

Indicatie

Risedroninezuur (5, 35 en 75 mg):

Behandeling van postmenopauzale osteoporose, om het risico op wervelfracturen te verminderen.

Behandeling van bewezen postmenopauzale osteoporose, om het risico op heupfracturen te verminderen.

Risedroninezuur (5 mg):

Preventie van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen met een verhoogd risico op osteoporose.

Behouden of vergroten van de botmassa bij postmenopauzale vrouwen die een langdurige (meer dan 3 maanden) systemische behandeling met corticosteroiden ondergaan met doses $\geq 7,5$ mg/dag prednison of equivalenten hiervan.(1,2)

Risedroninezuur (35 mg):

osteoporose bij mannen met meer kans op fracturen.(1,2)

Risedroninezuur (30 mg) is geregistreerd voor de ziekte van Paget. Deze indicatie wordt hier niet behandeld.

Standpunt Ephor en samenvatting

Risedroninezuur 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: 5 mg/dag of 35 mg/week. Dosisaanpassing bij ouderen is niet nodig.(1,2)
75 mg: één tablet op twee opeenvolgende dagen per maand. Er is bewijs voor minder gastro-intestinale bijwerkingen bij de wekelijkse dosering in vergelijking met de dagelijkse dosering.

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

Stoppen van de medicatie: het effect van risedroninezuur dient na 3-5 jaar geëvalueerd te worden door middel van een DEXA-scan. Daarnaast moet worden nagegaan of er klinische risicofactoren zijn. Indien er geen osteoporose en geen nieuwe klinische risicofactoren zijn dan kan de behandeling (tijdelijk) worden gestaakt. Behandeling continueren na 1-2 jaar kan zinvol zijn bij hoog risicopatiënten: T-score $< -2,5$ in de femurhals, optreden van nieuwe fracturen, glucocorticosteroiden gebruik $> 7,5$ mg/dag of andere ziekten en medicaties die een verhoogd fractuurrisico kunnen geven. Het wordt afgeraden om de behandeling te continueren na 5 jaar zonder her-evaluatie.(3-6)

Ervaring: het aantal in RCT's bestudeerde oude patiënten is zeer groot (> 10.000).

Effectiviteit

Placebo gecontroleerde studies bij postmenopauzale osteoporose

Preventie van fractures

Het effect van risedroninezuur (2,5 of 5 mg/dag) op het risico van heupfracturen werd in een placebogecontroleerde studie bestudeerd bij vrouwen (n=5445; gemiddelde leeftijd 74±3 jaar) met osteoporose en bij vrouwen (n=3.886; gemiddelde leeftijd 83±3 jaar) met ten minste 1 niet-skelet gerelateerde risicofactor voor een heupfractuur of een lage botdichtheid van de femoraalneke (T-score -4 SD of -3 SD plus een heup-as lengte ≥11 cm) over een periode van 3 jaar.

Risedroninezuur verminderde significant het risico op heupfracturen bij vrouwen (74±3 jaar) met osteoporose, maar niet bij vrouwen (83±3 jaar) met 1 risicofactor of een lage botdichtheid van de femoraalneke. Waarschijnlijk was de power van deze studie daarvoor te laag.

Voor beide groepen samen was het percentage heupfracturen 2,8% met risedroninezuur en 3,9% met placebo (relatieve risico (RR) 0,7; 95% CI 0,6-0,9; p=0,02; absolute risicoreductie =1,1% Number Needed to Treat (NNT): 91 over een periode van 3 jaar). (7)

Het effect van risedroninezuur op vertebrale fractures in hoog risicogroepen, waaronder ouderen ≥70 jaar, werd bepaald door vergelijking van gepoolde data uit twee placebogecontroleerde RCT's. Het absolute risico op nieuwe vertebrale fractures nam met 3 jaar behandeling van 5 mg/dag risedroninezuur af met 5% ten opzichte van placebo (p<0,001). De data van 2,5 mg risedroninezuur waren tot een periode van 1 jaar respectievelijk 2 jaar beschikbaar onder meer vanwege protocol aanpassingen. De fractuurreductie was na 2 jaar vergelijkbaar met 5 mg.(8,9)

Data van bovengenoemde 2 RCT's (VERT-NA en VERT-M) werden gecombineerd met het "Heup Interventie Programma" (HIP). Na 1 jaar was de incidentie van nieuwe vertebrale fractures bij vrouwen ≥80 jaar 2,5% met risedroninezuur en 10,9% met placebo overeenkomend met een relatieve risicoreductie van 81% (HR = 0,19; 95% CI 0,09-0,40; p<0,001) en een absolute risicoreductie van 8,4% (Number Needed to Treat (NNT): 12 over een periode van 1 jaar). Na 3 jaar was de incidentie van vertebrale fractures met risedroninezuur 18,2% en 24,6% met placebo (HR 0,56; 95% CI 0,39-0,81; p=0,003, absolute risicoreductie =6,4% NNT: 16). Na 3 jaar was de incidentie van nonvertebrale botbreuken niet significant lager voor risedroninezuur (14%) in vergelijking met placebo (16,2%; p=0,66). Mogelijk was de power te laag in deze studie. Bij vrouwen <80 jaar was er na 1 jaar ook een significante reductie van het risico op een vertebrale fractuur met risedroninezuur ten opzichte van placebo (HR=0,45; 95% CI 0,32-0,63; p<0,001), na 3 jaar was dit HR =0,61 (95% CI 0,51-0,74; p<0,001) en non-vertebrale botbreuken na 3 jaar HR =0,79 (95% CI 0,65-0,97; p=0,025).(10)

Een observationele cohortstudie in de praktijk over een periode van 2 jaar bij postmenopauzale vrouwen liet een significant verschil zien in incidentie van heupfracturen en non-vertebrale fractures tussen risedroninezuur (35mg, n=12.215, gemiddelde leeftijd= 74,9 jaar) en alendroninezuur (35-70mg/week, n=21.615, gemiddelde leeftijd=74,6 jaar). Na 1 jaar was de incidentie van niet-vertebrale fractures in het risedroninecohort 2% en 2,3% in het alendroninecohort (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.(11)

Een retrospectieve cohortstudie over een periode van 5 jaar bij patiënten in een verpleeghuis vergeleek recente gebruikers van bisfosfonaten (n=5209, gemiddelde leeftijd 85,2±7,8 jaar, 87% vrouw) met een controlegroep (n=5209, 85,3±7,8 jaar, 87% vrouw). Een significant kleiner aantal gebruikers van bisfosfonaten hadden heupfracturen dan de controlegroep (HR =0.83; 95% CI 0.71-0.98). Er was geen significant verschil in de kans op nonvertebrale fracturen (HR = 0.91;95% CI 0.80-1.03).(12)

Osteoporose bij mannen

In een tweejarig, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met 284 patiënten (natriumrisedronaat 35 mg: n=191) is stijging van de botmineraaldichtheid (BMD) aangetoond van natriumrisedronaat 35 mg eenmaal per week bij mannen met osteoporose (variërend in leeftijd van 36 tot 84 jaar). Na 2 jaar behandeling werd middelmatige stijging van de BMD bereikt ten opzichte van placebo in de lumbale wervelkolom, de femurhals, de trochanter en de totale heup. In dit onderzoek werd geen effectiviteit van preventie van fracturen aangetoond. Daar was de power van de studie ook niet op berekend. Er was geen aparte analyse van patiënten >65 jaar.(13)

Effect op de botmineraaldichtheid

Het effect op de BMD wordt in de uitgebreide tekst besproken.(14)

De vergelijkende studies met teriparatide worden in de uitgebreide tekst besproken.(15,16)

Glucocorticosteroid-geïnduceerde osteoporose

In een dubbelblinde studie bij 290 mannen en vrouwen (n=290, gemiddelde leeftijd 59±12 jaar, 64% vrouw), behandeld met ten minste prednison 7,5 mg/dag gedurende 6 maanden of langer, werd het effect van risedroninezuur (2,5 of 5 mg/dag) vergeleken met placebo. Met risedroninezuur 5 mg/dag steeg de BMD na 12 maanden met gemiddeld 2.9%±0.5% aan de lumbale wervelkolom, 1.8%±0.5% aan de femorale hals en 2.4%±0.5% aan de trochanter. In de placebogroep veranderde de BMD niet. Er was een vermindering in de incidentie van vertebrale fracturen van 70% met risedroninezuur (2,5 en 5 mg samen) ten opzichte van placebo (p = 0.042). Er was geen aparte analyse van patiënten >65 jaar.(17)

Bijwerkingen: de veiligheid en het voorkomen van bijwerkingen van risedroninezuur bij oudere patiënten zijn in meerdere placebogecontroleerde RCT's beschreven.

Behandeling met risedroninezuur bij ouderen (2,5-5mg, gedurende 1-3 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.(7-10) Mogelijk dat er een verhoogde incidentie is van duodenitis, maar dit is wisselend in de genoemde studies.

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 femurschachtfracturen (zelden 0,01-0,1%) en osteonecrose van de uitwendige gehoorhang (zeer zelden <0,01%).(1,2)

Het is belangrijk om voor aanvang van de behandeling te laten controleren op verborgen infecties in het gebit. Noodzakelijke invasieve behandelingen in de mond dienen voorafgaand aan de behandeling te worden uitgevoerd.

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

Farmacokinetiek: risedroninezuur wordt niet gemetaboliseerd. De biologische beschikbaarheid is circa 0,63% en neemt af als deze samen met voedsel wordt ingenomen. De eliminatie is voor 50% via de nieren binnen 24 uur. Niet geabsorbeerd natriumrisedroninezuur wordt onveranderd in de feces uitgescheiden. De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 480 uur. Er zijn verder geen studiegegevens beschikbaar over de farmacokinetiek bij ouderen.(1,2)

Uitgebreide tekst

Dosis

De aanbevolen dosering is eenmaal per dag 1 tablet van 5 mg of wekelijks 1 tablet van 35 mg. Er is bewijs voor minder gastro-intestinale bijwerkingen bij de wekelijkse dosering in vergelijking met de dagelijkse dosering.

Aanpassing van de dosering bij ouderen is niet nodig bij een normale nierfunctie. 75 mg: één tablet op twee opeenvolgende dagen per maand.(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 risedroninezuur.(1)

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

In een Japanse studie werden 41 vrouwen (gemiddelde leeftijd 71,8±5,7 jaar) met een gemiddelde botmineraaldichtheid (BMD) van de lumbale wervelkolom van (T-score) -3,15 gedurende 12 maanden behandeld met 75 mg risedronaat (éénmaal per maand). De vrouwen hadden een eGFR van ≥30 tot 60 ml/min. 50% had hoge bloeddruk als comorbiditeit en 46% dislipidemie. Een vergelijking werd gemaakt met patiënten met een normale filtratiesnelheid. Na 12 maanden was er bij alle groepen een toename van BMD van de lumbale wervelkolom van 5% ten opzichte van de start. Er was geen significant verschil tussen de groepen met verschillende nierfiltratiesnelheden. De bijwerkingen waren niet significant verschillend tussen de groepen.(18)

De dosering hoeft niet te worden aangepast bij een eGFR van >30 ml/min. Risedroninezuur is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring <30 ml/min).(1,2)

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

Geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met leverinsufficiëntie.(1)

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie

Eénmaal per dag één tablet van 5 mg, éénmaal per week één tablet van 35 mg of 75 mg op twee achtereenvolgende dagen éénmaal per maand.

Toediening

De tablet innemen met voldoende water. Voedsel, bepaalde geneesmiddelen en andere dranken kunnen de absorptie van risedroninezuur verminderen, daarom wordt geadviseerd om de tablet in te nemen ten minste 2 uur voor of na andere geneesmiddelen, eten of drinken (met uitzondering van het water dat gebruikt wordt voor de inname). Om het transport naar de maag te bevorderen wordt geadviseerd om de tablet in een verticale positie in te nemen en na inname van de tablet de eerste 30 minuten niet te gaan liggen. De tablet mag niet fijn worden gemalen. 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 3-5 jaar na te gaan of er gestaakt kan worden met de behandeling met risedroninezuur.(4-6) De aanbevolen stopperiode is 1-2 jaar.(4). Herevaluatie kan plaatsvinden doormiddel van een DEXA/VFA-scan en door na te gaan of er klinische risicofactoren aanwezig zijn. Laag risicopatiënten, die geen nieuwe klinische risicofactoren hebben en met 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 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 glucocorticosteroïden gebruik van $>7,5\text{mg/dag}$) wordt aanbevolen om de behandeling te continueren.(3)

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 ± 7 jaar) was er bij 28% een bisfosfonaat stopperiode (risedroninezuur $n=1881$, alendroninezuur $n=16.309$, zoledronaat $n=2584$ en ibandronaat $n=2072$). Voor risedroninezuur was de herevaluatie gemiddeld 4,4 jaar (95% CI 2,6-5,8). 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.(5)

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Hoeveel patiënten ≥ 65 jaar zijn er geïncludeerd:

2,5 en 5 mg éénmaal daags 11.410 patiënten

35 mg wekelijks: 12.980 patiënten.

Hoeveel patiënten ≥ 80 jaar zijn er geïncludeerd: 4590 patiënten (5 mg).

Praktijkervaring

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

65-74 jaar: 2.631 mannen en 8.818 vrouwen.

≥ 75 jaar: 3.097 mannen en 11.647 vrouwen.

Risedroninezuur is sinds 2000 in de handel.

Effectiviteit

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

Placebo gecontroleerde studies bij postmenopauzale osteoporose

Preventie van heupfracturen

Het effect van risedroninezuur (2,5 of 5 mg/dag) op het risico van heupfracturen werd bestudeerd bij oudere vrouwen met osteoporose (n=5445; gemiddelde leeftijd 74 ± 3 jaar). De T-score BMD (bone mineral density) bij hen was > -4 standaarddeviaties (SD) óf -3 SD in combinatie met een niet-skelet gerelateerd risico voor een heupfractuur, zoals een slechte gang of neiging tot vallen. Een vergelijking werd gemaakt met een groep zeer oude vrouwen (n=3.886; gemiddelde leeftijd 83 ± 3 jaar) met ten minste 1 niet-skelet gerelateerde risicofactor voor een heupfractuur óf een lage BMD (T-score -4 SD of -3 SD plus een heup-as lengte ≥ 11 cm). Vrouwen in beide groepen werden gerandomiseerd over risedroninezuur (2,5 of 5 mg per dag) of placebo gedurende 3 jaar. Voor beide groepen samen was het percentage heupfracturen 2,8% met risedroninezuur en 3,9% met placebo (p=0,02; absolute risicoreductie =1,1% Number Needed to Treat (NNT): 91). Met 2,5 mg risedroninezuur was het relatieve risico (RR) ten opzichte van de placebo 0,5 (95%CI 0,3-0,9) en voor 5 mg risedroninezuur RR 0,7 (95% CI 0,4-1,1). In de groep oudere vrouwen met osteoporose (70-79 jaar oud) was de incidentie van heupfracturen 1,9% met risedroninezuur ten opzichte van 3,2% met placebo (p=0,009; absolute risicoreductie =1,3% NNT: 77).

In de groep zeer oude vrouwen (≥ 80 jaar) gaf risedroninezuur geen significante reductie van de incidentie van heupfracturen: 4,2% met risedroninezuur en 5,1% met placebo (p=0,35).

Ook bij de 941 zeer oude vrouwen met een lage BMD (T-score ≤ -2.5) was de incidentie van heupfracturen niet significant verschillend (7.2% risedroninezuur vs 9.7% placebo, p=0.37). Mogelijk was de power in deze studie te laag.(7)

Preventie van non-vertebrale fracturen

Bij vrouwen met bevestigde osteoporose was de incidentie van non-vertebrale fracturen 8,4% met risedroninezuur en 10,7% met placebo (p=0,03, absolute risicoreductie =2,3% NNT: 43). Van de vrouwen met een aanwezige vertebrale fractuur voor de start van het onderzoek was de incidentie van non-vertebrale fracturen 10,3% met risedroninezuur en 16,1% met placebo (p=0,01, absolute risicoreductie =5,8% NNT: 17). Bij de vrouwen die primair waren geselecteerd op basis van niet-skelet-gerelateerde risicofactoren had de behandeling met risedroninezuur geen significante reductie van de incidentie van

non-vertebrale fracturen (10,8% met risedroninezuur en 11,9% met placebo; $p=0,43$).⁽⁷⁾

Preventie van vertebrale fracturen

Het effect van risedroninezuur op vertebrale fracturen in hoog risico groepen, waaronder ouderen ≥ 70 jaar, werd bestudeerd door pooling van twee placebo gecontroleerde RCT's (Vertebraal Effectiviteit met Risedroninezuur Therapie in Noord Amerika (VERT-NA) en de Multinationale variant (VERT-M)). Een subgroep analyse werd gedaan bij hoog risicogroepen (≥ 70 jaar, ten minste 2 botbreuken of een lagere botdichtheid van de femoraalneuk of de lumbale wervelkolom). De subgroep met ouderen bestond uit: 2,5 mg risedroninezuur ($n=627$; gemiddelde leeftijd 75 ± 4 jaar), 5 mg risedroninezuur ($n=604$; gemiddelde leeftijd 76 ± 4 jaar) en placebo ($n=574$; gemiddelde leeftijd 75 ± 4 jaar). Vertebrale fracturen werden geanalyseerd met (semi-) kwantitatieve radiografie aan het begin van het onderzoek en na 3 jaar. Het absolute risico op nieuwe vertebrale fracturen nam met 5 mg risedroninezuur af met 5% ten opzichte van placebo (11% bij risedroninezuur en 16% bij placebo, $p<0,001$, NNT=20).⁽⁸⁾

De data van 2,5 mg risedroninezuur waren tot een periode van 1 respectievelijk 2 jaar beschikbaar onder meer vanwege protocol aanpassingen. De fractuurreductie was na 2 jaar vergelijkbaar met 5 mg.^(8,9)

Met 5 mg risedroninezuur was, bij een lage botdichtheid van de femoraalneuk, de relatieve risicoreductie van vertebrale fracturen 0,4 (95% CI 0,23-0,67; $p<0,001$) en bij een lage botdichtheid van de lumbale wervelkolom 0,52 (95% CI 0,29-0,93; $p=0,029$). Met 2,5 mg risedroninezuur was dit respectievelijk RR 0,51 ($p=0,013$) en RR 0,59 ($p=0,073$). Het relatieve risico op meervoudige vertebrale breuken nam af met 90% met 5 mg risedroninezuur (RR 0,10; 95% CI 0,04-0,26; $p<0,001$) en 74% met 2,5 mg risedroninezuur.⁽¹⁹⁾

Data van bovengenoemde 2 RCT's (VERT-NA en VERT-M) werden gecombineerd met het "Heup Interventie Programma" (HIP). In al deze studies kregen patiënten gedurende maximaal 3 jaar risedroninezuur 2,5 of 5 mg per dag of placebo. Alle patiënten kregen 1000 mg calcium per dag en indien noodzakelijk 500IU vitamine D per dag. Subgroep analyse werd gedaan bij vrouwen ≥ 80 jaar: risedroninezuur (5 mg/dag; $n=704$; gemiddelde leeftijd 83 ± 3 jaar) en controle ($n=688$; gemiddelde leeftijd 83 ± 3 jaar). Beide groepen hadden een bot mineraal dichtheid (BMD) T-score van $< -2,5$ of een geschiedenis van ten minste 1 vertebrale fractuur. De resultaten werden vergeleken met een jongere groep < 80 jaar ($n=4734$; gemiddelde leeftijd $72\pm 5,5$ jaar).

Vergelijking van beide groepen liet zien dat de vrouwen ≥ 80 jaar significant kleiner waren, minder wogen, lagere BMD hadden en een hogere frequentie van vertebrale fracturen. Ook hadden ouderen ≥ 80 jaar vaker comorbiditeiten.

Het primaire eindpunt was de cumulatieve incidentie van nieuwe vertebrale fracturen. Na 1 jaar was de incidentie van nieuwe vertebrale fracturen bij vrouwen ≥ 80 jaar 2,5% met risedroninezuur en 10,9% met placebo $p<0,001$ (absolute risicoreductie 8,4%, NNT:12 over een periode van 1 jaar). Na 3 jaar was de incidentie van vertebrale fracturen met risedroninezuur 18,2% en 24,6% met placebo ($p=0,003$, absolute risicoreductie 6,4%, NNT:16 over een periode van 3 jaar). Na 3 jaar was de incidentie van nonvertebrale botbreuken niet significant lager voor risedroninezuur (14%) in vergelijking met placebo (16,2%; $p=0,66$).

Bij vrouwen <80 jaar was er na 1 jaar ook een significante reductie van het risico op een vertebrale fractuur met risedroninezuur ten opzichte van placebo (HR = 0,45; 95% CI 0,32-0,63; p<0,001), na 3 jaar was dit HR = 0,61 (95% CI 0,51-0,74; p<0,001) en non-vertebrale osteoporose gerelateerde botbreuken na 3 jaar HR = 0,79 (95% CI 0,65-0,97; p=0,025).

Op kortere termijn was het effect van risedroninezuur groter bij vrouwen ≥80 jaar ten opzichte van vrouwen <80 jaar, maar dit verschil was niet significant.(10)

Actiefgecontroleerde studies

Preventie van non-vertebrale- en heupfracturen

Risedroninezuur (35mg/week, n=12.215, gemiddelde leeftijd=75±10 jaar; 47,5% ≥75 jaar) is in een observationele cohortstudie in de praktijk bij postmenopauzale vrouwen gedurende een inclusie periode van 2 jaar vergeleken met alendroninezuur (35-70mg/week, n=21.615, gemiddelde leeftijd=74±7 jaar; 47,8% ≥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. Het uitgangrisico van de cohorten was echter verschillend.(11)

Een retrospectieve cohortstudie over een periode van 5 jaar bij patiënten met osteoporose in een verpleeghuis vergeleek recente gebruikers van bisfosfonaten (n=5209, gemiddelde leeftijd 85,2±7,8 jaar 87% vrouw) met een controlegroep die calcitonine gebruikten (n=85,3±7,8 jaar 87% vrouw). Een significant kleiner aantal gebruikers van bisfosfonaten hadden heupfracturen dan de controlegroep (HR = 0.83; 95% CI = 0.71-0.98). Er was geen significant verschil in de kans op nonvertebrale fracturen (HR = 0.91;95% CI = 0.80-1.03).(12)

Osteoporose bij mannen

In een tweejarig, dubbelblinde placebogecontroleerde studies bij mannen met osteoporose is een significante stijging van de botdichtheid aangetoond van eenmaal per week risedroninezuur 35 mg (n=151, gemiddelde leeftijd 59,2±10,9) in vergelijking met placebo (n= 67, 61,8±10,6). Alle patiënten kregen calcium- en vitamine D-suppletie. Stijging van de BMD werd al vanaf 6 maanden na aanvang van de behandeling met risedroninezuur waargenomen. Met risedroninezuur 35 mg eenmaal per week waren na 2 jaar behandeling middelmatige stijgingen van de BMD bereikt ten opzichte van placebo in de lumbale wervelkolom, de femurhals, de trochanter en de heup als geheel. In dit onderzoek werd geen effectiviteit tegen fracturen aangetoond. Daar was de power van de studie ook niet op berekend. Er was geen aparte analyse van patiënten >65 jaar.

Bij de 2 jaar extensie studie steeg de BMD van de lumbale wervelkolom met 7,87% na 4 jaar behandeling. Het effect van risedroninezuur op bot (stijging van BMD en daling van Bone Turnover Markers) is na 4 jaar behandeling vergelijkbaar tussen mannen en vrouwen.(13)

Effect op Botmineraaldichtheid (BMD)

Placebogecontroleerde studies

In de studie naar het effect van risedroninezuur op het risico van heupfracturen werd ook de botdichtheid gemeten bij 1765 vrouwen (19% hiervan werd behandeld met ten minste 1 dosis studiemedicatie: 2,5 of 5 mg risedroninezuur). In de groep met leeftijd 74 ± 3 jaar was de BMD van de femoraalnek en trochanter na een half jaar hoger dan aan de start en ten opzichte van placebo. Na 3 jaar was de toename van de BMD van de femoraalnek ten opzichte van placebo 2,1% voor 2,5mg risedroninezuur en 3,4% voor 5 mg risedroninezuur. Voor de trochanter was dit respectievelijk 3,8% en 4,8%. Na 3 jaar was er bij de groep met leeftijd 74 ± 3 jaar in de placebogroep geen verandering in de BMD.(7)

Data van 3 RCT's met risedroninezuur werden gecombineerd: de vertebraal effectiviteit met risedroninezuur therapie in Noord Amerika (VERT-NA) studie en het multinationale equivalent van deze studie (VERT-M) en het heup interventie programma (HIP).(7-9) In al deze studies kregen patiënten gedurende maximaal 3 jaar risedroninezuur 2,5 of 5 mg per dag of placebo. Alle patiënten kregen 1000 mg calcium per dag en indien noodzakelijk 500IU vitamine D per dag. Subgroep analyse werd gedaan voor vrouwen ≥ 80 jaar: risedroninezuur (5 mg/dag; n=704; gemiddelde leeftijd 83 ± 3 jaar) en controlegroep (n=688; gemiddelde leeftijd 83 ± 3 jaar). De resultaten werden vergeleken met een jongere groep < 80 jaar (n=4734; gemiddelde leeftijd $72 \pm 5,5$ jaar). Beide groepen hadden een botmineraaldichtheid (BMD) T-score van $< -2,5$ of een geschiedenis van ten minste 1 vertebrale fractuur.

Vergelijking van beide groepen liet zien dat bij vrouwen ≥ 80 jaar de lengte significant kleiner was, het gewicht en BMD was lager en de frequentie van vertebrale fracturen was groter. Ook hadden ouderen ≥ 80 jaar een groter risico op comorbiditeiten. De BMD was na 6 maanden risedroninezuur significant hoger voor de lumbale wervels ($p < 0,001$), de femoraal nek ($p < 0,05$) en de femorale trochanter ($p < 0,01$).(10)

Actiefgecontroleerde studie

Het effect van risedroninezuur (35 mg éénmaal per week) en alendroninezuur (70 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, femoraalnek, totaal heup of lumbale wervelkolom. Zowel risedroninezuur als alendroninezuur 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 femoraalnek 1,23% ($p < 0,001$).(14)

In een dubbelblinde dubbeldummie RCT werd gedurende 24 maanden het effect van risedroninezuur (35 mg/week) plus dagelijks placebo injecties (n=680; gemiddelde leeftijd $71,6 \pm 9$ jaar) vergeleken met teriparatide injecties (20 mcg/day) plus wekelijks een oraal placebo (n=680; gemiddelde leeftijd $72,6 \pm 9$ jaar). Postmenopauzale vrouwen werden geïncludeerd met ten minste twee middelmatig ernstige of één ernstige vertebrale botfractuur en een botdichtheid T-score ≤ 1.50 . De groepen waren tevens vergelijkbaar qua medicatiegeschiedenis ivm osteoporose.

Het primaire eindpunt was nieuwe vertebrale fracturen, secundair eindpunt verslechtering van bestaande vertebrale fracturen, klinische fracturen (non-vertebraal en symptomatisch vertebraal) en non-vertebrale fracturen.

Na 24 maanden waren er met risedroninezuur 64 (12%) nieuwe vertebrale fracturen ontstaan tegen 28 (5,4%) voor teriparatide (risk ratio 0.44, 95% CI 0.29-0.68; $p < 0.0001$). Klinische fracturen kwamen voor in 61 (9,8%) van de risedroninezuur groep en 30 (4,8%) voor teriparatide (hazard ratio 0.48, 95% CI 0.32-0.74; $p = 0.0009$). Niet-vertebrale fragiliteitsfracturen 38 (6,1%) voor risedroninezuur en 25 (4%) voor teriparatide (hazard ratio 0.66; 95% CI 0.39-1.10; $p = 0.10$). (15)

In een dubbeldummie open label RCT werden 244 patiënten met een pertrochantere heupfractuur na de hersteloperatie gedurende 78 weken behandeld met risedroninezuur 35 mg/week ($n = 85$) of teriparatide injecties 20 mcg/dag ($n = 86$). Totaal werden er voor de effectiviteitsstudie 171 patiënten geïnccludeerd, gemiddelde leeftijd 77 ± 8 jaar; 77% vrouw). Indien noodzakelijk (BMD T-score ≤ -2 en vit D $\geq 9,2$ mcg/mL) werd de behandeling de eerste 26 weken aangevuld met calcium en vitamine D suppletie. Primair eindpunt was de verandering van lumbale wervel BMD na 78 weken. Secundaire eindpunten waren: verandering van BMD in de heup proximale femur, functie en heuppijn. De gemiddelde baseline T-scores van de lumbale wervel, femorale nek en totale heup waren respectievelijk -2,16, -2,63 en -2,51. Na 78 weken was de BMD van de totale heup voor beide behandelingen toegenomen met resp. 0,7% en 1,1%. Het verschil was niet significant. In de lumbale wervels was de BMD voor beide behandelingen toegenomen met resp. 6,5% en 11,1% ($p < 0.001$). Het verschil was significant. Bij de femorale nek was de BMD voor risedroninezuur tot 26 weken gedaald en daarna stabiel. Bij teriparatide bleef de BMD gelijk tot 52 weken en steeg daarna tot 1.16%. Het verschil bij 78 weken was significant ($p = 0.003$). In de risedroninezuur-groep traden 12 nieuwe fracturen op, waarvan 7 heupfracturen, tegen 5 nieuwe fracturen voor teriparatide, waarvan 2 heupfracturen (respectievelijk $p = 0,099$ en $0,171$). Bij teriparatide trad vaker hypercalciëmie en hyperuremie op. De studie had onvoldoende power om verschillen in nieuwe breuken en mortaliteit aan te tonen. (16)

Glucocorticosteroid-geïnduceerde osteoporose

In een dubbelblinde studie bij 290 mannen en vrouwen ($n = 290$, gemiddelde leeftijd 59 ± 12 jaar, 64% vrouw), behandeld met ten minste prednison 7,5 mg/dag gedurende 6 maanden of langer, werd het effect van risedroninezuur (2,5 of 5 mg/dag) vergeleken met placebo. Alle patiënten kregen calcium en vitamine D suppletie. Met risedroninezuur 5 mg/dag steeg de BMD na 12 maanden met gemiddeld $2.9\% \pm 0.5\%$ aan de lumbale wervelkolom, $1.8\% \pm 0.5\%$ aan de femorale hals en $2.4\% \pm 0.5\%$ aan de trochanter. In de placebogroep veranderde de BMD niet. Er was een significante vermindering in de incidentie van vertebrale fracturen van 70% met risedroninezuur (2,5 en 5 mg samen) ten opzichte van placebo ($p = 0.042$). Er was geen aparte analyse van patiënten > 65 jaar. (17)

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

Er moeten 77 vrouwen met osteoporose (70-79 jaar oud) over een periode van 3 jaar met risedroninezuur (2,5 of 5 mg/dag) worden behandeld om 1 heupfractuur te voorkomen. (7)

Er moeten 43 vrouwen met bevestigde osteoporose worden behandeld over een periode van 3 jaar met risedroninezuur (2,5 of 5 mg) om 1 non-vertebrale fractuur te voorkomen.(7)

Er moeten resp. 12 of 16 patiënten ≥ 80 jaar met risedroninezuur (5 mg/dag) behandeld worden gedurende 1 of 3 jaar om 1 vertebrale fractuur te voorkomen.(10)

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

Het effect wordt binnen 3 jaar bereikt. Na 1 jaar is er al reductie van het aantal vertebrale fracturen.(7-10)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Het effect van risedroninezuur (35 mg éénmaal per week) op de botmineraaldichtheid (BMD) werd gedurende 2 jaar bestudeerd bij vrouwen < 55 jaar (gemiddelde leeftijd 51 ± 3 jaar) en vrouwen ≥ 55 jaar (66 ± 7 jaar). Er was geen significant verschil op de BMD tussen de leeftijdsgroepen.(14)

Bijwerkingen en veiligheid

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

De bijwerkingen van risedroninezuur werden bestudeerd bij 9331 vrouwen (leeftijd 70-100 jaar). Zij werden gedurende 3 jaar behandeld met 2,5 of 5 mg risedroninezuur of placebo. Het percentage bijwerkingen was vergelijkbaar ongeacht behandelingsgroep. Het percentage bijwerkingen van de bovenste gastro-intestinale tractus was vergelijkbaar voor risedroninezuur en placebo.(7)

De Vertebral Efficacy with Risedronate Study (VERT North-America) toonde dat het percentage medicatie gerelateerde bijwerkingen groter was voor risedroninezuur (34%) dan voor placebo (29%). Het percentage gastro-intestinale bijwerkingen was iets groter voor risedroninezuur $n=245$ (30%) ten opzichte van placebo $n=219$ (27%). Het percentage duodenitis is hoger bij risedroninezuur (1%) dan bij placebo (0,2%). Het aantal patiënten dat stopte met de studie ten gevolge van bijwerkingen was vergelijkbaar in beide groepen.(8)

In de multicenter studie in Europa en Australië was het percentage bijwerkingen vergelijkbaar voor alle studiegroepen. Het stoppen met de studie ten gevolge van bijwerkingen was lager voor risedroninezuur (13% bij 2,5 mg en 15% bij 5 mg) dan voor placebo (20%). Het percentage ernstige bijwerkingen bedroeg 37% met 5 mg risedroninezuur, 30% met 2,5 mg risedroninezuur en 33% met placebo. Gastro-intestinale bijwerkingen: 23% met 2,5 mg risedroninezuur, 27% met 5 mg risedroninezuur en 26% met placebo. Duodenitis kwam niet voor bij placebo maar wel bij risedroninezuur (0,5% in beide groepen).(9)

Uit de data van 3 RCT's met risedroninezuur (in Noord Amerika, in Europa en Australië en het Hip Intervention Programm).(8-10) werden de gegevens van vrouwen ≥ 80 jaar gehaald. Het bijwerkingenprofiel voor patiënten > 80 jaar was vergelijkbaar: oesophagitis (placebo 1.3%; risedroninezuur 1.7%), maagzweer (placebo 1.0%; risedroninezuur 1.4%), ulcus duodeni (placebo 0.6%; risedroninezuur 0.4%).(10)

De gastro-intestinale verdraagbaarheid van risedroninezuur (n=2797, leeftijd=69), alendroninezuur (n=18.300, leeftijd=70), strontiumranelaat (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 dat de incidentie van gastro-intestinale bijwerkingen, waarvoor een maagbeschermer nodig was, vergelijkbaar was. 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 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 in vergelijking met dagelijks (HR:0.71; P=0,006).(20)

Osteonecrose van de kaak (ONJ)

De incidentie van osteonecrose van de kaak werd onderzocht bij chronische bisfosfonaat gebruikers (risedroninezuur, alendroninezuur en ibandroninezuur, n=13.946). Van de 8572 respondenten (71±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±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.(21)

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 voor risedronaat was 2,4 jaar (95% CI 0,7-4,7; n=3), voor alendronaat 6,0 jaar (95% CI 5,3-6,4; n=88), ibandronaat 2,1 jaar (95% CI 0,6-3,2; n=15) en zoledronaat 2,2 jaar (95% CI 2,1-2,6; n=218). 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). 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 prostaatcancer 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).(22).

Het is belangrijk om voor aanvang van de behandeling te laten controleren op verborgen infecties in het gebit. Noodzakelijke invasieve behandelingen in de mond dienen voorafgaand aan de behandeling te worden uitgevoerd.(23)

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 geïncludeerd 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 ¾ 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.(24)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

De bijwerkingen van risedroninezuur werden bestudeerd bij 9331 vrouwen (leeftijd 70-100 jaar). Zij werden gedurende 3 jaar behandeld met 2,5 of 5 mg risedroninezuur of placebo. De vrouwen in de oudere groep (80-100 jaar) hadden een iets verhoogde kans op ernstige bijwerkingen en stoppen met het onderzoek ten gevolge van bijwerkingen ten opzichte van de vrouwen in de jongere groep (70-79 jaar).(7)

Osteonecrose van de kaak is relatief vaker gemeld bij kwetsbare ouderen in vergelijking met de totale populatie.(Vigilyze database) Hoewel de incidentie van ONJ door orale bisfosfonaten laag is (0,01-0,1%), kan door het grote aantal gebruikers de hoeveelheid patiënten die mogelijk deze ernstige bijwerking ontwikkelt toch aanzienlijk zijn. De incidentie was hoger bij hogere leeftijd en langere gebruiksduur (>4 jaar).(21)

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

NCT01875458 (2013-2028)

Biomarker Identification in Orthopaedic & Oral Maxillofacial Surgery Subjects to Identify Risks of Bisphosphonate Use.(25,26)

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

Delier: nee.

Duizeligheid: vaak (1-10%) bij doseringen van 30 mg per dag bij de ziekte van Paget. (1,2)

Valneiging en/of motorische functie: vaak (1-10%) musculoskeletale pijn; bij dosering van 75 mg per dag op 2 opeenvolgende dagen per maand bij postmenopauzale osteoporose tevens: gewrichtspijn, botpijn en pijn in extremiteiten; bij dosering van 30 mg per dag bij de ziekte van Paget tevens: krampen in de benen, gewrichtspijn, botpijn, pijn in de borstkas; soms (0,1-1%): iritis; verder is gemeld (frequentie onbekend): uveïtis.(1,2)

Sedatieve effecten: nee.

Orthostatische effecten: nee.

Invloed op voedselinname: vaak (1-10%) misselijkheid, buikpijn, dyspepsie, diarree; soms (0,1-1%): dysfagie, oesofageaal ulcus, oesofagitis, gastritis, duodenitis; zelden (0,01-0,1%): glossitis, oesofageale strictuur. (1,2)

Bij doseringen van 75 mg per dag op 2 opeenvolgende dagen per maand komen tevens ook voor: vaak (1-10%) erosieve gastritis, braken.

Hemostase: nee

Cardiovasculaire bijwerkingen: nee.

Cognitie: nee.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

Verlaging van het effect van risedroninezuur

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 risedroninezuur in te nemen.(1,2)

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)

Verhoging van bijwerkingenpotentieel risedroninezuur

Er wordt geadviseerd om voorzichtig te zijn met gelijktijdig gebruik 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)

Combinatie van bisfosfonaten met tyrosinekinase remmers (TKI's) en mogelijk ook andere targeted antiangiogenese medicatie bij kanker patiënten kan mogelijk het behandelingssucces vergroten, maar vergroot tevens de incidentie van osteonecrose van de kaak.(27)

Combinatie met steroïden of chemotherapeutica vergroten het risico op osteonecrose van de kaak door bisfosfonaten.(28)

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

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Ontsteking van het tandvlees en bacterie infectie zijn mogelijke risicofactoren voor het ontstaan van osteonecrose van de kaak (ONJ) in combinatie met bisfosfonaat therapie.(25)

Een gecompromitteerd immuunsysteem, auto-immuun ziekte, diabetes zijn mogelijke risicofactoren voor het ontstaan van osteonecrose van de kaak door bisfosfonaten.(26)

Werkingsmechanisme en Farmacokinetiek

Risedroninezuur is een bisfosfonaat die de botomzetting vermindert door remming van de botresorptie door chemische adsorptie aan hydroxyapatietkristallen en/of een rechtsreeks effect op osteoclasten. De activiteit van osteoblasten en de botmineralisatie blijven behouden.(1,2)

Er zijn geen aanwijzingen dat risedroninezuur wordt gemetaboliseerd, zowel in dieren als in mensen. De biologische beschikbaarheid van risedroninezuur bedraagt circa 0,63%, en neemt af als deze samen met voedsel wordt ingenomen. De eliminatie van residroninezuur is voor 50% via de nieren binnen 24 uur. Niet geabsorbeerd natriumrisedroninezuur wordt onveranderd in de faeces uitgescheiden. De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 480 uur.(1,2)

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?

Een deel van risedroninezuur wordt geaccumuleerd in het bot. 50% wordt binnen 24 uur uitgescheiden via de nieren.

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

Nee. Risedroninezuur 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 5 mg, 35 mg, 75 mg](#) en patiëntenbijsluiter [risedroninezuur 5 mg, 35 mg en 75 mg](#)
2. Preparaattekst Farmacotherapeutisch Kompas [risedroninezuur](#).
3. <https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/osteoporose-en-fractuurpreventie/osteoporose-en-fractuurpreventie-startpagina.html>
4. Anagnostis P, PaschouSA, Mintzioti G et al. Drug holidays from bisphosphonates and denosumab in postmenopausal osteoporosis: EMAS position statement. Maturitas 2017; Juli;101:23-30.
5. 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.
6. <https://ephor.nl/wp-content/uploads/2018/12/practical-guide-to-stopping-medicines-in-older-people.pdf>
7. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, Adami S, Fogelman I, Diamond T, Eastrell R, Meunier PJ, Reginster J-Y. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. N Engl J 2001;Feb 1;344(5):333-40.
8. Harris ST, Watts NH, Genant HK et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA 1999; 282(14):1344-1352.
9. Reginster J-Y, Minne HW, Sorensen OH et al. Randomized Trial of the Effects of Risedronate on Vertebral Fractures in Women with Established Postmenopausal Osteoporosis. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group Osteoporos Int 2000;11:83-9.
10. Boonen S, McClung MR, Eastrell R et al. Safety and Efficacy of Risedronate in Reducing Fracture Risk in Osteoporotic Women Aged 80 and Older: Implications for the Use of

- Antiresorptive Agents in the Old and Oldest Old. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52:1832–1839.
11. 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.
 12. Zullo AR, Zhang T, Lee Yet al. Effect of Bisphosphonates on Fracture Outcomes Among Frail Older Adults. *J Am Ger Soc*, 2019;67:768-776.
 13. Boonen S, Lorenc RS, Wenderoth D, Stoner KJ, Eusebio R, orwoll ES. Evidence for safety and efficacy of risedronate in men with osteoporosis over 4 years of treatment: Results from the 2-year, open-label, extension study of a 2-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bone* 2012;Sep,51(3):383-8.
 14. 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.
 15. Kendler DL, Marin F, Zerbini CAF, et al Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 391: 230-240.
 16. Malouf-Sierra J, Taratino U, Garcia-Hernández PA et al. Effect of Teriparatide or Risedronate in Elderly Patients With a Recent Pertrochanteric Hip Fracture: Final Results of a 78-Week Randomized Clinical Trial. *J. of Bone and Mineral Research* 2017; 32(5,): 1040–1051.
 17. Reid DM, Hughes RA, Laan RF, Sacco-Gibson NA, Wenderoth DH, Adami S, Eusebio RA, Devogelaer JP. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study. *J Bone Miner Res* 2000;15:1006–1013.
 18. Sugimoto T, Ioue D, Maehara M, Oikawa I, Shigematsu T en Nishizawa Y. Efficacy and safety of once-monthly risedronate in osteoporosis subjects with mild-to-moderate chronic kidney disease: a post hoc subgroup analysis of a phase III trial in Japan. *J of Bone and Mineral Metabolism* 2019 37: 730-740.
 19. Watts NB, Josse RG, Hamdy RC, Hughes A, Manhart MD, Barton I, Calligeros D and Felsenberg D. Risedronate Prevents New Vertebral Fractures in Postmenopausal Women at High Risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 542–549.
 20. 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.
 21. 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.
 22. 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.
 23. Iskender SY, Eekhoff EMW en Van der Waal I. Bisfosfonaat gerelateerde osteonecrose van de kaak. *Ned. Tijdschr. Tandheelkunde* 2012; 119:206-211.
 24. 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.
 25. <https://clinicaltrials.gov>

26. <http://www.encepp.eu/encepp/studySearch.htm>
27. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B en O’Ryan F. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72:1938-1956.
28. Wan JT, Sheeley DM, Somerman MJ en Lee JS. Mitigating osteonecrosis of the jaw (ONJ) through preventive dental care and understanding of risk factors. *Bone Research* 2020; 8:14.