

# OSTEOPOROSI EN GENT GRAN: TRACTAMENT



C. Carbonell

Vía Roma. Barcelona

Grup Osteoporosi CAMFIC

III Jornades Gent Gran . Barcelona 30 de maig del 2014

# INDEX

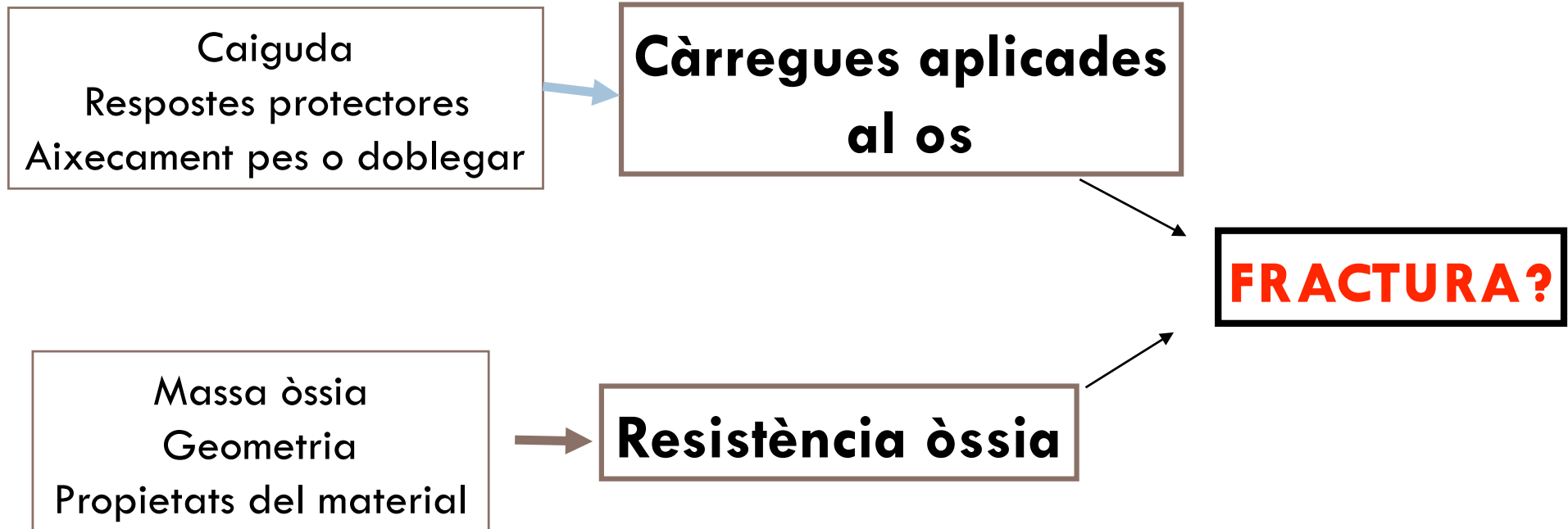


- Conveniència de tractar
- Eficàcia dels tractaments:
  - ▣ Tr. no Farmacològic
  - ▣ Tr. Farmacològic
    - BF
    - Denosumab
    - RE
    - altres
- Com escollir?
  - ▣ Prevenció Primària o Pr. Secundària ?

# Magnitud del problema

- 30% de totes les Fx per fragilita es produeixen en dones de  $\geq 80$  anys ; % que augmenta al 60% si consideren Fx maluc per separat
- Tot i disposar tract molta gent gran sobretot  $>80$  anys no reben tractament: “ja no es pot modificar el curs de la malaltia”
- Majoria de la informació científica es de post hoc i dones

# Aproximació biomecànica de la fractura



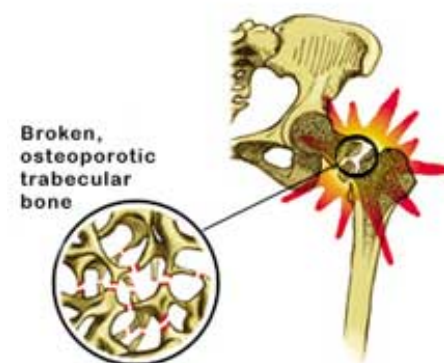
**Factor de risc**  $\frac{\text{Càrrega aplicada}}{\text{Resistència òssia}} > 1 \rightarrow \text{Fractura}$

# Patogènia de la fractura OP

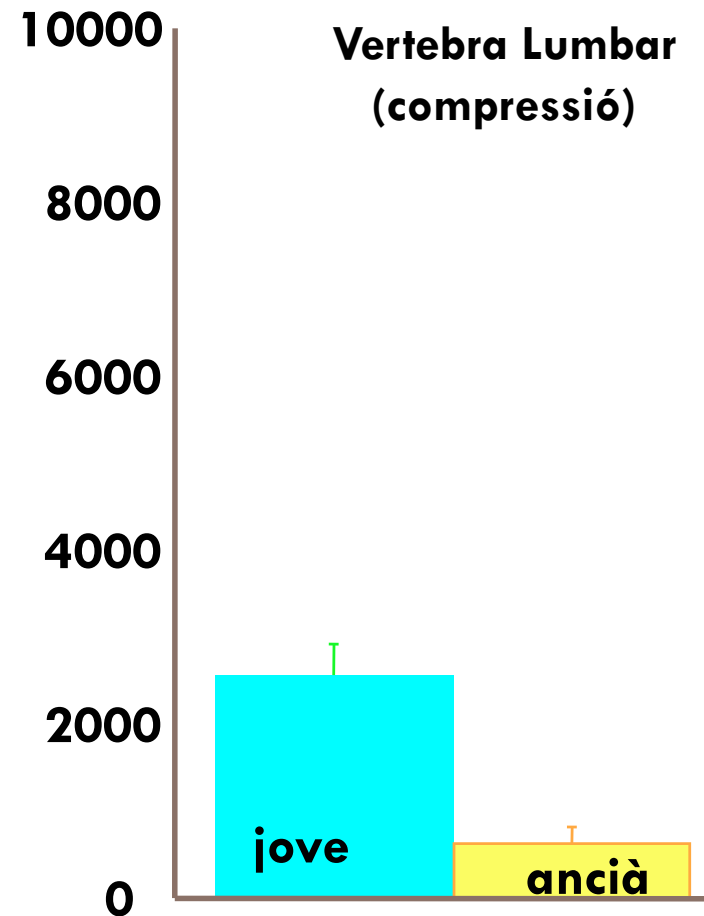
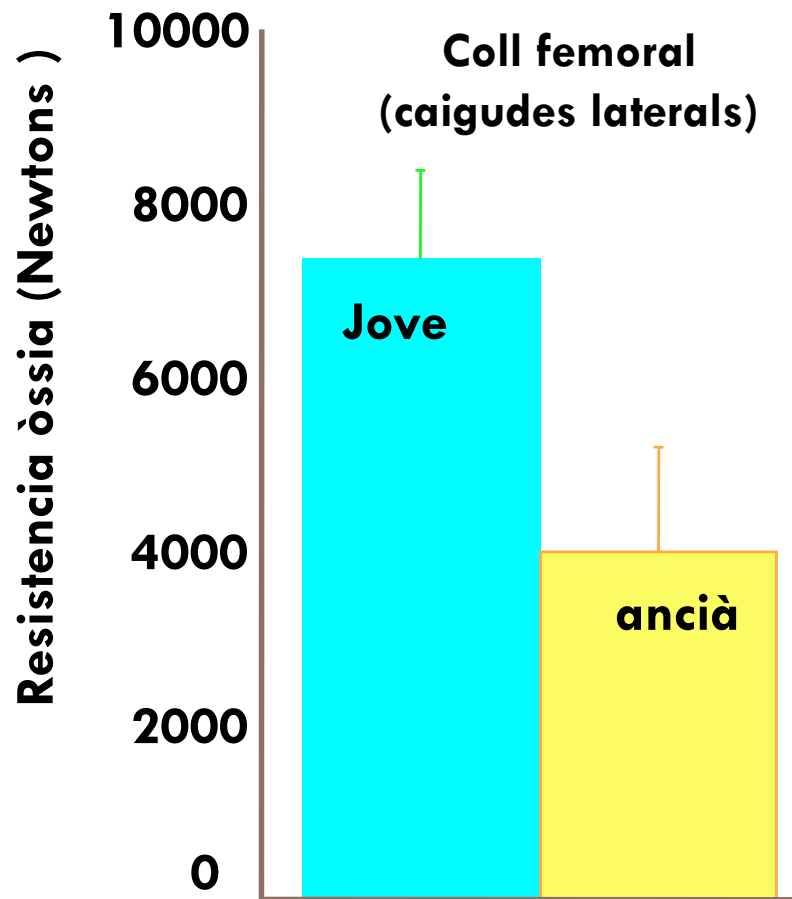
Canvis relacionats amb l'edat que contribueixen a les fractures per fragilitat:

1) Pèrdua de resistència òssia

2) Augment de la propensió a caigudes

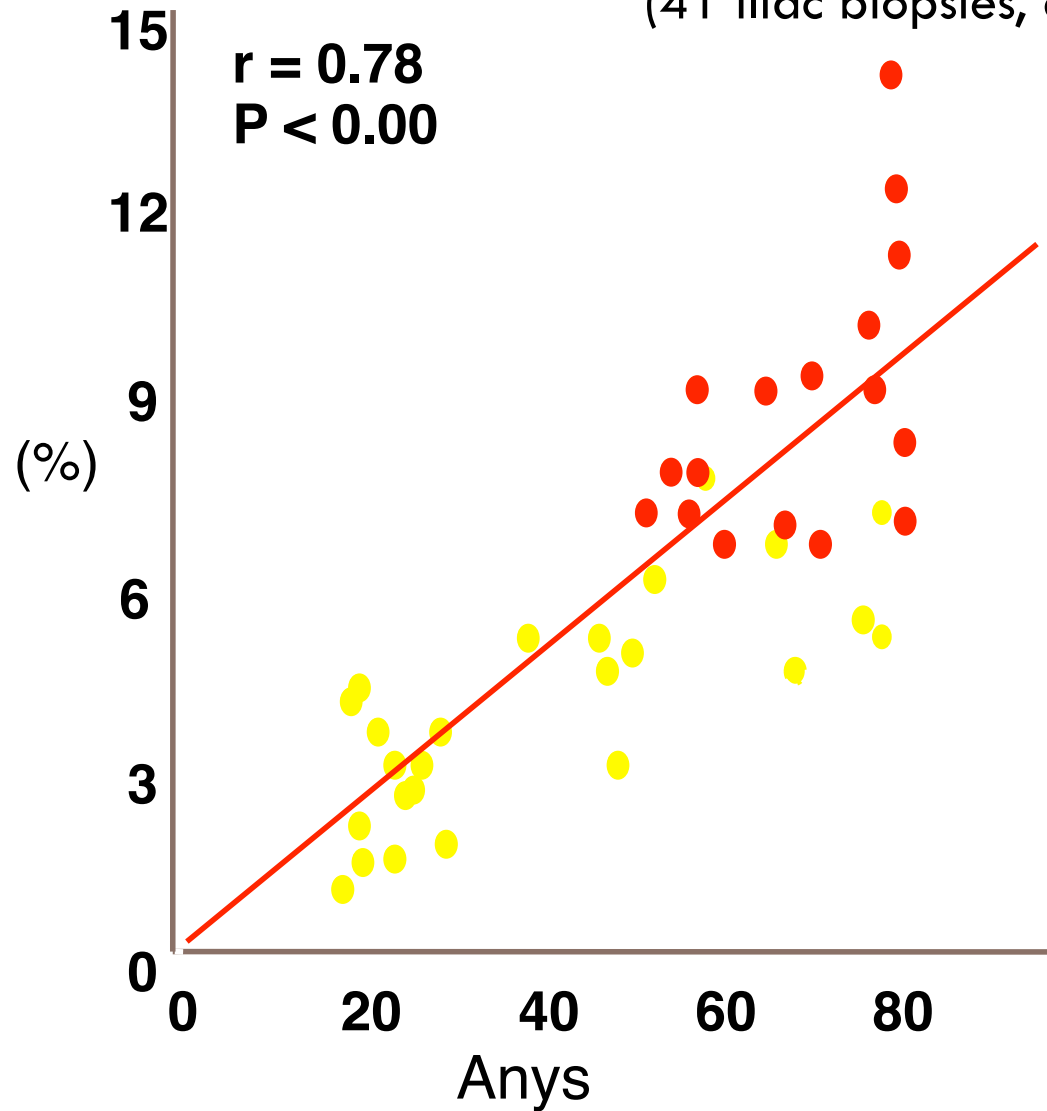


# La resistència òssia es redueix dramàticament amb l'edat



# La porositat Cortical augmenta amb l'edat

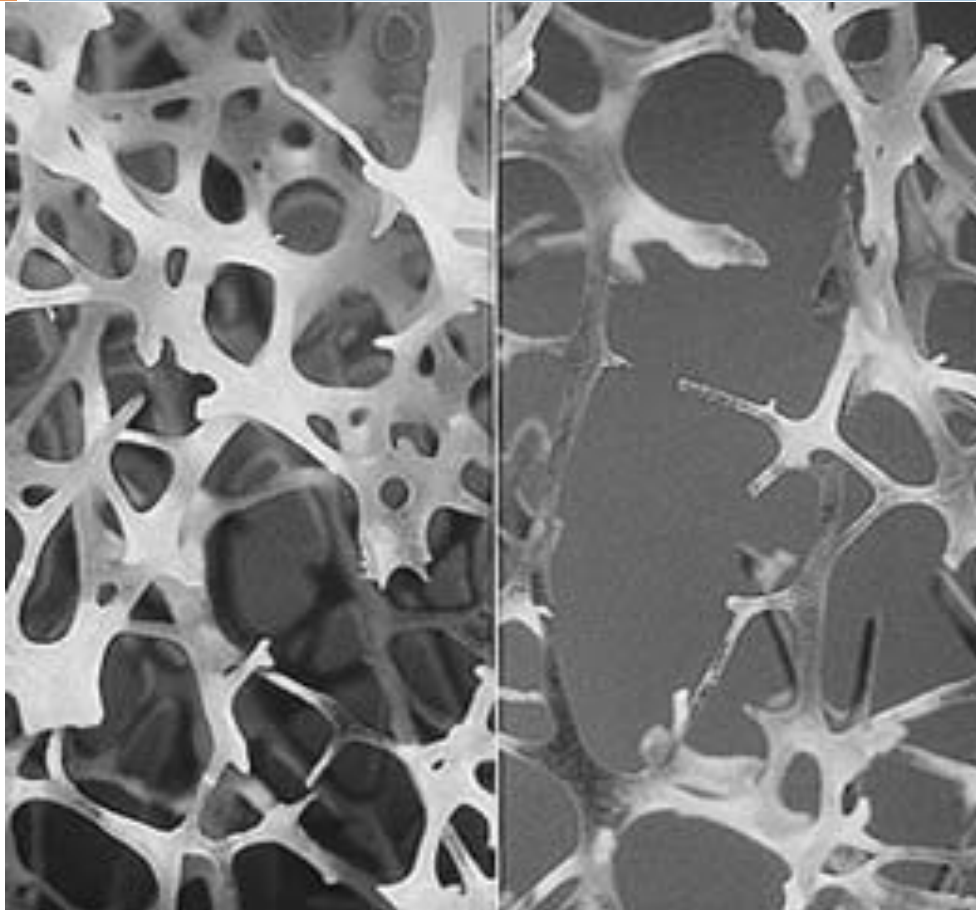
(41 iliac biopsies, age 19-90)



La porositat cortical  
augmenta 4 vegades dels  
20 als 80 anys

Augmenta la  
heterogenitat amb  
l'edat

# Canvis en la microarquitectura



- Pèrdua de volum ossi, gruix de les trabècules i nombre
- Pèrdua de connectivitat
- Pèrdua de resistència mecànica



# caigudes

- Son factors de mal pronóstico:
  - ▣ a) edat molt avançada
  - ▣ b) romandre molt de temps a terra
  - ▣ c) sexe femeni
  - ▣ d) pluripatologia
  - ▣ e) polimediació.
- Les principals complicacions mèdiques de les caigudes son les **fractures**, les contusions, les ferides, els traumatismes de la columna dorsolumbar i els TCE.
- La fractura de maluc en els ancians es la més important pel que fa a les seves conseqüències: **major mortalitat i repercusió funcional posterior.**





# Intervencions per reduir el risc de FX

## □ **No farmacològic:**

- Nutrició adient en proteïnes i calci
- Assegurar nivells adients de vitamina D
- Exercici Físic
- Estratègies per la prevenció de caigudes
- Evitar tabac i alcohol en excés
- Tractar co-morbilitat

## □ ***Tractament farmacològic.***

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

# Avaluació del risc de caigudes:



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

## Interventions for preventing falls in older people living in the community. Rev Cochrane 2012

- Inclou 159 estudis amb 79,193 participants.
- La majoria comparan intervenció prevenció caiguda vs no intervenció.
- Habitualment compara una intervenció única sobre exercici físic (59 estudis) o programes multifactorials (40 trials).
- Ex: La primera IQ cataractes reduïa risc caiguda (RaR 0.66, 95% CI 0.45 to 0.95) la cirurgia del segon ull , no reduïa les caigudes
  
- **Conclusions:** Els programes grupals i a domicili basats en exercici i les intervencions per reduir caigudes a casa (seguretat a la llar) **reduïen la taxa de caigudes i el risc de caure .**  
  
El **Tai Chi també** redueix el risc de caigudes. La suplementació de vitamina D no reduïa el risc de caigudes però si era efectiva en aquells pacients amb nivells baixos previ al tractament.

# Reducció de Caigudes en gent gran

## Interventions that Reduce Fall Risk in Older Adults

Intervention	Relative Risk Reduction
Multiple risk factor reduction	25%
Exercise interventions, Tai Chi	17-34%
Withdrawal of psychoactive medications	66%
Cataract surgery	34%
Home safety evaluation for high risk or visually impaired	22%
Vitamin D supplements (NH residents and insufficient community-dwellers)	25%

Adapted from Gillespie et al., *Cochrane Database of Systematic Reviews* November, 2012  
DOI: 10.1002/14651858.CD007146.pub3

## Common Medications for Older Adults with Impact on BMD, Falls, and Fracture Risk

Medication	BMD	Falls	Fractures
SSRIs	Decrease	Increase	Increase
Other psychoactive	?	Increase	Increase
Opiates	? Decrease	Increase acutely, after dose change	Increase
Cardiovascular	Increase (thiazides) or none	Increase acutely, after dose change	Increase acutely, after dose change
PPIs	Decrease	None	Increase
ADT	Decrease	?	Increase
Cholinesterase inhibitors	?	?	Decrease?
Antiepileptics	Some agents decrease	Increased by indication	Some agents increase



## 2010 AGS/BGS Clinical Practice Guideline: *Prevention of Falls in Older Persons*

### OLDER PERSONS IN LONG-TERM CARE FACILITIES

39. Multifactorial/multicomponent interventions should be considered in long-term care to reduce falls. [C]
40. Exercise programs should be considered to reduce falls in older persons living in long-term care settings with caution regarding risk of injury in frail persons. (C)
41. Vitamin D supplements of at least 800 IU per day should be provided to older persons residing in long-term care settings with proven or suspected vitamin D insufficiency. [A]
42. Vitamin D supplements of at least 800 IU per day should be considered in older persons residing in long-term care settings who have abnormal gait or balance or who are otherwise at increased risk for falls. [B]

## Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D

Life Stage Group	Calcium			Vitamin D		
	Estimated Average Requirement (mg/day)	Recommended Dietary Allowance (mg/day)	Upper Level Intake (mg/day)	Estimated Average Requirement (IU/day)	Recommended Dietary Allowance (IU/day)	Upper Level Intake (IU/day)
<b>Infants 0 to 6 months</b>	*	*	1,000	**	**	1,000
<b>Infants 6 to 12 months</b>	*	*	1,500	**	**	1,500
<b>1-3 years old</b>	500	700	2,500	400	600	2,500
<b>4-8 years old</b>	800	1,000	2,500	400	600	3,000
<b>9-13 years old</b>	1,100	1,300	3,000	400	600	4,000
<b>14-18 years old</b>	1,100	1,300	3,000	400	600	4,000
<b>19-30 years old</b>	800	1,000	2,500	400	600	4,000
<b>31-50 years old</b>	800	1,000	2,500	400	600	4,000
<b>51-70 year old males</b>	800	1,000	2,000	400	600	4,000
<b>51-70 year old females</b>	1,000	1,200	2,000	400	600	4,000
<b>&gt;70 years old</b>	1,000	1,200	2,000	400	800	4,000
<b>14-18 years old, pregnant/lactating</b>	1,100	1,300	3,000	400	600	4,000
<b>19-50 years old, pregnant/lactating</b>	800	1,000	2,500	400	600	4,000

\*For infants, Adequate Intake is 200 mg/day for 0 to 6 months of age and 260 mg/day for 6 to 12 months of age.

\*\*For infants, Adequate Intake is 400 IU/day for 0 to 6 months of age and 400 IU/day for 6 to 12 months of age.



# En pacients amb osteoporosi

## “Guía Europea para el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis”

1000 mg. de calci i 800 UI de vitamina D

## National Academy of Sciences (NAS)

1200 mg. cada dia, afegint suplementes quan faci falta i 800-1.000 UI de vitamina D.

## Guía SEIOMM y la SER

1000-1500 mg de calcio/dia i 800 UI de vitamina D quan es tracta amb AR

Kanis JA Osteoporos Int 2008; 19: 399–428.

[www.nof.org/professionals/Clinicians\\_Guide.htm](http://www.nof.org/professionals/Clinicians_Guide.htm)

# "La millor forma d'incorporar el calci necessari per els ossos es a través de la alimentació"

Calci i vitamina D:  
elements claus



# Necesitats de vitamina D

- En el nostre país no hi ha hàbit de suplementar els aliments de consum freqüent.
- La dieta no permet assolir els requeriments diaris recomenats.
- Per tant, la font principal per obtenir vitamina D es la exposició solar, encara que per diferents motius gran part de la població no aconsegueix els nivells òptims.
- Una crema solar amb factor de protecció 8 anul·la pràcticament la producció de vitamina D

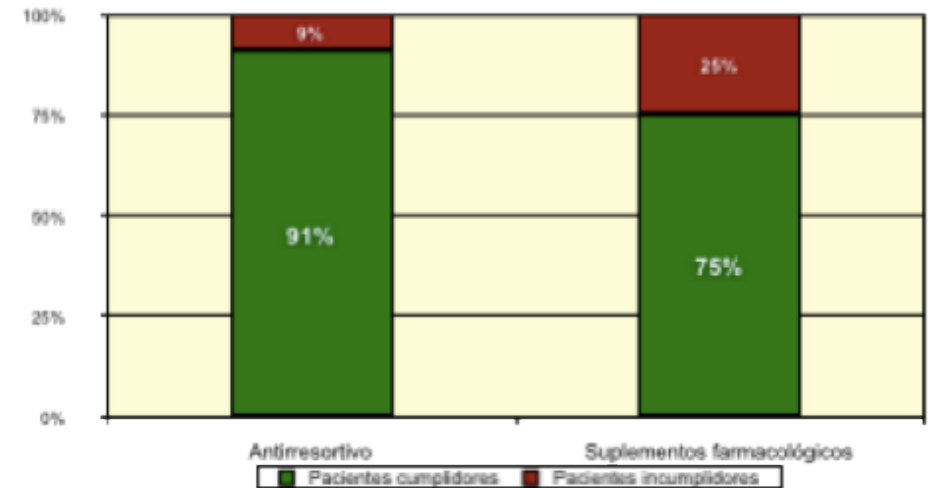
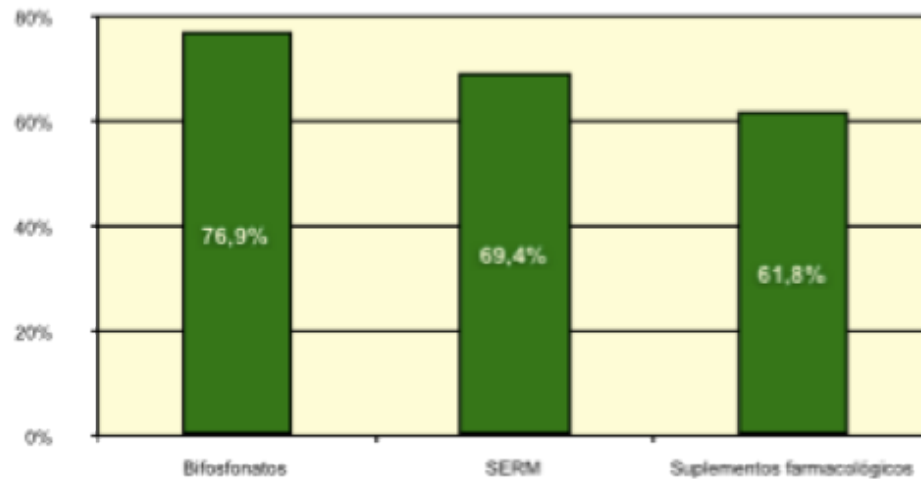


# COMPLIMENT TERAPÈUTIC

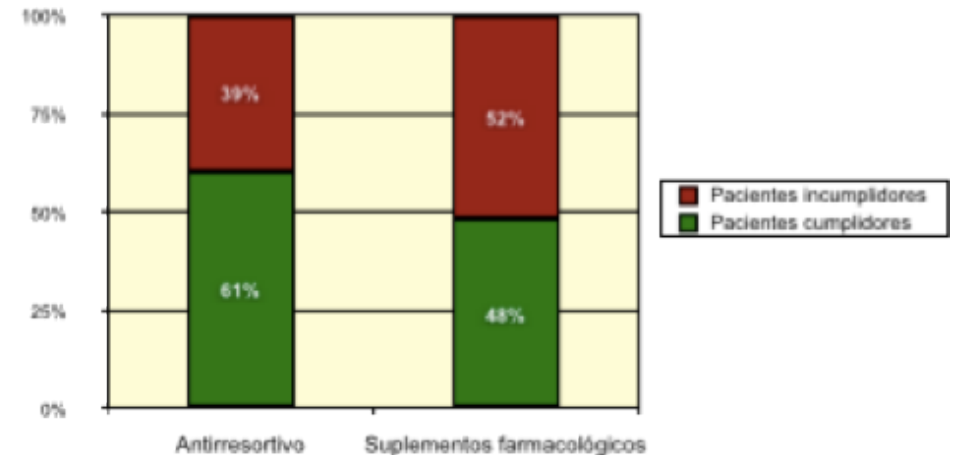
## Compliment Objectiu:

% de dones amb bon compliment  
( $\geq 80\%$ )

## Compliment autocomunicat per la pacient

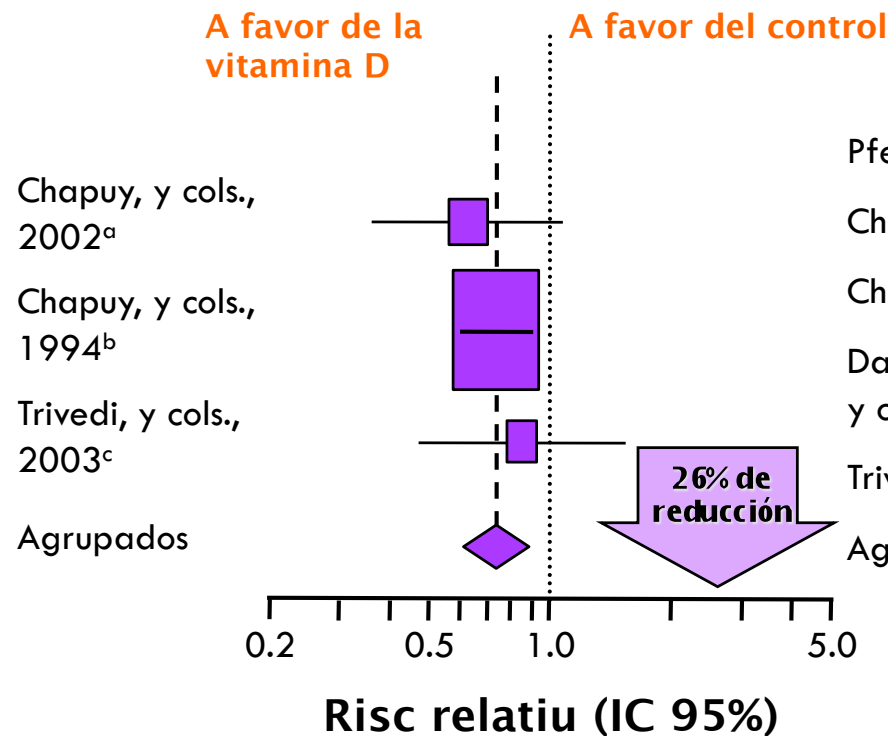


Compliment Segons qüestionari de Morisky-Green

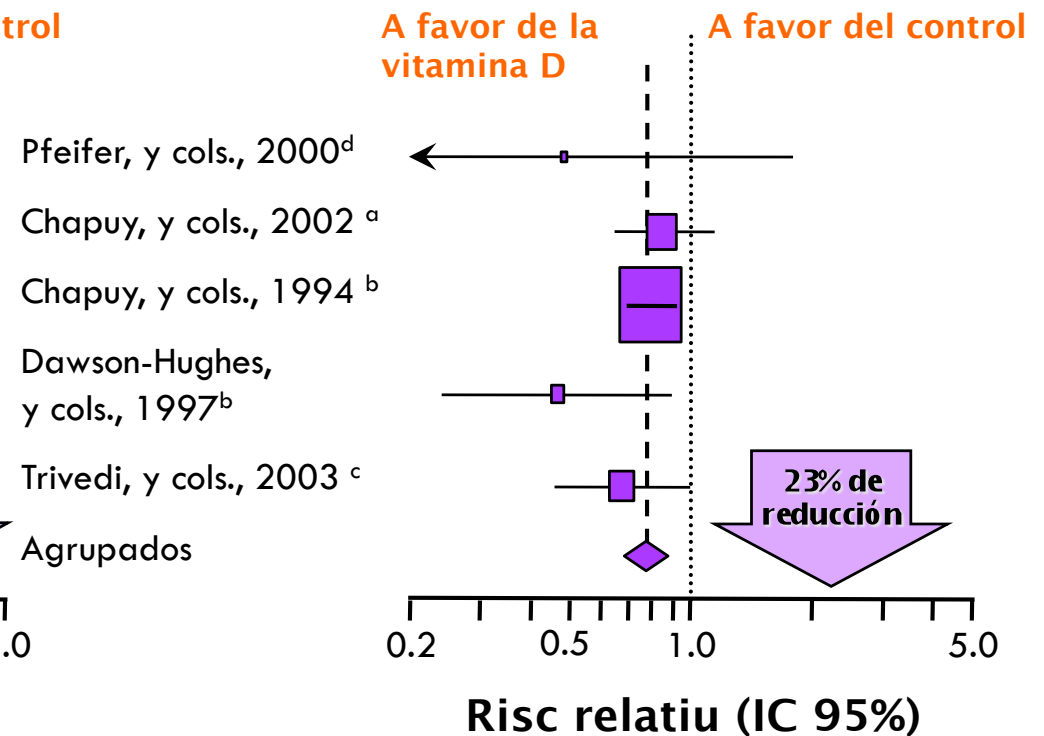


# En un subgrup del metaanàlisi, la dosi de 700 a 800 UI diàries de vitamina D va reduir el risc de fractures

## Fractura de maluc



## Fractura no vertebral

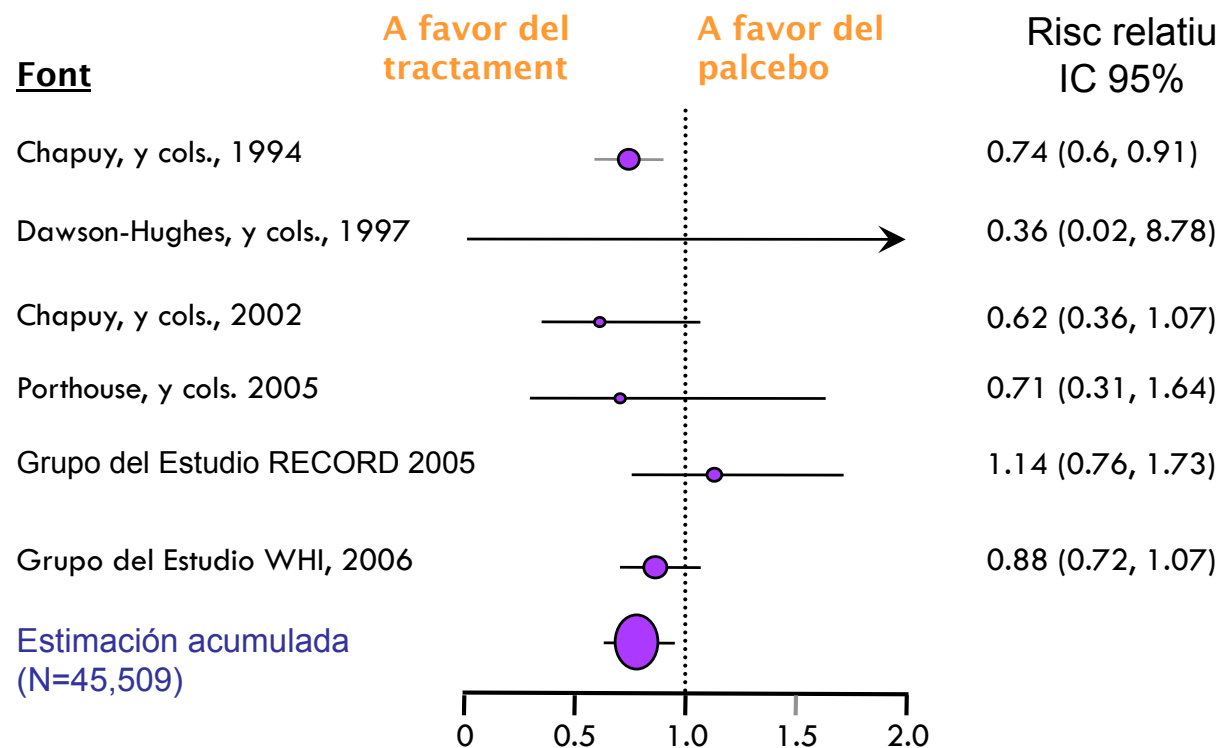


<sup>a</sup>24 meses; <sup>b</sup>36 meses; <sup>c</sup>60 meses; <sup>d</sup>12 meses

119-Adaptado de Bischoff-Ferrari HA, y cols. JAMA. 2005; 293:2257-2264.

# El risc de fractura de maluc es va reduir amb la combinació de vitamina D i calci

## Vitamina D més calci vs. placebo



Risc relatiu (IC 95%) de fractura de maluc

Reducció de risc = 0.82 (0.71, 0.94; P=0.0005)

“Patient level pooled analysis of 68500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe” .The DIPART Group.

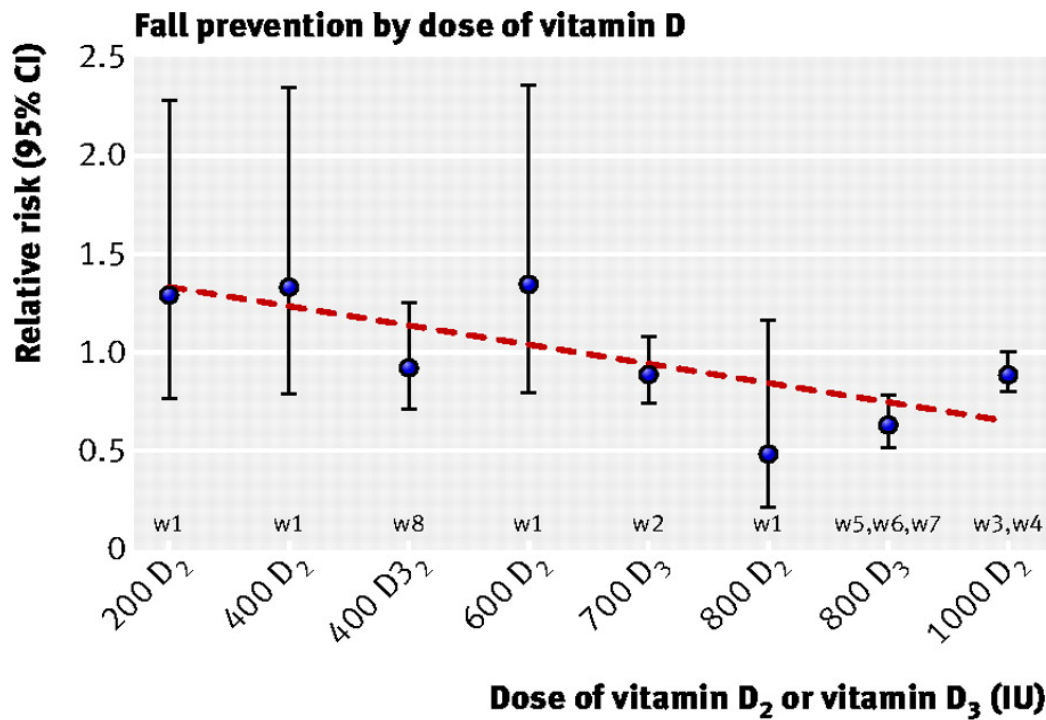
Conclou:

Vitamina D i calci redueixen el risc global de fractura i probablement també el de fractura de maluc i vertebral clínica, independentment del sexe i l'antecedent de fractura.

Fx. Maluc reducció significativa fins i tot amb dosi baixa de vitamina D (10 microgr) si se aporta calci

Reducció del risc del 16%

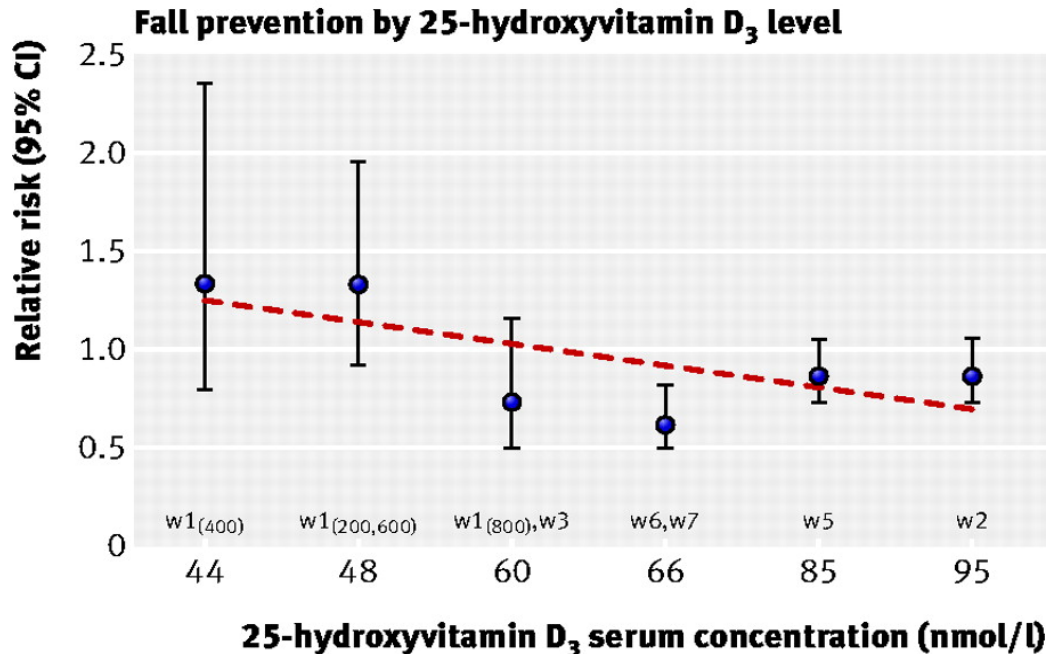
NNT	Sin Fx previa	Con Fx previa
Cualquier Fx	200	82
Fx cadera	548	255



### Conclusions:

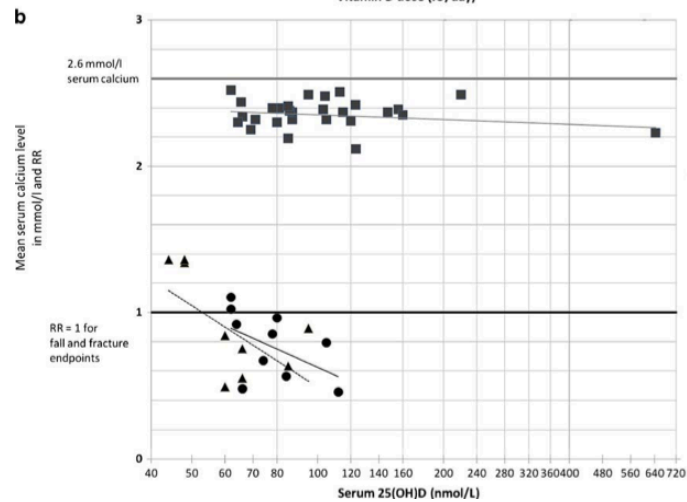
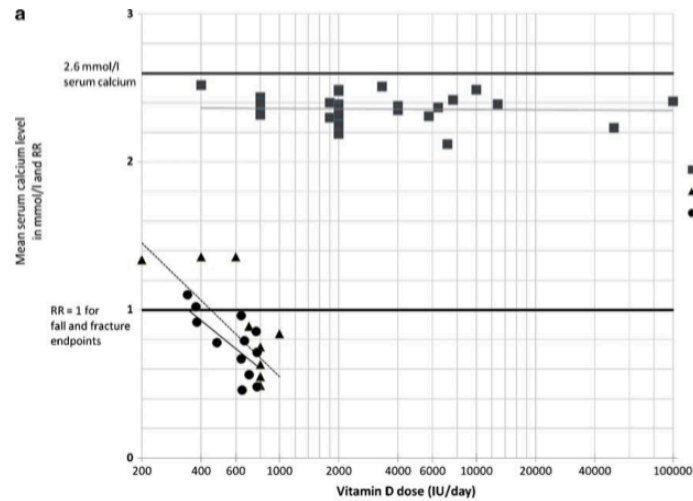
Suplement de vitamina D a dosi de 700-1000 IU per dia redueixen el risc de caigudes en la gent gran en un 19%

Quan les dosi son inferiors o les concentracions de 25OH vitamina D assolides son inferiors a 60 nmol/l pot no reduir-se aquest risc

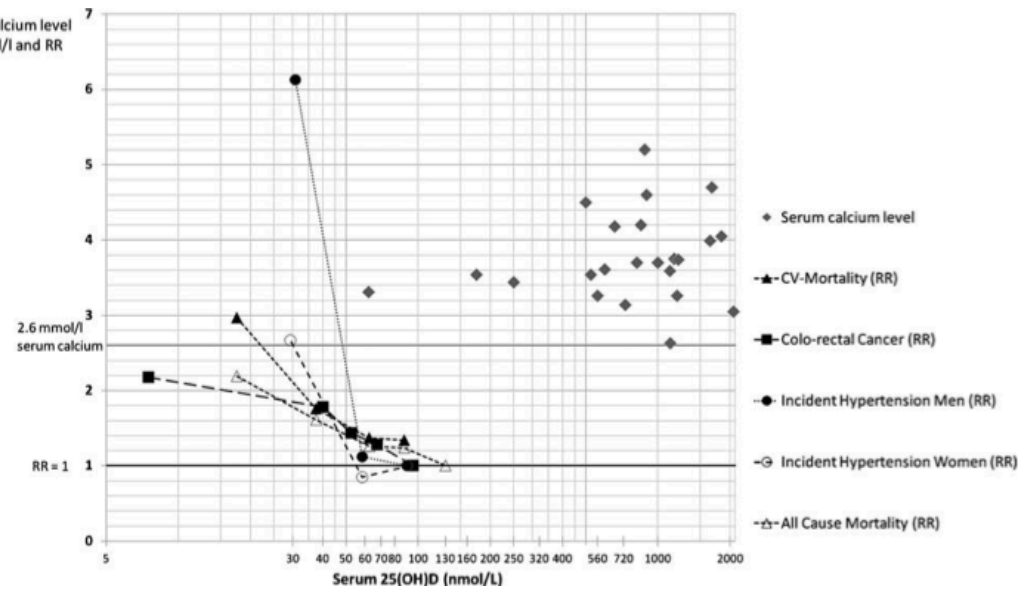




# Benefit–risk assessment of vitamin D supplementation



Nivell òptim al voltant de 100nmol/L



## Prevençió de caigudes amb vitamina D: metanàlisis de ECA

- Objectiu: Avaluar l'eficàcia de suplementos de vitamina D amb o sense calci en la prevenció de caigudes en la gent gran.
- Resultats : 8 ECA (n=2426) de suplementos de vitamina D reuneixen els criteris d'inclusió. Es va observar força heterogeneïtat entre els estudis en quan a dosi (700-1000 IU/dia v 200-600 IU/dia; P=0.02) i assolint concentracions (25(OH)D : <60 nmol/l v 60 nmol/l; P=0.005).
- Les dosi altes de suplementos de vitamina D **VAN REDUIR EL RISC DE CAIGUDA EN UN 19%** (pooled (RR) 0.81, 95% CI 0.71 to 0.92; n=1921, 7 estudis), mentre que si assolien concentració sèrica de 25(OH)D de 60 nmol/l or més reducció del 23% (pooled RR 0.77, 95% CI 0.65 to 0.90).
- Les caigudes no es van reduir quan les dosi de suplementos eren baixes (pooled RR 1.10, 95% CI 0.89 to 1.35; n=505 2 estudis)

# Fàrmacs per reduir Fx

## Antiresortius

### Bisfosfonats:

- Alendronat
- Risedronat
- Ibandronat
- Zolendronat

### MSRE

- Raloxife
- Bazedoxife

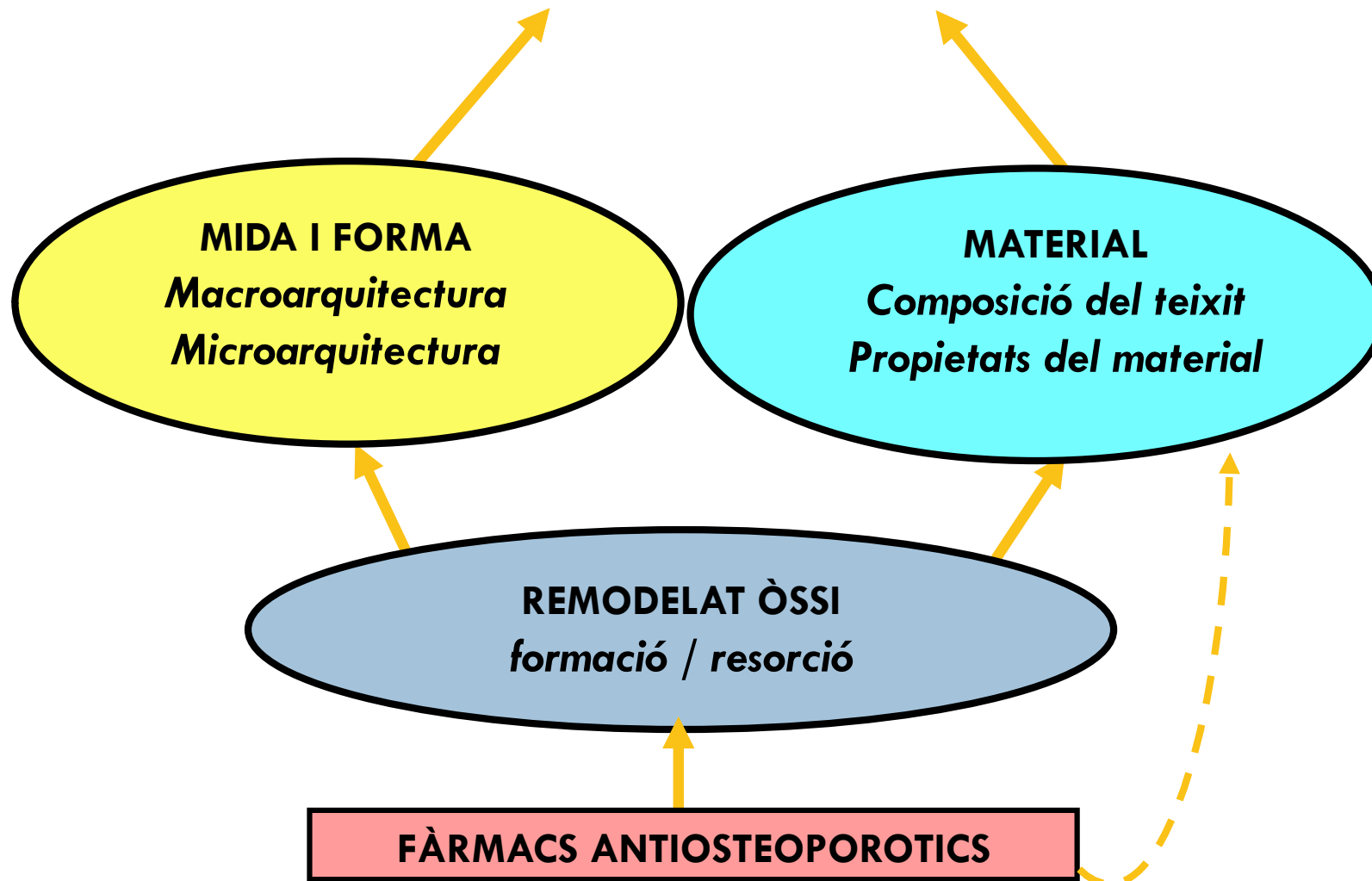
## Osteoformadors

- Teriparatida
- PTH 1-84

## Fàrmacs amb acció combinada

- Ranelat de Estroncio

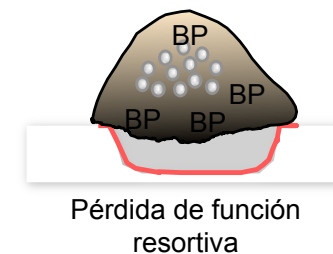
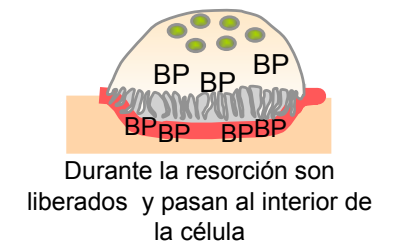
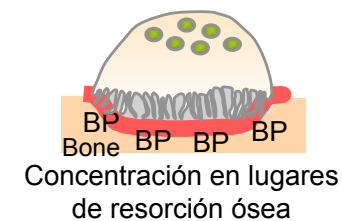
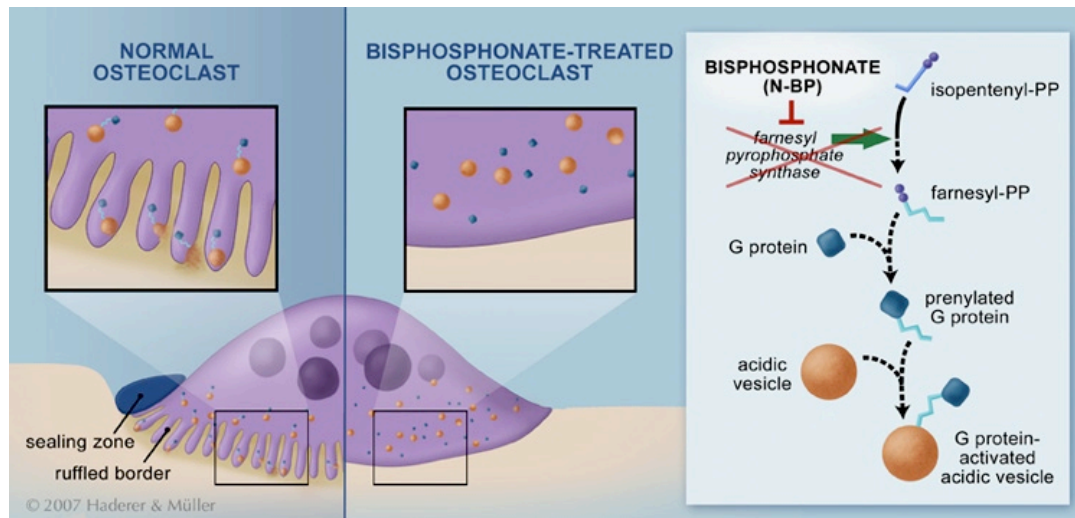
# Resistència òssia



# antiresortius

## □ Bisfosfonats

- Anàlegs del pirofosfat càlcic.
- Es diferencien:
  - Per el seu grau d'afinitat a HA
  - Per la seva potencia en inhibir la FPPS
- Inhibeixen la acció dels osteoclastes e indueixen la seva apoptosi
- S' administren per via oral (setmanal, mensual) o ev (trimestral o anual)



# ALENDRONAT

- FIT: Dones fins 80 anys
  - ▣ ALENDRONAT redueix la incidència de fractures en totes les localitzacions: vertebrals, no vertebrals i de maluc:
  
- Pols et al ; fins 84 anys
  - ▣ Objectiu primari DMO
  - ▣ Objectiu secundari Fx no vertebrals RR 0,53 (0.30-0.90)

# Risedronat

- VERT (MN i USA): RRR de FV en gent  $\geq 80$  anys
  - **En pooled anàlisi Reducció 81% (RR:0.19) 1 any**
  - **Als 3 anys eficàcia antiFx RR: 0,56 (0,19-0,61)**
  - **NNT per evitar una nova FV en 1 any 12**
  - **No evidència significativa de eficàcia en FNV ( tendència)**
- HIP STUDY
  - **70-79 anys amb OP . Reducció 40% RR:0,60 (0,60-0,40)**
  - **>80 anys seleccionades per FR (no OP segura) RR:0,80 (0,60-1,20) NS**
  - **Combinat ITT (70-100 anys) Reducció 30% RR:0,70 (0,60-0,90)**
- POST HOC ( HIP I VERT)
  - **REDUCCIÓ 46% (RR:0,54 (0,32-0,91) EN DONES ENTRE 70-100 ANYS AMB OP ESTABLERTA**

# Ranelat de Estronci

- SOTI n:1 649 (x: 70 (50-96) Reducció **49%** (1 a) 41% (3a)
- TROPOS n:5091 (x: 77(70-100) ITT **16%** reducció noves VF; reducció Fx majors **19%**; tendència a reducció maluc però NS
- Anàlisi en població alt risc Fx: ( edat  $\geq$  74 anys i DMO  $<$ -3): Reducció FX maluc **36%** (RR:0,64 ( 0,41-0,99)
  
- En “preplanned pooled analysis” de TROPOS I SOTI en dones de  $\geq$ 80 anys; n:1 458
  - ▣ Reducció VF (1 a) **59%** (RR:0,41 (0,22-0,75).....5a 31%
  - ▣ Reducció NVF **41%** (RR 0,59 (0,37-0,95).....5a 27%



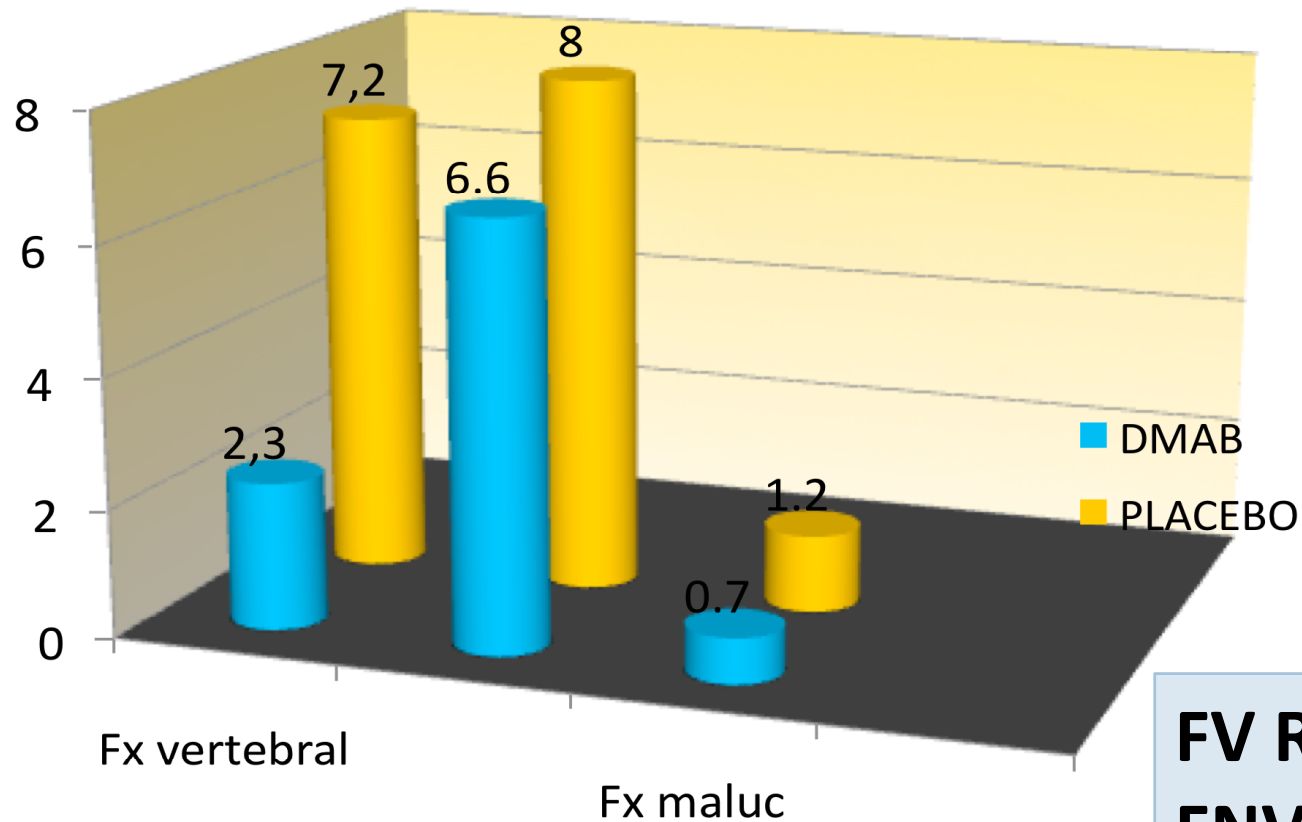
# ZOLEDRONIC

- HORIZON (n: 5675) (39% pacients eren >75 anys)
  - ▣ Reducció Fx V 3 anys 70% (RR:0,30(0,24-0,38)
  - ▣ Reducció Fx maluc 41% RR:0,59 (0,42-0,83)
  - ▣ Reducció de FNV 28% RR: 0,72 (0,56-0,93)
  
- HORIZON RECURRENT FX
  - ▣ >50% tenen >75 anys (50-85 y) n=2127
  - ▣ Reducció del 35% ;RR:0,65 (0,50-0,84)nova FVc
  - ▣ Reducció 28% ; RR 0,72 (0,56-0,93) mortalitat per qualsevol causa

# Teriparatida PTH(1-34)

- ACCIÓ:
  - ▣ Estimula la formació òssia.
  - ▣ Augmenta el remodelat ossi millora la microarquitectura , la massa òssia i la resistència.
  - ▣ Redueix el risc de FRACTURES VERTEBRALS (65%)RR: 0,35 (0,22-0,55) I NO VERTEBRALS (53%)RR:0,47 (0,25-0,88). NO HI HA DADES EN CADERA ESPECIFICAMENT
  - ▣ En posthoc es va analitzar per edat <75 (841) I >75 (244) no hi havia diferencia en la reducció incidència de Fx

# Denosumab redueix el risc de fractures a totes les localitzacions claus als 36 mesos

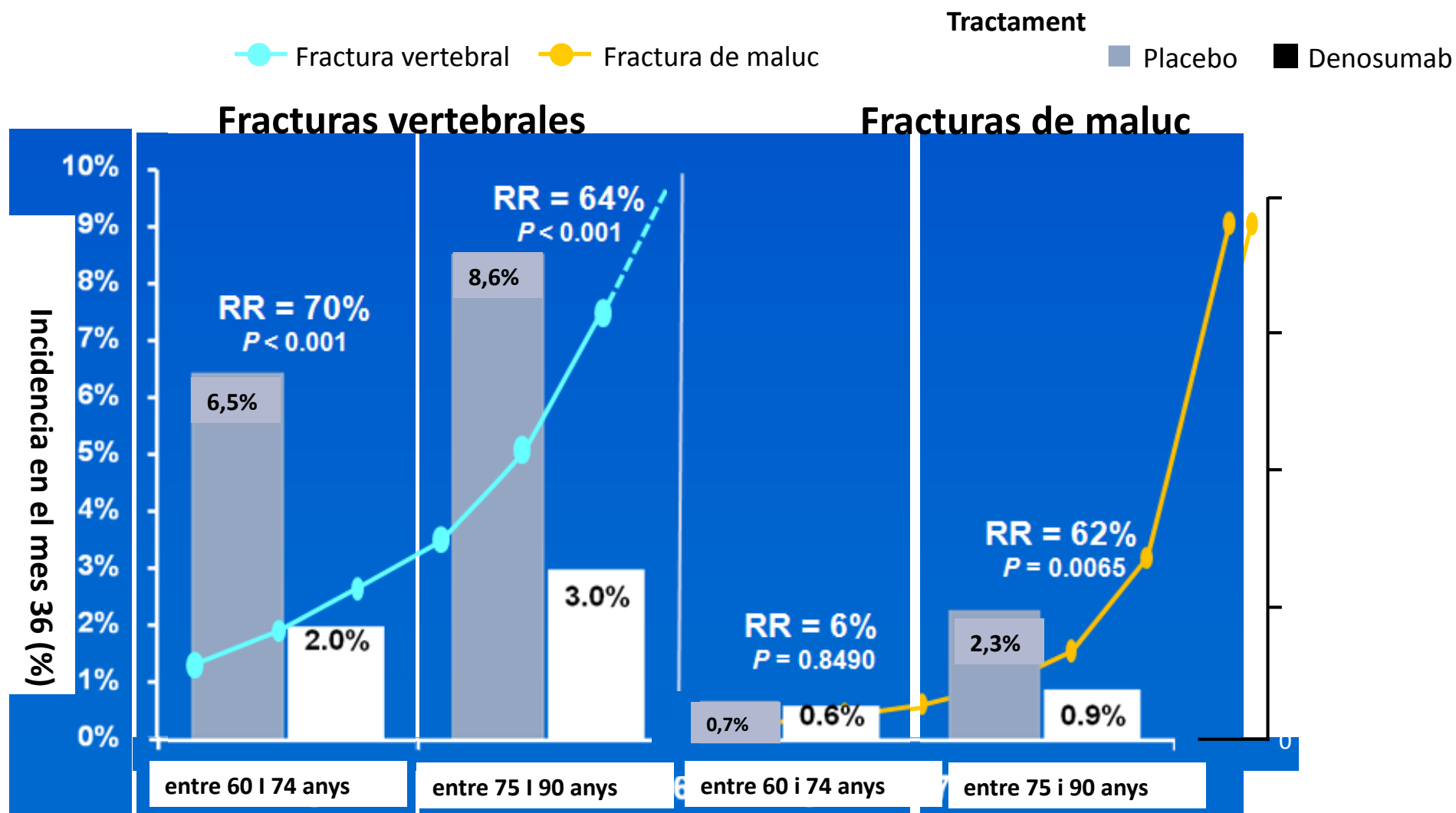


**FV RR= 68%**  
**FNV RR=20%**  
**F maluc RR=40%**

Estudi FREEDOM. 1/3 eren >75 anys

# Reducció del risc de fractura vertebral i de maluc

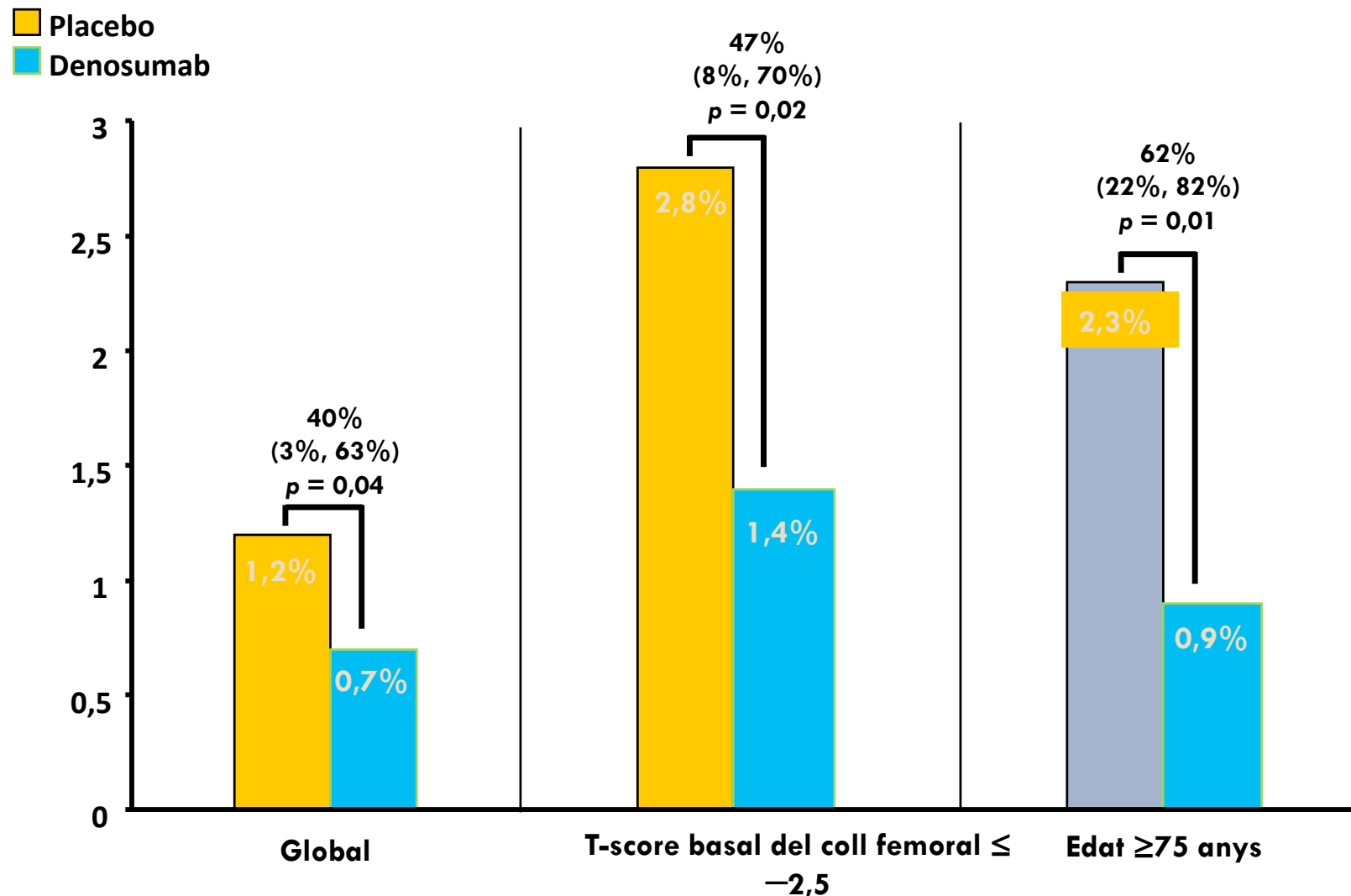
Estudi FREEDOM\* – anàlisi post-hoc per edat



Sambrook P & Cooper C. *Lancet* 2006;367:2010-2018

Boonen S et al *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jun;96(6):177-36;  
Ficha técnica de Prolia® (denosumab). Laboratorios Amgen SA.

# El tractament amb denosumab disminueix el risc de fractures de maluc en pacients amb alt risc



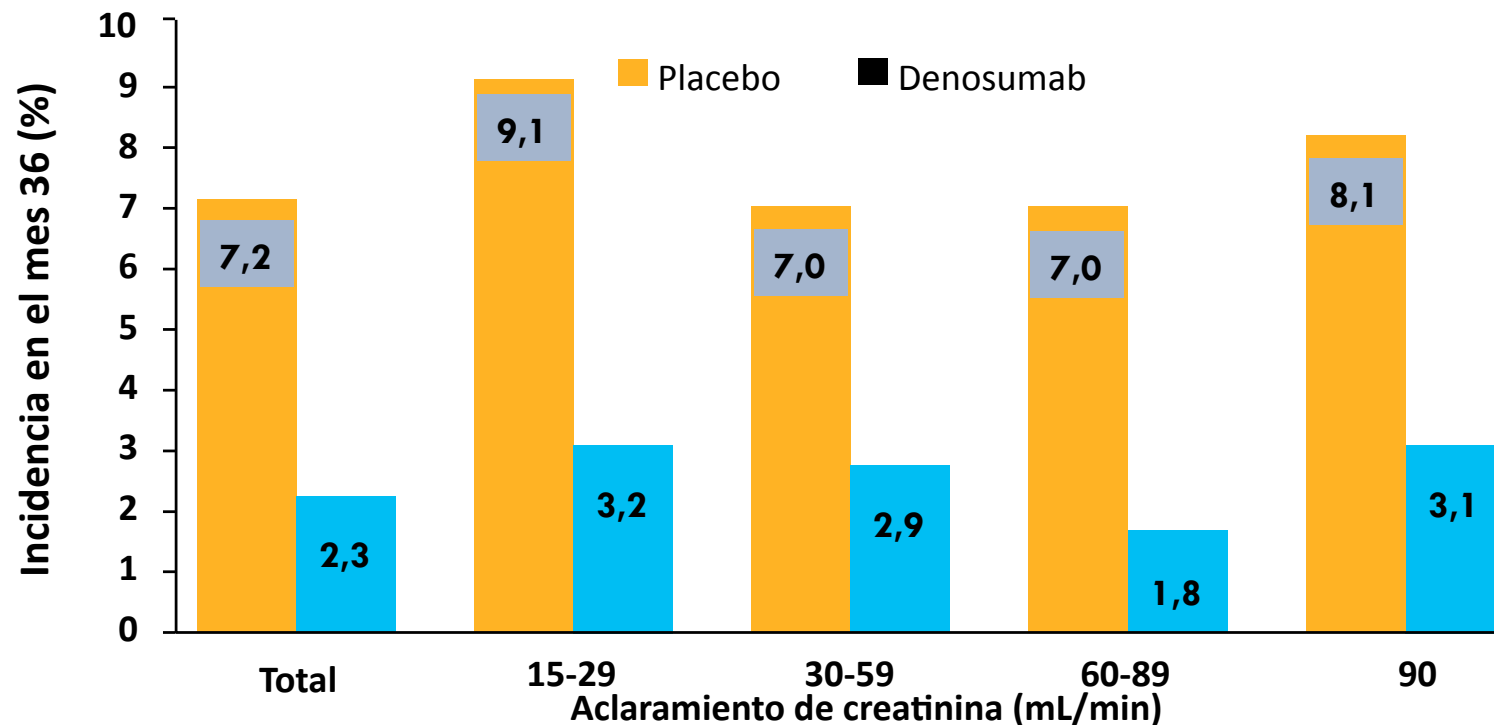
Los valores corresponden a reducciones del riesgo relativo (IC del 95%)

Cummings SR et al. *N Engl J Med* 2009;361:756-765; Boonen S et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1727-1736.

# Reducció del risc de fractures vertebrals amb denosumab en pacients amb insuficiència renal

Estudi pivotal FREEDOM

anàlisi retrospectiu de pacients del estudi pivotal FREEDOM  
segons la funció renal basal



incidència se basa en la incidència bruta.

\*Número de sugetos con una evaluación durante del período de tiempo de interés. No se realizó el análisis estadístico.

Adaptado de: Jamal AS, et al. Póster presentado en: 37th Congress of European Symposium on Calcified Tissues; 26-30 Junio, 2010; Glasgow, UK.

	Effect on vertebral fracture risk		Effect on non-vertebral fracture risk	
	Osteoporosis	With prior fractures	Osteoporosis	With prior fractures
Alendronate	+	+	NA	+ (incl. hip)
Risedronate	+	+	NA	+ (incl. hip)
Ibandronate	NA	+	NA	+
HRT	+	+	+	+
Raloxifene	+	+	NA	NA
Teriparatide and PTH	NA	+	NA	+
Strontium ranelate	+	+	+ (incl. hip)	+ (incl. hip)

NA, No evidence available; +, effective drug; <sup>a</sup>women with a prior vertebral fracture

Adapted from Boonen S. et al. 2005; Osteoporos Int; 16:239-54

# EFFECT OF OSTEOPOROSIS TREATMENT ON MORTALITY: A META-ANALYSIS.

## □ INTRODUCCIÓ

- 10-20 % amb fractures maluc, moren en el 1<sup>o</sup> any.
- Augment de mortalitat fractures vertebrals i no vertebrals.
- 30 anys de tractament per osteoporosi. Ha demostrat la seva eficàcia per disminuir les fractures.
- Hi ha disminució de la mortalitat ?

## □ MATERIAL I METODES:

- Revisar tots els estudis publicats abans de 2008.
- Incloure estudis amb:
  - Alendronat 10 mg / dia, risedronat 5 mg / dia, zolendrònic 5 mg / any, teriparatida 20 micrograms/ dia, estronci eg / dia, denosumab 6m/ 6 mesos, clodronate 800 mg / dia.



# EFFECT OF OSTEOPOROSIS TREATMENT ON MORTALITY: A META-ANALYSIS

## □ RESULTATS:

- Tractament osteoporosi es va associar a una disminució del 11 % mortalitat. (RR 0,89 )
- Metanàlisi la reducció de la mortalitat no es va relacionar amb
  - Edat, Incidència de fractures maluc o no vertebrals
- Les dades eran similars independent del fàrmac, encara que hi havia menys estudis de no bifosfonats.
- La reducció de la mortalitat era major en el grup de pacients amb alt ris de fractura ( població més fràgil)

# Conclusions

---

- Les fractures augmenten amb l'edat. Grup de alt risc
- Cal extremar les mesures per evitar , reduir les caigudes
- Hi ha informació ( menor quantia) de com es comporten fàrmacs anti-OP en gent gran
- Ens agradaria disposar de més evidència en aquest particular grup d'edat
- Mai es massa tard per prevenir una fractura