



Geneesmiddelen tegen osteoporose verminderen de mortaliteit bij osteoporose niet

Referentie

Cummings SR, Li-yung L, Eastell R, *et al* ; Association between drug treatments for patients with osteoporosis and overall mortality rates: a meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2019;179:1491-500. DOI: 10.1001/jamainternmed.2019.2779

Duiding

Avinash Jayaswal, assistant au
Département de Médecine Générale,
ULiège

Het voorkomen van spontane breuken is geassocieerd met een betere overleving (1,2). Een jaarlijkse dosis van 5 mg zoledroninezuur gedurende drie opeenvolgende jaren toonde een reductie van het aantal breuken, vooral wervelfracturen bij postmenopauzale vrouwen. Deze studie werd in 2007 in *Minerva* besproken (1,2). Heup- en wervelfracturen hebben een impact op de mortaliteit (1,2). Er zijn echter verstoringen, zoals comorbiditeit, die geassocieerd zijn met dit verhoogde fractuur- en mortaliteitsrisico, en die de interpretatie van de etiologie bemoeilijken. Uit twee kleine cohortstudies blijkt dat minder dan 30% van de mortaliteit toe te schrijven is aan de breuken zelf (3,4).

Het doel van de hier besproken systematische review met meta-analyse was om te bepalen of de behandeling met osteoporosemedicatie, voornamelijk bisfosfonaten, en in het bijzonder zoledroninezuur, gepaard gaat met een afname van de mortaliteit (5). De aanname van de auteurs is dat het ethisch onjuist zou zijn om deze behandeling, indien het bovenstaande bevestigd wordt, niet aan te bieden aan alle oudere patiënten, met of zonder fractuurrisico.

Deze studie beantwoordt aan de methodologische criteria van PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses). Twee onderzoekers zochten onafhankelijk van elkaar systematisch in de databanken van MEDLINE (via PubMed), Science Direct, Embase en Cochrane Library naar alle na 2009 gepubliceerde gerandomiseerde gecontroleerde klinische studies over medicamenteuze behandelingen tegen osteoporose versus placebo en waarvan der gegevens over mortaliteit bekend waren. Ook artikels in druk voor midden april 2019 werden in aanmerking genomen. Open-label klinische studies en studies die oestrogen-, tibolon- en strontiumtherapie bestudeerden, werden uitgesloten. De auteurs excludeerden tevens studies met patiënten die werden behandeld met corticosteroiden (meestal als gevolg van een onderliggende inflammatoire aandoening), en kankerpatiënten. Nam een klinische studie meer dan één type medicamenteuze behandeling onder de loep, dan werd elke behandelarm vergeleken met de placebogroep. Heterogeniteit werd beoordeeld met behulp van de chi-kwadraattoets en de I^2 -test van Higgins. Waar nodig werd een random effects model gebruikt. Er werden 38 studies geselecteerd met in totaal 101 642 proefpersonen. De auteurs definieerden subgroepen voor meer gerichte analyses: 21 studies in de bisfosfonaatsubgroep en 6 in de zoledronaatsubgroep.

De resultaten tonen:

- geen significant verband met totale mortaliteit (RR 0,98 met 95% BI van 0,91 tot 1,05; $I^2=0\%$), evenmin voor de subgroep met bisfosfonaat (RR 0,95 met 95% BI 0,86 tot 1,04; $p=0,17$; $n=20$ 244 deelnemers met placebo versus 22 623 met behandeling) en de subgroep met zoledronaat (RR 0,88 met 95% BI van 0,68 tot 1,13; $p=0,31$; 6 944 deelnemers met placebo en 6 926 met zoledronaat)
- hoewel de analyse verschillende soorten bisfosfonaten, denosumab humaan monoklonaal antilichaam tegen RANKL (Receptor Activator of Nuclear K Ligand), selectieve oestrogenreceptormodulatoren (SERM's), parathyroidhormoonanalogen, odanacatib (een omkeerbare cathepsine-K-remmer) en romosozumab (een sclerostineremmend antilichaam),

omvatte, kon voor het eindpunt mortaliteit geen heterogeniteit tussen de studies worden aangetoond ($I^2=0\%$)

- klinische proeven met een medicamenteuze behandeling die 3 jaar of langer duurden, meldden evenmin een significant verband met mortaliteit (RR 0,97 met 95% BI van 0,88 tot 1,08; $p=0,59$).

Volgens de auteurs tonen deze gegevens aan dat de tot nu toe uitgevoerde observationele studies in hun analyses geen rekening hielden met confounders voor het verband tussen de reductie van de mortaliteit en de gebruikte medicamenteuze behandelingen. De daling van de mortaliteit had mogelijk te maken met verschillende factoren, waaronder bijvoorbeeld het fenomeen dat men 'benefit of adherence' noemt, en dat reeds gedocumenteerd werd bij placebogroepen. Men zou ook kunnen denken aan de aanwezigheid van andere directe therapeutische effecten van elke molecule. Die zijn echter onwaarschijnlijk aangezien het bot het enige therapeutische doel is van deze geneesmiddelen. Andere confounders zijn een goede gezondheid bij baseline, gezonde voeding, regelmatig sporten en andere preventieve maatregelen die bijdragen aan een goede kwaliteit van leven. Uit deze hier besproken studie blijkt dat er, los van een reductie van het aantal breuken, geen verband is tussen behandelingen tegen osteoporose (voornamelijk bisfosfonaten) en een daling van de mortaliteit.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Voor de behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen stelt UpToDate orale bisfosfonaten als eerstekeuzebehandeling voor (GRADE 2B) (6). Orale bisfosfonaten (ten opzichte van andere osteoporosegeneesmiddelen) hebben de voorkeur als initiële behandeling vanwege hun werkzaamheid, gunstig kostenprofiel en de beschikbaarheid van veiligheidsgegevens op lange termijn. De bisfosfonaten alendronaat of risedronaat worden als eerste keuze naar voren geschoven (GRADE 2B). Ebpracticenet bevestigt deze aanbevelingen (7). Afhankelijk van de klinische situatie kunnen andere medicijnen overwogen worden. Geen enkele richtlijn voor de klinische praktijk beveelt het gebruik van osteoporosegeneesmiddelen aan om de mortaliteit te verminderen.

Besluit

De resultaten van deze methodologisch goed uitgevoerde systematische review met meta-analyse van gerandomiseerde gecontroleerde klinische studies over medicamenteuze behandelingen tegen osteoporose versus placebo toont geen reductie van de mortaliteit. Hetzelfde geldt voor bisfosfonaten, ongeacht de bestudeerde molecule. Een reductie van het fractuurrisico is echter goed gedocumenteerd.

Referenties

1. Michiels B. Zoledroninezuur bij postmenopauzale osteoporose. *Minerva* 2007;6(8):122-3.
2. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al; HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809-22. DOI: 10.1056/NEJMoa067312
3. Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al. The components of excess mortality after hip fracture. *Bone* 2003;32:468-73. DOI: 10.1016/s8756-3282(03)00061-9
4. Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al. Excess mortality after hospitalisation for vertebral fracture. *Osteoporos Int* 2004;15:108-12. DOI: 10.1007/s00198-003-1516-y
5. Cummings SR, Li-yung L, Eastell R, et al; Association between drug treatments for patients with osteoporosis and overall mortality rates: a meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2019;179:1491-500. DOI: 10.1001/jamainternmed.2019.2779
6. Rosen HN. The use of bisphosphonates in postmenopausal women with osteoporosis. UpToDate 2020. Website geraadpleegd op 05/03/2021 via url: https://www.uptodate.com/contents/the-use-of-bisphosphonates-in-postmenopausal-women-with-osteoporosis?search=osteoporosis%20treatment%20guidelines&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
7. Osteoporose. Ebpracticenet. Laatste update: 22/09/2017. Laatste contextnazicht: 19/12/2017.