

Behandeling van osteoporose bij ouderen: wat is de evidence?

H.J.J. Verhaar

Treatment of osteoporosis in the elderly: what is the evidence?

Many older people, especially women, and their doctors still see osteoporosis as part of the natural course of ageing instead of as a preventable or treatable disorder. Height loss, hyperkyphosis, back pain, and fractures are accepted as consequences of ageing. The notion that it is too late to start treatment in a late stage of the disease forms another barrier to treatment. Although most studies of fracture reduction with medical treatment were not designed for the "geriatric" population, the average age of participants in most clinical trials was about 70 years. In all major studies patients also received calcium and vitamin D supplements. Nowadays, clinicians can choose from several effective treatments for the prevention of osteoporotic fractures in high-risk postmenopausal women. Data on the anti-fracture potential of calcium/vitamin D, raloxifene, bisphosphonates, strontium ranelate, and parathyroid hormone are now available. Bisphosphonates and strontium ranelate are good choices for first- or second-line treatment, while for the time being parathyroid hormone should only be used for the second-line treatment of osteoporosis in the elderly.

Key words: osteoporosis, fracture, elderly, treatment
Tijdschr Gerontol Geriatr 2008; 39: 168-175

Samenvatting

Veel ouderen, vooral vrouwen, en hun artsen zien osteoporose nog steeds als een natuurlijk

Correspondentie: Dr. H.J.J. Verhaar, internist-klinisch geriatr. Medisch afdelingshoofd Afdeling Geriatrie UMC Utrecht. Postbus 85500 (kamer B05.256) 3508 GA Utrecht. T: 088-7558280, F: 030-2544397, E: h.j.j.verhaar@umcutrecht.nl

onderdeel van het ouder worden, in plaats van een te voorkomen of behandelbare medische aandoening. Hoogteverlies, hyperkyfose, rugpijn en fracturen worden geaccepteerd als een gevolg van het ouder worden. Een andere barrière voor het instellen van een behandeling is het idee dat het te laat is om daarmee te beginnen in een laat stadium van de ziekte. Hoewel de meeste onderzoeken naar fractuurreductie met medicatie niet waren ontworpen voor de 'geriatrische' populatie, was

de gemiddelde leeftijd van de deelnemers aan de meeste klinische trials wel rond de 70 jaar. In alle grote onderzoeken kregen patiënten ook steeds calcium- en vitamine-D-suppletie. Uit de beschreven vergelijking van farmacologische opties blijkt dat de arts tegenwoordig de keuze heeft uit meerdere, bewezen effectieve middelen ter preventie van osteoporotische fracturen bij postmenopauzale vrouwen met een verhoogd fractuurrisico. Er zijn nu antifractuurgegevens bekend van calcium/vitamine D, raloxifene, bisfosfonaten, strontiumrelaet en parathormoon. Bisfosfonaten en strontiumrelaet zijn beide goede keuzes voor eerstelijns- of tweedelijnsbehandeling, terwijl parathormoon vooralsnog alleen als tweedelijnsbehandeling van osteoporose bij ouderen kan worden ingezet.

Trefwoorden: osteoporose; fractuur; ouderen; behandeling

Inleiding

Bijna de helft van de Spoed Eisende Hulp (SEH)-behandelingen na een valongeval bij ouderen betreft een fractuur. Het gaat vaak om een heup- of bekkenfractuur, een polsfractuur of soms een wervelfractuur. Meer dan de helft van deze patiënten blijkt bij een botdichtheidsmeting osteoporose te hebben.¹ De overheid houdt ons voor dat met de toenemende vergrijzing de morbiditeit en de mortaliteit van fracturen een grote economische last betekenen, maar ook vandaag de dag zijn de sterke vermindering van levenskwaliteit, de morbiditeit en de mortaliteit redenen genoeg om ouderen te behandelen voor osteoporose.

Er zijn barrières die een effectieve diagnose en behandeling van osteoporose bij ouderen in de weg staan. Veel wervelfracturen zijn asymptomatisch en ze worden niet altijd beschreven door de radioloog wanneer een laterale röntgenfoto van bijvoorbeeld de thorax wordt gemaakt. En wanneer bij een oudere patiënt wel een wervelfractuur wordt beschreven, wordt niet altijd gestart met een behandeling van osteoporose. Bovendien zien ouderen, vooral vrouwen, en hun artsen osteoporose nog steeds als een natuurlijk onderdeel van het ouder worden, in plaats van een te voorkomen of behandelbare medische aandoening. Hoogteverlies, hyperkyfose, rugpijn en fracturen worden geaccepteerd als een gevolg van het ouder worden. Een andere barrière voor het instellen van een behandeling is het idee dat het te laat is om daarmee te beginnen in een laat stadium van de ziekte.

Er is nog steeds weinig informatie over de behandeling van osteoporose bij ouderen. Het me-

rendeel van de onderzoeken is niet ontworpen met dit doel. De meeste gegevens zijn dan ook verkregen door post-hoc analyses of subanalyses van de belangrijkste klinische fase-III-onderzoeken van de geteste medicijnen. Hoewel de meeste onderzoeken niet waren ontworpen voor de 'geriatische' populatie, was de gemiddelde leeftijd van de deelnemers aan de meeste klinische trials wel rond de 70 jaar. In alle grote onderzoeken kregen patiënten ook steeds calcium- en vitamine-D-suppletie. Dit overzichtsartikel gaat in op de effectiviteit van de medicamenteuze behandelingsopties voor osteoporose bij ouderen met als doel fractuurreductie.

Wat is kenmerkend voor osteoporose bij ouderen?

Osteoporose is een systemische botaandoening die wordt gekarakteriseerd door verlies van botmassa en verstoring van de normale botarchitectuur, hetgeen leidt tot een verminderde botsterkte en verhoogd fractuurrisico.² Postmenopauzale osteoporose wordt gekenmerkt door een verhoogde botturnover in het metabool meest actieve bot, namelijk het trabeculaire bot (zoals de wervels). Dit leidt tot het dunner worden en verdwijnen van trabekels. Ook bij oudere mannen neemt de botresorptie toe na het zestigste levensjaar. Botontkalking bij ouderen kenmerkt zich door botopbouw die achterblijft bij de botafbraak. Daardoor zullen de cortex en trabekels langzaam dunner worden.³ Corticale botafbraak door secundaire hyperparathyreoïdie (o.m. door verminderde calciumresorptie bij vitamine D-deficiëntie) ligt in belangrijke mate aan de basis van niet-vertebrale of perifere fracturen, zoals bekken-, schouder- of heupfracturen. Naast andere factoren zoals het verhoogde valrisico, is dit de reden waarom perifere fracturen zoals heupfracturen vooral op hoge leeftijd voorkomen. Niet minder dan 60% van alle perifere fracturen komt voor bij 80-plussers. Perifere breuken zoals heupfracturen zijn verantwoordelijk voor 90% van de ziekenhuisopnames en sterfte door osteoporose op oudere leeftijd.

Fysiologisch gezien gaat voor de behandeling van osteoporose bij ouderen de voorkeur uit naar een behandeling die resulteert in een afname van de botafbraak en daarmee fractuurincidentie.

Wie komt in aanmerking voor behandeling?

Tot op vandaag moesten artsen zich baseren op een klinisch onderzoek en de waarden van de botdensitometrie (het meten van de botmineraaldichtheid) om een behandeling in te stellen bij iemand met een verhoogd risico op osteoporose en dat voor een duur van vijf jaar en soms levenslang.

Maar vandaag beschikken artsen over een nieuw instrument om snel en eenvoudig het risico op een botfractuur te berekenen voor de komende tien jaar. Het gaat om een universeel evaluatiemodel voor het risico op fracturen dat ontwikkeld werd door de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO).⁴ Het model, 'Frax' (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>) genaamd, geeft in een percentage het risico op een fractuur door aanzienlijke osteoporose (femur, pols, bovenarm-been, inzakking van de wervels) in de tien komende jaren. Het evaluatiemodel is een belangrijk hulpmiddel voor artsen. De berekening is gebaseerd op 12 parameters: leeftijd, geslacht, lichaamsgewicht en lichaamslengte (BMI), voorgeschiedenis van fracturen (spontaan of ten gevolge van een licht trauma), antecedenten van heupfracturen bij een van beide ouders, huidig rookgedrag, alcoholconsumptie (drie eenheden per dag of meer), het nemen van glucocorticoïden (of niet), reumatoïde polyarthritis (of niet), secundaire osteoporose (of niet) en de botdichtheid. De laatste parameter is niet verplicht. Het risico op fracturen neemt toe al naargelang de cumulatie van risicofactoren. Maar er wordt ook rekening gehouden met het aandeel van elke parameter. De parameters die het zwaarst doorwegen zijn de leeftijd, de voorgeschiedenis van fracturen en het nemen van glucocorticoïden.

De uitdaging voor artsen is botverlies te voorkomen, osteoporose te diagnosticeren en te behandelen voordat fracturen optreden, en nieuwe fracturen te voorkomen bij patiënten die al een osteoporotische fractuur hebben doorgemaakt.

De botmineraaldichtheid (BMD), gemeten met behulp van een DEXA-onderzoek, is het meest geschikt om de kans op een osteoporotische fractuur in te schatten. Een bestaande wervelindekking is ongeacht de botdichtheid, een indicatie voor behandeling. Een pols, heup- of andere perifere fractuur is, boven de 50 jaar reden tot het meten van de BMD.

Bij ouderen is het ook belangrijk de BMD van het femur te meten omdat de lumbale BMD-waarde fout-verhoogd kan zijn door aortacalcificaties, osteofyten of wervelafplatting. Alle resultaten van de BMD-metingen worden uitgedrukt in gm/cm^2 , maar meestal gebruiken we de T- en Z-scores. De T-scores zijn de standaarddeviaties (SD's) boven en onder de waarde voor jongvolwassenen en de Z-scores zijn de SD's boven en onder de waarden voor de leeftijdgerelateerde populatie. Iedere daling van 1 SD (= ongeveer 12% daling van de BMD) betekent een verdubbeling van het fractuurrisico. Bij eenzelfde BMD-waarde is de kans op fracturen hoger bij een hogere leeftijd. Dit kan oplopen tot een zevenvoudig verhoogd fractuurrisico bij 80-jarigen in vergelijking met 50-jarigen met eenzelfde BMD-waarde. Bij slechts 50% van de 70-jarige vrouwen met een heupfractuur was de BMD-T-score < 2.5. De fracturen bij de andere 50% ontstonden dus al bij een hogere T-score.

Bij ouderen betekent een T-score meer dan 2.5 SD onder het gemiddelde van jongvolwassenen een verhoogd risico op fracturen en is behandeling om verder botverlies te voorkomen geïndiceerd. Een Z-score van minder dan 1 SD onder de waarde voor de leeftijdgerelateerde populatie betekent dat de BMD lager is dan verwacht voor de leeftijd en is aanleiding om secundaire oorzaken van botverlies op te sporen.

Er bestaat al een fractuurrisico-index voor postmenopauzale vrouwen. In deze index zijn de risicofactoren opgenomen zoals die ook geformuleerd zijn in de CBO-richtlijn uit 2002 en in de NHG-standaard over osteoporose uit 2005. Voor mannen bestaat een dergelijke risico-index nog niet. Geadviseerd wordt een DEXA-onderzoek te laten uitvoeren bij mannen met primaire hyperparathyreoïdie, osteoporose bij een eerstegraads familielid, hypogonadisme, gebruik van een gonadotropine-releasing hormoon-antagonist, osteopenie op een röntgenfoto of meer dan drie maanden gebruik van glucocorticosteroiden.⁵

Welke medicamenteuze opties zijn er beschikbaar?

Calcium

De vele onderzoeken waarin calcium met of zonder vitamine D werd toegediend, gaven geen eenduidig antwoord op de vraag of suppletie het fractuurrisico verlaagt, hoewel het belang van suppletie wel algemeen wordt aanvaard. Dit blijkt ook uit het feit dat in alle grote onderzoeken met anti-osteoporosemedicijnen, patiënten calcium en vitamine D kregen.⁶ Recent zijn twee grote meta-analyses gepubliceerd van gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken naar het effect van calcium en calcium in combinatie met vitamine D op het ontstaan van osteoporotische fracturen en de BMD bij volwassenen ouder dan 50 jaar.^{7,8} De meta-analyse van Tang et al. toonde een risicoreductie van 12% voor alle fractuurtypen.⁷

De fractuurrisicoreductie verdubbelde (24%) in onderzoeken met een hoge compliantie. Compliantie is blijkbaar niet alleen een probleem bij de behandeling met bisfosfonaten. Het behandelingseffect was groter bij doseringen van meer dan 1200 mg calcium en bij doseringen van meer dan 800 IE vitamine. De hoge dosis van 1200 mg calcium roept onmiddellijk vragen op naar aanleiding van het recente artikel van Bolland et al. in de BMJ betreffende de effecten van calciumsuppletie op het risico van een hartinfarct bij oudere vrouwen (zonder vastgestelde osteoporose).⁹ Dit heeft de discussie over de juiste dosis calcium doen oplaaien. De onderzoekers vonden een verhoogd risico op een myocardinfarct bij suppletie met 1000 mg calciumcitraat, een relatief hoge dosis als men de zuivelinname bij deze studiepopulatie ook in beschouwing nam. Echter, nadat de aanvankelijk

niet-gerapporteerde cardiovasculaire 'events' in het ziekenhuis aan de data-analyse waren toegevoegd, was het relatief risico op een hartinfarct door calciumsuppletie niet meer significant verhoogd: 1.49 (95% CI 0.86 - 2.57). Bovendien werd in talloze interventiestudies met calcium geen gelijkaardige toename gezien.

Vitamine D

Vitamine D speelt een grote rol in de regulatie van het botmetabolisme. De meeste effecten op het bot zijn toe te schrijven aan de 1,25-dihydroxyvitamine-D₃-metaboliet. Bij het bepalen van de vitamine-D-spiegel bij patiënten met osteoporose gebruiken we echter de 25(OH)-vitamine-D-test. Dit is een betere merker van de algemene vitamine-D-status en is het sterkst geassocieerd met de algemene gezondheid. Lage 25(OH)D-concentraties zijn geassocieerd met verhoogde concentraties parathormoon (PTH), hetgeen weer geassocieerd is met een lage BMD. Daarnaast veroorzaakt vitamine-D-deficiëntie spierzwakte door een tekort aan de 25(OH)-vitamine-D. Uit een meta-analyse van vijf gerandomiseerde onderzoek bleek een verminderd risico op vallen bij een verhoogde vitamine-D-inname. De benodigde dosis was 800 IE D₃/dag.¹⁰

Een recente meta-analyse heeft ook aangetoond dat combinatie van hooggedoseerde calcium (1000-1200 mg) en hooggedoseerde vitamine D (800 IE) ook beschermt tegen heupbreuken en andere perifere breuken.¹¹ Met deze combinatie werd 15 jaar geleden al aangetoond dat, zelfs bij hoogbejaarden, heupbreuken konden worden voorkomen in een Franse verpleeghuispopulatie met een lage baseline calciuminname.¹² Dit werd niet bevestigd door Lips et al. in de Nederlandse setting waarbij de baseline calciuminname via de voeding veel hoger lag en geen extra calciumsuppletie plaatsvond. De suppletiedosis vitamine D was met 400 IE lager dan in de Franse studie.¹³

Het huidige advies is een minimumspiegel van 25(OH)D van 50 nmol/l gedurende het gehele jaar. De optimale spiegel voor calciumresorptie in de darm ligt echter rond de 80 nmol/l. Wellicht zal in de toekomst een hogere spiegel geadviseerd worden, zoals nu al het geval is in de Verenigde Staten. Intoxicatie treedt pas op bij waarden > 350 nmol/l, ofwel bij inname van doses > 10.000 IE/dag.

Het huidige advies voor suppletie is 400 IE/dag (10 µg) vitamine D₃. Met deze dosering zijn in de onderzoeken echter geen significante effecten aangetoond op het ontstaan van fracturen, wel met een dosering van 800 IE/dag.

Naast het middel Devaron (tabletten van 400 IE), recent weer beschikbaar in Nederland, zijn er nog twee mogelijkheden voor vitamine-D-suppletie bij osteoporose. Patiënten kunnen colecalciferoldrank FNA 50.000 IE/ml gebruiken. Het equivalent van 800 IE/dag is 25.000 IE colecalciferoldrank éénmaal per maand, hetgeen on-

geveer één euro per maand kost. Er zijn ook capsules met 2800 IE D₃/capsule (FAGRON). Patiënten kunnen dan twee capsules per week gebruiken. De tabletjes die vrij bij de drogist verkrijgbaar zijn, bevatten slechts 2,5 µg vitamine D₃. Dit betekent dat acht tabletjes per dag nodig zijn, wat de therapietrouw niet bevordert. Suppletie met 1,25-dihydroxyvitamine D₃ heeft niet de voorkeur bij osteoporose. Dit leidt niet tot een toename van de spierkracht en een reductie van vallen, omdat de spiercellen alleen receptoren hebben voor 25(OH)-vitamine D.

Bisfosfonaten

Er zijn verschillende gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken van goede kwaliteit uitgevoerd, waarin het voordeel van medicamenteuze behandeling van osteoporose bij ouderen is aangetoond (zie ook samenvattingen in de artikelen van Zarowitz¹⁴ en Alvarez¹⁵). Bisfosfonaten reduceren al na drie maanden het botverlies en kunnen de botmassa op klinisch relevante plaatsen verhogen, namelijk de heup en de wervels. Bij gebruik van alendronaat en risedronaat worden zowel wervel- als niet-wervelfracturen (o.a. heupfracturen) gereduceerd.¹⁵⁻¹⁹ De wervelfractuurreductie, na pooling van de belangrijkste studies, bedroeg bij alendronaat en risedronaat respectievelijk 0.52 (95% CI 0.43 - 0.65; p < 0.01) en 0.64 (95% CI 0.54 - 0.77; p = 0.01).²⁰ De niet-wervelfractuurreductie bedroeg bij alendronaat en risedronaat respectievelijk 0.86 (95% CI 0.76 - 0.97; p = 0.012) en 0.81 (95% CI 0.71 - 0.92 p=0.001).²¹ Dit effect werd bij risedronaat al na zes maanden aangetoond. Hochberg et al. analyseerden het effect van leeftijd op het relatieve risico, het absolute risico en de 'number needed to treat' (NNT) om het aantal heup-, wervel- en onderarmfracturen te reduceren bij osteoporotische vrouwen die werden behandeld met alendronaat.²² In het onderzoek werd aangetoond dat alendronaat effectief is in het verlagen van het risico op fracturen, ongeacht de leeftijd (oudste leeftijdsgroep 75-85 jaar). Hoe ouder de patiënt, hoe hoger het absoluut risico op een fractuur, hoe lager de NNT zal zijn bij een relatieve fractuurrisicoreductie van rond de 50% over de hele leeftijdsrange (50 tot 85 jaar). Er is geen informatie over oudere mannen.

De veiligheid en effectiviteit van risedronaat bij het verlagen van het fractuurrisico op wervelfracturen bij vrouwen van 80 jaar en ouder is aangetoond in een gepoolde analyse van drie gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde onderzoeken.²³ In vier klinische trials bij ouderen met neurologische ziekten, vrouwen met de ziekte van Alzheimer,²⁴ vrouwen en mannen na een CVA,^{25,26} en mannen met de ziekte van Parkinson,²⁷ zag men een reductie van heupfracturen na behandeling met risedronaat.

Behandeling met alendronaat en risedronaat is kosteneffectief bij vrouwen ouder dan 70 jaar met een lage BMD, vooral als zij eerder fracturen hebben doorgemaakt.²⁸ Het identificeren van

risicofactoren voor fracturen, zoals het maken van een röntgenfoto van de thoracolumbale wervelkolom, verhoogde de kosteneffectiviteit van de behandeling. Botdensitometrie gevolgd door bisfosfonaattherapie, indien osteoporose werd vastgesteld, is kosteneffectief bij de behandeling van mannen van 65 jaar of ouder met een eerdere klinische fractuur, en bij mannen vanaf 70 of 80 jaar zonder eerdere fractuur. Een en ander is afhankelijk van de kosten van het bisfosfonaat.²⁹

Ibandronaat is een derde optie om als bisfosfonaat voor te schrijven. De dosering van slechts één tablet per maand kan een voordeel zijn voor de therapietrouw. In het BONE-onderzoek werd een significante reductie van wervelfracturen aangetoond met ibandronaat van 9,6% (placebo) tot 4,7% (relatieve risicoreductie 62%, $p=0,0001$).³⁰ In de onderzoekspopulatie was het risico op osteoporotische fracturen laag, zodat het effect op niet-wervelfracturen alleen werd aangetoond in een post-hoc analyse van een hoogrisicogroep. Er zijn voor ibandroninezuur géén studies uitgevoerd die als primaire doelstelling hadden de werkzaamheid aan te tonen voor heupfracturen. Dit kan samenhangen met het feit dat het baseline risico voor heupfracturen in de BONE studie na 3 jaar erg laag was, gezien de lage incidentie van 4 heupfracturen in de met placebo behandelde arm. Ter vergelijking: in de studie waarbij reductie van heupfracturen met risedronaat ten opzichte van placebo het primaire doel was, bedroeg het aantal heupfracturen in de placebogroep 95 (3,8%).¹⁹

De compliantie met orale bisfosfonaten blijft, zelfs bij wekelijkse en maandelijkse inname, jammer genoeg, beperkt. Ongeveer 30-40% haakt af binnen het jaar. Compliantie neemt in alle studies af met de leeftijd en slechte compliantie gaat gepaard met een verhoogd fractuurrisico. Dat is ook de reden waarom intraveneuze toediening (3-maandelijks of jaarlijks), vanuit geriatrisch oogpunt zo interessant is: je kan immers, gedurende langere tijd zeker zijn van het volle effect van de behandeling. Het tot voor kort enige effectieve beschikbare bisfosfonaat voor intraveneuze toediening is ibandroninezuur, toegediend gedurende 15-30 sec. elke 3 maanden,³¹ maar het aangetoonde effect op niet-wervelfracturen is minder sterk.^{32,33} Zoledroninezuur is daarom een welkome aanvulling op het arsenaal van behandelingen van postmenopauzale osteoporose.³⁴ In 2007 werden de resultaten gepresenteerd van een grootschalige gerandomiseerde en placebogecontroleerde studie naar het antifractureffect van een jaarlijkse intraveneuze toediening gedurende 15 min. van het bisfosfonaat zoledroninezuur gedurende 3 jaar bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose.³⁵ De resultaten van deze 'Health outcomes and reduced incidence with zoledronic acid once yearly' (HORIZON)-studie³⁶ zijn belangrijk: er werd een statistisch significante en klinisch relevante vermindering vastgesteld van het optreden van wervel-, niet-wervel- en heup-

fracturen. Atriumfibrillatie was in deze HORIZON-studie geassocieerd met het toedienen van zoledronaat. De juiste betekenis van de verhoogde incidentie van atriumfibrilleren is nog onduidelijk. Risicofactoren voor atriumfibrillatie waren oudere leeftijd, hartfalen, vooraf bestaande tachyaritmieën en voorafgaande behandeling met bisfosfonaten. In een tweede studie (HORIZON-Recurrent Fracture Trial) met zoledronaat (jaarlijks 5 mg intraveneus toegediend gedurende twee jaar) aan patiënten (waarvan 13% \geq 85 jaar oud) die recent een heupfractuur opliepen, vermindert de kans op nieuwe klinische fracturen van 14 naar 9% (-35%).³⁶ Dit was de eerste studie waarin werd aangetoond dat ook de mortaliteit kan worden vermindert met maar liefst 28 procent. In deze tweede studie was de toediening van zoledronaat niet geassocieerd met atriumfibrilleren. Atriumfibrillatie is in het verleden ook nooit gezien bij het gebruik van veel hogere doses van dit geneesmiddel in de oncologie. Algemeen wordt thans aangenomen dat het om een toevallsbevinding ging. Zelfs de FDA heeft, na inzage van de heuptrialdata, het niet nodig geacht atriumfibrilleren in de bijsluiting op te nemen.

Zoledroninezuur, zoals trouwens alle bisfosfonaten, mag niet worden toegediend bij ernstige nierinsufficiëntie (klaring onder de 30 ml/min).

Strontiumranelaat

Strontiumranelaat stimuleert de botformatie en vermindert de botresorptie en ontkoppelt daarmee de botbouw. In het SOTI-onderzoek werd het effect van strontiumranelaat op wervelfracturen bij postmenopauzale vrouwen aangetoond (incidentie, 6,4% vs. 12,2% (placebo); relatief risico 0,59 (95% CI 0,48 - 0,73; $p < 0,001$).³⁷ In het TROPOS-onderzoek vond men een risicoreductie van perifere fracturen bij postmenopauzale vrouwen ouder dan 74 jaar (of 70 jaar met risicofactoren).³⁸ In dit onderzoek werd ook de risicoreductie voor wervelfracturen bevestigd. Voor heupfracturen werd een risicoreductie aangetoond in een subgroep met een hoog risico op fracturen, namelijk bij vrouwen ouder dan 74 jaar ($n=1977$) met een femur-BMD-T-score < 3 (relatief risico 0,64; 95% CI 0,41 - 0,99; $p = 0,046$).

Uniek is dat er patiënten tot 100 jaar geïnccludeerd werden en dat beide bovenbeschreven studies tezamen bijna 1.500 80-plussers bevatten.³⁹ Bij deze 80-plussers nam het risico op wervel- en niet-wervelfracturen al binnen 1 jaar af met respectievelijk 59% ($p = 0,002$) en 41% ($p = 0,027$).³⁹ Ook bij de 80-plussers is het dus nooit te laat om te beginnen met deze behandeling ter vermindering van de kans op osteoporotische botbreuken.

Naar aanleiding van de recente melding van de European Medicines Agency (EMA), moeten patiënten voor het begin van de behandeling worden gewaarschuwd dat zij onmiddellijk met de medicijnen moeten stoppen wanneer er huiduitslag ontstaat. Gevallen van ernstige

overgevoeligheidsyndromen met in het bijzonder uitslag met eosinofilie en systemische symptomen (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms syndroom: DRESS syndroom), soms dodelijk, zijn gemeld bij het gebruik van strontiumranelaat. De symptomen ontstaan meestal ongeveer 3-6 weken na de start van de behandeling.

Patiënten moeten geïnformeerd worden om onmiddellijk en permanent te stoppen met het gebruik van strontiumranelaat als uitslag optreedt en zij moeten medisch advies vragen. De bijwerking is echter zeer zeldzaam. Er zijn tot nu toe 16 patiënten met deze ernstige bijwerkingen aan de Europese Autoriteiten gemeld. Dit zijn 16 gevallen van de 570.000 patiëntenjaren (2 met dodelijke afloop). Dat wil zeggen 570.000 patiënten die gemiddeld een jaar strontiumranelaat gebruiken.

Parathormoon (recombinant bij schildklierhormoon)

Momenteel bestaan er 2 verschillende PTH-analoga: PTH 1-34 (teriparatide) en PTH 1-84. Teriparatide is het N-terminale fragment van PTH (hPTH1-34) en is in Nederland vanaf februari 2005 verkrijgbaar; inmiddels is sinds januari 2007 ook PTH 1-84 beschikbaar. Teriparatide is geregistreerd voor de behandeling van vastgestelde osteoporose bij postmenopauzale vrouwen en bij mannen met een verhoogd risico op botbreuken, PTH 1-84 voor de behandeling van postmenopauzale vrouwen met een verhoogd fractuurrisico. Omdat er geen vergelijkende studies zijn, kunnen geen harde uitspraken gedaan worden over de eventuele verschillen in effectiviteit en veiligheid van teriparatide versus PTH 1-84. Wat betreft de effectiviteit is voor beide middelen een overtuigende reductie van wervelfracturen aangetoond: 0,35 (95% CI: 0,22-0,55) voor teriparatide⁴⁰ en 0,42 (95% CI: 0,24-0,72) voor PTH 1-84.⁴¹ Alleen voor PTH 1-34 is reductie van niet-wervelfracturen aangetoond (0,47; 95% CI: 0,25-0,87).⁴⁰ De populatiegrootte was niet voldoende om te evalueren voor heupfracturen. Marcus et al. stratificeerden naar leeftijd en vonden geen verschil in reductie van het aantal wervelfracturen in de verschillende leeftijdsgroepen (oudste groep 75+).⁴²

Leeftijd heeft geen effect op de veiligheid en effectiviteit van teriparatide bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose.⁴³

Een andere belangrijke overeenkomst is dat beide middelen sterk anabool werkzaam zijn, het werkingsmechanisme is essentieel verschillend van bisfosfonaten en van strontiumranelaat. Beide middelen zijn daarmee voor patiënten met ernstige osteoporose een welkome aanvulling van het therapeutisch arsenaal. Dit betreft vooral patiënten die ondanks behandeling met bisfosfonaten of raloxifen of strontiumranelaat na twee wervelinzakkingen opnieuw één of meerdere fracturen krijgen ("inadequate response"), danwel bovengenoemde drie middelen niet verdragen. Het is hierbij van belang dat

beide middelen voorgeschreven dienen te worden door de behandelend medisch specialist. Vanwege de hoge kosten van deze medicamenten, worden deze alleen vergoed bij patiënten die aan bovenstaande criteria voldoen. Nadat teriparatide anderhalf jaar, of PTH 1-84 twee jaar is gebruikt, wordt de behandeling meestal voortgezet met bisfosfonaten om het nieuw aangemaakte bot te behouden.

Overige behandelopties

Voor de selectieve oestrogenreceptormodulator (SERM) raloxifen is een significante reductie van het wervelfractuurrisico (relatief risico 0,60; 95% CI 0,50-0,70; $p = 0,01$), aangetoond bij een follow-up van 1-3 jaar.⁴⁴ Behandeling met raloxifen heeft geen significante vermindering van de kans op niet-wervelfracturen laten zien. De kortste termijn waarop hormonale therapie (oestrogensubstitutie) effectief is gebleken, is 6-7 jaar.

Conclusies

De aandacht voor osteoporose bij ouderen neemt toe. Dat is vooral te danken aan de toenemende mogelijkheden om osteoporose effectief te behandelen. Uit de beschreven vergelijking van farmacologische opties blijkt dat de arts tegenwoordig de keuze heeft uit meerdere, bewezen effectieve middelen ter preventie van osteoporotische fracturen bij postmenopauzale vrouwen met een verhoogd fractuurrisico.⁴⁵ Er zijn nu antifractuurgegevens bekend van calcium/vitamine D, raloxifene, bisfosfonaten, strontiumranelaat en parathormoon. We hoeven fracturen dus niet meer als normaal voor de leeftijd te accepteren. Vooral ouderen vormen een kwetsbare groep. Een lage BMD en ook valincidenten nemen toe met de leeftijd; beide voorspellers voor fracturen. Hoewel in dit artikel de nadruk vooral ligt op de bewezen effecten van medicijnen, mogen we natuurlijk de valpreventieve maatregelen niet vergeten. Het verschijnen van steeds meer valpoli's voor ouderen is dan ook een goede zaak.

De preventie en behandeling van osteoporose is een zaak voor alle artsen. Osteoporose bij ouderen wordt vooral veroorzaakt doordat de botopbouw ten opzichte van de botafbraak achterblijft. De medicijnen die de botopbouw stimuleren hebben theoretisch gezien dus de voorkeur. Wanneer we echter zoeken naar bewijs van effectiviteit bij de fractuurreductie bij ouderen, zijn die gegevens er even goed voor bisfosfonaten en strontiumranelaat.

Bisfosfonaten en strontiumranelaat zijn beide goede keuzes voor eerstelijns- of tweedelijnsbehandeling, terwijl parathormoon vooralsnog alleen als tweedelijnsbehandeling van osteoporose bij ouderen kan worden ingezet. Het

gebruiksgemak van bisfosfonaten met een inname van éénmaal per week of maand of intrave-

neus, kan bij ouderen met polyfarmacie een voordeel zijn.

Literatuur

- 1 Hegeman JH, Willemssen G, van Nieuwpoort J, Kreeftenberg HG, van der Veer E, Slaets JP, ten Duis HJ. Doeltreffende opsporing van osteoporose in de Fractuur- en osteoporose-polikliniek in Groningen; analyse na de eerste 100 patienten. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2004; 148: 2180-5.
- 2 Christiansen C. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94: 646-50.
- 3 Lips P, Courpron P, Meunier PJ. Mean wall thickness in trabecular bone packets in the human iliac crest: changes with age. *Calcif Tissue Res* 1978; 26: 13-7.
- 4 Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women. *Osteoporos Int* 2008; 19(4): 385-97.
- 5 Grossman J, Maclean CH. Quality indicators for the care of osteoporosis in vulnerable elders. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55(suppl 2): S392-402.
- 6 Boonen S, Vanderschueren D, Haentjens P, Lips P. Calcium and vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis - a clinical update. *J Intern Med* 2006 Jun; 259(6): 539-52.
- 7 Tang BMP, Eslick GD, Nowson C, et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 657-66.
- 8 Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(4): 1415-23.
- 9 Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *BMJ* 2008; 336: 262-266.
- 10 Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, Wong JB. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004 Apr 28; 291(16): 1999-2006. Review.
- 11 Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293(18): 2257-64. Review.
- 12 Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, et al. Vitamin D₃ and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327(23): 1637-42.
- 13 Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, Bezemer PD, Bouter LM. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1996; 124(4): 400-6.
- 14 Zarowitz BJ, Stefanicci R, Hollenack K, et al. The application of evidence-based principles of care in older persons (issue 1): management of osteoporosis. *J Am Med Dir Assoc* 2006; 7: 102-8.
- 15 Alvarez MJM, Diaz-Curiel M. Pharmacological treatment of osteoporosis for people over 70. *Aging Clin Exp Res* 2007; 19: 246-54.
- 16 Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral. *Lancet* 1996; 348: 1535-41.
- 17 Cummings SR, Black DM, Thompson DE. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998; 280: 2077-82.
- 18 Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999 Oct 13; 282(14): 1344-52.
- 19 McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001; 344: 333-40.
- 20 Cranney A, Guyatt G, Griffith L, et al. IX: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Reviews* 2002; 23: 570-578.
- 21 Boonen S, Laan RF, Barton IP, Watts NB. Effect of osteoporosis treatments on risk of non-vertebral fractures: review and meta-analysis of intention-to-treat studies. *Osteoporos Int* 2005; 16(10): 1291-8.
- 22 Hochberg MC, Thompson DE, Black D. The effect of alendronate on age-specific incidence of key osteoporotic fractures. *Bone* 2001; 28 (suppl 5): P576S. (Joint meeting of the International Bone and Mineral Society and the European Calcified Tissue Society, June 2001, Madrid, Spain.)
- 23 Boonen S, McClung MR, Eastel R, et al. Safety and efficacy of risedronate in reducing fracture risk in osteoporotic women aged 80 and older: Implications for use of antiresorptive agents in the old and oldest old. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 1832-9.
- 24 Sato Y, Kanoko K, Satoh K, Iwamoto J. The prevention of hip fracture with risedronate and ergocalciferol plus calcium supplementation in

- elderly women with Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1737-42.
- 25 Sato Y, Kanoko K, Satoh K, Iwamoto J. Risedronate sodium therapy for prevention of hip fracture after stroke in elderly women. *Neurol* 2005; 64: 811-816.
 - 26 Sato Y, Kanoko K, Satoh K, Iwamoto J. Risedronate sodium therapy for prevention of hip fracture in men 65 years or older after stroke. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1743-8.
 - 27 Sato Y, Honda Y, Iwamoto J. Risedronate and ergocalciferol prevent hip fracture in elderly men with Parkinson disease. *Neurol* 2007; 68: 911-915.
 - 28 Fleurence RL, Iglesias CP, Johnson JM. The cost effectiveness of bisphosphonates for the prevention and treatment of osteoporosis. A structured review of the literature. *Pharmacoeconomics* 2007; 25: 913-33.
 - 29 Schousboe JT, Taylor BC, Fink HA, et al. Cost-effectiveness of bone densitometry followed by treatment of osteoporosis in older men. *JAMA* 2007; 298: 629-37.
 - 30 Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1241-9.
 - 31 Stakkestad JA, Benevolenskaya LI, Stepan JJ, Skag A, Nordby A, Oefjord E, et al. Intravenous ibandronate injections given every three months: a new treatment option to prevent bone loss in postmenopausal women. Ibandronate Intravenous Study Group. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 969-75.
 - 32 Chesnut CH, Ettinger MP, Miller PD, Baylink DJ, Emkey R, Harris ST, et al. Ibandronate produces significant, similar antifracture efficacy in North American and European women: new clinical findings from BONE. *Curr Med Res Opin* 2005; 21:391-401.
 - 33 Delmas PD, Recker RR, Chesnut 3rd CH, Skag A, Stakkestad JA, Emkey R, et al. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporos Int* 2004;15:792-8.
 - 34 Compston J. Treatments for osteoporosis – looking beyond the HORIZON. *N Engl J Med* 2007;356:1878-80.
 - 35 Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. HORIZON Pivotal Fracture Trial. *N Engl J Med* 2007; 356: 1809-22.
 - 36 Lyles KW, Colón-Emeric CS, Jay S, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007; 357(18): 1799-809.
 - 37 Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fractures in women with post-menopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 459-68.
 - 38 Reginster JY, Seeman E, Vernejoul MC de, et al. Strontium ranelate reduces the risk of non-vertebral fractures in post-menopausal women with osteoporosis: Treatment of Periferal Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin End Metab* 2005; 90: 2816-22.
 - 39 Seeman E, Vellas B, Benhamou C, Aquino JP, Semler J, Kaufman JM, Hoszowski K, Varela AR, Fiore C, Brixen K, Reginster JY, Boonen S. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and nonvertebral fractures in women eighty years of age and older. *J Bone Miner Res* 2006; 21(7): 1113-20.
 - 40 Neer RM, Arnoud CD, Zanchetti JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1434-41.
 - 41 Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, et al. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *Ann Intern Med* 2007; 146: 326-339.
 - 42 Marcus R, Wang O, Satterwhite J, et al. The skeletal response to teriparatide is largely independent of age, initial bone mineral density, and prevalent vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 18-23.
 - 43 Boonen S, Marin F, Mellstrom D, Xie L, Desaiyah D, Krege JH, Rosen CJ. Safety and efficacy of teriparatide in elderly women with established osteoporosis: bone anabolic therapy from a geriatric perspective. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54(5): 782-9.
 - 44 Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999; 282: 637-45.
 - 45 Miller RG. Osteoporosis in postmenopausal women. Therapy options across a wide range of risk for fracture. *Geriatrics* 2006; 61: 24-30.