

Farmacotherapeutisch rapport zoledroninezuur (Aclasta®) bij postmenopauzale osteoporose

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel zoledroninezuur (Aclasta®) infusievloeistof 5 mg. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met orale bisfosfonaten alendroninezuur en risedroninezuur. Daarnaast is vergeleken met ibandroninezuur intraveneus en oraal. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

De effectiviteit van zoledroninezuur intraveneus ten aanzien van het verminderen van osteoporotische wervel- en heupfracturen bij postmenopauzale vrouwen is aangetoond in een placebo-gecontroleerd onderzoek met een maximale duur van 3 jaar. De effectiviteit in het voorkómen van nieuwe fracturen wordt verder onderbouwd door een onderzoek bij patiënten (mannen, vrouwen) met een doorgemaakte heupfractuur. Direct vergelijkend onderzoek van zoledroninezuur i.v. met andere bisfosfonaten op harde eindpunten ontbreekt. Op basis van indirecte vergelijking is de effectiviteit vergelijkbaar met de overige bisfosfonaten.

De bijwerkingen van zoledroninezuur komen overeen met die welke zijn gemeld bij gebruik van de overige bisfosfonaten. De juiste betekenis van de verhoogde incidentie van boezemfibrilleren bij gebruik van zoledroninezuur intraveneus is nog onduidelijk. Bij oraal gebruik staan de bijwerkingen op het maagdarmkanaal op de voorgrond, bij intraveneus gebruik zoals van zoledroninezuur komen symptomen van een acuutfase reactie het meest voor. De optimale duur van een behandeling met bisfosfonaten staat nog niet vast, mede omdat er nog vraagtekens bestaan over de langetermijn veiligheid (risico van adynamische botziekte).

De toepasbaarheid verschilt niet relevant tussen zoledroninezuur en de overige bisfosfonaten. Het merendeel van de patiënten zal kunnen uitkomen met de orale toediening. Wel worden bij de orale bisfosfonaten eisen gesteld aan een zorgvuldige inname. Intraveneuze toediening kan een alternatief zijn, indien de inname-instructies voor orale bisfosfonaten niet kunnen worden opgevolgd of orale bisfosfonaten niet worden verdragen.

Klinisch onderzoek is niet beschikbaar, waarin een winst in therapietrouw en daarmee een grotere effectiviteit ten aanzien van een vermindering van osteoporotische fracturen door intraveneuze toediening van zoledroninezuur eenmaal per jaar ten opzichte van de overige toedieningswijzen van bisfosfonaten (orale toediening 1x/week of 1x/maand, i.v. toediening 1x/3 maanden) wordt onderbouwd.

Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van postmenopauzale osteoporose heeft zoledroninezuur op basis van indirecte vergelijking een therapeutische waarde die gelijk is aan die van de overige bisfosfonaten (alendroninezuur [oraal], risedroninezuur [oraal], ibandroninezuur [oraal, intraveneus]).

2. Inleiding

zoledroninezuur

Geneesmiddel	Aclasta®
Samenstelling	Infusievloeistof 5 mg (in 100 ml oplossing klaar-voor-infusie).
Geregistreerde indicatie	Behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen met een verhoogd risico op fracturen.
Dosering	5 mg via intraveneuze infusie eenmaal per jaar.

Werkingsmechanisme	Bisfosfonaat. Remt de botresorptie door chemische adsorptie aan hydroxyapatietkristallen en/of heeft een rechtstreeks effect op de osteoclasten.
Bijzonderheden	Zoledroninezuur infusievloeistof 5 mg is al geregistreerd voor de behandeling van de botziekte van Paget [CFH-rapport Aclasta 05/26].

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas.

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

Osteoporose is een vooral bij vrouwen voorkomende aandoening van het skelet. Tijdens het continue proces van botbouw neemt als gevolg van een overheersende resorptie de botmassa af en gaat de kwaliteit van de botweefselstructuur achteruit. Door de toenemende broosheid van het bot neemt het risico op wervel- en heupfracturen progressief toe. Vooral heupfracturen zijn de oorzaak van pijn, immobiliteit en aanmerkelijke oversterfte. Osteopenie (botmineraaldichtheid < -1 SD onder de referentiewaarde [T score]) en osteoporose (T score $< -2,5$) treden vooral op bij vrouwen na de menopauze wanneer de oestrogeenspiegel sterk is gedaald. Bij ernstige osteoporose is er sprake van tenminste één al bestaande osteoporotische fractuur. Het verlies van botmassa is het sterkst in de jaren kort na de menopauze. Daarna gaat het proces in een langzamer tempo verder. Risicofactoren zijn onder meer een hoge leeftijd, een lage initiële botmineraaldichtheid en het chronische gebruik van corticosteroiden. Lichaamsbeweging en de inname van voldoende calcium en vitamine D hebben een sterk vertragend effect op de ontwikkeling van osteoporose (CBO Richtlijn Osteoporose 2002 ¹; NHG standaard osteoporose 2005 ²).

Medicamenteuze preventie van osteoporotische fracturen dient alleen te worden overwogen bij (ernstige) osteoporose en een belangrijk verhoogd fractuurrisico. Het resultaat van een behandeling wordt afgemeten aan het effect op de botmineraaldichtheid (als individuele risicofactor) en op groepsniveau aan de afname van het aantal heup- en wervelfracturen over een periode van tenminste drie jaar.^{1,2}

Op basis van indirecte vergelijking lijken de orale bisfosfonaten (alendroninezuur, ibandroninezuur, risedroninezuur), de selectieve oestrogeen receptor modulator raloxifene en strontiumranelaat even effectief in het voorkómen van osteoporotische wervelfracturen bij postmenopauzale vrouwen. Voor alendroninezuur, risedroninezuur en strontiumranelaat is ook effectiviteit ten aanzien van het voorkómen van heupfracturen bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose aangetoond. Aanbevolen wordt de duur van een behandeling met een bisfosfonaat tot maximaal vijf jaar te beperken. Strontiumranelaat mag alleen worden gebruikt door vrouwen die niet eerder met een bisfosfonaat zijn behandeld. De keuze van de behandeling wordt verder bepaald door de verschillen in bijwerkingen, toedieningsgemak en contra-indicaties tussen de diverse middelen. Met strontiumranelaat is beperkte ervaring opgedaan en er bestaat onbekendheid met het mogelijke optreden van bijwerkingen die zelden voorkomen en pas op de lange termijn tot uiting komen.^{3,4}

Teriparatide heeft een beperkte plaats bij de behandeling van postmenopauzale vrouwen met twee of meer osteoporotische wervelfracturen. Het betreft vrouwen die ondanks behandeling met bisfosfonaten, raloxifene of strontiumranelaat verdere fracturen ontwikkelen, of die deze middelen niet kunnen verdragen of een contra-indicatie hebben voor gebruik ervan. Nadeel vormt de subcutane toediening en de prijs. Daarnaast is de toepassing beperkt tot 18 maanden, omdat gegevens over de veiligheid op lange termijn ontbreken.⁵

Mede om de bekende nadelige effecten van hormonale suppletie therapie wordt (algemene) oestrogeensuppletie bij postmenopauzale vrouwen niet meer aanbevolen. Het gebruik van fluoride leidt tot een toename van de botmineraaldichtheid maar doet het aantal wervelfracturen niet afnemen.^{2,3}

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Zoledroninezuur infusievloeistof is naast ibandroninezuur (3mg i.v. 1x/3 maanden) het tweede intraveneuze bisfosfonaat dat is geregistreerd voor toepassing bij postmenopauzale osteoporose. Bij de beoordeling van ibandroninezuur intraveneus is geoordeeld dat intraveneuze toediening een alternatief kan zijn, indien de inname instructies voor orale bisfosfonaten niet kunnen worden opgevolgd (zoals een ½ uur rechtop zitten/staan na inname) of orale bisfosfonaten niet worden verdragen (CFH-rapport ibandroninezuur Bonviva®). Het merendeel van de patiënten kan echter met orale toediening uitkomen. Een grotere effectiviteit op basis van een hogere therapietrouw als gevolg van de driemaandelijke toediening door een arts is voor ibandroninezuur niet aangetoond. Zoledroninezuur i.v. dient vergeleken te worden met de orale bisfosfonaten alendroninezuur en risedroninezuur. Voor deze middelen is de effectiviteit ten aanzien van het verminderen van osteoporotische wervel- en heupfracturen in de postmenopauze aangetoond. Daarnaast wordt gezien de parenterale toediening van zoledroninezuur vergeleken met intraveneus ibandroninezuur.

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de EPAR/NPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Med-line, Embase en Cochrane op 17 juni 2008. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: zoledronic acid, postmenopausal osteoporosis. Dit leverde geen aanvullende literatuurreferenties op.

4. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van zoledroninezuur is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

4.a. Werkzaamheid

De werkzaamheid van zoledroninezuur is beoordeeld op een toename van de botmineraaldichtheid.

Er zijn twee onderzoeken gepubliceerd waarin zoledroninezuur i.v. is vergeleken met alendroninezuur oraal met als uitkomstmaat parameters van het botmetabolisme (Saag K et al, McClung et al).^{6 7} Deze twee onderzoeken worden kort beschreven in dit rapport.

Saag K et al (studie 2315)

In een 24 weken durend gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek is een eenmalige infusie van zoledroninezuur 5 mg (n=69) vergeleken met wekelijkse toediening van alendroninezuur oraal 70 mg (n=59) bij postmenopauzale vrouwen met een lage botmineraaldichtheid, T-score ≤ -2 (DEXA meting). Alle patiënten kregen tevens calcium (1000 mg/dag) en vitamine D (400 IU/dag). De ingesloten patiënten werden niet eerder behandeld met bisfosfonaten.

Primair eindpunt: Relatieve verandering van het N-telopeptide van type 1 collageen (NTX) in de urine ten opzichte van de uitgangswaarde na 1 week, als indicator voor de botresorptie.

Secundaire eindpunten: veranderingen van overige markers van botresorptie en -vorming, bijwerkingen, therapie voorkeur.

Uitkomsten: In de met zoledroninezuur 5 mg i.v. behandelde groep werden na 1 week significant grotere reducties van de gemiddelde NTX waarden in de urine gevonden ten opzichte van de uitgangswaarde dan in de alendroninezuur groep (p<0.0001).

McClung M et al (studie 2313)

In dit dubbelblinde, non-inferioriteit onderzoek werden postmenopauzale vrouwen met een lage botmineraaldichtheid (T-score ≤ -2) die eerder behandeld waren met alendroninezuur (gedurende 1 jaar of langer) ingesloten. De patiënten werden gerandomiseerd tot behandeling met zoledroninezuur 5 mg als eenmalige infusie plus wekelijks placebo oraal gedurende 52 weken (n=113) of tot behandeling met een eenmalig infusie van placebo plus alendroninezuur 70 mg

eenmaal per week gedurende 52 weken (n=112). Alle patiënten kregen tevens calcium (1000 mg/dag) en vitamine D (400 IU/dag).

Primair eindpunt: De verandering in de botmineraaldichtheid in de lumbale wervelkolom na 12 maanden.

Secundaire eindpunten: Veranderingen in de markers van de botombouw na 3, 6, 9 en 12 maanden. Therapie voorkeur.

Uitkomsten: De verandering in de botmineraaldichtheid verschilde niet statistisch significant tussen beide onderzoeksgroepen. Zoledroninezuur was niet inferieur aan alendroninezuur, gemeten aan de vooraf bepaalde non-inferioriteitsgrens van -1.5% voor alle analyses (ITT populatie en per-protocol populatie; $p>0.10$).

De overige markers van de botombouw bleven stabiel in de alendroninezuurgroep; in de zoledroninezuurgroep trad na 3 maanden een statistisch significante daling op na 3 maanden, na 6 maanden was er een terugkeer tot de uitgangswaarde. Daarna stegen de waarden tot boven de uitgangswaarde (met 15%, statistisch significant verschil), maar bleven binnen de premenopauzale referentiewaarden.

Discussie: Het onderzoek van Saag et al is voor het bepalen van de werkzaamheid van zoledroninezuur ten opzichte van de overige bisfosfonaten (i.c. alendroninezuur) minder relevant. Het betreft een beperkt aantal patiënten. Daarnaast is het eindpunt van deze studie minder relevant. Bij een chronische aandoening zoals osteoporose is de duur van de werking in het algemeen belangrijker dan de snelheid van in werking treden.

In het EPAR wordt verder opgemerkt dat de resultaten van het onderzoek van McClung de vraag oproepen of jaarlijkse toediening van zoledroninezuur intraveneus het meest optimaal is. De stijging van de markers van de botombouw in de zoledroninezuurgroep wijst erop dat de werkzaamheid afneemt in de loop van het jaar. In de alendroninezuurgroep bleven de botmarkers daarentegen op een stabiel niveau.

Conclusie: Op basis van een vergelijkend onderzoek kan voorsnog worden geconcludeerd dat de werkzaamheid van zoledroninezuur (5 mg i.v./jaar) non-inferieur is aan alendroninezuur (70 mg oraal/week) ten aanzien van de verandering in botmineraaldichtheid van de lumbale wervelkolom na 1 jaar behandeling.

4.b. Effectiviteit

De effectiviteit is beoordeeld op een vermindering van het aantal osteoporotische fracturen.⁸

Direkt vergelijkend onderzoek van zoledroninezuur i.v. met andere bisfosfonaten op harde eindpunten ontbreekt.

Er zijn twee dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken gepubliceerd, waarin de invloed van zoledroninezuur intraveneus op het voorkomen van (osteoporotische) fracturen is onderzocht (Black DM et al. Lyles KW et al).

Het onderzoek van Black maakte deel uit van het registratiedossier (EPAR). Dit onderzoek is uitgevoerd bij postmenopauzale vrouwen met (ernstige) osteoporose. Hoewel het onderzoek van Lyles et niet specifiek de effectiviteit van zoledroninezuur intraveneus bij de geregistreerde indicatie heeft onderzocht (zowel mannen als vrouwen met een (osteoporotische) heupfractuur zijn geïncludeerd, waarbij geen onderscheid wordt gemaakt naar geslacht of postmenopauzale status), worden de resultaten meegenomen in het rapport. Reden hiervoor is dat het een groot onderzoek betreft, waarbij de uitkomsten belangrijk zijn voor het bepalen van de effecten en bijwerkingen van zoledroninezuur bij de preventie van nieuwe osteoporotische fracturen. Het onderzoek van Lyles maakte geen onderdeel uit van het registratiedossier.

De belangrijkste uitkomsten van deze twee onderzoeken staan weergegeven in onderstaande tabellen.

Black DM et al ⁹

In dit grootschalige, gerandomiseerde en placebo-gecontroleerde onderzoek is het effect van zoledroninezuur op de fractuurincidentie gedurende 3 jaar bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose onderzocht (HORIZON onderzoek).

Onderzoeksopzet. Er werden 7765 patiënten gerandomiseerd voor behandeling met een intraveneuze infusie (in 15 min.) van 5 mg zoledroninezuur of placebo bij start van het onderzoek en na 12 en 24 maanden. Alle patiënten kregen tevens calcium (1000-1500 mg/dag) en colecalciferol (400-1200 IE/dag). Patiënten werden elke 6 maanden klinisch gevolgd en om de 3 maanden was er telefonisch contact. De gemiddelde leeftijd bij de start van het onderzoek was 73 jaar; 84% werd gedurende 3 jaar gevolgd en 81% kreeg alle drie de infusen.

Inclusiecriteria: Postmenopauzale vrouwen met een leeftijd van 65-89 jaar, met een BMD (botmineraaldichtheid) T-score van < -2.5 in de femurhals met of zonder prevalentie wervelfractuur, of een botmineraaldichtheid-T-score van < -1.5 , samen met de aanwezigheid van 2 kleine wervelfracturen of 1 matig ernstige wervelfractuur. Voorafgaand gebruik van bisfosfonaten was toegelaten, indien sprake was van een adequate wash-out periode. Het gebruik van hormonale suppletie, raloxifeen, tibolon, calcitonine, tamoxifen was vóór en tijdens het onderzoek wel toegestaan. Op grond hiervan kunnen twee groepen worden onderscheiden. Groep I (n=6113) omvatte patiënten die alleen zoledroninezuur of placebo toegediend kregen. Groep II (n=1652) omvatte patiënten die tevens bovengenoemde toegestane geneesmiddelen gebruikten. Klinische fracturen werden geverifieerd op basis van de radiologische en/of klinische bewijzen.

Primaire uitkomstmaten: Incidentie van morfometrische wervelfracturen (groep I) en heupfracturen (beide groepen).

Secundaire uitkomstmaten: Incidentie van alle radiologisch bevestigde niet-wervelfracturen, alle klinische fracturen, klinische wervelfracturen, veranderingen van de botmineraaldichtheid in de totale heup, femurhals en wervels (DEXA meting) en van markers van botafbraak en -aanmaak.

Uitkomsten: Zoledroninezuur verminderde het optreden van morfometrische wervelfracturen met 60% binnen 1 jaar, met 71% binnen 2 jaar en met 70% over 3 jaar (alle vergelijkingen $p < 0.001$). Over 3 jaar verminderde de kans op heupfracturen met 41% (95%BI: 17-58%; absolute daling van 2.49 naar 1.44%), op niet-wervelfracturen met 25% (absolute daling van 10.7 naar 8%), op alle klinische fracturen met 33% (van 12.8 naar 8.4%) en op klinische wervelfracturen met 77% (van 2.6 naar 0.5%) (alle vergelijkingen $p < 0.001$). In de zoledroninegroep was een statistisch significante toename van de botmineraaldichtheid in de totale heup (6%), lumbale wervelkolom (7%), en femurhals (5%) in vergelijking met de uitgangswaarde en placebo.

In de registratietekst wordt verder nog vermeld dat zoledroninezuur op significante wijze het gemiddeld aantal dagen met beperkte activiteit en de dagen van bedlegerigheid te wijten aan rugpijn met resp. 17.9 dagen en 11.3 dagen in vergelijking met placebo verminderde ($p < 0.01$). Tevens verminderde het significant het gemiddeld aantal dagen met beperkte activiteit en de dagen van bedlegerigheid te wijten aan fracturen met resp. 2.9 dagen en 0.5 dagen in vergelijking met placebo ($p < 0.01$).

Tabel 2. Studieresultaten HORIZON (Black DM et al)

Studie-opzet	Eindpunt	Zoledroninezuur 5 mg i.v. 1x/jaar (n=3889)	Placebo i.v. 1x/jaar (n=3876)	Rel. risico (95% BI)	p-waarde
Gerandomiseerd, placebo-gecontroleerde onderzoek	Primair eindpunt (%) vertebrale fractuur heupfractuur	3.3 1.4	10.9 2.5	0.30 (0.24-0.38) 0.59 (0.42-0.83)	<0.001 0.002
	Secundair eindpunt (%) niet-vertebrale fractuur klinische fractuur Klinische wervelfractuur	8.0 8.4 0.5	10.7 12.8 2.6	0.75 (0.64-0.87) 0.67 (0.58-0.77) 0.23 (0.14-0.37)	<0.001 <0.001 <0.001
Vervolgduur 3 jaar 7765 postmenopauzale vrouwen					

Lyles KW et al ¹⁰

In dit gerandomiseerde en placebo-gecontroleerde onderzoek met een mediane vervolgduur van 1.9 jaar is het effect van zoledroninezuur op de fractuurincidentie bij patiënten met een doorgemaakte heupfractuur onderzocht. Circa 71% van de patiënten voltooiden het onderzoek.

Onderzoeksopzet. Zowel mannen (23%) als vrouwen (77%) met een gemiddelde leeftijd van 74.5 jaar werden gerandomiseerd tot een jaarlijkse infusie met 5 mg zoledroninezuur (n=1065) of placebo (n= 1062) binnen 90 dagen na een heupoperatie vanwege een heupfractuur, die was opgetreden na een minimaal trauma. Alle patiënten gebruikten tevens calcium (1000-1500

mg/dag) en colecalciferol (800-1200 IE/dag). In geval van het optreden van een klinische fractuur, of indien de botmineraaldichtheid van de totale heup daalde met meer dan 8% na 1 jaar of meer dan 10% na 2 jaar, was het toegestaan om de hieronder genoemde toegestane medicatie toe te voegen. Een andere mogelijkheid was om over te gaan op een niet toegestaan geneesmiddel (teriparatide, oraal bisfosfonaat) en de studiedeelname te continueren of de deelname te staken. Circa 42% van de patiënten in beide onderzoeksgroepen had een T-score < -2.5 (femurhals).

In- en exclusiecriteria. Ingesloten werden patiënten (50 jaar of ouder) na een heupoperatie in verband met een heupfractuur, die geen orale bisfosfonaten konden of wilden innemen.

Gelijktijdige behandeling met calcitonine, raloxifeen, hormoonsuppletie, tibolon of heupbeschermers was toegestaan. Eerder gebruik van bisfosfonaten of parathyroidhormoon was toegestaan, indien een adequate wash-out periode was aangehouden. Eerder gebruik van strontium of fluoride was niet toegestaan. Een kreatinineklaring < 30 ml/min was eveneens een exclusie criterium.

Primaire uitkomstmaat. Nieuwe klinische fractuur, waarbij fracturen van de schedel, van de vingers en in abnormaal bot (bv aanwezigheid metastases) werden uitgesloten.

Secundaire uitkomstmaten. O.a. nieuwe vertebrale, non-vertebrale en heupfracturen, de mortaliteit en de verandering van de botmineraaldichtheid in de niet gebroken heup.

Uitkomsten In de zoledroninezuurgroep kreeg 8.6% een nieuwe klinische fractuur versus 13.9% in de placebogroep (relatieve risico reductie: 35%; p=0.001). De gemiddelde duur tot het optreden van een klinische fractuur was 39.8 maanden in de zoledroninegroep en 36.4 maanden in de placebogroep. Een nieuwe klinische vertebrale fractuur trad op bij resp. 1.7 en 3.8% (p=0.02) en een nieuwe non-vertebrale fracturen bij resp. 7.6 en 10.7% (p=0.03) in de zoledroninezuur en placebogroep. Er was geen verschil in optreden van nieuwe heupfracturen (2 vs 3.5%, NS). In de zoledroninegroep overleden 101 patiënten versus 141 in de placebogroep (vermindering met 28%; p=0.01). De botmineraaldichtheid waardes van de totale heup en de femurhals namen toe in de zoledroninezuurgroep (met resp. 5.5% en 3.6% na 36 maanden) en namen af in de placebogroep (met resp. 0,9% en 0.9%) (p<0.001 voor alle vergelijkingen).

Tabel 3. Studieresultaten onderzoek Lyles et al

Opzet	Eindpunt	Zoledroninezuur 5 mg i.v. 1x/jaar (n=1065)	Placebo i.v. 1x/jaar (n=1062)	Rel. risico (95% BI)	p-waarde
Gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd onderzoek	Fractuur (cumulatieve %)				
2127 mannen en vrouwen met een heupfractuur mediane vervolgduur 1.9 jaar	- totaal	8.6	13.9	0.65 (0.50-0.84)	0.001
	- non-vertebraal	7.6	10.7	0.73 (0.55-0.98)	0.03
	- heup	2.0	3.5	0.70 (0.40-1.19)	0.18
	- vertebraal	1.7	3.8	0.54 (0.32-0.92)	0.02
	Sterfte (%)	9.6	13.3	0.72 (0.56-0.93)	0.01

Discussie: In het EPAR van zoledroninezuur wordt opgemerkt dat de resultaten van de subgroep analyses die zijn uitgevoerd met de gegevens uit het onderzoek van Black et al enkele vragen oproepen. Deze subgroep analyses worden in de publicatie van dit onderzoek overigens niet vermeld. Bij ouderen van 75 jaar of ouder was de reductie van heupfracturen marginaal; voor de overige fracturen werden bij deze leeftijdsgroep geen aanwijzingen voor een verminderde effectiviteit gevonden. Bij patiënten die eerder waren behandeld met bisfosfonaten (15% van de onderzoekspopulatie) werd een verhoogd risico van heupfractuur vastgesteld. Ook was de reductie van het risico van andere klinische fracturen marginaal (12%) bij eerder met bisfosfonaten behandelde patiënten. Twijfel bestaat of eerdere behandeling met bisfosfonaten gevolgd door toediening van zoledroninezuur leidt tot een bovenmatige onderdrukking van de botbouw, resulterend in adynamisch bot en een verhoogd risico van fracturen. Op basis van analyse van botmarkers en botbiopten werden hiervoor geen aanwijzingen gevonden.¹¹ Wel dient de fabrikant over de langere termijn gegevens aan te leveren over het risico van “frozen bone” (adynamische botziekte, waarbij de botbouw zodanig is onderdrukt dat er niet langer sprake is van actieve

afbraak en heraanmaak van bot (=remodeling)). Overigens zijn er in de literatuur eerder vraagtekens gezet bij de langetermijn veiligheid van bisfosfonaten op basis van een aantal meldingen over spontane niet-spinale fracturen bij patiënten die 3-8 jaar alendroninezuur gebruikten. Botbiopten lieten een uitgesproken suppressie van de botombouw zien (Ott SM, Odvina CV et al, Schneider JP).^{12 13 14}

Vergelijking zoledroninezuur met overige bisfosfonaten. De bisfosfonaten zijn nooit direct met elkaar vergeleken in effectiviteitsonderzoeken. In de afzonderlijke onderzoeken zijn de populaties nogal verschillend. Omdat dit een groot effect heeft op de vooraf kans op een fractuur, zijn er geen aanwijzingen dat het ene middel effectiever zou zijn dan het andere. Het relatieve risico op het optreden van wervelfracturen bij toepassing van zoledroninezuur lijkt op het eerste gezicht lager dan bij de andere bisfosfonaten. Dit moet echter met de nodige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd, omdat er geen vergelijkende antifractuurstudies zijn, maar wel verschillen in patiëntengroepen en onderzoeksopzet.

Geneesmiddel	Wervelfracturen Relatieve risico (95%BI)	Heupfracturen relatieve risico (95%BI)
alendroninezuur ¹⁵	0.56 (0.46-0.68)	0.62 (0.40-0.98)
risedroninezuur ¹⁴	0.61 (0.50-0.75)	0.74 (0.59-0.93)
ibandroninezuur ¹⁶	0.38 (0.25-0.59)	Niet aangetoond
zoledroninezuur (Black et al)	0.30 (0.24-0.38)	0.59 (0.42-0.83)

Conclusie: De effectiviteit van zoledroninezuur intraveneus ten aanzien van het verminderen van osteoporotische wervel- en heupfracturen bij postmenopauzale vrouwen is aangetoond in een placebo-gecontroleerd onderzoek met een maximale duur van 3 jaar. De effectiviteit in het voorkómen van nieuwe fracturen wordt verder onderbouwd door een onderzoek bij patiënten (mannen, vrouwen) met een doorgemaakt heupfractuur. Op basis van indirecte vergelijking is de effectiviteit vergelijkbaar met de overige bisfosfonaten.

4.c. Bijwerkingen

In de *registratietekst* van zoledroninezuur wordt opgemerkt dat de frequentie van bijwerkingen ca. 45%, 17% en 10% is na respectievelijk de eerste, tweede of derde infusie. Na de eerste infusie waren de belangrijkste symptomen, meestal binnen 3 dagen optredend: koorts (ca. 17%), myalgie (ca. 8%), griepachtige symptomen (ca. 7%), artralgie en hoofdpijn (beide ca. 5%). Deze symptomen waren mild tot matig in ernst en duurden maximaal 48-72 uur. Deze symptomen nemen aanmerkelijk af bij de volgende infusies. Inflammatoire oogklachten werden gemeld door 3.3% van de patiënten behandeld met zoledroninezuur (versus 2.7% in de placebogroep). Daarnaast zijn er een aantal klasse-effecten bekend van de bisfosfonaten zoals nierfunctiestoornissen, hypocalciëmie, lokale reacties (i.v. toediening), osteonecrose van het kaakbeen. Ernstige en in sommige gevallen invaliderende bot-, gewrichts- en/of spierpijn werden soms gemeld bij patiënten die bisfosfonaten gebruiken. Het is nog onduidelijk of langdurige toediening van bisfosfonaten kan leiden tot bovenmatige onderdrukking van de botombouw, resulterend in adynamisch bot en een verhoogd risico van fracturen.

Bijwerkingen in het onderzoek van Black et al

Het aantal hartritmestoornissen was hoger in de zoledroninezuurgroep dan in de placebogroep (6.9 versus 5.3%; p=0.003). Het percentage ernstige voorvallen van boezemfibrilleren was bij gebruik van zoledroninezuur eveneens verhoogd: 1.3% (t.o.v. 0.6% op placebo; p <0.001). Er was geen verschil in de incidentie van al dan niet fatale beroerte (2.3% in beide groepen) of in cardiovasculaire sterfte tussen de behandelingsgroepen.

Een voorbijgaande stijging van het serumcreatininegehalte met 44 µmol/l kwam voor bij 1.3% van de met zoledroninezuur behandelde patiënten (0.4% bij de placebogroep). De verandering in creatinineklaring (jaarlijks gemeten voor toediening) en de incidentie van nierfalen en -stoornissen was vergelijkbaar voor de zoledroninezuur- en placebogroep over drie jaar.

Bij circa 2% van de patiënten traden 9-11 dagen na toediening van zoledroninezuur asymptomatische calciumwaarden onder het normale referentieinterval (<2.10 mmol/l) op. Lokale reacties zoals roodheid, zwelling en/of pijn werden waargenomen bij 0.7%.

Osteonecrose van de kaak is vooral gemeld bij intraveneus, in hoge dosis en frequente toegediende bisfosfonaten in het kader van oncologische problematiek. In het onderzoek van Black et al werd osteonecrose van het kaakbeen waargenomen bij 1 patiënt in de zoledroninegroep en 1 in de placebogroep. Beide patiënten herstelden.

Discussie: De bijwerkingen van de bisfosfonaten zijn over het algemeen mild. Orale bisfosfonaten zijn geassocieerd met maagdarmklachten zoals misselijkheid, diarree, buikpijn, flatulentie en krampen vooral aan het begin van de behandeling en bij hoge doseringen. Soms worden ernstige bijwerkingen gemeld zoals ulcera en oesofagitis. Bij een zorgvuldige inname lijken de bijwerkingen op het maagdarmkanaal bij orale toediening beperkt. Bij parenteraal gebruik van bisfosfonaten dient men verder bedacht te zijn op griepachtige verschijnselen met name vlak na infusie, het ontstaan of verergeren van nierfunctiestoornissen en osteonecrose van het kaakbeen.¹⁷

De betekenis en oorzaak van de verhoogde incidentie van boezemfibrilleren bij gebruik van zoledroninezuur intraveneus is nog onduidelijk. De ritmestoornissen treden gemiddeld 30 dagen na toediening van het infuus op, waardoor een relatie met hypocalciëmie en/of nierfunctiestoornissen minder waarschijnlijk lijkt. Inmiddels is ook een publicatie verschenen over het optreden van deze bijwerking in een overeenkomstige frequentie bij de placebogecontroleerde alendroninezuurstudies (niet significante trend tot hogere incidentie RR 1.51 (95%BI:0.97-2.40; p=0.07).¹⁸ In een case-controle onderzoek werden geen aanwijzingen gevonden voor een verhoogd optreden van boezemfibrilleren bij gebruik van etidroninezuur of alendroninezuur.¹⁹

Conclusie: De bijwerkingen van zoledroninezuur komen overeen met die welke zijn gemeld bij gebruik van de overige bisfosfonaten. De juiste betekenis van de verhoogde incidentie van boezemfibrilleren bij gebruik van zoledroninezuur intraveneus is nog onduidelijk. Bij oraal gebruik staan de bijwerkingen op het maagdarmkanaal op de voorgrond, bij intraveneus gebruik zoals van zoledroninezuur komen symptomen van een acuutfase reactie het meest voor.

4.d. Ervaring

Volgens opgaven van de fabrikant zijn in totaal circa 4453 patiënten (10.890 patiëntjaren) in studieverband voor de indicatie postmenopauzale osteoporose onderzocht met zoledroninezuur 5 mg intraveneus. Zoledroninezuur 5 mg is in april 2006 voor de behandeling van de ziekte van Paget in 50 landen geregistreerd. Daarnaast is zoledroninezuur 4 mg voor de behandeling van tumorgeïndiceerde hypercalciëmie en de preventie van skeletal related events in 96 landen geregistreerd. Wereldwijd zijn meer dan 446.000 patiënten buiten studieverband behandeld met zoledroninezuur 5 mg voor de ziekte van Paget en meer dan 200.000 patiënten voor postmenopauzale osteoporose.

Conclusie: De ervaring met zoledroninezuur is voldoende.

4.e. Toepasbaarheid

Gebruik van zoledroninezuur wordt vanwege de beperkte klinische ervaring niet aanbevolen bij een kreatinineklaring < 40 ml/min. Het gebruik van de overige bisfosfonaten wordt eveneens niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min). Patiënten, vooral ouderen en degenen met een diuretische behandeling, dienen voldoende gehydrateerd te zijn vóór toediening van zoledroninezuur. Tijdens behandeling met bisfosfonaten bij postmenopauzale osteoporose is een adequate inname van vitamine D en calcium van belang. Tevens dient voorafgaande aan de behandeling met bisfosfonaten een aanwezige hypocalciëmie te worden behandeld.

Vergelijking met orale bisfosfonaten

Bij de inname van orale toedieningsvormen dient een interval van 2 uur te worden aangehouden met inname van geneesmiddelen die veel kationen bevatten (calcium, ijzer, magnesium), omdat deze de resorptie kunnen verminderen.

Bij oraal gebruik van bisfosfonaten is voorzichtigheid geboden bij oesophagusaandoeningen in de anamnese die gepaard gaan met vertraging van de passage door de oesophagus en of de lediging ervan.²⁰ Voor intraveneus zoledroninezuur gelden deze voorzorgen niet.

Conclusie: De toepasbaarheid verschilt niet relevant tussen zoledroninezuur en de overige bisfosfonaten. Wel worden bij de orale bisfosfonaten eisen gesteld aan een zorgvuldige inname.

4.f. Gebruiksgemak

Zoledroninezuur 5 mg wordt eenmaal per jaar intraveneus toegediend in 15 minuten. Het is naast ibandroninezuur (3 mg 1x/3 maanden in 15-30 sec.) het tweede intraveneuze bisfosfonaat dat geregistreerd is voor toepassing bij postmenopauzale osteoporose.

Indien de intraveneuze toediening wordt ondersteund door een patiënten oproepsysteem kan de therapietrouw worden bevorderd. Een verbeterde therapietrouw zou de effectiviteit van de behandeling kunnen vergroten.²¹ De 3-jaarstherapietrouw in het onderzoek van Black et al was 81%. Anderzijds vergt een jaarlijks infuus meer tijd dan het uitschrijven van een recept.²²

Zowel alendroninezuur als risedroninezuur zijn beschikbaar in een dagelijkse (resp. tablet 10 mg en 5 mg) en een wekelijkse orale toedieningsvorm (resp. tablet 70 mg en 35 mg). Ibandroninezuur is beschikbaar in een maandelijks (tablet 150 mg) orale en een 3-maandelijks intraveneuze toedieningsvorm. De therapietrouw bij gebruik van bisfosfonaten is laag. Een minder frequente toediening zou de therapietrouw kunnen bevorderen en daarmee de effectiviteit. Het effect hiervan op de therapietrouw is tot nu toe bescheiden gebleken.^{23 24} Klinisch onderzoek is niet beschikbaar, waarin een winst in therapietrouw en daarmee een grotere effectiviteit ten aanzien van een vermindering van osteoporotische fracturen door intraveneuze toediening van zoledroninezuur eenmaal per jaar ten opzichte van de overige toedieningswijzen van bisfosfonaten (orale toediening 1x/week of 1x/maand, i.v. toediening 1x/3 maanden) onbetwistbaar wordt onderbouwd.

Voedsel beperkt de toch al geringe biologische beschikbaarheid van bisfosfonaten. De oraal toegediende bisfosfonaten dienen dan ook op de nuchtere maag te worden ingenomen. Mede hierdoor vormen maagklachten de belangrijkste bijwerking. Oesophagitis, oesophagus-erosies en -ulcera zijn gemeld. In verband hiermee worden eisen aan de zorgvuldige inname gesteld, zoals inname met ruim water en niet gaan liggen totdat gegeten is. Voor intraveneus zoledroninezuur gelden deze voorzorgen niet.

Conclusie: Intraveneuze toediening kan een alternatief zijn, indien de inname-instructies voor orale bisfosfonaten niet kunnen worden opgevolgd (zoals een ½ uur rechtop zitten/staan na inname) of orale bisfosfonaten niet worden verdragen. Het merendeel van de patiënten zal echter kunnen uitkomen met de orale toediening. Een grotere effectiviteit op basis van een hogere therapietrouw als gevolg van de jaarlijkse toediening is niet door onderzoek aangetoond.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

Tabel 4. Apotheekinkooprijzen (ex. btw)

Geneesmiddel	Prijs (€)	Dosering (DDD)	Kosten (€) per maand
Zoledroninezuur 5 mg/100 ml (Aclasta®)	371,60 per stuk	5 mg eenmaal per jaar.	30,96
Ibandroninezuur wegwerpspuit 3mg/3ml (Bonviva®)	148,64 per stuk	Standaarddosering 3 mg/3 maanden	49,55
Ibandroninezuur tablet 150 mg (Bonviva®)	36,60 per stuk	Standaarddosering 150 mg/maand	36,60
Alendroninezuur 10 mg (Fosamax®)	30,19 per 30 stuks	DDD (oraal) =10 mg	28,18

Alendroninezuur 10 mg, generiek	3,10 per 30 stuks	DDD (oraal) = 10 mg	2,89
Alendroninezuur 70 mg (Fosamax®)	32 per 4 stuks	DDD (oraal) = 10 mg	32,00
Alendroninezuur 70 mg, generiek	1,46 per 4 stuks	DDD (oraal) = 10 mg	1,46
Risedroninezuur 5 mg (Actonel®)	29,65 per 28 stuks	DDD (oraal) = 5 mg	29,65
Risedroninezuur 35 mg (Actonel®)	30,55 per 4 stuks	DDD (oraal) = 5 mg	30,55

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van zoledroninezuur

6.a. Claim van de fabrikant

Behandeling met één infuus zoledroninezuur 5 mg per jaar vermindert significant en blijvend het risico van alle relevante fracturen, waaronder wervel- en heupfracturen. Bovendien reduceert zoledroninezuur significant het aantal nieuwe klinische fracturen bij hoog risico patiënten die eerder een heupfractuur hebben doorgemaakt en is sprake van reductie van mortaliteit. Bovendien is zoledroninezuur veilig, wordt goed verdragen en is niet geassocieerd met gastro-intestinale bijwerkingen zoals orale bisfosfonaten. Daarnaast prefereert de patiënt een jaarlijkse infusie boven orale therapie. Met een zoledroninezuur infuus eenmaal per jaar kan de behandeling van postmenopauzale osteoporose worden verbeterd door optimalisatie van adherence en reductie van fractuurrisico's. Dit kan leiden tot betere uitkomsten bij een groeiende patiëntenpopulatie.

6.b. Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

De commissie is van oordeel dat de effectiviteit van zoledroninezuur bij het voorkomen van wervel- en heupfracturen in de postmenopauze voldoende is aangetoond. Omdat direct vergelijkende onderzoeken ontbreken is de commissie van oordeel dat niet is aangetoond dat zoledroninezuur intraveneus hierbij een grotere effectiviteit heeft dan de overige bisfosfonaten (alendroninezuur, risedroninezuur, ibandroninezuur). In de afzonderlijke onderzoeken zijn de populaties nogal verschillend. Omdat dit een groot effect heeft op de kans op een fractuur, zijn er geen aanwijzingen dat het ene middel effectiever is dan het andere.

Intraveneuze toediening kan een alternatief zijn, indien de inname-instructies voor orale bisfosfonaten niet kunnen worden opgevolgd (zoals een ½ uur rechtop zitten/staan na inname) of orale bisfosfonaten niet worden verdragen. Postmenopauzale vrouwen die toch al in het ziekenhuis zijn opgenomen vanwege een (heup)fractuur bij osteoporose zouden in aanmerking kunnen komen voor intraveneuze behandeling met bisfosfonaten vóór zij het ziekenhuis verlaten. Het merendeel van de patiënten zal in het algemeen echter kunnen uitkomen met de orale toediening. Een grotere effectiviteit op basis van een hogere therapietrouw als gevolg van de jaarlijkse, intraveneuze toediening is niet door adequaat onderzoek aangetoond.

7. CFH-advies

Medicamenteuze preventie van osteoporotische fracturen dient alleen te worden overwogen bij (ernstige) osteoporose en een belangrijk verhoogd fractuurrisico. De bisfosfonaten (alendroninezuur, risedroninezuur, zoledroninezuur) reduceren het optreden van wervel- en heupfracturen bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose. Voor ibandroninezuur is alleen een vermindering van wervelfracturen aangetoond. Intraveneuze toediening van zoledroninezuur kan een alternatief zijn indien de inname-instructies voor orale bisfosfonaten niet kunnen worden opgevolgd of orale bisfosfonaten niet worden verdragen.

8. Literatuur

(zie eindnoten)

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 22 september 2008.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 14F: Hormonen en stofwisseling, calciumregulerende middelen.

-
- ¹ CBO. Consensus osteoporose: tweede herziene richtlijn. CBO, Utrecht, 2002 (www.cbo.nl).
 - ² Elders PJM, Leusink GL, Graafmans WC et al. NHG-standaard osteoporose (eerste herziening). Huisarts Wet 2005;48(11):559-70.
 - ³ Farmacotherapeutisch Kompas. CVZ, Diemen, 2006 (www.cvkompassen.nl).
 - ⁴ Farmacotherapeutisch rapport strontiumranelaat (Protelos®). www.cvz.nl
 - ⁵ Farmacotherapeutisch rapport teriparatide (Forsteo®). www.cvz.nl
 - ⁶ Saag K etl, Lindsay R, Kriegman A et al. A single zoledronic acid infusion reduces bone resorption markers more rapidly than weekly oral alendronate in postmenopausal women with low bone mineral density. Bone 2007;40:1238-43.
 - ⁷ McClung, Recker R, Miller P et al. Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate. Bone 2007;41:122-8.
 - ⁸ Note for Guidance on postmenopausal osteoporosis in women. EMEA, LONDON, 2001 (www.emea.eu.int).
 - ⁹ Black DM, Delmas PD, Eastell R et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. New Engl J Med 2007;356:1809-22 (+commentaar)
 - ¹⁰ Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. N Engl J Med 2007;357:1799-809.
 - ¹¹ Recker RR, Delmas PD, Halse J et al. Effects of intravenous zoledronic acid once yearly on bone remodeling and bone structure. J Bone Min Res 2008;23(1):6-16 (+editorial).
 - ¹² Ott SM. Long term safety of bisphosphonates. JCEM 2005;90:1897-9.
 - ¹³ Odvina CV et al. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. JCEM 2005;90:1294-1301.
 - ¹⁴ Schneider JP. Should bisphosphonates be continued indefinitely? Un usual fracture in a healthy woman on long-term alendronate. Geriatrics 2006;l:31-3.
 - ¹⁵ NICE guidance Osteoporosis - secondary prevention including strontium ranelate. www.nice-org.uk
 - ¹⁶ Chesnutt III CH, Skag A, Christiansen C et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res 2004;19:1241-9.
 - ¹⁷ Registratieteksten alendroninezuur, risedroninezuur, ibandroninezuur. www.cbg-meb.nl
 - ¹⁸ Cummings SR, Schwartz AV, Black DM. Alendronate and atrial fibrillation. N Engl J Med 2007;356:1895-6.
 - ¹⁹ Sorensen HT, Christensen S, Mehnert F et al. Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: population based case-control study. B Med J 2008;336:813-6.
 - ²⁰ Farmacotherapeutisch Kompas. CVZ, Diemen, 2006 (www.cvkompassen.nl).
 - ²¹ Caro JJ, Ishak KJ, Huybrechts KF et al. The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice. Osteoporos Int 2004;15:1003-8.
 - ²² Geussens PPM, Lems WF. Fractuurpreventie bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose door een jaarlijks infuus van zoledroninezuur. Ned Tijdschr Geneesk 2007;151(26):1445-8.
 - ²³ Penning-van Beest FJA, Goettsch WG, Erkens JA et al. Determinants of persistence with bisphosphonates: a study in women with postmenopausal osteoporosis. Clin Therapeutics;2006;28:236-42.
 - ²⁴ Compliance with osteoporosis therapy is the weakest link. Lancet 2006;368:973-4.