

# Osteoporose: voorkeur voor orale bisfosfonaten

De therapietrouw bij orale bisfosfonaten is onder de maat. De bijwerkingen en de lastige manier van innemen geven ze een slechte reputatie bij patiënten en huisartsen. Toch wegen de voordelen van deze middelen ruimschoots op tegen de nadelen, aldus hoogleraar endocrinologie Paul Lips.

Auteur **Marc de Leeuw**

Let vooral op interacties en zorg dat patiënten orale bisfosfonaten en calcium gescheiden innemen, is het advies van prof. dr. Paul Lips aan apothekers. Hij is hoogleraar endocrinologie aan het VUmc in Amsterdam.

Uit onderzoek van een van zijn promovendi, Kuchuk uit 2010, kwam naar voren dat apothekers ook kunnen helpen de therapietrouw bij bisfosfonaten te verbeteren. “Daarmee is het niet goed gesteld, zo’n 50% van de patiënten stopt voortijdig. Maar een regelmatige herinnering schroeft de therapietrouw op tot ongeveer 80%”, zegt Lips.

Bisfosfonaten worden ingezet bij onder meer osteoporose, wat voorkomt bij ongeveer een op de duizend patiënten die jaarlijks bij de huisarts komen. Wellicht is dit aantal in werkelijkheid hoger omdat niet bij iedereen na een eerste botfractuur de botmineraaldichtheid (BMD) wordt bepaald.

Ongeveer 80.000 patiënten van 50 jaar en ouder krijgen in Nederland jaarlijks een botfractuur, vooral postmenopauzale vrouwen. Door de verlaagde oestrogenspiegels neemt de BMD af en stijgt het risico hierop [1]. “Het *life time risk* op een osteoporotische fractuur is 40% bij vrouwen boven de 50, bij mannen is dat 15%”, zegt Lips.

Daarom is farmacotherapie gericht op manipulatie van de botopbouw (zie kader) veel vaker onderzocht bij vrouwen dan bij mannen. Postmenopauzale vrouwen met een hoog fractuurrisico komen in aanmerking voor farmacotherapie, bij een laag risico of matig risico volstaan leefstijladviezen al dan niet in combinatie met suppletie van calcium en vitamine D. De matige therapietrouw komt door de lastige manier van

innemen: een half uur lang niet liggen, maar zitten, staan of lopen. En er zijn bijwerkingen als misselijkheid en braken. Huisartsen zijn terughoudend in het voorschrijven van deze medicatie wegens de kans op oesofagitis, die bij ongeveer 5% van de patiënten voorkomt. Daarnaast is er het risico op zeldzame, maar ernstige bijwerkingen: kaakbotnecrose en atypische femurschachtfracturen. Toch is die terughoudendheid niet terecht, vindt Petra Elders, huisarts en onderzoeker van de afdeling huisartsgeneeskunde VUmc. “In de NHG-richtlijn staat dat het kleine risico op bijvoorbeeld kaakbotnecrose niet opweegt tegen de reductie van het fractuurrisico.”

## DXA-scan

Een BMD-meting wordt gedaan als een postmenopauzale vrouw voor het eerst een fractuur krijgt. “De bedoeling hiervan is mensen gelukkig te maken”, zegt Elders. “Ongeveer 50% van de patiënten blijkt na de eerste fractuur geen verlaagde BMD te hebben, botmedicatie is dus niet nodig.” Maar die meting – een zogeheten *dual X-ray absorptiometry* (DXA)-scan – blijft in de praktijk vaak achterwege, omdat er te weinig vergoeding voor is, zegt Elders, die ook eerste auteur was van de NHG-Standaard *Fractuurpreventie* uit 2012. “Een onwenselijke situatie. Huisartsen kunnen zelf geen meting organiseren terwijl verschillende osteoporose-klinieken gesloten zijn omdat ze te duur waren. Zo mis je patiënten die eigenlijk behandeling nodig hebben.”

Aan de andere kant is er juist wildgroei: regelmatig trekken bussen met scanapparatuur door het land om via de huisartsen patiënten een DXA-scan aan te bieden, ook als ze geen verhoogd fractuurrisico hebben. Dat leidt tot veel onnodige scans. Een doorn in het oog van Elders. “Volgens de Wet op het bevolkingsonderzoek mag dit niet, maar veel huisartsen weten dit niet en denken hun patiënten te helpen. In Nederland is er consensus dat een BMD alleen

**ZORG ERVOOR DAT PATIËNTEN ORALE BISFOSFONATEN EN CALCIUM GESCHIEDEN INNEMEN**



Foto: Corti

VOORAL BIJ POSTMENOPAUAZALE VROUWEN NEEMT, DOOR DE VERLAAGDE OESTROGEENSPIEGELS, DE BOTMINERAALDICHTHEID AF.

wordt bepaald bij een verhoogd fractuurrisico, anders is de voorspellende waarde hiervan te klein. Als ik ergens zo'n bus zie staan, bel ik meteen de Inspectie.” Elders maakt ook korte metten met de hielbotmeting met ultrageluid. “Deze bepaling is niet goed gevalideerd en correleert slecht met de BMD-meting met DXA.”

### Behandeling

Welke behandeling bij een postmenopauzale vrouw wordt ingezet hangt, zoals genoemd, af van het fractuurrisico.

## DE CALCIUMINNAME MAG NIET TE HOOG ZIJN; DE RICHTLIJN IS 1200 MG PER DAG

Dat is een optelsom van de BMD – een T-score van  $-2,5$  of minder betekent osteoporose – en andere variabelen zoals leeftijd, eerder doorgemaakte fracturen en valrisico.

Bij een laag risico volstaan leefstijladviezen: lichaamsbeweging, stoppen met roken, regelmatig naar buiten gaan voor voldoende vitamine D, en valpreventie, bijvoorbeeld door balans- en krachttraining. Overigens is het nut van valpreventie beperkt, zegt Lips. “Uit bijvoorbeeld onderzoek aan het VUmc [2] en de Universiteit Maastricht [3] bleek dat valpreventie niet leidde tot minder vaak vallen.” Is het risico matig dan wordt calcium – afhankelijk van de calciuminname via de voeding – en vitamine D gesuppleerd. Dat laatste geschiedt standaard bij ouderen.

Belangrijk is dat de calciuminname niet te hoog is, de richtlijn is 1200 mg per dag, zegt Lips. “Te veel calcium geeft risico op nierstenen.”

In de literatuur zijn er ook aanwijzingen dat calciumsuppletie het risico op cardiovasculaire incidenten verhoogt. “Maar hier is nog geen consensus over”, zegt Lips. Is de kans op een fractuur hoog, dan wordt medicatie toegevoegd aan de behandeling, dat verlaagt de kans op botbreuken extra.

Bij patiënten met osteoporose of met een of meer wervelfracturen geeft calcium plus vitamine D 10% minder kans op niet-wervelfracturen en 15% reductie van heupfracturen.

## Werkingsmechanismen osteoporosemedicatie heel verschillend

### • Bisfosfonaten

Deze medicatie bindt zich aan calciumfosfaatkristallen in het bot en remt zo de botresorptie veroorzaakt door de osteoclasten. Ze worden snel in het bot opgenomen, maar langzaam uit het botweefsel uitgescheiden. Stikstofbevattende bisfosfonaten (tweede generatie, alendroninezuur, ibandroninezuur en pamidroninezuur) werken ongeveer 120 tot 100 keer zo sterk als niet-stikstofbevattende bisfosfonaten (eerste generatie, clodroninezuur en etidroninezuur). Derdegeneratiebisfosfonaten (risedroninezuur en zoledrinezuur) werken tot 10.000 keer zo sterk als bisfosfonaten van de eerste generatie.

### • Selectieve oestrogenreceptormodulatoren (SERM's)

Dit zijn anti-oestrogenen (bazedoxifeen, lasofoxifeen en raloxifeen); ze hebben een oestrogene werking op het bot, remming van de botresorptie. Anti-oestrogenen remmen competitief de binding van oestrogenen aan de receptor,

maar vaak werken deze stoffen ook enigszins agonistisch en worden ze aangemerkt als partiële oestrogenagonist/antagonist.

### • Teriparatide

Teriparatide is gelijk aan het actieve gedeelte van het natuurlijke parathyroïd hormoon, en stimuleert de botgroei door verhoging van het aantal osteoblasten en stimulering daarvan. Verder verhoogt het de intestinale absorptie van calcium, de tubulaire terugresorptie van calcium en de renale excretie van fosfaat.

### • Denosumab

Denosumab is een humaan monoklonaal antilichaam. Het bindt aan *receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand* (RANKL) en voorkomt zo activering van de RANK-receptor op de osteoclastprecursors en osteoclasten. Dit remt de vorming, functie en overleving van osteoclasten en vermindert de botresorptie in corticaal en trabeculair bot.

Toevoeging van bisfosfonaten geeft 40% minder kans op wervelfracturen, 20% reductie van niet-wervelfracturen en een 25 tot 50% lager risico op heupfracturen [1]. Eerste keus zijn de orale bisfosfonaten alendroninezuur en risedroninezuur. “Daar is de meeste ervaring mee opgedaan en ze zijn goedkoop”, zegt Lips. “Maar soms kan het nodig zijn om uit te wijken naar andere medicatie. Als iemand overgevoelig is voor bisfosfonaten kan raloxifeen een alternatief zijn. Een voordeel hiervan is het verlaagde risico op borstkanker. Een nadeel is het risico op cardiovasculaire incidenten en diepe veneuze trombose. Raloxifeen helpt om wervelfracturen te voorkomen, maar het is niet bewezen dat het ook pols- of heupfracturen voorkomt.”

### Nierfunctie

Een voorwaarde voor het gebruik van bisfosfonaten is een relatief goede nierfunctie: een creatinineklaring hoger dan 30 ml/min, omdat anders door de medicatie verminderde nierfunctie met proteinurie kan ontstaan. Lips: “Bij nierinsufficiëntie kan het monoklonale antilichaam denosumab een alternatief zijn. Dit is even effectief, maar de werking houdt na stoppen direct op, in tegenstelling tot de bisfosfonaten waarvan het effect nog enkele jaren kan aanhouden.” Het bijwerkingenprofiel is nog niet helemaal duidelijk, omdat met denosumab nog niet zo veel ervaring is opgedaan is als met bisfosfonaten. Een zeldzame bijwerking is cellulitis.

Is de therapietrouw bij bisfosfonaten problematisch, dan is jaarlijkse intraveneuze toediening van zoledroninezuur een optie. Net als bij denosumab is bij zoledroninezuur de hoge prijs een nadeel: respectievelijk ongeveer zestig en dertig keer zo duur als de orale bisfosfonaten.

Teriparatide wordt volgens Lips alleen in de tweede lijn toegepast als er zeer ernstige osteoporose is met meerdere

wervelinzakkingen of als er ondanks bisfosfonaatbehandeling nieuwe wervelfracturen zijn ontstaan, een teken dat de bisfosfonaten onvoldoende effect sorteren. “Deze middelen voorkomen maar 50% van de nieuwe wervelfracturen.

Dat ligt niet aan therapie-ontrouw, want dat is vastgesteld in trials waarin de therapietrouw hoog was.”

De genoemde bijwerkingen van de bisfosfonaten zijn geen argument om deze middelen niet voor te schrijven, wel een reden dat in principe niet langer dan vijf jaar te doen, aldus Lips. “Twee tot drie jaar na staken wordt de BMD opnieuw bepaald om te zien of hervatten van de medicatie nodig is. Kaakbotnecrose komt zelden voor – 1:10.000 – als bisfosfonaten bij osteoporose worden gebruikt, maar vaker als ze intraveneus worden toegediend, bijvoorbeeld bij carcinoomen, zo’n 5%, met name bij hogere doseringen. Diarree en huidverschijnselen komen voor bij ongeveer 1%.”

### Medicatie als oorzaak

Medicatie kan osteoporose veroorzaken. Met stip het belangrijkste middel is prednisolon, zegt Lips. Postmenopauzale vrouwen en mannen vanaf 70 jaar die langer dan drie maanden minstens 7,5 mg prednisolon (of equivalenten daarvan) per dag gebruiken, of patiënten die langer dan drie maanden dagelijks 15 mg per dag gebruiken, moeten bisfosfonaten doorzetten tot maximaal tien jaar [1]. Lips: “Er zijn meerdere geneesmiddelen in verband gebracht met osteoporose, zoals cytostatica. Maar ook kanker zelf hangt hiermee samen, dus het is niet duidelijk of het geneesmiddel de oorzaak is. Verder kan hormoontherapie zoals gegeven bij prostaatacarcinoom, osteoporose veroorzaken. Ook van antirheumatica is dat bekend, maar mogelijk is ook daar een relatie met de aandoening zelf.” ■

Zie voor de literatuurreferenties: pw.nl.

## Slechts deel osteoporosemedicatie kan heupfractuur voorkomen

	aangetoonde fractuurpreventie (hoog bewijs)			gebruik
	wervel	niet-wervel	heup	
alendronaat	x	x	x	tabletten, 10 mg/dag of 70 mg/week
risedronaat	x	x	x	tabletten, 5 mg/dag, 35 mg/week of tweemaal 75 mg/maand
ibandronaat	x			150 mg tablet/maand of intraveneuze injectie/3 maanden
zoledronaat	x	x	x	injectie (intraveneus), jaarlijks
raloxifeen	x			tabletten, 60 mg/dag
teriparatide	x	x		injectie (subcutaan) eenmaal daags
PTH	x			injectie (subcutaan) eenmaal daags
strontiumranelaat	x	x		sachet, 2 g/dag
denosumab	x	x	x	injectie (subcutaan), tweemaal 60 mg/jaar

Kenmerken van osteoporosemedicatie.

Bron: CBO-richtlijn *Osteoporose en fractuurpreventie*, derde herziening 2011.

- 1 NHG-Standaard Fractuurpreventie. Elders PJM, Dinant GJ, Van Geel T, Maartens LWF, Merlijn T, Geijer RMM et al. NHG-Standaard Fractuurpreventie (tweede herziening/ Huisarts Wet 2012;55(10):452-8.
- 2 De Vries O, Peeters GMEE, Elders PJM, Juller M, Knol DL et al. Multifactorial intervention to reduce falls in older people at high risk of recurrent falls. Arch Intern Med 2010;170(13):1110-17.
- 3 Hendriks MR, Bleijlevens MH, van Haastregt JC, Crebolder HF, Diederiks JP, Evers SM, et al. Lack of effectiveness of a multidisciplinary fall-prevention program in elderly people at risk: a randomized, controlled trial. J Am Geriatr Soc 2008 Aug;56(8):1390-7.