



Prise en charge de l'ostéoporose

NOVEMBRE 2012

Vzw Farmaka asbl – Centre indépendant d'information sur les médicaments

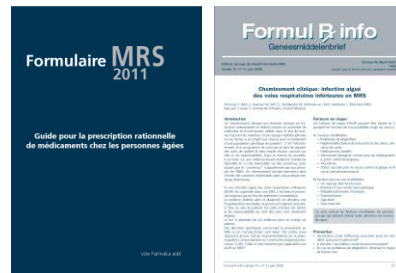
Visiteurs médicaux indépendants

Ph. De Ruyck Isabelle
Dr. de Schaetzen Sybille
Dr. Devillers Catherine
Dr. Lacroix Sophie
Biol. Leroy Thérèse
Ph. Nonneman Annick
Ph. Pinckaers Nathalie
Ph. Vanvolsem Clarisse
Dr. Verhaeghen Myriam
Dr. Veys Catherine

Lic. Baitar Abdelbari
Dr. Evens Bart
Apr. Goyen Josée
Apr. D'Hooghe Beatrijs
Dr. Apr. Lobeau Marieke
Lic. Muylle Birgit
Dr. Ir. Van Den Maagdenberg
Karijn
Dr. Apr. Vergote Geert

Revue systématique de la littérature
scientifique
Réunion de consensus INAMI

Formulaire MRS: www.formularium.be
Formul R/ info



Fiche de Transparence CBIP



Introduction

Choix du thème

- Démographique : ↗ espérance de vie, ↗ pourcentage population (plus) âgée
- Fracture : morbidité et mortalité
- Base factuelle, notamment pour les nouvelles molécules

Contenu

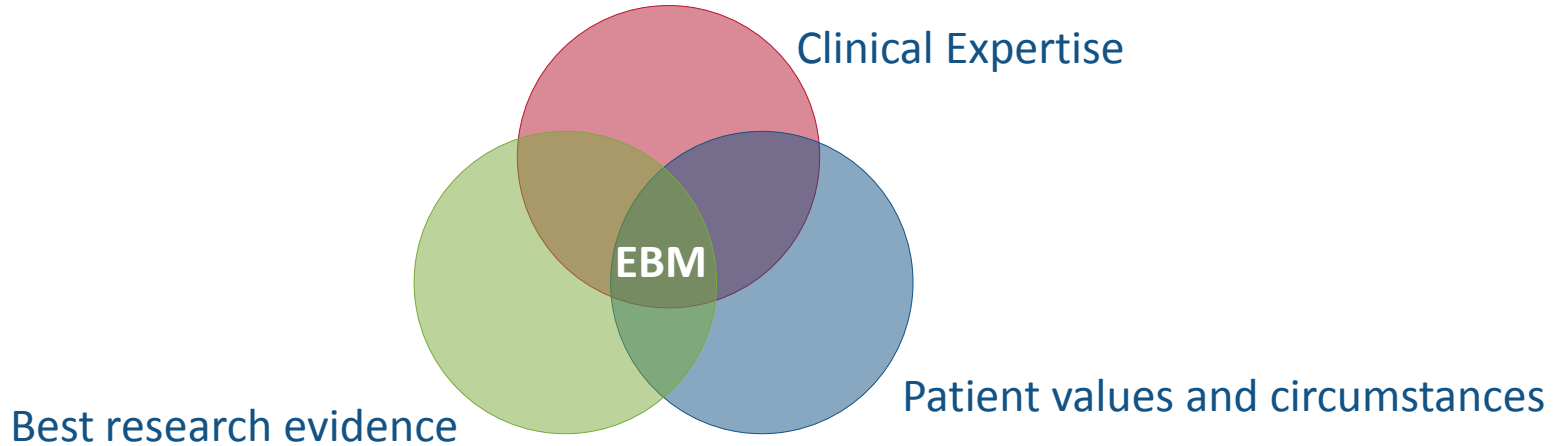
- Prévention des fractures de fragilité
 - Options médicamenteuses principalement
- } surtout chez les femmes

But

- Balance bénéfiques / risques
- Interactif

EBM

Evidence Based Medicine



Evidence-based medicine (EBM) requires the integration of the best research evidence with our clinical expertise and our patient's unique values and circumstances

Méthodologie

- Base
 - Fiche de Transparence CBIP 'Traitement médicamenteux de l'ostéoporose' (2008) (mise à jour avril 2011)
 - Rapport KCE 'Prévention médicamenteuse des fractures ostéoporotiques' (2011)
- Méthodologie Fiche de Transparence
 - Cochrane library + Clinical Evidence
 - Revues affiliées à l'ISDB
 - Cinq dernières années des six grandes revues (NEJM, Lancet, JAMA, BMJ, An. Int. Med., Arch. Int. Med.)
 - Cinq dernières années de revues donnant des commentaires critiques sur les résultats des études (Folia Pharmacotherapeutica, Evidence Based Medicine, ACP Journal Club, Minerva, ...)
 - Contrôle des infos via des guides de pratique clinique
 - Avis d'experts belges

Ostéoporose - Plan

Dépistage par
ostéodensitométrie ?

Qui traiter?

Pourquoi?

Combien de temps?



Interventions
non-médicamenteuses

Interventions
médicamenteuses

Ca-vit D

Diphosphonates

Autres médicaments

Annexe

Dépistage par ostéodensitométrie ?

Pas de dépistage généralisé

Dépistage ciblé en fonction des facteurs de risque (case-finding)

FACTEURS DE RISQUE

- Opinions d'expert
- Consensus variables en fonction des guidelines
- Pas de recommandation belge

- La plupart des recommandations européennes
 - Déterminer la densité minérale osseuse (DMO) si facteur(s) de risque
 - Une mesure de DMO n'est pas toujours recommandée si antécédent de fracture de fragilité

- Aides FRAX

Qui traiter ?

- Antécédent de fracture de fragilité
 - 'Haut risque de fracture'
-
- Recommandations : pas de consensus
 - **Population étudiée dans les études cliniques:**
 - Antécédent de fracture (le plus souvent vertébrale) et/ou DMO basse
Ces populations ne sont pas étudiées séparément
 - Pas d'études incluant des patients sur base d'une évaluation globale de risque

But du traitement

↳ Fractures, surtout non-vertébrales, surtout hanche

- Faible densité minérale osseuse (DMO) ?
 - = un des facteurs de risque (FR) de fracture de fragilité
 - Lien entre DMO et fracture pas univoque
- Besoin d'un critère d'évaluation **cliniquement pertinent** : **fracture**
Toutes les fractures n'ont pas le même impact clinique
 - Vertébrales : 50 à 70% asymptomatiques
 - Hanche : morbidité, mortalité

Interventions non-médicamenteuses

Base factuelle faible

Balances bénéfiques/risques favorables sur état de santé global

- Exercices physiques en charge
 - ↗ DMO statistiquement significative
 - ↘ fractures hanche statistiquement significative

2MA (N=25 & N=18)

1 RCT

- Recommandation

- Exercices physiques
- Alimentation riche en calcium
- Exposition à la lumière du soleil
- Sevrage tabagique
- ↘ consommation alcool
- Prévention des chutes

RECOMMANDATION
DETAILS

Médicaments

1^{er} choix : diphosphonate + calcium + vitamine D

Calcium + Vitamine D seuls

- Effet limité dans une population âgée globale

Diphosphonates

- Médicaments les plus/mieux étudiés – Longue expérience
- Efficaces chez les personnes à haut risque de fracture
- Bonne balance bénéfices/risques
- Etudes : toujours + Ca/Vit D

Autres médicaments ?

Raloxifène (SERM)

Tériparatide

Ranélate de strontium

Dénosumab

Place pas claire

Alternatives possibles aux diphosphonates

Calcium + Vitamine D seuls ?

A envisager chez personnes institutionnalisées

R/ CALCIUM

RISQUE CV ?

DEPISTAGE VIT D ?

Etudes Ca/VitD

- Efficace dans population âgée globale ? Effet limité NNT=213/3 ans (fracture) 1MA (N=7 n=68517)
 - Résultats non significatifs dans population non-institutionnalisée
 - Efficacité démontrée dans population institutionnalisée (♀ ménopausées et ♂ > 65 ans)
 - ↳ fracture de hanche et fractures non-vertébrales
- 2MA (N=8 n=46658, N=11 n=52915)

Recommandation (pas de consensus)

- Par extension, à envisager chez personnes très âgées et suspectes de déficit en vitamine D

1000 à 1200 mg Ca + 800 UI Vit D / jour

Quel diphosphonate ?

Acide alendronique, risédronate, acide zolédronique:
efficacité démontrée sur les fractures non-vertébrales

Diphosphonates généralement + Ca/Vit D	Fractures vertébrales	Fractures non-vertébrales	Fractures hanche
Acide alendronique/j	SS	SS (poignet)	SS
Riséronate/j	SS	SS	SS
Acide ibandronique*	SS	NS	
Acide zolédronique/an	SS	SS	SS

* Formes non-disponibles en Belgique

SS = effet statistiquement significatif vs placebo – NS = effet non-significatif vs placebo

Pas d'études comparatives directes

Acide alendronique et risédronate formes hebdomadaires : pas d'études en fracture

DETAILS

SECURITE

Diphosphonate: combien de temps ?

Sujet à discussion – Balance bénéfiques/risques incertaine

Etudes

- FLEX extension (5+5 ans) – HORIZON-PFT extension (3+3 ans)
 - pas de différence statistiquement significative sur les fractures cliniques et de hanche
 - différences statistiquement significatives sur DMO et fractures vertébrales*
- Données de sécurité à long terme peu connues

Recommandation (pas de consensus)

- 5 ans
- Ré-évaluation globale du risque après 5 ans

**Flex (ac. alendronique): fractures vertébrales cliniques SS, fractures vertébrales morphométriques NS*

Horizon (ac. zolédronique): fractures vertébrales morphométriques SS, fractures vertébrales cliniques NS

Autres médicaments ?



Raloxifène (SERM)

Tériparatide

Ranélate de strontium

Dénosumab

Place pas claire, alternatives possibles aux diphosphonates

TABLEAU

Thérapie hormonale de substitution

Déconseillée – Balance bénéfice/risque globalement défavorable

Calcitonine

Fluor

Vitamine K

Déconseillés



Annexe

Annexe - Plan

Facteurs de risque	Non-médicamenteux - Recommandations	Calcium	Vitamine D
FRAX		Sources alimentaires	Dépistage ?
NOGG (UK)		Suppléments	Effets ?
Belgique		Risque CV ?	

Diphosphonates	Autres médicaments	Hommes
Efficacité	Efficacité	Glucocorticoïdes
Sécurité	Raloxifène	
Acide alendronique	Tériparatide	
Risédrone	Ranélate de strontium	
Acide ibandronique	Dénosumab	
Acide zolédronique	Substitution hormonale	Médicaments - Liste

Ostéoporose – Facteurs de risque

- Age
- Sexe
- Poids (<60kg) – Indice de Masse Corporelle (<18-20)
- Antécédent personnel de fracture
- Antécédent familial (parents) de fracture de hanche
- Tabagisme
- Alcool (≥ 3 unités/j)
- Glucocorticoïdes (>3 mois; $\geq 7,5$ mg/jour)
- Polyarthrite rhumatoïde
- Ostéoporose secondaire
- Densité minérale osseuse
- Risque de chute

- Diabète de type 1
- Hyperthyroïdie non-traitée, hypothyroïdie sur-substituée
- Hyperparathyroïdie
- Hypogonadisme (chirurgical, médicamenteux, anorexie mentale, hypopituitarisme), ménopause précoce
- Maladies inflammatoires intestinales chroniques (Crohn, colite ulcéreuse), malnutrition / malabsorption chronique, maladie coeliaque
- BPCO, Cushing
- Maladies hépatiques chroniques
- Maladies inflammatoires chroniques (spondylarthrite ankylosante, lupus érythémateux systémique)

- Médicaments: anti-acides contenant aluminium, IPP, SSRI, lithium, glitazones, anti-épileptiques (phénytoïne, phénobarbital), héparine, acétate de médroxyprogesterone, tamoxifène (avant ménopause)

FRAX – Fracture Risk Assessment Tool - OMS



Outil de Calcul

Veillez répondre aux questions ci-dessous pour calculer la probabilité de fracture sur 10 ans sans ou avec DMO



Pays: **Belgique** Nom/Identité: [A propos des facteurs de risques](#)

Questionnaire :

1. Âge (entre 40 et 90 ans) ou Date de Naissance
Âge : A M J

2. Sexe Masculin Féminin

3. Poids (kg)

4. taille (cm)

5. Fracture Précédente Non Oui

6. Parent fracture de la hanche Non Oui

7. Actuellement Fumeur Non Oui

8. Glucocorticoïdes Non Oui

9. Polyarthrite rhumatoïde Non Oui

10. Ostéoporose secondaire Non Oui

11. Alcool 3 unités ou plus par jour Non Oui

12. DMO du Col Fémoral (g/cm²)
Choisissez DXA

BMI 23.4
The ten year probability of fracture (%)

sans DMO

Major osteoporotic	16
Hip fracture	5.9

Weight Conversion

Pounds kg

Height Conversion

Inches cm

00092736

Individuals with fracture risk
assessed since 1st June 2011



- FRAX – Fracture Risk Assessment Tool – OMS
Outil d'évaluation des risques de fractures - Belgique
<http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?country=18>
- Que vaut dire 'haut risque' ? Qui traiter ?
 - Pas de consensus
 - Exemples
 - UK NOGG (National Osteoporosis Guideline Group)
 - Publication belge 2010

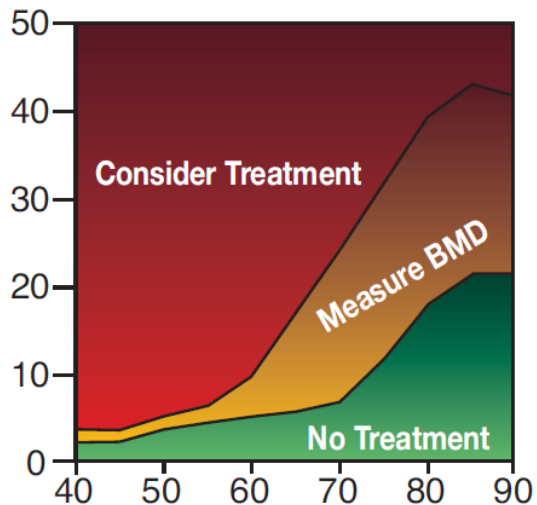
Traitement en fonction du score FRAX ?

UK

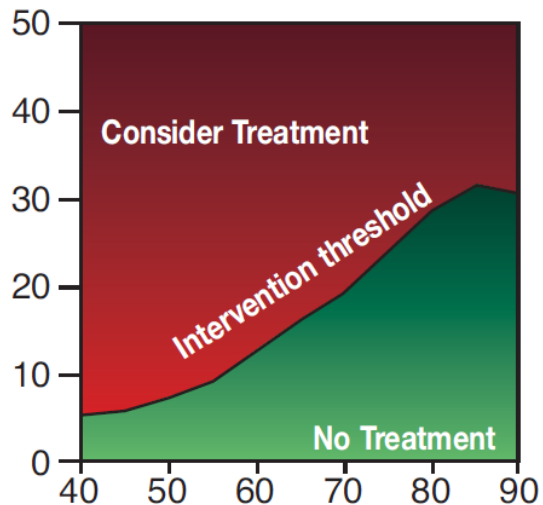
Pas d'études incluant des patients sur base du FRAX® et validant ces seuils d'intervention

ASSESSMENT WITHOUT BMD

10 year probability of major osteoporotic fracture (%)



ASSESSMENT WITH BMD



Age (years)

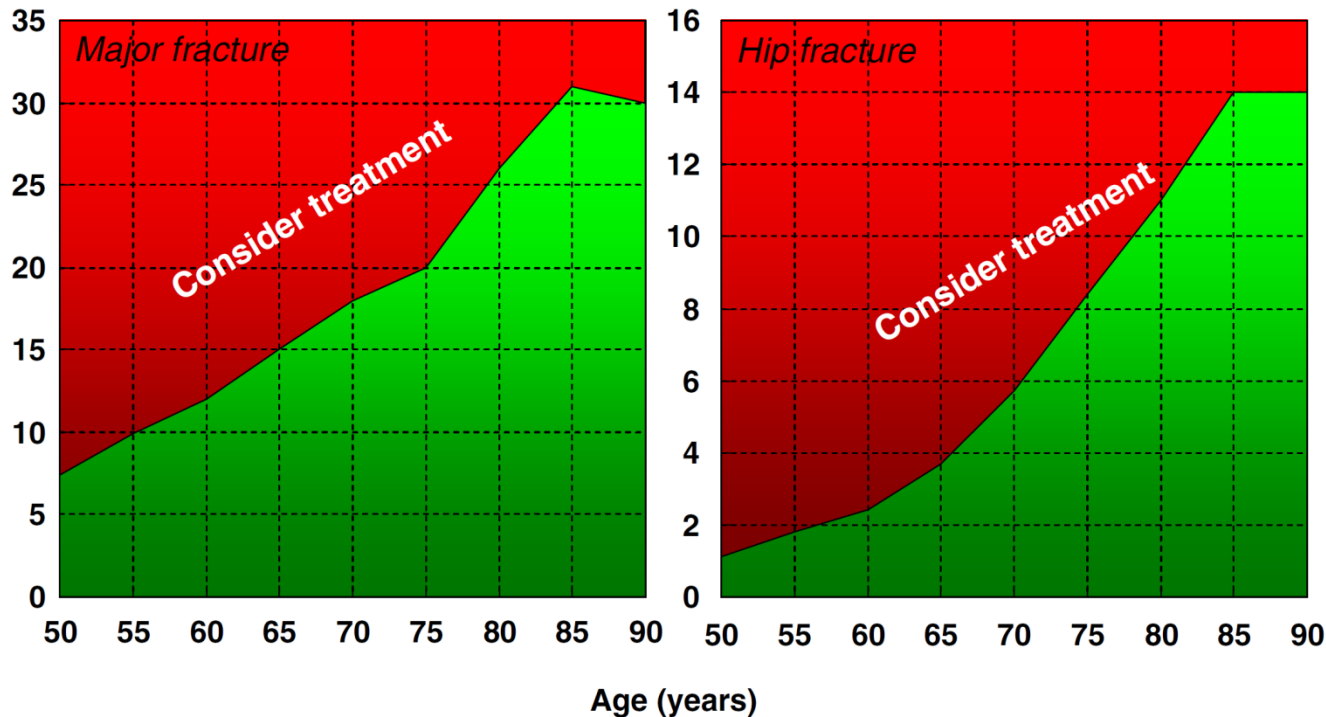
Traitement en fonction du score FRAX ?

Belgique

Fig. 2 10-year probability (%) of a major fracture (*left panel*) or a hip fracture (*right panel*) in women from Belgium with a prior fracture but no other clinical risk factors. BMI is set at 25 kg/m² [09Ca122]

Pas d'études incluant des patients sur base du FRAX® et validant ces seuils d'intervention

10-year fracture probability (%)



Non-médicamenteux – Recommandations



Exercice physique

Mise en charge élevée telle marche, exercices aérobiques, entraînement en résistance

Alimentation équilibrée en calcium

1000 – 1200 mg/j

SOURCES ALIMENTAIRES

Exposition à la lumière du soleil

En plein air, minimum 15 minutes sur la journée, minimum mains et visage découverts

Arrêt du tabagisme

Eviter l'abus d'alcool

Prévention des chutes

Calcium – Sources alimentaires



- **Sources les plus riches** : lait, yaourt, fromages à pâte dure
- **Autres bonnes sources**: pain blanc, sardines, lait de soja enrichi en calcium
- **Sources pauvres en calcium** : beurre, crème, fromages à pâtes molles

200 ml lait	240mg Ca
200 ml de 'lait' soja enrichi en calcium	180mg Ca
125g yaourt (1 pot)	250mg Ca
30 g de fromage à pâte dure (1 tranche)	225mg Ca
60 g de sardines à l'huile	300mg Ca
60g de pilchards (consERVE)	150mg Ca
60g de pâte de poisson	170mg Ca
60g de saumon (consERVE)	50mg Ca

4 tranches de pain blanc	200 mg Ca
60g tofu (vapeur)	300 mg Ca
90g épinards (bouillis)	130 mg Ca
150g haricots cuits	80 mg Ca
30g pâte de sésame (tahin)	200 mg Ca
30g amandes	70 mg Ca
1 orange	70 mg Ca

Calcium – Suppléments



1 g calcium élément = 2,5 g carbonate de Ca^{++} ou 4,74 g citrate de Ca^{++}

1,2g calcium élément = 3g carbonate de Ca^{++} ou 5,69 g citrate de Ca^{++}

- Acidité gastrique nécessaire à l'absorption de carbonate de calcium (et non du citrate)
 - de préférence pendant ou après le repas
 - si achlorhydrie et peut-être aussi sous IPP : de préférence citrate
- Intervalle de quelques heures nécessaire entre calcium et diphosphonates (calcium diminue leur résorption). Prise calcique généralement recommandée le soir

Calcium avec ou sans Vit D – Risque CV accru ?

Sujet controversé

- Augmentation statistiquement significative du risque d'infarctus du myocarde
- Résultats controversés (méthodologie)
- Recommandations de supplémentation : patients traités par médicament contre l'ostéoporose et personnes âgées institutionnalisées

Bolland 2010

Design	Population	Intervention	N/n	Duration	Outcomes	Results
MA	77% postmenopausal ♀ Mean age 75 y	Ca ⁺⁺ supplements ≥500 mg/d vs placebo	15/ 20072	2-4 y	Myocardial infarction	HR=1.31 (95% CI 1.02-1.67)
					Stroke	NS
					Mortality	NS

Bolland 2011

MA	Postmenopausal ♀	Ca (1 g/d) + vit D (400 IU) vs placebo	3/ >20000	6 y	Myocardial infarction	RR=1.21 (95% CI 1.01-1.44)
					Stroke	RR=1.10 (95% CI 1.00-1.43)

Vitamine D – Dépistage ?

Pas de dépistage de routine

Pas de consensus quant aux groupes à risque à dépister

- 25-hydroxyvitamine D généralement considérée comme marqueur
- Absence d'un test de référence
- Variabilité des résultats selon le test utilisé
- Variabilité des résultats en cas d'utilisation du même test
- Absence de normes universellement admises
- Pas d'étude quant à l'utilité d'un traitement basé sur les résultats d'un dosage de la vitamine D

Vitamine D

Fracture

- Association [Calcium + Vitamine D]
 - Efficace dans population âgée globale ? Effet limité NNT=213/3 ans (fracture) 1MA (N=7 n=68517)
 - Résultats non significatifs dans population non-institutionnalisée
 - Efficacité démontrée dans population institutionnalisée (♀ ménopausées et ♂ > 65 ans)
 - ↳ fracture de hanche et fractures non-vertébrales 2MA (N=8 n=46658, N=11 n=52915)
- Vitamine D seule
 - Données non-convergentes

Chutes

- ↳ chute chez les personnes institutionnalisées 1MA (N=5, n=5095)

Autres effets ?

- Pas de données valides et significatives

Diphosphonates – Efficacité



Diphosphonates généralement + Ca/Vit D		Fractures vertébrales (N/n)	Fractures non-vertébrales (N/n)	Fractures hanche (N/n)	N/n
Ac. alendronique 10mg/j 1-3 ans	1	NNT=20 - 42 NNT bas chez risque élevé (4/2785)	Poignet NNT=69 (4/5153)	NNT=22 - 100 NNT bas chez risque élevé (5/5376)	
Risédrionate 5mg/j 2-3 ans	2	SS (3/2812)	SS (4/12143)	SS (3/11786)	5/12143
Ac. ibandronique* 1-3 ans	3	SS (symptomatiques) (1/2946)	NS (1/2946)		3/4919
Ac. zolédronique	4	SS (symptomatiques)	SS	SS	
	3 ans	NNT=47	NNT=37	NNT=91	1/7765
	1,9 ans	NNT=47	NNT=33	NS	1/2127

*Formes non-disponibles en Belgique

SS = effet statistiquement significatif vs placebo

NS = effet non-significatif vs placebo

Sécurité diphosphonates

Bonne balance bénéfices/risques

Effets indésirables	Contre-indications/Précautions	Interactions
<p>Souvent (1-10%)</p> <ul style="list-style-type: none">• p.o. : dyspepsie, diarrhée, maux de ventre• i.v. : fièvre, douleurs, arthralgies <p>Rares mais graves</p> <ul style="list-style-type: none">• Ulcères œsophagiens (stt ac. alendronique)• Ostéonécrose de la mâchoire (causalité non-prouvée)• Fibrillation auriculaire (causalité non prouvée)• Douleurs osseuses et musculaires• Fractures fémorales atypiques• Ac. zolédronique i.v. : ↘ fonction rénale voire IR aiguë	<p>Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none">• Hypocalcémie• Insuffisance rénale grave• Facteurs susceptibles de ralentir passage dans œsophage• Ac. zol. si filtration glomérulaire < 30 ml/min ou si carence sévère en vit D <p>Précautions</p> <ul style="list-style-type: none">• Soins dentaires avant traitement si nécessaires, bonne hygiène bucco-dentaire pendant traitement, soins dentaires aussi conservateurs que possible• p.o. : min 100 ml d'eau (non gazeuse), attendre si possible 1 heure ou jusqu'à la prise de nourriture avant de se coucher• Ac. zol. i.v. : bonne hydratation, vérifier fonction rénale au préalable	<p>↘ possible de l'absorption par</p> <ul style="list-style-type: none">• prise simultanée d'aliments• médicaments contenant aluminium, calcium, fer ou magnésium (e.a. anti-acides, suppléments minéraux, certains laxatifs osmotiques) <p>↗ possible des effets indésirables gastro-intestinaux et rénaux si usage simultané d'AINS et de certains diphosphonates</p> <p>↘ élimination ac. zolédronique par médicaments altérant la fonction rénale de manière importante (ex. certains aminoglycosides ou diurétiques)</p>

Acide alendronique

Base

Tableau

Wells 2008

Design	Population	Intervention	N/n	Duration	Outcomes	Results
MA	<i>Postmenopausal</i> ♀ <i>Moderate to high # risk</i> <i>T-score ≤ -2 or previous vertebral #</i>	Vit D + Ca alendronate 10 mg/d vs placebo	4/2785	1-3 y	Vertebral #	RR= 0.55 (95% CI 0.43-0.69) NNT 20-42 (lower in higher risk groups)
			5/5376	1-3 y	Hip #	RR= 0.47 (95% CI 0.26-0.85) NNT 22-100 (lower in higher risk groups)
			4/5153	1-3 y	Wrist #	RR= 0.50 (95% CI 0.34-0.73) NNT= 69

Moderate and High Risk, are 5 year community population risks derived from the following variables in the FRACTURE Index: age, fracture after 50 yrs, maternal hip fracture, weight < 125 lbs, smoking, using arms to assist standing and BMD. Low = FRACTURE Index score 1-2, Moderate = FRACTURE Index score 5 (Black 2001).

Risédrónate

Base

Tableau

Wells 2008

Design	Population	Intervention	N/n	Duration	Outcomes	Results
MA	<i>Postmenopausal</i> ♀ <i>T-score</i> ≤ -2 or <i>previous vertebral #</i>	Vit D 500 IU (N=3) + Ca 1g (N=4) risédronate 5 mg/d vs placebo	5/12143	2-3 y	Vertebral #	RR= 0.61 (95% CI 0.50-0.76)
					Non-vertebral #	RR= 0.80 (95% CI 0.72-0.90)
					Hip #	RR= 0.74 (95% CI 0.59-0.94)
					Wrist #	NS

Acide ibandronique

Base

Tableau

Crandall 2012

Design	Population	Intervention	N/n	Duration	Outcomes	Results
RCT	<i>Postmenopausal</i> ♀ <i>Low fracture risk</i>	Vit D + Ca ibandronate (different doses) vs placebo	=180	1 y	Vertebral #	NS
					Non vertebral #	Not reported
					Hip #	Not reported
SR	<i>Postmenopausal</i> ♀ <i>T-score ≤ -2 and previous #</i> <i>= high fracture risk</i>	Vit D + Ca ibandronate (any dose) vs placebo	3/4919	1-3 y	Vertebral #	RR= 0.70 (95% CI 0.54-0.91) in favour of ibandronate
					Non vertebral #	NS
					Hip #	Not reported

Acide zolédronique

Base

Tableau

HORIZON Recurrent Fracture Trial

Design	Population	Intervention	n	Duration	Outcomes	Results
RCT	<i>Mostly postmenopausal ♀ (25% men)</i> <i>Mean age 74.5 y</i> <i>Hip # in previous 3 m</i>	Vit D + Ca zoledronic acid iv 1x/year vs placebo	2127	1.9 y	Any new clinical # (= primary endpoint)	zol= 8.6% vs pla= 13.9% HR= 0.65 (95% CI 0.50-0.84)
					Clinical vertebral #	zol= 1.7% vs pla= 3.8% HR= 0.54 (95% CI 0.32-0.92)
					Non vertebral #	zol= 7.6% vs pla= 10.7% HR= 0.73 (95% CI 0.55-0.98)
					Hip #	NS
					Mortality	zol= 9.6% vs pla= 13.3% RR= 0.72 (95% CI 0.56-0.93)
					Post-infusion syndrome	zol= 6.8% vs pla= 0.7% SS Decreased after several infusions
					Atrial fibrillation	NS
					Transient ↑ serum creatinine	NS

Acide zolédronique

Base

Tableau

HORIZON Pivotal Fracture Trial

Design	Population	Intervention	n	Duration	Outcomes	Results
RCT	<i>Postmenopausal</i> ♀ <i>Mean age 73 y</i> <i>T-score <-2.5 or radiologic evidence of vertebral #</i>	Vit D + Ca zoledronic acid i.v. 1x/y vs placebo	7765	3 y	Vertebral # (RX) (primary endpoint)	zol= 3.3% vs pla= 10.9% RR= 0.30 (95% CI 0.24-0.38)
					Clinical vertebral #	zol= 0.5% vs pla= 2.6% RR= 0.23 (95% CI 0.14-0.37)
					Non vertebral #	zol= 8% vs pla= 10.7% RR= 0.75 (95% CI 0.64-0.87)
					Hip # (primary endpoint)	zol= 1.4% vs pla= 2.5% RR= 0.59 (95% CI 0.42-0.83)
					Any clinical #	zol= 8.4% vs pla= 12.8% RR= 0.67 (95% CI 0.58-0.77)
					Atrial fibrillation	zol= 2.4% vs pla= 1.9% SS
					Postinfusion syndrome	zol= 31.6% vs pla= 6.2% SS Decreased after several infusions
					Transient ↑ serum creatinine	zol= 1.2% vs pla= 0.4% SS

Autres médicaments

Place pas claire

	Fractures vertébrales	Fractures non-vertébrales	Fractures hanche	Sécurité	
Raloxifène* 1	SS	NS		TEV AVC fatal ?	CI: (ATCD) TEV, immobilisation
Tériparatide* 2	SS	Résultats non-univoques		Réactions allergiques Hypercalcémie Arthralgie, myalgie	CI: hypercalcémie, autre affection osseuse R/ MAX 18 mois
Ranélate de strontium* 3	SS	SS	SS ♀ >74 ans, T-score <-3 et ATCD fracture vertébrale (post-hoc) NNT=50/3 ans	TEV Réactions cutanées graves Affections neurologiques	CI: (ATCD) TEV, immobilisation Evaluation EMA Risque CV
Dénosumab* 4	SS	SS	SS NNT=227/3 ans	Cellulite nécessitant une hospitalisation Ostéonécrose de la mâchoire Hypocalcémie Infections ? Cancer ?	CI: Hypocalcémie

* + Ca/Vit D

Raloxifène

Place pas claire

Efficacité

- ↘ fractures vertébrales (cliniques)
- ↘ cancer sein

Sécurité

- ↗ TEV
- ↗ AVC fatals à la limite de la signification statistique

CI: (ATCD) TEV, immobilisation

Conditions de remboursement 1/10/2012

- ♀ ménopausée
 - antécédent fracture vertébrale ou
 - T-score < -2.5 colonne lombaire ou hanche

Base

Tableau

Raloxifène

Place pas claire

Base

Tableau

Vestergaard 2012

Design	Population	Intervention	N/n	Duration	Outcomes	Results
MA	<i>Postmenop.</i> ♀ <i>Mean age 67</i> <i>37% previous #</i> <i>T-score ≤-2.5</i>	Raloxifen 60/120 mg vs placebo + Ca/Vit D in both groups	5/8282	3 y	Vertebral #	6.6% / 5.4% vs 10.1% RR=0.6-0.7 (dose depending)
					Non-vertebral #	NS
					Hip #	NS

Barrett-Connor 2006

Design	Population	Intervention	n	Duration	Outcomes	Results
RCT	<i>Postmenop.</i> ♀ <i>Mean age 67 y</i> <i>CHD or multiple</i> <i>risk factors for</i> <i>CHD</i> <i>Mean BMI=29</i>	Raloxifen 60 mg vs placebo + Ca/Vit D in both groups	10101	5.6 y	Coronary events (I)	NS
					Invasive breast cancer (I)	40 vs 70 events HR=0.56 (95% CI 0.38-0.83)
					Fatal stroke	59 vs 39 events HR=1.49 (95% CI 1-2.24)
					VTE	103 vs 71 events HR=1.44 (95% CI 1.06-1.95)
					Clinical vertebral #	64 vs 97 events HR=0.65 (95% CI 0.47-0.89)

Tériparatide

Place pas claire

Efficacité

- ↘ fractures vertébrales
- ↘ fractures non-vertébrales
 - 1 RCT : ↘ statistiquement significative
 - 1 RCT : en faveur du tériparatide, à la limite de la signification

Sécurité

- ↗ non-significative du risque d'infection grave

CI: hypercalcémie, autre affection osseuse
R/ MAX 18 mois

Conditions de remboursement 1/12/2012

- ♀ ménopausée, ou ♂, ou >6 mois corticoïde (7,5 mg pred /j)
 - R/ préalable min 12 mois sous diphosphonate (ou SERM chez ♀), et
 - T-score <-2.5 colonne lombaire ou hanche, et
 - ATCD # vertébrale
 - Si pas de corticoïde : ≥2 # vertébrales, dont minimum une survenue après 12 mois de traitement sous diphosphonate ou SERM
 - Si corticoïde : ≥1#

Par médecin spécialiste

Base

Tableau

Tériparatide

Place pas claire

Base

Tableau

Neer 2001

Design	Population	Intervention	n	Duration	Outcomes	Results
RCT	<i>Postmenop.</i> ♀ <i>History of 2 vertebral #</i>	Teriparatide 20 µg s.c. vs placebo + Ca/Vit D in both groups	1085	21 m	Vertebral #	5% vs 14% RR= 0.35 (95% CI 0.22-0.55) NNT= 11
					Non vertebral #	3% vs 6% RR= 0.65 (95% CI 0.43-0.98) NNT= 33
					Hip #	NS
					Wrist #	NS
					Humerus #	NS
					Serious infections	3.4% vs 2.8% NS

Gallagher 2005

Design	Population	Intervention	n	Duration	Outcomes	Results
RCT	<i>Postmenop.</i> ♀ <i>Previous mean 2.5 #</i>	Teriparatide 20 µg s.c. vs placebo + Ca/Vit D in both groups	931	21 m	Vertebral # (I)	OR= 0.34 (95% CI 0.22-0.54)
					Non vertebral #	OR= 0.63 (95% CI 0.39-1)

Ranélate de strontium

Place pas claire

Efficacité

- ↘ fractures vertébrales (cliniques) et non-vertébrales
- ↘ fractures hanche ?
 - ↳ non-significative dans population globale (ATCD fracture et/ou T-Score $\leq -2,5$)
 - ↳ significative chez >74 ans, T-score <-3 et ATCD fracture vertébrale (analyse post-hoc)

Sécurité

- ↗ TEV
- ↗ embolie pulmonaire
- Réactions cutanées graves (syndromes d'hypersensibilité) : très rare

CI: (ATCD) TEV, immobilisation

Evaluation EMA Risque CV

Conditions de remboursement 1/10/2012

- ♀ > 80 ans
 - antécédent de fracture ou
 - T-score <-2.5 colonne lombaire ou hanche

Ranélate de strontium

Base

Tableau

Place pas claire

O'Donnell 2006

Design	Population	Intervention	N/n	Duration	Outcomes	Results
MA	<i>Postmenop.</i> ♀ <i>Mostly previous vertebral #</i> <i>T-score <-2.5</i>	Strontium ranelate 2g/d vs placebo + Ca/Vit D in both groups	3/5254	24-36 m	Vertebral # (RX)	RR=0.63 (95% CI 0.56-0.71) NNT=13/3y <i>Subgroup analysis in 80+ (n=1488) showed efficacy</i>
			N=1		Symptomatic vertebral #	RR=0.62 (95% CI 0.47-0.83)
			2/6572	36 m	Non-vertebral #	RR=0.86 (95% CI 0.75-0.98) NNT=58 <i>Subgroup analysis in 80+ (n=1488) showed efficacy</i>
			1/1977		Hip #	NS in total group Post-hoc subgroup of >74 y, T-score <-3 and vertebral # : RR=0.64 (95% CI 0.41-0.99)
					Serious AE or mortality	NS
					VTE	2.2% vs 1.5% SS
					Lung embolism	0.8% vs 0.4% SS

Dénosumab

Place pas claire

Efficacité

- ↘ fractures vertébrales (radiologiques)
- ↘ fractures non-vertébrales
- ↘ fractures hanche
- Pas de différence statistiquement significative vs acide alendronique (critère fracture)

Sécurité

- ↗ non-significative du risque d'infection grave et de cancer

CI: Hypocalcémie

Conditions de remboursement 1/10/2012

- ♀ ménopausée
 - antécédent fracture vertébrale ou
 - T-score <-2.5 colonne lombaire ou hanche
- ♂ cancer prostate, traitement hormono-ablatif
 - antécédent fracture vertébrale ou
 - T-score <-2.5 colonne lombaire ou <-1 hanche

Dénosumab

Place pas claire

Base

Tableau

Cummings 2009 FREEDOM

Design	Population	Intervention	n	Duration	Outcomes	Results
RCT	♀ 60-90 y 4.0 < T-score < -2.5 25% previous vertebral # No previous serious #	Denosumab s.c. 2x/year vs placebo + Ca≥1000mg/Vit D in both groups	7868	3 y	Vertebral # (RX) (I)	2.3% vs 7.2% RR=0,32 (95% CI 0,26-0,41) NNT=22
					Non vertebral #	6.5% vs 8% HR=0,80 (95% CI 0,67-0,95) NNT=72
					Hip #	0.7% vs 1.2% HR=0,60 (95% CI 0,37-0,97) NNT=227
					Total adverse events	NS
					Cancer	7.8% vs 7.1% NS
					Serious infections	3.4% vs 2.8% NS

Dénosumab vs ac. alendronique :

Fractures (pas le critère primaire) - Pas de différence statistiquement significative (N=2 n=1693)

Traitement hormonal de substitution

Déconseillé – Balance bénéfiques/risques globale défavorable

Estrogènes conjugués +acétate de médroxyprogestérone

1 RCT, n= 16608 (E+P) et 10739 (E)

- ↘ fractures (vertébrales et non-vertébrales) statistiquement significative
- ↗ évènements cardiovasculaires et TEV statistiquement significative
- ↗ cancer du sein statistiquement non significative

Tibolone: ↗ AVC

1 RCT

Phyto-estrogènes: - Résultats non-univoques
- Etudes de mauvaise qualité méthodologique

Drospirénone + estradiol: ↗ DMO, pas d'étude en fracture

Ostéoporose chez les hommes

- Très peu d'études d'intervention (RCT)
- Exercice physique régulier: \searrow risque de fracture, dont hanche
- Etudes médicamenteuses: rares, souvent DMO

1 étude de cohorte, n=2205

Médicament	Fractures vertébrales	Fractures non-vert.	Fractures hanche	n
Ac. alendronique 10mg/j	SS (Rx) NS (cliniques)			241
Risédrone 2,5mg/j ATCD AVC			SS NNT=16	280
Ac. zolédronique 5mg/an Ostéoporose primaire ou associée à hypogonadisme	SS (Rx)	NS	NS	1199
Tériparatide 20 ou 40µg/j	SS (serious) NS (total)	NS		335
Dénosumab 60mg sc 2x/an Cancer prostate	SS	NS (any fracture)		1468

Ostéoporose sous glucocorticoïdes

Risque dose-dépendant

- Perte osseuse substantielle $\geq 7,5$ (5) mg prednisolone/j per os (pendant 3 mois)

Etudes

- Hétérogènes (population)
- Majorité DMO
- \searrow fractures vertébrales uniquement démontrée pour risédronate 5 mg/j

Recommandation (CBO – NL)

- Diphosphonate si traitement prednisolone (ou équivalent) prévu pour plus de 3 mois
 - si > 15 mg/j et/ou antécédent fracture
 - si 7,5 à 15mg/j chez femme ménopausée ou homme > 70 ans
- Ostéodensitométrie si 7,5 à 15mg/j chez femme non-ménopausée ou homme < 70 ans afin de préciser le risque

Médicaments

Médicament		Nom commercial	Dosage	Administration
Diphosphonates	Acide alendronique	Fosamax [®] et génériques	10mg/j 70mg/sem	Per os
	Risédrone	Actonel [®] et génériques	5mg/j 35mg/sem	Per os
	Acide ibandronique	Bonviva [®] et génériques	150mg /mois	Per os
			3mg /3mois	I.v.
Acide zolédronique	Aclasta [®]	5mg/an	I.v.	
SERM	Raloxifène	Evista [®]	60mg/j	Per os
Tériparatide		Forsteo [®]	20µg/j	S.c.
Ranélate de strontium		Protelos [®]	2g/j	Per os
Dénosumab		Prolia [®]	60mg/6mois	S.c.



Références

- Abrahamsen, B. & Sahota, O., 2011. Do calcium plus vitamin D supplements increase cardiovascular risk?. *BMJ*, 342, p.d2080.
- AMB, 2007. Osteoporosetherapie mit Alendronat über das fünfte Jahr hinaus meist nicht wirksamer als Plazebo. *Arzneimittelbrief*, 41, p.19b.
- Avenell, A., Gillespie, W. & Gillespie, L., 2009. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involuntional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (CD000227).
- Bailly, C., 2007. Continuing alendronate for an additional 5 years maintained bone mineral density in postmenopausal women. *ACP Journal Club*, 146, p.64.
- Barake, M., Daher, R. & Salti, I., 2012. 25-hydroxyvitamin D assay variations and impact on clinical decision making. *J Clin Endocrinol Metab*, 97, pp.835-43.
- Black, D., Delmas, P. & Eastell, R., 2007. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*, 356, pp.1809-22.
- Black, D., Reid, I. & Boonen, S., 2012. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomised extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res*, 27, pp.243-54.
- Black, D. & Schwartz, A.E.K., 2006. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA*, 296, pp.2927-38.
- Bolland, M., Avenell, A. & Baron, J., 2010. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ*, 341, p.c3691.
- Bolland, M., Grey, A. & Avenell, A., 2011. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ*, 342, p.d2040.
- Boonen, S., Reginster, J.Y., Kaufman J.M., et al. Fracture Risk and Zoledronic Acid Therapy in Men with Osteoporosis. *N Engl J Med*, 367, pp. 1714-23

- Cameron, I., Murray, G. & Gillespie, L., 2010. Interventions for preventing falls in older people in nursing care facilities and hospitals. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2), p.CD005465.
- CBIP, 2004. Prévention et traitement de l'ostéoporose postménopausique. *Folia Pharmacotherapeutica*, 31, pp.64-70.
- CBIP, 2007. Prévention et traitement de l'ostéoporose postménopausique. *Folia Pharmacotherapeutica*, 34, pp.55-9.
- CBIP, 2008. Ostéoporose due aux corticostéroïdes. *Folia Pharmacotherapeutica*, 35, p.13.
- CBIP, 2011. Traitement médicamenteux de l'ostéoporose. *Fiche de Transparence 2008, Mise à jour 2011*
- CBIP, 2012. Répertoire commenté des médicaments.
- CBO, 2011. Richtlijn osteoporose en fractuurpreventie. Derde herziening.
- Chung, M., Lee, J. & Terasawa, T., 2011. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Int Med*, 155, pp.827-38.
- Compston, J., A, C. & Cooper, C., 2009. Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the age of 50 years in the UK. *Maturitas*, 62, pp.105-8.
- Crandall, C., Newberry, S. & Gellad, W., 2012. Treatment to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis: update of a 2007 report.
- Cummings, S., Ettinger, B. & Delmas, P., 2008. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med*, 359, pp.697-708.
- Cummings, S., San Martin, J. & McClung, M., 2009. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*, 361, pp.756-65.
- DIPART, 2010. Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *BMJ*, 340, p.b5463.

- DTB, 2009. Drospirenone in HRT? *Drug Ther Bull*, 47, pp.41-4.
- DTB, 2012. Denosumab for postmenopausal osteoporosis?. 50, pp.6-8.
- Ebeling, P., 2008. Osteoporosis in men. *N Engl J Med*, 358, pp.1474-82.
- Elders, P., Leusinck, G. & Graafmans, W., 2005. NHG-Standaard osteoporose. *Huisarts Wet*, 48, pp.559-70.
- EMA, 2011. EMA concludes class review of bisphosphonates and atypical fractures. (www.ema.europa.eu).
- Ensrud, K., 2010. Review: calcium supplements increase risk for myocardial infarction but not mortality or stroke in adults. *ACP Journal Club*, 153, pp.JC5-7.
- Hoogervorst, E., 2008. Testosterone supplementation did not prevent cognitive decline or increase bone mineral density in older men. *ACP J Club*, 148, pp.JC 3-4.
- Jamal, S., 2006. Calcium did not prevent fractures in elderly women. *Evid Based Med*, 11, p.149.
- Johansson, H., Kanis, J. A. & McCloskey, E. V., 2011. FRAX® model for the assessment of fracture probability in Belgium. *Osteoporos Int* 22:453–461. DOI 10.1007/s00198-010-1218-1
- Kanis, A., Burlet, N. & Cooper, C., 2008. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis Int*, 19, pp.399-428.
- Kanis, J., Johnell, O. & Oden, A., 2008. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporosis Int*, 19, pp.385-97.
- Kanis, J., Stevenson, M. & McCloskey, E., 2007. Glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and cost–utility analysis. *Health Technol Assess*, 11.
- KCE, 2011. Prévention médicamenteuse des fractures ostéoporotiques. *KCE Reports*, 159B.
- Kerremans, A., 2007. Medicamenteuze behandeling van osteoporose. *Geneesmiddelenbulletin*, 41, pp.25-33.

- Korpelainen, R., Keinanan-Kiukaanniemi, S. & Nieminen, P., 2010. Long-term outcomes of exercise: follow-up of a randomized trial in older women with osteopenia. *Arch Int Med*, 170, pp.1548-56.
- Levis, S., Strickman-Stein, N. & Ganjei-Azar, P., 2011. Soy isoflavones in the prevention of menopausal bone loss and menopausal symptoms. *Arch Int Med*, 171, pp.1363-9.
- Lyles, K., Colon-Emeric, C. & Magaziner, J., 2007. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med*, 357, pp.1799-809.
- Michaëlsson, K., Olofsson, H. & Je, S.K., 2007. Leisure physical activity and the risk of fracture in men. *PLoS Med*, 4(6), p.e199.
- Michiels, B., 2009. Intérêt de la tibolone chez les femmes ménopausées âgées. *Minerva*, 8, pp.1-2.
- Mok, C., Ying, K. & To, C., 2011. Raloxifen for prevention of glucocorticoid-induced bone loss: a 12-month randomized double-blinded placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*, 70, pp.778-84.
- MRS, f., 2012.
- Neer, R., Arnaud, C. & Zanchetta, J., 2001. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*, 344, pp.1434-41.
- Nelson, H., Haney, E. & Dana, T., 2010. Screening for osteoporosis: an update from the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Int Med*, 153, pp.99-111.
- Neuprez, A., Johansson, H., Kanis J.A. 2009. Rationalisation du remboursement des médicaments de l'ostéoporose : de la mesure isolée de la densité osseuse à l'intégration des facteurs cliniques de risque fracturaire. Validation de l'algorithme FRAX®. *Rev Med Liège* ; 64 : 12 : 612-619
- NOGG 2009. Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis. London, UK: National Osteoporosis Guideline Group.
- NPS, 2011. Testing and treating vitamin D deficiency. *NPS News*, (72).

- OHTAC, 2010. Clinical utility of vitamin D testing.
- Orwoll, E., Ettinger, M. & Weiss, S., 2000. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med*, 343, pp.604-10.
- Prodigy.
(http://prodigy.clarity.co.uk/osteoporosis_prevention_of_fragility_fractures/management/scenario_management/self_care_and_lifestyle_advice/calcium_and_vitamin_d#-488721)
- SIGN. (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/71/annex4.html>)
- Smith, M., Egerdie, B. & Hernandez, N., 2009. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med*, 361, pp.745-55.
- UK, C., 2010. Consensus vitamin D position statement.
- Vestergaard, P., Mosekilde, L. & Langdahl, B., 2012. Fracture prevention in postmenopausal women. *BMJ Clinical Evidence*.
- Wells, G., Cranney, A. & Peterson, J., 2008. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, CD001155.
- WHI, 2004. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 291, pp.1701-12.



farmaka

onafhankelijk centrum voor geneesmiddeleninformatie
centre indépendant d'information sur les médicaments