



University of Groningen

Alendroninezuur effectiever dan alfacalcidol voor preventie van osteoporose bij patiënten met een reumatische ziekte die starten met glucocorticoïdtherapie

de Nijs, R.N.; Jacobs, J.W.; Lems, W.F.; Laan, R.F.; Algra, A.; Huisman, A.M.; Buskens, E.; de Laet, C.E.; Oostveen, J.C.; Geusens, P.P.

Published in:
Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2007

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

de Nijs, R. N., Jacobs, J. W., Lems, W. F., Laan, R. F., Algra, A., Huisman, A. M., ... Bijlsmat, J. W. (2007). Alendroninezuur effectiever dan alfacalcidol voor preventie van osteoporose bij patiënten met een reumatische ziekte die starten met glucocorticoïdtherapie. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 151(21), 1178-1185.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Alendroninezuur effectiever dan alfacalcidol voor preventie van osteoporose bij patiënten met een reumatische ziekte die starten met glucocorticoïdtherapie*

R.N.J.de Nijs, J.W.G.Jacobs, W.F.Lems, R.F.J.Laan, A.Algra, A.M.Huisman, E.Buskens, C.E.D.de Laet, J.C.M.Oostveen, P.P.M.M.Geusens, G.A.W.Bruyn, B.A.C.Dijkmans en J.W.J.Bijlsma†

Doel. Nagaan of behandeling met alendroninezuur of met alfacalcidol osteoporose kan tegengaan bij patiënten met een reumatische aandoening die worden behandeld met glucocorticoïden.

Opzet. Gerandomiseerd, dubbelblind, dubbelplacebogecontroleerd onderzoek (www.clinicaltrials.gov; nummer: NCT00138983).

Methoden. In een 18 maanden durend onderzoek bij 201 patiënten met een reumatische aandoening die begonnen met glucocorticoïden in een dosering van minimaal 7,5 mg prednisonequivalenten per dag, werden 100 patiënten gerandomiseerd voor behandeling met alendroninezuur 10 mg 1 dd en een placebocapsule alfacalcidol; de overige 101 patiënten kregen alfacalcidol 1 µg 1 dd en een placebo-tablet alendroninezuur. De primaire uitkomstmaat was verandering van de botmineraaldichtheid van de lumbale wervelkolom na 18 maanden. De belangrijkste secundaire uitkomstmaat was de incidentie van morfometrisch vastgestelde werveldefomaties.

Resultaten. Het onderzoek werd door 163 patiënten volbracht. De botmineraaldichtheid van de lumbale wervelkolom steeg met 2,1% in de alendroninezuurgroep (95%-BI: 1,1-3,1), maar daalde met 1,9% in de alfacalcidolgroep (95%-BI: -3,1--0,7). Na 18 maanden was het gemiddelde verschil in verandering van botmineraaldichtheid tussen de 2 groepen 4,0% (95%-BI: 2,4-5,5). In de alendroninezuurgroep hadden 3 patiënten een nieuwe werveldefomatie versus 8 in de alfacalcidolgroep (5 symptomatische wervelfracturen bij 3 patiënten); de hazardratio bedroeg 0,4 (95%-BI: 0,1-1,4).

Conclusie. Bij patiënten met een reumatische aandoening die begonnen met glucocorticoïden, bleek na 18 maanden behandeling dat door glucocorticoïden geïnduceerd botverlies effectiever werd voorkomen door alendroninezuur dan door alfacalcidol.

Ned Tijdschr Geneeskd. 2007;151:1178-85

Glucocorticoïden worden frequent gebruikt bij patiënten met een reumatische aandoening, maar leiden tot botverlies en verhogen het risico op fracturen.¹⁻³ Dit komt vooral door afname van het aantal en de functie van osteoblasten,^{4 5} maar ook door verhoogde botresorptie als gevolg van toename van het aantal en de functie van osteoclasten. Verder

veroorzaken glucocorticoïden een afname van calciumresorptie in de darm en een toename van calciumexcretie via de nier.⁵⁻⁸ Bij doseringen van prednison van 7,5 mg per dag of meer kunnen patiënten door glucocorticoïden geïnduceerde osteoporose (GIOP) krijgen,^{9 10} maar GIOP ontstaat mogelijk ook al bij lagere doseringen.¹¹

* Dit onderzoek werd eerder gepubliceerd in *The New England Journal of Medicine* (2006;355:675-84) met als titel 'Alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis'.

† Namens de 'Steroid osteoporosis prevention' (STOP)-onderzoekers; de andere onderzoekers worden aan het einde van dit artikel vermeld.

Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht.

Afd. Reumatologie en Klinische Immunologie: hr.dr.R.N.J.de Nijs (thans: Máxima Medisch Centrum, locatie Eindhoven, Regionaal Reumacentrum Zuidoost-Brabant, Postbus 90.052, 5600 PD Eindhoven, en Elkerliek Ziekenhuis, Helmond), hr.dr.J.W.G.Jacobs en hr.prof.dr.J.W.J.Bijlsma, reumatologen.

Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde: hr.prof.dr.A.Algra en hr.prof.dr.E.Buskens, epidemiologen.

VU Medisch Centrum, afd. Reumatologie, Amsterdam.

Hr.dr.W.F.Lems en hr.prof.dr.B.A.C.Dijkmans, reumatologen (beiden

tevens: Slotervaartziekenhuis, Amsterdam, en Jan van Breemen Instituut, Amsterdam).

Universitair Medisch Centrum St Radboud, afd. Reumatologie, Nijmegen.

Hr.prof.dr.R.F.J.Laan, reumatoloog.

Sint Franciscus Gasthuis, afd. Reumatologie, Rotterdam.

Mw.dr.A.M.Huisman, reumatoloog.

Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg, Brussel, België.

Hr.dr.C.E.D.de Laet, epidemioloog.

Twenteborg Ziekenhuis, afd. Reumatologie, Almelo.

Mw.dr.J.C.M.Oostveen, reumatoloog.

Academisch Ziekenhuis Maastricht, afd. Reumatologie, Maastricht.

Hr.prof.dr.P.P.M.M.Geusens, reumatoloog (tevens: Universiteit Hasselt, Diepenbeek, België).

Medisch Centrum Leeuwarden, afd. Reumatologie, Leeuwarden.

Hr.dr.G.A.W.Bruyn, reumatoloog.

Correspondentieadres: hr.dr.R.N.J.de Nijs (r.denijis@mmc.nl).

Actieve vitamine D₃-metabolieten zoals calcitriol en alfacalcidol stimuleren de vorming en werking van osteoblasten,¹² remmen de synthese en afgifte van parathormoon (PTH), stimuleren de intestinale calciumresorptie en bevorderen de calciumreabsorptie in de distale niertubuli,¹³ leidend tot toename van botvorming.¹⁴ Ze remmen botverlies en verminderen het risico op wervelfracturen gedurende glucocorticoïdtherapie.¹⁵⁻¹⁷

Bisfosfonaten induceren apoptose van osteoclasten en remmen botresorptie.¹⁸ De effecten van bisfosfonaten bij GIOP worden vooral toegeschreven aan deze eigenschappen, maar ook aan mogelijke remming van apoptose van osteoblasten.¹⁹⁻²⁰ Alendroninezuur is effectief bij de preventie en behandeling van GIOP.²¹⁻²³ In een ongeblindeerd onderzoek bij patiënten met een reumatische aandoening die prednisontherapie ondergingen of daarmee begonnen, hield alendroninezuur de botmassa beter op peil dan calcitriol.²⁴ Alendroninezuur en calcitriol waren echter even effectief in de preventie van GIOP bij patiënten die een hart- of niertransplantatie hadden ondergaan.²⁵⁻²⁶

Wij vergeleken de effecten van alfacalcidol en alendroninezuur bij patiënten met een reumatische aandoening die begonnen met glucocorticoïdtherapie.²⁷

PATIËNTEN EN METHODEN

Opzet van het onderzoek. In dit 18 maanden durende, dubbelblinde, dubbelplacebogecontroleerde onderzoek werden 201 patiënten in de leeftijd van 18-90 jaar geïncludeerd. Het waren patiënten met een reumatische aandoening, die allen minder dan 12 weken vóór de aanvang van het onderzoek waren begonnen met glucocorticoïdbehandeling. De minimale dagelijkse dosering in prednison-equivalenten bedroeg 7,5 mg per dag en de verwachte minimale behandelingsduur was 6 maanden. Exclusiecriteria waren onder andere hormonale substitutietherapie of behandeling met anabole steroïden, calcitonine, geactiveerde vitamine D-preparaten, fluoride of bisfosfonaten gedurende 1 jaar vóór de aanvang van het onderzoek.

Patiënten werden, nadat zij informed consent hadden gegeven, gerandomiseerd voor behandeling met alendroninezuur 10 mg 1 dd en een placebocapsule alfacalcidol of voor behandeling met alfacalcidol 1 µg 1 dd en een placebo-tablet alendroninezuur. De centrale apotheek van het Universitair Medisch Centrum Utrecht verzorgde de randomisatie per computer. Er werd gestratificeerd naar de begin-dosering van de glucocorticoïden (≤ 15 mg of > 15 mg), geslacht, leeftijd (≤ 50 jaar of > 50 jaar) en aan- of afwezigheid van morfometrisch vastgestelde werveldeformaties.

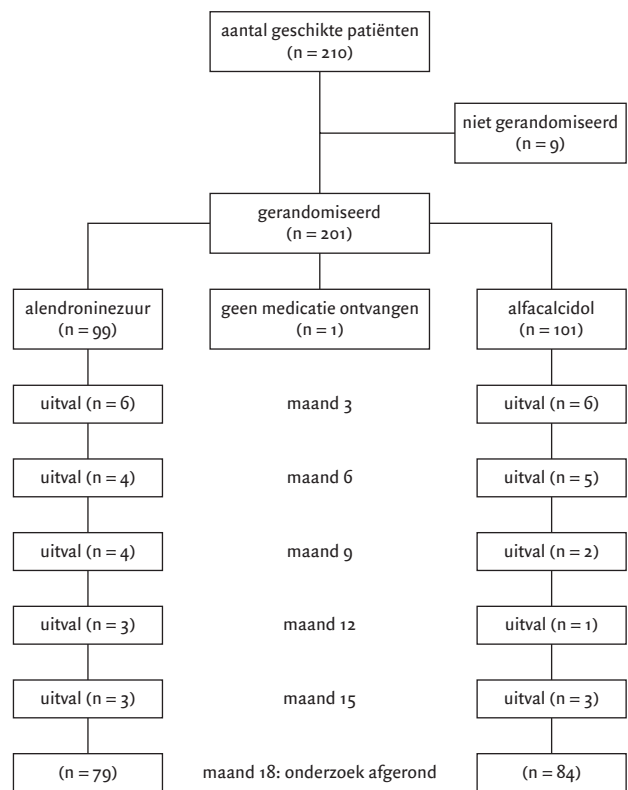
Aan het onderzoek namen 23 ziekenhuizen in Nederland deel. De medisch-ethische toetsingscommissies van deze ziekenhuizen keurden het onderzoeksprotocol goed.

Van de 210 patiënten die konden deelnemen aan het

onderzoek zagen 9 daarvan af (figuur 1). De eerste patiënt begon met deelname in mei 2000, de laatste patiënt sloot het onderzoek af in oktober 2003. Patiënten werden 3 weken vóór het begin van het onderzoek poliklinisch gezien, vervolgens op de dag dat met de onderzoeksmedicatie werd begonnen, voor de uitgangswaarden, en daarna elke 3 maanden.

Bij aanvang van het onderzoek werd de inname van calcium via de voeding geschat met een vragenlijst. Patiënten met een calciuminname van minder dan 1 g per dag kregen dagelijks een tablet calcium van 500 mg en degenen met een 25-hydroxyvitamine D-deficiëntie, dat wil zeggen een serumconcentratie < 30 nmol/l, kregen dagelijks colecalciferol 400 E. Tijdens elk bezoek van de patiënt aan de polikliniek werden veranderingen in de glucocorticoïddosering genoteerd, werd gevraagd of er in de afgelopen periode rugpijn was ontstaan en werd genoteerd of er zich fracturen anders dan van wervels hadden voorgedaan.

De primaire uitkomstmaat van het onderzoek was verandering van de botmineraaldichtheid van de lumbale wervelkolom, namelijk in LII-LIV, in 18 maanden. Secundaire



FIGUUR 1. Inclusie en uitval van patiënten met een reumatische ziekte die begonnen met glucocorticoïdtherapie en die ter voorkoming van botontkalking ofwel alendroninezuur ofwel alfacalcidol kregen.

uitkomstmaten waren het percentage verandering in botmineraaldichtheid van de femurhals en de totale heup in 18 maanden en de incidentie van morfometrisch vastgestelde werveldeformaties, symptomatische wervelfracturen en fracturen anders dan van wervels.

Meting van botmineraaldichtheid. Botmineraaldichtheid werd bij het begin van het onderzoek en na 6, 12 en 18 maanden gemeten met 'dual-energy X-ray'-absorptiometrie (DEXA) en uitgedrukt in g/cm². Van de ziekenhuizen gebruikten 11 Hologic-machines (Vilvoorde, België) en 12 Lunar-machines (General Electric, Diegem, België). Botmineraaldichtheid werd als T-score en Z-score afzonderlijk voor de Hologic- en Lunar-machines berekend.

Analyse van wervelkolomfoto's. Er werden anteroposterieure en laterale röntgenfoto's van de lumbale en de thoracale wervelkolom vervaardigd aan het begin van het onderzoek en na 18 maanden, en gedurende het onderzoek bij patiënten die onlangs rugpijn hadden gekregen. Alle röntgenfoto's werden centraal, geblindeerd, beoordeeld door 2 getrainde waarnemers volgens de beoordelingsmethode van Kleerekoper et al.²⁸ Een nieuwe werveldeformatie op de röntgenfoto werd een symptomatische wervelfractuur genoemd indien rugpijn de aanleiding was geweest om de foto te maken. Voor fracturen anders dan van wervels gold het röntgenonderzoek als bewijs.

Biochemische bepalingen. Serum voor de meting van de calcium-, creatinine- en albuminewaarde werd verzameld bij het begin van het onderzoek en na 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15 en 18 maanden; de analyse vond plaats in het laboratorium van het participerende ziekenhuis. Alle uitkomsten werden gestandaardiseerd met een conversiemethode van het Covance Virtual Central Laboratory te Zeist. De calciumwaarde werd als volgt voor de serumalbuminewaarde gecorrigeerd: calcium + [(40 - albumine) × 0,02].²⁹ Bij het begin werd 25-hydroxyvitamine D bepaald en centraal geanalyseerd met een radio-immunoassay. Intact serum-PTH werd gemeten bij het begin en na 1, 2, 3 en 18 maanden met een chemiluminescentie-immunoassay. C-propeptide van procollageen type I (PrCP) werd gemeten bij het begin en na 6, 12 en 18 maanden met een radio-immunoassay; N-telopeptide van collageen type I in de tweede portie ochtendurine (na vasten) werd gemeten bij het begin en na 3, 6, 9, 12, 15 en 18 maanden met een ELISA. Serum voor de bepaling van botmarkers werd 's ochtends verzameld en bewaard bij -70°C in een centraal laboratorium voor 'batch'-analyse.

Veiligheid en bijwerkingenprofiel. Bij elk polikliniekbezoek werden bijwerkingen genoteerd als 'gering', 'matig' of 'ernstig' en werd een verband met het onderzoeksmedicament geclassificeerd als 'afwezig', 'mogelijk', 'waarschijnlijk' of 'zeker'. Hypercalciëmie werd gedefinieerd als een voor de albuminewaarde gecorrigeerd serumcalciumniveau > 2,7 mmol/l en hypocalciëmie als een gecorrigeerde calciumconcentratie < 2,2 mmol/l. Als hypercalciëmie optrad

bij patiënten met calcium- of coledcalciferolsuppletie werd deze behandeling gestaakt. Indien er na 2 weken nog hypercalciëmie was, werd de dosis van alfacalcidol of placebo verminderd naar 1 capsule om de dag. Deze dosisreductie vond onmiddellijk plaats bij patiënten met hypercalciëmie die geen calcium- of vitamine D-suppletie kregen. Indien na deze maatregelen hypercalciëmie bleef bestaan, werd de onderzoeksmedicatie gestopt.

Statistische analyse. 'Power'-analyse liet zien dat, als 200 patiënten zouden worden geïncludeerd met een onvolledige follow-up van 40%, het onderzoek bij een α van 0,05 (tweezijdig) een onderscheidingsvermogen (power) van 80% zou hebben om een gemiddeld verschil in botmineraaldichtheid tussen de 2 groepen te detecteren van 5% (SD: 6) na 18 maanden. 'Repeated measures'-analyse van verschillen in botmineraaldichtheid tussen de 2 groepen van het begin van het onderzoek tot na 18 maanden werd uitgevoerd met geschatte gemiddelden op basis van 'maximum likelihood'-modellen, om alle data te kunnen gebruiken. Verschillen tussen de behandelingsgroepen in continue (biochemische) variabelen werden getest op significantie met de metingen na 18 maanden middels de t-toets voor 2 steekproeven of de U-toets van Mann en Whitney. Bij alle patiënten van wie gegevens over botmineraaldichtheid bekend waren, werden effectiviteits- en veiligheidsanalyses verricht, ongeacht of zij nu wel of niet de onderzoeksmedicatie kregen. Dichotome data werden getest met de χ^2 -toets. Proportionele-hazardregressieanalyse volgens Cox werd gebruikt om te corrigeren voor het verschil tussen de 2 behandelingsgroepen in het aantal werveldeformaties bij het begin van het onderzoek. Er werden hazardratio's berekend voor verschillen tussen de 2 behandelingsgroepen in incidentie van wervel- en niet-wervelfracturen en hypercalciëmie. Alle toetsen waren tweezijdig.

RESULTATEN

De uitgangskennmerken van de 2 behandelingsgroepen staan in tabel 1 en 2. Wat deze kenmerken betreft, waren er geen statistisch significante verschillen tussen de 2 groepen. De gemiddelde glucocorticoïddosering per dag gedurende het onderzoek bedroeg 11,8 mg (SD: 8,8) in de alendroninezuurgroep en 11,1 mg (SD: 7,3) in de alfacalcidolgroep, een verschil van 0,7 mg (95%-BI: -1,6-3,0). De gemiddelde cumulatieve glucocorticoïddoseringen waren respectievelijk 5790 mg (SD: 3663) en 5704 mg (SD: 3375), een verschil van 86 mg (95%-BI: -899-1070).

Uitval. In de alendroninezuurgroep overleed 1 patiënt aan colonperforatie bij diverticulitis en 1 aan non-hodgkinlymfoom en er vielen 19 andere patiënten uit, van wie 1 voordat begonnen werd met alendroninezuur. In de alfacalcidolgroep overleed 1 patiënt aan een herseninfarct en vielen 16 anderen uit. Na 18 maanden waren van 79 patiënten in

TABEL 1. Kenmerken van patiënten met een reumatische ziekte die begonnen met glucocorticoïdtherapie en die ter voorkoming van botontkalking ofwel alendroninezuur ofwel alfacalcidol kregen

kenmerk	alendroninezuur (n = 99)	alfacalcidol (n = 101)
leeftijd in jaren (SD) vrouwen; n	60 (14)	62 (15)
premenopauzaal	7	10
postmenopauzaal	52	55
ras; n		
blank	93	87
negroïde	2	6
overig	4	8
startdosis glucocorticoïd (prednisonequivalenten); in mg/dag (SD)	23 (20)	22 (18)
patiënten met serum-25-hydroxy- vitamine D < 30 nmol/l; n	19	21
calciuminname via de voeding in mg (SD)	947 (357)	996 (330)
patiënten met calciumsuppletie; n	58	56
lichaamslengte in cm (SD)	169 (10)	169 (9)
gewicht in kg (SD)	74 (13)	73 (12)
patiënten met werveldeformaties; n	6	14
diagnose; n		
polymyalgia rheumatica	36	36
reumatoïde artritis	33	41
overig	30	24

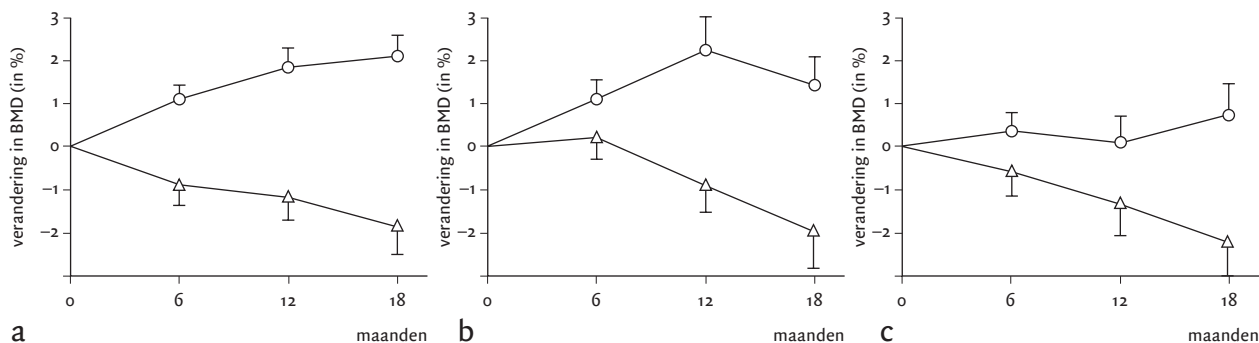
de alendroninezuurgroep en van 84 in de alfacalcidolgroep de resultaten beschikbaar van de botmineraaldichtheidsmeting van de lumbale wervelkolom (zie figuur 1). Later ondergingen 3 van de patiënten die waren uitgevallen in de alendroninezuurgroep nog een botmineraaldichtheidsmeting en bloedonderzoek; dit gebeurde bij geen van de uitvallers in de alfacalcidolgroep.

Botmineraaldichtheid. Na 18 maanden was in de alendroninezuurgroep de botmineraaldichtheid van de lumbale wervelkolom gestegen met gemiddeld 2,1% (95%-BI: 1,1-3,1), maar in de alfacalcidolgroep afgenomen met 1,9% (95%-BI: -3,1--0,7), hetgeen een verschil opleverde van 4,0% (95%-BI: 2,4-5,5; figuur 2a). De botmineraaldichtheid van de femurhals was respectievelijk gestegen met 1,4% (95%-BI: 0,1-2,7) en gedaald met 2,0% (95%-BI: -3,7--0,3), een verschil van 3,4% (95%-BI: 1,3-5,5; zie figuur 2b). De botmineraaldichtheid van de totale heup was respectievelijk toegenomen met 0,8% (95%-BI: -0,7-2,2) en gedaald met 2,2% (95%-BI: -4,0--0,5), een verschil van 3,0% (95%-BI: 0,8-5,2; zie figuur 2c). Het behandelingseffect was statistisch significant voor de primaire uitkomstmaat ($p < 0,001$) bij de repeated-measuresanalyse.

Werveldeformaties en niet-wervelfracturen. In de alendroninezuurgroep kregen 3 patiënten een nieuwe werveldeformatie en in de alfacalcidolgroep kregen 8 patiënten in totaal 13 nieuwe werveldeformaties (waarvan er 5 symptomatisch waren bij 3 patiënten). De hazardratio voor werveldeformaties bij gebruik van alendroninezuur vergeleken met alfacalcidolgebruik was 0,4 (95%-BI: 0,1-1,4) en was na correctie voor het aantal wervelfracturen bij aanvang van het onderzoek identiek. In de alendroninezuurgroep waren er 2 patiënten met een niet-wervelfractuur: 1 met een middenvoetsfractuur en 1 met een onderarmfractuur. In de alfacalcidolgroep waren er 3 patiënten met een niet-wervelfrac-

TABEL 2. Botmineraaldichtheidskenmerken van patiënten met een reumatische ziekte die begonnen met glucocorticoïdtherapie en die ter voorkoming van botontkalking ofwel alendroninezuur ofwel alfacalcidol kregen; de botmineraaldichtheid werd gemeten met het Hologic- of Lunar-systeem; aangegeven zijn gemiddelden (SD)

plaats van meting	alendroninezuur		alfacalcidol	
	Hologic (n = 55)	Lunar (n = 44)	Hologic (n = 58)	Lunar (n = 43)
lumbale wervelkolom (L11-L14)				
gemiddelde in g/cm ²	0,99 (0,17)	1,15 (0,23)	1,02 (0,16)	1,19 (0,23)
T-score	-0,91 (1,55)	-0,38 (1,85)	-0,71 (1,45)	-0,06 (1,92)
Z-score	0,05 (1,54)	0,39 (1,59)	0,42 (1,51)	0,75 (1,69)
femurhals				
gemiddelde in g/cm ²	0,78 (0,14)	0,89 (0,16)	0,79 (0,15)	0,88 (0,15)
T-score	-1,40 (1,15)	-0,79 (1,41)	-1,23 (1,28)	-0,98 (1,30)
Z-score	-0,07 (0,96)	0,12 (0,97)	0,11 (1,13)	0,09 (1,10)
totale heup				
gemiddelde in g/cm ²	0,91 (0,16)	0,95 (0,16)	0,89 (0,13)	0,90 (0,13)
T-score	-0,79 (1,18)	-0,70 (1,22)	-0,89 (1,09)	-1,05 (1,03)
Z-score	0,09 (1,06)	0,13 (0,88)	0,02 (1,09)	-0,03 (1,00)



FIGUUR 2. Gemiddelde procentuele verandering van de botmineraaldichtheid (BMD) bij patiënten met een reumatische ziekte die begonnen met glucocorticoïdtherapie en die ter voorkoming van botontkalking ofwel alendroninezuur (o) ofwel alfacalcidol (Δ) kregen, van de aanvang van het onderzoek tot 18 maanden later, berekend met 'repeated-measures'-analyse: (a) lumbale wervelkolom (L1-L4); (b) femurhals; (c) totale heup (de verticale lijnstukken geven de standaardfout weer).

tuur: 1 met een heupfractuur, 1 met een bekkenfractuur en 1 met een ribfractuur. De hazardratio voor niet-wervelfracturen bij gebruik van alendroninezuur vergeleken met alfacalcidolgebruik was 0,7 (95%-BI: 0,1-4,0).

Laboratoriumuitslagen. Na 18 maanden was het verschil in verandering vanaf de uitgangswaarden in serumcalcium tussen de alendroninezuur- en de alfacalcidolgroep $-0,06$ mmol/l (95%-BI: $-0,11$ - $-0,02$; figuur 3a). Voor serumcreatinine was dit verschil $-2,6$ μ mol/l (95%-BI: $-7,5$ - $2,3$), voor serum-PTH $2,4$ pmol/l (95%-BI: $1,7$ - $3,1$; zie figuur 3b), voor serum-PiCP -400 pmol/l (95%-BI: -568 - -111 ; zie figuur 3c) en voor de N-telopeptideconcentratie in de urine -22 nmol/l (95%-BI: -146 - 101 ; zie figuur 3d).

Bijwerkingen. In tabel 3 staan bijwerkingen die optraden tijdens het onderzoek. In de alendroninezuurgroep had 1 patiënt een oesofagusulcus (niet in de tabel aangegeven). Hypercalciëmie kwam bij 3 patiënten in de alendroninezuurgroep voor en bij 7 in de alfacalcidolgroep (hazardratio: 0,45; 95%-BI: 0,12-1,71). Bij 1 patiënt in de alendroninezuurgroep werd de calciumsuppletie gestaakt vanwege persisterende hypercalciëmie; er was geen aanpassing van de dosering van alfacalcidol of placebo nodig, omdat de serumcalciumwaarde normaal werd. Disfunctie van de schildklier en nierinsufficiëntie deden zich niet voor. In de alfacalcidolgroep viel 1 patiënt uit vanwege decompensatio cordis en 1 patiënt overleed aan de gevolgen van een herseninfarct.

BESCHOUWING

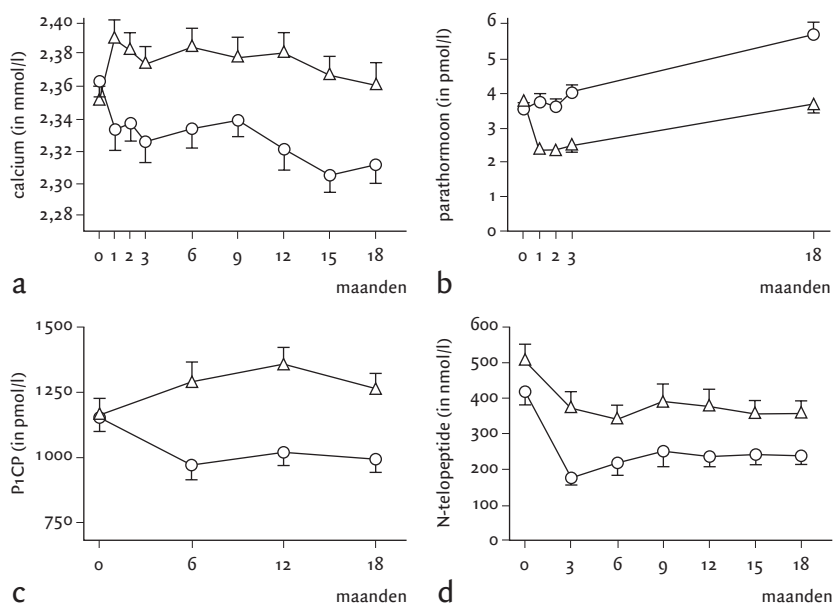
Bij patiënten met een reumatische aandoening die begonnen met glucocorticoïdtherapie in een dagelijkse dosering van minimaal 7,5 mg prednisonequivalenten en die gedurende 18 maanden werden behandeld met alendroninezuur of met alfacalcidol, was er een statistisch significant verschil van 4,0% in de botmineraaldichtheid van de lumbale

wervelkolom ten gunste van alendroninezuur. Vergelijkbare resultaten werden gevonden voor de botmineraaldichtheid van de femurhals en van de totale heup. Deze verschillen berusten op toename van de botmineraaldichtheid bij alendroninezuurtherapie en daling bij alfacalcidolgebruik.

Een derde van de patiënten in onze studie had reumatoïde artritis, een derde had polymyalgia rheumatica en een derde een andere reumatische ziekte. In een ander onderzoek hadden patiënten met reumatoïde artritis en glucocorticoïdtherapie tweemaal zoveel werveldeformenties als vergelijkbare patiënten zonder glucocorticoïdtherapie.¹ Bij patiënten met polymyalgia rheumatica die lage doses glucocorticoiden kregen, werd toegenomen botverlies in de lumbale wervelkolom vastgesteld.³⁰ Bij ratten verbeterden geactiveerde vitamine D₃-preparaten de microarchitectuur en de sterkte van bot.¹⁴⁻³¹ Op grond van hun eigenschappen zouden geactiveerde vitamine D₃-metabolieten een goed middel kunnen zijn voor preventie van GIOP. Geactiveerde vitamine D₃-metabolieten remden inderdaad de afname van botmineraaldichtheid en leidden tot een duidelijke vermindering van het relatief risico op wervelfracturen gedurende glucocorticoïdtherapie in vergelijking met niet behandelen, placebobehandeling of therapie met gewone vitamine D₃, met calcium of met beide.¹⁷

Bisfosfonaten zoals alendroninezuur zijn effectief bij de preventie en behandeling van GIOP.²¹⁻²³ Slechts in één ongeblindeerd onderzoek bij patiënten met een reumatische ziekte en met glucocorticoïdtherapie werd het effect van alendroninezuur rechtstreeks met dat van calcitriol vergeleken, waarbij alendroninezuur effectiever bleek dan calcitriol.²⁴

In ons onderzoek suggereerde de stijging van de PiCP-concentratie in de alfacalcidolgroep stimulatie van botformatie, maar de toename van deze botmarker werd waarschijnlijk deels veroorzaakt door de geleidelijke afname van



FIGUUR 3. Gemiddelde verandering van een aantal parameters bij patiënten met een reumatische ziekte die begonnen met glucocorticoïdtherapie en die ter voorkoming van botontkalking ofwel alendroninezuur (○) ofwel alfacalcidol (△) kregen gedurende 18 maanden: (a) serumcalciumconcentratie (gecorrigeerd voor het albumineniveau); (b) serumparathormoonconcentratie; (c) serumconcentratie van C-propeptide van procollageen type I (P1CP); (d) concentratie N-telopeptide in de urine (de verticale lijnstukken geven de standaardfout weer).

TABEL 3. Bijwerkingen bij patiënten met een reumatische ziekte die begonnen met glucocorticoïdtherapie en die ter voorkoming van botontkalking ofwel alendroninezuur ofwel alfacalcidol kregen

bijwerking*	alendroninezuur (n = 98)	alfacalcidol (n = 100)	hazardratio (95%-BI)†
aantal patiënten met ≥ 1 bijwerking	68	67	1,02 (0,79-1,33)
samenhangend met onderzoeksmedicatie‡	21	14	1,44 (0,77-2,69)
uitval ten gevolge van bijwerkingen; n			
samenhangend met onderzoeksmedicatie‡	3	1	3,00 (0,32-28,40)
samenhangend met andere bijwerking	3	6	0,53 (0,14-2,04)
overlijden§	2	1	2,02 (0,12-21,90)
gastro-intestinale bijwerkingen	35	52	0,77 (0,54-1,10)
dyspepsie	7	8	0,90 (0,34-2,39)
diarree	3	7	0,45 (0,12-1,71)
misselijkheid	2	8	0,27 (0,06-1,24)
buikpijn	5	4	1,26 (0,35-4,57)
andere gastro-intestinale bijwerking	18	25	0,78 (0,45-1,35)
andere bijwerkingen	18	17	1,07 (0,58-1,97)
huidafwijking	11	9	1,22 (0,53-2,83)
hoofdpijn	7	8	0,90 (0,34-2,39)
afwijkende laboratoriumuitslagen	47	44	1,06 (0,75-1,49)
hypocalciëmie (Ca < 2,2 mmol/l)	36	21	1,55 (0,96-2,50)
stijging van serumcreatinine > 22 μ mol/l	8	16	0,55 (0,24-1,23)
hypercalciëmie (Ca > 2,7 mmol/l)	3	7	0,45 (0,12-1,71)

*Patiënten met 1 of meer bijwerkingen, gemeld door de patiënt zelf of door de onderzoeker. Gegevens over bijwerkingen ontbraken bij 2 patiënten (1 uit elke groep).

†Hazardratio als risico op de genoemde bijwerking bij behandeling met alendroninezuur vergeleken met alfacalcidol.

‡De bijwerking hing volgens de onderzoekers 'waarschijnlijk' of 'zeker' samen met de onderzoeksmedicatie.

§De oorzaak van het overlijden hing niet samen met de onderzoeksmedicatie. In de alendroninezuurgroep overleed 1 patiënt aan een geperforeerd colon bij diverticulitis en 1 patiënt aan een non-hodgkinlymfoom. In de alfacalcidolgroep overleed 1 patiënt aan een herseninfarct.

||Stijging van serumcreatininewaarde vergeleken met de voorgaande meting.

de glucocorticoïddosering gedurende het onderzoek. Hierdoor vond er minder remming van de osteoblastenfunctie plaats. Ondanks deze trend van stimulatie van botformatie nam de botmineraaldichtheid in de alfacalcidolgroep af. Er waren meer nieuwe werveldeformentaties in de alfacalcidolgroep dan in de alendroninezuurgroep, maar het verschil was niet statistisch significant.

In de alendroninezuurgroep nam de concentratie van N-telopeptide in de urine af, wijzend op afname van botresorptie met daaraan gekoppeld geringe afname van de hoeveelheid serum- P1CP . De serum-PTH-concentratie nam toe in de alendroninezuurgroep, waarschijnlijk door afname van serumcalcium als gevolg van remming van de botresorptie. Een andere verklaring voor deze laatste bevinding zou kunnen zijn dat de door ons gekozen ondergrens van een normale 25-hydroxyvitamine D-concentratie (30 nmol/l) niet gevoelig genoeg was om alle patiënten met een deficiëntie van deze vitamine te detecteren. Gezien ook dit resultaat zijn wij van mening dat bij gebruik van alendroninezuur adequate suppletie met calcium en vitamine D geïndiceerd is.

Er waren weinig bijwerkingen bij zowel alendroninezuur- als alfacalcidoltherapie. Voorbijgaande hypercalciëmie werd bij slechts 7 patiënten met alfacalcidoltherapie vastgesteld. Het verdient aanbeveling om niet alleen de serumcalciumwaarde, maar ook de calciumuitscheiding in de urine te controleren bij patiënten die behandeld worden met geactiveerde vitamine D_3 -preparaten.

Wij concluderen op basis van dit onderzoek dat alendroninezuur effectiever is ter preventie van GIOP dan alfacalcidol.

De andere STOP-onderzoekers (allen reumatologen, tenzij anders vermeld) waren: dr.W.A.A.Swen, Medisch Centrum Alkmaar, Alkmaar; dr.G.H.C.Schardijn, Specialisten Polikliniek Buitenveldert, Amsterdam; dr.F.Eggelmeijer, Gelre Ziekenhuizen, locatie Lukas, Apeldoorn; dr.H.K.Ronday, HagaZiekenhuis, locatie Leyenburg, Den Haag; H.G.Lim, Scheper Ziekenhuis, Emmen; P.B.J.de Sonnaville, Oosterscheldeziekenhuizen, locatie Goes, Goes; dr.H.H.M.L.Houben, Atrium Medisch Centrum, Heerlen; dr.E.J.ter Borg, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein; P.J.C.Jacobs, Laurentius Ziekenhuis, Roermond; dr.H.C.van Paassen, Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam; dr.H.M.Markusse† en A.C.M.Romme, internist, Medisch Centrum Rijnmond-Zuid, locatie Zuider, Rotterdam; K.J.Korff, Ziekenhuis Rivierenland, Tiel; J.C.Ehrlich, Mesos Medisch Centrum, Utrecht; M.F.van Lieshout-Zuidema en dr.J.D.Macfarlane, Zuwe Hofpoort Ziekenhuis, Woerden; S.Zanen, Isala klinieken, Zwolle.

Dr.E.M.Monninkhof, epidemioloog, verleende hulp bij de data-analyse.

Deze trial is geregistreerd bij www.clinicaltrials.gov onder nummer NCT00138983.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: het STOP-onderzoek werd gefinancierd door het College voor zorgverzekeringen (ontwikkelingsgeneeskunde project OG67) middels subsidie aan dr. R.N.J.de Nijs.

Anvaard op 28 december 2006

Literatuur

- 1 Nijs RNJ de, Jacobs JWG, Bijlsma JWJ, Lems WF, Laan RFJ, Houben HH, et al. Prevalence of vertebral deformities and symptomatic vertebral fractures in corticosteroid treated patients with rheumatoid arthritis. Osteoporosis Working Group, Dutch Society for Rheumatology. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40:1375-83.
- 2 Staa TP van, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2002; 13:777-87.
- 3 Vestergaard P, Olsen ML, Paaske Johnsen S, Rejnmark L, Sorensen HT, Mosekilde L. Corticosteroid use and risk of hip fracture: a population-based case-control study in Denmark. *J Intern Med*. 2003;254: 486-93.
- 4 Manolagas SC, Weinstein RS. New developments in the pathogenesis and treatment of steroid-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 1999;14:1061-6.
- 5 Canalis E, Delany AM. Mechanisms of glucocorticoid action in bone. *Ann NY Acad Sci*. 2002;966:73-81.
- 6 Klein RG, Arnaud SB, Gallagher JC, Deluca HF, Riggs BL. Intestinal calcium absorption in exogenous hypercortisolemia. Role of 25-hydroxyvitamin D and corticosteroid dose. *J Clin Invest*. 1977;60: 253-9.
- 7 Suzuki Y, Ichikawa Y, Saito E, Homma M. Importance of increased urinary calcium excretion in the development of secondary hyperparathyroidism of patients under glucocorticoid therapy. *Metabolism*. 1983;32:151-6.
- 8 Rubin MR, Bilezikian JP. Clinical review 151. The role of parathyroid hormone in the pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis: a re-examination of the evidence. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87:4033-41.
- 9 Verstraeten A, Dequeker J. Vertebral and peripheral bone mineral content and fracture incidence in postmenopausal patients with rheumatoid arthritis: effect of low dose corticosteroids. *Ann Rheum Dis*. 1986;45:852-7.
- 10 Michel BA, Bloch DA, Wolfe F, Fries JF. Fractures in rheumatoid arthritis: an evaluation of associated risk factors. *J Rheumatol*. 1993; 20:1666-9.
- 11 Staa TP van, Leufkens HG, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res*. 2000; 15:993-1000.
- 12 Sato F, Ouchi Y, Okamoto Y, Kaneki M, Nakamura T, Ikekawa N, et al. Effects of vitamin D2 analogs on calcium metabolism in vitamin D-deficient rats and in MC3T3-E1 osteoblastic cells. *Res Exp Med (Berl)*. 1991;191:235-42.
- 13 Schacht E. Rationale for treatment of involutional osteoporosis in women and for prevention and treatment of corticosteroid-induced osteoporosis with alfacalcidol. *Calcif Tissue Int*. 1999;65: 317-27.
- 14 Shiraishi A, Takeda S, Masaki T, Higuchi Y, Uchiyama Y, Kubodera N, et al. Alfacalcidol inhibits bone resorption and stimulates formation in an ovariectomized rat model of osteoporosis: distinct actions from estrogen. *J Bone Miner Res*. 2000;15:770-9.
- 15 Reginster JY, Kuntz D, Verdickt W, Wouters M, Guillemin L, Menkes CJ, et al. Prophylactic use of alfacalcidol in corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int*. 1999;9:75-81.
- 16 Ringe JD, Coster A, Meng T, Schacht E, Umbach R. Treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with alfacalcidol/calcium versus vitamin D/calcium. *Calcif Tissue Int*. 1999;65:337-40.
- 17 Nijs RNJ de, Jacobs JWG, Algra A, Lems WF, Bijlsma JWJ. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with active vitamin D3 analogues: a review with meta-analysis of randomized controlled trials including organ transplantation studies. *Osteoporos Int*. 2004;15:589-602.
- 18 Rogers MJ. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Curr Pharm Des*. 2003;9:2643-58.
- 19 Plotkin LI, Weinstein RS, Parfitt AM, Roberson PK, Manolagas SC, Bellido T. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. *J Clin Invest*. 1999;104:1363-74.

- 20 Weinstein RS, Chen JR, Powers CC, Stewart SA, Landes RD, Bellido T, et al. Promotion of osteoclast survival and antagonism of bisphosphonate-induced osteoclast apoptosis by glucocorticoids. *J Clin Invest.* 2002;109:1041-8.
- 21 Gonnelli S, Rottoli P, Cepollaro C, Pondrelli C, Cappiello V, Vagliasindi M, et al. Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis with alendronate in sarcoid patients. *Calcif Tissue Int.* 1997;61:382-5.
- 22 Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med.* 1998;339:292-9.
- 23 Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, Emkey RD, Seeman E, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum.* 2001;44:202-11.
- 24 Sambrook PN, Kotowicz M, Nash P, Styles CB, Naganathan V, Henderson-Briffa KN, et al. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a comparison of calcitriol, vitamin D plus calcium, and alendronate plus calcium. *J Bone Miner Res.* 2003;18:919-24.
- 25 Jeffery JR, Leslie WD, Karpinski ME, Nickerson PW, Rush DN. Prevalence and treatment of decreased bone density in renal transplant recipients: a randomized prospective trial of calcitriol versus alendronate. *Transplantation.* 2003;76:1498-502.
- 26 Shane E, Adesso V, Namerow PB, McMahon DJ, Lo SH, Staron RB, et al. Alendronate versus calcitriol for the prevention of bone loss after cardiac transplantation. *N Engl J Med.* 2004;350:767-76.
- 27 Nijs RNJ de, Jacobs JWG, Lems WF, Laan RFJ, Algra A, Huisman AM, et al. Alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med.* 2006;355:675-84.
- 28 Kleerekoper M, Parfitt AM, Ellis BI. Measurements of vertebral fracture rates in osteoporosis. In: Christiansen C, Arnaud CD, Nordin BEC, Parfitt AM, Peck WA, Riggs BL, editors. *Proceedings of the Copenhagen International Symposium on Osteoporosis June 3-8.* Copenhagen: Aalberg Stiftsbogtrykkeri; 1984. p. 103-9.
- 29 Payne RB, Little AJ, Williams RB, Milner JR. Interpretation of serum calcium in patients with abnormal serum proteins. *Br Med J.* 1973;4:643-6.
- 30 Pearce G, Ryan PF, Delmas PD, Tabensky DA, Seeman E. The deleterious effects of low-dose corticosteroids on bone density in patients with polymyalgia rheumatica. *Br J Rheumatol.* 1998;37:292-9.
- 31 Aerssens J, Audekercke R van, Talalaj M, Vlasselaer P van, Bramm E, Geusens P, et al. Effect of 1 alpha-vitamin D₃ on bone strength and composition in growing rats with and without corticosteroid treatment. *Calcif Tissue Int.* 1994;55:443-50.

Abstract

Alendronate more effective than alfacalcidol in the prevention of osteoporosis in patients with rheumatic disease who are starting glucocorticoid therapy

Objective. To compare the effects of alendronate and alfacalcidol in the prevention of glucocorticoid-related osteoporosis in patients with a rheumatic disease.

Design. Randomised, double-blind, double-placebo clinical trial (www.clinicaltrials.gov; number: NCT00138983).

Methods. A total of 201 patients with rheumatic disease who were starting glucocorticoid treatment at a daily dose that was equivalent to at least 7.5 mg of prednisone were randomised to alendronate (10 mg) and a placebo capsule of alfacalcidol daily (n = 100) or alfacalcidol (1 µg) and a placebo tablet of alendronate daily (n = 101) for 18 months. Primary outcome was change in lumbar spine bone mineral density at 18 months. The main secondary outcome was the incidence of morphometrically confirmed vertebral deformities.

Results. Overall, 163 patients completed the study. The bone mineral density of the lumbar spine increased by 2.1% (95% CI: 1.1-3.1) in the alendronate group and decreased by 1.9% (95% CI: -3.1--0.7) in the alfacalcidol group. At 18 months the mean difference in change in bone mineral density between the two groups was 4.0% (95% CI: 2.4-5.5). Three patients in the alendronate group had a new vertebral deformity, compared with 8 patients in the alfacalcidol group, including 5 symptomatic vertebral fractures in 3 patients; the hazard ratio was 0.4 (95% CI: 0.1-1.4).

Conclusion. Alendronate was more effective than alfacalcidol in preventing glucocorticoid-induced bone loss during this 18-month trial in patients with rheumatic diseases who were starting glucocorticoid treatment.

Ned Tijdschr Geneesk. 2007;151:1178-85