

Bariatrische chirurgie: zoledroninezuur

BC, bariatrische chirurgie; BMD, botmineraaldichtheid; BMI, body mass index, CTx, C-Telopeptide; ECTS, European Calcified Tissue Society; GS, gastric sleeve; P1NP, procollagen peptide type 1 N-terminaal

Conclusie

Er zijn zeer beperkte gegevens over de toepassing van zoledroninezuur bij patiënten die bariatrische chirurgie hebben ondergaan. Bij aangetoond osteoporose na bariatrische chirurgie gaat de voorkeur uit naar parenterale bisfosfonaten. Voorafgaand aan de start dient eventuele vitamine D deficiëntie of hypocalciëmie genormaliseerd te worden.

Aanvullende opmerkingen

Na bariatrische chirurgie hebben patiënten een licht verhoogd fractuurrisico vanwege botdemineralisatie en osteoporose (MDR Chirurgische behandeling van obesitas, 2020). Een van de mogelijke oorzaken is de verminderde absorptie van calcium en vitamine D. Vitamine D-deficiëntie en verminderde absorptie van calcium kunnen het risico op hypocalciëmie verhogen. Ook bisfosfonaten (met name zoledroninezuur) verhogen het risico op hypocalciëmie (1). Het is daarom noodzakelijk om voorafgaand aan de start van een bisfosfonaat, te zorgen dat de vitamine D- en calciumconcentratie binnen de normaalwaarden liggen.

Parenterale toediening van bisfosfonaten heeft de voorkeur, aangezien orale toediening mogelijk gepaard gaat met verminderde absorptie en een verhoogd risico op slokdarmulcera (MDR Chirurgische behandeling van obesitas, 2020). Dit is echter niet in onderzoek aangetoond.

1. Jakob T, Tesfamariam YM, Macherey S, Kuhr K, Adams A, Monsef I, Heidenreich A, Skoetz N. Bisphosphonates or RANK-ligand-inhibitors for men with prostate cancer and bone metastases: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Dec 3;12(12):CD013020. doi: 10.1002/14651858.CD013020.pub2.

	Wijziging PK/PD?	Actie	Datum
Beslissing werkgroep	Onbekend	Nee	23-09-2024

Literatuur

Onderbouwend

Bron	BMI/kg	Resultaten	Opmerkingen
-			

Overig

Bron	BMI/kg	Resultaten	Opmerkingen
Liu Y et al. Zoledronic acid for prevention of bone loss in patients receiving bariatric surgery. Bone Rep. 2021;14:100760	RYGB Voor BC Gewicht 102,5 ± 8,2 kg BMI 40,9 ± 2,0 kg/m ²	In deze studie kregen postmenopauzale vrouwen met obesitas die een RYGB (n=4) ondergingen een éénmalige dosis van 5 mg zoledroninezuur (ZOL) voor de ingreep. Daarnaast werd aanbevolen om dagelijks 1200-1500 mg calcium en 3000 IU vitamine D te nemen. C-telopeptide (CTX), procollagen type 1 N-terminal propeptide (P1NP),	• Een lager BMD leidt tot een grotere kans op botbreuken • CTX is een marker voor botresorptie. ↑ CTX = ↑ botresorptie. • P1NP is een marker voor botvorming.

Open label pilot study	Afname na BC (24 weken) Gewicht - 26,4 ± 5,4 kg BMI -10,6 ± 1,7 kg/m ²	botmineraaldichtheid (BMD), parathormoon (PTH), calcium en vitamine D werden gemeten voorafgaand aan de ingreep en 24 weken erna en vergeleken met postmenopauzale vrouwen die ook een RYGB hebben ondergaan zonder ZOL (n=10; historische controles uit ander onderzoek). Zowel in ZOL- als controlegroep nam CTX significant toe (p <0,05). De toename in CTX was groter in de controlegroep dan in de ZOL-groep (p = 0,042). P1NP nam significant toe in de controlegroep (p <0,05), maar niet in de ZOL-groep. Het verschil tussen de groepen was net niet significant (p = 0,058). In beide groepen was er een significante afname van aBMD in heup (p <0,05) en femorale nek (p <0,1). Er was een trend dat vBMD behouden bleef in de ZOL-groep, maar niet in de controlegroep. <table><tr><th>24 wkn (t.o.v. baseline)</th><th>ZOL</th><th>controle</th></tr><tr><td>CTX</td><td>+0.228 ± 0.117 ng/dL</td><td>+0.601 ± 0.307 ng/dL p = 0.042</td></tr><tr><td>P1NP</td><td>+4.6 ± 16.2</td><td>+30.8 ± 22.0 p = 0.058</td></tr><tr><td>aBMD heup</td><td>-0.039 ± 0.014</td><td>-0.059 ± 0.041 p = 0.387</td></tr><tr><td>aBMD wervel-kolom</td><td>+0.003 ± 0.074</td><td>-0.008 ± 0.054 p = 0.768</td></tr><tr><td>aBMD femorale nek</td><td>-0.038 ± 0.032</td><td>-0.031 ± 0.047 p = 0.780</td></tr><tr><td>vBMD</td><td>+4.9 ± 7.8</td><td>-9.1 ± 10.4 p = 0.075</td></tr></table> Conclusie auteurs Een eenmalige dosis van 5 mg ZOL vóór de ingreep kan botresorptie mogelijk verminderen na RYGB, maar niet voorkomen.	24 wkn (t.o.v. baseline)	ZOL	controle	CTX	+0.228 ± 0.117 ng/dL	+0.601 ± 0.307 ng/dL p = 0.042	P1NP	+4.6 ± 16.2	+30.8 ± 22.0 p = 0.058	aBMD heup	-0.039 ± 0.014	-0.059 ± 0.041 p = 0.387	aBMD wervel-kolom	+0.003 ± 0.074	-0.008 ± 0.054 p = 0.768	aBMD femorale nek	-0.038 ± 0.032	-0.031 ± 0.047 p = 0.780	vBMD	+4.9 ± 7.8	-9.1 ± 10.4 p = 0.075	Referentie-waarden bij de vrouw: Premenopauzaal: < 59 ug/L Postmenopauzaal: <76 ug/L • Gewicht is omgerekend van lbs naar kg. • Er waren geen significante veranderingen in calcium of vitamine D. • Dit betreft een kleine pilotstudie met een relatief korte follow-up.
24 wkn (t.o.v. baseline)	ZOL	controle																						
CTX	+0.228 ± 0.117 ng/dL	+0.601 ± 0.307 ng/dL p = 0.042																						
P1NP	+4.6 ± 16.2	+30.8 ± 22.0 p = 0.058																						
aBMD heup	-0.039 ± 0.014	-0.059 ± 0.041 p = 0.387																						
aBMD wervel-kolom	+0.003 ± 0.074	-0.008 ± 0.054 p = 0.768																						
aBMD femorale nek	-0.038 ± 0.032	-0.031 ± 0.047 p = 0.780																						
vBMD	+4.9 ± 7.8	-9.1 ± 10.4 p = 0.075																						
Jeyaruban A et al. Severe and Prolonged Hypocalcaemia Post Zoledronic Acid Infusion in a Patient with Sleeve Gastrectomy. J Biosci Med. 2022;10:174-181.	Gastric sleeve Voor BC - Na BC Gewicht 108 kg	Een 38-jarige vrouw, bekend met een gastric sleeve (3 jaar geleden) en hyperparathyreoïdie veroorzaakt door vitamine D-deficiëntie (1 jaar geleden), werd behandeld met zoledroninezuur vanwege osteoporose. Twee maanden na de toediening presenteerde ze met hypocalciëmie (1,57 mmol/L (normaalbereik 2,1-2,6 mmol/L)) en symptomen van duizeligheid, pijn en paresthesie in haar handen en voeten. Ze ontving i.v. calcium en vitamine D-																						

Case report	BMI 40,15 kg/m ²	suppletie. Twee weken later werd ze weer opgenomen wegens hypocalciëmie en hypofasfatemie. Haar parathormoon was verhoogd (24,6 pmol/L) en calcium in urine < 0,2 mmol/L. Vitamine D-concentratie was 33 nmol/L en haar T-score was -2.3. Tijdens deze opname van een maand, ontving ze dagelijks i.v. calcium en oraal calcium. Medicatie die kon interfereren met calcium/vitamine D werd gestaakt. Na opname ontving de patiënt iedere 2 weken i.v. calcium en SandoPhosphate voor hypofosfatemie. Pas 3 maanden na de eerste opname kon i.v. calcium worden gestaakt. De patiënt continueerde wel oraal calcium en vitamine D-suppletie. Conclusie auteurs Deze casus benadrukt het belang van het waarborgen van adequate vitamine D-spiegels vóór de behandeling met zoledroninezuur. Daarnaast zijn regelmatige controles van de calciumspiegels cruciaal bij patiënten die een bariatrische ingreep hebben ondergaan.	
Danescu LG et al. Post zoledronic acid (ZOL) hypocalcemia in a vitamin D replete Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) patient. Endocr. Rev.2012;33(3) Case-report (abstract only)	RYGB	Een 64-jarige man met RYGB (3 jaar geleden) werd verwezen voor de behandeling van de ziekte van Paget. Hij had geen gastro-intestinale klachten en zijn calciuminname was minimaal. Bij presentatie waren zijn PTH, alkaline fosfatase en botmarkers verhoogd, terwijl zijn calcium aan de ondergrens was. Zijn medicatie omvatte ergocalciferol (50.000 IE iedere 2 weken) en calciumcarbonaat (3dd 500 mg). Ergocalciferol werd verhoogd naar wekelijkse toediening en hij ontving 5 mg IV zoledroninezuur. Drie dagen na de infusie daalde zijn calciumspiegel tot 7.7 mg/dL zonder symptomen. Extra calciumcitraat werd toegevoegd, wat resulteerde in een normale calciumspiegel van 8.6 mg/dL twee weken na de infusie, hoewel PTH steeg en fosfaat daalde. Zijn urine calcium bleef laag. Conclusie van de auteurs: Deze casus toont aan dat bij patiënten met een RYGB, naast normalisering van vitamine D, PTH en urine calcium genormaliseerd moeten worden	• BMI en gewicht voor en na bariatrische chirurgie niet bekend

		voorafgaand aan zoledroninezuur om hypocalciëmie te voorkomen.	
SPC Zoledroninezuur oplossing voor infusie (07-06- 2024)		Geen informatie over bariatrische chirurgie.	
Federatie Medisch Specialisten Richtlijnen database Chirurgische behandeling van obesitas (Medische nazorg & follow-up na chirurgische behandeling van obesitas)		Indien post-bariatrische patiënten een bewezen osteoporose hebben, dient behandeling met bisfosfonaten te worden overwogen, na correctie van vitamine D om ernstige hypocalciëmie, hypofosfatemie en osteomalacie te voorkomen. Intraveneus bisfosfonaten hebben de voorkeur vanwege mogelijk verminderde absorptie en het risico op slokdarmulcera bij orale bisfosfonaten. Aanbevolen intraveneuze geneesmiddelen zijn zoledronaat (5mg eenmaal per jaar) of ibandronaat (3mg elke 3 maanden), met als alternatieve opties oraal toegediend alendronaat (70mg/week) of risedronaat (35mg/week of 150mg/maand). De effectiviteit van zowel intraveneuze als orale bisfosfonaten bij het verbeteren van botmineralisatie is nog niet specifiek aangetoond bij post-bariatrische patiënten.	
Paccou J, Tsourdi E, Meier C, et al. Bariatric surgery and skeletal health: A narrative review and position statement for management by the European Calcified Tissue Society (ECTS). Bone. 2022;154:116236. Position statement		In dit reviewartikel worden de mogelijke oorzaken voor het verhoogd risico op botresorptie en verhoogd fractuurrisico samengevat. ECTS adviseert zoledroninezuur als eerste keus, met denosumab als alternatief bij contra-indicaties of overgevoeligheid voor bisfosfonaten. Orale bisfosfonaten hebben niet de voorkeur vanwege intolerantie of malabsorptie. Zoledroninezuur moet echter met voorzichtigheid worden gebruikt vanwege het risico op hypocalciëmie. Adequate vitamine D- en calciumsuppletie wordt aanbevolen.	

PICO

P(atient)	Patiënten die een bariatrische ingreep hebben gehad
I(ntervention)	Zoledroninezuur
C(omparison / Control)	Patiënten zonder bariatrische ingreep
O(utcome)	Farmacokinetische en farmacodynamische parameters

In- en exclusiecriteria**Inclusie:**

- Voldoet aan PICO
- Studies met patiënten die na bariatrische chirurgie zijn behandeld met bisfosfonaten

Exclusie:

- Dierstudies
- In vitro studies

Zoektermen**Pubmed**

Datum: 04-06-2024

Search #	Zoektermen
#1	("Diphosphonates"[Mesh] OR alendronate OR clodronic acid OR etidronic acid OR pamidronate OR risedronic acid OR Technetium Tc 99m Medronate OR zoledronic acid) AND (bariatric surgery OR gastric sleeve OR gastric banding OR gastric bypass OR jejunoileal bypass OR biliopancreatic bypass)

Embase

Datum: 04-06-2024

Search #	Zoektermen
#1	('bisphosphonic acid derivative'/exp OR 'bisphosphonic acid derivative') AND ('bariatric surgery'/exp OR 'bariatric surgery' OR 'gastric sleeve'/exp OR 'gastric sleeve' OR 'gastric banding'/exp OR 'gastric banding' OR 'gastric bypass surgery'/exp OR 'gastric bypass surgery' OR 'jejunoileal bypass'/exp OR 'jejunoileal bypass' OR 'biliopancreatic bypass'/exp OR 'biliopancreatic bypass')