

1. Update **Osteoporose**

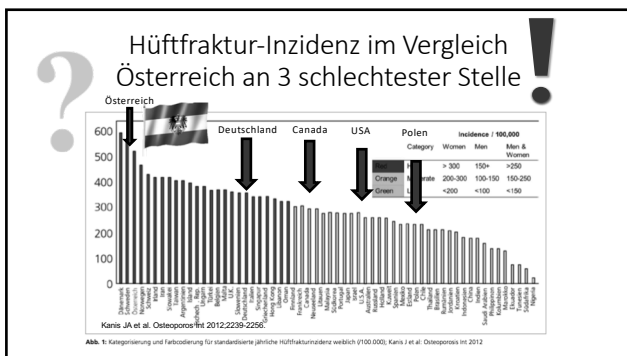
2. Neuigkeiten zu Biosimilar-Adalimumab

Maya Thun 2019

Inzidenz der Hüftfrakturaten weltweit

Rot (jährliche Inzidenz >250/100.000), Orange (150–250/100.000) oder Grün (<150/100.000)

Kanis JA et al. Osteoporos Int 2012;22:239–2256.



Wieviel % mit Hüft-X/WK-X bekommen in ÖSTERREICH schon im **Spital** Osteoporose-Medikation?

1

≈50%

2

≈20%

3

≈10%

oder

Wieviel % mit Hüft-X /WK-X + **initialisierter TH.** bekommen **NACH** Entlassung vom Spital **NOCH** Osteoporose-Medikation?

1

≈100%

2

≈80%

3

≈60%

oder

Treatment Gap in Österreich

nur **20%** nach Fraktur werden im KH antherapiert

- Die das KH **OHNE** Medikament verlassen,
- bekommen im niedergelassen Bereich nur mehr
- 10,3% der Männer und 15.4% der Frauen** eine Therapie

Time of fracture	Sex	Months after fracture		
		4	12	18
Without osteoporosis treatment (n = 731; □ = 540, ▨ = 185)	Female	16.4%	16%	16.4%
	Male	8%	12.2%	10.3%
With osteoporosis treatment (n = 115; □ = 47, ▨ = 68)	Female	65.4%	54.2%	60.4%
	Male	66.7%	55.5%	55.6%

Treatment rate

Economic burden of osteoporotic fractures in Austria TREATMENT GAP after fracture in osteoporosis patients (Icours) Osteoporos. 2018 Supp 29

Unfallchirurg 2015 · 118:938–943
DOI 10.1007/s00113-015-0072-1
Online publiziert: 30. September 2015
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Redaktion
C. Neuberburg, München
U. Stumpf, München
W. Mutschler, München

C. Neuberburg¹ · K. Heberer² · J. Heberer²
¹ Klinik für Allgemeine, Unfall-, Hand- und Plastische Chirurgie, Osteologisches Schwerpunktzentrum (DVO),
Klinikum der Ludwig Maximilians-Universität München, Campus Innenstadt, München, Deutschland
² Rechtsanwaltskanzlei Dr. Heberer & Kollegen, München, Deutschland

Unterlassene Osteoporose- diagnostik und -therapie nach Fraktur im Alter

Ein vermeidbarer Behandlungsfehler?

- „vergleichbaren Fällen mit einer unterlassenen Thromboseprophylaxe wurde das Vorliegen eines **groben Behandlungsfehlers** gerichtlich festgestellt“
- „**Unterlassung gebotener diagnostischer Maßnahmen**....könnte einen **Befunderhebungsfehler** darstellen und in Folge als **grober Behandlungsfehler** gewertet werden“
- „Identifikation eines Behandlungsfehlers kann schwerwiegende zivilrechtliche, strafrechtliche und berufsrechtliche Konsequenzen haben“

Aktuelle Probleme der „Osteoporose-Therapie“

2/3 der Patienten mit spezifischer Osteoporosetherapie **-benötigen diese NICHT** (Overtreatment)

3/4 derer die solche **brauchen** bekommen **KEINE Therapie** (Undertreatment)

Osteoporosis Overtreatment in a Regional Health Care System
Joshua J. Fenton, MD, MPH^{1,2}; John A. Robbins, MD, MSH^{1,2}; Anna Lee D. Amarnath, MD, MPH¹; Peter Franks, MD^{1,2}
JAMA Intern Med January 04, 2016.

Was läuft nicht richtig:
Diagnose
Therapie
Persistenz

Diagnose **1**

2 **OSTEOPOROSE**

3

Diagnose **1**

Knochendichte (DEXA)

Region	Mean T-score	Mean Z-score	Mean S.D.	Mean S.E.	Mean S.E.
Lumbar	-1.2	-0.5	0.8	0.1	0.1
Spine	-1.5	-0.7	0.9	0.1	0.1
Forearm	-1.8	-1.0	1.0	0.1	0.1
Radius	-2.0	-1.2	1.1	0.1	0.1
Ulna	-2.2	-1.4	1.2	0.1	0.1
Radius + Ulna	-2.1	-1.3	1.1	0.1	0.1

50% der Frauen haben Frakturen mit einem T-Score BESSER als >-2,5

Fracture rate (left y-axis, 0-120) and **Number of women with fractures** (right y-axis, 0-160) vs. **Removal neck BMD (T-scores) (x-axis, -1.0 to -5.5)**

BMD DISTRIBUTION

DATA FROM THE EPIDEM STUDY, COURTESY OF KRIEG MA ET HANS D

Benötigt man eine **DXA** zur Beurteilung des Fraktur-Risikos (Einleitung der Therapie) ?

1, 2 oder 3

1
Ja

2
NEIN

3
Nicht
unbedingt

Generelle Indikation für Osteoporose-Therapie DVO

1. Niedrigtraumatische singuläre Wirbelkörperfraktur 2. oder 3. Grades oder multiple Wirbelkörperfrakturen 1. bis 3. Grades, wenn andere Ursachen nicht wahrscheinlicher sind, bei einem DXA T-Score $< -2,0$ an der LWS¹ oder dem Schenkelhals oder dem Gesamtfemur, individuell auch bei einem T-Score $> -2,0$
2. Niedrigtraumatische proximale Femurfraktur bei einem DXA T-Score $< -2,0$ an der LWS¹ oder dem Schenkelhals oder dem Gesamtfemur, individuell auch bei einem T-Score $> -2,0$

Bei typischen osteoporotischen radiologischen und/oder klinischen Aspekten von Wirbelkörperfrakturen bzw. proximalen Femurfrakturen kann in Abhängigkeit von der klinischen Gesamtsituation auf eine Knochendichtemessung verzichtet werden.

Nach Osteoporose typischen Frakturen **SOLL** bei älteren Patienten in der Regel eine spezifische Osteoporose-therapie eingeleitet werden.

- Das Risiko für osteoporosebedingte Frakturen steigt mit dem Lebensalter kontinuierlich an ^(1,2)
- Bei Patienten mit osteoporosebedingten Frakturen besteht ein hohes Risiko für Folgefrakturen ⁽³⁾
- Nach einem Wirbelkörperbruch steigt das Refrakturnisiko bei osteoporotischer Knochendichte auf über 50 % ⁽⁴⁾

- Mit der Therapie sinkt das Frakturrisiko stark.
 - Eine spezifische medikamentöse Versorgung erhalten jedoch nur 45–50 % der Patienten ⁽⁵⁾
- Bei älteren Patienten mit osteoporosetypischen Frakturen SOLL deshalb ergänzend zu den Basismaßnahmen eine medikamentöse Therapie begonnen werden,
 - um neue Frakturen zu verhindern ⁽⁶⁾
- auch wenn eine Knochendichtemessung NICHT zur Verfügung steht.

Choosing wisely, 146 Hip fracture incidence in Germany: analysis of the national hospital discharge registry 2004 *BMJ* 2008;336:A10. Arenal W, Barden C, et al. Incidence of hip fractures in Germany, 1990–2008. *Arch Gerontol* 2013;47:140–146. Koller M, et al. Fracture risk following an osteoporosis fracture. *Osteoporos Int* 2004;15:170–176. A. G. et al. Long-term risk of fracture after fracture. *BMJ* 2007;335:274–276. Koller M, et al. Epidemiologie der Osteoporose – Eine nationale Studie. Eine Analyse von Krankenhaus-Registerdaten. *Deutscher Fachschriften-Verlag* 2013; 120000 02–3 0 0000 0000 0000

Wenn der Patient keine Fraktur hat – was dann?

Frakturrisiko kalkulieren !
(FRAX)
(DVO)



Frakturrisiko Kalkulation nach FRAX

Land: Österreich Name / ID: Mehr zu den Risikofaktoren

Fragebogen:

1. Alter (zwischen 40 und 90 Jahren) oder Geburtsdatum: J. M. T.
2. Geschlecht: ☐ Männlich ☒ Weiblich
3. Körpergröße (cm): 169
4. Vorangegangene Fraktur: ☐ Ja ☒ Nein
5. Hüftfraktur eines Elternteils: ☐ Ja ☒ Nein
6. Gegenwärtiges Rauchen: ☐ Ja ☒ Nein
7. Glukokortikosteroide: ☐ Ja ☒ Nein
8. Rheumatoide Arthritis: ☐ Ja ☒ Nein
9. Sekundäre Osteoporose: ☐ Ja ☒ Nein
10. Alkohol 3 und mehr Einheiten/Tag: ☐ Ja ☒ Nein
11. Knochenerkrankungen (KMD): ☐ Ja ☒ Nein
12. T-Score: -1,2

BMJ: 18,2 Die 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit einer Fraktur: 18,2

Therapie ab 20% (18,2%)

Therapie ab 5% (7,1%)

Wenn Sie einen T-Score Wert haben, klicken Sie bitte hier:

BMD der LWS ist KEIN zuverlässiger Prädiktor für Wirbelkörper-Fragilität

- 1.132 PM Frauen
 - OHNE Osteoporose Therapie
 - DEXA
 - LWS/BWS Röntgen
- Gesamtprävalenz Wirbelkörper-Fx: **28,2%**
- Die Prävalenzen nach Altersgruppen
 - 15,5% bei Frauen <60 Jahren
 - 44,1% bei Pat >71 Jahren (P <0,0001).
- Fast **83%** der Frakturen waren zuvor **NICHT** diagnostiziert worden.
- Es bestand **KEIN** signifikanter Unterschied in den LWS BMD (DEXA) zwischen den Gruppen:
 - Pat ohne WK-Fx (n = 813),
 - mit 1 WK-Fx (n = 208) oder
 - der ≥ 2 WK-Fx (n = 111)
- Nur das Alter und die Hüft BMD waren mit Wirbelfrakturen assoziiert

Pizzato S, Trevisan C, Lucato P, et al. Identification of asymptomatic frailty vertebral fractures in postmenopausal women. *Bone*. 2018 Aug;113:89–94.

Diagnose

1

2 OSTEOPOROSE

3

Kann eine Osteoporose-Therapie bei Pat OHNE Fraktur bei Osteopenie sinnvoll sein?

1, 2, 3 oder

1 NEIN

2 Unter besonderen Umständen

3 Ja

Generelle Indikation für Osteoporose-therapie bei GK-Therapie (DVO)

3. Persistierende oder geplante Prednisolonäquivalent täglich für > 3 Monate, wenn T-Score < -1,5 an der LWS oder an Schenkelhals oder Gesamtfemur (individuell auch bei T-Score > -1,5)

oder niedrig-traumatische Wirbelsäulenfrakturen

oder multiple periphere Frakturen

(Cushingoides Cushing Syndrom ist äquivalent zu bewerten)

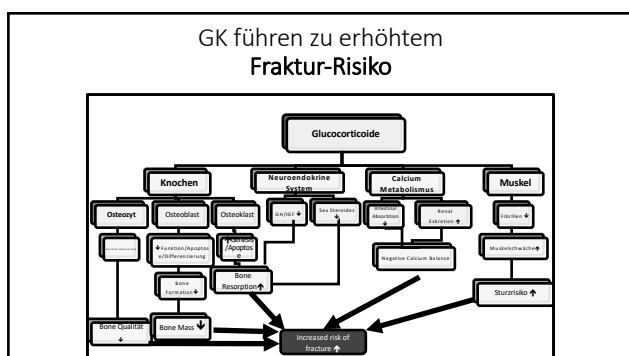
Therapie mit oralen GK ≥ 7,5 mg Prednisolonäquivalent

schwerwiegende Risikofaktoren

Verschieben die Therapiegrenze um 1

Schwerwiegende Risikofaktoren (1 Wertung)

- Glukokortikoide oral $\geq 2,5$ mg und $< 7,5$ mg Prednisolonäquivalent tgl. für 3 Monate (außer bei rheumatoider Arthritis $\geq 0,5$)
- Diabetes mellitus Typ 1
- ≥ 3 niedrigtraumatische Frakturen in den letzten 10 Jahren als Einzelfallentscheidung (mit Ausnahme von Finger-, Zehen-, Schädel- und Knöchelfrakturen; nicht additiv zu den unterhalb angeführten singulären Frakturen)



Bei Glukokortikoid-Gabe (>3 Monate) sollte jeder Patient eine

initiale DXA

Vitamin-D-Prophylaxe + ausreichende Kaliumzufuhr

moderates Muskeltraining

gegebenenfalls spezifische Osteoporose-Therapie erhalten

Basistherapie ist: 1.000 mg Ca tgl + 800 - 1.000 IE Vitamin D.

Generell liegt eine Indikation für eine medikamentöse Osteoporose-Therapie dann vor, wenn eine GK-Therapie in einer Dosis von $\geq 7,5$ mg Prednisolonäquivalent tgl. für > 3 Monate geplant ist / bereits besteht.

Klug entscheiden/ choosing wisely 2019

PPI's + Fraktur Risiko (2018)

Metanalyse:

- 24 Beobachtungsstudien (2.103.800 Pat)
- Pat mit PPI hatten ein **höheres Risiko**
 - für eine Hüftfraktur (**RR 1,20**)
 - Erhöhtes Risiko auch bei niedrigen/mittleren Dosen von PPI (**RR 1,17**)
 - Pat. mit höherer Dosis Risiko größer (**RR 1,30**)
- gepoolten Risikoverhältnisse insgesamt **1,20 / 1,24** für Patienten mit kurz- und langfristiger PPI-Therapie. verglichen mit PPI-Nichtbenutzern.

Osteoporosis International 17 Dec 2018. Proton pump inhibitors and risk of hip fracture: a meta-analysis of observational studies T.N. Poly MM. Nam H.-C. Yang C.C. Wu, Y.-C. Li

FAZIT:

- die Verwendung von PPI ist signifikant mit einem erhöhten Hüftfraktur-Risiko verbunden
- was bei H2RA-Exposition nicht beobachtet wurde
- Höhere Dosis/längerer Gebrauch ist mit höherem Risiko verbunden (30%)
- Chronische PPI nur bei Indikation

IMPACT OF AROMATASE INHIBITOR TREATMENT ON BONE MINERAL DENSITY + PREVALENT VERTEBRAL FRACTURE

EULAR AB08.25 (2019) *Quirine Deldoul, Elyse Bouajina*

- Aromatasehemmern (AI) induzieren **gesteigerten Knochenumbau, + erhöhtes Frakturrisiko**
- Vorsichtsmaßnahmen wären wichtig BMD Verlust zu vermeiden + Frakturrisiko zu verringern.
- Cross sectional study
 - 36 Brustkrebspat.+Aromatasehemmern (AI)
 - BMD-Messung 7 DXA + WK-Fx-bestimmung
 - Nachbeobachtungszeit 72 Monaten

Resultat:

- **Hohes Risiko** einer Osteoporose + **WK-Fx** bei Frauen unter AI
- **1/3 entwickelt WK-FX.**
- Die **BMD** bei diesen Patienten kann jedoch ähnlich wie bei GK-induzierten Osteoporose **normal** sein.
- BMD+ -frakturen bei Frauen + AI-Therapie sollen überprüft + hohem Frakturrisiko **antiresorptiv behandelt werden**

Anti-Hormontherapie (ADT) bei Prostata Krebs erhöht das Risiko für RA

- **Testosteron** hat auf verschiedene Aspekte des Immunsystems
 - vorwiegend **unterdrückende Effekte**,
- was die höhere Häufigkeit von **autoimmuner Erkrankungen bei FRAUEN** erklären könnte

- Ergebnisse bei 105.303 Männern (Alter > 66 Jahre) mit **Prostata Krebs** zeigen,
 - dass der Einsatz einer Anti-Hormontherapie das Risiko, an **Arthritis** zu erkranken, um **23 %** erhöht
- Das Risiko stieg mit längerer Dauer der Gabe
 - von **19 %** bei 1–6 Monaten
 - auf **33 %** bei ≥ 13 Monaten

Yang D et al. Ann Oncol. 2018; 29(2):386–91.

moderate Risikofaktoren verschieben die Therapiegrenze um 0,5

Weitere Risikofaktoren (0,5 Wertung)

- | | |
|---|--|
| • Singuläre Wirbelsäulenfraktur 1. Grades | • Hormonablativ Therapie oder Hypogonadismus beim Mann* |
| • nicht vertebrale Frakturen >50. Lebensjahr (bei > 3 Frakturen in den letzten 10 Jahren ist +1,0 T-Score gerechtfertigt, nicht berücksichtigt werden sollten hier Finger*, Zehen*, Schädel + Sprunggelenke Frakturen | • Knochenummarker im 4. Quartil als Einzelfallentscheidung* |
| • Proximale Femurfraktur bei Vater oder Mutter | • Rheumatoide Arthritis |
| • Immobilität* | • Wachstumshormonmangel* |
| • Depression/Antidepressiva* | • Glukozone* |
| • Multiple intrinsische Störze * | • Subklinischer Hyperkortisolismus* |
| • Rauchen, COPD u./od. hohe Dosen inhalativer Glukokortikoide* | • Hyperthyreose od. subklinische Hyperthyreose, sofern persistent TSH <0,3 |
| • Herzinsuffizienz* | • Spondylitis ankylosans |
| • Epilepsie/Antiepileptika* | • hCRP Erhöhung* |
| • Zöliakie | • Primärer Hyperparathyreoidismus* |
| • Chronische Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren | • Aromatasehemmer* |
| • Multiple intrinsische Störze | • St p, Billroth II/M, Parkinson, Depression, MGUS, SLE, Diptioide, Insult, Alzheimer, Schizophrenie, DM II, Anorexie, hoher C25OHG Alkohols |

Frakturrisiko Kalkulation nach Dvo (Normogramm)

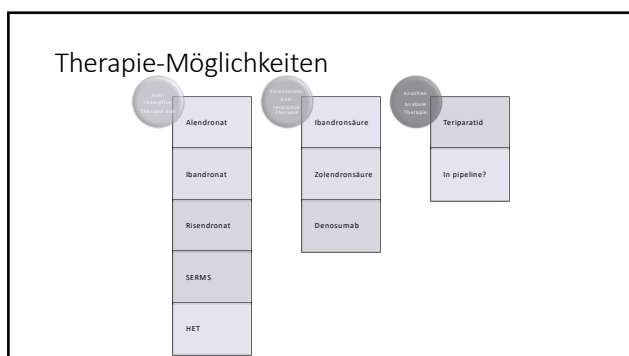
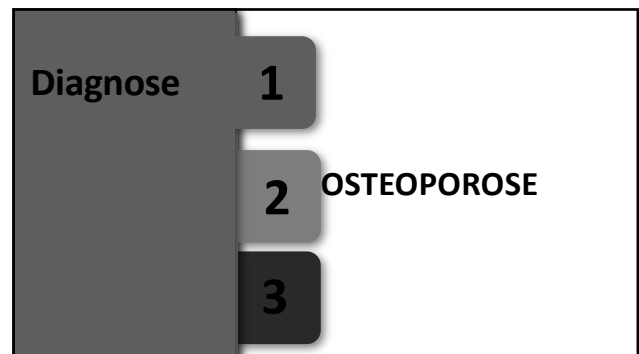
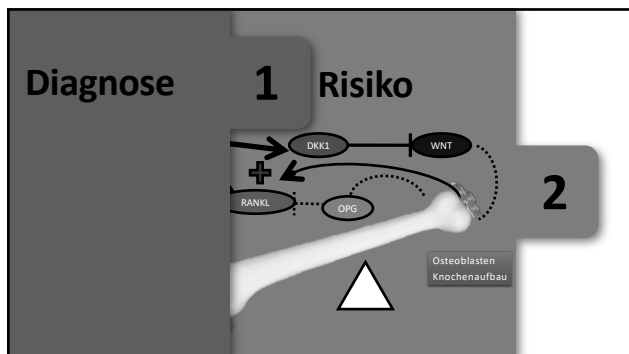
TABELLE 5: INDIKATION FÜR EINE SPEZIFISCHE MEDIKAMENTÖSE THERAPIE in Abhängigkeit von Geschlecht, Lebensalter, DXA-Knochenmineraldichte und weiteren Risikofaktoren¹

Lebensalter in Jahren		T-Score (Nur anwendbar auf DXA-Werte. Die Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie ist für periphere Frakturen bei einem T-Score von -1,0 nicht sicher belegt)				
Frau	Mann ²	-3,0 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

¹ Alternative Risikomodellierungen können bei Bedarf vergleichend zu Rate gezogen werden, siehe Langfassung
² bei Verwendung eines männlichen Referenzkollektivs für die T-Scores.

Risikofaktoren sind wichtig

Viele Faktoren beeinträchtigen den Knochenstoffwechsel !



**Wo liegt der Unterschied -
Alles gleich ?**

1. Bioverfügbarkeit
2. Effizienz
3. Safety
4. Persistenz

Warum **keine oralen
Bisphosphonate ?**

Bioverfügbarkeit!	<1%
Persistenz	<10-15%
Gastrointestinale NW	⚠

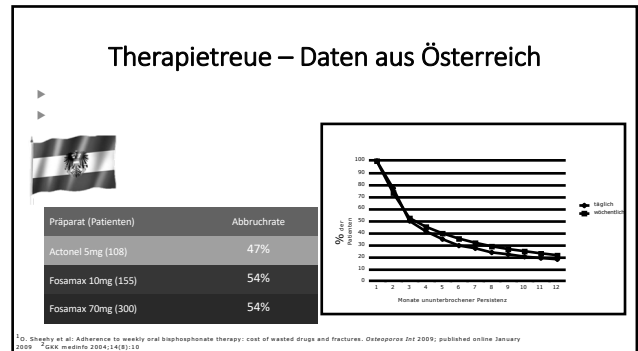
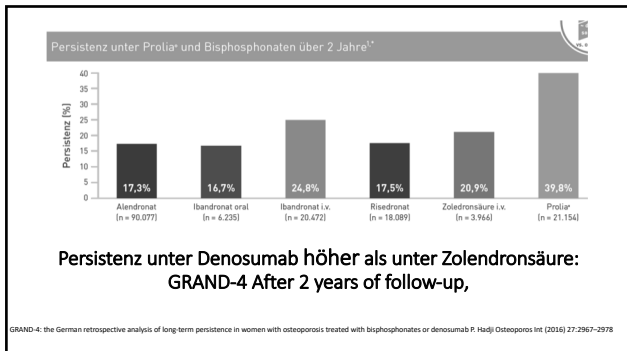
FORTA-Liste
Verbesserung der
Qualität in der
medikamentösen
Therapie hochbetagter
Patienten

- Für Osteoporose
- bietet die FORTA-Liste eine Einordnung der medikamentösen Therapieoptionen
- in den Kategorien A-D.
- Zur Gruppe A – also zu den bei Osteoporose **primär zu verordnenden Arzneien** – gehören

1. Kalzium und Vitamin D
2. Denosumab
3. parenteral Bisphosphonate
4. Raloxifen bei Frauen

A („unverzichtbar“):
positives Nutzen-Risiko-Profil für ältere Patienten bereits in größeren klinischen Studien belegt wurde. Sie sind aus der medikamentösen Behandlung Hochbetagter nicht mehr wegzudenken.

FORTA-Liste für Osteoporose. Verfügbar unter: <https://forta.umm.uni-heidelberg.de>



Therapie-Treue in anderen Ländern

- Frankreich
 - Persistenz: **Denosumab:** Nach 1 und 2 Jahre
 - **86,2%** bzw. **72%**
 - Briot et al. Presented at ASBMR 2010, Orlando, Florida, USA, September 20 – 23, 2010 poster
- Schweden Persistenz:
 - orale Bisphosphonate: Nach 2 Jahre von 25%.
 - Metaanalyse:
 - Persistenz: **Denosumab:** Nach 1 und 2 Jahre
 - **83%** bzw. **62%**
 - Osteoporosis International 2015; 26(10): 2401–2411.

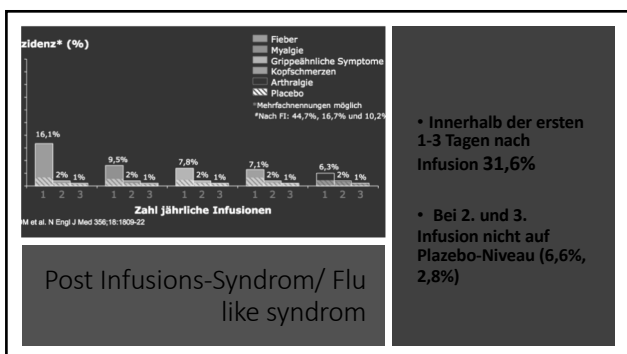
Parenterale Bisphosphonate
(Zoledronsäure/ Ibandronat)

Bioverfügbarkeit! 100%

Persistenz <20%

post Infusions Syndrom ⚠

CAVE Niere (GFR<35)



Prolia (Denosumab)

Bioverfügbarkeit! 100%

Adhärenz Circa 40%

Post Infusions Syndrom keine

Nicht nephrotoxisch

Antiresorptive Th. Effizienz im Vergleich

Schematic synopsis of advantages/disadvantages of denosumab vs bisphosphonates for the treatment of PM osteoporosis.

	Denosumab	Alendronate	Risedronate	Ibandronate	Zoledronic acid
Efficacy					
Bone markers	↓↓↓	↓	↓	↓	↓↓
BMD	↑↑↑	↑	↑	↑	↑↑
VFX	↓↓↓	↓	↓	↓	↓
Non-VFX	↓↓↓	↓	↓	↓	↓
Treatment duration	Up to 10 years	Up to 10 years	Up to 7 years	Up to 5 years	Up to 9 years

THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: Denosumab vs bisphosphonates for the treatment of postmenopausal osteoporosis
in European Journal of Endocrinology, 2018 Authors: Athanasios D Anastasilakis

Verordnungen
1. Verordnung
Medikamentenname: PROLIA IJLSG FSPR 60MG +NS 1 ST
Pharmaz.: 3764695
beantragte Packungsanzahl: 1
bewilligte Packungsanzahl: 0
Entscheidung: **abgelehnt**
med. Anmerkung: Forsteo bis 6/17... Eine höhere "Effizienz" von Prolia gegenüber Aclasta ist nicht belegt. Dass Prolia bei rheumatoider Arthritis eine Gelenksdestruktion hemmt, ist ebenfalls nicht belegt.

Was zeigen uns die Fakten dazu ?

Denosumab+Bisphosphonates: Different mechanisms of action and effects

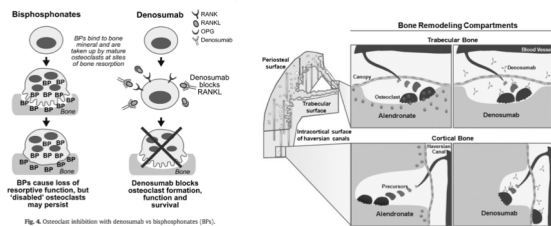
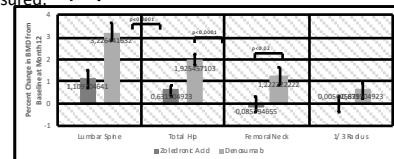


Fig. 4. Osteoclast inhibition with denosumab vs bisphosphonates (BP).
Boron Bone 48 (2011) 677-692

Zehse, Seemann: Bone Volume 59 February 2014, Pages 173-178

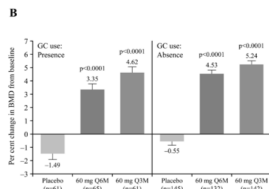
Denosumab effizienter als Zolendronsäure

- BMD change from baseline at month 12 was significantly greater with denosumab compared with zoledronic acid at the following sites measured:



Data displayed as least-squared means and 95% CI based on an ANCOVA model adjusting for treatment, CTX stratification variable (<4.3 ng/L vs ≥4.3 to 5.9 ng/L, baseline BMD, DSA machine type, and baseline value by DSA machine type interaction).
DMS, every 6 months; DSA, dual-energy X-ray absorptiometry; Zoledronic acid, 5 mg IV, once; Denosumab, 120 mg SC, every 6 months.

Denosumab verhindert Gelenkdestruktion bei rheumatoid Arthritis RA (DESIRABLE Study)

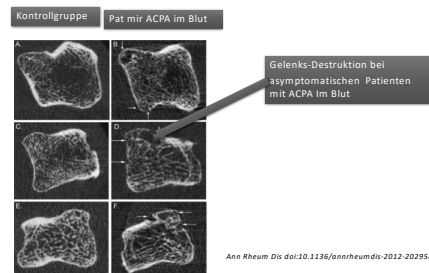


Takeuchi T et al. Ann Rheum Dis 2019;78:899.

- Die 2 Denosumab-Gruppen waren in BMD + Gelenksdestruktion gegenüber Placebo signifikant überlegen
 - mTSS 1.49 vs. 0.72 (p=0.0055).
 - Die BMD betrug 0.98 vs. 0.51 (p=0.0104) vs. 0.22 (p=0.0001).
- RA-Entzündungsaktivität wurde nicht beeinflusst.
- Diese Studie bestätigt die längst vermutete
- und in 2 Phase II-Studien belegte Wirkung von Denosumab auf die RA-typische gelenknahe Osteoporose + Erosionen.

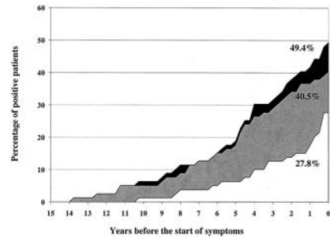
Denosumab ist NICHT für Therapie der RA zugelassen

asymptomatische Personen mit ACPA (Anti CCP-Antikörper) haben schon Gelenksveränderungen im Micro CT



Ann Rheum Dis doi:10.1136/annrheumdis-2012-202958

ACPA (Anti-citrullinierende Ak) sind voraussagend für Gelenksdestruktion/RA



Cumulative percentages of patients with 1 or more positive test results for IgM rheumatoid factor (IgM-RF), anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP), and IgM-RF and/or anti-CCP before the onset of symptoms of rheumatoid arthritis (rheumatism 2004)

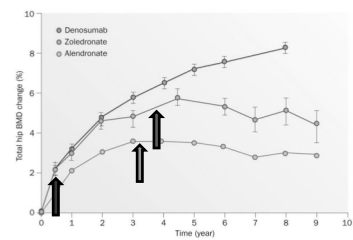
Therapie RA Eigenschaften von anti-TNFs

	Infliximab	Etanercept	Adalimumab	Certolizumab	Golimumab
Design	Monoklonaler Antikörper	Fusionsprotein	Antikörper	Antikörper	Antikörper
Isotyp	IgG1 (80% human)	IgG1 (50% human)	IgG1 (100% human)	IgG1 (100% human)	IgG1 (100% human)
Struktur	Human adaptiver Maus-ακκ	Human adaptiver Maus-ακκ	Human adaptiver Maus-ακκ	Human adaptiver Maus-ακκ	Human adaptiver Maus-ακκ
Produktion	Monoklonale Antikörper	Monoklonale Antikörper	Monoklonale Antikörper	Monoklonale Antikörper	Monoklonale Antikörper
Route	Subkutan	Subkutan	Subkutan	Subkutan	Subkutan
Spezifität	hoch	hoch	hoch	hoch	hoch
Affinität / Avidität	hoch	hoch	hoch	hoch	hoch
Frequenz	Wöchentlich	Wöchentlich	Wöchentlich	Wöchentlich	Wöchentlich
HWZ	8-10 Tage	3-5.5 Tage	12-14 Tage	14 Tage	12±3

EULAR: Therapie-Kosten

- EULAR begrüßt die Möglichkeit „Biosimilars“ zu nutzen
 - um in größerem Umfang Patienten mit diesen Medikamenten **effektiv + günstiger** zu behandeln.
- Da:
 - > 120 Millionen Menschen mit rheumatologischen Erkrankungen in der EU leben
 - Der Zugang zu **sicheren, wirksamen und erschwinglicher** Medizin von größter Wichtigkeit ist
- Können Biosimilars zu geringeren Kosten** als die Original-Produkte führen

Unterschiede in der Langzeit-Gabe



Nature Reviews | Endocrinology
Short-term and long-term effects of osteoporosis therapies R. Reid NatEndocrin 2015

Langzeittherapie- Bisphosphonate Effekte

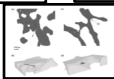
ERHÖHTES RISIKO FÜR ATYPISCHE FEMURFRAKTUR (AFF)

(A) OSTEOPOROTISCHE SHF, (B) AFF

- Da Langzeitbehandlung die Bruchwiderstands/Härtungsmechanismen verschlechtern
- Dh. limitierte Einsatz (FDA empfiehlt max 3-5 Jahre)
- „Bisphosphonates cause brittle, aged bone + more Mineralization“



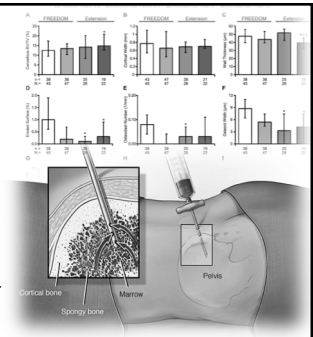
STRUKTUR-ALTERATION ZUNAHME VON MICRO-CRACKS



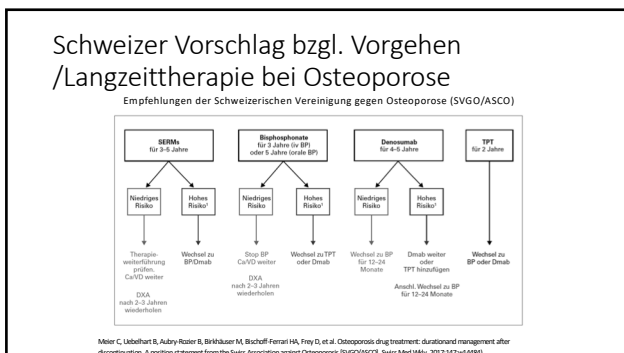
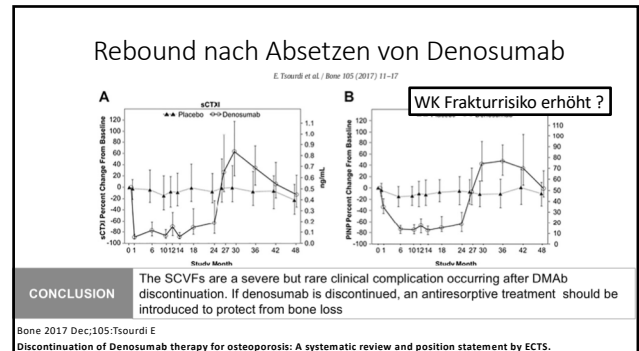
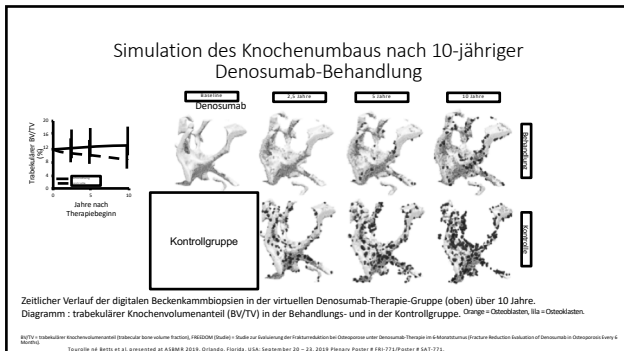
Ashley A. Lloyd et al. PNAS 2017;114:8722-8727 Long term effects of bisphosphonate therapy: perforations, microcracks Shaoheng Nature march 2017

Effects of Long-Term Denosumab on Bone Histomorphometry +Mineralization

- Denosumab für 2/3, 5 + 10 Jahre war mit
 - normaler Histologie**,
 - niedriger Knochenumbaurate,
 - erhöhter Matrixmineralisierung
 - geringerer Mineralisierungsheterogenität im Vergleich zu Placebo assoziiert.
- Daten waren unverändert von Jahr 5 -10.
- Conclusio: Eine starke, verlängerte Remodelling-Hemmung durch Denosumab (10 Jahre) **beeinträchtigt die Knochenfestigkeit NICHT**



J. Clin Endocrinol Metab. 2018 Jul 1;103(7):2498-2509.



Ca/Vitamin D-Supplemente verbessern BMD bei Denosumab behandeltem Pat (RA)

retrospektiven 3-Jahres-Studie

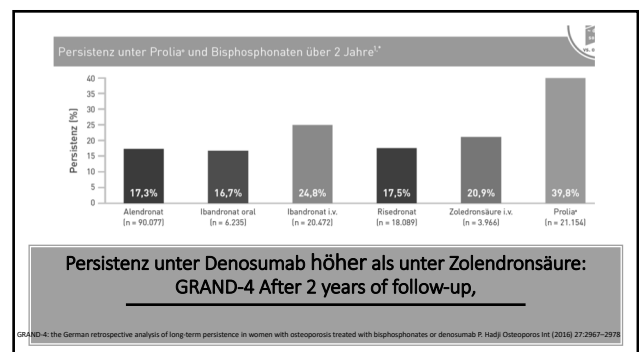
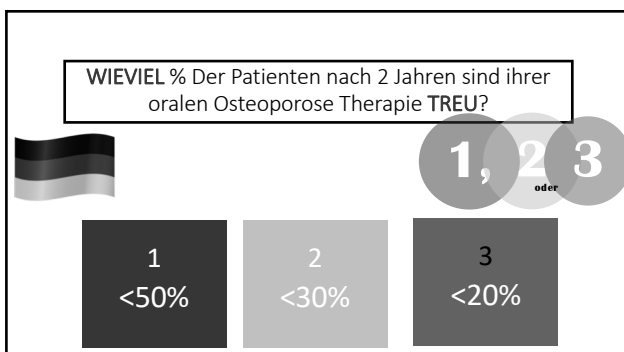
- PM-Osteoporose RA-Pat unter Denosumab
- mit oder ohne Ca/Vitamin D-Supplementierung

Ergebnis:

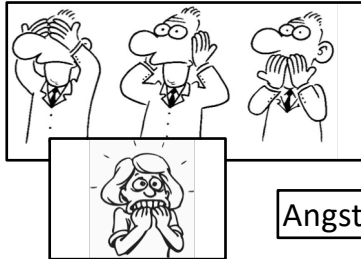
- LWS+Hüft-BMD waren in der Kombinationsgruppe (Denosumab+Ca+VitD) **signifikant höher** als ohne Supplemente.

Während der Denosumab Therapie führen Ca+ Vitamin D Supplemente zu besseren LWS/Hüfte BMD Ergebnisse

Calcium and vitamin D supplementation with 3-year denosumab treatment is beneficial to enhance bone mineral density in postmenopausal patients with osteoporosis and rheumatoid arthritis. J Clin Rheumatol. 2018; 15: 15–22. Published online 2018 Dec 18. Takaki



Ursachen des Problem: Ignoranz ?



Angst !

Das Risiko von ONJ ist bei Patienten mit Osteoporose, die eine antiresorptive Therapie erhalten ist annähernd gleich hoch wie in der Allgemeinbevölkerung²

2. Khan AA, et al. J Clin Dentom. 2017;20:8-24

Kiefer-Osteonekrosen unter antiresorptiver Th.treten bei **onkologischen** Patienten häufiger auf

(1-10 von 100 Patienten)

Walter et al. International Journal of Implant Dentistry (2016) 2:9
DOI 10.1186/s40729-016-0041-7

International Journal of
Implant Dentistry

REVIEW Open Access

Dental implants in patients treated with antiresorptive medication – a systematic literature review

Christian Walter¹*, Bilal Al-Nawas¹, Tim Wolff², Erik Schlegel² and Knut A. Grötz²

Walter C, Al-Nawas B, Wolff T, Schlegel E, Grötz KA. Dental implants in patients treated with antiresorptive medication – a systematic literature review. *Int J Implant Dent*. 2016 Apr 4; doi: 10.1186/s40729-016-0041-7

Zahninterventionen unter antiresorptive Therapie

Conclusio:

- Eine erfolgreiche dentale Implantation ist bei Patienten mit antiresorptiver Therapie möglich.
- Individuelle Risikobewertung des Patienten ist sinnvoll
 - zu berücksichtigen sind
 - primären Grunderkrankung (benigne/maligne),
 - Dauer und Frequenz der antiresorptiven Therapie die vorliegenden
 - Allgemeinerkrankungen
 - Perioperative Antibiose ist wesentlich (strongly recommended)

Faktum ist:

- Patienten mit Osteoporose, die ein Antiresorptivum erhalten,
- können die Therapie fortsetzen,
- wenn eine zahnärztliche Behandlung erforderlich ist ¹
- Die Prolla[®] Therapie kann fortgesetzt werden^{1,2}

- 1. Watts NB, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2019 [online]; doi.org/10.1210/je.2018-01969
- 2. Khan AA, et al. J Clin Dentom. 2017;20:8-24

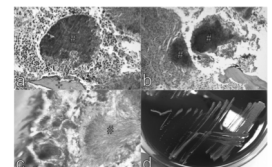
Kiefer-Osteonekrose (ONJ)
eine Infektion ?

STADIEN DER KIEFEROSTEONEKROSE



THE ASSOCIATION OF ONJ WITH ACTINOMYCES SPP. INFECTION

HAB FARUKUNG „SULTUR GRANULA (KACHWIS ZU 89N)“ AUS ACTINOMYCES FILAMENTEN

The association of medication-related osteonecrosis of the jaw with Actinomyces spp. infection Günter Russmüller [gri](#) rep August 2016

EVALUATION OF INVASIVE ORAL PROCEDURES AND EVENTS (OPES) IN WOMEN WITH PMO TREATED FOR UP TO 10 YEARS WITH DMAB: RESULTS FROM THE PHASE 3 FREEDOM OPEN-LABEL EXTENSION (EXT)

CONGRESS HIGHLIGHTS
Back to TOC

• Results

	ONJ
	N=13
Dmab for 10 years (n=4550)	0.7% in women with OP
	0.05% in women without OP
	5.2 person-10,000 years

ONJ resolved spontaneously in 10/12 cases often with continuing Dmab therapy; the remaining cases were ongoing or indeterminate

Conclusion:
Die Häufigkeit von OPI war bei Dmab behandelten Patienten NIEDRIG, üblicherweise assoziiert mit vorherigen oralen Eingriffen
Die MEISTEN der OPI heilten spontan trotz fortgesetzter Dmab-Therapie

**Antiresorptive
Medikamente
wirken nicht gleich**

Unterschiede sind zu beachten
wie z B Indikation, Dosis, Wirkungsprinzip,
Applikation, Persistenz etc.

