

Obesitas met BMI ≥ 40 kg/m²: alendroninezuur

95% BI, 95% betrouwbaarheidsinterval; BMI, body mass index; HR, hazard ratio; KL, Kellgren en Lawrence; PD, farmacodynamiek; PK, farmacokinetiek

Conclusie

Er zijn geen gegevens bekend over de toepassing van alendroninezuur bij patiënten met BMI ≥ 40 kg/m². Twee studies vonden geen afname van de effectiviteit van alendroninezuur bij de behandeling van postmenopauzale osteoporose bij toename van de BMI (Liao 2018 en Rocha 2004).

	Wijziging PK/PD?	Actie	Datum
Beslissing werkgroep	Onbekend	Nee	23-9-2024

Literatuur

Onderbouwend

Bron	BMI/kg	Resultaten	Opmerkingen
-			

Overig

Bron	BMI/kg	Resultaten	Opmerkingen
Liao EY et al. Clinical characteristics associated with bone mineral density improvement after 1-year alendronate/vitamin d3 or calcitriol treatment: Exploratory results from a phase 3, randomized, controlled trial on postmenopausal osteoporotic women in China. Medicine (Baltimore) 2018;97:e11694. Posthoc-analyse van een behandelarm van	BMI: 23,09 $\pm$ 3,39 kg/m ² Gewicht: 55,0 $\pm$ 8,3 kg	96 vrouwen met postmenopauzale osteoporose werden gedurende 1 jaar behandeld met 1x per week 70 mg alendroninezuur en 5600 IE colecalciferol. Vrouwen met heel lage vitamine D-plasmaconcentraties (25-hydroxycolecalciferol-plasmaconcentraties < 8 ng/ml (20 nmol/l)) waren geëxcludeerd. Vitamin D-insufficiëntie was gedefinieerd als 25-hydroxycolecalciferolplasmaconcentraties < 20 of 15 ng/ml. Een multipleregressiemodel werd gemaakt met de kleinstekwadratenmethode om parameters te identificeren die significant waren gecorreleerd met de verandering in botdichtheid van de lumbale wervelkolom na 1 jaar (p<0,1). Resultaten: Er was een trend voor een positieve correlatie van de verandering in botdichtheid van de lumbale wervelkolom met de BMI ($\beta=0,00128$, p=0,08).	- Gezien de lage gemiddelde BMI is het niet waarschijnlijk dat er vrouwen met BMI ≥ 40 kg/m² waren geïncludeerd en is het zelfs de vraag of er vrouwen met obesitas waren geïncludeerd. - Het is niet duidelijk of het gevonden effect wordt veroorzaakt door de behandeling met alendroninezuur, de behandeling met colecalciferol of door beide. - Ondergewicht verhoogt het risico op osteoporose in het onderlichaam. Mogelijk vermindert ondergewicht daarom ook het herstel bij gebruik van medicatie tegen osteoporose. Voor het middel in de tweede arm van de randomized controlled trial (calcitriol

een randomized controlled trial			(1,25-dihydroxyvitamine D)) werd ook een toename van het effect met de BMI gezien ($\beta=0,0023$, $p=0,02$).
Rocha ML et al. Effect of alendronate on periodontal disease in postmenopausal women: a randomized placebo-controlled trial. J Periodontol 2004;75:1579-85. Dubbelblinde gerandomiseerde, gecontroleerde studie	Alendroninezuur BMI: $29,2 \pm 5,2$ kg/m² Placebo BMI: $30,1 \pm 5,6$ kg/m²	Niet-rokende, 55-65-jarige vrouwen (n=40) met parodontale ziekte die minimaal 1 jaar postmenopauzaal waren en geen hysterectomie of ovariëctomie hadden ondergaan, werden gerandomiseerd over behandeling met alendroninezuur 10 mg/dag of placebo gedurende 6 maanden. The alendroninezuur- en placebogroepen werden gelijk verdeeld over de vrouwen zonder obesitas en met obesitas (gedefinieerd als BMI ≥ 29 kg/m²). De placebogroep had meer jaren sinds het begin van de menopauze ($p = 0,02$), meer zwangerschappen ($p = 0,04$) en hogere estradiolconcentraties ($p = 0,04$) dan de alendroninezuurgroep. Patiënten met obesitas hadden een hogere botdichtheid van de calcaneus (het hielbeen) dan patiënten zonder obesitas (222 ± 114 versus 143 ± 72 mm³, $p = 0,017$)). Chronische behandeling met NSAID's, oestrogeensuppletie therapie, glucocorticoiden of enig ander geneesmiddel waarvan invloed op het botcalciummetabolisme bekend is, was uitgesloten, evenals behandeling met radiotherapie. Bonferroni-correctie voor meerdere vergelijkingen werd toegepast. Resultaten: De botdichtheid in de calcaneus verbeterde sterker in de alendroninezuurgroep dan in de placebo-groep in zowel patiënten met obesitas (een toename met 74 ± 30 mm³ versus een afname met 18 ± 103 mm³) ($p = 0,035$) als in patiënten zonder obesitas (een toename met 61 ± 60 mm³ versus een afname met 33 ± 56 mm³) ($p = 0,008$). De verschillen bleven significant na correctie voor de drie factoren waarin de alendronine- en placebogroep verschilden (jaren sinds de menopauze, zwangerschappen en estradiolconcentraties voor start van de behandeling). Conclusie auteurs:	- Het Informatorium Medicamentorum noemt parodontale ziekte en osteoporose van parodontaal bot niet als indicatie voor alendroninezuur. Daarom zijn alleen de resultaten voor verandering in botdichtheid van de calcaneus opgenomen in de samenvatting. - Het aantal patiënten met obesitas wordt niet genoemd. - Gezien de lage gemiddelde BMI is het niet waarschijnlijk dat er vrouwen met BMI ≥ 40 kg/m² waren geïncludeerd.

		De verbetering van de botmineraaldichtheid van de calcaneus door behandeling met alendroninezuur was vergelijkbaar in vrouwen met en zonder obesitas.	
Hayes KN et al. Bisphosphonate use is protective of radiographic knee osteoarthritis progression among those with low disease severity and being non-overweight: data from the osteoarthritis initiative. J Bone Miner Res 2020;35:2318-26. Casus-controle-studie	Bisfosfonaat BMI: 25,7 ± 4,3 kg/m²	In een casus-controlestudie werd radiografische progressie van osteoarthritis van de knie na 2 jaar in vrouwen van 50 jaar of ouder vergeleken tussen bisfosfonaat-gebruikers en niet-bisfosfonaatgebruikers. 69% van de bisfosfonaatgebruikers gebruikte alendroninezuur. Vrouwen met zelfgerapporteerd gebruik van niet-bisfosfonaat-osteoporosemiddelen (calcitonine, raloxifeen, teriparatide, of S-adenosylmethionine) voor start van de analyseperiode waren geëxcludeerd. 344 bisfosfonaat-gebruikers werden 1:1 gematched met niet gebruikers op basis van een propensity-model. Om confounding by indication tussen gebruikers en niet-gebruikers van bisfosfonaten tegen te gaan, werd de propensity van bisfosfonaatgebruik bij start van de analyseperiode bepaald met een logistic regression model dat variabelen bevatte die risicofactoren zijn voor osteoporose (en daarom gerelateerd zijn aan bisfosfonaatgebruik) evenals variabelen die gerelateerd zijn aan gedrag van gezonde gebruikers van medicatie. Follow-up was tot de eerste radiografische progressie van de osteoarthritis (toename van 1 eenheid in Kellgren en Lawrence (KL) graad) of totdat data werden gecensureerd (eerste gemiste controle of eind van de 2 jaar follow-up). Van 341 bisfosfonaat-gebruikers waren radiografische progressie en BMI bekend: 175 gebruikers met overgewicht of obesitas (BMI ≥ 25 kg/m²) en 166 gebruikers met normaal of ondergewicht (BMI < 25 kg/m²). Hazard ratio's werden bepaald voor vrouwen met KL-graad <2 of KL-graad ≥2 bij start van de analyseperiode. Resultaten: Bisfosfonaatgebruikers met KL-graad < 2 waren beschermd tegen progressie (HR_{KL<2} = 0,53; 95% BI: 0,35-0,79; p = 0.002), terwijl bisfosfonaatgebruik niet was geassocieerd met radiografische progressie in vrouwen met KL-graad ≥ 2 (HR_{KL≥2} = 1,06; 95% BI: 0,83-1,35; p = 0.615).	- Gezien de lage gemiddelde BMI is het niet waarschijnlijk dat er vrouwen met BMI ≥ 40 kg/m² waren geïncludeerd en lijkt ook het aantal vrouwen met obesitas klein te zijn. - Het Informatorium Medicamentorum noemt osteoarthritis niet als indicatie voor alendroninezuur. 31% van de vrouwen gebruikte een ander bisfosfonaat dan alendroninezuur, waaronder risedroninezuur of een combinatiepreparaat alendroninezuur/risedroninezuur. - Het feit dat alendroninezuur alleen effectief is bij minder ernstige ziekte (KL-graad <2) suggereert dat het verminderde effect bij overgewicht en obesitas alleen wordt veroorzaakt door ernstiger ziekte, niet door een verminderde effectiviteit van bisfosfonaten. Overgewicht en obesitas stimuleren de ontwikkeling van osteoarthritis door overbelasting van gewichtsdragende gewrichten.

		• Er waren geen significant effecten in vrouwen met overgewicht of obesitas: $HR_{KL<2} = 0,61$; 95% BI: 0,34-1,07; $p = 0,086$ en $HR_{KL\geq 2} = 1,54$; 95% BI: 0,97-2,45; $p = 0,069$. • Effecten waren sterker als de analyse werd beperkt tot vrouwen met normaal of ondergewicht: $HR_{KL<2} = 0,49$; 95% BI: 0,26-0,92; $p = 0,028$ en $HR_{KL\geq 2} = 0,69$; 95% BI: 0,33-1,26; $p = 0,206$. Conclusie auteurs: Behandeling met bisfosfonaten kan beschermen tegen radiografische progressie van osteoartritis van de knie in patiënten met een vroeg stadium. Dit is vooral zo voor patiënten die geen overgewicht hebben, maar minder voor patiënten met meer gevorderde ziekte of meer gewichtsdragende gewrichtsstress.	
SmPC Alendroninezuur Mylan 30-5-2024		Geen informatie over obesitas.	

PICO

P(atient)	Patiënten met obesitas met BMI $\geq 40 \text{ kg/m}^2$
I(ntervention)	Alendroninezuur
C(omparison / Control)	Patiënten zonder obesitas (BMI 18,5-25 kg/m^2)
O(utcome)	Farmacokinetische en farmacodynamische parameters

In- en exclusiecriteria

Inclusie:

- Voldoet aan PICO

Exclusie:

- Dierstudies
- In vitro studies

Zoektermen

Pubmed

Datum: 18-7-2024

Search #	Zoektermen
#1	alendronate AND (obese OR obesity OR morbid obesity OR overweight)
#2	(alendronate[Title/Abstract]) AND ((obes*[Title/Abstract]) OR (extrem*obes*[Title/Abstract]) OR (morbid*obes*[Title/Abstract]) OR (overweight[Title/Abstract]) OR (extremely overweight[Title/Abstract]) OR (obesity[MeSH Terms]) OR (overweight[MeSH Terms]))

Embase

Datum: 18-7-2024

Search #	Zoektermen
#1	('alendronate'/exp OR alendronate) AND ('obese'/exp OR obese OR 'obesity'/exp OR obesity OR 'morbid obesity'/exp OR morbid obesity OR (morbid AND ('obesity'/exp OR obesity)) OR 'extreme obesity'/exp OR extreme obesity OR (extreme AND ('obesity'/exp OR obesity)) OR 'overweight'/exp OR overweight OR 'obese patient'/exp)