

# Fractuurpreventie met denosumab

## Sputen en daarna toch nog slikken?

Marsha van Oostwaard, Joop van den Bergh, Luc Maartens

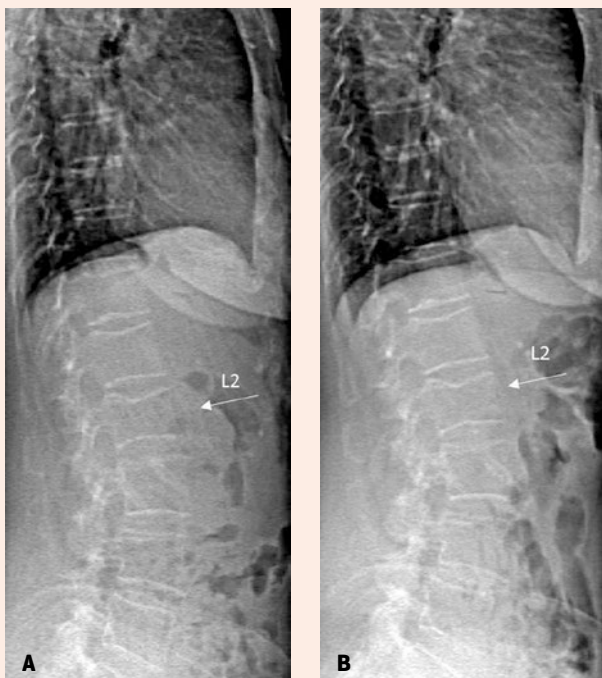
**De NHG-Standaard Fractuurpreventie adviseert osteoporosemedicatie niet langer dan vijf jaar te gebruiken vanwege de retentie van bisfosfonaten in het skelet. Bij denosumab kan stoppen echter gepaard gaan met een 'reboundeffect' waardoor het risico op wervelfracturen het eerste jaar toeneemt. Zowel bij het voorschrijven als bij het staken van denosumab is voorzichtigheid geboden.**

### EEN 71-JARIGE VROUW MET EEN INZAKKINGSFRACTUUR

Een 71-jarige vrouw met primaire osteoporose en een klinische wervelinzakkingsfractuur van de tweede lendenwervel wordt vanaf 2012 vijf jaar lang behandeld met denosumab omdat zij orale bisfosfonaten niet verdraagt. Eind 2017 stopt zij met denosumab omdat het fractuurrisico als laag wordt ingeschat. De botmineraaldichtheid [BMD] van de heuphals en de lumbale wervelkolom [LWK] is verbeterd ten opzichte van 2012 en de T-score van heuphals en LWK is  $-2,0$ , wat erop wijst dat er geen sprake meer is van osteoporose. Uit de *vertebral fracture assessment* met *dual-energy x-ray absorptiometrie* [DEXA-VFA] blijkt dat zich geen nieuwe wervelfractuur heeft ontwikkeld [figuur 1].

#### Figuur 1

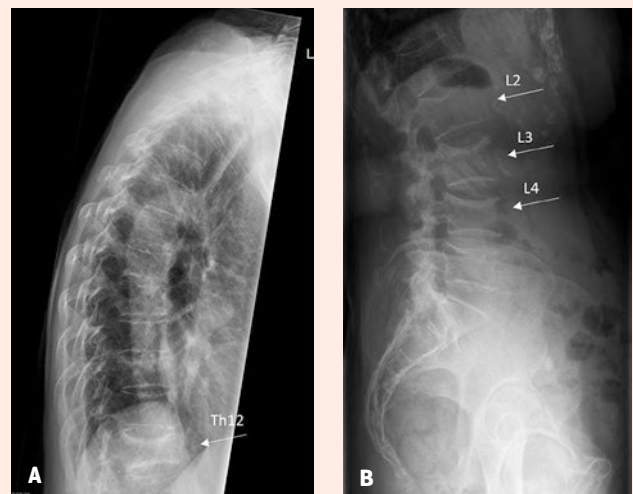
Laterale opname van de wervelkolom met dual-energy x-ray absorptiometrie [DEXA-VFA] in 2012 [A] en 2017 [B]



In 2018, acht maanden na de laatste denosumabinjectie, bezoekt patiënte haar huisarts vanwege acute pijn in de rug, ontstaan tijdens een wandeling met een lichte rugzak. Omdat de pijnklachten aanhouden, laat de huisarts een röntgenfoto van de thoracale en lumbale wervelkolom maken. Daarop zijn inzakkingsfracturen te zien van de wervellichamen Th12, L2, L3 en L4. De fracturen van Th12, L3 en L4 waren op de opnames uit 2017 nog niet aanwezig [figuur 2].

#### Figuur 2

Röntgenopname van de thoracale [A] en de lumbale [B] wervelkolom in 2018



### DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING

De NHG-Standaard Fractuurpreventie adviseert om bij patiënten ouder dan 50 jaar met een fractuur en verhoogd fractuurrisico het fractuur- en valrisico te evalueren, en zo nodig DEXA-VFA in te zetten voor een nauwkeurige inschatting van de BMD en de aanwezigheid van wervelinzakkingen.<sup>1</sup> Bij een laag of matig fractuurrisico geeft de huisarts leefstijladviezen, eventueel vitamine D en zo nodig calcium. Patiënten met een wervelfractuur (inzakking van  $> 25\%$  op een röntgenfoto) en/of osteoporose (T-score bij DEXA-onderzoek  $\leq -2,5$  in de totale heup, de heuphals of de lumbale wervelkolom) hebben een hoog fractuurrisico. Bij hen is medicamenteuze behandeling geïndiceerd.

Als middelen van eerste keus noemt de NHG-Standaard de orale bisfosfonaten alendroninezuur en risedroninezuur. Deze middelen worden in principe niet langer dan vijf jaar gebruikt, tenzij het fractuurrisico op dat moment nog hoog is.

## DE KERN

- De NHG-Standaard Fractuurpreventie adviseert osteoporosemedicatie niet langer dan vijf jaar achtereen te voor te schrijven.
- Denosumab heeft een ander werkingsmechanisme dan de middelen van eerste keus [bisfosfonaten], waardoor het risico op fracturen sterk kan stijgen als men de behandeling staakt.
- Bepaal op basis van DEXA-VFA en klinische risicofactoren het fractuurrisico alvorens te stoppen.
- Stop niet met denosumab – ook niet voor een *drug holiday* – zonder het effect te monitoren en een alternatieve behandeling te overwegen.

Twee middelen waarvan is aangetoond dat ze het fractuurrisico verminderen, zijn het bisfosfonaat zoledroninezuur en het monoklonale antilichaam denosumab. De NHG-Standaard adviseert terughoudend te zijn met deze tweedekusmiddelen, maar toch wordt denosumab ook in de huisartsenpraktijk steeds vaker voorgeschreven. Het totaal aantal gebruikers van osteoporosemedicatie daalde tussen 2013 en 2017 met 19%, het gebruik van denosumab steeg in diezelfde periode met 114% [figuur 3].<sup>2</sup>

## Het aantal gebruikers van denosumab steeg tussen 2013 en 2017 met 114%

### DENOSUMAB

Denosumab is een humaan monoklonaal antilichaam. Het wordt, in tegenstelling tot bisfosfonaten, niet opgenomen in de botmatrix, maar beperkt de vorming, overleving en activiteit van osteoclasten door zich te binden aan het cytokine RANKL en gaat zo de botafbraak tegen. In placebocontroleerd onderzoek is aangetoond dat bij gebruik van denosumab de BMD toeneemt en het aantal (wervel)fracturen daalt.<sup>3</sup> Doordat denosumab niet in het bot achterblijft, herstelt de

botresorptie als de patiënt stopt. Bisfosfonaten blijven wel in het skelet achter en hun werking eindigt niet als ze gestaakt worden – daarom vragen bisfosfonaten ook om een andere benadering dan de meeste andere osteoporosemedicatie, zoals denosumab, raloxifeen en teriparatide, die niet in het bot wordt opgenomen.

De NHG-Standaard Fractuurpreventie en de CBO-Richtlijn Osteoporose en fractuurpreventie geven geen adviezen over de behandelduur en het beleid na het stoppen met denosumab.<sup>1,4</sup> In de praktijk houdt men voor denosumab dezelfde behandelduur aan als voor orale bisfosfonaten: vijf jaar. Toch zijn er publicaties die suggereren dat het stopbeleid bij denosumab waarschijnlijk anders moet vanwege een 'reboundeffect': in de eerste maanden na het stoppen neemt de activatie van osteoclasten, en dus ook de botafbraak, fors toe.<sup>5</sup>

### STAKEN VAN DE BEHANDELING

Het reboundeffect van de botstofwisseling verhoogt bij sommige patiënten het risico op meerdere wervelfracturen in het eerste jaar na het staken van de behandeling.<sup>5-8</sup> Dit reboundeffect treedt altijd op, ook na een langdurige behandeling, maar bij welke patiënten het risico verhoogd is, is niet precies duidelijk. Een belangrijke voorspellende factor lijkt de aanwezigheid van wervelfracturen voor of tijdens de behandeling.<sup>9</sup> Wervelfracturen zijn funest voor de kwaliteit van leven en verhogen het risico op overlijden. Er is dus grote behoefte aan wetenschappelijk onderbouwde adviezen, maar die zijn nog niet te geven. Wel heeft een expertgroep recentelijk enige aanbevelingen gedaan na een review van de beschikbare literatuur.<sup>9</sup>

- Stop niet met denosumab – ook niet voor een *drug holiday* – zonder het effect te monitoren en een alternatieve behandeling te overwegen.
- Bepaal het fractuurrisico na vijf jaar behandeling met denosumab op basis van DEXA-VFA en klinische risicofactoren [tabel].<sup>9</sup>

De NHG-Standaard Fractuurpreventie merkt denosumab aan als middel van tweede keus wanneer behandelen met een oraal bisfosfonaat niet mogelijk is, maar adviseert terughoudend te

### Tabel

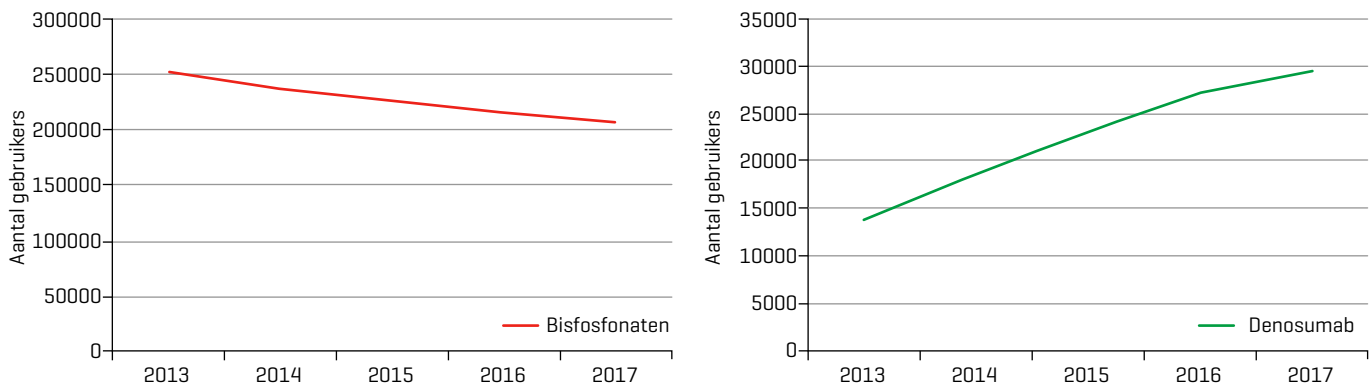
Stopbeleid na vijf jaar behandeling met denosumab<sup>9,10</sup>

	Hoog fractuurrisico*	Laag fractuurrisico*
Criteria	T-score heuphals $\leq -2,5$ > 70 jaar een of meer [prevalente] wervelfracturen	BMD toegenomen, T-score heuphals > $-2,5$ < 70 jaar geen [prevalente] wervelfractuur
Advies	geef aanvullend bisfosfonaten [oraal vijf jaar, intraveneus drie jaar] continueer denosumab tot maximaal tien jaar in totaal, sluit dan de behandeling af met eenmalig 5 mg zoledronaat intraveneus	geef zes maanden na de laatste denosumabinjectie eenmalig 5 mg zoledronaat intraveneus, evalueer het fractuurrisico één à twee jaar na de zoledronaattoediening opnieuw

\* Op basis van DEXA-VFA en klinische risicofactoren.

**Figuur 3**

Totaal aantal gebruikers van bisfosfonaten en denosumab, 2013-2017



zijn met het voorschrijven ervan. Nog steeds is er onvoldoende informatie over het staken van de behandeling en over de effecten van denosumab op langere termijn. Met name het reboundeffect vraagt om een ander behandel- en stopbeleid en om andere voorlichting richting de patiënt dan bij orale bisfosfonaten.

### PRAKTISCH ADVIES VOOR DE EERSTE LIJN

Het praktische advies voor de eerste lijn moet dus luiden: wees terughoudend met het starten van denosumab en als u toch start met het middel, druk de patiënt dan op het hart de behandeling niet zonder overleg te onderbreken of te stoppen. Benadruk de noodzaak van therapietrouw (elke zes maanden een injectie) en adviseer de patiënt altijd contact op te nemen bij twijfel over het continueren van de behandeling. Zorg daarbij voor een sluitende organisatie die de therapietrouw bewaakt.

Deze adviezen zijn ook van toepassing op herhaalrecepten wanneer patiënten uit de tweede lijn worden terugverwezen. Na vijf jaar behandelen moet het fractuurrisico geëvalueerd worden en het beleid vervolgd zoals aangegeven in [tabel]. Aangezien nog onzeker is in hoeverre een nabehandeling met bisfosfonaten het reboundfenomeen daadwerkelijk voorkomt en wat het beste moment is om een oraal of intraveneus bisfosfonaat te starten, is het sterk te overwegen patiënten die gaan stoppen met denosumab naar de tweede lijn te verwij-

zen. Dit geldt zeker voor patiënten die met denosumab zijn gestart omdat zij een behandeling met bisfosfonaten niet verdroegen.

### CONCLUSIE

- Het advies in de NHG-Standaard Fractuurpreventie om na vijf jaar medicamenteuze osteoporosemedicatie te stoppen is gebaseerd op het retentie-effect van bisfosfonaten.
- Na het staken van denosumab treedt direct een rebound-effect op, dat het risico op (multipel) wervelfracturen verhoogt.

**In de eerste maanden na het stoppen neemt de activatie van osteoclasten, en dus de botafbraak, fors toe**

- Het is onverstandig te stoppen met denosumab zonder het fractuurrisico opnieuw te evalueren met DEXA-VFA. Wanneer dat risico hoog is, is voortzetting van de behandeling met een oraal of intraveneus bisfosfonaat of denosumab aan te raden. Bij laag risico volstaat een eenmalige gift van zoledronaat 5 mg intraveneus zes maanden na de laatste denosumabinjectie, een tot twee jaar later gevolgd door een hernieuwde evaluatie van het fractuurrisico.
- Omdat nog onzeker is in hoeverre een nabehandeling met bisfosfonaten het reboundfenomeen daadwerkelijk kan voorkomen en wat het beste moment is om met die nabehandeling te starten, is het sterk te overwegen om patiënten die gaan stoppen met denosumab naar de tweede lijn te verwijzen. Dit geldt zeker voor patiënten die met denosumab zijn gestart omdat zij bisfosfonaten niet verdroegen.
- De plaats van denosumab in de eerste lijn is zeer beperkt. We adviseren huisartsen zeer terughoudend te zijn met het starten van dit middel. ■

### VERVOLG VAN DE CASUS

Bij mevrouw ontstonden multipel wervelfracturen, enkele maanden nadat zij gestopt was met denosumab. Naar de inzichten van nu had zij een hoog fractuurrisico op basis van haar leeftijd en de aanwezigheid van een prevalentie wervelfractuur, en had zij de denosumab moeten voortzetten of na het stoppen oraal of intraveneus bisfosfonaat moeten krijgen. Momenteel krijgt zij jaarlijks zoledronaat 5 mg intraveneus om het reboundeffect zoveel mogelijk af te remmen. Deze behandeling zal, mede gezien de recente wervelfracturen, drie jaar gecontinueerd worden, waarna de botdichtheid en het fractuurrisico opnieuw zullen worden geëvalueerd.

## LITERATUUR

1. Elders PJ, Dinant GJ, Van Geel T, Maartens LW, Merlijn T, Geijer RM, Geraets JJ. NHG-Standaard Fractuurpreventie (tweede herziening). Huisarts Wet 2012;55:452-8.
2. GIPdatabank. Diemen: Zorginstituut Nederland, 2017-2019. [www.gipdatabank.nl](http://www.gipdatabank.nl), geraadpleegd oktober 2018.
3. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al; FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756-65.
4. Lems WF, Post PN, Van den Bergh JP, Cornelder HW, Elders PJ, Geusens PP, et al. Richtlijn Osteoporose en Fractuurpreventie, derde herziening (2011). Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Reumatologie/CBO, 2011.
5. Aubry-Rozier B, Gonzalez-Rodriguez E, Stoll D, Lamy O. Severe spontaneous vertebral fractures after denosumab discontinuation: three case reports. *Osteoporos Int* 2016;27:1923-5.
6. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, Aubry-Rozier B, Kaouri S, Lamy O. Clinical features of 24 patients with rebound-associated vertebral fractures after denosumab discontinuation: systematic review and additional cases. *J Bone Miner Res* 2017;32:1291-6.
7. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, Brown JP, Chapurlat R, Cummings SR, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:513-23.
8. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, Gilchrist N, Jensen JB, McClung M, et al. Vertebral fractures after discontinuation of denosumab: A post hoc analysis of the randomized placebo-controlled FREEDOM trial and its extension. *J Bone Miner Res* 2018;33:190-8.
9. Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, Aubry-Rozier B, Eriksen EF, Guañabens N, et al. Discontinuation of denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. *Bone* 2017;105:11-7.
10. Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, Camacho PM, Clarke BL, Clines GA, et al. Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2016;31:16-35.

Van Oostwaard MM, Van den Bergh JP, Maartens LW. Fractuurpreventie met denosumab; Spuiten en daarna toch nog slikken? *Huisarts Wet* 2019;62:DOI:10.1007/s12445-019-0063-5.

VieCuri Medisch Centrum voor Noord-Limburg, Centrum voor metabole botaandoeningen, Venlo: M.M. van Oostwaard, MSc, verpleegkundig specialist; prof.dr. J.P. van den Bergh, internist-endocrinoloog [tevens MUMC en UHasselt]. Huisartsencentrum Parklaan, Eindhoven: dr. L.W.F. Maartens, huisarts, [luc.maartens@ezorg.nl](mailto:luc.maartens@ezorg.nl)

Mogelijke belangenverstremming: MvD heeft vergoedingen ontvangen van Amgen en UCB voor het volgen van nascholing en het geven van advies. JB heeft vergoedingen ontvangen van Eli Lilly, Amgen en UCB voor onderzoek en voor het geven van nascholing en advies. LM ontving in 2015 vergoedingen van Amgen.