

# Vroege beoordeling van het 'late' anti-emeticum aprepitant en 'late' adjuvante behandeling bij mammacarcinoom met letrozol

Ditmaal heeft de commissie BOM haar blik gericht op een anti-emeticum met een nieuw werkingsmechanisme: de NK1-receptor-blokker aprepitant. Een ander middel dat de commissie heeft beoordeeld is de aromataseremmer letrozol.

**A**prepitant, de nieuwe ster aan het anti-emetische firmament, blijkt met name effectief te zijn bij het voorkomen van late misselijkheid en braken, mits tijdig toegediend, dat wil zeggen: vanaf de eerste cytostatische behandeling. Het middel lijkt ook bij voortgezette behandeling zijn effect niet of nauwelijks te verliezen, hetgeen anders is dan bij de tot dusver gebruikte anti-emetica. Van belang is dat de werking van oraal dexamethason wordt versterkt door interferentie met zijn afbraak als gevolg van specifieke remming van het cytochrome P-450 door aprepitant. Aprepitant kan dus de weinig effectieve behandeling met 5-HT<sub>3</sub>-blokkers in de dagen na chemotherapie infusie vervangen, maar wel bij voorkeur in combinatie met dexamethason. Een tweede middel dat inmiddels veel publicitair stof heeft doen opwaaien, is het toepassen van de aromataseremmer letrozol aansluitend aan vijf jaar tamoxifen-gebruik in de adjuvante situatie bij primair mammacarcinoom. Deze studie, waarvan de resultaten recentelijk in *The New England Journal of Medicine* (NEJM) zijn gepubliceerd, werd helaas voortijdig gesloten door een gebleken verschil in ziektevrije overleving. Een groot deel van dit verschil wordt echter veroorzaakt door recidieven in de behandelde of contralaterale mamma, die meestal weinig gevolgen hebben voor de overleving doordat een lokale behandeling

doorgaans nog goed mogelijk is. Door het voortijdig sluiten van de studie zal er geen oordeel mogelijk zijn over de langetermijneffecten, omdat slechts een enkele patiënt de nagestreefde duur van 5 jaar letrozol heeft kunnen voltooien en de controlegroep nu eveneens met dit middel mag worden behandeld. In navolging van de editorials bij deze publicatie menen wij dat het nog prematuur is om de aanvullende behandeling in aansluiting aan tamoxifen als standaard te beschouwen.

## Commissie BOM

De commissie BOM bestaat uit de volgende leden:

- A. van Bochove, internist-oncoloog, De Heel Medisch Centrum in Zaandam
- Prof. dr. J.W.R. Nortier, internist-oncoloog, Leids Universitair Medisch Centrum in Leiden
- Dr. R. Otter, internist-oncoloog, directeur Integraal Kankercentrum Noord-Nederland in Groningen
- Dr. J. Schornagel, internist-oncoloog, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis in Amsterdam
- Dr. W.M. Smit, internist-oncoloog, Medisch Spectrum Twente in Enschede
- Dr. J.M.L. Stouthard, internist-oncoloog, MCRZ, locatie Clara in Rotterdam
- Dr. V.C.G. Tjan-Heijnen, internist-oncoloog, UMC St. Radboud in Nijmegen
- Dr. P.H.B. Willemse, voorzitter, internist-oncoloog, Academisch Ziekenhuis Groningen
- Dr. R. de Wit, internist-oncoloog, Erasmus MC, locatie Daniel in Rotterdam
- Dr. B. Zonnenberg, secretaris, internist-oncoloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht

## Toevoeging van aprepitant aan 5HT<sub>3</sub>/dexamethason bij hoog emetogene chemotherapie

**I**n juni 2003 en november 2003 publiceerden respectievelijk *Cancer* en *Journal of Clinical Oncology* de resultaten van twee fase III-studies waarin de toevoeging van de neurokinine-1-receptorantagonist (NK1-antagonist) aprepitant (Emend) aan de combinatie van een 5HT<sub>3</sub>-antagonist plus dexamethason werd vergeleken met 5HT<sub>3</sub>/dexamethason alleen als anti-emetische behandeling bij een eerste kuur chemotherapie [1, 2]. Tevens verscheen in november 2003 in *Journal of Clinical Oncology* een analyse van een grote gerandomiseerde fase IIb-studie waarin deze combinaties werden onderzocht gedurende zes kuren cisplatinebevattende chemotherapie [3]. De commissie BOM bekeek deze studies en gaat in op de Nederlandse situatie. Met het beschikbaar komen van selectieve serotoninereceptorantagonisten (5HT<sub>3</sub>-antagonisten) en de combinatie met dexamethason is het mogelijk geworden om misselijkheid en braken in de acute fase te voorkomen bij ongeveer 70 procent van patiënten. Ondanks complete protectie in de acute fase heeft echter 40 procent van deze patiënten alsnog last van misselijkheid en braken in de dagen daarna; de 5HT<sub>3</sub>-antagonisten en dexamethason

zijn slechts beperkt effectief in deze latere fase [4].

Tevens is gebleken dat de bescherming door de 5HT<sub>3</sub>-antagonisten en dexamethason zowel in de acute als in de late fase in de loop van zes kuren chemotherapie geleidelijk afneemt, waarbij onvoldoende bescherming in de late fase eveneens invloed heeft op bescherming in de acute fase van de volgende kuren [5]. Zolang late misselijkheid niet goed is te behandelen, is de uiteindelijke protectie in zowel de acute als de late fase dus beperkt.

Naast de serotoninereceptor (5HT<sub>3</sub>-receptor) zijn ook andere receptoren betrokken bij de regulatie van de braakreflex. Het neuropeptide *substance P* en de neurokinine-1-receptor (NK<sub>1</sub>-receptor) zijn aanwezig in die gebieden van de hersenen die invloed hebben op de braakreflex. Van selectieve NK<sub>1</sub>-receptorantagonisten is inmiddels in preklinisch en klinisch onderzoek aangetoond dat zij zowel een onderdrukking geven van misselijkheid en braken in de acute fase, alsook van het late braken [4]. De achtergronden van de combinatie van aprepitant met een 5HT<sub>3</sub>-antagonist op dag 1 berust op klinische onderzoeksresulta-

ten waaruit blijkt dat de werkzaamheid van de middelen complementair is; de 5HT<sub>3</sub>-antagonist is vooral effectief in de acute fase, de NK<sub>1</sub>-antagonist vooral in de late fase [6]. Gerandomiseerde fase II-studies hebben aangetoond dat aprepitant, toegevoegd aan een 5HT<sub>3</sub>-antagonist, de protectie in de acute fase vergroot en dat voortzetting van aprepitant in de vervolgdagen meer protectie biedt dan een gift op dag 1 alleen [4]. Twee fase III-studies zijn uitgevoerd met aprepitant 125 mg per os plus ondansetron en oraal dexamethason op dag 1, gevolgd door aprepitant 80 mg per os op dag 2 en 3 plus dexamethason en op dag 4 dexamethason alleen, vs de standaardmedicatie plus placebo. De keuze om in de vervolgdagen in de fase III-studies in de standaardarm alleen dexamethason voort te zetten en niet de 5HT<sub>3</sub>-antagonist, berust op de uitkomst van vier eerdere grote gerandomiseerde studies waaruit blijkt dat toevoeging van een 5HT<sub>3</sub>-antagonist aan dexamethason in deze late fase niet bijdraagt aan dexamethason alleen [7-10]. De dosis van de 5HT<sub>3</sub>-antagonist ondansetron bedroeg 32 mg, hetgeen is gebaseerd op de in Amerika gebruikelijke standaard. De dosis oraal dexamethason in de studiearm met aprepitant werd gehalveerd, vanwege een afgenomen dexamethason-klaring door remming van het CYP3A4 door aprepitant. Uit onderzoek is overigens gebleken dat deze Cyp3A4-interactie geen relevante betekenis heeft op de farmacokinetiek van de 5HT<sub>3</sub>-antagonist of chemotherapeutica die al dan niet gedeeltelijk via de Cyp3A4-route worden gemetaboliseerd, zoals aangetoond voor docetaxel [11]. Het fase III-onderzoek betreft twee parallel uitgevoerde studies met hetzelfde design, waarvan één is uitgevoerd in Noord-Amerika en enkele Europese centra, en de tweede studie in Latijns-Amerika [1, 2]. In totaal meer dan 1.000 patiënten (beide studies samen) werden in de studies opgenomen. Alle patiënten kregen cisplatinebevattende chemotherapie; de dosis cisplatine bedroeg minimaal 70 mg/m<sup>2</sup>. Het primaire eindpunt in deze studies was complete respons, gedefinieerd als niet braken en geen gebruik van *rescue medicatie*, gedurende de gehele periode van 5 dagen na de eerste kuur chemotherapie. Het niet gebruiken van *rescue medicatie* is een goede surrogaatmeting voor de afwezigheid van misselijkheid die inter-

ferereert met het dagelijks leven en is ook gebruikt in registratiestudies van 5HT<sub>3</sub>-antagonisten. Zowel in de Noord-Amerikaans/Europese studie als in de Latijns-Amerikaanse studie was er een verschil van 20 procent in complete respons in het voordeel van de triple-therapie. Ook in secundaire eindpunten (geen braken, geen misselijkheid gemeten aan de hand van VAS-schalen, alsook *functional living index emesis*-scores) waren er zowel klinisch relevante als statistisch significante verschillen [12]. In de fase III-studies, evenmin als in de eerdere fase II-studies werden bijwerkingen van enige betekenis geconstateerd.

De anti-emetische effectiviteit van aprepitant toegevoegd aan ondansetron en dexamethason gedurende meerdere kuren cisplatinumbevattende chemotherapie is onderzocht in een gerandomiseerde fase IIb-studie met 202 patiënten. Ook bij deze analyse werd gebruikgemaakt van de gehele periode van 5 dagen na de chemotherapie (acute plus vertraagde fase). De complete respons na het triple-regime (aprepitant plus ondansetron en dexamethason), in de eerste kuur 64 procent, bleef nagenoeg behouden gedurende 6 opeenvolgende kuren en bedroeg tenslotte 59 procent in de zesde kuur, terwijl de effectiviteit van het standaardregime (ondansetron plus dexamethason) afnam van 49 tot 34 procent in de zesde kuur. Toevoeging van aprepitant aan ondansetron en dexamethason betekent dus een absoluut verschil van 25 procent in het aantal patiënten dat gedurende 5 dagen na cisplatinumbevattende chemotherapie gedurende de hele cyclus van 6 kuren vrij is van misselijkheid en braken.

De fase II- en de fase III-studies tonen aan (level I *evidence*) dat aprepitant toegevoegd aan de standaardbehandeling tot een klinisch relevante (namelijk meer dan 20 procent) verbetering leidt van de bescherming tegen misselijkheid en braken na hoog emetogene chemotherapie. Dit effect blijft gedurende meerdere kuren chemotherapie behouden. Alle studies zijn uitgevoerd met aprepitant vanaf de eerste kuur. Gezien het paradigma 'the primary goal in antiemesis protection is to prevent rather than to treat' is het reserveren van aprepitant voor gebruik na eenmaal opgetreden braken niet raad-

#### Literatuur aprepitant

1. Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, et al. 'Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America'. *Cancer* 2003;97:3090-8.
2. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, et al. 'The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin'. *J Clin Oncol* 2003;21:4112-9.
3. De Wit R, Herrstedt J, Rapoport B, et al. 'Addition of the oral NK1 antagonist aprepitant to standard antiemetics provided protection against nausea and vomiting during multiple cycles of cisplatin-based chemotherapy'. *J Clin Oncol* 2003;21:4105-11.
4. De Wit R. 'Current position of 5HT<sub>3</sub> antagonists and the additional value of NK1 antagonists; a new class of antiemetics. Br J Cancer 2003;88:1823-7.
5. Wit de R, van den Berg H, Burghouts J, et al. 'Initial high anti-emetic efficacy of granisetron with dexamethasone is not maintained over repeated cycles'. *Br J Cancer* 1998;77:1487-91.
6. Cocquyt V, Van Belle S, Reinhardt RR, et al. 'Comparison of L-758,298, a prodrug for the selective neurokinin-1 antagonist, L-754,030, with ondansetron for the prevention of cisplatin-induced emesis'. *Eur J Cancer* 2001;37:835-42.

	VS/Europese studie (N = 520)		Latijns-Amerikaanse studie (N = 523)	
	Aprepitant (+ 5HT <sub>3</sub> /dex)	Placebo (+ 5HT <sub>3</sub> /dex)	Aprepitant (+ 5HT <sub>3</sub> /dex)	Placebo (+ 5HT <sub>3</sub> /dex)
Complete respons*				
- gehele fase (0-120 uur)	73%	52%	63%	43%
Complete respons**				
- acute fase	89%	78%	83%	68%
- late fase	75%	56%	68%	47%
FLIE-score*** (no impact on daily life)	74%	64%	75%	64%
<b>Studies gecombineerd (N = 1.043)</b>				
	Aprepitant (+ 5HT <sub>3</sub> /dex)	Placebo (+ 5HT <sub>3</sub> /dex)		
Complete respons** concomitante chemotherapie	59%	26%		

\* primair eindpunt P < 0,001

\*\* secundair eindpunt P < 0,001

\*\*\* P < 0,05 (FLIE: functional living index emesis)

7. Italian Group for Antiemetic Research. 'Dexamethasone, granisetron, or both for the prevention of nausea and vomiting during chemotherapy for cancer'. *N Engl J Med* 1995; 332:1-5.
8. Latreille J, Pater J, Johnston D, et al. 'Use of dexamethasone and granisetron in the control of delayed emesis for patients who receive highly emetogenic chemotherapy'. *J Clin Oncol* 1998;16:1174-8.
9. Goedhals L, Heron J-F, Kleisbauer J-P et al. 'Control of delayed nausea and vomiting with granisetron plus dexamethasone or dexamethasone alone in patients receiving highly emetogenic chemotherapy: a double-blind, placebo-controlled, comparative study'. *Ann Oncol* 1998;9:661-6.
10. Tsukada H, Hirose T, Yokoyama A, et al. 'Randomised comparison of ondansetron plus dexamethasone with dexamethasone alone for the control of delayed cisplatin-induced emesis'. *Eur J Cancer* 2001;37:2398-404.
11. U.S. Food and Drug Administration. Aprepitant materials for FDA submission. March 6, 2003. Available online at: [www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cder03.html#GastrointestinalDrugs](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cder03.html#GastrointestinalDrugs).
12. Martin AR, Carides AD, Pearson JD, et al. 'Functional relevance of antiemetic control: experience using the FLIE questionnaire in a randomized study of the NK1 antagonist aprepitant'. *Eur J Cancer* 2003;39:1395-401.
13. Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM, et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997;15:103-9.

#### Literatuur letrozol

1. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. 'A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer'. *N Engl J Med* 2003;349:1793-802.

zaam. Het is immers moeilijk om bij een patiënt die eenmaal deze ervaring heeft gehad in tweede instantie alsnog volledige bescherming te bewerkstelligen.

Hoog emetogene chemotherapie (internationale consensusclassificatie) betreft alle kuren met een cisplatinedosis  $\geq 50$  mg/m<sup>2</sup>, danwel cisplatine  $< 50$  mg/m<sup>2</sup> of carboplatine, indien gecombineerd met andere emetogene cytostatica zoals cyclofosfamide en adriamycine [13]. Immers: de emetogeniciteit van een chemotherapieschema wordt verhoogd indien meerdere chemotherapeutica met elkaar worden gecombineerd. In dit kader is ook een post-

hoc-analyse van de twee fase III-studies verricht, waaruit bleek dat de verschillen tussen de twee anti-emetische behandelingschema's meer uitgesproken waren (namelijk 59 procent vs 26 procent), wanneer het regiem vergeleken werd in de patiëntengroep die naast cisplatine ook cyclofosfamide of adriamycine kregen toegediend [11]. Na de komst van de 5HT<sub>3</sub>-antagonisten in de jaren negentig is er dus nu, een decennium later, opnieuw een duidelijke stap voorwaarts in de anti-emetische behandeling bij chemotherapie.

Conclusie: op grond van de thans ter beschikking staande resultaten kan worden aanbevolen aprepitant vanaf de eerste kuur hoog emetogene chemotherapie toe te voegen aan een 5HT<sub>3</sub>-antagonist- plus dexamethasoncombinatie.

## Letrozol na 5 jaar adjuvant tamoxifen

**A**djuvant gebruik van tamoxifen bij een hormoonreceptor-positief mammacarcinoom reduceert het optreden van recidieven en metastasen. Voortgezette behandeling met tamoxifen na 5 jaar geeft geen additioneel voordeel, hoewel ook nadien de ziekte nog kan terugkeren. In een Canadese dubbelblinde, gerandomiseerde studie [1] is nagegaan of voortgezette behandeling met letrozol na 5 jaar tamoxifen het aantal recidieven bij vrouwen met ER<sup>+</sup>-mammacarcinoom kan verminderen.

In deze studie van Goss et al. werden 5.157 postmenopauzale vrouwen, die 4,5 tot 6 jaar adjuvant tamoxifen hadden gebruikt, gerandomiseerd tussen letrozol 2,5 mg eenmaal daags of placebo. De inclusie verliep vlot van augustus 1998 tot september 2002. Er werd een interim-analyse gepland na het optreden van 171 *events*, hetzij een lokaal (ipsi- of contralateraal) recidief, hetzij metastasering op afstand. Aan de patiënten die meededen in dit onderzoek werd toegezegd dat de resultaten van de interim-analyse, indien van belang, aan hen zouden worden meegedeeld. De randomisatie van de patiënten tussen beide groepen resulteerde in een evenwichtige verdeling van klierstatus (N<sup>+</sup> in 46 procent in beide groepen), leeftijd  $\geq 50$  jaar (92 procent), eerdere adjuvante chemotherapie (46 procent) en eerdere radiotherapie (59 vs. 60 procent). De oestrogenreceptor was positief bij 98 procent van de patiënten, bij de overige was de ER-status onbekend. In beide groepen was 12 procent van de vrouwen bekend met osteoporose. De eerste interim-analyse werd uitgevoerd na een mediane follow-up van 2,4 jaar. Op dat moment hadden zich 207 *events* voorgedaan, waarvan 75 in de letrozolgroep (bij 2,9 procent van de patiënten), en 135 in de placebogroep (5,1 procent). Het aantal patiënten met een logoregionaal recidief

bedroeg respectievelijk 14 vs. 30, met een tweede contralateraal carcinoom 14 vs. 26, en het aantal patiënten met metastasen was 47 vs. 75. Dit leidde tot een *hazard ratio* voor recidief dan wel metastase van 0,57 ( $p = 0,00008$ ). Ook was er een significant verschil in ziektevrije overleving na 4 jaar (92,8 procent in de letrozolgroep vs. 86,8 procent in de placebogroep,  $p \leq 0,001$ ). Er was

geen verschil in overleving tussen beide groepen (31 vrouwen in de letrozolgroep overleden vs. 42 in de placebogroep,  $p = 0,25$ ). In vergelijking met placebo hadden patiënten tijdens letrozolgebruik significant meer last van opvliegers (in 47,2 vs. 40,5 procent), van artritis (5,6 vs. 3,5 procent) artralgie (21,3 vs. 16,6 procent) en myalgie (11,8 vs. 9,5 procent) en er werd meer osteoporose tijdens letrozol gerapporteerd (5,8 vs. 4,5 procent), maar geen toename van fracturen. Vaginaal bloedverlies trad vaker op in de placebogroep (4,3 vs. 6,0 procent), maar andere bijwerkingen verschilden niet tussen de twee groepen.

#### BESPREKING

In deze studie werd antwoord op een heldere vraag gezocht: is het na vijf jaar tamoxifen zinvol om alsnog 5 jaar door te gaan met een aromataseremmer (letrozol)? Al na een follow-up van 2,4 jaar werd een geplande interim-analyse uitgevoerd. Op dat moment had slechts een klein aantal vrouwen daadwerkelijk 5 jaar medicatie gebruikt. Bij de interim-analyse werd wel een verschil gevonden in het optreden van alle recidieven tezamen (zowel logoregionaal recidief als contralateraal carcinoom, alsook in het optreden van metastasering), maar niet voor deze lokaliseringsafstanden. Dit vertaalt zich wel in een significant verschil in ziektevrije overleving. Omdat een lokaal recidief in principe chirurgisch curabel is, zal het effect hiervan op de overleving minder groot zijn dan van metastasering op afstand. In deze groep van ruim 5.100 vrouwen bedroeg het verschil in overleving tussen beide groepen 2,4 procent na de genoemde follow-up duur ( $p = 0,25$ , n.s.). Vrijwel geen enkele vrouw heeft de studiemedicatie nog gedurende 5 jaar gebruikt. Deze interim-resultaten hebben ertoe geleid dat de randomisatiecode is verbroken. Aan alle vrouwen is gevraagd binnen hun studiegroep te blijven, dat wil zeggen: om niet te kiezen voor letrozol in geval van placebogebruik. Het is de vraag hoeveel vrouwen aan deze oproep gehoor zullen geven. Andere studies met een vergelijkbare opzet (onder andere NSABP B-33 exemestane vs. placebo na tamoxifen) zijn *on hold* en zullen mogelijk ook voortijdig beëindigd c.q. opengebroken worden. Dit zou ertoe kunnen leiden dat de zo helder geformuleerde vraag naar de waarde van voortgezette behandeling en de eventuele late gevolgen daarvan niet meer te beantwoorden is.

#### SAMENVATTING

Letrozol na 5 jaar adjuvant tamoxifengebruik heeft een gunstig effect op de ziektevrije overleving bij postmenopauzale patiënten met een oestrogenreceptor-positief mammacarcinoom, na

een follow-up van 2,4 jaar. Een verschil in overleving is echter niet aangetoond. De optimale behandelduur staat helaas niet vast, net zomin als de toxiciteit op lange(re) termijn. Helaas is het, door het voortijdig openbreken van deze studie, de vraag of ooit duidelijk zal worden wat de plaats van aromataseremmers na tamoxifen in de adjuvante setting is.

#### CONCLUSIE

Op grond van deze premature gegevens acht de commissie BOM letrozol, toegediend na adjuvante behandeling met tamoxifen, vooralsnog niet geïndiceerd.

#### Goss et al. *N Engl J Med* 2003;349(19):1793-802 [1]

Patiëntkarakteristieken	letrozol (%)	controle (%)
Aantal patiënten	2.593	2.594
Evalueerbaar	<b>2.575</b>	<b>2.582</b>
≥ 50 jaar	2.366 (92)	2.369 (92)
ER positief	2.518 (98)	2.530 (98)
N+	1.175 (46)	1.195 (46)
Adjuvant chemotherapie	1.175 (46)	1.177 (46)
Adjuvant radiotherapie	1.550 (60)	1.528 (59)
Bekend met osteoporose	304 (12)	297 (12)

Resultaten	letrozol (%)	controle (%)	verschil (%)
Totaal	75 (2,9)	132 (5,1)	57* (1,1)
Contralaterale mamma	14	26	12
Recidief	61 (2,4)	106 (4,1)	45
Lokaal	14	30	18
Op afstand	47	76	29
Overleden	31 (1,2)	42 (1,6)	11
Mammacarcinoom	9	17	
Overige maligne	4	4	
Overige oorzaken	17	21	
Onbekend	1	0	
DFS*			
Jaar 1	98,6	97,8	
Jaar 2	96,7	94,8	
Jaar 3	95,2	90,2	
Jaar 4	92,8	86,8	
OS			
Jaar 1	99,8	99,7	
Jaar 2	98,9	98,6	
Jaar 3	97,7	96,9	
Jaar 4	96,0	93,6	

\* overall p < 0,05

Bijwerkingen	letrozol	(%)	controle	(%)
Hot flushes	1.016	(47,2)	869	(40,5)*
Vaginaal bloedverlies	92	(4,3)	128	(6,0)*
Artritis	120	(5,6)	75	(3,5)*
Osteoporose	124	(5,8)	97	(4,5)*
Artralgie	459	(21,3)	355	(16,6)*
Myalgie	254	(11,8)	204	(9,5)*
Oedeem	370	(17,2)	335	(15,6)
Moeheid	643	(29,9)	607	(28,3)
Transpireren	476	(22,1)	445	(20,7)
Obstipatie	224	(10,4)	216	(10,1)
Duizeligheid	259	(12,0)	245	(11,4)
Hoofdpijn	389	(18,1)	399	(18,6)
Fracturen	77	(3,6)	63	(2,9)
Hypercholesterolemie	257	(11,9)	247	(11,5)
Cardiovasculaire events	88	(4,1)	77	(3,6)

\* p < 0,05

#### Kosten

Per patiënt per jaar: € 1016,27