

Veneuze trombo-embolische ziekte: strontiumranelaat

3829

BI: betrouwbaarheidsinterval, OR: odds ratio, RR: relatief risico, VTE: veneuze trombo-embolie

Bron	Bewijs	Effect
ref. 1 Jonville-Bera AP et al. [Adverse drug reactions of strontium ranelate (Protelos®) in France]. Presse Med 2011;40:e453-62. (Abstract, Pubmed)	studie n = 844	In de periode tot maart 2009 werden 844 meldingen van bijwerkingen van strontiumranelaat geregistreerd door de Franse regionale farmacovigilantiecentra en de fabrikant. 11% (93) van de bijwerkingen betrof veneuze trombo-embolie. De incidentie van VTE was 1 geval per 31.052 behandelmaanden. 28% van de patiënten die VTE ontwikkelden, had tenminste 1 risicofactor voor VTE. 2 patiënten overleden aan een pulmonaire embolie die geassocieerd werd met gebruik van strontiumranelaat. Het risico op VTE kan verlaagd worden door strontiumranelaat niet te gebruiken bij patiënten met eerder VTE. Staak het gebruik als er een risico op VTE ontstaat.
ref. 2 Osborne V et al. Incidence of venous thromboembolism in users of strontium ranelate. Drug Saf 2010;33:579-91.	studie n= 10782	Retrospectieve studie naar de incidentie van VTE bij 10782 patiënten die strontiumranelaat gebruikten. 233 patiënten in het onderzochte cohort hadden eerder VTE gehad. Tijdens het eerste jaar van de behandeling kregen 48 patiënten VTE, gelijk aan 6,24 gevallen per 1000 behandeljaren. VTE in het verleden was een belangrijke risicofactor: 32,6 gevallen per 1000 behandeljaren versus 6,11 gevallen per 1000 behandeljaren bij patiënten zonder eerdere VTE. Verder nam het risico toe met de leeftijd: < 70 jaar: 2,68 gevallen per 1000 behandeljaren; 70 – 79 jaar: 6,47 per 1000 behandeljaren en > 80 jaar: 9,63 per 1000 behandeljaren. Het achtergrond risico op VTE bij 70-79-jarigen is in het Verenigd Koninkrijk 2,3 per 1000 patiëntjaren. De vraag is of de verhoogde incidentie van VTE in deze studie te wijten was aan de therapie met strontiumranelaat of aan de osteoporose. Andere studies in dezelfde leeftijdsgroep en bij patiënten die werden behandeld voor postmenopauzale osteoporose vonden een soortgelijke incidentie. Bij patiënten met eerdere VTE was de incidentie wel sterk verhoogd. Daarom moet bij deze patiënten het voordeel van de therapie worden afgewogen tegen de mogelijke nadelen.
ref. 3 Breart G et al. Osteoporosis and venous thromboembolism: a retrospective cohort study in the UK General Practice Research Database. Osteoporos Int 2010;21:1181-87.	studie n=2408	Retrospectieve studie met gegevens uit een huisartsendatabase van vrouwen van 50 jaar en ouder met osteoporose die niet behandeld werden (n=11564) of behandeld werden met strontiumranelaat (n=2408) of alendroninezuur (n=20084). De controlegroep is een groep vrouwen van 50 jaar en ouder zonder osteoporose. In de groep die behandeld werd met strontiumranelaat (gemiddelde follow up na 1 ^e voorschrift 9,3 maanden) was de incidentie van VTE 7,0 per 1000 patiëntjaren. Bij alendroninezuur (gemiddelde follow up na 1 ^e voorschrift 11,6 maanden) was dit 7,2 per 1000 patiëntjaren. Bij onbehandelde osteoporosepatiënten was dit 5,6 per 1000 patiëntjaren. Er was geen significant verschil tussen beide behandelgroepen en ten opzichte van de groep onbehandelde vrouwen met osteoporose. De mortaliteit in beide behandelgroepen was vergelijkbaar. De behandeling met strontiumranelaat lijkt in de dagelijkse praktijk geen extra risico op VTE te geven. De incidentie van VTE was verhoogd bij osteoporosepatiënten: 5,6 per 1000 patiëntjaren in de onbehandelde osteoporosegroep versus 3,2 per 1000 patiëntjaren in de groep zonder osteoporose. Na correctie voor

ref. 3, vervolg		versturende factoren bleef het verschil significant. Eerdere VTE is een risicofactor voor het ontwikkelen van VTE. In de groep onbehandelde osteoporosepatiënten was het aantal patiënten met eerdere VTE hoger dan in de controlegroep. Na correctie hiervoor bleef het risico echter verhoogd, wat suggereert dat er andere risicofactoren voor VTE zijn gerelateerd aan osteoporose zelf.
ref. 4 Halil M et al. Short-term hemostatic safety of strontium ranelate treatment in elderly women with osteoporosis. Ann Pharmacother 2007;41:41-5.	studie n=35	Klinische studie waarbij 35 vrouwen (gemiddeld 72 jaar) met osteoporose 2 maanden werden behandeld met strontiumranelaat 2 gram/dag. Er was geen significant verschil in bloedingstijd en verschillende hemostatische parameters voor en na de behandeling; alleen de proteïne-C-activiteit was iets verhoogd. Er ontstond geen VTE tijdens de studieperiode. De studie toonde hemostatische veiligheid van strontiumranelaat op korte termijn aan. Over de langere termijn is onvoldoende bekend. De verhoogde incidentie van VTE in fase III klinische studies is niet gerelateerd aan verandering in de belangrijkste hemostatische parameters.
ref. 5 Stevenson M et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of strontium ranelate for the prevention of osteoporotic fragility fractures of postmenopausal osteoporosis. Health Technol Assess 2007;11:1-134.	meta-analyse n = 3352	Meta-analyse van 2 studies met postmenopauzale vrouwen met osteoporose en (eerdere) botbreuken, die gedurende 3 jaar strontiumranelaat 2 g per dag (n = 3352) of placebo kregen. Van de patiënten in de strontiumranelaatgroep kreeg 3,3% trombose versus 2,2% in de placebogroep. Strontiumranelaat verhoogde het risico op VTE inclusief pulmonale embolie (RR = 1,42; 95% BI: 1,02-1,98). Sterfgevallen ten gevolge van pulmonale embolie en pulmonale embolie als ernstige bijwerking waren niet significant verhoogd in de strontiumranelaatgroep. Het is niet bekend hoe strontiumranelaat het risico op VTE verhoogt. De auteurs geven aan dat het risico van VTE door strontiumranelaat nader zal worden onderzocht in de lopende uitbreiding van beide studies en door registratie van bijwerkingen bij reguliere behandeling.
ref. 6 O'Donnell S et al. Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis. Cochrane Database Syst Rev 2006;19:CD005326.	meta-analyse n = 3352	Meta-analyse van de gepubliceerde data van dezelfde 2 studies als in Stevenson, 2007. Het risico op VTE was verhoogd in de strontiumranelaatgroep vergeleken met de placebogroep (2,2% versus 1,5% van de patiënten; OR = 1,5; 95% BI: 1,1-2,1). Strontiumranelaat verhoogde ook het risico op longembolie (0,8% versus 0,4% van de patiënten; OR 1,7; 95% BI: 1,0-3,1). Het is niet bekend hoe strontiumranelaat het risico op VTE verhoogt. De auteurs concluderen dat nader onderzoek nodig is naar het effect van strontiumranelaat op het VTE-risico.
ref. 7 European Medicines Agency confirms positive benefit-risk balance of Protelos/Osseor, but recommends new contraindications and revised warnings. Press release. European Medicines Agency, 16 maart 2012.	persbericht	De informatie over het risico op VTE bij het gebruik van strontiumranelaat is herbeoordeeld naar aanleiding van ref. 1. Het Committee for Medicinal Products for Human Use van de EMA heeft alle beschikbare data over de veiligheid van strontiumranelaat opnieuw bekeken. Hieruit bleek dat het risico op VTE hoger is bij patiënten met eerdere VTE en immobiele patiënten. Het aantal gevallen van VTE bij oudere patiënten was tevens hoger bij gebruik van strontiumranelaat dan bij placebo. Adviezen voor artsen: - Schrijf geen strontiumranelaat voor bij patiënten met VTE, eerdere VTE of geïmmobiliseerde patiënten; - Bespreek de behandeling bij patiënten met VTE, eerdere VTE of geïmmobiliseerde patiënten die momenteel strontiumranelaat gebruiken; - Heroverweeg de noodzaak van de behandeling bij patiënten boven de 80 jaar met een risico op VTE.

ref. 8 SPC Protelos (strontium-ranelaat) 07-11-12.	<u>CI:</u> Huidige of eerder ondervonden veneuze trombo-embolie (VTE), inclusief diepe veneuze trombose en longembolie. <u>Waarschuwing:</u> In fase III placebo-gecontroleerde onderzoeken, werd de behandeling met strontiumranelaat in verband gebracht met een toename in de jaarlijkse incidentie van veneuze trombo-embolie (VTE), inclusief longembolie. De oorzaak van deze bevinding is onbekend. PROTELOS is gecontra-indiceerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van veneuze trombo-embolie en men dient voorzichtig te zijn met het gebruik ervan bij patiënten met een risico op VTE. Bij de behandeling van patiënten ouder dan 80 jaar met een risico op VTE dient de verdere behandeling met PROTELOS opnieuw te worden geëvalueerd. Bij een ziekte of aandoening die leidt tot immobilisatie dient men zo snel mogelijk te stoppen met PROTELOS en dienen preventieve maatregelen te worden genomen. De behandeling dient pas opnieuw te worden gestart nadat de initiërende aandoening is verdwenen en de patiënt volledig mobiel is. Bij het optreden van een VTE dient gestopt te worden met PROTELOS. <u>Bw:</u> Tijdens fase-III onderzoeken was de jaarlijkse incidentie van gedurende 5 jaar geobserveerde VTE ongeveer 0,7%, met een relatief risico van 1,4 (95% BI = [1,0 ; 2,0]) bij met strontiumranelaat behandelde patiënten in vergelijking met placebo. Vaak: VTE: 2,7% van de patiënten met strontiumranelaat vs 1,9% bij de placebogroep krijgt deze bijwerking.
--	--

Opmerkingen:

- CBO richtlijn Osteoporose en fractuurpreventie 2011: Bij de behandeling van osteoporose gaat de voorkeur uit naar alendronaat en risedronaat. De overige middelen zijn tweede keus. Van strontiumranelaat en raloxifeen is bekend dat zij het risico op diep veneuze trombose verhogen.
- Op 2 april 2012 heeft Servier Farma een Oranje-Handbrief verstuurd met informatie over de nieuwe contra-indicaties voor strontiumranelaat (Protelos).

Datum literatuursearch: 04-04-2012

Risicofactoren	Trombose in de familieanamnese, trombofilie, maligniteit, zwangerschap en kraamperiode, immobiliteit, adipositas, hoge leeftijd en roken (projectgroep).
Incidentie	In een studie was de incidentie van VTE bij patiënten met VTE in de anamnese die strontiumranelaat gebruikten 32,6 gevallen per 1000 behandeljaren. Strontiumranelaat verhoogt het risico op veneuze trombo-embolie (RR = 1,42).

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing deskundigen	Ja	Ja	19-12-2012