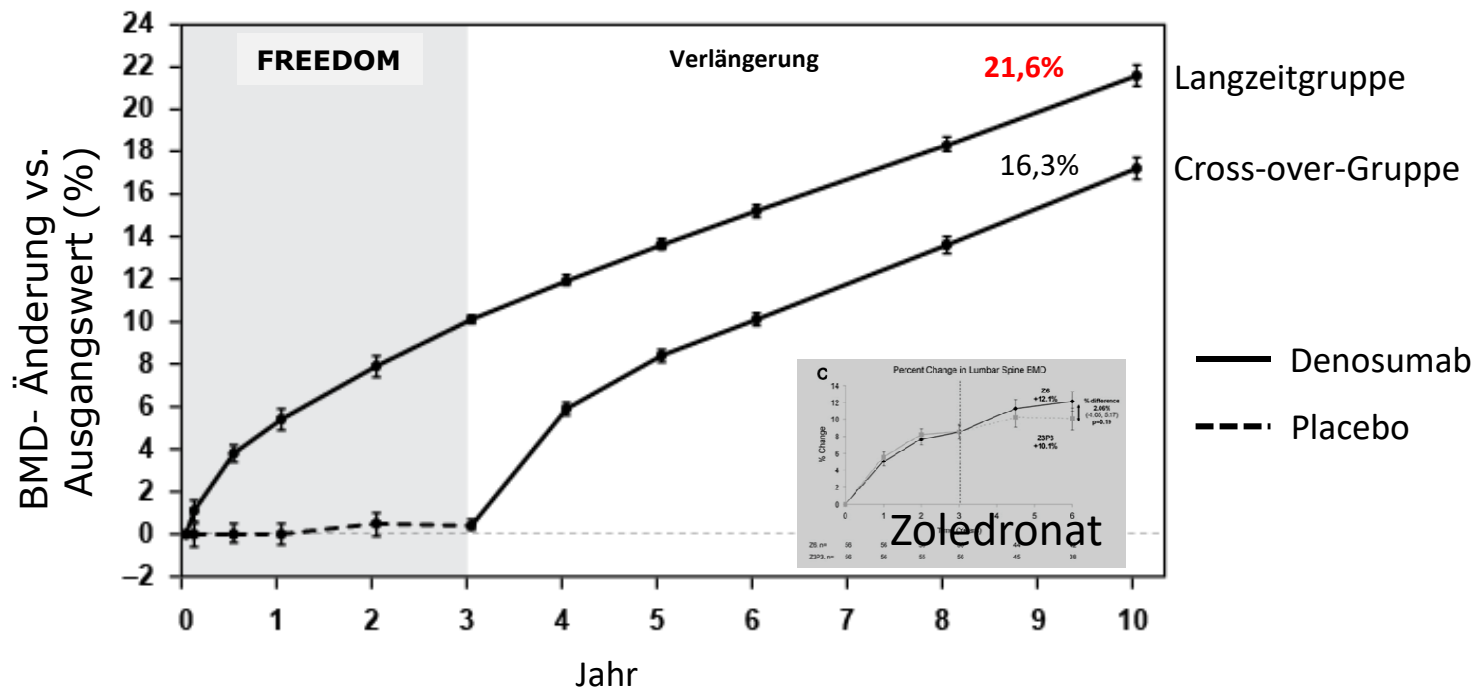
Denosumab



10-Jahresdaten: Wirksamkeit und Sicherheit von Denosumab bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose

Ergebnisse (n=2784):

An der Lendenwirbelsäule betrug der kumulative Anstieg der Knochendichte 21,6% in der Langzeitgruppe und 16,3% in der Cross-over-Gruppe.



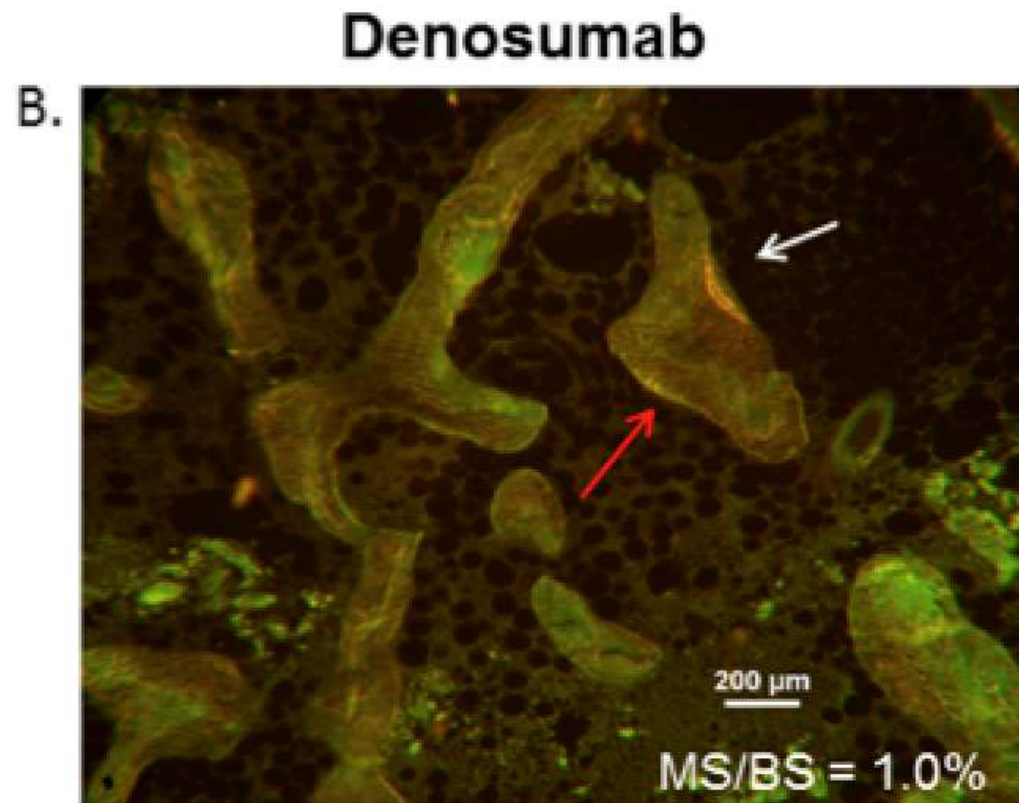
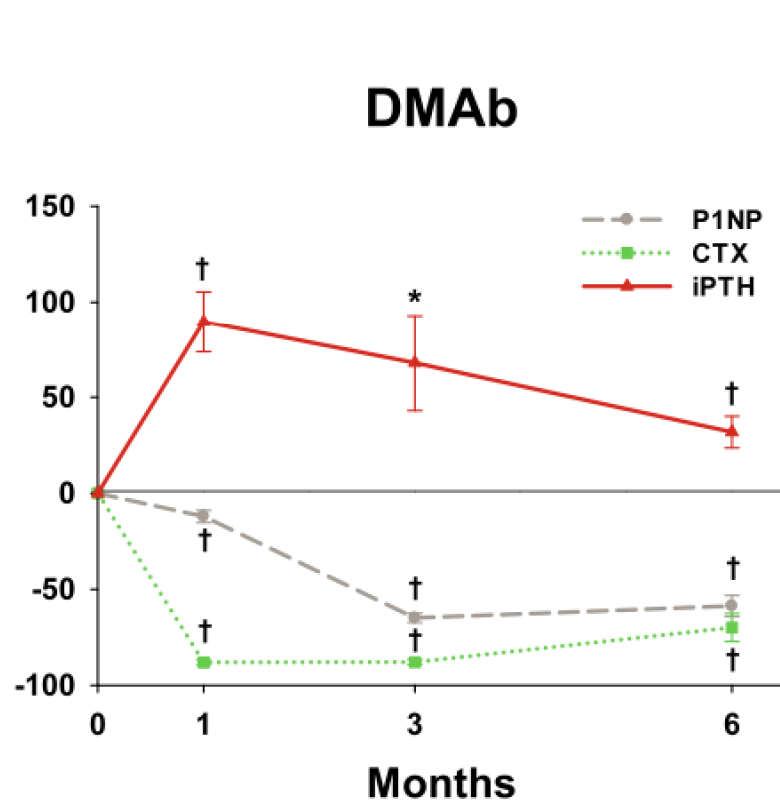
*p<0,05 im Vergleich zum Ausgangswert der FREEDOM-Studie

*p<0,05 im Vergleich zu den Ausgangswerten der FREEDOM-Studie und der Verlängerung

PD Dr. med. habil. S. Scharla, Bad Reichenhall

Unter Denosumab geht der Knochenaufbau weiter

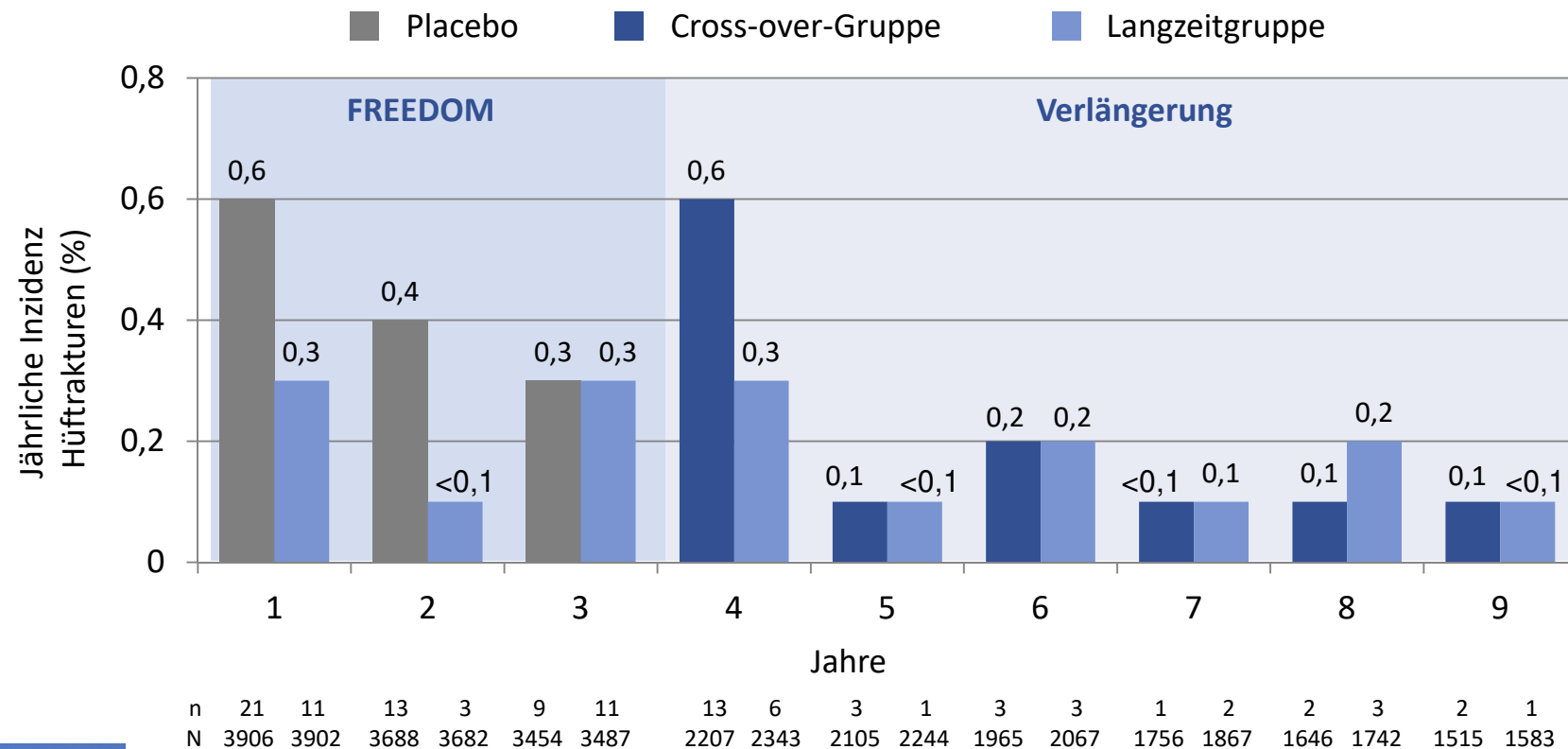
Dempster J Clin Endocrinol Metab 2016;101:1353



Verlängerung der FREEDOM-Studie: 9-Jahresdaten zur Therapie mit Denosumab bei PMO

Ergebnisse:

Die Inzidenz von Hüftfrakturen blieb über 9 Jahre gering.



n = Anzahl Patienten mit ≥1 Fraktur. N = Anzahl randomisierter Patienten, die zu Beginn des jeweiligen Zeitpunkts noch teilnahmen. Prozentangaben der hüftfrakturen nach Kaplan-Meier-Schätzung.

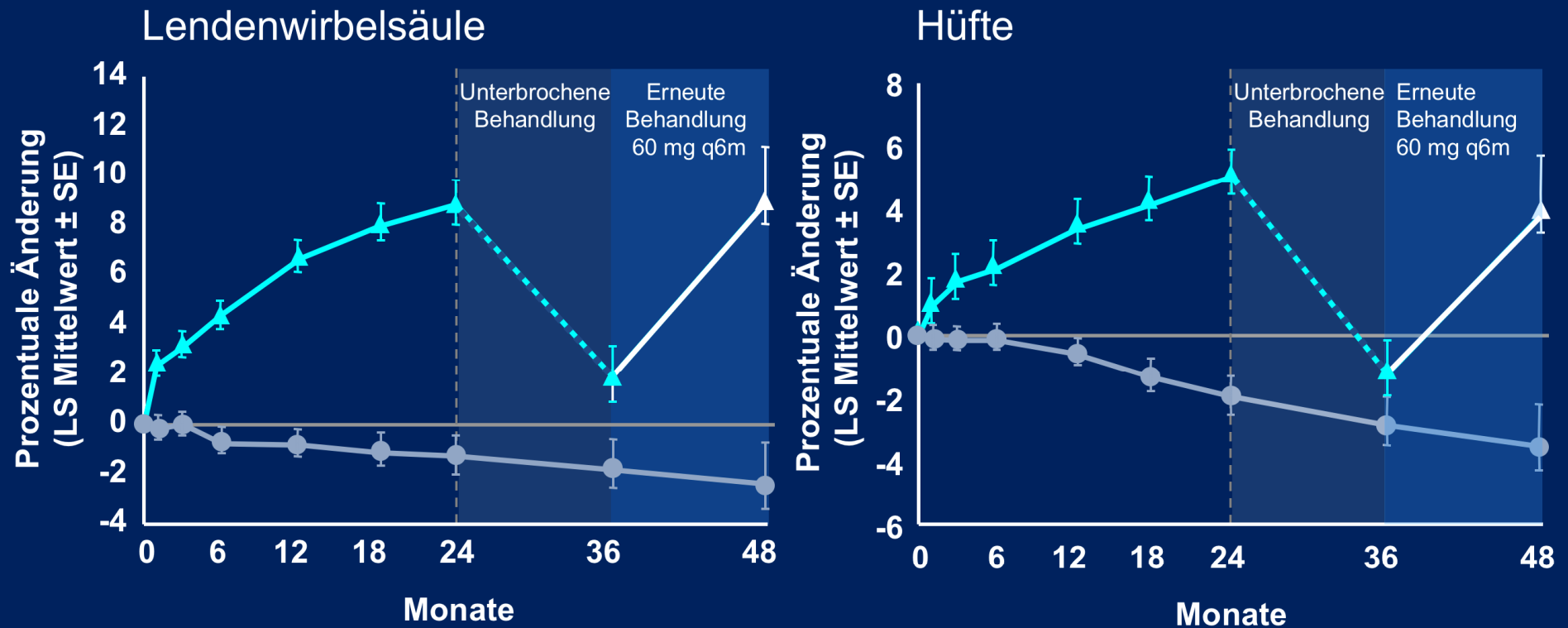
PD Dr. med.habil.S.Scharla, Bad Reichenhall

WCO-IOF-ESCEO Vortrag OC4



Änderungen der BMD an Lendenwirbelsäule und Hüfte nach erneuter Denosumab-Therapie

- Placebo
- ▲ 30 mg q3m
- ▲ 60 mg q6m

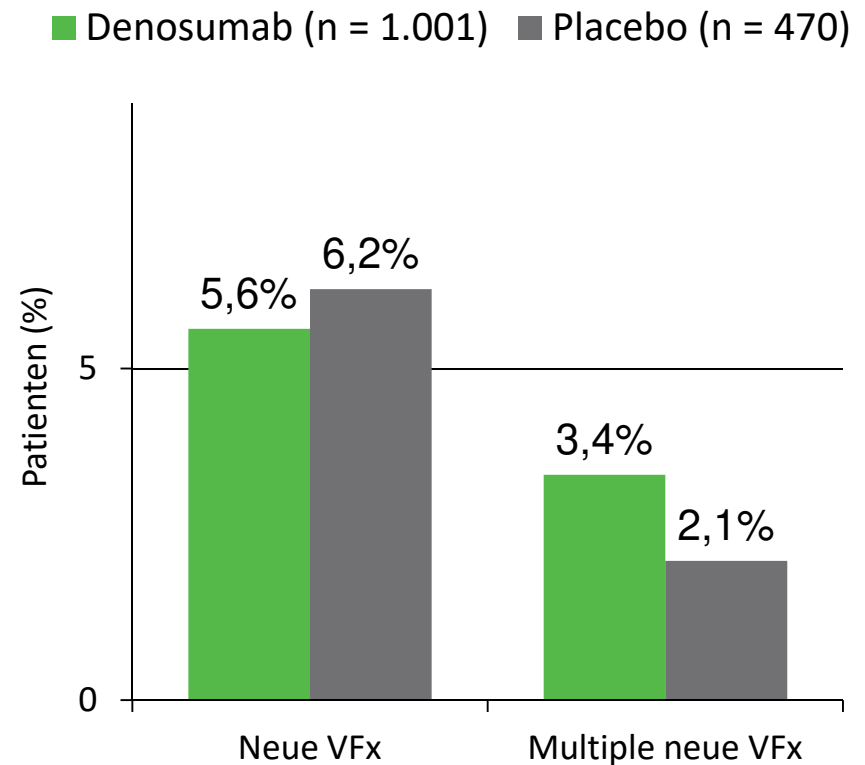


Inzidenz vertebraler Frakturen nach Absetzen von Denosumab: Analyse der FREEDOM-Studie und deren Verlängerung

Ergebnisse:

- Von 1.001 Patienten, die die Dmab-Therapie abbrachen, hatten 5,6% neue VFx.
- Die Inzidenz neuer VFx und multipler neuer VFx war nach Abbruch der Dmab-Therapie vergleichbar zu Patienten, die zuvor nicht mit Dmab behandelt wurden (Placebo-Gruppe).
- Allerdings zeigte sich ein Trend zu mehr multiplen Wirbelfrakturen bei Denosumab-vorbehandelten Patienten

Patienten nach Behandlungsabbruch



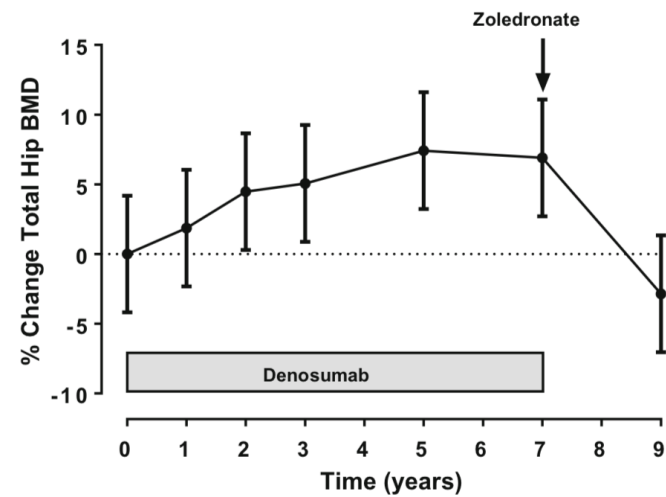
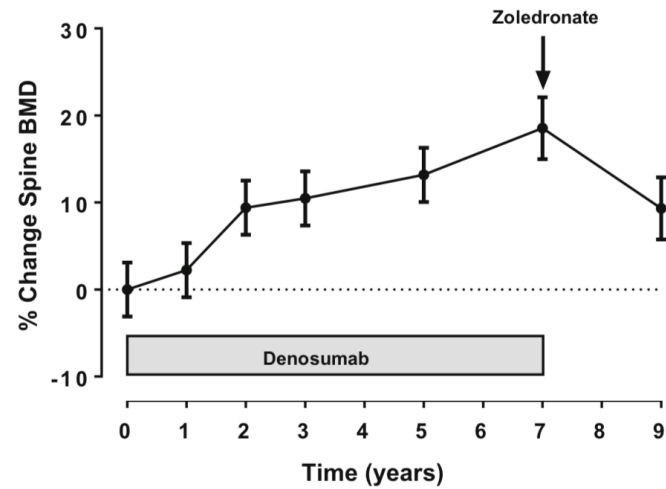
VFx: Vertebrale Frakturen; Dmab: Denosumab

PD Dr. med.habil.S.Scharla, Bad Reichenhall
Brown et al. 2016; J Bone Miner Res; 31(Suppl 1):S32-S33.

Knochenverlust nach Absetzen von Denosumab:

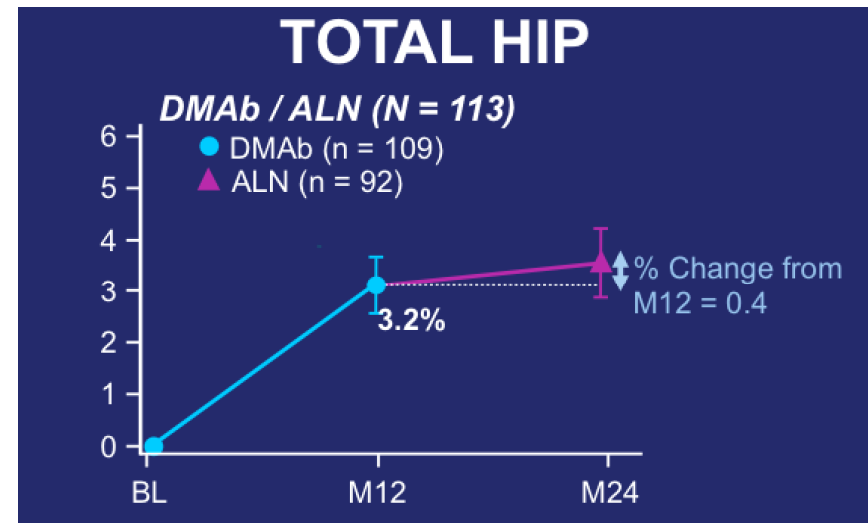
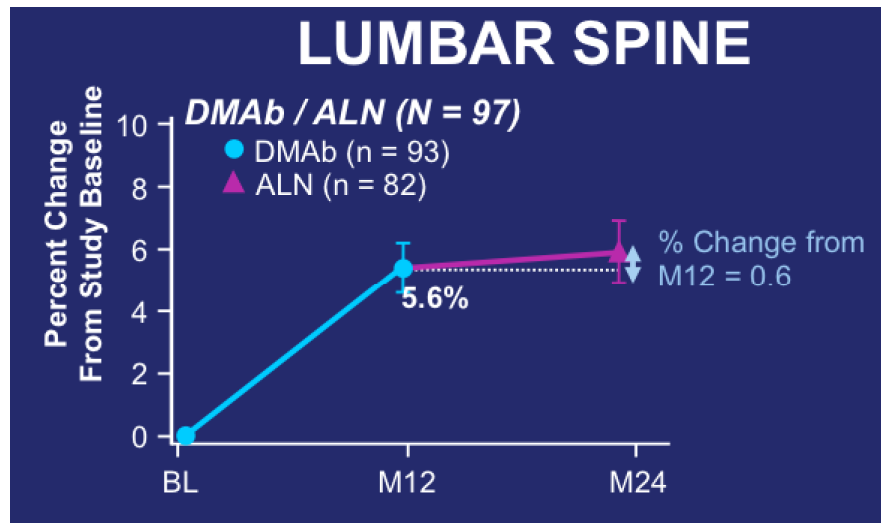
Nur partieller Schutz mit Zoledronat

Reid IR et al. Calcif Tissue Int 2017;101:371-374



DAPS-Studie:

Alendronat nach 1 Jahr Denosumab verhindert die Abnahme der Knochendichte



Adapted from Freemantle N et al. *Osteoporosis International*. 2012;23:317-326



Zoledronat-Behandlung zur Prävention des Knochendichteverlusts bei Frauen nach Denosumab-Therapie. Eine 2-jährige prospektive klinische Studie

Zoledronate for the Prevention of Bone Loss in Women Discontinuing Denosumab Treatment. A Prospective 2-year Clinical Trial

Athanasios D. Anastasilakis¹, Socrates E. Papapoulos², Stergios A. Polyzos³, Natasha M. Appelman-Dijkstra², Polyzois Makras⁴

¹Abteilung für Endokrinologie, 424 Allgemeines Militärkrankenhaus, Thessaloniki, Griechenland.

² Zentrum für Knochenqualität, Abteilung für Innere Medizin, Bereich Endokrinologie, Medizinisches Zentrum der Leiden Universität, Leiden, Niederlande.

³ Erste Abteilung für Pharmakologie, Medizinische Fakultät, Aristoteles-Universität Thessaloniki, Thessaloniki, Griechenland.

⁴ Abteilung für Endokrinologie und Diabetes/Abteilung für medizinische Forschung, 251 Griechisches Luftwaffen- und Veteranenkrankenhaus, Athen, Griechenland.

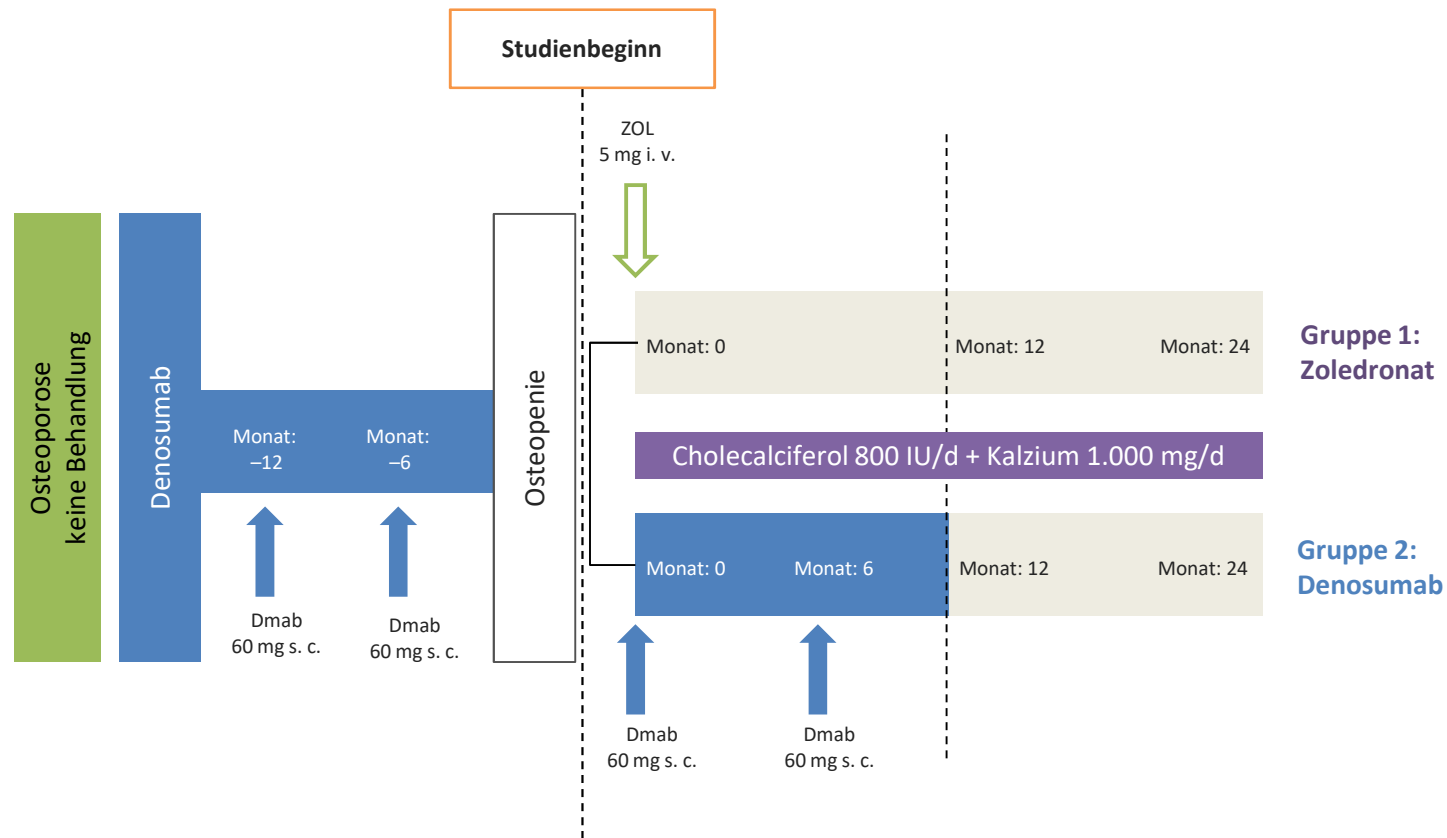


A[®]

Medical Communications

Studiendesign:

Zoledronat-Behandlung nach Denosumab-Therapie



- Ambulante Kliniktermine mit Blutentnahme zur Messung der Knochenbaumarker bei Studienbeginn und in den Monaten 6, 12, 15, 18 und 24
- BMD-Messung an der Hüfte und am Oberschenkelhals zur Baseline und in den Monaten 12 und 24 über DXA

Dmab = Denosumab, DXA = Dual-X-Ray-Absorptiometrie, i. v. = intravenös (intravenous), s. c. = subkutan (subcutaneous), ZOL = Zoledronat.

Anastasilakis et al. J Bone Miner Res. 2019 Aug 21. doi: 10.1002/jbmr.3853.



Ergebnisse: Zoledronat stabilisiert BMD bis zu 24 Monate

Zoledronat-Behandlung nach Denosumab-Therapie

- 24 Monate nach Studienbeginn waren die BMD-Werte an der Lendenwirbelsäule und am Oberschenkelhals in der Denosumab-Gruppe signifikant reduziert (Abb. 3).
- In der Zoledronat-Gruppe fiel die BMD an diesen Skelettlokalisationen dagegen nicht unter die Ausgangswerte (Abb. 3).

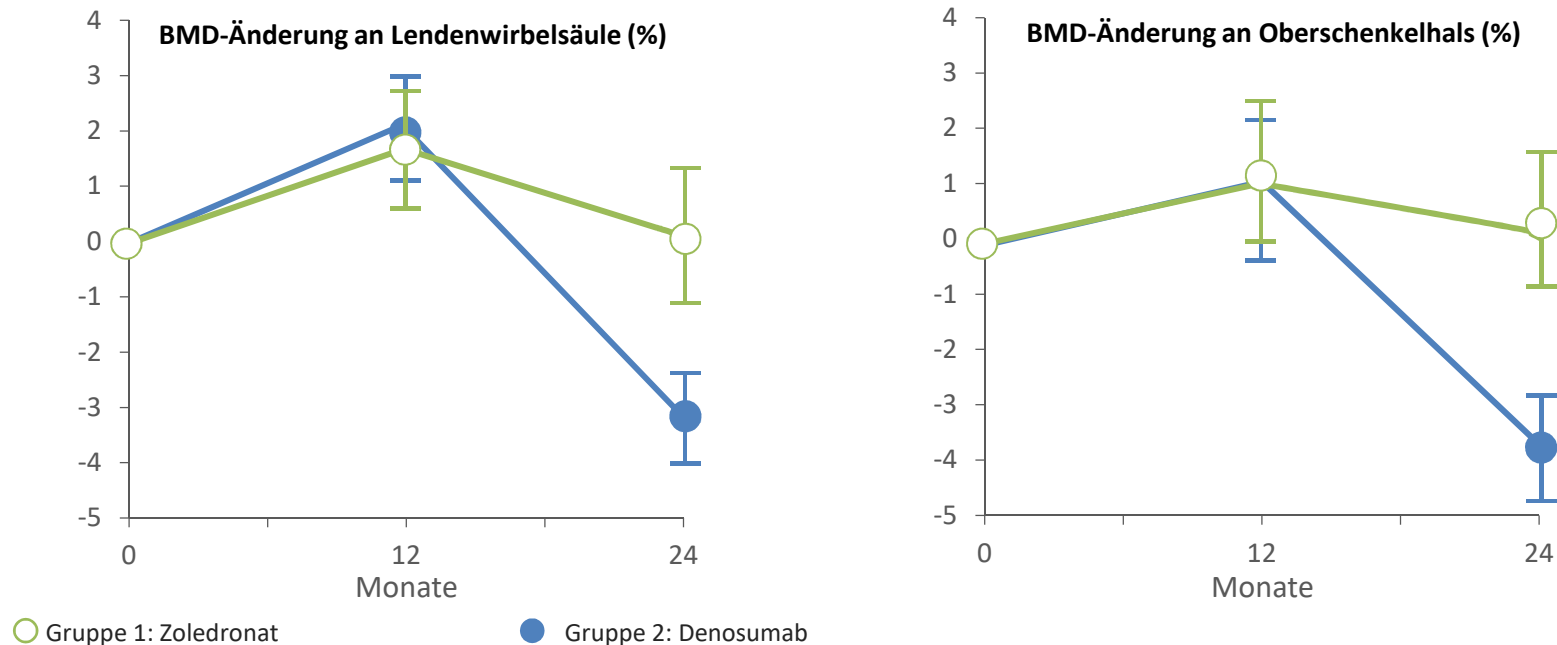


Abb. 3: Änderungen der BMD-Werte (%) an der Lendenwirbelsäule (links) und am Oberschenkelhals (rechts) (Mittelwerte \pm SEM) bei Studienbeginn und nach 12 und 24 Monaten Zoledronat-Behandlung (grüne Kreise) und Denosumab-Behandlung (blaue Kreise).



BMD: Knochenmineraldichte, SEM = Standardfehler des Mittelwertes (standard error of mean).

Anastasilakis et al. J Bone Miner Res. 2019 Aug 21. doi: 10.1002/jbmr.3853.

Zoledronat-Behandlung nach

Ergebnisse: Knochenumbaumarker bei Denosumab erhöht

In Monat 15 (9 Monate nach der letzten Denosumab-Injektion) stiegen die Knochenumbaumarker P1NP und CTX in der Denosumab-Gruppe im Vergleich zur Zoledronat-Gruppe signifikant an (Abb. 4).

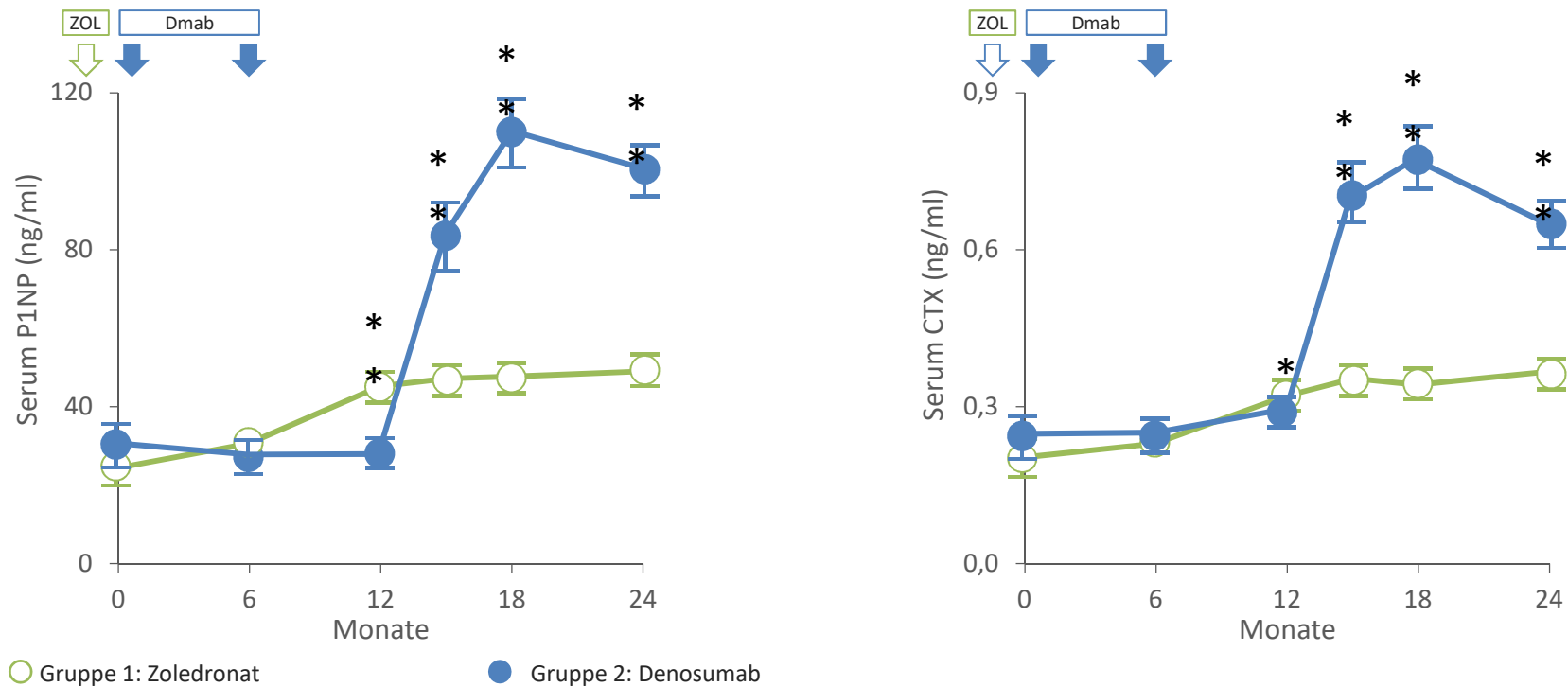


Abb. 4: Serum-P1NP- (links) und -CTX-Spiegel (rechts) im Verlauf der Studie unter Zoledronat (grüne Kreise) und Denosumab-Therapie (blaue Kreise). Pfeile zeigen den Zeitpunkt der Zoledronat- (5 mg i. v.) und Denosumab-Gabe (60 mg s. c.).

* Signifikante Unterschiede zur Baseline (Studienbeginn). ** Signifikante Unterschiede zur Baseline und zwischen den Gruppen.



ssLaps (C-terminal telopeptide of type 1 collagen), Dmab = Denosumab, i. v. = intravenös (intravenous), P1NP = N-terminales Propeptid des Typ-1-Prokollagens (Procollagen type 1 N-terminal propeptide), s. c. = subkutan (subcutaneous), ZOL = Zoledronat.

Antikristakis et al. J Bone Miner Res. 2019 Aug 21. doi: 10.1002/jbmr.3853.

Anschlussstherapie nach Denosumab

- Nach Möglichkeit sollte die Denosumab-Therapie kontinuierlich fortgeführt werden
- Nach Absetzen von Denosumab sollte für 1 Jahr mit oralem Bisphosphonat therapiert werden oder eine Zoledronat-Infusion gegeben werden

Osteoporos Int (2016) 27:1677–1682
DOI 10.1007/s00198-016-3553-3

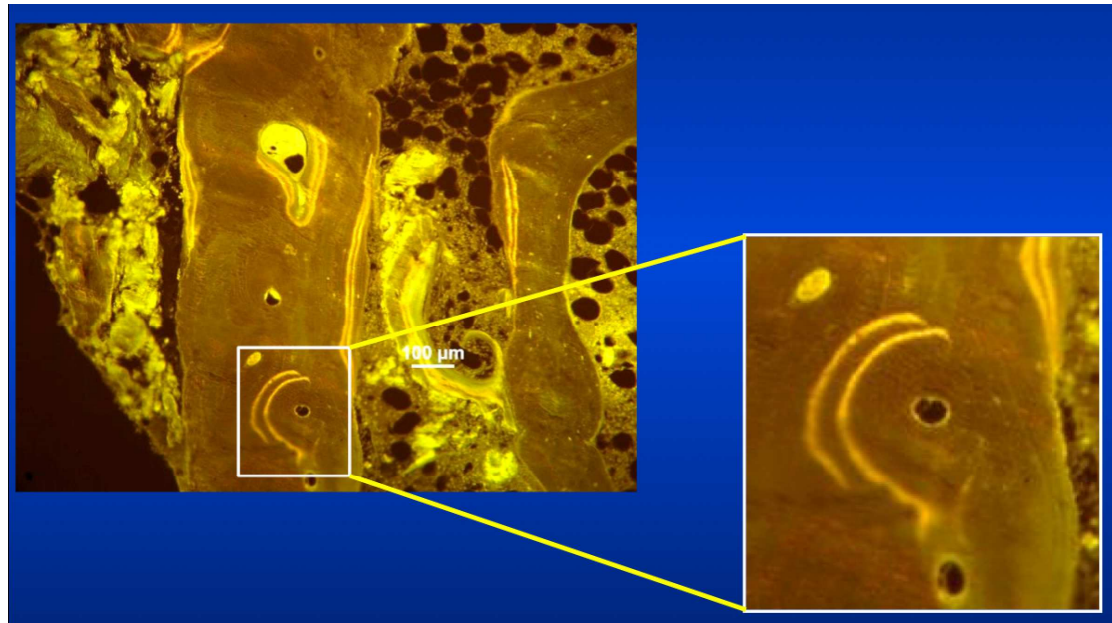
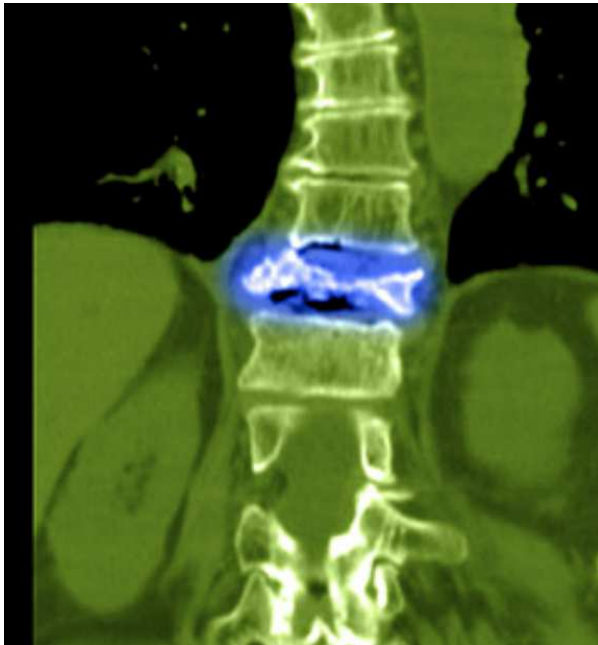
EDITORIAL

Cancel the denosumab holiday

M. R. McClung¹



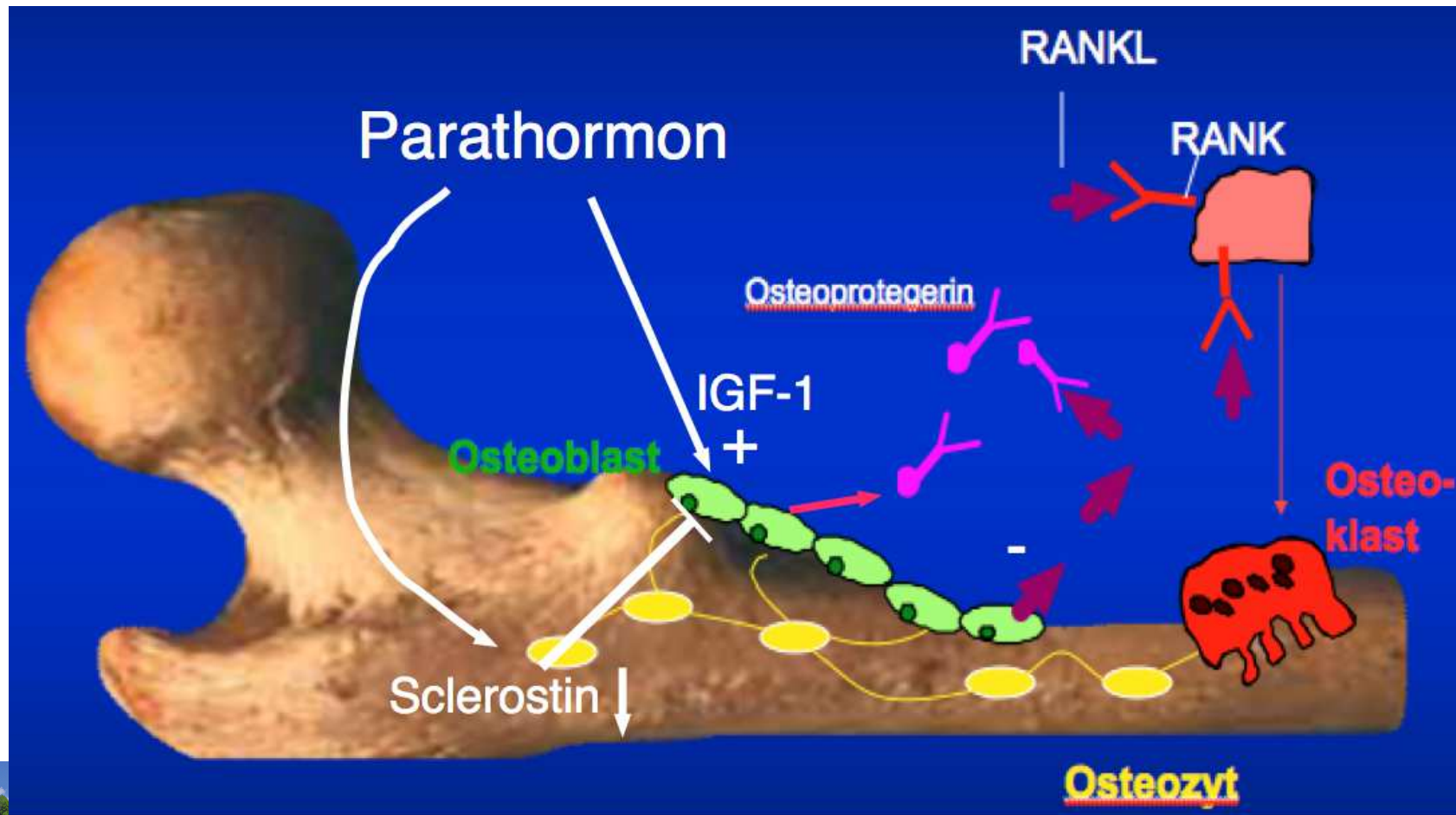
Neues zur osteoanabolnen Therapie



Knochenformation im corticalen Knochen bei PTH-1-34 Therapie



Anabole, Knochenaufbauende Therapie: hPTH-1-34 und Anti-Sklerostin

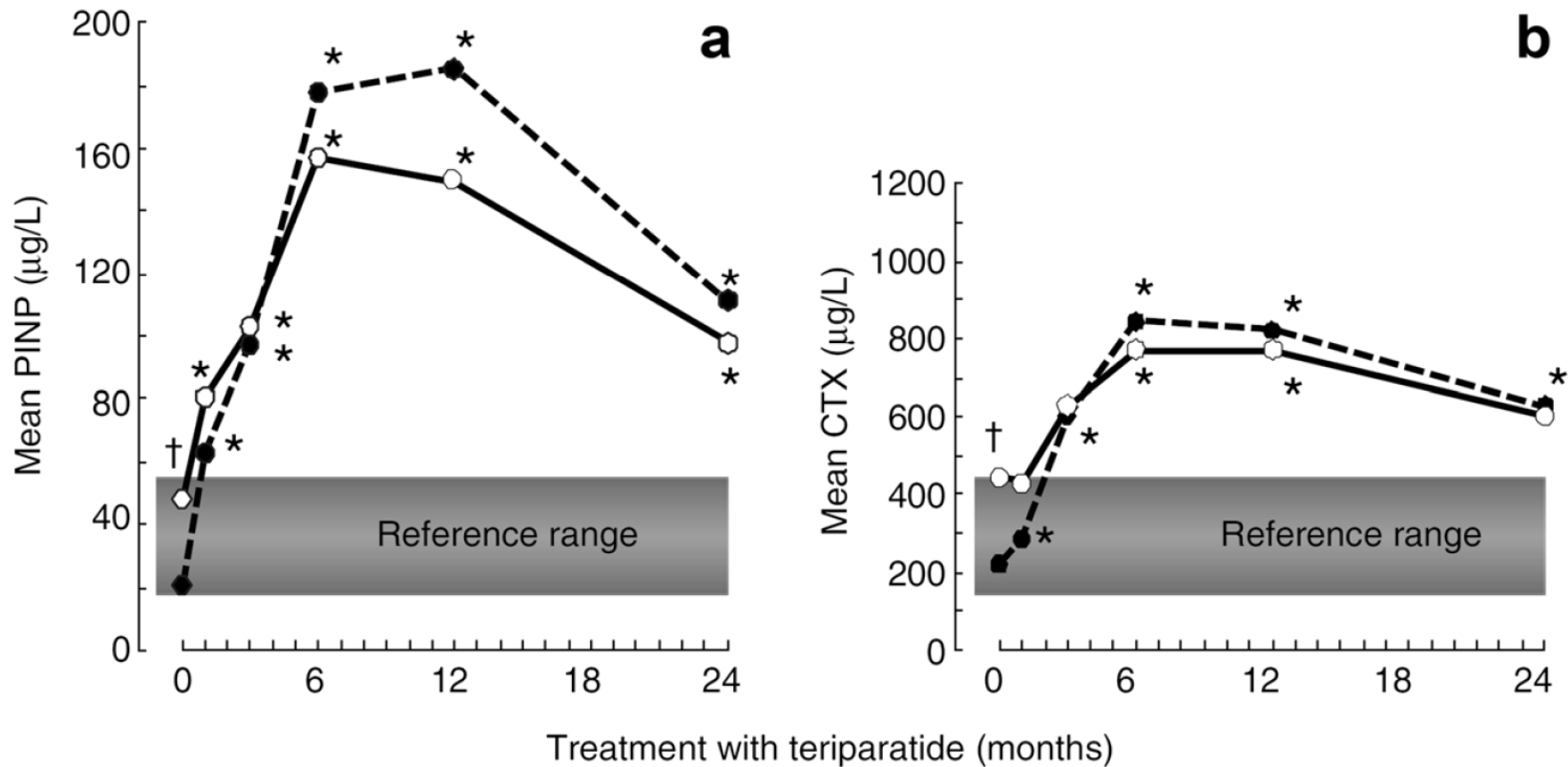


Teriparatid:

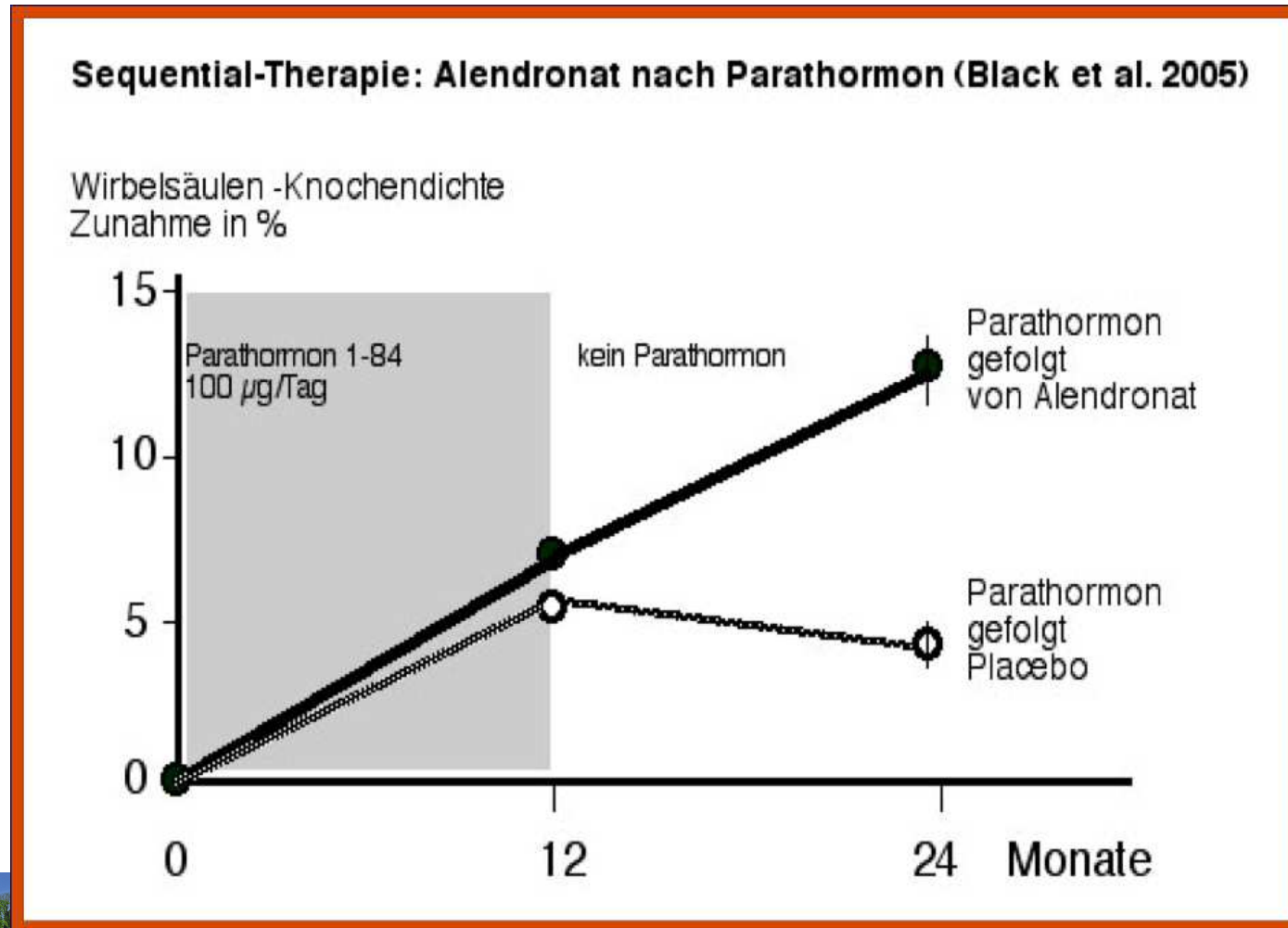
Nachlassen der anabolen Wirkung nach 24 Monaten

Lindsay et al. *Osteoporos Int.* 2016 Aug;27(8):2395-410.

doi: 10.1007/s00198-016-3534-6.



Nach Teriparatid unbedingt antiresorptive Anschlussstherapie !



Teriparatid versus Risedronat bei schwerer post-menopausaler Osteoporose (VERO)

Kendler et al., Lancet 2017 Nov 9. pii: S0140-6736(17)32137-2. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32137-2. ;

- Postmenopausale Frauen
- ≥ 1 schwere Fraktur oder ≥ 2 moderate Frakturen
- BMD –Score $\leq -1,5$
- Primärer Endpunkt: radiologische Wirbelbrüche
- 20 μg Teriparatid tgl, oder 35 mg Risedronat/Woche



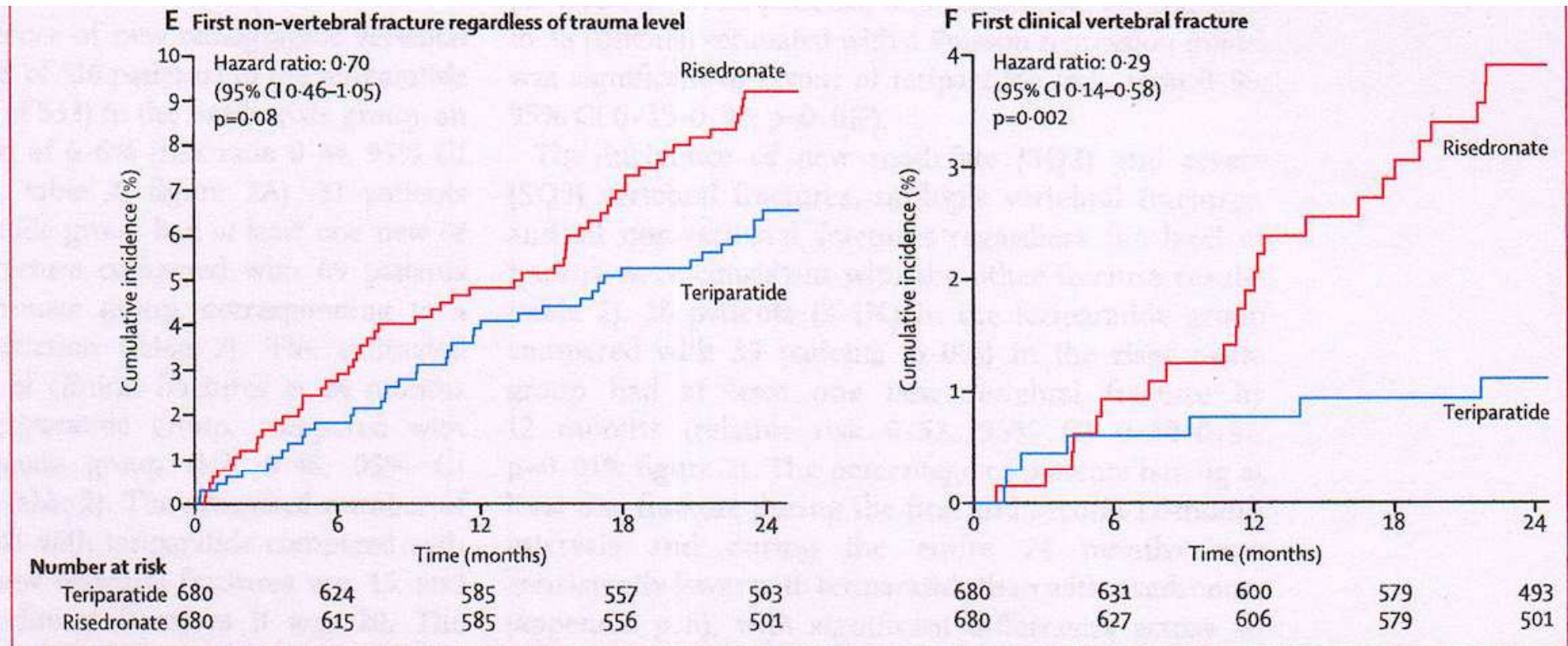


Figure 2: Incidence of fractures over 24 months

(A) Incidence of new vertebral fractures after 24 months (primary endpoint) and 12 months. Kaplan-Meier estimates of the cumulative incidence of the first clinical fracture (B), first non-vertebral fragility fracture (C), first non-vertebral major fragility fracture (D), first non-vertebral fracture regardless of trauma level (E), and first clinical vertebral fracture (F); p-value from the stratified log-rank test adjusted for antecedent of recent clinical vertebral fractures and recent bisphosphonate use.



Teriparatid Biosimilars verfügbar !

- Gedeon Richter: Terrosa
- Stada: Movymia



Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis

Active-controlled fracture study in postmenopausal women with osteoporosis at High risk of fracture (ARCH)

KG Saag, J Petersen, ML Brandi, AC Karaplis, M Lorentzon, T Thomas, J Maddox, M Fan, PD Meisner and A Grauer

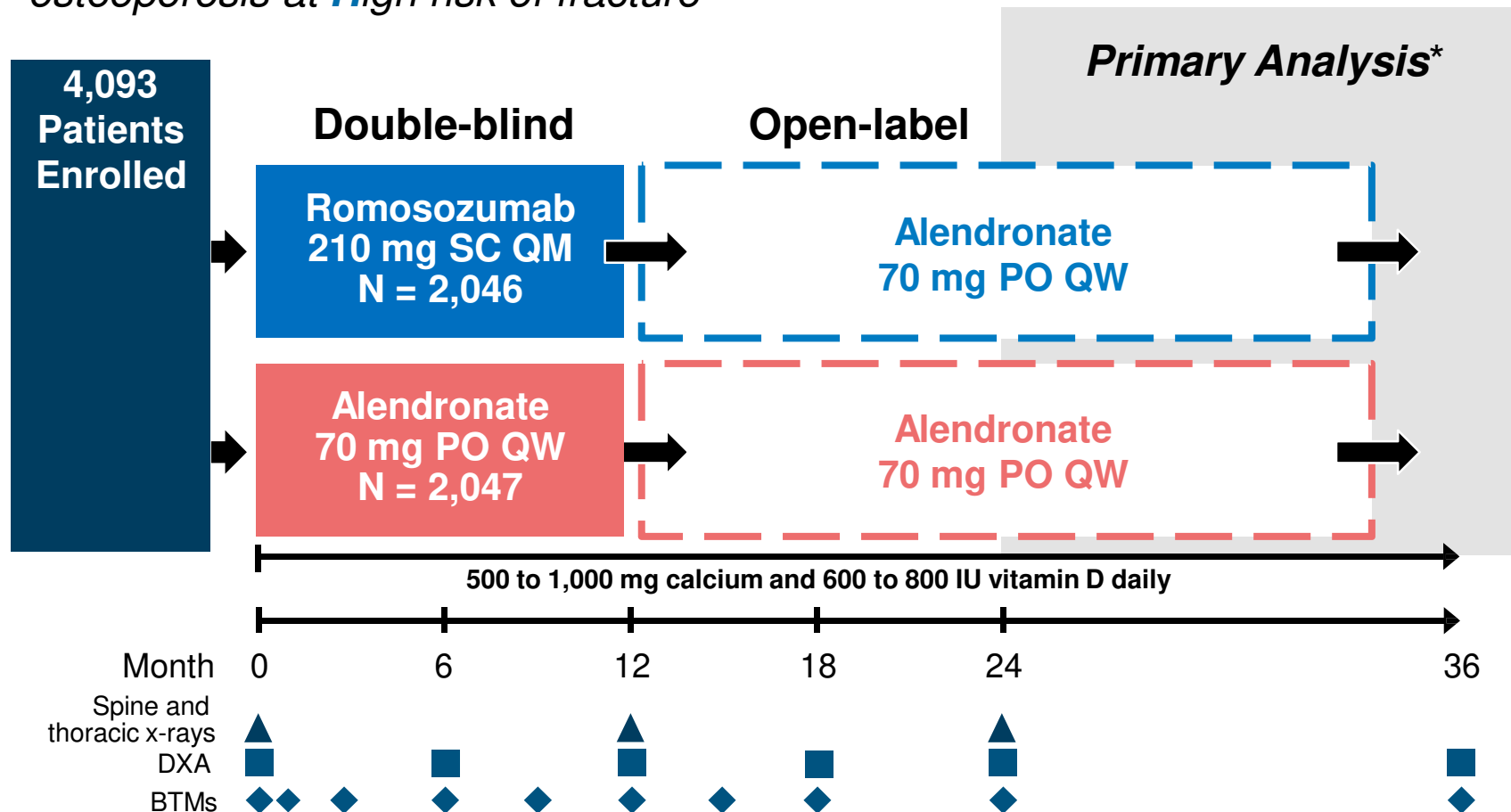
Saag KG, et al. *N Engl J Med.* 2017. 377(15):1417-1427

Reactive material for unsolicited request. Provided to the HCP for his/her personal medical information.



ARCH Phase 3 Study Design

Active-controlled fracture study in postmenopausal women with osteoporosis at High risk of fracture



Adapted from: Saag KG, et al. *N Engl J Med.* 2017, 377(15):1417-1427

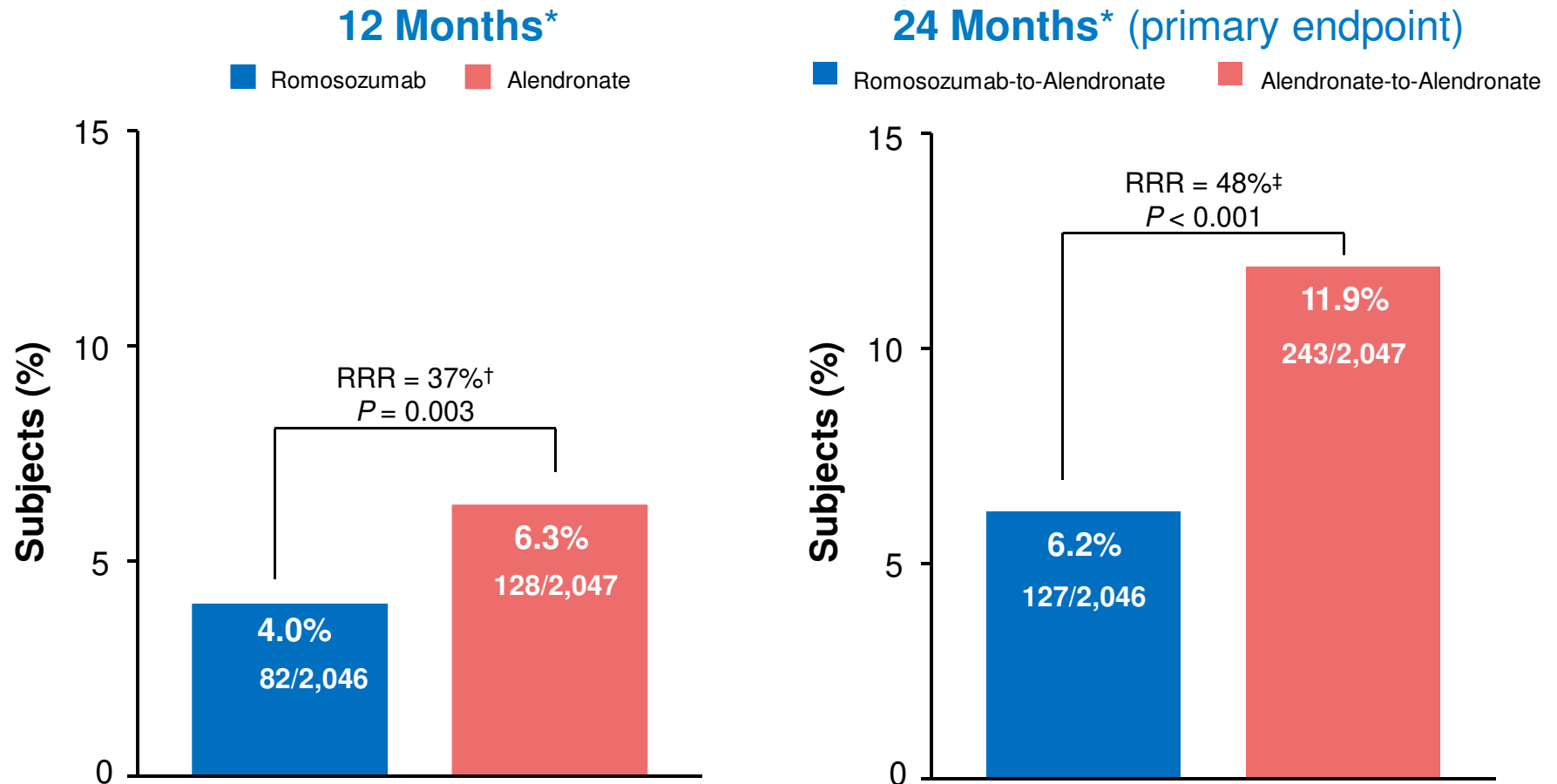
Reactive material for unsolicited request. Provided to the HCP for his/her personal medical information.

*Median time on study at primary analysis was 33 months (IQR: 27–40).

BTM = bone turnover marker; DXA = dual-energy x-ray absorptiometry; IQR = interquartile range; IU = international units; PO = orally; QM = once monthly; QW = once weekly; SC = subcutaneously



Incidence of New Vertebral Fracture Through Month 24



n/N1 = number of subjects with fractures/number of subjects in the primary analysis set for vertebral fractures.

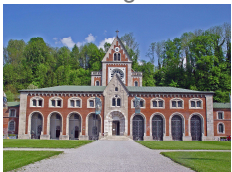
*Missing fracture status was imputed by multiple imputation for patients without observed fracture at an earlier time point. n and % are based on the average across 5 imputed datasets.

[†]RRR at 12 months by LOCF: 36% (nominal P = 0.008): Romosozumab: 3.2% (55/1,696) vs Alendronate: 5.0% (85/1,703).

[‡]RRR at 24 months by LOCF: 50% (nominal P < 0.001): Romo-to-Aln: 4.1% (74/1,825) vs Aln-to-Aln: 8.0% (147/1,843).

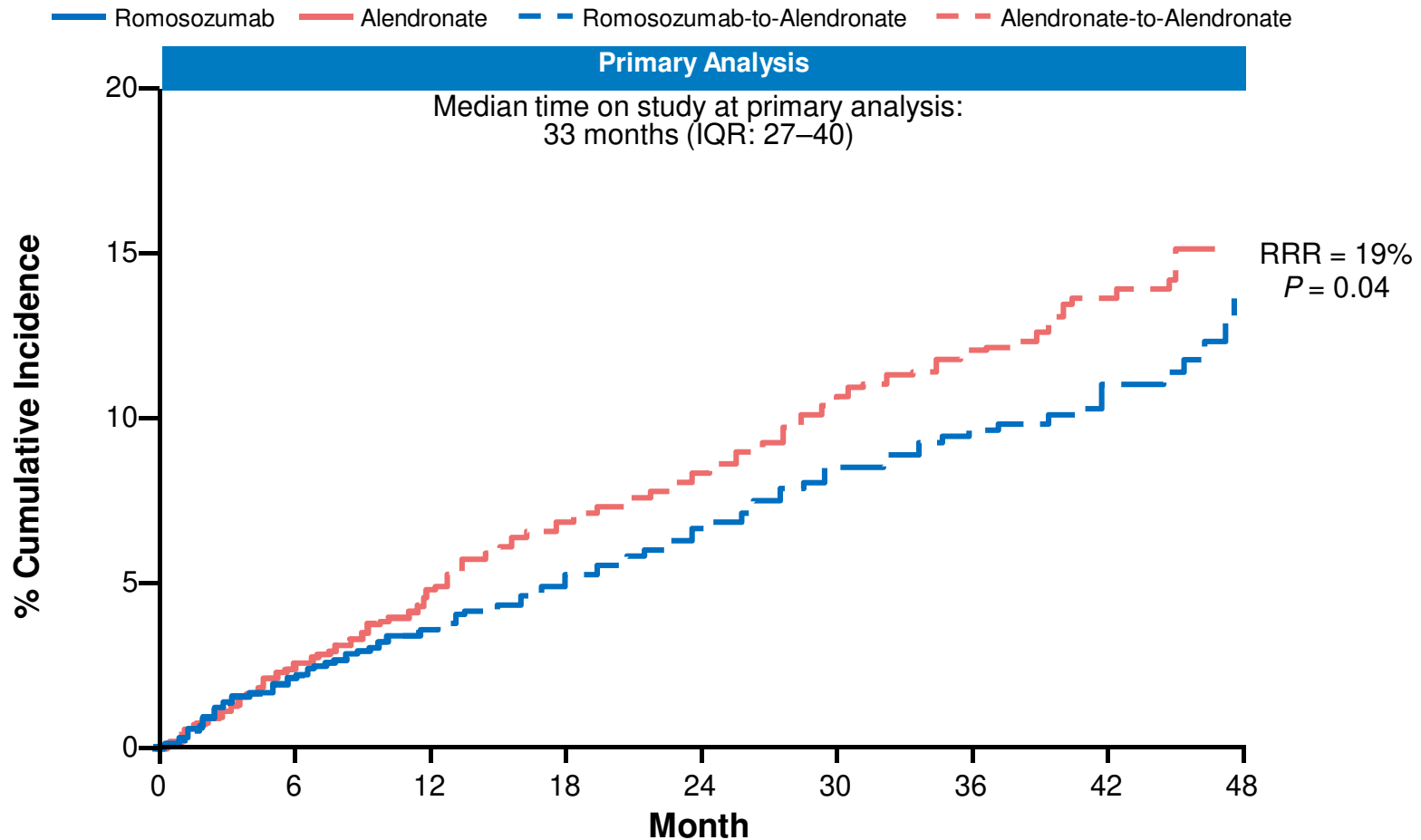
Aln = alendronate; LOCF = last-observation-carried-forward; Romo = romosozumab; RRR = relative risk reduction

PD Dr. med.habil.S.Scharla, Bad Reichenhall



Adapted from: Saag KG, et al. *N Engl J Med.* 2017, 377(15):1417-1427

Incidence of Nonvertebral Fractures* at Primary Analysis



n =	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Romo-to-Aln	2,046	1,867	1,776	1,693	1,627	1,114	714	350	109
Aln-to-Aln	2,047	1,873	1,755	1,661	1,590	1,097	697	330	110

*Secondary endpoint. †Not adjusted for multiplicity. n = number of subjects at risk for event at time point of interest. Aln = alendronate; Romo = romosozumab; RRR = relative risk reduction

Adapted from: Saag KG, et al. *N Engl J Med.* 2017, 377(15):1417-1427

Reactive material for unsolicited request. Provided to the HCP for his/her personal medical information.



Osteoporosetherapie nach Alter

- **Antiresorptiv:**

- 50- 60 Jahre

- - Hormonersatz
- - Orales Bisphosphonat
- - iv Bisphosphonat interm.

- 60 – 70 Jahre:

- - Orales Bisphosphonat
- - iv. Bisphosphonat intermitt.
- - Denosumab

- > 70 Jahre

- - Denosumab
- - iv Bisphosphonat
- - orales Bisphosphonat

- **Anabol:**

- 50- 80 Jahre

- T-Score < -3,5
- > 3 moderate/schwere Frakturen
- Wirbelfrakt. 3. Grades
- Therapieversagen der Antiresorptiva
- Im Anschluss Konsolidierung mit Bisphosphonat oder Denosumab



OSTEOLOGIE 2020

SALZBURG

Sponsoringmappe und weitere
Details folgen im März auf der
OSTEOLOGIE 2019

12.-14. März 2020

