

VERSLAG

Expert Opinion Paper, evaluatie van de osteoporosezorg in Nederland: 'unmet needs'

Verlag van een rondetafelbijeenkomst

D. van den Elshout-den Uijl, J.R.B.J. Brouwers, J.P.W. van den Bergh, H.J.J. Verhaar, E.A.P.M. Romme, P. van den Berg, W.F. Lems

In 2011 verscheen de multidisciplinaire, derde herziene versie van de CBO-richtlijn Osteoporose en Fractuurpreventie gevolgd door de NHG-Standaard Fractuurpreventie in 2012. [1,2] Nu, ruim 5 jaar na dato, is er een evaluatiemoment waarin nieuwe data en inzichten worden doorgenomen. Hierbij is bijzondere aandacht besteed aan een recent ervaren probleem in de behandeling van osteoporose: er is een toename van het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor antiosteoporosemedicatie maar dit niet voorgeschreven krijgt of gebruikt. In de Verenigde Staten werd tussen 2008 en 2012 een halvering gezien van het aantal patiënten dat een bisfosfonaat gebruikt. [3] Dit fenomeen wordt in de VS de 'crisis in osteoporosis' genoemd (figuur 1), en omdat we ook in Nederland het probleem van onderdiagnostiek en de daaruit voortkomende onderbehandeling (her)kennen, is dit mede de aanleiding geweest voor het organiseren van een rondetafelbijeenkomst over Nederlandse osteoporosezorg. Hieronder geven wij een verslag van de bijeenkomst met enkele aanbevelingen voor het verbeteren van de osteoporosezorg in Nederland.

D. van den Elshout-den Uijl, aios reumatologie, afdeling Reumatologie & Klinische Immunologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht

Prof. dr. J.R.B.J. Brouwers, afdeling Farmacotherapie, -Epidemiologie en -Economie, Rijksuniversiteit Groningen

Prof. dr. J.P.W. van den Bergh, afdeling Interne Geneeskunde, VieCuri, Medisch Centrum voor Noord-Limburg, Venlo; afdeling Interne Geneeskunde Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

Dr. H.J.J. Verhaar, afdeling Klinische Geriatrie/Ouderen Geneeskunde, Universitair Medisch Centrum Utrecht

Dr. E.A.P.M. Romme, afdeling Longziekten, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven

P. van den Berg, afdeling Orthopedie en Chirurgie, Reinier de Graaf Gasthuis, Delft

Prof. dr. W.F. Lems, afdeling Reumatologie, Amsterdam Rheumatology and Immunology Center, VU medisch centrum, Amsterdam

OVERZICHT VAN HET PROBLEEM

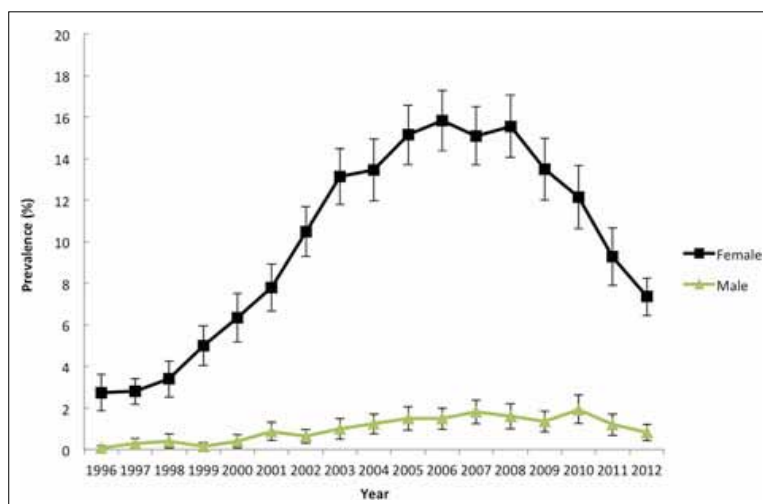
Op basis van in 2013 gepubliceerde Zweedse prevalentiecijfers van osteoporose vertaald naar de demografische opbouw in Nederland wordt de prevalentie van osteoporose, gedefinieerd als een T-score $\leq -2,5$ in de femurhals, in Nederland op dit moment, bij patiënten van 50 jaar of ouder, geschat op circa 900.000. [4] Dit betekent dat 1 op de 5 vrouwen en 1 op de 16 mannen van 50 jaar of ouder osteoporose heeft. Op basis van een recente studie waarin het aantal in 2010 gefactureerde DBC-codes betreffende een fractuur is bestudeerd, blijken er jaarlijks 120.000 patiënten van 50 jaar of ouder een osteoporotische fractuur op te lopen (figuur 2). [5] Dit is een forse toename ten opzichte van eerdere incidentiecijfers, immers eerder werd vaak aangenomen dat jaarlijks 80.000 Nederlanders van 50 jaar en ouder een fractuur opliepen. Van de patiënten ouder dan 50 jaar met een fractuur heeft 1 op de 3 vrouwen osteoporose en 1 op de 5 mannen osteoporose, wederom gedefinieerd als een T-score $\leq -2,5$ in de femurhals. [5] Opvallend is dus dat de meeste patiënten met een incidentie fractuur geen osteoporose hebben, maar veelal een normale botdichtheid of osteopenie, de zogenaamde osteoporoseparadox. Het fractuurrisico wat een gevolg is van een verminderde botsterkte is dus niet altijd direct gecorreleerd aan de botmineraaldichtheid: andere factoren, zoals het valrisico, maar ook bijvoorbeeld het gebruik van glucocorticoiden, waarbij de fractuurdrempel verlaagd is, kunnen ook een rol spelen.

De consequenties van osteoporose hangen sterk samen met de gevolgen van de verschillende osteoporotische fracturen. Het absolute risico

voor een nieuwe niet-wervelfractuur, bij patiënten van 50 jaar en ouder met een eerste osteoporotische fractuur, is 17,6%. [6] Dit risico is met name in het eerste jaar het hoogst (e.g. 6,4%). Bovendien is een fractuur geassocieerd met een mortaliteit van 32% in de eerste 5 jaar, met het hoogste risico van 12,2% in het eerste jaar na de fractuur. [6] Naast individuele gevolgen hebben fracturen ook maatschappelijk gezien grote consequenties. Osteoporotische fracturen brengen medische kosten met zich mee, bestaande uit zowel directe kosten zoals SEH-bezoek, ziekenhuisopname, operatief ingrijpen en medicatie die goed zijn voor jaarlijks 200 miljoen euro [5], als indirecte kosten zoals uitval van betaalde werkzaamheden, verminderde productiviteit en paramedische behandeling die variëren van 2.500 tot 12.500 euro per persoon per jaar. [7]

ONDERDIAGNOSTIEK

In de CBO-consensus van 2011 zijn aanbevelingen gemaakt voor een gestandaardiseerd screeningsprogramma om fractuurpatiënten systematisch te onderzoeken op de aanwezigheid van klinische risicofactoren, waaronder een verhoogd valrisico, osteoporose (= lage BMD) en wervelfracturen, alsmede laboratoriumonderzoek om onderliggend metabole aandoeningen op te sporen, veelal vormgegeven in een fractuur- en osteoporosepolikliniek (ook wel Fracture Liaison Services (FLS) genoemd). In vrijwel alle



Figuur 1. Crisis in osteoporosis.

Prevalentie van bisfosfonaatgebruik bij vrouwen en mannen van 55 jaar en ouder van 1996-2012. Referentie Jha et al, *J Bone Mineral Res* 2015;30(12):2179-87.

Nederlandse perifere ziekenhuizen zijn op dit moment gespecialiseerde fractuur en osteoporose poliklinieken. [8] De ontwikkeling van deze FLS heeft geresulteerd in betere casefinding. Er blijft desondanks nog steeds sprake van onderdiagnostiek. Op basis van een recente enquête onder 90 perifere ziekenhuizen, blijkt dat slechts 40% van alle patiënten van 50 jaar en ouder met een incidentele fractuur daadwerkelijk naar deze gespecialiseerde polikliniek komt voor osteoporo-

	Fracture type	All fractures	Osteoporosis-related fractures (absolute)	Osteoporosis-related fractures (/100,000)
Male	Spine	2285	761	27
	Hip	5219	1915	69
	Upper extremity	9924	1737	62
	Wrist/distal forearm	5227	810	29
	Lower extremity	8461	1506	54
	Other	3094	507	18
	Total	34,210	7236	260
Female	Spine	4459	2354	76
	Hip	12,543	6974	226
	Upper extremity	20,742	7052	228
	Wrist/distal forearm	22,120	7764	251
	Lower extremity	20,094	5164	167
	Other	5251	2121	69
	Total	85,209	31,429	1018
Male and Female	Spine	6744	3115	53
	Hip	17,762	8889	151
	Upper extremity	30,666	8789	150
	Wrist/distal forearm	27,347	8574	146
	Lower extremity	28,555	6670	114
	Other	8345	2629	45
	Total	119,419	38,666	659

Figuur 2. Incidentiefracturen in 2010 in Nederland.

Referentie Lotters FJ et al. *Calcif Tissue Int* 2016; 98(3):235-43.

sescreening. Van deze patiënten krijgt vervolgens slechts 81% een DEXA-scan en wordt slechts 73% gescreend op prevalentie wervelfracturen middels een VFA (vertebral fracture assessment). [8]

ONDERBEHANDELING

Het doel van de osteoporosebehandeling is om het risico op toekomstige osteoporotische fracturen te verminderen bij patiënten met een hoog risico op een eerste of volgende fractuur. [9] Zoals bekend wordt adequate behandeling in de dagelijkse praktijk bemoeilijkt door de grote mate van therapieontrouw voor orale bisfosfonaten. Een minimale compliance van 80% wordt noodzakelijk geacht om daadwerkelijk het risico op een fractuur te reduceren. [10] Eerder (Nederlands) onderzoek toonde aan dat 30% van de patiënten binnen 3 maanden stopt en dat na een jaar zelfs meer dan de helft van de patiënten (57%) is gestopt. [11] De gastro-intestinale bijwerkingen zijn daar grotendeels debet aan. Naast dat bisfosfonaten systemisch gastro-intestinale bijwerkingen kunnen geven (zich uitend als misselijkheid), is het vooral de lokale irritatie op de slijmvliezen door orale bisfosfonaten die de meeste gastro-intestinale intolerantie veroorzaakt. Hierbij speelt de noodzaak van het innemen van de tabletten met een groot glas water (200 ml) een rol, wat noodzakelijk is voor de desintegratie van de tabletten. Dit moet tijdig en volledig verlopen, zodat het bisfosfonaat volledig kan oplossen. De kans op slijmvliesirritatie neemt toe als er sprake is van verminderde motiliteit van oesofagus en maag, zoals bij gastroparese of bij motiliteitsvertragende medicatie als anticholinergica of geneesmiddelen met een anticholinerge bijwerking. [12] Opvallend is dat generieke middelen, die in de praktijk het meeste worden voorgeschreven, meer gastro-intestinale bijwerkingen blijken te geven dan het originele middel, zoals uitgezocht in een Nederlands uitgevoerde, dubbelblinde cross-overstudie. [13] (figuur 3) Patiënten met een recente fractuur zijn meer therapietrouw voor orale bisfosfonaten dan een vergelijkbare groep patiënten zonder incidentele fractuur [14], terwijl de therapietrouw met name slecht is bij de oudere patiënt (75 jaar of ouder), en bij de patiënt die eerder al niet therapietrouw bleek voor een bisfosfonaat-tablet. Verder zijn er ervaringen dat angst voor bijwerkingen, ingegeven door signalen vanuit de omgeving van de patiënt of nieuws in de media over osteonecrose van de kaak en atypische femurfracturen, een grote rol speelt in therapietrouw (figuur 4).

Het is algemeen bekend dat reumatoïde artritis en andere reumatische systeemziekten een

onafhankelijke risicofactor zijn voor osteoporose en fracturen. Voor andere aandoeningen, zoals COPD, is dit minder bekend. Bij COPD blijkt de gemiddelde prevalentie van osteoporose 35% (variërend van 9 tot 69%) te zijn en blijkt 35 tot 40% van de patiënten één of meerdere prevalentie wervelfracturen te hebben. [15,16] Een groot cross-sectioneel onderzoek bij 255 COPD-patiënten toont dat slechts 20% van de patiënten met osteoporose (gedefinieerd als een T-score $\leq -2,5$ en/of wervelfractuur) antiosteoporosemedicatie gebruikt. [17] Het risico op osteoporose en fracturen kan bij COPD-patiënten om verschillende redenen verhoogd zijn: roken, lichamelijke inactiviteit, lage BMI en een hogere cumulatieve dosis corticosteroiden (meestal per inhalatie) vallen daaronder. [15,16,18] Ter verbetering van de fractuurpreventie bij COPD-patiënten werd in 2015 een 5-stappenplan geïntroduceerd. [19]

NIEUWE INZICHTEN THERAPIE

Calcium- en vitamine D-suppletie zijn een belangrijk onderdeel van de osteoporosebehandeling, maar ongeveer 10 jaar geleden is onrust ontstaan omdat inname van calciumtabletten in relatie werd gebracht met een verhoogd risico op een cardiovasculaire gebeurtenis. [20] Twee

<ul style="list-style-type: none"> • Gastro-intestinale bijwerkingen meest genoemde oorzaak intolerantie orale bisfosfonaten
<ul style="list-style-type: none"> • Gastro-intestinale bijwerkingen meest opgegeven reden om te stoppen met orale bisfosfonaten
<ul style="list-style-type: none"> • Meer bijwerkingen bij generieke middelen
<ul style="list-style-type: none"> • In Nederland is 80% van de voorgeschreven orale bisfosfonaten een generiek middel
<ul style="list-style-type: none"> • Grote heterogeniteit in desintegratie van bisfosfonaat tablet
<ul style="list-style-type: none"> • Te snelle desintegratie van het tablet kan de kans op slijmvliesirritatie vergroten

Figuur 3. Oorzaken non-adherence orale bisfosfonaattabletten.

WHY IS FRACTURE PREVENTION SUBOPTIMAL?

- Fear of severe side effects
- Lack of education in professionals and in the lay public
- Lack of engagement: osteoporosis is a low medical priority
- Which professionals are in the driving position?
- Inadequate access to diagnostics such as DXA and VFA
- The treatment gap
- Low adherence and compliance to anti-osteoporotic drugs
- Generic drugs, nocebo-effect
- Lack of focus on muscle strength and fall prevention

Figuur 4.

studies, gepresenteerd als poster op de ASBMR 2016, laten zien dat inname van calcium- en vitamine D-suppletie geen verhoogd risico geeft op cardiovasculaire events. Het betreft een meta-analyse van 11 RCT's, met een relatief risico van 1,09 (95% CI: 0,69-1,88) op een cardiovasculaire gebeurtenis [21], en een Engelse population-based-studie van ruim 30.000 patiënten met calcium- en/of vitamine D-suppletie met een HR van 1,06 (95% CI: 0,85-1,31) in vrouwen en 1,02 (95% CI: 0,80-1,30) in mannen. [22]

Een potentieel nieuw middel is romosozumab, een monoklonaal antilichaam tegen sclerostine. In postmenopauzale vrouwen met osteoporose (e.g. T-score < -2,5 in de heup) gaf dit middel na een jaar een significante risicoreductie van 73% op wervelfracturen vergeleken met placebo. [23] Er zijn geen significante verbeteringen gevonden ten opzichte van placebo voor klinische niet-wervelfracturen; dit is waarschijnlijk te wijten aan de in totaliteit lage aantallen van fracturen in de subpopulatiepatiënten uit Zuid-Amerika.

Een terugkerende vraag is wat te doen na 5 jaar therapie met een bisfosfonaat. Het advies blijft om de noodzaak van voorzetting te evalueren, conform de CBO-richtlijn. Hierbij kan rekening gehouden worden met de halfwaardetijd van het gegeven medicament, waarbij risedroninezuur een kortere halfwaardetijd heeft dan alendroninezuur of zoledroninezuur. [24]

Een opvallend nieuw inzicht betreft het verhoogde risico op multiple nieuwe wervelfracturen na het staken van denosumab. De resultaten van de Freedom Extension Trial, gepresenteerd op de ASBMR 2016, tonen dat het risico op wervelfracturen op korte termijn na het staken weer vergelijkbaar wordt met de placebogroep (12,1 per 100 patiëntjaren versus 14,4 per 100 patiëntjaren), maar opvallend is dat het risico op multiple wervelfracturen zelfs verhoogd is ten opzichte van placebo (79% versus 42%). [25] Dit verschijnsel treedt vooral op bij patiënten met prevalentie wervelfracturen. Deze data bevestigen de incidentele observaties van een verhoogd risico op wervelfracturen na het staken van denosumab, die eerder gepubliceerd zijn in case-reports. [26,27] Dit nieuwe inzicht zal ertoe leiden dat na het staken van denosumab overwogen moet worden een botresorptieremmer te starten, of dat de behandeling moet worden voortgezet. In ieder geval is na stoppen van denosumab alertheid op multipel wervelfracturen geboden, maar ook behoren patiënten die starten met deze therapie hierover vooraf geïnformeerd te worden.

DISCUSSIE

Hoe kan de osteoporosezorg verbeterd worden? Amsterdams onderzoek laat zien dat het bij 38% vooral desinteresse of onwetendheid is waarom een persoon van 50 jaar en ouder met een incidentele fractuur niet naar de fractuur- en osteoporosepoliklinieken komt voor screening, 12% is fysiek niet in staat naar de polikliniek te komen, maar ook een redelijk aantal van de patiënten (16%) heeft al een osteoporosescreening of behandeling ontvangen. [28]

Ter verbetering van de therapietrouw zijn een aantal opties te overwegen. Ten eerste is de verdraagbaarheid van de medicatie van groot belang. Meerdere pogingen zijn ondernomen om dit te verbeteren. Ten tweede bleek een wekelijkse inname van orale bisfosfonaten minder gastro-intestinale bijwerkingen te geven dan een dagelijkse inname, dit is sindsdien de aanbevolen frequentie van inname. Ten derde zou een vloeibare vorm potentieel diverse voordelen hebben boven een tablet. [29] Van de in 2013 ontwikkelde alendroninezuurdrank (Bonasol) is aangetoond dat de gastro-intestinale doorlooptijd, ongeacht een liggende of staande houding, sneller is en minder variabel dan die van alendronaat als tablet. [30] De zeldzame maar ernstige 'piloesofagitis' kan met een drank niet optreden. Door de kortere contacttijd met het slijmvlies is de kans op lokale irritatie van het slijmvlies gering. Dit maakt dat de patiënt na inname niet ten minste 30 minuten rechtop hoeft te blijven zitten of staan. Dit gemak bij de inname heeft een positieve invloed op de therapietrouw, zoals recent aangetoond (therapietrouw na 1 jaar 83% voor de vloeibare vorm versus 67% voor de tablet). [31,32] Experts als prof. Brandi en prof. Black concluderen: 'vloeibaar alendronaat kan dan een therapeutisch optie zijn, omdat het potentieel tot minder gastro-intestinale bijwerkingen leidt en ook tot betere therapietrouw'. [29] Op basis van farmacokinetiek lijkt deze vloeibare vorm met name geschikt voor patiënten met een gastroparese; hierbij valt te denken aan patiënten met diabetes mellitus (DM), of M. Parkinson, of bij motiliteitsvertragende medicatie zoals anticholinergica of geneesmiddelen met een anticholinerge bijwerking, die voorgeschreven worden bij patiënten met hart-en vaatziekten, COPD, depressie of urge-incontinentie.

Eveneens is voor met name de oudere patiënt een bisfosfonaat als drank een geschikte optie om gebruiksgemak te vergroten, aangezien oudere patiënten vaker last hebben van slikklachten en verminderde maagmotiliteit en de vloeibare vorm met name bij ouderen minder variabiliteit gaf

in doorlooptijd. [29] De jaarlijkse kosten van de drank is vergelijkbaar met het intraveneuze middel (Aclasta), maar bij het infuus moeten nog de toedieningskosten, veelal in de tweede lijn, erbij worden opgeteld. [33] De kostprijs van denosumab is hoger dan van alendronaatdrank, die van teriparatide is veel hoger.

Het is aan te bevelen om middels shared decision making de therapietrouw te bevorderen, oftewel met de patiënt de behandelindicatie, effectiviteit en mogelijke bijwerkingen te bespreken, als ook de mogelijkheden in toedieningsvorm te overleggen. Wanneer patiënten meebeslissen over hun behandelplan en zij medeverantwoordelijkheid zijn voor het beleid, is de kans groter dat ze zich hieraan zullen houden, zoals de patiënt die aangeeft een voorkeur te hebben voor een vloeibare toedieningsvorm vanwege problemen met het innemen van tabletten in het algemeen. Immers, het mee laten wegen van de patiëntenvoorkeur heeft een positief effect op therapietrouw. Het is essentieel dat de patiënt de ruimte krijgt om zijn/haar angst te benoemen, zodat deze angst in de spreekkamer meegenomen en adequaat geadresseerd kan worden.

Een gespecialiseerde osteoporoseverpleegkundige kan een positieve rol spelen in het verbeteren van de therapietrouw door laagdrempelige begeleiding en shared decision making. De Nederlandse osteoporoseverpleegkundigen zijn in de landelijke beroepsgroep VF&O georganiseerd. Deze organiseert 2x per jaar kwalitatief hoogwaardige nascholingen, waarin alle aspecten van osteoporosezorg vanuit medisch, organisatorisch en verpleegkundig perspectief aan bod komen. Tevens zijn de osteoporoseverpleegkundigen natuurlijk welkom bij onafhankelijke en ook multidisciplinaire nascholingen zoals de IWO en de Osteoporoseles.

CONCLUSIE

In de afgelopen 5 jaar is gebleken dat het aantal patiënten met osteoporose en fracturen wereldwijd, en ook in Nederland, sterk is toegenomen. De introductie van fractuur- en osteoporosepoliklinieken is een stap in de goede richting, maar onderdiagnose en onderbehandeling lijkt de laatste jaren weer toe te nemen! Ook wordt de rol van de huisarts belangrijker, bijvoorbeeld bij de patiënten die na initiële diagnostiek en behandeling in de fractuur- en osteoporosepolikliniek worden terugverwezen naar de eerste lijn, voor het voortzetten van de, in principe 5-jaardurende, antiosteoporosebehandeling.

Gebleken is dat de therapietrouw bij de subgroep van patiënten die wel start met bisfosfonaat-tabletten problematisch is, onder andere vanwege

de gastro-intestinale bijwerkingen. Vloeibaar alendronaat kan dan een therapeutisch optie zijn, omdat het potentieel tot minder gastro-intestinale bijwerkingen leidt en ook tot betere therapietrouw. Dit kan vooral van belang zijn bij ouderen, vooral als er slikstoornissen zijn, of een mogelijke gastroparese, zoals bij DM of M. Parkinson, of gebruik van anticholinergica danwel geneesmiddelen met een anticholinerge bijwerking. Deze overwegingen kunnen aan bod komen in het gesprek van de arts of osteoporoseverpleegkundige met de patiënt bij de start van een 5-jarige behandeling met een bisfosfonaat, maar ook in een latere fase van de behandeling, als de tabletten niet goed verdragen worden, en alendronaatdrank een alternatief kan zijn.

DANKWOORD

Schola Medica heeft het initiatief genomen voor een rondetafelbijeenkomst. Deze expert opinion paper is het resultaat van deze bijeenkomst.

REFERENTIES

1. CBO Richtlijn osteoporose en fractuurpreventie, 3e herziening (2011). Verkregen op 29 april, 2017 van <https://www.nvr.nl/wp-content/uploads/2014/11/CBO-richtlijn-osteoporose-en-fractuurpreventie-2011.pdf>
2. NHG-Standaard Fractuurpreventie (2012). Verkregen op 29 april, 2017 van <https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/fractuurpreventie>
3. Jha S, Wang Z, Laucis N, Bhattacharyya T. Trends in Media Reports, Oral Bisphosphonate Prescriptions, and Hip Fractures 1996-2012: An Ecological Analysis. *J Bone Miner Res* 2015; 30(12):2179-87.
4. Svedbom A, Hernlund E, Ivergard M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos* 2013; 8:137.
5. Lotters FJ, Bergh JP van den, Vries F de, Rutten-van Molken MP. Current and Future Incidence and Costs of Osteoporosis-Related Fractures in The Netherlands: Combining Claims Data with BMD Measurements. *Calcif Tissue Int* 2016; 98(3):235-43.
6. Huntjens KM, Kosar S, Geel TA van, Geusens PP, Willems P, Kessels A, et al. Risk of subsequent fracture and mortality within 5 years after a non-vertebral fracture. *Osteoporos Int* 2010; 21(12):2075-82.
7. Eekman DA, Wee MM ter, Coupe VM, Erisek-Demirtas S, Kramer MH, Lems WF. Indirect costs account for half of the total costs of an osteoporotic fracture: a prospective evaluation. *Osteoporos Int* 2014; 25(1):195-204.

8. Berg P van den, Schweitzer DH, Haard PM van, Bergh JP van den, Geusens PP. Meeting international standards of secondary fracture prevention: a survey on Fracture Liaison Services in the Netherlands. *Osteoporos Int* 2015;26(9):2257-63.
9. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet* 2006;367(9527):2010-18.
10. Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, Barr CE, Arvesen JN, Abbott TA, Silverman S. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc* 2006;81(8):1013-22.
11. Netelenbos JC, Geusens PP, Ypma G, Buijs SJ. Adherence and profile of non-persistence in patients treated for osteoporosis—a large-scale, long-term retrospective study in The Netherlands. *Osteoporos Int* 2011; 22(5):1537-46.
12. Ezra A, Golomb G. Administration routes and delivery systems of bisphosphonates for the treatment of bone resorption. *Adv Drug Deliv Rev* 2000;42(3):175-95.
13. Bergh JPW van den, Bouts ME, Veer E van der, Velde RY van der, Janssen MJW, Geusens PP, et al. Comparing tolerability and efficacy of generic versus brand alendronate: a randomized clinical study in postmenopausal women with a recent fracture. *PLoS One* 2013;8(10):e78153.
14. Klop C, Welsing PM, Elders PJ, Overbeek JA, Souverein PC, Burden AM, et al. Long-term persistence with anti-osteoporosis drugs after fracture. *Osteoporos Int* 2015;26(6):1831-40.
15. Nuti R, Siviero P, Maggi S, Guglielmi G, Caffarelli C, Crepaldi G, et al. Vertebral fractures in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the EOLO Study. *Osteoporos Int* 2009;20(6):989-98.

De overige referenties zijn op te vragen bij de corresponderend auteur.

CORRESPONDENTIE

Drs. D. van den Elshout-den Uijl,
aios reumatologie
UMC Utrecht, afdeling Reumatologie &
Klinische Immunologie, Utrecht
Tel.: 088-7555555
E-mail: d.denuijl@umcutrecht.nl

Verkorte productinformatie ADENURIC® (febuxostat) 80 en 120 mg filmomhulde tabletten Samenstelling: elke tablet bevat 80 resp. 120 mg febuxostat en 76,5 resp. 114,75 mg lactosemonohydraat. **Therapeutische indicaties.** 80 en 120 mg ADENURIC: behandeling van chronische hyperurikemie bij aandoeningen waarbij uraatzetting al is opgetreden (inclusief een ziektegeschiedenis met, of aanwezigheid van, jichtknobbels en/of jicht). 120 mg ADENURIC: preventie en behandeling van hyperurikemie bij patiënten die chemotherapie ondergaan voor hematologische maligne aandoeningen met een middelmatig tot hoog risico op tumorlysisyndroom. ADENURIC is geïndiceerd bij volwassenen. De veiligheid en werkzaamheid van ADENURIC bij kinderen onder de 18 jaar is niet vastgesteld. **Dosering bij jicht:** de aanbevolen orale dosis is eenmaal daags 80 mg, met of zonder voedsel. Als de serumurinezuurwaarde na 2 tot 4 weken > 357 µmol/l is, kan toediening van eenmaal daags 120 mg worden overwogen. Het therapeutische doel is de serumurinezuurwaarde te verlagen naar en te handhaven op < 357 µmol/l. Het verdient aanbeveling gedurende minimaal zes maanden een profylactische behandeling tegen jichtaanvallen te geven. **Dosering bij tumorlysisyndroom:** de aanbevolen orale dosis is eenmaal daags 120 mg, met of zonder voedsel. ADENURIC moet twee dagen voor het begin van de cytotoxische behandeling gestart worden en voortgezet worden gedurende minimaal 7 dagen; de behandeling mag verlengd worden tot 9 dagen afhankelijk van de duur van de chemotherapie naargelang het klinisch oordeel. **Dosering bij nierfunctiestoornissen:** een dosis aanpassing is niet nodig bij patiënten met een lichte of matig ernstige nierfunctiestoornis. Bij een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min) zijn de werkzaamheid en veiligheid niet volledig geëvalueerd. **Dosering bij leverfunctiestoornissen:** bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) zijn de veiligheid en werkzaamheid van febuxostat niet onderzocht. In geval van chronische hyperurikemie: de aanbevolen dosering bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis is 80 mg. In geval van tumorlysisyndroom: in het onderzoek werden proefpersonen met een ernstige leverfunctiestoornis uitgesloten van deelname. Er was geen aanpassing van de dosering nodig bij deelnemende patiënten op basis van de leverfunctie. Contra-indicaties: overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** Behandeling met febuxostat wordt niet aanbevolen bij patiënten met ischemische hartziekte of decompensatores. Lichte afwijkingen in de leverfunctie zijn waargenomen bij patiënten die met febuxostat werden behandeld. Een leverfunctietest wordt aanbevolen voorafgaand aan de therapie en daarna periodiek. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik bij patiënten met een veranderende schildklierfunctie. Patiënten met galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucosegalactosemalabsorptie mogen febuxostat niet gebruiken. En voor patiënten met in sterke mate verhoogde snelheid van urinezuurvorming wordt febuxostat niet aanbevolen. Gelijktijdig gebruik van febuxostat en mercaptopurine/azathioprine wordt niet aanbevolen. Wanneer combinatie niet kan worden vermeden, dienen patiënten nauwlettend te worden opgevolgd en wordt een verlaging van de mercaptopurine/azathioprine dosering aanbevolen. Gebruik van febuxostat bij ontvangers van een orgaantransplantatie wordt niet aanbevolen. Postmarketing zijn zeldzame meldingen van ernstige allergische/overgevoelighedsreacties (inclusief levensbedreigend Stevens-johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse en acute anafylactische reactie/shock-variant), in sommige gevallen geassocieerd met koorts, hematologische afwijkingen, nier- of leveraantasting. Tijdens de zwangerschap en het geven van borstvoeding dient febuxostat niet te worden gebruikt. In geval van chronische hyperurikemie: behandeling met febuxostat mag pas worden begonnen als een acute jichtaanval volledig voorbij is. Bij aanvang van de behandeling wordt gedurende minimaal zes maanden profylactische behandeling met een NSAID of colchicine tegen jichtaanvallen aanbevolen. Indien tijdens de behandeling met febuxostat een jichtaanval optreedt, dient de behandeling niet te worden gestaakt. In geval van tumorlysisyndroom: de werkzaamheid en veiligheid van febuxostat is niet vastgesteld bij patiënten met acuut ernstig tumorlysisyndroom. **Bijwerkingen:** de vaakst gemelde bijwerkingen in klinisch onderzoek met 4.072 personen met jicht (hyperurikemie, behandeld met een dosis van 10 mg tot 300 mg) en postmarketing zijn jichtaanvallen, leverfunctiestoornissen, diarree, nausea, hoofdpijn, rash en oedemen. Deze bijwerkingen waren meestal licht tot matig ernstig. Zeldzame ernstige overgevoelighedsreacties op febuxostat, sommige geassocieerd met systemische symptomen, kwamen voor in de postmarketingervaring. De studie naar preventie van tumorlysisyndroom bracht geen specifieke problemen omtrent de veiligheid naar voren naast de eerdere ervaring met ADENURIC bij jicht, met uitzondering van enkele soms voorkomende bijwerkingen (zie rubriek Tumorlysisyndroom van sectie 4.8 in de Samenvatting van de Productkenmerken (SPC). Zie voor een volledig overzicht van de bijwerkingen rubriek 4.8 van de SPC. Verpakking: 28 tabletten in blisterverpakking. Registratienummer: EU/1/08/447/001 (80 mg), EU/1/08/447/003 (120 mg). Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op <http://www.ema.europa.eu>. Afleverstatus: UR. Datering SPC: 01/2017 (80 mg) en 01/2017 (120 mg). Voor prijzen zie Z-index. **Raadpleeg de volledige SPC alvorens ADENURIC voor te schrijven.** (28/02/2017) Lokale vertegenwoordiger: Menarini Farma Nederland – De Haak 8 – 5555 XK VALKENSWAARD. Telefoon: 040-20 82 000 – E-mail: informatie@menarini.nl.

Referenties:

- Sactie 'Licht' in Farmacotherapeutisch Kompas, www.farmacotherapeutischkompas.nl. Febuxostat wordt goed verdragen en er treden slechts zelden ernstige bijwerkingen op. In gevallen waar allouppin niet kan worden toegepast vanwege onvoldoende effectiviteit, contra-indicaties of overgevoelighedsreacties, is febuxostat een beter alternatief dan benzomaron, vanwege een gunstiger bijwerkingenprofiel. Benaderd op 04/04/2017.
- Staatscourant jaargang 2015, nummer 1519 (22 januari 2015). Zie: <https://officiëlebekekeningen.nl/scrt-2015-1519.html>.
- GVS-rapport 14/24 febuxostat (Adenuric®). Zorginstituut Nederland 2014. 27 oktober 2014. www.zorginstituutnederland.nl/zoeken?query=febuxostat.

Verkorte productinformatie Orenzia® 125 mg oplossing voor injectie (s.c.) en Orenzia® 250 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie (i.v.). Samenstelling: Orenzia® 125 mg: Elke voorgevulde spuit of pen (Clickject) bevat 125 mg abatacept in één ml. Orenzia® 250 mg: Elke injectieflacon bevat 250 mg abatacept. Elke ml bevat na bereiding van het concentraat 25 mg abatacept. **Indicaties:** Orenzia® 125 mg en 250 mg: Orenzia® in combinatie met methotrexaat is geïndiceerd voor: • de behandeling van matig ernstige tot ernstige reumatoïde artritis (RA) bij volwassen patiënten met onvoldoende respons op eerdere therapie met één of meer Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARD's) inclusief methotrexaat (MTX) of een tumornecrosefactor (TNF)-alfa-remmer; • de behandeling van hoog actieve en progressieve ziekte bij volwassen patiënten met RA die niet eerder behandeld zijn met methotrexaat. Een reductie in de progressie van gewrichtsschade en verbetering van fysieke functies zijn aangetoond tijdens gecombineerd gebruik van abatacept en methotrexaat. Orenzia® 250 mg: Orenzia® in combinatie met methotrexaat is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige actieve polyarticulaire juveniele idiopathische artritis (JIA) bij jonge patiënten van 6 jaar en ouder met een ontoereikende respons op andere DMARD's inclusief ten minste één TNF-remmer. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. Ernstige en onbeheersbare infecties zoals sepsis en opportunistische infecties. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** • Abatacept wordt afgeraden voor gebruik in combinatie met TNF-remmers. Bij het overzetten van TNF-remmers naar Orenzia® dienen patiënten te worden gecontroleerd op tekenen van infectie. • Speciale voorzorgsmaatregelen dienen te worden genomen bij patiënten die een allergische voorgeschiedenis hebben op abatacept of één van de hulpstoffen. Indien ernstige allergische of anafylactische reactie optreedt dient het gebruik van Orenzia® onmiddellijk en permanent te worden gestaakt en dient een passende behandeling te worden ingesteld. • Gelijktijdig gebruik van Orenzia® en biologische immunosuppressieve of immunomodulerende middelen kan het effect van Orenzia® op het immuunsysteem versterken. Er is onvoldoende bewijs om de veiligheid en werkzaamheid van Orenzia® in combinatie met anakinra of rituximab te beoordelen. • Behandeling met Orenzia® dient niet te worden gestart bij patiënten met actieve infecties voordat deze onder controle zijn. Artsen dienen voorzichtigheid te betrachten bij het gebruik van Orenzia® bij patiënten met een voorgeschiedenis van recidiverende infecties of onderliggende aandoeningen die hen vatbaar kunnen maken voor infecties. • Patiënten dienen te worden gecontroleerd op latente tuberculose en virale hepatitis voorafgaand aan een behandeling met Orenzia®. • Er tijdens het gebruik van Orenzia® neurologische symptomen optreden die duiden op progressieve multifocale leukencefalopathie, dient de behandeling met Orenzia® onmiddellijk te worden gestaakt en dienen de daarvoor bestemde diagnostische maatregelen te worden genomen. • Regelmatige controle van de huid is aangeraden voor alle patiënten, in het bijzonder voor diegenen met risicofactoren voor huidkanker, omdat er meldingen geweest zijn van niet-melanome huidkankers bij patiënten die Orenzia® kregen. • Patiënten die behandeld worden met Orenzia® kunnen gelijktijdig vaccinaties toegediend krijgen, maar geen levende vaccins. Levende vaccins dienen niet gelijktijdig te worden gegeven met Orenzia® of binnen 3 maanden na staken van de therapie. Abatacept zou de werkzaamheid van de immuunrespons kunnen verminderen, maar het vermogen om een klinisch significante of positieve immuunreactie te ontwikkelen werd niet significant afgeremd. • Bij de behandeling met Orenzia® 250 mg (i.v.) dienen patiënten, waarbij de bloedglucosewaarde bepaald dient te worden, geadviseerd te worden bepalingmethoden te kiezen die niet reageren met maltose. • Vruchtbare vrouwen dienen passende anticonceptie maatregelen te nemen en vrouwen dienen geen borstvoeding te geven gedurende de behandeling met Orenzia® tot en met 14 weken na toediening van de laatste dosering abatacept. **Bijwerkingen:** Orenzia® 125 mg en 250 mg: De volgende bijwerkingen zijn vaak of zeer vaak gemeld in placebo-gecontroleerde onderzoeken: Bovenste luchtweginfectie, infectie van de onderste luchtwegen, urineweginfectie, herpes infecties (waaronder herpes simplex, orale herpes en herpes zoster), rhinitis, pneumonie, influenza, leukopenie, hoofdpijn, duizeligheid, paresthesiën, conjunctivitis, hypertensie, blozen, verhoogde bloeddruk, hoest, buikpijn, diarree, misselijkheid, dyspepsie, mondulceratie, afteuze stomatitis, braken, leverfunctietest abnormaal (waaronder verhoogde transaminases), uitslag (inclusief dermatitis), alopecia, pruritus, pijn in de extremiteiten, vermoeidheid, asthenie. Orenzia® 125 mg: reacties op de injectieplaats. Orenzia® 125 mg en 250 mg: Ernstige infecties gemeld bij patiënten die behandeld werden met abatacept zijn de volgende: pneumonie, cellulitis, lokale infectie, urineweginfectie, bronchitis, diverticulitis, acute pyelonefritis, sepsis, absces, bacteriële artritis, bacteriëmie, bronchopneumonie, bronchopulmonaire aspergillose, infectieuze bursitis, cellulitis door stafylokokken, empyeem, gastro-intestinale infectie, hepatitis E, geïnfecteerd huidulcer, peridiverticulair absces, bacteriële pneumonie, haemophilus-pneumonie, influenza-pneumonie, sinusitis, streptokokkensepsis, tuberculose, urosepsis. Orenzia® 250 mg: Bijwerkingen bij JIA zijn vergelijkbaar in type en frequentie met deze bij volwassenen, met uitzondering van volgende vaak voorkomende bijwerkingen: infectie van de bovenste luchtwegen (waaronder sinusitis, nasofaryngitis en rhinitis), otitis (media en externa), hematurie, pyrexie. **Dosering:** Orenzia® 125 mg: De behandeling kan zowel met als zonder een intraveneuze oplaaddosis met Orenzia® 250 mg i.v. worden gestart. Orenzia® s.c. dient wekelijks in een dosis van 125 mg te worden toegediend door middel van subcutane injectie, onafhankelijk van het gewicht. Als een oedeemvrije intraveneuze infusie wordt gegeven om de behandeling te starten (i.v. oplaaddosis voorafgaand aan s.c. toediening), dient de eerste subcutane injectie van 125 mg abatacept te worden toegediend binnen een dag na de i.v. infusie, gevolgd door de wekelijkse 125 mg abatacept s.c. injecties Orenzia® 250 mg: Orenzia® wordt toegediend als i.v. infusie gedurende 30 minuten. Na de initiële dosering dient Orenzia® wederom toegediend te worden na 2 en 4 weken en daarna elke 4 weken. **Afleverstatus:** UR. Voor volledige productinformatie, zie de laatst goedgekeurde samenvattingen van de productkenmerken op de website van de EMA <http://www.ema.europa.eu>. Bristol-Myers Squibb B.V., Utrecht, versie augustus 2016 (SMPc augustus 2016) 427NL16PR1006-01

 Bristol-Myers Squibb
Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht

 ORENCIA®
(abatacept)