

## Recente onderzoeksliteratuur

### *Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis (N Engl J Med 2007; 356: 1809-22)*

#### Conclusie

1. Het gedurende drie jaar éénmaal per jaar toedienen van een infuus van zoledronaat (5mg over 15 minuten) verminderde significant het risico op wervel-, heup- en andere fracturen bij postmenopausale vrouwen.
2. Onder deze therapie trad eveneens een significante verhoging van de botdensiteit op.
3. De behandeling ging niet gepaard met belangrijke nevenwerkingen, enkel voorkamerfibrillatie bleek frequenter voor te komen in de behandelde groep.

#### Bespreking van de studie

#### *Opzet*

Gerandomiseerde dubbelblinde placebo-gecontroleerde multi-center studie

#### *Deelnemers*

18421 patiënten werden gescreend, 10656 werden niet geïncludeerd voornamelijk omdat ze niet beantwoordden aan de criteria en in 1822 gevallen omdat ze weigerden deel te nemen. Een schriftelijk toestemming van de patiënt was vereist voor deelname. 3889 postmenopausale vrouwen, gemiddelde leeftijd 73 jaar (tussen 65 en 89 jaar) werden toegewezen aan de zoledronaat groep en 3876 werden toegewezen aan de placebo groep. Uiteindelijk voltooiden 3248 patiënten de follow-up in de zoledronaat groep en 3269 in de placebo groep.

#### *Inclusiecriteria*

Postmenopausale vrouwen met een T score bij botdensiteitsmeting van -2.5 of minder op het niveau van de femurhals met of zonder evidentie voor wervelindeukingen óf postmenopausale vrouwen waarbij de T score -1.5 of minder bedroeg met op radiologie evidentie voor tenminste twee beperkte wervelindeukingsfracturen of één matig uitgesproken wervelindeuking.

Personen die al orale bifosfonaten hadden genomen dienden een uitwasperiode in acht te nemen: de lengte hiervan stond in relatie tot de duur van inname.

In een gedeelte van de studiepopulatie was het gelijktijdig gebruik van bepaalde osteoporose medicatie (zoals hormoontherapie, calcitonine) toegelaten.

#### *Exclusiecriteria*

Personen die de afgelopen 6 maanden parathormoon, natriumfluoride, groeihormoon of anabole steroïden hadden genomen.

Personen die de afgelopen 12 maanden systemisch (oraal of IV) corticoïden hadden gekregen.

Personen die ooit strontium toegediend hadden gekregen.

Serum calciumspiegels  $> 2.75$  mmol/l of  $< 2.0$  mmol/l

Berekende creatinineklaring  $< 30.0$  ml/minuut bij tenminste één van beide pre-intake onderzoeken of proteïnurie (gedefinieerd als meer dan 2+ op urine dipstick)

#### *Interventie*

Eerst werden de patiënten ingedeeld in twee groepen al naargelang men een toegelaten osteoporose medicatie nam op het moment van randomisatie (personen met

een uitwasperiode na bifosfonaten konden in beide groepen terecht komen). Groep 1 nam geen andere osteoporose medicatie. Er werd vervolgens een randomisatie uitgevoerd tussen placebo en zoledronaat (5 mg) en beide werden jaarlijks toegediend gedurende drie jaar (bij de start en na 12 en 24 maanden).

Alle patiënten kregen dagelijks oraal calcium (1000 tot 1500 mg) en vitamine D (400 tot 1200 IU).

#### *Primaire eindpunten*

Het optreden van een nieuwe wervelfractuur in groep 1 en een nieuwe heupfractuur bij patiënten in beide groepen.

#### *Secundaire eindpunten*

Er waren verschillende secundaire eindpunten, zoals het optreden van een niet-vertebrale fractuur, veranderingen in botdensiteit van de heup, de femurhals en de lumbale wervelzuil

en veranderingen in biochemische merkers van de botresorptie en de botaanmaak.

#### *Follow-up*

Patiënten werden gedurende drie jaar gevolgd met elk kwartaal een telefonische controle en een bezoek aan de polikliniek op 6, 12, 24 en 36 maanden.

Naast een klinisch onderzoek werden er ook op vastgelegde tijdstippen radiologische opnames (bij de start en verder jaarlijks), botdensiteitsmetingen (na 6, 12, 24 en 36 maanden) en biochemische controles (bij de bezoeken aan de polikliniek) uitgevoerd.

#### *Analyse*

Voor de effectiviteitsanalyse hield men rekening met alle gerandomiseerde patiënten, voor de analyse van eventuele nevenwerkingen met diegenen die tenminste één infuus hadden gekregen.

De power van de studie om een 50% vermindering van het aantal wervelfracturen te detecteren bedroeg 90%.

#### *Resultaten (zie tabel)*

	Placebo	Zoledronaat	P-waarde
Primair eindpunt	%	%	
wervelfractuur	10,9	3,3	<0,001
heupfractuur	2,5	1,4	0,002
Secundair eindpunt			
niet-vertebrale fractuur	10,7	8,0	<0,001

In de zoledronaat groep was er een significante stijging van de botdensiteit op alle drie niveaus (telkens  $p < 0.001$  ten opzichte van placebo groep) en de biochemische merkers voor botombouw waren significant gedaald in de zoledronaat groep.

De nevenwerkingen waren vrij beperkt en meestal transiënt; het optreden van als ernstige nevenwerking gerapporteerde voorkamerfibrillatie was wel significant frequenter in de zoledronaat groep (1,3% versus 0,5%,  $p < 0.001$ )

#### Commentaar op deze studie

Een dergelijk eenvoudig behandelingsschema lijkt een effectieve therapie; een belangrijk voordeel is de therapietrouw van de patiënten. Vele patiënten stoppen hun behandeling met perorale bifosfonaten; na 1 jaar blijkt gemiddeld 40-60% van de patiënten onder perorale bifosfonaten hun medicatie te hebben gestopt.

Het voorgesteld schema lijkt even effectief als perorale bifosfonaten en kan dan ook zeer kostenbesparend werken gezien het aanzienlijke prijskaartje dat gekoppeld is aan bijvoorbeeld een heupfractuur en dan spreken we nog niet van de belangrijke hogere morbiditeit en mortaliteit.

Het geneesmiddel (zoledronaat) is momenteel nog niet verkrijgbaar in Nederland of België.

De associatie van een gestegen risico op ernstige voorkamerfibrillatie bij bifosfonaattherapie was tot dusver niet bekend, er is voornamelijk geen goede verklaring voor. Verdere studies of het herbekijken van resultaten uit oudere studies zullen hopelijk aantonen of er een echt causaal verband is.

Het toedienen van adequate doses calcium en vitamine D blijft een noodzaak ook onder behandeling met zoledronaat.

E. Dejaeger