

## **Standpunt van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie inzake Glucocorticoïd-geïnduceerde Osteoporose**

Hennie G. Raterman<sup>1</sup>, Ron de Nijs<sup>2</sup>, Willem F. Lems<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Noordwest Ziekenhuisgroep. Lid adviesraad AMGEN en unrestricted educational grant UCB

<sup>2</sup>Elkerliek ziekenhuis. Lid adviesraad AMGEN

<sup>3</sup>Amsterdam UMC, locatie VUmc en Reade. Lid adviesraad AMGEN, UCB en ELI Lilly

De werkgroep osteoporose van de NVR heeft een nieuw standpunt GIOP geformuleerd, om twee redenen: het voorgaande standpunt over GIOP is uit 2002, en dus gedateerd. Een tweede reden is dat wij ons niet kunnen vinden in het medicamenteuze behandelingschema van de recente ACR-richtlijn over GIOP uit 2017. Het standpunt is voorbereid door Hennie Raterman, Ron de Nijs, Willem Lems en besproken met de werkgroep osteoporose van de NVR op 27 juni, en daarna was er een open gedachtewisseling over het concept standpunt tijdens de najaarsdagen op 27 september 2019

*Daarom heeft het Bestuur van de NVR bovengenoemde leden verzocht een standpunt te concipiëren inzake patiënten die chronisch prednisolon gebruiken, in het bijzonder (postmenopauzale) vrouwen en mannen boven de 40 jaar.*

### **Inleiding**

Glucocorticoïd-geïnduceerde Osteoporose (GIOP) wordt beschouwd als de meest frequente vorm van secundaire osteoporose; er zijn schattingen dat 3% van de 50-plussers en meer dan 5% van de 80-plussers glucocorticoïden (GC) gebruiken.[1] In de reumatologische praktijk is dat nog hoger: er zijn schattingen van 50% of meer bij reumatoïde artritis (RA) en bij Systemische Lupus Erythematoses (SLE). [2-5]

### **Pathogenese en epidemiologie**

Gebruik van GC heeft een sterk remmend effect op de botaanmaak, en leidt ook tot apoptose van osteocyten.[6] Direct na het starten van GC is de botafbraak verhoogd, deze combinatie verminderde botaanmaak en versterkte botresorptie kan leiden tot versneld botverlies. In het algemeen is het botverlies dosisafhankelijk.[7] Bij inflammatoire reumatische (en mogelijk ook andere) aandoeningen treedt er echter ook zonder GC behandeling botverlies op. Het netto botverlies bij GC is dosisafhankelijk: omdat in de initiële fase vaak hoge doseringen GC worden gebruikt en de ziekteactiviteit hoog is, kan dan versneld botverlies optreden. In latere fases, wanneer de ziekteactiviteit vaak onder controle is, vooral als er sprake is van remissie, en de GC-dosering lager is, kan het botverlies meevallen.[7-11] De pathogenese van GIOP is complex, ook is de intestinale calciumabsorptie verlaagd, en de renale calcium excretie verhoogd. Daarnaast kan er GC-geïnduceerde myopathie ontstaan, met fracturen ten gevolge van een verhoogde valkans.[12]

De kans op botbreuken hangt behalve van de dosering en de ziekteactiviteit, ook af van de bekende primaire risicofactoren voor fracturen: hoge leeftijd, lage BMI, roken, familiale osteoporose, valrisico en alcoholconsumptie. Daarnaast hebben GC een invloed op de kwaliteit van het bot: in een studie bleek bij eenzelfde BMD de kans op fracturen hoger bij GC-gebruikers dan bij niet GC-gebruikers.[9]

Uit observationele data in een gemengde populatie bleek het relatieve risico op heupfracturen globaal verdubbeld tijdens gebruik van GC; het relatief risico op wervelfracturen varieert van 1.55 (<2.5 mg prednison per dag), tot 5.18 bij patiënten die gemiddeld meer dan 7,5 mg prednison per dag gebruiken.[13] Het grote probleem van observationeel onderzoek van GC bijwerkingen is de zgn. 'confounding by indication' waar patiënten met ernstiger ziekte meer kans hebben op GC behandeling, maar ook op complicaties.[14]

### **Preventie van osteoporose en fracturen tijdens GC-gebruik.**

#### 1) Algemene maatregelen gelden voor alle GC-gebruikers:

- a) GC dosis zo laag mogelijk, alsmede ziekteactiviteit zo laag mogelijk, bij voorkeur "remissie";
- b) Voldoende calcium en vitamine D; conform de CBO2011 is het advies calcium suppleren tot 1000-1500 mg per dag (inclusief voeding), en vit D 800 IU per dag (het advies voor calcium

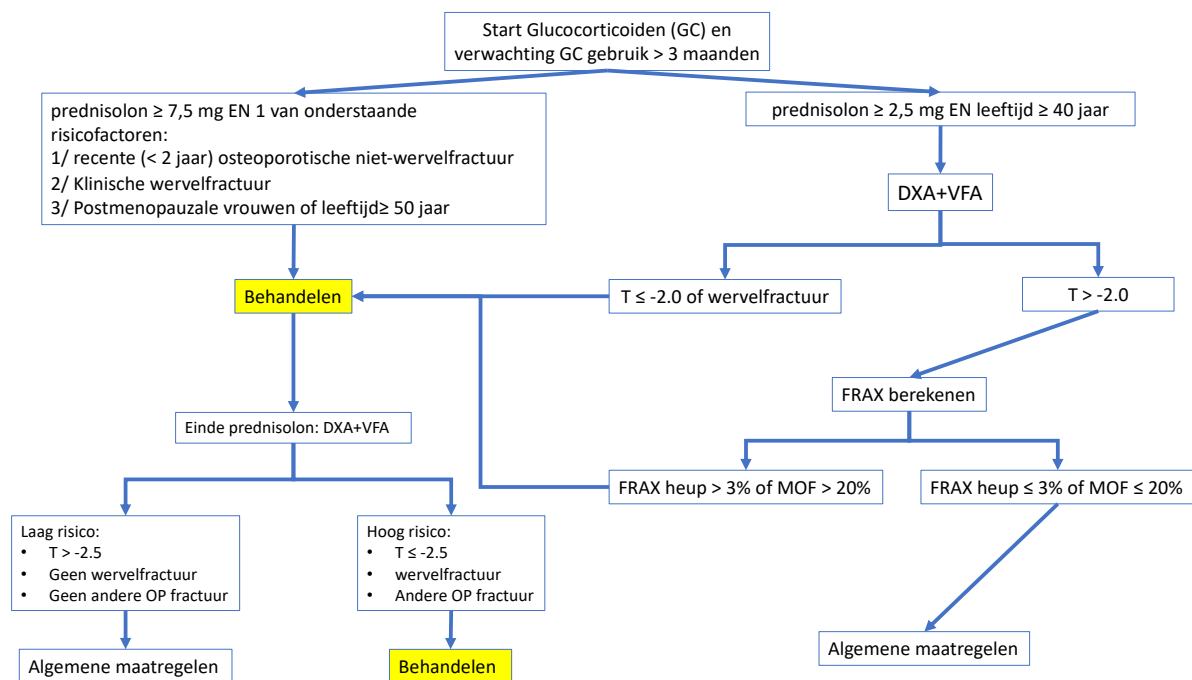
suppletie is hoger dan bij postmenopauzale osteoporose, vanwege het effect van GC op calciummetabolisme in darmen en nieren);

- c) Stoppen met roken en beperking alcoholgebruik;
- d) Valpreventie.

## 2) anti-osteoporose medicatie bij GC-gebruikers.

Er zijn verschillende richtlijnen ter preventie van GIOP verschenen in de literatuur (ACR 2010/2017, EULAR, IOF/ECTS, NOF& NVR 2002).[15-19] Er zijn belangrijke verschillen in de dosering GC, de leeftijd, de T-score en het gebruik van FRAX waarboven gestart dient te worden met anti-osteoporosemedicatie. Er is wel overeenstemming dat orale bisfosfonaten eerste keus zijn, en dat teriparatide, zoledronaat en denosumab tweedelijns therapie zijn. Een uitzondering is de ACR-richtlijn 2017: orale bisfosfonaten eerste keus, zoledronaat tweede keuze, teriparatide derde keus en denosumab vierde keus: deze rangorde is niet die van de werkgroep van de NVR; er zijn namelijk geen 'head-to-head' studies of andere vergelijkingen tussen zoledronaat, denosumab en teriparatide.

Hoe dit naar Nederlandse situatie te vertalen (zie figuur 1):



**Figuur 1. GIOP-stroomschema**

### Standpunt

Op basis van bovengenoemde overwegingen neemt de NVR het volgende standpunt in inzake Glucocorticoid-geïnduceerde Osteoporose

- bij hoog-risicopatiënten dient **direct** gestart te worden met anti-osteoporose medicatie (tabel 1)

- **Hoog risicopatiënten die GC gebruiken die naar verwachting langer dan 3 maanden prednisolon ≥ 7,5 mg zullen gebruiken hebben een directe behandelindicatie anti-osteoporose medicatie in aanwezigheid van een van de volgende factoren:**

**Recente (< 2 jaar) osteoporotische niet-wervelfractuur**

**Wervelfractuur op DXA (VFA) of röntgenfoto (minimaal graad 2, hoogteverlies > 25%)**

**Postmenopauzale vrouwen of leeftijd ≥ 50 jaar**

**Tabel 1 Hoog risico GIOP-patiënten**

- bij de overige patiënten dient alleen gestart te worden met anti-osteoporose medicatie indien aantoonbaar verhoogd fractuurrisico (tabel 2), bijvoorbeeld bij afwijkingen bij DXA/VFA (lage T-score en/of wervelinzakking).

**Overige risicopatiënten met behandelindicatie anti-osteoporose medicatie zijn patiënten die naar verwachting langer dan 3 maanden prednisolon  $\geq 2,5$  mg zullen gebruiken met een van de volgende factoren**

**40 jaar en ouder & T-score  $\leq -2,0$**

**40 jaar en ouder & hoge FRAX-score (> 20% fractuurrisico of > 3% heupfractuurrisico)**

**40 jaar en ouder & wervelfractuur op DXA (VFA) of röntgenfoto (minimaal graad 2, hoogteverlies > 25%)**

*Tabel 2 Overige risicofactoren voor GIOP met behandelindicatie*

Indien patiënten minder dan 2,5 mg prednisolon gebruiken wordt dit zonder bijkomende risicofactoren beschouwd als een normaal risicopatiënt. Bij patiënten met normaal risico zijn de eerdergenoemde algemene maatregelen voldoende. Osteoporose-medicatie dient gecontinueerd te worden gedurende de hele periode van GC gebruik; indien GC is afgebouwd dient risico-evaluatie te volgen (DXA/VFA) en aan de hand daarvan bepaald te worden of er nog steeds een indicatie is voor therapie, op basis van FRAX of T-score.

Vanwege bewezen effectiviteit, veiligheid en kosten is een oraal bisfosfonaat (alendronaat of risedronaat) eerste keus.[20] Echter, er zijn zowel voor de intraveneuze bisfosfonaat zoledronaat, als denosumab en teriparatide studies waarin superioriteit ten opzichte van alendronaat of risedronaat is aangetoond. Voor zowel zoledronaat als denosumab is een verschil in BMD aangetoond ten opzichte van risedronaat, voor teriparatide ook reductie van wervelfracturen ten opzichte van alendroninezuur.[21-24] De werkgroep is dan ook van mening dat er geen onderlinge superioriteit voor een van de tweedelijns middelen denosumab, teriparatide of zoledronaat is aangetoond bij intolerantie of ineffectiviteit van een oraal bisfosfonaat.[25] Vooralsnog lijken deze tweedelijns geneesmiddelen gelijkwaardig en is de keuze afhankelijk van individuele patiënten factoren en dient in samenspraak met patiënt conform “shared decision making” principes een keuze gemaakt te worden.

Bij premenopauzale vrouwen en jonge mannen (< 40 jaar) is de werkgroep van mening dat er weinig tot geen bewijs met betrekking tot effectiviteit van anti-osteoporose medicatie is, maar ook met betrekking tot veiligheid, t.o.v. foetus hoewel dit laatste mee lijkt te vallen. In algemene zin kan gesteld worden dat het absolute fractuurrisico in deze specifieke populatie laag is, waarmee de noodzaak tot behandelen minder noodzakelijk lijkt. In individuele gevallen is er sprake van een hoog risico (bijvoorbeeld bij voorgeschiedenis van fracturen en extreem lage Z-scores), waarbij de ACR dan wel ECTS-richtlijn een handvat zou kunnen zijn, zolang er nog geen betere bewijskracht van effectiviteit en veiligheid in deze specifieke populatie is.

In het geval van langdurig chronisch prednisolon gebruik (bijvoorbeeld langer dan 10 jaar GC gebruik) dient naast het doel en voordeel van verhogen van de fractuurdrempel bij prednisolon gebruik door middel van anti-resorptieve medicatie middels (oraal) bisfosfonaat het potentiële risico op zeldzame maar wel ernstige bijwerkingen van atypische femurfracturen en osteonecrose van de kaak meegewogen worden. In dit soort gevallen zou een keuze voor een tweedelijns middel met een ander werkingsmechanisme een optie kunnen zijn.

NB: Anders dan bij postmenopauzale osteoporose, is er bij GIOP vaak ook co-morbiditeit (de onderliggende ziekte), comedicatie en een verlaagde fractuurdrempel, oftewel een verhoogd fractuurrisico: dit kan een reden zijn voor de ervaren medicus practicus om bij GIOP-patiënten op individuele basis bij een sterk verhoogd fractuurrisico direct te kiezen voor een start met een tweedelijnsmiddel, zoledronaat, denosumab (\*) of teriparatide (\*) rekening houdend met de diverse individuele patiënten factoren, en niet voor een oraal bisfosfonaat. Er kan sprake zijn van een sterk verhoogd fractuurrisico bij een oudere patiënt met een lage T-score en een recente niet-wervelfractuur of bekende wervelfractu(ren).

\* van denosumab en ook teriparatide is bekend dat het staken gepaard kan gaan met een reboundeffect: verhoogde botturnover, verlaagde BMD en meer kans op wervelfracturen. Na staken

met deze middelen moet derhalve continueren van therapie met een andere botresorptie remmer worden overwogen

Eerste versie : 13 december 2019  
Datum publicatie website : 09 januari 2020  
Datum vaststellen ALV : 31 januari 2020

Ps er zijn ook inmiddels pogingen om op te starten met een landelijke richtlijn osteoporose en fractuurpreventie, die naar schatting over 1-3 jaar gereed zal komen: de verwachting is dat het NVR-standpunt en de landelijke richtlijn grotendeels zullen overlappen

## References

1. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, de Laet C, Melton IL et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res*. 2004;19(6):893-9. doi:10.1359/JBMR.040134.
2. Rees F, Doherty M, Grainge M, Lanyon P, Davenport G, Zhang W. Burden of Comorbidity in Systemic Lupus Erythematosus in the UK, 1999-2012. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(6):819-27. doi:10.1002/acr.22751.
3. Bultink IEM. Bone Disease in Connective Tissue Disease/Systemic Lupus Erythematosus. *Calcif Tissue Int*. 2018;102(5):575-91. doi:10.1007/s00223-017-0322-z.
4. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394 patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis register. *Arthritis Rheum*. 2000;43(3):522-30. doi:10.1002/1529-0131(200003)43:3<522::AID-ANR7>3.0.CO;2-Y.
5. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Reduced bone mineral density in male rheumatoid arthritis patients: frequencies and associations with demographic and disease variables in ninety-four patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis Register. *Arthritis Rheum*. 2000;43(12):2776-84. doi:10.1002/1529-0131(200012)43:12<2776::AID-ANR18>3.0.CO;2-N.
6. O'Brien CA, Jia D, Plotkin LI, Bellido T, Powers CC, Stewart SA et al. Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength. *Endocrinology*. 2004;145(4):1835-41. doi:10.1210/en.2003-0990.
7. van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39(12):1383-9.
8. De Vries F, Bracke M, Leufkens HG, Lammers JW, Cooper C, Van Staa TP. Fracture risk with intermittent high-dose oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum*. 2007;56(1):208-14. doi:10.1002/art.22294.
9. Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, Cohen S, Reid DM, Cooper C. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum*. 2003;48(11):3224-9. doi:10.1002/art.11283.
10. Konijn NPC, van Tuyl LHD, Boers M, den Uyl D, Ter Wee MM, van der Wijden LKM et al. Similar efficacy and safety of initial COBRA-light and COBRA therapy in rheumatoid arthritis: 4-year results from the COBRA-light trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(9):1586-96. doi:10.1093/rheumatology/kex223.
11. van Tuyl LH, Boers M, Lems WF, Landewe RB, Han H, van der Linden S et al. Survival, comorbidities and joint damage 11 years after the COBRA combination therapy trial in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(5):807-12. doi:10.1136/ard.2009.108027.
12. Natsui K, Tanaka K, Suda M, Yasoda A, Sakuma Y, Ozasa A et al. High-dose glucocorticoid treatment induces rapid loss of trabecular bone mineral density and lean body mass. *Osteoporos Int*. 2006;17(1):105-8. doi:10.1007/s00198-005-1923-3.
13. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res*. 2000;15(6):993-1000. doi:10.1359/jbmr.2000.15.6.993.
14. Boers M. Observational studies on glucocorticoids are harmful! *Lupus Sci Med*. 2017;4(1):e000219. doi:10.1136/lupus-2017-000219.
15. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(8):1521-37. doi:10.1002/art.40137.
16. Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian J, Boonen S, Borgstrom F et al. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2012;23(9):2257-76. doi:10.1007/s00198-012-1958-1.
17. Compston J, Cooper A, Cooper C, Gittoes N, Gregson C, Harvey N et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos*. 2017;12(1):43. doi:10.1007/s11657-017-0324-5.
18. Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, Boumpas D, Buttgerit F, Caeyers N et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(12):1560-7. doi:10.1136/ard.2007.072157.
19. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(11):1515-26. doi:10.1002/acr.20295.

20. de Nijs RN, Jacobs JW, Lems WF, Laan RF, Algra A, Huisman AM et al. Alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med.* 2006;355(7):675-84. doi:10.1056/NEJMoa053569.
21. Saag KG, Pannaciuoli N, Geusens P, Adachi JD, Messina OD, Morales-Torres J et al. Denosumab vs risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis: final results of a 24-month randomized, double-blind, double-dummy trial. *Arthritis Rheumatol.* 2019. doi:10.1002/art.40874.
22. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, Adler RA, Eastell R, See K et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2009;60(11):3346-55. doi:10.1002/art.24879.
23. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Roux C, Lau CS, Reginster JY et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;373(9671):1253-63. doi:10.1016/S0140-6736(09)60250-6.
24. Geusens P, Marin F, Kendler DL, Russo LA, Zerbini CA, Minisola S et al. Effects of Teriparatide Compared with Risedronate on the Risk of Fractures in Subgroups of Postmenopausal Women with Severe Osteoporosis: The VERO Trial. *J Bone Miner Res.* 2018;33(5):783-94. doi:10.1002/jbmr.3384.
25. Raterman HG, Bultink IEM, Lems WF. Current Treatments and New Developments in the Management of Glucocorticoid-induced Osteoporosis. *Drugs.* 2019;79(10):1065-87. doi:10.1007/s40265-019-01145-6.