

Afgiftekantoor:  
8500 Kortrijk 1, 2e Afd.

*Bijlage aan de "Folia Pharmacotherapeutica"*  
*Volume 33 - Nummer 4 - April 2006*

**CONSENSUS  
VERGADERING**

**26 mei 2005**

**De doelmatige  
behandelingen voor de  
preventie van breuken  
ten gevolge van  
osteoporose**

**Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering**  
Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen

### **Promotor**

De Heer R. DEMOTTE, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid

en

Het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen

*Voorzitter:* M. VERMEYLEN

*Vice-voorzitter:* G. VERPOOTEN

*Secretaris:* H. BEYERS

*Leden:* : M. BAUVAL, A. BOURDA, M. BOUTSEN, D. BROECKX, P. CHEVALIER, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, C. de GALOCSY, J. DE HOON, A. DUFOUR, Ph. EHLINGER, B. GEORGES, J. GERARD, H. HAERENS, F. JACOBS, P. LACOR, A. LECROART, J.-M. MELIS, H. PROESMANS, G. PUTZEYS, J.-Y. REGINSTER, G. SCHRAEPEN, W. SCHROOYEN, N. SCHUHMANN, C. SMETS, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT, R. VANDER STICHELE, O. VAN DE VLOED, P. VAN DURME, P. VAN HOORDE, B. VAN ROMPAEY, R. VANSTECHELMAN, J. VOISEY, I. WIDERA.

### **Organisatiecomité**

*Voorzitter:* P. Chevalier

*Secretaris:* H. Beyers (RIZIV)

*Deskundigen:* J-M Kaufman, J-Y Reginster

*Bibliografiegroep:* E. Vermeire

*Jury :* E. Dhondt, A. Vanwelde

*Leden:* W. Schrooyen, F. Sumkay, C. Van den Bremt, G. Verpooten, J. Voisey

*RIZIV:* M. de Falleur, A. De Swaef, A. Mensaert

### **Bibliografiegroep**

Centrum Huisartsgeneeskunde Universiteit Antwerpen

### **Praktische voorbereiding**

H. BEYERS en D. VAN DEN BERGH, Beheerseenheid Farmaceutisch Beleid, Dienst voor Geneeskundige Verzorging, RIZIV

Verantwoordelijke uitgever: J. DE COCK, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel

Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering  
Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen

CONSENSUSVERGADERING

**De doelmatige behandelingen voor de  
preventie van breuken ten gevolge van  
osteoporose**

**JURYRAPPORT**

Brussel, 26 mei 2005

## I. INLEIDING

Op donderdag 26 mei 2005 werd door het Belgisch Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (RIZIV) een consensusvergadering over het gebruik van geneesmiddelen georganiseerd. Het onderwerp was “De doelmatige behandelingen voor de preventie van breuken ten gevolge van osteoporose”.

Het behoort tot de opdracht van het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen om dergelijke consensusvergaderingen tweemaal per jaar te organiseren. De consensusvergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijk inzake geneesmiddelen in een bepaalde sector te evalueren en om aanbevelingen te formuleren ten behoeve van alle voorschrijvende artsen. Deze consensusvergadering is de dertiende van een reeks.

Het RIZIV organiseert deze consensusvergaderingen volgens een bepaalde methodologie. Een multidisciplinaire jury stelt de richtlijnen op als antwoord op gestelde vragen. Hierbij baseert de jury zich enerzijds op een uitgebreid literatuuroverzicht gemaakt door de onafhankelijke bibliografiegroep. Alle relevante systematische reviews en meta-analyses werden getoetst op methodologische kwaliteit in twee stappen. Minimale criteria, zoals systematische zoekstrategie, vermelding van bronnen en gebruik van gerandomiseerde studies, fungeerden als filter. De weerhouden studies werden gescoord op methodologische kwaliteit op basis van bestaande criteria.

Anderzijds was er een openbare voorstelling van rapporten van deskundigen, die de beschikbare kennis samenvatte, gevolgd door een democratisch debat waarin elke deelnemer (jury en publiek) de gelegenheid had zijn standpunt samen te vatten.

De doelstelling van de conferentie was de doelmatige behandeling na te gaan voor de preventie van breuken ten gevolge van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen at risk voor osteoporotische breuken met uitsluiting van vroegtijdige menopauze, mannelijke osteoporose en corticoïdgeïnduceerde osteoporose.

De hiernavolgende tekst is de weergave van de besluiten van een multidisciplinaire onafhankelijke jury (**korte tekst**). Deze tekst geeft dus niet noodzakelijk het standpunt weer van de inrichter van de consensusconferentie, in casu het RIZIV of het Ministerie van Sociale Zaken.

De **volledige (lange) tekst** van de besluiten, het literatuuroverzicht en de teksten van de deskundigen kunnen worden aangevraagd bij Herman Beyers, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel (faxnr. (02)739 77 11, e-mail consensus@riziv.fgov.be). De lange tekst kan ook worden geconsulteerd op de RIZIV-website (www.riziv.fgov.be: "Geneesmiddelen en andere..." – "Consensusvergaderingen").

## II. SAMENSTELLING VAN DE JURY

De jury was als volgt samengesteld:

*Vertegenwoordigers artsen*

Eric Dhondt (specialist) Voorzitter  
Jean Rosillon (huisarts)  
Mireille Smets (specialist)  
Jan Vanschoenbeeck (huisarts)  
Anne Vanwelde (huisarts) Ondervoorzitter  
Gwen Verbeke (specialist)

*Vertegenwoordigers verzekeringsinstellingen*

Heidi Goethals  
Valérie Fabri

*Vertegenwoordigers apothekers*

Jean Barbé  
Paul Perdieu

*Vertegenwoordigers paramedici*

Chantal Leva  
Hilde Spooren

*Vertegenwoordiger publiek*

Ann Van Leuven

*Secretariaat tijdens de juryvergadering*

Johan De Haes

Om tot richtlijnen te komen hanteerde de jury de volgende wetenschappelijke bewijsniveaus:

**Niveau van bewijskracht I a:** 1 of verschillende meta-analyses van voldoende kwaliteit, meerdere RCT's (Randomised Controlled Trials) van voldoende kwaliteit

**Niveau van bewijskracht I b:** 1 RCT van voldoende kwaliteit

**Niveau van bewijskracht II:** Meta-analyses of RCT's van onvoldoende kwaliteit of met contradictorische resultaten, andere studies dan RCT's (cohorten, case-studies, casussen) op basis van de evaluatie van de kwaliteit van de gegevens door de jury of de experts.

**Niveau van bewijskracht III:** Opinies van experts gebaseerd op de klinische ervaring, beschrijvende onderzoeken of rapporten van comité's van experts.

### III. BESLUITEN

Na studie van het literatuuroverzicht over de doelmatige behandelingen voor de preventie van breuken ten gevolge van osteoporose, het aanhoren van de uiteenzettingen van de deskundigen op de consensusvergadering van 26 mei 2005 en na beraadslaging, heeft de jury geantwoord op de hierna volgende vragen.

#### 1. Welke zijn de efficiënte behandelingen in de preventie van breuken ten gevolge van postmenopauzale osteoporose met inbegrip van corticogemedieerde?

##### 1.1. Niet medicamenteus

Wat de niet-medicamenteuze interventies betreft, bestaan er vier verschillende behandelingen, namelijk: valpreventie, heupprotectoren, beweging en voeding.

Geen van deze behandelingen kan als voldoende beschouwd worden voor de aanpak van hoog-risico patiënten.

##### 1.2. Calcium en vitamine D

Calcium- en vitamine D-supplementen zijn aan te bevelen als een algemene maatregel bij patiënten met een matig tot hoog risico voor breuken, zoals ouderen boven de 70 jaar met een lage BMD, personen die in een instelling verblijven, chronische gebruikers van corticosteroiden, patiënten met malabsorptiesyndroom, patiënten die anti-epileptica gebruiken, enz.

Bij patiënten met een hoog risico op breuken kunnen calcium- en vitamine D-supplementen de andere doelmatige behandelingen die het fractuurrisico gevoelig verminderen, echter niet vervangen. Calcium en vitamine D-supplementen zijn een obligate associatie. De gebruikte dosering is matig met 500 – 1000 mg elementair calcium en 400 – 1000 IE vitamine D per dag.

De gebruikte doseringen zijn veilig voor zover er geen risicofactoren aanwezig zijn zoals hypercalciëmie en urinaire lithiase.

Patiënten die een systemische behandeling met corticosteroiden krijgen, wordt altijd aangeraden om een calciumsupplement en vitamine D te geven. Hierbij wordt aangeraden om gehydroxyleerde vitamine D derivaten te gebruiken of een hogere dosis vitamine D.

De hoge kostprijs van deze supplementen kan een remmende rol spelen in de therapietrouw van de patiënten. Voor de personen met hoog risico en waar calcium

en vitamine D-supplement in associatie met een andere doelmatige behandeling bewezen heeft effectief te zijn, zou moeten gezocht worden naar oplossingen om de therapietrouw te verhogen.

### **1.3. Antiresorbantia van bot**

#### **1.3.1. De bisfosfonaten (dagelijkse of wekelijkse behandeling)**

De bisfosfonaten etidronaat, alendronaat, risedronaat en ibandronaat zijn in België geregistreerd voor de behandeling van osteoporose.

Alendronaat en risedronaat verminderen het risico op vertebrale en niet-vertebrale breuken zowel bij vrouwen met of zonder voorafgaande wervelfractuur. De beschikbare gegevens laten niet toe een zinvol onderscheid te maken tussen het belang van beiden.

Om de veiligheid en vooral de werking van bisfosfonaten te verzekeren, moeten strikte innamemodaliteiten gerespecteerd worden. Om de kans op ongewenste effecten te verminderen wordt aanbevolen om het geneesmiddel in te nemen met een groot glas water (120 ml) en om niet neer te liggen de eerste uren na de inname. De bisfosfonaten moeten strikt nuchter (enkel met plat water) worden ingenomen en de patiënt moet minstens 30 minuten wachten voor het ontbijt.

Deze strenge modaliteiten van gebruik zijn belastend voor de patiënt, brengen de therapietrouw in het gedrang. Daarom is er bij patiënten een voorkeur voor intermitterende toedieningsvormen.

#### ***Alendronaat***

Praktisch staan er twee toedieningsmodaliteiten ter beschikking, 10 mg/dag of 70 mg/week. Er zijn geen significante verschillen in neveneffecten en BMD.

#### ***Risedronaat***

Risedronaat is zoals alendronaat een stikstofhoudend bisfosfonaat. Net zoals voor alendronaat werd in gecontroleerde onderzoeken bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose aangetoond dat het tot een gevoelige daling leidt van het risico op wervel-, heup- en andere breuken.

Ook hier werden verschillende dosissen nagekeken, namelijk 2,5 mg/d, 5 mg/d, 35 mg per week. Er werd geen duidelijk verschil gevonden in neveneffecten, BMD en fractuurrisico.

Zoals alendronaat heeft risedronaat een goed algemeen veiligheidsprofiel; voor risedronaat is er, ook zonder uitsluiten van vrouwen met antecedenten van gastro-intestinale problemen of onder behandeling met NSAï, een goede gastro-intestinale tolerantie gerapporteerd in de klinische studies.



### ***Ibandronaat***

Ibandronaat, eveneens een bisfosfonaat, geeft een zelfde vermindering van het risico op wervelfracturen, maar heeft niet bewezen het risico op heupfracturen te doen dalen. Dezelfde belastende toedieningsmodaliteiten als voor de andere bisfosfonaten gelden ook hier. Het veiligheidsprofiel is goed. Wel is de klinische ervaring nog zeer beperkt.

Er zijn geen significante gastro-intestinale neveneffecten.

### ***Etidronaat***

Etidronaat was het eerste beschikbare bisfosfonaat voor de behandeling van osteoporose. Een vermindering van het aantal fracturen werd echter nooit onweerlegbaar aangetoond. Bovendien zijn er de mogelijke negatieve effecten op de botmineralisatie. Om die redenen kwamen Belgische deskundigen in het verleden al tot de conclusie dat etidronaat niet meer kan worden aanbevolen voor de behandeling van osteoporose.

Wat de corticogemedieerde osteoporose betreft, liggen de effecten van de bisfosfonaten op de BMD in de lijn van de behandelingseffecten bij postmenopauzale vrouwen en zijn de trends voor fractuurvermindering gunstig.

### **1.3.2. Calcitonine**

Door een minder robuuste documentatie van het effect op wervelfracturen gecombineerd met de afwezigheid van een overtuigend aangetoond effect op niet-vertebrale breuken is nasaal calcitonine geen eerste keusbehandeling. Bovendien is de kostprijs aanzienlijk.

Er is geen bewijs voorhanden om het aan te bevelen via subcutane weg.

Wat de corticogemedieerde osteoporose betreft, zijn er over dit geneesmiddel geen gegevens bekend.

### **1.3.3. Selective Estrogen Receptor Modulator**

Van de thans beschikbare SERM werd enkel raloxifene systematisch bestudeerd in de preventie van breuken.

### ***Raloxifene***

De jury vestigt er de aandacht op dat raloxifene niet alleen een effect heeft op het skelet maar ook op andere systemen. Het zorgt voor een aanzienlijke vermindering van het aantal van sommige vormen van oestrogeenafhankelijke borstkanker, maar zorgt, zoals andere oestrogenen, eveneens voor een stijging van het aantal thrombo-embolische incidenten. De risicofactoren voor thrombo-embolie moeten dus gezien worden als een tegenindicatie voor het gebruik van dit geneesmiddel.

Raloxifene aan een dosis van 60 mg per dag is een effectieve behandeling voor de preventie van wervelfracturen en dit zowel bij vrouwen met een lage botmineraaldichtheid zonder voorafgaande wervelfractuur als bij vrouwen met voorafgaande wervelfracturen.

Er is echter geen bewijs uit prospectief onderzoek van een beschermend effect van raloxifene op niet-vertebrale breuken.

In afwezigheid van een ondubbelzinnig aangetoond beschermend effect van raloxifene op niet-vertebrale breuken is raloxifene minder geschikt dan alendronaat, risedronaat en strontiumranelaat voor de behandeling van oudere patiënten met een hoog risico op een heupfractuur.

De beschikbare evidentie laat niet toe het gebruik van raloxifene aan te bevelen ter preventie van breuken bij vrouwen onder behandeling met corticosteroiden.

#### **1.3.4. Postmenopauzale Hormonale Substitutie Therapie**

Voor het ogenblik is geen enkel gerandomiseerd onderzoek van voldoende omvang verricht.

Hierbij wenst de jury duidelijk te maken dat hij geen standpunt wenst in te nemen over het correcte gebruik van HST bij perimenopauzale patiënten omdat dit niet het onderwerp uitmaakte van deze consensusconferentie.

##### ***Tibolon***

De plaats van tibolon in de behandeling van osteoporose kan niet bepaald worden aangezien er geen studies over het fractuurrisico bestaan.

##### ***Isoflavonen***

Er zijn geen gegevens voorhanden die een effect tonen van isoflavonen op fractuurincidentie bij postmenopauzale vrouwen.

#### **1.4. Andere middelen**

##### **1.4.1. Teriparatide (recombinant (1-34) parathormoon)**

Een behandeling met teriparatide geeft een substantiële vermindering van het risico op wervel- en niet-vertebrale breuken, maar niet van het risico op heupfracturen.

Een correcte plaats van dit geneesmiddel binnen een behandelingsschema is op dit moment nog niet mogelijk, onder meer door het ontbreken van fractuurvergelijkende studies ten opzichte van bisfosfonaten. Ook de hoge kostprijs speelt hierin een rol.

Er is geen effect aangetoond van de behandeling op het fractuurrisico bij vrouwen behandeld met corticosteroiden.

### **1.4.2. Strontiumranelaat**

In tegenstelling tot het normale verloop van de botopbouw, remt strontiumranelaat gelijktijdig de botabsorptie en stimuleert het de botvorming.

Het algemene veiligheidsprofiel van strontiumranelaat is goed. Er zijn aanwijzingen voor een beperkte, niet verklaarde toename van het risico op thrombo-embolische incidenten.

Behandeling met strontiumranelaat vermindert het risico op wervelfractuur en op niet-vertebrale breuken, met inbegrip van heupfracturen bij hoog risico personen. De doelgroepen voor behandeling zijn dan ook gelijkaardig aan die voor alendronaat en risedronaat.

De toedieningsmodaliteiten zijn eenvoudiger dan voor de bisfosfonaten. Maar er zijn echter geen studies die strontiumranelaat vergelijken met alendronaat of risedronaat. De klinische ervaring is nog beperkt.

Op dit moment is geen studie gepubliceerd over strontiumranelaat bij corticogemedieerde osteoporose.

### **1.4.3. Andere geneesmiddelen met anabole werking**

Het gebruik van stoffen met androgene-anabole eigenschappen zoals nandrolon kan niet worden aanbevolen aangezien het effect ervan op het fractuurrisico niet is aangetoond en er belangrijke viriliserende en metabole ongewenste effecten kunnen optreden.

Fluorzouten zijn lang toegepast bij de behandeling van postmenopauzale en glucocorticoïd-geïnduceerde osteoporose. Deze behandeling kan de botmassa sterk doen toenemen, maar de resultaten op het fractuurrisico zijn niet in overeenstemming met de verwachtingen op grond van de effecten op de botmineraaldichtheid, waarschijnlijk omwille van kwalitatieve stoornissen. Daarenboven zijn duidelijk toxische effecten beschreven van fluor op de botmineralisatie en het optreden van microfracturen.

Met de huidige stand van zaken wordt het gebruik van fluorzouten niet meer aanbevolen.

## **1.5. Nut en veiligheid van gecombineerde behandelingen : combinaties van een resorptie-inhibitor (BRI) onderling of met een botaanmaakstimulator (BAS)**

### **1.5.1. Combinatie van twee of meer BRI's**

#### ***Hormonale substitutie en bisfosfonaten***

Er wordt een hogere BMD vastgesteld dan voor elk geneesmiddel apart, maar er zijn geen gegevens voorhanden over de vermindering van het fractuurrisico. Verder wordt gewezen op de meerprijs en het verhoogde risico op neveneffecten.

#### ***Raloxifene en bisfosfonaten***

De BMD ligt hoger dan voor elk geneesmiddel apart, maar gegevens over het effect op fractuurvermindering ontbreken. Bovendien verhoogt de combinatie de kosten van de behandeling en bestaat er een verhoogd risico op neveneffecten.

### **1.5.2. Combinatie van een BRI en een BAS**

Bij de combinatie van bisfosfonaten en PTH is er voor alendronaat aangetoond dat de anabole effecten van PTH onderdrukt worden door gelijktijdige toediening van alendronaat. Indien er eerst behandeld wordt met alendronaat en nadien met PTH zou er een negatief effect op de botdichtheid zijn. Bij de toediening van eerst PTH en nadien van alendronaat wordt een verdere toename van de botdensiteit vastgesteld.

Indien eerst een oestrogeen of een SERM wordt toegediend en dan PTH, wordt de vermindering van het anabole effect van PTH niet gezien. Indien een oestrogeen en PTH gecombineerd worden, wordt het effect van PTH behouden.

Uit een meta-analyse blijkt dat er geen evidentie is voor een combinatie van geneesmiddelen.

## 2. Welke strategie voorstellen inzake het ten laste nemen van de osteoporose bij de gemenopauseerde vrouwen ter voorkoming van breuken?

### 2.1. Wie behandelen? Criteria

BMD-meting als screening voor behandelen is niet zinvol: het is te duur en te weinig sensitief.

Het is wel zo dat de resultaten van de studies betreffende de doeltreffende behandelingen alle gebeurd zijn bij patiënten met een BMD < - 2,5 SD.

Verder is aangetoond dat een lage botdichtheid het risico op botbreuken verhoogt. Bij een daling van de BMD met 1 SD blijkt het RR op een fractuur ongeveer 2 te zijn.

De specificiteit is dus hoog. De sensitiviteit is echter laag: met normale botdichtheid is de kans op een fractuur klein (specificiteit); de helft van de fracturen komt voor in de groep waar de botdensiteit hoger is dan T-score – 2,5 SD (sensitiviteit).

Het komt er dus op aan om vooraf te bepalen bij wie het nuttig is een BMD te bepalen, namelijk bij deze personen waar de voorafkans op een fractuur hoog is:

#### **CASE-FINDING.**

Hoe meer risicofactoren aanwezig zijn, hoe groter de voorafkans op een fractuur en hoe zinvoller om een botmeting uit te voeren.

*Welke zijn de belangrijkste risico-factoren?*

**Leeftijd:** op zichzelf de belangrijkste risicofactor, ook na correctie voor de afnemende botdichtheid.

**Geslacht:** vrouwen hebben een hoger risico dan mannen op fracturen.

**Vroegere laag energetische fracturen:** het doorgemaakt hebben van één of meerdere fracturen na de menopauze is geassocieerd aan een verhoogd risico op fracturen. Vandaar het belang van “fracture discharge protocol”.

**Bestaande wervelfracturen op RX:** de aanwezigheid van oude wervelfracturen is een verhoogd risico voor nieuwe fracturen.

**Familiaal:** de aanwezigheid van een heupfractuur bij de moeder is een risicofactor.

**Gewicht:** laag lichaamsgewicht verhoogt het risico op heupfracturen en andere fracturen.

**Lichaamsbeweging:** ernstige immobiliteit verhoogt het risico.

**Corticosteroïden:** gebruik van corticosteroïden  $\geq 7,5$  mg prednisolon/d.

Er is een indicatie tot botmeting indien door aanwezigheid van één of meerdere risicofactoren een verhoogde fractuurkans aannemelijk is en er een behandeling wordt overwogen.

In deze gevallen is het dus zinvol om een BMD uit te voeren en het zou dan ook niet onlogisch zijn dat in terugbetaling van dit onderzoek in deze omstandigheden voorzien wordt.

De aanwezigheid van één of meerdere risicofactoren samen met een lage BMD zal dan ook een behandeling vragen.

Hoe hoger de risico-score hoe dwingender de noodzaak tot behandeling.

Tabel 1: risicofactoren in het kader van case-finding met een schatting van het fractuurrisico

Risicofactor Fractuurrisico	Effect op totaal risico
Fractuur na 50 <sup>e</sup> levensjaar	x 2,0
Bestaande wervelfractuur	x 4,0
Overige risicofactoren	Effect op totaal risico
Positieve familieanamnese (vooral heupfractuur bij moeder)	x 1,5
Laag lichaamsgewicht (<67 kg)	x 1,5
Laag lichaamsgewicht (<60 kg)	x 2,0
Ernstige immobiliteit	x 2,0
Corticosteroid gebruik (>7,5 mg prednisolon equivalent per dag)	x 2,0

## 2.2. Wanneer een behandeling opstarten?

Bij patiënten met een matig tot hoog risico voor breuken, zoals o.a. ouderen boven de 70 jaar met een lage BMD, zijn calcium- en vitamine D-supplementen aan te bevelen als een algemene maatregel.

Bij patiënten met een hoog risico op breuken zijn calcium- en vitamine D-supplementen echter niet toereikend. Andere doelmatige behandelingen die het fractuurrisico gevoelig verminderen zijn nodig.

Indien de BMD een T-score < -2,5 SD vertoont, dan dringt zich een behandeling met een BotResorptie-Inhibitor (BRI) of een BotAanmaakStimulator (BAS) op.

## 2.3. Welke behandeling?

### 2.3.1. In het kader van de postmenopauzale osteoporose

#### *De preparaten*

##### De bisfosfonaten

Binnen de huidige stand van zaken kunnen ook andere bisfosfonaten dan alendronaat en risedronaat (en in de toekomst mogelijks ibandronaat) niet worden aanbevolen.

##### *Vergelijking tussen alendronaat en risedronaat*

Ondanks de grotere toename in BMD met alendronaat ten opzichte van een behandeling met risedronaat is de vermindering van breuken vergelijkbaar (geen rechtstreeks vergelijkende studies).

De gastro-intestinale veiligheid is meer overtuigend aangetoond voor risedronaat dan voor alendronaat.

De beschikbare evidentie laat niet toe te een onderscheid te maken tussen alendronaat en risedronaat.

#### Raloxifene en strontiumranelaat

In afwezigheid van ondubbelzinnige documentatie van een beschermend effect voor niet-vertebrale breuken is raloxifene minder geschikt dan alendronaat, risedronaat en strontiumranelaat voor behandeling van oudere patiënten met hoog risico op een heupfractuur.

De vermindering van het risico voor sommige borstcarcinomen tijdens de behandeling met raloxifene vormt op zich geen indicatie voor het gebruik van raloxifene maar kan wel een element van overweging zijn bij keuze van therapie.

#### *Antiresorptieve versus anabole therapieën*

Op dit moment zijn er geen rechtstreeks vergelijkende studies die toelaten de voorkeur te geven aan één van deze twee mogelijke therapeutische benaderingen.

#### *Hoe kan men de verschillende therapieën situeren?*

De meest volledige documentatie van doelmatigheid voor de preventie van breuken is beschikbaar voor de bisfosfonaten alendronaat en risedronaat, de SERM (raloxifene) en meer recent, maar in mindere mate, voor strontiumranelaat.

Voor de preventie van breuken bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose kunnen oestrogenen, oestro-progestatieve associaties, tibolon en anabole glucocorticoiden niet aanbevolen worden.

#### **2.3.2. In het kader van door corticosteroiden geïnduceerde osteoporose**

Er moeten steeds calcium- en vitamine D-supplementen gegeven worden. Op grond van de beperkte gegevens over het effect van de verschillende behandeling op het fractuurrisico bij vrouwen die behandeld worden met glucocorticoiden, moet binnen de huidige stand van zaken de voorkeur gaan naar een behandeling met alendronaat of risedronaat.

Omdat het gebruik van systemische glucocorticoiden op zich een belangrijke risicofactor is, kan een behandeling kosteneffectief zijn bij vrouwen waarbij, behalve het gebruik van corticosteroiden, andere risicofactoren zoals hoge leeftijd en lage BMD minder uitgesproken aanwezig zijn dan bij postmenopauzale osteoporose.

De jury meent dan ook dat een behandeling met bisfosfonaten van patiënten, waar men voorziet dat deze langer dan drie maanden een dagelijkse dosis van  $\geq 7,5$  mg prednisolon moeten innemen, van bij de start vergoed moet worden.

## **2.4. Duur van die behandeling?**

Er zijn te weinig gegevens beschikbaar over de evolutie van het fractuurrisico na het onderbreken van de behandeling. Na het stopzetten van de behandeling is er wel een toename van de botombouw, maar het is niet duidelijk of dit gepaard gaat met een verlies aan bescherming tegen breuken. Een optimale behandelingsduur kan met de huidige beschikbare evidentie dan ook niet vooropgesteld worden.

### **2.4.1. De bisfosfonaten**

#### ***Algemeen***

De beschikbare klinische gegevens wijzen op een behouden effect op de botmineraaldichtheid tot 10 jaar behandeling, maar het is onduidelijk of er een blijvend effect op de botkwaliteit is.

#### ***Alendronaat***

Alendronaat kan minstens 10 jaar veilig gegeven worden, maar dubbelblinde fractuurgegevens zijn beperkt tot 3 jaar.

Wat de optimale therapieduur is, blijft dan ook een open vraag. Een pragmatische houding kan zijn om na maximum 5 jaar behandeling de indicatie kritisch te herbekijken.

Een therapievrij venster kan eventueel ingebouwd worden, maar er is geen bewijs voorhanden om dit te ondersteunen. Het is evenmin duidelijk wanneer dit therapievrije venster moet ingepast worden en hoe lang het moet duren.

Het effect op de botombouw dooft uit na het stopzetten van de therapie (zoals voor andere bisfosfonaten).

#### ***Risedronaat***

Voor risedronaat zijn dubbelblinde fractuurgegevens bekend tot 5 jaar.

Wat veiligheid betreft: idem als voor alendronaat.

#### ***Ibandronaat***

Langstdurende studie was 3 jaar.

### **2.4.2. Selective Estrogen Receptor Modulator en Postmenopauzale Hormonale Substitutie Therapie**

Bij het stopzetten van een behandeling met een SERM, moet de noodzaak voor een andere behandeling geëvalueerd worden omwille van het mogelijke risico op botverlies.

Wat de postmenopauzale hormonale substitutie therapie betreft, wenst de jury geen standpunt in te nemen.



## **2.5. Adjuvante behandelingen noodzakelijk?**

Bij de behandeling met alendronaat en risedronaat moet, zoals het geval was in de gerandomiseerde studies, een supplement calcium (en vitamine D) geassocieerd worden.

Aan de behandeling met raloxifene moet er steeds calcium en vitamine D worden toegevoegd.

## **2.6. Opvolging van de behandeling**

### **2.6.1. Monitoring**

#### ***Criteria om de effectiviteit van de behandeling te meten***

##### BMD

BMD is geen goede evaluatie voor het meten van de effectiviteit van de behandeling: een eventuele stijging van de BMD tijdens de behandeling is slechts licht gecorreleerd met de vermindering van het risico op wervelfracturen.

Minder dan 30% van de fractuurvermindering onder alendronaat, risedronaat en raloxifene kan verklaard worden door een toename van de BMD.

Patiënten met een matige BMD-respons zijn niet minder beschermd tegen breuken dan patiënten met een betere BMD-respons.

Uit dit alles mag blijken dat BMD-meting geen goede manier van follow-up is.

De jury meent dat het meten van de BMD ter opvolging van de behandeling niet moet vergoed worden. Een uitzondering zou kunnen gemaakt worden voor die gevallen waar het risicoprofiel wijzigt, in het geval van een corticoïdbehandeling met een langere behandelingsduur of een hogere dosis dan voorzien.

##### Botmerkers

Over de correlatie tussen veranderingen in botmerkers en wijzigingen in het fractuurrisico zijn maar weinig studies voorhanden.

Bovendien zijn er belangrijke intrapersoonsvariaties voor al deze botmerkers.

Dit maakt dat zij een te beperkte klinische voorspellende waarde hebben.

Besluit: in de klinische praktijk zijn BMD noch botmerkers een maat voor de evaluatie van de effectiviteit van de behandeling.

#### ***Criteria om de therapietrouw te bevorderen***

Het opvolgen van patiënten met BMD of botmerkers wil dan ook niet in de eerste plaats de therapeutische efficiëntie volgen. De BMD kan een aanvullend element zijn in het versterken van de therapietrouw.

### *Andere bijzondere opvolgingsmaatregelen voor SERM en hormonale substitutie*

#### SERM

##### *Raloxifene*

Een behandeling met raloxifene heeft geen effect op het endometrium en vermindert het risico op bepaalde vormen van invasieve oestrogeenafhankelijke borsttumoren.

Als ernstig ongewenst effect is er een significante toename van thrombo-embolische incidenten (diepe veneuze trombose, longembolie) zodat risicofactoren voor thrombo-embolie moeten gezien worden als een contra-indicatie voor het gebruik van dit geneesmiddel.

##### Hormonale behandeling

Indien menopauzale vrouwen reeds gedurende jaren HST hebben gekregen, moet het belang van verdere hormonale behandeling herbekeken worden rekening houdend met de risico's.

Bij het stoppen van een behandeling met een SERM of HST, moet de noodzaak voor het instellen van een andere behandeling bekeken worden, aangezien er een gevaar op botverlies bestaat.

## **2.7. Therapietrouw**

Een lage therapietrouw is een wijd verspreid probleem bij chronische, asymptomatische aandoeningen. Dat is ook het geval voor geneesmiddelen gebruikt bij osteoporose.

De meeste studies hebben de therapietrouw bestudeerd bij patiënten behandeld met bisfosfonaten. Het blijkt dat onafgezien van het voorgeschreven geneesmiddel en onafgezien het toedieningsregime (dagelijks of wekelijks) de therapietrouw suboptimaal blijft. De therapietrouw in geval van een wekelijkse toediening is wellicht iets beter dan in het geval van dagelijkse toediening.

Een combinatie van verschillende therapietrouw versterkende strategieën is wellicht de beste optie om de therapietrouw te verbeteren.

Verskillende strategieën ter verbetering worden voorgesteld: empowerment, streven naar gedragswijzigingen en samenwerken van verschillende zorgverleners in multidisciplinair teamverband. Uiteraard zijn dit zaken die niet zo makkelijk voor verandering vatbaar zijn.

### **3. Welke zijn de efficiënte behandelingen ter voorkoming van breuken ten gevolge van osteoporose bij de man met inbegrip van de corticogemedieerde?**

#### **3.1. Niet medicamenteus**

Zie 1.1.

#### **3.2. Calcium, vitamine D**

Er bestaat geen studie die de effectiviteit van calcium en van vitamine D bewijst. Toch raden alle deskundigen ze aan. Hun toediening is noodzakelijk bij het gebruik van bisfosfonaten.

Bij patiënten die een systemische behandeling met glucocorticoïden krijgen, wordt altijd aangeraden om een calciumsupplement en vitamine D te geven. Hierbij wordt aangeraden om gehydroxyleerde vitamine D derivaten te gebruiken of een hogere dosis vitamine D.

#### **3.3. Antiresorbantia**

##### **3.3.1. De bisfosfonaten (dagelijkse of wekelijkse behandeling)**

Er zijn in de wetenschappelijke literatuur zeer weinig gegevens beschikbaar over de doelmatigheid van de verschillende behandelingen op vertebrale en niet-vertebrale breuken ten gevolge van mannelijke osteoporose. De centrale vraag is dan ook of de resultaten die gezien worden bij vrouwen ook van toepassing zijn voor mannen en op basis van een extrapolatie een uitspraak kan gedaan worden over hun effect op breuken. Voor alendronaat blijkt dit het geval te zijn.

Eigenlijk zou het effect van de verschillende behandeling bij mannen afzonderlijk moeten gebeuren.

##### ***Alendronaat***

In de belangrijkste studie (RCT) waarin mannen werden behandeld met alendronaat versus placebo, werd een stijging van de BMD vastgesteld ter hoogte van de femurhals en de lumbale wervelzuil bij mannen behandeld met alendronaat 10 mg/dag.

Alendronaat in een dosis van 10 mg is voor het ogenblik de enige vergoedbare behandeling in België. De wekelijkse dosering van 70 mg is nooit specifiek bestudeerd geweest bij mannelijke osteoporose.

De tolerantie voor alendronaat is dezelfde als bij de vrouw.

### ***Risedronaat***

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de fractuurvermindering door risedronaat bij mannelijke osteoporose.

Een post-hoc analyse toonde een toename van de BMD bij de behandeling van corticoïdeïnduceerde osteoporose bij de man.

### ***Etidronaat, ibandronaat en pamidronaat***

Er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar over het effect van dit geneesmiddel op breuken bij de man. Wat etidronaat en pamidronaat betreft, aangezien de effectiviteit ervan bij de vrouw niet kon worden aangetoond, moeten ze ook niet opgenomen worden in de lijst van doelmatige behandelingen voor de man.

### **3.3.2. Calcitonine**

Er zijn geen gegevens over het effect van calcitonine op breuken beschikbaar.

## **3.4. Andere middelen**

### **3.4.1. Teriparatide (recombinant (1-34) parathormoon)**

Twee studies hebben de doelmatigheid van PTH 1-34 voor de toename van de botmassa aangetoond. Vanaf de derde maand wordt een significante toename in de botmassa vastgesteld. Toediening gedurende dertig maand toonde geen beduidende vermindering van het risico op wervelfracturen, tenzij men enkel rekening houdt met matige tot ernstige fracturen.

### **3.4.2. Testosteron**

Testosteron is interessant voor de behandeling van hypogonadisme bij de man. Het gebruik ervan bij deze aandoening gaat vaak gepaard met een toename in botmassa. Er bestaan geen gegevens over de risicovermindering op breuken. Het gebruik van testosteron bij mannen zonder hypogonadisme is meer controversieel, aangezien bij deze groep geen enkel klinisch voordeel kon aangetoond worden.

Vooraleer een behandeling te starten, wordt best een PSA bepaald om eventueel prostaatlijden uit te sluiten.

### **3.4.3. Strontiumranelaat**

Hiervoor zijn geen studies beschikbaar.

## **4. Welke strategie voorstellen inzake het ten laste nemen van de osteoporose bij mannen ter voorkoming van breuken?**

### **4.1. Wie behandelen? Criteria**

De man heeft op elk ogenblik een hogere BMD dan de vrouw; op basis van de WHO-definitie komt osteoporose bij de man dan ook veel minder frequent voor.

Belangrijk te onthouden is bij de man met osteoporose het meestal om een secundaire vorm gaat.

Als belangrijkste risicofactor naast de leeftijd vermelden we hypogonadisme, behandeling met corticosteroiden, alcoholgebruik.

In aanwezigheid van deze risicofactoren is het zinvol om een BMD uit te voeren.

### **4.2. Wanneer een behandeling opstarten?**

In aanwezigheid van risicofactoren zijn calcium- en vitamine D-supplementen aanbevolen.

Indien de BMD pathologisch is kan behandeling door middel van botresorptieremmers of botaanmakende middelen aanbevolen zijn.

De evidentie voor deze behandelingen is echter heel wat minder dan voor postmenopauzale osteoporose. Enkel voor alendronaat is dit wel het geval.

### **4.3. Welke behandeling?**

De algemene maatregelen zijn dezelfde als bij postmenopauzale osteoporose en het zelfde geldt voor het gebruik van calcium- en vitamine D-supplementen.

Er zijn geen studies beschikbaar over het criterium fractuurvermindering bij de man eventueel uitgezonderd voor teriparatide op korte termijn maar niet op 30 maanden.

Enkel alendronaat wordt vergoed in een dosis van 10 mg.

Bij aangetoond hypogonadisme is een behandeling met testosteron aangewezen, zonder bewijs van een risicovermindering op breuken.

## 5. Algemeen Besluit

**Case-Finding:** opsporen van risicofactoren en indien deze aanwezig zijn BMD aanvragen.

### **Welke risicofactoren:**

- leeftijd
- geslacht
- laag energetische fracturen na 50-ste levensjaar
- aanwezigheid wervelfractuur
- heupfractuur bij de moeder
- laag lichaamsgewicht
- immobiliteit
- behandeling met corticosteroïden

### **Bepaling BMD:**

- BMD > - 1,0 SD en risicofactoren zijn aanwezig: calcium en vitamine D.
- BMD < - 1,0 SD en > - 2,5 SD (osteopenie):
  - indien wervelfractuur aanwezig: behandelen: calcium, vitamine D en andere behandeling
  - indien geen fractuur aanwezig: calcium en vitamine D
- BMD < - 2,5 SD: behandelen: calcium, vitamine D en andere behandeling.

(NB: voor vitamine D-supplement eventueel nakijken of er een deficiëntie is).

### **Behandelen:**

#### **1. Postmenopauzale vrouw:**

##### **Bisfosfonaten:**

##### Alendronaat en Risedronaat:

verminderen risico op vertebrale en niet vertebrale fracturen.

Geen onderscheid tussen beide mogelijk.

Strikte inname modaliteiten.

Verplichte associatie van calcium en vitamine D.

Veiligheidsprofiel is gunstig.

Gezien gunstig effect voor heupfracturen komen deze middelen vooral in aanmerking voor de "oudere" postmenopauzale vrouw.

##### Ibandronaat:

Enkel aangetoonde fractuurvermindering voor wervelfracturen.

Overige idem als voor de andere bisfosfonaten.

**SERM's:**

*Raloxifene*: (enige SERM ivm behandeling osteoporose):

Vermindert het risico voor wervelfracturen. Geen directe evidentie voor risicovermindering niet-vertebrale fracturen.

Patiëntvriendelijker in gebruik.

Veiligheid: verhoging risico trombo-embolische incidenten.

vermindering risico sommige vormen van borstcarcinoom.

Ook hier verplichte associatie calcium en vitamine D.

Gezien het effect en de werking eerder geschikt voor de "jongere" postmenopauzale vrouw.

**Strontiumrelaet:**

Doelgroep gelijkaardig aan de bisfosfonaten.

Eenvoudige toedieningsmodaliteiten.

Veiligheidsprofiel: gunstig, afgezien van beperkte (niet verklaarbare) toename trombo-embolische incidenten.

Associatie met calcium en vitamine D verplicht.

**Teriparatide:**

Effect op vertebrale en niet-vertebrale fracturen. (geen effect op heupfractuur aangetoond).

Patiëntonvriendelijke toediening: dagelijkse subcutane injectie.

Hoge kostprijs.

Strikte indicatie.

Veiligheid: goed; soms oplopen calcemie.

**Combinatie van geneesmiddelen:**

Op dit ogenblik wordt dit zeker niet aanbevolen.

**Andere middelen:**

Pamidronaat, etidronaat, tibalone, calcitonine, anabolica, fluor: worden niet (meer) aanbevolen in de behandeling van osteoporose.

**2. Corticoïdgeïnduceerde osteoporose:**

Altijd zorgen voor verhoogde inname calcium en vitamine D.

Alendronaat en risedronaat zijn de enige geneesmiddelen met aangetoonde werking.

Indien langere behandelingsduur dan 3 maand gepland en dit met dosis > 7,5 mg prednisolon, dan is het nuttig te behandelen met bisfosfonaten zelfs op jongere leeftijd en met minder lage BMD-cijfers.

### 3. Osteoporose bij de man:

Belangrijkste gegeven is hier bedacht te zijn op onderliggende oorzaak: > 60 % van de gevallen van osteoporose is secundair.

**Behandeling:**

Supplementen calcium en vitamine D.

Enkel voor alendronaat zijn er gegevens beschikbaar.

#### *Opvolgen behandeling:*

BMD meting: geen goede parameter om behandeling op te volgen.

Botombouwmerkers: idem.

#### *Duur behandeling:*

**Bisfosfonaten:**

Er wordt aangeraden na 5 jaar behandeling te stoppen ivm gegevens over de werkzaamheid.

Eventueel inlassen therapievrij-venster: wanneer? Duur?

Voor veiligheid: gegevens bekend tot 10 jaar.

**Raloxifene:**

Extra-skeletale effecten kunnen hier een rol spelen.

Pro langere behandelingsduur: vermindering risico sommige borstcarcinomen.

Contra langere behandelingsduur: risico trombo-embolische effecten.

**Strontiumranelaat:**

Gegevens bekend over drie jaar.

**Teriparatide:**

Niet langer te behandelen dan 18 maanden.



## IV. LIJST VAN GEBRUIKTE AFKORTINGEN

BAS	BotAanmaakStimulator
BMD	Botmineraaldichtheid
BRI	BotResorptie Inhibitor
HST	Hormonale Substitutie Therapie
IE	Internationale Eenheden
NSAI	Niet-Steroidaal Anti-Inflammatoir geneesmiddel
PSA	Prostate Specific Antigen
PTH	ParaThyroidHormoon
RCT	Randomised Controlled Trial
RIZIV	Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering
RR	Relatief Risico's
SD	Standaarddeviatie
SERM	Selective Estrogen Receptor Modulator