

## Indicatie

Behandeling en preventie van postmenopauzale osteoporose, osteoporose bij mannen en glucocorticosteroid-geïnduceerde osteoporose, ter voorkoming van wervel- en heupfracturen.(1,2)

## Standpunt Ephor en samenvatting

**Alendroninezuur** wordt door Ephor als mogelijk middel geadviseerd voor de behandeling en preventie van (postmenopauzale) osteoporose, wegens aangetoonde effectiviteit, gunstig bijwerkingenprofiel en een klein interactiepotentiaal bij ouderen.

**Dosering:** 10mg/dag of 70 mg/week. Dosisaanpassing bij ouderen is niet nodig bij een GFR van >30ml/min. Wegens onvoldoende ervaring wordt alendroninezuur niet geadviseerd bij patiënten met een verminderde nierfunctie (GFR<30ml/min).(1,2)

**Gebruiksgemak:** een tablet voor dagelijkse of wekelijkse inname. De tablet mag niet fijn gemalen worden. Ter voorkoming van beschadiging van de slokdarm wordt geadviseerd om tablet nuchter in te nemen met lichaam rechtop gedurende 30 minuten. Er is ook een drank beschikbaar.(1,2)

**Stoppen van de medicatie:** Het effect van alendroninezuur dient na 5 jaar geëvalueerd te worden door middel van een DEXA-scan. Daarnaast moet worden nagegaan of er klinische risicofactoren zijn. Indien geen osteoporose en geen nieuwe klinische risicofactoren dan kan er worden gestaakt met de behandeling. Behandeling continueren na 5 jaar kan zinvol zijn bij hoog risicopatiënten: T-score <-2,5 in de femurhals, optreden van nieuwe fracturen, glucocorticosteroiden gebruik >7,5mg/dag of andere ziekten en medicaties die een verhoogd fractuurrisico kunnen geven. Het wordt afgeraden om de behandeling te continueren na 5 jaar zonder herevaluatie.(3-7)

**Ervaring:** het aantal in RCT's bestudeerde oude patiënten is zeer groot (>18.000).

## Effectiviteit

### *Postmenopauzale osteoporose en osteoporose bij mannen*

Alendroninezuur (5-10mg/dag, n=2212, 67,6±6.2 jaar, gedurende 4 jaar) reduceerde significant het risico op klinische vertebrale fracturen bij postmenopauzale vrouwen vergeleken met placebo (n=2218, 67,7±6,1 jaar; HR: 0,64; [95% CI, 0,50-0,82]; Number Needed to Treat (NNT): 15.(8)

Alendroninezuur reduceerde (5-10mg/dag of 70 mg/week) in meerdere RCT's bij postmenopauzale vrouwen (gemiddelde leeftijd 70 jaar), gedurende 2-4 jaar, significant het risico op zowel vertebrale fracturen als non-vertebrale fracturen.(9-12)

Alendroninezuur gaf in een prospectieve observationele cohortstudie bij kwetsbare oudere vrouwen en mannen boven de 80 jaar met een eerdere fractuur (n=1961, 88% vrouw, gemiddelde leeftijd=85,7±3,9 jaar) vergeleken met ouderen die geen alendroninezuur gebruikten (n=7844, 88% vrouw, gemiddelde leeftijd 85,7±4,4 jaar) een 3-jaar absolute-risico reductie van 3,9% (NNT=26).(13)

Een observationele cohortstudie in de praktijk over een inclusie periode van 2 jaar bij postmenopauzale vrouwen liet een significant verschil zien in incidentie van heupfracturen en non-vertebrale fracturen tussen alendroninezuur (35-70mg/week, n=21.615, gemiddelde leeftijd=74,6 jaar) en risedroninezuur (35mg, n=12.215, gemiddelde leeftijd= 74,9 jaar). Na 1 jaar was de incidentie van niet-vertebrale fracturen in het risedronine cohort 2% en 2,3% in het alendronine cohort (RR 0,88; 95% CI 0,68-0,98; p=0,05) en van heupfracturen respectievelijk 0,4% en 0,6% (RR 0,68; 95% CI 0,37-0,87; p=0,05). Een beperking van deze studie is de vergelijkbaarheid van de cohorten.(14)

### ***Effect op botdichtheid***

Alendroninezuur (10mg/dag) geeft bij oudere kwetsbare vrouwen (gemiddelde leeftijd=78,5 jaar, n=327) met een botdichtheid lager dan een T-score van -2,0 een significante toename van de botdichtheid en een significante verlaging van biochemische markers vergeleken met placebo(P<0,001).(15)

Er zijn 6 placebogecontroleerde RCT's bij postmenopauzale vrouwen met gemiddelde leeftijd tussen de 65 en 74 jaar, die een significante toename laten zien van de botdichtheid voor alendroninezuur (5-10mg) in vergelijking met placebo (P<0,01). Tevens laat alendroninezuur (5-10mg) in meerdere RCT's een significant verlaging zien van biochemische markers (N-telopeptide in de urine en serum alkalische fosfatase) vergeleken met placebo (P<0,01).(8,10,11,16-18)

Er was geen significant verschil in de toename van de botdichtheid van de lumbale wervelkolom en het femur tussen verschillende orale doseringen en tussen de intraveneuze en orale behandeling met alendroninezuur.(19,20)

Het effect van alendroninezuur op de BMD in vergelijking met andere bisfosfonaten (ibandroninezuur, risedroninezuur en zoldedroninezuur) en denosumab wordt in de uitgebreide tekst besproken.(21-27)

### ***Glucocorticosteroid-geïnduceerde osteoporose (GIO)***

Alendroninezuur (geen dosering beschreven, n=16.890, gemiddelde leeftijd=72±9jaar) is in een retrospectieve cohortstudie vergeleken met patiënten die geen osteoporose behandeling kregen (n=16.890, gemiddelde leeftijd=72±9) bij patiënten die glucocorticosteroiden gebruikten en osteoporose hadden. De studie toonde aan dat bij alendroninezuur gebruikers de incidentie van non-vertebrale fracturen (16%, HR=0,84%; [95%CI 0,75-0,94]) en heupfracturen (34%, HR=0,66; [95% CI 0,55- 0,78]) lager was vergeleken met niet-gebruikers. Daarnaast toonde de studie aan dat de incidentie van vertebrale fracturen 0,3 gevallen/100 persoonsjaren was bij alendroninezuur-gebruikers en 0,4 gevallen/100 persoonsjaren bij niet-gebruikers (HR 0,80; 95%CI 0,59 -1,07).(28)

**Bijwerkingen:** de veiligheid en het voorkomen van bijwerkingen van alendroninezuur bij oudere patiënten zijn in meerdere placebogecontroleerde RCT's beschreven. Behandeling met alendroninezuur bij ouderen (5-10mg, gedurende 2-4 jaar) laat geen significante verschillen zien in het optreden van gastro-intestinale bijwerkingen en het

optreden van bijwerkingen die leiden tot stoppen van de behandeling vergeleken met placebo.(8,10,11,18)

Musculoskeletale (bot, spier of gewricht) pijn komt zeer vaak voor (>10%). Klachten van het maagdarmkanaal (o.a. dyspepsie, dysfagie, reflux, oesophagusulcus, obstipatie, diarree en misselijkheid), (draai)duizeligheid en asthenie komen ook vaak voor (1-10%). Daarnaast kan het gebruik ook ernstige bijwerkingen geven, namelijk osteonecrose van de kaak en atypische femurschaftfracturen (zelden 0,01-0,1%) en osteonecrose van de uitwendige gehoorhang (zeer zelden <0,01%).(1,2)

**Interactiepotentieel:** klein, er zijn <5 klinisch relevante interacties met geneesmiddelen-(groepen).(1,2)

**Farmacokinetiek:** alendroninezuur wordt niet gemetaboliseerd. De eliminatie is voor 50% via de nieren en de rest wordt opgeslagen in het botweefsel. Wegens skeletopslag wordt de eliminatiehalfwaardetijd geschat op 10 jaar bij een normale nierfunctie. Er zijn verder geen studiegegevens beschikbaar over de farmacokinetiek bij ouderen.(1,2)

## **Uitgebreide tekst**

### **Dosis**

De aanbevolen dosering is eenmaal per week één tablet van 70 mg of dagelijks één tablet van 10 mg. Aanpassing van de dosering bij ouderen is niet nodig bij een normale nierfunctie.(1)

### **Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?**

Uit klinische studies, die zijn gedaan bij ouderen, is gebleken dat er geen met de leeftijd samenhangend verschil is in de werkzaamheid en veiligheidsprofiel van alendroninezuur.(1)

### **Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:**

De dosering hoeft niet te worden aangepast bij een eGFR van >30 ml/min. Alendroninezuur wordt echter niet geadviseerd bij patiënten met een nierfunctiestoornis met een eGFR van <30 ml/min, wegens onvoldoende ervaring.(1,2)

### **Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:**

Geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met leverinsufficiëntie.(1)

## **Gebruiksgemak**

### **Doseringsfrequentie**

Eénmaal per dag 10 mg of éénmaal per week 70 mg.

### **Toediening**

Er wordt geadviseerd om de tablet alleen met (leiding)water in te nemen. Voedsel, bepaalde geneesmiddelen en andere dranken kunnen de absorptie van alendroninezuur verminderen. Daarnaast wordt geadviseerd om de tablet niet fijn te malen. Patiënten dienen de tablet in zijn geheel door te slikken, want kauwen of in de mond op laten

lossen geeft kans op oropharyngeale ulceraties.(1,2)

### **Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?**

Niet bekend.

## **Stoppen van de medicatie**

### **Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?**

Het wordt aanbevolen om na 5 jaar na te gaan of er gestaakt kan worden met de behandeling met alendroninezuur. Er zijn hypothesen dat langdurig gebruik van alendroninezuur atypische femurschaft fracturen kan geven, dat zelden voorkomt (0,01-0,1%). Het bewijs dat bisfosfonaten femurschaftfracturen veroorzaken is beperkt.(3) Herevaluatie kan plaatsvinden doormiddel van een DEXA/VFA-scan en na te gaan of er klinische risicofactoren aanwezig zijn. Laag risicopatiënten, die geen nieuwe klinische risicofactoren hebben en een T-score van  $>-2,5$  in de femurhals, kunnen staken met de behandeling en verder gaan met leefstijladviezen. Bij deze patiënten wordt een follow-up na 2-3 jaar aanbevolen met een DEXA-scan en na te gaan of er sprake is van nieuwe fracturen en nieuwe klinische risicofactoren. Bij hoog risicopatiënten (T-score van  $<-2,5$  in femurhals, nieuwe fractuur, ernstige secundaire osteoporose en glucocorticosteroiden gebruik van  $>7,5\text{mg/dag}$ ) wordt aanbevolen om de behandeling te continueren.(3)

Tevens is in een RCT het effect van alendroninezuur na het stoppen bestudeerd bij postmenopauzale vrouwen (n=1099) gedurende 5 jaar. Er werden twee groepen vergeleken: postmenopauzale vrouwen die een placebo kregen (n=437, gemiddelde leeftijd 73 jaar) en postmenopauzale vrouwen die verder met alendroninezuur (5 of 10 mg/dag) werden behandeld (N=329/333, gemiddelde leeftijd in beide groepen was 73 jaar). De studie toonde aan dat, na 5 jaar gebruik, de stopzetting van alendroninezuur het risico op fracturen bij postmenopauzale vrouwen niet significant verhoogd is ten opzichte van vrouwen die alendroninezuur continueren na 5 jaar.(4)

De blijvende effectiviteit na stopzetting van alendroninezuur wordt verklaard door het feit dat de halfwaardetijd van bisfosfonaten erg lang is (tot meerdere jaren) vanwege skeletopslag.(4,5)

In een observationele cohortstudie werd het risico op botbreuken bij tijdelijk stopzetten van de bisfosfonaten onderzocht. Van de 81.427 onderzochte vrouwen (gemiddelde leeftijd  $79\pm 7$  jaar) was er bij 28% een bisfosfonaat stopperiode (alendroninezuur n=16.309, risedroninezuur n=1881, zoledroninezuur n=2584 en ibandroninezuur n=2072). Bij discontinuering van de medicatie  $>2$  jaar was het risico op een heupfractuur of vertebrale fractuur significant verhoogd ten opzichte van de groep die de medicatie gewoon door gebruikte (aHR resp.1,54; 95% CI 1,06-2,26 en aHR 1,59; 95% CI 1,09-2,33). Botbreuken in de arm waren niet significant verhoogd. Voor de andere bisfosfonaten waren de resultaten vergelijkbaar.(6)

Alendroninezuur kan ineens worden gestopt.(7)

## **Ervaring**

### **Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)**

Hoeveel patiënten  $>65-75$  jaar zijn er geïncludeerd:  $>14.500$  patiënten.

Hoeveel patiënten  $>75$  jaar zijn er geïncludeerd:  $>3.500$  patiënten.

## **Praktijkervaring**

## Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland? (Bron: GIP databank 2018)

65-74 jaar: 9.213 mannen en 27.663 vrouwen.

≥75 jaar: 12.026 mannen en 42.203 vrouwen.

Alendroninezuur is sinds 1995 in de handel.

## Effectiviteit

### Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op eindpunten voor de gekozen indicatie bij ouderen?

#### Postmenopauzale osteoporose en osteoporose bij mannen

Alendroninezuur (5-10mg/dag, n= 2214, gemiddelde leeftijd=67,6±6,2) is in een RCT bij postmenopauzale vrouwen zonder vertebrale fracturen, gedurende 4 jaar, vergeleken met placebo (n=2218, gemiddelde leeftijd=67,7±6,1). De studie toonde aan dat in de groep die behandeld werd met alendroninezuur de botdichtheid op alle gemeten locaties significant verhoogd was vergeleken met placebo (P<0,001). Daarnaast liet de studie zien dat eenmaal per dag 10 mg alendroninezuur, bij vrouwen met een T-score van -2,5 of minder van de femurhals, het risico op klinische vertebrale fracturen verminderde met 36% (HR= 0,64; [95% CI, 0,50-0,82]; placebogroep-verschil 6,5%; NNT=15). Alendroninezuur-behandeling gedurende 4 jaar had echter geen significant effect bij vrouwen met een T-score die hoger was dan -2,5. (HR=1,08; [95% CI 0,87-1,35]). In post-hoc-analyses liet de studie verder zien dat alendroninezuur het risico op heupfracturen verminderde met 56%, bij vrouwen met een T-score van -2,5 of minder van de femurhals. Zo waren er 18 (2,2%) heupfracturen in de placebogroep versus 8 (1,0%) heupfracturen in de alendroninezuur-groep. (HR=0,44; [95%CI, 0,18-0,97]; verschil 1,2%; NNT=81). Er was geen vermindering van het risico op heupfracturen bij vrouwen met een T-score van meer dan -2,5. (HR= 1,84; [95% CI, 0,70-5,36]). Daarnaast liet de behandeling met alendroninezuur zien dat het risico op nieuwe radiologische wervelfracturen met 44% werden verminderd, vergeleken met placebo. Zo waren er 78 vrouwen (3,8%) in de placebogroep met tenminste één wervelfractuur vergeleken met 43 (2,1%) in de alendroninezuur-groep (44% reductie; RR=0,56; [ 95% CI, 0,39-0,80]; P=0,001; absoluut verschil 1,7%; NNT=60).(8)

Alendroninezuur (5-10mg/dag, n=1841, gemiddelde leeftijd=69,8±6 jaar) is vergeleken met placebo (n=1817, gemiddelde leeftijd=70±5,9) bij postmenopauzale vrouwen in een RCT gedurende 2 jaar. De studie toonde aan dat alendroninezuur het risico verlaagt op klinische fracturen van de heup met 53% (RR 0,47; [95%CI 0,27-0,81]; p <0,01), het risico op vertebrale fracturen met 45% (RR 0,55; [95%CI 0,37-0,83]; p <0,01) en het risico op polsfracturen met 31% (RR 0,69; [95%CI 0,50-0,98]; p=0,038).(9)

Alendroninezuur (5-10mg/dag, n=1022, gemiddelde leeftijd=70,7±5,6) is in een RCT bij ouderen vrouwen met een bestaande vertebrale fractuur en lage botdichtheid, gedurende 3 jaar, vergeleken met placebo (n=1005, gemiddelde leeftijd 71±5,6). De studie toonde aan dat behandeling met alendroninezuur een significante verhoging gaf van de botdichtheid in de femurhals (p<0,001), totale heupregio (p <0,001), posterior-anterior lumbale wervelkolom (p<0,01), laterale wervelkolom (p <0,01) en proximale onderarm (p <0,01) vergeleken met placebo. Tevens was het risico op een nieuwe radiologische wervelfractuur 47% lager bij patiënten die behandeld werden met alendroninezuur vergeleken met placebo. Zo kregen 145 vrouwen in de

alendroninezuur-groep (15,0%) en 78 vrouwen in de placebogroep (8,0%) een nieuwe radiologische wervelfractuur. (RR 0,53; [95% CI 0,41-0,68], absoluut verschil 7%; NNT, 14).(10)

Meerdere doseringen alendroninezuur (1-2,5 en 5mg/dag, n=86-89-83, gemiddelde leeftijd= 71,1/70/70,8) zijn in een RCT bij oudere vrouwen met osteoporose vergeleken met placebo (n=91, gemiddelde leeftijd=71,1) gedurende 2 jaar. Studie toonde aan dat dagelijks alendroninezuur (2,5 en 5,0mg) een significante toename gaf van de totale botdichtheid vergeleken met placebo (P<0,05 en P<0,001). Tevens was in de groep die met alendroninezuur (2,5 en 5mg) werd behandeld een significante daling te zien in de biochemische markers (N-telopeptide, alkalische fosfatase, osteocalcine en deoxyypyridinoline) vergeleken met placebo.(P<0,01). De studie toonde aan dat er geen significant verschil was tussen de groepen met betrekking tot vertebrale fracturen. Er was wel een significante vermindering in het aantal non-vertebrale fracturen in de alendroninezuur-groep (2,5 en 5mg) vergeleken met placebo.(11)

Alendroninezuur (70mg/week, n=2047, gemiddelde leeftijd=74,2±7,5 jaar) is in een RCT bij postmenopauzale vrouwen gedurende 2 jaar vergeleken met romosozumab (sc. 210mg/maand gedurende 12 maanden, gevolgd door 70mg/week alendroninezuur, n=2046, gemiddelde leeftijd=74,4±7,5 jaar). De behandeling met romosozumab gevolgd door alendroninezuur resulteerde in een lager risico op het ontstaan van wervelfracturen in vergelijking met alleen alendroninezuur (48% reductie; RR: 0,52; [95% CI 0,40-0,66]; P<0,001). Tevens toonde de studie aan dat het gebruik van romosozumab een lager risico gaf op klinische fracturen, vergeleken met alleen alendroninezuur (27% reductie; HR: 0,73; [95% CI 0,61-0,88]; P <0,001). Romosozumab gaf ook een lager risico op non-vertebrale fracturen (19% reductie; HR: 0,81; [95% CI 0,66-0,99]; P = 0,04). Heupfracturen traden op bij 41 patiënten (2,0%) in de romosozumab-groep en bij 66 patiënten (3,2%) in de alendroninezuurgroep (38% reductie; HR: 0,62; [95% CI 0,42-0,92]; P = 0,02).(12)

Alendroninezuur is in een prospectieve observationele cohortstudie bestudeerd bij kwetsbare oudere mannen en vrouwen boven de 80 jaar met een eerdere fractuur en een verhoogd valrisico. Het gebruik van alendroninezuur (dosering niet beschreven, n=1961, 88% vrouw, gemiddelde leeftijd=85,7±3,9) is vergeleken met ouderen die geen alendroninezuur gebruikten (n=7844, 88% vrouw, gemiddelde leeftijd=85,7±4,4). De studie liet zien dat de incidentie van heupfracturen significant lager was in de groep ouderen die met alendroninezuur werden behandeld. Zo bleek uit statistische analyses dat de behandeling met alendroninezuur het risico op heupfracturen met 38% verminderde en dat de 3-jaar absolute-risico reductie 3,9% was (NNT=26).(13)

Alendroninezuur (35-70mg/week, n=21.615, gemiddelde leeftijd=74±7 jaar; 47,8% ≥75 jaar) is in een observationele cohortstudie in de praktijk bij postmenopauzale vrouwen gedurende een inclusie periode van 2 jaar vergeleken met risedroninezuur (35mg/week, n=12.215, gemiddelde leeftijd=75±10 jaar; 47,5% ≥75 jaar). Het totale aantal non-vertebrale fracturen was 923 en heupfracturen 135. Na 1 jaar was de incidentie van niet-vertebrale fracturen in het risedroninecohort 2% tegen 2,3% in het alendroninecohort (RR 0,88; 95% CI 0,68-0,98; p=0,05). Na een half jaar was de incidentie van heupfracturen in het risedroninecohort 0,17% tegen 0,29% voor alendroninezuur (RR 0,63; 95% CI 0,32-0,91; p=0,05), na 1 jaar was dit respectievelijk

0,4% en 0,6% (RR 0,68; 95% CI 0,37-0,87; p=0,05). De auteurs concluderen dat gebruik van risedroninezuur een lagere incidentie geeft van non-vertebrale en heupfracturen. Een beperking van deze studie is de vergelijkbaarheid van de cohorten.(14)

### **Effect op botdichtheid**

Alendroninezuur (10mg/dag) is in een RCT bij oudere vrouwen (n=327, gemiddelde leeftijd=78 jaar) die opgenomen waren in verpleeghuizen en instellingen voor langdurige zorg, met een botdichtheid lager dan een T-score van -2.0, onderzocht met placebo gedurende 24 maanden. De groep die eenmaal per dag 10mg alendroninezuur kreeg liet een significant grotere toename zien van de botdichtheid in de laterale lumbale wervelkolom (5,7% [95% CI:3,9-7,5]), femurhals (3,4% [95% CI:2,3-4,4] en de trochanter femoralis (4,7% [95%CI:3,4-6,0]).(15)

Alendroninezuur (10mg/dag, n=41, gemiddelde leeftijd=74±0,7) is in een RCT bij Chinese postmenopauzale vrouwen, met een botdichtheid ≤ 2,5SD, vergeleken met placebo (n=37, gemiddelde leeftijd=74±0,7). De studie toonde aan dat eenmaal per dag 10 mg alendroninezuur een significante toename gaf in de botdichtheid van de lumbale wervelkolom, femurhals, trochanter femoralis en de totale heupregio, vergeleken met placebo (P<0.01).(16)

Alendroninezuur (5-10mg/dag, n=60, gemiddelde leeftijd=69,7±4,4) is in een RCT bij gezonde oudere thuiswonende vrouwen vergeleken met placebo (n=60, leeftijd=70,2±4,8) gedurende 30 maanden. De behandeling met alendroninezuur gaf een significante verhoging van de botdichtheid vergeleken met placebo (P<0.01). Daarnaast was er na 6 maanden een significante daling te zien in de biochemische markers (N-telopeptide, alkalische fosfatase, deoxypyridinoline en osteocalcin) in de met alendroninezuur behandelde groep vergeleken met placebo(P<0,01).(17)

Alendroninezuur (10mg/dag, n=23, gemiddelde leeftijd=66,4±1,5) is in een RCT bij Afro-Amerikaanse postmenopauzale vrouwen gedurende 2 jaar vergeleken met placebo (n=22, gemiddelde leeftijd=65,9±1,6). De studie toonde aan dat een keer daagse behandeling met 10mg alendroninezuur vergeleken met placebo de botdichtheid verhoogde in de lumbale wervelkolom (P<0,001), femurhals(P=0,005), distale onderarm (P=0,027), totale heupregio(P<0,001), en totale lichaam(P<0,001). Daarnaast toonde deze studie aan dat alendroninezuur een significante verlaging gaf van biochemische markers van botresorptie (N-telopeptide van type 1 collageen in urine en alkalische fosfatase in serum)(P<0,001).(18)

Verschillende doseringen en dosisfrequenties van alendroninezuur zijn in een RCT bij postmenopauzale vrouwen gedurende 2 jaar onderzocht, waarbij alendroninezuur (10mg/dag, n=370, leeftijd=67) werd vergeleken met alendroninezuur (35mg/week, n=369, leeftijd=67) en alendroninezuur (70mg/week, n=519, leeftijd=66). De studie toonde aan dat er geen verschil was tussen de verschillende doseringen en dosisfrequenties met betrekking tot toename van de botdichtheid.(19)

De effectiviteit van twee verschillende toedieningsvormen van alendroninezuur is in een RCT bij oudere Japanse mannen en vrouwen met osteoporose gedurende 1 jaar onderzocht. Alendroninezuur (intraveneus 900µg/maand, n=148, gemiddelde leeftijd=65,3±6,7) is vergeleken met alendroninezuur (35mg/week, n=144, gemiddelde

leeftijd=66,4±6,9). De studie toonde aan dat de botdichtheid in de lumbale wervelkolom steeg met 6,4% in de groep die intraveneus werd behandeld en met 6,0% de groep die oraal werd behandeld. De botdichtheid in de femurregio nam met 2,5% toe in de intraveneuze-groep en met 2,2% in de per-os groep Er was geen significant verschil in de toename van de botdichtheid van de lumbale wervelkolom en het femur tussen intraveneuze en orale behandeling met alendroninezuur.(20)

Het effect van alendroninezuur (70 mg éénmaal per week) en risedroninezuur (35 mg éénmaal per week) op de botmineraaldichtheid (BMD) werd gedurende 2 jaar bestudeerd bij vrouwen ≥55 jaar (n=676 resp. 701; gemiddelde leeftijd 66±7 jaar) in de Fosamax Actonel Comparison Trial (FACT)-US (n=833) en FACT-International (n=798) studies (resultaten samengevoegd). Bij aanvang van de studies hadden de vrouwen een BMD T-score ≤-2 in ten minste de trochanter, femoraalneuk, totaal heup of lumbale wervelkolom. Zowel alendroninezuur als risedroninezuur gaven een toename in BMD. Na 24 maanden was het verschil in effect van alendroninezuur tov risedroninezuur op de BMD in de lumbale wervelkolom 1,69% (p<0,001), de totale heup 1,37% (p<0,001) en de femoraalneuk 1,23% (p<0,001).(21)

Het effect van ibandroninezuur (oraal, 150 mg éénmaal per maand) en alendroninezuur (oraal, 70 mg éénmaal per week) op de botmineraaldichtheid (BMD) van de lumbale wervels (L2-L4) en de totale heup werd gedurende 12 maanden bestudeerd bij vrouwen (n=874 resp. 859; gemiddelde leeftijd 66 jaar, 55-84 jaar) in de MOTION (Monthly Oral Therapy with Ibandronate for Osteoporosis Intervention study). Bij aanvang van de studie hadden de vrouwen een BMD T-score van -2,5 tot -5 in de lumbale wervels L2-L4. Zowel ibandroninezuur als alendroninezuur gaven een toename in BMD van de lumbale wervels: resp. 4,94 en 5,63%, in totale heup met resp. 2,84 en 2,98%, trochanter beiden een toename van 4,2% en de in femoraalneuk resp. 2,1 en 2,3%. Ibandroninezuur bleek niet inferieur te zijn ten opzichte van alendroninezuur.(22)

Secundaire eindpunt van deze studie was de toename van de botdichtheid boven baseline voor heup en lumbale wervels. Voor ibandroninezuur was dit resp. 90% en 87% en voor alendroninezuur was dit resp. 92 en 90%. Een toename van de botdichtheid ≥6% in de lumbale wervels was 40% voor ibandroninezuur en 46,4% voor alendroninezuur. Een toename van de botdichtheid in de totale heup ≥3% was 49% voor ibandroninezuur en 49% voor alendroninezuur. Voor de lumbale wervels lijkt alendroninezuur dus minder effect te hebben op de botdichtheid dan ibandroninezuur.(23)

In een prospectieve, niet-gerandomiseerde studie werd gedurende 52 weken het effect van iv ibandroninezuur (n=40; gemiddelde leeftijd 80±6 jaar) op botmineraaldichtheid (BMD) vergeleken met iv alendroninezuur (n=53; gemiddelde leeftijd 79±5 jaar). De vrouwen hadden bij aanvang van de studie een BMD T-score ≥ -2,5. De BMD in de lumbale wervels en de femoraalneuk was na 12 maanden significant toegenomen ten opzichte van de start. De toename was significant groter voor ibandroninezuur dan voor alendroninezuur (p<0,05). Na 12 maanden was het percentage vertebrale fracturen voor ibandroninezuur 0% en voor alendroninezuur 2,5%.(24)

Non-responders op andere bisfosfonaten (alendroninezuur 18%, minodroninezuur 53% en risedroninezuur 29%) werden overgezet op 1 mg ibandroninezuur iv éénmaal per maand (n=223; gemiddelde leeftijd 75±8 jaar; 90% ≥65 jaar; 96% vrouw) en vergeleken



met voortzetting van bestaande orale bisfosfonaten (n=136; gemiddelde leeftijd 74±8 jaar; 90% ≥65 jaar; 97% vrouw). Na 6 en 12 maanden was de botmineraaldichtheid in de lumbale wervels significant toegenomen in vergelijking met baseline met respectievelijk 1,92% [1,5-2,4%] en 2,7% [2,2-3,2%] voor beiden p<0,0001. De botmineraaldichtheid van de heup nam ook significant toe na 12 maanden met 0,78%. Uitgesplitst naar geschiedenis van gebruikte bisfosfonaten: alendroninezuur (n=35) +2% [0,7-3,3%], minodroninezuur (n=114) +2,2% [1,6-2,8%] en risedroninezuur (n=57) +4,2% [3,2-5,3%].

Ter vergelijking werden ook de gegevens van de referentiegroep gepresenteerd: voor de voortzetting van bestaande orale bisfosfonaten was de botmineraaldichtheid van de lumbale wervels na 6 maanden +2% [1,5-2,5%] en na 12 maanden +2,25% [1,6-2,9%]. De botmineraaldichtheid van de heup was na 6 maanden +0,6% [0,1-1,1%] en na 12 maanden +0,6 [0,03-1,2%].(25)

Alendroninezuur (70mg/week, n=53, gemiddelde leeftijd=68,0±8,55) is in een RCT bij postmenopauzale Chinese vrouwen gedurende 3 jaar vergeleken met zoledroninezuur (intraveneus 5mg/jaar, n=52, gemiddelde leeftijd 68,1±9,02). De studie toonde aan dat 3 jaar behandelen met zoledroninezuur een significante toename gaf van de botdichtheid van de lumbale wervelkolom, de femurhals en de heup vergeleken met alendroninezuur (P <0 05).(26)

Alendroninezuur (70mg/week, n=251, gemiddelde leeftijd=68,2±7,7) is in een RCT bij postmenopauzale vrouwen, met een T-score van -2,0 of lager, gedurende 1 jaar vergeleken met Denosumab (sc. 60mg/½ jaar, n=253, gemiddelde leeftijd=66,9±7,8). De studie toonde een significante toename van de botdichtheid in de totale heup in de groep die Denosumab kreeg vergeleken met de groep die alendroninezuur kreeg (p<0,0001). De toename van botdichtheid van lumbale wervelkolom en femurhals was ook significant hoger in de Denosumab-groep vergeleken met de alendroninezuur-groep (p<0,0001 en P<0,0121).(27)

### **Glucocorticoïd-geïnduceerde osteoporose (GIO)**

Alendroninezuur (geen dosering, n=16.890, gemiddelde leeftijd=72±9 jaar) is in een retrospectieve cohortstudie vergeleken met geen-gebruikers (n=16.890, gemiddelde leeftijd=72±9) bij mensen die glucocorticosteroiden gebruikten (minstens ≥2,5mg prednison(of equivalent) en ≥91dagen). De studie toonde aan dat de incidentie van non-vertebrale fracturen bij alendroninezuur-gebruikers 16% lager was vergeleken met niet-gebruikers (HR=0,84%; [95%CI 0,75-0,94]). Daarnaast was de incidentie van heupfracturen 34% lager bij alendroninezuur-gebruikers (HR=0,66; [95%CI 0,55-0,78]). De incidentie van vertebrale fracturen was 0,3 gevallen/100 persoonsjaren bij alendroninezuur-gebruikers en 0,4 gevallen/100 persoonsjaren bij niet-gebruikers (HR 0,80; [95%CI 0,59 -1,07]).(28)

### **Wat is het number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?**

*Postmenopauzale vrouwen met lage botdichtheid (T-score van -2,5 of minder) zonder bestaande fractuur:*

- Er moeten 14-15 patiënten met alendroninezuur (10mg/dag) behandeld worden gedurende 3-4 jaar, om 1 klinische fractuur te voorkomen.(8,10)

- Er moeten 81 patiënten met alendroninezuur (10mg/dag) behandeld worden gedurende 4 jaar, om 1 heupfractuur te voorkomen.(8)
- Er moeten 60 patiënten met alendroninezuur (10mg/dag) behandeld worden gedurende 4 jaar, om 1 radiografische wervelfractuur te voorkomen.(8)

*Postmenopauzale vrouwen met een lage botdichtheid en een eerdere fractuur:*

- Er moeten 20 patiënten met bisfosfonaat worden behandeld om 1 vertebrale fractuur te voorkomen.(29)
- Er moeten 100 patiënten met een bisfosfonaat worden behandeld om 1 heupfractuur te voorkomen.(29)

### **Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?**

Het effect wordt binnen 4 jaar bereikt.(8-10)

### **Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?**

Studies hebben aangetoond dat behandeling van postmenopauzale osteoporose met alendroninezuur bij ouderen effectief is in het verminderen van het risico op osteoporotische fracturen over een spectrum van leeftijden.(8,9)

## **Bijwerkingen en veiligheid**

### **Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.**

Alendroninezuur (5-10mg/dag, n= 2214, gemiddelde leeftijd=67,6±6,2) is in een RCT bij postmenopauzale vrouwen zonder vertebrale fracturen gedurende 4 jaar vergeleken met placebo (n=2218, gemiddelde leeftijd=67,7±6,1). Er was geen significant verschil in het aantal die wegens bijwerkingen moesten stoppen in beide groepen. Eveneens waren er geen significante verschillen in beide groep met betrekking tot sterftcijfers en het aantal wegens bijwerkingen opgenomen moesten worden in het ziekenhuis. Het percentage dat klachten kreeg van het maagdarmkanaal was in beide groepen vergelijkbaar (RH 1,00; [95%CI 0,92-1,09]).(8)

Alendroninezuur (5-10mg/dag, n=1022, gemiddelde leeftijd=70,7±5,6) is in een RCT bij ouderen vrouwen met een bestaande vertebrale fractuur en lage botdichtheid, gedurende 3 jaar vergeleken met placebo (n=1005, gemiddelde leeftijd 71±5,6). De studie toonde aan dat het aantal vrouwen in beide groepen die stopten met de behandeling vanwege bijwerkingen vergelijkbaar was (9,6% in de placebogroep en 7,6% in de alendroninezuur-groep, P=0,123). Sterftcijfers waren in beide groepen vergelijkbaar (p=0,687). In totaal rapporteerden 402 vrouwen (40,0%) in de placebogroep klachten te hebben gehad van het maagdarmkanaal, vergeleken met 422 vrouwen (41,3%) in de groep die met alendroninezuur werd behandeld (p = 0,67).(10)

Alendroninezuur (verschillende doseringen: 1-2,5 en 5mg/dag, n=86-89-83, gemiddelde leeftijd= 71,1/70/70,8) is in een RCT bij osteoporotische vrouwen gedurende 2 jaar vergeleken met placebo (n=91, gemiddelde leeftijd=71,1). Tussen de groepen werden geen significante verschillen gezien in het optreden van gastro-intestinale bijwerkingen. Tevens was er geen significant verschil in het percentage dat stopte wegens bijwerkingen.(11)

Alendroninezuur (10mg/dag, n=23, gemiddelde leeftijd=66,4±1,5) is in een RCT bij Afro-Amerikaanse postmenopauzale vrouwen gedurende 2 jaar vergeleken met placebo (n=22, gemiddelde leeftijd=65,9±1,6). De incidentie van bijwerkingen was in beide groepen vergelijkbaar. Twee patiënten trokken zich terug als gevolg van een bijwerking in de met alendroninezuur behandelde groep en één in de placebogroep. De incidentie van gastro-intestinale bijwerkingen was niet significant verschillend tussen de twee groepen.(18)

Gebruikers van alendroninezuur (n=1961, 88% vrouw, gemiddelde leeftijd=85,7±3,9) is een prospectieve observationele cohortstudie bij kwetsbare ouderen boven de 80 jaar vergeleken met niet-gebruikers (n=7844, 88% vrouw, gemiddelde leeftijd=85,7±4,4). De studie toonde aan dat de incidentie van milde gastro-intestinale symptomen (dyspepsie, reflux en oesofagitis) significant hoger was in de groep die alendroninezuur gebruikten. Statistische analyses lieten zien dat het gebruik van alendroninezuur het absolute risico op milde gastro-intestinale bijwerkingen verhoogt met 1,1%, wat overeenkwam met een "number needed to harm" (NNH) van 91.(13)

Verschillende dosisfrequenties van alendroninezuur werd in een RCT bij postmenopauzale vrouwen gedurende 2 jaar onderzocht, waarbij alendroninezuur (10mg/dag, n=370, leeftijd=67) werd vergeleken met alendroninezuur (35mg/week, n=369, leeftijd=67) en alendroninezuur (70mg/week, n=519, leeftijd=66). De studie toonde aan dat het aantal uitvallers vanwege bijwerkingen in de groepen vergelijkbaar was. Bijwerkingen van het maagdarmkanaal traden op bij 29,3% in de alendroninezuur-10mg/dag-groep, 29% in de alendronine-35mg/week-groep en 30% in de alendroninezuur-70mg/week-groep.(19)

Alendroninezuur is in een RCT bij oudere Japanse mannen en vrouwen met osteoporose gedurende 1 jaar onderzocht, waarbij intraveneuze (900µg/maand, n=148, gemiddelde leeftijd =65,3±6,7) en orale toediening (35mg/week, n=144, gemiddelde leeftijd=66,4±6,9) zijn vergeleken. De incidentie van bijwerkingen was vergelijkbaar in de twee groepen. Bijwerkingen werden in totaal bij 143 patiënten in de iv-groep en bij 145 patiënten in de per os-groep waargenomen. De meeste bijwerkingen werden geclassificeerd aan musculoskeletale klachten, die vaak optraden vroeg in de behandeling. Daarnaast was de incidentie van maagdarmklachten in beide groepen vergelijkbaar.(20)

De bijwerkingen van ibandroninezuur (150 mg éénmaal per maand, oraal) werden gedurende 12 maanden bestudeerd bij 874 vrouwen (leeftijd 55-84 jaar) en vergeleken met alendroninezuur (70 mg éénmaal per week oraal; n=859; 55-84 jaar). Ernstige bijwerkingen kwamen relatief vaker voor bij alendroninezuur (0,9%) dan bij ibandroninezuur (0,7%). Gastro-intestinale bijwerkingen die gerelateerd waren aan de medicatie kwamen vaker voor bij alendroninezuur (1,9%) dan bij ibandroninezuur (1,6%). Gastro-intestinale perforaties, zweren en bloedingen kwamen vaker voor bij alendroninezuur (0,9%) dan bij ibandroninezuur (0,5%). Rectale bloeding vaker bij ibandroninezuur (0,2%) dan bij alendroninezuur (0,1%).(23)

In een prospectieve, niet-gerandomiseerde studie werd gedurende 52 weken de bijwerkingen van intraveneus ibandroninezuur (n=40; gemiddelde leeftijd 80±6 jaar) vergeleken met intraveneus alendroninezuur (n=53; gemiddelde leeftijd 79±5 jaar) in

vrouwen. Het percentage bijwerkingen voor ibandroninezuur was 9% en voor alendroninezuur 2,5% ( $p=0,048$ ). De duur van de bijwerkingen was 2 dagen voor ibandroninezuur en 1 dag voor alendroninezuur.(24)

Alendroninezuur (70mg/week,  $n=2047$ , gemiddelde leeftijd= $74,2\pm 7,5$ ) is in een RCT gedurende 2 jaar bij postmenopauzale vrouwen vergeleken met romosozumab (sc 210mg/maand gedurende 12 maanden, gevolgd door alendroninezuur 70mg/week,  $n=2046$ , gemiddelde leeftijd=  $74,4\pm 7,5$ ). De studie toonde aan dat de incidentie van bijwerkingen over het algemeen vergelijkbaar was tussen beide groepen. Ernstige cardiovasculaire bijwerkingen kwamen bij 2,5% in de romosozumab-groep en 1,9% in de alendroninezuur-groep voor (OR 1,31; [95%CI 0,85 -2,00]).(12)

Alendroninezuur (70mg/week,  $n=251$ , gemiddelde leeftijd= $68,2\pm 7,7$ ) is in een RCT bij postmenopauzale vrouwen gedurende 1 jaar vergeleken met denosumab (sc. injectie van 60mg/6maanden,  $n=253$ , gemiddelde leeftijd= $66,9\pm 7,8$ ). Een vergelijkbaar aantal vrouwen rapporteerde bijwerkingen in beide groepen gedurende één jaar (78% in denosumab-groep) en (79% in alendroninezuur-groep). De bijwerkingen die het meest voorkwamen in beide groepen waren nasofaryngitis, rugpijn, bronchitis, artralgie, constipatie en pijn in de extremiteiten. Ernstige bijwerkingen werden gemeld bij 5,9% in de denosumab-groep en 6,4% in de alendroninezuur-groep. De incidentie van ernstige bijwerkingen, infecties en neoplasmata was vergelijkbaar tussen de groepen.(27)

De gastro-intestinale verdraagbaarheid van alendroninezuur ( $n=18300$ , leeftijd=70), risedroninezuur ( $n=2797$ , leeftijd=69), strontiumrelaet ( $n=353$ , leeftijd=76) en raloxifeen ( $n=245$ , leeftijd=64) is in een cohortstudie van oudere patiënten met elkaar vergeleken, gedurende 6 maanden. De studie toonde aan dat de incidentie van gastro-intestinale bijwerkingen, waarvoor een maagbeschermer nodig was, vergelijkbaar was voor patiënten die met alendroninezuur, risedroninezuur, en strontiumrelaet werden behandeld. Patiënten die met raloxifeen werden behandeld hadden een significant lager risico op gastro-intestinale bijwerkingen. Ongeveer 6% van alle patiënten die alendroninezuur gebruikten ontwikkelden gastro-intestinale bijwerkingen, waarvan slechts 0,44% is geswitcht naar een ander medicijn. Daarnaast werd een significant lager risico gezien op gastro-intestinale bijwerkingen bij patiënten die wekelijks werden behandeld. (HR:0.71;  $P=0,006$ ). (30)

### **Osteonecrose van de kaak (ONJ)**

De incidentie van osteonecrose van de kaak werd onderzocht bij chronische bisfosfonaat gebruikers (alendroninezuur, ibandroninezuur en risedroninezuur,  $n=13.946$ ). Van de 8572 respondenten ( $71\pm 9$  jaar; 93% vrouw) werden 9 cases van ONJ geïdentificeerd (0,10%; 95% CI 0,05-0,2%). De ONJ ontstond spontaan of na tandheelkundige behandeling. De leeftijd van de patiënten met ONJ of vergelijkbare symptomen ( $n=19$ ; gemiddelde leeftijd  $76\pm 7$  jaar; 95% vrouw) lag hoger dan die van de totale onderzoeksgroep ( $p < 0,01$ ) en de mediane gebruiksduur van ONJ gevallen was 4,4 jaar (IQR 3,8-4,9) en 3,5 jaar (IQR 2,5-4,7) voor de gehele onderzoeksgroep.(31)

In een multicenter retrospectieve cohortstudie werd voor verschillende bisfosfonaten de time to onset (TTO) van de start van de therapie tot het ontstaan van ONJ gemeten. De mediane TTO was voor alendroninezuur 6,0 jaar (95% CI 5,3-6,4;  $n=88$ ), voor risedroninezuur 2,4 jaar (95% CI 0,7-4,7;  $n=3$ ), voor zoledroninezuur 2,2 jaar (95% CI

2,1-2,6; n=218) en voor ibandroninezuur 2,1 jaar (95% CI 0,6-3,2; n=15). Bij ouderen boven 80 jaar was de TTO 4,2 jaar (95% CI 2,9-5,8; n=39), langer in vergelijking met de hele groep: 3,2 jaar (95% CI 2,8-3,7; n=349). Multivariabele Cox regressie liet zien dat leeftijd geen significant risico vormde voor het ontwikkelen van ONJ bij gebruik van alendroninezuur (n=84; HR 1,06; 95% CI 0,83-1,34). Voor mannen (alle leeftijden) was de TTO 2,1 jaar (95% CI 1,8-2,6; n=102) en voor vrouwen 3,9 jaar (95% CI 3,2-4,3; n=247). Multivariabele Cox regressie gaf aan dat de hazard ratio voor mannen niet significant verhoogd was (1,12; 95% CI 0,5-2,53). Onderliggende ziektes die van invloed waren op de TTO waren uitgezaaide prostaatkanker 1,8 jaar (95% CI 1,6-2,1; n=33) en uitgezaaide borstkanker 3,1 jaar (95% CI 2,2-3,0). Bij osteoporose alleen was de TTO 5,3 jaar (95% CI 4,4-6,1). Dento-alveolaire chirurgie was geen significante risicofactor voor het optreden van ONJ bij gebruik van oraal alendroninezuur (HR 1,03; 95% CI 0,68-1,23).(32)

### **Zacht weefsel van de mond**

In Zweden werd de farmacovigilance database onderzocht naar meldingen van bijwerkingen van orale bisfosfonaten in de mondholte en maxillofaciale gebieden. Meldingen werden geïnccludeerd waarbij de symptomen verbeterden na het staken van de bisfosfonaten. In totaal werden 83 meldingen gevonden, waarvan er 12 (92% vrouw; gemiddelde leeftijd 69 jaar, 54-89 jaar) voldoende informatie bevatten, waarvan 9 voor alendroninezuur, 2 voor etidroninezuur en 1 voor risedroninezuur. In  $\frac{3}{4}$  van de gevallen werden de bijwerkingen gemeld in de eerste maand van het gebruik. De bijwerkingen varieerden van zweren en blaren in de mond, zwelling, branderig gevoel, pijn, jeuk tot ontstoken tandvlees.(33)

### **Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?**

Nee.

### **Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?(34,35)**

Ja: EUPAS10888

Non-interventional study with Binosto 70 mg effervescent tablets once weekly investigating gastro-intestinal events and medication errors. (Studieperiode van 2014 tot 2019).

NCT02304757

<sup>99</sup>Tc-MDP in Postmenopausal Women With Differentiated Thyroid Cancer and Decreased Bone Mineral Density. (Studieperiode van 2015 tot 2020).

NCT02322099

Alendronate for Prevention of AntiRetroviral Therapy-associated Bone Loss (APART). (Studieperiode van 2016 tot 2021).

NCT03006003

Osteoporosis Treatment in Post-menopausal Women. (Studieperiode van 2017 tot 2021).

NCT02944799

Alendronate Treatment of Osteoporosis in Rheumatoid Arthritis (ALOSTRA).

(Studieperiode van 2015 tot 2021).

NCT01875458

Biomarker Identification in Orthopaedic & Oral Maxillofacial Surgery Subjects to Identify Risks of Bisphosphonate Use. (Studieperiode van 2013 tot 2028).

**Anticholinerge effecten:** vaak (1-10%) obstipatie.(1,2)

**Delier:** nee.

**Duizeligheid:** vaak (1-10%).(1,2)

**Valneiging en/of motorische functie:** zeer vaak (>10%) musculoskeletale (bot, spier of gewricht) pijn, echter zelden ernstig en/of invaliderend en meestal in het begin van de behandeling. Vaak (1-10%) gewrichtszwelling, (draai)duizeligheid, asthenie en perifeer oedeem. Soms (0,1-1%) oogontsteking (uveitis, scleritis of episcleritis).(1,2)

**Sedatieve effecten:** nee.

**Orthostatische effecten:** nee.

**Invloed op voedselinname:** vaak (1-10%) buikpijn, dyspepsie, oesophagusulcus, dysfagie, zure reflux. Soms (0,1-1%) misselijkheid, smaakverandering. Zelden (0,01-0,1%) oropharyngeale ulceratie en overgevoeligheidsreacties waaronder urticaria en angio-oedeem.(1,2)

**Hemostase:** nee

**Cardiovasculaire bijwerkingen:** nee

**Cognitie:** nee.

## **Interactiepotentieel**

### **Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?**

Voedsel met hoog calciumgehalte, antacida en andere middelen die een hoog gehalte calcium, ijzer, magnesium of aluminium bevatten, kunnen de absorptie van bisfosfonaten verminderen. Het is dan ook aanbevolen om ten minste 2 uur vóór deze middelen alendroninezuur in te nemen.(1,2)

Alendroninezuur in combinatie met aluminium-bevattende antacida kan, bij langdurig gebruik, aanleiding geven tot osteoporose. Om deze redenen is gelijktijdig gebruik hiervan niet gewenst.(bron: KNMP kennisbank)

Er wordt geadviseerd om voorzichtig te zijn met gelijktijdig gebruik van alendroninezuur met andere geneesmiddelen, die irritatie van het maag-darmkanaal kunnen veroorzaken zoals NSAID's.(1,2)

De combinatie met aminoglycosiden is tevens ook niet gewenst, omdat hierdoor de calciumconcentratie in het serum extra kan worden verlaagd.(bron: KNMP kennisbank)

Het interactiepotentieel is klein: < 5 klinisch relevante interacties met geneesmiddelen(-groepen).

**Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?**

Niet bekend.

**Werkingsmechanisme en Farmacokinetiek**

Alendroninezuur is een bisfosfonaat, die de opbouw van pyrofosfaat nabootst en bindt aan het bot. De werkzame stof komt middels fagocytose van de botmatrix in de osteoclasten terecht, waar vervolgens remming van prenylering van G-eiwitten plaatsvindt. Op deze manier wordt de activiteitsgraad van osteoclasten verminderd en de apoptose ervan bevorderd.(1,2)

De biologische beschikbaarheid van alendroninezuur bedraagt circa 0,4% als het 30-60 minuten voor het ontbijt wordt ingenomen. Indien inname 2 uur voor het ontbijt plaatsvindt, bedraagt de biologische beschikbaarheid 0,65%. De biologische beschikbaarheid is te verwaarlozen als het middel 1-2 uur na het ontbijt wordt ingenomen. Middelen als koffie en sinaasappelsap verminderen de biologische beschikbaarheid met circa 60%. Koolzuurhoudend mineraalwater kan tevens de biologische beschikbaarheid ook verlagen.(1,2)

Er zijn geen aanwijzingen dat alendroninezuur wordt gemetaboliseerd, zowel in dieren als in mensen.(1)

De eliminatie van alendroninezuur is voor 50% via de nieren. De andere helft wordt opgenomen door het botweefsel en wordt vervolgens met een lange halfwaardetijd van circa 10 jaar uitgescheiden bij een normale nierfunctie.(1,2)

Het is onbekend of alendroninezuur verwijderd wordt bij dialyse-patiënten via hemodialyse of peritoneale dialyse.(bron: KNMP kennisbank)

**Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?**

Nee.

**Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?**

Nee.

**Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?**

Alendroninezuur wordt voor 50% renaal geëlimineerd en voor 50% wordt het opgeslagen in het botweefsel met een lange halfwaardetijd. Bij nierfunctiestoornissen kan worden verwacht dat er accumulatie plaatsvindt in het bot.(bron: KNMP kennisbank)

**Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?**

Nee. Alendroninezuur wordt niet gemetaboliseerd.

**Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutisch drug monitoring of lab controle gewenst?**

Nee.

## Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?

Nee.

## Referenties

1. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter [alendroninezuur](#).
2. Preparaattekst Farmacotherapeutisch Kompas [alendroninezuur](#).
3. [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/osteoporose en fractuurpreventie/osteoporose en fractuurpreventie - startpagina.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/osteoporose%20en%20fractuurpreventie/osteoporose%20en%20fractuurpreventie%20-%20startpagina.html)
4. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE et al. Effects of Continuing or Stopping Alendronate After 5 Years of Treatment The Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): A Randomized Trial. JAMA 2006 Dec 27;296(24):2927-38.
5. Anagnostis P, Paschou SA, Mintziori G et al. Drug holidays from bisphosphonates and denosumab in postmenopausal osteoporosis: EMAS position statement. Maturitas 2017; Juli;101:23-30.
6. Curtis JR, Saag KG, Arora T et al. Duration of bisphosphonate drug holidays and associated fracture risk. Med Care 2020; May 58(5):419-26.
7. <https://ephor.nl/wp-content/uploads/2018/12/practical-guide-to-stopping-medicines-in-older-people.pdf>
8. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, Palermo L, Prineas R, Rubin SM, Scott JC, Vogt T. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. Jama. 1998 Dec 23;280(24):2077-82.
9. Hochberg MC, Thompson DE, Black DM, Quandt SA, Cauley J, Geusens P, Ross PD, Baran D. Effect of alendronate on the age-specific incidence of symptomatic osteoporotic fractures. Journal of bone and mineral research. 2005 Jun;20(6):971-6.
10. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Marcus R, Ott SM. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. The Lancet. 1996 Dec 7;348(9041):1535-41.
11. Bone HG, Downs Jr RW, Tucci JR, Harris ST, Weinstein RS, Licata AA, McClung MR, Kimmel DB, Gertz BJ, Hale E, Polvino WJ. Dose-response relationships for alendronate treatment in osteoporotic elderly women. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1997 Jan 1;82(1):265-74.
12. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, Maddox J, Fan M, Meisner PD, Grauer A. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. New England Journal of Medicine. 2017 Oct 12;377(15):1417-27.
13. Axelsson KF, Wallander M, Johansson H, Lundh D, Lorentzon M. Hip fracture risk and safety with alendronate treatment in the oldest-old. Journal of internal medicine. 2017 Dec;282(6):546-59.
14. Silverman SL, Watts NB, Delmas PD, Lange JL, Lindsay R. Effectiveness of bisphosphonates on nonvertebral and hip fractures in the first year of therapy: the risedronate and alendronate (REAL) cohort study. Osteoporosis international. 2007 Jan 1;18(1):25-34.
15. Greenspan SL, Schneider DL, McClung MR, Miller PD, Schnitzer TJ, Bonin R, Smith ME, DeLuca P, Gormley GJ, Melton ME. Alendronate improves bone mineral density in elderly women with osteoporosis residing in long-term care facilities: a randomized,



- double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of internal medicine*. 2002 May 21;136(10):742-6.
16. Lau EM, Woo J, Chan YH, Griffith J. Alendronate prevents bone loss in Chinese women with osteoporosis. *Bone*. 2000 Nov 1;27(5):677-80.
  17. Greenspan SL, Parker RA, Ferguson L, Rosen HN, Maitland-Ramsey L, Karpf DB. Early changes in biochemical markers of bone turnover predict the long-term response to alendronate therapy in representative elderly women: a randomized clinical trial. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1998 Sep;13(9):1431-8.
  18. Bell NH, Bilezikian JP, Bone III HG, Kaur A, Maragoto A, Santora AC, MK-063 Study Group. Alendronate increases bone mass and reduces bone markers in postmenopausal African-American women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002 Jun 1;87(6):2792-7.
  19. Alendronate Once-Weekly Study Group, Rizzoli R. Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2002 Nov;17(11):1988-96.
  20. Shiraki M, Nakamura T, Fukunaga M, Sone T, Usami A, Inoue T. A multicenter randomized double-masked comparative study of different preparations of alendronate in osteoporosis—monthly (four weeks) intravenous versus once weekly oral administrations. *Current medical research and opinion*. 2012 Aug 1;28(8):1357-67.
  21. Stovall DW, Beard MK, Barbier S, Chen E, Rosenberg E en Papp AE. Response to Oral Bisphosphonates in Subgroups of Younger and Older Postmenopausal Women. *J. Womens Health* 2010 19(3):491-497.
  22. Miller PD, Epstein S, Sedarati F en Reginster J-Y. Once-monthly oral ibandronate compared with weekly oral alendronate in postmenopausal osteoporosis: results from the head-to-head MOTION study. *Current Medical Research and Opinion* 2008;24(1):207-213.
  23. Emkey R, Delmas PD, Bolognese M, Borges JLC, Cosman F, Ragi-Eis S, Recknor C, Zerbini C, Neate C, Sedarati F and Epstein S. Efficacy and Tolerability of Once-Monthly Oral Ibandronate (150 mg) and Once-Weekly Oral Alendronate (70 mg): Additional Results From the Monthly Oral Therapy With Ibandronate for Osteoporosis Intervention (MOTION) Study. *Clinical Therapeutics* 2009;31(4): 751-761.
  24. Horikawa A, Miyakoshi N, Hongo M, Kasukawa Y, Kodata H en Shimada Y. A prospective comparative study of intravenous alendronate and ibandronate for the treatment of osteoporosis. *Medicine* (2019) 98:6(e14340).
  25. Hagino H, Sakai A, Ikeda S, Imanishi Y, Tsukama H, Nakajo S and Miyakoshi N. Effectiveness of monthly intravenous ibandronate on the low responders to oral bisphosphonate: the MOVEMENT study. *J. of Bone and Mineral Metabolism* (2019) 37:1013–1023.
  26. Tan W, Sun J, Zhou L, Li Y, Wu X. Randomized trial comparing efficacies of zoledronate and alendronate for improving bone mineral density and inhibiting bone remodelling in women with post-menopausal osteoporosis. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2016 Oct;41(5):519-23.
  27. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, Brown JP, Lilliestol M, Siddhanti S, Man HS, Martin JS, Bone HG. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2010 Jan;25(1):72-81.

28. Bergman J, Nordström A, Nordström P. Alendronate use and the risk of nonvertebral fracture during glucocorticoid therapy: a retrospective cohort study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017 Nov 3;103(1):306-13.
29. <https://www.thennt.com/nnt/bisphosphonates-for-fracture-prevention-in-post-menopausal-women-with-prior-fractures-or-very-low-bone-density/>
30. Landfeldt E, Lang A, Robbins S, Ström O. Gastrointestinal tolerability and patterns of switching in patients treated for primary osteoporosis: The Swedish Adherence Register Analysis (SARA). *Calcified Tissue International*. 2011 Sep 1;89(3):234.
31. Lo JC, O’Ryan FS, Gordon NP, et.al. Prevalence of Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Oral Bisphosphonate Exposure. *J Oral Maxillofac Surg* 2010; 68:243-253.
32. Fung PPL, Bedogni G, Bedogni A et al. Time to onset of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a multicentre retrospective cohort study. *Oral Diseases* 2017; 23, 477–483.
33. Kharazmi M, Persson U en Warfvinge G. Pharmacovigilance of oral bisphosphonates: adverse effects manifesting in the soft tissue of the oral cavity. *J Oral Maxillofac Surg* 70:2793-2797, 2012.
34. <https://clinicaltrials.gov>
35. <http://www.encepp.eu/encepp/studySearch.htm>