

## POSTMENOPAUAZALE OSTEOPOROSE: RECENTE GEGEVENS

In dit artikel wordt aandacht besteed aan recente gegevens over geneesmiddelen bij postmenopauzale osteoporose: mogelijke toename door calciumsupplementen van het cardiovasculaire risico, de registratie van een specialiteit op basis van zoledroninezuur voor intraveneuze toediening eenmaal per jaar, en het mogelijke risico van voorkamerfibrillatie door bisfosfonaten. De gegevens over de vermoedelijke ongewenste effecten zijn een signaal tot voorzichtigheid, maar wijzigen de aanpak van osteoporose niet [zie Folia juli 2007].

Op basis van recente publicaties worden in dit artikel enkele aanvullingen gegeven bij het artikel in de Folia van juli 2007 over preventie en behandeling van postmenopauzale osteoporose. Voor een algemeen overzicht rond de aanpak van osteoporose, verwijzen we naar de Transparantiefiche "Geneesmiddelen bij osteoporose" die met dit nummer van de Folia wordt meegeesturd.

### Calcium en cardiovasculair risico

Er zijn suggesties dat inname van calcium het cardiovasculaire risico zou verhogen. Extra inname van calcium (gemiddeld 1 g per dag) en/of vitamine D (800 IE per dag) wordt aanbevolen bij vrouwen met onvoldoende calcium in het dieet of onvoldoende blootstelling aan zonlicht, in het bijzonder vrouwen die in een instelling verblijven en vrouwen ouder dan 75 jaar in het algemeen, en vrouwen met donkere huidskleur, zeker als ze gesluierd zijn. Calcium- en vitamine D-supplementen zijn ook aangewezen in associatie met andere geneesmiddelen gebruikt bij osteoporose. Wat het effect van calcium op het cardiovasculaire risico betreft, is op basis van observationele studies gesuggereerd dat calciumsupplementen een protectief effect zouden hebben tegen het optreden van cardiovasculaire aandoeningen. In een

recente gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie bij 1.500 postmenopauzale vrouwen (gemiddelde leeftijd van 70 jaar) in goede gezondheid werd daarentegen bij de vrouwen die per dag 1 g calcium kregen, een ongunstig effect op het optreden van myocardinfarct, cerebrovasculair accident en plotse dood gezien ten opzichte van de vrouwen die placebo kregen: één bijkomend myocardinfarct werd gezien voor 44 vrouwen die gedurende 5 jaar werden behandeld met calcium (*Number Needed to Harm* of NNH van 44), één bijkomend cerebrovasculair accident voor 56 vrouwen die gedurende 5 jaar werden behandeld met calcium (NNH van 56). Het gaat hier evenwel om secundaire eindpunten in een studie die niet als primair doel had cardiovasculaire risico's te evalueren. Daarenboven bleek na validatie van de cardiovasculaire accidenten en correctie voor de onderrapportering het verschil tussen de twee groepen statistisch gezien niet meer significant. Ook werd in andere grootschalige gerandomiseerde studies, zoals de *Women's Health Initiative*, geen toename van het cardiovasculaire risico door calciumsupplementen gezien. Deze studie laat dus niet toe conclusies te trekken, en verandert uiteindelijk niets aan de aanbeveling in verband met calciumsupplementen bij postmenopauzale vrouwen.

## Bisfosfonaten

Recent werd de specialiteit op basis van zoledroninezuur Aclasta® goedgekeurd voor toediening eenmaal per jaar (5 mg) via intraveneus infuus voor “de behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen met een verhoogd risico op fracturen” [een tussenkomst van het RIZIV is in deze indicatie onder bepaalde voorwaarden voorzien sinds 1 juli 2008 (categorie b, hoofdstuk IV); voor de andere specialiteit op basis van zoledroninezuur, Zometa®, wordt deze indicatie niet vermeld in de bijsluiter, situatie op 1 juni 2008]. De erkenning van deze indicatie is gesteund op de resultaten van twee gerandomiseerde dubbelblinde placebo-gecontroleerde studies waarin een gunstig effect werd aangetoond van jaarlijkse intraveneuze toediening van zoledroninezuur op het fractuurrisico.

- De *HORIZON pivotal fracture trial* bij vrouwen met osteoporose en/of antecedenten van wervelfractuur, toonde na een periode van 3 jaar een statistisch significante daling van het risico van symptomatische wervelfractuur (*Number Needed to Treat* of NNT van 47, d.w.z. dat 47 vrouwen gedurende 3 jaar dienden te worden behandeld met zoledroninezuur om ten opzichte van placebo één bijkomende symptomatische wervelfractuur te voorkómen), heupfractuur (NNT van 91) en andere fracturen.
- De *HORIZON recurrent fracture trial* bij vrouwen met antecedenten van chirurgie omwille van heupfractuur in de 3 maanden vóór starten van de studie, toonde na een periode van 1,9 jaar een statistisch significante daling van het risico van symptomatische wervelfractuur (NNT van 47), heupfractuur (NNT van 66) en van de mortaliteit (NNT van 27).

Bij gebrek aan vergelijkende studies is het moeilijk de plaats van zoledroninezuur ten opzichte van de andere bisfosfonaten (oraal of intraveneus) in de aanpak van osteoporose exact te situeren. Toediening van zoledroninezuur eenmaal per jaar kan de therapietrouw verbeteren.

De meest frequent gerapporteerde ongewenste effecten in de HORIZON-studies waren infuusreacties, meestal bij het eerste infuus, en gekenmerkt door koorts, hoofdpijn, spierpijn en gewrichtspijn.

De HORIZON-studies gaven geen evidentie van een verhoogd risico van kaakbeenecrose. Deze studies laten echter niet toe om zeldzame ongewenste effecten te detecteren. Hoewel kaakbeenecrose vooral is gezien bij kankerpatiënten behandeld met zoledroninezuur en/of pamidronaat in doses die veel hoger zijn dan gebruikt bij osteoporose, blijft ook in het kader van behandeling van osteoporose waakzaamheid geboden, en is het starten van een behandeling met bisfosfonaten een goede gelegenheid om voorafgaand aandacht te besteden aan de mond- en tandverzorging. Behandeling met bisfosfonaten in het kader van osteoporose mag evenwel geen reden zijn om een courante tandheelkundige behandeling niet uit te voeren, en het kort (enkele dagen of weken) onderbreken van de behandeling heeft geen zin gezien de lange retentietijd van bisfosfonaten in het skelet [zie ook Folia januari 2006].

In één van de HORIZON-studies, de *HORIZON pivotal fracture trial*, was “ernstige” voorkamerfibrillatie (zonder verduidelijking van het begrip “ernstig”) frequenter in de behandelde groep dan in de placebogroep (1,3% versus 0,5%); deze trad meestal meer dan een maand na

de infusie op. Een toename van het risico van voorkamerfibrillatie was reeds gesuggereerd voor alendroninezuur (toegeediend per os). Anderzijds toonde een recent patiënt-controle onderzoek geen verhoging van het risico van voorkamerfibrillatie of flutter voor alendroninezuur en etidroninezuur per os. Volgens de auteur van het editoriaal bij deze studie blijft het risico van voorkamerfibrillatie door bisfosfonaten, althans bij orale toediening, gering, en weegt het mogelijke risico niet op tegen het nut van deze geneesmiddelen in de preventie van osteoporotische fracturen; de gegevens over voorkamerfibrillatie bij intraveneuze toediening nopen tot voorzichtigheid en dienen verder te worden onderzocht.

### **Besluit**

Deze recente gegevens veranderen niets aan de aanbevelingen rond de aanpak van osteoporose, zoals gedetailleerd in de Folia van juli 2007 en de Transparantiefiche "Geneesmiddelen bij osteoporose". De geneesmiddelen vormen slechts één aspect van de multifactoriële aanpak (preventie en behandeling) van fracturen. Andere risicofactoren voor fracturen zoals inname van geneesmiddelen met sedatief effect, orthostatische hypotensie, visusstoornissen, gehoorstoornissen, neurologische problemen, leeftijdsgebonden spierzwakte, en omgevingsfactoren moeten eveneens in overweging worden genomen. De winst van een medicamenteuze behandeling in termen van vermindering van het fractuurrisico is in ieder geval het grootst bij ernstige osteoporose, bv. in geval van antecedenten van fracturen.

### **Nota**

- Recent is het voedings-supplement Calx-Plus® beschikbaar gekomen, met per tablet 600 mg calcium, 300 IE vitamine D en 65 µg vitamine K (fytomenadion). Het product wordt voorgesteld "bij een verhoogde calciumbehoefte in verband met de menopauze of tijdens de groei". Het nut van vitamine K-suppletie in het kader van bv. osteoporosepreventie is op dit ogenblik niet afdoende bewezen, en routinematige suppletie wordt op dit ogenblik niet aanbevolen [o.a. *Arch Intern Med* 2006;166:1256-61]. Daarenboven ontving het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking recent melding van gestoorde coagulatie testen (verminderde anticoagulatie) na starten van Calx-Plus® bij een bejaarde dame die reeds lang behandeld werd met de vitamine K-antagonist acenocoumarol (Sintrom®).
- De referenties bij dit artikel zijn te vinden op onze website.