

Deze online versie bevat alle beschikbare updates over de medicamenteuze aanpak van osteoporose, gevolgd door de Transparantiefiche van juli 2008. In de nabije toekomst zullen alle updates worden geïntegreerd in de Transparantiefiche.

Geneesmiddelen bij osteoporose: update voorjaar 2011

Zoekdatum tot 1 april 2011

Zijn er nieuwe gegevens over de niet-medicamenteuze aanpak van osteoporose?

De gegevens over het effect van **lichaamsbeweging** in de preventie van osteoporotische fracturen zijn beperkt. Uit de opvolging na 7 jaar van een eerder gepubliceerde RCT blijkt dat regelmatige lichaamsbeweging met gewichtsdragende oefeningen zoals wandelen de incidentie van heupfractuur significant verlaagt^a.

- a. Open-label opvolging van een eerder gepubliceerde RCT; in de originele studie werden 160 vrouwen met osteopenie gerandomiseerd naar oefentherapie (vnl. gewichtsdragende oefeningen) of geen behandeling. De huidige follow-up bedraagt 7 jaar; bij de aanvang van de studie bedroeg de gemiddelde leeftijd 72 jaar. De totale fractuurincidentie verschilde niet significant, maar in de groep behandeld met oefentherapie traden significant minder heupfracturen op: 0 vs. 5 fracturen; $p=0,02^1$.

Zijn er nieuwe gegevens over de medicamenteuze aanpak van osteoporose?

Jaarlijkse injectie van 300.000 IE **vitamine D** bij relatief gezonde bejaarden bleek in een eerdere studie geen bescherming te bieden tegen niet-vertebrale fracturen of vallen [Rheumatology 2007;46:1852-7, besproken in updates TF Folia december 2009]. In een recente placebo-gecontroleerde RCT werd jaarlijkse toediening van een hoge dosis vitamine D per os (500.000 IE) onderzocht bij vrouwen met een verhoogd risico van fractuur. Na 3 jaar behandeling vond men verrassend een toename van het aantal fracturen (14 vs. 11%) en een gestegen incidentie van vallen (74 vs. 68%) in de groep behandeld met hooggedoseerd vitamine D^a.

- a. Dubbelblinde RCT met 2.256 vrouwen van 70 jaar of ouder, met verhoogd risico van fractuur. Patiënten werden gerandomiseerd naar orale behandeling met 500.000 IE vitamine D, 1x/jaar, gedurende 3 opeenvolgende jaren of naar placebo. De incidentie van vallen was hoger in de actief behandelde groep dan in de placebogroep: 74 vs. 68% (RR= 1,15; 95% BI 1,02-1,30). Ook het fractuurrisico was hoger in de groep behandeld met hooggedoseerd vitamine D (RR= 1,26; 95% BI 1,00-1,59)^{2,3}.

De controverse over de mogelijkheid van verhoogd cardiovasculair risico door **calciumsupplementen** blijft aanhouden. In 2010 besloten de auteurs van een meta-analyse tot een matig verhoogd risico van myocardinfarct bij gebruik van calciumsupplementen zonder vitamine D^a. Van dezelfde onderzoeksgroep verscheen recent een update van hun meta-analyse; de auteurs besluiten dat calciumsupplementen al dan niet samen met vitamine D het risico van AMI of CVA matig verhogen^b. De auteurs van een bijhorend editoriaal uiten echter ernstige bezwaren tegen de methodologie van de meta-analyse en stellen dat, in afwezigheid van bijkomend onderzoek, geen conclusies kunnen getrokken worden over de veiligheid van calcium- en vitamine D-supplementen^c. Voorlopig blijft dagelijkse inname van calcium (1 à 1,2 g p.d.) in associatie met vitamine D (800 I.E. p.d.) aanbevolen bij personen met hoog risico van tekort en bij patiënten die medicamenteus behandeld worden voor osteoporose.

- a. Meta-analyse van 15 RCT's met in totaal 20.072 patiënten: calciumsupplementen zonder vitamine D werden vergeleken met placebo. Het gebruik van calciumsupplementen bleek geassocieerd met een verhoogd risico van myocardinfarct: hazard ratio= 1,31; 95% BI 1,02-1,67. De incidentie van CVA en de mortaliteit waren niet significant verhoogd in de groep behandeld met calciumsupplementen. De interpretatie van deze resultaten is problematisch aangezien myocardinfarct in geen enkele van de geïncludeerde studies een primair eindpunt was; evenmin werden de cardiovasculaire uitkomsten op een systematische manier verzameld⁴⁻⁶.
- b. Meta-analyse van 3 RCT's met >20.000 deelnemers waarin calcium plus vitamine D vergeleken werd met placebo. De gemiddelde studieduur bedroeg 6 jaar. Behandeling met supplementen bleek geassocieerd met een verhoogd risico van myocardinfarct (RR= 1,21; 95% BI 1,01-1,44) en van CVA (RR= 1,10; 95% BI 1,00-1,43). Deze meta-analyse vertoont hetzelfde soort methodologische beperkingen als de hierboven besproken publicatie van deze onderzoeksgroep⁷.

Door het toenemend gebruik van **bisfosfonaten** is er ook steeds meer aandacht voor een aantal mogelijke, maar zeldzame ongewenste effecten van deze geneesmiddelen. Op basis van de momenteel beschikbare gegevens is een oorzakelijk verband tussen gebruik van bisfosfonaten en ongewenste effecten zoals voorkamerfibrillatie, kaakbeenecrose of slokdarmkanker niet met zekerheid vast te stellen⁹.

Wat betreft de atypische stressfracturen besloot het Europese geneesmiddelenbureau EMA recent dat dit een klasse-effect van de bisfosfonaten is. Bijgevolg zal de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SPK) van de verschillende bisfosfonaten in die zin worden aangepast¹⁰.

De veiligheidsvoorschriften rond het gebruik van zoledroninezuur intraveneus werden uitgebreid wegens risico van acuut nierfalen. Vóór elke behandeling moet de creatinineklaring gemeten worden; onder de 35 ml/min mag de behandeling niet gestart worden¹¹.

Zijn er nieuwe epidemiologische gegevens?

Naast het door de WHO ontwikkelde FRAX-instrument, bestaan er meerdere andere modellen om het risico van lage BMD en/of fractuur te voorspellen. De voorspellende waarde van deze modellen is bescheiden en eenvoudigere versies zijn niet slechter als meer complexe instrumenten met BMD-meting¹². Al deze modellen zijn echter gebaseerd op epidemiologisch onderzoek. Er is tot op heden geen enkele RCT beschikbaar waarin het effect van screening op fractuuruitkomsten onderzocht werd.

Referenties

1. Korpelainen R, Keinänen-Kiukaanniemi S, Nieminen P, et al. Long-term outcomes of exercise: follow-up of a randomized trial in older women with osteopenia. *Arch Int Med* 2010;170:1548-56.
2. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women. *JAMA* 2010;303:1815-22.
3. Cummings SR. A single, annual, high dose of oral vitamin D increased falls and fractures in older women. *ACP Journal Club* 2010;153:JC3-3. Comment on: Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women. *JAMA* 2010;303:1815-22.
4. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3691.
5. Ensrud KE. Review: calcium supplements increase risk for myocardial infarction but not mortality or stroke in adults. *ACP Journal Club* 2010;153:JC5-7. Comment on: Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3691.
6. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Calciumsupplementen: risico van myocardinfarct? *Folia Pharmacotherapeutica* 2010;37:108.
7. Bolland, MJ, Grey A, Avenell A, et al. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ* 2011;342:d2040.
8. Abrahamsen B, Sahota O. Do calcium plus vitamin D supplements increase cardiovascular risk? *BMJ* 2011;342:d2080.
9. Anonymous. Diphosphonates et fibrillation auriculaire: les résultats de quelques essais incitent à la prudence. *Revue Prescrire* 2010;30:908-10.
10. EMA concludes class review of bisphosphonates and atypical fractures. 15 april 2011; www.ema.europa.eu
11. Anonymous. Dialyse und Tod unter bisphosphonat zoledronat (Aclasta). *Arznei-Telegramm* 2010;41:42.
12. Nelson HD, Haney EM, Dana T, et al. Screening for osteoporosis: an update from the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Int Med* 2010;153:99-111.

Geneesmiddelen bij osteoporose: update 2010

Zoekdatum tot 1 april 2010

Zijn er nieuwe epidemiologische gegevens?

Met het door de Wereldgezondheidsorganisatie ontwikkelde FRAX-model kan het 10-jaars risico van fractuur berekend worden. Het rekenmodel is complex en includeert 9 risicofactoren, al dan niet gecombineerd met BMD. Uit cohortonderzoek blijkt dat een eenvoudiger model, enkel op basis van leeftijd en fractuurgeschiedenis even performant is als FRAX zonder BMD-meting voor het berekenen van het 10-jaarsrisico van heup- en andere majeure fracturen. Eveneens bleek een eenvoudig model op basis van leeftijd en BMD een even goede voorspellende waarde te hebben als het FRAX-model met BMD meting¹.

Is er nieuwe evidentie over medicamenteuze behandeling?

Lasoxifen en basedoxifen behoren tot de zgn. "selectieve oestrogeenreceptor-modulatoren". Beide middelen zijn Europees geregistreerd, maar zijn niet beschikbaar in België. Bij postmenopauzale vrouwen met verhoogd fractuurrisico bleek behandeling met **lasoxifen** gedurende 5 jaar te leiden tot een lagere incidentie van radiologisch vastgestelde wervelfracturen, vergeleken met placebo (5,6 vs. 9,3%); het aantal klinische wervelfracturen en de incidentie van heupfracturen verschilden echter niet significant^a. In een vergelijkbare studiepopulatie bleek behandeling met **basedoxifen** gedurende 3 jaar te leiden tot een verlaagde incidentie van radiologisch vastgestelde wervelfracturen vergeleken met placebo (2,4 vs. 4,1%); de incidentie van klinische wervelfracturen en het aantal niet-vertebrale fracturen verschilden niet significant. De werkzaamheid van basedoxifen bleek vergelijkbaar met die van raloxifen^b.

- a. Dubbelblinde RCT met 8.556 vrouwen van gemiddeld 67 jaar met verhoogd risico van fracturen (T-score $\leq -2,5$); 28% had een voorgeschiedenis van minstens 1 wervelfractuur. Lasoxifen 0,5 mg/d werd vergeleken met placebo gedurende 5 jaar; alle patiënten namen bijkomend calcium en vitamine D. In de groep behandeld met lasoxifen traden significant minder *radiologisch* vastgestelde wervelfracturen op (5,6 vs. 9,3%; $p < 0,0001$). Ook het aantal niet-vertebrale fracturen was significant lager (8,1 vs. 10,4%; $p = 0,0020$); dit verschil was echter grotendeels terug te brengen op een verlaagde incidentie van polsfracturen, het aantal heupfracturen was niet significant verschillend. Uit gegevens die aan de FDA voorgelegd werden bleek dat de incidentie van klinische wervelfracturen na 3 jaar behandeling niet significant verschilden. In de lasoxifengroep trad significant minder borstkanker op, maar werd meer veneuze trombo-embolie vastgesteld²⁻⁵.
- b. Dubbelblinde RCT met 7.492 postmenopauzale vrouwen met verhoogd fractuurrisico (T-score $\leq -2,5$); 56% had een voorgeschiedenis van minstens 1 asymptomatische wervelfractuur. Patiënten werden gerandomiseerd naar basedoxifen 20 mg/d, raloxifen 60 mg/d of placebo; alle patiënten namen bijkomend calcium en vitamine D. Na 3 jaar behandeling werden in de actief behandelde groepen minder morfometrische wervelfracturen vastgesteld dan met placebo (2,4 vs. 4,1%); de werkzaamheid van basedoxifen en raloxifen was vergelijkbaar. Met betrekking tot klinische wervelfracturen en niet-vertebrale fracturen waren beide actieve behandelingen niet werkzamer dan placebo. De incidentie van veneuze trombo-embolie was vergelijkbaar voor basedoxifen en raloxifen en significant hoger dan in de placebogroep^{6,7}.

Vitamine D in hoge dosis (700-1.000 IE/d) verlaagt het risico van *vallen* met 19%. Elf personen moeten gedurende 21 maanden behandeld worden met deze hoge dosis om 1 extra valpartij te voorkomen. Een lagere dosis bleek geen beschermend effect te hebben^a. De gegevens over de werkzaamheid van vitamine D op de preventie van *fracturen* zijn niet eenduidig. Uit een recente meta-analyse op basis van individuele patiëntdata blijkt dat vitamine D 400-800 IE/d in monotherapie het risico van fractuur niet significant verlaagt. De associatie van vitamine D en calcium daarentegen verlaagt significant het totale fractuurrisico, onafgezien van leeftijd of

voorgeschiedenis van fractuur. De relatieve risicoreductie was klein (ongeveer 16%) en de incidentie van fractuur was laag in de meeste studies. De auteurs van de meta-analyse berekenden dat 213 personen gedurende 3 jaar moeten behandeld worden om 1 extra fractuur te voorkomen^b.

- a. Meta-analyse van 8 dubbelblinde RCT's met in totaal 2.426 patiënten, 81% vrouwen, gemiddelde leeftijd 80 jaar. Vitamine D-supplementen (al dan niet plus calcium) werden vergeleken met placebo; gemiddelde studieduur 21 maanden. Vitamine D in hoge dosis (700-1.000 IE/dag) verlaagt het relatief risico van vallen met 19% (RR= 0,81; 95% BI 0,71-0,92), dit komt overeen met een NNT van 11 over 21 maanden. In 2 RCT's met in totaal 505 patiënten werden doses <700 IE bestudeerd en werd geen significant beschermend effect van vitamine D op valrisico gevonden⁸.
- b. Meta-analyse op basis van individuele-patiëntdata (IPD-meta-analyse) van 7 RCT's met in totaal 68.517 patiënten. Vitamine D in monotherapie blijkt niet werkzaam in de preventie van fracturen. De associatie van vitamine D plus calcium verlaagt de totale fractuurincidentie (hazard ratio= 0,92; 95% BI 0,86-0,99). Met betrekking tot heupfracturen wordt een beschermend effect gevonden van lage doses vitamine D (400 IE/d), maar niet van een hoge dosis (800 IE/d). Dit laatste kan echter te wijten zijn aan een gebrek aan statistische power^{9,10}.

Referenties

1. Ensrud KE, Lui LY, Taylor BC, et al. A comparison of prediction models for fractures in older women. Is more better? Arch Int Med 2009;169:2087-94.
2. Cummings SR, Ensrud K, Delmas P, et al. for the PEARL Study Investigators. Lasoxifene in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2010;362:686-96.
3. Becker C. Another selective estrogen-receptor modulator for osteoporosis. N Engl J Med 2010;362:752-4.
4. European Medicines Agency. Accessed 20 april 2010. <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/fablyn/emea-combined-h977nl.pdf>
5. Anonymous. Lasoxifène (Fablyn®). Ostéoporose: pas mieux que le raloxifène. Rev Prescrire 2009;29:654.
6. Anonymous. Bazédoxifène (Conbriza®). Ostéoporose: bonnet Blanc et blanc bonnet. Rev Prescrire 2010;30:174-5. Comment on: Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, et al. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. J Bone Miner Res 2008;23:1923-34.
7. European Medicines Agency. Accessed 20 april 2010. <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/conbriza/H-913-PI-nl.pdf>
8. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2009;339:b3692.
9. The DIPART (vitamin D Individual Patient Analysis of Randomized Trials) Group. Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. BMJ 2010;340:b5463.
10. National Prescribing Centre. NPCi blog. Vitamin D alone may not prevent fractures. 23 february 2010. www.npci.org.uk/blog. Comment on: The DIPART (vitamin D Individual Patient Analysis of Randomized Trials) Group. Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. BMJ 2010;340:b5463.

Geneesmiddelen bij osteoporose: update 2009

Zoekdatum tot 1 oktober 2009

Is er nieuwe evidentie over niet-medicamenteuze behandeling?

Het is bekend dat regelmatige **lichaamsbeweging** een gunstig effect heeft op de botmineraaldichtheid; het effect van beweging in de preventie van fracturen is weinig onderbouwd. In een cohortonderzoek bij 2.205 mannen, gevolgd vanaf 50-jarige leeftijd gedurende 30 jaar, blijkt regelmatige lichaamsbeweging het fractuurrisico te verlagen. Het risico van heupfractuur was 2,5 keer lager in de groep met intensieve oefening vergeleken met de minst actieve groep¹.

Is er nieuwe evidentie over medicamenteuze behandeling?

Denosumab is een volledig humaan monoclonaal antilichaam, dat werkt via inhibitie van de ontwikkeling en activiteit van de osteoclasten. Het middel moet tweemaal per jaar subcutaan worden toegediend. In een recente studie bleek denosumab werkzaam in de preventie van vertebrale (2,3 vs. 7,2%), niet-vertebrale (6,5 vs. 8%) en heupfracturen (0,7 vs. 1,2%) bij vrouwen met osteoporose^a. Men weet onvoldoende over de veiligheid van denosumab op langere termijn; op basis van zijn werkingsmechanisme zou het middel theoretisch kunnen leiden tot een hogere incidentie van maligniteiten en infecties³. Het middel is momenteel niet geregistreerd in Europa (01/11/2009).

- a. Dubbelblinde RCT met 7.868 vrouwen tussen 60 en 90 jaar met T-score <-2.5 en >-4.0 werden gedurende 3 jaar behandeld met denosumab s.c. 2 maal per jaar of met placebo. Beide groepen kregen dagelijks minstens 1000 mg calciumsupplement. Primair eindpunt was het optreden van radiografisch vastgestelde wervelfracturen. Dit eindpunt trad op bij 2,3% in de actief behandelde groep en bij 7,2% in de placebogroep (RR= 0,32; 95% 0,26-0,41). Ook voor de secundaire eindpunten heupfractuur (0,7 vs. 1,2%) en niet-vertebrale fractuur (6,5 vs. 8%) was denosumab significant beter. Er waren geen significante verschillen tussen beide groepen m.b.t. studie-uitval of totale incidentie van ongewenste effecten².

Drospirenon is een synthetisch progestageen dat in combinatie met estradiol gecommmercialiseerd is onder de specialiteitsnaam Angeliq®. Het preparaat is o.a. geregistreerd voor de behandeling van postmenopauzale osteoporose bij vrouwen met hoog fractuurrisico die een intolerantie of een contra-indicatie vertonen voor andere middelen tegen osteoporose. In één studie blijkt de associatie werkzamer dan placebo op de botmineraaldichtheid. Er zijn geen studies met fractuuruitkomsten. Er zijn geen vergelijkende studies met andere osteoporosemiddelen. Net als voor andere oestroprogestativa, is er geen plaats voor langdurige behandeling met deze associatie⁴.

Uit een grote studie blijkt dat jaarlijkse injectie van 300.000 IE **vitamine D** bij relatief gezonde ouderen geen bescherming biedt tegen niet-vertebrale fracturen of tegen vallen^a. Uit een meta-analyse van studies over een periode van 12 tot 84 maanden blijkt dat het effect van vitamine D in de preventie van niet-vertebrale fracturen, dosisafhankelijk is. Een dagelijkse dosis van 400 IE of minder is niet werkzaam; een hogere dosis (482-770 IE) beschermt tegen niet-vertebrale fracturen (relatief risico 0,80; 95%-betrouwbaarheidsinterval 0,72-0,89) en heupfracturen (relatief risico 0,82; 95%-betrouwbaarheidsinterval 0,69-0,97). Dit komt overeen met NNT's van respectievelijk 93 en 202 voor vitamine D versus placebo (gedurende 12 tot 84 maanden)^{7,8}.

- a. Dubbelblinde RCT met 9.440 mannen en vrouwen ouder dan 75 jaar zonder osteoporosebehandeling in de voorgeschiedenis. Gedurende 3 opeenvolgende jaren werden 300.000 IE vitamine D of placebo intramusculair toegediend. Noch voor het totaal aantal niet-vertebrale fracturen, noch voor de incidentie van vallen werden significante verschillen gevonden tussen beide groepen^{5,6}.

De boodschap van de Transparantiefiche omtrent **tibolon** blijft belangrijk: het middel heeft geen plaats in de aanpak van postmenopauzale osteoporose. De LIFT-studie, een placebo-gecontroleerde studie over het gebruik van tibolon ter preventie van osteoporotische fracturen bij oudere (gemiddeld 68 jaar) postmenopauzale vrouwen, werd vroegtijdig stopgezet omwille van een verhoogde incidentie van cerebrovasculaire accidenten in de tibolongroep, voornamelijk bij de vrouwen ouder dan 70 jaar^{9,10}. Osteoporose wordt niet als indicatie vermeld in de bijsluiter¹¹.

Zoledronaat eenmaal per jaar via intraveneus infuus is aanvaard voor "de behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen met een verhoogd risico op fracturen". De indicatie van zoledronaat werd recent uitgebreid met "behandeling van osteoporose t.g.v. glucocorticoïden bij postmenopausale vrouwen en bij mannen met een verhoogd risico op fracturen"¹². In een recente dubbelblinde studie bij patiënten met langdurige glucocorticoïdbehandeling bleek een jaarlijkse infusie van 5 mg zoledronaat evenwaardig aan dagelijkse behandeling met 5 mg risedronaat per os met betrekking tot botmineraaldichtheid ter hoogte van de wervelkolom. In deze studie worden geen fractuuruitkomsten gerapporteerd¹³.

Teriparatide, het recombinante parathyroïdhormoon (1-34) was reeds aanvaard voor "de behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen en bij mannen met verhoogd risico van botbreuken". De indicatie van teriparatide werd recent uitgebreid met "behandeling van osteoporose bij chronische systemische behandeling met glucocorticoïden bij vrouwen en mannen met een verhoogd risico van fracturen"¹⁴. Dit gebeurde onder meer op basis van een dubbelblinde gerandomiseerde gecontroleerde studie waarin 20 µg teriparatide per dag werkzamer bleek dan 10 mg alendronaat per dag met betrekking tot botmineraaldichtheid en wervelfracturen (0,6 vs. 6,1%; p=0,004). Het aantal niet-vertebrale fracturen verschilde niet significant¹⁵.

Is er nieuwe evidentie over ongewenste effecten?

- Er komen steeds meer aanwijzingen dat langdurig gebruik van bisfosfonaten geassocieerd is aan een aantal zeldzame complicaties en ongewenste effecten.
- Een recente review schat dat 5% van de patiënten met kaakbeenecrose door bisfosfonaten, deze middelen namen in het kader van osteoporose. Zorgvuldige selectie van patiënten bij wie bisfosfonaten opgestart worden en tandheelkundige voorzorgsmaatregelen kunnen het optreden van deze complicatie waarschijnlijk sterk terugdringen¹⁶.
- Bij patiënten die langdurig (gemiddeld 5,4 jaar) met alendronaat behandeld werden, werden atypische femurfracturen na minimaal trauma (zgn. 'low energy') gemeld. De studies met bisfosfonaten duren maximum 5 jaar; sommige auteurs raden dan ook aan deze behandeling na 5 jaar te stoppen^{16,17}.
- Het is bekend dat orale bisfosfonaten kunnen leiden tot irritatie van de slokdarm; of er een causaal verband is tussen gebruik van deze geneesmiddelen en slokdarmkanker, is niet duidelijk^{16,18}.
- Uit de bestaande evidentie kan evenmin een eenduidige conclusie getrokken worden over het risico van voorkamerfibrillatie bij gebruik van bisfosfonaten^{19,20}.
- Het Amerikaanse FDA ontving meerdere meldingen van acute nierinsufficiëntie of verminderde nierfunctie bij patiënten behandeld met intraveneus zoledronaat. Er wordt aangeraden de patiënt vóór de behandeling goed te hydrateren en zoledronaat te vermijden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie²¹.

Referenties

1. Anonymous. Activité physique. Prévention des fractures ostéoporotiques. *Revue Prescrire* 2008;28:286. Comment on: Michaëlsson K, Olofsson H, Jensevik K, et al. Leisure physical activity and the risk of fracture in men. *PLoS Med* 2007;4(6):e199.
2. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al for the FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756-65.
3. National Prescribing Centre. Denosumab for postmenopausal osteoporosis. 15 september 2009. www.npci.org.uk/blog
4. Anonymous. Drospirenone in HRT? *Drug Ther Bull* 2009;47:41-4.
5. Anonymous. Vitamine D annuelle: pas d'effet sur les fractures. *Revue Prescrire* 2009;29:130-1.
6. Smith H, Anderson F, Raphael H, et al. Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women – a population-based, randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Rheumatology* 2007;46:1852-7.
7. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency. *Arch Int Med* 2009;169:551-61.
8. Essential Evidence Plus. Vitamin D, at high doses, prevents fractures. Daily POEMs 2009. www.essentialevidenceplus.com. Comment on: Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency. *Arch Int Med* 2009;169:551-61.
9. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al, for the LIFT trial investigators. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008;359:697-708.
10. Michiels B. Tibolon voor oudere menopauzale vrouwen? *Minerva* 2008;7:146-7. Comment on: Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al, for the LIFT trial investigators. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008;359:697-708.
11. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Gecommuniceerd Geneesmiddelenrepertorium 2009.
12. European Medicines Agency. Accessed 26 october 2009. www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/aclasta/emea-combined-h595nl.pdf
13. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, et al, for the HORIZON investigators. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:1253-63.
14. European Medicines Agency. Accessed 26 october 2009. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/forsteo/emea-combined-h425nl.pdf>
15. Saag KG, Shane E, Boonen S, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;357:2028-39.
16. Kuehn BM. Long-term risks of bisphosphonates probed. *JAMA* 2009;301:710-11.
17. Anonymous. Diphosphonates: fractures atypiques (suite). *La Revue Prescrire* 2009;29:505.
18. Anonymous. Diphosphonates: cancers de l'oesophage?. *La Revue Prescrire* 2009;29:265.
19. Makumdar SR. Oral bisphosphonates and atrial fibrillation. *BMJ* 2008;336:784-5.

20. Michiels B. Toch geen risico van voorkamerfibrillatie en flutter tijdens gebruik van bisfosfonaten bij vrouwen met osteoporose? *Minerva* 2009;8:22-3. Comment on: Sorensen HT, Christensen S, Mehnert F, et al. Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: population based case-control study. *BMJ* 2008;336:813-6.

21. Kuehn BM. Zoledronic acid risks. *JAMA* 2009;302:838.

Geneesmiddelen bij osteoporose

Juli 2008

Inhoud

Kernboodschappen	2
Samenvatting en conclusies.....	3
1. Definitie en epidemiologie.....	6
2. Natuurlijk verloop – doelstelling van de behandeling.....	7
3. Welke zijn de relevante eindpunten – welke eindpunten worden in de studies gebruikt bij de evaluatie van de behandeling?	8
4. Aanpak van postmenopauzale osteoporose.....	9
4.1. Niet-medicamenteuze aanpak – algemene maatregelen ter preventie.....	9
4.2. Medicamenteuze aanpak	10
5. Speciale doelgroepen.....	29
5.1. Osteoporose bij mannen	29
5.2. Osteoporose tgv. glucocorticoiden	30
6. Ongewenste effecten, contra-indicaties en klinisch relevante interacties.....	33
7. Vergoedingsvoorwaarden van de geneesmiddelen gebruikt bij osteoporose	35
8. Prijsvergelijking voor de geneesmiddelen gebruikt bij osteoporose	37
Referenties.....	39

Kernboodschappen

- Osteoporose is een belangrijke, maar niet de enige, factor in het ontstaan van fracturen bij ouderen. Alleen een daling van het aantal (niet-vertebrale) fracturen is een relevant eindpunt van interventies.
- Voldoende lichaamsbeweging, voedingscalcium en blootstelling aan zonlicht vanaf jonge tot op oudere leeftijd zijn essentieel.
- Vooral personen die reeds een niet-traumatische fractuur doormaakten zullen baat hebben van de mogelijke behandeling; in absolute cijfers is die winst niet groot.
- Extra calcium (1 g) en vitamine D (800 IE) hebben hooguit een licht beschermend effect. Ze moeten altijd geassocieerd worden aan de ander osteoporosemedicatie. De therapietrouw voor calcium is slecht.
- Van de bisfosfonaten hebben alendroninezuur, risedronaat en zoledroninezuur de meeste bewijzen van werkzaamheid op niet-vertebrale fracturen .
- Strontiumralenaat toonde bij hoogbejaarden effect in de preventie van niet-vertebrale fracturen. Sommige richtlijnen zien het middel als een alternatief indien bisfosfonaten niet verdragen worden.
- De juiste plaats van raloxifen en teriparatide is onduidelijk wegens moeilijkheden bij het afwegen van werkzaamheid en risico's. Vitamine K heeft op basis van de huidige kennis geen plaats in de preventie van osteoporotische fracturen. Het risico-batenprofiel van hormonale substitutietherapie is ongunstig.
- Bij gebrek aan vergelijkende studies is het onmogelijk op objectieve basis de verschillen in werkzaamheid van de diverse geneesmiddelen in te schatten.

De Transparantiefiches zijn online raadpleegbaar op www.bcfi.be

Samenvatting en conclusies

De toename van het aantal ouderen in onze maatschappij gaat gepaard met een sterke toename van het aantal osteoporotische fracturen. Vooral heup- en voorarmfracturen eisen een zware tol aan morbiditeit, verlies aan zelfstandigheid en zelfs mortaliteit. Deze Transparantiefiche bespreekt de geneesmiddelen gebruikt in het kader van osteoporose. Een fiche over de preventie van fracturen zou relevanter zijn, maar harde gegevens hierover ontbreken grotendeels: osteoporose is een belangrijke factor in het ontstaan van fracturen bij ouderen, maar zeker niet de enige.

Jongeren en volwassenen aanzetten tot meer lichaamsbeweging en gezonde gevarieerde voeding geeft op zeer vele terreinen winst, ook op het vlak van de osteoporose: zo bekomt men immers een maximale piekbotmassa. Ook oudere patiënten aanzetten tot blijven wandelen en voldoende zuivelproducten gebruiken heeft waarschijnlijk zin, al is hard bewijs hier niet voorhanden. Bij de meest kwetsbare groepen zijn maatregelen en oefenschema's in het kader van valpreventie logisch, maar helaas zijn de resultaten uit onderzoek vrij teleurstellend.

Zoals bij alle preventieve interventies is het meest winst te halen bij de groep met het hoogste risico. Voor osteoporotische fracturen zijn dit de patiënten die reeds een fractuur doormaakten. Ook mensen met een lage botmineraaldichtheid (BMD) komen in aanmerking (T-score $\leq -2,5$). De relatie tussen BMD en fractuurrisico is echter niet eenvoudig. Dit is vooral belangrijk wanneer we het effect van interventies willen meten: alleen invloed op BMD is duidelijk onvoldoende. Het verhaal van fluor, dat een hogere BMD gaf maar tevens een grotere kans op fractuur, is hierbij exemplarisch. Vandaar dat de Europese Registratie-autoriteit (EMA) niet meer de indicatie "behandeling van patiënten met verhoogd risico van osteoporotische fractuur" toestaat voor geneesmiddelen waarvoor alleen een invloed op BMD bewezen is. Vandaar ook dat in deze Transparantiefiche slechts uitzonderlijk resultaten op BMD gerapporteerd worden. Alleen fractuurreductie is belangrijk, en vooral wat betreft de niet-vertebrale fracturen, aangezien 50-70% van de wervelfracturen asymptomatisch is. Daarom worden bij de resultaten waar mogelijk het verschil gemaakt tussen wervelfracturen vastgesteld via beeldvorming ("morfometrische fracturen") en symptomatische wervelfracturen. Bij de niet-vertebrale fracturen worden indien de gegevens voorhanden zijn, de heupfracturen apart genomen aangezien deze fracturen duidelijk het grootste impact hebben.

Calcium en vitamine D (zie p. 10) zijn uitermate belangrijk voor de vorming en instandhouding van het bot. Wat de optimale inname is, en zeker wat de noodzakelijke extra inname is bij osteoporose, is niet duidelijk. Een gram calcium per dag en 800 Internationale Eenheden vitamine D krijgen meer en meer de voorkeur.

Op zich geeft deze associatie een lichte bescherming, maar bij de hoogrisicogroep na een fractuur blijkt dit onvoldoende. In de klinische studies rond osteoporose werden calcium en (meestal) vitamine D steeds geassocieerd aan elke andere medicamenteuze interventie en dienen dus altijd gegeven te worden. Dit is een belangrijk aandachtspunt voor arts en apotheker aangezien de therapietrouw voor calciumname ronduit slecht is.

Bisfosfonaten (zie p. 15) zijn de geneesmiddelen die het best bestudeerd zijn bij osteoporose. Als er geen lage BMD is, zijn er geen argumenten om een medicamenteuze therapie voor te stellen, tenzij na een duidelijke niet-traumatische fractuur. In de laagrisicogroep is hun effect afwezig of beperkt tot wervelfracturen. Bij de hoogrisicogroep werd na toediening van alendroninezuur, risedronaat en zoledroninezuur een effect op niet-vertebrale fracturen vastgesteld. In absolute cijfers is de winst niet groot, maar men moet dit afwegen tegenover de ernst van de morbiditeit, vooral bij heupfracturen. Voor- en nadelen moeten afgewogen worden, zeker bij patiënten met polymorbiditeit en polymedicatie. De veiligheid van de bisfosfonaten in de doses gebruikt bij osteoporose lijkt goed. De optimale behandelingsduur is nog onduidelijk, hoewel er steeds meer argumenten zijn dat 5 jaar behandeling voor heel wat patiënten voldoende is. Of een groter gebruiksgemak (eenmaal per week, per maand of zelfs per jaar) leidt tot een betere therapietrouw met de bisfosfonaten, staat niet vast, aangezien de regelmatige inname van calcium en vitamine D belangrijk blijft. In de studies met fractuuruitkomsten met alendroninezuur en risedronaat werd de dagelijkse toedieningsvorm bestudeerd; de wekelijkse of maandelijkse vormen werden enkel bestudeerd in studies met BMD als uitkomst.

De plaats van *strontiumranelaat* (zie p. 24) is niet duidelijk. Een daling van het aantal vertebrale en niet-vertebrale fracturen werd vastgesteld; voor heupfracturen is het effect onvoldoende gedocumenteerd. Ook naar de veiligheid toe zijn er nog onvoldoende gegevens. Het middel is een mogelijk alternatief voor patiënten die behandeling met bisfosfonaten niet verdragen.

Raloxifen heeft in het kader van osteoporose evenmin een duidelijke plaats: het vermindert het aantal wervelfracturen bij postmenopauzale vrouwen maar niet het aantal niet-vertebrale fracturen. Hoe de winst in wervelfracturen en borstkanker zich verhoudt tot de toegenomen kans op trombo-embolische problemen is onduidelijk.

Teriparatide s.c. had in twee klinische studies een gunstig effect op wervelfracturen. Op niet-vertebrale fracturen was dit effect niet eenduidig. Er is onduidelijkheid over de veiligheid op lange termijn.

Calcitonine heeft geen overtuigend effect op fractuurreductie bij osteoporose.

Hormonale substitutietherapie heeft een bewezen beschermend effect tegen alle types osteoporotische fracturen, maar het gebruik ervan wordt afgeraden gezien een toegenomen kans op borstkanker en cardiovasculaire problemen.

Noch *tibolon*, noch *fyto-oestrogenen* hebben een plaats in de aanpak van osteoporose.

Ook voor *vitamine K* zijn er geen argumenten om systematische toediening aan te bevelen.

Samenvattend kan gesteld worden dat het preventief effect van medicamenteuze interventies op postmenopauzale osteoporotische fracturen globaal gering is. Bij hoogrisicopatiënten, zeker na fractuur, is toediening van een bisfosfonaat te overwegen. Met alendroninezuur en risedronaat is er de meeste ervaring en zijn de resultaten ook op niet-vertebrale fracturen bewezen. De exacte plaats van zoledroninezuur valt nog te bepalen. Voor alle andere interventies is de evidentie onvoldoende of negatief.

Preventie van osteoporose gebonden aan gebruik van glucocorticoiden is alleen bewezen voor risedronaat aan 10 mg per dag, en dit alleen wat betreft wervelfracturen.

Osteoporose bij mannen is nog minder onderzocht. Alendroninezuur, risedronaat en teriparatide toonden enig effect maar het is onmogelijk op basis van het schaarse materiaal een uitspraak te doen.

In de gedrukte versie wordt de gedetailleerde wetenschappelijke onderbouwing niet vermeld. Op de website www.bcfi.be is een lange versie beschikbaar met alle gegevens.

1. Definitie en epidemiologie

Osteoporose is een veralgemeende skeletaandoening gekenmerkt door een lage botmassa en een verslechtering van de microarchitectuur, met als gevolg een toegenomen risico van fracturen¹. Vermindering van de botmassa komt frequent voor bij ouderen. Er is een geleidelijke overgang van een fysiologische naar een pathologische botconditie, waarbij een gering trauma reeds een zgn. broosheidsfractuur kan veroorzaken ('fragility fractures').

De definitie van osteoporose is enerzijds gebaseerd op de klinische vaststelling van een fractuur en anderzijds op metingen van de botmineraaldichtheid (BMD)².

De Wereldgezondheidsorganisatie neemt als referentiemethode voor het bepalen van de BMD de botmeting met dubbele fotonabsorptiometrie of "DXA". Het DXA-criterium voor osteoporose is een BMD die minstens 2,5 standaarddeviaties lager is dan de gemiddelde waarde bij jonge volwassen vrouwen (T-score $\leq -2,5$)³.

Bij een T-score tussen -1 en -2,5 wordt de term 'osteopenie' gebruikt. Het vaststellen van osteopenie heeft geen verdere therapeutische consequenties en wordt hier bijgevolg niet verder besproken⁴.

Een gedaalde botkwaliteit is één van de risicofactoren voor het ontstaan van fracturen. Vooral bij hoogbejaarden is de kans op een fractuur hoog, niet alleen door de lagere BMD, maar ook door het toegenomen valrisico⁴.

Naast de 'klassieke' fracturen ter hoogte van heup, pols en wervels komt, vooral op oudere leeftijd, een brede waaier aan osteoporotische breuken voor zoals bekken-, schouder en enkelfracturen. Gemiddeld treden polsfracturen 10 tot 20 jaar eerder op dan heupfracturen⁵.

Bij patiënten ouder dan 60 jaar die een atraumatische fractuur doormaakten bedraagt het risico van een nieuwe fractuur 62 per 1.000 persoonsjaren (95% BI 57 tot 72). Het risico van een fractuurrecidief is bij mannen en vrouwen gelijk^{6,7}.

De meeste fracturen bij postmenopauzale vrouwen komen voor zonder osteoporose op botdensitometrie⁸. Op basis van epidemiologisch onderzoek wordt geschat dat ongeveer 70% van de wervelindeukingen en 50% van de heupfracturen optreedt bij patiënten met een T-score hoger dan -2,5. Het feit dat deze patiënten een spontane of valgebonden fractuur opliepen, bewijst dat een botmeting bestaande osteoporose kan miskennen. DXA-meting wordt dus gekenmerkt door een hoge specificiteit (een lage meting wijst op osteoporose), maar ook een lage sensitiviteit (een normale botmeting sluit osteoporose niet uit)¹.

Hogere leeftijd, lage BMD en voorgeschiedenis van een osteoporotische fractuur, zijn dus drie belangrijke, onafhankelijke determinanten van het risico op een nieuwe fractuur. Recent publiceerde de Wereldgezondheidsorganisatie een instrument waarmee het 10-jaarsrisico van fractuur kan berekend worden. Het instrument houdt rekening met patiëntgebonden risicofactoren: leeftijd, geslacht, body mass index, roken en gebruik van alcohol, eerdere fractuur, heupfractuur bij één van de ouders, behandeling met glucocorticoiden. Ook reumatoïde artritis en secundaire osteoporose tgv. andere ziektebeelden worden als risicofactor voor fractuur meegerekend. Naast deze patiëntgebonden factoren, kan de BMD meegenomen worden in de berekening van het fractuurrisico. Deze rekenmodule kan online geraadpleegd worden [www.shef.ac.uk/FRAX].

2. Natuurlijk verloop – doelstelling van de behandeling

Het enige doel van een medicamenteuze aanpak ter behandeling van osteoporose, is de preventie van fracturen en de daaruit volgende morbiditeit en mortaliteit^{3,5}. Uiteraard moet de behandeling gepaard gaan met zo weinig mogelijk ongewenste effecten.

Wervelfracturen verlopen vaak asymptomatisch (vermoedelijk in twee derde van de gevallen). Wel kunnen ze leiden tot pijn, fysieke beperkingen en verminderde kwaliteit van leven^{4,9}.

Pols- en schouderfracturen kunnen sterk invaliderend zijn en soms lange revalidatieperiodes vereisen.

Heupfracturen kunnen leiden tot pijn, lichamelijke onbekwaamheid op korte en lange termijn, bloeding, trombo-embolische complicaties, shock en mortaliteit. De mortaliteit is vooral in het eerste jaar na een heupfractuur sterk verhoogd en bedraagt het dubbele van deze bij leeftijdsgenoten zonder heupfractuur⁹. Het betreft hier vooral hoogbejaarden met veel comorbiditeit⁴. De patiënt die een heupfractuur overleeft, verliest vaak deels of volledig zijn/haar onafhankelijkheid⁹.

3. Relevante eindpunten bij de evaluatie van de behandeling

In het verleden werd in vele studies de doeltreffendheid van een geneesmiddel bij osteoporose geëvalueerd op basis van het effect op de BMD. Er is evenwel geen eenvoudige relatie tussen het effect op de BMD en het effect op het fractuurrisico, en dit maakt dat het vergelijken van geneesmiddelen op basis van hun effect op BMD, niet zinvol is. Aantonen van een daling van de fractuurincidentie is voor de Europese registratie-autoriteit EMEA een voorwaarde voor het aanvaarden van een geneesmiddel voor de behandeling van osteoporose: zowel het effect op wervelfracturen als op niet-vertebrale fracturen moet worden gerapporteerd¹⁰. [www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/55295enfin.pdf]

In deze Transparantiefiche worden daarom enkel studies opgenomen die fractuurincidentie rapporteren. Gegevens over BMD worden niet gerapporteerd, tenzij voor niet-medicamenteuze interventies, waarvoor te weinig gegevens over fractuuruitkomsten bestaan. Zoveel mogelijk werd geprobeerd drie fractuurgroepen te onderscheiden: de wervelfracturen, de heupfracturen en de andere perifere (niet heup-) fracturen. Wat betreft wervelfracturen, dient een onderscheid te worden gemaakt tussen de symptomatische wervelfracturen en de morfometrische wervelfracturen, dwz. alle wervelfracturen vastgesteld via beeldvorming.

De mogelijke winst van een medicamenteuze behandeling in termen van vermindering van het fractuurrisico is het grootst bij vrouwen met ernstige osteoporose, zeker indien zij reeds een fractuur hebben doorgemaakt³.

In de studies worden vaak verschillende patiëntengroepen geïncludeerd. In deze Transparantiefiche werden de studiepopulaties ingedeeld in 'hoog risico' en 'laag risico' in functie van de definities gebruikt in de verschillende RCT's en meta-analyses. Hoog risico omvat studies waarin het merendeel van de patiënten reeds een osteoporotische fractuur had doorgemaakt.

Aangezien fracturen relatief zeldzaam zijn, ook bij bejaarden, kan het gebruik van het begrip 'relatieve risicoreductie' (RRR) door één of andere interventie als uitkomstmaat, leiden tot een overschatting van het effect. Bij aandoeningen waarbij het "baseline risico" laag is, geeft de absolute risicoreductie (ARR) een meer realistische schatting van het belang van de gevonden resultaten. In deze Transparantiefiche worden zoveel mogelijk absolute risicoreductie en het daaruit afgeleide 'number needed to treat' (NNT) als klinisch relevante uitkomstmaten gerapporteerd.

4. Aanpak van postmenopauzale osteoporose

Niet-medicamenteuze aanpak



- voldoende lichaamsbeweging
- beperking alcoholinname, rookstop, voldoende inname van calcium via de voeding
- regelmatige blootstelling aan zonlicht
- valpreventie

Medicamenteuze aanpak



- calcium en / of vitamine D
- bisfosfonaten
- raloxifen
- strontiumranelaat
- teriparatide
- andere: calcitonine, hormonale substitutietherapie, natriumfluoride, testosteron, vitamine K

4.1. Niet-medicamenteuze aanpak - Algemene maatregelen ter preventie

Lichaamsbeweging op *jonge leeftijd* (0-12 jaar) zorgt voor een hogere maximale piekbotmassa tussen het 20^e en 30^e levensjaar^a. Ook bij adolescenten (13-17 jaar) en jongvolwassenen (21-28 jaar) met een hoog activiteitsniveau werd een hogere piekbotmassa gevonden dan bij controlegroepen van vergelijkbare leeftijd met een laag activiteitsniveau. Lichaamsbeweging met een hoge mechanische belasting zoals wandelen, is in dit verband beter dan fietsen of zwemmen⁵.

Volwassen vrouwen kunnen het verlies van botmassa vertragen door lichaamsbeweging. Dit is gebleken in gerandomiseerde studies bij zowel pre- als postmenopauzale vrouwen^{b,c}. Er is slechts één kleinschalige studie daaromtrent met fractuuruitkomsten: een effect van wandelen op de incidentie van wervelfracturen kon niet worden vastgesteld^c. Lichaamsbeweging op *hogere leeftijd* (75-plus) leidt tot een hogere BMD¹¹.

- Er zijn meerdere RCT's uitgevoerd waarbij extra gewichtsdragende lichaamsbeweging gedurende 8-10 maanden driemaal per week als interventie werd toegepast. Zowel bij jongens als bij meisjes werd een significante toename van de BMD vastgesteld ten opzichte van de controlegroepen¹¹.
- Meta-analyse van 25 RCT's bij zowel pre- als postmenopauzale vrouwen. Lichaamsbeweging bleek geassocieerd met een winst van 1% in BMD vergeleken met de controlegroepen¹¹.
- Meta-analyse van 18 RCT's bij postmenopauzale vrouwen. Zowel aerobics als wandelen en weerstandstraining hadden een positief effect op de BMD van de wervelkolom. Voor de gecombineerde uitkomsten van aerobics en wandelen

op de BMD van de wervelkolom bedroeg de WMD 1,79 (95% BI 0,58 tot 3,01). Wandelen had ook een significant effect op de BMD van de heup; aerobics verhoogde de BMD van de pols. In een kleine RCT met 97 patiënten met opvolging van 2 jaar kon geen effect worden gevonden van intensief wandelen op de incidentie van wervelfracturen¹².

In de meeste richtlijnen over de aanpak van osteoporose wordt **rookstop** en **beperking van alcoholinname** aangeraden. Er is geen gecontroleerd onderzoek hieromtrent; uit epidemiologisch onderzoek blijkt wel dat inname van meer dan 2 eenheden alcohol per dag geassocieerd is met een verhoogd risico van fracturen. Ook roken blijkt geassocieerd met een verhoogd fractuurrisico¹³.

Een optimaal dieet moet voldoende **calcium** bevatten. Er wordt aanbevolen dat de voeding minstens 1000-1200 mg calcium per dag zou bevatten. Dit komt overeen met ongeveer vier zuivelconsumpties (glazen melk of melkproducten of sneetjes kaas) per dag¹¹.

Regelmatige **blootstelling aan zonlicht** leidt tot een goede vitamine D-reserve; toch kan in bepaalde situaties vitamine D-deficiëntie optreden. Personen met een donkere huidskleur hebben meer zonlicht nodig om voldoende vitamine D aan te maken; bejaarden in een instelling en hoogbejaarden in het algemeen lopen het risico onvoldoende te worden blootgesteld aan zonlicht. Andere oorzaken van deficiëntie zijn o.a. chronisch nierlijden, een uiterst deficiënt dieet of vetmalabsorptie³.

Valpreventie is voornamelijk bij ouderen van belang⁴. Een multifactoriële aanpak (o.a. aanpassing van de leefomgeving, voorlichting, herziening van medicatie, eventuele behandeling van visusvermindering) lijkt effectief voor valpreventie. Het effect van dergelijke interventies op de incidentie van fracturen is echter minder duidelijk¹⁴. Uitgebreide bespreking van de verschillende interventies omtrent valpreventie valt buiten het bestek van deze Transparantiefiche.

4.2. Medicamenteuze behandeling

4.2.1. PLACEBO-GECONTROLEERDE STUDIES

◆ CALCIUM EN / OF VITAMINE D

Calcium

De gegevens over de werkzaamheid van calcium zonder vitamine D in de preventie van fracturen zijn niet eenduidig^{a,b}. Mogelijk leidde gebrek aan therapietrouw tot ongunstige resultaten in bepaalde studies^{a,c}. In geval van toediening van calcium is het opvolgen van de therapietrouw inderdaad erg belangrijk. In sommige richtlijnen

raadt men calciumsuppletie van 0,5 g tot 1g aan bij personen die te weinig calcium via de voeding innemen, zonder echte onderbouwing⁴. Op basis van recentere gegevens wordt minstens 1 g per dag aangeraden¹⁷⁻¹⁹. In een goed opgezette grootschalige studie kon men geen bewijs vinden dat na een eerste fractuur de toediening van calcium een gunstig effect had op nieuwe fracturen^d. Obstipatie is het frequentste probleem bij calciumtoediening.

In een recente gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie werd met een calciumsupplement een verhoging vastgesteld van de incidentie van myocardinfarct, cerebrovasculair accident en plotse dood bij 1.500 postmenopauzale vrouwen in goede gezondheid²¹. De resultaten dienen omwille van methodologische beperkingen met voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden. In andere grootschalige studies met calcium en vitamine D werd geen verhoogd cardiovasculair risico vastgesteld^e.

- a. In de meta-analyse van Tang 2007 werden 19 studies met een totaal van 63.897 patiënten opgenomen; 92% waren vrouwen van gemiddeld 67,8 jaar. In 17 studies met fractuur als uitkomst was er voor de totale groep een relatieve risicoreductie van 12% (hazard ratio= 0,88; 95% BI 0,83-0,95), de NNT om na 3,5 jaar één fractuur te vermijden bedroeg 63. In vijf van deze 17 studies kregen de patiënten minstens ook 700 IE vitamine D. Een subgroepanalyse suggereert dat patiënten met een goede therapietrouw een kleinere kans hadden op fracturen (RR 24% versus 12%; $p < 0,0001$)¹⁵.
- b. In de review van MacLean 2008 werd het effect van calcium alleen versus placebo bestudeerd op het aantal wervelfracturen bij 5.751 patiënten, op het aantal niet-vertebrale fracturen (heupfracturen niet inbegrepen) bij 1.679 patiënten en op het aantal heupfracturen bij 5.597 patiënten. Er werd geen verschil gevonden tussen calcium alleen en placebo, noch op wervelfracturen noch op niet-wervelfracturen, of op heupfracturen¹⁶.
- c. De Australische studie van Prince met 1.460 vrouwen van 70 jaar en ouder uit de ambulante praktijk toont geen voordeel van calcium (600 mg calciumcarbonaat 2x daags). De vrouwen werden niet geselecteerd op basis van botmassa. De therapietrouw was laag. Het belangrijkste ongewenst effect was obstipatie. Bij de groep met een hoge therapietrouw (minstens 80% van de tabletten ingenomen) zag men wel een effect op het totaal aantal fracturen en niet-vertebrale fracturen (maar niet op het aantal vertebrale fracturen): voor fracturen van de bovenste ledematen bedroeg de risicoreductie 55% (95% BI 8-79), de NNT voor 5 jaar was 91 (95% BI 64 tot 642) en voor alle fracturen bedroeg de risicoreductie 32% (95% BI 3-53%) met een NNT van 156 (95% BI 95 tot 1.810)^{2,17}.
- d. Record trial. RCT bij 5.292 ambulante patiënten met een osteoporotische fractuur in de afgelopen 10 jaar, gemiddelde leeftijd 77 jaar, waarbij de helft 1g calcium kreeg gedurende 24-62 maanden. Men vond voor geen enkel fractuurtype een significant verschil tussen de groepen²⁰.
- e. De resultaten dienen met voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden gezien de beperkingen van de studie, o.a. beperkt aantal geïncludeerde patiënten voor een studie met cardiovasculaire eindpunten en het feit dat het om een

secundair eindpunt ging in een studie die niet specifiek gericht was op het nagaan van eventuele cardiovasculaire risico's. Na validatie van de accidenten en na correctie voor onderrapportering was het verschil niet meer significant^{21,22}.

Vitamine D en vitamine D-analogen

Ook voor de toediening (zonder extra calcium) van vitamine D (colecalfiferol = vitamine D₃) en zijn analogen (calcifediol = 1,25-hydroxyvitamine D en alfacalcidol = 1-hydroxyvitamine D) ter preventie van fracturen zijn de resultaten niet eenduidig: de meeste studies tonen geen winst^{a-c}, enkele wel^{a,d}. Er zijn geen populaties bij wie een duidelijke winst kon aangetoond worden. Richtlijnen raden wel vitamine D-toediening aan, meestal in associatie met calcium, bij mensen met onvoldoende blootstelling aan de zon^{4,25}. Een dagdosis van 400 IE bleek onvoldoende ter preventie van fracturen^d, maar ook met de hogere doses zijn sommige studies negatief^b.

Vitamine D-gebrek leidt niet alleen tot versneld botverlies, maar zou ook de valneiging verergeren door proximale spierzwakte. Mogelijk zou vitamine D-suppletie bij bepaalde risicogroepen het aantal fracturen reduceren door een reductie van de valneiging^{e,h}.

Vitamine D-analogen verminderden het risico van wervelfracturen maar het effect op niet-vertebrale fracturen of heupfracturen was onduidelijk^f. Een meerwaarde van vitamine D-analogen boven colecalfiferol is nooit aangetoondⁱ. Bovendien bestaat met deze producten een hoger risico van toxiciteit²⁷.

Er zijn geen gegevens die erop wijzen dat de toediening van vitamine D of zijn analogen in monotherapie na een eerste fractuur toelaat een fractuurrecidief te vermijden: in een goed opgezette grootschalige studie kon men niet bewijzen dat na een eerste fractuur de toediening van 800 IE vitamine D een gunstig effect had op nieuwe fracturen⁹. Een beschermend effect van vitamine D op fracturen werd wel vastgesteld in de zeer specifieke groep van patiënten na CVA^h.

- a. Volgens de review van MacLean 2008 toonden 4 meta-analyses een positief effect van vitamine D op het globale fractuurrisico, terwijl 3 meta-analyses geen effect toonden. Een dagdosis van 700-800 IE al dan niet in combinatie met calcium, leidde bij 60-plussers na 12 tot 60 maanden tot een reductie van het aantal heupfracturen (NNT 46; 95%BI 31 tot 100) en alle niet-vertebrale fracturen (NNT 24; 95%BI 14 tot 80)¹⁶.
- b. In de meta-analyse van de Cochrane Collaboration april 2005 zag men met vitamine D alleen geen reductie van het aantal fracturen (heup, vertebrale of alle) bij postmenopauzale vrouwen en mannen ouder dan 65 jaar. In deze meta-analyses includeerde men een totaal van 18.046 patiënten. De dosis varieerde van 400 tot 800 IE dagelijks maar ook studies met 100.000 IE om de vier maand en studies met 300.000 IE jaarlijks intramusculair toegediend, werden in deze meta-analyse opgenomen²³.
- c. In de studie van Lyons 2007 verminderde vitamine D (100.000 IE/4 maanden, een ongewoon toedieningsschema) niet het aantal fracturen bij 3.440 geïnstitutionaliseerde bejaarden: HR 0,95 (95% BI 0,79-1,15)¹⁶.

- d. De meta-analyse van Bischoffs-Ferrari (2005) met 9.820 personen van 60 jaar of ouder (gemiddeld 79 jaar) bestudeerde de werkzaamheid van vitamine D (in de meeste studies samen met calcium) gedurende 12 tot 60 maanden. Zij vonden een daling van het aantal non-vertebrale fracturen en heupfracturen in de studies waar 700-800 IE vitamine D werd toegediend, maar geen effect in de studies met 400 IE^{5,24,29}.
- e. Volgens de auteurs van de review van MacLean zijn deze tegenstrijdige resultaten over vitamine D mogelijk te verklaren door een effect van vitamine D op de spieren, wat dan vermoedelijk het vallen reduceert bij bepaalde risicogroepen¹⁶.
In de meta-analyse van Bischoff-Ferrari van 2004 (1.237 ouderen) naar het effect van vitamine D op valneiging concludeerde men dat het geven van vitamine D gedurende twee maanden tot drie jaar de kans op vallen met 22% deed afnemen. In een vervolgonderzoek werd het effect van 700 IU vitamine D met 500 mg calcium bij mannen (199) en vrouwen (246) die thuis wonen vergeleken met placebo. Het effect op vallen trad alleen op bij vrouwen, maar niet bij de mannen. De vrouwen vielen 46% minder en vooral de minder mobiele vrouwen vielen minder, namelijk 65%⁵.
- f. In 3 meta-analyses blijken vitamine D-analogen (1,25-hydroxyvitamine D en 1-hydroxyvitamine D het risico van wervelfracturen te reduceren. Het RR varieerde van 0,52 (0,41 tot 0,67) tot 0,64 (0,44 tot 0,92). Voor niet-vertebrale en heupfracturen variëren de resultaten van de meta-analyses van 0,16 (0,04 tot 0,69) tot 0,87 (0,29 tot 2,59). In 4 van de 7 vergelijkingen zag men een significante daling van het fractuurrisico (heup en niet-vertebraal)².
- g. Record trial. RCT bij 5.292 ambulante patiënten met een osteoporotische fractuur in de afgelopen 10 jaar, gemiddelde leeftijd 77 jaar, waarbij de helft vitamine D (800 IE) kreeg gedurende 24-62 maanden. Men vond voor geen enkel fractuurtype een significant verschil tussen de groepen^{2,20}.
- h. Bij hemiplegische vrouwen die een CVA doorgemaakt hadden, zag men een reductie van de heupfracturen in de groep die 1000 IU vit D per dag kreeg. Daarnaast zag men in deze studie ook een reductie van het aantal vallen¹⁶.
- i. Colecalciferol en vitamine-D analogen werden bij vrouwen met postmenopauzale osteoporose niet rechtstreeks vergeleken in studies met fractuuruitkomsten²⁶.

Associatie van calcium en vitamine D

De associatie van calcium (dagdosis van 1200 mg) en orale vitamine D-supplementen (dagdosis van 700-800 IE), vermindert het risico van een fractuur in een aantal populaties en onder bepaalde voorwaarden. Bij de oudere bevolking in het algemeen wordt een beperkte winst vastgesteld. Dit geldt zowel voor heupfracturen als voor andere niet-vertebrale fracturen, maar niet voor wervelfracturen^a. Het positief effect is waarschijnlijk beperkt tot geïnstitutionaliseerde 70-plussers; in deze populatie verminderden vitamine D (800 IE) en calcium (1 g) het risico van heupfracturen en niet-vertebrale fracturen met een kwart^{a,29}. Op basis van deze gegevens zijn er onvoldoende argumenten om bij alle postmenopauzale vrouwen of alle 60-plussers systematisch vitamine D met calcium aan te raden^{b,4}; bij bejaarden in rusthuizen is dit wel te overwegen^{28,29}.

In een goed opgezette grootschalige studie kon men niet bewijzen dat de toediening van calcium + vitamine D na een eerste fractuur een gunstig effect had op nieuwe fracturen, maar de therapietrouw was slecht (40-60%)^c.

In een recente meta-analyse werd vastgesteld dat calcium en vitamine D beschermen tegen fracturen als een aantal voorwaarden zijn vervuld: calcium en vitamine D moeten worden gecombineerd in voldoende hoge dosis (1 g tot 1,2 g calcium en 800 IE vitamine D per dag), de behandeling moet worden volgehouden en er moet een bestaand tekort zijn^d.

Een toediening van supplementen komt in aanmerking bij individuen bij wie een tekort is aangetoond, maar ook bejaarden bij wie een tekort vrijwel onvermijdelijk is, zoals 80-plussers of ouderen in instellingen. Ook osteoporosepatiënten onder osteoporosemedicatie moeten worden behandeld met calcium en vitamine D³⁰. In elk geval is bij toediening van calcium het opvolgen van de therapietrouw erg belangrijk (zie boven).

- a. De review van de Cochrane Collaboration 2005 includeerde 7 studies met in totaal 10.376 deelnemers, opvolging 1 tot 5 jaar; associatie versus placebo of controle. Men zag dat vitamine D 700-800 IE in combinatie met calcium 1000 mg bij postmenopauzale vrouwen en mannen ouder dan 65 jaar het aantal heupfracturen reduceerde (RR 0,81; 95% BI 0,68 tot 0,96) en het aantal "andere niet-vertebrale fracturen" (RR 0,87; 95% BI 0,78 tot 0,97) maar niet de wervelfracturen. Uit subgroepanalyse bleek het effect beperkt tot de geïnstitutionaliseerde patiëntenpopulatie. Een andere subgroepanalyse bij patiënten met antecedenten van fracturen (met vooral patiënten uit de RECORD trial²⁰) gaf geen winst op recidief van eender welk type fracturen^{23,28}.
- b. Er is onvoldoende evidentie om systematisch extra vitamine D en calcium aan te raden bij alle postmenopauzale vrouwen: er kon bijvoorbeeld geen gunstig effect van vitamine D- en calciumsuppletie op het fractuurrisico worden aangetoond in een placebo-gecontroleerde gerandomiseerde studie uitgevoerd bij een deel van de vrouwen die waren geïncludeerd in de Women's Health Initiative, een studie bij postmenopauzale vrouwen tussen 50 en 79 jaar oud, vooral bekend door het onderzoek van de effecten van hormonale substitutietherapie op bv. cardiovasculaire accidenten³.
- c. Record trial. RCT bij 5.292 ambulante patiënten met een osteoporotische fractuur in de afgelopen 10 jaar, gemiddelde leeftijd 77 jaar, waarbij de helft 1g calcium en 800 IE vit D kreeg gedurende 24-62 maanden. Voor geen enkel fractuurtype vond men een significant verschil tussen de groepen²⁰.
- d. In deze meta-analyse werden de RECORD Study en de WHI Clinical Trial opgenomen¹⁹.

Bisfosfonaten algemeen

Bisfosfonaten inhiberen de osteoclastische botresorptie. Ze zijn de best bestudeerde medicatie bij bewezen osteoporose³. De gegevens over bisfosfonaten bij populaties met een laag risico van fracturen zijn schaars². Als er geen lage BMD is, zijn er geen argumenten om een medicamenteuze therapie voor te stellen, tenzij na een duidelijke niet-traumatische fractuur³¹.

De optimale duur van de behandeling met bisfosfonaten is niet bekend. Recent zijn gegevens over 10 jaar beschikbaar gekomen. Patiënten die 5 jaar alendroninezuur en erna 5 jaar placebo kregen, hadden niet meer morfometrische wervelfracturen, heupfracturen of andere niet-wervelfracturen dan dezen die 10 jaar alendroninezuur hadden gekregen. Er was wel een daling van het aantal symptomatische wervelfracturen en een toename in BMD. De optimale behandelingsduur blijft onduidelijk. Een aantal bronnen concluderen dat 5 jaar behandeling voldoende is^{9,32}, anderen stellen voor om een langer durende behandeling te geven aan vrouwen met een zeer laag BMD of met antecedenten van fracturen, of die een fractuur ontwikkelden tijdens de eerste 5 jaar behandeling^{33,34}.

Een behandeling met bisfosfonaten wordt altijd gecombineerd met de toediening van calcium en (meestal) vitamine D. De therapietrouw voor calcium is problematisch (zie hoofdstuk calcium). Men moet, voor een optimale resorptie van perorale bisfosfonaten, minstens 30 minuten wachten vooraleer voedsel, een andere drank of een ander geneesmiddel wordt ingenomen^{3,4}. Het calcium kan men best op een ander moment van de dag innemen.

In RCT's is de therapietrouw voor bisfosfonaten meestal goed maar sommige observationele studies rapporteren wel slechte cijfers (<25%)². Gezien het risico van slokdarmletsels na orale inname, moeten de orale vormen van de bisfosfonaten met voldoende water en rechtopstaand ingenomen worden. Theoretisch is het gebruiksgemak van het wekelijkse of maandelijkse toedieningsschema of van de parenterale toedieningsvorm groter omdat er nogal wat voorschriften zijn waaraan men zich dient te houden bij inname. Of een groter gebruiksgemak leidt tot een betere therapietrouw staat niet vast. In de studies met fractuuruitkomsten met alendroninezuur en risedronaat werd de dagelijkse toedieningsvorm bestudeerd, niet de wekelijkse of maandelijkse³.

De laatste jaren is er vrij veel aandacht voor de mogelijkheid van het optreden van kaakbeenecrose ten gevolge van behandeling met bisfosfonaten. In een literatuuronderzoek bleek dat het bij 94% van de gevallen een intraveneuze toediening van bisfosfonaten betrof (in hoge doses in het kader van kankerbehandeling)³⁵. In de klinische studies met bisfosfonaten (oraal of i.v.) bij

patiënten met osteoporose werd kaakbeenecrose niet gerapporteerd. Er zijn wel sporadische meldingen van kaakbeenecrose door bisfosfonaten bij osteoporose gepubliceerd³, maar ook bij osteoporosepatiënten zonder bisfosfonaten kan kaakbeenecrose optreden. Het risico van kaakbeenecrose bij behandeling van osteoporose is laag en wordt geschat op 1 tot maximum 10 per 100.000 patiënten per jaar³⁶.

N.B. Voor de specialiteiten op basis van clodronaat (Bonafos[®]), pamidronaat (Aredia[®], Pamidrin[®], Pamidronaat Mayne[®], Pamidronate Merck[®]) en tiludronaat (Skelid[®]) wordt osteoporose niet als indicatie vermeld in de bijsluiter.

Alendroninezuur

Alendroninezuur is uitvoerig bestudeerd in klinische studies met fracturen als eindmaat^a.

Bij *vrouwen zonder fracturen in de voorgeschiedenis* of zonder lage BMD bleek alendroninezuur geen effect te hebben op heupfracturen en niet-vertebrale fracturen^b. Er is in deze groep (in de meeste studies) wel een effect op het aantal wervelfracturen, waar bij 66 patiënten gedurende 1 tot 3 jaar behandeling 1 (morfometrische) wervelfractuur vermeden werd^b.

Bij *vrouwen die reeds een fractuur doormaakten* na een licht trauma, voorkwam alendroninezuur 10 mg per dag ongeveer 3 symptomatische wervelfracturen, 1 tot 2 polsfracturen en 1 heupfractuur per 100 patiënten die gedurende 1 tot 3 jaar werden behandeld^c.

Bij gebruik van alendroninezuur gedurende 10 jaar bleef de BMD gunstig beïnvloed; bij gebruik gedurende slechts 5 jaar, was 5 jaar na stoppen de BMD nog steeds hoger dan vóór starten van alendroninezuur. De groep die 5 jaar alendroninezuur en nadien 5 jaar placebo kreeg, had niet meer morfometrische wervelfracturen, heupfracturen of andere niet-wervelfracturen dan deze die 10 jaar alendroninezuur kreeg. Er was wel een daling van het aantal symptomatische wervelfracturen in de groep die 10 jaar actief behandeld werd^{d,e}.

Een toename van het risico van voorkamerfibrillatie werd gesuggereerd voor alendroninezuur toegediend per os. Anderzijds toonde een recent patiënt-controle onderzoek geen verhoging van het risico van voorkamerfibrillatie of flutter voor alendroninezuur per os²².

Alendroninezuur kan dagelijks (10 mg) of wekelijks (70 mg) toegediend worden. De wekelijkse toediening heeft op de BMD dezelfde invloed als de dagelijkse toediening, maar er bestaat geen vergelijkend onderzoek met fracturen als uitkomst.

Recent kwam een vaste associatie van alendroninezuur 70 mg + colecalciferol voor behandeling van postmenopauzale osteoporose beschikbaar. De dosis vitamine D van 2.800 IE per week bedraagt slechts de helft van de aanbevolen dosis van 800 IE per dag (zie vitamine D). Het blijft belangrijk ook calcium te associëren³.

- a. Het effect van alendroninezuur (alle risicogroepen samen; 5 tot 40 mg) op wervelfracturen werd bestudeerd bij 11.834 patiënten, op niet-vertebrale fracturen (zonder heupfracturen) bij 8630 patiënten en op heupfracturen bij 12.068 patiënten¹⁶.
- b. POPULATIE MET LAAG RISICO VAN FRACTUREN
- In een recente meta-analyse van de Cochrane Collaboration (Wells 2008) bleek 10 mg alendroninezuur (gedurende 1 tot 4 jaar) werkzaam voor preventie van wervelfracturen bij 4576 postmenopauzale vrouwen (2 studies): RR = 0,55 (95% BI 0,38 tot 0,80); NNT = 66³⁷. Voor niet-vertebrale fracturen (uitgezonderd de heup) kon men geen effect van alendroninezuur aantonen (2 studies)³⁷.
 - In een grootschalige studie die niet opgenomen was in de Cochrane review (Quandt 2005) met 3.737 postmenopauzale vrouwen met een laag risico van fracturen (T-score tussen -1,6 en 2,5) was fractuurpreventie een primaire uitkomst. Alendroninezuur had bij de vrouwen zonder wervelfracturen in de antecedenten, geen effect op symptomatische of op morfometrische wervelfracturen¹⁶.
 - In de meta-analyse van de Cochrane Collaboration zag men geen effect van 10 mg alendroninezuur in de preventie van heupfracturen (2 studies met een totaal van 4.576 postmenopauzale vrouwen over 1-4 jaar)³⁷.
- c. POPULATIE MET EEN MATIG TOT HOOG RISICO VAN FRACTUREN
- In alle studies werd minstens 500 mg calcium per dag toegediend en in 3 van de 8 studies bij patiënten met voorgeschiedenis van fractuur werd 125-400 IU vitamine D per dag toegediend³⁷.

5 mg alendroninezuur per dag

Na meta-analyse van drie studies zag men een effect van 5 mg alendroninezuur per dag op het aantal wervelfracturen RR = 0,40 (95%BI van 0,29 tot 0,55), maar niet op het aantal niet-vertebrale fracturen (1 studie)³⁷. Deze sterkte is momenteel niet beschikbaar in België.

10 mg alendroninezuur per dag

- Bij patiënten met een matig tot hoog risico van fracturen werd het optreden van *wervelfracturen* bestudeerd in vier studies met een totaal van 2.785 patiënten gedurende 1 tot 3 jaar. Bij patiënten met een matig risico van fracturen bedroeg de NNT 42 (95% BI 34-61) voor preventie van wervelfracturen (RRR 45%)³⁷. Bij patiënten met een hoog risico van fracturen bedroeg de NNT 20 (95% BI 16 tot 29) voor preventie van wervelfracturen (RRR 45%)³⁷.
- Bij patiënten met een matig tot hoog risico van fracturen werd het optreden van *heupfracturen* bestudeerd in 5 studies met een totaal van 5.376 patiënten gedurende 1 tot 3 jaar. Bij patiënten met een matig risico van fracturen bedroeg de NNT 100 (95% BI 72 tot 351) voor preventie van heupfracturen (RR 0,47; 95% BI 0,26 tot 0,85; RRR 53%)³⁷. Bij patiënten met een hoog risico van fracturen bedroeg de NNT 22 (95% BI 16 tot 75)

- voor preventie van heupfracturen (RR 0,47; 95% BI 0,26 tot 0,85; RRR 53%)³⁷.
- In een studie bij postmenopauzale vrouwen met de ziekte van Parkinson (en dus een hoog risico van vallen) zag men een effect van alendroninezuur op heupfracturen: RR 0,30 (95% BI 0,12 tot 0,78)².
 - Bij patiënten met een matig tot hoog risico van fracturen werd het optreden van *polsfracturen* bestudeerd in 4 studies met een totaal van 5.153 patiënten. Alendroninezuur 10 mg per dag gedurende 1 tot 3 jaar vermindert het aantal polsfracturen: RR = 0,50 (95% BI 0,34 tot 0,73) en NNT = 69³⁷.
- d. De FLEX-studie is een opvolgstudie van de FIT-studie. Er werden 10.099 vrouwen van gemiddeld 73 jaar (60 tot 86 jaar) gerandomiseerd in drie onderzoeksgroepen: alendroninezuur 10 mg per dag, 5 mg per dag of placebo. Iedereen nam dagelijks 500 mg calcium en 250 IU vitamine D. Zestig procent van de patiënten had een symptomatische fractuur doorgemaakt. Vrouwen die na 5 jaar alendroninezuur stopten, hadden geen verhoogd risico van niet-vertebrale fracturen en morfometrische wervelfracturen ten opzichte van vrouwen die gedurende tien jaar onafgebroken alendroninezuur innamen. Er was wel een verschil in symptomatische wervelfracturen in het voordeel van de groep die gedurende 10 jaar actief behandeld werd (RR = 0,45; 0,24 tot 0,85); NNT 35 (95% BI 25 tot 126)^{33,34,38}.
- e. In een opvolgstudie werd de invloed van alendroninezuur (5 mg of 10 mg per dag) gegeven gedurende 10 jaar bestudeerd. De fractuurincidentie was niet verschillend tussen de groep die placebo kreeg tussen het zesde en het tiende jaar en diegenen die verder alendroninezuur kregen. De uitval bij follow-up was groot: slechts 51% van de gegevens van de oorspronkelijke onderzoeksgroep konden worden gebruikt. Fracturen waren een secundair eindpunt^{39,40}.

Risedronaat

Risedronaat is na alendroninezuur het best bestudeerde bisfonaat.

Bij *patiënten met een laag risico* van fracturen werd geen effect van risedronaat op heupfracturen, niet-vertebrale en vertebrale fracturen vastgesteld^a.

Bij *hoogrisicopatiënten* (vrouwen met een lage BMD of vrouwen met een wervelfractuur in de voorgeschiedenis) gaf risedronaat een daling van alle types fracturen (vertebrale, niet-vertebrale en heupfracturen): 5 mg risedronaat per dag voorkwam 5 wervelfracturen, 2 niet-vertebrale fracturen en 1 heupfractuur per 100 vrouwen die gedurende 2 tot 3 jaar werden behandeld. Het aantal polsfracturen werd niet beïnvloed^b.

Risedronaat wordt dagelijks (5 mg) of wekelijks (35 mg) toegediend. De wekelijkse toediening heeft op de BMD dezelfde invloed als de dagelijkse toediening, maar er bestaat geen vergelijkend onderzoek met fracturen al uitkomst^c.

- a. In de meta-analyse van de Cochrane Collaboration vond men slechts 1 studie bij 181 patiënten met een laag risico van fracturen met gegevens over preventie van vertebrale en niet-vertebrale fracturen. Er kon geen effect van risedronaat op deze fracturen worden vastgesteld. Alle patiënten kregen 1g calcium per dag⁴¹.
- b. In de meta-analyse van de Cochrane Collaboration werden 5 studies over risedronaat bij patiënten met een hoog risico van fracturen opgenomen. De follow-up varieerde van 2 tot 3 jaar en de gemiddelde leeftijd van de postmenopauzale vrouwen bedroeg 51 tot 78 jaar. Voor preventie van heupfracturen bestudeerde men 11.786 patiënten (3 studies), voor niet-vertebrale fracturen 12.143 patiënten (4 studies) en voor vertebrale fracturen 2.812 patiënten (3 studies). Voor preventie van vertebrale fracturen bedroeg het RR 0,61 (95%BI van 0,50 tot 0,76) met een ARR van 5%, voor niet-vertebrale fracturen bedroeg het RR 0,80 (95% BI 0,72 tot 0,90) met een ARR van 2% en voor heupfracturen 0,74 (95% BI 0,59 tot 0,94) met een ARR van 1%. Deze cijfers werden berekend voor 5 mg risedronaat per dag. In 4 studies kregen de patiënten 1000 mg calcium per dag en in 3 van de 5 studies werd eveneens 500 IU vitamine D per dag toegediend⁴¹.
- c. Drie studies vergeleken het effect van verschillende doses risedronaat (5 mg per dag, 35 mg per week en 50 mg per week). Fracturen waren een secundaire uitkomstmaat en de groepen waren te klein om verschillen vast te stellen. Op basis van de effecten op de BMD werd het wekelijkse toedieningsschema's met als indicatie osteoporose aanvaard^{2,3,25}.

Etidronaat

Etidronaat is veel minder bestudeerd dan alendroninezuur en risedronaat.

Bij *patiënten met een laag risico* van osteoporotische fracturen heeft etidronaat geen preventief effect op wervelfracturen, op niet-vertebrale fracturen en heupfracturen^a.

Bij *hoogrisicopatiënten* verminderde etidronaat het risico van vertebrale fracturen maar men kon geen effect op niet-vertebrale fracturen en heupfracturen vaststellen^b.

Voor etidronaat is cyclische toediening noodzakelijk gezien continu gebruik van hoge doses kan leiden tot stoornissen in de botmineralisatie, met mogelijk fracturen.

Etidronaat gaf een verhoogd risico van oesofagusulceraties, gastro-intestinale perforaties en bloedingen².

- a. Etidronaat gaf geen vermindering van het risico van vertebrale fracturen bij patiënten met een laag risico van fracturen (RR = 0,61; 95% BI 0,29 tot 1,26) (3 RCT's, duur 2-5 jaar). Evenmin kon in 1 RCT met 82 patiënten een effect worden vastgesteld op heupfracturen¹⁶.
- b. Bij hoogrisicopatiënten verminderde etidronaat het risico van vertebrale fracturen (263 patiënten, 2 studies: RR = 0,43 (95% BI 0,20-0,91)) maar men kon geen effect op niet-vertebrale fracturen (410 patiënten; 4 studies) en heupfracturen (74 patiënten, 1 studie) vaststellen¹⁶.

Ibandroninezuur

Voor *patiënten met een laag risico* van fracturen werd slechts één studie gevonden met ibandroninezuur. Uit deze dose-finding studie kan geen duidelijke conclusie getrokken worden^a.

Bij *patiënten met een hoog risico* van fracturen kon men enkel een effect vaststellen op vertebrale fracturen, niet op niet-vertebrale fracturen^b.

Ibandroninezuur is in België beschikbaar voor perorale toediening (150 mg per maand) en voor intraveneuze toediening (3 mg per 3 maanden). Deze toedieningsschema's zijn niet onderzocht in gerandomiseerd onderzoek met fractuuruitkomsten. De perorale vorm met een toediening van 2,5 mg per dag is Europees geregistreerd voor osteoporose maar is momenteel niet beschikbaar in België (juni 2008).

- a. Eén dose-finding studie over 1 jaar met ibandroninezuur bij 180 postmenopauzale vrouwen met een laag risico van fracturen. In de placebogroep kwam 1 fractuur voor, in de groep behandeld met ibandroninezuur geen enkele^{2,42}.
- b. Vertebrale fracturen werden bestudeerd in 3 studies met een totaal van 4.919 patiënten. Het RR bedroeg 0,70 (95% BI 0,54 tot 0,91). De studieduur bedroeg 12 tot 36 maanden².
 - In één studie met 2.946 postmenopauzale vrouwen met een T-score \leq -2 en met 1 tot 4 wervelfracturen in de voorgeschiedenis, bestudeerde men het effect van twee orale toedieningsschema's: 2,5 mg per dag of 20 mg om de andere dag gedurende 12 dagen elke 3 maand. Men vond een daling van het aantal symptomatische vertebrale fracturen na drie jaar. Het RR bedroeg 0,48 (95% BI 0,32 tot 0,72) voor de dagelijkse vorm en 0,50 (95% BI 0,34 tot 0,74) voor de intermitterende vorm⁹.
 - In een andere studie bij 2.862 postmenopauzale vrouwen met fracturen in de voorgeschiedenis bestudeerde men het effect van intraveneus toegediend ibandroninezuur met een toedieningsschema van 0,5 mg en 1 mg om de 3 maanden. Men vond na 3 jaar geen effect op het aantal morfometrische wervelfracturen^{2,43}. In België zijn ampulles beschikbaar van 3 mg met een toedieningsfrequentie van 1 maal per drie maand.
 - Niet-vertebrale fracturen werden in één studie met een totaal van 2.946 postmenopauzale vrouwen en een studieduur van 36 maanden bestudeerd. In deze studie bij patiënten met een T-score \leq -2 en 1 tot 4 wervelfracturen in de voorgeschiedenis, bestudeerde men het effect van twee orale vormen met een toedieningsschema van 2,5 mg per dag of een toedieningsschema van 20 mg om de andere dag 12 dagen elke 3 maand. Men vond geen daling van het aantal niet-vertebrale fracturen na drie jaar^{2,9}.

Pamidronaat

De gegevens over het effect van pamidronaat bij osteoporose zijn schaars en er kon geen gunstig effect aangetoond worden^a. De indicatie "osteoporose" wordt niet vermeld in de Belgische bijsluiter (juni 2008).

- a. Er werd één RCT gevonden over het effect van pamidronaat bij 48 postmenopauzale vrouwen met osteoporose gedurende 2 jaar. Men vond geen verschil in incidentie van wervelfracturen².

Zoledroninezuur

Zoledroninezuur werd als jaarlijks intraveneus infuus bij osteoporosepatiënten onderzocht in 3 studies.

Bij *patiënten met een laag risico* van fracturen werd 1 kleine studie gevonden. Uit deze dose-finding studie kan geen duidelijke conclusie getrokken worden^a.

Bij *hoogrisicopatiënten* verminderde een jaarlijkse intraveneuze toediening van zoledroninezuur het risico van (her)optreden van vertebrale^{b,c}, niet-vertebrale fracturen en heupfracturen^b. In één studie zag men een reductie van de totale mortaliteit met 28% in de zoledroninegroep^c.

Infuusreacties, gekenmerkt door koorts, hoofdpijn, spierpijn en gewrichtspijn waren frequent en traden meestal op bij het eerste infuus²². Het is onduidelijk of zoledroninezuur het risico van voorkamerfibrillatie verhoogt². De indicatie "osteoporose" wordt vermeld in de Belgische bijsluiter voor de specialiteit die 5 mg bevat (Aclasta[®]); er is terugbetaling voorzien.

- a. Kleinschalige studie over 1 jaar, met een studie-arm die placebo vergelijkt met zoledroninezuur 4 mg 1x/jaar; 120 postmenopauzale laagrisicopatiënten; er traden geen vertebrale fracturen op tijdens de studie; voor niet-vertebrale fracturen was er 1 in elke groep; voor heupfracturen waren er geen gegevens⁴⁴.
- b. Studie van Black 2007 (HORIZON Pivotal Fracture Trial) gedurende 3 jaar bij 7.765 vrouwen ouder dan 65 jaar met osteoporose (T-score < -2,5) en/of antecedenten van wervelfractuur (63%). Voor morfometrische wervelfractuur bedroeg de NNT voor 3 jaar 13 (HR 0,30; 95% BI 0,24-0,38); voor symptomatische wervelfracturen 47 (HR 0,23; 95% BI 0,14-0,37); voor niet-wervelfracturen 37 (HR 0,75; 95% BI 0,64-0,87) en voor heupfractuur 91 (HR 0,59; 95% BI 0,42-0,83). Voorkamerfibrillatie en acute nierinsufficiëntie kwamen meer voor in de zoledroninegroep. De voorkamerfibrillatie trad meestal op meer dan een maand na de infusie en de incidentie bedroeg 1,3% in de behandelde groep en 0,5% in de placebogroep⁴⁵.
- c. Studie van Lyles 2007 (HORIZON Recurrent Fracture Trial) gedurende gemiddeld 1,9 jaar bij 2.127 patiënten (75% vrouwen) met een recente heupfractuur (in de 3 maanden vóór het starten van de studie). Voor symptomatische wervelfracturen bedroeg de NNT 47 (HR 0,54; 95% BI 0,32 tot 0,92) en voor niet-wervelfracturen bedroeg de NNT 33 (HR 0,73; 95% BI 0,55 tot 0,98). Het aantal heupfracturen daalde niet significant (HR 0,7; 95% BI 0,41 tot 1,19) maar heupfracturen waren slechts een secundair eindpunt. Men zag een daling van de globale sterfte in de zoledroninegroep (9,6% versus 13,3%; p = 0,01) Er was geen toename van voorkamerfibrillatie⁴⁶. In beide studies kregen de patiënten vitamine D en calcium^{45,46}.

◆ RALOXIFEN

Raloxifen is een zogenaamde "selectieve oestrogeenreceptor-modulator" ("Selective Estrogen Receptor Modulator" of SERM). Door onderdrukking van de botresorptie remt raloxifen het postmenopauzale botverlies¹⁰.

In de *totale onderzoekspopulatie* met postmenopauzale osteoporose (lage BMD en/of voorgeschiedenis van wervelfractuur) blijkt raloxifen werkzaam in het tegengaan van morfometrische en symptomatische wervelfracturen. In geen enkel onderzoek kon een preventief effect worden aangetoond t.o.v. niet-vertebrale fracturen of heupfracturen^{a-c}. In alle studies namen de patiënten bijkomend calcium en vitamine D.

Wanneer enkel de *hoogrisicopopulatie* met voorgeschiedenis van wervelfractuur geanalyseerd wordt, blijkt raloxifen eveneens werkzaam in het tegengaan van wervelfracturen, maar niet van niet-vertebrale fracturen. Er zijn onvoldoende gegevens om een uitspraak te doen over heupfracturen bij deze hoogrisicopopulatie^d.

In de studies blijkt dat raloxifen een beschermend effect heeft met betrekking tot borstcarcinoom^b. Het middel is geassocieerd aan een hogere incidentie van veneuze trombo-embolie^{a,b}. De cardiovasculaire uitkomsten zijn niet eenduidig; mogelijk leidt raloxifen tot een toename van de incidentie van fataal CVA^b.

- a. Meta-analyse van 5 RCT's met in totaal 8.282 postmenopauzale vrouwen. De resultaten van deze meta-analyse werden voornamelijk bepaald door een grote RCT (de MORE-studie) met 7.705 postmenopauzale vrouwen van gemiddeld 67 jaar. Slechts 37% had antecedenten van wervelfractuur. Raloxifen 60 of 120 mg/d werd vergeleken met placebo. Na 3 jaar bedroeg de incidentie van morfometrische wervelfracturen 6,6% in de groep behandeld met raloxifen 60 mg/d, 5,4% in de groep behandeld met 120 mg/d en 10,1% in de placebogroep (relatief risico= 0,6 tot 0,7 en NNT = 21-29 naargelang de dosis). Met betrekking tot niet-vertebrale fracturen en heupfracturen werden geen significante verschillen gevonden tussen de behandelingsgroepen. Een follow-up bij dezelfde onderzoekspopulatie vond na 4 jaar vergelijkbare resultaten^{2,9}.
- b. Bijkomende RCT met 10.101 postmenopauzale vrouwen met bewezen cardiovasculair lijden of een verhoogde kans hierop. Primaire uitkomstmaten van deze studie waren de effecten van raloxifen op cardiovasculaire incidenten, borstcarcinoom en overlijden. Het optreden van symptomatische wervelfractuur was een secundair eindpunt. Raloxifen 60 mg/d werd vergeleken met placebo gedurende 5,6 jaar. Raloxifen verlaagde significant het aantal klinische wervelfracturen (RR= 0,65; 95% BI 0,47 tot 0,89). Het middel had geen effect op coronairlijden en bleek geassocieerd met een significante toename van fataal CVA en veneuze trombo-embolie. De incidentie van borstcarcinoom was wel lager in de actief behandelde groep^{5,9}.
- c. Ook in een bijkomende RCT met 488 postmenopauzale Aziatische patiënten werd een significant effect gevonden van raloxifen op symptomatische wervelfracturen, maar niet op niet-vertebrale fracturen⁹.

- d. Subgroepanalyse van de MORE-studie van de patiënten met voorgeschiedenis van één of meerdere fracturen. Deze gegevens werden gecombineerd met de resultaten van een bijkomende kleine RCT met 143 postmenopauzale vrouwen met minstens 1 eerdere wervelfractuur en lage BMD. In deze hoogerisicopopulatie bleek raloxifen werkzaam in de preventie van wervelfracturen (RR= 0,69; 95% BI 0,56 tot 0,86), maar niet in de preventie van niet-vertebrale fracturen. Wegens onvoldoende gegevens kon geen uitspraak gedaan worden over heupfracturen^{2,47}.

◇ TERIPARATIDE

Teriparatide is het actieve fragment van het humaan parathyroïd hormoon⁵. Teriparatide is in België geregistreerd voor de behandeling van osteoporose bij patiënten met een verhoogd risico van fracturen. Teriparatide dient dagelijks subcutaan te worden toegediend in een dosis van 20 µg/d³. Parathyroïd hormoon is niet in België beschikbaar en wordt niet verder besproken.

In tegenstelling tot de andere geneesmiddelen voor de aanpak van osteoporose, die vooral de botresorptie remmen, bevordert teriparatide de botopbouw⁵. De behandelingsduur wordt in de bijsluiting beperkt tot 18 maanden, dit is de duur van de fase III-studies die voortijdig werden onderbroken omwille van het optreden van osteosarcoom op de lange termijn bij ratten.

Bij *vrouwen met hoog fractuurrisico* (gemiddeld 2 wervelfracturen in de voorgeschiedenis) bleek teriparatide werkzaam in het tegengaan van vertebrale en niet-vertebrale fracturen. De schaal van de studies liet geen uitspraak toe over het effect op heup-, pols- of humerusfracturen afzonderlijk^{a,b}.

Teriparatide werd niet onderzocht bij *patiënten met een minder hoog fractuurrisico*.

Voor de werkzaamheid van teriparatide bij mannen met osteoporose, wordt verwezen naar p. 29.

- a. RCT met 1.085 postmenopauzale vrouwen met gemiddeld twee wervelfracturen in de voorgeschiedenis. Teriparatide 20 µg p.d. subcutaan werd vergeleken met placebo gedurende mediaan 21 maanden. Nieuwe wervelfracturen traden op bij 5% van de vrouwen die teriparatide kregen toegediend en bij 14% in de placebogroep, een significant verschil (relatief risico= 0,35; 95% BI 0,22 tot 0,55; NNT 11). Het absolute risico van nieuwe niet-vertebrale fracturen bedroeg 3% in de teriparatidegroep en 6% in de placebogroep (relatief risico= 0,65; 95% BI 0,43 tot 0,98; NNT 33)^{5,48}. Hoewel de incidentie van niet-vertebrale fracturen globaal significant verlaagd was met teriparatide, kon geen significant effect vastgesteld worden op de incidentie van heup-, pols- of humerusfracturen afzonderlijk^{2,47}.

- b. Bijkomende RCT met 931 postmenopauzale vrouwen met voorgeschiedenis van minstens 1 wervelfractuur (gemiddeld 2,5). Teriparatide 20 µg p.d. subcutaan werd vergeleken met placebo. Na mediaan 21 maanden bedroeg de OR voor nieuwe vertebrale fractuur 0,34 (95% BI 0,22 tot 0,54). Het effect op niet-vertebrale fracturen was randsignificant (OR= 0,63; 95% BI 0,39 tot 1,00)⁴⁹.

◆ STRONTIUMRANELAAT

Strontiumranelaat stimuleert de botaanmaak en inhibeert de botresorptie.

Strontiumranelaat 2 g/d blijkt werkzaam in de preventie van symptomatische en morfometrische wervelfracturen in een *hoogrisicopopulatie* van vrouwen die reeds eerder een wervelfractuur doormaakten. Het middel verlaagt de totale incidentie van niet-vertebrale fracturen, maar een effect op heupfracturen is niet duidelijk: er werd enkel een beschermend effect op heupfracturen gevonden in een subgroep van vrouwen >74 jaar met een T-score van ≤ -3 en eerdere wervelfractuur^a. Op basis van gegevens uit een vooraf geplande subgroepanalyse, blijkt strontiumranelaat werkzaam in de preventie van vertebrale en niet-vertebrale fracturen bij een hoogbejaarde populatie van 80-plussers^b.

Gelijktijdige inname van voedsel, melk, calciumbevattende geneesmiddelen vermindert de biologische beschikbaarheid van strontiumranelaat met 60-70%; een interval van minstens 2 uur wordt aanbevolen.

Met strontiumranelaat werden ernstige ongewenste effecten beschreven met soms dodelijke afloop: het overgevoeligheidssyndroom DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms). Dit levensbedreigende syndroom is uiterst zeldzaam en wordt gekenmerkt door het optreden van huidreacties, koorts, eosinofilie, adenopathie en systemische afwijkingen. Patiënten dienen het gebruik van strontiumranelaat te stoppen zodra huiduitslag optreedt⁵². De incidentie wordt geschat op 1 geval/40.000 patiëntjaren.

- a. Meta-analyse van 3 RCT's met in totaal 5.254 postmenopauzale vrouwen. Drie studies onderzochten het effect van strontiumranelaat 2 g/dag bij vrouwen met een T-score < -2.5 en van wie het merendeel reeds eerder een wervelfractuur doormaakte. Studieduur 24-36 maanden; strontiumranelaat versus placebo. Alle patiënten ontvingen supplementair calcium en vitamine D. Na 3 jaar was het risico van radiografisch vastgestelde *wervelfracturen* significant lager (relatief risico= 0,63; 95% BI 0,56 tot 0,71) in de groepen behandeld met strontiumranelaat 2 g/d, wat overeenstemt met een NNT=13 voor drie jaar behandeling.
- Slechts 1 RCT rapporteerde de incidentie van symptomatische wervelfracturen en vond na 3 jaar gelijkaardige cijfers in het voordeel van strontiumranelaat (RR= 0,62; 95% BI 0,47 tot 0,83).

Uit 2 RCT's met in totaal 6.572 patiënten bleek dat strontiumranelaat 2 g/d gedurende 3 jaar geassocieerd was met een (rand)significante daling van het aantal *niet-vertebrale* (heup- en andere perifere) fracturen (RR= 0,86; 95% BI 0,75 tot 0,98; NNT= 58 voor 3 jaar behandeling).

Slechts 1 studie met 1.977 patiënten rapporteerde *heupfracturen* afzonderlijk. Er kon geen beschermend effect van strontiumranelaat 2g/d gedurende 3 jaar gevonden worden in de volledige actief behandelde groep; wel werd een randsignificant effect gevonden in een subgroep van vrouwen >74 jaar met een T-score van -3 en een wervelfractuur in de voorgeschiedenis (RR= 0,64; 95% BI 0,41 tot 0,99; NNT=50).

Er werden geen significante verschillen gevonden tussen de actief behandelde groepen en de placebogroepen met betrekking tot studie-uitval, ernstige ongewenste effecten en mortaliteit. Wel trad significant meer diarree, gastritis, veneuze trombo-embolie (2,2 vs. 1,5%) en longembolus (0,8 vs. 0,4%) op in de actief behandelde groepen^{9,50}.

- b. Vooraf geplande subgroepanalyse van de 2 grootste RCT's met strontiumranelaat. 1.488 vrouwen tussen 80 en 100 jaar werden behandeld gedurende 3 jaar. Strontiumranelaat bleek werkzaam in het tegengaan van vertebrale en niet-vertebrale fracturen⁵¹.

◆ VARIA: CALCITONINE, NATRIUMFLUORIDE, HORMONALE SUBSTITUTIETHERAPIE, VITAMINE K

Calcitonine

Calcitonine is een endogene inhibitor van de botresorptie, en is beschikbaar als het synthetische zalmcalcitonine (synoniem salcatonine) voor parenterale of nasale toediening¹⁰.

De gegevens over het effect van calcitonine op de fractuurincidentie zijn schaars.

Een effect van calcitonine *intranasaal* op niet-vertebrale fracturen kon niet worden vastgesteld. In een grote studie met 5 jaar opvolging bleek calcitonine intranasaal werkzaam in de preventie van wervelfracturen bij vrouwen met eerdere vertebrale fractuur. Het effect is echter randsignificant en de studie vertoont ernstige methodologische tekortkomingen^a. De resultaten van bijkomende kleinere studies zijn niet eenduidig^b.

Met calcitonine *subcutaan* of *intramusculair* kon geen daling van het fractuurrisico worden aangetoond¹⁰.

- a. Calcitonine intranasaal werd vergeleken met controle of placebo gedurende minstens 1 jaar. In een meta-analyse van 4 RCT's met in totaal 1.404 postmenopauzale vrouwen bleek calcitonine geassocieerd aan een significante daling van het aantal morfometrische wervelfracturen (RR= 0,46; 95% BI 0,25 tot 0,87). In een meta-analyse van 3 RCT's met in totaal 1.481 patiënten bleek calcitonine niet werkzaam in het tegengaan van niet-vertebrale fracturen^{2,9}.

De resultaten van deze beide meta-analyses worden grotendeels bepaald door de gegevens uit 1 grote dubbelblinde RCT, de PROOF-studie⁵³. In deze studie werden 1.108 postmenopauzale vrouwen met voorgeschiedenis van wervelfractuur en lage BMD, behandeld en gevolgd gedurende 5 jaar. Calcitonine intranasaal 200 I.E. per dag bleek mogelijk werkzaam in de preventie van wervelfracturen (randsignificantie: RR= 0,79; 95% BI 0,62 tot 1,0), maar niet in het tegengaan van niet-vertebrale fracturen. Doses van 100 of 400 I.E./dag bleken niet werkzaam. Bovendien was de studie-uitval zeer hoog (60% uitval). Bijgevolg moeten de resultaten van deze studie met de nodige voorzichtigheid geïnterpreteerd worden^{2,9}.

b.

- Twee kleine bijkomende RCT's bij postmenopauzale vrouwen met *hoog fractuurrisico* leverden geen eenduidige resultaten: 1 studie vond een randsignificant effect van calcitonine op wervelfracturen, de andere studie vond geen effect².
- In een bijkomende RCT bij 101 postmenopauzale vrouwen met *laag fractuurrisico* bleek calcitonine niet werkzaam in het tegengaan van wervelfracturen².

Natriumfluoride

Meerdere decennia werd natriumfluoride in associatie met calciumsupplementen gebruikt bij de behandeling van osteoporose.

Natriumfluoride heeft geen plaats in de aanpak van osteoporose³. Hoewel het de BMD ter hoogte van de wervelkolom verhoogt, resulteert dit niet in een verlaging van de incidentie van wervelfracturen, en bij hoge doses is er zelfs een stijging van het risico van niet-vertebrale fracturen^a.

- a. Meta-analyse van 11 RCT's met in totaal 1.429 postmenopauzale patiënten met osteoporose. Patiënten hebben hetzij een voorgeschiedenis van fractuur, hetzij een lage BMD. Fluorzouten (vooral natriumfluoride) plus calcium werd vergeleken met placebo gedurende vier jaar. Hoewel na 4 jaar de BMD van de wervelkolom significant verhoogd was, resulteerde dit niet in een afname van de fractuurincidentie. Wat betreft de incidentie van wervelfracturen werd noch op 2 jaar, noch op 4 jaar, een significant verschil gevonden. Wat betreft niet-vertebrale fracturen, werd na 2 jaar geen significant verschil gevonden; na 4 jaar bleek de incidentie van niet-vertebrale fractuur significant hoger in de met fluoride behandelde groep (RR= 1,85; 95% BI 1,36 tot 2,50). Dit verhoogd fractuurrisico werd voornamelijk vastgesteld bij het gebruik van hoge doses fluoride en van vormen zonder vertraagde vrijstelling⁵⁴.

Hormonale substitutietherapie (HST)

Langdurige behandeling met een associatie van oestrogenen en progestagenen is werkzaam gebleken in de preventie van vertebrale en niet-vertebrale fracturen. Deze behandeling gaat echter gepaard met ernstige ongewenste effecten (borstkanker, cardiovasculaire incidenten). Omwille van dit ongunstige risico-batenprofiel wordt afgeraden langdurig te behandelen met oestroprogestativa⁵⁵.

De belangrijkste gegevens over langdurige hormoonsubstitutie zijn afkomstig uit de Women's Health Initiative (WHI-studie)⁵⁷, een gerandomiseerd onderzoek bij gezonde postmenopauzale vrouwen. Het betreft hier niet specifiek een populatie met een verhoogd risico van osteoporose^a.

Bij vrouwen *met baarmoeder ter plaatse* bleek behandeling met geconjugeerde oestrogenen + medroxyprogesteronacetaat geassocieerd met een significante daling van het aantal vertebrale- en niet-vertebrale fracturen. Deze studie-arm werd echter voortijdig gestopt wegens toegenomen incidentie van borstkanker en cardiovasculaire incidenten^a.

Bij vrouwen *die hysterectomie hadden ondergaan* bleek behandeling met geconjugeerde oestrogenen werkzaam in de preventie van heup- en wervelfracturen. Deze winst (6 heupfracturen minder per 10.000 persoonsjaren) ging echter ten koste van een toename van het risico van CVA (12 extra CVA's per 10.000 persoonsjaren). Bijgevolg wordt langdurige behandeling met oestrogenen bij vrouwen die hysterectomie hebben ondergaan niet aangeraden^a.

- a. De gegevens uit oudere meta-analyses (zoekdatum tot 2000) zijn niet eenduidig. In één meta-analyse werd geen effect gevonden van HST op vertebrale en niet-vertebrale fracturen. Een tweede meta-analyse echter vond een significante daling van vertebrale en niet-vertebrale fracturen bij vrouwen behandeld met HST.

De meest overtuigende evidentie komt uit de Women's Health Initiative (WHI-studie)⁵⁷. In deze RCT werden 16.608 gezonde postmenopauzale vrouwen gerandomiseerd naar HST of placebo. De vrouwen met baarmoeder ter plaatse werden behandeld met de associatie van geconjugeerde oestrogenen (0,625 mg/d) en medroxyprogesteronacetaat 2,5 mg/d of met placebo. De vrouwen die hysterectomie hadden ondergaan werden behandeld met geconjugeerde oestrogenen alleen of met placebo. Bij de vrouwen die behandeld werden met de associatie werd een significant lagere incidentie van vertebrale en niet-vertebrale fracturen (zowel heup- als polsfracturen) vastgesteld. Deze studie-arm werd na 5,2 jaar echter voortijdig gestopt wegens toegenomen incidentie van borstkanker en cardiovasculaire incidenten.

In de opvolging van de WHI-studie na 6,8 jaar werden de resultaten gepubliceerd van 10.739 vrouwen na hysterectomie. Behandeling met geconjugeerde oestrogenen 0.625 mg/d bleek werkzamer dan placebo voor de preventie van wervelfracturen (RR= 0,62; 95% BI en 0,42 tot 0,93) en heupfracturen (RR= 0,61; 95% BI 0,41 tot 0,91). De studie werd voortijdig stopgezet omdat in de groep behandeld met HST een hogere incidentie van CVA werd vastgesteld (hazard ratio= 1,39; 95% BI 1,10 tot 1,77). De verschillen mbt. borstkanker en cardiovasculair lijden waren niet statistisch significant^{9,56,57}.

Noch tibolon, noch fyto-oestrogenen hebben een plaats in de aanpak van osteoporose.

Vitamine K

Sinds korte tijd is er op de Belgische markt een associatie van calcium, vitamine D en vitamine K beschikbaar. Het product (Calx Plus[®]) is een voedingssupplement en is niet als geneesmiddel geregistreerd. Het bevat 600 mg elementair calcium, 300 IE vitamine D en 65 µg vitamine K1 (fytomenadion).

Dergelijke preparaten waren al eerder op de markt in Japan. Uit een meta-analyse naar de effecten van vitamine K op de botmassa bij Japanse vrouwen bleek een beschermend effect van vitamine K op wervel- en heupfracturen^a. De resultaten van deze meta-analyse suggereren dat patiënten met een verhoogd fractuurrisico moeten worden aangezet tot een dieet rijk aan vitamine K (groene bladgroenten, plantaardige oliën). De geïncludeerde studies vertoonden meerdere methodologische beperkingen⁵. Het onderzochte vitamine K-analoog, nl. menaquinon, is niet in België beschikbaar. Systematische toediening van vitamine K is niet aan te bevelen zolang de resultaten van deze meta-analyse niet zijn bevestigd in een groot gerandomiseerd onderzoek met fractuurrisico als uitkomst⁵.

- a. Meta-analyse van 7 RCT's met in totaal 882 patiënten, voornamelijk postmenopauzale vrouwen met osteoporose. Voorgeschiedenis van fractuur wordt niet gerapporteerd. Studieduur 1 tot 2 jaar. Het onderzochte vitamine K-analoog, nl. menaquinon is niet in België beschikbaar. Menaquinon 45 mg/d bleek werkzamer dan placebo in de preventie van heupfracturen (OR= 0,23; 95% BI 0,12 tot 0,47) en wervelfracturen (OR= 0,40; 95% BI 0,25 tot 0,65)⁵⁸.

4.2.2. VERGELIJKEND ONDERZOEK

In de vergelijkende studies van de osteoporosemiddelen kregen alle patiënten ook calcium- en vitamine D-supplementen toegediend.

Rechtstreeks vergelijkend onderzoek is beperkt. Bovendien zijn de meeste vergelijkende studies opgezet om verschillen in intermediaire uitkomsten, vooral BMD, te meten; deze studies zijn te kleinschalig en hebben een te korte studieduur om verschillen in fractuuruitkomst te kunnen evalueren.

Ook in de recente review van het Amerikaanse *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) concluderen de auteurs dat ten gevolge van gebrek aan gegevens, geen uitspraak kan gedaan worden over de relatieve werkzaamheid en veiligheid van de verschillende geneesmiddelen voor de behandeling van osteoporose².

5. Speciale doelgroepen

5.1. Osteoporose bij mannen

Eén derde van alle heupfracturen treedt op bij mannen en de mortaliteit na heupfractuur is hoger bij mannen dan bij vrouwen (tot 37,5%). Bij mannen boven de 65 jaar bedraagt de incidentie van wervelfracturen zowat de helft van deze bij vrouwen van vergelijkbare leeftijd⁵⁹.

Er zijn zeer weinig interventiestudies beschikbaar over osteoporose bij mannen. Er is geen onderzoek naar het effect van lichaamsbeweging op BMD bij volwassen mannen¹¹.

Van de beschikbare RCT's met een grotendeels mannelijke populatie, zijn er slechts enkele studies waaruit een reductie van het fractuurrisico blijkt. *Alendroninezuur* verlaagt significant de incidentie van morfometrische, maar niet van symptomatische wervelfractuur^a. *Risedronaat* bleek werkzaam in het verlagen van de incidentie van heupfracturen bij patiënten na een CVA^b. *Teriparatide* bleek werkzaam in de preventie van matig ernstige en ernstige wervelfracturen, maar niet met betrekking tot de totale incidentie van wervelfracturen. Een effect op niet-vertebrale fracturen kon niet worden aangetoond^c. In een kleinschalige studie met *calcitonine* werd een lagere fractuurincidentie gevonden in de actief behandelde groep, maar deze resultaten werden niet statistisch getoetst^d. Geen enkele studie met *testosteron* rapporteert fractuuruitkomsten. De studies naar het effect van testosteron op BMD zijn niet eenduidig^e.

In de overige beschikbare studies met een overwegend mannelijke populatie waren de aantallen patiënten onvoldoende om een eventueel verschil in fractuurincidentie te kunnen aantonen.

- a. Dubbelblinde RCT met 241 mannen met osteoporose; ongeveer de helft van de patiënten had een wervelfractuur in de voorgeschiedenis. Alendroninezuur 10 mg/d werd vergeleken met placebo. Alle patiënten werden bijkomend behandeld met calcium en vitamine D. Na 2 jaar bedroeg de incidentie van morfometrische wervelfracturen 0,8% in de alendroninegroep en 7,1% in de placebogroep ($p=0,02$). De incidentie van symptomatische wervelfracturen was niet significant verschillend^{59,60}.
- b. Dubbelblinde RCT met 280 bejaarde mannelijke patiënten na CVA. Risedronaat 2.5 mg/d werd vergeleken met placebo gedurende 18 maanden. In de placebogroep traden 10 heupfracturen op, in de risedronaatgroep twee ($RR=0.19$; 95% BI 0,04 tot 0,89; $NNT= 16$)².
- c.
 - RCT waarin 355 mannelijke patiënten werden gerandomiseerd naar dagelijkse injectie van teriparatide 20 µg of 40 µg p.d. of placebo. Na 30 maanden was de incidentie van matig ernstige of ernstige wervelfracturen lager in de totale teriparatidegroep, vergeleken met placebo (relatieve risicoreductie 83%;

- $p < 0.01$). De totale incidentie van wervelfracturen was niet significant verschillend²
- RCT met 437 mannelijke patiënten. Teriparatide 20 of 40 µg /d werd vergeleken met placebo. Patiënten namen allen bijkomend vitamine D en calcium. Na 11 maanden werd geen significant verschil gevonden tussen teriparatide en placebo met betrekking tot niet-vertebrale fracturen².
 - d. RCT met 71 mannen met BMD < -2.5, zonder wervelfracturen in de voorgeschiedenis. Patiënten in de controlegroep kregen dagelijks 400 IE vitamine D plus 1.000 mg elementair calcium. Patiënten in de actief behandelde groep kregen bovendien dagelijks 200 IE calcitoninespray intranasaal, afwisselend een maand behandeling en een maand zonder behandeling. Na 18 maanden was in de calcitoninegroep geen enkele fractuur opgetreden; in de groep behandeld met alleen calcium + vitamine D traden "low impact fractures" op bij 10% van de patiënten (geen statistische toets)².
 - e. Geen enkele studie met testosteron rapporteert fractuuruitkomsten. De studies naar het effect van testosteron op BMD zijn niet eenduidig^{59,61}.

5.2. Osteoporose tgv. glucocorticoiden

Glucocorticoid-geïnduceerde osteoporose is de belangrijkste vorm van secundaire osteoporose omwille van het wijdverbreid gebruik van deze middelen. Een veilige dosis corticosteroiden, d.w.z. waarbij geen belangrijk botverlies optreedt, is nooit aangetoond. De richtlijnen bevelen aan doses lager dan 7,5 mg prednisolon (of equivalent) te gebruiken, maar zelfs met lagere doses werd een toegenomen fractuurrisico aangetoond⁶². Wat inhalatiecorticosteroiden betreft, is er geen consensus over een veilige dosis⁵. Hoewel inhalatiecorticosteroiden een effect hebben op BMD, is dit effect niet consistent en is het onduidelijk wat de betekenis is naar fractuurrisico toe. In retrospectief onderzoek bleken inhalatiecorticosteroiden mogelijk geassocieerd met een gestegen fractuurrisico⁶².

In de meeste studies naar preventie en/of behandeling van glucocorticoid-geïnduceerde osteoporose is BMD de primaire uitkomst; slechts in sommige studies worden fractuurgegevens gerapporteerd.

Risedronaat, mits voldoende hoog gedoseerd, is het enige geneesmiddel met bewezen werkzaamheid m.b.t. fractuurreductie bij osteoporose tgv. glucocorticoiden. Het beïnvloedt de incidentie van wervelfracturen, maar heeft geen effect in de preventie van niet-vertebrale fracturen^a. Voor de andere bisfosfonaten^{b-f}, calcitonine^g, teriparatide^h en vitamine D (al dan niet met calcium) kon geen effect worden aangetoond in het tegengaan van wervelfracturenⁱ. De gegevens over niet-vertebrale fracturen zijn heel beperkt⁶².

- a. In drie RCT's werd risedronaat vergeleken met placebo. Studieduur 1-2 jaar. Bij het samenvoegen van de resultaten werd geen significant voordeel van risedronaat 2,5 mg/d gevonden met betrekking tot wervelfracturen. Behandeling met risedronaat 5 mg/d (de in België geregistreerde dosis) was wel geassocieerd met een significante daling van de incidentie van wervelfracturen (RR= 0,33; 95% BI 0,14 tot 0,80). Geen van beide doseringen bleek werkzaam in de preventie van niet-vertebrale fracturen⁶².
- b. RCT met 447 patiënten, waarvan 34% recent behandeld werd met corticoïden, en 66% reeds langer dan 4 maanden behandeld werd met corticoïden. Alendroninezuur 5mg en 10 mg/d werd vergeleken met placebo. Na 48 weken werd geen significant verschil gevonden in de incidentie van morfometrische wervelfracturen. Er zijn geen gegevens over niet-vertebrale fracturen⁶².
- c.
 - RCT met 46 patiënten die een niertransplantatie ondergingen en glucocorticoïden kregen. Clodronaat 800 mg/d gedurende 2 weken per trimester werd vergeleken met placebo. Na 12 maanden werd geen significant verschil gevonden voor niet-vertebrale fracturen; wervelfracturen traden in geen van beide groepen op⁶².
 - RCT met 163 patiënten bij wie recent een behandeling met glucocorticoïden opgestart werd. Clodronaat 100 mg IM 1x/week plus calcium en vitamine D werd vergeleken met calcium plus vitamine D alleen. Na 48 maanden bedroeg het relatieve risico van wervelfractuur 0,63 (95% BI 0,35 tot 0,98) en dat van multipele wervelfractuur 0,25 (95% BI 0,15 tot 0,91), telkens in het voordeel van clodronaat⁶².
- d. Meta-analyse van 10 RCT's. Zowel studies over preventie (behandeling met corticoïden sinds minder dan 3 maanden) als studies over behandeling (corticoïden sinds minstens 3 maanden) werden geïncludeerd. Alle studies vonden een trend in het voordeel van etidronaat, maar slechts in 1 studie was dit verschil statistisch significant. Bij het samenvoegen van de resultaten werd geen statistisch significante winst gevonden met etidronaat (RR= 0,55; 95% BI 0,28 tot 1,08). In drie studies die niet-vertebrale fracturen rapporteerden, werd evenmin een significant verschil gevonden voor dit eindpunt⁶².
- e. In 1 RCT met 72 transplantpatiënten werd geen significant verschil gevonden tussen ibandronaat en placebo met betrekking tot vertebrale en niet-vertebrale fracturen⁶².
- f. Drie RCT's vergeleken pamidronaat met geen behandeling. De studies zijn heel divers qua studiepopulatie en dosering. Er werden geen significante verschillen gevonden met betrekking tot vertebrale en niet-vertebrale fracturen⁶².
- g. Meta-analyse van 4 RCT's met in totaal 256 patiënten. Calcitonine werd vergeleken met placebo in de preventie en behandeling van glucocorticoïd-geïnduceerde osteoporose. Noch voor wervelfracturen, noch voor niet-vertebrale fracturen werd een significant effect van de behandeling gevonden⁶².
- h. RCT met 51 postmenopauzale vrouwen met chronisch inflammatoire ziekten, behandeld met oestrogenen en glucocorticoïden. Patiënten werden gerandomiseerd naar bijkomende behandeling met teriparatide of geen bijkomende behandeling. Na 1 jaar werden geen significante verschillen gevonden met betrekking tot vertebrale en niet-vertebrale fracturen⁶².

i.

- Verschillende vitamine D-derivaten (alfacalcidol, calcitriol, calcidiol) werden onderzocht in placebo-gecontroleerd onderzoek. De gegevens over fractuurincidentie zijn beperkt. Van geen enkele van de vitamine D-derivaten kon een beschermend effect op vertebrale fracturen vastgesteld worden. Enkel calcitriol werd onderzocht met betrekking tot niet-vertebrale fracturen, en bleek daarbij niet werkzaam⁶².
- Dubbelblinde RCT met 62 patiënten. Vitamine D 50.000 IE/week plus calcium 1.000 mg/d werd vergeleken met placebo in de preventie van osteoporose. Na 36 maanden werd geen significant verschil gevonden in de incidentie van wervelfracturen. Gegevens over niet-vertebrale fracturen werden niet gerapporteerd⁶².

6. Ongewenste effecten, contra-indicaties en klinisch relevante interacties

	Ongewenste effecten	Contra-indicaties / Voorzorgen	Interacties
bisfosfonaten	<p>Vaak (1-10%):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bij orale toediening: diarree, dyspepsie, buikpijn - Bij intraveneuze toediening: infuusreacties (koorts, pijn, artralgie) <p>Zelden maar ernstig:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Slokdarmulcera, vooral met alendroninezuur en etidronaat - Kaakbeen necrose bij gebruik van bisfosfonaten in de oncologie, vooral met zoledroninezuur en pamidronaat (geschatte incidentie bij perorale bisfosfonaten: 1 tot 10 gevallen/100.000 patiëntjaren). - Voorkamerfibrillatie (causaliteit niet bewezen) - Bot- en spierpijn 	<p>Contra-indicaties</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zwangerschap en borstvoeding - Hypocalcemie - Ernstige nierinsufficiëntie <p>Afwijkingen aan de oesofagus en andere factoren die de lediging van de oesofagus kunnen vertragen zoals strictuur of achalasia</p> <p>Voorzorgen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gezien het risico van slokdarmletsels na orale inname van bisfosfonaten, in het bijzonder van alendronaat, neemt men best de tabletten in met minstens 100 ml (niet bruisend) water, wacht men best 1 uur of tot na de inname van voedsel alvorens te gaan liggen, en vermijdt men de tabletten op te zuigen of stuk te bijten. - Calcium- en vitamine D-supplementen worden aanbevolen. 	<ul style="list-style-type: none"> - Bisfosfonaten worden niet goed opgenomen uit de gastro-intestinale tractus; inname samen met voedsel kan deze opname nog verslechteren. - Middelen die aluminium, calcium, ijzer of magnesium bevatten, waaronder antacida, minerale supplementen en sommige osmatische laxativa, kunnen de resorptie van oraal toegediende bisfosfonaten verslechteren. - Mogelijk zou het gelijktijdig gebruik van NSAID's en sommige bisfosfonaten leiden tot een toegenomen incidentie van gastro-intestinale en renale ongewenste effecten. - Zolendroninezuur wordt geëlimineerd via de nier. - Voorzichtigheid is geboden wanneer het product wordt toegediend samen met geneesmiddelen die een belangrijke invloed hebben op de nierfunctie (bv. aminoglycosiden of diuretica die dehydratie kunnen veroorzaken).
raloxifen	<p>Zeer vaak (> 10%):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vasodilatatie (warmte-opwellingen) - Griepachtige verschijnselen <p>Vaak (1-10%):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kuitkrampen - Perifeer oedeem <p>Zelden maar ernstig:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trombocytopenie - Arteriële of veneuze trombo-embolie 	<p>Contra-indicaties</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zwangerschap en borstvoeding - (Voorgeschiedenis van) veneuze trombo-embolie - Leverinsufficiëntie - Ernstige nierfunctiestoornissen - Onverklaarde uterusbloedingen - Endometriumkanker - Immobilisatie - Hormonale behandeling van borstkanker - Behandeling met systemische oestrogenen <p>Voorzorgen</p> <p>Calcium- en vitamine D-supplementen worden aanbevolen.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Vermoedelijk vermindering van het effect van vitamine K-antagonisten - Verminderde resorptie bij gebruik met colestyramine of andere anionenuitwisselaars.
strontiumranelaat	<p>Vaak (1-10%):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hoofdpijn - Diarree, misselijkheid - Eczeem <p>Zelden maar ernstig:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Veneuze trombo-embolie - Neurologische aandoeningen: bewustzijnsstoornissen, geheugenverlies, epileptische insulsten - Gevallen van ernstige overgevoeligheidssyndromen inclusief rash met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS): Transparante gele GENEESMIDDELEN BIJ OSTEOPOROSE – JULI 2008 geschatte incidentie 1 geval/40.000 patiëntjaren. 	<p>Contra-indicaties</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ernstige nierfunctiestoornissen - Verhoogd risico van veneuze trombo-embolie - Fenyketonurie - Zwangerschap en borstvoeding <p>Voorzorgen</p> <p>Calcium- en vitamine D-supplementen worden aanbevolen.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Gelijktijdige inname van voedsel, melk, calciumbevattende geneesmiddelen leidt tot een duidelijke vermindering van de resorptie van strontiumranelaat. - Gelijktijdige inname van aluminium- en magnesiumhydroxiden leidt tot een lichte vermindering van de resorptie van strontiumranelaat. - Vermindering van de resorptie van oraal ingenomen tetracyclines en chinolonen.

	Ongewenste effecten	Contra-indicaties / Voorzorgen	Interacties
teriparatide	<p>Zer vaak (> 10%): pijn in de extremiteiten</p> <p>Vaak (1-10%):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anemie - Hypercholesterolemie - Depressie, duizeligheid, hoofdpijn - Hartkloppingen, hypotensie - Dyspnoe, pijn op de borst, vermoeidheid, asthenie - Misselijkheid, braken, reflux - Toegenomen transpiratie, spierkramp <p>Zelden maar ernstig:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Allergische reacties - Hypercalcemie - Arthralgie, myalgie 	<p>Contra-indicaties</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ernstige nierfunctiestoornissen - Reeds bestaande hypercalcemie - Metabole botziekten andere dan primaire osteoporose (Paget, hyperparathyreose) - Onverklaarde verhoogde alkalische fosfatasen - Maligniteiten van het skelet, botmetastasen - Voorafgaande radiotherapie van het skelet - Zwangerschap en borstvoeding <p>Voorzorgen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Maximale totale behandelduur 18 maanden (na langdurige toediening werden bij de rat osteosarcomen vastgesteld). - Calcium- en vitamine D-supplementen worden aanbevolen. 	
Calcium	<ul style="list-style-type: none"> - Gastro-intestinale klachten, vooral obstipatie, bij hoge doses. 		<ul style="list-style-type: none"> - Verhoogd risico van hypercalcemie bij gelijktijdig gebruik van calcium met thiazidediuretica. - Verminderde resorptie van bisfosfonaten bij gelijktijdige inname van calcium (een interval van enkele uren laten).
vitamine D	<ul style="list-style-type: none"> - Gastro-intestinale verschijnselen, dorst, polyurie, stupor en weefselcalcificatie bij intoxicatie met vitamine D en derivaten: de aangegeven doses niet overschrijden. De kans op intoxicatie is groter met de vitamine D-analogen. - Overgevoelighedsreacties werden gerapporteerd. 	<p>Contra-indicaties</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypercalcemie <p>Voorzorgen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vooral bij behandeling met de vitamine D-analogen is controle van de calcemie aangewezen. - Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met nierinsufficiëntie, nierstenen of hartlijden. 	<ul style="list-style-type: none"> - Toegenomen risico van hypercalcemie bij gebruik met thiaziden of calcium. - Sommige anti-epileptica (carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne) kunnen de nood aan vitamine D verhogen. - Rifampicine en isoniazide kunnen het effect van vitamine D verlagen. - Glucocorticoïden kunnen het effect van vitamine D tegengaan.

De tabel beperkt zich tot de vaak voorkomende of ernstige ongewenste effecten en interacties van de producten met de indicatie 'behandeling van osteoporose bij patiënten met verhoogd fractuurrisico'. Voor uitgebreide lijsten wordt verwezen naar de wetenschappelijke bijsluiters en gespecialiseerde bronnen.

Bronnen: geneesmiddelenbijsluiters, Gecommuniteerd Geneesmiddelenrepertorium, Farmacotherapeutisch Kompas, Martindale.

7. Vergoedingsvoorwaarden van de geneesmiddelen gebruikt bij osteoporose









Postmenopauzale osteoporose			
alendroninezuur	compr. 10 mg dagelijks	Fosamax	Hfdst. IV (a priori), b Kleine verpakk. terugbetaald
		Alendronate EG	b
		Alendronate Sandoz	b
	compr. 70 mg wekelijks	Merck-Alendronate	b
		Fosamax	Hfdst. IV, b
		Alendronate Sandoz	b
		Alendronate EG	b
		Alendronate Teva	b
		Alendronate-Ratiopharm	b
		Beenos	b
Merck-Alendronate	b		
alendroninezuur + vit. D	compr. 70 mg + 70 µg wekelijks	Fosavance	Hfdst. IV, b
etidronaat	compr. 400 mg 14 co/3 m	Osteodidronel	Hfdst. IV, b
ibandroninezuur	sputamp ¹ 3 mg/3 ml - 1x/3 m	Bonviva	Hfdst. IV, b
	compr. 150 mg maandelijks	Bonviva	Hfdst. IV, b
	compr. 5 mg dagelijks	Actonel	Hfdst. IV, b
risedronaat	compr. 35 mg wekelijks	Actonel	Hfdst. IV, b
	flacon inf. - 5 mg/100 ml jaarlijks	Aclasta ¹	Hfdst. IV, b
raloxifen	compr. 60 mg dagelijks	Evista	Hfdst. IV, b Grote verpakk. terugbetaald
strontiumranelaat	gran. (zakjes) 2 g dagelijks	Protelos ²	Hfdst. IV, b Grote verpakk. terugbetaald
		Forsteo ³	Hfdst. IV, b
teriparatide	sputamp. s.c. 20 µg dagelijks		

Osteoporose bij de man			
alendroninezuur	compr. 10 mg dagelijks	Fosamax	Hfdst. IV, b Kleine verpakk. terugbetaald
		Merck-Alendronate	b
		Alendronate Sandoz	b
Glucocorticoïden-geïnduceerde osteoporose bij de vrouw			
alendroninezuur	compr. 10 mg dagelijks	Fosamax	Hfdst. IV, b Kleine verpakk. terugbetaald
		risedronaat	Actonel Hfdst. IV, b
Glucocorticoïden-geïnduceerde osteoporose			
alendroninezuur	compr. 10 mg dagelijks	Alendronate Sandoz	b







1. Bij contra-indicaties voor bisfosfonaten per os 2. Boven de 80 jaar 3. Ernstige osteoporose en extra voorwaarden

8. Prijsvergelijking voor de geneesmiddelen gebruikt bij osteoporose¹

Product ² / aanbevolen dosis ³	Merksnaam / verpakking ⁴ / sterkte	Publieksprijs voor 1 jaar behandeling ⁵	Remgeld voor 1 jaar behandeling voor gewoon verzekerden ⁵		
BISFOSFONATEN	10mg/dag	Alendronate EG	98 compr. à 10 mg	175	40
		Alendronate Sandoz	98 compr. à 10 mg	175	40
		Merck-Alendronate	98 compr. à 10 mg	175	40
		Fosamax	28 compr. à 10 mg	500	130
		Alendronate Sandoz	12 compr. à 70 mg	170	40
		Alendronate EG	12 compr. à 70 mg	175	40
	70 mg/week	Alendronate Teva	12 compr. à 70 mg	175	40
		Alendronate-Ratiopharm	12 compr. à 70 mg	180	40
		Beenos	12 compr. à 70 mg	180	40
		Merck-Alendronate	12 compr. à 70 mg	180	40
		Fosamax	12 compr. Wekelijks à 70 mg	430	60

alendroninezuur+vit. D 70 mg+70 µg/week	Fosavance	12 compr. à 70 mg+70 µg	
etidronaat	Osteodidronel	14 compr. à 400 mg	
ibandroninezuur 3 mg/3 maanden	Bonviva	1 spuitamp. à 3 mg/3 ml	
150 mg/maand	Bonviva	3 compr. à 150 mg	
risedronaat	Actonel	84 compr. à 5 mg	
5 mg/dag	Actonel	12 compr. Wekelijks à 35 mg	
35 mg/week	Actonel	12 compr. Wekelijks à 35 mg	
5 mg/jaar	Aclasta	1 flacon inf. à 5 mg/100 ml	

ANDERE

raloxifen	Evista	84 compr. à 60 mg	
60 mg/dag	Evista	84 compr. à 60 mg	
strontiumranelaat	Protelos	84 gran. (zakjes) à 2 g	
2 g/d	Protelos	84 gran. (zakjes) à 2 g	
teriparatide	Forsteo	28 spuitamp. s.c. à 20 µg/1 dosis	
20 µg/1 dag	Forsteo	28 spuitamp. s.c. à 20 µg/1 dosis	

PRIJS JAAR BEHANDELING:

Publieksprijs: € 5065

Remgeld: € 141



1. Ook calcium en vitamine D worden gebruikt in de aanpak van osteoporose en dienen steeds geassocieerd te worden aan andere osteoporosemiddelen. Gezien de grote diversiteit qua dosering, zijn de beschikbare preparaten moeilijk onderling vergelijkbaar en worden ze bijgevolg niet in deze prijstabel opgenomen.
2. Enkel producten met als indicatie 'behandeling van osteoporose bij patiënten met verhoogd risico van fractuur' in de bijsluiter.
3. Dosis zoals aanbevolen in het Gecommantarieerd Geneesmiddelenrepertorium 2008.
4. Enkel de grootste terugbetaalde verpakking. Details van de terugbetalingsvoorwaarden: zie tabel 24. Deze gegevens kunnen ook geraadpleegd worden via www.riziv.be en www.bcfi.be.
5. Bron prijzen: website BCFI (www.bcfi.be: prijzen 12 juni 2008)

Referenties

1. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2008;19:399-428.
2. MacLean C, Alexander A, Carter J, et al. Comparative Effectiveness of Treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. Comparative Effectiveness Review No. 12. (Prepared by Southern California/RAND Evidence-Based Practice center under contract No. 290-02-0003). Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. December 2007. Available at: www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm
3. Anonymous. Preventie en behandeling van postmenopauzale osteoporose. *Folia Pharmacotherapeutica* 2007;34:55-9. www.bcfi.be
4. Elders PJ, Leusinck GL, Graafmans WC et al. NHG-Standaard osteoporose. *Huisarts Wet* 2005;48:559-70. <http://nhg.artsennet.nl>
5. Kerremans AL. Medicamenteuze behandeling van osteoporose. *Geneesmiddelenbulletin* 2007;41:25-33. www.geneesmiddelenbulletin.nl
6. Center JR, Bliuc D, Nguyen TV, Eisman JA. Risk of subsequent fracture after low-trauma fracture in men and women. *JAMA* 2007;297:387-94.
7. Berry SD, Kiel DP. Absolute risk for subsequent fracture was similar in women and men. *ACP Journal Club* 2007;147:22. Comment on: 6. Center JR, Bliuc D, Nguyen TV, Eisman JA. Risk of subsequent fracture after low-trauma fracture in men and women. *JAMA* 2007;297:387-94.
8. Anonymous. Ostéodensitométrie chez les femmes ménopausées en bonne santé. Utile pour éviter des traitements inutiles. *La Revue Prescrire* 2007;27:516-21.
9. Mosekilde L, Vestergaard P, Langdahl B. Fracture prevention in postmenopausal women. *BMJ Clinical Evidence* [online] 2008 [cited march 20] www.clinicalevidence.bmj.com
10. Anonymous. Preventie en behandeling van postmenopauzale osteoporose. *Folia Pharmacotherapeutica* 2004;31:64-70.
11. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Osteoporose – tweede herziene richtlijn 2002. www.cbo.nl
12. Bonaiuti D, Shea B, Iovine R, Negrini S, Robinson V, Kemper HC, Wells G, Tugwell P, Cranney A. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 2. Art. No.: CD000333. DOI: 10.1002/14651858.CD000333.
13. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporosis Int* 2008;19:385-97.
14. Gillespie LD, Gillespie WJ, Robertson MC, Lamb SE, Cumming RG, Rowe BH. Interventions for preventing falls in elderly people. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4. Art. No.: CD000340. DOI: 10.1002/14651858.CD000340.
15. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370:657-66.

16. MacLean C, Newberry S, Maglione M, et al. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. *Ann Int Med* 2008;148:197-213.
17. Pince RL, Devine A, Dhaliwal SS, et al. Effects of calcium supplementation on clinical fracture and bone structure: results of a 5-year, double-blind, placebo-controlled trial in elderly women. *Arch Int Med* 2006;166:869-75.
18. Jamal SA. Calcium did not prevent fractures in elderly women. *Evid Based Med* 2006;11:149. Comment on: Prince RL, Devine A, Dhaliwal SS, et al. Effects of calcium supplementation on clinical fracture and bone structure: results of a 5-year, double-blind, placebo-controlled trial in elderly women. *Arch Int Med* 2006;166:869-75.
19. Boonen S, Lips P, Bouillon R, et al. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1415-23.
20. RECORD trial group. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1621-8.
21. Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *BMJ* 2008;336:262-6.
22. Anonymous. Postmenopauzale osteoporose: recente gegevens. *Folia Pharmacotherapeutica* 2008;35:55-7.
23. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell DL. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD000227. DOI: 10.1002/14651858.CD000227.pub2.
24. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:2257-64.
25. Clinical Knowledge Summaries. Osteoporosis – treatment (and prevention of fragility fractures), 2008. <http://cks.library.nhs.uk>
26. Richy F, Schacht E, Bruyere O, et al. Vitamin D analogs versus native vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis-related fractures: a comparative meta-analysis. *Calcif Tissue Int* 2005;76:176-86.
27. Anonymous. Primary vitamin D deficiency in adults. *Drug Ther Bull* 2006;44:25-9.
28. Johnell O. Review: vitamin D plus calcium, but not vitamin D alone, prevents osteoporotic fractures in older people. *Evid Based Med* 2006;11:13. Comment on: Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell DL. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD000227. DOI: 10.1002/14651858.CD000227.pub2.
29. Anonymous. Vitamine D et prévention des fractures. Pour certaines personnes âgées en institution. *La Revue Prescrire* 2006;26:764-5.

30. Boonen S, Vanderschueren D, Haentjens P, Lips P. Calcium and vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis - a clinical update. *J Int Med* 2006;259:539-52.
31. Haute Autorité de Santé. Comment prévenir les fractures dues à l'ostéoporose. Juillet 2006. www.has-sante.fr
32. Anonymous. Osteoporosetherapie mit Alendronat über das fünfte Jahr hinaus meist nicht wirksamer als Plazebo. *Arzneimittelbrief* 2007;41:19b.
33. Bailly C. Continuing alendronate for an additional 5 years maintained bone mineral density in postmenopausal women. *ACP Journal Club* 2007;146:64. Comment on: Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 2006;296:2927-38.
34. Michiels B, Vermeire E. Effect van alendronaat op botdensiteit: 10 jaar later. *Minerva* 2007;6:120-1. Comment on: Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 2006;296:2927-38.
35. Woo SB. Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Ann Int Med* 2006;144:753-61.
36. Rizzoli R, Burlet N, Cahall D et al. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. *Bone* 2008;42:841-7.
37. Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, Coyle D, Tugwell P. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD001155. DOI: 10.1002/14651858.CD001155.pub2.
38. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 2006;296:2927-38.
39. Michiels B. Alendronaat: tien jaar ervaring. *Minerva* 2004;3:145-7. Comment on: Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in post-menopausal women. *N Engl J Med* 2004;350:1189-99.
40. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in post-menopausal women. *N Engl J Med* 2004;350:1189-99.
41. Wells G, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, Coyle D, Tugwell P. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD004523. DOI: 10.1002/14651858.CD004523.pub3.
42. Ravn P, Clemmensen B, Riss BJ, et al. The effect on bone mass and bone markers of different doses of ibandronate: a new bisphosphonate for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled dose-finding study. *Bone* 1996;19:527-33.
43. Recker R, Stakkestad JA, Chesnut CH, et al. Insufficiently dosed intravenous ibandronate injections are associated with suboptimal antifracture efficacy in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2004;34:890-9.

44. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2002;346:653-61.
45. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809-22.
46. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007;357:1799-809.
47. Stevenson M, Jones ML, De Nigris E, et al. A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Health Technol Assess* 2005;9:1-160.
48. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434-41.
49. Gallagher JC, Genant HK, Crans GG, et al. Teriparatide reduces the fracture risk associated with increasing number and severity of osteoporotic fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1583-7.
50. O'Donnell S, Cranney A, Wells GA, Adachi JD, Reginster JY. Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD005326. DOI: 10.1002/14651858.CD005326.pub3.
51. Seeman E, Vellas B, Benhamou C et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and nonvertebral fractures in women eighty years of age and older. *J Bone Miner Res* 2006;21:1113-20.
52. Bijl D. Wat heeft 2005 ons gebracht? Nieuwe geneesmiddelen, ontwikkelingen en bijwerkingen. *Geneesmiddelenbulletin* 2008;42:5.
53. Chesnut CH, Silverman S, Andriano K. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the Prevent Recurrence Of Osteoporotic Fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000;109:267-76.
54. Hagenauer D, Robinson VA, Shea BJ, Tugwell P, Wells G. Fluoride for treating postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 4. Art. No.: CD002825. DOI: 10.1002/14651858.CD002825.
55. Belgisch Centrum voor Pharmacotherapeutische Informatie. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium 2008. www.bcfi.be
56. Anonymous. Hormonale substitutie: stand van zaken in 2003. *Folia Pharmacotherapeutica* 2003;30:82-9.
57. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-12.
58. Cockayne S, Adamson J, Lanham-New S, et al. Vitamin K and the prevention of fractures; systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166:1256-61.
59. Ebeling PR. Osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2008;358:1474-82.
60. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000;343:604-10.

61. Hoogervorst E. Testosterone supplementation did not prevent cognitive decline or increase bone mineral density in older men. *Evid Based Med* 2008;13:71. Comment on: Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJ, Nakhai Pour HR, et al. Effect of testosterone supplementation on functional mobility, cognition, and other parameters in older men: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:39-52.
62. Kanis JA, Stevenson M, McCloskey EV, Davis S, Lloyd-Jones M. Glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and cost–utility analysis. *Health Technol Assess* 2007;11(7). www.hta.ac.uk