



## Osteoporose: het duel tussen evidence en praktijk

Voor u ligt een themanummer van Minerva volledig gewijd aan osteoporose. Enkele recente studies over de medicamenteuze behandeling van osteoporose worden, zoals gebruikelijk, door verschillende deskundigen besproken en geduid. Daarnaast heeft de redactie gezocht naar een wetenschappelijk antwoord op twee brandende vragen:

- 1 *Is systematisch screenen op osteoporose bij postmenopauzale vrouwen zinvol?*
- 2 *Wat is de wetenschappelijke onderbouwing voor de verschillende medicamenteuze behandelingen ter preventie van fracturen?*

Een overzicht van de literatuur met kritische kanttekeningen leest u in de 'openingstekst' over screening en in de afsluitende tekst over fractuurpreventie.

Deze overzichten zijn totstandgekomen na zorgvuldige bestudering van verschillende guidelines, systematische reviews en meta-analyses, RCT's en van editorialem en commentaren.

Het resultaat is:

- een boeiend maar soms ook schokkend overzicht van de kennis en vooral van de gaten in onze kennis,
- de controverses op een rijtje: is osteoporose nu een ziekte of niet?
- een prangende confrontatie met de discrepantie tussen wat we weten en wat we doen,
- stof tot nadenken, stof tot discussie, maar vooral stof voor een dialoog met de patiënte.

We bieden u enkele aanbevelingen. Aanbevelingen, die soms afwijken van wat er 'gangbaar' is in de dagelijkse praktijk. Deze kunnen aanleiding geven tot onbegrip of zelfs verontwaardiging; men zal af en toe de wenkbrauwen fronsen. Maar centraal staat de vraag welke zorg nu de beste is voor de patiënte die voor u zit. In dit themanummer krijgt u, volgens de regels van evidence-based medicine, de 'evidence' opgediend. De hiaten in de kennis vragen om invulling door klinische expertise. Maar evidence-based medicine is zeker in het kader van osteoporose een instrument dat toelaat om met de patiënte te overleggen, zodat zij goed geïnformeerd een beslissing kan nemen, die wel degelijk kan verschillen van deze van de arts.

De redactie wenst u veel leesgenot en kijkt met belangstelling uit naar uw reacties. Wij hopen dat 'evidence' en 'praktijk' besluiten om de wapens neer te leggen en samen verder te werken.

*De redactie*

## Screening op osteoporose: de patiënt of de test behandelen? Het verschil tussen meten en weten.

E. VERMEIRE, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, U Antwerpen.

Osteoporose is een mooie illustratie van hoe de invalshoek van de hulpverlener of hulpverlenersgroep het verdere verloop bepaalt. Bij kritisch lezen van de in het laatste decennium gepubliceerde literatuur over osteoporose valt op hoeveel ongenueanceerde en tegenstrijdige uitspraken er worden gedaan. De inleiding en het besluit van talrijke artikels 'klinken anders' en zijn vaak in tegenstelling tot de studieresultaten. Het is duidelijk dat artsen op een verschillende manier omgaan met onderzoeksresultaten; wanneer is evidentie immers sterk genoeg? De bedoeling van deze bijdrage is om de tegenstelling tussen verschillende standpunten te confronteren met resultaten van klinische studies.

Volgens de Wereldgezondheidsorganisatie is screening op ziekte pas zinvol als deze voldoende voorkomt, ernstige gevolgen heeft, als er een goedkope en weinig belastende screeningstest beschikbaar is en als vroeger behandeling ook leidt tot een lagere ziektespecifieke morbiditeit en mortaliteit<sup>1</sup>. Daarnaast moet ook worden rekening gehouden met de effectiviteit en de veiligheid van de behandeling, de trouw aan de behandeling van de personen met een positieve uitslag van screening en de nauwkeurigheid en veiligheid van de screeningstest<sup>2</sup>. Ten slotte mag screening het gezondheidsbudget niet ontwrichten.

*Screening* (vroegdiagnostiek) is gericht op het opsporen van preklinische voorstadia van de ziekte bij gezonde personen of op de aanwezigheid van risicofactoren van de ziekte<sup>2</sup>. Wanneer diagnostisch onderzoek zich echter richt op de identificatie van bepaalde klinische verschijnselen bij reeds zieke individuen, is er sprake van *klinische diagnostiek*. Meestal is de aanleiding tot dergelijk onderzoek gelegen bij de patiënt met klachten en symptomen. Soms ligt het initiatief bij de hulpverlener zelf. De arts weet dat iemand risicofactoren heeft en spoort de ziekte op tijdens het spreekuur; dit heet dan *case-finding*<sup>2</sup>.

De zin van screening wordt meestal gehaald uit het vinden van een *kritiek moment* in het verloop van de ziekte waarvoor geldt dat de ziekte detecteerbaar is en dat de behandeling dan wel preventie effectiever zijn dan op het moment waarop de ziekte klinisch manifest zou worden<sup>2</sup>.

Deze definities kunnen als leidraad dienen om de vraag naar de noodzaak van het opsporen van osteoporose te beantwoorden.

### Osteoporose als ziekte: de kern van de discussie

De voorbije vijftig jaar was er een strijd tussen het minerale en het hormonale concept van osteoporose, leidend tot verschillende therapeutische inzichten en adviezen<sup>3</sup>. De wildgroei aan informatie en voorlichtingsactiviteiten van de zuivel- en farmaceutische industrie, de medische wereld en de media leidde tot de medicalisering van de menopauze en de inbouw van osteoporose in het 'menopauzesyndroom'<sup>3</sup>.

In 1993 definieerde de Wereldgezondheidsorganisatie osteoporose als een systemische botziekte met verminderde botmassa en verhoogde botfragiliteit<sup>1</sup>. De definitie verheft botmassa tot een risicofactor en beschouwt osteoporose als een sluimerende aandoening, de 'botdief', die na verloop van tijd aanleiding geeft tot fracturen. De auteurs van de NHG-Standaard echter beschouwen osteoporose niet als een ziekte maar als een toestand met verminderde botmineraaldichtheid en structurele en mechanische wijzigingen van het bot met verhoogde botfragiliteit tot gevolg. Osteoporose is wel een risicofactor voor het optreden van fracturen<sup>4</sup>. Als je osteoporose beschouwt als een ziekte, dan is vroegtijdige interventie hierdoor gelegiti-meerd. Beschouw je osteoporose als één van de risicofactoren voor het optreden van fracturen op latere leeftijd, dan dient telkens een gewogen beslissing te worden genomen. Je breekt je bot immers door te vallen en niet door de osteoporose!

### Prevalentie van osteoporose en ouderdomsfracturen

Prevalentiecijfers van osteoporose zijn nauwelijks bekend. In Nederland werd in een bevolkingsonderzoek bij 55-plussers een prevalentie van ernstige werveldeformaties vastgesteld van 40 per 1.000 mannen en 80 per 1.000 vrouwen. Aangenomen wordt dat de meeste hiervan het gevolg zijn van osteoporose. De prevalentie in de Nederlandse huisartspraktijken ligt lager: 3 per 1.000 mannen en 11 per 1.000 vrouwen boven de 75 jaar<sup>4</sup>. In 1995 werden in België 9.000 femurfracturen geregistreerd wat een belangrijke morbiditeit en mortaliteit meebrengt, maar ook problemen op het vlak van reïntegratie en resocialisatie<sup>5</sup>.

### Kritiek moment in het verloop van een ziekte

Screening wordt vaak verantwoord door ergens in het presymptomatische stadium van een ziekte een kritiek moment te bepalen waarop de voorbodes van de ziekte zijn vast te stellen en waarop de behandeling of preventie van de ziekte effectiever is dan op het ogenblik dat de ziekte klinisch manifest wordt. Bij de meting van de botmassadensiteit (**BMD**) wordt als afkappunt om osteoporose te definiëren een **T-score** gehanteerd van gelijk aan of lager dan 2,5 **standaarddeviaties** van de gemiddelde waarde van de piekbotmassa bij gezonde jongvolwassenen<sup>6</sup>. De T-score is echter een epidemiologische maat om populaties te vergelijken en is niet bedoeld om te gebruiken als afkappunt voor een interventie! Toch wordt deze score meer en meer gebruikt als diagnostisch criterium voor individuen. Er is ook nogal wat variatie in de botdensiteit naar gelang de meetplaats en de gebruikte methode. Deze score voorspelt evenmin welke persoon al of niet een fractuur zal oplopen: weet je dan wel wat je meet en wat je daarmee weet? Het is zeer de vraag of deze T-scorewaarde een kritiek moment is bij osteoporose en bij ouderdomsfracturen: je gaat over tot actie en je weet niet waarom.

### Screeningstest

Vaak wordt screening van osteoporose verengd tot de BMD-meting. Zij is echter slechts één van de determinanten voor fractuurkans. De beste voorspeller van fracturen is het opsporen van een aantal risicofactoren, waar in de bespreking van 'fractuurpreventie' op wordt ingegaan, en een regelmatige updating ervan in de tijd. Voor elk individu zou daarom het best, mocht dat mogelijk zijn, een absoluut risico op fractuur worden berekend uit de verschillende relatieve risico's van relevante fractuurrisicofactoren.

### Kostprijs

De kostprijs voor massascreening is niet bekend. Directe gegevens over het voorkomen van osteoporose in de Belgische bevolking zijn er trouwens ook niet. De kostprijs voor de behandeling van heupfracturen is wel bekend. In 2020 wordt het aantal femurbreuken in België geraamd op 14.000 tegenover 9.000 in 1995, met een kostenplaatje van rond de 10 miljard BEF per jaar voor de gemeenschap<sup>5</sup>.

### Vroege behandeling

De stijging van het aantal fracturen is hoofdzakelijk toe te schrijven aan de toenemende leeftijd van de bevolking. De stijging van het aantal personen met osteoporose is het gevolg van de toename van diagnostische activiteiten door artsen. Op deze manier worden meer, voornamelijk asymptomatische, ziekten gevonden dan vroeger. Het is niet aangetoond dat deze toegenomen activiteit leidt tot een wijziging in het beleid van artsen en het gedrag van patiënten, dat uitmondt in minder fracturen.

Van verschillende interventies is een zeker effect aangetoond op het behoud van kwalitatief bot; van sommige wordt het vermoed en van andere is een effect aangetoond voor een korte periode.

Omwille van de talrijke problemen met de behandelingen, met name de effectiviteit of nevenwerkingen ervan, is screenen niet aan te bevelen. Voor alle duidelijkheid moeten we hier stellen dat een aantal secundaire ziekte toestanden voorkomen waarbij vroegtijdig ernstige osteoporose en sterk verhoogde botfragiliteit optreden. Deze vallen buiten deze discussie.

### Aanbeveling

Uit de beoordeling van de voorliggende evidentie volgt dat *screening* op osteoporose met de BMD-meting niet is aan te bevelen. Het is van het grootste belang om een onderscheid te maken tussen osteoporose en het individuele risico op fracturen<sup>7</sup>. Er is verder slechts zeer beperkte evidentie uit RCT's dat vrouwen die werden gescreend en die een BMD-meting ondergingen, gezondheidswinst boekten tegenover vrouwen die niet werden gescreend noch behandeld<sup>8</sup>.

*Case-finding* van hoogrisicopatiënten is daarom op wetenschappelijke en ethische gronden te verdedigen.

- Literatuur**
- 1 World Health Organisation. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva: WHO, 1994.
  - 2 BOUTER LM, VAN DONGEN MCJM. Epidemiologisch onderzoek: opzet en interpretatie. Houten/Antwerpen: Bohn Stafleu Van Loghum, 1991.
  - 3 KLINGE I. Vijftig jaar osteoporose. *Huisarts Wet* 2000;43:264-7.
  - 4 ELDERS P, VAN KEIMPEMA JC, PETRI H, et al. NHG-Standaard Osteoporose. *Huisarts Wet* 1999;42:115-28.
  - 5 WETENSCHAPPELIJK INSTITUUT VOLKSGEZONDHEID. Studie osteoporose. Brussel: WIV, 2000.
  - 6 MASUD T, FRANCIS RM. The increasing use of peripheral bone densitometry. Better at assessing fracture risk than diagnosing osteoporosis. *BMJ* 2000;321:396-8.
  - 7 MARSHALL D, JOHNNEL O, WEDEL H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996;312:1254-9.
  - 8 US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE. Guide to clinical preventive services. Screening for postmenopausal osteoporosis. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996:509-16.

DE KERN VAN DE ZAAK



**Screening op osteoporose**

- Screening voor osteoporose is niet aan te bevelen.
- Case-finding van hoogrisicopatiënten is wetenschappelijk en ethisch te verdedigen.
- Determinanten voor hoogrisico zijn vooral: vroegtijdige menopauze (<45 jaar), familiale anamnese van ernstige osteoporose, voorgeschiedenis van niet-traumatische fracturen, roken, sedentair leven, geneesmiddelen (corticosteroïden, anti-epileptica, schildklierhormoon).

# Alendronaat: voorkomt het fracturen bij vrouwen zonder wervelfractuur?

CUMMINGS SR, BLACK DM, THOMPSON DE, ET AL. EFFECT OF ALENDRONATE ON RISK OF FRACTURE IN WOMEN WITH LOW BONE DENSITY BUT WITHOUT VERTEBRAL FRACTURE. RESULTS FROM THE FRACTURE INTERVENTION TRIAL. JAMA 1998;280:2077-82.

Duiding: J. DEQUEKER, Dienst Reumatologie, UZ Pellenberg.

**Klinische vraag** Kan een behandeling met alendronaat gedurende vier jaar het risico op klinische fracturen reduceren bij postmenopauzale vrouwen met een lage botdensiteit, maar zonder wervelfracturen?

**Achtergrond** Het is aangetoond dat alendronaat het risico op fracturen bij postmenopauzale vrouwen met wervelfracturen kan reduceren. Het effect bij vrouwen zonder wervelfracturen is nog niet bestudeerd.

**Bestudeerde populatie** In totaal werden 4.432 postmenopauzale vrouwen zonder wervelfracturen tussen 54 en 81 jaar oud in de studie geïnccludeerd (gemiddelde leeftijd 68 jaar). De **BMD** van de femurhals was lager of gelijk aan  $0,68 \text{ g/cm}^3$  (vergeleken met referentiewaarden van gezonde jonge volwassenen had 37% een **T-score**  $>2,5$  standaarddeviaties onder de maximale botmassa, een derde tussen 2,0 en 2,5 SD en een derde tussen 1,5 en 2,0 SD van de piekwaarde). Ruim een derde van de onderzochte vrouwen had sinds het 45ste jaar een fractuur gehad.

**Onderzoeksopzet** Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek (RCT) uitgevoerd in elf Amerikaanse klinieken. Een groep van 2.214 vrouwen kreeg gedurende de eerste twee jaar alendronaat 5 mg/dag gevolgd door 10 mg/dag in de laatste twee jaar; de anderen (n=2.218) kregen placebo. Vrouwen met een dagelijkse diëtaire calciuminname lager dan 1.000 mg kregen naast de medicatie calciumsupplementen 500 mg/d met 250 IE cholecalciferol (vitamine D).  
Bij aanvang van de studie werd een radiografie van de wervelzuil gemaakt, werd de BMD van de heup, een wervellichaam en het gehele lichaam bepaald en werd de lengte gemeten. Deze metingen werden na vier jaar herhaald.

**Uitkomstmeting** Belangrijkste uitkomstmaten waren: het optreden van klinische fracturen bevestigd door radiografie, nieuw ontstane werveldeformenties en veranderingen van de BMD. Pathologische fracturen, fracturen van het aangezicht of de schedel en fracturen ten gevolge van een krachtig trauma werden niet als eindpunt opgenomen.

**Resultaten** Er was geen significant verschil in het totaal aantal fracturen tussen de beide groepen: 312 fracturen in de placebogroep (14,1%) vergeleken met 272 (12,3%) in de alendronaatgroep (RH



0,86 met 95% BI 0,73-1,01;  $p=0,07$ ). Bij vrouwen met een T-score kleiner dan 2,5 SD reduceerde alendronaat het risico op klinische fracturen met 36% (**RH** 0,64 met 95% BI 0,50-0,82; **ARR** 6,5%; **NNT**=15). Bij vrouwen met een hogere botdensiteit was er geen significant verschil. Wat het aantal nieuw ontstane radiologisch aangetoonde wervelfracturen betreft, kon alendronaat het risico met 44% reduceren (**RR** 0,56 met 95% BI 0,39-0,80; **ARR** 1,7%; **NNT**=60). Er werden geen significante verschillen gevonden in het optreden van ongewenste effecten tussen de twee groepen.

De auteurs concluderen dat bij vrouwen met een lage BMD maar zonder wervelfracturen een behandeling met alendronaat gedurende vier jaar de BMD doet toenemen en het risico op wervelformaties reduceert. Alendronaat geeft een significante reductie van het risico op klinische fracturen bij vrouwen met osteoporose, maar niet bij vrouwen met hogere BMD-waarden.

**Belangenvermenging/financiering** De FIT-studie werd gefinancierd door Merck Research Laboratories, Rahway, NJ, VS. Drie van de auteurs hebben als sprekers honoraria ontvangen van de firma Merck.

#### BESPREKING

De FIT, *Alendronaat Fracture Intervention Trial*, onderscheidt zich van de andere grootschalige bisfosfonaatstudies door postmenopauzale vrouwen zonder voorgeschiedenis van wervelindekking en met een verlaagde botdichtheid te bestuderen met als primair eindpunt klinisch relevante fracturen. Meerdere studies hebben aangetoond dat bisfosfonaatmedicatie, onder andere alendronaat, bij postmenopauzale vrouwen met osteoporotische fracturen het fractuurrisico gevoelig onderdrukt.

Het globale resultaat van de FIT-studie toont dat alendronaat 5 mg/d gedurende twee jaar en daarna 10 mg/d gedurende twee jaar, in vergelijking met placebo, de incidentie van klinisch relevante fracturen niet significant onderdrukt (14% na vier jaar). Dit resultaat is onverwacht en in contradictie met de significante toename in botdichtheid op alle meetplaatsen (wervelzuil 8%, heupregio 4%) in de alendronaatgroep.

Een verdere analyse brengt aan het licht dat er een relatie is tussen de botdichtheid ter hoogte van de proximale femur en de reductie in fractuurincidentie door alendronaat. In de groep met de laagste botdichtheid (een derde van de groep met reeds verlaagde botdichtheid) is er een significante daling (36%) van de fractuurincidentie in de behandelde groep (13% versus 20% in de placebogroep). Bij de vrouwen met middelste en beste botdichtheid werden geen significante reducties gevonden in wervel-, pols- en heupfracturen. Er was zelfs een verhoogde (maar niet-significante) incidentie van polsfracturen in deze groepen onder alendronaat. Het gevaar van post hoc-analyses (voor niet-primaire eindpunten) is dat men onvermijdelijk komt tot significante verschillen met onzeker klinisch belang.

Er werd een significante reductie van 44% gevonden na vier jaar alendronaat voor het optreden van vormveranderingen van de wervels (gedefinieerd als een hoogteverandering van minimaal 20% of 4 mm, een niet onbetwist eindpunt); 2,1% versus 3,8% in de placebogroep. Dit eindpunt is echter klinisch niet relevant, aangezien deze radiografische vaststellingen meestal asymptomatisch zijn.

### Wat kan men hieruit leren voor de praktijk?

Uit de alendronaat-FIT-studie blijkt dat het aantal patiënten dat gedurende vier jaar moet worden behandeld om één fractuur te voorkomen, meerdere honderden zijn als men ongeselecteerd te werk gaat. Als men slechts risicogroepen behandelt, is de NNT veel lager. Voor vrouwen bijvoorbeeld met een T-score tussen -2,0 en -2,5 SD geldt een NNT van 30 en in de groep met een T-score van  $\geq 2,5$  SD onder de piekwaarde moet men slechts 15 vrouwen gedurende vier jaar met alendronaat behandelen om één klinische fractuur te voorkomen. De kosten-batenanalyse wijst er duidelijk op dat een selectievere indicatie voor langdurige kostelijke farmacologische preventietherapie de regel zou moeten zijn.

- Literatuur**
- 1 HEANEY RP. Bone mass, bone fragility, and the decision to treat. *JAMA* 1998;280:2119-20.
  - 2 DEQUEKER J. Commentaar. NHG-Standaard Osteoporose. *Ned Tijdschr Osteoporose, Botziekten* 1999;3:54-6.

### AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Op basis van deze studie kan geen aanbeveling voor de praktijk worden geformuleerd. De vrouwen in deze studie werden geselecteerd op basis van één criterium, namelijk botdensiteit. Alleen door middel van systematische screening met behulp van botdensitometrie kunnen vrouwen geïdentificeerd worden die baat hebben bij een behandeling met alendronaat. Er is momenteel echter onvoldoende bewijs om systematische screening bij postmenopauzale vrouwen te verantwoorden.

*De redactie*



# Voorkomt risedronaat fracturen bij vrouwen met wervelfracturen?

HARRIS ST, WATTS NB, GENANT HK, ET AL. EFFECTS OF RISEDRONATE TREATMENT ON VERTEBRAL AND NONVERTEBRAL FRACTURES IN WOMEN WITH POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS. A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL. JAMA 1999;282:1344-52.

Duiding: M. LEMIENGRE EN M. VAN DRIEL, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent.

**Klinische vraag** Wat is het effect van behandeling met risedronaat op het voorkomen van fracturen bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose? Hoe veilig is dit medicament?

**Achtergrond** Risedronaat is een bisfosfonaat dat werkzaam is gebleken bij de behandeling van de ziekte van Paget en andere metabole botziekten. Het effect hiervan bij postmenopauzale osteoporose is niet eerder onderzocht.

**Bestudeerde populatie** Aan deze studie deden 2.458 vrouwen in 110 verschillende Amerikaanse studiecentra mee. Inclusiecriteria waren: niet ouder dan 85 jaar, minstens vijf jaar in menopauze en aanwezigheid van twee of meer radiografisch aangetoonde wervelfracturen. Vrouwen met metabole botaandoeningen of medicatie die van invloed is op het botmetabolisme, werden uitgesloten. De gemiddelde leeftijd van de deelnemende vrouwen was 69 jaar. De gemiddelde **T-score** van de lumbale wervelkolom was -2,4 (SD 1,4). De vrouwen hadden gemiddeld meer dan twee wervelfracturen.

**Onderzoeksopzet** Gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek (RCT). De vrouwen werden verdeeld in drie onderzoeksgroepen: een groep kreeg risedronaat 2,5 mg/dag (n=817), een tweede groep kreeg risedronaat 5 mg/dag (n=821) en een derde groep kreeg dagelijks placebo (n=820) toegediend gedurende drie jaar. Iedereen kreeg 1.000 mg calcium per dag. Vrouwen met lage vitamine-D spiegels (9% van de onderzoekspopulatie) kregen bovendien tot 500 IE cholecalciferol per dag.

**Uitkomstmeting** De volgende uitkomsten werden gemeten: de incidentie van nieuwe radiografisch vastgestelde wervelfracturen, de incidentie van op dezelfde wijze bevestigde niet-vertebrale fracturen en de verandering van de botdensiteit ten opzichte van de meting bij aanvang van de studie.

**Resultaten** Na een jaar werd de behandeling met risedronaat 2,5 mg/d door amendering van het protocol gestaakt. In de placebogroep voltooidde 55% van de vrouwen de studie (drie jaar), in de 5 mg-risedronaatgroep was dit 60%. Door behandeling met risedronaat 5 mg/d werd de **cumulative incidentie** over drie jaar van nieuwe wervelfracturen met 41% (95% BI 18%-58%) gereduceerd ten opzichte van placebo (zie tabel 1). In het eerste jaar was de fractuurincidentie met

65% gereduceerd (95% BI 38%-81%). De cumulatieve incidentie over drie jaar van niet-vertebrale fracturen werd met 39% gereduceerd (95% BI 6%-61%). De botdensiteit was significant verhoogd ten opzichte van placebo, zowel in de lumbale wervelkolom als de femurhals, de trochanter en de schacht van de radius. Er werden geen significante verschillen in het optreden van ongewenste effecten geregistreerd. De auteurs concluderen dat behandeling met risedronaat effectief en veilig is bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose.

	Placebo (n=820)	Risedronaat 5 mg/d (n=821)	P-waarde	RR (95% BI)	ARR	NNT
Na één jaar:						
nieuwe vertebrale fracturen	6,4 (n=42)	2,4 (n=16)	<0,001	0,38 (0,19-0,62)	4	25/1 jaar
Na drie jaar:						
nieuwe vertebrale fracturen	16,3 (n=93)	11,3 (n=61)	0,003	0,59 (0,43-0,82)	5	20/3 jaar
Na drie jaar:						
niet-vertebrale fracturen	8,4 (n=52)	5,2 (n=33)	0,02	0,62 (0,39-0,94)	3,2	32/3 jaar

**Tabel 1: Resultaten van de studie met risedronaat (HARRIS et al., 1999). Cumulatieve incidentie (%) van fracturen in de placebogroep en de risedronaat 5 mg/d groep over een periode van één en drie jaar.**

**Belangenvermenging/financiering** Deze studie werd gefinancierd door Procter&Gamble Pharmaceuticals en Hoechst Marion Roussel. Twee van de twaalf auteurs zijn werkzaam bij de firma Procter&Gamble Pharmaceuticals.

## BESPRAKING

De bedoeling van de studie is na te gaan of een dagelijkse dosis risedronaat de incidentie van vertebrale en andere fracturen laat dalen bij postmenopauzale vrouwen die reeds een vertebrale fractuur hadden. Tezelfder tijd werd de veiligheid van de behandeling gecontroleerd.

### Enkele methodologische bedenkingen

Deze studie is goed opgezet. De vraagstelling suggereert dat het om postmenopauzale vrouwen gaat met een wervelfractuur in de voorgeschiedenis. Men gebruikt echter geen klinische criteria voor inclusie. Vrouwen worden opgenomen in de studie vanaf het ogenblik dat er een vermindering is van de anterior/posterior-hoogte van het wervellichaam met 15%. De blinding werd consequent doorgevoerd en bij de basismeting van placebo- en interventiegroep werden geen verschillen vastgesteld. Uit de exclusiecriteria is duidelijk dat men elke interactie met andere geneesmiddelen die inwerken op de osteogenese, heeft vermeden. Patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-enterale ziekten en gebruiksters van aspirine en NSAID werden wel toegelaten tot de studie. Bij een uitval van 50% had de studie nog een power van 90% om een 40%-risicoreductie van vertebrale fracturen te detecteren.

Bij het kritisch lezen van deze studie doken er toch moeilijkheden op.

- De 2,5 mg/d risedronaat-arm wordt na één jaar gestopt, omdat in deze groep uit parallel onderzoek bleek dat op intermediaire uitkomsten onvoldoende resultaat werd geboekt.
- De nieuwe wervelfracturen die optreden, worden niet opgesplitst in klinische (d.w.z. symptomatische) en radiologische fracturen (d.w.z. 4 mm vermindering van de hoogte van het wervellichaam voor een bestaande fractuur, 15% daling van de anterior/posterior-verhouding van het wervellichaam). Hierdoor is de relevantie voor de huisartspraktijk beperkt.
- Er was een uitval van 45% in de placebogroep en 40% in de experimentele groep. De redenen om de behandeling te stoppen waren voor de twee groepen gelijklopend: gebrek aan interesse, transportproblemen en problemen verbonden aan de leeftijd van de deelnemers. Ziekte van de partner was hierbij de belangrijkste reden. De Europese studie met een analoge design had eveneens een uitval van 45% in de placebo- en 39% in de risedronaatgroep. In de bespreking wordt hier nauwelijks op ingegaan<sup>1</sup>.
- De voorstelling van het cijfermateriaal laat niet toe het verschil te berekenen tussen symptomatische en asymptotische wervelfracturen.

	Placebo (n=407)	Risedronaat 5 mg/d (n=407)	P-waarde	RR (95% BI)	ARR	NNT
Na één jaar:						
nieuwe vertebrale fracturen	13	5,6	0,001	0,39 (0,22-0,68)	7,4	14/1 jaar
Na drie jaar:						
nieuwe vertebrale fracturen	29	18,1	<0,001	0,51 (0,36-0,73)	10,9	10/3 jaar
Na drie jaar:						
niet-vertebrale fracturen	16	10,9	0,063	0,67 (0,44-1,04)		NS

**Tabel 2: Cumulatieve incidentie (%) van fracturen in de Europese Australische risedronaat-studie over een periode van één en drie jaar (REGINSTER et al., 2000)<sup>1</sup>.**

**Niet-vertebrale fracturen: risedronaat versus alendronaat**

Recent werden in een ander tijdschrift de resultaten gepubliceerd van een identiek opgezet studie met risedronaat<sup>1</sup>. Deze tweede trial includeerde 1.226 postmenopauzale vrouwen uit 80 centra in Europa (waaronder België) en Australië. Wanneer we de resultaten van de studie van HARRIS et al. vergelijken met de Europese Australische studie van REGINSTER et al. stellen we vast dat de reductie van het aantal niet-vertebrale fracturen in de laatste niet statistisch significant is (zie tabel 2). Alendronaat worstelt met hetzelfde probleem (zie tabel 3). De resultaten van een RCT, waarbij een vergelijkbare groep vrouwen even lang werd behandeld met alendronaat, zijn uiteindelijk veel doorzichtiger en tonen de beperkte klinische effectiviteit van dit product duidelijk aan<sup>2</sup>. Het aantal vrouwen dat gedurende drie jaren moet worden behandeld om klinische fracturen te vermijden, is 22. Het verlies van lengte was in de alendronaatgroep 6,1 mm tegen 9,3 mm in de placebogroep. Dit komt neer op een gemiddelde winst van 1 mm per jaar behandeling of 2 cm na twintig jaar behandeling.

	Placebo	Alendronaat	RR (95% BI)	P-waarde*	ARR	NNT/ drie jaar
<b>Vrouwen met vertebrale fracturen</b>						
Morfometrische fracturen:						
- Een of meer	15,0	8	0,53 (0,41-0,68)	<0,001	7	15
- Twee of meer	4,9	2,3	0,10 (0,05-0,22)		2,6	39
Klinische fracturen	5	2,3	0,45 (0,27-0,72)	<0,01	2,7	38
<b>Vrouwen met <math>\geq 1</math> klinische fractuur</b>						
Alle klinische fracturen	18,2	13,6	0,72 (0,58-0,90)		4,6	22
Alle niet-vertebrale fracturen	14,7	11,9	0,80 (0,63-1,01)	0,063	NS	NS
Heupfracturen	2,2	1,1	0,49 (0,23-0,99)		1,1	91
Polsfracturen	4,1	2,2	0,52 (0,31-0,87)		1,9	53

\* P-waarde niet voor alle vergelijkingen gerapporteerd.

Tabel 3: Resultaten van de studie met alendronaat (BLACK et al., 1996)<sup>2</sup>. Incidentie (%) van vrouwen met nieuwe vertebrale fracturen en van vrouwen met ten minste één klinische fractuur over een periode van drie jaar.

### Een effect op heupfracturen?

In de studie van HARRIS et al. rapporteert men de niet-vertebrale fracturen als één groep. Dit laat niet toe om de NNT te berekenen voor het voorkomen van bijvoorbeeld specifiek heupfracturen. Nochtans wordt het ruime gebruik van deze medicamenten verantwoord door te wijzen op de exponentiële groei van het aantal osteoporotische heupfracturen.

In de studie met alendronaat is de NNT per drie jaar om één heupfractuur te vermijden 91 (zie tabel 3). Een behandeling met alendronaat zou de incidentie van heupfracturen per drie jaar met nauwelijks 10% doen afnemen.

Zeer recent verscheen een andere publicatie over risedronaat waarin het effect van risedronaat op het voorkomen van heupfracturen wordt onderzocht<sup>3</sup>. Deze studie bij 5.445 vrouwen boven de 70 jaar met osteoporose werd uitgevoerd in 183 centra verspreid over Noord-Amerika, Europa, Australië en Nieuw-Zeeland (n.v.d.r.: mogelijk een subgroepanalyse van de twee eerder gepubliceerde studies met risedronaat, namelijk HARRIS, 1999 en REGINSTER, 2000). Na drie jaar behandeling met risedronaat 5 mg/d of placebo vond men een significant verschil in het optreden van heupfracturen: cumulatieve incidentie in de risedronaatgroep 2,8% vergeleken met 3,9% in de placebogroep (RR 0,7 met 95% BI 0,6-0,9; p=0,02). Wanneer we dit omrekenen naar een NNT, komen we tot hetzelfde resultaat als de alendronaatstudie, een NNT over drie jaar van 91. Met andere woorden: de bisfosfonaten kunnen het aantal heupfracturen bij vrouwen met osteoporose reduceren, maar dit tegen een hoge prijs. In de praktijk komt het erop neer dat je zowat alle vrouwen met osteoporose in je populatie moet motiveren om minstens drie jaar risedronaat te nemen, om in deze groep één heupfractuur minder tegen te komen. Daarbij weten we niet of dit effect ook na drie jaar behandeling nog standhoudt. Uiteraard hebben de twee perorale bisfosfonaten een gunstig effect op de botdensiteit. Zowel risedronaat als alendronaat hebben weinig nevenwerkingen op voorwaarde dat ze volgens de regels van de kunst worden ingenomen.

- Literatuur**
- 1 REGINSTER JY, MINNE HW, SORENSEN OH, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000;11:83-91.
  - 2 BLACK DM, CUMMINGS SR, KARPFB DB, et al. Randomised trial of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996;348:1535-41.
  - 3 MCCLUNG MR, GEUSENS P, MILLER PD, et al. Effect of risedronate on risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001;344:333-40.

**AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK**

De klinische relevantie van een behandeling met risedronaat bij postmenopauzale vrouwen met minstens één radiografische wervelfractuur is nog discutabel. Behandeling met risedronaat kan het aantal nieuwe radiografische wervelfracturen reduceren (NNT 10 tot 20 per drie jaar). Het is echter niet duidelijk of hiermee ook klinische (symptomatische) wervelfracturen worden voorkomen. Er is geen duidelijk preventief effect aangetoond voor niet-vertebrale fracturen. Er zijn geen gegevens bekend over behandeling op langere termijn.

*De redactie*

# Het effect van fluor op wervelfracturen

REGINSTER JY, MEURMANS L, ZEGELS B, ET AL. THE EFFECT OF SODIUM MONOFLUOROPHOSPHATE PLUS CALCIUM ON VERTEBRAL FRACTURE RATE IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH MODERATE OSTEOPOROSIS. A RANDOMIZED, CONTROLLED TRIAL. *ANN INTERN MED* 1998;129:1-8.

Duiding: J.M. KAUFMAN, Dienst Endocrinologie, Universitair Ziekenhuis Gent.

**Klinische vraag** Wat is het effect van laaggedoseerde fluorzouten plus calciumsupplementen op het optreden van wervelfracturen en botdensiteit (BMD) bij postmenopauzale vrouwen met een matig lage BMD van de wervelkolom?

**Bestudeerde populatie** Tweehonderd vrouwen met een **T-score** kleiner dan 2,5 voor BMD van de wervelkolom (overeenkomstig de definitie voor osteoporose van de WGO) deden mee aan dit onderzoek. Gemiddelde leeftijd was 63 jaar en ongeveer 14% gebruikte hormonale substitutie. Vrouwen met een heupfractuur in de voorgeschiedenis werden uitgesloten (dit gold niet voor andere fracturen). De vrouwen werden gerekruteerd in (ambulante) osteoporoseklinieken in België, Duitsland en Italië.

**Onderzoeksopzet** Gerandomiseerd, dubbelblind, gecontroleerd onderzoek (RCT). De deelnemende vrouwen werden aselekt verdeeld over twee groepen: een groep (n=100) werd behandeld met dinatriummonofluorofosfaat (equivalent aan 20 mg fluoride) plus 1.000 mg calcium; de andere groep (n=100) kreeg alleen calcium toegediend. De duur van de behandeling en follow-up was vier jaar.

**Uitkomstmeting** Primaire uitkomstmaat was het aantal patiënten met nieuwe wervelfracturen gedurende de vier jaar van het onderzoek. Dit werd vastgesteld met behulp van een jaarlijkse zijwaartse radiografie van de wervelkolom. Men spreekt van een fractuur bij verkleining van het wervellichaam, namelijk een reductie van de hoogte  $\geq 20\%$  en  $\geq 4$  mm ten opzichte van de meting bij het begin van de studie.

**Resultaten** De resultaten van 164 van de 200 patiënten (82%) waren beschikbaar. In de groep behandeld met de combinatie van fluor met calcium was het aantal wervelfracturen lager (2 van de 84 patiënten; 2,4% met 95% BI 0,3-8,3) dan in de groep die alleen calcium kreeg toegediend (8 van de 80 patiënten; 10% met 95% BI 4,4-18,8). Het verschil tussen beide groepen (**ARR**) was 7,6% (95% BI 0,3-15;  $p=0,05$ ). Er was tevens een significant verschil in toename van de BMD van de wervelkolom in het voordeel van de gecombineerde groep. De toename in BMD van de heup was niet significant verschillend tussen beide onderzoeksgroepen. De auteurs concluderen dat behandeling met laaggedoseerde fluorzouten in combinatie met calcium, vergeleken met alleen calcium op langere termijn, het aantal wervelfracturen kan reduceren.



**Belangenvermenging/financiering** Belangenvermenging van de auteurs wordt niet vermeld. De studie werd deels gefinancierd door de Rotta Research Group, Monza, Italië.

## BESPREKING

Ruim drie decaden worden fluorozouten (natriumfluoride en recenter ook dinatriummonofluorofosfaat) in associatie met calciumsupplementen aangewend bij de behandeling van postmenopauzale osteoporose. Dit gebruik is gesteund op de vaststelling dat fluoride botvorming bevordert door stimulatie van proliferatie en activiteit van osteoblasten en dat behandeling van vrouwen met postmenopauzale osteoporose met een fluorozout en calcium een substantiële toename van vertebrale botmineraaldichtheid (BMD) induceert<sup>1</sup>. Opvallend in de context van een reeds lang bevestigd klinisch gebruik van fluorozouten is de relatieve schaarste aan gecontroleerde studies. In een recent gepubliceerde meta-analyse werden elf bruikbare, gecontroleerde studies geïdentificeerd met een totaal van slechts 1.429 geïnduceerde patiënten<sup>2</sup>. Op drie essentiële vragen over het effect van fluorozouten en calcium bij postmenopauzale osteoporose hebben we geen definitief antwoord:

- Vertaalt de toename van vertebrale BMD onder behandeling zich in een reductie van het risico op wervelfractuur?
- Wat is het effect van de behandeling op de BMD ter hoogte van het perifeer skelet (voorarm, heup)?
- Is er een toename van het risico op niet-vertebrale fracturen onder behandeling?

De klinische relevantie van deze vragen wordt onderstreept door het rapport van een gecontroleerde studie door RIGGS et al. (1990), waarbij behandeling met (hooggedoseerd) natriumfluoride en calcium bij postmenopauzale osteoporose gepaard ging met een substantiële toename van de vertebrale BMD zonder reductie van de vertebrale fracturen en met afwezigheid van effect of zelfs vermindering van BMD ter hoogte van het perifeer skelet en toename van het risico op niet-vertebrale fracturen (inclusief heupfracturen)<sup>3</sup>.

REGINSTER et al. (1998) rapporteren dat bij vrouwen met matig postmenopauzale osteoporose (T-score van BMD <-2,5; de meerderheid van de vrouwen zonder prevalentie wervelfractuur), behandeling met 152 mg/dag dinatriummonofluorofosfaat (MPF: 20 mg fluoride-equivalent) en 1.000 mg/dag calcium resulteerde in een 10%-gemiddelde toename van de vertebrale BMD. Tevens werd een marginaal significante (p=0,05) reductie van de incidentie van wervelfracturen vastgesteld, zonder significante effecten op de BMD ter hoogte van de heup of op risico voor niet-vertebrale fracturen.

Het is nodig in te gaan op enkele bijzonderheden van deze studie van REGINSTER et al. In hun studie was de gemiddelde leeftijd van de patiënten (rond 63 jaar) relatief jong en de graad van osteoporose was mild. Dit blijkt uit de afwezigheid van voorafbestaande wervelfracturen bij de meeste patiënten en een slechts matig laag BMD. De resultaten kunnen dus niet zonder meer worden geëxtrapoleerd naar alle vrouwen met postmenopauzale osteoporose. In de studie is een lage dosis gebruikt (20 mg fluoride-equivalent per dag) en een deel van de patiënten (ongeveer 14%) gebruikte ook oestrogenen. In deze context kan worden vermeld dat

een post hoc-analyse van de studie van RIGGS et al.<sup>3</sup> suggereerde dat een subgroep van patiënten met lagere bloedspiegels van fluor een gunstig effect had van de behandeling in tegenstelling tot de totale groep in deze studie met hooggedoseerde fluor<sup>4</sup>. Uiteindelijk moet men aandacht hebben voor de beperkte omvang van deze verder goed opgezette studie en voornamelijk voor het slechts zeer beperkt aantal geobserveerde incidentele wervelfracturen: 2 op 84 vrouwen in de placebogroep versus 8 op 80 vrouwen in de actieve behandelingsgroep hadden een nieuwe vertebrale fractuur tijdens de studie. Dit vertaalt zich in brede betrouwbaarheidsintervallen, zoals bijvoorbeeld bij de **NNT**. Het aantal vrouwen dat gedurende vier jaar moet worden behandeld om één fractuur te voorkomen bedraagt 11. Dit lijkt dus zeer gunstig, maar het 95%-betrouwbaarheidsinterval gaat van 6 tot 356 vrouwen.

Samengevat kan men dus stellen dat de studie van REGINSTER et al. bevestigt dat therapie met fluoride een substantiële toename van de vertebrale BMD kan bewerkstelligen. Deze studie geeft aanwijzingen dat bij langdurig gebruik (vier jaar) in lage dosis bij vrouwen met botdensitometrisch bevestigde milde osteoporose zonder voorafgaande wervelfracturen, het effect op de vertebrale BMD zich kan vertalen in een reductie van het vertebraal fractuurrisico, zonder effect op de perifere BMD en het risico op niet-vertebrale fracturen.

Een recente meta-analyse van elf gecontroleerde studies met fluorzouten geassocieerd aan calcium, toont dat de behandeling resulteert in een continue toename van de vertebrale BMD over vier jaar, een niet-significante toename van de BMD ter hoogte van de heup en een lichte afname van de BMD van de voorarm<sup>5</sup>. Er wordt geen significant effect aangetoond op het risico van wervelfracturen na twee jaar behandeling (RR 0,87 met 95% BI 0,51-1,46) of na vier jaar (RR 0,9 met 95% BI 0,71-1,14). Er is een toename van het risico op niet-vertebrale fracturen na vier jaar (RR 1,85 met 95% BI 1,36-2,50). Een subgroepanalyse die de studie van REGINSTER et al. includeert, suggereert een gunstiger uitkomst na vier jaar bij gebruik van lage dosissen fluoride (<30 mg/dag) en/of bij niet-gecontroleerd concomitant gebruik van oestrogenen. Voor deze subgroepen is er een significante reductie van de incidentie van vertebrale fracturen zonder toename van het risico op niet-vertebrale fracturen. Milde gastro-intestinale symptomen en pijn in de onderste ledematen zijn de meest voorkomende bijwerkingen van behandeling met fluorzouten en ook deze lijken verbonden te zijn aan het gebruik van hogere dosissen fluoride.

### Besluit

Men moet dus besluiten dat het geheel van de beschikbare evidentie aantoont dat behandeling met fluorzouten en calcium de vertebrale BMD doet toenemen zonder reductie van het risico op vertebrale fracturen en met een toename van het risico op niet-vertebrale fracturen. Er is echter ook evidentie dat langdurig gebruik (vier jaar) van laaggedoseerd fluoride (<30 mg/dag) met calcium gepaard kan gaan met een reductie van het vertebraal fractuurrisico zonder toename van niet-vertebraal fractuurrisico, zij het mogelijk preferentieel bij vrouwen met matig ernstige osteoporose en/of bij concomitant gebruik van oestrogenen.

- Literatuur**
- 1 HEANEY RP, BAYLINK DJ, JOHNSTON CC, et al. Fluoride therapy for the vertebral crush fracture syndrome. A status report. *Ann Intern Med* 1989;111:678-80.
  - 2 HAGUENAUER D, WELCH V, SHEA B, et al. Fluoride for the treatment of postmenopausal osteoporotic fractures: a meta-analysis. *Osteoporosis Int* 2000;11:727-38.
  - 3 RIGGS BL, HODGSON SF, O'FALLON WM, et al. Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 1990;322:802-9.
  - 4 RIGGS BL, O'FALLON W, HODGSON S, et al. Clinical trial of fluoride in osteoporotic women: extended observation and additional analysis. *J Bone Miner Res* 1994;9:265-75.

AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Deze studie toont aan dat toediening van fluorzouten en calcium gedurende vier jaar bij postmenopauzale osteoporose gepaard kan gaan met een lichte reductie van het risico op wervelfracturen. Het geheel van de beschikbare studies wijst erop dat de BMD weliswaar toeneemt maar zonder reductie van het risico op vertebrale fracturen en zelfs met een toename van het risico op niet-vertebrale fracturen. Fluorzouten en calcium hebben daarom geen plaats in de behandeling van postmenopauzale osteoporose.

*De redactie*

# Vermindert calcitonine de pijn bij wervelfracturen?

MAKSYMOWYCH WP. MANAGING ACUTE OSTEOPOROTIC VERTEBRAL FRACTURES WITH CALCITONIN. *CAN FAM PHYSICIAN* 1998;44:2160-6.

Duiding: S. GOEMAERE, Dienst Reumatologie, Universitair Ziekenhuis Gent.

**Klinische vraag** Wat is de rol van calcitonine bij de behandeling van pijn, veroorzaakt door wervelfracturen?

**Onderzoeksopzet** Systematische review van gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies (RCT's). Hiervoor werd gezocht in Medline (1966-1998) en met behulp van referentielijsten van overzichtsartikelen. Studies bij vrouwen én mannen werden geïncludeerd. In vijf RCT's met in totaal 486 patiënten werd het effect van subcutaan toegediend zalm-calcitonine bestudeerd. In één RCT met 224 patiënten vergeleek men intranasaal (200 IE/dag) met subcutaan toegediend zalm-calcitonine (50-100 IE/dag) versus placebo. Een kleine studie met 18 patiënten onderzocht intranasaal calcitonine (200 IE/dag) versus placebo. De duur van de studie varieerde van twee à vier weken tot vier maanden. Gegevens over de onderzochte populatie zijn niet vermeld.

**Uitkomstmeting** Het effect op de pijn na een wervelfractuur werd onderzocht. In alle studies werd hiervoor een VAS-score gebruikt.

**Resultaten** Acht relevante RCT's toonden een sterk en snel optredend analgetisch effect van calcitonine bij patiënten met acute wervelfracturen. Dit effect trad op binnen veertien dagen na toediening en kon ten minste vier maanden aanhouden. Zowel de intranasale als de subcutane toediening waren effectief. Ongewenste effecten zijn: nausea, lokale reacties na injectie en flushing. De auteurs concluderen dat calcitonine in een dosis van 50 tot 100 IE dagelijks toegediend langs intranasale of subcutane weg aan alle patiënten met ernstige pijn na een wervelfractuur aangeboden zou moeten worden ter verlichting van de symptomen en bevordering van de mobilisatie.

**Belangenvermenging/financiering** Niet vermeld

## BESPREKING

### Enkele bedenkingen

De besluiten die de reviewer formuleert, zijn zoals in bijna alle andere overzichtsartikelen weinig wetenschappelijk onderbouwd en weerspiegelen geen kritische analyse van de beschreven resultaten. Van de acht beschreven studies in deze review valt de kleinschaligheid op.

Dit contrasteert met het vrij grootschalige gebruik van calcitonine in de algemene praktijk. Het grootste en meest recente onderzoek in deze review is geen placebogecontroleerde studie en dus is het resultaat, zoals ook door de reviewer wordt aangehaald, niet interpreteerbaar<sup>1</sup>. In de aangehaalde studies betreft het bijna uitsluitend acute wervelfracturen (minder dan twee weken bestaand) met een beperkte behandelingsduur en follow-up (twee à vier weken). Uit onderzoek van het natuurlijke verloop van de acute osteoporotische wervelfractuur blijkt dat men meestal een min of meer snelle (binnen acht weken) gunstige spontane evolutie kan verwachten. Dit is in de studies een belangrijk placebo-effect, wat in de publicaties vaak slecht wordt gerapporteerd<sup>2</sup>. Het reële therapeutische effect van de actieve therapie wordt aldus moeilijk te interpreteren. Slecht één beperkte studie sluit zestig patiënten in met een meer intermitterend recidiverend verloop van de indeukingsfractuur (met start van de behandeling tot een jaar na de diagnose van de wervelfractuur)<sup>3</sup>. Het is niet duidelijk of het gaat om solitaire of multiple indeukingsfracturen waarbij chronische pijnen ontstaan door kyfosering en veranderde facettaire belasting.

Milde bijwerkingen zoals flushing, nausea en braken (volgens de studies tot 30 à 80%) komen frequent voor, maar leiden meestal niet tot onderbreking van de studie. Dit doet echter wel vragen rijzen bij het dubbelblinde karakter van de studies en men zou daarom de objectiviteit van de pijnbeoordeling in twijfel kunnen trekken. Het is zeker de dagelijkse klinische ervaring dat behandeling met calcitonine vaak omwille van deze bijwerkingen onderbroken moet worden.

Het feit dat het klinische effect slechts na tien dagen duidelijk wordt, is niet zo interessant voor de klinische praktijk. Daarnaast is het analgetische effect van calcitonine nooit in een klinische trial vergeleken met de klassieke analgetica. In de NHG-Standaard voor osteoporose in Nederland wordt een vrij formeel standpunt ingenomen, waarin voor calcitonine geen plaats is in de behandeling van osteoporose gezien de onduidelijke vergelijking met de gebruikelijke pijnstillers<sup>4</sup>. Ook op de vraag naar de langetermijneffecten kan geen antwoord worden gegeven.

Andere eindpunten die voor de klinische praktijk en economische evaluatie belangrijk zijn, worden niet vermeld of onduidelijk gedefinieerd in het design van de studies. Verbetering of versnelling van de mobilisatie wordt bijvoorbeeld slechts aangehaald in twee van de acht studies (bij respectievelijk 32 en 56 patiënten). Een eventuele vermindering van het aantal hospitalisaties of verkorting van de hospitalisatieduur werd niet bestudeerd.

De aanbeveling van de auteurs om de initiële dosis van 50 IE te verdubbelen na tien dagen indien geen effect wordt bekomen, berust op geen enkele wetenschappelijke ondersteuning. Er is namelijk geen bewijs voor een dosisafhankelijk effect in de praktijk.

#### **Wat zeggen andere onderzoeken hierover?**

Deze review beschrijft onderzoeken die aan bepaalde kwaliteitsnormen voldoen. Naast het vrij matige effect in de vermelde studies valt op dat geen enkel negatief rapport is gepubliceerd. Het kan hier zeker een **publicatiebias** betreffen, waardoor een niet-commercieel ogend resultaat aan de medische literatuur ontsnapt (*personal communication*). In een kleinscha-

lige Italiaanse studie (n=28) van PONTIROLI et al. wordt een negatief resultaat beschreven bij pijnlijke postmenopauzale osteoporose<sup>5</sup>.

Volgens een recentere studie van LYRITIS et al. is er een significante pijnreductie door nasaal toegediende zalmcalcitonine 200 IE/dag bij honderd patiënten met pijnlijke acute indekingsfractuur en is dit geassocieerd met een verbeterde mobilisatie<sup>6</sup>.

#### Eventuele herformuleringen van de conclusies

De wetenschappelijke ondersteuning van het bovenvermelde advies steunt dus op een vrij beperkte en onvolledig uitgewerkte vraagstelling. Dit zou moeten leiden tot een afzwakking van het gegeven advies. De indicatie voor calcitoninetherapie zou bijvoorbeeld beperkt kunnen worden tot die gevallen waarbij de klassieke immobilisatiemaatregelen en klassieke analgetica binnen een periode van twee weken niet volstaan (*n.v.d.r. dit is echter ook niet onderbouwd*). Waarschijnlijk is calcitonine dan in de meerderheid van de gevallen niet nodig. Uit een recente studie in Spanje blijkt dat tussen een derde tot de helft van de voorschriften van calcitonine berust op een onterecht gebruik, meestal behandelingen voor chronische rugpijn zonder adequate diagnose van osteoporose<sup>7</sup>.

#### AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



In tegenstelling tot het frequent gebruik van calcitonine is de meerwaarde ervan ten opzichte van klassieke analgetica en immobilisatie wetenschappelijk niet onderbouwd, ook niet in deze systematische review.

De redactie

- Literatuur**
- 1 COMBE B, COHEN C, AUBIN F. Equivalence of nasal spray and subcutaneous formulation of salmon calcitonin. *Calcif Tissue Int* 1997;61:10-5.
  - 2 ATTALI G, LEVERNIEUX J, CAULIN F. Recent crush fracture syndrom. Effect of salmon calcitonin. Results of three double-blind studies and one open study. In: CHRISTIANSEN C, JOHANSEN JS, RIIS BJ [editors]. Osteoporosis. Copenhagen: Osteopress, 1987:930-2.
  - 3 LJUNGHALL S, GARDSSELL P, JOHNNELL O, et al. Synthetic human calcitonin in postmenopausal osteoporosis: a placebo-controlled, double-blind study. *Calcif Tissue Int* 1991;49:17-9.
  - 4 ELDERS P, VAN KEIMPEMA JC, PETRI H, et al. NHG-Standaard Osteoporose. *Huisarts Wet* 1999;42:115-28.
  - 5 PONTIROLI AE, PAJETTA E, SCAGLIA L, et al. Analgesic effect of intranasal and intramuscular salmon calcitonin in post-menopausal osteoporosis: a double-blind, double-placebo controlled study. *Aging-Milano* 1994;6:459-63.
  - 6 LYRITIS GP, PASPATI I, KARACHALIOS T, et al. Pain relief from nasal salmon calcitonin in osteoporotic vertebral crush fractures. A double blind, placebo-controlled clinical study. *Acta Orthop Scand* 1997;275:112-4.
  - 7 KANTEREWICZ E, IRUELA A, PLADEVALL M, et al. Study of calcitonin prescriptions: An estimate of the expenditure to inadequate use. *Medicina Clinica* 1998;110:411-5.



# Raloxifen en het risico op borstkanker

CUMMINGS SR, ECKERT S, GRADY D, ET AL. THE EFFECT OF RALOXIFENE ON RISK OF BREAST CANCER IN POSTMENOPAUZAL WOMEN. RESULTS FROM THE MORE RANDOMIZED TRIAL. JAMA 1999;281:2189-97.

Duiding: E. VERMEIRE, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, U Antwerpen.

**Klinische vraag** Verlaagt raloxifenhydrochloride het risico op borstkanker bij menopauzale vrouwen die worden behandeld voor osteoporose?

**Achtergrond** Het adenocarcinoma van de borst is de tweede doodsoorzaak door kanker bij de vrouw. Oestrogenen spelen een belangrijke rol in de pathogenese van borstkanker en vooral postmenopauzale vrouwen met een hoog serumoestradiolgehalte lopen het grootste risico. Tamoxifen, dat de werking van oestrogenen op het borstweefsel inhibeert, verhoogt het ziektevrij interval bij borstkanker met oestrogeenreceptoren. Of tamoxifen een primair preventief effect heeft op borstkanker, kon nog niet voor alle vrouwen worden aangetoond en bovendien neemt met deze behandeling de incidentie van trombo-embolische problemen en endometriumkanker toe. Raloxifen is een selectieve oestrogeenreceptormodulator (SERM) die qua chemische structuur verschilt van tamoxifen en oestradiol en die de oestrogeengeïnduceerde DNA-transcriptie in de borst en het endometrium blokkeert.

**Bestudeerde populatie** De *Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation* (MORE)-studie includeerde 7.705 blanke vrouwen uit 25 landen met een gemiddelde leeftijd van 66,5 jaar. De inclusiecriteria waren: menopauze sinds twee jaar, osteoporose (T-score < -2,5 SD of minstens één wervelfractuur). Voor elke vrouw met een wervelfractuur werden telkens twee vrouwen zonder wervelfractuur geïnccludeerd. Vrouwen met borstkanker, endometriumkanker, CVA, trombo-embolische problemen, oestrogeenname en niet-menopauzale osteoporose werden uitgesloten.

**Onderzoeksopzet** Multicenter, dubbelblinde, gerandomiseerde en gecontroleerde studie (RCT) waarbij de opgenomen vrouwen werden verdeeld in drie groepen: een placebogroep (N=2.576), een groep die 60 mg raloxifen per dag kreeg (N=2.557) en een groep behandeld met 120 mg raloxifen per dag (N=2.572). De deelnemers werden gedurende drie jaar gevolgd. De studie was opgezet om te onderzoeken of een behandeling van drie jaar met raloxifen het risico op wervelfracturen kon reduceren. Deze publicatie rapporteert de geregistreerde ongewenste effecten.

**Uitkomstmeting** In deze publicatie van de MORE-studie werd de incidentie van borst- en endometriumkanker en van trombo-embolische problemen vergeleken in de drie groepen.

**Resultaten** In totaal werden 54 borstkankers vastgesteld. Hiervan werden er 12 gediagnosticeerd als ductaal carcinoma in situ (5 in de placebogroep, 3 in de 60 mg-raloxifengroep en 4 in de 120 mg-raloxifengroep) en 40 als invasief carcinoom (13 in de raloxifengroep en 27 in de placebogroep; **RR** 0,24 met 95% BI 0,13-0,44;  $p < 0,001$ ). De **RRR** bedraagt 76% en de NNT is 126, dit wil zeggen dat 126 vrouwen gedurende veertig maanden met raloxifen behandeld moeten worden om één invasief borstcarcinoom te vermijden. De risicoreductie was ook voor niet-invasieve carcinomen gelijk in de beide raloxifengroepen. Behandeling met raloxifen reduceert het risico op oestrogeenreceptor-positieve invasieve kankers met 90% (RR 0,10 met 95% BI 0,04-0,24), maar niet op oestrogeenreceptor-negatieve kankers. Het risico op veneuze tromboembolie is verhoogd bij raloxifengebruik (RR 3,1 met 95% BI 1,5-6,2). Er was geen verschil in risico op endometriumcarcinoom tussen de placebogroep en de beide raloxifengroepen tezamen. De globale mortaliteit was gelijk in de drie groepen. Andere ongewenste effecten betroffen vooral warmteopwellingen en beenkrampen.

**Belangenvermenging/financiering** De MORE-studie werd gefinancierd door Eli Lilly & Co. Alle auteurs hebben financiële banden met deze firma.

## BESPREKING

De ontdekking van moleculen die oestrogeeneffecten in sommige weefsels en in andere weefsels anti-oestrogeeneffecten hebben, heeft de hoop doen groeien dat een molecule kan worden gemaakt met alle voordelen van de oestrogenen, maar geen enkele van hun nevenwerkingen. De selectieve oestrogeenreceptormodulatoren (SERM) clomifeen, tamoxifen, toremifen en raloxifen zijn agonisten ter hoogte van de oestrogeenreceptoren in het skelet en de lever en antagonist ter hoogte van het borstweefsel. Ter hoogte van het endometrium zijn tamoxifen en toremifen, maar niet raloxifen, partiële agonisten<sup>1</sup>. Het is van belang het langetermijneffect van raloxifen en andere SERM's te kennen, niet alleen wat de primaire preventie van borstkanker betreft, maar ook voor de behandeling van gemetastaseerde borstkankers omdat deze resistent kunnen worden aan tamoxifen.

Met tamoxifen, de eerste SERM, werden drie trials uitgevoerd om het preventieve effect op borstkanker te onderzoeken. De twee Europese studies die geen effect konden aantonen, includeerden vrouwen met een sterke familiale belasting voor borstkanker, vrouwen die oestrogenen innamen tijdens de studie en vrouwen die hysterectomie of adnexectomie hadden ondergaan<sup>2,3</sup>. De VS-studie toonde wel een 50%-risicoreductie aan bij hoogrisicopatiënten (ouder dan 60 jaar of combinatie van risicofactoren)<sup>4</sup>. De onderzoekers stelden echter vast dat het risico op trombo-embolische accidenten toenam (risico op DVT tweemaal en op longembolie driemaal groter). Ook het risico op endometriumcarcinoom was toegenomen (met een factor 2,5). Daarbij is aangetoond dat het primair preventief effect van tamoxifen beperkt blijft tot de eerste vijf jaar van toediening. Tamoxifen is dus niet veilig als preventief geneesmiddel.

Vermits de raloxifenstudie drie jaar duurde, waren de meeste ontdekte borstkankers zeker reeds aanwezig toen de studie begon. Raloxifen onderdrukt borstkanker of doet subklinische kanker regresseren. Er is dus nood aan een veilig middel dat een risicoreductie oplevert die langer duurt dan de vijf jaar aangetoond bij tamoxifen. Oestrogenen en tamoxifen verhogen duidelijk de kans op endometriumcarcinoom. Bij dierenexperimenten wordt deze endometriumm-groei tegengegaan door raloxifen. Het is echter nog te vroeg om met zekerheid te kunnen stellen dat raloxifen geen endometriumhyperplasie noch kanker veroorzaakt.

Raloxifen, tamoxifen en oestrogenen verhogen in gelijke mate, tot driemaal, het risico op een trombo-embolisch probleem. Tamoxifen en raloxifen doen wel het LDL dalen zonder HDL te doen stijgen zoals oestrogenen doen. Een cardioprotectief effect is echter nog niet aangetoond.

Door raloxifen wordt de botdensiteit verhoogd en daalt na drie jaar behandeling alleen de incidentie van wervelfracturen. Tamoxifen daarentegen doet het fractuurrisico niet dalen. Hoewel raloxifen een primair preventief effect heeft op invasief borstcarcinoom, voornamelijk op de oestrogeenreceptor-positieve vormen, en het wervelfractuurrisico doet dalen bij vrouwen met postmenopauzale osteoporose, is het nog niet duidelijk welke vrouwen in aanmerking komen voor het gebruik van raloxifen. Vrouwen met een lage botdensiteit hebben weliswaar een hoger fractuurrisico, maar vertonen anderzijds een lager borstkankerrisico.

Raloxifen zou een alternatieve behandeling kunnen zijn voor vrouwen die oestrogenen wensen te nemen ter preventie van osteoporose maar een verhoogd risico vrezen op borst- of endometriumkanker<sup>5,6</sup>.

De meeste vrouwen die consulteren voor menopauzale klachten, willen worden verlost van de vervelende warmteopwellingen, onafhankelijk van welke langetermijnrisico's of voordelen van een behandeling. De huidige SERM's verlichten deze klachten niet en doen ze vaak zelfs toenemen. Raloxifen is dus geen alternatief voor oestrogenen bij de behandeling van menopauzale klachten. De MORE-studie loopt verder.

Het effect van raloxifen op osteoporose werd onderzocht in dezelfde trial, maar elders gepubliceerd<sup>7</sup>. Het effect werd onderzocht voor twee groepen van vrouwen: de resultaten bij primaire preventie (lage botdensiteit en geen wervelfracturen) en secundaire preventie (minstens één wervelfractuur) waren dezelfde met 60 of 120 mg raloxifen. Het primaire eindpunt was de incidentie van wervelcollaps (gedefinieerd als >20% wervelhoogtereductie op radiografie). Wervelcollaps vond plaats bij 7% van de vrouwen in de placebogroep en 10% in de raloxifengroep. Bij de secundaire preventiegroep was de **ARR** 6% tegenover 2% in de primaire preventiegroep. Op het totaal aantal radiologisch vastgestelde fracturen veroorzaakte slechts 12% ervan rugpijn. Het aantal pijnlijke rugfracturen daalde significant onder raloxifen (RR 0,6% versus 1,4%; ARR 0,8%, NNT 125 gedurende drie jaar). Fracturen op andere plaatsen werden door raloxifen niet beïnvloed.

- Literatuur**
- 1 Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium 2000. Gent: Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie, 2000.
  - 2 POWLES T, EELES R, ASHLEY S, et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomized chemoprevention trial. *Lancet* 1998;352:98-101.
  - 3 VERONESI U, MAINSONNEUVE P, COSTA A, et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomized trial among hysterectomised women. *Lancet* 1998;352:93-7.
  - 4 FISHER B, CONSTANTINO JP, WICKERHAM L, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Nat Cancer Inst* 1998;90:1371-88.
  - 5 FRANKS AL, STEINBERG KK. Encouraging news from the SERM frontier [editorial]. *JAMA* 1999;281:2243-4.
  - 6 KHOVIDHUNKIT W, SHOBACK DM. Clinical effects of raloxifene hydrochloride in women. *Ann Int Med* 1999;130:431-9.
  - 7 ETTINGER B, BLACK DM, MITLAK BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results of a 3-year randomised clinical trial. *JAMA* 1999;282:637-45.

AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Raloxifen kan een alternatieve behandeling zijn voor vrouwen die in aanmerking komen voor oestrogenen ter preventie van osteoporose, maar die een verhoogd risico vrezen op borst- en/of endometriumkanker. Raloxifen is zeker geen alternatieve behandeling voor oestrogenen bij menopauzale klachten.

*De redactie*

## Fractuurpreventie: de kracht van evidentie of de impact van optimisme?

E. VERMEIRE, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, U Antwerpen.

De belangrijkste vragen voor arts en patiënt zijn bij wie en wanneer aan fractuurpreventie moet worden gedaan en eventueel een behandeling moet worden gestart. Het doel van elke interventie bij osteoporose is fractures voorkomen met tegelijkertijd een minimum aan neveneffecten van de behandeling en een aanvaardbare kosten-batenanalyse. Voor fractuurpreventie bij de man kunnen op dit ogenblik nog geen aanbevelingen worden gegeven bij gebrek aan voldoende relevante onderzoeksgegevens. Voor postmenopauzale vrouwen en personen die osteoporose ontwikkelden als gevolg van een behandeling met corticosteroiden, is dit echter wel mogelijk.

Fracturen bij postmenopauzale vrouwen treden meestal op ten gevolge van een trauma. Het risico op een fractuur voor een vrouw bedraagt op latere leeftijd 20% voor de wervelzuil, 15% voor de pols en 18% voor de heup<sup>1</sup>. Bij 50% van de 80-plussers is de **T-score** kleiner dan -2,5. Twee derde van de wervelfracturen verloopt asymptomatisch.

De risicofactoren voor een fractuur zijn vooral een verhoogd valrisico (gangmoeilijkheden, verminderde neuromusculaire functies zoals verminderd reactievermogen en krachtsverlies, visusproblemen, geneesmiddelen en de omgevingsveiligheid zoals losliggende tapijten), de leeftijd en de botkwaliteit (osteoporose en andere botaandoeningen).

### Farmacologische interventies

#### Bisfosfonaten

*Etidronaat* heeft geen effect op het voorkomen van fractures<sup>2,3</sup>. Het geringe positieve effect dat kon worden gevonden, komt uit een retrospectief postmarketingonderzoek<sup>4</sup>. Bovendien bestaat er bij gebruik van etidronaat een risico op het ontstaan van osteomalacie<sup>3</sup>.

*Alendronaat* is het eerste geneesmiddel waarvan een statistisch significant effect kon worden aangetoond op de reductie van fractures op latere leeftijd. Uit twee meta-analyses blijkt dat dit product het sterkste effect heeft op de reductie van fractures na de menopauze<sup>2,5</sup> en bij osteoporose na langdurig gebruik van corticosteroiden<sup>6</sup>.

Over het effect van alendronaat bestaan twee grote studies. De eerste bestudeerde gedurende drie jaar het effect van alendronaat plus calcium bij postmenopauzale vrouwen met een lage botdensiteit (T-score <-2,5) op het ontstaan van radiologisch vastgestelde wervelfracturen (gedefinieerd als wervelhoogtevermindering van >20% en minstens 4 mm)<sup>7</sup>. De **RRR** bedraagt 55%, maar de **ARR** of de gezondheidswinst daarentegen slechts 3%. Dit betekent dat 33 postmenopauzale vrouwen gedurende drie jaar behandeld moeten worden met alendronaat om één wervelfractuur te voorkomen (de **NNT** na één jaar is 99). Slechts een op drie wervelfracturen is symptomatisch en van de overige twee derde symptoomloze wervelfracturen valt niet te voorspellen of ze op termijn tot klachten zullen leiden.

De tweede RCT vergeleek het effect bij vrouwen met minstens één wervelfractuur en een verlaagde BMD (T-score <-2,1) van de femurhals<sup>8</sup>. In de alendronaatgroep was het aantal fracturen statistisch significant lager. Omgerekend naar klinische relevantie bekomen we NNT-waarden na één jaar van 44 voor vrouwen met ten minste één wervelfractuur. De NNT is 73 voor vrouwen met twee of meer wervelfracturen, de NNT is 115 voor een klinische wervelfractuur, 272 voor heup- en 158 voor polsfracturen. Het effect is dus niet hetzelfde voor alle types fracturen en is bovendien niet homogeen voor alle leeftijdsgroepen, met als gevolg telkens een verschillende NNT.

Van alendronaat is slechts een effect bekend op een termijn van respectievelijk drie en vier jaar volgens de lengte van de uitgevoerde studies<sup>7,8</sup>. Bovendien ligt de kostprijs hoog. Het kost immers 790.000 BEF om één wervelfractuur en 2.070.000 BEF om één symptomatische wervelfractuur te voorkomen<sup>8</sup>. Daarbij is oesofagitis een frequente nevenwerking. Bij hoogrisicopersonen met manifeste botfragiliteit - met reeds een fractuur - beschermt alendronaat tegen verder botverlies en reduceert het fractuurrisico<sup>8</sup>. Bij fractuurvrije vrouwen met een lage BMD stijgt de BMD tijdens een behandeling met alendronaat<sup>7</sup>. Een toename van de BMD impliceert echter nog geen afname van de botfragiliteit<sup>9</sup>! Dit laatste geldt zeker ook voor personen die langdurig corticosteroiden gebruikten. Ten slotte moet worden overwogen of, los van de botdichtheid, een niet-wervelfractuur die is ontstaan door een gering trauma, een risicofactor is voor een nieuwe osteoporotische fractuur.

Recent zijn ook enkele studies met *risedronaat* gepubliceerd (zie bespreking op blz. 72). Bij postmenopauzale vrouwen met radiografisch aangetoonde wervelfracturen kan risedronaat het voorkomen van nieuwe radiografische wervelfracturen reduceren; tien tot twintig vrouwen moeten gedurende drie jaar met risedronaat 5 mg/d worden behandeld om één nieuwe radiografische wervelfractuur te voorkomen<sup>10,11</sup>. Het is niet duidelijk of dit effect ook geldt voor klinische (symptomatische) wervelfracturen. Er is geen eenduidig effect op het voorkomen van niet-wervelfracturen.

**Besluit: Etidronaat heeft geen effect op het voorkomen van fracturen en kan leiden tot osteomalacie. Alendronaat kan eventueel worden gebruikt na osteoporotische fracturen en in bijzondere omstandigheden zoals langdurig gebruik van corticosteroiden. Het klinische belang van behandeling met risedronaat is nog onvoldoende duidelijk.**

### Calcitonine

Van calcitonine werd in één van vijf RCT's een botbehoudend effect gezien dat niet hoger ligt dan dat van hormonale substitutietherapie<sup>12</sup>. Het scoort tevens minder dan bisfosfonaten en de combinatie calcium met vitamine D<sup>2,5</sup>. Bij corticosteroidgeïnduceerde osteoporose verhindert calcitonine wel botverlies ter hoogte van de wervelzuil en de pols, maar niet in de heupregio<sup>13</sup>. Verder is calcitonine niet significant verschillend van placebo in de preventie van fracturen van de wervelzuil en lange botten bij postmenopauzale osteoporose<sup>13</sup>. Calcitonine heeft daarenboven viermaal meer nevenwerkingen dan placebo, met name congestie van het aangezicht, paresthesieën en gastro-intestinale nevenwerkingen.

**Besluit: Calcitonine is niet aan te bevelen.**

### Calcium en vitamine D

Een meta-analyse uit 1999 onderzocht het effect van allerlei preparaten om het postmenopauzale fractuurrisico te verminderen: alendronaat, alendronaat + vitamine D + calcium,



vitamine D+ calcium, vitamine D, calcium, hormonale substitutietherapie, etidronaat, calcitrol, fluor, calcitonine, parathormoon en SERM. Het besluit was dat alleen alendronaat in combinatie met calcium en vitamine D een duidelijk effect opleverde met minder fracturen. Alendronaat produceerde daarbij de grootste **RRR**, namelijk 55%<sup>2</sup>.

De combinatie alendronaat, calcium en vitamine D leverde een **RR** van 0,5 (95% BI 0,23-0,99) voor heupfracturen en 0,45 (95% BI 0,27-0,72) voor klinische en 0,53 (95% BI 0,41-0,68) voor radiografische wervelfracturen. Vitamine D alleen was niet effectief en calcium samen met vitamine D leverde een **RR** van 0,7 (95% BI 0,62-0,84) voor zowel heup- als wervelfracturen<sup>2</sup>. De **OR** voor een heupfractuur bij een behandeling met alleen 500 mg calcium per dag is 0,96 tegen 0,88 met 1.000 mg calcium per dag<sup>14</sup>. De gezondheidswinst is hier dus te verwaarlozen.

**Besluit: Calcium en vitamine D zijn alleen of in combinatie niet aan te bevelen, tenzij ze samen met alendronaat worden toegediend.**

### Fluor

De studies met fluor geven inconsistente dus tegenstrijdige resultaten<sup>2</sup>.

**Besluit: Fluor is niet aan te bevelen.**

### Hormonale substitutietherapie met oestrogenen en combinatie met progestagenen

De voorbije twintig jaar werd hoofdzakelijk beschrijvend onderzoek verricht naar het effect van hormonale substitutietherapie (HST) op de reductie van het aantal fracturen. De resultaten over de effectiviteit van deze studies zijn tegenstrijdig, maar zeker is dat het aantal fracturen niet toeneemt.

Wat de preventie van heupfracturen betreft, wordt, ook in twee recente RCT's, geen duidelijke effectiviteit gevonden. Dit wordt tevens bevestigd in een meta-analyse<sup>2</sup>. Het effect op wervelfracturen is veel duidelijker, zowel in het beschrijvend onderzoek als in een RCT (RRR 40-60% in vergelijking met placebo)<sup>1</sup>.

Het is belangrijk om op te merken dat slechts 8-20% van de vrouwen gedurende minstens drie jaar HST gebruikt<sup>15</sup>.

Er is matige evidentie van kwalitatief slechte studies dat HST de botmassa helpt behouden tijdens de behandeling<sup>12,16</sup>, maar het staat vast dat het eventuele protectieve effect van HST vermindert en zelfs verdwijnt na het stopzetten van de therapie<sup>12</sup>.

HST heeft echter een aantal nevenwerkingen en houdt een aantal risico's in. De belangrijkste nevenwerkingen zijn hoofdpijn en menstruele stoornissen (25% van de vrouwen is niet in amenorroe)<sup>16</sup>. HST onder de vorm van alleen oestrogenen bij een vrouw met baarmoeder verhoogt de kans op endometriumcarcinoom (RR>8); dit risico wordt wel grotendeels genivelleerd door toevoeging van een progestageen. Dit geldt niet voor de toegenomen kans op borstkanker (RR 1,25-1,46) op voorwaarde wel dat de oestrogenen gedurende meer dan acht jaar worden genomen. Het risico op veneuze accidenten zoals diepe veneuze trombose en longembolie neemt toe met een factor drie<sup>17</sup>.

**Besluit: Met hormonale substitutietherapie kan in zekere mate de botdensiteit worden behouden. Een vermindering van het fractuurrisico is nog niet aangetoond. Het risico van deze behandeling, kanker en vaatproblemen, is groter dan het effect.**

## SERM

*Raloxifen* is voorlopig de eerste SERM (selectieve oestrogeenreceptor-modulator) op de markt voor gebruik bij postmenopauzale vrouwen. Op een periode van twee jaar is het effect op de botkwaliteit kleiner dan dat van oestrogenen<sup>18</sup>. Raloxifen heeft geen effect op het endometrium en heeft een oestrogeenantagonistisch effect op het borstweefsel met een verlaagd risico op borstkanker als gevolg.

**Besluit:** Raloxifen kan een alternatief zijn voor oestrogenen, met minder neveneffecten, hoewel een effect op fractuurpreventie voor raloxifen nog niet is aangetoond.

## Niet-farmacologische interventies

### Fysische activiteit en training

Twee meta-analyses die het effect van lichaamsbeweging onderzoeken op de preventie van fracturen geven op het eerste gezicht tegenstrijdige resultaten. Een zorgvuldige analyse maakt duidelijk dat alleen activiteiten zoals stappen en lopen, waarbij het lichaam door zijn gewicht drukt uitoefent op het bot, een positief effect hebben op zowel fracturen van de wervelzuil als op heupfracturen<sup>19,20</sup>. Het bevorderen van lichaamsbeweging leidt tot een afname van de valkans met 10-15%, maar het is niet duidelijk of hierdoor ook het aantal heupfracturen daalt<sup>21</sup>.

**Besluit:** Botbelastende ('weight-bearing') activiteiten als stappen en lopen zijn aan te bevelen.

### Valpreventie

Vermits het overgrote deel van de fracturen ontstaan na vallen en bovendien nog vooral na de leeftijd van tachtig jaar, is valpreventie van groot belang. Vallen wordt beïnvloed door de globale neuromusculaire integriteit van de persoon, door de kwaliteit van het gezichtsvermogen en door de omgevingsveiligheid<sup>22,23</sup>. Naast de botkwaliteit zijn deze factoren de determinanten van fractuurkans<sup>22</sup>. Recent wordt ook onderzoek gedaan met heupprotectors om de fractuurkans te verlagen bij hoogrisicopatiënten.

**Besluit:** Alle valrisicofactoren dienen te worden opgespoord en aangepakt.

## Risicoanalyse is het adagium

Er is geen enkele evidentie om osteoporose te screenen. Toch zijn er argumenten om aan case-finding te doen en dus hoogrisicopatiënten op te sporen. Dit houdt niet in dat het licht op groen wordt gezet om botdensiteit te meten of 'op te volgen' bij postmenopauzale vrouwen.

Vanuit epidemiologisch onderzoek zijn een aantal factoren naar voor geschoven die in verband worden gebracht met het optreden van osteoporose<sup>24</sup>. De meeste factoren zijn echter wel meetbaar, maar hebben afzonderlijk onvoldoende voorspellende waarde voor het fractuurrisico. Zij kunnen misschien helpen om hoogrisicopatiënten op te sporen. Een analyse van risicofactoren gevolgd door BMD-metingen van verschillende risicogroepen, is ontgoochelend<sup>25</sup>. In een prospectieve studie bij meer dan 9.500 vrouwen onder de 65 jaar had de aanwezigheid van meerdere risicofactoren samen een grotere voorspellende waarde dan een lage botmassa. De onderzochte variabelen waren: leeftijd, algemene gezondheidstoestand,

roken, beperkte lichaamsbeweging, slecht zicht, vroegere fracturen en psychotrope medicatie. Vrouwen met twee risicofactoren hadden een femurfractuurincidentie van 1,1/1.000 tegen 19/1.000 indien er vijf of meer risicofactoren aanwezig waren<sup>26</sup>.

De diagnose van osteoporose en de risico-inschatting van ouderdomsfracturen alleen op de BMD-meting steunen is dus niet adequaat. Andere factoren zoals de leeftijd, een voorgeschiedenis van atraumatische fracturen en een heupfractuur bij de moeder voorspellen elk onafhankelijk van elkaar op een meer overtuigende manier de kans op botfracturen<sup>27,28</sup>.

DE KERN VAN DE ZAAK



**Fractuurpreventie**

- Fracturen ontstaan meestal door vallen: de aanpak van osteoporotische of ouderdomsfracturen is valpreventie.
- Risicofactoren voor vallen zijn onder andere: gangmoeilijkheden, verminderde neuromusculaire functies, visusproblemen, geneesmiddelen, omgevingsfactoren (losliggende tapijten, drempels,...).
- Na detectie van een hoog risico hoort counseling met aandacht voor: rookstop, beperking van alcoholinname, gevarieerde voeding en 'botbelastende' lichaamsbeweging (zoals stappen en lopen).
- Er is onvoldoende evidentie om preventief geneesmiddelen toe te dienen bij vrouwen zonder osteoporotische fractuur.
- Bij *symptomatische fracturen* kan eventueel alendronaat worden voorgeschreven. Vrouwen die wellicht het grootste profijt halen uit een behandeling zijn zij met een atraumatische fractuur in de voorgeschiedenis, een heupfractuur bij de moeder, gebruik van corticosteroiden (>7,5 mg prednison gedurende minstens zes maanden) en een BMD met T-score <-2,5.

**Literatuur**

- 1 BRUYÈRE O, REGINSTER JY. Fracture prevention. *Clinical Evidence* 2000;4:587-90.
- 2 MEUNIER PJ. Evidence-based medicine and osteoporosis: a comparison of fracture risk reduction data from osteoporosis randomised clinical trials. *Int J Clin Pract* 1999;53:122-9.
- 3 REGINSTER JY, DEVOGELAER JP, KAUFMAN JM, et al. L'ostéoporose d'involution chez la femme. *Rev Med Liège* 1999;54:1-6.
- 4 WIERSMA TJ. De Standaard 'Osteoporose' van het Nederlands Huisartsen Genootschap vergeleken met het rapport van de Gezondheidsraad. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:1602-6.
- 5 MACEDO JM, MACEDO CR, ELKIS H, DE OLIVEIRA IR. Meta-analysis about efficacy of anti-resorptive drugs in post-menopausal osteoporosis. *J Clin Pharm Ther* 1998;23:345-52.
- 6 HOMIK J, CRANNEY A, SHEA B, et al. Bisphosphonates for steroid induced osteoporosis. (Cochrane review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2000. Oxford: Update Software.
- 7 LIBERMAN UA, WEISS SR, BRÖLL J, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;333:1437-43.
- 8 BLACK DM, CUMMINGS SR, KARPFB DB, et al. Randomised trial of the effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996;348:1535-41.
- 9 HEANEY RP. Bone mass, bone fragility, and the decision to treat. *JAMA* 1998;280:2119-20.
- 10 HARRIS ST, WATTS NB, GENANT HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. A randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:1344-52.

- 11 REGINSTER JY, MINNE HW, SORENSEN OH, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000;11:83-91.
- 12 HAILEY D, SAMPIETRO-COLOM L, MARSHALL D, et al. The effectiveness of bone density measurement and associated treatments for prevention of fractures: an international collaborative review. *Int J Techn Assessment Health Care* 1998;14:237-54.
- 13 CRANNEY A, WELCH V, ADACHI JD, et al. Calcitonin for preventing and treating corticosteroid-induced osteoporosis. (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2000. Oxford: Update Software.
- 14 CUMMINGS RG, NEVITT MC. Calcium for prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *J Bone Min Res* 1997;12:1321-9.
- 15 GROENEVELD F, BAREMAN F, BARENTSEN R, et al. Duration of hormonal replacement therapy in general practice: a follow-up study. *Maturitas* 1998;29:125-31.
- 16 UDOLF L, LANGENBERG P, ADASHI EY. Combined continuous hormone replacement therapy: a critical review. *Obstet Gynecol* 1995;86:306-16.
- 17 Secondary prevention of ischaemic cardiac events. Hormone replacement therapy. *Clinical Evidence* 2000;4:93-4.
- 18 THE WRITING GROUP FOR THE PEPI. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1996;276:1389-96.
- 19 BERARD A, BRAVO G, GAUTHIER P. Meta-analysis of the effectiveness of physical activity for the prevention of bone loss in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 1997;7:331-7.
- 20 WOLFF I, VAN CROONENBERG JJ, KEMPER HC, KOSTENSE PJ, TWISK JW. The effect of exercise training programs on bone mass: a meta-analysis of published controlled trials in pre- and postmenopausal women. *Osteoporos Int* 1999;9:1-12.
- 21 PROVINCE MA, HADLEY EC, HORN BROOK MC, et al. The effects of exercise on falls in elderly patients. A pre-planned meta-analysis of the FISCIT trials. *JAMA* 1995;273:1341-7.
- 22 HAMDY NAT. Osteoporose. In: RITMEIJER C, HEGGE H, JANSEN E, BILO H. Geriatrie in de huisartsenpraktijk. Isala series no.26. Zwolle: Isala Klinieken, 2000.
- 23 NORTON R, CAMPBELL AJ, LEE-JOE T, et al. Circumstances of falls resulting in hip fractures among older people. *J Am Ger Soc* 1997;45:1108-12.
- 24 DEVOGELAER JB, REGINSTER JY, RAEMAN F, et al. Diagnostisch onderzoek van osteoporose. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997;53:639-45.
- 25 DONNE B, KELLY M, KELLY A, et al. Bone density profiles and osteoporosis incidence in Irish females. *Ir Med J* 1996;89:92-4.
- 26 CUMMINGS SR, NEVITT MC, BROWNER WS, et al. Risk factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med* 1995;332:767-73.
- 27 ROSS PD, DAVIS JW, EPSTEIN RS, WASNICH RD. Preexisting fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann Intern Med* 1991;114:919-23.
- 28 HUI SL, SLEMENDA CW, JOHNSTON CC Jr. Age and bone mass as predictors of fractures in a prospective study. *J Clin Invest* 1988;81:1804-9.