

PREVENTIE EN BEHANDELING VAN POSTMENOPAUAZALE OSTEOPOROSE

Dit artikel betreft de medicamenteuze aanpak van postmenopauzale osteoporose. Preventie van osteoporose begint reeds op jonge leeftijd, met o.a. voldoende lichaamsbeweging en voldoende inname van calcium. Dergelijke algemene maatregelen blijven ook belangrijk eens osteoporose is opgetreden. Het uiteindelijke doel van een behandeling van osteoporose, is breuken te voorkómen. De winst van een medicamenteuze behandeling in termen van vermindering van het fractuurrisico is het grootst bij ernstige osteoporose, zeker indien reeds vroeger fracturen zijn opgetreden. Vooral voor bepaalde bisfosfonaten, raloxifen, strontiumranelaat en teriparatide is er evidentie dat zij bij postmenopauzale vrouwen het risico van wervelfracturen verminderen; bepaalde bisfosfonaten, strontiumranelaat en teriparatide verminderen ook het risico van niet-wervelfracturen, maar de bewijsvoering is minder sterk en het effect minder uitgesproken.

In de Folia van augustus 2004 werd uitgebreid aandacht besteed aan de preventie en de behandeling van postmenopauzale osteoporose. Sindsdien verschenen een aantal nieuwe publicaties en was er de consensusvergadering “De doelmatige behandelingen voor de preventie van breuken ten gevolge van osteoporose” (26 mei 2005, juryrapport meegestuurd met de Folia van april 2006). In dit artikel wordt getracht de huidige plaats van de geneesmiddelen te situeren. Hormonale substitutie wordt hier niet besproken: gezien de risico's van langetermijnbehandeling, wordt hormonale substitutie ter preventie of ter behandeling van osteoporose niet meer aangeraden [zie ook Folia oktober 2003].

Osteoporose uit zich klinisch door het optreden van niet-traumatische of valgerelateerde fracturen, vooral ter hoogte van heup, pols en wervels. Nochtans is het mogelijk om osteoporose te diagnosticeren vóór het optreden van een fractuur, via een botmeting met dubbele fotonabsorptiometrie of “DXA”. Zoals bepaald door de Wereldgezondheidsorganisatie is het

DXA-criterium voor osteoporose een botmineraaldichtheid (BMD) die minstens 2,5 standaarddeviaties lager is dan de gemiddelde waarde bij jonge volwassen vrouwen ($T\text{-score} \leq -2,5$). Het uiteindelijke doel van een medicamenteuze behandeling ter preventie of behandeling van osteoporose, is het voorkómen van fracturen. Het blijft moeilijk om de geneesmiddelen die daarvoor worden voorgesteld onderling te vergelijken: studies met intermediaire eindpunten zoals BMD zijn in dit verband niet conclusief, en er zijn geen studies met fractuur als eindpunt.

Algemene maatregelen ter preventie

Voldoende lichaamsbeweging, beperken van alcoholinname, rookstop, voldoende inname van calcium en regelmatige blootstelling aan zonlicht (dit in verband met vitamine D, zie ook Folia februari 2007) helpen op jonge leeftijd een zo groot mogelijke piekbotmassa te bereiken, en deze piekbotmassa zolang mogelijk te behouden. Ook eens osteoporose is opgetreden, blijven deze maatregelen belangrijk.

Medicamenteuze aanpak van bestaande osteoporose

- De mogelijke winst van een medicamenteuze behandeling in termen van vermindering van het fractuurrisico, is vanzelfsprekend het grootst bij vrouwen met ernstige osteoporose, gezien zij het hoogste fractuurrisico hebben; dit is zeker zo indien zij reeds een fractuur hebben gehad.
- Een optimale behandelingsduur vooropstellen blijft moeilijk. Voor de meeste geneesmiddelen lijkt het, pragmatisch gezien, zinvol om na 5 jaar de indicatie kritisch te herzien, en te overwegen de behandeling enige tijd te stoppen; sommige experts menen dat voortzetten van de behandeling na 5 jaar in principe gewettigd is. Voor de bisfosfonaten is daarover recent informatie beschikbaar gekomen (zie verder). Voor teriparatide wordt de behandelingsduur beperkt. Vanzelfsprekend worden bij deficiënt dieet en onvoldoende blootstelling aan de zon extra calcium en vitamine D levenslang gegeven.

Calcium en vitamine D

- Calcium en vitamine D als enige maatregel. Voor calcium bedraagt voor preventie en behandeling van osteoporose de aanbevolen dagelijkse inname via de voeding 1 à 1,2 g per dag (bv. 4 zuivelconsumpties per dag). Er is onvoldoende evidentie om systematisch extra calcium en vitamine D aan te raden bij alle postmenopauzale vrouwen; extra inname kan bv. wel zinvol zijn bij vrouwen met onvoldoende calcium in het dieet of onvoldoende blootstelling aan zonlicht. Extra inname lijkt ook aangewezen bij personen in een instelling (ongeacht hun leeftijd, voor zover ze weinig buiten komen) en 75-plussers in het algemeen. De aanbevolen doses bedragen

per dag 0,5 à 1 g elementair calcium, en 800 IE vitamine D.

- Calcium en vitamine D als begeleidende maatregel, samen met andere osteoporosemedicatie.

In studies met geneesmiddelen ter preventie of behandeling van osteoporose werd calcium, en meestal ook vitamine D, systematisch toegediend, zowel in de behandelde groepen als in de placebogroepen. Of calcium en vitamine D inderdaad het effect van de andere geneesmiddelen versterken, is niet geweten maar de experts menen dat toedienen ervan samen met de andere medicatie gewettigd is. De aanbevolen dagdoses zijn daarbij identisch aan deze gebruikt wanneer vitamine D en calcium als enige medicatie worden gegeven, namelijk 0,5 à 1 g elementair calcium, en 800 IE vitamine D.

Bisfosfonaten

- Osteoporose wordt voor volgende bisfosfonaten als indicatie vermeld in de Belgische bijsluiter [situatie op 1 juli 2007].
 - “Preventie van postmenopauzale osteoporose bij vrouwen met risicofactoren”: alendronaat (Fosamax® compr. dagelijks), risedronaat (Actonel® compr. dagelijks).
 - “Behandeling van postmenopauzale osteoporose”: alendronaat (Fosamax® compr. dagelijks en compr. wekelijks, Alendronate Teva® compr. wekelijks), etidronaat (Osteodidronel® compr. voor cyclisch gebruik), ibandroninezuur (compr. dagelijks - niet gecommercialiseerd in België - en compr. maandelijks, spuitamp. voor driemaandelijks i.v. inspuiting), risedronaat (Actonel® compr. dagelijks en compr. wekelijks).Voor de specialiteiten op basis van clodronaat (Bonefos®), pamidronaat (Aredia®, Pamidrin®),

Pamidronaat Mayne®, Pamidronate Merck®, tiludronaat (Skelid®) en zoledroninezuur (Aclasta®, Zometa®) wordt osteoporose niet als indicatie vermeld in de bijsluiter.

- Wat is het effect van de bisfosfonaten op het fractuurrisico?

- Voor *wervelfracturen* is met alendronaat, ibandroninezuur en risedronaat, dagelijks toegediend, een daling van het risico aangetoond; bij vrouwen met osteoporose en antecedenten van wervelfractuur (dus vrouwen met het hoogste fractuurrisico) worden in studies over een periode van 3 jaar *Numbers Needed to Treat* (NNT's) gevonden van 16 à 20, d.w.z. dat 16 à 20 vrouwen gedurende drie jaar moesten behandeld worden om bij één vrouw een wervelfractuur te voorkómen. Voor etidronaat is de evidentie zeer beperkt.
- Voor *niet-wervelfracturen* (met inbegrip van heupfracturen) is het moeilijker een conclusie te trekken: daling van het risico is slechts aangetoond bij hoogrisicovrouwen (bv. vrouwen ouder dan 70 jaar met voorafbestaande wervelfractuur en lage botmassa), de NNT's zijn hoger dan voor wervelfracturen, en de bewijsvoering verschilt voor de verschillende bisfosfonaten (sterkst voor alendronaat en risedronaat, beperkter voor ibandroninezuur, afwezig voor etidronaat).
- Het effect van de bisfosfonaten op het fractuurrisico treedt waarschijnlijk op binnen het eerste jaar.
- Er is evidentie dat bij intermitterende toediening van de bisfosfonaten (wekelijks, maandelijks, driemaandelijks: cfr. supra) de BMD even sterk wordt beïnvloed als bij dagelijkse toediening, maar studies over een effect op het fractuurrisico zijn niet beschikbaar: experts

menen dat er een gunstig effect is. De resultaten van een recente dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie, uitgevoerd over een periode van 3 jaar bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose of antecedenten van wervelfractuur, leveren evidentie van een gunstig effect op het fractuurrisico (wervel en heup) voor zoledroninezuur, eenmaal per jaar toegediend via intraveneus infuus; wel werd in de zoledroninezuurgroep frequenter voorkamerfibrillatie vastgesteld dan in de placebogroep: dit was een onverwachte bevinding.

- In de Folia van augustus 2004 werd voor etidronaat gewezen op de noodzaak van cyclische toediening gezien continu gebruik van hoge doses kan leiden tot stoornissen in de botmineralisatie, met mogelijk fracturen. In het juryrapport van de consensusvergadering wordt, gezien deze effecten, etidronaat niet aanbevolen bij osteoporose.
- Recent zijn in de FLEX-studie gegevens over 10 jaar beschikbaar gekomen. Bij gebruik van alendronaat gedurende 10 jaar blijft de BMD gunstig beïnvloed; bij gebruik gedurende slechts 5 jaar, was 5 jaar na stoppen de BMD nog steeds hoger dan vóór starten van alendronaat. Over het effect op fracturen na stoppen van de behandeling kan de studie echter geen uitspraak doen. De optimale behandelingsduur blijft onduidelijk.
- Recent kwam een vaste associatie "alendronaat 70mg + colecalciferol 2.800IE" (Fosavance® compr. wekelijks) voor behandeling van postmenopauzale osteoporose beschikbaar. Men twijfelt over het nut van een dosis vitamine D van 2.800 IE per week: dit is immers lager dan de 800 IE per dag die gebruikelijk worden aanbevolen, en daarenboven kan, door vitamine D te as-

sociëren aan alendronaat, vergeten worden dat het belangrijk is ook calcium te geven.

- Gezien het risico van slokdarmletsels na orale inname, moeten de orale vormen van de bisfosfonaten met voldoende water en rechtop ingenomen worden. Men moet, voor een optimale resorptie, minstens 30 minuten wachten vooraleer voedsel, een andere drank of een ander geneesmiddel (met inbegrip van calcium) wordt ingenomen.

Raloxifen

De boodschap in de Folia van augustus 2004 blijft waar: raloxifen (Evista®) vermindert bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose de incidentie van wervelfracturen (NNT van 21 à 29 na 3 jaar), en dit effect treedt op binnen het eerste jaar; er is geen evidentie voor een effect op niet-wervelfracturen. Raloxifen vermindert het risico van hormoonreceptor-positief borstcarcinoom maar dit vormt op zich geen indicatie; er is anderzijds een toename van het risico van veneuze trombo-embolie.

Strontiumranelaat

Met strontiumranelaat (Protelos®) is er uit twee studies bij vrouwen met osteoporose behandeld gedurende 3 jaar, evidentie van een daling van het risico van wervelfractuur (NNT van 9 à 13 na 3 jaar) en van het risico van niet-wervelfracturen (NNT van 59 na 3 jaar); een gunstig effect op heupfracturen werd in één van de studies aangetoond bij een subgroep van hoogrisicovrouwen (≥ 74 jaar met T-score ter hoogte van de femurhals ≤ -3 ; NNT van 50 na 3 jaar). Er is een suggestie, maar geen bewijs van een verhoogd risico van veneuze trombo-embolie. De opname van strontiumranelaat wordt beïnvloed door voedsel (met inbegrip van

calcium) en men raadt aan het 's avonds in te nemen, minstens 2 uur na de maaltijd.

Teriparatide

De plaats van teriparatide (Forsteo®), het recombinant 1-34 parathyroïd hormoon, is niet duidelijk. Er is bij vrouwen met osteoporose evidentie van een gunstig effect op wervelfracturen (NNT van 11 na 21 maand) en niet-wervelfracturen (maar niet op heupfracturen) (NNT van 33 na 3 jaar). De behandelingsduur wordt beperkt tot 18 maand omwille van de geziene toxiciteit op lange termijn bij ratten. Teriparatide dient dagelijks subcutaan te worden toegediend, en de behandeling is duur.

Calcitonine

De boodschap in de Folia van augustus 2004 blijft waar: calcitonine (beschikbaar als zalmcalcitonine, synoniem salcatonine: Calsynar®, Miacalcic®, Steocalcin®) is geen eerste keuze: voor nasale toediening is er beperkte evidentie van een effect op de wervelfracturen, maar er is geen evidentie van een effect op niet-wervelfracturen. [N.v.d.r.: voor de neussprays wordt behandeling van postmenopauzale osteoporose als indicatie vermeld in de bijsluiter.]

Tibolon

Tibolon (Livial®) heeft geen plaats in de aanpak van osteoporose [deze indicatie wordt ook niet vermeld in de Belgische bijsluiter; zie Folia september 2003 en september 2005].

Natriumfluoride

De boodschap in de Folia van augustus 2004 blijft waar: natriumfluoride heeft geen plaats in de aanpak van osteoporose.

Nota

- Voor de terugbetalingscategorie en de terugbetalingsvoorwaarden zoals ze zijn vastgelegd door het RIZIV, verwijzen we naar onze website: klikken op het symbool  of  naast de terugbetalingcategorie.
- Over de problematiek en de behandeling van osteoporose bij de man is veel minder onderzoek gedaan. Er zijn aanwijzingen dat alendronaat bij mannen met osteoporose het risico van wervelfractuur vermindert. Voor alendronaat (Fosamax® compr. dagelijks) wordt behandeling van osteoporose bij de man als indicatie vermeld in de bijsluiter.
- In de Folia van januari 2006 werd aandacht besteed aan het risico van kaakbeen necrose door bisfosfonaten, een ongewenst effect dat hoofdzakelijk gezien is bij gebruik langs intraveneuze weg van hoge doses in het kader van kankerbehandeling. In een aantal recente publicaties wordt aandacht besteed aan de gegevens

- over kaakbeen necrose met de bisfosfonaten bij gebruik bij osteoporose [*Ann Intern Med* 2006;144:753-61 en 145:791-2; *New Engl J Med* 2006;355:2278-81; *Brit Med J* 2006;333:982-3 en 333:1122-3]. In de klinische studies met bisfosfonaten (oraal of i.v.) bij patiënten met osteoporose werd kaakbeen necrose niet gerapporteerd. Daarbij dient opgemerkt dat in deze studies osteonecrose geen primair eindpunt was en dat ze niet toelaten om zeldzame ongewenste effecten te detecteren; daarenboven zijn gegevens over langetermijengebruik (meer dan 5 à 10 jaar) zeer beperkt. Er zijn wel sporadisch case-reports van kaakbeen necrose door bisfosfonaten bij osteoporose gepubliceerd. In elk geval is het risico van osteonecrose met bisfosfonaten bij gebruik bij osteoporose veel lager dan bij gebruik bij kanker.
- De referenties bij dit artikel zijn te vinden op onze website.