

Welke geneesmiddelen kiezen voor de preventie van osteoporotische fracturen?

Klinische vraag

Wat zijn de relatieve voor- en nadelen van de verschillende geneesmiddelen in de preventie van osteoporotische fracturen bij mannen en vrouwen?

Duiding

B. Michiels

Bespreking van

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 Intern Med* 2008;148:197-213.

Achtergrond

Voor de behandeling van osteoporose zijn verschillende geneesmiddelen beschikbaar. Een onderlinge vergelijking van enerzijds hun effectiviteit op het vlak van reductie van fractuurrisico en anderzijds hun ongewenste effecten is nog maar in beperkte mate gebeurd. In Minerva verschenen reeds kritische besprekingen van verschillende producten zoals alendronaat¹, risedronaat², zoledroninezuur³, raloxifen⁴, PTH⁵, calcitonine⁶, calcium en vitamine D^{7,8}.

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

MEDLINE (1966 - 2007), andere databanken/websites: ACP Journal Club, Cochrane CDSR en CENTRAL, NICE, HTA, FDA, farmaceutische firma's, referentielijsten van artikels.

Geselecteerde studies

- alleen Engelstalige publicaties
- uitkomstmeting: meta-analyses of RCT's met gegevens over reductie van het fractuurrisico bij osteoporose
- ongewenste effecten: systematische reviews, RCT's en grote (n > 1000) case-control- of cohortstudies
- drie niveau's van bewijskracht: goed, matig en zwak
- 1835 gevonden artikels, waarvan 100 (24 meta-analyses, 76 aanvullende RCT's) geïncludeerd voor de effectmeting en 493 studies voor de beoordeling van ongewenste effecten.

Bestudeerde populatie

- verdeeld o.b.v. fractuurrisico: hoog, intermediair en laag
- risico in functie van botdensiteit en leeftijd
- geschat risico van fractuur tijdens het leven: respectievelijk 33%, 21% en <10%
- geen andere algemene karakteristieken beschreven.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: aantal deelnemers met minstens één fractuur (vertebraal, niet-vertebraal, heup)
- ongewenste effecten.

Resultaten

- effectiviteit versus placebo (hoog fractuurrisico, vrouwen): alendronaat, risedronaat en oestrogenen verminderen (met een goed niveau van bewijskracht) significant het fractuurrisico (vertebrale, niet-vertebrale en heup) (tabel met alle resultaten: zie website)
- vergelijking binnen en tussen de geneesmiddelenklassen: geen bewijs van een verschil.

- effectiviteit bij een laagrisicopopulatie: alleen met raloxifen (één meta-analyse) een risicoreductie voor vertebrale fracturen (RR 0,53; 95% BI van 0,35 tot 0,79).
- effectiviteit bij mannen: beperkt bewijs (slechts enkele studies) voor een gunstig effect van risedronaat op heupfracturen, van calcitonine op wervelfracturen, van teriparatide (PTH) op het totale aantal fracturen.
- effectiviteit in geval van verhoogd valrisico:
 - zoledroninezuur: verlaagt het risico van vertebrale en niet-vertebrale fracturen bij patiënten met een heupfractuur
 - risedronaat: verlaagt het risico van niet-vertebrale fracturen en heupfracturen bij Alzheimerpatiënten
 - alendronaat: verlaagt het risico van heupfracturen bij Parkinsonpatiënten
 - vitamine D: verlaagt het risico van heupfracturen bij CVA en hemiparese.
- effectiviteit bij langdurig gebruik van corticosteroiden:
 - gunstig effect van risedronaat en alendronaat op wervelfracturen
 - geen effect van etidronaat versus placebo noch versus calcium; geen effect van pamidronaat versus calcium; geen effect van calcitonine.
- ongewenste effecten:
 - cardiovasculair: VKF in één studie met zoledroninezuur, CVA en trombo-embolie bij oestrogenen alleen of gecombineerd met progestagenen, longembool en trombo-embolie bij raloxifen
 - gastro-intestinaal: van lichtere oesofagusirritatie tot ulcera van de oesofagus al of niet met perforatie en bloeding: alle bisfosfonaten behalve zoledroninezuur
 - kanker: oestrogeen/progestageen verhogen de kans op borstkanker en verlagen de kans op colonkanker
 - osteonecrose: enkele gevallen beschreven bij intraveneuze toediening van hoge doses alendronaat, pamidronaat of zoledroninezuur.

Besluit van de auteurs

Er bestaat goede evidentie dat verschillende producten een gunstig preventief effect hebben op osteoporotische fracturen. De gegevens zijn echter ontoereikend om de relatieve doeltreffendheid en veiligheid van de producten onderling te bepalen.

Financiering: Agency for Healthcare Research and Quality

Belangenvermenging: vermeld voor één van de auteurs

1. Michiels B. Alendronaat: tien jaar ervaring. *Minerva* 2004;3(9):145-7.
2. Lemiengre M, van Driel M. Voorkomt risedronaat fracturen bij vrouwen met wervelfracturen? *Minerva* 2001;30(2):72-6.
3. Michiels B. Zoledroninezuur bij postmenopauzale osteoporose. *Minerva* 2007;6(8):122-3.

4. Vermeire E. Verlaagt raloxifen bij vrouwen met osteoporose het risico op borstkanker? *Minerva* 2006;5(4):59-61.
5. Vermeire E. Voorkomt parathyroidhormoon osteoporotische fracturen? *Minerva* 2002;1(10):42-3.

Methodologische beschouwingen

Dit is een ambitieus opgezette systematische review waarbij de auteurs het preventieve effect onderzoeken van een grote groep geneesmiddelen op osteoporotische fracturen. Af en toe worden de resultaten gepoold. Het aantal studies met reductie van het fractuurrisico als primaire uitkomst is eerder beperkt. Veel studies kampen met een probleem van **power** omdat het initiële fractuurrisico te hoog was ingeschat. De onderzoekers baseerden zich op reeds bestaande meta-analyses en beperkten zich tot het zoeken naar RCT's, die niet opgenomen zijn in deze meta-analyses. Het is mogelijk dat deze werkwijze de tekortkomingen uitvergroot van vroegere meta-analyses. De auteurs beoordelen de kwaliteit, maar vermelden niets over heterogeniteit of **publicatiebias**. De beperking tot Engelstalige publicaties kan bias veroorzaken. Behandelingsduur, therapietrouw en duur van follow-up van de beschreven meta-analyses en RCT's zijn nergens in rekening gebracht. De auteurs vermelden in hun discussie wel de grote heterogeniteit van de geïncludeerde studies. Bij de pooling van de resultaten zijn verschillende doses van eenzelfde product opgenomen. De onderzoekspopulatie is verdeeld in drie groepen al naargelang het risico, maar wegens gebrek aan informatie gebeurde dit niet voor alle oorspronkelijke studies. Deze opsplitsing vinden we dan ook niet duidelijk terug bij de beschrijving van de resultaten. De karakteristieken van de onderzochte populaties zoals leeftijd, geslacht, ras, gewicht en roken zijn niet beschikbaar.

Bespreking van de resultaten

Vanwege deze methodologische tekortkomingen kunnen we uit deze studie slechts zeer algemene besluiten trekken. Het best onderbouwd is de preventie van wervelfracturen bij vrouwen met een hoog risico (bepaald op basis van botdensitometrie T-score $\leq -2,5$ SD), al dan niet met reeds bestaande wervelfracturen. Alendronaat, risedronaat, zoledroninezuur en oestrogenen (al dan niet in combinatie met progestagenen) zijn effectief (met een goed niveau van bewijskracht) voor de vermindering van het risico van vertebrale en niet-vertebrale fracturen. Uit de beperkte head-to-headstudies blijkt dat er geen enkel geneesmiddel superieur is aan het andere. Raloxifen (SERM) heeft alleen een gunstig effect op wervelfracturen. Calcium en vitamine D zijn een verhaal apart met tegenstrijdige resultaten afhankelijk van de dosis, de farmacologische vorm en de therapietrouw. In alle studies met bisfosfonaten, SERM's

en hormonen namen de patiënten calcium en vitamine D, conform aan de informatie in de bijsluiter.

In de verschillende effectstudies was de registratie van ongewenste effecten zeer heterogeen en onvolledig. Deze systematische review maakt geen balans op van de voor- en nadelen van de verschillende geneesmiddelen. Clinical Evidence⁹ doet dit wel en geeft aan dat alendronaat, PTH en risedronaat duidelijk een meerwaarde hebben in de preventie van vertebrale en niet-vertebrale fracturen bij postmenopauzale vrouwen. Verder wordt vermeld dat er mogelijk een meerwaarde is vooral op vertebrale fracturen met calcitonine, strontiumrelanaat (niet besproken in deze review), clodronaat (niet besproken), etidronaat, heupbeschermers (niet besproken), ibandroninezuur, pamidronaat, calcium plus vitamine D en vitamine D-derivaten (alfacalcidol of calcitriol). Bij het afwegen van voor- en nadelen heeft raloxifen geen meerwaarde. Calcium en vitamine D alleen zijn onvoldoende effectief. Minerva besprak eerder een meta-analyse (2007)⁸ waarbij calcium 1 200 mg per dag de fractuurincidentie verminderde bij vrouwen boven de 50 jaar. Oestrogenen al dan niet in combinatie met progestagenen zijn effectief, maar eerder nadelig (verhoging van het borstkankerrisico en van het cardiovasculaire risico).

Voor de groep met een laag risico en voor meer specifieke subgroepen is de evidentie beperkt, wat de verscheidenheid aan aanbevelingen verklaart.

Aanbevelingen voor de praktijk

De consensusvergadering over fractuurpreventie bij osteoporose (2005)¹⁰ leidde tot een aantal aanbevelingen voor postmenopauzale osteoporose. Hoewel er geen sterk bewijs is, worden valpreventie, lichaamsbeweging en voeding aanbevolen naast een medicamenteuze aanpak. Vanaf het moment dat er enig fractuurrisico aanwezig is, wordt gestart met een combinatie van calcium en vitamine D. In het geval van een wervelfractuur en BMD met T-score $< -1,0$ SD en $> -2,5$ SD (osteopenie) of van BMD met T-score $< -2,5$ SD moet een andere behandeling toegevoegd worden aan calcium/vitamine D. Bij deze andere behandelingen biedt alendronaat of risedronaat het beste profiel van baten en risico. Osteoporose door corticosteroiden moet steeds behandeld worden met calcium en vitamine D in associatie met alendronaat of risedronaat. Voor de behandeling van osteoporose bij de man is er matige evidentie alleen voor alendronaat (enkel 10 mg per dag is in België terugbetaald bij deze indicatie) in associatie met calcium en vitamine D.

● Besluit Minerva

Deze systematische review met pooling van slechts enkele resultaten, heeft belangrijke methodologische tekortkomingen. Als preventie van fracturen bij vrouwen met osteoporose en hoog fractuurrisico, is alleen een behandeling met alendronaat en risedronaat (in associatie met calcium en vitamine D) versus placebo goed onderbouwd met een gunstige baten-risicobalans. De verschillende geneesmiddelen zijn onvoldoende onderling vergeleken. Voor specifieke risicogroepen zoals patiënten met osteoporose door corticosteroiden of mannen met osteoporose is de evidentie beperkt.

6. Goemaere S. Vermindert calcitonine de pijn bij wervelfracturen? *Minerva* 2001;30(2):81-3.

7. Chevalier P. De rol van vitamine D in fractuurpreventie. *Minerva* 2006;5(2):26-8.

8. Chevalier P. Calciumsupplementen ter preventie van fracturen. *Minerva* 2007;6(9):146-7.

9. Mosekilde L, Vestergaard P, Langdahl B. Musculoskeletal disorders: Fracture prevention in postmenopausal women. *Clin Evid* 2008:1109.

10. Consensusvergadering. De doelmatige behandelingen voor de preventie van breuken ten gevolge van osteoporose. Rijksinstituut voor Ziekten en Invaliditeitsverzekering. Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen. Brussel, 2005.