

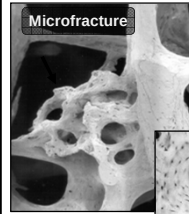
## Osteoporose – nur eine Erkrankung!



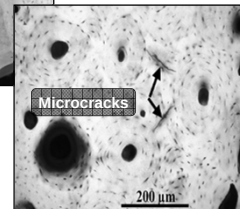
Astrid Fahrleitner - Pammer  
Endokrinologie & Nuklearmedizin  
Medizinische Universität  
Graz

**E&NM**  
GRAZ

## Jährlich ca 10% der Knochenmatrix erneuert



Knochenumbau nötig für den Erhalt der *mechanischen Fähigkeiten* des Knochen sowie der *Knochenqualität*

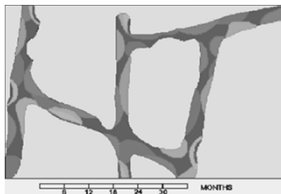


10 % im Umbau;  
1.5 Mio BMUs;

Reparatur von  
Microcracks und  
Mikrofrakturen

E&NM

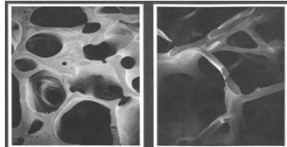
## Knochenstoffwechsel in der Menopause



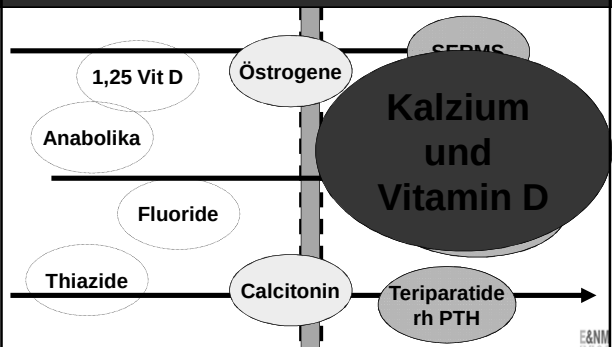
- ⇒ Östrogenverlust beschleunigt den Knochenstoffwechsel
- ⇒ Aktivierungsfrequenz steigt
- ⇒ 3-5 Mio BMU (3mal mehr)
- ⇒ „Defekt“ - Heilung

⇒ Resorption > Formation

⇒ Negative Bilanz



## Pharmakologische Therapie der Osteoporose



E&NM

## Calcium und Vitamin D Substitution – Einfluss auf Frakturinzidenz

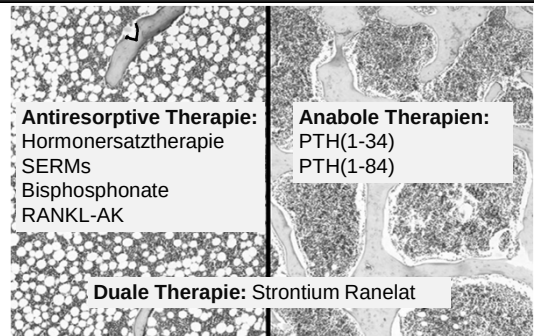
prospektiv, doppelblind, placebokontrolliert  
n = 3270 69 – 106 Jahre

|                  | Placebo | 1200mg/800IU | p-value |
|------------------|---------|--------------|---------|
| Schenkelhals #   | 103     | 73           | < 0.02  |
| Non vertebrale # | 101     | 78           | < 0.05  |
| BMD / Femur      | - 4.6 % | + 2.7        | < 0.05  |

Chapuy et al, NEJM 1992

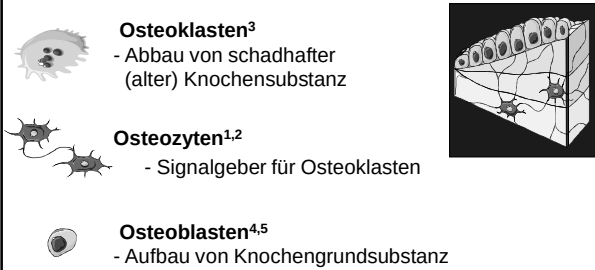
E&NM

## Therapieprinzipien bei Osteoporose



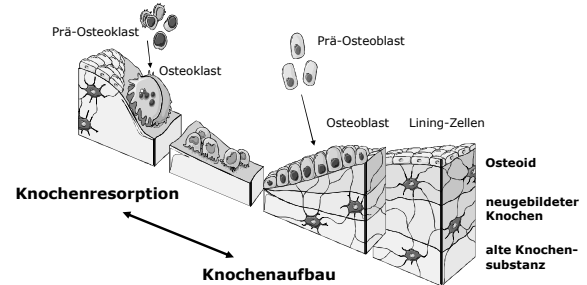
E&NM

## Knochen – ein lebendes Gewebe



1 Verborgt O. et al., JBM 2000; 15:60-67  
2 Han Y et al., Proc Natl Acad Sci USA 2004; 101:16689-94  
3 Taylor D et al., J Orthop Res 1997; 15: 601-606  
4 Orwoll ES et al., JBM 2003; 18: 949-54  
5 Frost HM et al., 1964

## Kommunikation der Knochenzellen

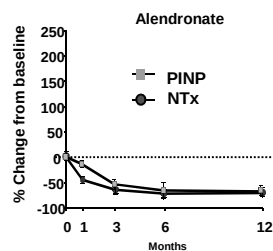


Parfitt AM et al., Bone 2002; 30: 5-7

## Therapieprinzipien bei OPO

### Antiresorptiv:

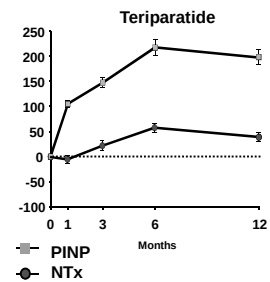
- ⇒ Estrogen/Testosteron
- ⇒ SERMs
- ⇒ Bisphosphonate



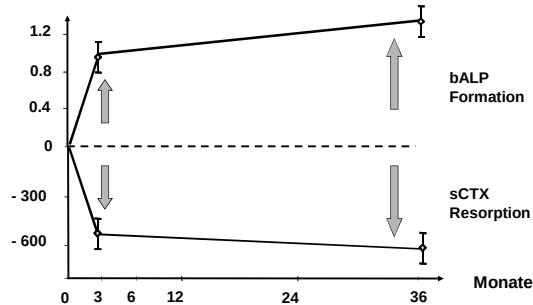
## Therapieprinzipien bei OPO

### Anabol:

- ⇒ Teriparatide
- ⇒ 1-84 PTH



## Idealer Therapieeffekt auf den Knochen

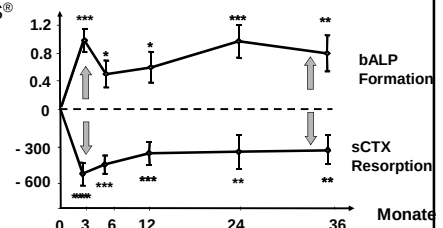


## Strontium Ranelate – DUALER Wirkmechanismus ?

### Dual:

Strontium Ranelate

PROTELOS®

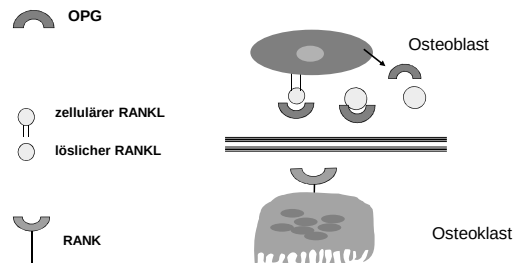


## Sr Ranelat

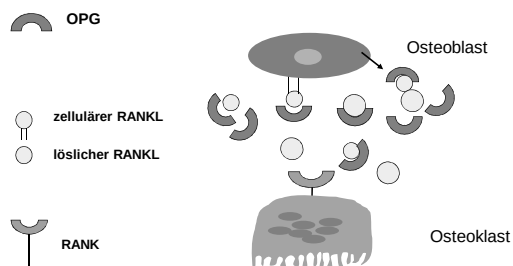
Wirkmechanismus

?

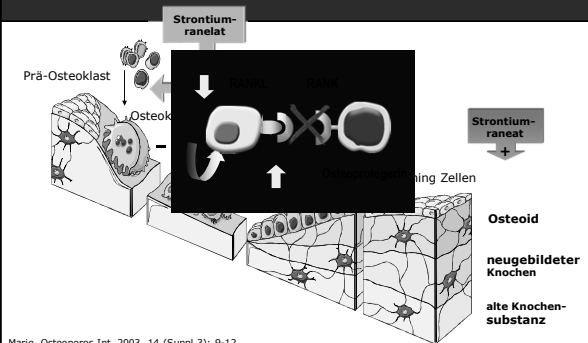
## OPG / RANKL / RANK



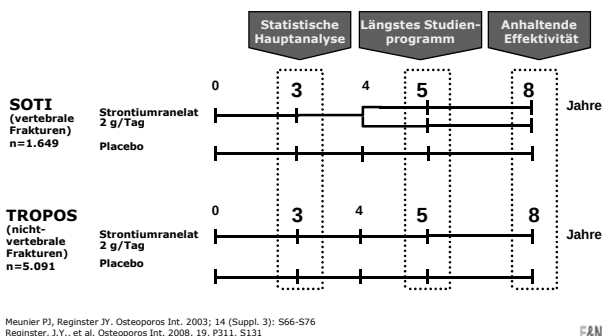
## OPG ↑ & RANKL ↓ unter Strontium



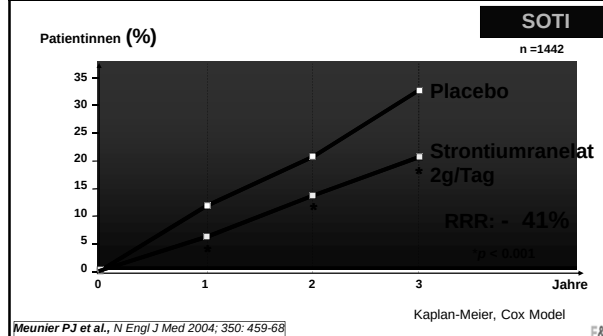
## Dualer Wirkansatz für Knochenaufbau

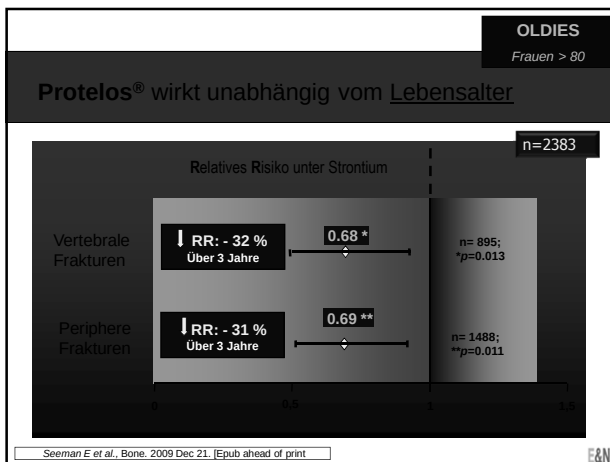
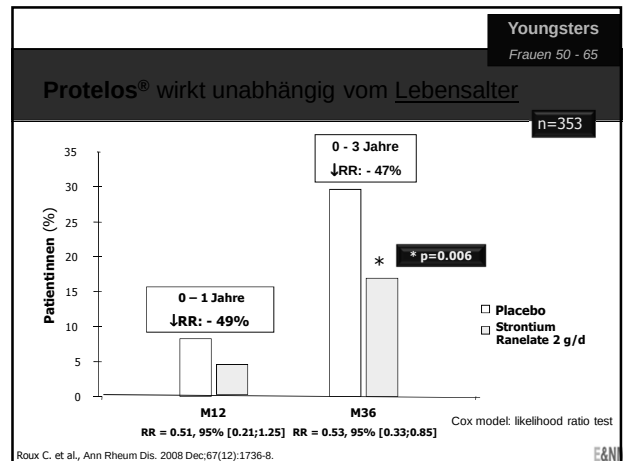
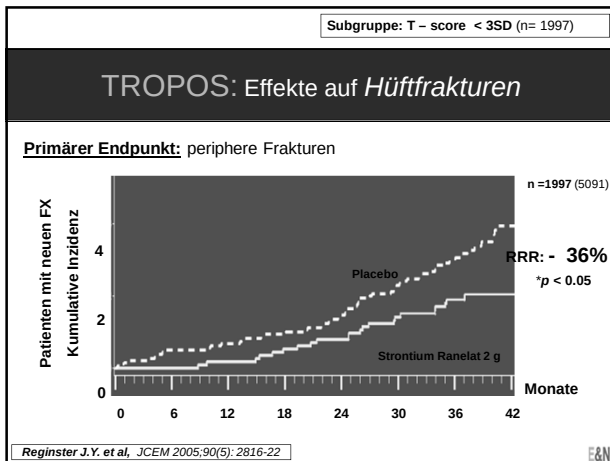


## Fraktur - Risikoreduktion unter Strontiumranelat: Klinische Analysen über 8 Jahre



## Effekte auf vertebrale Frakturen





### Wo steht Strontiumranelat in den DVO Leitlinien?

**DVO-Leitlinie 2009**  
zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose

Kurzfassung - Copyright © DVO (Langfassung: <http://www.dv-osteologie.de>)

#### 5. Spezifische medikamentöse Therapie

Präparate zur Therapie der postmenopausalen\* Osteoporose, deren frakturenkende Wirkung am besten belegt ist

|                                             | Alendronat | Ibandronat | Risedronat | Zoledronat | Ostrogene**<br>Tibolon** | Raloxifen | Strontium-<br>ranelat | PTH 1-34 | PTH 1-84 |
|---------------------------------------------|------------|------------|------------|------------|--------------------------|-----------|-----------------------|----------|----------|
| Verminderung von Wirbelsäulefrakturen       | +          | +          | +          | +          | +                        | +         | +                     | +        | +        |
| Verminderung von nichtvertebralen Frakturen | +          |            | +          | +          | +                        |           | +                     | +        |          |

weitere Osteoporosepräparate siehe Langfassung  
\* bei prämenopausalen Frauen ist die Indikation zur Off-label-Verordnung gegeben (Bisphosphonate, ev.PTH)  
\*\* nur, wenn vasomotorische Beschwerden der Hauptnährgrund sind

## Strontiumranelat

**Protelos®**

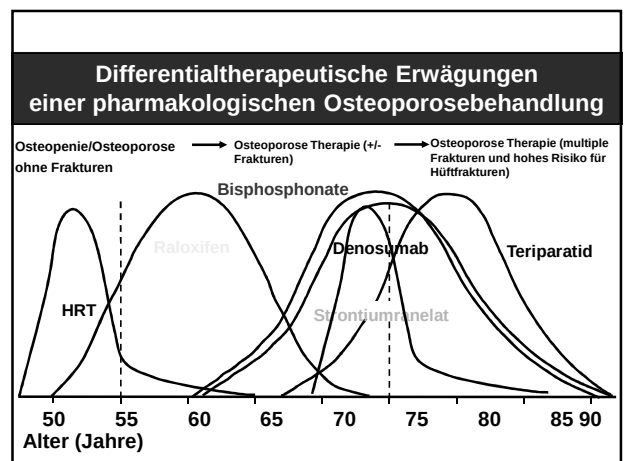
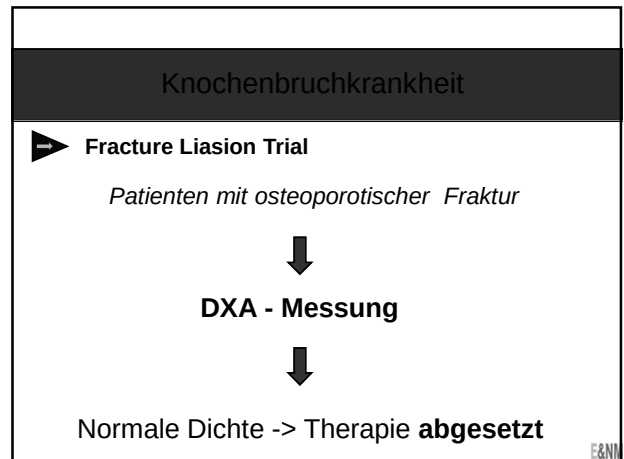
**IND: Unverträglichkeit oraler Bisphosphonate**

Oral, 1x täglich, 2g Granulat; 2 h vorher und nachher nüchtern

## Hindernisse im Management der Osteoporose

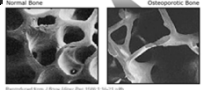
► **Problembewusstsein**

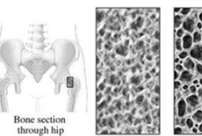
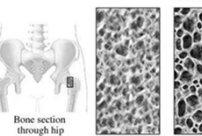
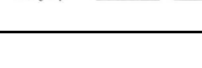
Osteoporose = **Knochenbruch**krankheit



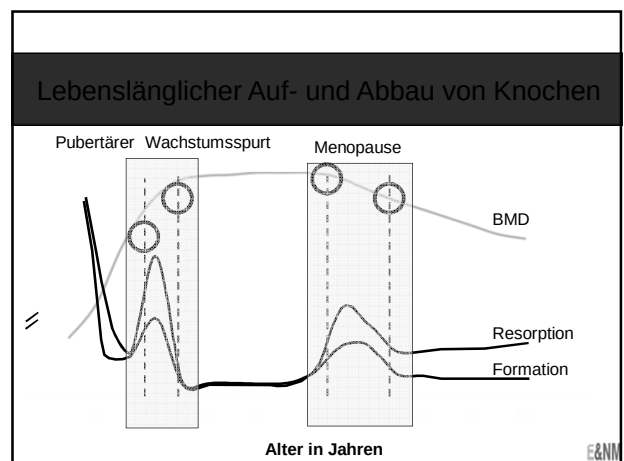
### Hormone für die

- Pubertät
- Empfängnisverhütung mit Hormonen
- Wechseljahre
- Osteoporose-Therapie

E&NM



Östrogene reduzieren Frakturrisiko

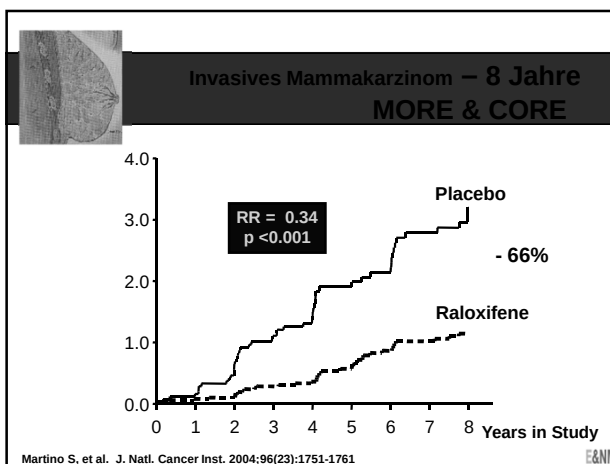
Risk/Benefit muss individuell festgelegt werden

Million women study, Lancet 2005... TREAT study, Maturitas 2005  
WHI I und WHI II insgesamt Publikationen zu gonadalen Steroiden n=1238025

E&NM

### Das Konzept der SERMS

| Knochen | Brust      | Uterus     | Cardio-vaskuläres System |
|---------|------------|------------|--------------------------|
|         |            |            |                          |
| Agonist | Antagonist | Antagonist | Neutral                  |



### EVISTA - Fakten

Klare Frakturdaten für 8 Jahre  
Mammakarzinom 8 Jahre  
Keine peripheren Frakturdaten

...was dann??

?

E&NM

### rhPTH - Fakten

Klare Frakturdaten für 1.5 Jahre  
Sicherheitsdaten für 2 Jahre

...was dann??

?

E&NM

### Bisphosphonate – Fakten!

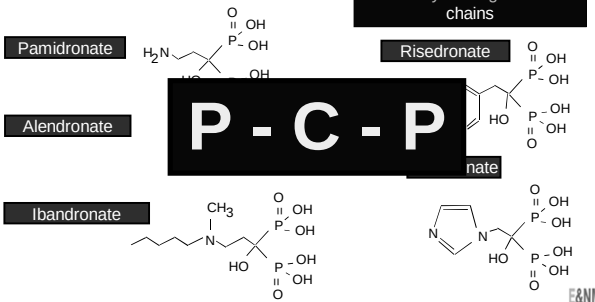
Klare Frakturdaten für 5 Jahre  
Sicherheitsdaten für 10 Jahre

E&NM

## Bisphosphonate - chemische Struktur

Bisphosphonates with alkyl-amino side chains

Bisphosphonates with heterocyclic rings as side chains



## Bisphosphonate - Pharmakokinetik

**P - C - P**

Intestinale Absorption

- liegt zwischen 1 – 10 %
- proportionale Zunahme mit der Menge
- intra - und interindividuelle Variation
- Absorption im Magen und Duodenum
- Absorption durch passive (parazelluläre) Diffusion
- Interaktion mit Nahrung

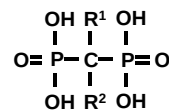
## Bisphosphonate - Pharmakokinetik

**P - C - P**

Distribution im Organismus

- Transport im Serum proteingebunden
- 20 – 80 % Bindung an Hydroxyapatit
- Rest Ausscheidung renal
- Plasma – HWZ: 0.5 – 2 h
- HWZ im Skelett: Jahre

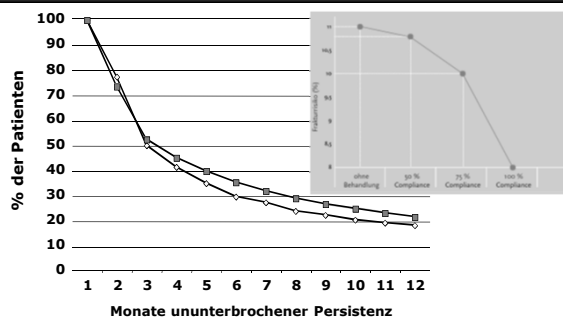
## Pharmakologie der Bisphosphonate



➤ Effekt dosisabhängig

- Effekt ist abhängig von der G E S A M T Dosis
- Positiver Effekt trotz längerer Therapiepausen
- intermittierende Therapie eine attraktive Option

## Persistenz bei oralen Bisphosphonate



Downey TW et al. South Med J 2006; 99(6):570-575.

## Gründe für Therapieabbruch bei oralen Bisphosphonaten



|                                           |                                                                                 |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Nebenwirkungen                            | Dyspepsie<br>gastroösophagealer Reflux<br>Durchfall<br>Blähungen<br>Verstopfung |
| Einnahmemodus                             | umständlich                                                                     |
| Mangelnde Einsicht für<br>Dauermedikation | (oft fehlende Beschwerden!)                                                     |

## BPH und GI-Unverträglichkeit

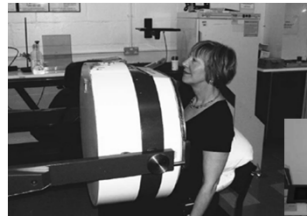
Clinical Therapeutics/Volume 30, Number 5, 2008

### Esophageal Transit and In Vivo Disintegration of Branded Risedronate Sodium Tablets and Two Generic Formulations of Alendronic Acid Tablets: A Single-Center, Single-Blind, Six-Period Crossover Study in Healthy Female Subjects

Alan C. Perkins, PhD<sup>1</sup>; P. Elaine Blackshaw, MSc<sup>1</sup>; Peter D. Hay, PhD<sup>1</sup>; Simon C. Lawes, HNC<sup>1</sup>; Clare T. Atherton, MSc<sup>1</sup>; Richard J. Dansereau, PhD<sup>2</sup>; Leigh K. Wagner, BS<sup>2</sup>; Dan J. Schnell, PhD<sup>2</sup>; and Robin C. Spiller, MD<sup>1</sup>

E&N

## Resorption der BPHs



Technetium 99m (<sup>99m</sup>Tc)  
sodium pertechnetate



Perkins A et al. Clin Ther 2008;30 (5):834-844

E&N

## Original oder Generika?

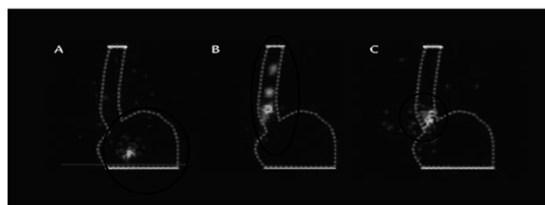


Figure 4. Scintigraphic gamma camera images illustrating the transit of the 3 types of bisphosphonate tablets during swallowing in the semisupine (45°) position in the same subject. (A) Branded risedronate sodium 35-mg tablet (Actonel®, Procter & Gamble Pharmaceuticals, Inc., Cincinnati, Ohio) arriving intact in the stomach after 6 seconds. (B) Novopharm generic alendronic acid 70-mg tablet (Novopharm Limited, Toronto, Canada) observed along the length of the esophagus. (C) Teva generic alendronic acid 70-mg tablet (Teva UK Limited, Morley, United Kingdom) beginning to break up as it enters the stomach after 6 seconds. The areas of greatest activity are shown in red and yellow, and the areas of lowest activity in blue.

Perkins A et al. Clin Ther 2008;30(5):834-844

E&N

## Patientenfreundliche Therapien

BMJ

RESEARCH

### Oral bisphosphonates and risk of cancer of oesophagus, stomach, and colorectum: case-control analysis within a UK primary care cohort

Jane Green, clinical epidemiologist,<sup>1</sup> Gabriela Canner, statistician,<sup>1</sup> Gillian Reeves, statistical epidemiologist,<sup>1</sup> Joanna Watson, epidemiologist,<sup>1</sup> Lesley Wise, manager, Pharmacoeconomics Research and Intelligence Unit,<sup>2</sup> Valerie Beral, professor of cancer epidemiology<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cancer Epidemiology Unit, University of Oxford, Oxford OX3 7LJ  
<sup>2</sup>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, Pharmacoeconomics Research Unit, London W1B 5NF

Correspondence to: Jane Green, jane.green@ox.ac.uk

#### ABSTRACT

**Objective** To examine the hypothesis that risk of oesophageal, but not of gastric or colorectal, cancer is increased in users of oral bisphosphonates.

**Design** Nested case-control analysis within a primary care cohort of about 4 million people in the UK, with prospectively recorded information on prescribing of bisphosphonates.

**Conclusions** The risk of oesophageal cancer increased with 10 or more prescriptions for oral bisphosphonates and with prescriptions over about a five year period. In Europe and North America, the incidence of oesophageal cancer at age 60-79 is typically 1 per 1000 population over five years, and this is estimated to increase to about 2 per 1000 with five years' use of oral bisphosphonates.

E&N

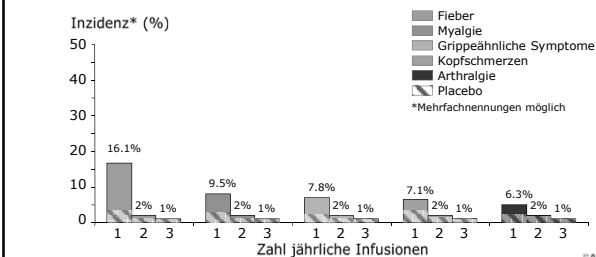
## Parenterale BP - Sicherheitsprofil

- ➡ Postinfusionssyndrom (flu like syndrom)
- ➡ Osteonekrose
- ➡ Nierenverträglichkeit
- ➡ Kardiale Verträglichkeit

E&N

## Zoledronat und Postinfusionssyndrom

Nach 1. Infusion: 31.6%  
Nach 2. Infusion: 6.6%  
Nach 3. Infusion: 2.8%



Black DM et al. N Engl J Med 356:18:1809-22

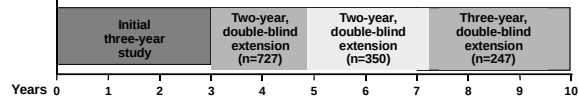
E&N



## Alendronat – 10 Jahresdaten

*Alendronate phase III osteoporosis treatment study design*

- 994 postmenopausal osteoporotic women



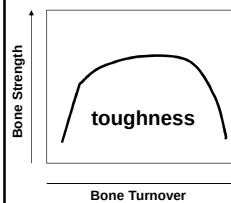
- Patients received 10 years of alendronate treatment (5 or 10 mg daily)
- Primary endpoint**
  - Change in BMD at lumbar spine (DXA)
- Secondary endpoints**
  - Changes in BMD at femoral neck, trochanter, total hip, total body, forearm
  - Changes in biochemical markers of bone turnover (BSAP, NTx)
- Safety endpoints**
  - Stature (stadiometer)
  - Clinical and laboratory safety evaluations
  - Incidence of fracture (vertebral and clinical)

E&N

36 beagle dogs treated with ALN and RIS

## Suppressed bone turnover – microdamage accumulation

### “Toughness“....



... the resistance of bone to the development and progression of microdamage.

## Low / Energy Femoral Shaft Fractures

### Associated With Alendronate Use

Andrew S. Neviaser, Joseph M. Lane, Brett A.

Lenart, Folorunsho Edozor-Osula, Dean G. Lorch

**J Orthop Trauma 2008; 22(5):346-350**

## Low Trauma Fracture under longterm ALN



⇒ Atraumatische bzw. „low-energy“ Fraktur

⇒ Gesamt 70 Frakturen

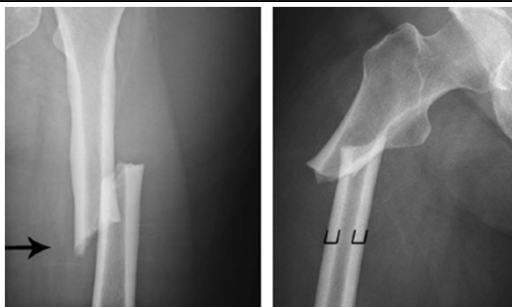
⇒ 20 Femurschaftfrakturen

⇒ Glatter oder schraeger Bruch mit einseitigem kortikalen Horn (BEAK)

Neviaser A.S. et al. J Orthop Trauma 2008; 22(5):346-350

Adobe Acrobat  
Document

## Low Trauma Fracture under longterm ALN



95% der Pat. nahmen ALN ALN OR 139% (p<0.0001)

Neviaser A.S. et al. J Orthop Trauma 2008; 22(5):346-350

## Bisphosphonate – Fakten!

Klare Frakturdaten für 5 Jahre

Sicherheitsdaten für 10 Jahre

...was dann??

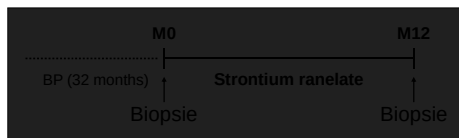
?

E&N

Strontium nach BP Therapie: Prospektive Biopsiestudie

## Protokoll:

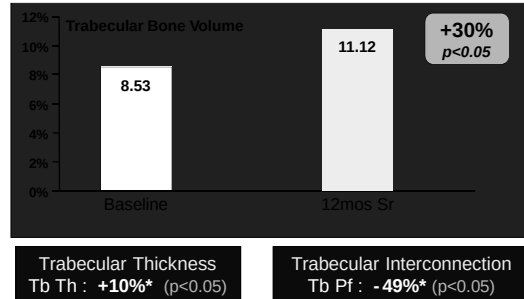
- 10 Frauen im Anschluss an eine BP Therapie (Ø 32 Monate) einjährige Therapie mit Protelos (mittleres Alter 65)
- Gepaarte Beckenkammibiopsie: M0 und M12
- Histomorphometrische Analysen



BUSSE et al. ASBMR 2007

E&amp;N

## Strontium verbessert die trabekuläre Mikroarchitektur

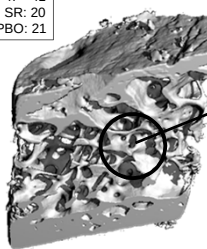


BUSSE et al. JBMR 2007

E&amp;N

Histologische Querschnittsuntersuchung am Beckenkamm  
- Strontiumranelat- und PBO behandelte Patientinnen nach 3J

n = 41  
SR: 20  
PBO: 21

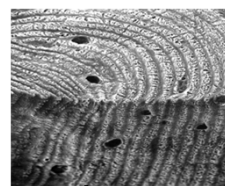


- dickere Kortikalis +18% (p=0.008)
- Zunahme der Trabekelanzahl +14% (p=0.05)
- verbesserte Trabekelstruktur

3D µCT: Mikrostruktur von Knochen nach  
3 Jahren Therapie mit Strontiumranelat

Jiang Y, et al. Osteoporos Int. 2006; 18: 2  
3D-micro CT images courtesy of Y. Jiang, University of California, VAMC, San Francisco, CA, USA and H.K. Genant, Synarc, Inc, San Francisco, CA, USA.

## Knochenqualität auf Ebene der Knochenlamellen



|                  | Control     | Protelos<br>900 mg/kg/d |
|------------------|-------------|-------------------------|
| Elasticity (GPa) | 12.4 ± 0.3  | 14.2 ± 0.4***           |
| Hardness (GPa)   | 0.46 ± 0.02 | 0.51 ± 0.02*            |

Mean ± SEM \*P&lt;0.05, \*\*\*P&lt;0.001 vs control



Nanoindentation testing

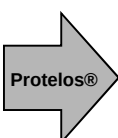


Ammann et al. JBMR 2007; 22:1419-1425

## Wann führt kein Weg an Protelos® vorbei ?

5 Jahre Bisphosphonate ?

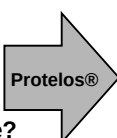
10 Jahre Bisphosphonate !!



Nach PTH - Therapie ?

Junge (perimenopausale)- Therapie?

Adynamer Knochenstoffwechsel



E&amp;N

