



Is het voortgezette gebruik van bisfosfonaten na 5 jaar geassocieerd met een verandering in heupfractuurrisico bij oudere vrouwen?

Referentie

Izano M, Lo J, Adams, et al. Bisphosphonate treatment beyond 5 years and hip fracture risk in older women. *JAMA Network Open* 2020;3:e2025190.
DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.25190

Duiding

Kézia Korpak en Henriette Levie,
Service de Gériatrie, ISPPC, CHU de
Charleroi

Volgens een Minerva-duiding uit 2012 worden bisfosfonaten en vooral alendronaat gebruikt om vertebrale en niet-vertebrale osteoporotische fracturen te voorkomen (1,2). Hoewel in de literatuur het nut van dergelijke behandeling in de preventie van deze fracturen goed is aangetoond, bestaat er nog veel onduidelijkheid over de behandelingsduur (3). Uit een grote Deense case-control studie blijkt inderdaad dat het voortzetten van bisfosfonaten gedurende 5 jaar (10 jaar in totaal) geassocieerd was aan een vermindering van het heupfractuurrisico met 30% (4). Daarentegen kwam uit de WHI-studie naar voren dat het voortgezette gebruik van bisfosfonaten na 5 jaar leidde tot een toename met 30% van de klinisch vastgestelde fracturen (5). Gezien deze tegenstrijdige gegevens was het nodig om de duur van de voortzetting van een behandeling met bisfosfonaten onder de loep te nemen.

Deze retrospectieve cohortstudie (6) includeerde vrouwen die tussen januari 2007 en september 2009 begonnen met een behandeling met bisfosfonaten, en vergeleek het heupfractuurrisico na behandeling in functie van de extra behandelingsduur.

Men includeerde vrouwen die tussen 1 januari 1997 en 30 september 2009 begonnen waren met orale bisfosfonaattherapie met alendronaat, risedronaat of ibandronaat. Bij start van de behandeling met bisfosfonaten waren ze tussen 45 tot 80 jaar, 37% had osteoporose en 57% osteopenie; ze waren allemaal gedekt door een ziekteverzekering in de afgelopen 2 jaar en bleken voor minstens 60% therapietrouw in elk van de 5 jaren na aanvang. De therapietrouw werd gemeten aan de hand van het aantal dagen waarop voorschriften werden afgeleverd. De follow-up van de studie begon tussen 2002 en 2014, na de eerste 5 behandelingsjaren, wat werd beschouwd als de referentiedatum. Vrouwen moesten ook een bisfosfonaatbehandeling hebben gekregen in de 60 dagen voorafgaand aan de referentiedatum. Vrouwen werden uitgesloten als ze in de 2 jaar voor de referentiedatum al intraveneus bisfosfonaat of etidronaat hadden gekregen of denosumab, teriparatide, raloxifeen of oestrogenen, of als ze leden aan een nierziekte in een vergevorderd (stadium 4 of 5) of terminaal stadium, aan een metabole botziekte, een secundaire of uitgezaaide kanker of een multipel myeloom.

Voor de analyse deed men een beroep op observationele gegevens om de resultaten van een 5-jarige studie te simuleren waarin vrouwen in een van de volgende armen zouden worden gerandomiseerd: 1) stopzetting van de behandeling (in totaal 5 jaar blootstelling), 2) stopzetting na 2 jaar extra behandeling (in totaal 7 jaar blootstelling), 3) stopzetting na 5 jaar extra behandeling (in totaal 10 jaar blootstelling). Voor de eerste twee groepen stond het studieprotocol een vensterperiode van 6 maanden toe voor het stopzetten van de bisfosfonaatbehandeling, de zgn. 'respijtperiode'. Dat betekent dat stopzetting kon plaatsvinden binnen de eerste 6 maanden na de referentiedatum (datum van toetreding tot de studie). Om de groepen onderling te kunnen vergelijken, werd de methode van de omgekeerde kansweging gebruikt en werd de cumulatieve fractuurincidentie gecorrigeerd voor potentiële confounders en tijdsafhankelijke variabelen. Na controle van de stabiliteit van het model en de berekening van de effectschatting, werden de overlevingscurven gecorrigeerd en de HR van het cumulatieve fractuurrisico gespecificeerd.

29 685 vrouwen met een mediane leeftijd van 71 jaar (64-77) namen de bisfosfonaatbehandeling gedurende de eerste 5 jaar. Van alle vrouwen die aan het cohort deelnamen, namen 11 105 (37%) de behandeling nog 2 jaar verder en 2 725 (9,2%) namen de behandeling gedurende 10 jaar. De deelnemers werden opgevolgd vanaf de indexdatum tot het vroegste optreden van een heupfractuur (n=507), overlijden (n=1 164), een gebeurtenis die tot exclusie leidde (n=1 676), de stopzetting van de behandeling (n=1 958), of het einde van de studie 5 jaar na de referentiedatum (n=24 353). Er waren geen significante verschillen in de cumulatieve incidentie van gebeurtenissen tussen het stopzetten van de behandeling bij aanvang van de studie en het voortzetten van de behandeling gedurende een extra 5 jaar. Er werd wel een significante daling vastgesteld van het gecorrigeerde risicoverschil van heupfracturen na 4 jaar wanneer vrouwen de behandeling nog 2 jaar langer namen in vergelijking met het stoppen van de behandeling

bij aanvang (risicoverschil na 4 jaar, -10,4 per 1 000 personen met een 95% BI van -19,7 tot -1,1 per 1 000 personen), maar alleen na inclusie van een respijtperiode van 6 maanden. Er werd daarentegen in de loop van het derde jaar een significante toename van het heupfractuurrisico gezien in de groep die de behandeling nam gedurende een extra 5 jaar, met een gecorrigeerd risicoverschil van 2,8 per 1 000 personen (95% BI 1,3 tot 4,3 per 1 000 personen). Dat was ook het geval in de loop van het vierde jaar met een gecorrigeerd risicoverschil van 9,3 per 1 000 personen (95% BI 6,3 tot 12,3 per 1 000 personen) in vergelijking met het stopzetten van de behandeling na 2 jaar, wederom alleen na inclusie van een respijtperiode van 6 maanden.

Opvallend in deze studie is dat de patiënten weinig comorbiditeiten hadden, dat bisfosfonaten hoofdzakelijk werden voorgeschreven voor primaire preventie en dat slechts 37% van de deelnemers bevestigde osteoporose had. Aangezien deze studie bovendien niet was bedoeld om het fractuurrisico verder dan 5 jaar te beoordelen, is het niet mogelijk om de aanpak qua behandelingsduur te wijzigen ten opzichte van de huidige aanbevelingen. Anderzijds lijken de resultaten van het voortzetten van de behandeling gedurende 2 extra jaren te pleiten voor het opzetten van meer gerandomiseerd vergelijkend onderzoek over dit onderwerp.

Wat zeggen de richtlijnen voor klinische praktijk?

Het BCFI wijst op het feit dat osteoporose, naast andere factoren, een belangrijke risicofactor is voor het ontstaan van fracturen bij ouderen en dat alleen de reductie van het aantal fracturen een relevant eindpunt is voor interventies (7). Vooral niet-vertebrale fracturen zijn immers van klinisch belang. Voornamelijk personen die al eerder een niet-traumatische fractuur hebben gehad, zullen baat hebben bij een eventuele behandeling, hoewel het voordeel in absolute aantallen niet groot is. Volgens de richtlijn op Ebpracticenet bedraagt de voorgestelde behandelingsduur met bisfosfonaten tussen 3 en 5 jaar, waarna het fractuurrisico opnieuw wordt geëvalueerd (8). Als het fractuurrisico hoog blijft, wordt voortzetting of intensivering van de behandeling aanbevolen. De NHG-Standaard stelt dat de voortzetting van de behandeling na 5 jaar alleen aangewezen is bij patiënten die na 5 jaar initiële behandeling nog steeds een significant verhoogd fractuurrisico hebben (9).

Besluit

In deze retrospectieve cohortstudie die gebruikmaakte van gegevens uit een groot cohort, werden geen significante verschillen gevonden op het vlak van heupfractuurrisico, tussen vrouwen die gedurende 5 jaar bisfosfonaattherapie volgden in vergelijking met zij die de behandeling nog eens 2 of 5 jaar voortzetten. De resultaten waren heterogeen door het gebruik van een respijtperiode van 6 maanden, waardoor men meer gebeurtenissen in de analyse had kunnen opnemen. Hoewel de resultaten suggereren dat het staken van bisfosfonaten na ongeveer 2 jaar extra behandeling geassocieerd kan worden met een lager heupfractuurrisico, vertoonde de kleine groep vrouwen die nog langer behandeld werd daarentegen een verhoogd risico.

Referenties

1. Chevalier P. Denosumab, raloxifen en zoledroninezuur voor postmenopauzale osteoporose? Minerva bondig 28/08/2012.
2. Gauthier K, Bai A, Perras C, et al. Denosumab, raloxifene, and zoledronic acid for the treatment of postmenopausal osteoporosis: clinical effectiveness and harms [Internet]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;2012 (rapid response report: systematic review).
3. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al; Fracture Intervention Trial. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4118-24. DOI: 10.1210/jcem.85.11.6953
4. Abrahamsen B, Eiken P, Prieto-Alhambra D, Eastell R. Risk of hip, subtrochanteric, and femoral shaft fractures among mid and long term users of alendronate: nationwide cohort and nested case-control study. *BMJ* 2016;353:i3365. DOI: 10.1136/bmj.i3365
5. Drieling RL, LaCroix AZ, Beresford SAA, et al. Long-term oral bisphosphonate therapy and fractures in older women: the Women's Health Initiative. *J Am Geriatr Soc* 2017;65:1924-31. DOI: 10.1111/jgs.14911
6. Izano M, Lo J, Adams, et al. Bisphosphonate treatment beyond 5 years and hip fracture risk in older women. *JAMA Network Open* 2020;3:e2025190. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.25190
7. Transparantiefiches. Osteoporose. Pagina laatst bijgewerkt op: 23/08/2018. Beschikbaar op: <https://tf.bcfi.be/nl/frontend/indication-group/78/summary>
8. Osteoporose. Buitenlandse richtlijn. Ebpracticenet 19/12/2017.
9. Fractuurpreventie. NHG-Standaard (M69) Versie 3.0 oktober 2012. Beschikbaar op: <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/fractuurpreventie>