

PREVENTIE EN BEHANDELING VAN POSTMENOPAUAZALE OSTEOPOROSE

Klassiek werd in de preventie en behandeling van postmenopauzale osteoporose hormonale substitutietherapie (HST) toegepast. Recente inzichten in de risico's van HST, en een herevaluatie van de risico-batenverhouding ervan, hebben doen besluiten dat bij de meeste vrouwen het voordeel van een langetermijnbehandeling met HST niet opweegt tegenover de risico's [zie ook Folia oktober 2003]. In dit artikel worden de andere geneesmiddelen besproken die worden voorgesteld voor preventie en behandeling van postmenopauzale osteoporose, o.a. calcium en vitamine D, de bisfosfonaten, raloxifen en calcitonine. Vooral met de bisfosfonaten alendronaat en risedronaat, en met raloxifen is er bij vrouwen met osteoporose goede evidentie van een gunstig effect op wervelfracturen, en met alendronaat en risedronaat ook van een effect op de niet-wervelfracturen; hun effect treedt vrij snel op (binnen het eerste jaar). De optimale duur van een behandeling is niet bekend.

Vanzelfsprekend is tijdige preventie van osteoporose belangrijk, o.a. door adequate inname van calcium en vitamine D, voldoende lichaamsbeweging, rookstop.

Inleiding

De Folia van oktober 2003 waren gewijd aan een evaluatie van de risico-batenverhouding van hormonale substitutietherapie (HST). In de Folia van maart 2004 werd aandacht besteed aan HST en andere middelen ter verlichting van menopauzale klachten.

De conclusie in de Folia van oktober 2003 in verband met de plaats van HST bij osteoporose was de volgende. „*Er is beperkte evidentie van een preventief effect van HST ten opzichte van osteoporose en fracturen, maar dit noodzaakt een langetermijnbehandeling, en het nut zal bij de meeste vrouwen niet opwegen tegen de risico's.*” Het advies van 3 december 2003 van het *Committee for Proprietary Medicinal Products* (CPMP), het wetenschappelijk adviesorgaan van het Europese Agentschap ter Beoordeling van Geneesmiddelen (*European Agency for the Evaluation of Medicinal Products* of EMEA), is dat bij vrouwen met risicofactoren voor osteoporose of met bestaande osteoporose, HST geen eerste keuze is voor de preventie van osteoporose of osteoporotische fracturen, en dat bij gezonde vrouwen zonder menopauzale klachten de risico-batenverhouding van HST ongunstig is (via <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/3306503en.pdf>, zie ook Goed om weten van 5 december 2003 op onze website www.bcfi.be).

Met de huidige kennis over de ongewenste effecten van HST zal bij vele vrouwen met osteoporose of met risico ervan, dus een alternatief worden

gezocht. Hieronder worden die middelen besproken. Uiteraard zijn in de preventie van osteoporose algemene maatregelen zoals rookstop, voldoende lichaamsbeweging, beperking van de alcoholinname en voldoende inname van calcium – zeker in de groeiperiode en na het dertigste levensjaar – en van vitamine D, belangrijk.

Diagnose

Na de menopauze treedt een versneld verlies van de botmassa op, wat bijdraagt tot een hoger risico van osteoporose bij vrouwen in vergelijking met hun mannelijke leeftijdsgenoten; bij de man is er eveneens botverlies met toenemende leeftijd, maar dit verlies verloopt steeds geleidelijk. Lage botmineraaldichtheid is, samen met hoge leeftijd en voorafbestaande fractuur, een onafhankelijke risicofactor voor het optreden van fracturen.

Klinisch blijkt de aanwezigheid van osteoporose uit het optreden van niet-traumatische of val-gerelateerde fracturen, vooral ter hoogte van heup, pols en wervels. Nochtans is het mogelijk om bij postmenopauzale vrouwen osteoporose te diagnosticeren vóór het optreden van de eerste fractuur, met name via een botmeting met dubbele fotonabsorptiometrie of „DXA”. Zoals bepaald door de Wereldgezondheidsorganisatie, is het DXA-criterium voor osteoporose een botmineraaldichtheid die minstens 2,5 standaarddeviaties lager is dan de gemiddelde waarde bij een jonge volwassene (T-score \leq - 2,5).

Evaluatie van de doeltreffendheid van geneesmiddelen bij osteoporose

In het verleden werd in vele studies de doeltreffendheid van een geneesmiddel bij osteoporose geëvalueerd op basis van het effect op de botmineraaldichtheid. Er is evenwel geen eenvoudige relatie tussen effect op de botmineraaldichtheid en effect op het fractuurrisico, en dit maakt dat geneesmiddelen niet kunnen vergeleken worden op basis van gegevens op botmineraaldichtheid. Aantonen van een daling van de fractuurincidentie is momenteel een voorwaarde voor het aanvaarden van een geneesmiddel voor de behandeling van osteoporose (*Note for guidance on postmenopausal osteoporosis in women*, EMEA, <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/055295en.pdf>).

Calcium en vitamine D

Adequate calciuminname is belangrijk. Indien onvoldoende calcium via de voeding wordt ingenomen, kan een calciumsupplement (0,5 à 1 g elementair calcium per dag) worden aanbevolen. Er moeten enkele uren verlopen tussen de inname van calcium en de inname van een bisfosfonaat gezien calcium de resorptie van het bisfosfonaat reduceert. Vitamine D-deficiëntie is vooral te vrezin bij ouderen die in een instelling verblijven, en hoogbejaarden in het algemeen. De richtlijnen zijn niet unaniem, maar er zijn toch argumenten die ervoor pleiten om zeker bij risicopersonen, naast calcium, ook extra vitamine D toe te dienen (ongeveer 800 IE per dag).

Calcium

Adequate calciuminname is belangrijk in de preventie en behandeling van osteoporose. Bij niet-zwangere volwassen personen wordt per dag 800 mg à 1,5 g elementair calcium aanbevolen; zo zou men bijvoorbeeld per dag 3 tot 4 glazen melk en 1 tot 2 sneetjes kaas kunnen aanraden (een glas melk kan worden vervangen door b.v. 1 potje yoghurt, 1 glas karnemelk of chocolademelk). Wanneer de dagelijkse behoeften niet worden gehaald via de voeding, kan een calciumsupplement worden aanbevolen, b.v. als calciumcarbonaat of calciumcitraat, waarbij in de meeste gevallen extra inname van 0,5 tot 1 g elementair calcium per dag zal volstaan. Vitamine D-deficiëntie vermindert de calciumresorptie, en dient desgevallend gecorrigeerd te worden (zie verder).

Calciumsupplementen kunnen gastro-intestinale stoornissen zoals constipatie veroorzaken. Ze zijn gecontra-indiceerd bij bestaan van hypercalcemie of uitgesproken hypercalciurie. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met nierfunctiestoornissen, sarcoïdose of antecedenten van nierstenen, en tijdens behandeling met calcitriol (omwille van het risico van hypercalcemie en hypercalciurie).

Men moet enkele uren laten tussen de inname van calcium en de inname van een bisfosfonaat gezien calcium de resorptie van bisfosfonaten reduceert.

[N.v.d.r.: calciumcarbonaat wordt best ingenomen tijdens of na de maaltijd omdat de biologische beschikbaarheid bevorderd wordt door maagzuur. Patiënten met achloorhydrie en mogelijk ook patiënten op protonpompinhibitoren krijgen best geen calciumcarbonaat, maar b.v. calciumcitraat, waarvan de resorptie onafhankelijk is van de maagpH. Indien met deze factoren wordt rekening gehouden, zijn de verschillen in biologische beschikbaarheid tussen de verschillende calciumzouten waarschijnlijk weinig belangrijk. Men raadt meestal aan de calciumsupplementen 's avonds in te nemen.]

Vitamine D

Vitamine D is belangrijk voor adequate calciumresorptie. Mensen met geringe blootstelling aan zonlicht (b.v. geïnstitutionaliseerde personen en hoogbejaarde personen in het algemeen) lopen risico op vitamine D-deficiëntie. In een Franse placebo-gecontroleerde studie bij oude vrouwen (gemiddeld 84 jaar oud) in een instelling, verminderde dagelijkse inname gedurende drie jaar van calcium (1,2 g) en vitamine D (800 I.E.) het risico van heupfractuur en andere niet-wervelfracturen; het gunstig effect was vanaf 18 maand behandeling duidelijk. Een Deense studie over een periode van 3 jaar bij ambulante bejaarden (> 66 jaar) toonde eveneens een gunstig effect van calcium (1 g p.d.) en vitamine D (400 I.E. p.d.) op de fractuurincidentie. Naast een effect op de botmineraaldichtheid, wordt voor vitamine D ook een direct effect op de spierkracht voorop gesteld: dit effect zou het valrisico verminderen, en op die manier mogelijk het fractuurrisico.

De beschikbare richtlijnen zijn niet unaniem in hun advies over vitamine D-suppletie bij ouderen. Er zijn toch argumenten (cfr. supra i.v.m. evidentie van effect op fractuurrisico, geringe kostprijs) om, zeker bij personen met risico van vitamine D deficiëntie, extra vitamine D-inname in een dosis van ongeveer 800 IE per dag aan te bevelen. [N.v.d.r.: als vitamine D wordt meestal colecalciferol (vitamine D₃) gebruikt; er is in geval van behouden nier- en leverfunctie, geen bewezen voordeel van de duurdere vitamine D-derivaten zoals calcitriol (1,25-dihydroxyvitamine D₃) en alfacalcidol (1- α -hydroxyvitamine D₃).]

Bisfosfonaten

Vooraf met alendronaat en risedronaat is er goede evidentie dat zij bij vrouwen met osteoporose de incidentie van wervelfracturen en niet-wervelfracturen verminderen. Hun effect treedt waarschijnlijk op binnen het eerste jaar. Gezien hun reeds geringe biologische beschikbaarheid nog verder afneemt onder invloed van voedsel, dienen de bisfosfonaten nuchter te worden ingenomen.

Bisfosfonaten zijn krachtige inhibitoren van de osteoclastische botresorptie. In de Belgische bijsluiters wordt voor een aantal bisfosfonaten preventie (alendronaat, risedronaat) en behandeling (alendronaat, etidronaat, risedronaat) van postmenopauzale osteoporose als indicatie vermeld. Gerandomiseerde studies tonen bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose (al dan niet met voorafbestaande fracturen), een reductie van de incidentie van wervelfracturen voor alendronaat, risedronaat en, in mindere mate, etidronaat, en een reductie van de incidentie van niet-wervelfracturen voor alendronaat en risedronaat, maar niet voor etidronaat; het meeste effect is te verwachten bij vrouwen met voorafbestaande fracturen. Het is niet bewezen dat deze middelen een effect hebben op de fractuurincidentie bij postmenopauzale vrouwen met normale botmineraaldichtheid, of bij postmenopauzale vrouwen met verlaagde botmineraaldichtheid maar met een T-score > 2,5 (d.i. osteopenie). Het effect van alendronaat en risedronaat op het fractuurrisico is waarschijnlijk reeds binnen het eerste jaar aanwezig. [N.v.d.r.: de effecten van alendronaat en risedronaat op het fractuurrisico lijken van dezelfde grootte-orde; vergelijkende studies ontbreken evenwel.]

De optimale behandelingsduur met bisfosfonaten is niet bekend, en gegevens over langetermijngebruik van deze middelen (> 5 jaar) zijn beperkt. Na stoppen van het bisfosfonaat treedt slechts geleidelijk een daling van de botmineraaldichtheid op. Recente gegevens over gebruik van alendronaat gedurende een periode van 10 jaar suggereren een aangehouden effect op de botmineraaldichtheid, en gegevens over de 5 jaar na stoppen van alendronaat tonen dat de botresorptie nog voor meer dan 50% was geïnhibeerd; de auteur van een bijbehorend editoriaal pleit evenwel voor meer gegevens op lange termijn over fractuurincidentie.

De biologische beschikbaarheid van de bisfosfonaten na orale toediening is laag, en neemt sterk af in aanwezigheid van voedsel (ook calcium verlaagt de resorptie van bisfosfonaten, cfr. supra). Ze dienen bijgevolg nuchter te worden ingenomen [n.v.d.r.: en dit enkel met water; men dient minstens 30 minuten te wachten alvorens te eten]. Met alendronaat zijn slokdarmulcera gerapporteerd, en correcte inname [n.v.d.r. met voldoende water, niet liggend, zie Folia mei 1997] is daarom belangrijk. Etidronaat wordt cyclisch [n.v.d.r.: gedurende 14 dagen om de 3 maand] toegediend gezien continu gebruik van hoge doses kan leiden tot stoornissen in de botmineralisatie.

Calcitonine

Met calcitonine, beschikbaar als zalmcalcitonine (synoniem salcatonine), zijn de gegevens over een effect op fractuurincidentie schaars. Salcatonine nasaal verminderde in één studie, die nadien werd bekritiseerd, de incidentie van wervelfracturen, maar een effect op niet-wervelfracturen kon niet worden aangetoond. De nasale toediening wordt beter verdragen dan de parenterale toediening.

Calcitonine is een endogene inhibitor van de botresorptie, en is beschikbaar als het synthetische zalmcalcitonine (synoniem salcatonine) voor parenterale of nasale toediening. Meerdere studies bij postmenopauzale vrouwen tonen een gunstig effect op de botdensiteit, maar de gegevens over een effect op de fractuurincidentie zijn schaars. In een studie over 5 jaar bij vrouwen met osteoporose, verminderde salcatonine nasaal (200 I.E. per dag) de incidentie van wervelfracturen maar niet van niet-wervelfracturen (PROOF-studie); 60% van de ingesloten patiënten werden evenwel niet tot het einde van de studie gevolgd, er werd geen effect gezien met de doses van 100 IE per dag en 400 IE per dag, en het effect op de botmineraaldichtheid was klein. In de beschikbare studies met salcatonine intramusculair of subcutaan kon geen daling van het fractuurrisico worden aangetoond. Wel werd met calcitonine een gunstig effect op de pijn bij wervelfracturen gezien.

Bij subcutane of intramusculaire toediening wordt salcatonine soms slecht verdragen (nausea, diarree, warmte-opwellingen). Dergelijke effecten treden nagenoeg niet op bij nasale toediening.

Raloxifen

Er is evidentie dat raloxifen bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose de incidentie van wervelfracturen vermindert. Het effect treedt op binnen het eerste jaar. Een effect op niet-wervelfracturen kon niet worden aangetoond. Raloxifen vermindert mogelijk het risico van oestrogeen-receptor-bevattend borstcarcinoom, maar dit vormt op zich geen indicatie.

Raloxifen is een selectieve oestrogenreceptormodulator [zie ook Folia mei 2000]. Door onderdrukking van de botresorptie remt raloxifen het postmenopauzale botverlies. In de MORE-studie (over een periode van 3 jaar) werd bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose een reductie van de incidentie van wervelfracturen gezien; er was geen effect op niet-wervelfracturen. Het effect van raloxifen op de wervelfracturen treedt op binnen het eerste jaar van behandeling [n.v.d.r.: het effect is van dezelfde grootte-orde als dat van de bisfosfonaten; vergelijkende studies ontbreken evenwel.]

Anderzijds dient vermeld dat de MORE-studie ook een daling van het risico van oestrogenreceptor-bevattend borstcarcinoom door raloxifen toonde [n.v.d.r.: preventie en behandeling van borstkanker als dusdanig vormen geen indicatie voor het gebruik van raloxifen]. Raloxifen verhoogt, zoals HST, het risico van trombo-embolie.

Tibolon

Tibolon is een synthetisch steroïd met progestagene, zwak oestrogene en zwak androgene eigenschappen. Met tibolon is een gunstig effect op de botminderaaldichtheid aangetoond, maar er is geen evidentie van een effect op de fractuurincidentie. Een recente studie, de *Million Women Study*, toont voor tibolon een verhoogd risico van borstkanker [zie Folia oktober 2003].

Varia

- *Parathyroidhormoon* stimuleert bij toegenomen endogene secretie of bij continue exogene toediening de botresorptie, terwijl bij intermitterende toediening de botaanmaak wordt gestimuleerd. *Recombinant parathyroid hormoon (1-34)* (synoniem *teriparatide*, niet beschikbaar in België) lijkt veelbelovend in termen van reductie van de incidentie van wervelfracturen en niet-wervelfracturen bij vrouwen met bestaande osteoporose.
- *Natriumfluoride* verhoogt de botmineraaldichtheid ter hoogte van de wervelkolom, maar dit resulteert niet in een consistent effect op de fractuurincidentie. Bij hogere doses is er een stijging van het risico van niet-wervelfracturen en van de gastro-intestinale ongewenste effecten, zonder effect op de incidentie van de wervelfracturen. [N.v.d.r.: het gebruik van fluor is geen keuze bij osteoporose.]
- Er is geen evidentie dat *fyto-oestrogenen* [zie Folia maart 2004] een effect hebben op de fractuurincidentie.
- *Thiaziden* zouden botverlies kunnen tegengaan, maar hun rol in de aanpak van osteoporose is niet bewezen.
- Toepassing van *strontiumranelaat* bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose wordt momenteel onderzocht; een recente klinische studie toonde een daling van het heroptreden van de wervelfracturen.

Specialiteitsnamen

Alendronaat: Fosamax

Etidronaat: Osteodidronel

Raloxifen: Evista

Risedronaat: Actonel

Teriparatide: Forsteo (geregistreerd in België, maar niet gecommercialiseerd)

Tibolon: Livial (preventie of behandeling van osteoporose wordt niet als indicatie vermeld in de bijsluiter)

Nota

De referenties zijn consulteerbaar op onze website, of kunnen aangevraagd worden via het correspondentie-adres.

VACCINATIE TEGEN INFLUENZA: WINTER 2004 - 2005

De samenstelling

De vaccins tegen influenza die beantwoorden aan de normen van de Wereldgezondheidsorganisatie voor de winter 2004-2005 zijn de gezuiverde “split”- of “subunit”-vaccins met volgende samenstelling:

A/New Caledonia/20/99 (H1N1)-like strain

A/Fujian/411/2002 (H3N2)-like strain

B/Shanghai/361/2002-like strain

De samenstelling van de vaccins is ten opzichte van vorig jaar gewijzigd. Zo bevatten ze nu de A/Fujian/411/2002 (H3N2)-like strain. Dit heeft te maken met het feit dat in het noordelijk halfmond de meeste gevallen van influenza in het griepseizoen 2003-2004, te wijten waren aan influenza A (H3N2)-virussen nauw verwant aan A/Fujian/411/2002. Het vaccin dat vorig griepseizoen beschikbaar was, bevatte geen A/Fujian/411/2002 (H3N2)-like strain, maar had wel een zekere beschermende kruisimmunitet tegen deze stam [zie ook “Goed om weten” van 23 oktober 2003 op onze website; nuttige website: <http://www.who.int/influenza>]