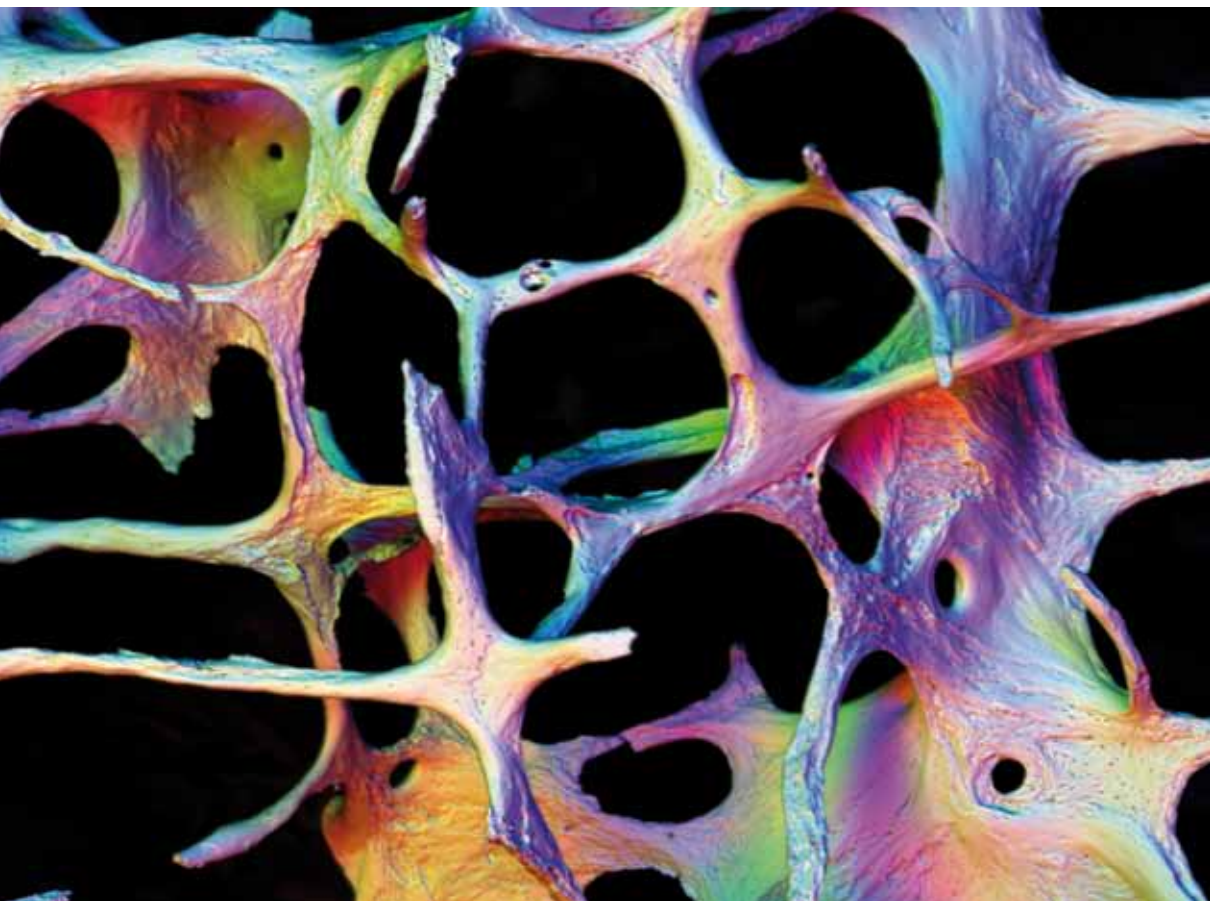


Richtlijn Osteoporose en Fractuurpreventie

derde herziening (2011)



Richtlijn
Osteoporose en Fractuurpreventie
derde herziening (2011)

Colofon

Richtlijn Osteoporose en Fractuurpreventie, derde herziening

© Copyright 2011

ISBN: 978-94-90826-11-6

Nederlandse Vereniging voor Reumatologie

Postbus 20071

3502 LB UTRECHT

www.nvr.nl

e-mail: secrn@tiscali.nl

telefoon: 030 - 2823818

Foto omslag: Osteoporotisch bot.

De uitgever heeft getracht de bron van dit beeld te achterhalen.

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de NVR. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de NVR aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven. Deze uitgave is te bestellen via: www.dchg.nl/shop. Van deze CBO-richtlijn wordt ook een patiëntenversie gemaakt.

De patiëntenrichtlijn is verschenen onder de titel 'Zorgboek Osteoporose' en is ontstaan uit een samenwerkingsverband tussen de CBO-richtlijncommissie, de Osteoporose Vereniging en Stichting September. Te verkrijgen via de site boekenoverzichten.nl.

Het CBO, gevestigd in Utrecht, heeft tot doel individuele beroepsbeoefenaren, hun beroepsverenigingen en zorginstellingen te ondersteunen bij het verbeteren van de patiëntenzorg. Het CBO biedt via programma's en projecten ondersteuning en begeleiding bij systematisch en gestructureerd meten, verbeteren en borgen van kwaliteit van de patiëntenzorg.

De **Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR)** is een wetenschappelijke vereniging voor personen die beroepsmatig betrokken zijn bij zorg, onderwijs en onderzoek ten behoeve van patiënten met reumatische ziekten.

Het beleid van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie is gericht op het bevorderen van kwalitatief hoogwaardige diagnostiek, behandeling en zorg ten behoeve van patiënten met reumatische ziekten. De Nederlandse Vereniging voor Reumatologie streeft naar een voortdurende verdieping van de beroepsuitoefening volgens wetenschappelijke standaarden. De Nederlandse Vereniging voor Reumatologie draagt, door middel van kwaliteitsbeleid, zo actief mogelijk bij aan de verbetering van de wijze van behandeling en begeleiding van de patiënt.

Richtlijn Osteoporose en Fractuurpreventie derde herziening (2011)

INITIATIEF:

- Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (hoofdaanvrager)
- Nederlands Huisartsen Genootschap
- Nederlandse Orthopaedische Vereniging
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Osteoporose Patiëntenvereniging

ORGANISATIE:

CBO

MANDATERENDE VERENIGINGEN/INSTANTIES:

- Beroepsvereniging Vallen, Fracturen en Osteoporose
- Koninklijk Genootschap voor Fysiotherapie
- Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie
- Landelijk Expertisecentrum Verpleging en Verzorging
- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Patiënten Consumenten Federatie
- Nederlandse Vereniging van Diëtisten
- Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen
- Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie
- Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Nederlandse Vereniging voor Radiologie
- Nederlandse Vereniging voor Urologie
- Verenso, vereniging van specialisten ouderengeneeskunde en sociaal geriaters

FINANCIERING:

De richtlijn is tot stand gekomen met financiële steun van ZonMw, in het kader van het Kennisbeleid Kwaliteit Curatieve Zorg (KKCZ) programma (2008).

Inhoudsopgave

Samenstelling van de werkgroep	7
Aanleiding en werkwijzer	8
Inleiding	8
Doelstelling	10
Doelgroep	11
Samenstelling van de werkgroep	11
Werkwijze	12
Wetenschappelijke bewijsvoering	12
Pilot GRADE	12
Conclusie	13
Totstandkoming van de aanbevelingen	15
Patiëntenperspectief	15
Implementatie en evaluatie	16
Juridische betekenis van richtlijnen	16
Herziening	16
Uitgangsvragen	17
Hoofdstuk 1: Diagnostiek bij een patiënt (man of vrouw) met een klinische fractuur na de leeftijd van 50 jaar	19
1.1. Relatief en absoluut risico op nieuwe fracturen en het verloop in de tijd	20
1.2. Morbiditeit (Health Related Quality of Life) en mortaliteit	24
1.3. Valrisico als risicofactor voor een volgende fractuur + mortaliteit	25
1.4. Aanwijzingen voor secundaire osteoporose en botverlies	30
1.5. Organisatie van de zorg en knelpunten	31
Hoofdstuk 2: Inventarisatie van het fractuurrisico bij patiënten, ouder dan 60 jaar, zonder recent doorgemaakte fractuur	39
2.1. Bij welke patiënten is er sprake van een hoogrisicoprofiel voor fracturen?	39
2.2. Toelichting FRAX-tool (WHO 'Fracture Risk Assessment Tool')	49
2.3. Wervelfracturen en VFA ('vertebral fracture assessment')	53
Hoofdstuk 3: Integratie van valrisico in de diagnostiek en behandeling van patiënten met een verhoogd fractuurrisico	65
3.1. Valrisico	65
3.2. Effectiviteit valinterventies bij een verhoogde valincidentie	68

Hoofdstuk 4: Calcium en vitamine D-suppletie	75
4.1. Vitamine D	77
4.2. Calcium	79
Hoofdstuk 5: Behandeling van osteoporose	83
5.1. Medicamenteuze therapie ter preventie van fracturen bij postmenopauzale vrouwen	83
5.2. Medicamenteuze therapie en andere maatregelen bij gebruik van glucocorticoïden	112
5.3. Invasieve mechanistische behandeling van wervelfracturen	115
Hoofdstuk 6: Welke medicamenten verhogen het risico op osteoporose?	127
6.1. Thiazolidinedionen	127
6.2. Protonpompremmers	128
6.3. Anti-epileptica	128
6.4. Antidepressiva	129
6.5. Antipsychotica	130
6.6. Benzodiazepinen	131
6.7. Progestagenen	131
6.8. Chemotherapie bij borstkanker	131
6.9. Antihormonale middelen bij borstkanker	131
6.10. Antihormonale middelen bij prostaatkanker	133
Hoofdstuk 7: Secundaire osteoporose	137
7.1. COPD	139
7.2. Diabetes Mellitus	140
7.3. Schildklierandoeningen	141
7.4. Reumatische aandoeningen	141
7.5. Primaire hyperparathyreoïdie	143
7.6. Inflamatoir darmlijden, coeliakie en malabsorptiesyndromen	143
7.7. Glucocorticoïden geïnduceerde osteoporose (GIOP)	145
Hoofdstuk 8: Diagnostiek en behandeling van osteoporose bij mannen	153
8.1. Fractuurincidentie	153
8.2. Risicofactoren	153
8.3. Secundaire osteoporose	154
8.4. Diagnostiek middels BMD-meting	154
8.5. Behandeling	155
8.6. Behandeling met testosteron	156
Hoofdstuk 9: Osteoporose en arbeidsparticipatie	161
9.1. Duurtraining en fysieke en arbeidsgelateerde belasting	162

Hoofdstuk 10: Implementatie van de richtlijn en indicatoren	169
10.1. Hoe kan de implementatie van deze richtlijn worden gewaarborgd?	169
10.2. Indicatoren osteoporose en fractuurpreventie	172
Bijlage 1: Gebruikte afkortingen	175
Bijlage 2: Interne indicatoren osteoporose en fractuurpreventie	176
Bijlage 3: Samenvattingskaart	183
Bijlage 4: Bewijstabellen	188
Bijlage 5: Stroomdiagrammen	224

Samenstelling van de werkgroep

Kernwerkgroepleden

- Dhr. prof. dr. W.F. Lems, reumatoloog, voorzitter werkgroep, VUMC en Reade, Amsterdam
- Dhr. dr. P.N. Post, artsepidemioloog/adviseur, secretaris werkgroep, CBO, Utrecht (tot 18 november 2010)
- Dhr. dr. J.P.W. van den Bergh, internist-endocrinoloog, Viecuri MC Noord-Limburg, Venlo en Academisch Ziekenhuis Maastricht, Maastricht
- Mw. H.W. Cornelder, Osteoporose Vereniging, Amersfoort
- Mw. dr. P.J.M. Elders, huisarts-onderzoeker, VUMC, Amsterdam
- Dhr. prof. P.P.M.M. Geusens, reumatoloog, Academisch Ziekenhuis Maastricht, Maastricht en Universiteit Hasselt, België
- Mw. dr. A.Z. Ginai, radioloog, Erasmus MC, Rotterdam
- Mw. drs. M. Groen, apotheker, KNMP, Den Haag
- Dhr. dr. J.H. Hegeman, traumachirurg, Ziekenhuisgroep Twente locatie Almelo
- Dhr. dr. S.H. van Helden, traumachirurg, Isala Klinieken, Zwolle
- Mw. dr. G.L. Leusink, huisarts, Stichting Zuidwester, Numansdorp
- Dhr. drs. M.G.C. Ligthart, bedrijfsarts, Ligthart BV, Dinteloord
- Dhr. prof. dr. P. Th.A.M. Lips, internist-endocrinoloog, VUMC, Amsterdam
- Dhr. dr. R.N.J.T.L. de Nijs, reumatoloog, Elkerliek Ziekenhuis, Helmond
- Dhr. dr. P.M. van Roermund, orthopaedisch chirurg, UMCU, Utrecht
- Mw. A. Ch.L. Scheffer, verpleegkundig onderzoeker, AMC, Amsterdam
- Dhr. prof. dr. S. Thomas, (emeritus) hoogleraar huisartsgeneeskunde, Utrecht
- Dhr. dr. H.J.J. Verhaar, internist-geriater, UMCU, Utrecht
- Mw. M.A. van der Zalm-Waterreus, voorzitter, Osteoporose Vereniging, Amersfoort

Overige werkgroepleden

- Dhr. V.G.M. Chel, verpleeghuisarts, Topaz Overduin, Katwijk
- Dhr. dr. H.R. Franke, gynaecoloog, Medisch Spectrum Twente, Enschede
- Dhr. dr. H.J.M. Hendriks, senior-onderzoeker/programmaleider richtlijnen, Universiteit Maastricht, Maastricht
- Mw. W. Meijer-de Kievit, diëtist, netwerk DV&V, Woudenberg
- Dhr. prof. dr. R.C.M. Pelger, uroloog, LUMC, Leiden
- Mw. dr. A.K.L. Reyners, internist-oncoloog, UMCG, Groningen
- Dhr. dr. G.M. Rommers, revalidatiearts, UMCG, Groningen
- Mw. M.M. van Oostwaard, osteoporoseverpleegkundige, Maxima Medisch Centrum, Eindhoven
- Mw. drs. C.J.G.M. Rosenbrand, arts/senior adviseur, CBO, Utrecht
- Mw. dr. L.C. van der Es-Lambeek, bewegingswetenschapper-epidemioloog/adviseur, CBO, Utrecht

Aanleiding en werkwijzer

Inleiding

Osteoporose (verminderde botsterkte) is een chronische aandoening die in hoofdzaak bij ouderen voorkomt. Mede als gevolg van de vergrijzing en de life-style neemt het aantal patiënten sterk toe. Daarnaast hebben ouderen vaak andere ziekten (comorbiditeit) en gebruiken ze daardoor nogal eens medicijnen die osteoporose en/of het valrisico en daarmee het fractuurrisico verhogen.

Het is goed om te vermelden dat voor de derde herziening van deze CBO-richtlijn subsidie verkregen is van ZonMw (2008), onder andere op voorwaarde dat er een multidisciplinaire richtlijn zou komen, waarbij een aantal concrete problemen uit de dagelijkse praktijk aan de orde zouden worden gesteld.

Er werd eind 2007 een multidisciplinaire werkgroep opgericht, vanuit het Nederlands Huisartsen Genootschap, de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde, de Nederlandse Orthopaedische Vereniging, de Osteoporose Vereniging, met als coördinatie het CBO en de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie. Dit heeft geleid tot een voorstel voor de ontwikkeling van een 'evidence-based' richtlijn, waarvoor op 9 september 2008 goedkeuring werd verkregen.

Destijds is in 2002 de tweede herziene CBO-richtlijn 'Osteoporose' verschenen (Pols 2002). Het is moeilijk om een verschil tussen de vorige en de huidige (concept)richtlijn te geven, maar een verschil zou kunnen zijn dat de tweede herziene versie vooral een belangrijk en breed opgezet wetenschappelijk document is rondom primaire postmenopauzale osteoporose, terwijl de derde herziene versie ook een 'evidence-based' richtlijn is, die zich toegespitst heeft op knelpunten in de dagelijkse praktijk en op comedatie, comorbiditeit en vooral implementatie.

In deze derde herziene versie komen de volgende problemen aan bod.

Over de fractuurpatiënten

Het ligt voor de hand om te veronderstellen dat, hoewel veel ouderen subklinische osteoporose hebben, actie wordt ondernomen wanneer een fractuur optreedt. Dit is echter vaak niet het geval: terwijl in Nederland bij naar schatting meer dan 80.000 patiënten van 50 jaar en ouder jaarlijks een botbreuk optreedt, wordt bij minder dan 10% dit gevolgd door een botmineraaldichtheidsmeting en bij verlaagde BMD, een behandeling met antiosteoporosemedicatie. Dit probleem is des te groter omdat recent onderzoek heeft aangetoond dat juist de eerste jaren na een fractuur het risico op een volgende fractuur verhoogd is! Het is de bedoeling om duidelijk weer te geven aan welke eisen de medische zorg van de

fractuurpreventie (na de initiële fractuur) dient te voldoen, zowel wat betreft de diagnostiek van eventuele onderliggende osteoporose en wervelinzakkingen, evaluatie van het valrisico, screening naar secundaire oorzaken van osteoporose, het geven van medicamenteuze en niet-medicamenteuze adviezen en ten aanzien van follow-up en therapietrouw.

Het is hierbij van groot belang dat er goede lokale afspraken komen tussen diegenen die een centrale rol spelen bij de diagnostiek en behandeling van osteoporose en fractuurpreventie, de 'snijdende specialisten', de 'niet-snijdende specialisten' en de huisartsen, waarbij ook een belangrijke taak is weggelegd voor de 'fracture nurse' /-praktijkverpleegkundige (vaak wordt de term 'fracture nurse' in de tweede lijn gebruikt en die van praktijkverpleegkundige in eerste lijn). Uiteraard kan de patiënt met een actieve rol een katalyserend en positief effect hierbij hebben. Ook is de inzet en betrokkenheid van andere zorgverleners, zoals radiologen en apothekers, maar ook alle anderen die betrokken zijn bij deze richtlijn van belang.

Over de niet-fractuurpatiënten

Natuurlijk zijn er ook patiënten (die geen recente fractuur of klachten hebben) die vragen hebben over osteoporose, of behandelend artsen, die het fractuurrisico van de desbetreffende patiënt in kaart willen brengen, normaliter vanwege de aanwezigheid van risicofactoren voor fracturen. Hierbij zijn nieuwe vragen ontstaan, zoals: hoe om te gaan met FRAX, een schatting van de tienjaarskans op het gecombineerde eindpunt van een klinische osteoporotische fractuur van heup, wervelkolom, humerus en onderarm en hoe om te gaan met de VFA, een softwareprogramma waarbij direct in aansluiting op een DXA-meting de wervelhoogtes kunnen worden bepaald (waarmee wervelfracturen kunnen worden gediagnosticeerd).

Over vallen

In 2004 is de CBO-richtlijn 'Preventie van valincidenten bij ouderen' gereed gekomen. Hoewel vallen een belangrijke risicofactor voor een fractuur is, is het valrisico niet uitgebreid aan bod gekomen in de CBO-richtlijn 'Osteoporose 2002'; in deze vernieuwde richtlijn is het nadrukkelijk de bedoeling om tot een integratie van deze richtlijnen te komen.

Over vitamine D

Er zijn nieuwe inzichten wat betreft vitamine D-spiegels: niet alleen vitamine D-deficiëntie (<20 nmol/l), maar ook vitamine D-insufficiëntie (<50 nmol/l) heeft een negatief effect op de botkwaliteit en daarnaast hebben inadequate vitamine D-spiegels ook een negatief effect op de spierkracht en de valkans.

Over medicatie en de toepassing daarvan

In vergelijking met 2002 zijn er nieuwe geneesmiddelen op de markt gekomen, waarvan de effectiviteit, de veiligheid en de plaatsbepaling worden besproken. Ook recent ontdekte bijwerkingen van reeds lang bestaande medicatie worden besproken, evenals belangrijke items als follow-up en therapietrouw.

Over osteoporose bevorderende medicamenten

Er zijn nogal wat geneesmiddelen die gepaard gaan met een verhoogd fractuurrisico, zoals thiazolidinedionen, anti-epileptica, antidepressiva etc., waarbij ook de onderliggende aandoening en soms ook de invloed op het valrisico een rol spelen.

Het veelvuldig gebruik van aromataseremmers bij mammacarcinoom en hormonale medicatie bij prostaatcarcinoom zijn belangrijke ‘nieuwe’ oorzaken van osteoporose.

Over osteoporose bij comorbiditeit

Een groot aantal aandoeningen gaan gepaard met osteoporose, hetzij vanwege de aandoening zelf, hetzij vanwege immobiliteit of medicatie. Bij twijfel of aanvullende diagnostiek en eventuele medicatie zinvol is, kan de aanwezigheid van comorbiditeit doorslaggevend zijn, vooral wanneer de comorbide aandoening langdurig bestaat en minder goed te onderdrukken is.

De richtlijn

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming, gericht op het vaststellen van goed medisch handelen. Er wordt aangegeven wat in het algemeen de beste zorg is voor patiënten met osteoporose. De richtlijn geeft aanbevelingen over de diagnostiek, verwijzing en behandeling van patiënten met osteoporose en kan worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten. Ook biedt de richtlijn aanknopingspunten voor bijvoorbeeld transmurale afspraken of lokale protocollen ter bevordering van de implementatie.

Specifieke doelen van deze richtlijn zijn het voorkomen van gezondheidsschade bij patiënten door het geven van concrete aanbevelingen ten aanzien van verbeterde diagnostische en therapeutische mogelijkheden. Het doel is het verkrijgen van uniformiteit met betrekking tot de diagnostiek, behandeling en begeleiding bij zowel huisartsen als specialisten en andere betrokken beroepsgroepen en het definiëren van de kaders waarbinnen de multidisciplinaire zorg van patiënten met osteoporose plaats moet vinden. Deze richtlijn zal tevens bijdragen aan verbeterde communicatie tussen behandelaars en patiënten en tussen behandelaars onderling.

Doelstelling

Het formuleren van een ‘evidence-based’ beleid met betrekking tot diagnostiek, behandeling en preventie van osteoporose.

Dit zal naar verwachting leiden tot:

- Ondersteuning van zorgverleners en (risico)patiënten.
- Het verminderen van overbodige screening en diagnostiek bij patiënten met (verdenking op) osteoporose.
- Het stimuleren van optimale diagnostiek en behandeling van fractuurpatiënten van 50 jaar en ouder en van patiënten van 60 jaar en ouder met klinische risicofactoren voor osteoporose.
- Het bevorderen van samenwerkingsafspraken tussen huisartsen, specialisten en

paramedische disciplines die te maken hebben met de diagnostiek en behandeling van patiënten met osteoporose.

- Het bevorderen van doelmatig voorschrijven van geneesmiddelen tegen osteoporose, alsmede het verbeteren van de therapietrouw, in samenwerking met de apothekers.
- Een beschrijving van verschillende behandelopties, waarbij de ene patiënt meer waarde zal hechten aan een zolang mogelijke periode van zelfredzaamheid, terwijl de ander in ieder geval pijnvrij wil zijn. De optimale richtlijn voor patiënten met osteoporose zal aangeven wat de optimale behandeling is bij welke patiëntvoorkeuren en aanbevelingen geven voor zelfmanagement.
- Het ontwikkelen van bij- en nascholing over fractuurpreventie van alle betrokken specialismen en huisartsen.
- Scholing aan fractuurverpleegkundigen en praktijkondersteuners.
- Duidelijke afspraken over de diagnostiek en de behandeling. Hierbij is er in de richtlijn voor gekozen om zo duidelijk mogelijk te beschrijven welke diagnostiek en behandeling gewenst is bij een patiënt(e) met een hoog risico voor een fractuur. De volgende vraag is wie dat dan gaat uitvoeren, dit is sterk afhankelijk van de lokale situatie. Het is belangrijk dat de eerste- en tweedelijnsdisciplines, die zich bezig houden met de diagnostiek en de behandeling van osteoporose, overleggen op welke wijze ze deze richtlijn lokaal optimaal kunnen implementeren en ernaar gaan werken!

Doelgroep

De richtlijn is bedoeld voor alle zorgverleners, die bij de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met osteoporose en een verhoogd fractuurrisico betrokken zijn: traumatologen, orthopeden, huisartsen, endocrinologen, internisten, reumatologen, gerieters, bedrijfsartsen, radiologen, specialisten ouderengeneeskunde, fysiotherapeuten, apothekers, fractuurverpleegkundigen, diëtisten, revalidatieartsen, gynaecologen, urologen, medisch oncologen, artsen verstandelijk gehandicapten, longartsen en andere zorgverleners.

Samenstelling van de werkgroep

Voor het ontwikkelen van deze richtlijn is in 2008 een multidisciplinaire werkgroep samengesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle bij de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met osteoporose betrokken medische disciplines en adviseurs van het CBO (zie 'Samenstelling van de werkgroep'). Op 16 december 2008 vond de eerste werkgroepvergadering plaats.

Bij het samenstellen van de werkgroep is rekening gehouden met de geografische spreiding van de werkgroepleden, met een evenredige vertegenwoordiging van de verschillende betrokken verenigingen en instanties, alsmede met een spreiding al dan niet in academische achtergrond. De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging. Een overzicht van de belangenverklaringen van werkgroepleden over mogelijke financiële belangenverstremgeling is op te vragen bij het CBO en zal tevens bij de richtlijn op de website geplaatst worden.

Werkwijze

Gezien de omvang van het werk werd voor iedere uitgangsvraag een subgroep gevormd met vertegenwoordigers van de relevante disciplines, onder leiding van een zogenaamde vraagvoorzitter. Daarnaast zorgde de voorzitter, samen met de adviseur van het CBO, voor de coördinatie en onderlinge afstemming van de subgroepen. Tevens werd een kerngroep ingesteld met daarin vertegenwoordiging van de belangrijkste betrokken disciplines. De werkgroep heeft gedurende een periode van ongeveer anderhalf jaar gewerkt aan de tekst voor de conceptrichtlijn. De kernwerkgroep is negen maal bijeen geweest om de conceptteksten en de resultaten van de subgroepen in onderling verband te bespreken. De plenaire werkgroep is driemaal bijeen geweest. De teksten van de subgroepen zijn samengevoegd en op elkaar afgestemd tot één document: de conceptrichtlijn. Bij een conceptrichtlijn hoort een commentaarfase, van 15 augustus 2010 tot 15 oktober 2010.

Er is veel commentaar op de richtlijn gekomen, voornamelijk aanvullingen en suggesties ter verbetering. Het document met de vragen besloeg 163 bladzijden. Bij het verwerken van de vragen is enige vertraging opgelopen door het faillissement van het CBO op 5 oktober 2010. Uiteindelijk was het commentaar verwerkt op 17 januari 2011: op die datum werd de tekst aangeboden voor autorisatie aan de Wetenschappelijke Verenigingen.

Wetenschappelijke bewijsvoering

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn, voor zover mogelijk, gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Relevante artikelen werden gezocht door het verrichten van systematische zoekacties in de Cochrane Library, Medline en Embase van 1999-2009 (belangrijke, na de zoekactie verschenen artikelen, werden hier zonodig aan toegevoegd). Belangrijke selectiecriteria hierbij waren: vergelijkend onderzoek met hoge bewijskracht, zoals meta-analyses, systematische reviews, randomized controlled trials (RCT's) en controlled trials (CT's). Waar deze niet voorhanden waren, werd verder gezocht naar vergelijkend cohortonderzoek, vergelijkende patiëntcontrolestudies of niet-vergelijkend onderzoek.

De kwaliteit van deze artikelen werd door epidemiologen van het CBO en het NHG beoordeeld aan de hand van 'evidence-based richtlijnontwikkeling' (EBRO)-beoordelingsformulieren. Artikelen van matige of slechte kwaliteit werden uitgesloten. Na deze selectie bleven de artikelen over die als onderbouwing bij de verschillende conclusies in de richtlijn staan vermeld. De geselecteerde artikelen zijn vervolgens geclassificeerd naar de mate van bewijs, waarbij de volgende indeling is gebruikt (tabel 1). De mate van bewijskracht en niveau van bewijs zijn in de conclusies van de verschillende hoofdstukken weergegeven. De belangrijkste literatuur waarop de conclusies zijn gebaseerd is daarbij vermeld.

Pilot GRADE

In deze richtlijn is geëxperimenteerd met de toepassing van de GRADE-methodiek. Dat betekent dat voor de beoordeling van de evidence met betrekking tot interventies niet de gebruikelijke CBO-methodiek, maar de GRADE-methodiek is gebruikt voor het graderen van bewijs, te weten vraag 3 (gedeeltelijk), 4, 5 en 9 (gedeeltelijk). Daarnaast is tijdens het

Quality of evidence	Study design	Lower if *	Higher if *
High (4)	Randomized trial	Study limitations -1 Serious -2 Very serious	Large effect +1 Large +2 Very large
Moderate (3)		Inconsistency -1 Serious -2 Very serious	Dose response +1 Evidence of a gradient
Low (2)	Observational study	Indirectness -1 Serious -2 Very serious	All plausible confounding +1 Would reduce a demonstrated effect, or +1 Would suggest a spurious effect when results show no effect
Very low (1)		Imprecision -1 Serious -2 Very serious Publication bias -1 Likely -2 Very likely	

* 1 = move up or down one grade (for example from high to intermediate)
 2 = move up or down two grades (for example from high to low)

Tabel 1. Quality of evidence with GRADE

ontwikkelproces besloten om GRADE ook te gebruiken bij vraag 6 (osteoporosebevorderende medicamenten).

Zie voor een uitleg over de GRADE-methodiek bijvoorbeeld BMJ 2008; 336:924-926 en de figuur op de volgende pagina. Meer informatie op www.gradeworkinggroup.org.

In deze methodiek wordt de kwaliteit van bewijs gegradeerd als hoog, matig, laag of zeer laag. Randomised controlled trials (RCT's) starten hoog, observationele studies starten laag. Vervolgens kunnen vier factoren het bewijs een of twee niveaus omlaag graderen: study limitations (bijvoorbeeld gebrek aan blindering), indirectness (bijvoorbeeld surrogaatuitkomsten), inconsistency (heterogeniteit in effectgrootte tussen studies), imprecision (onnauwkeurige effectschatting, die bijvoorbeeld een substantieel effect suggereert, maar niet uitsluit dat er geen effect is) en reporting bias (bijvoorbeeld publicatiebias). Vervolgens kunnen drie factoren het bewijs omhoog graderen. Dit komt echter niet zo vaak voor. Globaal kan gezegd worden dat hoge kwaliteit van bewijs (conform GRADE-systeem) gelijk te stellen is aan niveau-1-conclusie (conform gangbare CBO-classificatie van bewijs). Eveneens geldt dat matig kwaliteit van bewijs gelijk te stellen is aan niveau twee.

Bij de met GRADE beoordeelde evidence staan de conclusies ook in een ander format. Dit ziet er zo uit:

Conclusie

Kwaliteit van bewijs: Hoog	Er is bewijs van hoge kwaliteit dat thiazolidinedionen het fractuurrisico bij vrouwen met diabetes type II verhogen, maar niet bij mannen. <i>Tabel 1</i>
--------------------------------------	--

Hierbij verwijst de conclusie niet naar één of meer artikelen, maar wordt deze getrokken op basis van de hele ‘body of evidence’. Vandaar dat hier bijvoorbeeld naar een tabel wordt verwezen. In deze tabel wordt het evidence-profiel getoond. Dit GRADE-profiel of de Summary of Findings (SOF-table) laat het resultaat van de beoordeling op de verschillende criteria gezien (vanwege de internationale programmatuur in het Engels).

Bij de resterende vragen 1, 2, 6, 7, 8 en 9 is de gebruikelijke classificatie gebruikt. Zie tabel op de volgende pagina.

De beschrijving en beoordeling van de verschillende artikelen staan in de verschillende teksten onder het kopje ‘Wetenschappelijke onderbouwing’. Het wetenschappelijk bewijs is samengevat in een ‘Conclusie’, waarbij het niveau van het meest relevante bewijs is weergegeven.

Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies

	Interventie	Diagnostisch accuratesse onderzoek	Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose*
A1	Systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	Gerandomiseerd dubbel-blind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een ‘gouden standaard’) met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohortonderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor ‘confounding’ en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiëntcontroleonderzoek, cohortonderzoek)	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohortonderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohortonderzoek of patiëntcontroleonderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		
D	Mening van deskundigen		

* Deze classificatie is alleen van toepassing in situaties waarin om ethische of andere redenen gecontroleerde trials niet mogelijk zijn. Zijn die wel mogelijk dan geldt de classificatie voor interventies.

Niveau van conclusies

	Conclusie gebaseerd op
1	Onderzoek van niveau A1 of tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2, met consistent resultaat
2	Een onderzoek van niveau A2 of tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	Een onderzoek van niveau B of C
4	Mening van deskundigen

Totstandkoming van de aanbevelingen

Voor het komen tot een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijk bewijs vaak andere aspecten van belang, bijvoorbeeld: patiëntenvoorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden besproken na de ‘Conclusie’ in de ‘Overige overwegingen’. Hierin wordt de conclusie op basis van de literatuur in de context van de dagelijkse praktijk geplaatst en vindt een afweging plaats van de voor- en nadelen van de verschillende beleidsopties. De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van het beschikbare bewijs in combinatie met deze overwegingen. Het volgen van deze procedure en het opstellen van de richtlijn in dit ‘format’ heeft als doel de transparantie van de richtlijn te verhogen. Het biedt ruimte voor een efficiënte discussie tijdens de werkgroepvergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

Patiëntenperspectief

Bij het opstellen van de richtlijn is rekening gehouden met het patiëntenperspectief. Er waren twee patiënten vanuit de Osteoporose Vereniging vertegenwoordigd. Zij namen deel aan de kerngroepvergaderingen. De Nederlandse Patiënten Consumenten Federatie was in de plenaire werkgroep vertegenwoordigd. Een belangrijk onderdeel van de richtlijn vormt de keuzehulp, die patiënten en zorgverleners in staat stelt om de behandeling zoveel mogelijk af te stemmen op de behoeften en voorkeuren van de patiënt. Deze keuzehulp is thans in ontwikkeling en zal aan de definitieve richtlijn als bijlage worden toegevoegd. Tenslotte wordt van deze richtlijn een patiëntenversie gemaakt. Deze patiëntenrichtlijn zal verschijnen onder de titel Zorgboek Osteoporose. Dit boek zal tot stand komen door een gezamenlijk initiatief van de Stichting September met de Osteoporose Vereniging, en Prof. dr. WF Lems, en de vraagvoorzitters. Meer informatie is te verkrijgen via de Osteoporose Vereniging (www.osteoporosevereniging.nl) of via de website (www.boekenoverzichten.nl).

Implementatie en evaluatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen.

Om de implementatie en evaluatie van deze richtlijn te stimuleren, heeft de werkgroep een implementatieplan opgesteld. Daarbij zal onder andere een diaserie ten behoeve van bij- en nascholing over fractuurpreventie van alle betrokken specialismen, apothekers en huisartsen ontwikkeld worden, evenals voor scholing aan fractuurverpleegkundigen en praktijkondersteuners. Daarnaast zal veel aandacht worden besteed aan duidelijke afspraken over de diagnostiek en de behandeling; dit is in het belang van de therapietrouw van de patiënt en daarmee het succes van de behandeling. Het is belangrijk dat de eerste- en tweedelijnsdisciplines, die zich bezig houden met de diagnostiek en de behandeling van osteoporose, de richtlijn implementeren en ernaar gaan werken! Tenslotte worden ook indicatoren ontwikkeld aan de hand waarvan de implementatie kan worden gemeten.

Indicatoren geven in het algemeen de zorgverleners de mogelijkheid te evalueren of zij de gewenste zorg leveren. Zij kunnen daarmee ook onderwerpen voor verbeteringen van de zorgverlening identificeren.

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar wetenschappelijk onderbouwde en breed gedragen inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien richtlijnen uitgaan van ‘gemiddelde patiënten’, kunnen zorgverleners in individuele gevallen zo nodig afwijken van de aanbevelingen in de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, moet dit echter beargumenteerd, gedocumenteerd en, waar nodig, in overleg met de patiënt worden gedaan.

Herziening

Uiterlijk in 2016 wordt door de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie, na raadpleging van of op advies van aan de richtlijn participerende verenigingen, bepaald of deze richtlijn nog actueel is. Zonodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om (delen van) de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

Literatuur

- Richtlijn Osteoporose. Tweede herziening. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, 2002.
- Richtlijn Preventie van valincidenten bij ouderen. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie, 2004.

Uitgangsvragen

De volgende negen vragen vormen de basis van deze richtlijn. De nummers van de vragen corresponderen met de hoofdstukken.

Vraag 1. Welke diagnostiek is geïndiceerd bij een patiënt (man of vrouw) met een klinische fractuur na de leeftijd van 50 jaar?

- Onmiddellijke aandacht voor patiënten met fracturen (ook na high energy trauma).
- De organisatie: wat is de rol van fractuurverpleegkundigen en de multidisciplinaire benadering door de snijdend specialist, beschouwend specialist en huisarts (flowchart en knelpunten bij implementatie benoemen).
- Hierbij onderscheid tussen veelal met osteoporose geassocieerde fracturen (pols, heup, schouder) en minder vaak met osteoporose verbandhoudende fracturen (vingers, tenen en schedel).
- Ook bij tweede fracturen.
- Zijn er aanwijzingen voor secundaire osteoporose, verhoogd valrisico en/of wervelinzakkingen?

Vraagvoorzitter: S. van Helden

Meelezers: J. van den Bergh, H. Franke, A. Scheffer, M. Schröder, J. Hegeman, P. Geusens, G. Leusink, P. van Roermund en W. Lems.

Vraag 2. Bij welke patiënten is op grond van een hoogrisicoprofiel nadere diagnostiek (bmdmeting van de wervelkolom en heup) geïndiceerd?

- Bij welke patiënten is er sprake van een hoogrisicoprofiel voor fracturen?
- Hierbij ook het FRAX-algoritme inbrengen.
- Hierbij ook de diagnostiek uitbreiden met imaging van de thoracolumbale wervelkolom.

Vraagvoorzitter: J. van den Bergh

Meelezers: A. Ginai, P. Geusens, S. Thomas, M. van der Zalm en W. Lems.

Vraag 3. Op welke wijze dient het valrisico in de diagnostiek en behandeling van patiënten met een verhoogd fractuurrisico te worden geïntegreerd?

- Hierbij fractuurrisico en valrisico in samenhang te evalueren (deel 1 vraag 3)
- Tevens effectiviteit valinterventies bij een verhoogde valincidentie (deel 2 vraag 3)

Vraagvoorzitter: H. Verhaar

Meelezers: A. Scheffer, S. van Helden, J. Hegeman, P. Elders, P. van Roermund, H. Hendriks en W. Lems.

Vraag 4. Bij welke patiënten (met osteoporose) dient vitamine D-suppletie plaats te vinden en in welke dosering?

Vraagvoorzitter: P. Lips

Meelezers: J. van den Bergh, M. Groen, S. Thomas, P. van Roermund, W. Meijer-de Kievit, en W. Lems.

Vraag 5. Wat is de plaatsbepaling van nieuwe medicatie (strontiumranelaat, PTH 1-34 en 1-84, zoledronaat, denosumab)?

- Deze nieuwe behandelingen moeten afgezet worden tegen reeds bestaande therapieën.
- Tevens subvraag “fractuurbehandeling bij osteoporosepatiënten”.

Vraagvoorzitter: P. Geusens

Meelezers: P. Lips, J. van den Bergh, M. Groen, S. Thomas, P. van Roermund en W. Lems.

Vraag 6. Welke effecten hebben osteoporose bevorderende medicamenten op het ontstaan van osteoporose?

- Dit beperken tot hormonale middelen bij borst- en prostaatcarcinoom, protonpompremmers, thiazolidinedionen, antidepressiva en anti-epileptica.
- Welke maatregelen dienen te worden genomen ter preventie van botverlies (en botbreuken)?

Vraagvoorzitter: P. Lips

Meelezers: H. Franke, P. Elders, R. Pelger, A. Reyners en W. Lems.

Vraag 7. Comorbiditeit

- Welke bijkomende ziekten hebben invloed op het ontstaan van osteoporose?
- Welke diagnostiek en behandeling dienen patiënten met osteoporose en comorbiditeit te ontvangen?

Vraagvoorzitters: R. de Nijs en G. Leusink

Meelezers: V. Chel, G. Rommers en W. Lems.

Vraag 8. Is de diagnostiek en/of de behandeling van osteoporose bij mannen verschillend aan die van vrouwen?

- Hierbij met name ook de vraag of het risicoprofiel voor mannen anders is.

Vraagvoorzitter: P. Elders

Meelezers: P. Lips, P. Geusens en W. Lems.

Vraag 9. Osteoporose en arbeid

- Welke effecten heeft osteoporose op de arbeidsparticipatie?
- Wat is de belastbaarheid van patiënten met osteoporose?

Vraagvoorzitter: M. Ligthart

Meelezers: G. Rommers, M. van der Zalm en W. Lems.

Hoofdstuk 1:

Diagnostiek bij een patiënt (man of vrouw) met een klinische fractuur na de leeftijd van 50 jaar

Inleiding

Er zijn schattingen dat het aantal patiënten met een klinische fractuur in Nederland meer dan 80.000 bedraagt (CBO 2002). Bij patiënten van 50 jaar en ouder met een recente fractuur, is het risico op een nieuwe fractuur verhoogd: in deze richtlijn komt heel nadrukkelijk naar voren dat bij deze patiënten adequate diagnostiek moet plaatsvinden om zodoende de patiënten met een hoog fractuurrisico op te sporen, omdat voor deze patiënten effectieve en veilige medicatie beschikbaar is (medicatie wordt in hoofdstuk 5 beschreven).

Patiënten die zich presenteren met een fractuur

Postmenopauzale vrouwen die zich presenteren met een fractuur en mannen die zich presenteren met een fractuur na de leeftijd van 50 jaar.

Er is een belangrijk onderscheid betreffende de soort fractuur:

- Patiënten met een wervelfractuur, die gepaard gaat met de klachten en symptomen van een acute fractuur. Zij vormen echter slechts ongeveer eenderde van de radiografisch vastgestelde wervelfracturen. Daar komt nog bij dat de diagnose van wervelfracturen op röntgenfoto's niet altijd even eenvoudig is en bijzondere expertise vergt bij het interpreteren van vormveranderingen van de wervels. Beeldvorming van wervels is beschikbaar wanneer uitgevoerd in de context van acute of chronische rugpijn, naar aanleiding van andere klinische tekenen van een fractuur (zoals hyperkyfose, verminderde ribcrista iliaca afstand, verlies in lichaamslengte), wanneer röntgenfoto's beschikbaar zijn in een andere klinische context (bijvoorbeeld thoraxfoto bij longziekten) of wanneer een 'vertebral fracture assessment' (VFA) is uitgevoerd naar aanleiding van een DXA-scan. Bij een DXA-scan wordt de botmineraaldichtheid van de lumbale wervelkolom en een heup gemeten; dit wordt uitgedrukt in een T-score, een vergelijking met de piekbotmassa. Bij een T-score ≤ -2.5 wordt gesproken van osteoporose; een T-score tussen -1 en -2.5 wordt osteopenie genoemd. Een T-score ≥ -1 wordt als normaal beschouwd. Hoewel in klinische trials meestal 20% hoogteverlies als drempelwaarde wordt beschouwd voor wervelfracturen (Genant 1993), heeft de werkgroep er voor gekozen om te stellen dat er bij een röntgenfoto sprake dient te zijn van minimaal 25% hoogteverlies van het wervellichaam om te kunnen spreken van een wervelfractuur (Schwartz 2005b, argumentatie zie hoofdstuk 2).

-
- Patiënten met een niet-wervelfractuur. De diagnose is eenvoudig te stellen op basis van het acute klinische beeld en een röntgenfoto. Deze fracturen vormen de meerderheid (>95%) bij patiënten die zich met een fractuur aanbieden op de Spoedeisende Hulp en 80% daarvan is het gevolg van een val of een kleiner trauma.

Van beide groepen fracturen worden de volgende aspecten besproken:

- Relatief en absoluut risico op nieuwe fracturen en het verloop in de tijd.
- Morbiditeit en mortaliteit (verminderde HRQoL).
- Het verhoogd fractuurrisico bij patiënten met een valgerelateerde fractuur en voorheen recent herhaald vallen.
- Secundaire osteoporose bij fractuurpatiënten.
- De organisatie van de zorg en de knelpunten hierbij.

1.1. Relatief en absoluut risico op nieuwe fracturen en het verloop in de tijd

Patiënten met een wervelfractuur (tabel 1.1)

In een grote multicenter cohortstudie ontwikkelden 381 van de 2725 postmenopauzale vrouwen een tweede wervelfractuur (14%) binnen drie jaar: 19.2% van deze 381 patiënten met een incidente wervelfractuur kreeg binnen een jaar opnieuw een wervelfractuur (95% C.I., 13.6%-24.8%). Vergeleken met deelnemers zonder reeds aanwezige (prevalente) wervelfractuur hadden patiënten met een prevalentie wervelfractuur een vijfvoudig verhoogd risico op een tweede wervelfractuur in het eerste follow-up jaar (RR 5.1; CI 3.1-8.4) (Lindsay 2001).

In een populatiestudie uit Rochester USA werden 820 personen met een klinische wervelfractuur voor 4349 patiëntjaren gevolgd. Het overall RR voor een volgende fractuur was 2.8. Dit risico was het hoogste voor nieuwe wervelfracturen (RR 12.6) (Melton 1999).

Andere fracturen na wervelfracturen (tabel 1.2 en tabel 1.3a)

Uit een systematische review blijkt dat na een initiële wervelfractuur het risico op een niet-wervelfractuur bij postmenopauzale vrouwen ongeveer tweemaal verhoogd is (RR 1.9; CI 1.7-2.3). (Klotzbuecher 2000).

In een grote retrospectieve cohortstudie op basis van de Zweedse registratie van ontslagdiagnoses vonden Johnell et al. dat het risico in de eerste zes maanden na een klinische wervelfractuur 4-6 maal verhoogd was. Het afzonderlijke risico op een heupfractuur was drie- tot viermaal verhoogd (Johnell 2001).

Ook de systematische review van Klotzbuecher concludeert dat de sterkste relatie tussen eerste en tweede fractuur bestaat tussen eerste en daaropvolgende wervelfracturen. Bovendien neemt het risico toe met het aantal en de ernst van de initiële wervelfracturen (Klotzbuecher 2000).

In een Zweedse prospectieve cohortstudie had na tien jaar 21% van de mannen en 23% van de vrouwen een tweede fractuur op enige locatie (waaronder heup). Het risico op een tweede fractuur was verhoogd bij mannen (HR 2.7; CI 1.4-5.3) en ook bij vrouwen (HR 1.8; CI 1.1-2.9). Ook de sterfte was tweemaal zo hoog bij patiënten met een prevalentie wervelfractuur (Hasserijs 2003). Vergelijkbare verhoogde risico's werden gevonden in een Amerikaanse multicenter cohortstudie (Black 1999).

Wervelinzakkingen bij VFA en wervelkolom röntgenopnames (tabel 1.4)

Omdat het zinvol is diagnostiek te doen naar prevalentie wervelfracturen bij patiënten die zich presenteren met een niet-wervelfractuur, is het noodzakelijk de prevalentie hiervan te weten. Onder 337 patiënten met een low-trauma-fractuur werden bij 25% werveldeformenties gezien. Deze kwamen vaker voor bij heupfracturen dan bij andere fracturen.

In een studie onder 555 vrouwen en 122 mannen met een initiële niet-wervelfractuur vonden Howat et al. een prevalentie van wervelfracturen van 5-31% bij vrouwen en 8-32% bij mannen. Bij vrouwen was de prevalentie het hoogst bij heup- (31%) en hand- of voetfracturen (29%), bij mannen bij heup- (32%) en schouderfracturen (24%). De prevalentie nam toe met de leeftijd, zodanig dat 30% van de vrouwen en 25% van de mannen boven de 70 jaar een prevalentie wervelfractuur had (Howat 2007).

In een grote Franse studie bij 7705 postmenopauzale vrouwen was de ernst van een reeds aanwezige wervelinzakking, de beste voorspeller voor het risico op zowel een wervel alsmede een niet-wervelfractuur (Delmas 2003).

In een Amerikaans onderzoek bij 2651 vrouwen werd onderzocht of de aanwezigheid van één of meer aanwezige wervelinzakkingen een risicofactor was voor een volgende fractuur. De resultaten gaven aan dat met de toename van het aantal en de ernst van de inzakkingen ook het risico op een nieuwe fractuur flink toenam. Voor een klinische wervelfractuur was dat met een factor 12, voor niet-wervelfracturen een factor 2 en voor alle fracturen samen een factor 7 (Siris 2007).

In een Nederlandse studie bij 387 vrouwen, die wel risicofactoren hadden voor osteoporose, maar bij de DXA-meting geen osteoporose hadden volgens hun T-score, werd gezocht naar werveldeformenties met een röntgenopname van de wervelkolom. 80 patiënten hadden minstens één werveldeformentie (21%), waarbij werd geconcludeerd dat dit aanleiding zou moeten zijn voor een behandeling van osteoporose op basis van deze wervelinzakking (Netelenbos 2009).

Conclusies

Niveau 1	<p>De aanwezigheid van een klinische en/of radiografische wervelfractuur bij postmenopauzale vrouwen en mannen ouder dan 50 jaar, geeft een drie- tot vijfmaal verhoogd risico op een volgende wervelfractuur en een ongeveer tweemaal verhoogd risico op niet-wervelfracturen.</p> <p><i>A1 Klotzbuecher 2000</i> <i>A2 Lindsay 2001, Delmas 2003, Melton 1999</i></p>
-----------------	--

Niveau 2	Eén op de vijf postmenopauzale vrouwen met een incidente wervelfractuur, ontwikkelt binnen een jaar een nieuwe wervelfractuur. <i>A2 Lindsay 2001</i>
Niveau 1	Het fractuurrisico na wervelfracturen is hoger naarmate het aantal en/of de ernst van wervelfracturen groter is. <i>A2 Lindsay 2001, Delmas 2003, Melton 1999, Siris 2007</i>
Niveau 2	Bij mannen en vrouwen met een initiële niet-wervelfractuur komen bij 25-35% prevalentie wervelfracturen voor. Dit percentage is vooral hoog na een heupfractuur en boven de 70 jaar. <i>A2 Howat 2007 B Gallacher 2007</i>

Patiënten met een niet-wervelfractuur (inclusief heup) (tabellen 1.5-1.9)

Er zijn vele studies gepubliceerd, die aantonen dat na een fractuur de kans op een volgende fractuur toeneemt. Hieronder worden de twee belangrijkste publicaties daarover vermeld. Alle andere relevante studies zijn opgenomen in de conclusie en een addendum. In een meta-analyse van elf prospectieve cohortstudies onder ouderen werd een relatief risico op een tweede fractuur gerapporteerd van 1.9 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 1.8-2.0). Het absolute fractuurrisico was even groot voor vrouwen als voor mannen. Na correctie voor botdichtheid nam het risico slechts marginaal af (Kanis 2004).

In de systematische review van Klotzbuecher blijkt dat het relatieve risico op een volgende fractuur, na elke voorgaande, 2.0 (95% CI; 1.8 – 2.1) is bij peri- en postmenopauzale vrouwen met een eerdere fractuur in vergelijking met vrouwen zonder voorgaande fractuur. De gepoolde data van studies met zowel vrouwen en mannen toonden een RR van 2.2 (95% CI: 1.9 – 2.6).

Voor een tweede heupfractuur was de RR 2.3 (95% CI; 1.5 – 3.7) bij postmenopauzale vrouwen met een initiële heupfractuur (Klotzbuecher 2000).

Conclusie

Niveau 1	Het doormaken van een niet-wervelfractuur bij postmenopauzale vrouwen en mannen ouder dan 50 jaar geeft ongeveer een verdubbeling van het risico op een volgende fractuur. <i>A2 Kanis 2004, Klotzbuecher 2000, Center 2007, Mackey 2007, Cuddihy 1999, Melton 1999, Haentjens 2003, Barrett-Connor 2008, Clinton 2009, Lonroos 2007, Chapurlat 2003, Berry 2007, Hodsmann 2008, Johnell 2001, Van Helden 2006</i>
-----------------	---

Fractuurrisico op korte termijn is hoger dan op lange termijn na een fractuur (tabel 1.10)

In een prospectieve cohortstudie uitgevoerd in Australië (DUBBO) bij 2245 vrouwen

en 1760 mannen met 15 jaar follow-up, vonden reeds in de eerste twee jaar een groot deel van de nieuwe fracturen plaats: 41% bij vrouwen en 52% bij mannen. Het RR bleef verhoogd gedurende de eerste tien jaar na de fractuur; rond die tijd had 40 tot 60% van de nog levende mannen en vrouwen een volgende fractuur opgelopen (Center 2007). Tevens toonde deze studie een vergelijkbaar absoluut fractuurrisico voor mannen en voor vrouwen (62/1000 persoonsjaren; 95% CI, 55-70/1000 bij vrouwen versus 57/1000 persoonsjaren; 95% CI, 45-72/1000 bij mannen).

In een Nederlandse studie onder 924 postmenopauzale vrouwen met een doorgemaakte fractuur bleken er 243 (26%) een tweede fractuur op te lopen, waarvan 23% in het eerste jaar. Het risico op een tweede fractuur was in het eerste jaar vijfmaal verhoogd, nam vervolgens af, maar normaliseerde pas tien jaar na de eerste fractuur (Van Geel 2009) (zie figuur; onderste deel).

In een andere Nederlandse studie onder 2419 patiënten bleken 262 patiënten een tweede fractuur op te lopen in een periode van twee jaar. Zestig procent van deze nieuwe fracturen vond plaats in het eerste jaar van de follow-up en 40% in het tweede jaar (Van Helden 2006).

Bij een grote Deense studie met 169145 patiënten met een eerste heupfractuur was de cumulatieve incidentie van nieuwe heupfracturen 9% na een jaar en 20% na vijf jaar.

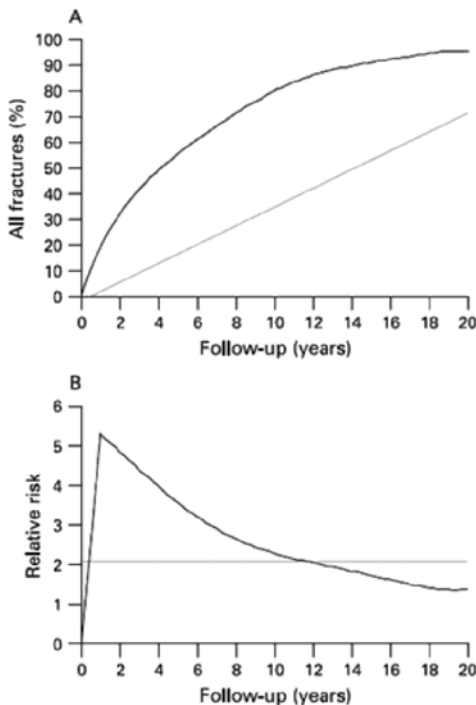


Figure 1.
 (A) Percentage of all first (grey line) and subsequent (black line) fractures.
 (B) Relative risk of all subsequent fractures calculated as a mean from the first fracture (grey line) and per separate year of follow-up (black line).

Het RR op een volgende heupfractuur was daarmee 2.2 (95% CI: 2.0–2.5) in het eerste jaar en normaliseerde pas na 15 jaar (RR = 1.01, 95% CI: 1.0–1.02) (Ryg 2009).

Conclusies

Niveau 1	Het verhoogde risico op een volgende fractuur varieert bij postmenopauzale vrouwen en mannen ouder dan 50 jaar over de tijd, is het hoogst binnen de eerste jaren na een eerste fractuur (risico x 5-20) en blijft verhoogd gedurende 10-15 jaar na een initiële fractuur (risico x 2). Dit is aangetoond voor klinische heup- en radiografische wervelfracturen en voor niet-wervelfracturen na hospitalisatie vanwege klinische wervelfractuur. <i>A2 Center 2007, Johnell 2001, Van Helden 2006, Van Geel 2009, Ryg 2009</i>
Niveau 1	Bij postmenopauzale vrouwen en mannen ouder dan 50 jaar met een fractuur is er sprake van een sterk verhoogd absoluut fractuurrisico, waardoor 40% tot 50% van alle volgende fracturen optreedt binnen twee-drie jaar na een eerste fractuur. <i>A2 Center 2007, Van Geel 2009, Ryg 2009</i>

Tweede fracturen (ter preventie van een derde fractuur)

Er is geen literatuur gevonden over het fractuurrisico bij patiënten die reeds een tweede fractuur hebben doorgemaakt. Het is echter aannemelijk dat het fractuurrisico in deze patiëntengroep minstens zo groot is als bij patiënten met een eerste fractuur.

Conclusie

Niveau 4	Het is aannemelijk dat het risico op een derde fractuur na een tweede fractuur minstens zo groot is als na een eerste fractuur. <i>D Mening van de werkgroep</i>
----------	---

1.2. Morbiditeit (Health Related Quality of Life) en mortaliteit

In een grote Italiaanse studie werd aangetoond dat de Health Related Quality Of Life (HR-QOL) duidelijk verminderd is bij patiënten met wervelfracturen ten gevolge van hun osteoporose, gerelateerd aan het aantal wervelfracturen, comorbiditeit en leeftijd (Salaffi 2007).

In een Amerikaanse studie bij postmenopauzale vrouwen waarvan 114 na één of meer wervelfracturen, 67 met een heupfractuur en 201 zonder voorgaande fractuur, werd de waardering voor hun gezondheidstoestand gemeten met de Time Trade Off-methode. De gemiddelde waardering (0 staat gelijk aan dood, 1 betekent perfecte gezondheid) per groep was 0.82, 0.63 en 0.91 voor respectievelijk de groep met een wervelfractuur, een heupfractuur en patiënten zonder fractuur (Tosteson 2001).

In een Nederlandse studie naar de morbiditeit bij fractuurpatiënten wordt aangegeven dat na wervelfracturen er een significant verlies is van kwaliteit van leven. Tevens toonden studies aan dat het aantal wervelfracturen een negatieve invloed heeft op de levens-

kwaliteit. Hierbij hadden lumbale fracturen een grotere impact dan thoracale wervelfracturen. Deze resultaten golden voor klinische wervelfracturen, maar ook, hetzij in mindere mate, voor subklinische wervelfracturen.

Ook na heupfracturen werd met name in het eerste jaar een sterk effect op de kwaliteit van leven gemeten. Dit verbeterde in het tweede jaar, maar normaliseerde niet (Lips 2005). Een studie van Brenneman toont dat een osteoporosegerelateerde fractuur een significante impact heeft op de kwaliteit van leven, gemeten met de SF-12. Dit effect was gelijk voor oudere en jongere postmenopauzale vrouwen (Brenneman 2006).

In een prospectieve cohortstudie uit Australië (DUBBO) werden 'standardized mortality rates' (SMR) berekend voor patiënten met een fractuur in vergelijking met de overall populatie in DUBBO. Voor leeftijd gecorrigeerde SMR was 2.43, 3.51 voor heupfracturen en wervelfracturen. De mortaliteit was verhoogd voor alle fractuurtypes en alle leeftijden behalve bij de 'minor' fractuurgroep, waar de mortaliteit alleen boven de 75 jaar verhoogd was (Bliuc 2009).

Resultaten van de Canadese multicenter osteoporose studie, waarbij 7753 mensen van 50 jaar en ouder gedurende vijf jaar prospectief werden gevolgd, toonden een verhoogde mortaliteit bij mensen met een wervelfractuur (HR 2.7; 95% CI 1.1 – 6.6). Ook diegenen met een heupfractuur hadden een hogere mortaliteit (HR 3.2; 95% CI 1.4 – 7.4) (Ioannidis 2009).

Conclusies

Niveau 2	Een verminderde HRQoL is aangetoond na een fractuur van heup, wervel (klinisch en radiologisch), onderarm en rib. <i>B Brenneman 2006, Salaffi 2007, Tosteson 2001, Lips 2005</i>
Niveau 1	Een verhoogde mortaliteit is aangetoond na zowel wervelfracturen als niet-wervelfracturen. <i>A2 Biluc 2009, Ioannidis 2009</i>

1.3. Valrisico als risicofactor voor een volgende fractuur + mortaliteit

Naast botgerelateerde risicofactoren spelen ook valgerelateerde risicofactoren een rol bij de kans op een fractuur (zie tabel 1.11). Zo bleek van de 568 patiënten > 50 jaar, die zich in het Maastrichtse Universitair Medisch Centrum presenteerden met een klinische fractuur 75% (CI 71-78%), valgerelateerde risicofactoren te hebben (minstens 1x per jaar vallen, gebruik van psychoactieve geneesmiddelen, laag ADL, gewrichtsklachten, beperkte visus, incontinentie voor urine, Ziekte van Parkinson), terwijl 53% (CI 49-57%) botgerelateerde risicofactoren (klinische fractuur na het 50^{ste} levensjaar, klinische wer-

velfractuur, moeder met doorgemaakte fractuur, lichaamsgewicht <60 kg, ernstige immobiliteit, gebruik van glucocorticoiden) had en 35% (CI 31-39%) had osteoporose met een T-score ≤ -2.5 . Deze verschillen in risicofactoren waren onafhankelijk van geslacht, leeftijd en fractuurlocatie (Van Helden 2008).

Schwartz et al. vergeleken in een cohort van 9106 vrouwen ≥ 65 jaar de groep die de hoogste toename in het aantal valincidenten per jaar liet zien, met de vrouwen die weinig valincidenten hadden. Deze 'vallers' hadden een groter risico op een heupfractuur (RR 1.42; 95%BI 0.99-2.04) en een proximale humerusfractuur (RR 1.79; 95%BI 1.08-2.95). Deze resultaten werden niet gevonden voor andere fractuurlocaties (Schwartz 2005a). Wei et al. vergeleken vallende ouderen (65-85 jaar) met een heupfractuur, met vallende ouderen zonder heupfractuur. Lage body mass index, lage mobiliteit, een doorgemaakt CVA, zijwaarts vallen en lage botdichtheid bleken significante risicofactoren (Wei, 2001). In een patiëntcontroleonderzoek onder 98 patiënten met een radiusfractuur en eenzelfde aantal controles bleken patiënten boven de 65 jaar vaker meer dan één valincident per jaar meegemaakt te hebben dan controles, maar dit verschil was bij patiënten van 45-64 jaar niet significant (Nordvall 2007).

Conclusie

Niveau 2	<p>Valgerelateerde risicofactoren dragen significant en onafhankelijk van botgerelateerde risicofactoren en osteoporose bij tot het ontstaan van een volgende klinische fractuur.</p> <p><i>A2 Schwartz 2005a</i> <i>B Nordvall 2007, Wei 2001</i></p>
-----------------	--

Het Garvan Institute of Medical Research ontwikkelde nomogrammen om het fractuurrisico te individualiseren. Het beste model bevatte leeftijd, geslacht, eerdere fracturen en valincidenten. De conclusie van het onderzoek was, dat fractuurrisico niet alleen op basis van BMD gedaan kan worden, maar dat er ook andere onafhankelijke risicofactoren zijn, waaronder valincidenten in de voorgeschiedenis van de patiënt (Nguyen 2008).

Conclusies

Niveau 2	<p>Patiënten met een klinische fractuur ten gevolge van een val, en met één of meer recent voorafgaande valincidenten, hebben een hoger risico op nieuwe fracturen dan patiënten zonder valincidenten.</p> <p><i>A2 Nguyen 2008</i></p>
Niveau 2	<p>Bij fractuurpatiënten dragen bot- en valrisico-evaluatie, inclusief DXA en VFA, bij tot een nauwkeurige inschatting van het fractuurrisico. Dat kan behulpzaam zijn bij beslissingen omtrent fractuurpreventie, met name bij niet-wervel niet-heup fracturen.</p> <p><i>A2 Gallacher 2007 (FRAX + Garvan fracture risk calculator)</i></p>

Overige overwegingen

Inschatting van het fractuurrisico kan gedaan worden met behulp van de FRAX-tool van de WHO: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/>

Risicofactoren in het FRAX-model: leeftijd, geslacht, BMI, eerdere fracturen, heupfractuur bij vader/moeder, roken, glucocorticoïdegebruik, reumatoïde arthritis, secundaire osteoporose, gebruik van > 3 eenheden alcohol per dag en BMD van de heup.

In dit model wordt geen rekening gehouden met 'vallen' als risicofactor. Dit leidt mogelijk bij patiënten, die regelmatig vallen, tot een onderschatting van het fractuurrisico. In plaats daarvan kan gebruik gemaakt worden van de Garvan Fracture Risk Calculator: (<http://www.garvan.org.au/bone-fracture-risk>).

In de aanbevelingen wordt er onderscheid gemaakt tussen mannen en vrouwen betreffende het aantal prevalentie wervelfracturen voordat er geadviseerd wordt om een behandeling te starten, op grond van (vooral) de aanwezigheid van wervelfracturen: bij 1. prevalentie wervelfractuur bij vrouwen en bij 2. prevalentie wervelfracturen bij mannen (hoogteverlies op röntgenfoto 25% of meer). Dit verschil is met name ingegeven door het feit dat bij mannen er meer traumatische wervelfracturen op jonge leeftijd plaatsvinden. De verschillen tussen mannen en vrouwen wat betreft osteoporose worden besproken in hoofdstuk 8; de criteria voor VFA in hoofdstuk 2.

Aanbevelingen (zie figuur 1.1)

- Het is sterk aan te bevelen om bij patiënten ouder dan 50 jaar, na het vaststellen van een klinische wervelfractuur, een behandeling te starten om verder fractuurrisico te reduceren.
- Het is aan te bevelen om bij postmenopauzale vrouwen met een prevalentie wervelfractuur, en bij mannen ouder dan 50 jaar met twee of meer prevalentie wervelfracturen, een behandeling te starten om verder fractuurrisico te reduceren.
- Het kan overwogen worden om bij deze patiënten een DXA en VFA te doen, zodat voor de follow-up een uitgangswaarde bekend is.
- De werkgroep beveelt aan de diagnose van wervelfractuur te stellen op basis van de Genant-score graad 2 op een röntgenfoto (> 25% afname van hoogte van voorste, middelste of achterste wervelhoogte).
- Het is sterk aan te bevelen om bij postmenopauzale vrouwen, en bij mannen ouder dan 50 jaar na het vaststellen van een recente niet-wervelfractuur, systematisch een DXA- onderzoek, bijvoorkeur aangevuld met een VFA te doen, om het fractuurrisico in kaart te brengen en afhankelijk van de resultaten van dat onderzoek al dan niet een behandeling te starten.

T-score $\leq -2,5$

Het is sterk aanbevolen om na risicocommunicatie met de patiënt te starten met leefstijladviezen en een medische behandeling. Onder risicocommunicatie bij osteoporose kan worden verstaan een overleg tussen arts en patiënt, waarin de risico's van behandelen (bijwerkingen) worden afgewogen tegen die van niet behandelen (hogere fractuurkans).

T-score tussen -1 en $-2,5$

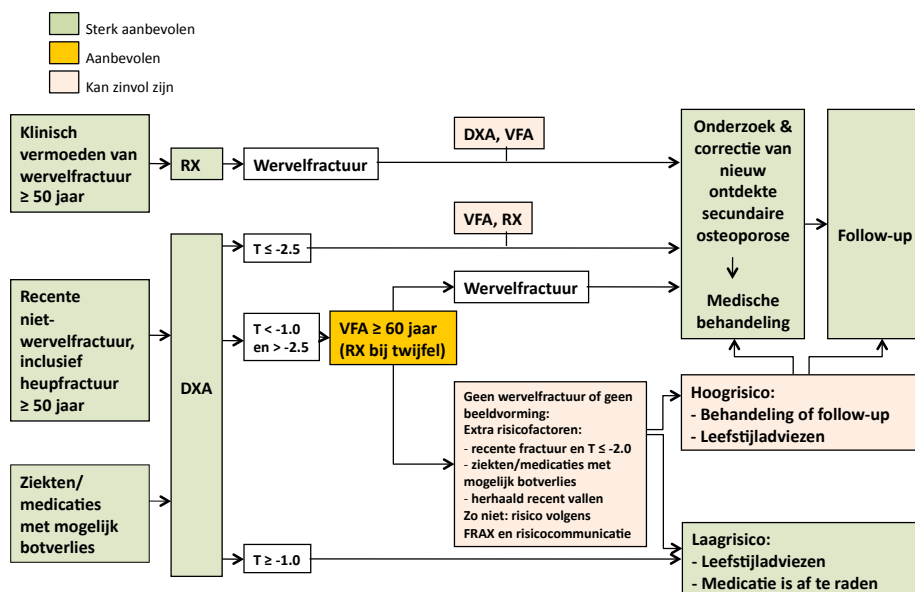
Aanbevolen wordt om een VFA te doen of, indien geen VFA mogelijk is en de patiënt ouder is dan 60 jaar, een röntgenfoto van de TWK en LWK te maken:

- bij diagnose van een wervelfractuur op een röntgenfoto (> 25%): leefstijladviezen en een medische behandeling;
- geen wervelfractuur of zonder beeldvorming van de wervelkolom:
- therapie kan zinvol zijn bij een T-score $< -2,0$, na een recente heupfractuur, na recent herhaald vallen, en bij vooraf bekende secundaire osteoporose;
- bij de overige patiënten kan, om het fractuurrisico beter in te schatten, het gebruik van het FRAX-algoritme zinvol zijn.

De werkgroep adviseert bij deze groepen van patiënten leefstijladviezen en risicocommunicatie om te beslissen over behandeling en/of follow-up. Bij afwezigheid van deze risicofactoren wordt geadviseerd om leefstijladviezen te geven en is het starten van medicatie af te raden.

T-score $>$ dan -1

De werkgroep adviseert leefstijladviezen te geven.



Figuur 1.1

Toelichting:

DXA: botdichtheidsmeting ter hoogte van de lumbale wervelkolom en heup

VFA: vertebral fracture assessment met DXA

RX: radiologie van de thoracolumbale wervelkolom

Voor mannen dient de T-score van vrouwen als afkappunt te worden gebruikt. Indien de T-score van mannen wordt gebruikt, wordt aanbevolen om het afkappunt te leggen bij -2.8 en niet bij -2.5 .

Definitie wervelfractuur: met radiologie: $> 25\%$ hoogteafname, met VFA $> 40\%$ hoogteafname. Bij hoogteafname VFA tussen 25 en 40% (graad-2-inzakking): röntgenfoto beslist met als afkapwaarde $> 25\%$ hoogteafname.

Medicatie met mogelijk botverlies: Antihormonale therapie bij mamma- en prostaatcarcinoom, thiazolidinedionen, protonpompremmers, antidepressiva, antipsychotica, anti-epileptica, benzodiazepinen.

Vallen: Het verdient aanbeveling om bij patiënten > 50 jaar met een fractuur, die zich melden met een val of een valletsel, een nadere evaluatie van het valrisico te verrichten (nagaan van het aantal valincidenten in het afgelopen jaar ($\geq 1x$) en beperkingen in de mobiliteit).

1.4. Aanwijzingen voor secundaire osteoporose en botverlies

Bij de analyse van fractuurpatiënten is het van belang secundaire oorzaken van osteoporose uit te sluiten. In een aantal studies zijn de secundaire oorzaken van osteoporose bij fractuurpatiënten onderzocht (zie tabel 1.12). Bij onderzoek naar secundaire oorzaken van osteoporose werd bij 50% tot 82% van de fractuurpatiënten één of meer oorzaken gevonden (Dumitrescu 2008, Edwards 2008, Hegeman 2004).

Een belangrijk deel van deze secundaire oorzaken was nog niet bekend bij deze patiënten. De belangrijkste oorzaken varieerden tussen de verschillende studies. Vitamine D-insufficiëntie was in alle drie studies een belangrijke oorzaak. Daarnaast kwamen nierinsufficiëntie en hyperparathyreoïdie vaak voor.

In een tweetal studies werden secundaire oorzaken voor osteoporose onderzocht in een cohort patiënten met osteoporose, die geen fractuur in de voorgeschiedenis hadden of alleen een niet-traumatische wervelfractuur (Tannenbaum 2002, Deutschmann 2002). In deze studies werd bij 32-63% van de patiënten een secundaire oorzaak voor osteoporose gevonden.

Conclusie

Niveau 2	<p>Bij patiënten met osteoporose zijn er frequent (30-60%) secundaire oorzaken aanwezig. Deze zijn soms al bekend, maar in veel gevallen toont nader onderzoek nog nieuwe onderliggende oorzaken aan.</p> <p><i>Tannenbaum 2002, Hegeman 2004, Dumitrescu 2008, Edwards 2008, Deutschmann 2002</i></p>
-----------------	--

Overige overwegingen

Alle drie de studies laten vitamine D-insufficiëntie zien als belangrijke oorzaak van secundaire osteoporose bij fractuurpatiënten; vitamine D is ook van belang voor het in stand houden van de spierkracht. Mede gezien de hoge prevalentie van vitamine D-insufficiëntie onder ouderen is suppletie te prefereren; dit wordt verder besproken in hoofdstuk 4.

Een andere overweging is dat het screenen naar een eventuele testosterondeficiëntie vooral zinvol is bij mannen jonger dan 70 jaar met osteoporose; boven die leeftijd is de prevalentie van lage testosteronspiegels aanzienlijk hoger en daarmee de klinische relevantie van de bepaling kleiner.

Aanbevelingen

Het is aan te bevelen om bij patiënten van 50 jaar en ouder met een fractuur en een behandelingsindicatie op grond van T-score en/of wervelfractuur corrigeerbare oorzaken van secundaire osteoporose op te sporen en te behandelen, alvorens te starten met medicamenteuze behandeling ter preventie van fracturen.

De werkgroep adviseert vóór de start van medicatie een bepaling van:

- BSE, serumcalcium, albumine, creatinine, TSH en 25(OH)D;
- serum alkalische fosfatasen (indien geen recente fractuur);
- op indicatie: eiwitspectrum, coeliakieserologie, PTH (bij hypercalciëmie);
- bij mannen: serum testosteron (bij mannen jonger dan 70 jaar), en op indicatie 24u urine calcium en creatinine.

De werkgroep adviseert om, bij afwijkingen in deze laboratoriumonderzoeken, de onderliggende aandoening te behandelen of de patiënt zonodig te verwijzen naar de tweede lijn.

1.5. Organisatie van de zorg en knelpunten

Gezien de verhoogde kans op een nieuwe fractuur bij fractuurpatiënten, kan overwogen worden alle oudere patiënten met een fractuur te screenen op osteoporose en/of andere risicofactoren voor een fractuur. In ziekenhuizen uit verschillende landen zijn dergelijke screeningsprogramma's uitgetest (tabel 1.13). Centraal hierbij staat de DXA-scan, waarmee osteoporose of osteopenie kan worden opgespoord. Op basis van de uitslag van de scan kan de patiënt worden behandeld met bisfosfonaten of andere medicamenten en/of supplementen (Astrand 2006, McLellan 2003).

Alle dergelijke screeningsprogramma's zijn zo ingericht dat op een systematische wijze zoveel mogelijk fractuurpatiënten, die hiervoor in aanmerking komen, ook daadwerkelijk de screening ondergaan. In de meeste gevallen wordt hierbij de inzet van een gespecialiseerde verpleegkundige gebruikt (McLellan 2003, Hegeman, 2004, Van Helden 2007). Het percentage fractuurpatiënten, dat met een dergelijk screeningsprogramma ook daadwerkelijk gescreend wordt, varieert tussen de 60-70% (Astrand 2008, McLellan 2003, Hegeman 2004, Van Helden 2007).

Ook kunnen andere risicofactoren voor fracturen of voor vallen worden geëvalueerd (Van Helden 2008), daaronder valt ook een wervelhoogtemeting. Naast medicamenteuze behandeling van osteoporose, kan verwijzing plaatsvinden voor behandeling van eventuele secundaire osteoporose (Hegeman 2004).

Conclusie

Niveau 3	Een screeningsprogramma voor fractuurpatiënten kan osteoporose opsporen bij hoogrisicopatiënten. <i>C McLellan 2003, Hegeman 2004, Astrand 2008, Van Helden 2008</i>
-----------------	---

Overige overwegingen

Zorgprogramma's, die op dit moment lopen in Nederland, en ook in het buitenland en die hun resultaten gepubliceerd hebben, gebruiken allemaal de inzet van een gespecialiseerde verpleegkundige om de screening van de fractuurpatiënten uit te voeren. Gezien het vooral in het eerste jaar sterk verhoogde risico op een tweede fractuur, is het raadzaam de analyse en de daaruit voortvloeiende behandeling zo spoedig mogelijk in te zetten.

Erg belangrijk is dat reeds op de Spoedeisende Hulp de patiënten met een fractuur, die in aanmerking komen voor een analyse naar hun fractuurrisico, geïdentificeerd worden. Daarna zijn er verschillende mogelijkheden voor de invulling van het verdere zorgtraject, waarbij zowel de snijdende specialisten, de beschouwende specialisten en de huisarts in onderlinge afstemming een rol vervullen. De uitwerking hiervan kan van regio tot regio verschillen, onder andere afhankelijk van de kennis en ervaring van en interesse in deze aandoening van de artsen en paramedici die bij deze zorg betrokken zijn: transmurale afspraken lijken hierbij de voorkeur te hebben.

Aanbevelingen

Het verdient aanbeveling om patiënten met een fractuur, die in aanmerking komen voor een analyse naar hun fractuurrisico, al op de Spoedeisende Hulp te identificeren.

Het is sterk aanbevolen om de screening van risicofactoren bij fractuurpatiënten vanaf 50 jaar te verrichten in een hiervoor gestructureerd transmuraal zorgprogramma, waarbij op een systematische wijze deze patiënten worden opgespoord, zodat al deze patiënten een optimale diagnostiek en, indien nodig, antiosteoporose behandeling ontvangen.

De richtlijnwerkgroep adviseert hierbij de inzet van een gespecialiseerde verpleegkundige/praktijkondersteuner voor de organisatie en coördinatie van de inbreng van de snijdend specialist, beschouwend specialist en de huisarts.

Knelpunten

Bij het optimaliseren van de zorg rondom fractuurpreventie, signaleert de werkgroep een aantal knelpunten:

- Logistiek van traumapatiënten
- Motivatie van de patiënt
- Belasting voor de patiënt
- Comorbiditeit, die de nadere diagnostiek en eventuele behandeling bemoeilijken, danwel onmogelijk of irrelevant maken
- Beschikbaarheid fractuurverpleegkundige
- Vergoeding/verzekerbaarheid van de zorg

Het doel van osteoporosebehandeling is om het risico te verminderen op fracturen bij patiënten met een hoog risico op een eerste of volgende fractuur (Sambrook 2006). Bijkomende voordelen zijn een toegenomen kwaliteit van leven, verminderd valrisico en verminderde mortaliteit. Het effect van de behandelingsstrategieën zal afhangen van de efficiëntie en het niveau van implementatie van vier kritische stappen in de diagnose en behandeling:

- casefinding van de fractuurpatiënten met het hoogste risico;

- de resultaten van aanvullende onderzoeken;
- de werkzaamheid, de tolerantie en veiligheid van medische interventies;
- de naleving van de voorgeschreven behandeling tijdens de follow-up (Anonymous, Kanis 2008b, Kanis 2008a, Geusens, 2008).

Elk van deze stappen is essentieel in de behandelingsbeslissingen in de dagelijkse praktijk. Een onvoldoende uitvoering van één of meer van deze stappen kan resulteren in een suboptimale fractuurpreventie of overbehandeling.

Implementatie van casefinding

Implementatie van casefinding bij patiënten met een fractuur lijkt tekort te schieten, hetgeen resulteert in onderbehandeling. In een studie in België werd bij 6% van niet eerder behandelde patiënten, die opgenomen waren met een heupfractuur, antiosteoporosetherapie voorgeschreven. Slechts 41% hiervan hield zich nog aan de voorgeschreven behandeling na 12 maanden, met een mediane duur van de 40 weken (Rabenda 2008). Het voorschrijfgedrag is aanzienlijk veranderd gedurende de afgelopen tien jaar. Daarbij is het aandeel van de patiënten met een heupfractuur dat behandeld wordt met osteoporosemedicijnen toegenomen, maar bleef laag met minder dan eenderde die farmacotherapie ontvangt (Cadarette 2008). Betere implementatie van casefinding bij patiënten met een fractuur zoals beschreven in de Fracture Liaison Service (McLellan 2003), in een klinisch pad voor de medische behandeling van patiënten met een low trauma fractuur (Chevalley 2002) en door de systematische betrokkenheid van een fractuurverpleegkundige (Van Helden 2008), resulteerde in een toename van diagnostische en therapeutische beslissingen.

Literatuur

- Anonymous. http://www.nof.org/professionals/NOF_GUIDE_OVERVIEW.pdf check style
- Astrand, J, Thorngren, KG, Tagil, M. One fracture is enough! Experience with a prospective and consecutive osteoporosis screening program with 239 fracture patients. *Acta Orthop* 2006; 77(1): 3-8.
- Astrand, J, Thorngren, KG, Tagil, M, Akesson, K. 3-year follow-up of 215 fracture patients from a prospective and consecutive osteoporosis screening program. *Fracture patients care! Acta Orthop* 2008; 79(3): 404-409.
- Barrett-Connor, E, Sajjan, SG, Siris, ES, Miller, PD, Chen, YT, Markson, LE. Wrist fracture as a predictor of future fractures in younger versus older postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *Osteoporos Int* 2008; 19(5): 607-613.
- Berry, SD, Samelson, EJ, Hannan, MT, McLean, RR, Lu, M, Cupples, LA et al. Second hip fracture in older men and women: the Framingham Study. *Arch Intern Med* 2007; 167(18): 1971-1976.
- Black, DM, Arden, NK, Palermo, L, Pearson, J, Cummings, SR. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1999; 14(5): 821-828.
- Bliuc, D, Nguyen, ND, Milch, VE, Nguyen, TV, Eisman, JA, Center, JR. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *Jama* 2009; 301(5): 513-521.

-
- Brenneman, SK, Barrett-Connor, E, Sajjan, S, Markson, LE, Siris, ES. Impact of recent fracture on health-related quality of life in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2006; 21(6): 809-816.
 - Cadarette, SM, Katz, JN, Brookhart, MA, Levin, R, Stedman, MR, Choudhry, NK et al. Trends in drug prescribing for osteoporosis after hip fracture, 1995-2004. *J Rheumatol* 2008; 35(2): 319-326.
 - Center, JR, Bliuc, D, Nguyen, TV, Eisman, JA. Risk of subsequent fracture after low-trauma fracture in men and women. *Jama* 2007; 297(4): 387-394.
 - Chapurlat, RD, Bauer, DC, Nevitt, M, Stone, K, Cummings, SR. Incidence and risk factors for a second hip fracture in elderly women. *The Study of Osteoporotic Fractures*. *Osteoporos Int* 2003; 14(2): 130-136.
 - Chevalley, T, Hoffmeyer, P, Bonjour, JP, Rizzoli, R. An osteoporosis clinical pathway for the medical management of patients with low-trauma fracture. *Osteoporos Int* 2002; 13(6): 450-455.
 - Clinton, J, Franta, A, Polissar, NL, Neradilek, B, Mounce, D, Fink, HA et al. Proximal humeral fracture as a risk factor for subsequent hip fractures. *J Bone Joint Surg Am* 2009; 91(3): 503-511.
 - Cuddihy, MT, Gabriel, SE, Crowson, CS, O'Fallon, WM, Melton, LJ, 3rd. Forearm fractures as predictors of subsequent osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 1999; 9(6): 469-475.
 - Delmas, PD, Genant, HK, Crans, GG, Stock, JL, Wong, M, Siris, E et al. Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. *Bone* 2003; 33(4): 522-532.
 - Deutschmann, HA, Weger, M, Weger, W, Kotanko, P, Deutschmann, MJ, Skrabal, F. Search for occult secondary osteoporosis: impact of identified possible risk factors on bone mineral density. *J Intern Med* 2002; 252(5): 389-397.
 - Dumitrescu, B, van Helden, S, ten Broeke, R, Nieuwenhuijzen-Kruseman, A, Wyers, C, Udreă, G et al. Evaluation of patients with a recent clinical fracture and osteoporosis, a multidisciplinary approach. *BMC Musculoskelet Disord* 2008; 9: 109.
 - Edwards, BJ, Langman, CB, Bunta, AD, Vicuna, M, Favus, M. Secondary contributors to bone loss in osteoporosis related hip fractures. *Osteoporos Int* 2008; 19(7): 991-999.
 - Gallacher, SJ, Gallagher, AP, McQuillian, C, Mitchell, PJ, Dixon, T. The prevalence of vertebral fracture amongst patients resenting with non-vertebral fractures. *Osteoporos Int* 2007; 18(2): 185-192.
 - Geusens, PP, Roux, CH, Reid, DM, Lems, WF, Adami, S, Adachi, JD et al. Drug Insight: choosing a drug treatment strategy for women with osteoporosis-an evidence-based clinical perspective. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008.
 - Haentjens, P, Autier, P, Collins, J, Velkeniers, B, Vanderschueren, D, Boonen, S. Colles fracture, spine fracture, and subsequent risk of hip fracture in men and women. A metaanalysis. *J Bone Joint Surg Am* 2003; 85-A(10): 1936-1943.
 - Hasserijs, R, Karlsson, MK, Nilsson, BE, Redlund-Johnell, I, Johnell, O. Prevalent vertebral deformities predict increased mortality and increased fracture rate in both men and women: a 10-year population-based study of 598 individuals from the Swedish cohort in the European Vertebral Osteoporosis Study. *Osteoporos Int* 2003; 14(1): 61-68.
 - Hegeman, JH, Willemsen, G, van Nieuwpoort, J, Kreeftenberg, HG, van der Veer, E, Slaets, JP et al. Effective tracing of osteoporosis at a fracture and osteoporosis clinic in Groningen; an analysis of the first 100 patients. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004; 148(44): 2180-2185.

-
- Hodsman, AB, Leslie, WD, Tsang, JF, Gamble, GD. 10-year probability of recurrent fractures following wrist and other osteoporotic fractures in a large clinical cohort: an analysis from the Manitoba Bone Density Program. *Arch Intern Med* 2008; 168(20): 2261-2267.
 - Howat, I, Carty, D, Harrison, J, Fraser, M, McLellan, AR. Vertebral fracture assessment in patients presenting with incident nonvertebral fractures. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67(6): 923-930.
 - Ioannidis, G, Papaioannou, A, Hopman, WM, Akhtar-Danesh, N, Anastassiades, T, Pickard, L et al. Relation between fractures and mortality: results from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *Cmaj* 2009; 181(5): 265-271.
 - Johnell, O, Oden, A, Caullin, F, Kanis, JA. Acute and long-term increase in fracture risk after hospitalization for vertebral fracture. *Osteoporos Int* 2001; 12(3): 207-214.
 - Kanis, JA, Burlet, N, Cooper, C, Delmas, PD, Reginster, JY, Borgstrom, F et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008a; 19(4): 399-428.
 - Kanis, JA, Johnell, O, De Laet, C, Johansson, H, Oden, A, Delmas, P et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 2004; 35(2): 375-382.
 - Kanis, JA, McCloskey, EV, Johansson, H, Strom, O, Borgstrom, F, Oden, A. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX-assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int* 2008b; 19(10): 1395-1408.
 - Klotzbuecher, CM, Ross, PD, Landsman, PB, Abbott, TA, Berger, M. : Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. : *J Bone Miner Res* 2000; 15(4): 721-739.
 - Lindsay, R, Silverman, SL, Cooper, C, Hanley, DA, Barton, I, Broy, SB et al.: Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. : *Jama* 2001; 285(3): 320-323.
 - Lips, P, van Schoor, NM. Quality of life in patients with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2005; 16(5): 447-455.
 - Lonnroos, E, Kautiainen, H, Karppi, P, Hartikainen, S, Kiviranta, I, Sulkava, R. Incidence of second hip fractures. A population-based study. *Osteoporos Int* 2007; 18(9): 1279-1285.
 - Mackey, DC, Lui, LY, Cawthon, PM, Bauer, DC, Nevitt, MC, Cauley, JA et al. High-trauma fractures and low bone mineral density in older women and men. *Jama* 2007; 298(20): 2381- 2388.
 - McLellan, AR, Gallacher, SJ, Fraser, M, McQuillan, C. The fracture liaison service: success of a program for the evaluation and management of patients with osteoporotic fracture. *Osteoporos Int* 2003; 14(12): 1028-1034.
 - Melton, LJ, 3rd, Atkinson, EJ, Cooper, C, O'Fallon, WM, Riggs, BL. Vertebral fractures predict subsequent fractures. *Osteoporos Int* 1999; 10(3): 214-221.
 - Netelenbos, JC, Lems, WF, Geusens, PP, Verhaar, HJ, Boermans, AJ, Boomsma, MM et al. Spine radiographs to improve the identification of women at high risk for fractures. *Osteoporos Int* 2009; 20(8): 1347-1352.
 - Nguyen, ND, Frost, SA, Center, JR, Eisman, JA, Nguyen, TV. Development of prognostic nomograms for individualizing 5-year and 10-year fracture risks. *Osteoporos Int* 2008; 19(10): 1431-1444.
 - Nordvall, H, Glanberg-Persson, G, Lysholm, J. Are distal radius fractures due to fragility or to falls? A consecutive case-control study of bone mineral density, tendency to fall, risk factors for osteoporosis, and health-related quality of life. *Acta Orthop* 2007; 78(2): 271-277.

-
- Rabenda, V, Vanoverloop, J, Fabri, V, Mertens, R, Sumkay, F, Vannecke, C et al. Low incidence of anti-osteoporosis treatment after hip fracture. *J Bone Joint Surg Am* 2008; 90(10): 2142-2148.
 - Ryg, J, Rejnmark, L, Overgaard, S, Brixen, K, Vestergaard, P. Hip fracture patients at risk of second hip fracture: a nationwide population-based cohort study of 169,145 cases during 1977-2001. *J Bone Miner Res* 2009; 24(7): 1299-1307.
 - Salaffi, F, Cimmino, MA, Malavolta, N, Carotti, M, Di Matteo, L, Scendoni, P et al. The burden of prevalent fractures on health-related quality of life in postmenopausal women with osteoporosis: the IMOF study. *J Rheumatol* 2007; 34(7): 1551-1560.
 - Sambrook, P, Cooper, C. Osteoporosis. *Lancet* 2006; 367(9527): 2010-2018.
 - Schwartz, AV, Nevitt, MC, Brown, BW, Jr., Kelsey, JL. Increased falling as a risk factor for fracture among older women: the study of osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol* 2005a; 161(2): 180-185.
 - Schwartz, EN, Steinberg, D. Detection of vertebral fractures. *Curr Osteoporos Rep* 2005b; 3(4): 126-135.
 - Siris, ES, Genant, HK, Laster, AJ, Chen, P, Misurski, DA, Krege, JH. Enhanced prediction of fracture risk combining vertebral fracture status and BMD. *Osteoporos Int* 2007; 18(6): 761-770.
 - Tannenbaum, C, Clark, J, Schwartzman, K, Wallenstein, S, Lapinski, R, Meier, D et al. Yield of laboratory testing to identify secondary contributors to osteoporosis in otherwise healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(10): 4431-4437.
 - Tosteson, AN, Gabriel, SE, Grove, MR, Moncur, MM, Kneeland, TS, Melton, LJ, 3rd. Impact of hip and vertebral fractures on quality-adjusted life years. *Osteoporos Int* 2001; 12(12): 1042-1049.
 - Van Geel, TA, van Helden, S, Geusens, PP, Winkens, B, Dinant, GJ. Clinical subsequent fractures cluster in time after first fractures. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(1): 99-102.
 - Van Helden, S, Cals, J, Kessels, F, Brink, P, Dinant, GJ, Geusens, P. Risk of new clinical fractures within 2 years following a fracture. *Osteoporos Int* 2006; 17(3): 348-354.
 - Van Helden, S, Cauberg, E, Geusens, P, Winkes, B, van der Weijden, T, Brink, P. The fracture and osteoporosis outpatient clinic: an effective strategy for improving implementation of an osteoporosis guideline. *J Eval Clin Pract* 2007; 13(5): 801-805.
 - Van Helden, S, van Geel, AC, Geusens, PP, Kessels, A, Nieuwenhuijzen Kruseman, AC, Brink, PR. Bone and fall-related fracture risks in women and men with a recent clinical fracture. *J Bone Joint Surg Am* 2008; 90(2): 241-248.
 - Wei, TS, Hu, CH, Wang, SH, Hwang, KL. Fall characteristics, functional mobility and bone mineral density as risk factors of hip fracture in the community-dwelling ambulatory elderly. *Osteoporos Int* 2001; 12(12): 1050-1055.

Addendum bij fractuurrisico van niet-wervelfracturen

In een Nederlandse studie onder 2419 patiënten bleken 262 een tweede fractuur op te lopen in een periode van twee jaar. De kans op een tweede fractuur was 10,8%, onafhankelijk van de plaats van de eerste fractuur (schouder, onderarm of heup). Alleen initieel multipale fracturen gingen gepaard met een hoger fractuurrisico van 17% (binnen twee jaar) op een tweede fractuur (Van Helden 2006). Bij patiënten met een initiële klinische wervelfractuur bleek het risico op een tweede fractuur vier- tot zesmaal verhoogd en voor de jongere leeftijdsgroepen (50-54 jaar) zelfs 30-50 maal verhoogd. Het specifieke risico op een heupfractuur was in vergelijkbare mate verhoogd (Johnell 2001).

In een Canadese studie onder 2652 patiënten met een initiële niet-traumatische fractuur bleek na tien jaar 14% een polsfractuur, 24% een schouderfractuur, 26% een wervel- en 25% een heupfractuur te hebben opgelopen (Hodsman 2008).

Heupfracturen na een initiële heupfractuur (tabel 5)

In een prospectieve cohortstudie met 481 patiënten met een eerste heupfractuur op 79 jarige leeftijd, bleken er in een mediane periode van vier jaar 71 (14,8%) een tweede heupfractuur te ontwikkelen (Berry 2007): dit komt overeen met 2,3% per jaar ofwel 2,5% in het eerste jaar, en daarna geleidelijk afnemend tot 8,2% per vijf jaar. Goed functionerende personen hadden een grotere kans op een tweede heupfractuur.

Voor mortaliteit zijn deze getallen respectievelijk 15,9% in het eerste jaar na de fractuur en 45% in de eerste vijf jaar. Risicofactoren waren hoge leeftijd en goede functionele status!

In een andere prospectieve studie, met gemiddeld iets jongere patiënten (75 jaar), was het percentage patiënten met een tweede heupfractuur 2,3% per jaar. Hieruit kon worden berekend dat 8,4% een tweede heupfractuur binnen vier jaar kreeg (Chapurlat 2003) met als risicofactoren: lage BMD (calcaneus, gewichtsverlies ten opzichte van 25e levensjaar en als beschermende factoren goede tastzin, voldoende lichamelijke inspanning en gebruik van oestrogenen: globaal dus dezelfde factoren als bij de eerste fractuur.

In een Finse retrospectieve cohortstudie bedroeg de kans op een volgende heupfractuur 8% na twee jaar (Lonnroos 2007).

Kans op heupfractuur na andere fracturen (Tabel 6; tabel 3a; tabel 7-9)

In een studie onder 8049 vrouwen boven de 65 jaar, waarvan 321 bij het begin van de studie een schouderfractuur had gehad, bleek 9,6% over een periode van tien jaar een heupfractuur te ontwikkelen. Een schouderfractuur was inderdaad een risicofactor voor het krijgen van een heupfractuur, meer dan een ander type niet-heup- niet-schouderfractuur. Dit risico was vooral in het eerste jaar na de schouderfractuur verhoogd (HR 6.0; CI 3,7-8,7) en bedroeg een tot vijf jaar na de schouderfractuur 0,9 (CI 0,5-1,6) (Clinton 2009).

Uit een systematisch review bleek dat de kans op een heupfractuur bij postmenopauzale vrouwen sterker verhoogd is na een wervel- (RR 2,3; CI 1,9-2,8) dan na een polsfractuur (RR 1,5; CI 1,4-1,7). Bij mannen ≥ 50 jaar bleek het risico op heupfractuur echter even sterk verhoogd na een polsfractuur (RR 3,3; CI 2,1-5,1) als na een wervelfractuur (RR 3,5; CI 2,0-6,2) (Haentjens 2003).

Kans op polsfractuur of andere fractuur na polsfractuur (tabel 8)

In een prospectieve cohortstudie onder 158.940 postmenopauzale vrouwen had 5,5% een polsfractuur in het verleden. Er ontstonden 4316 (24%) nieuwe fracturen. In deze grote studie werd een onderscheid gemaakt tussen vrouwen <65 jaar en >65 jaar: de toename in het relatieve risico was vergelijkbaar, respectievelijk 2,4 (2,0-2,9) en 2,1 (1,9,-2,3). Voor de totale groep bedroeg het relatief risico 2,1 (CI 1,9-2,3) voor iedere nieuwe fractuur, 3,0 (CI 2,6-3,5) voor nieuwe polsfracturen en was voor heupfractuur alleen ≥ 65 jaar verhoogd (RR 1,7; CI 1,4-2,2) (Barrett-Connor 2008).

In een Canadese cohortstudie bleek echter het risico na een polsfractuur minder sterk verhoogd dan na een niet-polsfractuur. De cumulatieve fractuurincidentie bedroeg na tien jaar 14% na een polsfractuur, 24% na een schouderfractuur en rond de 25% na een wervel- of heupfractuur (Hodsman 2008).

Uit een systematisch review bleek dat de kans op een heupfractuur bij postmenopauzale vrouwen sterker verhoogd is na een wervel- (RR 2,3; CI 1,9-2,8) dan na een polsfractuur (RR 1,5; CI 1,4-1,7). Bij mannen ≥ 50 jaar bleek het risico op heupfractuur echter even sterk verhoogd na een polsfractuur (RR 3,3; CI 2,1-5,1) als na een wervelfractuur (RR 3,5; CI 2,0-6,2) (Haentjens 2003).

Fracturen na ernstig trauma (tabel 10)

Uit een retrospectieve studie met 1288 polsfracturen (waarvan 30% na een ernstig trauma) blijkt na tien jaar 55% en na 20 jaar 80% een tweede fractuur opgelopen te hebben. Dit blijkt tweemaal zoveel als in de algemene bevolking. Dit gold in het bijzonder voor incidentie wervelfracturen (vijfmaal verhoogd risico).

De cumulatieve incidentie van een heupfractuur bedroeg 12% na 15 jaar, waarbij het risico vooral voor mannen verhoogd is (RR 2,7; CI 1,0-5,8) (Cuddihy 1999).

Uit een analyse van twee prospectieve cohortstudies bleek dat patiënten met een niet-wervelfractuur na een ernstig trauma een verhoogd risico op een tweede fractuur hadden (34%; CI 7-67%) dat vergelijkbaar was met het verhoogde risico na een door gering trauma veroorzaakte niet wervelfractuur (31%; CI 20-43%) (Mackey 2007). Ernstig trauma was hierbij gedefinieerd als een auto-ongeluk of val van meer dan staande hoogte. Low trauma werd gedefinieerd als een val van staande hoogte of minder.

Ook in een retrospectieve cohortstudie, gebaseerd op medische dossiers in Rochester, Minnesota werd geen verschil gevonden tussen het fractuurrisico na een door high trauma veroorzaakte fractuur en het fractuurrisico na een door low trauma veroorzaakte fractuur (Melton 1999).

In een prospectieve cohortstudie uitgevoerd in Australië (DUBBO) bij 2245 vrouwen en 1760 mannen werd bij vrouwen een RR van 1,95 en bij mannen een RR van 3,47 gevonden. Het absolute risico op een volgende fractuur was daarmee gelijk voor beide geslachten. Het RR bleef verhoogd de eerste tien jaar na een fractuur; rond die tijd had 40 tot 60% van de nog levende mannen en vrouwen een volgende fractuur opgelopen. (Center 2007).

Hoofdstuk 2:

Inventarisatie van het fractuurrisico bij patiënten, ouder dan 60 jaar, zonder recent doorgemaakte fractuur

2.1. Bij welke patiënten is er sprake van een hoogrisicoprofiel voor fracturen?

In dit hoofdstuk wordt uitgegaan van een fractuurrisico-inventarisatie bij patiënten die geen recente fractuur hebben doorgemaakt. Het betreft hier patiënten die vragen hebben over osteoporose, meestal zonder dat er klachten zijn, of behandelend artsen die het fractuurrisico van de desbetreffende patiënt in kaart willen brengen, normaliter vanwege de aanwezigheid van risicofactoren voor fracturen. De overwegingen bij patiënten van 50 jaar en ouder met een recente fractuur worden beschreven in hoofdstuk 1.

Het risico op fracturen is afhankelijk van verschillende factoren. Op basis van de (combinatie van) klinische risicofactoren kan een selectie worden gemaakt welke personen in aanmerking komen voor aanvullende diagnostiek, waarbij de botdichtheidsmeting met behulp van de Dual energy X-ray Absorptiometry (DXA) techniek de gouden standaard vormt. Bij een DXA-meting wordt de botmineraaldichtheid (BMD) van de lumbale wervelkolom en een heup gemeten; dit wordt uitgedrukt in een T-score, een vergelijking met de piekbotmassa. Bij een T-score ≤ -2.5 wordt gesproken van osteoporose; een T-score tussen -1 en -2.5 wordt osteopenie genoemd. Een T-score ≥ -1 wordt als normaal beschouwd.

In grote lijnen, conform hetgeen beschreven is in hoofdstuk 2.4 van de CBO-consensus Osteoporose 2002, en de NHG-standaard 2005, wordt het model van klinische case-finding voor deze patiëntengroep gehanteerd. De BMD-uitkomst vormt echter niet het enige diagnostische criterium op grond waarvan tot behandeling kan worden besloten: er zijn factoren die het risico op fracturen verhogen, deels onafhankelijk van de botdichtheid, zoals het gebruik van glucocorticoïden.

Daarnaast is het zo dat de meeste patiënten die iets breken geen osteoporose hebben, maar een BMD in de range van osteopenie (Siris 2004). Derhalve wordt in dit hoofdstuk ook aandacht besteed aan de meerwaarde van beeldvorming van de wervelkolom om wervelfracturen op te sporen bij hoogrisicopatiënten, die geen osteoporose hebben en aan het FRAX-algoritme. FRAX geeft een schatting van de tienjaarskans op het gecombineerde eindpunt van een klinische osteoporotische fractuur van heup, wervelkolom, humerus en onderarm.

Werkwijze: Embase en Medline 1999-2009 werden doorzocht op reviews en meta-analyses van studies waarin de kans op fractuur werd gerelateerd aan risicofactoren.

Wetenschappelijke onderbouwing van risicofactoren voor het optreden van een fractuur

Botmineraaldichtheid (BMD)

Meerdere prospectief opgezette observationele onderzoeken hebben laten zien dat er een omgekeerde relatie bestaat tussen de botdichtheid en de kans op een fractuur.

In een meta-analyse van 11 prospectief observationele onderzoeken (n=47.790 proefpersonen, gemiddelde leeftijd aan het begin van de onderzoeken 57-83 jaar, onderzoeksduur 0,7 - 24 jaar met een gewogen gemiddelde van 5,8 jaar) is het voor leeftijd en geslacht gecorrigeerde relatieve risico op een wervel- of een heupfractuur bepaald. Bij een daling van de BMD met 1 standaarddeviatie (SD) bleek het relatieve risico ongeveer 2 te zijn (zie onderstaande tabel 2.1 uit Marshall, 1996) Dit betekent dat elke SD die de BMD lager is, gepaard gaat met een tweemaal zo hoge kans op fracturen.

Meting	Onderarmfractuur	Heupfractuur	Wervelfractuur	Alle fracturen
Proximale radius	1,8 (1,5-2,1)	2,1 (1,6-2,7)	2,2 (1,7-2,6)	1,5 (1,3-1,6)
Distale radius	1,7 (1,4-2,0)	1,8 (1,4-2,2)	1,7 (1,4-2,1)	1,4 (1,3-1,6)
Heup	1,4 (1,4-1,6)	2,6 (2,0-3,5)	1,8 (1,1-2,7)	1,6 (1,4-1,6)
Lumbale wervelkolom	1,5 (1,3-1,8)	1,6 (1,2-2,2)	2,3 (1,9-2,8)	1,5 (1,4-1,7)
Calcaneus (= hielbeen)	1,6 (1,4-1,8)	2,0 (1,5-2,7)	2,4 (1,8-3,2)	1,5 (1,3-1,8)

Tabel 2.1. Marshall et al.2 Relatief Risico op een fractuur bij 1 SD daling van de voor leeftijd gecorrigeerde botdichtheidsmeting met DXA (95% betrouwbaarheidsinterval).

Alle meetlocaties lijken ongeveer dezelfde voorspellende waarde te hebben, met uitzondering van een grotere voorspellende waarde van de meting van de lumbale wervelkolom bij het voorspellen van wervelfracturen (RR: 2,3; 95% BI: 1,9-2,8) en de heup bij het voorspellen van heupfracturen (RR:2,6; 95% BI: 2,0-3,5) (zie tabel 2.1). Metingen van de wervelkolom met behulp van DXA zijn op hogere leeftijd echter minder geschikt in verband met verminderde accuraatheid ten gevolge van locale osteofyten, atherosclerose van de aorta en eventuele wervelinzakkingen.

Conclusie

Niveau 1	<p>Het is aangetoond dat een lage botdichtheid het risico op fracturen verhoogt: globaal gaat een 1 SD lagere BMD gepaard met een tweemaal hogere fractuurkans.</p> <p>A1 Marshall 1996, B Kanis 2008b</p>
----------	--

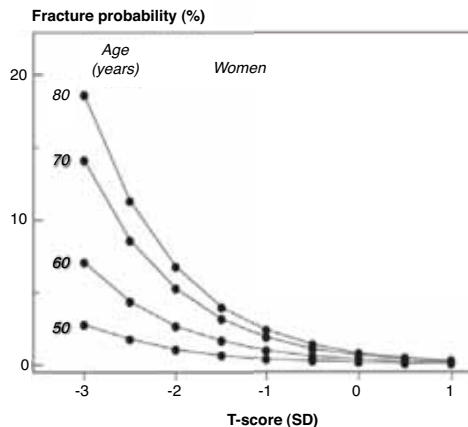
Leeftijd

Leeftijd is wellicht de belangrijkste van BMD onafhankelijke risicofactor voor het op-

treden van fracturen (Pluijm 2009). Voor iedere BMD-waarde is het fractuurrisico bij ouderen beduidend hoger dan bij jongeren (zie de figuur 2.1) (Kanis 2001, Kanis 2007, Johnell 2005).

Het feit dat leeftijd en BMD belangrijke onafhankelijke risicofactoren zijn, is van groot belang: de klinische consequentie is dat bij een T-score in de range van osteoporose op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld tussen 55 en 60 jaar, het absolute fractuurrisico laag kan zijn en men dus terughoudend kan zijn met het voorschrijven van antiosteoporosemedicatie. Andersom is dit ook zo: bij een oudere patiënt, bijvoorbeeld 80+, met een recente fractuur, zal het fractuurrisico hoog zijn, ook als de BMD niet in de osteoporotische range valt.

De combinatie van leeftijd en BMD geeft dus additionele informatie ten aanzien van het fractuurrisico. Er zijn echter nog een aantal andere risicofactoren die een verhoogd fractuurrisico geven onafhankelijk van leeftijd en BMD.



Figuur 2.1. Het effect van leeftijd en BMD (in T-score) op tienjaarsheupfractuurrisico (Kanis 2001)

Conclusie

Niveau 1	<p>Leeftijd is een belangrijke onafhankelijke risicofactor voor een fractuur, met verdubbeling van het fractuurrisico per decade vanaf het 50^{ste} levensjaar.</p> <p><i>Az Marshall 1996, Pluijm 2009</i></p>
-----------------	---

Andere klinische risicofactoren

Body Mass Index (BMI)

Een laag lichaamsgewicht is een belangrijke determinant, die meestal wordt gemeten als body mass index (BMI). De relatie tussen BMI en fractuurrisico is overigens niet lineair. Dat betekent bijvoorbeeld dat het relatief risico voor een heupfractuur van iemand met een BMI van 20 ten opzichte van een BMI van 25 1.95 is (95% BI 1.7-2.2), terwijl dat voor iemand met een BMI van 25 ten opzichte van een BMI van 30 1.2 bedraagt (BMI 1.01-

1.45) (De Laet 2005). In tabel 2.2. wordt het Relatief Risico (RR) weergegeven voor het optreden van een heupfractuur en gecorrigeerd voor leeftijd, met en zonder correctie voor de BMD (Kanis 2005a, Pluijm 2009).

Risicofactor	Zonder BMD RR (95% CI)	Met BMD RR (95% CI)
BMI 20 kg/m ² vs 25 kg/m ²	0.95 (1.71-2.22)	1.42 (1.23-1.65)
Fractuur na het 50 ^{ste} levensjaar	1.85 (1.58-2.17)	1.62 (1.30-2.01)
Ouder met heupfractuur	2.27 (1.47-3.49)	2.28 (1.48-3.51)
Roken	1.84 (1.52-2.22)	1.60 (1.27-2.02)

Tabel 2.2: Relatief risico (RR) voor het optreden van een heupfractuur met 95% betrouwbaarheidsinterval (CI) gecorrigeerd voor leeftijd, met en zonder correctie voor BMD (Kanis 2005a, Pluijm, 2009)

Ernstige immobiliteit	1.9 (1.2-2.6)	?
Glucocorticosteroid gebruik	2.31 (1.67-3.20)	2.25 (1.60-3.15)
Alcohol ≥ 3E/dag	1.68 (1.19-2.36)	1.70 (1.20-2.42)
Reumatoïde artritis	1.95 (1.11-3.42)	1.73 (0.94-3.20)

Conclusie

Niveau 1	<p>Het is aangetoond dat een laag lichaamsgewicht een onafhankelijke risicofactor is voor fracturen. Dit geldt met name voor een BMI <20 kg/m² en een gewicht onder de 60 kg.</p> <p>A2 De Laet 2005, Pluijm 2009</p>
-----------------	---

Eerdere fractuur na het 50^{ste} levensjaar

Het nagaan van een eerdere fractuur na het 50^{ste} levensjaar wordt in het kader van dit hoofdstuk gedaan teneinde het risicoprofiel van de patiënt te kunnen inschatten. Het gaat dan om een fractuur in de voorgeschiedenis en niet om een patiënt die zich presenteert met een (nieuwe) fractuur. De werkgroep gaat in dit kader uit van een niet-wervelfractuur, die langer dan één jaar geleden heeft plaatsgevonden.

De risico-inventarisatie bij patiënten, die zich presenteren met een recente niet-wervelfractuur, wordt beschreven in hoofdstuk 1. Bij aanwezigheid van een wervelfractuur bij postmenopauzale vrouwen en mannen ouder dan 50 jaar, wordt verwezen naar de conclusies en aanbevelingen in hoofdstuk 1.

Een eerdere fractuur na het 50^{ste} levensjaar in de voorgeschiedenis is een belangrijke risicofactor voor toekomstige fracturen (Kanis 2004c, Klotzbuecher 2000). Het tienjaarsrisico is ongeveer verdubbeld in aanwezigheid van deze factor (zie tabel 2.2). Zoals in hoofdstuk 1 aangegeven, bestaat een tijdsrelatie tussen het risico op een tweede fractuur na een eerste fractuur. Het risico is het hoogst in het eerste jaar na een eerdere fractuur en neemt daarna af met de tijd, maar blijft verhoogd in verge-

lijking tot het niet hebben van een eerdere fractuur. Hierdoor is het doorgemaakt hebben van een fractuur na het 50^{ste} levensjaar nog steeds een belangrijke risicofactor, maar is de weging (1 risicopunt, zie tabel 2.3) van de eerdere fractuur langer dan één jaar geleden veranderd in vergelijking met de vorige CBO-richtlijn. Ook al is niet direct sprake van een recente fractuur, toch is in het kader van casefinding van belang na te gaan of sprake is geweest van een fractuur na het 50^{ste} levensjaar in de voorgeschiedenis.

Conclusie

Niveau 1	<p>Het verhoogd risico op een volgende fractuur varieert bij postmenopauzale vrouwen en mannen ouder dan 50 jaar over de tijd, neemt af na de eerste jaren, maar blijft verhoogd gedurende 10-15 jaar na een initiële fractuur (risico x 2). Dit is aangetoond voor klinische heup- en radiografische wervelfracturen en voor niet-wervelfracturen na hospitalisatie vanwege klinische wervelfractuur.</p> <p><i>A2 Center 2007, Johnell 2001, Van Helden 2006, Van Geel 2009, Ryg 2009</i></p>
-----------------	---

Fractuur bij familieleden

Een fractuur bij familieleden is een risicofactor, onafhankelijk van BMD, waarbij een heupfractuur bij een van de ouders de sterkste factor is. Mensen waarvan vader of moeder een heupfractuur heeft doorgemaakt, hebben een verhoogd risico op een fractuur dat kan oplopen tot 2.3 (1.5-3.5), onafhankelijk van de botdichtheid. (Kanis 2004a) (zie tabel 2.2). Mogelijk bestaat er een relatie met genetische factoren, gerelateerd aan vallen of aan factoren zoals macro- en microarchitectuur van trabeculair bot, maar het mechanisme is niet precies bekend (Kanis 2004a).

Conclusie

Niveau 1	<p>Een vader of moeder met een doorgemaakte fractuur, vooral van de heup, geeft een verhoogd fractuurrisico dat oploopt tot 2.3, onafhankelijk van de botdichtheid.</p> <p><i>A1 Kanis 2004</i></p>
-----------------	---

Roken

Roken is geassocieerd met een toegenomen risico op fracturen in het algemeen, in vergelijking met niet-rokers. Roken is als risicofactor gedeeltelijk afhankelijk van BMD en wordt gedefinieerd als actueel roken, niet als roken in het verleden (Kanis 2005c, Pluijm 2009) (zie tabel 2.2) Het toegenomen fractuurrisico bij rokers wordt mogelijk mede bepaald door verminderde lichamelijke activiteit of comorbiditeit, waardoor het risico op vallen toeneemt en de protectieve respons afneemt (Nelson 1994). Het is ook mogelijk dat roken veranderingen in de microarchitectuur veroorzaakt met afname van botsterkte onafhankelijk van BMD tot gevolg (Kanis 2005c).

Conclusie

Niveau 1	Roken verhoogt het risico op heupfracturen en het is aangetoond dat roken het risico op fracturen in het algemeen verhoogt. <i>A1 Kanis 2005,</i> <i>A2 Pluijm 2009</i>
-----------------	---

Aanbeveling

In het kader van deze richtlijn wordt iedere patiënt met een verhoogd fractuurrisico aanbevolen het roken te stoppen.

Alcoholgebruik

Een lage BMD draagt bij aan het toegenomen fractuurrisico bij alcoholgebruik, maar ook na correctie voor BMD is het risico verhoogd. Van een intake van ≤ 2 eenheden is geen verhoogd risico aangetoond (Kanis 2005b) (zie tabel 2.2).

Alcoholgebruik ≥ 3 eenheden per dag gemiddeld is geassocieerd met een dosisafhankelijke toename van het fractuurrisico. Dit is aangetoond voor alle fracturen en voor osteoporotische fracturen en heupfracturen afzonderlijk. Een lage BMD draagt bij aan het toegenomen fractuurrisico bij alcoholgebruik, maar ook na correctie voor BMD is het risico verhoogd. Van een intake van ≤ 2 eenheden is geen verhoogd risico aangetoond, (Kanis 2005b) zie tabel 2.2. In een systematisch review zijn verschillende eindpunten beoordeeld (Berg 2008). Een intake van gemiddeld ≥ 3 eenheden per dag is geassocieerd met een hoger risico op heupfracturen (pooled RR 1.39 (95%CI 1.08-1.79)). Vergeleken met geheelonthouders lijken drinkers van gemiddeld een 0.5-1 eenheden per dag juist een iets lager risico te hebben op heupfracturen (pooled RR 0.8 (95%CI 0.71-0.91)). De oorzaak van een verhoogd risico op fracturen bij alcoholgebruikers lijkt niet geheel terug te voeren op een lagere BMD. Vermoedelijk spelen ook andere oorzaken een rol zoals een hoger risico op vallen. De literatuur geeft geen bevredigend antwoord op de precieze relatie tussen alcohol en osteoporose, hoewel deficiënte voeding en een direct negatief effect van alcohol op de osteoblast een rol speelt.

Conclusie

Niveau 2	Het is aangetoond dat het gebruik van ≥ 3 eenheden alcohol gemiddeld per dag het risico op fracturen verhoogt. <i>A2 Kanis 2005</i>
-----------------	---

Aanbeveling

Bij patiënten met osteoporose is het advies om alcoholinname te verminderen of te staken, met name bij gebruik van ≥ 3 eenheden alcohol gemiddeld per dag.

Glucocorticosteroidgebruik

Glucocorticosteroidgebruik is een belangrijke risicofactor voor osteoporose en het optreden van fracturen. Het is aangetoond dat behandeling met corticosteroiden van $\geq 7,5$ mg/dag (prednisonequivalent) het risico op fracturen verhoogt; dit effect is dosisafhankelijk en blijft verhoogd tijdens de hele duur van behandeling. Het fractuurrisico is ten dele onafhankelijk van BMD (Van Staa 2002, Van Staa 2003b, Van Staa 2003c, Van Staa 2005, Kanis 2004b). Zie tabel 2.2. Dit onderwerp wordt meer in detail besproken in hoofdstuk 7.

Conclusie

Niveau 1	Het is aangetoond dat behandeling met glucocorticoiden van $\geq 7,5$ mg/dag (prednisonequivalent) het risico op fracturen verhoogt; dit effect is dosisafhankelijk en blijft verhoogd tijdens de hele duur van behandeling. <i>A2 Van Staa 2002, Van Staa 2003b, Van Staa 2005, Kanis 2004b</i>
-----------------	---

Immobiliteit

In recent Nederlands onderzoek is immobiliteit gedefinieerd als het gebruik van een hulpmiddel bij lopen. In feite wordt daarbij meer een vermindering van de mobiliteit bedoeld dan dat het echt om immobiliteit gaat. In dit onderzoek, gebaseerd op het Nederlandse LASA- en ERGO-cohort, bleek dat deze risicofactor een RR op een heupfractuur gaf van 1.9 (1.4-2.6) en 1.7 (1.3-2.1) voor 'fragility' fracturen (Pluijm 2009). Daarnaast is in de CBO-richtlijn 2002 al beschreven dat immobiliteit, gedefinieerd als > 4 weken niet lopen in het laatste jaar of een lage loopscore, een risicofactor is voor heupfracturen (Pluijm 1999, Tromp 2000, Cummings 1995).

Conclusie

Niveau 1	Het is aangetoond dat verminderde mobiliteit (hulpmiddel bij lopen of > 4 weken niet lopen in het laatste jaar) een risicofactor is voor fracturen. <i>A2 Pluijm 1999, Tromp 2000, Pluijm 2009, Cummings 1995</i>
-----------------	--

Reumatoïde artritis en andere secundaire factoren voor osteoporose

Er wordt onderscheid gemaakt tussen reumatoïde artritis (RA) en andere secundaire factoren voor osteoporose. Reumatoïde artritis is een onafhankelijke risicofactor, zowel voor wervel- als niet-wervelfracturen. Hoewel dit ook zou kunnen gelden voor andere secundaire factoren voor osteoporose, is het wetenschappelijke bewijs hiervoor veelal niet sterk en frequent gerelateerd aan de BMD.

Van de volgende secundaire factoren wordt in de literatuur consistent een associatie met een verhoogd fractuurrisico vermeld:

- Onbehandeld hypogonadisme bij mannen en vrouwen: (Kanis 1999, Rigotti 1991, Tuppurainen 1995, Melton 2003b, Melton 2003a, Stanley 1991, Wuster 2001, Gillberg 1994, Vestergaard, 2002a)

-
- (bilaterale orchidectomie, ovariëctomie of hormonaal geïnduceerd);
 - anorexia nervosa;
 - in het kader van de behandeling voor borstkanker en prostaatcarcinoom (zie hoofdstuk 7)
 - hypopituïtarisme
 - Chronische ondervoeding, malabsorptie, coeliakie (Olmos, 2008; Mustalahti, 1999)
 - Inflammatoire darmziekten: Ziekte van Crohn en colitis ulcerosa (Vestergaard 2002b, Bernstein 2000, Loftus 2003). Het risico is voor een deel afhankelijk van gebruik van corticosteroïden, maar blijft bestaan na correctie van glucocorticoïd-blootstelling (Van Staa 2003a).
 - Andere chronische inflammatoire aandoeningen zoals spondylartropathie (Ziekte van Bechterew), SLE, sarcoidose
 - Orgaantransplantatie (Ramsey-Goldman 1999, Vautour 2004, Shane, 1999)
 - Type I Diabetes Mellitus (Nicodemus 2001, Schwartz 2001, Vestergaard 2005)
 - Schildklier-aandoeningen: onbehandelde hyperthyreoïdie of overgesubstitueerde hypothyreoïdie (Vestergaard 2000, Vestergaard 2002c, 2003, Bauer 2001, Nguyen 1997, Melton, 2000)
 - Gebruik van anti-epileptica (Tsiropoulos 2008, Vestergaard 2008, Vestergaard 2004)
 - Onbehandelde hyperparathyreoïdie (Khosla 2002)
 - Ziekte van Cushing (Vestergaard, 2002d).
 - Pernicieuze anemie, lage zonlichtexpositie, Diabetes Mellitus Type II geven eveneens een verhoogd risico (van minder dan twee) (Espallargues- 2001)

Casefinding

Samenvattend wordt de volgende lijst met risicofactoren voor het optreden van een fractuur benoemd. Ten opzichte van de CBO-richtlijn 2002 en de NHG-richtlijn 2005 zijn nieuwe gegevens beschikbaar, die het belang van de bestaande risicofactoren voor fracturen bevestigen en/of versterken (leeftijd, BMI, fractuur bij een ouder, immobiliteit en chronisch glucocorticoïdgebruik) en zijn twee items toegevoegd: reumatoïde artritis en aandoeningen of situaties geassocieerd met secundaire osteoporose. Het meewegen van deze laatste twee risicofactoren is met name van belang bij actieve ziekten en wanneer de behandelend arts nog geen aandacht heeft besteed aan het risico voor het skelet. Voor nadere toelichting van een aantal aandoeningen wordt verwezen naar hoofdstuk 7. De risicoscore per risicofactor wordt in onderstaande tabel aangegeven.

De werkgroep beveelt het gebruik van de tabel en daar eventueel uit voortvloeiende botmineraaldichtheidsmeting alleen aan in het kader van inventarisatie bij patiënten die geen recente fractuur hebben doorgemaakt. Het betreft hier patiënten die meestal geen klachten hebben, maar waarbij vragen bestaan over osteoporose en het risico op een fractuur, die tijdens het arts-patiëntcontact aan de orde komen, hetzij op initiatief van de patiënt, hetzij op initiatief van de arts.

Risicofactor	Risicoscore
Gewicht <60 kg en/of BMI < 20 kg/m ² [§]	1
Leeftijd > 60 jaar	1
Leeftijd > 70 jaar (dan risicoscore > 60 jaar niet extra meetellen)	2
Eerdere fractuur na het 50 ^{ste} levensjaar [#]	1
Heupfractuur bij een ouder	1
Verminderde mobiliteit ^{**}	1
Reumatoïde artritis	1
Meer dan 1 keer vallen in het laatste jaar [@]	1
Aandoening of situatie geassocieerd met secundaire osteoporose [*]	1
Gebruik van glucocorticoiden (>3 maanden; ≥7,5 mg/dag) [~]	4

Tabel 2.3: Fractuurrisicoscore; bij een totaal van 4 punten of meer wordt een DXA geadviseerd

§ Bij een lengte < 1.73 meter is de BMI te prefereren boven het absolute gewicht van 60 kg (bij een lengte > 1.73 meter heeft iedereen met een gewicht < 60 kg een BMI < 20 kg/m²)

Bij recente fractuur (korter dan 1 jaar geleden) zie subvraag 1 CBO-richtlijn

** Gedefinieerd als hulpmiddel bij lopen of > 4 weken niet lopen in het laatste jaar

@ Bij regelmatig vallen (> 1 keer in het laatste jaar): zie hoofdstuk 3 voor nadere toelichting

* Aandoening of situatie geassocieerd met secundaire osteoporose:

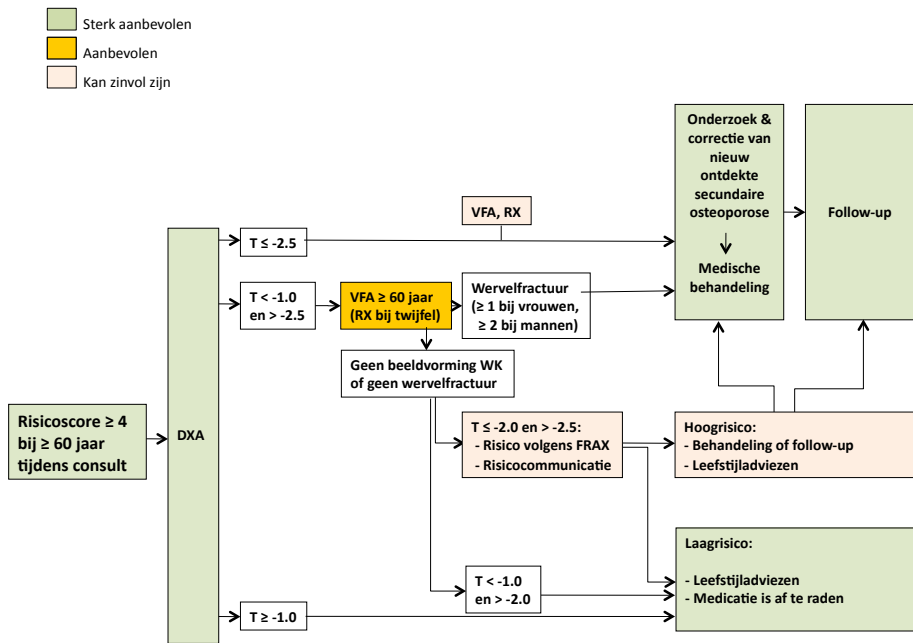
Onbehandeld hypogonadisme bij mannen en vrouwen:

- bilaterale orchidectomie en ovariëctomie
- anorexia nervosa
- in het kader van behandeling van borstkanker en prostaatacarcinoom
- hypopituitarisme

- Inflammatoire darmziekten: Ziekte van Crohn en colitis ulcerosa
- Chronische malnutritie, malabsorptie, coeliakie
- Andere chronische inflammatoire aandoeningen zoals spondylartropathie (Ziekte van Bechterew), SLE, sarcoïdose
- Orgaantransplantatie
- Type 1 Diabetes Mellitus
- Schilddieraandoeningen: onbehandelde hyperthyreoïdie of overgesubstitueerde hypothyreoïdie
- Gebruik van anti-epileptica
- Onbehandelde hyperparathyreoïdie
- COPD
- M. Cushing
- Pernicieuze anemie, lage zonlichtexpositie, diabetes mellitus type 2
- Gebruik van glucocorticoiden

~ Het onderwerp glucocorticosteroidgebruik wordt in detail beschreven in hoofdstuk 7

Daarentegen wordt het systematisch opsporen van mogelijke hoogrisicodragers door middel van casefinding of screening niet aanbevolen omdat de beschikbare diagnostische instrumenten daarvoor voorsnog te onbetrouwbaar zijn, waardoor met name overbehandeling een probleem is. Bij het hier gepresenteerde pre-screeningsinstrument (de fractuurrisicoscoretabel) schat de werkgroep in dit probleem zoveel mogelijk te kunnen beheersen. Dit instrument is overigens (nog) niet in prospectief onderzoek gevalideerd.



Figuur 2.2: Stroomdiagram van diagnostiek, behandeling en follow-up bij patiënten >60 jaar zonder een recente fractuur met een risicoscore ≥ 4

In figuur 2.2 is in een stroomdiagram de diagnostiek, behandeling en follow-up bij patiënten die ouder zijn dan 60 jaar zonder een recente fractuur maar met een risicoscore groter dan 4 weergegeven.

Overige overwegingen

Bij de casefinding-strategie is leeftijd als uitgangspunt cruciaal en de methode moet in de dagelijkse praktijk makkelijk toepasbaar zijn. Derhalve wordt gekozen voor een strategie, waarbij de leeftijd gecombineerd wordt met risicofactoren volgens een puntensysteem en niet voor het berekenen van de FRAX-risicoscore (zie hoofdstuk FRAX), hoewel de risicofactoren - gebruikt voor casefinding- vrijwel overeenkomen met die in het FRAX- model. Het gaat om de risicofactoren: laag lichaamsgewicht, gebruik van glucocorticoiden, eerdere fractuur na het 50^{ste} levensjaar, heupfractuur bij een ouder, ernstige immobiliteit. Aangezien het absolute fractuurrisico bij patiënten zonder recente fractuur in de leeftijdscategorie tot 60 jaar veelal laag is, wordt een de leeftijdsgrens > 60 jaar gehanteerd. Vanwege de hoge prevalentie van alcoholgebruik (≥ 3 eenheden per dag) en roken, worden deze factoren bij het opmaken van het risicoprofiel in eerste instantie niet meegewogen, voornamelijk omdat het meewegen van deze risicofactoren zou leiden tot een nader diagnostisch onderzoek (DXA) en eventuele behandeling van osteoporose bij een grote groep patiënten terwijl aanpassen van het rookgedrag en alcoholgebruik toch de eerste optie zou moeten zijn. Patiënten met reumatoïde artritis en/of

aandoeningen geassocieerd met secundaire osteoporose zullen voornamelijk behandeld worden in de tweede lijn. Desalniettemin is het ook in de eerste lijn van belang bij inventarisatie van het risicoprofiel aandacht te besteden aan de aanwezigheid van deze factoren. Met de leeftijd als uitgangspunt, is het gewenst om in aanwezigheid van andere klinische risicofactoren voor het optreden van een fractuur, bij een totaalscore van ≥ 4 punten een BMD-meting van de lumbale wervelkolom en heup met behulp van DXA-apparatuur te laten verrichten. De uitkomst van de meting uitgedrukt in T-scores wordt gebruikt voor het verdere beleid, waarbij de laagste T-score van de lumbale wervelkolom of de heuphals of de totale heup als uitgangspunt wordt gehanteerd. Het gebruik van DXA-apparatuur voor het meten van andere (perifere) skeletdelen of andere technieken zoals echoapparatuur (van de calcaneus of andere skeletdelen) wordt niet aangeraden en de uitkomsten van deze metingen zijn niet van toepassing voor de conclusies en aanbevelingen in deze richtlijn.

Aanbeveling

Het wordt aanbevolen om een botdichtheidsmeting van de lumbale wervelkolom en de heup met behulp van DXA-apparatuur te overwegen bij mannen en vrouwen boven de 60 jaar bij een risicoscore ≥ 4 punten.

2.2. Toelichting FRAX-tool (WHO 'Fracture Risk Assessment Tool')

In februari 2008 is de FRAX-tool (Fracture Risk Assessment Tool) als instrument voor het bepalen van het absolute tienjaarsfractuurrisico gelanceerd.

Dit instrument is ontwikkeld en gevalideerd onder supervisie van prof. J. Kanis met ondersteuning van organisaties zoals the American Society for Bone and Mineral Research, the National Osteoporosis Foundation, International Society for Clinical Densitometry en the International Osteoporosis Foundation. FRAX is momenteel online beschikbaar via <http://www.shef.ac.uk/FRAX>.

Op basis van tien risicofactoren, zonder en met de uitkomst van een BMD-meting, wordt met het FRAX-model een tienjaarsfractuurrisico berekend. Bij de berekening van het risico kan een keuze gemaakt worden uit een aantal landen waarvan gegevens in het model beschikbaar zijn. Op dit moment geeft het model resultaten voor Oostenrijk, China, Frankrijk, België, Duitsland, Italië, Japan, Spanje, Zweden, Turkije, Verenigd Koninkrijk (UK) en de Verenigde Staten. Sinds kort is ook Nederland als keuze beschikbaar.

Het Nederlandse FRAX-model is gekalibreerd met behulp van leeftijd- en geslacht specifieke heupfractuurincidenties die afkomstig zijn uit de Landelijke Medische Registratie (LMR) uit 2004 en 2005. Incidenties zijn hier gedefinieerd als het optreden van een eerste heupfractuur als de patiënt in de vijf jaar voorafgaand geen heupfractuur heeft gehad. Mortaliteitsgegevens zijn afkomstig uit het jaar 2005. Er is gekozen voor gegevens uit deze jaren, omdat vanaf 2004 de landelijke dekking van de LMR is afgenomen. Voor de berekening van het risico op 'osteoporotische' fracturen, is in FRAX gebruik gemaakt van de Zweedse gegevens (de Vries 2010).

Risicofactoren opgenomen in het FRAX-model
Leeftijd
Geslacht
Lichaamsgewicht en lengte, BMI wordt berekend
Vader of moeder met een heupfractuur
Fractuur in voorgeschiedenis (inclusief radiologische wervelfractuur)
Gebruik van glucocorticoïden (huidig of eerder gebruik van 5 mg prednisonequivalent per dag gedurende drie maanden of langer)
Reumatoïde artritis (bewezen diagnose)
Roken (actueel roken, niet: roken in verleden)
Secundaire osteoporose (specifiek genoemd: Diabetes Mellitus Type I, osteogenesis imperfecta bij volwassenen, onbehandeld langer bestaande hyperthyreoïdie, hypogonadisme of premature menopauze, chronische malnutritie of malabsorptie en chronische leverziekte)
BMD van de heuphals (in T-score of g/cm ²) - bij mannen geen T-score maar g/cm ² invullen-*

Tabel 2.5: Risicofactoren opgenomen in het FRAX-model (Kanis 2007)

* Eerst aangeven van welke leverancier de DXA-apparatuur gebruikt wordt. Omdat FRAX bij mannen uitgaat van de vrouwelijke referentiedatabase en niet altijd bekend is of de gebruikte DXA-apparatuur gebruik maakt van de mannelijke of vrouwelijke referentiedatabase, wordt aanbevolen zowel bij mannen als bij vrouwen de absolute waarde in g/cm² in te vullen. Het FRAX-model berekent dan automatisch de T-score op basis van de vrouwelijke referentiedatabase en de leverancier.

De uitkomst van het FRAX-model is de tienjaarswaarschijnlijkheid voor het optreden van een heupfractuur en de tienjaarswaarschijnlijkheid voor het optreden van een van de vier belangrijke osteoporotische fracturen (de zogenaamde “4-fracturen”: heup, proximale humerus, pols en klinische wervelfractuur).

De risicofactoren, die momenteel in FRAX ingevoerd kunnen worden, staan weergegeven in tabel 2.5. Tabel 2.6 toont de toename in fractuurrisico, geassocieerd met de verschillende factoren.

In het FRAX-model kan ervoor gekozen worden de BMD-uitslag van de heuphals in te voeren, maar ook zonder BMD kan een berekening worden verkregen van het tienjaarsfractuurrisico in dit model. In februari 2009 is een aanpassing aangebracht waarbij de BMD, zowel in T-score kan worden ingevoerd als in gram per vierkante centimeter. Deze laatste parameter kan per fabrikant van DXA-apparatuur ingevoerd worden, zodat in het rekenmodel rekening gehouden wordt met de verschillen tussen de diverse apparaten van verschillende leveranciers.

Bij gebruik van FRAX dient men zich te realiseren dat het model in ontwikkeling is en de inhoud en sommige referentiedatabases regelmatig geüpdate worden op basis van nieuwe (referentie)data (Donaldson 2009, Hamdy 2009, Johansson 2009, Leslie 2009, Lippuner 2009a, 2009b, Sandhu 2009, Ettinger Kanis).

Risicofactor	Relatief tienjaarsrisico voor kans op een fractuur	
	Heupfractuur	4-fracturen
T-score -1.0 lager (-2.8)	3.2	1.5
Eerdere fractuur	1.8*	1.6*
Ouder met heupfractuur	1.1	2.0*
Roken	1.6*	1.1
Glucocorticosteroïdgebruik	1.9*	1.7
Reumatoïde artritis	1.5	1.3
Alcoholgebruik $\geq 3E$ /dag	1.6*	1.3*
BMI = 20 g/m ²	1.0	0.9
Leeftijd 72 (tien jaar ouder, BMD idem)	1.9	1.3
Leeftijd 72, botverlies 0.5% per jaar (T-score = -2.3)	3.0	1.5

Tabel 2.6: Relatief tienjaarsrisico op een heupfractuur en een van de "4-fracturen" voor een 62-jarige vrouw met een BMI van 25 kg/m² en een heuphals T-score van -1.8 geassocieerd met de verschillende risicofactoren ten opzichte van geen risicofactoren (Watts 2009)

* Het effect op fractuurrisico is leeftijdsafhankelijk en neemt af met hogere leeftijd

~ Het effect op fractuurrisico is leeftijdsafhankelijk en neemt toe met hogere leeftijd

Momenteel zijn de volgende aandachtspunten bij gebruik van FRAX van belang:

- In het FRAX-model is de mortaliteit verwerkt in de module die het fractuurrisico berekent, waardoor het tienjaarsfractuurrisico omlaag gaat bij toename van mortaliteit.
- Voor de meeste landen is de heupfractuurrisicoberekening in FRAX gebaseerd op gegevens, afkomstig uit het land zelf. Voor met name wervelfracturen en in mindere mate humerus- en polsfracturen is dat niet het geval. Dit betekent dat voor de meeste landen het 4-fractuurrisico gebaseerd is op de gegevens afkomstig uit Malmö, Zweden (Kanis 2000).
- Een aantal belangrijke risicofactoren is niet verwerkt in het FRAX-model zoals vitamine D-deficiëntie; voorgeschiedenis van valincidenten, lichamelijke (in)activiteit, botmarkers, eerdere behandeling van osteoporose, medicatie zoals anti-epileptica, aromataseremmers en androgeen deprivatietherapie.
- Het model corrigeert niet voor de aanwezigheid van multipele fracturen, dosis en duur van glucocorticoïdexpositie, alcohol- en nicotinegebruik.
- FRAX geeft alleen de mogelijkheid om heuphals BMD in te voeren, terwijl met name een lage BMD in de lumbale wervelkolom geassocieerd is met een verhoogd risico op wervelfracturen. Het is niet mogelijk om in het model meerdere secundaire risicofactoren in te voeren, terwijl uit onderzoek bij vrouwen blijkt dat bij 40-65% een of meer secundaire factoren aanwezig is (Tannenbaum 2002, Haden 1999).
- Bij de FRAX-calculator verandert het fractuurrisico niet wanneer secundaire osteoporose wordt aangevinkt, terwijl een BMD-waarde wordt ingevuld. Dit wordt verklaard doordat BMD het risico van secundaire osteoporose overstemt.
- De combinatie van een prevalentie radiologische wervelfractuur, heuphals BMD

en leeftijd geeft de beste voorspellende waarde voor het optreden van een radiologische wervelfractuur. Wanneer heuphals-BMD en leeftijd bekend zijn, geeft het invoeren van acht additionele risicofactoren in FRAX geen betere voorspelling van radiologische wervelfracturen (Donaldson 2009).

- Het lijkt logisch met betrouwbaarheidsintervallen te werken wanneer fractuurrisico wordt berekend op basis van risicofactoren; dit is echter niet in het model geïmplementeerd. Vanwege het feit dat het FRAX-model bij toepassing voor mannen uitgaat van T-scores, die berekend zijn op basis van de referentiedatabase voor vrouwen, wordt bij berekening van het fractuurrisico voor mannen geadviseerd de absolute waarde van de BMD van de heuphalsmeting in te vullen in g/cm².
- En, last but not least, het zou wenselijk zijn wanneer de FRAX gevalideerd zou kunnen worden in een prospectieve studie in Nederland.

Plaatsbepaling FRAX

De werkgroep ziet het als een groot voordeel dat het met behulp van het FRAX-algoritme mogelijk is een inschatting te maken van het tienjaarsfractuurrisico van de individuele patiënt. Dit percentage kan vooral voor de patiënt, maar ook voor de arts van groot belang zijn in de besluitvorming over de start van eventuele antiosteoporosebehandeling. Er kan worden verondersteld dat sommige patiënten door de FRAX-uitkomst extra gemotiveerd worden tot therapietrouw (bij een hoogfractuurrisico), maar ook dat sommige patiënten, in overleg met hun behandelend arts, zullen besluiten niet te starten met antiosteoporosetherapie (bij een laagfractuurrisico). In die zin kan de FRAX een belangrijk hulpmiddel zijn in de risicocommunicatie tussen arts en patiënt en een belangrijk onderdeel van de ‘shared decision making’ omtrent al of niet starten met therapie.

Overige overwegingen

Er zijn een tweetal redenen, naar het oordeel van de werkgroep, waarom de FRAX-score niet bij elke patiënt met osteoporose of een verhoogd fractuurrisico hoeft te worden berekend:

- de bovengenoemde beperkingen;
- het feit dat er geen prospectieve studies zijn waarin patiënten werden geïncludeerd op basis van de FRAX-score en waarin fractuurreductie kon worden aangetoond.

Op grond van de huidige stand van zaken ten aanzien van FRAX zou een fractuurrisicoberekening met name meerwaarde kunnen bieden in situaties waar op dit moment in de klinische praktijk twijfel bestaat.

- Het gaat dan met name om de groep patiënten met één of meer risicofactoren en een T-score tussen -1.0 en -2,5 SD.
- In geval van een incidente of prevalentie fractuur (hoofdstuk 1), of bij aanwezigheid van klinische risicofactoren en een T-score in totale heup, heuphals of lumbale wervelkolom <-2,5 SD, is medicamenteuze therapie aangewezen zonder dat FRAX een toegevoegde waarde geeft aan deze therapeutische indicatie.

-
- Bij een T-score > -1 is medicamenteuze behandeling niet bewezen effectief en is het niet zinvol het fractuurrisico met FRAX te berekenen.

Aanbevelingen

De FRAX-score wordt niet standaard aanbevolen bij patiënten die, op grond van een wervelfractuur en/of T-score ≤ -2.5 , al voor behandeling in aanmerking komen en bij patiënten die, op grond van een T-score ≥ -1 zonder een wervelfractuur, niet behandeld hoeven te worden.

In geval van osteopenie en afwezigheid van één of meerdere wervelinzakkingen of het ontbreken van 'vertebral fracture assessment' (VFA) of beeldvorming van de wervelkolom, kan de FRAX-score eventueel berekend worden en de uitkomst daarvan gebruikt worden voor risicocommunicatie met de patiënt.

2.3. Wervelfracturen en VFA ('vertebral fracture assessment')

In tegenstelling tot perifere fracturen is het vaak moeilijk een wervelfractuur vast te stellen. Wervelfracturen kunnen optreden zonder trauma, tijdens dagelijkse activiteiten, zoals traplopen, vooroverbuigen of het dragen van een zware boodschappentas (Lems 2007).

De klassieke symptomen van een wervelfractuur zijn bewegingsbeperking, hyperkyfose, afname van lichaamslengte, korte ribcrista-iliaca-afstand en rugpijn, die meestal (Rea 2000a) afneemt of afwezig is bij rust. Bij een natuurlijk beloop van de wervelfractuur verdwijnt de pijn meestal na 4-8 weken.

Het klinisch belang van een wervelfractuur is tweërlei: het is een belangrijke predictor van een toekomstige fractuur, zowel wervel als heup en gaat gepaard met klachten (Nevitt 2005, McClung 2001).

Er zijn verschillende methoden om wervelfracturen op te sporen, zoals röntgenfoto's van de wervelkolom, CT-scan, MRI-scan, botsintigrafie en vertebral fracture assessment (VFA). Röntgenfoto's van de wervelkolom worden met name gemaakt bij een nadere analyse van lage rugklachten. De beschikbaarheid en resolutie van deze techniek is goed, de stralingsbelasting is echter vrij hoog: 600 μ Sv (micro-Sieverts) voor een laterale opname van de lumbale wervelkolom.

De VFA-techniek is sinds enkele jaren beschikbaar op de moderne zogenaamde FAN-beam DXA-apparatuur van verschillende fabrikanten als optioneel softwarepakket. De stralenbelasting van een VFA-meting is 3 μ Sv (Lewiecki 2006). De VFA-computerprogramma's maken bewerking van de beelden mogelijk, waardoor contrast, vergroting etc. instelbaar is zodat de afbeelding van de wervelkolom zo optimaal mogelijk geschiedt.

Vervolgens kan zowel handmatig als via een automatisch programma een markering van de wervels aangebracht worden aan de voor-, midden- en achterzijde van de eindplaten van iedere individuele wervel. Door op deze drie markeringspunten de afstand tussen de boven- en onderzijde van iedere wervel te meten, kan de mate van inzakking

vastgesteld worden. Abnormale wervels worden ingedeeld als wigvormige, biconcave of crush deformiteiten. Iedere deformiteit wordt verder ingedeeld als mild (graad 1: 20 tot 25%), matig (graad 2: 25 tot 40%) of ernstig (graad 3: >40%), gebaseerd op het percentage inzakking van de eindplaten aan de voorzijde (wigvormig), middenzijde (biconcaaf) of achterzijde (crush) (Wu 2000, Blunt 1998, Genant 1993, Fuerst 2009, Smith-Bindman 1991b, Smith-Bindman 1991a).

Met de VFA-techniek kunnen de wervels tussen niveau Th4 en L4 adequaat geanalyseerd worden, met een sensitiviteit van 64% voor niveau T4-T7; 84% voor niveau T8-T12 en 78% voor L1-4 (Rea 2000b). Wervelinzakkingen op de niveaus Th1 tot 4 en L5 kunnen beter met conventionele röntgentechnieken opgespoord worden (Wu 2000, Rea 2000b). Hierbij dient te worden opgemerkt dat de niveaus Th1-3 vaak ook moeilijk op conventionele röntgenfoto's te beoordelen kunnen zijn. Op indicatie kan een CT- of een MRI-scan in die gevallen meer duidelijkheid scheppen, maar in de praktijk komt dit weinig voor. Het grootste deel van de wervelinzakkingen is namelijk gelokaliseerd in de mid- en laagthoracale regio. Ondanks het feit dat de kwaliteit van de VFA-beelden minder goed is dan die van röntgenfoto's, is VFA goed bruikbaar om matige tot ernstige wervelinzakkingen op te sporen. In vergelijking met de conventionele röntgenfoto's wordt in de literatuur een sensitiviteit van 63-93% en specificiteit van 93-99% gerapporteerd voor wervelfracturen graad 2 en 3 (Rea 2000b, Schousboe 2006a, Ferrar 2008). De sensitiviteit van het opsporen van lichte inzakkingen is lager: 52-68%, de specificiteit 89-94% (Schousboe 2006a, Rea 2000b). In bijna alle studies werd echter de sensitiviteit en specificiteit op wervelniveau gerapporteerd. Dat betekent dat iedere geanalyseerde wervel van een patiënt als een aparte test geldt. Belangrijker is echter de analyse per patiënt, want het aantonen van ≥ 1 wervelfractuur heeft al consequenties voor het verdere beleid. Of de rest van de geanalyseerde wervels dan ook juist is geanalyseerd met VFA doet er dan niet zoveel meer toe. Daarom is eigenlijk alleen de studie van Schousboe bruikbaar. Deze studie rapporteerde een sensitiviteit van 88% en een specificiteit van 93% bij een prevalentie van \geq graad-2-wervelfractuur (Schousboe 2006a). Dit geeft een positief voorspellende waarde (PPV) van 52% en een negatief voorspellende waarde (NPV) van 99%. De prevalentie in deze studie was echter laag (8%). Bij een groep patiënten, die geacht wordt een VFA te ondergaan, is echter een hogere prevalentie te verwachten van circa 20% (zie paragraaf: indicatie voor VFA). Deze prevalentie geeft een PPV van 76% en een NPV van 97%. Zie bijlage 4 tabel 2.7 voor de details van de onderzoeken.

Adviezen ten aanzien van de mate van wervelinzakking bij röntgenonderzoek en VFA

Hoewel in de meeste trials de drempelwaarde om te spreken van een fractuur bij 20% ligt (Genant-score), adviseert de werkgroep om bij een röntgenfoto minimaal 25% hoogteverlies van het wervellichaam aan te houden om te kunnen spreken van een wervelfractuur (Schwartz 2005b). De reden hiervan is dat het vastleggen van wervelfracturen moeilijk is, dat er grote variatie is, de opnamen technisch soms moeilijk beoordeelbaar zijn (vooral in geval van osteoporose) en de midthoracale wervels normaliter al neiging tot wigvorming vertonen. Zekerheidshalve is daarom voor een grenswaarde van 25%

gekozen als afkappunt voor het vaststellen van een wervelfractuur op de conventionele laterale röntgenfoto.

Zoals in hoofdstuk 1 genoemd, wordt met de toename van het aantal en de ernst van de wervelinzakkingen het risico op een nieuwe fractuur toenemend groter. Echter, de voorspellende waarde van de VFA ligt lager dan die van de conventionele röntgenfoto. Derhalve adviseert de werkgroep het volgende met betrekking tot het gebruik van de VFA-methode:

- indien met VFA een wervelinzakking van minder dan 25% wordt vastgesteld (dit is het geval bij de meerderheid van patiënten met wervelinzakkingen) is vanwege de hoge negatief voorspellende waarde, vrijwel zeker geen sprake van een wervelinzakking van meer dan 25% op de conventionele laterale röntgenfoto: de röntgenfoto kan in dit geval achterwege blijven;
- indien op basis van de VFA-methode sprake is van een graad-2-wervelinzakking (hoogteverlies tussen 25 en 40%) dient vanwege de relatief beperkte positief voorspellende waarde aanvullend een röntgenfoto verricht te worden ter bevestiging van een wervelfractuur;
- indien met VFA een wervelinzakking van meer dan 40% wordt vastgesteld, zal vrijwel zeker ook een inzakking aanwezig zijn op de laterale röntgenfoto van de wervelkolom: de röntgenfoto kan in dit geval achterwege blijven.

Indicatie voor VFA

De klinische toepassing van de VFA-techniek wordt met name gezien als een waardevolle toevoeging aan de uitslag van de BMD-meting wanneer het consequenties heeft voor het medische beleid. Wanneer op basis van een T-score ≤ -2.5 al een indicatie bestaat voor een medicamenteuze interventie heeft de VFA-techniek geen directe consequentie, hoewel kennis over het bestaan van het aantal en ernst van (prevalente) wervelfracturen vanzelfsprekend zinvol is en een verdere toename van het fractuurrisico impliceert. Beeldvorming van de wervels bij de start van behandeling is ook nuttig als documentatie om tijdens opvolging het optreden van nieuwe wervelfracturen vast te stellen, die een indicatie kunnen zijn om de behandeling aan te passen, bijvoorbeeld om bij een derde nieuwe wervelfractuur over te schakelen op teriparatide of PTH.

Belangrijker is dat men vaststelt of patiënten met risicofactoren voor een fractuur met een BMD in het osteopenische gebied een wervelfractuur hebben. De meeste fracturen treden immers op bij patiënten met osteopenie (Siris 2004).

In een recent Nederlands cross-sectioneel onderzoek werd bij 21% van de postmenopauzale vrouwen met klinische risicofactoren een T-score > -2.5 één of meerdere wervelinzakkingen (met 20% hoogteverlies) gevonden met behulp van röntgenfoto's (Netelenbos 2009). Greenspan et al. rapporteerden wervelfracturen bij 18,3% van de 482 postmenopauzale vrouwen met risicofactoren, zonder BMD in de range van osteoporose (Greenspan 2001).

In een recent onderzoek in Groningen werd bij 25% van de 958 patiënten met een perifere fractuur een wervelfractuur gevonden met VFA; 67% daarvan was tevoren niet bekend. Bij een op de vijf patiënten werd in dit onderzoek een wervelfractuur gevonden waardoor het behandeladvies veranderde ten opzichte van het beleid op basis van de BMD-uitslag alleen (Koolhaas 2008). Zulke resultaten werden ook gerapporteerd in Glasgow bij fractuurpatiënten (Gallacher 2007).

In een recent prospectief driejarig onderzoek bij ruim 5000 vrouwen ≥ 75 jaar was het toename van het RR op het optreden van osteoporotische fracturen 50% en 97% bij respectievelijk meerdere wervelfracturen na correctie voor leeftijd, gewicht en heuphals BMD. Voor heupfracturen was dit 41 respectievelijk 86% (McCloskey 2008).

Samenvattend wordt de toepassing van een VFA vooral geadviseerd wanneer sprake is van osteopenie en een verhoogd fractuurrisico (op basis van klinische risicofactoren) zonder dat sprake is van BMD-osteoporose (Schousboe 2006b, Middleton 2009, Schousboe 2008). Het vinden van één of meerdere wervelfracturen heeft met name in deze context therapeutische consequenties. Overigens is er soms ook bij patiënten met osteopenie een recente röntgenfoto beschikbaar van de thoracolumbale wervelkolom of van de thorax: indien hierop bij vrouwen tenminste een of bij mannen tenminste twee prevalentie wervelfracturen kunnen worden vastgesteld, is er ook een behandelingsindicatie voor osteoporose.

Het grote voordeel van de VFA is dat dit onderzoek direct in aansluiting op de DXA kan plaatsvinden, op hetzelfde apparaat (met aangepaste software). Het is de verwachting dat het aantal ziekenhuizen, dat over deze software beschikt, geleidelijk zal uitbreiden omdat VFA slechts een geringe röntgenbelasting geeft, de gegevens snel beschikbaar zijn (geen extra bezoek aan de röntgenafdeling) en nieuwe wetenschappelijke data gevonden worden waaruit het belang van wervelfracturen blijkt. Omdat het VFA-onderzoek in aansluiting op de DXA-meting met dezelfde apparatuur kan plaatsvinden, ligt het voor de hand om beide items tegelijkertijd te meten, hoewel de meerwaarde van een VFA-onderzoek in geval van osteopenie groter kan zijn dan in geval van osteoporose. Echter, het alleen verrichten van een VFA-onderzoek bij een deel van de patiënten op grond van de T-score te beoordelen door de behandelaar, impliceert een extra bezoek van de patiënt voor een aanvullend VFA-onderzoek en eventueel een extra bezoek aan de behandelend arts.

Conclusies

Niveau 1	Met de VFA-techniek kan adequate diagnostiek verricht worden naar de aanwezigheid van wervelfracturen graad 2 en 3 ($\geq 25\%$ inzakking) in de lumbale wervelkolom en in de thoracale wervelkolom op niveau T4-T12. <i>A2 Ferrar 2008, Rea 2000, Schousboe 2006</i>
Niveau 2	Diagnostiek van \geq graad-2-wervelfracturen lijkt met de VFA-techniek bij analyseerbare wervels gedaan te kunnen worden met een sensitiviteit van 88% en een specificiteit van 93%. Bij een prevalentie van 20% zou de positief voorspellende waarde 76% en de negatief voorspellende waarde 97% bedragen. <i>A2 Schousboe 2006</i>
Niveau 2	Ongeveer 20% van de personen ouder dan 60 jaar met een hoog fractuurrisico (gedefinieerd als een eerdere fractuur na het 50 ^{ste} en/of ≥ 2 klinische risicofactoren) heeft één of meerdere wervelfracturen ($>20\%$ hoogteverlies) zonder dat sprake is van osteoporose (T-score $> -2,5$). <i>B Netelenbos, Koolhaas 2008</i>

Aanbevelingen

Radiologen worden geadviseerd de mate van wervelinzakking te rapporteren volgens de methode van Genant.

Het is aan te bevelen om bij patiënten, ouder dan 60 jaar met een verhoogd fractuurrisico (risicoscore ≥ 4 punten), aanvullend onderzoek te doen naar de aanwezigheid van een wervelfractuur (gedefinieerd als hoogteverlies van 25% of meer) door middel van een VFA-methode bij osteopenie, mits de VFA-techniek beschikbaar is en ervaring is opgedaan met de toepassing van deze methode.

Indien de techniek en/of ervaring ontbreekt, kan een laterale röntgenfoto van de thoracolumbale wervelkolom worden overwogen.

Indien op basis van de VFA-methode sprake is van een graad-2-wervelinzakking (hoogteverlies tussen 25 en 40%) dient vanwege de relatief beperkte positief voorspellende waarde aanvullend een röntgenfoto verricht te worden ter bevestiging van een wervelfractuur.

Indien sprake is van een graad-3-wervelinzakking (hoogteverlies $> 40\%$) is aanvullend onderzoek niet nodig.

Indien nog geen VFA-methode beschikbaar is, wordt in deze bovengenoemde patiëntencategorie een laterale röntgenfoto van de thoracolumbale wervelkolom geadviseerd.

Literatuur

- Bauer, DC, Ettinger, B, Nevitt, MC, Stone, KL. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Intern Med* 2001; 134(7): 561-568.
- Berg KM, Kunins HV, Jackson JL et al. Association between alcohol consumption and both osteoporotic fracture and bone density. *Am J Med* 2008; 121: 406-418.
- Bernstein, CN, Blanchard, JF, Leslie, W, Wajda, A, Yu, BN. The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease. A population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2000; 133(10): 795-799.
- Blunt, BA, Jones, D, Svensen, RK, Hans, DB, Feinblatt, JD, Genant, HK. Good clinical practice and audits for dual X-ray absorptiometry and X-ray imaging laboratories and quality assurance centers involved in clinical drug trials, private practice, and research. *J Clin Densitom* 1998; 1(4): 323-337.
- Chapurlat, RD, Duboeuf, F, Marion-Audibert, HO, Kalpakcioglu, B, Mitlak, BH, Delmas, PD. Effectiveness of instant vertebral assessment to detect prevalent vertebral fracture. *Osteoporos Int* 2006; 17(8): 1189-1195.
- Cummings, SR, Nevitt, MC, Browner, WS, Stone, K, Fox, KM, Ensrud, KE et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995; 332(12): 767-773.
- De Laet, C, Kanis, JA, Oden, A, Johanson, H, Johnell, O, Delmas, P et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005; 16(11): 1330-1338.
- De Vries F. Persoonlijke communicatie. Universiteit Utrecht, 2010.

-
- Donaldson, MG, Palermo, L, Schousboe, JT, Ensrud, KE, Hochberg, MC, Cummings, SR. FRAX and risk of vertebral fractures: the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res* 2009; 24(11): 1793-1799.
 - Espallargues, M, Sampietro-Colom, L, Estrada, MD, Sola, M, del Rio, L, Setoain, J et al. Identifying bone-mass-related risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements: a systematic review of the literature. *Osteoporos Int* 2001; 12(10): 811-822.
 - Ettinger, B, Black, DM, Dawson-Hughes, B, Pressman, AR, Melton, LJ, 3rd. Updated fracture incidence rates for the US version of FRAX. *Osteoporos Int* 21(1): 25-33.
 - Ferrar, L, Jiang, G, Clowes, JA, Peel, NF, Eastell, R. Comparison of densitometric and radiographic vertebral fracture assessment using the algorithm-based qualitative (ABQ) method in postmenopausal women at low and high risk of fracture. *J Bone Miner Res* 2008; 23(1): 103-111.
 - Fuerst, T, Wu, C, Genant, HK, von, IG, Chen, Y, Johnston, C et al. Evaluation of vertebral fracture assessment by dual X-ray absorptiometry in a multicenter setting. *Osteoporos Int* 2009; 20(7): 1199-1205.
 - Gallacher, SJ, Gallagher, AP, McQuillian, C, Mitchell, PJ, Dixon, T. The prevalence of vertebral fracture amongst patients presenting with non-vertebral fractures. *Osteoporos Int* 2007; 18(2): 185-192.
 - Genant, HK, Wu, CY, van, KC, Nevitt, MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993; 8(9): 1137-1148.
 - Gillberg, C, Rastam, M, Gillberg, IC. Anorexia nervosa: physical health and neurodevelopment at 16 and 21 years. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36(7): 567-575.
 - Greenspan, SL, von Stetten, E, Emond, SK, Jones, L, Parker, RA. Instant vertebral assessment: a noninvasive dual X-ray absorptiometry technique to avoid misclassification and clinical mismanagement of osteoporosis. *J Clin Densitom* 2001; 4(4): 373-380.
 - Haden, ST, Fuleihan, GE, Angell, JE, Cotran, NM, LeBoff, MS. Calcidiol and PTH levels in women attending an osteoporosis program. *Calcif Tissue Int* 1999; 64(4): 275-279.
 - Hamdy, RC, Kiebzak, GM. Variance in 10-year fracture risk calculated with and without T-scores in select subgroups of normal and osteoporotic patients. *J Clin Densitom* 2009; 12(2): 158-161.
 - Johansson, H, Kanis, JA, Oden, A, Johnell, O, McCloskey, E. BMD, clinical risk factors and their combination for hip fracture prevention. *Osteoporos Int* 2009; 20(10): 1675-1682.
 - Johnell, O, Kanis, JA, Oden, A, Johansson, H, De Laet, C, Delmas, P et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res* 2005; 20(7): 1185-1194.
 - Kanis, JA, Borgstrom, F, De Laet, C, Johansson, H, Johnell, O, Jonsson, B et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* 2005a; 16(6): 581-589.
 - Kanis, JA, Johansson, H, Johnell, O, Oden, A, De Laet, C, Eisman, JA et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int* 2005b; 16(7): 737-742.
 - Kanis, JA, Johansson, H, Oden, A, Dawson-Hughes, B, Melton, LJ, 3rd, McCloskey, EV. The effects of a FRAX revision for the USA. *Osteoporos Int* 21(1): 35-40.
 - Kanis, JA, Johansson, H, Oden, A, Johnell, O, De Laet, C, Eisman, JA et al. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. *Bone* 2004a; 35(5): 1029-1037.
 - Kanis, JA, Johansson, H, Oden, A, Johnell, O, de Laet, C, Melton, IL et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004b; 19(6): 893-899.

-
- Kanis, JA, Johnell, O, De Laet, C, Johansson, H, Oden, A, Delmas, P et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 2004c; 35(2): 375-382.
 - Kanis, JA, Johnell, O, Oden, A, Dawson, A, De Laet, C, Jonsson, B. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int* 2001; 12(12): 989-995.
 - Kanis, JA, Johnell, O, Oden, A, Johansson, H, De Laet, C, Eisman, JA et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005c; 16(2): 155-162.
 - Kanis, JA, Johnell, O, Oden, A, Johansson, H, McCloskey, E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008a; 19(4): 385-397.
 - Kanis, JA, Johnell, O, Oden, A, Sembo, I, Redlund-Johnell, I, Dawson, A et al. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmo. *Osteoporos Int* 2000; 11(8): 669-674.
 - Kanis, JA, McCloskey, EV, Johansson, H, Strom, O, Borgstrom, F, Oden, A. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX-assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int* 2008b; 19(10): 1395-1408.
 - Kanis, JA, McCloskey, EV, Powles, T, Paterson, AH, Ashley, S, Spector, T. A high incidence of vertebral fracture in women with breast cancer. *Br J Cancer* 1999; 79(7-8): 1179-1181.
 - Kanis, JA, Oden, A, Johansson, H, Borgstrom, F, Strom, O, McCloskey, E. FRAX and its applications to clinical practice. *Bone* 2009; 44(5): 734-743.
 - Kanis, JA, Oden, A, Johnell, O, Johansson, H, De Laet, C, Brown, J et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int* 2007; 18(8): 1033-1046.
 - Khosla, S, Melton, J, 3rd. Fracture risk in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2002; 17 Suppl 2: N103-107.
 - Klotzbuecher, CM, Ross, PD, Landsman, PB, Abbott, TA, 3rd, Berger, M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 2000; 15(4): 721-739.
 - Koolhaas, W, Prak, A, Stiekema, HM, Kreeftenberg, HG, Wolffenbuttel, BH, Jager, PL. [Efficient and improved diagnosis of osteoporosis by simultaneous bone density measurement and spinal morphometry]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008; 152(16): 938-943.
 - LaFleur, J, McAdam-Marx, C, Kirkness, C, Brixner, DI. Clinical risk factors for fracture in postmenopausal osteoporotic women: a review of the recent literature. *Ann Pharmacother* 2008; 42(3): 375-386.
 - Lems, WF. Clinical relevance of vertebral fractures. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(1): 2-4.
 - Leslie, WD, Lix, LM. Imputation of Ten Year Osteoporotic Fracture Rates from Hip Fractures: A Clinical Validation Study. *J Bone Miner Res* 2009.
 - Lewiecki, EM, Laster, AJ. Clinical review: Clinical applications of vertebral fracture assessment by dual-energy x-ray absorptiometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(11): 4215-4222.
 - Lippuner, K, Johansson, H, Kanis, JA, Rizzoli, R. FRAX(R) assessment of osteoporotic fracture probability in Switzerland. *Osteoporos Int* 2009a.
 - Lippuner, K, Johansson, H, Kanis, JA, Rizzoli, R. Remaining lifetime and absolute 10-year probabilities of osteoporotic fracture in Swiss men and women. *Osteoporos Int* 2009b; 20(7): 1131-1140.
 - Loftus, EV, Jr., Achenbach, SJ, Sandborn, WJ, Tremaine, WJ, Oberg, AL, Melton, LJ, 3rd. Risk of fracture in ulcerative colitis: a population-based study from Olmsted County, Minnesota. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1(6): 465-473.

-
- Marshall, D, Johnell, O, Wedel, H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996; 312(7041): 1254-1259.
 - McCloskey, EV, Vasireddy, S, Threlkeld, J, Eastaugh, J, Parry, A, Bonnet, N et al. Vertebral fracture assessment (VFA) with a densitometer predicts future fractures in elderly women unselected for osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2008; 23(10): 1561-1568.
 - McClung, MR, Geusens, P, Miller, PD, Zippel, H, Bensen, WG, Roux, C et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001; 344(5): 333-340.
 - Melton, LJ, 3rd, Alothman, KI, Khosla, S, Achenbach, SJ, Oberg, AL, Zincke, H. Fracture risk following bilateral orchiectomy. *J Urol* 2003a; 169(5): 1747-1750.
 - Melton, LJ, 3rd, Ardila, E, Crowson, CS, O'Fallon, WM, Khosla, S. Fractures following thyroidectomy in women: a population-based cohort study. *Bone* 2000; 27(5): 695-700.
 - Melton, LJ, 3rd, Khosla, S, Malkasian, GD, Achenbach, SJ, Oberg, AL, Riggs, BL. Fracture risk after bilateral oophorectomy in elderly women. *J Bone Miner Res* 2003b; 18(5): 900-905.
 - Middleton, ET, Gardiner, ED, Steel, SA. Which women should be selected for vertebral fracture assessment? Comparing different methods of targeting VFA. *CalcifTissue Int* 2009; 85(3): 203-210.
 - Mustalahti K, Collin P, Sievanen H, Salmi J, Maki M. Osteopenia in patients with clinically silent coeliac disease warrants screening. *Lancet* 1999; 354 (9180): 744-745
 - Netelenbos, JC, Lems, WF, Geusens, PP, Verhaar, HJ, Boermans, AJ, Boomsma, MM et al. Spine radiographs to improve the identification of women at high risk for fractures. *Osteoporos Int* 2009; 20(8): 1347-1352.
 - Nevitt, MC, Cummings, SR, Stone, KL, Palermo, L, Black, DM, Bauer, DC et al. Risk factors for a first-incident radiographic vertebral fracture in women > or = 65 years of age: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 2005; 20(1): 131-140.
 - Nguyen, TT, Heath, H, 3rd, Bryant, SC, O'Fallon, WM, Melton, LJ, 3rd. Fractures after thyroidectomy in men: a population-based cohort study. *J Bone Miner Res* 1997; 12(7): 1092-1099.
 - Nicodemus, KK, Folsom, AR. Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. *Diabetes Care* 2001; 24(7): 1192-1197.
 - Olmos M, Antelo M, Vazquez H, Smecuol E, Maurino E, Bai JC. Systematic review and meta-analysis of observational studies on the prevalence of fractures in coeliac disease. *Dig Liver Dis* 2008; 40 (1): 46-53.
 - Pluijm, SM, Graafmans, WC, Bouter, LM, Lips, P. Ultrasound measurements for the prediction of osteoporotic fractures in elderly people. *Osteoporos Int* 1999; 9(6): 550-556.
 - Pluijm, SM, Koes, B, de Laet, C, Van Schoor, NM, Kuchuk, NO, Rivadeneira, F et al. A simple risk score for the assessment of absolute fracture risk in general practice based on two longitudinal studies. *J Bone Miner Res* 2009; 24(5): 768-774.
 - Ramsey-Goldman, R, Dunn, JE, Dunlop, DD, Stuart, FP, Abecassis, MM, Kaufman, DB et al. Increased risk of fracture in patients receiving solid organ transplants. *J Bone Miner Res* 1999; 14(3): 456-463.
 - Rea, JA, Chen, MB, Li, J, Blake, GM, Steiger, P, Genant, HK et al. Morphometric X-ray absorpti-

-
- ometry and morphometric radiography of the spine: a comparison of prevalent vertebral deformity identification. *JBone MinerRes* 2000a; 15(3): 564-574.
- Rea, JA, Li, J, Blake, GM, Steiger, P, Genant, HK, Fogelman, I. Visual assessment of vertebral deformity by X-ray absorptiometry: a highly predictive method to exclude vertebral deformity. *OsteoporosInt* 2000b; 11(8): 660-668.
 - Rigotti, NA, Neer, RM, Skates, SJ, Herzog, DB, Nussbaum, SR. The clinical course of osteoporosis in anorexia nervosa. A longitudinal study of cortical bone mass. *JAMA* 1991; 265(9): 1133-1138.
 - Sandhu, SK, Nguyen, ND, Center, JR, Pocock, NA, Eisman, JA, Nguyen, TV. Prognosis of fracture: evaluation of predictive accuracy of the FRAX algorithm and Garvan nomogram. *Osteoporos Int* 2009.
 - Schousboe, JT, Debold, CR. Reliability and accuracy of vertebral fracture assessment with densitometry compared to radiography in clinical practice. *OsteoporosInt* 2006a; 17(2): 281-9.
 - Schousboe, JT, Ensrud, KE, Nyman, JA, Kane, RL, Melton, LJ, III. Cost-effectiveness of vertebral fracture assessment to detect prevalent vertebral deformity and select postmenopausal women with a femoral neck T-score > -2.5 for alendronate therapy: a modeling study. *JClinDensitom* 2006b; 9(2): 133-143.
 - Schousboe, JT, Vokes, T, Broy, SB, Ferrar, L, McKiernan, F, Roux, C et al. Vertebral Fracture Assessment: the 2007 ISCD Official Positions. *JClinDensitom* 2008; 11(1): 92-108.
 - Schwartz, AV, Sellmeyer, DE, Ensrud, KE, Cauley, JA, Tabor, HK, Schreiner, PJ et al. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(1): 32-38.
 - Shane, E, Papadopoulos, A, Staron, RB, Adesso, V, Donovan, D, McGregor, C et al. Bone loss and fracture after lung transplantation. *Transplantation* 1999; 68(2): 220-227.
 - Siris, ES, Chen, YT, Abbott, TA, Barrett-Connor, E, Miller, PD, Wehren, LE et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med* 2004; 164(10): 1108-1112.
 - Smith-Bindman, R, Cummings, SR, Steiger, P, Genant, HK. A comparison of morphometric definitions of vertebral fracture. *JBone MinerRes* 1991a; 6(1): 25-34.
 - Smith-Bindman, R, Steiger, P, Cummings, SR, Genant, HK. The index of radiographic area (IRA): a new approach to estimating the severity of vertebral deformity. *Bone Miner* 1991b; 15(2): 137-149.
 - Stanley, HL, Schmitt, BP, Poses, RM, Deiss, WP. Does hypogonadism contribute to the occurrence of a minimal trauma hip fracture in elderly men? *J Am Geriatr Soc* 1991; 39(8): 766-771.
 - Tannenbaum, C, Clark, J, Schwartzman, K, Wallenstein, S, Lapinski, R, Meier, D et al. Yield of laboratory testing to identify secondary contributors to osteoporosis in otherwise healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(10): 4431-4437.
 - Tromp, AM, Ooms, ME, Popp-Snijders, C, Roos, JC, Lips, P. Predictors of fractures in elderly women. *Osteoporos Int* 2000; 11(2): 134-140.
 - Tsiropoulos, I, Andersen, M, Nymark, T, Lauritsen, J, Gaist, D, Hallas, J. Exposure to antiepileptic drugs and the risk of hip fracture: a case-control study. *Epilepsia* 2008; 49(12): 2092-2099.
 - Tuppurainen, M, Kroger, H, Honkanen, R, Puntilla, E, Huopio, J, Saarikoski, S et al. Risks of peri-

-
- menopausal fractures--a prospective population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74(8): 624-628.
- Van Staa, TP, Cooper, C, Brusse, LS, Leufkens, H, Javaid, MK, Arden, NK. Inflammatory bowel disease and the risk of fracture. *Gastroenterology* 2003a; 125(6): 1591-1597.
 - Van Staa, TP, Geusens, P, Pols, HA, de Laet, C, Leufkens, HG, Cooper, C. A simple score for estimating the long-term risk of fracture in patients using oral glucocorticoids. *QJM* 2005; 98(3): 191-198.
 - Van Staa, TP, Laan, RF, Barton, IP, Cohen, S, Reid, DM, Cooper, C. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2003b; 48(11): 3224-3229.
 - Van Staa, TP, Leufkens, HG, Cooper, C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002; 13(10): 777-787.
 - Van Staa, TP, Leufkens, HG, Cooper, C. Inhaled corticosteroids and hip fracture: disease or drugs? *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168(1): 128; author reply 129.
 - Vautour, LM, Melton, LJ, 3rd, Clarke, BL, Achenbach, SJ, Oberg, AL, McCarthy, JT. Long-term fracture risk following renal transplantation: a population-based study. *Osteoporos Int* 2004; 15(2): 160-167.
 - Vestergaard, P. Changes in bone turnover, bone mineral and fracture risk induced by drugs used to treat epilepsy. *Curr Drug Saf* 2008; 3(3): 168-172.
 - Vestergaard, P, Emborg, C, Stoving, RK, Hagen, C, Mosekilde, L, Brixen, K. Fractures in patients with anorexia nervosa, bulimia nervosa, and other eating disorders--a nationwide register study. *Int J Eat Disord* 2002a; 32(3): 301-308.
 - Vestergaard, P, Mosekilde, L. Fracture risk in patients with celiac Disease, Crohn's disease, and ulcerative colitis: a nationwide follow-up study of 16,416 patients in Denmark. *Am J Epidemiol* 2002b; 156(1): 1-10.
 - Vestergaard, P, Mosekilde, L. Fractures in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism: a nationwide follow-up study in 16,249 patients. *Thyroid* 2002c; 12(5): 411-419.
 - Vestergaard P, Lindholm J, Jorgensen JO, Hagen C, Hoeck HC, Laurberg P, Rejnmark L, Brixen K, Kristensen LO, Feldt-Rasmussen U et al: Increased risk of osteoporotic fractures in patients with Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2002d, 146(1):51-56.
 - Vestergaard, P, Mosekilde, L. Hyperthyroidism, bone mineral, and fracture risk--a meta-analysis. *Thyroid* 2003; 13(6): 585-593.
 - Vestergaard, P, Rejnmark, L, Mosekilde, L. Fracture risk associated with use of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2004; 45(11): 1330-1337.
 - Vestergaard, P, Rejnmark, L, Mosekilde, L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. *Diabetologia* 2005; 48(7): 1292-1299.
 - Vestergaard, P, Rejnmark, L, Weeke, J, Mosekilde, L. Fracture risk in patients treated for hyperthyroidism. *Thyroid* 2000; 10(4): 341-348.
 - Watts, NB, Ettinger, B, LeBoff, MS. FRAX facts. *J Bone Miner Res* 2009; 24(6): 975-979.

-
- Wu, C, van, KC, Li, J, Jiang, Y, Chan, M, Countryman, P et al. Comparison of digitized images with original radiography for semiquantitative assessment of osteoporotic fractures. *Osteoporosis Int* 2000; 11(1): 25-30.
 - Wuster, C, Abs, R, Bengtsson, BA, Benmarker, H, Feldt-Rasmussen, U, Hernberg-Stahl, E et al. The influence of growth hormone deficiency, growth hormone replacement therapy, and other aspects of hypopituitarism on fracture rate and bone mineral density. *J Bone Miner Res* 2001; 16(2): 398-405.

Hoofdstuk 3:

Integratie van valrisico in de diagnostiek en behandeling van patiënten met een verhoogd fractuurrisico

3.1. Valrisico

In de tweede herziene CBO-richtlijn Osteoporose is het valrisico slechts summier besproken; in de richtlijn 'Preventie van valincidenten bij ouderen' (CBO 2004) is een overzicht van risicofactoren voor valincidenten gepubliceerd.

Ditmaal is ervoor gekozen om tot een integratie te komen van de risico-inschatting van het val- en fractuurrisico, bij patiënten van 50 jaar en ouder na een recente klinische, valgerelateerde fractuur. Hierbij is ook gebruik gemaakt van recente gegevens die zijn verzameld in de Nederlandse setting.

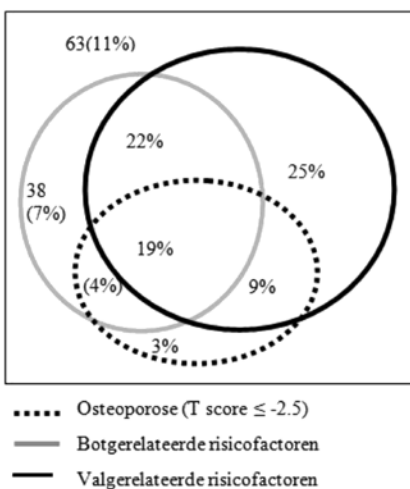
Het is doeltreffend om onderzoek te verrichten naar osteoporose bij mensen van 50 jaar en ouder met een laagenergetische traumatische fractuur (Hegeman 2004, McLellan 2003). Meer dan 90% van deze fracturen wordt veroorzaakt door een val (CBO 2002). Van de thuiswonende ouderen boven de 65 jaar valt 30% minimaal één keer per jaar en 15% valt twee keer of meerdere keren per jaar (Tinetti 1988, Campbell 1989, Blake 1988, Tromp 1998, Stalenhoef 2002). Onder bewoners van verpleeg- en verzorgingshuizen is de valincidentie nog hoger (Jensen 2002, Tinetti 1987, Graafmans 1996). In totaal zijn er per jaar meer dan een miljoen valincidenten onder ouderen. Daarvan worden er 89.000 behandeld op de Spoedeisende Hulp (Consument en Veiligheid 2004).

De oorzaak van de val wordt echter zelden onderzocht terwijl de gevolgen groot zijn: 70% heeft lichamelijke gevolgen en 6% heeft ernstig letsel, zoals een fractuur (Tinetti 1988, Tromp 1998, Nevitt 1991, O'Loughlin 1993). Naast deze fysieke gevolgen, zijn ook de psychosociale gevolgen van groot belang (Salkeld 2000).

In de CBO-richtlijn 'Preventie van valincidenten bij ouderen' zijn risicofactoren voor vallen gedefinieerd (CBO 2004). Een aantal van de genoemde risicofactoren is beïnvloedbaar (Weatherall 2004). In Nederland zijn fractuurpoliklinieken opgezet waar (in het algemeen) de nadruk ligt op het onderzoeken van botgerelateerde risicofactoren. Sommige klinieken kijken ook naar valgerelateerde risicofactoren.

Patiënten van 50 jaar en ouder met een eerste fractuur hebben een kans van 11% op een nieuwe fractuur binnen twee jaar (Van Helden 2006). Ter preventie van nieuwe fracturen dienen deze patiënten deel te nemen aan een onmiddellijke breedspectrumbeoorde-

ling van hun risico voor latere fracturen. De implementatie van beschikbare richtlijnen voor osteoporose en valpreventie, en van gevalideerde opsporingsstrategieën (casefinding) zijn nog steeds onvoldoende ingevoerd in de dagelijkse praktijk voor zowel de primaire als secundaire fractuurpreventie (Geusens 2006, Bliuc 2005, Solomon 2003, Solomon 2004, Feldstein 2003, Jaglal 2003, Siris 2003, Taylor 2001, Mauck 2005, Elliott 2004, Streeten 2006, Chevalley 2002). De redenen waarom de richtlijnen onvoldoende zijn geïmplementeerd, zijn divers en afhankelijk van factoren gerelateerd aan zowel artsen als patiënten (Chevalley 2002, Feldstein 2003, Elliott 2002). Naast botgerelateerde risicofactoren kunnen ook de valgerelateerde risico's worden geëvalueerd. Vervolgens kunnen algemene en/of gerichte val- en fractuurpreventie adviezen worden verstrekt. De volgende valrisicofactoren kunnen conform de CBO-richtlijn 'Preventie van valincidenten bij ouderen' eenvoudig worden nagegaan: 1) frequent vallen (> 1 maal in de afgelopen 12 maanden), 2) mobiliteitsstoornissen (problemen met evenwicht, met de balans, met lopen of met het opstaan uit de stoel), 3) problemen met ADL, 4) gebruik van psychofarmaca, 5) polyfarmacie (gebruik van vier of meer verschillende medicijnen), 6) artrose in de onderste extremiteiten, 7) urine-incontinentie en 8) visusklachten (CBO 2004). Daarnaast kunnen de risicofactoren voor osteoporose, zoals beschreven in de tweede herziene CBO-richtlijn Osteoporose 2002, worden onderzocht op aan/afwezigheid (CBO 2002). In een ziekenhuissetting in Maastricht werd bij alle mannen en vrouwen (> 50 jaar) met een fractuur, volgens de bovengenoemde Nederlandse richtlijnen, bot- en valgerelateerde risicobeoordeling en botdichtheidsmeting aangeboden (Van Helden 2006). Van de 940 opeenvolgende patiënten waren er 797 (85%) die in aanmerking kwamen voor deze studie en 568 (60%) stemden ermee in om deel te nemen. Dertig procent had een eerdere val in het voorafgaande jaar. Valgerelateerde risicofactoren (75% [95% BI: 71%-78%]; n = 425) en botgerelateerde risicofactoren (53% [95% BI: 49%-57%]; n = 299) waren vaker aanwezig op het moment van de fractuur dan osteoporose (35%, DXA T-score $\leq -2,5$ in de wervelkolom en/of heup, [95% BI: 31%-39%]; n = 201) (Van Helden 2008).



Figuur 3.1:
Risicofactoren bij 568 patiënten met een recente fractuur

De risicofactoren waren overlappend, heterogeen en werden in verschillende combinaties gevonden, ongeacht leeftijd, fractuurlocatie en geslacht (figuur 3.1) (Van Helden 2008).

Met behulp van de Nederlandse osteoporoserichtlijnen had dus slechts een beperkt aantal van de patiënten geïdentificeerd kunnen worden als risicopatiënt voordat ze de huidige fractuur opliepen. Een geïntegreerde bot- en valgerelateerde risico-evaluatie is een beter middel voor het identificeren van patiënten die risico lopen op een fractuur. Valpreventie vroegtijdig na een klinische fractuur zou kunnen leiden tot de preventie van nieuwe fracturen, maar dat moet nog onderzocht worden in toekomstig onderzoek. De World Health Organisation (WHO) ontwikkelde ondertussen een instrument voor de berekening van het absolute risico op fracturen, gebaseerd op de botdichtheid en een grotere groep van klinische botgerelateerde risicofactoren dan die in de Nederlandse richtlijnen (roken, overmatig alcoholgebruik, reumatoïde artritis, secundaire osteoporose) (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/index.htm>) (Kanis 2005). De WHO erkent dat dit initiatief is beperkt tot botgerelateerde risico's. Weliswaar benadrukken ze het belang van valgerelateerde risico's, maar deze werden toch uitgesloten, mede door een gebrek aan gestandaardiseerde evaluatiemethodes en omdat de huidige medicatie ter preventie van fracturen geen effect heeft op het valrisico. In het licht van bovenbeschreven resultaten kunnen de voorgestelde algoritmes van de WHO leiden tot onderschatting van het werkelijke risico op fracturen bij patiënten met een hoog valrisico. De mate waarin dergelijke algoritmen een overschatting maken van het risico bij diegenen die geen valrisicofactoren hebben, is ook onduidelijk en vereist dan ook een verdere grootschalige prospectieve bevolkingsstudie die bot- en valgerelateerde risico's integreert. Een recent overzicht over osteoporose door Sambrook en Cooper ondersteunt het standpunt dat de therapeutische strategieën zullen verschuiven van een aanpak die vooral gebaseerd is op botdichtheidsmetingen, naar een aanpak waarin zowel bot- alsmede valgerelateerde risico's worden gebruikt voor het voorspellen van het absolute risico op fracturen (Sambrook 2006).

Osteoporose en een zijwaartse val zijn onafhankelijke risicofactoren voor een heupfractuur. De volgende odds ratio's voor een heupfractuur werden gevonden: zijwaartse val 5.7 (95%-BI: 1.7-18), osteoporose 1.9 (95%-BI: 0.97-3.7) (Greenspan 1998). In een prospectieve studie bij mannen en vrouwen ouder dan 60 jaar in Dubbo (Australië) bleken valincidenten het risico op humerus- en polsfracturen te voorspellen (Nguyen 2001). Lage BMD, balansstoornissen (postural sway), quadricepsspierzwakte, een valvoorgeschiedenis en een eerdere fractuur waren voorspellend voor een heupfractuur (Nguyen 2005).

Conclusies

Niveau 3	Het merendeel van de mannen en vrouwen (> 50 jaar) met een recente klinische fractuur hebben bot- en valgerelateerde risicofactoren. <i>B Van Helden 2008</i>
-----------------	--

Niveau 3	<p>Mannen en vrouwen (> 60 jaar) met een heupfractuur hebben een overeenkomende set van risicofactoren: een lage botmineraaldichtheid (BMD), balansstoornissen (postural sway), quadricepsspierzwakte, een valvoorgeschiedenis en een eerdere fractuur.</p> <p><i>B Nguyen 2005</i></p>
-----------------	--

3.2. Effectiviteit valinterventies bij een verhoogde valincidentie

Methodie

Medline en Embase 1999-2009 werden doorzocht op systematische reviews van prospectieve studies naar het effect van interventies op het aantal valincidenten. Tevens werd de richtlijn 'Preventie van valincidenten bij ouderen' (CBO 2004) geraadpleegd (N.B. Het wetenschappelijke bewijs werd in deel 2 van dit hoofdstuk volgens de GRADE-methodiek beoordeeld (zie tabellen in bijlage 4).

Valinterventies

In bijna alle onderzoeken blijkt het voorkomen van één of meer valincidenten in het afgelopen jaar en stoornissen in de mobiliteit een sterke predictor te zijn voor toekomstige valincidenten (Stalenhoef 2000, Tromp 1998, Pluijm 2002). Het is echter niet aangetoond dat preventie van valincidenten ook fracturen kan voorkomen.

In een recente Cochrane-review onder zelfstandig wonende ouderen bleek dat multifactoriële interventies het aantal valincidenten reduceren (RR 0.75; BI 0.65-0.86) (Gillespie 2009). Spierkracht- en balustraining op groepsniveau (RR 0.66; BI 0.53-0.82) en op individueel niveau (RR 0.66; BI 0.53-0.82) zijn effectief.

Het ligt voor de hand om de fysiotherapeut in te schakelen indien spierkracht- en balustraining geïndiceerd is. De fysiotherapeut begeleidt de patiënt om de immobiliteit en het valrisico te verminderen, bevordert het zelfstandig functioneren zoals bijvoorbeeld na een fractuur en stimuleert een actieve leefstijl en de daarmee samengaande botbelastingen om zelfstandig te kunnen blijven bewegen. Voor een uitwerking hiervan wordt verwezen naar de multidisciplinaire KNGF-richtlijn Osteoporose (2011).

Naast de Cochrane-review, zijn er nog twee andere meta-analyses (Chang 2004, Gates 2009) naar het effect van valinterventies verricht met overeenkomstige resultaten (zie bijlage 4 tabel 3.2). In Maastricht bleek een multidisciplinair valpreventieprogramma, bijvallers (> 65 jaar) op de Spoedeisende Hulp (SEH), geen valincidenten te kunnen voorkomen (Hendriks 2008). In dit onderzoek werd de huisarts gemiddeld 3,5 maand na het SEH-bezoek op de hoogte gesteld van de uitkomsten van de valanalyse. De patiënten kregen in dit programma dus geen directe valpreventie-adviezen in het ziekenhuis. Zij moesten dus gemiddeld 3,5 maand later zelf de huisarts bellen voor de uitslagen, eventuele doorverwijzingen (bijvoorbeeld naar fysiotherapeut, etc.) en aanbevelingen. Later bleek dat maar de helft van de patiënten contact had opgenomen met de huisarts, waarvan maar een kwart uiteindelijk ook de valpreventieadviezen

opvolgden. In een ander recent, in Nederland verricht onderzoek, kon geen effect van multifactoriële valinterventie aangetoond worden in een onderzoek bij in totaal 217 patiënten: er was geen reductie van het aantal valincidenten: 52% versus 56%. Dit kan bijvoorbeeld verklaard worden doordat het aangeboden multifactoriële interventieprogramma niet effectief is, maar het kan ook passen bij co-interventie in de controlegroep (De Vries 2010).

Een multidisciplinair valpreventieprogramma met een meer 'directe' aanpak (adviezen direct in aansluiting op consult door behandelaar zelf) lijkt dus effectiever in het voorkomen van valincidenten (Tinetti 2008). Ook Gates et al. vonden in hun meta-analyse (16 trials) naar valinterventies dat 'directe' aanbevelingen effectiever zijn; vier van de zes studies (66%) met 'directe' aanbevelingen leidde tot een afname van de valincidentie, terwijl maar drie van de tien trials (30%) met een 'indirecte' aanpak (uitvoering door ander dan behandelaar zelf) tot een positief resultaat leidde (Gates 2009). Verwijzing naar een valpolikliniek is een mogelijkheid om een complete valrisico-inventarisatie te laten verrichten.

Gillespie et al vonden in een meta-analyse dat vitamine D-suppletie de valfrequentie bij ouderen met een vitamine D-deficiëntie vermindert (RR 0.57; BI 0.37-0.89) (Gillespie 2009).

Uit een tweede meta-analyse bleek dat hoge doses vitamine D-suppletie (700-1000 IE/dag) het valrisico reduceren met 19% (RR 0.81; BI 0.71 to 0.92), terwijl lage doses (200-600 IE/dag) niet effectief (RR 1.10; BI 0.89 to 1.35) bleken te zijn (Bischoff-Ferrari 2009).

Een 'medicatiemodificerend programma' door huisartsen (met feedback door apothekers en een financiële vergoeding) lijkt de valkans te reduceren (RR 0.66; BI 0.45-0.95) (Gillespie 2009).

Ook zijn er nog een aantal specifieke valinterventies bij specifieke stoornissen effectief in het verminderen van de valfrequentie, zoals ergotherapeutische aanpassingen bij mensen met een ernstige visusstoornis (RR 0.59; BI 0.42-0.82), plaatsing van een pacemaker bij carotishypersensitiviteit (RR 0.42; BI 0.23-0.75), een eerste cataractoperatie bij staar (RR 0.66; BI 0.45-0.95) en het afbouwen van psychotrope medicatie bij langwerkende benzodiazepines (RR 0.34; BI 0.16-0.73) (Gillespie 2009).

Oliver et al. vonden in hun meta-analyse in de ziekenhuissetting ook een significante reductie in het aantal valincidenten bij 'multifaceted' interventies (relatief risico 0.82; 95% BI 0.7-0.99). Daarnaast vonden ze in een verpleeghuissetting een reductie in het aantal fracturen bij het gebruik van heupprotectoren (Oliver 2006). Dit laatste werd bevestigd in een meta-analyse naar het effect van heupprotectoren (Parker 2006). Heupprotectoren geven een reductie van het aantal heupfracturen (RR 0.77; BI 0.62-0.97), maar niet van het aantal bekkenfracturen of andere fracturen. Een probleem bij heupprotectoren is echter de slechte compliance buiten het verpleeghuis, vooral op de lange termijn (Parker 2006).

Conclusies

Kwaliteit van bewijs: Hoog	Kracht- en balustraining, ook als onderdeel van een multifactoriële interventie (bij valincidenten spelen vaak meerdere risicofactoren een rol), zijn effectief in het reduceren van het aantal valincidenten bij thuiswonende ouderen met een verhoogde valkans (> 70 jaar). <i>Tabel 3.1</i>
Kwaliteit van bewijs: Hoog	Hoog gedoseerde (700-1000 IU) vitamine D-suppletie is effectief in het reduceren van het valrisico bij ouderen, met name als er een vitamine D-deficiëntie bestaat. Lage doseringen (200-600 IU) echter niet. <i>Tabel 3.4 en 3.5</i>
Kwaliteit van bewijs: Laag	Ergotherapeutische aanpassingen bij mensen met een ernstige visusstoornis, plaatsing van een pacemaker bij carotishypersensitiviteit, een eerste cataractoperatie bij staar en het afbouwen van psychotrope medicatie bij langwerkende benzodiazepines lijken te resulteren in het minder frequent vallen. <i>Gillespie 2009</i>
Kwaliteit van bewijs: Hoog	De compliance van het gebruik van heupprotectoren, die effectief zijn in het reduceren van het aantal heupfracturen in een verpleeghuissetting, is laag. <i>Parker 2006</i>

Aanbevelingen

Het verdient aanbeveling om bij patiënten (> 50 jaar) met een fractuur, die zich melden met een val of een valletsel, een nadere evaluatie van het valrisico te verrichten. Dit kan door te vragen naar het aantal valincidenten in het afgelopen jaar ($\geq 1x$, inclusief recente val waardoor fractuur) en, indien dit het geval is, door na te gaan of er beperkingen zijn in de mobiliteit (problemen met evenwicht, balans en met het lopen of opstaan uit een stoel).

De werkgroep is van mening dat valinterventies bij valleren zich moeten richten op de factoren die uit de valrisico-evaluatie naar voren zijn gekomen. Dit zijn de specifieke maatregelen op maat voor de patiënt (bijvoorbeeld balans- en spierkrachttraining, visusverbetering, medicatie-aanpassingen, vitamine D-suppletie).

De werkgroep wil benadrukken dat multifactoriële valinterventies valincidenten kunnen voorkomen. Het is echter (nog) niet aangetoond dat preventie van valincidenten ook fracturen kan voorkomen.

De werkgroep beveelt heupbeschermers buiten de verpleeghuissetting niet aan ter preventie van heupfracturen.

Literatuur

- Blake AJ, Morgan K, Bendall MJ, Dallosso H, Ebrahim SB, Arie TH, Fentem PH, Bassey EJ: Falls by elderly people at home: Prevalence and associated factors. *Age Ageing*. 1988; 17:365-372.
- Bliuc D, Ong CR, Eisman JA, Center JR. Barriers to effective management of osteoporosis in moderate and minimal trauma fractures: a prospective study. *Osteoporos Int*. 2005;16(8):977-82.
- Campbell AJ, Borrie MJ, Spears GF: Risk factors for falls in a community-based prospective study of people 70 years and older. *J Gerontol*. 1989; 44:M112-M117.
- CBO. Osteoporose. Tweede herziene richtlijn. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications; 2002.
- CBO. Richtlijn Preventie van valincidenten bij ouderen. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications; 2004.
- Chevalley T, Hoffmeyer P, Bonjour JP, Rizzoli R. An osteoporosis clinical pathway for the medical management of patients with low-trauma fracture. *Osteoporos Int*. 2002;13(6):450-5.
- Consument en Veiligheid. Letsel Informatie Systeem 1999-2003, 2004.
- Elliott ME, Drinka PJ, Krause P, Binkley NC, Mahoney JE. Osteoporosis assessment strategies for male nursing home residents. *Maturitas*. 2004;48(3):225-33.
- Elliott ME, Meek PD, Kanous NL, Schill GR, Weinswig PA, Bohlman JP, et al. Osteoporosis screening by community pharmacists: use of National Osteoporosis Foundation resources. *J Am Pharm Assoc (Wash)*. 2002 Jan-Feb;42(1):101-10; quiz 10-1.
- Feldstein A, Elmer PJ, Orwoll E, Herson M, Hillier T. Bone mineral density measurement and treatment for osteoporosis in older individuals with fractures: a gap in evidence-based practice guideline implementation. *Arch Intern Med*. 2003;163(18):2165-72.
- Feldstein AC, Nichols GA, Elmer PJ, Smith DH, Aickin M, Herson M. Older women with fractures: patients falling through the cracks of guideline-recommended osteoporosis screening and treatment. *J Bone Joint Surg Am*. 2003 Dec;85-A(12):2294-302.
- Geusens PP, Lems WF, Verhaar HJ, Leusink G, Goemaere S, Zmierczack H, et al. Review and evaluation of the Dutch guidelines for osteoporosis. *J Eval Clin Pract*. 2006;12(5):539-48.
- Graafmans WC, Ooms ME, Hofstee HMA, Bezemer PD, Bouter LM, Lips P. Falls in the elderly: a prospective study of risk factors and risk profiles. *Am J Epidemiol*. 1996 Jun 1;143(11):1129-36.
- Greenspan SL, Myers ER, Parker RA, Hayes WC, Resnick NM. Fall direction, bone mineral density, and function: risk factors for hip fracture in frail nursing home elderly. *Am J Med* 1998;104:539-45.
- Hegeman JH et al. Effective tracing of osteoporosis at a fracture and osteoporosis clinic in Groningen; an analysis of the first 100 patients. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2004; 30:148(44):2180-5.
- Jaglal SB, McIsaac WJ, Hawker G, Carroll J, Jaakkimainen L, Cadarette SM, et al. Information needs in the management of osteoporosis in family practice: an illustration of the failure of the current guideline implementation process. *Osteoporos Int*. 2003;14(8):672-6.
- Jensen J, Lundin-Olsson L, Nyberg L, Gustafson Y. Fall and injury prevention in older people living in residential care facilities. A cluster randomized trial. *Ann Intern Med*. 2002 May 21;136(10):733-41.
- Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int*. 2005;16(6):581-9.

-
- Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie. Monodisciplinaire richtlijn Osteoporose, 2011.
 - Mauck KF, Cuddihy MT, Atkinson EJ, Melton LJ, 3rd. Use of clinical prediction rules in detecting osteoporosis in a population-based sample of postmenopausal women. *Arch Intern Med.* 2005;165(5):530-6.
 - McGinn TG, Guyatt GH, Wyer PC, Naylor CD, Stiell IG, Richardson WS. Users' guides to the medical literature: XXII: how to use articles about clinical decision rules. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA.* 2000;284(1):79-84.
 - McLellan AR, Gallacher SJ, Fraser M, McQuillan C. The fracture liaison service: success of a program for the evaluation and management of patients with osteoporotic fracture. *Osteoporos Int.* 2003 Dec;14(12):1028-34.
 - Nelson HD, Nevitt ME, Scott JC, Stone KL, Cummings SR. Smoking, alcohol and neuromuscular and physical function of older women. *JAMA* 1994;272:1825-1831
 - Nevitt MC, Cummings SR, Hudes ES: Risk factors for injurious falls: A prospective study. *J Gerontol.* 1991 46:M164-M170.
 - Nguyen ND, Pongchaiyakul C, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Identification of high-risk individuals for hip fracture: a 14-year prospective study. *J Bone Miner Res.* 2005;20:1921-8.
 - Nguyen TV, Center JR, Sambrook PN, Eisman JA. Risk factors for proximal humerus, forearm, and wrist fractures in elderly men and women: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *Am J Epidemiol.* 2001;153:587-95.
 - O'Loughlin JL, Robitaille Y, Boivin JF, Suissa S: Incidence of and risk factors for falls and injurious falls among the community-dwelling elderly. *Am J Epidemiol.* 1993 137:342-354.
 - Salkeld G, Cameron ID, Cumming RG, Hudes ES. Quality of life related to fear of falling and hip fracture in older women: a time trade off study. *BMJ.* 2000 Feb 5;320(7231):341-6.
 - Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet.* 2006;367(9527):2010-8.
 - Siris ES, Bilezikian JP, Rubin MR, Black DM, Bockman RS, Bone HG, et al. Pins and plaster aren't enough: a call for the evaluation and treatment of patients with osteoporotic fractures. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(8):3482-6.
 - Solomon DH, Brookhart MA, Gandhi TK, Karson A, Gharib S, Orav EJ, et al. Adherence with osteoporosis practice guidelines: a multilevel analysis of patient, physician, and practice setting characteristics. *Am J Med.* 2004;115:117(12):919-24.
 - Solomon DH, Connelly MT, Rosen CJ, Dawson-Hughes B, Kiel DP, Greenspan SL, et al. Factors related to the use of bone densitometry: survey responses of 494 primary care physicians in New England. *Osteoporos Int.* 2003;14(2):123-9.
 - Stalenhoef PA, Diederiks JP, Knottnerus JA, Kester AD, Crebolder HF. A risk model for the prediction of recurrent falls in community-dwelling elderly: a prospective cohort study. *J Clin Epidemiol.* 2002 Nov;55(11):1088-94.
 - Streeten EA, Mohamed A, Gandhi A, Orwig D, Sack P, Sterling R, et al. The inpatient consultation approach to osteoporosis treatment in patients with a fracture. Is automatic consultation needed? *J Bone Joint Surg Am.* 2006;88(9):1968-74.
 - Taylor JC, Sterkel B, Utley M, Shipley M, Newman S, Horton M, et al. Opinions and experiences in general practice on osteoporosis prevention, diagnosis and management. *Osteoporos Int.* 2001;12(10):844-8.

-
- Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF: Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med.* 1988;319:1701-1707.
 - Tinetti ME: Factors associated with serious injury during falls by ambulatory nursing home residents. *J Am Geriatr Soc.* 1987; 35:644-648.
 - Tromp AM, Smit JH, Deeg DJH, Bouter LM, Lips P. Predictors for falls and fractures in the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Bone Miner Res.* 1998 Dec;13(12):1932-9
 - van Helden S, Cals J, Kessels F, Brink P, Dinant GJ, Geusens P. Risk of new clinical fractures within 2 years following a fracture. *Osteoporos Int.* 2006;17(3):348-54.
 - van Helden S, van Geel AC, Geusens PP, Kessels A, Nieuwenhuijzen Kruseman AC, Brink PR. Bone and fall-related fracture risks in women and men with a recent clinical fracture. *J Bone Joint Surg Am.* 2008;90(2):241-8.
 - Weatherall M. Prevention of falls and fall-related fractures in community-dwelling older adults: a meta-analysis of estimates of effectiveness based on recent guidelines. *Intern Med J* 2004;34:102-108.
 - Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA.* 2004;291:1999-2006.
 - Chang JT, Morton SC, Rubenstein LZ et al. Interventions for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ.* 2004;328:680.
 - Gates S, Fisher JD, Cooke MW, Carter YH, Lamb SE. Multifactorial assessment and targeted intervention for preventing falls and injuries among older people in community and emergency care settings: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2008;336:130-133.
 - Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Lamb SE, Gates S, Cumming RG, Rowe BH. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art.No.: CD007146. DOI: 10.1002/14651858. CD007146.pub2.
 - Hendriks MR, Bleijlevens MH, van Haastregt JC et al. Effectiveness of a multidisciplinary fall prevention program in elderly people at risk: A randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2008;55: DOI: 10.1111/j.1532-5415.2008.01803.x.
 - Oliver D, Connelly JB, Victor CR et al. Strategies to prevent falls and fractures in hospitals and care homes and effect of cognitive impairment: systematic review and meta-analyses. *BMJ.* 2007;334:82.
 - Parker MJ, Gillespie WJ, Gillespie LD, Parker MJ, Gillespie WJ, Gillespie LD. Effectiveness of hip protectors for preventing hip fractures in elderly people: systematic review.[see comment]. [Review] [24 refs]. *BMJ.* 2006;332:571-574.
 - Pluijm SMF, Smit JH, Tromp AM, Stel VS, Deeg DJH, Bouter LM, Lips P. Identifying community-dwelling elderly at high risk for recurrent falling: results of a three year prospective study. *Osteoporosis International* 2002;13(suppl 1):S9.
 - Stalenhoef PA, Diederiks JPM, Knottnerus JA, Crebolder HFJM. The construction of a patient record-based risk model for recurrent falls among elderly people living in the community. *Fam Pract* 2000;17:490-6.
 - Tinetti M. Multifactorial Fall-Prevention Strategies: Time to Retreat or Advance. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2008; 56: 1563-1565.
 - Tromp AM, Smit JH, Deeg DJH, Bouter LM, Lips P. Predictors for falls and fractures in the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Bone Min Res* 1998;13:1932-9.

Hoofdstuk 4:

Calcium en vitamine D-suppletie

Inleiding

De uitwerking van deze vraag is grotendeels gebaseerd op het recente rapport van de Gezondheidsraad 'Naar een toereikende inname van vitamine D' (2008). Dit rapport was nodig omdat er de laatste jaren veel nieuwe onderzoeksgegevens op het gebied van vitamine D beschikbaar zijn gekomen. Ook de Europese wet- en regelgeving op het gebied van vitamines is volop in ontwikkeling. Het Gezondheidsraadrapport geeft adviezen voor de gehele bevolking; deze richtlijn is vooral gericht op patiënten met osteoporose.

Vitamine D kan via voedsel worden ingenomen, maar kan ook van april tot oktober (voor de in Nederland verblijvende personen) gevormd worden in onze huid onder invloed van zonlicht (ultraviolette straling).

De hoeveelheid vitamine D, die in de huid wordt gevormd, is niet alleen afhankelijk van de blootstelling aan zonlicht, maar ook van de huidskleur: in een donkere huid wordt minder vitamine D geproduceerd dan in een lichte huid. Overigens is de vitamine D-productie in de huid bij ouderen ook minder dan bij jongeren. Vitamine D is samen met calcium van belang voor het skelet en de spieren. Een ernstig vitamine D-gebrek gaat gepaard met hypocalciëmie en kan zich uiten in botpijnen en spierzwakte, waardoor een waggelend looppatroon en spierkrampen kunnen ontstaan. Ook kunnen er fracturen ontstaan. Een zeer hoge inname van vitamine D gedurende lange tijd kan leiden tot hypercalciëmie en hypercalciurie, waardoor nierstenen, nefrocalcinose en ook vaatverkalkingen kunnen ontstaan. Het niveau van veilige inname is door de EU bepaald op 2000 IE per dag. Intoxicatie is niet bekend bij doseringen onder 4000 IE per dag.

De vitamine D-status wordt bepaald aan de hand van de serum 25-hydroxyvitamine D-spiegel. De streefwaarde voor serum 25(OH)D is voor volwassenen minimaal 30 nmol/l (12 ng/ml) en voor vrouwen vanaf 50 jaar en mannen vanaf 70 jaar minimaal 50 nmol/l (20 ng/ml).

De streefwaarde is gebaseerd op recent onderzoek naar de effecten van vitamine D en calcium op de botdichtheid en bottenomzet, op het fractuurrisico en op het risico om te vallen bij ouderen (Kuchuk 2009, Van Schoorl 2008, Van Schoorl 2009, Bischoff-Ferrari 2009). De sterkste effecten van vitamine D-suppletie werden waargenomen bij oudere vrouwen die niet zelfstandig wonen. Omdat rond de menopauze versneld botverlies optreedt, heeft de Gezondheidsraadcommissie de hogere streefwaarde voor vrouwen vanaf 50 jaar vastgesteld.

Een goede vitamine D-voorziening is, behalve met botkwaliteit en vallen, ook geassocieerd met een lager risico op een groot aantal andere aandoeningen, zoals hart- en vaat-

ziekten, auto-immuunziekten (Diabetes Mellitus type I, multiple sclerose en wellicht ook reumatoïde artritis), infectieziekten, Diabetes Mellitus type II en sommige vormen van kanker. Het bewijs voor een causaal verband is voor deze aandoeningen echter nog niet geleverd.

Bij zelfstandig wonende ouderen heeft bijna 50% een serum 25(OH)D spiegel lager dan 50 nmol/l, zoals bleek uit de Longitudinal Aging Study Amsterdam (Snijder 2005). Bij bewoners van verzorgings- en verpleeghuizen heeft circa 85 – 90% een serum 25(OH) D spiegel lager dan 50 nmol/l.

Vitamine D-gebrek komt 's winters meer voor dan in de zomer. 's Winters is het percentage met een te lage vitamine D-spiegel hoger en 's zomers lager: er wordt geschat dat het verschil in vitamine D-spiegel tussen het einde van de winter (eind maart) en het einde van de zomer (eind augustus) kan oplopen tot 20 – 40 nmol/l.

Als algemene maatregelen om de vitamine D-status te verbeteren, benadrukt de Gezondheidsraad het belang van dagelijks minstens een kwartier overdag buitenshuis zijn. In een eerder advies (Gezondheidsraad 2000/12) werd aanbevolen om daarbij hoofd en handen aan de zon bloot te stellen. Nu is de commissie van de Gezondheidsraad van oordeel dat: 'het kortdurend blootstellen van grotere delen van het lichaam als armen en benen een grotere productie van vitamine D oplevert. De vitamine D-productie in de huid is alleen van april tot oktober relevant. In de winter is men voor vitamine D afhankelijk van de in de zomer opgebouwde lichaamsreserve in combinatie met vitamine D uit de voeding. De voeding bevat weinig vitamine D, maar kan wel een aanvulling zijn als men onvoldoende buiten komt. Met name vette vis (een haring 700-800 IE) en margarine (3 IE per gram) bevatten vitamine D. Vrouwen boven 50 jaar en mannen boven 70 jaar hebben extra vitamine D nodig.

De Gezondheidsraadcommissie (2008) vindt het wenselijk dat dagelijks 10 microgram (400 IE) vitamine D extra wordt gebruikt door:

- kinderen tot 4 jaar*;
- personen van 4 tot 50 jaar (vrouwen) of 70 (mannen) jaar die een donkere huidskleur hebben of onvoldoende buiten komen;
- vrouwen tot 50 jaar die een sluier dragen;
- vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven;
- personen vanaf 50 jaar (vrouwen) of 70 (mannen) jaar die een lichte huidskleur hebben en voldoende buiten komen.

Dagelijks 20 microgram (800 IE) vitamine D extra wordt gebruikt door:

- personen die osteoporose hebben of in een verzorgings- of verpleeghuis wonen,
- personen vanaf 50 jaar (vrouwen) of 70 (mannen) jaar die een donkere huidskleur hebben, onvoldoende buiten komen en vrouwen vanaf 50 jaar die een sluier dragen.

De inname van vitamine D dient onder de veilige bovengrens van inname (2000 IE = 50 microgram per dag) te blijven. Alle patiënten met osteoporose komen dus voor vitamine D-suppletie in aanmerking, in principe 800 IE/dag tenzij uit bloedonderzoek blijkt dat de 25(OH)D spiegel hoog genoeg is ('s winters hoger dan 50 nmol/l).

Voor het volledige rapport:

<http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/200815c.pdf>

4.1. Vitamine D

Aanvullend literatuuronderzoek

Er zijn tenminste 14 klinische trials verricht over het effect van vitamine D met of zonder calcium ter preventie van fracturen. Vier van deze trials toonden een significante vermindering van de fractuurincidentie, twee andere trials toonden hetzij een borderline effect, hetzij een significant effect in de per protocol analyse. Nog drie trials toonden alleen een significante vermindering van het aantal vallen (Lips 2009). De andere trials lieten in de vitamine D- en controlegroep hetzelfde aantal fracturen zien (Lips 2009).

Er zijn op basis van deze trials vijf meta-analyses verricht. De meta-analyse van Bischoff-Ferrari (2005) leidt tot de conclusie dat vitamine 800 IE/d effectiever is dan 400 IE/d en dat er een dosiseffect relatie is: hogere doseringen vitamine D en hogere vitamine D-spiegels gaan gepaard met een lager relatief fractuurrisico.

Boonen et al. (2007) vond geen significant effect op heupfractuurincidentie bij vier klinische trials met vitamine D alleen. Bij zes trials met vitamine D en calciumsupplementen was de gepoolde RR voor heupfracturen 0.82 (95% CI 0.71-0.94). Dit leidde tot de conclusie dat vitamine D alleen samen met calcium effectief is (Boonen 2007).

In de meta-analyse van Tang et al. (2007) werden trials geanalyseerd met calcium en vitamine D en trials met vitamine D alleen. Bij deze meta-analyse werd ook een sensitiviteitsanalyse verricht. Hieruit bleek dat de effecten groter waren:

- bij in tehuizen wonende dan bij zelfstandig wonende ouderen ($p=0.003$);
- wanneer de baseline calciuminname met de voeding laag in plaats van hoog was ($p=0.008$);
- met een vitamine D-dosis van 800 IE/d of meer dan met een lagere dosis ($p=0.03$);
- wanneer de compliance hoger was dan 80% dan bij lagere compliance ($p=0.002$) (Tang 2007).

In een recente Cochrane-review (Avenell 2009) bleek dat vitamine D in combinatie met calcium heupfracturen (RR 0.84; CI 0.73-0.96) reduceert. Voor wervelfracturen was het effect niet statistisch significant (Avenell 2009). Hoewel een subgroepanalyse een sterker effect leek te laten zien voor geïnstitutionaliseerde personen, bleek dit verschil in deze recentere analyse niet significant ($p=0.15$).

In een andere recente meta-analyse, gebaseerd op gepoolde data van individuele patiënten, werd een vergelijkbare reductie van heupfracturen gevonden indien vitamine D werd gecombineerd met calcium (HR 0.74; CI 0.60-0.91) en voor ‘any fracture’ (HR 0.93; CI 0.87-0.99). Zij vonden echter in een subanalyse wel een effect bij een dosis van 10µg (HR 0.91; CI 0.85-0.99), maar niet van 20µg (HR 0.95; CI 0.80-1.14) (Abrahamsen 2010). Hoewel er aanwijzingen zijn dat niet alle patiënten adequate 25(OH)vitamine D-spiegels behalen met een dosering van 800 E per dag, is niet gekozen voor het meten en vervolgen van de spiegels, vanwege de kosten, het ontbreken van internationale consensus over de drempelwaarde van een adequate vitamine D-spiegel, de verschillen tussen een meting in de zomer en in de winter en de variabiliteit in de bepaling (Kuchuk 2009). Bij ernstig vitamine D-gebrek (serum 25(OH)D < 15 nmol/l) kan eventueel, vooral bij klachten en bij absorptiestoornissen, een oplaadschema worden gebruikt: bijvoorbeeld 10.000 IE per dag gedurende 10 dagen (Holick 2007). Een hogere dagelijkse dosering vitamine D kan nodig zijn bij absorptiestoornissen, zoals bij coeliakie of na gastric-bypass-operaties, bijvoorbeeld 1200-2000 IE per dag onder controle van de 25-hydroxyvitamine D spiegel. Het nut van “stootkuren” bij lage serum 25(OH)D-spiegels (15-50 nmol/l) is niet aangetoond.

De effectiviteit van hoge doses eenmaal per jaar of per halfjaar is niet aangetoond. Hogere doses zouden zelfs schadelijk kunnen zijn. Een jaarlijkse orale dosis van 500.000 IE vitamine D₃ verhoogde het risico op vallen en fracturen in een dubbelblind onderzoek bij 2256 vrouwen in vergelijking met placebo. Het risico was met name verhoogd in de eerste drie maanden na inneming (Sanders 2010). Een jaarlijkse intramusculaire injectie van vitamine D₂ 300.000 IE leidde evenmin tot minder fracturen dan een placebo injectie bij een onderzoek in 9440 patiënten. Het aantal heupfracturen nam zelfs significant toe (Smith 2007). De dosis vitamine D₃ 100.000 IE eenmaal per vier maanden leidde wel tot vermindering van niet-wervelfracturen (Trivedi 2003). Overigens is de absorptie bij hoge doses ineens minder efficiënt (Wicherts 2010, Chel 2008). Er kunnen ook grotere schommelingen in de 25(OH)D-spiegel ontstaan, hetgeen ongewenst is.

Conclusies

Kwaliteit van bewijs: Hoog	Suppletie van 400-800 IU vitamine D per dag door ouderen (> 65 jaar), in combinatie met calcium, geeft een relatieve reductie in het optreden van niet-wervelfracturen van 10-20%. <i>Avenell 2009, Abrahamsen 2010</i>
Kwaliteit van bewijs: Matig	Het is onduidelijk of de reductie in niet-wervelfracturen groter is voor ouderen in een verzorgings- of verpleeghuis dan voor zelfstandig wonende ouderen. <i>Avenell 2009, Tang 2007</i>

Samenvattende conclusie

Samenvattend is er voldoende bewijs om te stellen dat suppletie met 800 E vitamine D per dag beter is dan 400 E, wat betreft fractuurpreventie.

De reductie van niet-wervelfracturen door vitamine D is in de orde van grootte van 10-20%, hetgeen globaal overeenkomt met de reductie van niet-wervelfracturen in sommige van de bisfosfaatstudies. Hieruit kan zeker niet de conclusie worden getrokken dat deze resultaten vergelijkbaar zijn, immers, in alle studies met bisfosfonaten kregen de patiënten vitamine D en calcium voorgeschreven, plus het bisfosfonaat (of placebo).

Bovendien zijn minder dan de helft van de studies met vitamine D en calcium positief wat betreft vermindering van de fractuurincidentie.

Voor de praktijk: bij de drogist is vitamine D₃ verkrijgbaar in tabletten van 200 en 400 IE. In de apotheek zijn tabletten van 400 IE verkrijgbaar. Ook zijn via de apotheek capsules van 2800 IE en 5600 IE te verkrijgen voor gebruik eenmaal per week. De nieuwe tabletten Calcichew D₃ bevatten calcium 500 mg en vitamine D₃ 800 IE. Vitamine D₃ wordt beschouwd als voedingssupplement en komt niet voor vergoeding in aanmerking, maar wel indien gecombineerd met calcium.

4.2. Calcium

Voor het effect van calciumsuppletie op het optreden van fracturen zijn tegenstrijdige bevindingen uit twee recente, degelijk uitgevoerde, meta-analyses gerapporteerd. Tang et al. onderzochten in een grote meta-analyse het effect van calcium alleen, of in combinatie met vitamine D, op alle mogelijke fracturen. Er werd een reductie in fracturen gevonden van calciumsuppletie (RR 0.88; CI 0.83-0.95). Mensen met een lage vitamine D-concentratie (25(OH)D₃ <25 nmol/l) leken met calcium en vitamine D-suppletie een grotere risicoreductie te hebben (RR 0.86 versus 0.94; p=0.06). Dit effect verdween overigens bij een afkappunt voor serum 25(OH)D van 50 nmol/l. Het effect was wel significant groter bij geïnstitutionaliseerde personen (RR 0.76 versus 0.94; p=0.003). Het effect was ook groter bij mensen met een lage calciuminname (<700 mg/dag) (RR 0.80 versus 0.95; p=0.008). Het effect was ook groter bij calciumdoseringen van 1200 mg of meer (RR 0.80 versus 0.94; p=0.006) (Tang 2007). Dit pleit voor de combinatie van calcium en vitamine D bij lage calciuminname met de voeding en insufficiënte of deficiënte vitamine D-status (serum 25(OH)D <50 nmol/l).

Bischoff-Ferrari et al. rapporteerden echter een beperkte en niet-significante reductie van non-vertebrale fracturen (RR 0.92; CI 0.81-1.05) en mogelijk zelfs een verhoogd risico op heupfracturen bij calciumsuppletie (RR 1.64; CI 1.02-2.64) (Bischoff-Ferrari 2007). Een meta-analyse gericht op heupfracturen laat echter zien dat voor vitamine D alleen het risico op heupfractuur mogelijk nauwelijks verandert (RR 1.10; CI 0.89-1.36), maar dat toevoeging van calcium aan vitamine D leidt tot een reductie van heupfracturen (RR 0.82; CI 0.71-0.94) (Boonen 2007).

Suppletie van 1000 mg calcium bij postmenopauzale vrouwen met een gemiddelde calciumintake met de voeding van 850 mg per dag leidt mogelijk tot een verhoogde kans op myocardinfarct en CVA, zoals blijkt uit een onderzoek in Nieuw Zeeland bij 1471 postmenopauzale vrouwen die calcium 1000 mg/dag of placebo kregen. Dit geldt voor de eindpunten myocardinfarct ($P=0.01$) en het samengesteld eindpunt myocardinfarct, CVA en plotselinge dood ($P=0.008$). (Bolland, 2008). Dit werd bevestigd bij een naonderzoek van de gegevens uit de Women's Health Initiative trial (Bolland 2010).

Conclusies

Kwaliteit van bewijs: Hoog	Calciumsuppletie reduceert de kans op non-vertebrale fracturen, maar het effect is groter in combinatie met vitamine D. <i>Tang 2007, Bisschoff-Ferrari 2007</i>
---------------------------------------	---

Kwaliteit van bewijs: Hoog	Calcium reduceert alleen in combinatie met vitamine D het optreden van heupfracturen. <i>Boonen 2007</i>
---------------------------------------	---

Overige overwegingen

Het effect van vitamine D en calcium op het voorkomen van fracturen is beperkt, maar wordt praktisch zonder bijwerkingen verkregen. Bovendien zijn er aanvullende argumenten om vitamine D en calcium aan te bevelen:

- bij alle trials naar het effect van medicamenteuze interventies kregen zowel de interventie- als de placebogroep ook suppletie van vitamine D en calcium;
- er zijn geen toxische effecten waargenomen bij de aanbevolen doseringen.

De meeste RCT's zijn gedaan met doseringen van 400 of 800 E vitamine D. Echter, omdat een subgroepanalyse uit de meta-analyse van Tang een sterker effect liet zien bij doseringen ≥ 400 E, geven we de voorkeur aan suppletie met 800 E vitamine D. Voor calcium geldt eenzelfde redenering ten faveure van 1000-1200 mg calcium.

Patiënten van 50 jaar en ouder, die na een fractuur worden onderzocht op osteoporose, hebben opvallend vaak een vitamine D-tekort (25-hydroxyvitamine D < 50 nmol/l). Een vitamine D-supplement past in het leefstijladvies.

Incidenteel kan het hoger doseren van vitamine D kan van belang zijn bij patiënten met zeer lage vitamine D-waarden, die starten met een bisfosfonaat. Indien toch spiegels gemeten worden, is het advies om zodanig te suppleren dat de 25(OH)vitamine D-spiegel gedurende het gehele jaar boven de 50 nmol/l is

Bij ernstig vitamine D-gebrek (25-hydroxyvitamine D < 15 nmol/l) kan overwogen worden om tijdelijk een hogere dosis vitamine D₃ te geven, bijvoorbeeld 10.000 IE per dag gedurende 10 dagen. Hiervoor bestaan colecalciferol FNA druppels die 50.000 IE/ml bevatten.

Hoewel er geen overtuigend bewijs is voor een hogere effectiviteit van vitamine D-suppletie bij bewoners in verpleeghuizen, acht de werkgroep vitamine D-suppletie met 800 IE raadzaam, omdat het aannemelijk is dat verpleeghuisbewoners een lager vitamine D-gehalte hebben.

Wat betreft calciumsuppletie, als vuistregel geldt dat vier zuivelproducten per dag voldoende zijn, dat wil zeggen 1000-1200 mg calcium bevatten, anders is calciumsuppletie nodig: in de praktijk blijkt meestal 500 mg per dag voldoende. Soms kan een verwijzing naar een diëtist overwogen worden, voor een voedingsadvies.

Aanbevelingen

Het is wenselijk dat bewoners van verzorgings- en verpleeghuizen een vitamine D- supplement van 800 IE per dag gebruiken.

Het is wenselijk dat patiënten met osteoporose een vitamine D-supplement van 800 IE per dag gebruiken.

Het is wenselijk dat patiënten met osteoporose een calciumsupplement van 500 of 1000 mg per dag gebruiken wanneer de inname van calcium met de voeding lager is dan 1000-1200 mg per dag. De suppletiedosis van 1000 mg geldt vooral wanneer de patiënt helemaal geen zuivelproducten gebruikt.

Literatuur

- Abrahamsen B and the DIPART Group. Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. The DIPART (vitamin D Individual Patient Analysis of Randomized Trials) Group. *BMJ* 2010;340:b5463 doi:10.1136/bmj.b5463.
- Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD et al. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis.[update of Cochrane Database Syst Rev. 2005;(3):CD000227; PMID: 16034849]. [Review] [160 refs]. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD000227.
- Bischoff-Ferrari HA. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005 May 11;293(18):2257-64.
- Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Baron JA et al. Calcium intake and hip fracture risk in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2007 December;86(6):1780-90.
- Bischoff-Ferrari HAW. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009 March 23;169(6):23.
- Bolland MJ, et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomized controlled trial. *BMJ* 2008; 336: 262-6.
- Bolland MJ, Avenell A, Baron JA et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 2010; 341 doi 10.1136/bmj.c3691.
- Boonen S, et al. Need for Additional Calcium to Reduce the Risk of Hip fracture with Vitamin D Supplementation: Evidence from a Comparative Metaanalysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1415-1423.

-
- Chel V, Wijnhoven HA, Smit JH, Ooms M, Lips P. Efficacy of different doses and time intervals of oral vitamin D supplementation with or without calcium in elderly nursing home residents. *Osteoporos Int* 2008; 19: 663-71
 - Gezondheidsraad. Naar een toereikende inname van vitamine D. Den Haag: Gezondheidsraad, 2008; publicatienr. 2008/15. ISBN 978-90-5549-729-4
 - Kuchuk NO, Pluijm SM, van Schoor NM, Looman CW, Smit JH, Lips P Relationships of serum 25-hydroxyvitamin D to bone mineral density and serum parathyroid hormone and markers of bone turnover in older persons *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1244-50.
 - Lips P, Bouillon R, van Schoor NM et al. Reducing fracture risk with calcium and vitamin D. *Clin Endocrinol* 2010; 73: 277-85.
 - Sanders KM, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303: 1815-22.
 - Smith H, et al. Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatol* 2007; 46: 1852-7.
 - Snijder MB, van Dam RM, Visser M Deeg DJ, Dekker JM, Bouter LM, Seidell JC, Lips P Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4119-23
 - Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007 August 25;370(9588):657-66.
 - Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D₃ (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community *BMJ* 2003; 326: 469-73
 - Van Schoor NM, Visser M, Pluijm SM, Kuchuk N, Smit JH, Lips P. Vitamin D deficiency as a risk factor for osteoporotic fractures. *Bone* 2008; 42: 260-6.
 - Wicherts IS, Boeke AJ, van der Meer IM et al, Sunlight exposure or vitamin D supplementation for vitamin D-deficient non-western immigrants: a randomized clinical trial. *Osteoporos Int* 2010 aug 4 PMID 20683712.

Hoofdstuk 5:

Behandeling van osteoporose

5.1. Medicamenteuze therapie ter preventie van fracturen bij postmenopauzale vrouwen

Dit hoofdstuk betreft de medicamenteuze behandeling ter preventie van fracturen bij vrouwen. Bij mannen zijn veel minder data beschikbaar dan bij vrouwen; medicatie ter preventie van fracturen bij mannen wordt besproken in hoofdstuk 8.

De primaire doelstelling van medische behandeling bij patiënten met een hoog risico op fracturen is de preventie van een eerste of volgende fractuur (Sambrook 2006, Geusens 2008, Saag 2009). Er zijn ook data die aantonen dat osteoporosemedicatie de levenskwaliteit kan verbeteren en de mortaliteit kan verminderen (Teng 2008).

De efficiëntie van behandeling hangt af van verschillende factoren: implementatie van casefinding, adequate patiëntselectie van hoogrisicopatiënten, de resultaten van bijkomend onderzoek (anamnese, klinisch onderzoek, klinische risicofactoren, botmineraaldichtheid (BMD), 'vertebral fracture assessment' (VFA), valrisico, laboratoriumonderzoek), de efficiëntie, tolerantie en veiligheid van medicatie, de follow-up en de therapietrouw. Elk van deze stappen is van belang en het ontbreken van één of meer stappen kan leiden tot onderbehandeling (Kanis 2008, Kanis 2008, National Osteoporosis Foundation 2008, Dachverband Osteologie 2009).

Medische behandeling van hoogrisicopatiënten bestaat uit verschillende stappen: risicocommunicatie met de patiënt (vragen 1, 2 en 5), leefstijladviezen (roken, alcohol (vraag 7) en regelmatige lichaamsbeweging, optimalisatie van calcium- en vitamine D-status (vraag 4), valpreventie om het risico van vallen te verminderen (vraag 3), correctie van omkeerbare oorzaken van secundaire osteoporose vooraleer osteoporosemedicatie te starten (vragen 1, 2, 6 en 7) en medicatie ter preventie van wervel-, heup- en niet-wervelfracturen

Medicamenteuze behandeling is gebaseerd op manipulatie van de botombouw: inhibitie van botafbraak (bisfosfonaten, selectieve oestrogeen receptor modulators (SERM's)), stimulatie van botaanmaak (teriparatide en PTH) of gemengde effecten (strontiumranelaat) (Black 1996, Cummings 1998, Ettinger 1999, Harris 1999, Black 2000, Chesnut 2000, Reginster 2000, McClung 2001, Neer 2001, Anderson 2004, Chesnut 2004, Meunier 2004, Reginster 2005, Speeman 2006, Black 2007, Greenspan 2007, Lyles 2007, Cummings 2008, Reginster 2008, Silverman 2008, Cummings 2009, Cummings 2010). Follow-up tijdens behandeling laat toe de tolerantie en veiligheid te con-

troleren, de therapietrouw te optimaliseren en te beslissen over verandering in medicatie bij intolerantie of bij het optreden van nieuwe fracturen en over de duur van behandeling.

Bij het beoordelen van het wetenschappelijk bewijs omtrent fractuurpreventie werden we geconfronteerd met de volgende beperkingen:

1. Er zijn geen voldoende grote kwalitatief goede trials bekend waarin het effect van twee verschillende medicamenten werd vergeleken.
2. Indirecte vergelijkingen tussen studies, die verschillende medicamenten onderzochten, gaan mank, omdat inclusiecriteria sterk verschillen tussen trials en hierdoor het achtergrondrisico op fracturen sterk kan verschillen. Hoewel dit voor het relatieve effect niet uit hoeft te maken, zal de power om een effect aan te tonen veel lager zijn in studies met een laag achtergrond fractuurrisico.
3. De definities van primaire (en secundaire) eindpunten verschillen sterk tussen studies. Door Sebba et al. is dit overtuigend in beeld gebracht in hun analyse van de definities van niet-wervelfracturen als eindpunt tussen de verschillende trials. In de ene trial werden alleen fracturen van de pols, schouder, heup, bekken en sleutelbeen meegenomen, terwijl in de andere alle niet-wervelfracturen werden meegenomen. In weer een andere trial werden fracturen ten gevolge van ernstig trauma uitgesloten (Sebba 2009) of werd een antifractureffect gevonden zonder dat dit een eindpunt was (Pols 1999).
4. Fractuurpreventie werd met geprespecificeerde primaire analyses in fractuurstudies aangetoond bij patiënten met een lage T-score (onafhankelijk van fractuurvoorgeschiedenis) of een prevalentie wervel- of heupfractuur (onafhankelijk van T-score).
5. De exclusiecriteria verschillen sterk tussen studies. Bij de alendronaatstudies werden patiënten met maagdarmlachten bijvoorbeeld uitgesloten van deelname.

Daarnaast is het belangrijk zich te realiseren dat:

1. Patiënten in de meeste fractuurstudies naast de studiemedicatie vitamine D en calcium kregen, soms al vooraf aan de behandeling en soms tegelijkertijd.
2. Dat het mechanisme van fractuurpreventie verschilt tussen de verschillende klassen medicamenten.
3. In verschillende studies post hoc analyses werden verricht of analyses op post hoc eindpunten werden gedaan. Deze analyses werden terughoudend geïnterpreteerd en wanneer ze worden vermeld, wordt de kwaliteit van bewijs indien nodig omlaag gegradeerd conform de GRADE-systematiek.
4. Veranderingen in BMD en botmarkers worden door de overheid aanvaard als surrogaatmarkers om equivalentie aan te tonen tussen verschillende dosissen van eenzelfde medicatie, bijvoorbeeld dagelijkse versus wekelijkse inname van bisfosfonaten.

Er zijn ook rechtstreeks vergelijkende studies beschikbaar over het effect van verschillende medicatie op BMD en botmarkers, maar de klinische relevantie hiervan is be-

perkt omdat veranderingen in BMD en botmarkers slechts voor een beperkt deel een verklaring geven omtrent het antifractureffect van medicatie. Met uitzondering van strontiumranelaat waarbij naar schatting de helft van de toename in BMD het gevolg is van incorporatie van strontium in het bot (Faulkner 2000, Garnero 2009). Veranderingen in BMD en botmarkers verschillen sterk tussen resorptieremmers, anabolica en strontiumranelaat.

Antifractureffecten van medicatie in fractuurstudies

Er werd getracht de antifractureffecten, voor zover mogelijk, op drie uitkomsten te beschrijven voor preventie van wervel, heup en niet-wervel (inclusief heup) en gebaseerd op de primaire analyses van fractuurstudies.

Medicatie ter preventie van fracturen kunnen in klassen en subklassen worden ingedeeld op basis van hun verschillend werkingsmechanisme en de specifieke eigenschappen van subgroepen:

1. botresorptieremmers

1.1 oestrogenen en tibolone

1.2 bisfosfonaten

1.3 SERM's

1.4 antistoffen tegen RANKL (de receptor activator van de nucleaire factor κ B)

2. anabole middelen

2.1 teriparatide

2.2 PTH (1-84)

3. middelen met een gemengd effect

3.1 strontiumranelaat

Spectrum van fractuurpreventie

In tabel 5.1 wordt per medicament de effectgrootte per eindpunt weergegeven, alsmede de kwaliteit van het bewijs.

Effectiviteit van medicamenten

In geprespecificeerde primaire analyses van fractuurstudies, met wervelfracturen als eindpunt, verminderen alle genoemde klassen van medicatie de kans op wervelfracturen. In geprespecificeerde primaire analyses van fractuurstudies met niet-wervelfracturen als eindpunt verminderen sommige bisfosfonaten (alendronaat, risedronaat, zoledronaat), anabole middelen (teriparatide), strontiumranelaat en denosumab de kans op niet-wervelfracturen. In primaire analyses van fractuurstudies met heupfracturen als eindpunt verminderen sommige bisfosfonaten (alendronaat, risedronaat en zoledronaat) en denosumab de kans op heupfracturen.

Diverse klassen van medicatie met grote verschillen in werking, toedieningswijze, duur van behandeling, effecten op fractuurpreventie, nevenwerkingen, adherentie en kostprijs zijn ter beschikking voor de preventie van wervel-, niet-wervel- en heupfracturen.

Medicament	Follow-up	Wervelfracturen*		Niet-wervelfracturen		Heupfracturen	
		Relatief effect	Kwaliteit bewijs	Relatief effect	Kwaliteit bewijs	Relatief effect	Kwaliteit Bewijs
Alendronaat	1-4 jaar	0.55 (0.43-0.69)	Hoog	0.77 (0.64-0.92)	Hoog	0.47 (0.26-0.85)	Hoog
Risedronaat	2-3 jaar	0.63 (0.51-0.77)	Hoog	0.80 (0.72-0.90)	Hoog	0.74 (0.59-0.94)	Hoog
Zoledronaat	3 jaar	0.30 (0.24-0.38)	Hoog	0.75 (0.64-0.87)	Hoog	0.59 (0.42-0.83)	Hoog
Ibandronaat	3 jaar	0.50 (0.34-0.74)	Hoog	Niet aangetoond		Niet aangetoond	
Raloxifeen	3 jaar	0.60 (0.50-0.70)	Hoog	Niet aangetoond		Niet aangetoond	
Strontiumrelaataat	3 jaar	0.63 (0.56-0.71)	Hoog	0.86 (0.75-0.98)	Hoog	Niet aangetoond	
Teriparatide**	1,5 jaar	0.36 (0.28-0.47)	Hoog	0.62 (0.48-0.82)	Hoog	Niet aangetoond	
PTH (1-84)**	1,5 jaar	0.42 (0.24-0.72)	Hoog	Niet aangetoond		Niet aangetoond	
Denosumab	3 jaar	0.32 (0.26-0.41)	Hoog	0.80 (0.67-0.95)	Hoog	0.60 (0.37-0.96)	Hoog

Tabel 5.1. Overzicht van effecten van de verschillende medicamenten op het voorkomen van fracturen in de primaire analyses van RCT's met fractuurpreventie als eindpunt, gebaseerd op de door de CBO uitgevoerde GRADE-analyse bij postmenopauzale vrouwen met een hoog fractuurrisico.

*Morfometrisch bepaald

**Er zijn geen afzonderlijke meta-analyses bekend naar de effectiviteit van teriparatide en PTH 1-84.

Overige overwegingen

Andere factoren, die de beslissing omtrent behandeling kunnen beïnvloeden, zijn verschillen in klassen en tussen medicatie van dezelfde klasse (bijvoorbeeld tussen bisfosfonaten), de resultaten en consistentie van meta-analyses, de verschillende vormen van toediening en gebruiksgemak (PO, met of zonder specifieke maatregelen voor inname, IV in ziekenhuisomgeving of ander beschermde omgeving, SC ambulante), het eventueel generiek beschikbaar zijn van de medicatie, de frequentie van toediening (dagelijks, wekelijks, maandelijks, 3-, 6- of 12-maandelijks), bijkomende positieve (preventie van borstkanker met Raloxifeen) of negatieve effecten (de tolerantie en het veiligheidsprofiel), non-compliance, de kostprijs en noodzakelijke randvoorwaarden (bijvoorbeeld normale nierfunctie bij bisfosfonaten). Deze factoren worden meegenomen in de keuzehulp.

Alendronaat en risedronaat

Van alendronaat en risedronaat is aangetoond dat ze het risico op wervel, niet-wervel en heupfracturen verminderen bij patiënten met een prevalentie wervelfractuur en/of een T-score <-2.5 (tabel 5.1 en GRADE-analyse in bijlage 4 tabel 5.4, 5.5, 5.7, 5.8).

Conclusies

Kwaliteit van bewijs: Hoog	Alendronaat reduceert wervel-, niet-wervel- en heupfracturen bij postmenopauzale vrouwen met een T-score < 2.5 en/of een prevalentie wervelfractuur. <i>Tabel 5.1</i>
---------------------------------------	--

Kwaliteit van bewijs: Hoog	Risedronaat reduceert wervel-, niet-wervel- en heupfracturen bij postmenopauzale vrouwen met een T-score < 2.5 en/of een prevalentie wervelfractuur. <i>Tabel 5.1 en Tabel 5.8</i>
---------------------------------------	---

Etidronaat

Van etidronaat (cyclisch gegeven) is aangetoond dat het de kans op wervelfracturen vermindert bij postmenopauzale vrouwen met een prevalentie wervelfractuur. Maar er kon geen effect worden aangetoond op niet-wervelfracturen.

Conclusie

Kwaliteit van bewijs: Hoog	Etidronaat (cyclisch gegeven) vermindert de kans op wervelfracturen bij postmenopauzale vrouwen met een prevalentie wervelfractuur en heeft geen aangetoond effect op het ontstaan van niet-wervelfracturen. <i>Tabel 5.6, Tabel 5.9</i>
---------------------------------------	---

Overige overwegingen

Omdat met alendronaat en risedronaat de grootste ervaring aanwezig is in de dagelijkse praktijk, en de effectiviteit groot en breed is aangezien bijwerkingen beperkt zijn (mits op juiste wijze ingenomen), worden deze twee middelen gezien als eerste keus medicatie. De relatief lage kostprijs vanwege huidige of zeer spoedige patentvrijheid weegt hierbij mee. Omdat bisfosfonaten bijwerkingen op de nieren kunnen hebben, is een creatineklaring van 30 ml/min echter vereist. Aangezien ernstige bijwerkingen als osteonecrose van de kaak (bij orale antiosteoporosemedicatie) en femurschachtfractuur zo zeldzaam zijn, en de evidentie ten aanzien van bisfosfonaten als causale factor wat betreft femurschachtfractuur beperkt is, vormen deze geen reden om deze middelen niet voor te schrijven. Desalniettemin vormt dit wel reden bisfosfonaten niet langer dan noodzakelijk voor te schrijven. Zie voor informatie over bijwerkingen en gebruiksgemak tabel 5.2.

Aanbeveling

Alendronaat en risedronaat hebben een breed spectrum van fractuurpreventie en zijn aan te bevelen als eerste keuze medicatie voor preventie van fracturen, op voorwaarde

van een creatinine klaring >30 ml/min, juiste inname, goede tolerantie en afwezigheid van contra-indicaties voor orale bisfosfonaten.

Overige medicatie

Verschillende andere medicatie dan alendronaat en risedronaat is beschikbaar voor fractuurpreventie. Deze medicatie wordt als groep beschreven als ‘tweede keuze’ na alendronaat en risedronaat. Bij deze keuze spelen antifractuur-effectiviteit, ervaring, bijwerkingen, kosten en gebruiksgemak een rol. Om patiënten en hun arts te ondersteunen bij het maken van deze keuze, is in het kader van de richtlijn een keuzehulp ontwikkeld, die naast het effect op fractures, ook rekening houdt met bovengenoemde factoren. Een overzicht van de kenmerken van beschikbare medicatie vindt u in tabel 5.2.

	Aangetoonde fractuurpreventie met hoog bewijs			Gebruik
	wervel	niet-wervel	heup	
Bisfosfonaten				
Alendronaat	X	X	X	Tabletten dagelijks 10 mg of wekelijks 70 mg
Risedronaat	X	X	X	Tabletten dagelijks 5 mg of wekelijks 35 mg of maandelijks 2 x 75 mg
Ibandronaat	X			Maandelijks 150 mg tabletten of 3-maandelijks met 15 sec IV injectie
Zoledronaat	X	X	X	Jaarlijks 5 mg tijdens 15 min IV injectie
Raloxifeen	X			Dagelijks 60 mg tabletten
Teriparatide (rhPTH-1-34)	X	X		SC 1/d
PTH (1-84) (rhPTH 1-84)	X			SC 1/d
Strontiumranelaat	X	X		2 g sachet per dag
Denosumab	X	X	X	SC 2 x 60 mg/jaar

Tabel 5.2: Overzicht kenmerken van medicamenten (voor nevenwerkingen: zie Tabel 5.3a+b)

SC = subcutaan; IV = intraveneus

Aanbeveling

Behalve alendronaat en risedronaat is er verschillende andere medicatie ter beschikking voor fractuurpreventie: zoledronaat IV, strontiumranelaat PO, ibandronaat PO of IV en raloxifeen PO (en denosumab SC als vergoed). Deze medicatie kan worden overwogen bij contra-indicaties, intolerantie, non-compliance of inefficiëntie van alendronaat en risedronaat. Geadviseerd wordt hierbij gebruik te maken van de hiervoor ontwikkelde keuzehulp.

Orale bisfosfonaten	
FITr	maagulcus (1.6% versus 0.7%, p=0.05)
Zoledronaat IV	griepachtig syndroom (32% versus 6% met placebo na 1ste infuus, 7% versus 2% na 2de infuus, 3% versus 1% na 3de infuus, alle p<0.001), stijging creatinine >0.5 mg/dl (1.2% versus 0.4% met placebo, p=0.001) voorkamerfibrillatie in HORIZON studie als SEA (1.3% versus 0.5% met placebo, p<0.001), niet in andere studies
Raloxifeen	warmteopswellingen (10% versus 6%, <0.001) krampen (7% versus 4%, p<0.001) perifeer oedeem (5% versus 4%, p<0.01) vocht in het endometrium (8% versus 6%, p=0.02) DVT: RR: 3.1 (1.5-6.2).
Teriparatide (20 mg)	duizeligheid (19% versus 8%, p=0.05) beenkrampen (16% versus 1%, p=0.02)
PTH (1-84)	hypercalciëmie (28% versus 5%, p<0.001) hypercalciurie (46% versus 22%, p<0.001) nausea (23% versus 9%, p<0.001) hoofdpijn (29% versus 23%, p<0.001) braken (8% versus 4%, p<0.001) duizeligheid (12% versus 8%, p=0.006)
Strontiumrelaet	nausea (7% versus 3%) geen p-waarden gerapporteerd diarree (7% versus 5%) dermatitis en eczeem (6% versus 4%)
Denosumab	eczeem (3% versus 2%, p<0.001) flatulentie (2% versus 1%, p=0.008) cellulitis (0.3% versus <0.1% met placebo, p=0.002)

Tabel 5.3a:

Nevenwerkingen van medicatie die significant verschillen van placebo zoals gerapporteerd in fractuurstudies

Alle bisfosfonaten	osteonecrose van de kaak (ONJ): zeldzaam bij doses voor osteoporose, frequent bij hoge en frequente IV doses voor kanker, vooral bij ziekte van Kahler atypische femurschaftfractuur (zeldzaam) (Shane 2010) musculoskeletale pijnen hypocalciëmie (meestal mild en klinisch niet herkend) iritis (zeldzaam) oesofagus kanker: tegenstrijdige rapporten, geen data over causale relatie (Wysowski 2009; Cardwell 2010; Green 2010)
Zoledronaat	nefrotoxiciteit bij snelle IV toediening en bij creatinine klaring <30-35 ml/min
Strontiumrelaet	DRESS (zelden)

Tabel 5.3b: Nevenwerkingen van medicatie in postmarketing studies

Zoledronaat

Een breedspectrumpreventie van fracturen kon worden aangetoond met jaarlijks IV-zoledronaat bij postmenopauzale vrouwen met een T-score <-2.5 en/of een prevalentie wervelfractuur (tabel 5.10), en bij vrouwen en mannen ouder dan 50 jaar met een recente heupfractuur, waarbij ook een vermindering van de mortaliteit werd vastgesteld. Bij de behandeling moet rekening worden gehouden met griepachtige klachten bij ± 30% van de patiënten bij eerste toediening, IV-toediening met monitoring in ziekenhuis of in aanwezigheid van arts of verpleegkundige en de oplaaddosis van vitamine D, die nodig is wanneer toegediend aansluitend aan heupfractuur.

Daarnaast is er een mogelijke verslechtering van nierfunctie bij ouderen (vooral bij diegenen met een verminderde vaatfunctie), hetgeen (zeldzaam) kan leiden tot dialyse, bij te snelle toediening (minimum inlooptijd 15 minuten) en bij gebruik van diuretica en/of dehydratie (European Medicines Agency 2010). Adequate controle van de nierfunctie voor elke toediening, goede instructie aan patiënten omtrent het melden van eventuele dehydratie (bv. diarree) en klinisch onderzoek naar eventuele dehydratie is daarbij gewenst.

Conclusie

Kwaliteit van bewijs: Hoog	Zoledronaat reduceert wervel-, niet-wervel- en heupfracturen bij postmenopauzale vrouwen met een T-score <-2.5 en/of een prevalentie wervelfractuur. <i>Tabel 5.10</i>
--------------------------------------	---

Overige overwegingen

Zoledronaat is qua bewezen fractuurpreventie een alternatief voor risedronaat en alendronaat, maar vraagt bijkomende bijzondere maatregelen vóór en tijdens toediening. In de huidige situatie, medio 2010, kan het toedienen van zoledronaat ten laste komen van het ziekenhuis maar kan ook onder supervisie bij patiënt(e) aan huis worden toegediend.

Aanbeveling

Zoledronaat via jaarlijks IV-infuus is aan te bevelen als tweede keuze medicatie met een breed spectrum van fractuurpreventie, bij gastrointestinale intolerantie of contra-indicatie voor orale bisfosfonaten, bij een creatinineklaring >35 ml/min vóór elk infuus en onder medisch toezicht tijdens toediening. Wanneer zoledronaat wordt toegediend binnen 2-12 weken na een heupfractuur, dient 14 dagen voordien, een oplaaddosis vitamine D (50.000 tot 125.000 IU PO of IM bij niet beschikbare of lage serumwaarden van 25(OH)D (<37.5 nmol/l)) te worden gegeven.

Ibandronaat

De indicatie voor het gebruik van ibandronaat wordt beperkt doordat in de primaire fractuurstudie enkel een antifractureffect kon worden aangetoond voor wervelfractuur.

ren. In post-hoc analyses van de primaire fractuurstudies werd echter wel een vermindering van niet-wervelfracturen gevonden met ibandronaat (bij T-score in de heuphals < -3.0 (Chesnut 2004), en bij voldoende dosis (150 mg/ix per maand (oraal) of 3 mg IV elke drie maanden (Cranney 2009)). Het is de vraag of dit berust op een verminderde werkzaamheid van ibandronaat versus andere bisfosfonaten of een lage dosis van ibandronaat in de RCT's, of samenhangt met een ander design van de studie, bijvoorbeeld vanwege een lager fractuurrisico als achtergrond (in de placebogroep) in de ibandronaat-studies. Een voordeel van ibandronaat is de beschikbaarheid van een maandelijks dosering, hetgeen mogelijk een positief effect heeft op de therapietrouw (Papapoulos 2007). In een recente Nederlandse studie omtrent therapietrouw was de persistentie na één jaar met ibandronaat (46%) evenwel niet-significant verschillend van wekelijks alendronaat (53%) en wekelijks risedronaat (45%) (Netelenbos, 2010).

Conclusies

Kwaliteit van bewijs: Hoog	Ibandronaat reduceert wervelfracturen bij postmenopauzale vrouwen met een T-score <-2.5 en/of een prevalentie wervelfractuur. <i>Cranney 2009</i>
Kwaliteit van bewijs: Laag	Er is in een post-hoc analyse een bewijs van lage kwaliteit dat ibandronaat niet-wervelfracturen reduceert bij postmenopauzale vrouwen met een T-score <-3 en voldoende hoge dosering ibandronaat. <i>Chesnut 2004</i>

Overige overwegingen

Ook intraveneus APD wordt in de dagelijkse praktijk nog wel eens gebruikt als een dagbehandeling, in verschillende schema's, bijvoorbeeld vier keer per jaar 60 mg. Hoewel APD ook een werkzaam bisfosfonaat lijkt te zijn op BMD en botmarkers (Vis, 2005), zijn er geen RCT-studies waaruit blijkt dat er fractuurreductie optreedt bij gebruik van APD, terwijl dat voor andere bisfosfonaten wel het geval is.

Aanbevelingen

Ibandronaat PO heeft een smal spectrum van fractuurpreventie en kan overwogen worden als een tweede keuze medicatie bij postmenopauzale vrouwen, namelijk indien therapietrouw een probleem is bij dagelijkse of wekelijkse dosering, bij normale nierfunctie, goede tolerantie en afwezigheid van contra-indicaties voor orale bisfosfonaten. Ibandronaat IV om de drie maanden kan overwogen worden als tweede keuze medicatie bij intolerantie voor orale bisfosfonaten en zoledronaat.

Het gebruik van bisfosfonaten in een dosering waarbij fractuurreductie is aangetoond, (alendronaat, risedronaat, zoledronaat, en, wat betreft wervelfracturen, ibandronaat) verdient de voorkeur boven het gebruik van APD.

Raloxifeen

De indicatie voor het gebruik van raloxifeen wordt beperkt doordat fractuurstudies enkel een antifractureffect konden aantonen voor wervelfracturen en niet voor niet-wervelfracturen of heupfracturen (Ettinger 1999). In een post-hoc subgroepanalyse werd met raloxifeen onder patiënten met multipale en ernstige wervelfracturen bij de start wel een effect op niet-wervelfracturen gezien (Delmas 2003). Het is daarom aannemelijk dat raloxifeen ook effect heeft ten aanzien van niet-wervelfracturen, ondanks het gebrek aan hoge kwaliteit bewijs hiervoor. Raloxifeen vermindert de kans op borstkanker met 66% tijdens acht jaar behandeling (Martino 2004). Deze vaststelling kan bij postmenopauzale vrouwen met een verhoogde kans op borstkanker van belang zijn om raloxifeen te overwegen.

Raloxifeen onderdrukt de botombouw in mindere mate dan bisfosfonaten en heeft een eng spectrum van fractuurpreventie. De inname vraagt geen specifieke maatregelen. Er is aangetoond dat raloxifeen het risico op borstkanker vermindert. Raloxifeengebruik geeft een verhoogd risico op diepe veneuze trombose (RR 2.1; CI 1.2-3.8 tijdens 3,3 jaar follow-up) (Grady 2004).

Vanwege het relatief frequent optreden van warmteopwellingen (bij 10%) wordt raloxifeen toegediend enkele jaren na het intreden van de menopauze.

Conclusies

Kwaliteit van bewijs: Hoog	Raloxifeen reduceert wervelfracturen bij postmenopauzale vrouwen met een T-score < -2,5 en/of een prevelente wervelfractuur. <i>Cranney 2002</i>
Kwaliteit van bewijs: Laag	Er is in een post-hoc analyse een bewijs van lage kwaliteit dat raloxifeen niet-wervelfracturen reduceert bij postmenopauzale vrouwen met multipale ernstige prevalentie wervelfractuur. <i>Delmas 2003</i>

Aanbeveling

Raloxifeen heeft een smal spectrum van fractuurpreventie en kan overwogen worden als tweede keuze medicatie bij postmenopauzale vrouwen, namelijk bij intolerantie of contra-indicaties voor orale en IV-bisfosfonaten en met osteoporose ter hoogte van de wervelkolom, ermee rekening houdend dat preventie van niet-wervel en heupfracturen niet is aangetoond. Bij vrouwen met een sterk verhoogd risico op mammacarcinoom kan deze balans anders liggen. Er dient aandacht besteed te worden aan het verhoogde risico op diepe veneuze trombose.

Strontiumranelaat

Strontiumranelaat vermindert de kans op wervel- en niet-wervelfracturen in primaire fractuurstudies (Meunier 2004, Reginster 2005). Een effect op heupfracturen werd post-

hoc onderzocht op vraag van de EMA en aangetoond bij T-score < -2.4 bij postmenopauzale vrouwen ouder dan 74 jaar. De toename van de BMD in de heup verklaart 75% van het antifractuur-effect op wervelfracturen na drie jaar (Bruyere 2007). In een subgroep van 417 patiënten (13% van de originele SOTI- en TROPOS-studies) was er een correlatie tussen veranderingen in de BMD in de heup en de incidentie van morfometrische wervelfracturen (Reginster 2009). Er was geen significante relatie tussen veranderingen in de heup en de incidentie van niet-wervelfracturen (Bruyere 2007). In een post-hoc-analyse bij 465 patiënten ouder dan 74 jaar met een T-score < -2.4 bij wie twaalf incidente heupfracturen werden vastgesteld was de toename in BMD in de femurhals gerelateerd aan een verminderd heupfractuurrisico (Bruyere 2007).

Wanneer geen rekening wordt gehouden met absolute veranderingen in botaanmaak en botafbraak tijdens follow-up, maar deze veranderingen worden vergeleken met verandering in de placebogroep, dan heeft strontiumranelaat een duaal effect dat verschillend is van bisfosfonaten, vermindert het de kans op wervel- en niet-wervelfracturen en kan het in tegenstelling tot bisfosfonaten ingenomen worden zonder bijzondere maatregelen van inname. Het dient dagelijks 's avonds voor het slapengaan te worden ingenomen door de korrels op te lossen in een glas water, en nuchter te zijn en blijven, van twee uur voor tot twee uur na de inname. Aanbevolen wordt strontiumranelaat bij voorkeur in te nemen voor het slapengaan, tenminste twee uur na de inname van voedsel, melk of melkproducten, of calciumsupplementen. In een studie omtrent het effect van strontiumranelaat na bisfosfonaattherapie bleef de botombouw met strontiumranelaat onderdrukt gedurende zes maanden en was er geen effect op de BMD tijdens de eerste zes maanden. Na zes maanden was er een toename van de BMD in de wervelkolom, maar niet in de heup. De auteurs besloten dat de klinische consequenties hiervan op fractuur-reductie onduidelijk zijn (Middleton 2010).

'Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)' is een zeldzame, maar ernstige bijwerking die bij continueren van de medicatie fataal kan zijn: deze bijwerking kan bij vele geneesmiddelen optreden, en is nadrukkelijk beschreven bij strontiumranelaat. Daarom dient de patiënt bij de start op de hoogte te worden gesteld van deze potentiële bijwerking.

Conclusies

Kwaliteit van bewijs: Hoog	Strontiumranelaat reduceert wervel- en niet-wervelfracturen bij postmenopauzale vrouwen met een T-score < -2.5 en/of een prevalentie wervelfractuur. <i>Tabel 5.11</i>
Kwaliteit van bewijs: Laag	Er is bewijs van lage kwaliteit dat strontiumranelaat heupfracturen bij postmenopauzale vrouwen ouder dan 74 jaar met een T-score < -2.4 reduceert. <i>Reginster 2005</i>

Aanbeveling

Strontiumranelaat heeft een intermediair spectrum van fractuurpreventie en is aan te bevelen als tweede keuze medicatie bij postmenopauzale vrouwen, namelijk bij intolerantie of contra-indicaties voor orale en/of IV bisfosfonaten. Het is aanbevolen om patiënt te waarschuwen bij huid-, slijmvlies- en gewrichtsklachten in de eerste twee maanden na de toediening.

Anabole medicatie

Anabole medicatie is momenteel de enige beschikbare medicatie die de botombouw verhoogt en de botaanmaak meer stimuleert dan de botafbraak. Teriparatide vermindert het risico op wervel- en niet-wervelfracturen (Neer 2001), terwijl voor PTH (1-84) alleen een effect op wervelfracturen kon worden aangetoond (Greenspan 2007).

Teriparatide en PTH (1-84) zijn bij postmenopauzale vrouwen geregistreerd voor de behandeling van osteoporose met een verhoogd risico op botbreuken. De kostprijs van anabole medicatie zoals teriparatide en PTH (1-84) is hoog en daarom worden deze middelen niet beschikbaar gesteld als eerste keuze medicamenteuze behandeling. Er is voor beide middelen registratie en vergoeding voor de behandeling van postmenopauzale patiënten met tenminste twee prevalentie wervelfracturen, en een derde fractuur tijdens behandeling met bisfosfonaten, raloxifeen of strontiumranelaat. De maximale behandelduur bedraagt 24 maanden gezien de beperkte beschikbaarheid van lange termijn veiligheidsgegevens.

In een meta-analyse met gecontroleerde studies met placebo of met een bisfosfonaat of HRT in de controlegroep, bleek gebruik van teriparatide tot een reductie van rugklachten te leiden: voor matig ernstige rugpijn een relatief risico van 0.73 (95% CI: 0.61-0.87) en voor ernstige rugpijn 0.39 (95% CI: 0.25-0.61) (Nevitt, 2006).

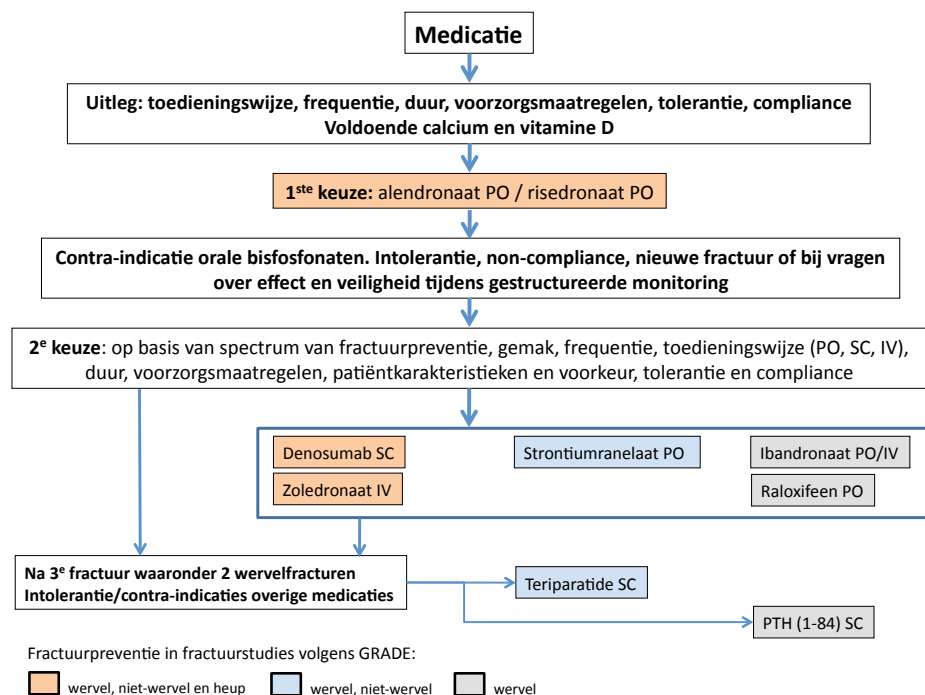
In een recente, grote, open Europese studie met 1648 patiënten bleek 18 maanden behandeling met teriparatide in de dagelijkse praktijk, dus ook met patiënten met comorbiditeit, te leiden tot reductie van klinische fracturen, afname van rugpijn en toename van kwaliteit van leven (Langdahl 2009). Belangrijk is dat dit positieve effect behouden bleef in de 18 maanden na staken van teriparatide (Fahrleitner 2010). Deze gegevens ondersteunen dat teriparatide een welkome uitbreiding van het therapeutische arsenaal is voor de (kleine) groep patiënten met ernstige osteoporose en progressie onder conventionele therapie, meestal een bisfosfonaat (Lems 2006).

Na een behandeling met teriparatide en PTH (1-84) kan de winst in BMD en micro-architectuur en mogelijk ook de fractuurreductie worden behouden door aansluitend over te schakelen naar een bisfosfonaat of raloxifeen (Black 2005, Rubin 2005, Lindsay 1997, Prince 2005, Adami 2008, Eastell 2009). Er wordt geadviseerd om regelmatig het serumcalcium te meten tijdens het voorschrijven van PTH; bij teriparatide is dat niet Obligaat.

Conclusies

Kwaliteit van bewijs: Hoog	Teriparatide reduceert wervel- en niet-wervelfracturen bij postmenopauzale vrouwen met een prevalentie wervelfractuur. <i>Neer 2001</i>
Kwaliteit van bewijs: Hoog	PTH (1-84) parathyroïdhormoon reduceert wervelfracturen bij postmenopauzale vrouwen met een T-score < -3 (bij 45-54 jarigen), bij T-score < 2.5 bij 55+ en bij een T-score < -2.0 en/of een prevalentie wervelfractuur. <i>Greenspan 2007</i>

Er zijn geen effecten bekend van teriparatide op heupfracturen en van parathyroïdhormoon op niet-wervel- en heupfracturen.



Figuur 5.1: Stroomdiagram voor de medicamenteuze behandeling van osteoporose ter preventie van fracturen

Overige overwegingen

Er zijn geen rechtstreeks vergelijkende studies beschikbaar tussen teriparatide en PTH (1-84). Ook hier geldt dat niet bekend is of het verschil in fractuurpreventie samenhangt met een verschil in werkzaamheid of een verschil in design van de studies. De keuze kan

daarom enkel worden gebaseerd op het bewezen antifractuur-effect, de nevenwerkingen (vooral hypercalciëmie en hypercalciurie) en de maatregelen tijdens follow-up (bloed- en urineonderzoek).

Aanbevelingen

Teriparatide heeft een intermediair spectrum van fractuurpreventie en is aanbevolen bij postmenopauzale vrouwen die na één jaar therapie een derde fractuur oplopen waaronder twee prevalentie wervelfracturen, of als derde keuze, namelijk bij contra-indicatie en/of intolerantie voor andere antiosteoporosemiddelen.

PTH (1-84) heeft een smal spectrum van fractuurpreventie en is aanbevolen bij postmenopauzale vrouwen die na een jaar therapie een derde fractuur oplopen waaronder twee prevalentie wervelfracturen, of als derde keuze, namelijk bij contra-indicatie en/of intolerantie voor andere antiosteoporosemiddelen. Het is sterk aanbevolen om bij behandeling met PTH (1-84) na een, drie en zes maanden het serum- en urinecalcium te meten.

Het is aanbevolen om na een behandeling van twee jaar met anabole middelen (teriparatide en PTH (1-84) onmiddellijk aansluitend een bisfosfonaat of, bij intolerantie of contra-indicatie voor bisfosfonaten bij postmenopauzale vrouwen, raloxifeen te starten.

Combinatietherapieën

Er zijn geen fractuurstudies beschikbaar omtrent het effect van combinatietherapieën versus monotherapie met osteoporosemedicatie.

Aanbeveling

Bij een behandeling met antiosteoporosemedicatie is een voldoende inname van calcium en vitamine D noodzakelijk. Behalve met calcium en vitamine D, worden combinaties van antiosteoporosemedicatie afgeraden.

Effecten van therapie op levenskwaliteit en mortaliteit

In verschillende studies werd onderzocht in hoeverre medicatie niet alleen het fractuurrisico kan verminderen, maar ook de levenskwaliteit kan verbeteren. Deze studies wisselen in kwaliteit en zijn meestal post-hoc analyses.

Behandeling met alendronaat was geassocieerd met een vermindering van het aantal dagen bedrust en beperkt functioneren vanwege rugpijn (Nevitt 2000). Behandeling met strontiumranelaat gaat gepaard met een vermindering van de achteruitgang van levenskwaliteit (Marquis 2008).

Bij patiënten met ernstige osteoporose vermindert teriparatide de klachten (ernst en duur) van rugpijn (Nevitt 2006) in vergelijking met placebo, maar ook in vergelijking met alendronaat en in observationeel onderzoek (Langdahl 2009).

De behandeling met raloxifeen in de verlenging van de MORE-studie tot vier en acht jaar ging gepaard met een verlaagd risico op borstkanker (Cauley 2001).

Bij patiënten die behandeld werden met zoledronaat aansluitend op een heupfractuur, was de mortaliteit met 28% verlaagd (Lyles 2007).

Meta-analyses van bisfosfonaat-studies suggereren dat patiënten die behandeld worden met bisfosfonaten een verminderde kans hebben op borstkanker (Chlebowski 2010, Rennert 2010, Newcomb 2010) en op mortaliteit (Bolland 2010).

Antifractureffect bij ouderen

Een frequent gestelde vraag in de dagelijkse praktijk is in hoeverre het zinvol is om bij ouderen (80+) met een volgens de arts nog redelijke levensverwachting te starten met fractuurpreventie met medicatie.

De leeftijd van postmenopauzale vrouwen varieerde tussen de fractuurstudies. In sommige studies werd de beginleeftijd gedefinieerd als jaren na de menopauze (1-5 jaar). Soms werden leeftijds grenzen numeriek bepaald. De ondergrens bedroeg dan 50-65 jaar en de bovengrens 80-90 jaar. In sommige studies was er geen bovengrens voor leeftijd vastgesteld.

Post-hoc analyses werden in fractuurstudies met alendronaat en risedronaat uitgevoerd bij ouderen, gedefinieerd als ouder dan 70-80 jaar.

Het antifractureffect van alendronaat bleef behouden bij patiënten na 80 jaar met follow-up tot 85 jaar (Hochberg 2005).

Risedronaat vermindert de kans op wervelfracturen bij 80-plussers en de kans op heupfracturen bij 70-plussers met een lage BMD en wervelfractuur (Boonen 2004).

De gemiddelde leeftijd van patiënten in de zoledronaat-studies was 74 jaar na een heupfractuur (Lyles 2007).

Strontiumranelaat vermindert de kans op wervel- en niet-wervelfracturen bij 80-plussers in een vooraf geplande analyse van de SOTI- en TROPOS-studies (Seeman 2006).

Het effect van teriparatide op fractuurreductie was onafhankelijk van de leeftijd en werd ook bij 75-plussers vastgesteld (Marcus 2003).

Overige overwegingen

Er zijn geen aanwijzingen in de literatuur, noch pathofysiologische argumenten om verminderde werkzaamheid van fractuurpreventie met medicatie bij ouderen te veronderstellen.

Opvolging tijdens therapie

In de vorige CBO-richtlijn werd gesteld dat een herhaling van botmeting zelden geïndiceerd is en werd een herhaalde meting alleen aanbevolen indien er op grond van secundaire osteoporose of behandeling met bijvoorbeeld corticosteroiden een significant botverlies te verwachten is, en hieraan therapeutische consequenties verbonden worden. Mede hierdoor kreeg de follow-up tijdens behandeling weinig aandacht. Daardoor ontstond er gedurende vijf jaar een klinisch vacuüm na het starten van medicatie, wat in schril contrast staat met de intensieve follow-up in fractuurstudies. Daarnaast levert de vraag naar de optimale follow-up door de jaren heen veel vragen op, zowel van artsen en osteoporoseverpleegkundigen als van patiënten, en dit tegen de achtergrond dat therapietrouw één van de grote vraagstukken is in de behandeling van osteoporose.

Ook voor de individuele patiënt zijn er verschillende redenen om therapie op te volgen: 1. bij bijwerkingen, 2. bij non-compliance, 3. bij het optreden van eerste of nieuwe niet-wervelfracturen en bij klinisch vermoeden van eerste of nieuwe wervelfractuur, en 4. bij twijfel over het effect van therapie.

1. Bijwerkingen en tolerantie

De klassen van medicatie verschillen niet alleen in werkingsmechanismen en farmacologische eigenschappen, maar ook in nevenwerkingen en tolerantie met soms verstrekkende gevolgen (tabel 3).

Bisfosfonaten: voor de orale bisfosfonaten dient men bijzonder attent te zijn voor gastro-intestinale bijwerkingen. In de fractuurstudies met alendronaat werden patiënten uitgesloten met gastro-intestinale voorgeschiedenis, maar dit was geen exclusie criterium in de fractuurstudies met risedronaat en ibandronaat.

De orale inname van bisfosfonaten dient te gebeuren met nauwkeurige instructies ('s morgens nuchter inslikken, met een groot glas niet-bruisend water en 30 minuten nuchter te blijven (60 minuten voor ibandronaat) en ondertussen niet te gaan liggen). Voor een IV-toediening met zoledronaat dient de patiënt te worden ingelicht omtrent de frequente griepachtige klachten die bij een eerste infuus kunnen voorkomen bij $\pm 30\%$ van de patiënten.

Bisfosfonaten worden niet gemetaboliseerd. De bisfosfonaten, die na toediening niet aan het bot binden, worden onmiddellijk urinair uitgescheiden. Vandaar dat de creatinineklaring bij behandeling met bisfosfonaten normaal dient te zijn. Speciale aandacht is nodig voor de nierfunctie, hydratatie, snelheid van infuus (15 minuten) en risicofactoren (ouderen, diuretica) bij toediening van zoledronaat, omdat bij toediening bij patiënten met een verminderde nierfunctie, verdergaand nierfunctieverlies kan optreden waarvoor zelfs dialyse nodig kan zijn. Het van te voren bepalen van de nierfunctie, goede patiënteninstructie omtrent het melden van eventuele dehydratie en wijzigingen in medicatie voorafgaande aan het infuus, prehydratie en aanpassen van de infusiesnelheid indien nodig, zijn belangrijke maatregelen. Zoledronaat verhoogt de kans op voorkamerfibrillatie in de HORIZON-trial, maar niet in andere studies.

Osteonecrose van de kaak (ONJ) komt frequent voor bij hoge doses IV-toegediende bisfosfonaten bij patiënten met kanker, vooral bij de Ziekte van Kahler (tot bij 1 op 10 patiënten) (Khosla 2007). De frequentie van ONJ is laag bij de doses van bisfosfonaten, gebruikt bij de behandeling van osteoporose ter preventie van fracturen. Recent onderzoek wijst op een frequentie van hoogstens 1/1500 en vermoedelijk zelfs lager: 1 op 10.000 tot 100.000, maar de frequentie in een controlepopulatie zonder bisfosfonaten is niet bekend. De EMA geeft evenwel als raad om vóór de start van bisfosfonaten voor osteoporose bij slechte tandstatus een gebitscontrole te laten uitvoeren en tijdens de behandeling met bisfosfonaten te zorgen voor goede tandhygiëne. Aanvullende informatie van het CBG over ONJ is beschikbaar op <http://www.cbg-meb.nl/NR/rdonlyres/BA4911D6-B3C7-4A1E-BA1A-FFA6B439FF08/0/QAbisfosfonaten.pdf>

Casussen van atypische dwarse femurschaftfracturen met verdikte cortices worden in toenemende mate beschreven, meestal bij langdurig gebruik van bisfosfonaten, maar het kan ook zonder gebruik van bisfosfonaten voorkomen (Black 2010) en zou ook zeldzaam zijn (Armamento Villareal 2009). Dergelijke fracturen worden dikwijls voorafgegaan door prodromen met pijn ter hoogte van de bovenbenen. Ook van deze aandoening is van de frequentie in de normale populatie weinig bekend (Shane 2010).

Oestrogenen en tibolon: de behandeling met oestrogenen en tibolon is verlaten als behandeling ter preventie van fracturen (hetgeen evenwel was aangetoond) omdat het nevenwerkingsprofiel ongunstig was met betrekking tot een verhoogde incidentie van borstkanker en trombo-embolische incidenten.

Raloxifeen: patiënten dienen te worden ingelicht over het - weliswaar lage maar significant verhoogde - risico op diepe veneuze trombose met raloxifeen en strontiumranelaat en deze medicatie dient daarom te worden gestaakt bij langdurige immobilisatie.

Strontiumranelaat: bij de start van strontiumranelaat dient de patiënt erop attent gemaakt te worden dat, in zeldzame gevallen, tijdens de eerste weken van behandeling het DRESS-syndroom (huidafwijkingen, koorts en eosinofilie) kan optreden, met fatale afloop indien strontiumranelaat wordt voortgezet. En dat bij die verschijnselen strontiumranelaat dus onmiddellijk moet worden gestaakt en dient te worden gestart met glucocorticoïden. Overigens kan DRESS ook bij andere medicamenten voorkomen, zoals sulfasalazine.

Teriparatide en PTH(1-84): hypercalciëmie (28%) en hypercalciurie (46%) waren frequente bevindingen in de studie met PTH (1-84) (Greenspan 2007) (tabel 5.2). In de studie met teriparatide werd milde hypercalciëmie gevonden bij 11% en werd een stijging van de calciurie waargenomen maar geen hypercalciurie (Neer 2001). Deze verschillen tussen teriparatide en PTH (1-84) kunnen te wijten zijn aan verschillen in patiëntselectie. Tijdens een behandeling met PTH(1-84), maar niet bij teriparatide, dient het serum- en urinecalcium daarom te worden gecontroleerd. Opvallend is dat bij het vinden van hypercalciëmie bij een controle bloedafname het serumcalcium meestal normaal is. Bij blijvende hypercalciëmie dient PTH (1-84) te worden gestaakt.

Denosumab: er was geen verschil in infecties in vergelijking met placebo in >7000 postmenopauzale vrouwen met osteoporose (FREEDOM-studie). Cellulitis was zeldzaam, maar meer frequent in denosumab behandelde patiënten (0,3% versus 0,1%). ONJ is niet waargenomen in de FREEDOM-studie, maar wel in studies bij kankerpatiënten bij hogere dosissen van denosumab dan gebruikt bij osteoporose. Het veiligheidsprofiel veranderde niet tijdens zes jaar follow-up (Miller 2010). Het bijwerkingenprofiel zal zich verder uitkristalliseren in fase-IV-studies.

Aanbevelingen

Bij gastro-intestinale intolerantie voor alendronaat kan worden overgeschakeld op risedronaat. Bij gastro-intestinale intolerantie voor risedronaat kan overgeschakeld worden op alendronaat indien er geen voorgeschiedenis is van gastro-intestinale aandoeningen.

Bij intolerantie voor orale bisfosfonaten kan worden overgeschakeld op zoledronaat IV, strontiumranelaat PO, ibandronaat IV of raloxifeen PO (en, indien geregistreerd en vergeod, denosumab SC).

Het is sterk aanbevolen om bij intolerantie voor alendronaat en risedronaat over te schakelen op andere medicatie na overleg met de patiënt, met nadruk op het spectrum van antifractureffect, gemakfrequentie van toedieningswijze (PO, IV, SC) en veiligheid van andere behandelingen en dient men rekening te houden met de aard van intolerantie en de voorkeur van de patiënt. Het wordt aanbevolen hierbij gebruik te maken van de hiervoor ontwikkelde keuzehulp.

2. Beoordeling van het effect van behandeling

Een ander probleem is hoe het effect van therapie te beoordelen. Hierover is nog geen eensgezindheid, en pogingen worden ondernomen om definities te geven omtrent effectiviteit en falen van behandeling (Diez Perez 2008, Lewiecki 2008). De gouden standaard voor het evalueren van het therapie-effect is het al dan niet optreden van fracturen. Veranderingen in BMD en botmarkers zijn surrogaatmarkers. Er is voorgesteld dat een adequate respons wordt gedefinieerd als het uitblijven van fractuur zonder verlies in BMD. Een onvoldoende respons wordt gedefinieerd als het optreden van een fractuur met significant botverlies. Een mogelijk onvoldoende respons wordt gedefinieerd als het optreden van een fractuur of van significant botverlies. Er bestaat in verschillende beschikbare richtlijnen geen uniforme definitie van responders en niet-responders.

2.1. Optreden van fractuur tijdens behandeling

Het doel van de therapie is het fractuurrisico te verminderen. Het is daarom klinisch evident de patiënt tijdens follow-up terug te zien na een eerste of nieuwe fractuur, zowel na een niet-wervelfractuur als bij klinisch vermoeden van een wervelfractuur.

Van geen enkele medicamenteuze therapie is aangetoond dat het fractuurrisico tot nul kan worden gereduceerd. Een van de klinische problemen tijdens follow-up van therapie is dan ook wat te doen indien een patiënt nieuwe fracturen ontwikkelt tijdens de behandeling.

Indien een fractuur optreedt tijdens het eerste jaar van behandeling kan worden beargumenteerd dat de behandeling onvoldoende lang is toegediend om een maximale fractuurreductie te verkrijgen, maar nadien is dat minder duidelijk.

Bij het optreden van een fractuur na > 1 jaar therapie is herevaluatie aangewezen (zie vraag 1), met specifieke aandacht voor juiste inname, compliance en persistentie van medicatie, voldoende inname van calcium en vitamine D, botverlies, secundaire osteoporose, wervelinzakkingen en bijwerkingen.

Na een derde fractuur waaronder twee prevalentie wervelfracturen is teriparatide en als tweede keuze PTH aangewezen.

In andere gevallen van fractuur tijdens behandeling dient overschakeling te worden overwogen op een andere toedieningswijze of andere klasse van medicatie.

Aanbeveling

Het is aanbevolen om tijdens één jaar therapie bij het optreden van een wervel- of niet-wervel-fractuur de patiënt opnieuw te evalueren (zie vraag 1) en wanneer deze fractuur optreedt na één jaar therapie na te gaan of moet worden overgeschakeld op andere medicatie of op SC of IV toegediende medicatie.

De werkgroep adviseert bij een fractuur na één jaar therapie specifiek na te gaan of de medicatie juist is ingenomen met voldoende calcium en vitamine D en of er geen secundaire osteoporose aanwezig is. Indien dit het geval is, adviseert de werkgroep overschakeling te overwegen op andere medicatie rekening houdend met het spectrum van antifractureffect, of op teriparatide (tweede keuze PTH) na derde fractuur waaronder twee wervelfracturen.

2.2. Effect van behandeling op surrogaatmarkers

Er zijn beperkte gegevens voorhanden waarbij werd aangetoond dat follow-up tijdens behandeling nuttig kan zijn voor persistentie, maar het beoordelen van het effect van behandeling wordt belemmerd door de grote variantie bij gebruik van individuele follow-up met DXA of botmarkers.

Vervolgbotmeting: de rol van DXA bij opvolging tijdens behandeling is controversieel. Compston besloot op basis van de veranderingen in BMD in de fractuurstudies met alendronaat, dat opvolging met DXA weinig zinvol is (Compston 2009). Deze stelling wordt evenwel niet algemeen aanvaard, vooral omdat de patiënten in de dagelijkse praktijk verschillen van de strenge selectie van patiënten in klinische trials, maar ook omdat hierbij het effect van regelmatige follow-up op compliance niet werd overwogen (Watts 2009). Een vervolgmeting met DXA is daarom slechts aangewezen indien botverlies wordt vermoed én indien het resultaat van invloed is op een beslissing omtrent behandeling door arts of patiënt. Botverlies wordt als significant beschouwd indien het groter is dan de 'least significant change' (LSC), die 2,8 maal de variatiecoëfficiënt van de meting bedraagt (> 3% ter hoogte van de wervelkolom en > 6-9% ter hoogte van de heup en femurhals) en gemeten met hetzelfde toestel.

Overige overwegingen

Gezien de sterke behoefte van patiënten die osteoporosemedicatie gebruiken, om feedback te krijgen over het effect van de medicatie, ziet de werkgroep toch een plaats voor DXA-metingen gedurende follow-up. Een DXA valt te overwegen na twee-drie jaar therapie indien twijfel bestaat over het effect van de behandeling, maar ook als de patiënt hier een sterke voorkeur voor heeft.

Aanbeveling

Het kan zinvol zijn om een vervolgmeting met DXA tijdens therapie te overwegen bij het optreden van een fractuur na één jaar behandeling of na twee-drie jaar therapie bij twijfel omtrent het effect van behandeling en wanneer het resultaat ervan een invloed heeft omtrent de beslissing over therapie. Ook kan er reden zijn om een DXA-meting te doen bij een sterke wens van de patiënt, wanneer het resultaat ervan een invloed kan hebben omtrent de beslissing over therapie.

Botmarkers: de rol van botmarkers bij de follow-up van behandeling bij de individuele patiënt is onduidelijk (Kanis 2008, Kanis 2008, National Osteoporosis Foundation 2008, Dachverband Osteologie 2009). Botmarkers hebben belangrijke inzichten gegeven omtrent veranderingen in botbouw tijdens behandeling op groepsniveau. Een belangrijk voordeel van het gebruik van botmarkers is, dat reeds op korte termijn, bijvoorbeeld drie maanden na starten van therapie met bisfosfonaten, het effect aantoonbaar kan zijn. De individuele follow-up met botmarkers wordt evenwel bemoeilijkt door de grote variabiliteit van de metingen en de extra inspanningen die van de patiënten wordt gevraagd bij het verzamelen van tweede ochtendurinestaal of nuchter bloedonderzoek. De indruk bestaat dat er patiënten zijn die zich gesteund voelen in de daling van de botresorptiemarkers bij gebruik van bisfosfonaten, en dat daarmee hun therapietrouw verbetert. Botmarkers kunnen nuttig zijn bij twijfel over het effect, inname of veiligheid (oversuppressie) van resorptieremmers. De bepaling van botmarkers lijkt vooral plaats te vinden in centra die hiermee veel expertise hebben of willen verkrijgen. Botmarkers stijgen gedurende enkele weken tot maanden na een fractuur en dienen daarom na een fractuur met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd.

Aanbevelingen

Het kan zinvol zijn om een vervolgmeting met botmarkers tijdens therapie te overwegen bij twijfel omtrent inname, effect of veiligheid van behandeling en wanneer het resultaat ervan invloed heeft omtrent de beslissing over therapie.

Het wordt aanbevolen om overschakeling naar andere medicatie of andere toedieningswijze (IV, SC) te overwegen bij:

- intolerantie;
- non-compliance of staken van medicatie;
- optreden van een nieuwe fractuur na één jaar therapie;
- significant botverlies;
- botmarkers die wijzen op inefficiëntie of overbehandeling.

3. Therapietrouw

Therapietrouw (adherence) omvat compliance (regelmaat en juiste inname van medicatie) en persistentie (duur van behandeling), maar deze definities worden in de literatuur niet steeds consequent gehanteerd (Kothawala 2007). In de fractuurstudies was de therapietrouw wisselend. De persistentie varieerde in fractuurstudies over het verloop van de totale duur van de studies met orale medicatie van 53 tot 92%, voor IV zoledronaat van 71-81%, voor teriparatide van 79-83% en voor parathormoon (1-84) 79%. De com-

pliance – voor zover vermeld en gemeten met de ‘medication possession ratio (MPR)’ – bedroeg 96% in fractuurstudies met alendronaat (MPR > 74%), 92% met raloxifeen (MPR > 80%) en 86% met risedronaat (MPR > 80%).

Gezien de selectieprocedure van patiënten en de intensieve follow-up tijdens de fractuurstudies, kunnen de omstandigheden van follow-up sterk verschillen van wat gebeurt in de dagelijkse klinische praktijk. Niet alleen kan de uitleg aan en motivatie van patiënten verschillen, maar ook de comorbiditeit, gelijktijdig gebruik van andere medicatie en intensiteit van follow-up. Eén van de redenen voor de lage therapietrouw is wellicht dat antiosteoporose gebruikt wordt ter preventie van eventuele toekomstige fracturen. De WGBO (<http://wetten.overheid.nl/BWBR0007021>) verplicht de voorschrijver tot een goede risicocommunicatie naar de patiënt. De werkgroep denkt dat een dergelijke risicocommunicatie aan het begin van de behandeling (‘shared decision making’) en duidelijke afspraken over de follow-up, essentieel zijn om de therapietrouw te verbeteren. Aandachtspunten hierbij kunnen zijn, naast “medische” uitleg, bijvoorkeur mondeling en schriftelijk, omtrent effectiviteit, mogelijke bijwerkingen en afspraken omtrent geplande follow-up en adviezen omtrent hoe te handelen bij onverwachte bijwerkingen en complicaties, ook de meer op de patiënt gerichte vragen zoals: past de therapie in het dagritme van de patiënt, is de patiënt in staat consequent te denken aan het innemen van de medicatie, zijn er interacties te verwachten, etc. Hierbij is de verdraagbaarheid van de medicatie van groot belang: een belangrijke stap is gezet met de ontwikkeling van de éénmaal daagse dosering van bisfosfonaten naar doseringen met een lagere toedieningsfrequentie.

Bij de behandeling van osteoporose, of anders gezegd, bij fractuurpreventie is de therapietrouw laag. Uit recente Nederlandse gegevens blijkt dat na één jaar ongeveer de helft met de antiosteoporosemedicatie, meestal orale bisfosfonaten, gestopt is: in een onderzoek naar de compliance van alle tien beschikbare orale antiosteoporosemedicatie bij $\frac{3}{4}$ van alle apotheken was de “medication possession rate” hoog (91%) maar de persistentie laag (43%). Bij follow-up tijdens 18 maanden na het stoppen van medicatie bleek 78% nog steeds geen medicatie te hebben ingenomen) (Netelenbos 2010).

Antiosteoporosemedicatie is effectief in het verminderen van fracturen, maar uiteraard alleen wanneer deze medicatie adequaat wordt ingenomen. Helaas is er weinig gerandomiseerd onderzoek waaruit blijkt op welke wijze de therapietrouw kan worden bevorderd.

Niettemin, het verbeteren van de therapietrouw is essentieel en nog steeds een uitdaging voor alle artsen, verpleegkundigen, en zeker ook apothekers! Vanuit de laatste groep zijn commentaren vernomen waarin gesteld wordt dat door middel van proactieve begeleiding, therapietrouwbegeleiding, communicatiebegeleiding en andere projecten de therapietrouw verbeterd kan worden.

De redenen van dit resultaat van compliance en persistentie ondanks de beschikbaarheid van de CBO-richtlijn van 2002 zijn onvoldoende bekend en hebben te maken met

de klinische context, de medicatie, de zorgverlener en de patiënt. Lage adherentie is echter niet specifiek voor osteoporose en wordt ook bij vele andere chronische ziekten vastgesteld, vooral als de medicatie voor preventie dient te worden ingenomen (Kothawala 2007). In de Nederlandse studie waren risicofactoren voor betere persistentie hogere leeftijd, apotheken buiten dicht bevolkte stadskernen en additioneel gebruik van calcium- en vitamine D-supplementen, en voor lagere persistentiepatiënten die glucocorticoiden of cardiale medicatie innamen (Netelenbos 2010).

Monitoring: therapietrouw is hoger in fractuurstudies dan in de dagelijkse praktijk. Monitoring van patiënten in de dagelijkse praktijk (in een gespecialiseerd osteoporosecentrum in het ziekenhuis) na 12, 24 en 36 weken door een verpleegkundige tijdens een persoonlijk onderhoud met een gestandaardiseerde vragenlijst, verhoogde de therapietrouw (adherentie gemeten als MPR > 75%) significant met 57% na één jaar (42% naar 65%) in vergelijking met een herhaalvoorschrift na 24 weken zonder monitoring (Clowes 2004).

Het is niet bestudeerd in hoeverre vervolgmetingen met DXA de therapietrouw verhogen. Het meten van botmarkers had geen additioneel voordeel voor therapietrouw in vergelijking met klinische monitoring (Clowes 2004). In een andere studie omtrent de eenjaarspersistentie voor risedronaat kon geen additioneel effect van botmarkermetingen op de therapietrouw worden aangetoond, mede vanwege de onverwacht hoge persistentie in de controlegroep ($\pm 80\%$) (Delmas 2007). Communicatie per post was niet efficiënt (Solomon 2006, Solomon 2007). De apotheker kan een rol spelen bij het bevorderen van compliance, zoals aangetoond met telefonische contacten bij polyfarmacie met gunstig effect op mortaliteit (Wu BMJ 2006) en met een combinatie van opleiding, inschakelen van de apotheker en aangepaste tijdsgebonden verpakkingen bij antihypertensiva met gunstig effect op de bloeddruk (Lee 2006). Er zijn aanwijzingen dat de apotheker de compliance kan bevorderen voor het afhalen van antiosteoporosemedicatie, maar er zijn geen data voorhanden omtrent het effect van ervan op het fractuurrisico. Er is behoefte aan gerandomiseerde studies omtrent het effect van diverse interventies op compliance en adherence zoals de rol van de apotheker op compliance en persistentie (Lai 2010)

Conclusie

Kwaliteit van bewijs: Matig	Er zijn aanwijzingen dat begeleiding van de patiënt door een fractuurverpleegkundigen in een gespecialiseerd osteoporosecentrum in het ziekenhuis of door andere zorgverleners, de therapietrouw bij osteoporose kan verhogen. <i>Clowes 2004, Delmas 2007, Solomon 2006, Solomon 2007 Chevalley 2002</i>
--	--

Overige overwegingen

Bij non-compliance voor alendronaat en risedronaat kan overgeschakeld worden op zoledronaat IV, denosumab SC, strontiumranelaat, ibandronaat IV of raloxifeen. De keuze van therapie is gebaseerd op het antifracteurspectrum, aangevuld met specifieke aandacht voor compliance en persistentie.

Zoledronaat IV heeft als voordeel slechts jaarlijks te hoeven worden toegediend, maar vraagt extra maatregelen zoals aandacht voor de nierfunctie, hydratatie en toediening over 15 minuten in een beschermd medisch milieu en geeft in ongeveer 30% van de patiënten bij de eerste toediening griepachtige klachten.

Denosumab heeft het voordeel van gebruiksgemak omdat het slechts tweemaal per jaar SC wordt toegediend, zonder specifieke voorzorgsmaatregelen en met een breed spectrum antifractureffect.

Ibandronaat kan IV in een 15 seconden shot worden toegediend, maar dient elke drie maanden te gebeuren en heeft slechts een beperkt antifracteurspectrum.

Strontiumranelaat en raloxifeen zijn andere mogelijkheden, maar hebben bij non-compliance voor alendronaat en risedronaat als nadeel dat ze dagelijks moeten worden ingenomen, maar als voordeel dat ze geen innamebeperking hebben qua recht zitten etc.

Patiëntenvoorkeur: in verschillende studies werd onderzocht in hoeverre de voorkeur van patiënten voor bepaalde aspecten van therapie een rol speelt in de keuze van behandeling. Over het algemeen verkiezen patiënten voor bisfosfonaten een wekelijkse inname boven een dagelijkse inname, met als gevolg een betere compliance en persistentie (Reginster 2006). Ouderen die nog geen antiosteoporosemedicatie namen vertoonden daarentegen theoretisch een grotere voorkeur voor medicatie die dagelijks zou moeten worden ingenomen zonder dat ze nadien nuchter moesten blijven en zonder recht te moeten blijven (Richards 2007). De adherence-studie in Nederland wijst erop dat de persistentie voor dagelijkse inname na een jaar laag is voor orale bisfosfonaten (23-40%), raloxifeen (33%) en strontiumranelaat (22%) (Netelenbos 2010). Een maandelijks dosis had voorkeur boven wekelijkse inname met als gevolg een betere persistentie, maar het is niet duidelijk of de patiënten werden ingelicht over het verschil in spectrum van fractuurpreventie tussen ibandronaat en alendronaat. (Rabenda 2009). Een jaarlijks zoledronaatinfuus had de voorkeur boven wekelijks alendronaat (Carmona 2009). De SC toediening van denosumab had de voorkeur boven wekelijks alendronaat (Kendler 2009).

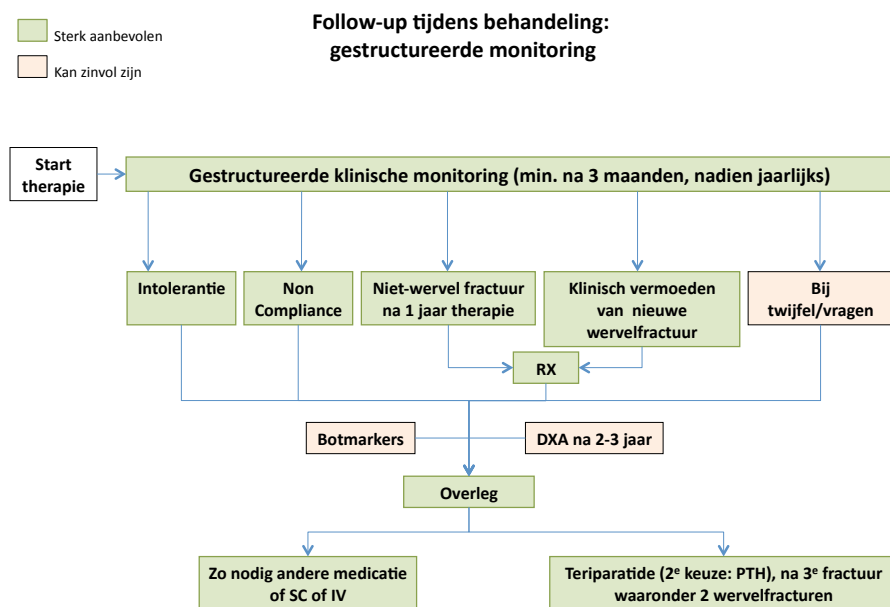
Overige overwegingen

Bij de monitoring tijdens therapie is aandacht nodig voor tolerantie, compliance, persistentie, het optreden van een nieuwe niet-wervelfractuur, vermoeden van klinische wervelfractuur (rugpijn, lengteverlies) en bij vragen of twijfel bij patiënt of arts over effect en veiligheid van therapie.

Overleg met patiënt wordt sterk aanbevolen bij intolerantie, non-compliance, nieuwe fractuur en bij vermoeden van onvoldoende effect of vragen omtrent veiligheid van therapie, zo nodig ondersteund door resultaten van DXA of botmarkers.

Aanbevelingen

Het is sterk aanbevolen om bij slechte non-compliance (<80% van medicatie ingenomen) en bij stoppen van alendronaat en risedronaat de keuze van een volgende behandeling met de patiënt te overleggen, met nadruk op het spectrum van anti-fractureffect, gemak, frequentie van toedieningswijze (PO, IV, SC) en veiligheid van behandeling en rekening houdend met patiëntkarakteristieken en voorkeur, tolerantie, compliance en persistentie, alvorens te starten met zoledronaat, ibandronaat, raloxifeen of strontiumranelaat (en denosumab als vergoed). Een gestructureerde aandacht voor therapietrouw is sterk aanbevolen tijdens de gehele duur van therapie. De werkgroep adviseert een systematische en regelmatige follow-up met specifieke aandacht voor tolerantie, compliance, persistentie en kostprijs (tenminste drie maanden na de start en nadien jaarlijks) en tevens, bij het optreden van niet-wervelfracturen en bij het klinisch vermoeden van een wervelfractuur. Bij twijfel omtrent het therapie-effect kan monitoring met DXA en botmarkers zinvol zijn. Ook is een éénmalige DXA-meting na twee-drie jaar op verzoek van de patiënt verantwoord.



Figuur 5.2: Controles na instellen medicamenteuze behandeling

Eerste jaar: na drie maanden en nadien jaarlijks

- Therapietrouw en – tolerantie; bij vermoeden nieuwe fractuur: röntgenfoto
- Eventueel volgende therapiestap als nieuwe fractuur ondanks meer dan één jaar behandeling
- DXA kan zinvol zijn na twee-drie jaar

Duur van behandeling: de fractuurstudies varieerden in geplande en gemiddelde duur van gerandomiseerde follow-up (1,5-5 jaar).

Aanbeveling

Het is sterk aanbevolen om na vijf jaar therapie met botresorptieremmers na te gaan of de behandeling kan worden gestaakt danwel wordt voortgezet. De werkgroep adviseert een herevaluatie van het fractuurrisico met DXA, VFA en klinische risicofactoren.

In de vorige CBO-richtlijn werd geopteerd voor een maximale behandelingsduur van vijf jaar voor bisfosfonaten omdat studies van langere duur niet beschikbaar waren. Ondertussen zijn slechts een beperkt aantal studies beschikbaar omtrent het lange termijn resultaat op fractuurreductie.

In een niet-geblindeerde en niet opnieuw gerandomiseerde subgroepanalyse na zeven jaar behandeling met risedronaat bleef de wervelfractuurincidentie verlaagd op het niveau van het begin van de behandeling (Mellstrom 2004).

In een niet-geblindeerde en niet opnieuw gerandomiseerde subgroepanalyse na acht jaar behandeling met strontiumranelaat bleef de fractuurincidentie in de bestudeerde subgroep op het niveau van het begin van de behandeling (Reginster 2009).

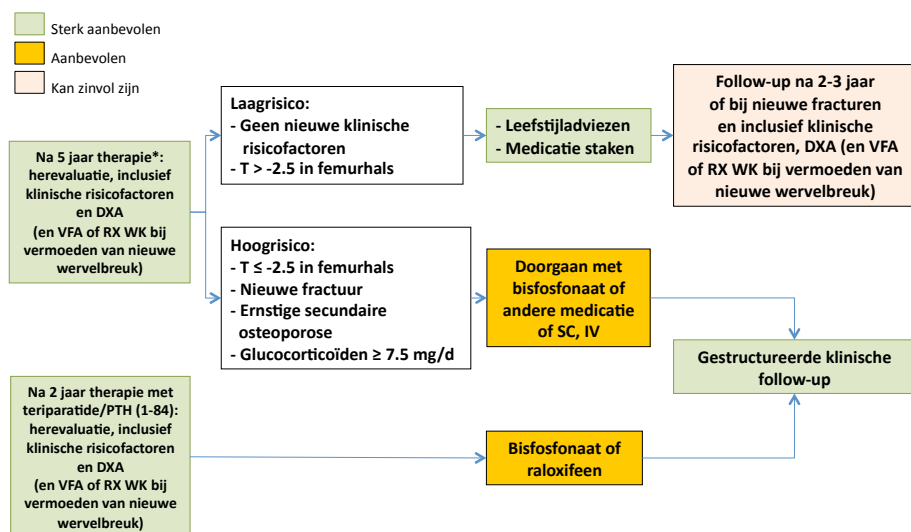
In de FLEX-studie werden patiënten na vijf jaar behandeling met alendronaat (34% van initiële alendronaatpopulatie) opnieuw gerandomiseerd voor een verdere behandeling gedurende vijf jaar met alendronaat of placebo (Black 2006). Ondanks het beperkt aantal geïncludeerde patiënten, konden de volgende voorzichtige conclusies worden geformuleerd op basis van gegevens na vijf jaar behandeling en het daaropvolgend fractuurrisico tijdens vijf additionele behandelingsjaren.

Bij patiënten, die na vijf jaar behandeling met alendronaat een T-score vertoonden van > 2.0 , ter hoogte van de femurhals, kon geen verdere fractuurreductie worden aangetoond. Bij patiënten, die na vijf jaar alendronaat een T-score vertoonden van ≤ -2.5 ter hoogte van de femurhals, was de incidentie van klinische wervelfracturen verder verminderd. Na tien jaar behandeling met alendronaat werd bij 18 patiënten in alle botbiopsies in de crista iliaca dubbele labeling gevonden (Black 2006) en was de minimalisatie normaal (Roscher 2010).

Gezien bisfosfonaten accumuleren in het skelet en mogelijk gedurende een-twee jaren een residueel antifractuureffect hebben na het stoppen, wordt na vijf jaar bisfosfonaattherapie een herevaluatie aangeraden om te beslissen over het staken van medicatie ('drug holiday') of verder zetten van de behandeling (Watts 2010). Een behandeling langer dan vijf jaar zonder herevaluatie wordt afgeraden. In figuur 5.3 is in een stroomdiagram het beleid na vijf jaar medicamenteuze behandeling weergegeven.

Overige overwegingen

Er zijn aanwijzingen dat na vijf jaar behandeling met bisfosfonaten een herevaluatie kan bijdragen om na te gaan of de behandeling dient te worden gestaakt of kan worden voortgezet. Deze herevaluatie kan worden gebaseerd op het risicoprofiel en de wensen en vragen van de patiënt.



*Bisfosfonaten, strontiumrelaet, raloxifeen

Figuur 5.3: Beleid na vijf jaar medicamenteuze behandeling

Evalueer noodzaak voortzetting door nieuwe risicoschatting aan de hand van:

- Klachtenpatroon, DXA, VFA en risicofactoren voor secundaire osteoporose
- Stel vast of het om een blijvend hoog risico gaat of niet:
- Bij blijvend hoog risico (T -score < -2.5 , actieve ziekten die sec. osteoporose veroorzaken, recente nieuwe fracturen, glucocorticoïden > 7.5 mg per dag): medicatie continueren
- Bij afwezigheid daarvan: specifieke antiosteoporotische medicatie staken

Na staken therapie na vijf jaar

Diagnostische herevaluatie (klachtenpatroon, DXA, VFA en risicofactoren voor sec. osteoporose) na:

- Nieuwe fractuur
- twee-drie jaar zonder medicatie

Behandel een hoog risico opnieuw met medicatie.

Aanbevelingen

Het wordt afgeraden een behandeling met bisfosfonaten langer dan vijf jaar te continueren zonder herevaluatie.

Het kan zinvol zijn om na vijf jaar behandeling met alendronaat en risedronaat de behandeling te continueren bij hoogrisicopatiënten, bijvoorbeeld bij T -score < -2.5 in de femurhals, optreden van nieuwe fracturen, actieve ziekten bij secundaire osteoporose, glucocorticoïden > 7.5 mg/d of andere ziekten en medicatie, die gepaard gaan met verhoogde botafbraak en verhoogd fractuurrisico en op verzoek van patiënt.

Follow-up na het staken van therapie: na het staken van een vijf jaar durende bisfosfonaat behandeling is er nog een residueel effect op de BMD, botombouw en mogelijk ook op fractuurreductie (Black 2006) (Watts 2010). Gezien de verschillen in farmacokinetiek is het residueel effect op BMD en botombouw langer na alendronaat en zoledronaat dan na risedronaat en ibandronaat.

Aanbeveling

Het is aanbevolen om na enkele (twee tot drie) jaren, na het staken van osteoporosemedicatie of bij het optreden van een fractuur de T-score, VFA, klinische risicofactoren, ziekten en medicatie die bijdragen tot botverlies en frequentie van valincidenten, te herevalueren en therapie te herstarten bij hoogrisicopatiënten (zie vragen 1, 2 en 5).

4. Nieuwe therapieën met fractuurpreventie als primair eindpunt

Hier wordt medicatie besproken waarvan bij het schrijven van de richtlijn fractuurpreventie was aangetoond in RCT's maar die op dat ogenblik in Nederland nog niet beschikbaar waren.

Denosumab: Denosumab is een monoklonaal antilichaam dat bindt aan RANKL en de botafbraak remt. In een grote multicentrische RCT bleek het in staat zowel wervel- (-69%), niet-wervel- (-20%) als heupfracturen (-40%) te reduceren (Cummings 2009). Tot op heden zijn veiligheidsgegevens alleen bekend uit de registratiestudies. Hierin werd geen verhoogde incidentie van infecties gerapporteerd versus placebo, tenzij voor zeldzame cellulitis (0,3% versus 0,1% met placebo over drie jaar). Er is nog geen ervaring mee in de dagelijkse praktijk. Er zijn tot op heden geen rapportages over verschil in bijwerkingen uit fase-IV-studies. Preferentiestudies tonen aan dat SC denosumab wordt geprefereerd boven wekelijkse inname van bisfosfonaten (Kendler 2010). In vergelijking met IV zoledronaat heeft denosumab als voordelen het gebruiksgemak (ambulant SC) en is de toediening niet afhankelijk van de nierfunctie. Tijdens follow-up gedurende zes jaar therapie met denosumab bij 200 patiënten was er verdere toename van de BMD, onveranderde onderdrukking van de botombouw met een ongewijzigd veiligheidsprofiel (Miller 2010).

Net als voor andere medicamenten geldt dat goede fase-IV-studies voor denosumab gewenst zijn, omdat als een nieuw geneesmiddel op de markt komt, zeldzame bijwerkingen die niet naar voren zijn gekomen in de registratiestudies, zich wel kunnen openbaren als zij in de algemene populatie aan grote patiëntenaantallen worden blootgesteld.

Conclusie

Kwaliteit van bewijs: Hoog	Denosumab reduceert wervel-, niet-wervel- en heupfracturen bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose ($T < -2.5$). <i>Tabel 5.12</i>
--------------------------------------	---

Overige overwegingen

De EMA en FDA hebben denosumab goedgekeurd voor de preventie van fracturen bij postmenopauzale vrouwen met een verhoogd fractuurrisico. Denosumab was ten tijde van het schrijven van deze richtlijn nog niet beschikbaar in Nederland, maar is inmiddels beoordeeld door de zorgverzekeraar: het middel is sinds maart 2011 geregistreerd voor de behandeling van postmenopauzale vrouwen met een verhoogd fractuurrisico.

Aanbeveling

Denosumab, met een breed spectrum van anti-fractureffect, is aanbevolen als tweede keuze bij contra-indicaties, intolerantie, non-adherence of inefficiëntie van orale bisfosfonaten.

Nieuwe SERM's: lasofoxifen is de eerste SERM waarbij in de fractuurstudie preventie kon worden aangetoond van wervel- en niet-wervelfracturen (Cummings 2010). Lasofoxifen vermindert tevens de kans op oestrogeenreceptor-positieve borstkanker, coronair hartlijden en stroke, maar verhoogt de kans op diepe veneuze trombose.

Overige overwegingen

Er zijn geen langetermijngegevens bekend omtrent lasofoxifen. Een definitieve uitspraak over de plaats van lasofoxifen kan slechts worden geformuleerd wanneer de vergoeding is geregeld met de zorgverzekeraar en verder langetermijnveiligheidsprofiel bekend is.

Aanbeveling

Op dit moment kan geen uitspraak worden gemaakt over lasofoxifen.

Generieke osteoporosemiddelen: in toenemende mate zal generieke osteoporosemedicatie ter beschikking komen, momenteel is dit nog beperkt tot alendroninezuur. Er zijn slechts beperkte gegevens bekend over het effect van generieke vormen van alendroninezuur op surrogaatmarkers, zoals BMD en botmarkers (Ringe 2009). In dit laatstgenoemde, overigens retrospectieve onderzoek, bleek overigens dat de therapietrouw lager was en de toename aan BMD kleiner was in de patiëntengroep met generieke middelen dan bij de patiënten die spécialités gebruikten. Er zijn ook geen studies met fracturen als eindpunt beschikbaar. In tegenstelling tot de situatie bij andere generieke middelen, bijvoorbeeld de cholesterolsyntheseremmers, is het niet mogelijk het effect van het generieke middel in bloed en/of urine te meten. Om die reden zou het gewenst zijn als van generieke osteoporosemiddelen zoals bisfosfonaten, naast het effect op GI-tolerantie, ook een effect op BMD en/of botmarkers zou zijn aangetoond (Body 2010).

Het uitgangspunt bij de registratie van generieke middelen is echter dat deze middelen een gelijkwaardige effectiviteit en veiligheid moeten hebben ten opzichte van het referentieproduct (= het spécialité). Voor de registratie van generieke middelen is geen herhaling van de preklinische studies nodig, maar hoeft alleen te worden aangetoond dat het werkzame bestanddeel op dezelfde wijze en gedurende dezelfde periode in het lichaam op de

plaats van werking komt als het referentieproduct. Daarmee is voor de registratieautoriteiten aangetoond dat het generieke middel dezelfde werkzaamheid en veiligheid heeft als het spécialité. Voor het vaststellen van gelijkwaardige effectiviteit gaat men ervan uit dat een vergelijkbare plasmaconcentratietijdscurve (= bio-equivalentie) leidt tot een vergelijkbare concentratie op de plaats van werking, hetgeen leidt tot een gelijkwaardige werking. Generieke middelen moeten daarom aan bepaalde eisen betreffende bio-equivalentie voldoen om geregistreerd te kunnen worden. In Nederland hanteert het CBG sinds begin jaren '80 eisen betreffende bio-equivalentie. In de loop der jaren zijn deze eisen steeds verder aangescherpt. Generieke middelen die na 1985 zijn geregistreerd (waaronder alendroninezuur), zijn wat betreft bio-equivalentie volgens de strenge criteria beoordeeld zoals die tegenwoordig gelden. Deze middelen zijn dus bewezen bio-equivalent.

Aanvankelijk hanteerde het CBG zelf opgestelde eisen; sinds er Europese richtlijnen van kracht zijn (1991), worden deze door het CBG gehanteerd (EMA, CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1, 2008).

Eén van de eisen van het bio-equivalentieonderzoek bij registratie van een generiek preparaat is een vergelijkbaar oplosbaarheidprofiel ten opzichte van het referentieproduct (EMA, CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1, 2008). In sommige studies wordt een verschil gevonden in wateroplosbaarheid van sommige generieke vormen van alendroninezuur en het spécialité van risedronaat. Het effect hiervan op de GI-tolerantie en GI-absorptie is onbekend (Dansereau 2008; Perkins 2008). Er zijn incidentele waarnemingen die een toename aan GI-bijwerkingen suggereren, maar dat is niet onderzocht en dus ook niet aangetoond in RCT's. De werkgroep acht het van belang dergelijke vermoedens te melden bij het LAREB, zodat meer informatie hierover landelijk beschikbaar komt.

Aanbeveling

De werkgroep adviseert melding te doen bij LAREB van onverwachte bijwerkingen en vermoeden van verminderde werking ten opzichte van het spécialité.

Hoewel er de afgelopen jaren veel nieuwe studies van hoge kwaliteit zijn verschenen, zijn er toch nog een aantal belangrijke knelpunten overgebleven, waarvoor nieuw onderzoek dringend gewenst is. Voorbeelden hiervan zijn:

Casefinding: zijn er andere groepen van hoogrisicopatiënten die kunnen worden behandeld, bijvoorbeeld op basis van algoritmes zoals FRAX en de Garvan Fracture Risk calculator?

Compliance: hoe kan de compliance en persistentie van antiosteoporosemedicatie substantieel worden verhoogd? Welke is de rol van de praktijkhulp, verpleegkundige en/of apotheker? Wat is de rol van het opvolgen met botmarkers? Dit is een van de voornaamste onderzoeksterreinen, waar nood is aan gerandomiseerd prospectief onderzoek.

Duur van behandeling: wat te doen na tien jaar therapie antiosteoporosetherapie? Is er nood aan levenslange behandeling, en zo ja, met welke follow-up?

Nieuwe behandelingsschema's:

- Is sequentiële therapie met antiresorptieve medicaties en anabolica effectief? Er zijn meer gegevens nodig over het effect op lange termijn met betrekking tot het effect op heupfracturen.
- Bij welke patiënten zou best gestart worden met anabolica? Bij sommige patiënten wordt de behandeling pas gestart wanneer ze meerdere fracturen hebben door-gemaakt en een zeer lage BMD vertonen. Zijn dit kandidaten voor vroegtijdig toe-dienen van anabolica?
- Is intermitterende kortdurende behandeling met alleen antiresorptiva, alleen ana-bolica of korte intermitterende therapie van beide effectief? Is dat kosten/baten effectief?
- Wat is het effect van cathepsine-K inhibitie op fracturen? Cathepsine-K inhibitie vermindert de botafbraak, maar niet de botaanmaak. Is dit een aanwinst op de huidige beschikbare behandelingen?

5.2. Medicamenteuze therapie en andere maatregelen bij gebruik van glucocorticoïden

Glucocorticoïden (GC) zijn bekend om hun effectiviteit, maar ook vanwege het grote aantal mogelijke bijwerkingen, waarvan osteoporose en fracturen tot de belangrijkste behoren.

De invloed van GC op het bot (de pathogenese), de epidemiologie en de indicaties voor therapie worden besproken in het hoofdstuk over comorbiditeit (hoofdstuk 7). In dit hoofdstuk komen de therapeutische opties aan bod.

Het is overigens belangrijk om zich te realiseren dat niet alleen de GC een negatief effect op het bot hebben, maar de onderliggende aandoening meestal ook. Daarentegen remmen GC vaak de activiteit van de onderliggende aandoening (Bijlsma 2003).

Effectiviteit van therapie, met nadruk op fracturen

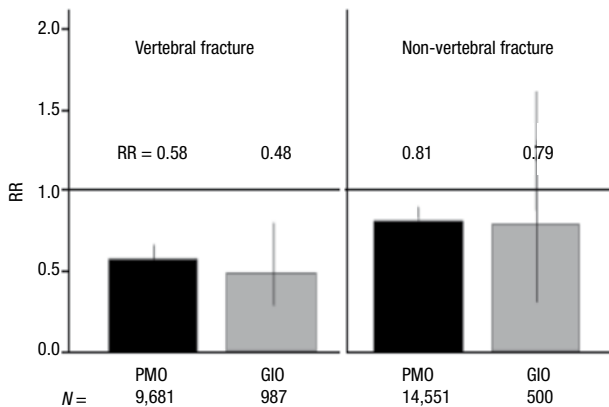
Bij de behandeling van glucocorticoïdgeïnduceerde-osteoporose (GIOP) is het essentieel dat de calcium- en vitamine D-intake voldoende is. Patiënten, die behandeld worden met GC, worden geadviseerd in totaal tenminste 1 gram calcium per dag en bij voorkeur zelfs 1500 mg per dag in te nemen. Ook bij gebruik van GC is een adequate vitamine D-status van belang: er zijn suggesties dat de 25(OH)vitamine D-serumspiegel tenminste > 50nmol/l (gedurende het hele jaar) moet zijn (Den Uyl 2008).

Calcium en vitamine D-suppletie kunnen de BMD stabiel houden bij chronisch GC-gebruik, maar zijn onvoldoende om het botverlies tegen te gaan bij beginnende therapie met GC.

Van enkele medicamenten is de effectiviteit bij GIOP aangetoond (risedronaat, alendronaat, ibandronaat en teriparatide) door zowel een gunstig effect te tonen op de BMD als op het wervelfractuurrisico. Van zoledronaat is, in een directe vergelijking met risedronaat, een grotere stijging van de BMD aangetoond (Reid 2009).

De effecten van behandeling met betrekking tot fractuurreductie zijn vergelijkbaar met die bij postmenopauzale vrouwen, zowel voor wervel- als niet-wervelfracturen: aangezien de patiëntenaantallen kleiner zijn, zijn de betrouwbaarheidsintervallen groter (Kanis 2007, zie figuur op de volgende pagina).

Alendronaat laat in een RCT met 477 mannen en vrouwen een toename van de BMD zien (Saag 1998). In een follow-up studie wordt in het tweede jaar, in 208 patiënten, een significante vermindering van incidentie wervelfracturen gevonden. Van risedronaat zijn twee gerandomiseerde en placebogecontroleerde trials (RCT's) gepubliceerd, waarin een significant effect op de BMD wordt gevonden na één jaar behandeling met risedronaat vergeleken met placebo, bij patiënten die recent waren gestart met hoge dosis GC (Cohen 1999) en patiënten met chronisch GC-gebruik (Reid 2000). Wanneer deze twee studies, met gelijke opzet, samen worden geanalyseerd, wordt er na een jaar behandeling, een significante reductie in nieuwe wervelfracturen gezien (Wallach 2000). Risedronaat is eveneens effectief bij mannen tijdens GC-gebruik (Reid 2000).



Kanis et al. *Health Technol Ass* 2007; 11(7)

Figuur 5.4: Vergelijking van effecten van bisfosfonaten op de relatieve reductie (RR) van wervel- en niet-wervelfracturen in postmenopauzale osteoporose (PMO) en glucocorticoïdgeïnduceerde osteoporose (GIO)

Actief vitamine D stimuleert de botaanmaak onder andere door stimulatie van intestinale calciumabsorptie en verhoogde activiteit van osteoblasten; daarnaast heeft het een positief effect op de spiersterkte. In de STOP-studie, (De Nijs 2006) door de Osteoporose Werkgroep van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie geïnitieerd, wordt alendronaat vergeleken met alfacalcidol bij patiënten die starten met GC. Alendronaat zorgt voor een grotere toename van BMD, zowel in de wervelkolom als in de heup, terwijl deze juist afneemt bij alfacalcidol. Het aantal symptomatische wervelfracturen is verhoogd (niet-significant) bij patiënten behandeld met alfacalcidol vergeleken met alendronaat.

Nieuwe interessante gegevens betreffen het effect van zoledronaat bij GIOP: zoledronaat leidt tot een grotere toename in BMD in vergelijking met risedronaat (Reid 2009).

Gegevens over een eventueel verschil in effect op botsterkte en/of fractuurincidentie tussen risedronaat en zoledronaat zijn er niet. In een studie bij patiënten na een harttransplantatie, hetgeen meestal gepaard gaat met fors verlies van botmassa en een hoge fractuurincidentie, werd een toename in BMD en een reductie van wervelfracturen aangetoond bij gebruik van ibandronaat (Fahrleiter 2009).

In een vergelijkende studie met teriparatide en alendronaat gedurende 18 maanden, bij patiënten met een hoog fractuurrisico, laten beide middelen een toename van BMD zien, welke bij teriparatide groter is (Saag 2007). Er zijn in de teriparatide groep significant minder morfologische wervelfracturen dan in de alendronaat groep (0.6% versus 6.1%). Het aantal niet-wervelfracturen is niet significant verschillend. Ook in de periode van 18-36 maanden is er een verschil in wervelfracturen, ten faveure van teriparatide (Saag 2009). Er zijn geen data bekend van strontiumranelaat, denosumab en PTH (1-84) bij GIOP.

Samenvattend zijn tijdens chronisch gebruik van GC bij alle patiënten leefregels van belang. Daarnaast is het bij oudere patiënten met een hoog risico op een fractuur: gedefinieerd als tenminste 7,5 mg prednison(equivalent) per dag gedurende naar verwachting tenminste drie maanden, geïndiceerd om zo snel mogelijk te starten met een bisfosfonaat. De plaatsbepaling van teriparatide bij GC is zowel international als nationaal nog onvoldoende uitgekristalliseerd, anders dan de bestaande indicatie voor postmenopauzale vrouwen. Vanwege de superioriteit van teriparatide versus alendronaat in één onderzoek, zou men bij postmenopauzale vrouwen en bij mannen ouder dan 70 jaar met prednisongebruik (>7,5 mg per dag gedurende tenminste drie maanden) en met tenminste één wervelinzakking, die een nieuwe fractuur doormaken na tenminste één jaar behandeling met bisfosfonaten, een behandeling met teriparatide kunnen overwegen. Overigens is het belangrijk om zich te realiseren dat momenteel teriparatide in Nederland alleen vergoed wordt bij postmenopauzale vrouwen met tenminste twee prevalentie wervelfracturen, die tijdens behandeling een derde fractuur oplopen, maar deze criteria blijven toepasbaar bij glucocorticoid gebruikers (Lems 2006).

Conclusies

<p>Kwaliteit van bewijs: Hoog</p>	<p>Van alendronaat, risedronaat en ibandronaat is toename van de BMD en reductie van wervelfracturen aangetoond tijdens gebruik van GC. Zoledronaat leidt tot een grotere stijging van BMD in vergelijking met risedronaat tijdens gebruik van GC.</p> <p><i>Saag 1998, Cohen 1999, Reid 2000, Wallach 2000, Reid 2009, Fahrleiter 2009</i></p>
<p>Kwaliteit van bewijs: Hoog</p>	<p>Teriparatide leidt tot een grotere stijging van de BMD en een lagere incidentie van wervelfracturen dan alendronaat bij patiënten met chronisch prednisongebruik.</p> <p><i>Saag 2007, Saag 2009</i></p>

Aanbevelingen

Bij patiënten ouder dan 70 jaar, die prednison gebruiken (>7,5 mg per dag of meer), wordt aanbevolen te zorgen voor:

- voldoende calcium (1000-1500 mg per dag);
- voldoende vitamine D;
- voldoende lichaamsbeweging;
- valpreventie.

1. Glucocorticoïden dienen in een zo laag mogelijke dosis en zo kort mogelijk voorgeschreven te worden.
2. Indien de verwachting bestaat dat glucocorticoïden langer dan drie maanden zullen worden gebruikt, dient osteoporoseprofyaxe te worden overwogen (en, indien nodig, zo snel mogelijk te worden gestart).
3. Bij een glucocorticoïden-dosering tussen 7,5 en 15 mg (prednison-equivalenten) per dag: a) bij premenopauzale vrouwen en mannen < 70 jaar dient een DXA te worden verricht en afhankelijk van de uitslag therapie te worden voorgeschreven, b) bij postmenopauzale vrouwen en mannen > 70 jaar is een indicatie voor osteoporosebehandeling aanwezig.
4. Er bestaat een indicatie voor osteoporosebehandeling bij een glucocorticoïden-dosering > 15 mg (prednison equivalenten) per dag en/of de aanwezigheid van een prevalentie fractuur.

5.3. Invasieve mechanistische behandeling van wervelfracturen

Niet-wervelfracturen worden meestal door de chirurg behandeld met als doel de breukplaats te alligneren en te immobiliseren en fractuurheling te optimaliseren. Immobilisatie van de fractuurhaard gebeurt door gipsen, door een ingreep met fixatie met osteosynthesemateriaal, door het plaatsen van een kunstgewricht (bijvoorbeeld na bepaalde heupfracturen) of botgreffen. Deze vormen van mechanistische behandelingen kunnen echter slechts zelden worden toegepast bij wervelfracturen.

Twee mechanistische behandelingen worden in de literatuur gerapporteerd voor de behandeling van pijnlijke wervelbreuken ten gevolge van osteoporose, namelijk vertebroplastiek (met intravertebrale injectie van cementstof) en ballonkyfoplastiek (met intravertebraal inbrengen van een ballon met cementstof). De procedure gebeurt onder steriele condities en in buikligging. Onder (biplane) röntgendoorlichting worden twee botbiopsienaalden, bij voorkeur transpediculair, in het gefractureerde wervellichaam geplaatst. In het geval van kyfoplastiek worden door deze naalden twee orthopedische ballonnen, bij voorkeur onder de dekplaat, in het wervellichaam gepositioneerd. Onder röntgendoorlichting worden de ballonnen voorzichtig gevuld met contrastvloeistof om hoogte te winnen. De gecreëerde holtes worden onder röntgendoorlichting gevuld met polymethyl-methacrylaat-cement (PMMA).

Vertebroplastiek

In een gerandomiseerd, maar niet-dubbelblindonderzoek, was vertebroplastiek effectief op pijnreductie (Klazen 2010). Gezien het feit dat de studie niet geblindeerd was, zijn de resultaten met voorzichtigheid te interpreteren. In 2009 werden de resultaten gepubliceerd van twee RCT's naar het effect van percutane vertebroplastiek bij patiënten met rugpijn gedurende één jaar of minder en een wervelfractuur op de röntgenfoto (Buchbinder 2009, Kallmes 2009). Deze procedure werd bij beide trials vergeleken met een sham-procedure, waarbij de patiënten dezelfde uitwendige handelingen ondergingen, na de sham-ingreep de geur van methacrylaat werd verspreid in de placebogroep en patiënt en interviewers tot het eind onbekend waren met de toegewezen behandeling. Geen van beide trials liet een verbetering zien in pijnscores of kwaliteit van leven in vergelijking met placebo. Meta-analyse van de effecten op de pijnscore na één maand leverde slechts een minimale verbetering op van 0.23 (op een schaal van 0-10; 10 is ergste pijn) en een betrouwbaarheidsinterval van -0.05 tot 1.5. Echter, de pijnlijke wervelfractuur werd in deze studies niet voorafgaande aan inclusie bevestigd op MRI en niet door lichamelijk onderzoek. De vraag is of deze studies representatief zijn voor de populatie die in Nederland behandeld wordt (waar botoedeem op MRI en pijn ter plaatse bij lichamelijk onderzoek een eis zijn).

Ballonkyfoplastiek

Zoals met vertebroplastiek, werden potentieel gunstige effecten op pijn en functioneren vastgesteld in niet-gerandomiseerde, niet-geblindeerde studies met ballonkyfoplastiek. In een gerandomiseerd maar niet dubbelgeblindeerd onderzoek, waarbij met MRI aangetoond botoedeem een inclusie criterium was, was ballonkyfoplastiek effectief op pijn en functie (Wardlaw 2009). Gezien het feit dat de studie niet geblindeerd was, zijn de resultaten met grote voorzichtigheid te interpreteren met betrekking tot deze parameters, zoals aangetoond met kyfoplastiek, dat in niet-geblindeerd onderzoek effectief was, maar niet in geblindeerd onderzoek. Er zijn geen effecten bekend versus placebo, zoals bestudeerd bij vertebroplastiek. Het is bekend dat het ontbreken van dubbele blindering bij pijn en functie-evaluatie weinig betrouwbaar zijn (Reid 2008). Enkel een vergelijking met een sham-ingreep zal definitief uitsluitsel kunnen geven omtrent de objectieve waarde van ballonkyfoplastiek op pijn en functioneren.

Verwikkelingen van mechanistische behandeling van wervelfracturen

In hoeverre de biomechanische verharding in de behandelde wervel invloed heeft op het optreden van wervelfracturen in de aanpalende osteoporotische wervels, is onderzocht in beide eerder genoemde gerandomiseerde, niet-geblindeerde studies met kyfo- en vertebroplastiek (Wardlaw 2009, Klazen 2010). Er werden geen aanwijzingen gevonden voor een toegenomen wervelfractuurincidentie. Complicaties kunnen ontstaan door het verkeerd plaatsen van de naalden of cementlekkage.

Overige overweging

Vertebroplastiek en kyfoplastiek zijn niet zinvol als patiënten niet zorgvuldig geselecteerd worden op basis van focale pijn bij het lichamelijk onderzoek en botoedeem op MRI. Het effect van ballonkyfoplastiek is niet onderzocht in een dubbelblind placebo-gecontroleerd onderzoek zoals vertebroplastiek. Echter, twee grote niet-geblindeerde onderzoeken betreffende beide behandelmethoden tonen de meerwaarde boven conservatieve therapie. Wellicht is de vertebroplastiek wel zinvol in een subgroep van patiënten met beenmergoedeem op MRI.

Aanbeveling

De plaats van vertebroplastiek en kyfoplastiek binnen de behandeling van pijnlijke osteoporotische wervelfracturen is vooralsnog niet geheel duidelijk. Vertebroplastiek of kyfoplastiek kan worden overwogen bij een blijvend pijnlijke osteoporotische wervelfractuur (bij lichamelijk onderzoek) ondanks maximale pijnstillende medicatie, bevestigd met botoedeem op MRI.

Literatuur

- Adami S, San Martin J, Muñoz-Torres M, Econs MJ, Xie L, Dalsky GP, McClung M, Felsenberg D, Brown JP, Brandi ML, Sipos A. Effect of raloxifene after recombinant teriparatide [hPTH(1-34)] treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2008 Jan;19(1):87-94.
- Anderson, G. L., M. Limacher, A. R. Assaf, T. Bassford, S. A. Beresford, H. Black, et al. “Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women’s Health Initiative randomized controlled trial.” *JAMA* 2004; 291(14): 1701-1712.
- Armamento Villareal, R., N. Napoli, K. Diemer, M. Watkins, R. Civitelli, S. Teitelbaum, et al. “Bone turnover in bone biopsies of patients with low-energy cortical fractures receiving bisphosphonates: a case series.” *Calcif Tissue Int* 2009; 85(1): 37-44.
- Becker, C., S. Crow, J. Toman, C. Lipton, D. J. McMahon, W. Macaulay, et al. “Characteristics of elderly patients admitted to an urban tertiary care hospital with osteoporotic fractures: correlations with risk factors, fracture type, gender and ethnicity.” *Osteoporos Int* 2006; 17(3): 410-416.
- Bijlsma JW, Boers M, Saag KG, Furst DE. Glucocorticoids in the treatment of early and late RA. *Ann Rheum Dis* 2003;62(11):1033-7.
- Black, D. M., A. V. Schwartz, K. E. Ensrud, J. A. Cauley, S. Levis, S. A. Quandt, et al. “Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial.” *JAMA the journal of the American Medical Association* ISE: 1538 3598 2006; 296(24): 2927-2938.
- Black, D. M., D. E. Thompson, D. C. Bauer, K. Ensrud, T. Musliner, M. C. Hochberg, et al. “Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group.” *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(11): 4118-4124.
- Black, D. M., J. P. Bilezikian, K. E. Ensrud, S. L. Greenspan, L. Palermo, T. Hue, et al. “One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis.” *N Engl J Med* 2005; 353(6): 555-565.
- Black, D. M., P. D. Delmas, R. Eastell, I. R. Reid, S. Boonen, J. A. Cauley, et al. “Once-yearly zole-

-
- dronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis." *N Engl J Med* 2007; 356(18): 1809-1822.
- Black, D. M., S. R. Cummings, D. B. Karpf, J. A. Cauley, D. E. Thompson, M. C. Nevitt, et al. "Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group." *Lancet* 1996; 348(9041): 1535-1541.
 - Body JJ, Bergmann P, Boonen S, Boutsens Y, Devogelaer JP, Goemaere S, Kaufman JM, Rozenberg S, Reginster JY. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document by the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int.* 2010 Oct;21(10):1657-80.
 - Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, Reid IR. Effect of osteoporosis treatment on mortality: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Mar;95(3):1174-81.
 - Boonen, S., M. R. McClung, R. Eastell, G. El Hajj Fuleihan, I. P. Barton and P. Delmas. "Safety and efficacy of risedronate in reducing fracture risk in osteoporotic women aged 80 and older: implications for the use of antiresorptive agents in the old and oldest old." *J Am Geriatr Soc* 2004; 52(11): 1832-1839.
 - Bruyere O, Roux C, Detilleux J, Slosman DO, Spector TD, Fardellone P, Brixen K, Devogelaer JP, Diaz-Curiel M, Albanese C, Kaufman JM, Pors-Nielsen S, Reginster JY. Relationship between bone mineral density changes and fracture risk reduction in patients treated with strontium ranelate. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Aug;92(8):3076-81.
 - Buchbinder, R., R. H. Osborne, P. R. Ebeling, J. D. Wark, P. Mitchell, C. Wriedt, et al. "A randomized trial of vertebroplasty for painful osteoporotic vertebral fractures." *N Engl J Med* 2009; 361(6): 557-568.
 - Cardwell CR, Abnet CC, Cantwell MM, Murray LJ. Exposure to oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer. *JAMA.* 2010 Aug 11;304(6):657-63.
 - Carmona, R. and R. Adachi. "Treatment of postmenopausal osteoporosis, patient perspectives - focus on once yearly zoledronic acid." *Patient Prefer Adherence* 2009; 3: 189-193.
 - Cauley, J. A., L. Norton, M. E. Lippman, S. Eckert, K. A. Krueger, D. W. Purdie, et al. "Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation." *Breast Cancer Res Treat* 2001; 65(2): 125-134.
 - Chesnut, C. H., 3rd, S. Silverman, K. Andriano, H. Genant, A. Gimona, S. Harris, et al. "A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group." *Am J Med* 2000; 109(4): 267-276.
 - Chesnut, I. C., A. Skag, C. Christiansen, R. Recker, J. A. Stakkestad, A. Hoiseth, et al. "Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis." *J Bone Miner Res* 2004; 19(8): 1241-1249.
 - Chevalley T, Hoffmeyer P, Bonjour JP, Rizzoli R. An osteoporosis clinical pathway for the medical management of patients with low-trauma fracture. *Osteoporos Int.* 2002;13(6):450-5.
 - Chlebowski RT, Chen Z, Cauley JA, Anderson G, Rodabough RJ, McTiernan A, Lane DS, Manson JE, Snetsetlaer L, Yasmeen S, O'Sullivan MJ, Safford M, Hendrix SL, Wallace RB. Oral bisphosphonate use and breast cancer incidence in postmenopausal women. *J Clin Oncol.* 2010 Aug 1;28(22):3582-90.

-
- Clowes, J. A., N. F. Peel and R. Eastell. "The impact of monitoring on adherence and persistence with antiresorptive treatment for postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial." *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(3): 1117-1123.
 - Cohen S, Levy RM, Keller M, Boling E, Emkey RD, Greenwald M, Zizic TM, Wallach S, Sewell KL, Lukert BP, Axelrod DW, Chines A. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 1999;42(11):2309-18.
 - Compston, J. "Monitoring bone mineral density during antiresorptive treatment for osteoporosis." *BMJ* 2009; 338: b1276.
 - Cranney, A., G. A. Wells, E. Yetisir, S. Adami, C. Cooper, P. D. Delmas, et al. "Ibandronate for the prevention of nonvertebral fractures: a pooled analysis of individual patient data." *Osteoporos Int* 2009; 20(2): 291-297.
 - Cummings, S. R., B. Ettinger, P. D. Delmas, P. Kenemans, V. Stathopoulos, P. Verweij, et al. "The effects of tibolone in older postmenopausal women." *N Engl J Med* 2008; 359(7): 697-708.
 - Cummings, S. R., D. M. Black, D. E. Thompson, W. B. Applegate, E. Barrett Connor, T. A. Musliner, et al. "Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial." *JAMA* 1998; 280(24): 2077-2082.
 - Cummings, S. R., J. San Martin, M. R. McClung, E. S. Siris, R. Eastell, I. R. Reid, et al. "Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis." *N Engl J Med* 2009; 361(8): 756-765.
 - Dachverband Osteologie, D. (2009). "DVO Leitlinie Osteoporose 2009 " Retrieved 22/3, 2010, from http://www.dv-osteologie.org/dvo_leitlinien/dvo-leitlinie-2009.
 - Dansereau, R. J., D. J. Crail and A. C. Perkins. "In vitro disintegration and dissolution studies of once-weekly copies of alendronate sodium tablets (70 mg) and in vivo implications." *Curr Med Res Opin* 2008; 24(4): 1137-1145.
 - De Nijs RN, Jacobs JW, Lems WF, Laan RF, Algra A, Huisman AM, Buskens E, de Laet CE, Oostveen AC, Geusens PP, Bruyn GA, Dijkmans BA, Bijlsma JW (2006) Alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2006;355(7):675-84.
 - De Vries F, Bracke M, Leufkens HG, Lammers JW, Cooper C, Van Staa TP. Fracture risk with intermittent high-dose oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum.* 2007 Jan;56(1):208-14.
 - De Vries F, Pouwels S, Lammers JW, Leufkens HG, Bracke M, Cooper C, van Staa TP. Use of inhaled and oral glucocorticoids, severity of inflammatory disease and risk of hip/femur fracture: a population-based case-control study. *J Intern Med.* 2007a;261(2):170-7.
 - Delmas, P. D., B. Vrijens, R. Eastell, C. Roux, H. A. Pols, J. D. Ringe, et al. "Effect of monitoring bone turnover markers on persistence with risedronate treatment of postmenopausal osteoporosis." *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(4): 1296-1304.
 - Delmas, P. D., H. K. Genant, G. G. Crans, J. L. Stock, M. Wong, E. Siris, et al. "Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial." *Bone* 2003; 33(4): 522-532.
 - Den Uyl D, Geusens P, Bijlsma JWJ, Laan RFJM, Huisman AM, Nijs RNJ de, Lems WF. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis, nieuwe inzichten in pathogenese, epidemiologie en behandeling. *Ned Tijdschrift Reumatologie* 2008, 23-31.

-
- Deutschmann, H. A., M. Weger, W. Weger, P. Kotanko, M. J. Deutschmann and F. Skrabal. „Search for occult secondary osteoporosis: impact of identified possible risk factors on bone mineral density.“ *J Intern Med* 2002; 252(5): 389-397.
 - Diez Perez, A. and J. Gonzalez Macias. “Inadequate responders to osteoporosis treatment: proposal for an operational definition.” *Osteoporos Int* 2008; 19(11): 1511-1516.
 - Dumitrescu, B., S. van Helden, R. ten Broeke, A. Nieuwenhuijzen Kruseman, C. Wyers, G. Udrea, et al. “Evaluation of patients with a recent clinical fracture and osteoporosis, a multidisciplinary approach.” *BMC Musculoskelet Disord* 2008; 9: 109.
 - Eastell R, Nickelsen T, Marin F, Barker C, Hadji P, Farrerons J, Audran M, Boonen S, Brixen K, Gomes JM, Obermayer-Pietsch B, Avramidis A, Sigurdsson G, Glüer CC. Sequential treatment of severe postmenopausal osteoporosis after teriparatide: final results of the randomized, controlled European Study of Forsteo (EUROFORS). *J Bone Miner Res.* 2009 Apr;24(4):726-36.
 - Edwards, B. J., C. B. Langman, A. D. Bunta, M. Vicuna and M. Favus. “Secondary contributors to bone loss in osteoporosis related hip fractures.” *Osteoporos Int* 2008; 19(7): 991-999.
 - Ettinger, B., D. M. Black, B. H. Mitlak, R. K. Knickerbocker, T. Nickelsen, H. K. Genant, et al. “Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators.” *JAMA* 1999; 282(7): 637-645.
 - European Medicines Agency, E. (2010). Retrieved 22/3, 2010, from <http://www.ema.europa.eu/>.
 - Fahrleitner-Pammer A, Piswanger_Soelkner JC, Pieter TR, Obermayer-Pietsch BM, Pilz S, Dimai HP, Prentner G, Tscheliessnigg KH, Hauge E, Potugaller RH, Dobnig H. Ibandronate prevents bone loss and reduces vertebral fracture risk in male cardiac transplant patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res* 2009; 1335-44.
 - Faulkner, K. G. “Bone matters: are density increases necessary to reduce fracture risk?” *J Bone Miner Res* 2000; 15(2): 183-187.
 - Fitzpatrick, L. A. “Secondary causes of osteoporosis.” *Mayo Clin Proc* 2002; 77(5): 453-468.
 - Garnero, P. “Bone markers in osteoporosis.” *Curr Osteoporos Rep* 2009; 7(3): 84-90.
 - Geusens, P. P., C. H. Roux, D. M. Reid, W. F. Lems, S. Adami, J. D. Adachi, et al. «Drug Insight: choosing a drug treatment strategy for women with osteoporosis-an evidence-based clinical perspective.» *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008; 4(5): 240-248.
 - Grady D, Ettinger B, Moscarelli E, et al. Safety and Adverse Effects Associated with Raloxifene: Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *Obstet Gynecol* 2004;104:837-44
 - Green J, Czanner G, Reeves G, Watson J, Wise L, Beral V. Oral bisphosphonates and risk of cancer of oesophagus, stomach, and colorectum: case-control analysis within a UK primary care cohort. *BMJ.* 2010 Sep 1;341:c4444.
 - Greenspan, S. L., H. G. Bone, M. P. Ettinger, D. A. Hanley, R. Lindsay, J. R. Zanchetta, et al. “Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial.” *Ann Intern Med* 2007; 146(5): 326-339.
 - Guyatt, G. H., A. D. Oxman, R. Kunz, R. Jaeschke, M. Helfand, A. Liberati, et al. “Incorporating considerations of resources use into grading recommendations.” *BMJ* 2008; 336(7654): 1170-1173.
 - Harrington, J. T., L. G. Ste Marie, M. L. Brandi, R. Civitelli, P. Fardellone, A. Grauer, et al. “Rise-

-
- dronate rapidly reduces the risk for nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis." *Calcif Tissue Int* 2004; 74(2): 129-135.
- Harris, S. T., N. B. Watts, H. K. Genant, C. D. McKeever, T. Hangartner, M. Keller, et al. "Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group." *JAMA the journal of the American Medical Association* 1999; 282(14): 1344-1352.
 - Heaney, R. P. "Bone health." *Am J Clin Nutr* 2007; 85(1): 300s-303s.
 - Hochberg, M. C., D. E. Thompson, D. M. Black, S. A. Quandt, J. Cauley, P. Geusens, et al. «Effect of alendronate on the age-specific incidence of symptomatic osteoporotic fractures.» *J Bone Miner Res* 2005; 20(6): 971-976.
 - Kallmes, D. F., B. A. Comstock, P. J. Heagerty, J. A. Turner, D. J. Wilson, T. H. Diamond, et al. «A randomized trial of vertebroplasty for osteoporotic spinal fractures.» *N Engl J Med* 2009; 361(6): 569-579.
 - Kanis JA, Stevenson M, McCloskey EV, Davis S, Lloyd-Jones M. Glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis. *Health Technol Assess* 2007;11(7):iii-xi, 1.
 - Kanis, J. A., N. Burlet, C. Cooper, P. D. Delmas, J. Y. Reginster, F. Borgstrom, et al. "European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women." *Osteoporos Int* 2008; 19: 399-428.
 - Kanis, J. A., E. V. McCloskey, H. Johansson, O. Strom, F. Borgstrom and A. Oden. "Case finding for the management of osteoporosis with FRAX--assessment and intervention thresholds for the UK." *Osteoporos Int* 2008; 19(10): 1395-1408.
 - Kanis, J. A., H. Johansson, A. Oden and E. V. McCloskey. "Bazedoxifene reduces vertebral and clinical fractures in postmenopausal women at high risk assessed with FRAX." *Bone* 2009; 44(6): 1049-1054.
 - Kendler DL, McClung MR, Freemantle N, Lillestol M, Moffett AH, Borenstein J, Satram-Hoang S, Yang YC, Kaur P, Macarios D, Siddhanti S; on behalf of the DAPS Investigators. Adherence, preference, and satisfaction of postmenopausal women taking denosumab or alendronate. *Osteoporos Int*. 2010 Sep 9. [Epub ahead of print]
 - Kendler, D. L., L. Bessette, C. D. Hill, D. T. Gold, R. Horne, S. F. Varon, et al. "Preference and satisfaction with a 6-month subcutaneous injection versus a weekly tablet for treatment of low bone mass." *Osteoporos Int* 2009.
 - Khosla, S., D. Burr, J. Cauley, D. W. Dempster, P. R. Ebeling, D. Felsenberg, et al. "Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research." *J Bone Miner Res* 2007; 22(10): 1479-1491.
 - Klazen CAH, Lohle PNM, de Vries J, Jansen FH, Tielbeek AV, Blonk MC, et al. Vertebroplasty versus conservative therapy in acute osteoporotic vertebral compression fractures. *Vertos II: a randomized controlled trial*. *Lancet* 2010: accepted for publication.
 - Kothawala, P., E. Badamgarav, S. Ryu, R. M. Miller and R. J. Halbert. "Systematic review and meta-analysis of real-world adherence to drug therapy for osteoporosis." *Mayo Clin Proc* 2007; 82(12): 1493-1501.
 - Lai P, Chua SS, Chan SP. A systematic review of interventions by healthcare professionals on community-dwelling postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2010 Oct;21(10):1637-56.

-
- Langdahl BL, Rajzbaum G, Jakob F, Karras D, Ljunggren O, Lems WF, Fahrleitner-Pammer A, Walsh JB, Barker C, Kutahov A, Marin F. Reduction in fracture rate and back pain and increased quality of life in postmenopausal women treated with teriparatide: 18-month data from the European Forsteo Observational Study (EFOS). *Calcif Tissue Int.* 2009 Dec;85(6):484-93.
 - Lee JK, Grace KA, Taylor AJ. Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure, and low-density lipoprotein cholesterol: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006 Dec 6;296(21):2563-71. Epub 2006 Nov 13
 - Lems WF, Hamdy NA, Netelenbos JC. [Teriparatide: an anabolic drug for the treatment of patients with osteoporosis]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006;150(3):132-7.
 - Lewiecki, E. M. and N. B. Watts. „Assessing response to osteoporosis therapy.” *Osteoporos Int* 2008; 19(10): 1363-1368.
 - Lindsay R, Nieves J, Formica C, Henneman E, Woelfert L, Shen V, Dempster D, Cosman F. Randomised controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral-bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on oestrogen with osteoporosis. *Lancet.* 1997 Aug 23;350(9077):550-5.
 - Lyles, K. W., C. S. Colon Emeric, J. S. Magaziner, J. D. Adachi, C. F. Pieper, C. Mautalen, et al. «Zoledronic Acid in Reducing Clinical Fracture and Mortality after Hip Fracture.» *N Engl J Med* 2007; 357: nihpa40967.
 - Marcus, R., O. Wang, J. Satterwhite and B. Mitlak. «The skeletal response to teriparatide is largely independent of age, initial bone mineral density, and prevalent vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis.» *J Bone Miner Res* 2003; 18(1): 18-23.
 - Marquis, P., C. Roux, C. de la Loge, M. Diaz Curiel, C. Cormier, G. Isaia, et al. «Strontium ranelate prevents quality of life impairment in post-menopausal women with established vertebral osteoporosis.» *Osteoporos Int* 2008; 19(4): 503-510.
 - Martino S, Disch D, Dowsett SA, Keech CA, Mershon JL. Safety assessment of raloxifene over eight years in a clinical trial setting. *Curr Med Res Opin.* 2005 Sep;21(9):1441-52.
 - Martino, S., J. A. Cauley, E. Barrett Connor, T. J. Powles, J. Mershon, D. Disch, et al. «Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene.» *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(23): 1751-1761.
 - McCloskey, E. V., H. Johansson, A. Oden, S. Vasireddy, K. Kayan, K. Pande, et al. «Ten-year fracture probability identifies women who will benefit from clodronate therapy--additional results from a double-blind, placebo-controlled randomised study.» *Osteoporos Int* 2009; 20(5): 811-817.
 - McClung, M. R., P. Geusens, P. D. Miller, H. Zippel, W. G. Bensen, C. Roux, et al. “Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group.” *N Engl J Med* 2001; 344(5): 333-340.
 - Mellstrom, D. D., O. H. Sorensen, S. Goemaere, C. Roux, T. D. Johnson and A. A. Chines. “Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis.” *Calcif Tissue Int* 2004; 75(6): 462-468.
 - Meunier, P. J., C. Roux, E. Seeman, S. Ortolani, J. E. Badurski, T. D. Spector, et al. “The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis.” *N Engl J Med* 2004; 350(5): 459-468.
 - Middleton ET, Steel SA, Aye M, Doherty SM. The effect of prior bisphosphonate therapy on the

-
- subsequent BMD and bone turnover response to strontium ranelate. *J Bone Miner Res.* 2010 Mar;25(3):455-62
- National Osteoporosis Foundation, N. (2008). "Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis." Retrieved 23 November 2009, 2009, from http://www.nof.org/professionals/NOF_Clinicians_Guide.pdf.
 - Neer, R. M., C. D. Arnaud, J. R. Zanchetta, R. Prince, G. A. Gaich, J. Y. Reginster, et al. "Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis." *N Engl J Med* 2001; 344(19): 1434-1441.
 - Netelenbos JC, Geusens PP, Ypma G, Buijs SJ. Adherence and profile of non-persistence in patients treated for osteoporosis-a large-scale, long-term retrospective study in The Netherlands. *Osteoporos Int.* 2010 Sep 14. [Epub ahead of print
 - Netelenbos, C., P. P. Geusens and S. Buijs (2009). Most non-persistent patients with osteoporosis do not switch to other drug treatments: a 3½ year market survey of 240,000 patients in the Netherlands. The American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) 31st Annual Meeting, Denver, CO, USA, The American Society for Bone and Mineral Research.
 - Nevitt, M. C., D. E. Thompson, D. M. Black, S. R. Rubin, K. Ensrud, A. J. Yates, et al. "Effect of alendronate on limited-activity days and bed-disability days caused by back pain in postmenopausal women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group." *Arch Intern Med* 2000; 160(1): 77-85.
 - Nevitt, M. C., P. Chen, R. K. Dore, J. Y. Reginster, D. P. Kiel, J. R. Zanchetta, et al. "Reduced risk of back pain following teriparatide treatment: a meta-analysis." *Osteoporos Int* 2006; 17(2): 273-280.
 - Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Hampton JM. Bisphosphonates for osteoporosis treatment are associated with reduced breast cancer risk. *Br J Cancer.* 2010 Mar 2;102(5):799-802.
 - Newcomb, P. A., A. Trentham Dietz and J. M. Hampton. "Bisphosphonates for osteoporosis treatment are associated with reduced breast cancer risk." *Br J Cancer*; 102(5): 799-802.
 - Papapoulos SE, Schimmer RC. Changes in bone remodelling and antifracture efficacy of intermittent bisphosphonate therapy: implications from clinical studies with ibandronate. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 853-858.
 - Perkins AC, Blackshaw PE, Hay PD, Lawes SC, Atherton CT, Dansereau RJ, Wagner LK, Schnell DJ, Spiller RC (2008) Esophageal transit and in vivo disintegration of branded risedronate sodium tablets and two generic formulations of alendronic acid tablets: a single-center, single-blind, six-period crossover study in healthy female subjects. *Clin Ther* 30:834- 844
 - Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA, Stepán J, Muñoz-Torres M, Wilkin TJ, Qin-sheng G, Galich AM, Vandormael K, Yates AJ, Stych B. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. Fosamax International Trial Study Group. *Osteoporos Int.* 1999;9(5):461-8.
 - Prince R, Sipos A, Hossain A, Syversen U, Ish-Shalom S, Marciniowska E, Halse J, Lindsay R, Dal-sky GP, Mitlak BH. Sustained nonvertebral fragility fracture risk reduction after discontinuation of teriparatide treatment. *J Bone Miner Res.* 2005 Sep;20(9):1507-13.
 - Rabenda, V., M. Hilgsmann and J. Y. Reginster. „Poor adherence to oral bisphosphonate treatment and its consequences: a review of the evidence.“ *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10(14): 2303-2315.

-
- Reginster, J. Y., D. Felsenberg, S. Boonen, A. Diez Perez, R. Rizzoli, M. L. Brandi, et al. "Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis: Results of a five-year, randomized, placebo-controlled trial." *Arthritis Rheum* 2008; 58(6): 1687-1695.
 - Reginster, J. Y., E. Seeman, M. C. De Vernejoul, S. Adami, J. Compston, C. Phenekos, et al. "Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study." *Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2005; 90(5): 2816-2822.
 - Reginster, J. Y., O. Bruyere, A. Sawicki, A. Roces Varela, P. Fardellone, A. Roberts, et al. "Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis with strontium ranelate: results at 8 years." *Bone* 2009; 45(6): 1059-1064.
 - Reginster, J., H. W. Minne, O. H. Sorensen, M. Hooper, C. Roux, M. L. Brandi, et al. "Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group." *Osteoporosis Int* 2000; 11(1): 83-91.
 - Reginster JY, Rabenda V. Patient preference in the management of postmenopausal osteoporosis with bisphosphonates. *Clin Interv Aging*. 2006;1(4):415-23.
 - Reid DM, Devogelare JP, Saag K, Roux C, Lau CS, Reginster JY, et al. Zoledronic acid in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (Horizon): *Lancet* 2009; 373: 1253-63.
 - Reid DM, Hughes RA, Laan RF, Sacco-Gibson NA, Wenderoth DH, Adami S, Eusebio RA, Devogelare JP (2000) Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study. *J Bone Miner Res* 15(6):1006-13.
 - Rennert G, Pinchev M, Rennert HS. Use of bisphosphonates and risk of postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Aug 1;28(22):3577-81.
 - Reid, Miller (Edts) *Clinical Trials in rheumatoid arthritis and osteoarthritis*, Springer, 2008
 - Ringe JD, Möller G. Differences in persistence, safety and efficacy of generic and original branded once weekly bisphosphonates in patients with postmenopausal osteoporosis: 1-year results of a retrospective patient chart review analysis. *Rheumatol Int*. 2009 May 9. [Epub ahead of print]
 - Roschger P, Lombardi A, Misof BM, Maier G, Fratzl-Zelman N, Fratzl P, Klaushofer K. Mineralization density distribution of postmenopausal osteoporotic bone is restored to normal after long-term alendronate treatment: qBEI and sSAXS data from the fracture intervention trial long-term extension (FLEX). *J Bone Miner Res*. 2010 Jan;25(1):48-55
 - Rubin, M. R. and J. P. Bilezikian. "Parathyroid hormone as an anabolic skeletal therapy." *Drugs* 2005; 65(17): 2481-2498.
 - Russell, R. G. "Bisphosphonates: from bench to bedside." *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1068: 367-401.
 - Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, Thamsborg G, Liberman UA, Delmas PD, Malice MP, Czachur M, Daifotis AG. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med* 1998;339(5):292-9.
 - Saag KG, Shane E, Boonen S, Marin F, Donley DW, Taylor KA, Dalsky GP, Marcus R. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;357(20):2028-39.

-
- Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, Adler RA, Eastell R, See K, Krege JH, Krohn K, Warner MR. Effect of teriparatide versus alendronate for treating GIOP: 36 months results. *Arthritis Rheum* 2009 Nov;60(11):3346-55.
 - Saag, K. G. and P. Geusens. "Progress in osteoporosis and fracture prevention: focus on postmenopausal women." *Arthritis Res Ther* 2009; 11(5): 251.
 - Sabbagh, Z. and H. Vatanparast. "Is calcium supplementation a risk factor for cardiovascular diseases in older women?" *Nutr Rev* 2009; 67(2): 105-108.
 - Sambrook, P. and C. Cooper. "Osteoporosis." *Lancet* 2006; 367(9527): 2010-2018.
 - Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, Adami S, McClung M, Kiel D, Felsenberg D, Recker RR, Tonino RP, Roux C, Pinchera A, Foldes AJ, Greenspan SL, Levine MA, Emkey R, Santora AC 2nd, Kaur A, Thompson DE, Yates J, Orloff JJ (2000) Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Alendronate Once-Weekly Study Group. *Aging (Milano)* 12:1-12
 - Shane E, Burr D, Ebeling PR, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, Cosman F, Curtis JR, Dell R, Dempster D, Einhorn TA, Genant HK, Geusens P, Klaushofer K, Koval K, Lane JM, McKiernan F, McKinney R, Ng A, Nieves J, O'Keefe R, Papapoulos S, Sen HT, van der Meulen MC, Weinstein RS, Whyte M. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: Report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2010 Sep 14. [Epub ahead of print
 - Sebba, A. "Comparing non-vertebral fracture risk reduction with osteoporosis therapies: looking beneath the surface." *Osteoporos Int* 2009; 20(5): 675-686.
 - Seeman, E., B. Vellas, C. Benhamou, J. P. Aquino, J. Semler, J. M. Kaufman, et al. "Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and nonvertebral fractures in women eighty years of age and older." *J Bone Miner Res* 2006; 21(7): 1113-1120.
 - Silverman, S. L., C. Christiansen, H. K. Genant, S. Vukicevic, J. R. Zanchetta, T. J. de Villiers, et al. «Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial.» *J Bone Miner Res* 2008; 23(12): 1923-1934.
 - Solomon, D. H., J. N. Katz, J. S. Finkelstein, J. M. Polinski, M. Stedman, M. A. Brookhart, et al. "Osteoporosis improvement: a large-scale randomized controlled trial of patient and primary care physician education." *J Bone Miner Res* 2007; 22(11): 1808-1815.
 - Solomon, D. H., J. S. Finkelstein, J. M. Polinski, M. Arnold, A. Licari, D. Cabral, et al. "A randomized controlled trial of mailed osteoporosis education to older adults." *Osteoporos Int* 2006; 17(5): 760-767.
 - Tannenbaum, C., J. Clark, K. Schwartzman, S. Wallenstein, R. Lapinski, D. Meier, et al. „Yield of laboratory testing to identify secondary contributors to osteoporosis in otherwise healthy women.“ *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(10): 4431-4437.
 - Teng, G. G., A. Warriner, J. R. Curtis and K. G. Saag. "Improving quality of care in osteoporosis: opportunities and challenges." *Curr Rheumatol Rep* 2008; 10(2): 123-130.
 - Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, Cohen S, Reid DM, Cooper C. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2003;48(11):3224-9.

-
- Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000;15(6):993-1000.
 - Van Staa TP: The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2006; 79: 129-37.
 - Vis M, Bultink IE, Dijkmans BA, Lems WF. The effect of intravenous pamidronate versus oral alendronate on bone mineral density in patients with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2005 Nov;16(11):1432-5.
 - Wallach S, Cohen S, Reid DM, Hughes RA, Hosking DJ, Laan RF, Doherty SM, Maricic M, Rosen C, Brown J, Barton I, Chines AA. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2000;67(4):277-85.
 - Wardlaw, D., S. R. Cummings, J. Van Meirhaeghe, L. Bastian, J. B. Tillman, J. Ranstam, et al. "Efficacy and safety of balloon kyphoplasty compared with non-surgical care for vertebral compression fracture (FREE): a randomised controlled trial." *Lancet* 2009; 373(9668): 1016-1024.
 - Watts NB, Diab DL. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Apr;95(4):1555-65.
 - Watts, N. B., E. M. Lewiecki, S. L. Bonnick, A. J. Laster, N. Binkley, R. D. Blank, et al. "Clinical value of monitoring BMD in patients treated with bisphosphonates for osteoporosis." *J Bone Miner Res* 2009; 24(10): 1643-1646.
 - Wu JY, Leung WY, Chang S, Lee B, Zee B, Tong PC, Chan JC. Effectiveness of telephone counselling by a pharmacist in reducing mortality in patients receiving polypharmacy: randomised controlled trial. *BMJ.* 2006 Sep 9;333(7567):522
 - Wysowski DK. Reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. *N Engl J Med.* 2009 Jan 1;360(1):89-90.

Hoofdstuk 6:

Welke medicamenten verhogen het risico op osteoporose?

6.1. Thiazolidinedionen

Bij patiënten met Diabetes Mellitus is een verhoogd risico op fracturen gerapporteerd (Janghorbani 2007). Tot en met 2006 zijn vooral patiënten met Diabetes Mellitus type II in toenemende mate behandeld met thiazolidinedionen (TZD; n=60,000). Daarna is het gebruik sterk afgenomen, tot ongeveer 33.000 gebruikers in 2009 (www.gipdata-bank.nl, geraadpleegd 7 oktober 2010). Naast bijwerkingen op cardiovasculair gebied is ook het fractuurrisico een punt van zorg.

In een meta-analyse van tien RCT's bleken TZD's het fractuurrisico te verhogen (OR 1.5; CI 1.2-1.8). Dit bleek echter alleen het geval bij vrouwen (OR 2.2; CI 1.7-3.0) en niet bij mannen (OR 1.0; CI 0.7-0.98) die glitazonen langdurig gebruikten. Het effect was groter voor pioglitazon dan voor rosiglitazon (Dormut 2009). Het is onduidelijk of het sekseverschil te maken heeft met het geringe aantal deelnemers in de opgenomen trials (Loke 2008). Het 'number needed to harm' (NNH) voor TZD-gebruik bij vrouwen met Diabetes Mellitus varieerde van 55 (CI 34-103) onder laag risicodeelnemers tot 21 (CI 14-39) bij oudere postmenopauzale vrouwen. Bij de pathofysiologie is het van belang dat bij gebruik van TZD's de ontwikkeling van mesenchymale stamcellen meer in de richting van adipocyten dan van osteoblasten is, waardoor de botvorming kan afnemen. Uit een studie van botturnover-markers (Zinman 2009) blijkt echter dat de botresorptie toeneemt zonder grote verandering in botvorming (Zinman 2009). Op 23 september 2010 heeft de European Medicines Agency de aanbeveling gedaan om rosiglitazon binnen enkele maanden van de markt te halen, totdat de licentiehouders voldoende informatie geeft waaruit blijkt dat de gunstige effecten van rosiglitazon gebruik beter zijn dan de bijwerkingen.

Conclusie

Kwaliteit van bewijs: Hoog	Er is bewijs van hoge kwaliteit dat thiazolidinedionen het fractuurrisico bij vrouwen met Diabetes Mellitus type II verhogen, maar niet bij mannen. <i>Tabel 6.1</i>
--------------------------------------	---

6.2. Protonpompremmers

Op 25 mei 2010 heeft de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) geadviseerd om een waarschuwing voor een verhoogd fractuurrisico op te laten nemen in de bijsluiters van alle protonpompremmers (PPI) in de Verenigde Staten. De FDA heeft zich hierbij gebaseerd op een intern review van zeven epidemiologische onderzoeken. Daarnaast merkt de FDA op dat het exacte onderliggende mechanisme onbekend is (FDA 2010). Het overall fractuurrisico in de epidemiologische onderzoeken in gebruikers van protonpompremmers varieerde tussen 1.2 (95% CI 1.1-1.4) en 1.3 (95% CI 1.2-1.4); het risico op heupfracturen varieerde tussen 1.0 (95% CI 0.7-1.4) en 1.5 (95% CI 1.3-1.7). Enkele studies hebben ook indirect de onderliggende biologische hypothese (een door protonpompremmers verhoogde pH zou leiden tot een verminderde calciumabsorptie) getest. De resultaten waren verschillend, zelfs toen dezelfde studiepopulatie (de Britse General Practice Research Database) door drie verschillende onderzoeksgroepen is onderzocht (Yang 2006, Kaye 2008, de Vries 2009). In totaal rapporteerden twee epidemiologische studies dat het risico op fracturen toenam met langduriger gebruik van protonpompremmers. Dit zou een causale hypothese ondersteunen (Yang 2006, Targownik 2008). Zes studies (waaronder een die is uitgevoerd in een Nederlandse populatie, Pouwels 2010) konden echter geen relatie tussen de gebruiksduur en het risico op fracturen vinden (Vestergaard 2006, Kaye 2008, de Vries 2009, Pouwels 2010, Corley 2010, Gray 2010). Samenvattend zijn de gevonden overall associaties in epidemiologische onderzoeken relatief laag (<1,5). Deze zouden ook het gevolg kunnen zijn van “residual confounding” ten gevolge van bijvoorbeeld roken, gebruik van alcohol of corticosteroïden, of de indicatie waarvoor protonpompremmers zijn voorgeschreven, zoals NSAID-gebruik bij reumatoïde artritis. Over het vermeende onderliggende biologische mechanisme is weinig bekend. Ook bestaat er geen consistent beeld, dat langdurig (jaren) gebruik van protonpompremmers leidt tot sterk verhoogde risico's op fracturen.

Conclusie

Kwaliteit van bewijs: Zeer laag	Het op observationeel onderzoek gebaseerde bewijs voor PPI's, als fractuurinducerend medicament, is zeer laag omdat het verband ook kan samenhangen met ziekten waarvoor PPI's worden voorgeschreven. <i>Tabel 6.2</i>
---	---

6.3. Anti-epileptica

In een meta-analyse van een case-control-studie werd een verhoogd risico op fracturen gevonden van anti-epileptica, in het bijzonder bij het gebruik van barbituraten (RR 2.17; CI 1.35-3.50). Overigens worden vaak modernere anti-epileptica gebruikt dan barbituraten en Diphantoïne, onder andere vanwege het bijwerkingenprofiel. Patiën-

ten met epilepsie lopen meer kans op fracturen door een hogere valneiging vanwege epileptische aanvallen. Ook hier kan dus sprake zijn van confounding by indication: epilepsiepatiënten die vanwege hun ziekte vaker vallen, gebruiken anti-epileptica die invloed kunnen hebben op vitamine D-spiegels door een verhoogde afbraak van vitamine D-metabolieten in de lever en hebben dan meer kans op fracturen dan gezonde controlepersonen van dezelfde leeftijd en geslacht.

In een groot case-control-onderzoek (GPRD-database) werd in een onderzoek bij 1018 epilepsiepatiënten en 1842 gematchte controlepersonen gevonden dat het fractuurrisico verhoogd is, vooral bij langdurig anti-epilepticagebruik (bij meer dan twaalf jaar kan de odds ratio oplopen tot 4.2 (95% CI 2.8-6.3), waarbij het risico hoger was bij vrouwen dan bij mannen (Souverein 2006).

Er is grotere onzekerheid ten aanzien van het toegenomen fractuurrisico bij gebruik van andere typen anti-epileptica. De zes studies van lage kwaliteit suggereerden een tweemaal hoger fractuurrisico dan de zeven resterende studies. Omdat ook publicatiebias aannemelijk lijkt, is de gepoolde RR van 1.54 (CI 1.24-1.93) onzeker en dus gebaseerd op zeer lage kwaliteit van bewijs (Takkouche 2007).

Conclusies

Kwaliteit van bewijs: Laag	Bij gebruik van barbituraathoudende anti-epileptica lijkt het fractuurrisico te zijn verdubbeld. <i>Tabel 6.3a</i>
Kwaliteit van bewijs: Zeer laag	Niet-barbituraathoudende anti-epileptica lijken het fractuurrisico in mindere mate te verhogen. Vanwege grote inconsistentie tussen de studies is er onzekerheid over de grootte van het effect. <i>Tabel 6.3b</i>

6.4. Antidepressiva

Een review van case-control-studies, dat onderscheid maakte tussen de verschillende typen antidepressiva, kon het verhoogde risico uitsluitend in gebruikers van selectieve serotonine re-uptake-inhibitors (SSRI's) detecteren (RR 2.4; CI 1.3-4.2), maar niet in gebruikers van tricyclische antidepressiva (RR 1.7; CI 0.97-2.9) (Ginzburg 2009).

Een recentere review van epidemiologische gegevens, waarbij ook twee Nederlandse onderzoeken zijn gebruikt (Verdel 2010, van den Brand 2009), is uitgevoerd door de EMA. Zij kwam tot de conclusie dat het risico op fracturen wel degelijk verhoogd is in gebruikers van tricyclische antidepressiva. In maart 2010 heeft de Pharmaco vigilance Working Party daarom besloten dat het risico op botbreuken in de bijsluiters van de volgende antidepressiva wordt opgenomen: tricyclische antidepressiva (amitriptyline,

clomipramine, dosulepine, doxepine, imipramine, lofepramine, nortriptyline) en selectieve serotonine re-uptake inhibitors (citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline) (EMA 2010).

Een van de mogelijk onderliggende biologische verklaringen voor de associatie tussen antidepressiva en fracturen, is dat inhibitie van de serotonine-transporter, de kwaliteit van het bot aantast en daardoor het risico op fracturen verhoogt. Dit effect kan optreden onafhankelijk van de klasse van het antidepressivum (Warden 2005). Epidemiologische studies in Nederlandse en Deense data hebben laten zien dat er binnen gebruikers van antidepressiva, een verband staat tussen de mate van remming van de serotonine-transporter en het risico op heup- en andere fracturen (Vestergaard 2008, van den Brand 2009, Verdel 2010).

Er zijn echter ook alternatieve verklaringen voor de gevonden associaties: er is aangetoond dat gebrekkige statistische correctie voor body mass index, roken, “activities of daily living score”, verminderde cognitie en de “Rosow–Breslau physical impairment scale” zeker 30% van de associatie tussen gebruikers van SSRI’s en heupfracturen verklaarden (Schneeweiss 2004). Andere mogelijke verklaringen voor de geobserveerde associatie zijn de onderliggende psychiatrische morbiditeit, depressie en vitamine D-deficiëntie. Het verhoogde risico trad met name op bij huidig gebruik van antidepressiva, en niet bij gebruik in het verleden.

Conclusie

Kwaliteit van bewijs: Zeer laag	Gebruikers van antidepressiva hebben een verhoogd risico op fracturen in observationele studies. Het is echter onduidelijk of dit door het middel komt, of door de onderliggende aandoening, comorbiditeit of levensstijl. <i>Tabel 6.4</i>
--	--

6.5. Antipsychotica

Acht epidemiologische studies hebben een associatie beschreven tussen gebruik van antipsychotica en (heup)fracturen (Ray 1987, Pouwels 2009, Jalbert 2010, Hugenholtz 2005, Vestergaard 2006, Liperoti 2007, Cumming 1993, Howard 2007). De gevonden associaties tussen gebruik van antipsychotica en heupfracturen, varieerde tussen 1.3 en 2.0. Er is toenemend bewijs (Pouwels 2009, Jalbert 2010), dat het risico op heupfracturen hoger is bij gebruikers van klassieke antipsychotica ten opzichte van gebruikers van atypische antipsychotica. Dit ondersteunt indirect de hypothese dat verhoging van prolactinespiegels en uiteindelijk een lagere botdichtheid, een etiologische rol zouden kunnen spelen.

Alternatieve verklaringen voor de gevonden associaties tussen antipsychotica gebruik en een verhoogd risico op fracturen zijn roken, verminderde mobiliteit, overmatig gebruik van alcohol, risicovol gedrag ten gevolge van de onderliggende psychiatrische aandoeningen en gebruik van andere verdovende middelen (medicatie en drugs).

Gebruik van psychofarmaca is consistent geassocieerd met een verhoogd risico op (heup)fracturen. Deze associatie -bij heupfracturen- ligt in dezelfde orde van grootte als bij orale glucocorticoïdgebruik (RR 1.5-2.0). Of dat door de medicijnen of de onderliggende ziekte/comorbiditeit zelf komt, is onduidelijk. Echter, in tegenstelling tot glucocorticoïden (6%), worden psychofarmaca in Nederlandse oudere patiënten veel vaker gebruikt (30%, bleek uit data on file in de PHARMO-database).

6.6. Benzodiazepinen

Benzodiazepinen lijken het fractuurrisico enigszins te verhogen (RR 1.3; CI 1.2-1.5) (Takkouche 2007). Er is aanzienlijke inconsistentie wat betreft de effectgrootte ($p=0.00001$), hetgeen echter verdween na stratificatie voor de duur van de behandeling (Takkouche 2007). Hoewel niet uitgesloten is dat er een direct effect van benzodiazepinen op het bot is, kan het fractuurrisico ook samenhangen met verhoogd valfrequentie ten gevolge van slaperigheid in verband met de medicatie.

Conclusie

Kwaliteit van bewijs: Laag	Benzodiazepinen, vooral indien langdurig gebruikt, lijken het fractuurrisico enigszins te verhogen. <i>Tabel 6.5</i>
--------------------------------------	---

6.7. Progestagenen

Van de combinatieanticonceptiepil zijn geen nadelige effecten op de botmineraaldichtheid beschreven. Medroxyprogesteronacetaat per injectie (Depo-Provera) is een krachtige remmer van de gonadotropinesecretie. Het wordt gebruikt als anticonceptie en bij endometriose. Het kan leiden tot botverlies en controle van de BMD is wenselijk (Sarfati 2009, Arvio 2009, Lopez 2009).

6.8. Chemotherapie bij borstkanker

Adjuvante chemotherapie bij borstkanker leidt tot botverlies in de lumbale wervelkolom van 5,5% en in de heup van 2,6% na twaalf maanden. Zoledronaat 4 mg per drie maanden kon dit botverlies voorkomen (Hershman 2010).

6.9. Antihormonale middelen bij borstkanker

De meeste ervaring bestaat er met het anti-oestrogeen tamoxifen, dat zelf ook intrinsieke oestrogene effecten heeft en daarom ook als SERM ('selective estrogen receptor modulator') wordt aangeduid. Tamoxifen veroorzaakt botverlies bij premenopauzale vrouwen (oestrogeenantagonist), maar beschermt tegen botverlies bij postmenopauzale vrouwen (oestrogeenagonist).

Uit een grote Deense case-control-studie, op basis van nationale registraties, bleek dat bij toenemende dosering tamoxifen een niet-significante reductie van fracturen optrad, maar ook dat laag of gemiddeld gedoseerd tamoxifen het risico op een heupfractuur, maar niet op een wervel- of onderarmfractuur verhoogde (Vestergaard 2008). In een 'population based study' bleek het risico op een klinische fractuur verminderd (odds ratio 0.68, 95% 0.55- 0.88) als ook op een heupfractuur (odds ratio: 0.47; 95% CI 0.28- 0.77) (Cooke 2008).

Overigens geeft borstkanker op zichzelf al een verhoogd risico op wervelfracturen, dat niet verklaard kan worden door het optreden van botmetastasen (Kanis 1999).

Vaak worden tegenwoordig vooral aromataseremmers voorgeschreven in plaats van tamoxifen, omdat deze effectiever zijn tegen de onderliggende ziekte, het mammacarcinoom. Aromataseremmers remmen de omzetting van zwakke androgenen (afkomstig uit de bijnierschors) in oestrogenen. Omdat na de menopauze dit de belangrijkste bron van oestrogenen is, hebben aromataseremmers een sterk effect na de menopauze.

Aromataseremmers worden vooral bij postmenopauzale vrouwen gebruikt en verhogen het fractuurrisico, in het bijzonder voor een heupfractuur (OR 4.2; CI 1.0-20.1). Het hogere risico op fracturen bij gebruik van aromataseremmers blijkt ook uit de resultaten van een RCT, waarin de effecten van aromataseremmers met die van tamoxifen werden vergeleken (Baum 2002). De incidentie van fracturen was in de aromataseremmergroep bijna het dubbele van dat in de tamoxifengroep (5,9% versus 3,7%). Vergelijkbare resultaten werden gevonden in de BIG 1-98 trial. Gedurende vijf jaar follow-up was de incidentie van fracturen bij de letrozol- groep 9,3% en bij de tamoxifengroep 6,5% (HR 1.38; CI 1.13-1.69) (Rabaglio 2009).

In een recente RCT werd ook gevonden dat anastrozol (een aromataseremmer) een sterkere (-14%) daling van de BMD induceert dan tamoxifen (-9%) bij borstkankerpatiënten. Het botverlies bedroeg maximaal 11% in drie jaar tijd, overeenkomend met 1 punt verlies van de T-score. De eerste twaalf maanden was het verlies het grootst, tot 0.7 punt van de T-score. Tevens vonden ze dat toevoeging van zoledronaat aan de behandeling dit botverlies voorkomt en na vijf jaar zelfs tot een hogere botdichtheid dan op baseline leidt (Genant 2008).

Uit deze gegevens kan men afleiden dat een patiënt met T-score -1.8 na een jaar antihormonale therapie osteoporose kan hebben (T-score -2.5). Dit kan een aanleiding zijn om de interventiegrens bij te stellen, zie onder. Ook kan het verstandig zijn na een of twee jaar de BMD-meting te herhalen om te beoordelen of er botverlies is van meer dan 3% in de lumbale wervelkolom en/of 6-9% in de heup en heuphals. De plaats van GnRH-

agonisten bij patiënten met borstkanker staat nog niet vast. GnRH-agonisten worden als adjuvant therapie gebruikt bij premenopauzale vrouwen. De Nederlandse oncologen zijn sterk geneigd tot interventie met bisfosfonaten bij patiënten die met aromataseremmers worden behandeld (CBO-richtlijn mammacarcinoom 2008).

Conclusies

Kwaliteit van bewijs: Hoog	Er is hoge kwaliteit bewijs dat aromataseremmers de botdichtheid verlagen en de kans op botbreuken verhogen. <i>Tabel 6.6a</i>
Kwaliteit van bewijs: Hoog	Het bij borstkankerpatiënten, door aromataseremmers geïnduceerde, botverlies kan worden voorkomen door gelijktijdige behandeling met zoledronaat. <i>Tabel 6.6b</i>

6.10. Antihormonale middelen bij prostaatcancer

Uit een grote Deense case-control-studie, op basis van nationale registraties, bleek dat androgeendeprivatietherapie (OR 1.7; CI 1.2-2.5), orchiëctomie (OR 1.7; CI 1.2-2.4), maar ook prostaatcancer op zichzelf (OR 2.2; CI 1.9-2.5) het fractuurrisico verhoogde (Abrahamsen 2007). Het gebruik van GnRH-analogen verhoogt het risico op een heupfractuur (RR 1.4; CI 1.0-1.9), maar niet op (klinische) wervelfracturen (RR 1.2; CI 0.97-1.5) (Smith 2006).

Raloxifeen, alendronaat en zoledronaat bleken in gerandomiseerde klinische trials het botverlies door GnRH te voorkomen (Smith 2004, Greenspan 2007, Michaelson 2007). Zoledronaat 5 mg per jaar bleek botverlies te voorkomen bij patiënten met prostaatcancer, die korter dan een jaar of langer dan een jaar, GnRH-therapie met of zonder antiandrogeen of orchiëctomie hadden ondergaan (Bhoopalam 2009). Bij een andere trial werden GnRH en bicalutamide (een antiandrogeen lokaal werkzaam in de prostaat) gedurende drie jaar vergeleken bij patiënten met niet-gemetastaseerd prostaatcancer. Het botverlies was veel groter bij GnRH dan bij bicalutamide en werd gecorrigeerd door zoledronaat 4 mg per drie maanden gedurende een jaar (Wadhwa 2009). Recent bleek dat denosumab, een monoklonaal antilichaam tegen RANKL, niet alleen de botmineraaldichtheid verhoogde bij oudere prostaatcancerpatiënten, waarvan het merendeel met GnRH of orchidectomie werden behandeld, maar ook de incidentie van nieuwe morfometrische wervelfracturen verlaagde (RR 0.38; CI 0.19-0.78) (Smith 2009). De hoge leeftijd van veel patiënten met prostaatcancer is een extra risicofactor voor osteoporotische fracturen.

Conclusies

Kwaliteit van bewijs: Zeer laag	Mannen met prostaatkanker hebben een licht verhoogd risico op fracturen. Bij androgeendepriivatetherapie is het fractuurrisico mogelijk groter. <i>Tabel 6.7a</i>
Kwaliteit van bewijs: Matig	Alendronaat lijkt het door androgeendepriivatetherapie geïnduceerde botverlies te corrigeren. <i>Tabel 6.7e</i>
Kwaliteit van bewijs: Matig	Toevoeging van raloxifeen aan de behandeling van prostaatkankerpatiënten lijkt het botverlies in de heup te corrigeren. <i>Tabel 6.7b</i>
Kwaliteit van bewijs: Matig	Toevoeging van zoledronaat aan androgeendepriivatetherapie voorkomt het botverlies volledig. <i>Tabel 6.7c</i>
Kwaliteit van bewijs: Hoog	Denosumab verhoogt bij oudere of osteoporotische prostaatkankerpatiënten de botdichtheid en reduceert het aantal nieuwe morfometrische wervelfracturen. <i>Tabel 6.7d</i>

Aanbeveling

Bij patiënten, die antihormonale medicatie gebruiken, is extra controle van de botmineraaldichtheid ieder jaar of iedere twee jaar gewenst, tenzij de patiënt al wordt behandeld met een botresorptieremmer. Bij deze patiënten is het aan te bevelen om de interventiegrens voor behandeling met 0,5 SD te verlagen, dat wil zeggen T-score -2,0 in plaats van T-score -2,5. Dit betekent dat er eerder wordt behandeld, omdat de antihormonale medicatie anders vaker tot osteoporose en fracturen zou leiden. De behandelingsduur is minstens zo lang als de aromatasemmer wordt gegeven. Bij een T-score < -2,5 wordt er vijf jaar behandeld zoals gebruikelijk bij osteoporose.

Algemene aanbeveling voor in dit hoofdstuk genoemde medicamenten

Bij twijfel of nadere diagnostiek en/of het starten van antiosteoporosetherapie gewenst is, kan gebruik van de volgende klassen medicamenten (TZDS, PPI, antidepressiva, anti-epileptica, benzodiazepinen) de balans doen doorslaan in de richting van nadere diagnostiek/behandeling.

Literatuur

- Abrahamsen B, Nielsen MF, Eskildsen P et al. Fracture risk in Danish men with prostate cancer: a nationwide register study. *BJU Int* 2007 October;100(4):749-54.
- Arvio M, Kilpinen-Loisa P, Tiitinen A et al. Bone mineral density and sex hormone status in intellectually disabled women on progestin-induced amenorrhea. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009 ; 88 :428-33.
- Baum M, Budzar AU, Cuzick J et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002 June 22;359(9324):2131-9.
- Bhoopalani N, Campbell SC, Moritz T et al Intravenous zoledronic acid to prevent osteoporosis in a veteran population with multiple risk factors for bone loss on androgen deprivation therapy. *J Urol* 2009; 182: 2257-64.
- Dormuth CR, Carney G, Carleton B Thiazolidinediones and fractures in men and women *Arch Intern Med* 2009; 169: 1395-1402
- Gnani M, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early stage breast cancer, *Lancet Oncol* 2008; 9: 840-9.
- Ginzburg RR. Risk of fractures with selective serotonin-reuptake inhibitors or tricyclic antidepressants. *Annals of Pharmacotherapy* 2009 January;43(1):January
- Greenspan SL et al. *Ann Intern Med* 2007; 146: 416-24; Kanis JA, McCloskey EV, Powles T, Paterson AH, Ashley S, Spector T. A high incidence of vertebral fracture in women with breast cancer. *Br J Cancer* 1999 March;79(7-8):1179-81.
- Hershman DL, MacMahon DJ, Crew KD, Shao Th, Cremers S et al Prevention of bone loss by zoledronic acid in premenopausal women undergoing adjuvant chemotherapy persist up to one year following discontinuing treatment *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 559-566
- Kanis J, McCloskey EV, Powles T et al A high incidence of vertebral fracture in women with breast cancer. *Br J Cancer* 1999; 79: 1179-81.
- Loke YKS. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Canadian Medical Association Journal* 2009;180(1):06.
- Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF et al. Sreoidal contraceptives : effect on bone fractures in women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009 issue 2 CD006033
- Michaelson MD, Kaufman DS, Lee H, McGovern FJ, Kantoff PW, Fallon MA et al. Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25 (9): 1038-1042.
- Rabaglio M, Sun Z, Price KN, Castiglione-Gertsch M, Hawle H, Thurlimann B et al. Bone fractures among postmenopausal patients with endocrine-responsive early breast cancer treated with 5 years of letrozole or tamoxifen in the BIG 1-98 trial. *Ann Oncol* 2009; 20 (9): 1489-1498.
- Sarfati J, De Vernejoul MC. Im pact of combined and progestogen-only contraceptives on bone mineral density. *Joint Bone Spine* 2009; 76:134-8.
- Smith MR, Lee WC, Brandman J, Wang Q, Botteman M, Pashos CL et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists and fracture risk: a claims-based cohort study of men with nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23 (31): 7897-7903.
- Smith MR, Boyce SP, Moyneur E, Duh MS, Raut MK, Brandman J et al. Risk of clinical fractures

-
- after gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer. *J Urol* 2006; 175 (1): 136-139.
- Smith MR, Egerdie B, Hernandez TN, Feldman R, Tammela TL, Saad F et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009; 361 (8): 745-755.
 - Roux C, Briot K, Gossec L et al. Increase in vertebral fracture risk in postmenopausal women using omeprazole. *Calcif Tissue Int* 2009 January;84(1):13-9.
 - Takkouche B, Montes-Martinez A, Gill SS et al. Psychotropic medications and the risk of fracture: a meta-analysis. *Drug Saf* 2007;30(2):171-84.
 - Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L, Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcified Tissue International* 2006 August;79(2):76-83.
 - Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L, Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Effect of tamoxifen and aromatase inhibitors on the risk of fractures in women with breast cancer. *Calcif Tissue Int* 2008 May;82(5):334-40.
 - Waddhwa VK, Weston R, Parr NJ. Frequency of zoledronic acid to prevent further bone loss in osteoporotic patients undergoing androgen deprivation therapy for prostate cancer. *BJU International* 2009; 105: 1082-88.
 - Zinman B, Haffner SM, Herman WH *J Clin Endocrinol Metab* 2009 oct 29.

Hoofdstuk 7:

Secundaire osteoporose

Secundaire osteoporose ten gevolge van bijkomende ziekten, is een aandoening met een specifieke oorzaak, met onder andere een variëteit van endocriene en genetische afwijkingen. Ook inflammatoire reumatische en gastro-intestinale aandoeningen spelen een belangrijke rol bij het ontstaan van secundaire osteoporose. Het gebruik van medicijnen kan nadelige effecten hebben op het botmetabolisme. Hierbij zijn glucocorticoiden één van de belangrijkste geneesmiddelen die osteoporose kunnen veroorzaken. Glucocorticoiden worden in dit hoofdstuk besproken, omdat ze worden voorgeschreven aan patiënten met aandoeningen die veelal zelf ook geassocieerd zijn met het optreden van secundaire osteoporose.

Het is belangrijk dat in de FRAX en in deze nieuwe CBO-richtlijn ook waarde gehecht wordt aan de aanwezigheid van secundaire osteoporose bij de mogelijke indicatiestelling voor nadere diagnostiek bij patiënten zonder een recente fractuur, die vragen hebben over eventuele aanwezigheid van osteoporose of wanneer artsen veronderstellen dat, op grond van het risicoprofiel, hun patiënt osteoporose heeft. Bij patiënten met een recente fractuur en osteopenie kan secundaire osteoporose een rol spelen bij de afweging tussen wél of niet behandelen.

Tenslotte is het essentieel dat artsen zich realiseren dat er grote verschillen zijn in de mate waarin een onderliggende aandoening het bot aantast: bij een patiënt met recent ontdekte reumatoïde artritis die snel in remissie komt, is de botaantasting sterk verschillend van die van een patiënt met lang bestaande reumatoïde artritis, die ondanks de moderne antireumatische middelen nog steeds een actieve ziekte heeft en immobiel is. Dit geldt ook voor andere aandoeningen. Het bovenstaande betekent ook dat, naarmate de onderliggende aandoening beter behandeld wordt, het risico op secundaire osteoporose kleiner wordt.

In dit hoofdstuk wordt ingegaan op de belangrijkste determinanten van secundaire osteoporose, waarbij aandacht is voor de pathofysiologie van de aandoening op het bot, de diagnostiek, behandeling en aanbevelingen. In tabel 7.1 worden de meest voorkomende aandoeningen genoemd die secundaire osteoporose kunnen veroorzaken. Onderstaande aandoeningen zijn de meest prevalentie ziekten waarbij een verhoogd risico op secundaire osteoporose beschreven is. Er is, enigszins arbitrair, een top zeven van aandoeningen opgesteld.

<p>Genetische aandoeningen</p> <p>Cystische fibrose Ehlers-Danlos Syndroom Glycogeenstapelingsziekte Hypofosfatemie Hypercalciurie Ziekte van Gaucher Hemochromatose Homocystinurie Osteogenesis imperfecta Porfyrie Riley-Day syndroom Menkes syndroom Marfan syndroom Idiopatisch</p>	<p>Hypogonadale status</p> <p>Androgeen Ongevoeligheids Syndroom Prematuur ovarium falen Amenorroe bij vrouwelijke atleten Hyperprolactinemie Panhypopituitarisme Behandeling mammacarcinoom met aromataseremmers Behandeling prostaatcarcinoom met antiandrogenen Klinefelter syndroom Turner syndroom Eetstoornis: anorexia nervosa Prader-Willi Syndroom</p>
--	--

<p>Gastro-intestinale aandoeningen</p> <p>Gastrectomie Inflammatoire darmziekte Cystische fibrose Malabsorptie syndromen/Coeliakie Primaire biliare cirrose</p> <p>Hematologische aandoeningen</p> <p>Multipale myeloom Sikkel cel ziekte B-Thalassemie Hemofilie Leukemie Maligne lymfomen Systemische mastocytose</p>	<p>Reumatische aandoeningen</p> <p>Reumatoïde artritis Artritis psoriatica Systemische Lupus erythematoses Spondylitis ankylopoetica Sarcoidosis</p> <p>Overige</p> <p>Langdurige immobilisatie Alcohol abusus Decompensatio cordis Vitamine D-deficiëntie Calciumdeficiëntie Magnesiumdeficiëntie Depressie Chronisch obstructieve longziekte Ernstige nierinsufficiëntie Epilepsie Amyloïdosis Idiopathische scoliose Multipale sclerose Musculaire dystrofie Status na orgaantransplantatie Cerebro Vasculair Accident M. Cushing M. Parkinson Human Immunodeficiency Virus Infectie/AIDS</p>
---	--

Tabel 7.1:

Aandoeningen die secundaire osteoporose veroorzaken of een risicofactor vormen voor secundaire osteoporose

7.1. COPD

Om verschillende redenen hebben patiënten met COPD een hoger risico op osteoporose. Roken, lichamelijke inactiviteit, lager gewicht, ondervoeding, gebruik van corticosteroïden (meestal per inhalatie) zijn daarvan voorbeelden. In een cross-sectioneel onderzoek met patiënten met een ernstig COPD (FEV₁ 31%, 62 patiënten) werd bij 68% osteoporose gevonden en bij 24% een niet eerder gediagnosticeerde wervelfractuur ontdekt (Jorgensen 2007). In een ander cross-sectioneel onderzoek werd bij een groep oudere vrouwen met COPD GOLD III (FEV₁ 49% van voorspeld, gemiddelde leeftijd 74 jaar) bij 50% osteoporose gevonden versus bij 21% bij vergelijkbare vrouwen met astma, allen zonder behandeling met glucocorticoiden (Katsura 2002). Hieruit werd geconcludeerd dat bij COPD-patiënten het risico op het krijgen van wervelfracturen direct gerelateerd is aan zowel de aanwezigheid als de ernst van de COPD.

Het criterium voor osteoporose bij deze studie was een lumbale BMD < 70% of 'the young adult mean'. Ter vergelijking, het totaal aantal personen met een abnormaal verminderde botdichtheid (T-score < -2,5), wordt op basis van het ERGO-onderzoek (gestandaardiseerd naar de bevolking in 2000) geschat op 52 per 1000 mannen, en 166 per 1000 vrouwen van 55 jaar en ouder. In de leeftijdscategorie 70-80 jarigen is de prevalentie ongeveer 14%.

Diagnostiek

Er zijn in de literatuur geen aanwijzingen gevonden vanaf welke leeftijd en vanaf welk GOLD-stadium voor het eerst gescreend moet worden op osteoporose.

Behandeling

1. Goede medicamenteuze onderdrukking van de ziekteactiviteit.
2. Algehele adviezen:
 - a. stimuleren mobiliteit: stimulatie botvorming, zonlichtexpositie (vitamine D);
 - b. goede voedingsadviezen: met onder andere voldoende calciumintake.
3. Indien noodzakelijk: medicamenteuze behandeling van osteoporose volgens de geldende richtlijnen.

Conclusies

Niveau 2	Bij COPD kan het risico op osteoporose verhoogd zijn en bij ernstige COPD is er een grotere kans op ernstige osteoporose. <i>B Jorgensen 2007, Katsura 2002</i>
Niveau 2	Met de ernst van de COPD neemt het risico op osteoporose toe. <i>B Jorgensen 2007, Katsura 2002</i>

Aanbeveling

Omdat COPD-patiënten een verhoogd risico op secundaire osteoporose en wervelfracturen hebben kan, bij twijfel of nadere diagnostiek en/of het starten van antiosteoporosetherapie gewenst is, deze comorbiditeit de balans doen doorslaan in de richting van nadere diagnostiek/behandeling.

7.2. Diabetes Mellitus

In de literatuur wordt onderscheid gemaakt tussen patiënten met Diabetes Mellitus (DM) type I en DM type II. Een meta-analyse laat zien dat er bij DM type I een verhoogd risico op heupfracturen bestaat met een pooled RR van 8.65 (95%CI 7.26-10.30) in vergelijking met mensen zonder diabetes (Vestergaard 2007). Ook bij DM type II is er een iets verhoogd risico (RR 1.38 (95% CI 1.25-1.53)). Bij patiënten met DM type I wordt een lagere BMD gevonden, bij type II lijkt het fractuurrisico verhoogd te zijn zonder een verlaagde BMD. De fysiologie van het verschil is niet volledig opgehelderd. De metaregressie-analyse laat wel zien dat BMI een belangrijke factor is voor BMD en dit zou het verschil kunnen verklaren in de bevindingen tussen type I en type II diabetes. Patiënten met type II diabetes zijn gemiddeld genomen dikker. Lange termijn gevolgen van diabetes zoals retinopathie en neuropathie zouden het risico op vallen kunnen verhogen.

Diagnostiek

Aangezien de BMD niet verminderd is, lijkt een botmeting niet ondersteunend te zijn bij type II, maar wel zinvol voor type I.

Behandeling

Volgens richtlijn osteoporose: er zijn geen data bekend dat deze vorm van osteoporose anders behandeld dient te worden dan de primaire vorm van osteoporose.

Conclusie

Niveau 3	Bij Diabetes Mellitus type I lijkt er een verhoogd risico te zijn voor het krijgen van een heupfractuur. <i>B Vestergaard 2007</i>
----------	---

Aanbeveling

Bij Diabetes Mellitus type I zou een DXA overwogen kunnen worden en een behandeling kunnen worden gestart, volgens deze richtlijn (zie hoofdstuk 5).

7.3. Schildklieraandoeningen

De relatie tussen hyperthyreoïdie en verhoogd botverlies is algemeen bekend. Verschillende studies wijzen erop dat ook een verlaagd TSH de kans op osteoporose bevordert doordat TSH botresorptie zou remmen. Bij patiënten met subklinische hyperthyreoïdie is daarom ook een verhoogde kans op osteoporose beschreven; dit kan mede veroorzaakt worden door medicamenteuze overbehandeling. Een verlaagd TSH is gerelateerd aan een verhoogde incidentie van heupfracturen (relative hazard 3.6; CI 1.0-12.9) en wervelfracturen (odds ratio, 4.5 [CI, 1.3 to 15.6]) (Bauer 2001). Patiënten met schildklierkanker worden vaak jarenlang behandeld met een relatief hoge dosis thyroxine, zodat de TSH-spiegel wordt onderdrukt; zij lopen daarom risico op osteoporose.

Diagnostiek

Een DXA zou bij patiënten, bekend met hyperthyreoïdie, zinvol kunnen zijn om deze patiënten met een verhoogd risico op fracturen te identificeren.

Behandeling

Volgens de richtlijn osteoporose.

Aanbeveling

De aanwezigheid van ongecorrigeerde hyperthyreoïdie (waaronder iatrogene) dient als risicofactor voor secundaire osteoporose te worden meegewogen bij de evaluatie van het fractuurrisico.

7.4. Reumatische aandoeningen

Kenmerkend voor inflammatoire reumatische aandoeningen (zoals reumatoïde artritis, spondylitis ankylopoetica en SLE) is de productie van pro-inflammatoire cytokinen (waarvan wordt aangenomen dat TNF-alfa, IL1, IL6 en IL17 de belangrijkste cytokinen zijn). Deze cytokinen zorgen voor stimulatie van botresorptie waardoor er gegeneraliseerde en juxta-artculaire osteoporose en daarmee erosies ontstaan. Andere oorzaken voor osteoporose bij inflammatoire reumatische ziektebeelden zijn immobiliteit, met als gevolg toename van botresorptie, verminderde zonlichtexpositie. Tevens speelt de medicamenteus geïnduceerde osteoporose een belangrijke rol bij deze aandoening, bij glucocorticoiden. Van methotrexaat bestaat tegenstrijdige literatuur of dit middel gegeneraliseerde osteoporose geeft, hoogstwaarschijnlijk geeft dit middel meer problemen op bepaalde voorkeursplaatsen in het bot (fracturen van de distale tibia).

Bij RA, spondylitis ankylopoetica en SLE bestaat een verhoogde kans op osteoporose en daarmee op fracturen (Kroot 2001, Bultink 2005, Geusens 2007).

Diagnostiek

DXA, inschatting van valrisico maken, aandacht voor medicamenteus veroorzaakte osteoporose, aandacht voor serum vitamine D.

Behandeling

1. Goede onderdrukking van de ziekteactiviteit van de reumatische aandoening.
2. Algehele adviezen:
 - a. verbeteren van de mobiliteit: fysiotherapie;
 - b. aandacht voor voeding: calciumintake, vitamine D-status.
3. Indien er sprake is van osteoporose dan zou een behandeling gestart moeten worden volgens deze richtlijn.

Conclusie

Niveau 3	Bij reumatische ziektebeelden zoals reumatoïde artritis, spondylitis ankylopoetica en SLE bestaat een verhoogde kans op osteoporose en daarmee op fracturen. <i>Kroot 2001, Bultink 2005, Geusens 2007</i>
-----------------	---

Aanbeveling

De aanwezigheid van reumatoïde artritis dient als risicofactor voor secundaire osteoporose te worden meegewogen bij de evaluatie van het fractuurrisico.

Measurement	1990	2002	2008
Serum calcium (>upper limit of normal)	1-1.6 mg/dl (0.25-0.4 mmol/liter)	1.0 mg/dl (0.25 mmol/liter)	1.0 mg/dl (0.25 mmol/liter)
24-h urine for calcium	>400 mg/d (>10 mmol/d)	>400 mg/d (>10 mmol/d)	Not indicatec*
Creatinine clearance (calculated)	Reduced by 30 percent	Reduced by 30 percent	Reduced to <60 ml/min
BMD	Z-score <-2.0 in forearm	T-score < -2.5 at any site Δ	T-score < -2.5 at any site Δ and/or previous fracture fragility \diamond
Age (yr)	<50	<50	<50

* Surgery is also indicated in patients for whom medical surveillance is neither desired nor possible.

• Some physicians still regard 24-h urinary calcium excretion >400 mg as an indication for surgery.

Δ Lumbar spine, total hip, femoral neck, or 33 percent radius (1/3 site). This recommendation is made recognizing that other skeletal features may contribute to fracture risk in PHPT and that the validity of this cut point for any site vis-a-vis fracture risk prediction has not been established in PHPT.

\diamond Consistent with the position established by the International Society for Clinical Densitometry, these of Z-scores instead of T-scores is recommended in evaluating BMD in premenopausal women and men younger than 50 yr. Reproduced with permission from: Bilezikian, JP, Khan, A Potts, J. Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Third International Workshop. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94:335.

Tabel 7.2: Richtlijn behandeling van asymptomatische primaire hyperparathyreoïdie

7.5. Primaire hyperparathyreoïdie

Bij primaire hyperparathyreoïdie, veelal ten gevolge van een bijschildklieradenoom, is de continue afgifte van parathyroïd hormoon de oorzaak van stimulatie van botresorptie. Het gevolg is gegeneraliseerde osteoporose (met voorkeur voor het corticale bot) met een verhoogde kans op fracturen. Heupfracturen werden vooral gezien bij mannen met primaire hyperparathyreoïdie (Larsson 1993). Echter, in een andere retrospectief onderzoek kwamen vooral het verhoogde risico op wervel-, pols-, rib- en bekkenfracturen naar voren, het risico op een heupfractuur was marginaal verhoogd (Kohsla 1999).

Diagnostiek

DXA, en laboratoriumonderzoek: PTH, calcium, fosfaat, 24-uurs-uitscheiding calcium in de urine.

Behandeling

Behandeling van primaire hyperparathyreoïdie kan bestaan uit medicamenteuze behandeling en/of chirurgische interventie, indien noodzakelijk. Voor chirurgische interventie worden de criteria gehanteerd zoals weergegeven in tabel 7.2. Bij osteoporose zou behandeling volgens deze CBO-richtlijn gestart moeten worden.

Conclusie

Niveau 2	Primaire hyperparathyreoïdie veroorzaakt botverlies en geeft een verhoogde kans op fracturen. <i>B Larsson 1993, Kohsla 1999</i>
----------	---

Aanbeveling

De aanwezigheid van hyperparathyreoïdie dient als risicofactor voor secundaire osteoporose te worden meegewogen bij de evaluatie van het fractuurrisico.

7.6. Inflammatoir darmlijden, coeliakie en malabsorptiesyndromen

Patiënten met een inflammatoire darmziekte zoals M. Crohn of colitis ulcerosa hebben een verhoogde kans op het ontwikkelen van osteoporose.

Als mogelijke oorzaken kunnen worden genoemd: hoge concentratie van onder andere het cytokine TNF-alfa waardoor osteoclasten worden aangezet tot verhoogde botafbraak, malabsorptie ten gevolge van het ontstekingsproces in de darm waardoor er bijvoorbeeld minder calcium wordt geabsorbeerd en de gastro-hepatische kringloop van vitamine D wordt verstoord met als gevolg vitamine D-deficiëntie. Bij een aantal patiënten met een inflammatoire darmziekte is een (gedeeltelijke) colectomie met aanleg van een stoma noodzakelijk; dit kan tevens leiden tot vermindering van absorptie van calcium en andere voor het bot noodzakelijke mineralen. Behandeling met glucocorticoïden is in perioden van

exacerbatie van de darmziekte vaak noodzakelijk; soms is onderhoudstherapie met glucocorticoiden nodig en leidt het gebruik ervan tot een vermindering van de botformatie.

Indien de inflammatoire darmziekte op jonge leeftijd begint zal de 'peak bone mass' veelal niet gehaald worden. Slechte voedingstoestand, lage body mass index, immobiliteit bij ernstig darmlijden, roken en secundaire hypogonadisme kunnen ook een bijdrage leveren aan het ontstaan van osteoporose bij deze aandoening.

De prevalentie van osteoporose bij inflammatoir darmlijden is niet exact bekend en varieert van 12 tot 42% van de patiënten. Data met betrekking tot fracturen zijn schaars en er bestaat discussie over het risico op niet-wervelfracturen. Recentelijk onderzoek liet een verhoogd risico op heupfracturen zien bij patiënten met de Ziekte van Crohn, die gecorreleerd bleek te zijn aan de huidige en cumulatieve glucocorticosteroïddosering en het gebruik van opiaten.

Bij malabsorptiesyndromen, waartoe ook coeliakie behoort, zijn verminderde calciumabsorptie en vitamine D-deficiëntie belangrijke oorzaken voor een lage botmineraaldichtheid bij deze groep van aandoeningen. Daarnaast speelt de afgifte van pro-inflammatoire cytokinen nog een rol in de oorzaak van malabsorptie. Recentelijk zijn autoantilichamen tegen osteoprotegerine (OPG) bij coeliakie gevonden. Of dit de verklaring is voor osteoporose bij deze aandoening blijft onduidelijk.

Uit een meta-analyse bleek dat er duidelijk een relatie bestaat tussen de aanwezigheid van coeliakie en een verhoogde kans op fracturen (pooled odds ratio=1.43; 95% CI 1.15-1.78).

Uit studies is gebleken dat, indien patiënten een strikt glutenvrij dieet houden, de kans op osteoporose afneemt en hiermee de kans op fracturen afneemt.

Diagnostiek

DXA, en laboratoriumonderzoek calcium, vitamine D.

Behandeling

1. Goede onderdrukking van de ziekteactiviteit bij inflammatoire darmziekten. Strikt glutenvrij dieet bij coeliakie.
2. Algehele adviezen:
 - a. verbeteren van de mobiliteit: fysiotherapie;
 - b. aandacht voor voeding: calcium intake, vitamine D-status.
3. Indien osteoporose:
 - a. niet door glucocorticoiden veroorzaakte osteoporose: volgens behandeling van primaire osteoporose. Hoogstwaarschijnlijk is bij glutenvrij dieet aanvullende therapie niet noodzakelijk daar in het merendeel van de patiënten de botmineraaldichtheid herstelt. Echter waakzaamheid is geboden;
 - b. behandeling volgens deze richtlijn.

Aanbeveling

De aanwezigheid van inflammatoire darmziekten en coeliakie dient als risicofactor voor secundaire osteoporose te worden meegewogen bij de evaluatie van het fractuurrisico.

7.7. Glucocorticoïden geïnduceerde osteoporose (GIOP)

Glucocorticoïden (GC) worden frequent gebruikt bij onder andere patiënten met een reumatische aandoening, chronisch obstructief longlijden en inflammatoire darmziekten. GC veroorzaken botverlies en een verhoogd risico op fracturen. Dit komt vooral door afname van aantal en functie van osteoblasten, maar ook door verhoogde botresorptie door toename van aantal en functie van osteoclasten. Verder veroorzaken GC afname van calciumabsorptie in de darm en toename van calciumexcretie via de nier. Bovendien kan het gebruik van GC leiden tot spierzwakte en daarmee tot een verhoogde valkans. In het algemeen wordt gesteld dat doseringen van prednison van 7,5 mg per dag of meer (prednisonequivalenten) door GC geïnduceerde osteoporose (GIOP) veroorzaken. Goede prospectieve data met betrekking tot een zogenaamde veilige afkapwaarde voor prednisongebruik zijn er niet, derhalve kan men aannemen dat langdurig gebruik van lagere doseringen GC (<7,5 mg/dag prednisonequivalenten) ook een risico vormt voor het ontstaan van GIOP.

De laatste jaren zijn er veel nieuwe inzichten ontstaan in het werkingsmechanisme van GC. GC binden in het cytoplasma aan de glucocorticoïdreceptor (cGCR) waarna dit GC/GCR-complex zich naar de kern verplaatst, hetgeen na binding aan DNA leidt tot transrepressie of transactivatie van genen. De meeste therapeutische acties van GC vinden plaats middels transrepressie, dat wil zeggen een negatieve regulatie van transcriptie van genen. Het GC/GCR-complex gaat een directe interactie aan met transcriptiefactoren als activator protein 1 (AP-1) en nuclear factorkappa B (NF- κ B), waardoor de activiteit van deze transcriptiegenen geremd wordt. Het gevolg hiervan is dat de transcriptie van inflammatoire genen, zoals IL-1, IL6 en TNF- α , geremd wordt.

Het GC/GCR-complex leidt ook tot de stimulatie van transcriptie (transactivatie) van anti-inflammatoire genen, zoals IL-10, annexin 1 en I- κ B. Echter, transactivatie wordt eveneens verantwoordelijk gehouden voor een groot aantal van de bekende metabole bijwerkingen, zoals insuline resistentie, hypertensie, glaucoom en osteoporose.

Het moleculaire mechanisme van GC geïnduceerde osteoporose zijn transactivatie van a) apoptose van osteoblasten en osteocyten en b) RANKligand en transrepressie van osteocalcine en OPG in osteoblasten. Nieuw is de rol van de Wnt-siginaal transductie route in de differentiatie van osteoblasten. De Wnt-siginaaltransductieroute speelt een belangrijke rol in het botmetabolisme. Binding van Wnt aan frizzled en LRP5/6 receptor leidt via β -catenine tot transcriptie van genen betrokken bij de differentiatie van osteoblasten. GC blijken deze route te onderdrukken, deels door een toegenomen productie van dickkopf-1 (Dkk-1) dat de stimulatie van Wnt remt. GC stimuleren de differentiatie van mesenchymale stamcellen in de richting van adipocyten ten nadele van de ontwikkeling van osteoblasten (Fat instead of Bone).

Epidemiologie: effect van glucocorticoïden op BMD en fracturen

Het effect van glucocorticoïden (GC) op de botmineraaldichtheid en fracturen is in verschillende studies onderzocht. GC worden veelvuldig voorgeschreven: in Nederland is

ongeveer 0,5% van de bevolking chronisch GC-gebruiker, bij ouderen ligt dit percentage iets hoger.

Vooraf direct na de start van GC is het effect op het bot (metabolisme) het grootst, met name vanwege het directe effect van initieel hoge dosis GC op osteoblasten en osteocyten, in combinatie met de hoge activiteit van de onderliggende ziekte.

Het botverlies bij GC treedt voornamelijk op in het trabeculaire bot. Er treedt snel botverlies op, de BMD daalt 3-6% bij GC-gebruik binnen een jaar. De kans op fracturen wordt hiermee verhoogd. Het effect is dosisafhankelijk. Na het staken van GC daalt het risico naar het baseline niveau, GIOP blijkt dus ten dele omkeerbaar (bij kortdurend prednisonegebruik).

Naast afname van de BMD geven GC een verhoogd risico op fracturen. In een zeer grote, retrospectieve 'General Practice Research Database (GPRD)'-studie in het Verenigd Koninkrijk werden 244.235 GC-gebruikers vergeleken met 244.235 niet-gebruikers (Van Staa 2000). GC-gebruik verdubbelt het risico op wervel- en niet-wervelfracturen en deze toename in het fractuurrisico is dosisafhankelijk en reeds binnen drie maanden na het starten van de behandeling waar te nemen. Ook het langdurig gebruik van een hoge dosis van geïnhaleerde GC (bijvoorbeeld beclometasone > 800 µg/d) is geassocieerd met een verhoogde kans op fracturen (Hubbard 2002, Gonnelli 2010).

Het risico op fracturen bij GC is, behalve door afname van botmassa, ook veroorzaakt door een veranderde botkwaliteit. Van Staa et al. (2003) vonden in een prospectieve analyse een verschil in de fractuurdrempel; na een jaar follow-up hebben GC-gebruikers significant meer wervelfracturen bij een bepaalde BMD dan niet-gebruikers.

Het risico op fracturen is afhankelijk van de leeftijd en het geslacht, de dosering van GC, de onderliggende aandoening, en van de bekende overige determinanten voor fractuurrisico, zoals roken, alcohol abusief gebruik, positieve familieanamnese, vroegere fractuur, laag lichaamsgewicht, ernstige immobiliteit en vallen. Tijdens gebruik van GC is er, naast een direct effect op de BMD en de botsterkte, ook een verhoogd fractuurrisico door een verhoogd valrisico (steroid myopathie) (Van Staa 2006).

De relatie tussen intermitterende hoge GC-dosis (pulsekuren) en fracturen zijn slechts eenmaal onderzocht. In deze GPRD studie bleek dat de cumulatieve dosis ook een belangrijke rol speelt; in patiënten die meer dan 15 mg per dag gebruikten. Echter, bij een cumulatieve dosis onder de 1 gram bleven de nadelige effecten op het bot tot een minimum beperkt (de Vries 2007). Patiënten met inhalatie-GC hadden geen verhoogd risico op een femur of heupfractuur na correctie voor de onderliggende ziekteactiviteit. Deze studie suggereert dat zelfs bij hoge doses inhalatieglucocorticoïden geen onafhankelijke risicofactor zijn voor fracturen. Daarentegen bleken orale GC wel een verhoogd risico te geven op fracturen, dit feit bleek niet volledig verklaard te kunnen worden door de onderliggende ziekte (de Vries 2007a).

Het voordeel van een berekening van het absolute fractuurrisico is dat dit een rol kan spelen bij de behandeling, met name in het kader van 'shared decision making'. Dat

wil zeggen: in overleg met de patiënt het beleid bepalen. De volgende modellen zijn momenteel beschikbaar voor het berekenen van absolute risico's: de CBO-richtlijn, de FIGS (Fracture In GIOP Score) en de FRAX. Welk model is het beste? Dat is nog niet goed duidelijk. Een voordeel van de FIGS is dat de glucocorticoïddosering in het model is opgenomen, het nadeel is echter dat de FIGS gebruiksonvriendelijk is. Het is goed zich te realiseren dat er nog geen consensus bestaat over de drempelwaarde van het absolute fractuurrisico waarbij preventie/behandeling moet worden gestart bij glucocorticosteroïdegebruik.

In de meest recente update van de ACR-Guidelines (2010) wordt de indicatie voor behandelen gesteld mede op grond van het absolute fractuurrisico volgens de FRAX-systeematiek: hoewel inzichtelijk voor patiënten en artsen, heeft dit als bezwaar dat geen rekening wordt gehouden met de dagdosering prednison, eventuele wervelfracturen, en het valrisico (Grossman 2010).

De behandeling en preventie van GIOP zou volgens de GIOP-richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR) kunnen verlopen. Factoren, die van invloed zijn op het nemen van beslissingen ten aanzien van therapie en diagnostiek, zijn onder andere de startdosering van GC, fracturen in het verleden, leeftijd, geslacht, hormonale status van de vrouw (voor of na de menopauze) en de BMD. Er werden vier groepen patiënten onderscheiden:

- a. Een groep patiënten die aanvingen met een hoge glucocorticoïddosering van > 15 milligram (prednisonequivalenten) per dag of een fractuur in het verleden hadden (bij leeftijd ouder dan 50 jaar).
- b. Vrouwen na de menopauze en mannen ouder dan 70 jaar met een glucocorticoïddosering tussen de 7,5 en 15 milligram (prednisonequivalenten) per dag.
- c. Premenopauzale vrouwen en mannen < 70 jaar met een glucocorticoïddosering tussen de 7,5 en 15 milligram (prednisonequivalenten) per dag.
- d. Patiënten met een dosering lager dan 7,5 mg (prednisonequivalenten) per dag.

De groepen a) en b) worden beschouwd als een groep patiënten met een hoog risico op het ontwikkelen van osteoporose en het verkrijgen van fracturen. Deze groep dient direct bij aanvang van de GC-therapie te starten met een bisfosfonaat. Een BMD-meting in deze groep is niet noodzakelijk voor het besluit al dan niet over te gaan tot het instellen van therapie; wel kan een BMD-meting zinvol zijn als uitgangswaarde.

Een BMD-meting is alleen zinvol bij vrouwen voor de menopauze en mannen jonger dan 70 jaar die starten met GC < 15 milligram (prednisonequivalenten) per dag (zie figuur 7.1): het al dan niet starten van therapie hangt af van de BMD. Er bestaat geen consensus over bij welke BMD waarde er gestart dient te worden met therapie. Zo houdt de "UK Consensus Group" een T-score aan van < -1.5 en de "American College of Rheumatology" (2001) een T-score van < -1.0 als waarde waarop wordt besloten te starten met een bisfosfonaat.

Tenslotte de laatste groep, met lage dosering glucocorticoïden, zal in het algemeen geen aanvullende diagnostiek en behandeling behoeven, tenzij het glucocorticoïdegebruik langdurig is, en het achtergrondrisico op osteoporose hoog is vanwege bijvoorbeeld leeftijd, geslacht en onderliggende aandoening.

Tijdens het afbouwen van de GC is het advies de therapie voort te zetten tot dat de GC volledig gestopt zijn. Daarna is het advies opnieuw te evalueren of er nog (steeds) een verhoogd risico op osteoporose bestaat, dat zou kunnen betekenen dat bisfosfonaat-therapie moet worden voortgezet. Indien er geen verhoogd risico op osteoporose bestaat na het staken van de GC kan therapie met een bisfosfonaat worden gestaakt.

Diagnostiek

Afhankelijk van glucocorticoïdendosering en fractuurverleden: BMD-meting, röntgenfoto van de wervelkolom. Optioneel: serumcalcium en vitamine D.

Behandeling

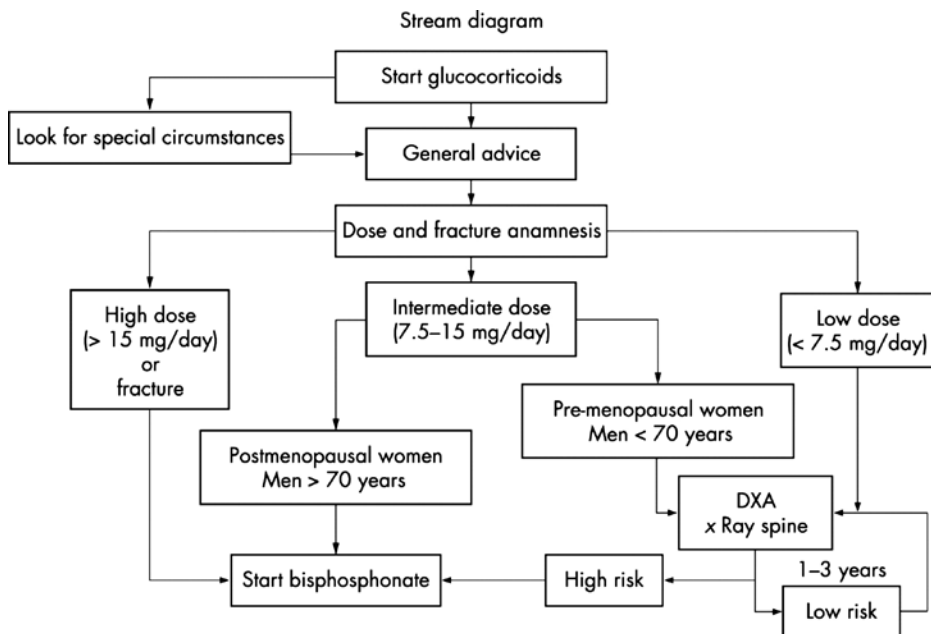
Volgens GIOP-richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie, waarbij de voorkeur uit gaat naar behandeling met een bisfosfonaat. Tevens dient er aandacht te zijn voor voldoende calcium en vitamine D-suppletie (minimaal 1000 mg calcium per dag, vitamine D-suppletie: minimaal 800 IE per dag). De exacte plaatsbepaling van teriparatide bij GIOP dient zich nog uit te kristalliseren.

Conclusie

Niveau 4	Het gebruik van glucocorticoïden verhoogt de kans op osteoporose en mede daardoor de kans op fracturen. Dit wordt vooral veroorzaakt door directe remming van de botaanmaak en in mindere mate door het stimuleren van de botafbraak, waarbij indirect het verminderen van de calciumabsorptie in de darm en de toename van de calciumexcretie in de urine, een rol speelt. Daarnaast hebben glucocorticoïden invloed op de spieren: door verminderde spierkracht kan er een verhoogd valrisico bestaan. <i>D Mening van deskundigen</i>
-----------------	---

Aanbevelingen

1. Glucocorticoïden dienen in een zo laag mogelijke dosis en zo kort mogelijk voorgeschreven te worden.
2. Indien de verwachting is dat glucocorticoïden langer dan drie maanden zullen worden gebruikt, dient osteoporoseprofyaxe te worden overwogen.
3. Bij een glucocorticoïdendosis tussen 7,5 en 15 mg (prednisonequivalenten): a) bij premenopauzale vrouwen en mannen < 70 jaar dient een DXA te worden verricht en afhankelijk van de uitslag therapie te worden voorgeschreven, b) bij postmenopauzale vrouwen en mannen > 70 jaar is een indicatie voor osteoporosebehandeling aanwezig.
4. Er bestaat een indicatie voor osteoporosebehandeling bij een prednisondosering > 15 mg per dag en/of de aanwezigheid van een prevalentie fractuur.



Figuur 7.1: Stroomdiagram voor preventie bij GIOP

Bron: Geusens P, de Nijs RN et al. *Ann Rheum Dis* 2004;63:324-325

Literatuur

- American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update *Arthritis Rheum* 2001;44:1496-503.
- Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD000227.
- Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, Stone KL. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Intern Med* 2001;134, 561-568.
- Berg KM, Kunins HV, Jackson JL et al. Association between alcohol consumption and both osteoporotic fracture and bone density. *Am J Med* 2008;121: 406-418.
- Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr; Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperthyroidism. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Feb;94(2):335-9.
- Bultink IE, Lems WF, Kostense PJ, Dijkmans BA, Voskuyl AE. Prevalence of and risk factors for low bone mineral density and vertebral fractures in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2005 Jul;52(7):2044-50.
- De Vries F, Bracke M, Leufkens HG, Lammers JW, Cooper C, Van Staa TP. Fracture risk with in-

-
- termittent high-dose oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum.* 2007 Jan;56(1):208-14. de Vries F, Pouwels S, Lammers JW, Leufkens HG, Bracke M, Cooper C, van Staa TP.
- Use of inhaled and oral glucocorticoids, severity of inflammatory disease and risk of hip/femur fracture: a population-based case-control study. *J Intern Med.* 2007a;261(2):170-7.
 - Eastell R, Reid DM, Compston J, Cooper C, Fogelman I, Francis RM, et al. A
 - UK consensus group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *J Intern Med* 1998;244:271-92.
 - Geusens P, Vosse D, van der Linden S. Osteoporosis and vertebral fractures in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2007 Jul;19(4):335-9. Review.
 - van Hogezaand RA, Hamdy NA. Skeletal morbidity in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 2006 May;(243):59-64.
 - Geusens PP, de Nijs RN, Lems WF, Laan RF, Struijs A, van Staa TP, Bijlsma JW. Prevention of glucocorticoid osteoporosis: a consensus document of the Dutch Society for Rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2004;63:324-325
 - Gonnelli S, Caffarelli C, Maggi S, Guglielmi G, Siviero P, Rossi S, Crepaldi G, Nuti R; EOLO study group. Effect of inhaled glucocorticoids and beta(2) agonists on vertebral fracture risk in COPD patients: the EOLO study. *Calcif Tissue Int.* 2010 Aug;87(2):137-43.
 - Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, et al. American College of Rheumatology 2010 Recommendations for the prevention and treatment of GIOP. *Arthritis Care Res* 2010; 62: 1515-26
 - Hubbard RB, Smith CJ, Smeeth L, Harrison TW, Tattersfield AE. Inhaled corticosteroids and hip fracture: a population-based case-control study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Dec 15;166(12 Pt 1):1563-6.
 - Jorgensen NR, Schwarz P, Holme I et al. The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cross sectional study. *Respir Med* 2007;101: 177-185.
 - Katsura H, Kida K. A comparison of bone mineral density in elderly female patients with COPD and bronchial asthma. *Chest* 2002;122, 1949-1955.
 - Kelman A, Lane NE. The management of secondary osteoporosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005;19:1021-1037.
 - Khosla S, Melton LJ 3rd, Wermers RA, Crowson CS, O'Fallon W, Riggs B. Primary hyperparathyroidism and the risk of fracture: a population-based study. *J Bone Miner Res.* 1999 Oct;14(10):1700-7.
 - Kroot EJ, Nieuwenhuizen MG, de Waal Malefijt MC, van Riel PL, Pasker-de Jong PC, Laan RF. Change in bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis during the first decade of the disease. *Arthritis Rheum.* 2001 Jun;44(6):1254-60
 - Larsson K, Ljunghall S, Krusemo UB, Naessén T, Lindh E, Persson I. The risk of hip fractures in patients with primary hyperparathyroidism: a population-based cohort study with a follow-up of 19 years. *J Intern Med.* 1993 Dec;234(6):585-93.
 - Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, Bezemer PD, Bouter LM. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med.* 1996;124, 400-406.
 - Mosekilde L. Primary hyperparathyroidism and the skeleton. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008 Jul;69(1):1-19. Review.

-
- De Nijs RNJ. Glucocorticoid-induced osteoporosis: a review on pathophysiology and treatment options. *Minerva Med.* 2008 Feb;99(1):23-43.
 - Olmos M, Antelo M, Vazquez H, Smecuol E, Mauriño E, Bai JC. Systematic review and meta-analysis of observational studies on the prevalence of fractures in coeliac disease *Dig Liver Dis.* 2008 Jan;40(1):46-53.
 - Silverman SL, Lane NE. Glucocorticoid-induced osteoporosis *Curr Osteoporos Rep.* 2009 Mar;7(1):23-6.
 - Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, Cohen S, Reid DM, Cooper C. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2003;48(11):3224-9.
 - Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000;15(6):993-1000.
 - Van Staa TP: The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2006; 79: 129-37.
 - Vestergaard P Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes--a meta-analysis. *Osteoporos.Int* 2007;18, 427-444.
 - Ward L, Tricco AC, Phuong P et al. Bisphosphonate therapy for children and adolescents with secondary osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD005324.

Hoofdstuk 8:

Diagnostiek en behandeling van osteoporose bij mannen

8.1. Fractuurincidentie

Fracturen komen bij mannen minder vaak voor dan bij vrouwen. Het risico om gedurende het leven een fractuur te krijgen bedraagt bij mannen ongeveer 20% in vergelijking tot 50% bij vrouwen (Sambrook 2006, Kanis 2000). In relatie tot de leeftijd vertoont de incidentie van fracturen een bimodale verdeling. Er is een piek vóór het 35ste levensjaar, om na een constante periode exponentieel te gaan stijgen vanaf ongeveer het 65ste levensjaar (Donaldson 1990). De piek tijdens de jeugd wordt over het algemeen verklaard door de grotere kans op trauma tijdens de jeugd (Geusens 2009). De stijging op oudere leeftijd bij mannen vertoont daarbij een gelijksoortig verloop als bij vrouwen, maar loopt daarbij ten aanzien van de heupfracturen en de niet-wervelfracturen respectievelijk 5-10 en 10-15 jaar achter. De prevalentie van wervelfracturen is bij mannen en vrouwen vanaf het 60ste levensjaar ongeveer gelijk (Pluijm 2000, Felsenberg 2002). Belangrijke factoren in het verschil in fractuurincidentie zijn de hogere piekbotmassa bij mannen en het ontbreken van het versnelde postmenopauzale botverlies dat bij vrouwen optreedt in de eerste jaren na de menopauze. Daarnaast wordt het verschil in de kans om gedurende het leven een fractuur op te lopen deels verklaard door de grotere levensverwachting van vrouwen.

Conclusie

Niveau 1	Fracturen komen minder vaak voor bij mannen dan bij vrouwen. <i>A1 Kanis 2000, Sambrook 2006</i>
----------	---

8.2. Risicofactoren

De belangrijkste risicofactoren voor osteoporotische fracturen bij mannen zijn grotendeels dezelfde als bij vrouwen: leeftijd, laag lichaamsgewicht, lage BMD, eerdere fractuur, moeder of vader met een heupfractuur, immobiliteit, verhoogde valkans, hypogonadisme, secundaire osteoporose en langdurig gebruik van corticosteroiden (Johnell 2005, Espallargues 2001, Olszynski 2004, De Laet 2005, Kanis 2007, Chen 2009, Center 2007, Kanis 2004, Johnell 2005a, Nguyen 2001, Sambrook 2007, Finkelstein

1987, Jackson 1992, Abassi 1995, Van Staa 2002). De BMD is een even goede voorspeller van fracturen voor mannen als voor vrouwen (Johnell 2005, Johnell 2005a). Bij een gegeven BMD is de kans op een fractuur onafhankelijk van het geslacht (Johnell 2005a). Net als bij vrouwen is de kans op een tweede fractuur het hoogst direct nadat een eerdere fractuur heeft plaatsgevonden (Center 2007): het relatieve risico op een tweede fractuur is bij mannen hoger, waardoor het absolute fractuurrisico voor een tweede fractuur bij mannen en vrouwen vergelijkbaar is.

Conclusies

Niveau 1	<p>Net zoals bij vrouwen zijn leeftijd, laag lichaamsgewicht, botmineraaldichtheid, een eerdere fractuur, familiale belasting (moeder of vader met een heupfractuur), immobiliteit en een verhoogde valkans risicofactoren voor een fractuur.</p> <p><i>A1 Espallargues 2001, Kanis 2007, Center 2007, Sambrook 2007</i></p>
Niveau 1	<p>Hypogonadisme, corticosteroïdgebruik, gebruik van anti-epileptica, hyperparathyreoïdie, diabetes mellitus type I, gastrectomie en pernicieuze anemie zijn ook bij mannen aandoeningen die secundaire osteoporose veroorzaken.</p> <p><i>A1 Espallargues 2001</i></p>

8.3. Secundaire osteoporose

De aandoeningen die secundaire osteoporose veroorzaken bij vrouwen, doen dit ook bij mannen (Espallargues 2001, Ebeling 2008). Omdat osteoporotische fracturen bij mannen in absolute zin minder vaak voorkomen, is het waarschijnlijk dat secundaire osteoporose in verhouding vaker voorkomt bij mannen dan bij vrouwen.

Conclusie

Niveau 4	<p>Na een osteoporotische fractuur is de kans op de aanwezigheid van secundaire osteoporose bij mannen hoger dan bij vrouwen.</p> <p><i>D Ebeling 2008, Kelepouris 1995</i></p>
----------	---

8.4. Diagnostiek middels BMD-meting

Er is geen consensus over de BMD-definitie van osteoporose bij mannen. Mannen hebben over het algemeen grotere botten dan vrouwen. Doordat de DXA-bepaling tweedimensionaal meet, hebben grotere botten bij een gelijke driedimensionale botdichtheid een hogere BMD-waarde (Carter 1992).

Geneesmiddel	Eindpunt effectiviteit		Geregistreerde indicatie*	Referentie
	BMD	Wervelfracturen		
Alendronaat	↑	↓		Orwoll, 2000
Risedronaat	↑	↓ (**)	Osteoporose met hoog fractuurrisico	Boonen, 2009 Ringe, 2006
Zoledronaat	↑	↓	Osteoporose met hoog fractuurrisico	Lyles, 2007
Teriparatide (rhPTH 1-34)	↑	–	Osteoporose met een verhoogd fractuurrisico ***	Kaufman, 2005
* in Nederland en/of de Europese Unie geregistreerde therapeutische indicatie(s) bij mannen ** reductie van wervelfracturen alleen in open, gerandomiseerde studie *** wel geregistreerd, niet vergoed				

Tabel 8.1:

Effectiviteit van farmacotherapeutische behandelopties in klinisch onderzoek bij mannen met osteoporose

Mannen hebben bij een DXA-meting bij eenzelfde absolute BMD-waarde een vergelijkbaar fractuurrisico als vrouwen (Selby 2000). Dit betekent dat, indien er bij de schatting van het fractuurrisico wordt uitgegaan van de T-score van vrouwen, ook het fractuurrisico bij mannen en vrouwen ongeveer vergelijkbaar is (Kanis 2001). Wanneer bij een bepaalde absolute BMD echter de geslachtsspecifieke T-score wordt gehanteerd, is er wel een verschil: er wordt een hoger percentage mannen met osteoporose gediagnosticeerd dan wanneer wordt uitgegaan van de referentiewaarden van de vrouwen, omdat de T-waarde van mannen hoger is dan van vrouwen. Aangezien alle DXA-apparaten de geslachtsspecifieke T-score weergeven, dreigt hier dus een zekere overbehandeling bij mannen: een T-score van -2.6 kan aanleiding zijn tot behandeling, terwijl dit bij correctie naar de vrouwelijke T-score niet tot behandeling zou kunnen leiden. Bij 350 mannen, waarbij op een klinische indicatie een DXA-meting werd verricht, bleek de T-score van respectievelijk de lumbale wervelkolom, de femurhals en de totale heup gemiddeld respectievelijk 0.34, 0.33 en 0.58 hoger te zijn als deze berekend werd met behulp van de referentiewaarden van vrouwen (Wiemann 2007). Uitgaande van de meest gebruikte referentiepopulatie van de heup is een T-score van -2.5 van respectievelijk de femurhals en de totale heup bij vrouwen vergelijkbaar met een T-score van respectievelijk -2.74 en -2.81 (Looker 1998). Indien de mannelijke T-score wordt gebruikt, dient het afkappunt bij mannen in de orde van -2.8 te moeten zijn.

8.5. Behandeling

In vergelijking met vrouwen is er weinig klinisch onderzoek verricht naar de effectiviteit van farmacotherapie bij mannen met osteoporose (tabel 1) (Ebeling 2008, Geusens 2009). Van de bisfosfonaten zijn alleen alendronaat, risedronaat en zoledronaat onderzocht en effectief bevonden bij mannen, wat betreft reductie van wervelfracturen. Voor ibandronaat,

strontiumranelaat, denosumab en PTH 1-84 wordt in de literatuur geen of beperkt onderzoek bij mannen met osteoporose gevonden; voor teriparatide zijn positieve BMD-data gerapporteerd bij mannen en in een follow-up-studie ook reductie van wervelfracturen.

Een richtlijn van het EMA (European Medicines Agency) geeft aan dat, indien een geneesmiddel geregistreerd is voor de behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen, voor registratie bij mannen met osteoporose volstaan kan worden met een positief effect op de BMD, vooropgesteld dat dit wordt geleverd in een kwalitatief hoogwaardige ‘bridging study’ (EMA 2005). Dit hangt samen met het feit dat er geen goede redenen zijn om aan te nemen dat niet-hormonale medicamenten, waarvan bij postmenopauzale vrouwen fractuurreductie is aangetoond, niet werkzaam zouden zijn bij mannen.

8.6. Behandeling met testosteron

Ten aanzien van de behandeling met testosteron is er een gunstig effect gerapporteerd ten aanzien van de BMD bij verlaagde androgeenspiegels (Tracz 2006, Snyder 1999). Er zijn geen onderzoeken bekend waarbij fractuurreductie werd aangetoond middels suppletie van testosteron. In een onderzoek naar het effect van alendronaat bleek de toename van de BMD van de wervelkolom onafhankelijk van de vrije testosteronspiegel, terwijl deze bij ongeveer eenderde van de deelnemers verlaagd was (Orwoll 2000). Dit vormt een aanwijzing dat de effectiviteit van de bisfosfonaatbehandeling onafhankelijk is van de androgeenstatus. Vooral nog wordt routinematige behandeling van ouderen met testosteron niet aanbevolen, vooral ook vanwege het verhoogde risico op prostaatcarcinoom. Het eventueel behandelen van fragiele oudere mannen met de klinische verschijnselen van een androgeendeficiëntie lijkt voorbehouden aan endocrinologen.

Conclusie

Niveau 1	Testosteroninjecties bij mannen met androgeendeficiëntie geeft toename van de botmineraaldichtheid van de wervels. Er is géén bewijs dat het vermindering van fracturen geeft. <i>A1 Tracz 2006</i>
----------	--

Aanbevelingen

Het wordt aanbevolen om therapie te starten bij mannen van 50 jaar en ouder met één recente (klinische) wervelfractuur of twee prevalentie wervelfracturen, ongeacht de BMD, (vraag 1) en bij mannen met klinische risicofactoren en een T-score <-2.5 (vraag 2).

Bij de schatting van het fractuurrisico middels DXA dient de T-score van vrouwen als afkappunt te worden gebruikt. Indien de T-score van mannen wordt gebruikt, wordt aanbevolen om het afkappunt te leggen bij -2.8.

Bij mannen met een hoog risico op fracturen zijn alendronaat, risedronaat, zoledronaat en teriparatide beschikbaar.

De werkgroep adviseert alendronaat en risedronaat als eerste keuze, zoledronaat als tweede keuze en teriparatide na een derde fractuur bij twee wervelfracturen.

Het is sterk aanbevolen om vóór de start van therapie bij mannen secundaire oorzaken van osteoporose en botverlies op te sporen en te behandelen.

De werkgroep adviseert de oorzaken van secundaire osteoporose te corrigeren of de patiënt te verwijzen naar de tweede lijn.

Net zoals bij vrouwen valt de behandeling met teriparatide ook bij mannen te overwegen als er een nieuwe wervelinzakking optreedt bij twee prevalentie wervelfracturen na één jaar behandeling met bisfosfonaten en geen aanwijzingen voor therapieontrouw.

Testosteronsuppletie is alleen te overwegen als additionele maatregel bij mannen met ernstig hypogonadisme en osteoporose, bij voorkeur onder toezicht van een endocrinoloog.

Literatuur

- Abbasi AA, Rudman D, Wilson CR et al. Observations on nursing home resident with a history of hipfracture *Am J Med Sci* 1995; 310: 229-234.
- Boonen S, Orwoll ES, Wenderoth D, Stoner KJ, Eusebio R, Delmas PD. Once weekly risedronate in men with osteoporosis: results of a 2-year, placebo controlled, double-blind, multicenter study. *J Bone Miner Res.* 2009 Apr;24(4):719-25.
- Carter JR, Bouxsein ML, Marcus R. New approaches for interpreting projected bone densitometry data. 1992 Feb;7(2):137-45.
- Center J, BilucD, Nhuyen TV et al. Risk of subsequent fracture after low-trauma fracture in men and women *JAMA* 2007; 297: 387-394.
- Chen P, Kregg JH, Adachi J et al. Vertebral fracture status and the World health Organisation Risk Factors for predicting osteoporotic fracture risk *J Bone Min Res* 2009;24: 495-502.
- De Laet C, Kanis JA, Odén et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteopor Int* 2005;16:1330-1338.
- Donaldson LJ, Cook A, Thomason RG Incidence of fractures in a geographically defined population. *J Epidemiol Comm Health* 1990;44: 241-245.
- Ebeling PR. Osteoporosis in men. *N Engl J Med.* 2008;358:1474-82.
- Espallargues M, Sampietro-Colom L, Estrada MD et al. Identifying Bone-Mass-Related Risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements: a systematic review of the literature. *osteoporos Int* 2001 12; 811-822.
- European Medicines Agency. Evaluation of medicines for human use. Guideline on the evalua-

-
- tion of new medicinal products in the treatment of primary osteoporosis. London, 14 December 2005. Doc. Ref. CPMP/EWP/552/95 Rev. 2.
- Felsenberg D. Incidence of vertebral fractures in Europe : results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) *J Bone Miner Res* 2002; 17: 716-724.
 - Finkelstein JS, Klibanski A, et al. Osteoporosis in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism 1987 *Ann int med* 106;354-361.
 - Geusens P, Sambrook P, Lems W. Fracture prevention in men. *Nature reviews* 2009;5:497-504.
 - Jackson JA, Riggs MW, Spiekerman AM 1992 testosterone deficiency as a risk factor for hip fractures in men: a case controlled study *AM J Med Sci* 1992; 304-4-8.
 - Johnell O, Kanis JA, Odén A et al. Predictive values of BMD for hip and other fractures. *J Bone Min Res* 2005;20:1185-1194.
 - Johnell O, Kanis JA, Oden A. et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Min Res* 2005;7:1185-1194.
 - Kanis JA, Johansson H, Odén A et al. A family history of fracture and fracture risk: a metaanalysis. *Bone* 2004;25:1029-1037.
 - Kanis JA, Johnell O, Oden A, De Laet C, Mellstrom D. Diagnosis of osteoporosis and fracture threshold in men. *Calcif Tissue Int* 2001 :218-221.
 - Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, de Laet C, Brown J, Burckhardt P, Cooper C, Christiansen C, Cummings S, Eisman JA, Fujiwara S, Glúer C, Goltzman D, Hans D, Krieg MA, LA Croix A, McCloskey E, Mellstrom D, Melton LJ 3rd, Pols H, Reeve J, Sanders K, Schott AM, Silman A, Torgerson D, van Staa T, Watts NB, Yoshimura N. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int.* 2007 Aug;18(8):1033-46. Epub 2007 Feb 24.
 - Kanis, J. A. et al. Long-term risk of osteoporotic fractures in Malmö. *Osteoporos. Int.* 11, 669-674 (2000).
 - Kaufman JM, Orwoll E, Goemaere S, et al. Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: treatment and discontinuation of therapy. *Osteoporos Int.* 2005;16:510-6.
 - Kelepouris N, Harper KO, Gannon F, Kaplan FS, Haddad JG. Severe osteoporosis in men. *Ann Int Med* 1995: 652-640
 - Looker AC, Wahner HW, Dunn WL, Calvo MS, Harris TB, Heyse SP, Johnston CC, Lindsay R. Updated data on proximal femur bone mineral levels of US adults. *Osteoporos Int* 1998; 8: 468-489.
 - Lyles KW, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fractures. *N Engl J Med.* 2007;1799-808.
 - Nguyen TV, Center RP, Sambrook PN, Eisman JA . Risk factors for proximal humerus, forearm, and wrist fractures in elderly men and women. *Am J Epidemiol* 2001; 153:587-591.
 - Olszynski WP, Davison KS, Adachi JD Osteoporosis in men: epidemiology, diagnosis prevention and treatment *Clinical therapeutics* 2004; 26: 15-28.
 - Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, Adami S, Weber K, Lorenc R, Pieschmann P, Vandormael K, Lombardi A. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med.* 2000 Aug 31;343(9):604-10.

-
- Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, Adami S, Weber K, Lorenc R, Piet-schmann P, Vandormael K, Lombardi A. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med.* 2000 Aug 31;343(9):604-10.
 - Pluijm SMF, Tromp AM, Smit JH, Deeg DJH, Lips P. Consequences of vertebral deformities in older men and women. *J Bone Min Res* 2000;15:1564-1572.
 - Ringe JD, Faber H, Farahmand P, et al. Efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: results of a 1-year study. *Rheumatol Int.* 2006;26:427-31.
 - Sambrook P, Cooper C, Osteoporosis. *Lancet* 2006; 367, 2010-2018.
 - Sambrook PN, Cameron ID, Chen JS, Cumming RG, Lord SR, March LM, Schwartz J, Seibel J, Simpson LM . Influence of fall related factors and bone strength on fracture risk in the frail elderly. *Osteoporos Int* 2007 ;18: 603.
 - Selby PL, Davies M, Adams JE. *Osteoporosis Int* 2000;153-157. Do men and women fracture bones at similar bone densities?
 - Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, Berlin JA, Loh L, Holmes JH, Dlewati A, Staley J, Santanna J, Kapoor SC, Attie MF, Haddad JG Jr, Strom BL Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Jun;84(6):1966-72.
 - Tracz MJ, Sideras K, Bolona ER, Haddad RM, Kennedy CC, Uraga MV, Caples SM, Erwin PJ, Montori VM. Testosterone use in men and its effects on bone health. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jun;91(6):2011-6.
 - Uraga MV, Caples SM, Erwin PJ, and Montori VM. Clinical review: testosterone use in men and its effects on bone health. A systematic review and analysis of randomized placebo controlled trials *J Clin Endocrinol Metab* 2006 91:2011-2016.
 - Van Staa TP, leufkens HGM, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a met-analysis. *Osteoporosis international* 2002 13: 777-787.
 - Wiemann LM, Vallarta-Ast N, Krueger D, Binkley N. Effect of female database use for T-core derivation in me. *J Clin densitom* 2007;10:244-248.

Hoofdstuk 9:

Osteoporose en arbeidsparticipatie

Inleiding

Hoewel osteoporose vaker mensen op latere leeftijd treft, heeft een groter aantal economisch actieve mensen osteopenie of osteoporose. In 2008 bedroeg de gemiddelde leeftijd van de werkzame beroepsbevolking 40,3 jaar. Dat was in 2001 met 38,3 jaar nog twee jaar lager. Door de sterk verouderende populatie werknemers zullen veel van deze mensen met breuken te maken krijgen (vooral van de wervelkolom), waardoor hun kwaliteit van leven dramatisch achteruit zal gaan. Daarnaast zijn er steeds meer jongere mensen met osteoporose als gevolg van een ander ziektebeeld.

Bij jongere mensen zijn de gevolgen van ingezakte of gebroken wervels veel ingrijpender dan de gevolgen van een gebroken heup. Een werknemer met osteoporose kan zijn of haar baan verliezen. Een werkgever kan voor hoge kosten komen te staan, gezien het verlies aan efficiëntie en productiviteit van de werknemer, en de kosten ten gevolge van zijn of haar arbeidsongeschiktheid en vervanging. Gezien de huidige wetgeving zal de werknemer met osteoporose zelden een inkomensvoorziening voor volledige arbeidsongeschikten (IVA) krijgen. Van belang is dan om te kijken in hoeverre de osteoporose patiënt nog belastbaar is. Onder belasting wordt in deze verstaan de algemene fysieke en/of mentale belasting (bijvoorbeeld aard en duur van de werkzaamheden of sportactiviteiten, belasting of druk die de persoon hierbij zelf ervaart).

Onder belastbaarheid wordt in deze verstaan het vermogen van het individu om algemene fysieke en/of mentale belasting te kunnen dragen (algemene belastbaarheid wordt onder andere bepaald door conditie, verwerkingsvermogen, probleemhanterend/-oplossend vermogen, emotionele beleving). Om de belastbaarheid te bepalen, is het raadzaam kennis te nemen van de mogelijke beperkingen die zijn ontstaan als gevolg van osteoporose. Osteoporose kan behalve leiden tot steeds meer beperkingen in dagelijkse activiteiten (ADL), ook beperkingen geven voor de werkzaamheden welke verricht worden. Er kan in meer of mindere mate sprake zijn van:

- Beperkingen van activiteiten waarin enkelvoudige bewegingen een rol spelen zoals een arm optillen (reiken), bijvoorbeeld bij wervelfracturen.
- Beperkingen van activiteiten waarin meer complexe en/of samengestelde bewegingen een rol spelen (zoals lopen, bukken, hurken, zitten gaan en opstaan, gaan liggen en opstaan, iets oppakken of grijpen), wat eveneens geldt bij wervelfracturen.
- Beperkingen in activiteiten waarin de tijd-ruimtelijke coördinatie een rol speelt en vaak ook een veranderd lichaamsbesef tot gevolg heeft. Dat kan leiden tot een verkeerd inschatten van bewegingen, zoals bijvoorbeeld: misgrijpen, verstappen

of vertillen bijvoorbeeld bij heupfracturen (al komen deze bewegingen bij de werkende bevolking niet veel voor), maar ook weer bij wervelfracturen.

- Mensen met osteoporose kunnen sociaal-psychische problemen ontwikkelen, zoals bewegingsangst, angst om te vallen en angst om fracturen te krijgen.

De beperkingen hangen sterk samen met de aard van de gevolgen van osteoporose. Dit geldt met name bij de verschillende fracturen:

- Wervelfracturen ontstaan vaak tijdens routineactiviteiten, zoals buigen, zich oprichten of opstaan vanuit een stoel of bed. Door een voortduren van de klacht kan vervorming van de wervelkolom gepaard gaan met chronisch diffuse rugpijn en sneller optredende vermoeidheid (kortademigheid door een verminderde functionele capaciteit), hypertonie van de paravertebrale spieren en startstijfheid.
- Heupfracturen zijn meer een probleem van de oudere bevolking met de daarbij gepaard gaande immobiliteit.
- Polsfracturen worden meestal veroorzaakt door een val op de gestrekte arm en zijn vaak erg pijnlijk. Genezing vergt veelal maanden, met een beperking in de activiteiten waarbij de arm gebruikt wordt.

Met name de fracturen en de kans op een recidief zorgen dan ook voor veel discussie, waarop in de komende tijd veel zal worden ingehaakt.

9.1. Duurtraining en fysieke en arbeidsgerelateerde belasting

In een meta-analyse van RCT's vonden Wolff et al. dat duurtraining leidt tot een verhoging van de BMD met bijna 1% per jaar (Wolff 1999). Er zijn daarnaast verschillende dwarsdoorsnedeonderzoeken verricht naar het effect van fysieke en arbeidsgerelateerde activiteit op de BMD. Vehmas et al. onderzochten 295 vrouwelijke tandartsen en 248 vrouwelijke leraren in de leeftijd van 45 tot 63 jaar, waarbij gedurende tien jaar gekeken werd naar de belasting van de hand. De metacarpale corticale index laat zien dat er over het algemeen geen verschil was in de metacarpale corticale index, maar dat bij vrouwelijk tandartsen in de leeftijd tussen 55 en 63 jaar, die een zware eenzijdige belasting van de hand in het verleden hadden gehad, een verminderde corticale index bestond. De studie liet zien dat werkzaamheden aan de computer een positief effect hadden op de metacarpale corticale index, waarbij mogelijk aangegeven mag worden dat de licht repeterende bewegingen een positief effect heeft op het locale botmetabolisme. De auteurs geven aan dat er een complexe relatie bestaat en dat er geen groot effect bestaat voor wat betreft invulling van beroep op de metacarpale corticale index, maar dat te zware of eenzijdig manuele arbeid een negatief effect heeft op de corticale botmassa. Er werden geen eenduidige resultaten ten aanzien van het effect van arbeidsgerelateerde handactiviteit waargenomen (Vehmas 2005).

Van der Voort et al. verrichtten een studie onder 4725 postmenopauzale vrouwen in de leeftijd van 50 tot 80, waarbij osteoporose werd gerelateerd aan de uitkomstfracturen. Daarbij bleek dat middelmatige en zware arbeid in het verleden geassocieerd werd met de aanwezigheid van fracturen na de leeftijd van 50 jaar en fracturen gedurende de laatste vijf jaar. De gegevens waren verkregen middels vragenlijsten en de mate van arbeid werd verder niet onderzocht (Van der Voort 2001).

Bidoli et al. deden een studie onder 1373 vrouwen (leeftijd 40-64 jaar) in het noordoosten van Italië. Fysieke activiteit in werk en ontspanning werd onderzocht gedurende drie periodes (op 12-jarige leeftijd, tussen 15- en 19-jarige leeftijd en in de recente jaren voorafgaand aan het interview). Zij vonden dat fysieke inspanning in de vrije tijd met een belangrijke trend in de leeftijd van 15 – 19 jaar een goede basis vormt voor een hoge BMD op latere leeftijd. Voor wat betreft de invulling van het beroep waren de invloeden niet duidelijk en bestond er geen statistische significantie. Volgens de auteurs zou zelfs lichte fysieke activiteit moeten worden aangemoedigd, hoewel de optimale relatie en intensiviteit van bewegen verder onderzocht moet worden (Bidoli 2001). Coupland et al. deden een studie bij postmenopauzale vrouwen in de leeftijd van 45-60 jaar in Nottingham, zonder gebruik van exogene oestrogenen. Daarbij werden vragenlijsten ingevuld waarbij gevraagd werd naar het beroepsverleden. Coupland et al. lieten zien dat staand werk, verricht op 30-jarige leeftijd mogelijk de BMD verhoogt, gemeten op verschillende plaatsen (de lumbale wervelkolom, de femur, de trochanter en de radius), zittende werkzaamheden verricht op 20- en 30-jarige leeftijd liet een verminderde botdichtheid zien, maar niet bij andere leeftijden. Of mensen die staand werk verrichtten vooraf een betere BMD hadden is niet bekend. Het betrof informatie verkregen uit het verleden met het risico van misclassificatie. Daarbij gaf Coupland et al. aan dat er een klein aantal studies bestaan om de bevindingen te vergelijken (Coupland 2001). Sinaki et al. vonden bij een studie, verricht onder 55 osteoporotische vrouwen van 40-85 jaar, en 25 normale vrouwen in een controlegroep dat de rugextensoren van osteoporotische vrouwen zwakker waren dan die van de controles (Sinaki 1993). Een disproportionele zwakte van de extensoren in verhouding met het lichaamsgewicht verhoogt de kans op compressiefracturen. De studie betrof een klein aantal en de activiteiten van de beide groepen (zowel beroepsmatig als in de vrije tijd) waren gelijk. Echter, de osteoporotische vrouwen waren ouder dan de controles. In een RCT bij 50 vrouwen met een oestrogeendeficiëntie vonden Sinaki et al. dat training van de rugextensoren leidde tot een reductie van het aantal vertebrale compressiefracturen na twee jaar, en dat het effect op de spiersterkte enkele jaren na het stoppen van de training lijkt aan te houden (zie bijlage 4 tabel 9.2).

Conclusies

Niveau 2	Het is aannemelijk dat duurtraining de botdichtheid met bijna 1% per jaar verhoogt. <i>A2 Wolff 1999</i>
Niveau 2	Arbeidsgerelateerde belasting lijkt een positief effect op de BMD te hebben. <i>B Coupland 2001, Bidoli 2001, Vehmas 2005, Sinaki 2002</i>

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat vrouwen met osteoporotische wervelfracturen een significant lagere rugextensorsterkte hebben in vergelijking met vrouwen zonder osteoporose. <i>B Sinaki 1993</i>
Kwaliteit van bewijs: Matig	Training van rugextensoren lijkt bij postmenopauzale vrouwen een beschermend effect te hebben op het optreden van nieuwe vertebrale compressiefracturen. <i>Tabel 9.2</i>

Overige overwegingen

Wolff et al. bestudeerden het effect van bewegingsprogramma's op de BMD van de vertebrale wervelkolom en de femurhals bij pre- en postmenopauzale vrouwen en mannen. In het review van Wolff et al. zaten 62 artikelen, waarbij het slechts in vier artikelen mannen betrof. De manier waarop beweging effect heeft op het skelet is via zwaarte-kracht en spierkracht.

Bot wordt aangemaakt boven een bepaalde kracht. Dat wil zeggen bij een mechanische overbelasting. De veranderingen in de botstructuur zijn leeftijd- en seksegerelateerd. De vermindering van botmassa en structurele integriteit wordt evident bij vrouwen rond de 50 jaar, met name gedurende de menopauze. Veranderingen aan het skelet, welke te wijten zijn aan een vermindering van de botdichtheid, zijn bij vrouwen meer significant dan bij mannen. Bij vrouwen is er een hoger verlies aan trabeculair bot met de leeftijd. Daarbij is de myogene ondersteuning aan de wervelkolom bij vrouwen minder.

Er bestaat een theorie die aangeeft dat bot zich aanpast aan verschillende biologische processen binnen een mechanisch raamwerk met 'treshholds'. De response is plaats-specifiek en verschillende factoren bepalen het punt waarop het bot reageert. De grootste fysiologische last op het bot is afkomstig van de musculatuur.

De botadaptatie wordt beïnvloed door een aantal fundamentele regels:

- Het wordt gestuurd door dynamische handelingen.
- Korte periode van belasting en activiteit met voldoende kracht met rustperiodes zijn het meest effectief.

Wolff et al. geven aan dat deze gegevens werden gevonden bij dierstudies, waarbij ongewone krachten, grote krachten en repeterende krachten voornamelijk van invloed waren. Milde inspanning, zoals wandelen, lijkt daarbij niet effectief ten aanzien van BMD- veranderingen te zijn; mogelijk heeft het wel een positief effect op de spierkracht en daarmee op de valkans. Wolff et al. heeft dit vertaald naar het mensmodel en aangegeven dat kracht-training meer effect heeft dan duurtraining, maar dat duurtraining, met daarin aerobics, de nodige krachten kan opleveren (Wolff 1999). De studies die zijn verricht, betreffen

kleine groepen met verschillende trainingsprogramma's, gericht op kracht waarbij de programma's de nodige oefeningen met voldoende kracht misten om tot een mechanische overbelasting te komen. Het oestrogene effect van bewegingsprogramma's lijkt zich vooral te uiten op plaatsen waar kracht op wordt uitgeoefend, waarbij een grote heterogeniteit tussen de studies bestond voor wat betreft de plaats van meting, type, duur en frequentie van de verschillende oefenprogramma's. Bovendien betrof het telkens studies met kleine aantallen. Daarbij geeft Wolff et al. aan dat de oestrogene status en tevens ook de calciumsuppletie van belang is voor de aanmaak van bot bij bewegingsprogramma's. Mogelijk dat dit van invloed is geweest op de beginmeting van veel studies, waarbij vrouwen met lagere botdichtheid, als gevolg van oestrogeeninsufficiëntie en verminderde calciumsuppletie, een grotere toename van bot kregen in het verloop van de oefenprogramma's. De maximale lengte van de oefenprogramma's, welke in de meta-analyse werden ingesloten, was twee jaar waarbij geen conclusie voor de lange termijn getrokken mag worden. Derhalve bleven er vragen over voor wat betreft de optimale relatie tussen de intensiteit van bewegen, het type activiteit en latere risico op osteoporose. Soms kan een relatief klein incident, zoals een val of flexie met kracht, leiden tot een wervelfractuur.

Sommige normale dagelijkse activiteiten kunnen veel effect hebben gedurende het buigen van de wervelkolom, waarbij de wervelkolom bloot staat aan krachten groter dan het lichaamsgewicht. Dat geldt bijvoorbeeld voor het tillen van objecten in een gebogen houding en het opstaan vanuit een zittende positie.

Rugextensoren vormen de belangrijkste ondersteuning voor de wervelkolom. Een bewegingsadvies moet er daarom op gericht zijn dat de kracht welke moet worden uitgeoefend in gebogen houding vermeden wordt en dat plotselinge krachtige bewegingen worden voorkomen.

In de studie van Sinaki, waarbij training van de rugextensoren een positief effect had op het voorkomen van vertebrale fracturen, was het verschil in de lichamelijke activiteiten in de eerste twee jaar tussen twee groepen niet de activiteiten behorende bij arbeid, huishoudelijke taken en sport, maar de training van de rugextensoren middels een rugzak met gewichten. Na tien jaar waren de activiteiten, en met name de arbeidscomponent, hoger bij de getrainde groep waarbij deze groep een significant hogere botmineraaldichtheid van de lumbale wervelkolom had, naast een significant hogere kracht van de rugspieren. Het beschermende effect van training van de rugextensoren is hier mogelijk een oorzaak van. Overwogen moet dan ook worden om vrouwen met osteoporose, die deelnemen aan het arbeidsproces, een training aan te bieden. Daarbij is, naast het bewegingsadvies gericht op kracht zetten in gebogen houding, geen bezwaar tegen tilwerkzaamheden verricht in een juiste houding.

De studie liet een ontstaan van fracturen bij vrouwen met een oestrogeendeficiëntie zien en er was geen studie gedaan onder vrouwen die al een eerdere vertebrale fractuur hadden gehad.

Polsfracturen worden bijna altijd veroorzaakt door een val. Daarbij vormen polsfracturen een groter risico op andere fracturen. Een eerdere polsfractuur is geassocieerd met een verdrievoudiging van het risico op vertebrale fracturen en een verdubbeling van het risico op heupfracturen in de toekomst (Klotzbuecher 2000). Het lijkt dus voornamelijk om te kijken naar de oorzaken van vallen, met name ook bij premenopauzale vrouwen. Het gebruik van verkeerde attributen om ergens bij te komen, met name in de schoonmaakbranche, kan bijvoorbeeld het risico op vallen vergroten. Het valrisico zou daarbij in ogenschouw genomen moeten worden.

Effecten van lichamelijke activiteit, gericht op het verbeteren van de botmassa, zijn pas na een jaar zichtbaar. Effecten van interventies, gericht op het verbeteren van de spierkracht of het evenwicht zijn veel sneller zichtbaar (Suominen 2006).

Het is bekend dat bij het stoppen van beweging de botmassa weer op het niveau van vóór het bewegingsprogramma geraakt. Bij mensen met een verkregen hoge botmassa door bewegingsprogramma's is het doel om op het verkregen niveau van botmassa en spiersterkte te blijven, waarbij adviezen gegeven voor de belastbaarheid voor de langere termijn gegeven moeten worden.

Er zijn weinig studies bekend naar de effecten van bewegingsprogramma's op de langere termijn en de factor arbeid bij mensen met osteoporose. En daarbij zijn er zeer weinig studies die verricht zijn naar het effect van osteoporose op mannen.

Buiten beschouwing gelaten zijn de mogelijke oorzaken voor osteoporose zoals de vergiftigingen. Met name studies in China tonen aan dat osteoporose kan ontstaan als gevolg van een vergiftiging met cadmium en lood. Een Amerikaanse studie gedaan door Potula et al. toont osteoporose aan onder vrouwen die gewerkt hebben in smeltovens in the Bunker Hill te Idaho (Potula 2005).

Het betreft vaak een proces met een langdurige blootstelling van meerdere soms tientallen jaren terug, maar waar soms toch wel aan gedacht moet worden, alhoewel de kans van blootstelling in Nederland nooit onderzocht is.

De afgelopen jaren (2006-2009) is het aantal mensen, met als hoofddiagnose en neven-diagnose, osteoporose met en zonder pathologische fractuur dat aangeboden werd ter beoordeling in het kader van de WIA ongeveer gelijk gebleven. Het percentage betreft 0,0% (afgerond) voor mensen met als hoofddiagnose osteoporose met een pathologische fractuur, en 0,1% voor mensen met osteoporose zonder fractuur. Het aantal volledige afkeuringen (IVA) is ongeveer eenvierde in aantal van het totaal dat aangeboden wordt ter beoordeling, wat betekent dat het merendeel wordt afgewezen of gedeeltelijk wordt afgekeurd en dus weer terug in het arbeidsproces begeleid wordt.

Daar een vertaling naar arbeid aan de hand van de genoemde studies lastig is zijn de aanbevelingen voornamelijk gebaseerd op bovenstaande overwegingen.

Aanbevelingen

Voor wat betreft arbeid wordt aanbevolen rekening te houden met de volgende aspecten:

- De arbeidsactiviteiten zoveel mogelijk af te wisselen (eenzijdig werk vermijden).
- De arbeid zo in te delen dat zoveel mogelijk dynamische handelingen worden verricht.
- Het vermijden van tillen en krachtzetten anderszins in gebogen houding.
- Het beperken van het valrisico.

Daar er nog weinig bewijs is voor een verminderde kans op fracturen op langere termijn moet er rekening mee worden gehouden dat de genoemde beperkingen voor de langere termijn gelden. Daarnaast wordt het sterk aanbevolen onderzoek te doen naar arbeid en osteoporose waarbij met name onderzoek zou moeten worden gedaan naar de intensiteit van de arbeid en de effecten op de langere termijn.

Literatuur

- Augestad LB, Schei B, Forsmo S, Langhammer A, Flanders WD. The association between physical activity and forearm bone mineral density in healthy premenopausal women. *J Womens Health (Larchmt)* 2004; 13(3):301-313.
- Bidoli E, Schinella D, Franceschi S, Bidoli E, Schinella D, Franceschi S. Physical activity and bone mineral density in Italian middle-aged women. *Eur J Epidemiol* 1998; 14(2):153-157.
- Bloomfield SA. Contributions of physical activity to bone health over the lifespan. *Topics in Geriatric Rehabilitation* 2005; 21(1):68-76.
- Coupland CA, Grainge MJ, Cliffe SJ, Hosking DJ, Chilvers CE. Occupational activity and bone mineral density in postmenopausal women in England. *Osteoporos Int* 2000; 11(4):310-315.
- Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA, III, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 2000; 15(4):721-739.
- Sinaki M, Grubbs NC. Back strengthening exercises: quantitative evaluation of their efficacy for women aged 40 to 65 years. *Arch Phys Med Rehabil* 70: 16-20, 1989
- Sinaki M, Itoi E, Wahner HW, Wollan P, Gelzcer R, Mullan BP, Collins DA, Hodgson SF. Stronger back muscles reduce the incidence of vertebral fractures: A prospective 10 year follow-up of postmenopausal women. *Bone* 2002; 30: 836-841.
- Sinaki M, Khosla S, Limburg PJ, Rogers JW, Murtaugh PA: Muscle Strength in Osteoporotic versus normal women. *Osteoporosis International* 1993 3:8-12
- Sinaki M, Sinaki M. Musculoskeletal challenges of osteoporosis. [Review] [68 refs]. *AGING CLIN* 1998; 10(3):249-262.
- Suominen H. Muscle training for bone strength. *Aging Clinical & Experimental Research* 2006; 18(2):85-93.
- Taiyi Jin et al: Osteoporosis and renal dysfunction in a general population exposed to cadmium in China. *Environ Res.* 2004 Nov;96(3):353-9
- Van der Voort, Geusens PP, Dinant GJ. Risk factors for osteoporosis related to their outcome: fractures. *Osteoporos Int* 2001; 12(8):630-638.
- Vijayalakshmi Potula, Phd; Alde Henderson, Phd; Wendy Kaye, Phd: calcitropic hormones, bone

-
- turnover end lead exposure among female smelter workers. Archives of Environmental & Occupational Health, Vol 60, No 4, 2005: 195-204
- Wolff I, van Croonenborg JJ, Kemper HC, Kostense PJ, Twisk JW. The effect of exercise training programs on bone mass: a meta-analysis of published controlled trials in pre- and postmenopausal women. Osteoporos Int 1999; 9(1):1-12.
 - Yi sun et al: Osteoporosis in a Chinese population due to occupational exposure to lead. Am J Ind Med. 2008 Jun;51(6):436-42.

Overige bronnen

- Centraal Bureau voor de Statistiek (www.cbs.nl).
- International Osteoporosis Foundation: osteoporose op de werkvloer.
- Richtlijn Cesar en osteoporose. Vereniging Bewegingsleer Cesar, 2004.
- Richtlijn Oefentherapie-Mensendieck bij patiënten met osteoporose. Nederlands Paramedisch Instituut, 2000.
- Richtlijn Osteoprose: Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie, 2005.

Hoofdstuk 10:

Implementatie van de richtlijn en indicatoren

10.1. Hoe kan de implementatie van deze richtlijn worden gewaarborgd?

Achtergrond

De implementatie van multidisciplinaire (CBO)-richtlijnen is in Nederland vooralsnog niet intensief onderzocht. Onderzoek naar de implementatie van NHG-standaarden (voor huisartsen) is iets beter beschikbaar. Uit deze onderzoeken kunnen conclusies getrokken worden, die waarschijnlijk ook relevant zijn voor de implementatie van multidisciplinaire richtlijnen.

In een onderzoeksrapport 'Effectieve implementatie: theorieën en strategieën' zijn belemmerende en bevorderende factoren voor de implementatie van standaarden en richtlijnen weergegeven (Hulscher 2000). In dit onderzoeksrapport en in een eerder overzichtartikel in de Lancet (2003) worden verschillende implementatiestrategieën besproken (Hulscher 2000, Grol 2003).

Uit dit onderzoek blijkt dat vooral dié richtlijnen, die gemaakt en verspreid worden door erkende specialisten op dat gebied, die recht doen aan de gangbare praktijk en die 'interactief' verspreid worden, relatief succesvol zijn. De behandeling van osteoporose kan plaatsvinden door huisartsen, snijdende specialisten en niet-snijdende specialisten: het is voorstelbaar dat er een verschil is in de mate waarin de implementatie zinvol kan zijn tussen de behandelaars. Overigens is de werkgroep van mening dat voor optimale zorg goede afstemming tussen deze drie hoofdrolspelers gewenst is.

Uiteraard hebben ook vorm en inhoud van een richtlijn belangrijke invloed op de acceptatie van de richtlijn en - na acceptatie - op de implementatie (Grol 1998).

Ideale richtlijnen zijn valide, betrouwbaar, reproduceerbaar, multidisciplinair, toepasbaar en flexibel, duidelijk, eenduidig en goed gedocumenteerd. Verder is het bevorderlijk voor de kwaliteit van een richtlijn dat een testtraject voor implementatie wordt uitgezet, dat de uitvoering ervan evalueerbaar is en op basis daarvan aangepast kan worden. Van belang is tevens dat in de richtlijn, waar relevant, behalve aan het zorgverlenerperspectief ook aandacht wordt geschonken aan patiëntperspectief en aan het maatschappelijk perspectief (bijvoorbeeld: kosten en organisatie van zorg). Tenslotte is het van belang dat de richtlijn na implementatie ook daadwerkelijk geëvalueerd wordt en - indien nodig - aangepast aan nieuwe inzichten. Een instrument ter controle van deze items is beschikbaar (AGREE-instrument).

De multidisciplinaire richtlijn 'Osteoporose en fractuurpreventie' is zoveel mogelijk opgesteld aan de hand van deze AGREE-criteria. De richtlijn is transparant in de argumentatie

voor wat betreft de balans tussen wetenschappelijke overwegingen en overige overwegingen, zoals praktijkorganisatie, patiëntwensen en voorkeuren en maatschappijbelang.

Naast een intrinsiek optimaal opgestelde richtlijn kunnen meerdere maatregelen de implementatie van de richtlijn bevorderen.

De belangrijkste conclusies ten aanzien van de effectiviteit van implementatiestrategieën van richtlijnen zijn (NHS 1999, Bero 1998, Wensing 1994, Wensing 1998):

- Voor optimale implementatie van de richtlijn moet aandacht worden besteed aan factoren die compliantie met de richtlijn kunnen bevorderen of belemmeren (per doelgroep en/of setting); een goede analyse van deze bevorderende en belemmerende factoren is noodzakelijk vóór implementatie.
- Er bestaat geen één-op-één relatie tussen de theorieën betreffende de implementatie en de concrete implementatiestrategieën.
- Het is onmogelijk om één optimale interventie (enkelvoudig of samengesteld) aan te bevelen voor het bevorderen van implementatie van vernieuwing of verandering (richtlijn), meerdere strategieën zullen moeten worden gecombineerd.

Implementatie richtlijn

De werkgroep rekent het niet tot haar taak exact weer te geven hoe deze richtlijn op de lange termijn geïmplementeerd zal moeten worden. Wel wil zij in deze beknopte bijdrage een aantal voorstellen ter bevordering van de implementatie doen.

De volgende activiteiten zijn reeds ondernomen of in gang gezet ter bevordering van de implementatie van de richtlijn Osteoporose en fractuurpreventie:

- Het gebruik van de richtlijn wordt vergemakkelijkt door stroomdiagrammen voor diagnostiek en behandeling in een samenvattingskaart van de richtlijn op te nemen. Deze samenvattingskaart is te vinden in bijlage 3 van de richtlijn Osteoporose en fractuurpreventie.
- Er is een patiëntenversie van de richtlijn ontwikkeld, in samenwerking met de Osteoporosepatiënten Vereniging en de Stichting September. Deze is verschenen onder de titel 'Zorgboek Osteoporose'.
- De richtlijn is op 12-08-2010 integraal verschenen op het internet op de website van het CBO (www.cbo.nl). Daar waar mogelijk wordt de richtlijn gepubliceerd op de websites van de betrokken Wetenschappelijke Verenigingen.
- Begin september is het Osteoporose Journaal grootschalig (oplage 12.000) verspreid onder specialisten en huisartsen, met als onderwerp deze nieuwe richtlijn, belicht vanuit de visie van een huisarts, een internist, een verpleegkundige en een patiënt.
- Op 27 september 2010 is door het CBO in samenwerking met de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR) een nationale hoorzitting georganiseerd in de Domus Medica voor leden van de Wetenschappelijke Verenigingen, en andere organisaties die deelgenomen hebben aan de CBO-consensus Osteoporose. Hiervoor was flinke belangstelling; het aantal deelnemers bedroeg 105.
- Ook van deze nationale hoorzitting is een samenvattingskaart verschenen, welke

in oktober 2010 is rondgestuurd aan huisartsen en specialisten, als speciale uitgave van het Osteoporose Journaal (oplage 12.000).

- E-learning. Het is de bedoeling om Webcast/E-learning op te starten in Nederland en ook in Vlaanderen: een eerste webcast (via Van der Berg Media), met als doelgroep de tweede lijn is al gehouden door dr. H.J.J. Verhaar op 13 oktober 2010 met 84 deelnemers.
- Eind 2010 is door prof. dr. W.F. Lems en door dr. C.L.M. Appelman, in samenwerking met Bohn, Stafleu en Van Loghum, een online nascholing voor huisartsen over deze richtlijn gegeven in de vorm van een live webcast: er waren 202 belangstellenden, waarvan 156 huisartsen. Deze nascholing (2 punten) is nu te volgen als 'on demand' webcast via www.mednet.nl/richtlijn-osteoporose.
- Een bijeenkomst voor patiënten is georganiseerd door de Osteoporose Vereniging op 3 november 2010 alwaar de richtlijn werd gepresenteerd en besproken. Een verslag hiervan is verschenen in BROS.
- De Interdisciplinaire Werkgroep Osteoporose (IWO), een onafhankelijke organisatie die nascholing op het gebied van osteoporose nastreeft, heeft haar programma gewijd aan de CBO-consensus op 6 oktober 2010 in Utrecht en op de Lage landen Meeting d.d. 26 en 27 november 2010 in Maastricht: aantal belangstellenden respectievelijk 70 en 80.
- De Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR) zal vijfjaarlijks of zo nodig vaker de inhoud van de richtlijn toetsen en beoordelen of gehele of gedeeltelijke bijstelling noodzakelijk is.

De werkgroep stelt de volgende activiteiten voor ter bevordering van de implementatie van de richtlijn Osteoporose en fractuurpreventie:

- Presentatie van de aanbevelingen van de richtlijn op wetenschappelijke bijeenkomsten van betrokken beroepsorganisaties.
- Naar verwachting zullen daar ook lokale nascholingsactiviteiten georganiseerd worden, al dan niet gesponsord door 'unrestricted educational grants' van de farmaceutische industrie, over de vraag hoe de landelijke richtlijn lokaal te implementeren is.
- Een diaserie met de belangrijkste elementen van de richtlijn wordt ontwikkeld voor gebruik bij (na)scholing van artsen en paramedici. De diaserie zal op de website van het CBO worden geplaatst.
- De werkgroep adviseert - waar relevant - delen van de richtlijn om te zetten in protocollen, rekening houdend met lokale omstandigheden.
- De lokale implementatie van de richtlijn in de lokale protocollen zal tijdens visitaties voor kwaliteit van zorg en opleiding worden geëvalueerd.
- Regelmatige evaluatie van de voortgang in implementatie en navolging van de richtlijn; dit kan met de door een andere werkgroep geformuleerde indicatoren (zie volgende paragraaf).
- Formuleren van resterende onderzoeksthema's en vragen die voor verdere onderbouwing van de richtlijn noodzakelijk zijn, en het doorspelen daarvan aan de verschillende subsidiegevers en beleidsmakers.

-
- Gerichte uitleg van de richtlijn in de media, zodat patiënten via eenvoudige en frequent geraadpleegde bronnen (tijdschriften, kranten) op de hoogte zijn van verandering in beleid.
 - De richtlijn zal zo intensief mogelijk worden verspreid onder de leden van de verschillende beroepsverenigingen.
 - Nadat de richtlijn is geautoriseerd zal een samenvatting van de richtlijn verschijnen in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde; ook zal gestreefd worden naar een publicatie in de internationale literatuur.
 - Indien de definitieve richtlijntekst is geautoriseerd, kan deze ook worden gepubliceerd op de websites van de betrokken Wetenschappelijke Verenigingen.

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat de uitvoering van de in deze paragraaf genoemde initiatieven en voorstellen zal bijdragen aan implementatie van deze richtlijn en daardoor aan een verbetering van de kwaliteit van zorg.

10.2. Indicatoren osteoporose en fractuurpreventie

Waarom interne indicatoren?

Indicatoren zijn meetbare elementen van de zorgverlening, die een aanwijzing geven over de mate van de kwaliteit van de geleverde zorg. Een indicator heeft een signaal-functie: het is geen directe maat voor kwaliteit, maar wijst op een bepaald aspect van het functioneren en kan aanleiding zijn tot nader onderzoek. Het betreft de kern van de kwaliteitszorg: het daadwerkelijk meten van aspecten die samenhangen met de kwaliteit van zorg en op grond van die meting het eventueel invoeren van verbeteringen met als doel de kwaliteit van zorg gericht te verbeteren.

Indicatoren kunnen zorgverleners inzicht geven in de resultaten van het eigen zorgproces en helpen bij interne sturing en verbetering ervan. Indicatoren met dit doel worden interne indicatoren genoemd. Indicatoren kunnen ook gebruikt worden om de prestaties van maatschappen of instellingen onderling te vergelijken (benchmarken). Door een structurele feedback van de uitkomsten van het medisch-specialistisch handelen en de introductie van benchmarking kan een voortdurende procesverbetering plaatsvinden. Indicatoren kunnen ook een ander doel dienen. De overheid, Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) en patiënten/consumenten willen beoordelen of zorgaanbieders voldoende kwaliteit leveren en streven daarvoor naar geschikte indicatoren. Indicatoren met dit doel worden ook wel externe indicatoren genoemd. De externe indicatoren kunnen bijvoorbeeld ook bij DBC-onderhandelingen worden ingezet.

De werkgroep heeft zich gericht op de ontwikkeling van een set interne indicatoren als onderdeel van de richtlijn Osteoporose en fractuurpreventie (derde herziening, 2011). Het beoogde doel van een deze set indicatoren is om ten aanzien van zorg bij patiënten

met osteoporose een duidelijke sprong voorwaarts te maken. Bij de keuze voor de onderwerpen zijn essentiële aanbevelingen uit de deze richtlijn als leidraad genomen. Het daadwerkelijk invoeren en meten van deze indicatoren valt buiten de verantwoordelijkheid van de werkgroep.

Voor wie zijn de indicatoren bedoeld?

De interne indicatoren zijn bedoeld voor zorgverleners die bij de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met osteoporose en een verhoogd fractuurrisico betrokken zijn.

Hoe zijn de indicatoren tot stand gekomen?

De ontwikkelde indicatoren dienen inzicht te geven in de kwaliteit van zorgverlening voor patiënten met osteoporose en patiënten met een verhoogd fractuurrisico. Inzicht in de kwaliteit van zorg kan verschillende kwaliteitsdomeinen betreffen zoals: effectiviteit, veiligheid, doelmatigheid of tijdigheid. De bij deze richtlijn ontwikkelde interne indicatoren focussen op de tijdigheid, doelmatigheid en effectiviteit van zorg.

De ontwikkelde indicatoren zijn onderdeel van de richtlijn Osteoporose en fractuurpreventie (derde herziening, 2011) en zijn uitgewerkt volgens de methodiek beschreven in de Handleiding Indicatorenontwikkeling. De “Handleiding Indicatorenontwikkeling” is beschikbaar op de website van het CBO (www.cbo.nl). Deze handleiding is afgeleid van het AIRE-instrument (Appraisal of Indicators, Research and Evaluation). Het AIRE-instrument is een methodologisch instrument dat dient als evaluatie- en toetsingskader voor indicatoren. Bij het opstellen van de indicatoren zijn alle relevante elementen uit het AIRE-instrument toegepast.

Bij de ontwikkeling van de indicatoren is de werkgroep zich ervan doordrongen dat veel te verbeteren valt in de zorg rond osteoporose en fractuurpreventie. Daarnaast is de werkgroep van mening dat niet teveel onderwerpen tegelijk als indicator gehanteerd moeten gaan worden. Teveel opgelegde informatieverzameling zou zorgverleners immers kunnen afschrikken in plaats van stimuleren. Dientengevolge heeft de werkgroep twee indicatoren geformuleerd als minimumpakket van de te nemen maatregelen op het gebied van de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met osteoporose en een verhoogd fractuurrisico. De werkgroep is in het formuleren van indicatoren over de gewenste structuur terughoudend geweest, omdat in de richtlijn daar geen specifieke aanbevelingen over worden gedaan. Enige relevante uitkomstindicator zou het aantal tweede fracturen zijn. Echter is het begrip ‘tweede fractuur’ moeilijk af te bakenen, alsook dat data voor een dergelijke indicator lastig te verzamelen zijn. Hierdoor zou pas na lange tijd zinvolle informatie te verzamelen zijn. De werkgroep vindt daarom de belasting die deze indicator zorgverleners en ziekenhuizen zou opleveren, niet te billijken. De werkgroep heeft gekozen voor de volgende indicatoren:

1. Het percentage fractuurpatiënten (≥ 50 jaar), zowel mannen als vrouwen, dat binnen drie maanden na de fractuur wordt onderzocht op osteoporose.

-
2. Het percentage fractuurpatiënten met osteoporose (T-score $\leq -2,5$) dat binnen drie maanden na de vaststelling van de diagnose osteoporose, start met de behandeling.

De indicatoren zijn uitgewerkt in factsheets (zie bijlage 2). In een factsheet worden de eigenschappen van de indicator beschreven, zoals het type indicator (proces, structuur, uitkomst) of op welk kwaliteitsdomein de indicator betrekking heeft. Dit laatste impliceert echter niet dat de relatie tussen het onderwerp van de indicator en het kwaliteitsdomein ook daadwerkelijk is bewezen. De factsheets zijn besproken met de voltallige richtlijnwerkgroep en tijdens de consultatieronde van de conceptrichtlijn voorgelegd aan beroeps- en patiëntenverenigingen.

Gebruik en implementatie

Een uitspraak over de kwaliteit van de zorg voor patiënten met osteoporose en een verhoogd fractuurrisico is pas mogelijk als gemeten kan worden of voldaan wordt aan de kwaliteitscriteria zoals beschreven in de richtlijn. Met deze set interne indicatoren wordt het mogelijk om de kwaliteit van zorg in kaart te brengen en om vervolgens gericht verbeteracties in te zetten. Uiteindelijk kunnen de resultaten van de indicatoren een aanzet geven tot het aanpassen of actualiseren van deze richtlijn.

Literatuur

- Bero LA, Grilli R, Grimshaw JM, Harvey E, Oxman AD, Thomson MA. Closing the gap between research and practice: an overview of systematic reviews of interventions to promote the implementation of research findings. The Cochrane Effective Practice and Organization of Care Review Group. *BMJ* 1998;317:465-8.
- Gezondheidsraad: Van Implementeren naar leren; het belang van tweerichtingsverkeer tussen praktijk en wetenschap in de gezondheidszorg. Gezondheidsraad: Den Haag, 2000 publicatie nr 2000/18.
- Grol R, Dalhuijsen J, Thomas S, Veld C, Rutten G, Mokkink H. Attributes of clinical guidelines that influence use of guidelines in general practice: observational study. *BMJ* 1998;317:858-61.
- Grol R, Grimshaw J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. *Lancet* 2003;362:1225-30.
- Hulscher M, Wensing M, Grol R: Effectieve implementatie: Theorieën en strategieën. Nijmegen: Werkgroep Onderzoek Kwaliteit, 2000.
- NHS centre for reviews and dissemination. Getting evidence into practice. *Effect. Health Care* 1999 (feb).
- The AGREE collaboration. Agree instrument. www.agreecollaboration.org (NEJM in press 2001).
- Wensing M, Grol R. Single and combined strategies for implementing changes in primary care: a literature review. *Int J Qual Health Care* 1994;6:115-32.
- Wensing M, Weijden T van der, Grol R. Implementing guidelines and innovations in general practice: which interventions are effective? *Br J Gen Pract* 1998;48:991-7.

Bijlage 1: Gebruikte afkortingen

DXA	Dual energy X-ray absorptiometry (om botdichtheid te meten)
VFA	Vertebral Fracture assessment (diagnostiek wervelfracturen)
BMD	Bone Mineral Density (botdichtheid)
BMI	Body Mass Index
RR	Relatief Risico
CI	(95%) Confidence Interval (betrouwbaarheidsinterval)
HR	Hazard Ratio
OR	Odds Ratio
T-score	Maat voor de botdichtheid
ARR	Absolute risicoreductie
NNT	Number Needed to Treat
HRQoL	Health Related Quality Of Life
SMR	Standardized mortality rates
FRAX (-tool)	Fracture Risk Assessment Tool
TWK	Thoracale wervelkolom
LWK	Lumbale wervelkolom
GIOP	Glucocorticoid-geïnduceerde osteoporose
FIGS	Fracture In GIOP Score
IE	Internationale eenheden
DRESS	Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms
TZDS	Thiazolidinedionen
PPI	Protonpompremmers

Bijlage 2:

Interne Indicatoren osteoporose en fractuurpreventie

Waarom interne indicatoren?

Indicatoren zijn meetbare elementen van de zorgverlening die een aanwijzing geven over de mate van de kwaliteit van de geleverde zorg. Een indicator heeft een signaal-functie: het is geen directe maat voor kwaliteit, maar wijst op een bepaald aspect van het functioneren en kan aanleiding zijn tot nader onderzoek. Het betreft de kern van de kwaliteitszorg: het daadwerkelijk meten van aspecten die samenhangen met de kwaliteit van zorg en op grond van die meting het eventueel invoeren van verbeteringen met als doel de kwaliteit van zorg gericht te verbeteren.

Indicatoren kunnen zorgverleners inzicht geven in de resultaten van het eigen zorgproces en helpen bij interne sturing en verbetering ervan. Indicatoren met dit doel worden interne indicatoren genoemd. Indicatoren kunnen ook gebruikt worden om de prestaties van maatschappen of instellingen onderling te vergelijken (benchmarken). Door een structurele feedback van de uitkomsten van het medisch-specialistisch handelen en de introductie van benchmarking kan een voortdurende procesverbetering plaatsvinden. Indicatoren kunnen ook een ander doel dienen. De overheid, Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) en patiënten/consumenten willen beoordelen of zorgaanbieders voldoende kwaliteit leveren en streven daarvoor naar geschikte indicatoren. Indicatoren met dit doel worden ook wel externe indicatoren genoemd. De externe indicatoren kunnen bijvoorbeeld ook bij DBC-onderhandelingen worden ingezet.

De werkgroep heeft zich gericht op de ontwikkeling van een set interne indicatoren als onderdeel van de richtlijn Osteoporose en Fractuurpreventie (derde herziening, 2011). Het beoogde doel van een deze set indicatoren is om ten aanzien van zorg bij patiënten met osteoporose een duidelijke sprong voorwaarts te maken. Bij de keuze voor de onderwerpen zijn essentiële aanbevelingen uit de deze richtlijn als leidraad genomen. Het daadwerkelijk invoeren en meten van deze indicatoren valt buiten de verantwoordelijkheid van de werkgroep.

Voor wie zijn de indicatoren bedoeld?

De interne indicatoren zijn bedoeld voor zorgverleners die bij de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met osteoporose en een verhoogd fractuurrisico betrokken zijn.

Hoe zijn de indicatoren tot stand gekomen?

De ontwikkelde indicatoren dienen inzicht te geven in de kwaliteit van zorgverlening voor patiënten met osteoporose en patiënten met een verhoogd fractuurrisico. Inzicht in de kwaliteit van zorg kan verschillende kwaliteitsdomeinen betreffen zoals: effectiviteit, veiligheid, doelmatigheid of tijdigheid. De bij deze richtlijn ontwikkelde interne indicatoren focussen op de tijdigheid, doelmatigheid en effectiviteit van zorg.

De ontwikkelde indicatoren zijn onderdeel van de richtlijn Osteoporose en fractuurpreventie (derde herziening, 2011) en zijn uitgewerkt volgens de methodiek beschreven in de Handleiding Indicatorenontwikkeling. De “Handleiding Indicatorenontwikkeling” is beschikbaar op de website van het CBO (www.cbo.nl). Deze handleiding is afgeleid van het AIRE-instrument (Appraisal of Indicators, Research and Evaluation). Het AIRE-instrument¹ is een methodologisch instrument dat dient als evaluatie- en toetsingskader voor indicatoren. Bij het opstellen van de indicatoren zijn alle relevante elementen uit het AIRE-instrument toegepast.

Bij de ontwikkeling van de indicatoren is de werkgroep zich ervan doordrongen dat veel te verbeteren valt in de zorg rond osteoporose en fractuurpreventie. Daarnaast is de werkgroep van mening dat niet teveel onderwerpen tegelijk als indicator gehanteerd moeten gaan worden. Teveel opgelegde informatieverzameling zou zorgverleners immers kunnen afschrikken in plaats van stimuleren. Dientengevolge heeft de werkgroep twee indicatoren geformuleerd als minimumpakket van de te nemen maatregelen op het gebied van de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met osteoporose en een verhoogd fractuurrisico. De werkgroep is in het formuleren van indicatoren over de gewenste structuur terughoudend geweest, omdat in de richtlijn daar geen specifieke aanbevelingen over worden gedaan. Enige relevante uitkomstindicator zou het aantal tweede fracturen zijn. Echter is het begrip ‘tweede fractuur’ moeilijk af te bakenen alsook zal de data voor een dergelijke indicator lastig te verzamelen zijn. Hierdoor zou pas na lange tijd zinvolle informatie te verzamelen zijn en de werkgroep vindt daarom de belasting die deze indicator zorgverleners en ziekenhuizen zou opleveren, niet te billijken. De werkgroep heeft gekozen voor de volgende indicatoren:

Het percentage fractuurpatiënten (≥50 jaar), zowel mannen als vrouwen, dat binnen drie maanden na de fractuur wordt onderzocht op osteoporose.

Het percentage patiënten met osteoporose (T-score ≤ -2,5) dat binnen drie maanden na het stellen van de diagnose start met de behandeling.

De indicatoren zijn uitgewerkt in factsheets. In een factsheet worden de eigenschappen van de indicator beschreven zoals het type indicator (proces, structuur, uitkomst) of op welk kwaliteitsdomein de indicator betrekking heeft. Dit laatste impliceert echter niet dat de relatie tussen het onderwerp van de indicator en het kwaliteitsdomein ook daad-

1. Het AIRE-instrument is beschikbaar op de website van de Orde van Medisch Specialististen (<http://orde.artsennet.nl>) en CBO (www.cbo.nl)

werkelijk is bewezen. De factsheets zijn besproken met de voltallige richtlijnwerkgroep en tijdens de consultatie-ronde van de conceptrichtlijn voorgelegd aan beroeps- en patiëntenverenigingen.

Gebruik en implementatie

Een uitspraak over de kwaliteit van de zorg voor patiënten met osteoporose en een verhoogd fractuurrisico is pas mogelijk als gemeten kan worden of voldaan wordt aan de kwaliteitscriteria zoals beschreven in de richtlijn. Met deze set interne indicatoren wordt het mogelijk om de kwaliteit van zorg in kaart te brengen en om vervolgens gericht verbeteracties in te zetten. Uiteindelijk kunnen de resultaten van de indicatoren een aanzet geven tot het aanpassen of actualiseren van deze richtlijn.

Uitwerking indicatoren in factsheets

Indicator 1 Het percentage fractuurpatiënten (≥ 50 jaar), zowel mannen als vrouwen, dat binnen drie maanden na een fractuur wordt onderzocht op osteoporose.	
Relatie tot kwaliteit	Het is belangrijk om bij fractuurpatiënten die ouder zijn dan 50 jaar de aanwezigheid van osteoporose te onderzoeken. Op basis van de resultaten van de diagnostiek kan een osteoporose behandeling worden gestart. Een osteoporose behandeling draagt bij aan een verminderde kans op een tweede fractuur. Dit draagt voor de patiënt bij aan een toegenomen kwaliteit van leven, verminderde valrisico, en verminderde mortaliteit.
Operationalisatie	Het percentage fractuurpatiënten (≥ 50 jaar) dat binnen drie maanden wordt onderzocht op osteoporose.
Teller	Aantal fractuurpatiënten dat binnen drie maanden middels een DXA-scan wordt onderzocht op osteoporose.
Noemer	Totaal aantal fractuurpatiënten in meetperiode.
Definities	Onderzoek op osteoporose houdt in dat tenminste een DXA-scan is uitgevoerd.
In/ exclusiecriteria	Inclusie van alle fractuurpatiënten die 50 jaar of ouder zijn. Dit betreft zowel patiënten met recente klinische wervelfracturen als patiënten met niet-wervelfracturen (bijv. schouder, pols, heup, etc.).
Type indicator	Procesindicator
Kwaliteitsdomein	Doelmatigheid, effectiviteit

Het doel van de indicator

De indicator beoogt het aantal fractuurpatiënten van 50 jaar of ouder, zowel mannen als vrouwen, dat binnen drie maanden na een fractuur onderzocht wordt op osteoporose te verhogen zodat middels een behandeling de kans op een tweede fractuur afneemt en de kwaliteit van leven voor de patiënt toeneemt.

Het organisatorisch verband waarop de indicator betrekking heeft

Deze indicator heeft betrekking op snijdende specialismen, beschouwende specialismen, de afdeling spoedeisende hulp en huisartsen.

Achtergrond en variatie in kwaliteit van zorg

Het behandelen van osteoporose draagt bij aan een verminderde kans op een tweede fractuur en voor de patiënt een toegenomen kwaliteit van leven, verminderd valrisico en verminderde mortaliteit. Het is daarom belangrijk om bepaalde patiëntengroepen te onderzoeken op de aanwezigheid van osteoporose. De conceptrichtlijn osteoporose (2010) beveelt aan om bij postmenopauzale vrouwen en bij mannen ouder dan 50 jaar na het vaststellen van een recente niet-wervelfractuur systematisch een DXA-onderzoek te doen om het fractuurrisico in kaart te brengen. De DXA-scan (een botdichtheidsmeting) vormt hiervoor nog steeds de gouden standaard.

NB. Overigens adviseert de werkgroep om bij patiënten 50 jaar en ouder met een recente fractuur, om ook beeldvorming van de wervelkolom te doen, vooral omdat bij het aantonen van een wervelfractuur bij een patiënt met osteopenie er dan een behandelingsindicatie is, op grond van de wervelfractuur.

Afhankelijk van de resultaten van het DXA-onderzoek en aanvullende diagnostiek kan de behandeling worden gestart. Dit zorgtraject kan op verschillende manieren worden ingevuld. Snijdende specialismen, beschouwende specialismen en de huisarts vervullen hierbij allen in onderlinge afstemming een rol.

Op dit moment varieert de mate waarin fractuurpatiënten (systematisch) worden onderzocht op osteoporose sterk en valt hier nog veel winst te behalen in termen van een toename van de kwaliteit van leven voor de patiënt en een vermindering in het aantal tweede fracturen. Het verkrijgen van inzicht in het percentage fractuurpatiënten (≥ 50 jaar), zowel mannen als vrouwen, dat binnen drie maanden na een fractuur wordt onderzocht op osteoporose is hier een eerste stap in.

Mogelijkheden tot verbetering

Het is mogelijk om screeningsprogramma's op te zetten waarin op systematische wijze wordt nagegaan of bij fractuurpatiënten van 50 jaar of ouder sprake is van osteoporose. De werkgroep adviseert hierbij de inbreng van de snijdend specialist, beschouwend specialist, de huisarts en de inzet van een gespecialiseerd verpleegkundige/praktijkondersteuner voor de organisatie en coördinatie.

Validiteit

Voor diagnostiek van osteoporose is het maken van een DXA-scan de gouden standaard.

Betrouwbaarheid

De werkgroep verwacht dat deze indicator betrouwbaar te meten is.

Minimale bias / casemix correctie

Vooralsnog zijn geen condities bekend die aanleiding geven om bij fractuurpatiënten (≥ 50 jaar) geen DXA-scan uit te voeren. Casemix correctie is daarom niet nodig.

Registratie

Voor deze indicator moet in een afgebakende meetperiode bij alle fractuurpatiënten (≥ 50 jaar) worden nagegaan of bij deze patiënten een DXA-scan is uitgevoerd. De uitslag (wel/geen osteoporose) speelt bij deze indicator geen rol, belangrijk is of de DXA-scan binnen drie maanden is uitgevoerd.

Literatuur

- Werkgroep CBO. Richtlijn Osteoporose en Fractuurpreventie. Utrecht, CBO, 2011.

Indicator 2 Het percentage fractuurpatiënten met osteoporose (T-score ≤ -2,5) dat binnen drie maanden na de vaststelling van de diagnose osteoporose, start met de behandeling.	
Relatie tot kwaliteit	Voor het behandelen van osteoporose moet minimaal antiosteoporosemedicatie gegeven worden. Het is belangrijk om tijdig met de medicamenteuze behandeling te starten.
Operationalisatie	Het percentage patiënten met osteoporose (T-score ≤ -2,5) dat binnen drie maanden start met de behandeling.
Teller	Aantal patiënten met een behandelindicatie voor osteoporose dat binnen drie maanden is gestart met de behandeling.
Noemer	Totaal aantal patiënten met een behandelindicatie voor osteoporose gedurende de meetperiode.
Definities	Als behandelingindicatie voor osteoporose geldt een T-score ≤ -2,5. De behandeling voor osteoporose moet tenminste bestaan uit antiosteoporosemedicatie. De behandeling moet binnen drie maanden na de uitslag van de DXA-score zijn gestart.
In/ exclusiecriteria	Inclusie van alle fractuurpatiënten die 50 jaar of ouder zijn met een DXA-uitslag van T-scores ≤ -2,5.
Type indicator	Procesindicator
Kwaliteitsdomein	Tijdigheid, effectiviteit

Het doel van de indicator

De indicator beoogt het verhogen van het aantal fractuurpatiënten met osteoporose (T-score ≤ -2,5) dat binnen drie maanden na de vaststelling van de diagnose osteoporose start met de behandeling.

Het organisatorisch verband waarop de indicator betrekking heeft

Deze indicator heeft betrekking op snijdende specialismen, beschouwende specialismen, de afdeling spoedeisende hulp en huisartsen.

Achtergrond en variatie in kwaliteit van zorg

Het doel van osteoporose behandeling is het risico verminderen van fracturen bij patiënten met een hoog risico op een eerste of volgende fractuur. Bijkomende voordelen zijn een toegenomen kwaliteit van leven, verminderde valrisico en verminderde mortaliteit. Het effect van de behandelingsstrategieën zal afhangen van de efficiëntie en het niveau van implementatie van vier kritische stappen in de diagnose en behandeling:

Casefinding van de patiënten met het hoogste risico;

De resultaten van aanvullende onderzoeken;

De werkzaamheid, de tolerantie en veiligheid van medische interventies;

De naleving van de voorgeschreven behandeling tijdens de follow-up.

De medicamenteuze behandeling is gebaseerd op manipulatie van de botombouw: inhibitie van botafbraak (bisfosfonaten, selectieve oestrogeen receptor modulators (SERM's), stimulatie van botaanmaak (teriparatide en PTH) of gemengde effecten (strontiumranelaat).

In de dagelijkse praktijk starten nog te weinig patiënten daadwerkelijk binnen drie maanden met de behandeling voor osteoporose.

Mogelijkheden tot verbetering

De versterking van de samenwerking tussen eerste- en tweedelijns kan bijdragen aan een verbetering van de medicamenteuze behandeling van patiënten met osteoporose. Daarnaast zijn elk van bovengenoemde vier stappen essentieel in de behandelingsbeslissingen in de dagelijkse praktijk. Het onvoldoende uitvoeren van één of meer van deze stappen kan resulteren in een suboptimale fractuurpreventie of overbehandeling.

Validiteit

Voor het behandelen van osteoporose moet minimaal antiosteoporosemedicatie gegeven worden.

Betrouwbaarheid

De werkgroep verwacht dat deze indicator betrouwbaar te meten is.

Minimale bias / casemix correctie

Vooralsnog zijn geen condities bekend die aanleiding geven om bij fractuurpatiënten (≥ 50 jaar) geen antiosteoporosemedicatie voor te schrijven. Casemix correctie is daarom niet nodig.

Registratie

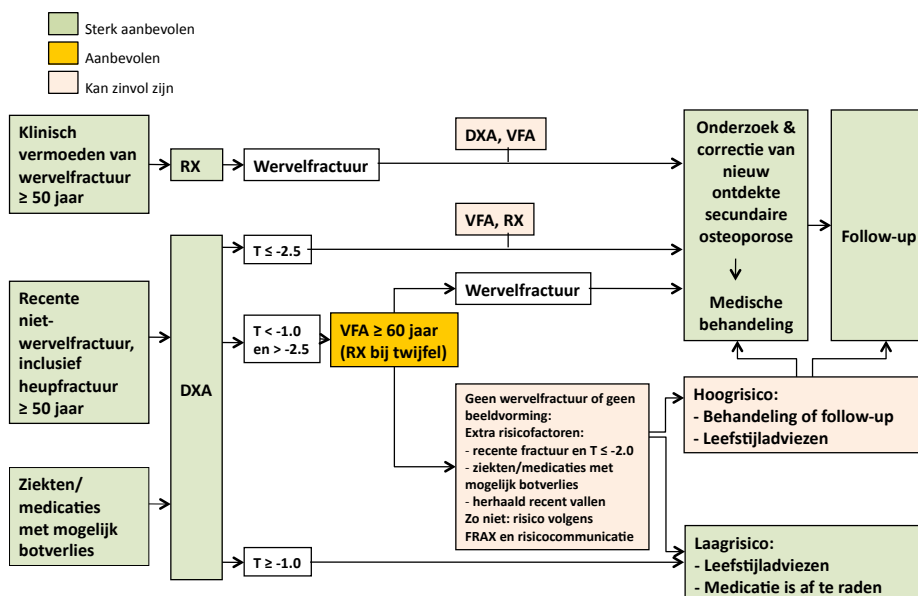
Voor deze indicator moet onderzocht worden bij hoeveel patiënten bij wie in de meetperiode de diagnose osteoporose is gesteld, binnen drie maanden is gestart met antiosteoporosemedicatie. Om hier inzicht in te krijgen is samenwerking tussen eerste- en tweedelijns noodzakelijk.

Literatuur

- Werkgroep CBO. Richtlijn Osteoporose en Fractuurpreventie. Utrecht, CBO, 2011.

Bijlage 3: Samenvattingskaart

Stroomdiagram van diagnostiek, behandeling en follow-up bij patiënten > 50 jaar met een recente fractuur of ziekten/medicatie met mogelijk botverlies



Toelichting:

DXA: botdichtheidsmeting ter hoogte van lumbale wervelkolom en heup (totale heup en heuphals)

VFA: vertebral fracture assessment met DXA

RX: radiologie van de wervelkolom

Voor mannen dient de T-score van vrouwen als afkappunt te worden gebruikt. Indien de T-score van mannen wordt gebruikt, wordt aanbevolen om het afkappunt te leggen bij -2.8 en niet bij -2.5.

Definitie wervelfractuur: met radiologie: > 25% hoogteafractuur, met VFA > 40% hoogteafractuur. Bij hoogteafractuur VFA tussen 25 en 40% (graad-2-inzakking): aanvullende röntgenfoto met als afkapwaarde > 25% hoogteafractuur.

Medicatie met mogelijk botverlies: Vooral Glucocorticosteroiden, antihormonale therapie bij mamma- en prostaatacarcinoom, en thiazolidinedionen, alsmede protonpompremmers, antidepressiva, anti-epileptica, benzodiazepinen.

Vallen: Het verdient aanbeveling om bij patiënten > 50 jaar met een fractuur, die zich melden met een val of een valletsel, een nadere evaluatie van het valrisico te verrichten. Bij één of meer keer vallen in het afgelopen jaar, eventueel gerichte interventie: spier- en balanstreining, oogheekkundige interventie, saneren medicatie, vitamine D-suppletie.

Diagnostiek, behandeling en follow-up bij patiënten > 60 jaar zonder recente fractuur, met een risicoscore ≥ 4

Fractuurrisicoscore: bij een totaal van 4 punten of meer wordt een DXA geadviseerd

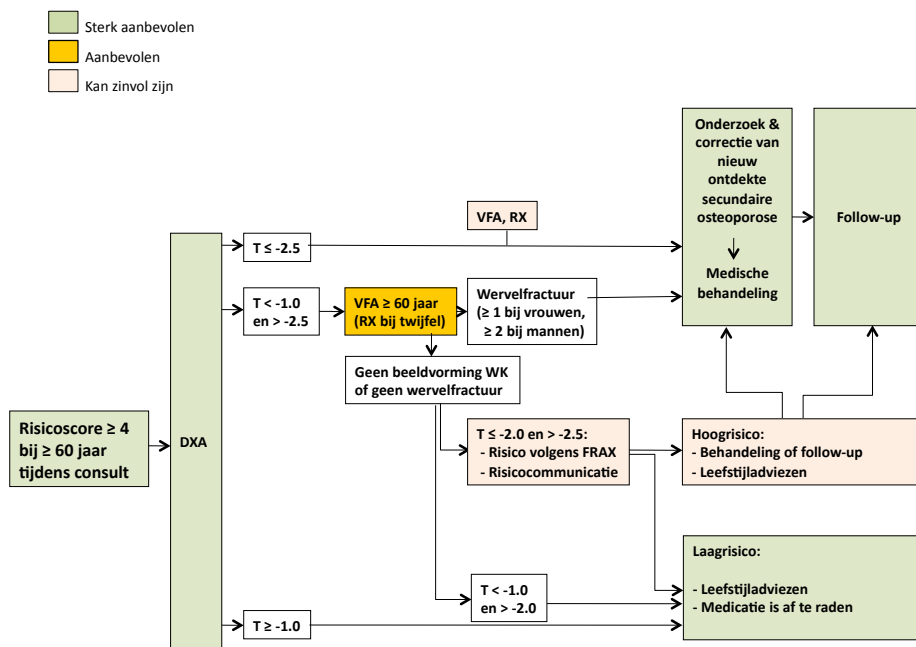
Risicofactor	Risicoscore
Gewicht < 60 kg en/of BMI < 20 kg/m ²	1
Leeftijd > 60 jaar	1
Leeftijd > 70 jaar (dan risicoscore > 60 jaar niet extra meetellen)	2
Eerdere fractuur na het 50 ^{ste} levensjaar [#]	1
Heupfractuur bij een ouder	1
Verminderde mobiliteit	1
Reumatoïde artritis	1
Meer dan één keer vallen in het laatste jaar	1
Aandoening of situatie geassocieerd met secundaire osteoporose*	1
Gebruik van glucocorticosteroiden (> 3 maanden; $\geq 7,5$ mg/dag)	4

Bij recente fractuur (korter dan een jaar geleden) zie stroomdiagram 1

** Aandoening of situatie geassocieerd met secundaire osteoporose:*

Onbehandeld hypogonadisme bij mannen en vrouwen, inflammatoire darmziekten en malabsorptie, chronische inflammatoire aandoeningen, orgaantransplantatie, diabetes mellitus (type 1 en 2), onbehandelde hyperthyroïdie of overgesubstitueerde hypothyroïdie, primaire hyperparathyroïdie, COPD, pernicioze anemie.

Stroomdiagram van diagnostiek, behandeling en follow-up bij patiënten > 60 jaar zonder fractuur met een risicoscore ≥ 4



Voor toelichting: zie stroomdiagram 1

Medicamenteuze behandeling ter preventie van fracturen

1^{ste} keuze: alendronaat of risedronaat

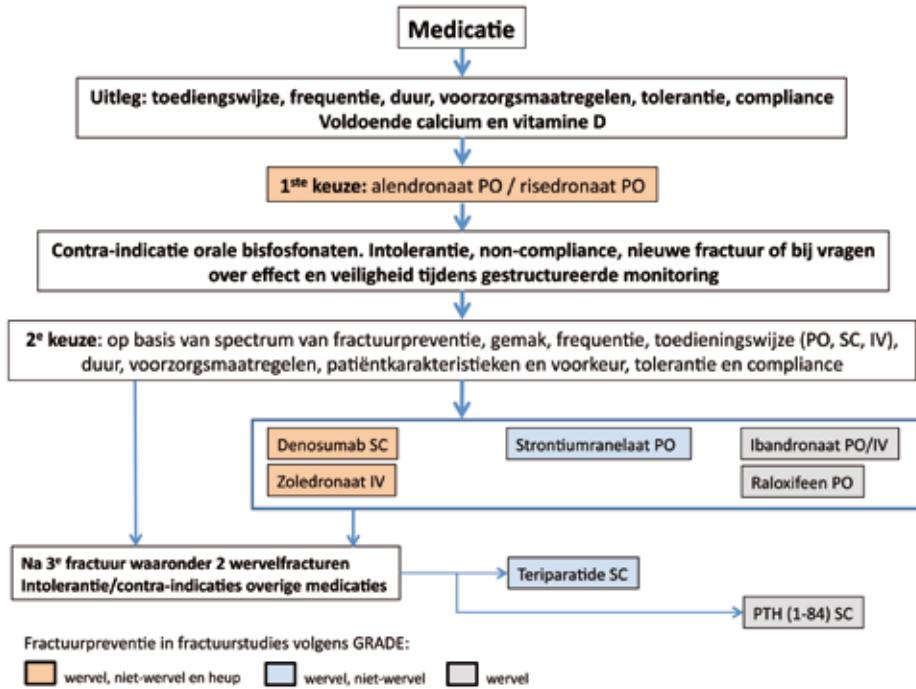
2^{de} keuze: op basis van aangetoonde fractuurpreventie in primaire analyses (zie a tm d) en gebruiksgemak:

- a) Reductie heup-, wervel- en niet-wervelfracturen: denosumab of zoledronaat
- b) Reductie wervel- en niet-wervelfracturen: strontiumranelaat
- c) Reductie wervelfracturen: raloxifen, ibandronaat
- d) Bij derde fractuur, waaronder twee wervelfracturen: teriparatide (2^{de} keuze PTH)

Naast deze medicatie:

- dagelijks 800 IE vitamine D₃; bij ernstig vitamine D-gebrek (25(OH)D spiegel < 15 nmol/l) kan tijdelijk een hogere dosis vitamine D₃ overwogen worden, bijvoorbeeld 10.000 IE per dag gedurende tien dagen
- een calciumsupplement van 500 – 1000 mg per dag wanneer de inname van calcium met de voeding lager is dan 1200 mg per dag. 1000 mg per dag geldt vooral wanneer de patiënt geen zuivelproducten gebruikt.

Stroomdiagram voor de medicamenteuze behandeling van osteoporose

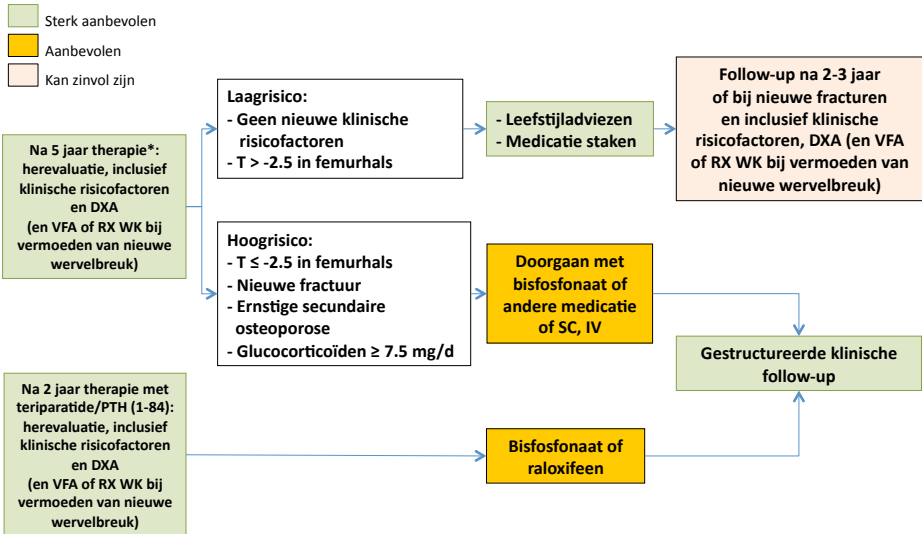


Controles na instellen medicamenteuze behandeling

Eerste jaar: na drie-zes maanden en nadien jaarlijks

- Therapietrouw en tolerantie; bij vermoeden nieuwe fractuur: Röntgenfoto
- Eventueel volgende therapiestap als nieuwe fractuur ondanks meer dan één jaar behandeling
- DXA kan zinvol zijn na twee-drie jaar

Beleid na 5 jaar medicamenteuze behandeling



*Bisfosfonaten, strontiumrelaataat, raloxifeen

Bijlage 4: Bewijstabellen

Tabel 1.1: Kans op wervelfracturen na een wervelfractuur

Auteur, jaar	Studie design	Land	Populatie	Kenmerken studie	Resultaten
Sved, 2005	Retrospectief cohort	USA	253 vrouwen (gemiddeld 77 jaar) met wervelfractuur behandeld met vertebroplastiek	Follow-up van met vertebroplastiek behandelde patiënten	55 patiënten (22%) kreeg een 2 ^e wervelcompressiefactuur < 1 jaar
Trout, 2006	Retrospectieve cohort	USA	432 patiënten met wervelfractuur behandeld met vertebroplastiek	Radiologische gedetecteerde wervelfracturen	86 patiënten (20%) kreeg een 2 ^e wervelfractuur
Lindsay, 2001	Prospectieve studie	wereldwijd	2725 postmenopauzale ♀♀ in placebogroep RCT		Risico op nieuwe wervelfractuur < 1 jaar: 6.6% bij ♀♀ met ≥ 1 bestaande wervelfractuur. Na 3 jaar bedroeg dit 17%, waarbij 23% daarvan een symptomatische fractuur had.
Fribourg, 2004	Retrospectieve cohortstudie	USA	38 met kyfoplastiek behandelde wervelfractuurpatiënten (gemiddeld 81 jaar; 10♂, 28♀)	Alleen symptomatische 2 ^e wervelfracturen (acute pijn op nivo radiologische bevindingen). Follow-up 18 maanden	10 (26%) met 2 ^e wervelfractuur, waarvan 6 een 2 ^e kyfoplastiek onderging. 1 met 3 ^e wervelfractuur

Tabel 1.2: Kans op niet-wervelfracturen na een wervelfractuur

Auteur, jaar	Studie Design	Land	Populatie	Kenmerken studie	Resultaten
Johnell, 2001	Retrospectieve cohortstudie o.b.v. ontslagdiagnoses	Zweden	28869 wervelfractuurpatiënten (♂♂, ♀♀)	Opname voor wervelfractuur (klinische wervelfractuur)	Risico 2 ^e fractuur 6 maanden na wervelfractuur 4-6 maal groter. Voor de jongere leeftijdsgroepen (50-54 jaar) zelfs 30-50 maal verhoogd risico. Risico op heupfractuur vergelijkbaar (3-4; 16-20).
Hasserius, 2003	Prospectieve cohortstudie	Zweden	598 deelnemers; 213♂, 257♀; leeftijd 50-80 jaar. 60♂ en 87♀ met prevalentie wervelmisvorming (-3 SD)	Follow-up tien jaar	37♂ (121%), waarvan 10 heup en 69♂ (23%), waarvan 16 heup met incidentie fractuur. Risico bij basale vertebrale misvorming ♂: HR 2.7; CI 1.4-5.3; ♀: HR 1.8; CI 1.1-2.9. Ook sterfte verhoogd: ♂: HR 2.2; CI 1.4-3.4 en ♀ HR 2.4; CI 1.3-4.6, gecorrigeerd voor leeftijd, gewicht algehele gezondheid, etc.
Black, 1999	Prospectieve cohortstudie	USA	9704 oudere vrouwen, waarvan 1915 met prevalentie wervelmisvormingen	Multicenter cohort met radiologisch onderzoek op baseline	Na gemiddeld 3.7 jaar had 27% een niet-wervelfractuur. Vrouwen met een prevalentie wervelfractuur hadden daarbij een 1.6 (CI 1.5-1.8) maal verhoogd risico en een 1.9 maal (CI 1.5-2.3) verhoogd risico op een heupfractuur.

* any fracture; for osteoporotic fracture similar; hip fracture: 2.30 (CI 1.56-3.41) and after BMD adjustment: 1.97 (CI 1.12-3.48)

Tabel 1.3: Risico op enige fractuur na enige fractuur

a) Systematische reviews en meta-analyses

Auteur, jaar	Studie Design	Land	Populatie	Kenmerken studie	Resultaten
Klotzbuuecher, 1999	Systematische review	n.v.t.	Studies die relatieve risico's voor de relatie tussen 1 ^e en 2 ^e fractuur rapporteren.	Search ± selectie + quality assessment ± data synthesis+	Risico andere fractuur na wervelfractuur bij postmenopauzale vrouwen 1,9; CI 1.7-2.3, maar sterker verhoogd voor heupfractuur (RR 2.3; CI 2.0-2.8). Risico enige fractuur na enige fractuur 2.2; CI 1.9-2.6.
Haenijens, 2003	Review + meta-analyse	n.v.t.	Studies tot 2002 die het risico van low trauma pols of wervelfractuur bij patiënten ≥50 jaar op heupfractuur rapporteerden	Search ± selectie + quality restriction + data synthesis+	9 studies met 499 ♂ en 3683 ♀ ingesloten. Postmenopauzale vrouwen: RR heupfractuur na wervelfractuur 2.3; CI 1.9-2.8; Na polsfractuur: RR 1.5; CI 1.4-1.7. kans heupfractuur groter na wervel- dan na polsfractuur (p<0.001).
Kanis, 2004	Meta-analysis	n.v.t.	Prospective cohort participants	Search – selectie ± quality assessment	Mannen: kans heupfractuur na wervelfractuur RR 3.5; CI 2.0-6.2, na polsfractuur: RR 3.3; CI 2.1-5.1. Kans heupfractuur niet verschillend na pols- of wervelfractuur (p=0.82). Risk previous fracture*: 1.86 (CI 1.75-1.98); marginally lower when adjusted for BMD. Risk decreases with age (1.91 at age 50; 1.72 at age 85).

b) Cohortstudies

Auteur, jaar	Studie design	Land	Populatie	Kenmerken studie	Resultaten
Center, 2007	Prospectieve cohortstudie	Australië	Participanten (≥60 jaar) met initiële fractuur	Follow-up 15 jaar; lost to follow-up: 5.3% Fracturen bepaald met vragenlijst en radiologie rapporten	Risico 2 ^e fractuur 62/1000 (♂) en 57/1000 (♀) 3.25 jaar na 1 ^e fractuur. (2 ^e fractuurrisico ♀ = 1 ^e fractuurrisico tien jaar oudere ♀). Risico het grootst bij heup- en klinische wervelfracturen, vooral bij mannen (RR 4.9 (2.8-8.8) en 6.2 (4.2-9.1)). Ook 1 ^e kleine fractuur geeft verhoogd fractuurrisico.
Van Heiden, 2006	Retrospectieve cohortstudie	Nederland	262 2 ^e fracturen bij 2419 patiënten (♂,♂ gemiddeld 72 jaar) met fractuur	Nieuwe fracturen bepaald met vragenlijst (Respons 70%) en radiologieverslagen. Follow-up 2 jaar	35 van de 262 nieuwe fracturen vastgesteld op basis van telefonische/schrijffelijke vragen. Kans op 2 ^e fractuur <2 jaar 11% onafhankelijk plaats 1 ^e fractuur. 1 ^e fractuur multiple. risico 2 ^e fractuur 17%
Hodsman, 2008	Prospectieve cohortstudie	Canada	21432 ♀ >45 (gemiddeld 63) jaar die een DXA ondergingen, waarvan 2652 (12%) met niet traumatische fractuur van pols, schouder, heup of wervel	Follow-up tien jaar. 27% had antiresorptie therapie vóór DXA-meting	Polsfractuur meest voorkomend (5.7%). Risico 2 ^e fractuur na polsfractuur minder sterk verhoogd (HR 1.6; CI 1.3-1.9) dan voor niet-polsfracturen (HR 2.7; CI 2.3-3.1). 10-jaars Cumulative incidentie nieuwe fractuur na polsfractuur 14%, na schouderfractuur 24%, na wervel of heup 25%.
Barett-Connor, 2008	Prospectieve cohortstudie	USA	158940 postmenopauzale ♀, gemiddeld 63 jaar, waarvan 5.5% polsfractuur in verleden	Follow-up 3 jaar	4708 nieuwe fracturen. 146 (24%) 2 ^e fracturen bij polsfractuur eerdere polsfractuur. Relatief risico 2 ^e fractuur na wervelfractuur 2.1 (CI 1.9-2.3), voor 2 ^e polsfractuur 3.0; CI 2.6-3.5 en voor heupfractuur alleen bij ≥ 65 jaar: RR 1.7; CI 1.4-2.2)

Tabel 1.4: Prevalente wervelfracturen bij niet-wervelfracturen

Auteur, jaar	Studie Design	Land	Populatie	Kenmerken studie	Resultaten
Galacher, 2007	Dwarsdoorsnede onderzoek	Schootland	337 patiënten (261 ♀) met low trauma fractuur	Radiologisch onderzoek (MXA) bij alle patiënten	De prevalentie van wervelmisvormingen was 25%; vaker bij heupfractuur dan bij andere fracturen (p=0,01)
Howat, 2007	Dwarsdoorsnede onderzoek	Schootland	555 ♀ en 122 ♂ met niet-wervelfractuur		Prevalentie van wervelfracturen was 5-31% bij vrouwen en 8-32% bij mannen afhankelijk van de plaats van de niet-wervelfractuur. Bij vrouwen was deze het hoogst bij heup- (31%) en hand- of voetracturen (29%); bij mannen bij heup- (32%) en schouderfracturen (24%). De prevalentie nam toe met de leeftijd, zodat 30% van de vrouwen en 25% van de mannen > 70 jaar met een initiële niet-wervelfractuur een of meer prevalentie wervelfracturen had
Takahashi, 1999	Dwarsdoorsnede onderzoek	Japan	60 vrouwen met een heupfractuur	VFA bij 54 van 60	30 patiënten hadden een prevalentie wervelfractuur

Tabel 1.5: Kans op heupfractuur na heupfractuur

Auteur, jaar	Studie Design	Land	Populatie	Kenmerken studie	Resultaten
Berry, 2007	Prospectieve cohortstudie	USA	481 patiënten (95 ♂, 386 ♀; gemiddeld 81 jaar) met 1 ^e heupfractuur	Mediane follow-up 4.2 (1.4-8.9) jaar	71 (15%) met 2 ^e heupfractuur, waarvan 2.5% in het 1 ^e jaar, en 8.2% binnen 5 jaar. 16% stierf in het 1 ^e jaar, en 45% binnen 5 jaar. Goed functionerende personen hadden grotere kans op 2 ^e heupfractuur (HR 2.7; CI 1.1-6.9)
Chapurlat, 2003	Prospectieve cohortstudie	USA	632 ♀♀ gemiddeld 75 jaar met heupfractuur.	Follow-up 4 jaar	53 (8.4%) kreeg een 2 ^e heupfractuur
Lönroos, 2007	Retrospectieve cohortstudie	Finland	34 2e heupfracturen bij 501 mensen ≥60 jaar met een 1e heupfractuur		Cumulatieve incidentie 2 ^e heupfractuur 5% na 1 en 8% na 2 jaar (man=vrouw)

Tabel 1.6: Kans op schouderfractuur na heupfractuur

Auteur, jaar	Studie design	Land	Populatie	Kenmerken studie	Resultaten
Clinton, 2009	Prospectieve cohortstudie	USA	8049 ♀♀ ≥ 65 jaar, waarvan 321 een schouderfractuur op baseline	Follow-up tien jaar. Multivariate correctie voor o.a. leeftijd, BMD	739 (9,6%) kreeg een incidente heupfractuur. Een schouderfractuur was risicofactor voor heupfractuur (HR 1,6; CI 1,1-2,2), meer dan andere niet heup niet schouderfractuur (HR 1,3; CI 1,1-1,6). Het risico was vooral verhoogd in het 1 ^e jaar na de schouderfractuur: HR 6,0; CI 3,7-8,7 in het 1 ^e jaar en HR 0,9; CI 0,5-1,6) 1-5 jaar na de 1 ^e fractuur.

Tabel 1.7: Kans op tweede fractuur na onderarmfractuur

Auteur, jaar	Studie design	Land	Populatie	Kenmerken studie	Resultaten
Cuddihy, 1999	Retrospectieve cohortstudie	USA	1414 inwoners ≥ 35 (gemiddeld 64) jaar met een onderarmfractuur	Population-based registratie 1975-1994, follow-up gemiddeld 7,5 jaar	30% van de 1414 onderarmfracturen t.o.v. ernstig trauma. 2 ^e fractuur bij 623 patiënten. Cumulatieve incidentie 55% na tien jaar en 80% na 20 jaar. Dit bleek tweemaal zo veel als in de algemene bevolking (SIR 2,01; CI 1,84-2,18) Dit gold voor bijna alle typen fracturen afzonderlijk en in het bijzonder voor wervelfracturen (SIR 5,4; CI 4,8-6,2) en vooral voor mannen (SIR 10,7; CI 6,7-16,3). Cumulatieve incidentie heupfractuur 12% na 15 jaar, waarbij het risico sterker verhoogd is bij mannen (SIR 2,7; CI 1,0-5,8) dan bij vrouwen (SIR 1,4; CI 1,1-1,9).

SIR Standardized incidence ratio (vergelijkbaar met relatief risico)

Tabel 1.8: Kans op polsfractuur na polsfractuur of andere fracturen

Auteur, jaar	Studie design	Land	Populatie	Kenmerken studie	Resultaten
Hodsman, 2008	Prospectieve cohortstudie	Canada	21432 ♀ >45 (gemiddeld 63) jaar die een DXA ondergingen, waarvan 2652 (12%) met niet traumatische fractuur van pols, schouder, heup of wervel	Follow-up tien jaar. 27% had antiresorptie therapie voor DXA-meting	Polsfractuur meest voorkomend (5.7%). Risico 2 ^e fractuur na polsfractuur minder sterk verhoogd (HR 1.6; CI 1.3-1.9) dan voor niet-polsfracturen (HR 2.7; CI 2.3-3.1). 10-jaars Cumulatieve incidentie nieuwe fractuur na polsfractuur 14%, na schouderfractuur 24%, na wervel of heup 25%
Barett-Connor, 2008	Prospectieve cohortstudie	USA	158940 postmenopauzale ♀♀, gemiddeld 63 jaar, waarvan 5.5% polsfractuur in verleden	Follow-up 3 jaar	4708 nieuwe fracturen. 146 (24%) 2 ^e fracturen bij vrouwen met eerdere polsfractuur. Relatief risico 2 ^e fractuur na polsfractuur 2.1 (CI 1.9-2.3), voor 2 ^e polsfractuur 3.0; CI 2.6-3.5 en voor heupfractuur alleen bij ≥ 65 jaar: RR 1.7; CI 1.4-2.2)

Tabel 1.9: Kans op tweede fractuur na een high trauma fractuur

Auteur, jaar	Studie design	Land	Populatie	Kenmerken studie	Resultaten
Cuddihy, 1999	Retrospectieve cohortstudie	USA	1414 inwoners \geq 35 (gemiddeld 64) jaar met een onderarmfractuur	Population-based registratie 1975-1994. follow-up gemiddeld 7,5 jaar	30% van de 1414 onderarmfracturen t.g.v. ernstig trauma. 2 ^e fractuur bij 623 patiënten. Cumulatieve incidentie 55% na tien jaar en 80% na 20 jaar. Dit bleek tweemaal zo veel als in de algemene bevolking (SIR 2.01; CI 1.84-2.18) Dit gold voor bijna alle typen fracturen afzonderlijk en in het bijzonder voor wervelfracturen (SIR 5.4; CI 4.8-6.2) en vooral voor mannen (SIR 10.7; CI 6.7-16.3). Cumulatieve incidentie heupfractuur 12% na 15 jaar, waarbij het risico sterker verhoogd is bij mannen (SIR 2.7; CI 1.0-5.8) dan bij vrouwen (SIR 1.4; CI 1.1-1.9).
Johnell, 2001	Retrospectieve cohortstudie o.b.v. ontslagdiagnoses	Zweden	28869 wervelfractuurpatiënten (♂, ♀)	Opname voor wervelfractuur (klinische wervelfractuur)	Risico op 2e fractuur 2-maal zo hoog na low-energy trauma dan na high-energy trauma
Mackey, 2007	Prospectieve cohortstudie	USA	264 ♀ en 94 ♂ met high-trauma en 3211 ♀ en 346 ♂ met low-trauma wervelfractuur onder	Deelnemers uit cohort van 8022 ♀ \geq 65 jaar en cohort 5995 ♂ \geq 65 jaar. Follow-up na 1 ^e fractuur gemiddeld 5, jaar	36% van de vrouwen met initieel high-trauma fractuur en 34% van de vrouwen met initieel low-trauma fractuur. Risico nieuwe niet wervelfractuur na high trauma fractuur bij vrouwen 34% (CI 7-67%) groter dan vrouwen zonder en na low-trauma fractuur 31% (CI 20-43%) groter dan bij vrouwen zonder. Bij mannen met een initieel high trauma kreeg 6% een nieuwe fractuur.
Melton, 1999	Population-based retrospectieve cohortstudie	USA	619 ♀ en 201 ♂ met een of meer wervelfracturen, waarvan 65 na ernstig trauma	Radiologisch bevestigde wervelfracturen. Follow-up tien jaar	411 patiënten \geq 35 jaar met een 2 ^e fractuur. SIR ♀ 2.7; CI 2.4-3.0 en ♂ 3.2-5.3. Hoogste risico's voor initiële wervelfracturen (1 ^e -3 ^e maal verhoogd risico). Geen verschil in risico 2 ^e fractuur voor high trauma of low trauma. Evenmin verschil in risico tussen 1 ^e fractuur <70 jaar en 1 ^e fractuur \geq 70 jaar

SIR = standardized incidence ratio

Tabel 1.10: Onmiddellijk fractuurrisico

Auteur, jaar	Studie design	Land	Populatie	Kenmerken studie	Resultaten
Van Geel, 2009	Prospectieve cohortstudie	Nederland	4140 postmenopauzale vrouwen, waarvan 924 met een doorgemaakte fractuur	Selectie via huisartsenpraktijken. Follow-up gemiddeld 9 jaar	243 vrouwen (26%) kreeg een 2 ^e fractuur, waarvan 23% in het 1 ^e jaar na de 1 ^e fractuur en 54% in de 1 ^e 5 jaar. Het relatief risico was in het 1 ^e jaar sterk verhoogd (5.3; CI 4-6.7) en bleef verhoogd in de 1 ^e tien jaar na een fractuur.
Center, 2007	Prospectieve cohortstudie	Australië	1760 ♂ en 2245 ♀ (≥60 jaar), waarvan 337 ♂ en 905 ♀ met initiële fractuur	Follow-up 15 jaar; lost 5.3% Fracturen bepaald met vragenlijst en radiologie rapporten	253 ♀ en 71 ♂ kreeg 2 ^e fractuur. RR op 2 ^e fractuur bij 1 ^e fractuur 1.95; CI 1.7-2.3. Risicofactoren: BMD: HR 1.31 (CI 1.11-1.55); leeftijd: 1.31 (1.10-1.55); roken: 1.59 (1.02-1.90) bij vrouwen en BMD (1.16 (1.17-2.19); Lich. Activiteit: 2.0 (1.4-2.9) en calciumname: 2.0 (1.3-3.2) bij mannen
Johnell, 2001	Retrospectieve cohortstudie o.b.v. ontslagdiagnoses	Zweden	28869 wervelfractuurpatiënten (♂,♀)	Opname voor wervelfractuur (klinische wervelfractuur)	Risico 2 ^e fractuur 6 maanden na wervelfractuur 4-6 maal groter. Voor de jongere leeftijdsgroepen (50-54 jaar) zelfs 30-50 maal verhoogd risico. Risico op heupfractuur vergelijkbaar (3-4; 16-20) .

Tabel 1.11: Valgerelateerde risicofactoren

Auteur, jaar	Studie Design	Land	Populatie	Kenmerken studie	Resultaten
Van Helden 2008	Dwarsdoorsnede-onderzoek	Nederland	568 van 568 opeenvolgende postmenopauzale vrouwen >50 jaar (met fractuur)		De prevalentie van val-gerelateerde risicofactoren 75%. Vrouwen met fractuur hadden vaker een val meegemaakt dan vrouwen zonder fractuur OR 4.0; CI 2.7-5.9
Schwartz, 2005	Prospectieve cohortstudie	USA	9106 ♀ ≥65 jaar	Mediane follow-up 6 jaar	Kans op niet-wervelfractuur neem toe van 1.5 (CI 1.3-1.8) bij 3 vallen in 4 jaar bij 3 vallen per jaar naar 1.9 (CI 1.5-2.3) bij 7 vallen in 4 jaar.

Tabel 1.12: Secundaire osteoporose

Auteur, Jaar	Studie Design	Land	Populatie	Resultaten
Dumitrescu, 2008	Dwarsdoorsnede onderzoek	Nederland	100 patiënten (73 ♀) met een klinische fractuur en T-score \leq -2.5	In 50% werd een nieuwe secundaire oorzaak voor osteoporose ontdekt, waarvan de meeste waren te corrigeren. Vitamine D insufficiëntie (42%) en nierinsufficiëntie (6% onbekend)
Edwards, 2008	Dwarsdoorsnede onderzoek	USA	157 patiënten \geq 50 jaar met heupfractuur	82% had \geq 1 secundaire oorzaak voor osteoporose, waarbij 61% vitamine D insufficiëntie had en 21% hyperparathyreoïdie
Hegeman, 2004	Dwarsdoorsnede onderzoek	Nederland	100 patiënten (74 ♀) \geq 50 jaar met een klinische fractuur, waarvan 67 met osteoporose	Bij 46 patiënten (69%) werd vit D insufficiëntie gevonden. 11 patiënten verwezen naar internist voor nadere analyse
Deutschmann, 2002		Oosternrijk	377 patiënten met osteoporose of een niet traumatische wervelfractuur	In 241 (63%) een of meer risicofactoren voor osteoporose. Meest voorkomend (♀♂) waren lactose malabsorptie (18/22%), pancreas insufficiëntie (2/12%) en nierziekten (10/20%)
Tannenbaum, 2002		USA	664 postmenopauzale vrouwen, waarvan 173 met osteoporose	Bij 32% werden secundaire oorzaken voor osteoporose gevonden, waarbij hypercalciurie (9.8%), malabsorptie (8.1%) en hyperparathyreoïdie (6.9%) het meest frequent voorkwamen

Tabel 1.13: Evidence-tabel organisatie van zorg

Auteur, jaar	Land	Interventie	Populatie	Kenmerken studie	Resultaten
Astrand, 2006 en 2008	Zweden	DXA-scan, gevolgd door behandeladvies	Low-energy fractuurpatiënten 50-75 jaar oud	3-jaar follow-up	Respons 90% (174 ♀; 41 ♂, 87 (36%) met osteoporose (49 behandeld*) en 99 (41%) met osteopenie (12 behandeld*).
Hegeman, 2004	Nederland (Groningen)	DXA-scan + X-foto's + lab, gevolgd door behandel- of verwijzingsadvies	Low-energy fractuurpatiënten > 50 jaar	5 maanden	174% daadwerkelijk doorgestuurd. Bij 100 traject afgerond, 67% had osteoporose en 20% osteopenie, 11 patiënten verwezen naar interne; 4 hadden secundaire osteoporose; 7 onderzoek nog niet afgerond.
Van Helden, 2007	Nederland (Limburg)	Casefinding door nurse specialist, DXA-scan, en risicofactoren voor fractuur en voor vallen bepalen	Vrouwelijke fractuurpatiënten > 50 jaar	≥ 11 weken	135 patiënten geëvalueerd. Van de patiënten die in aanmerking kwamen kregen 10/14 (UMC 71%) en 3/47 (perifere ziekenhuizen 6%) daadwerkelijk een DXA scan
McLellan, 2003	Schotland	DXA-scan*, bisfosfonaten + vit D + calcium bij T-score ≤ -2	Low-energy fractuurpatiënten ≥ 50 jaar	18 maanden	4671 patiënten, waarvan 3462 (73%) geëvalueerd; 21% had geen behandeling nodig; 56% kreeg bifosfonaat of calcium + vitamine D.

* specifieke behandeling met anti-resorptietherapie of selectieve oestrogeen receptor modulator (SERM).

tenzij verminderde cognitieve functie

Tabel 2.4: Evidencetabel klinische risicofactoren

Auteur, jaar	Studie design	Kwaliteit	populatie	Resultaten	
Espallargues, 2001	Review	Search + selectie + quality assessm. ±	Risicofactoren voor fractuur bij volwassenen	Risicofactoren onderverdeeld in hoog, matig of gering risico op osteoporotische fracturen	
LaFleur, 2008	Review	Search ± (selectie + quality assessm -	Klinische (nonlifestyle) risicofactoren voor fractuur	Risicofactoren: BMD, eerdere fractuur, BMI, leeftijd, fractuur in familie. Voor iedere lokalisatie, maar variatie in grootte van risico.	
De Laet, 2005	Meta-analyse	Search - selectie ± quality assessm. -	Population- based cohorts reporting relation between BMI and fracture	Risk ratio (RR) per eenheid hogere BMI 0.98 (CI 0.97-0.99). relatie is nonlineair: BMI 20 t.o.v. BMI van 25: RR 1.95 (1.71-2.22). BMI 25 t.o.v. BMI 30: RR=1.20 (1.01-1.45) Na correctie voor botdichtheid: RR=1	
Kanis, 2004	Meta-analyse	Search - selectie ± quality assessm. -	Population- based cohorts	Ouder met fractuur: RR 1.27 (CI 1.1- 1.3); risico op heupfractuur: 1.59 (CI 1.2- 1.9)	Heupfractuur bij ouder: RR 1.64 (CI 1.3-1.9) en heupfractuur 2.3 (CI 1.5-3.5).
Kanis, 2001	Modelmatige studie		Diverse population- based cohorts	Fractuurrisico naar botdichtheid en lokalisatie.	
Kanis 2008b	Modelmatige studie		Diverse population- based cohorts	Fractuurrisico naar lokalisatie en sexe, los van botdichtheid	
Marshall, 1996	Meta-analyse	Search + selectie + quality assessm. ±	Vrouwen uit prosp. cohorten met baseline BMD en outcome fractuurrisico	RR 1.5 (CI 1.4- 1.6) voor een daling in BMD	Wervelfractuur: RR 2.3 (CI 1.9-2.8) heupfractuur: RR 2.6 (CI 2.0-3.5)
Kanis 2008a	Modelmatige meta-analyse	Search - selectie ± quality assessm. -	Prospectieve population- based cohorts	Klinische risicofactoren voorspellen het 10-jaars risico afzonderlijk en in combinatie met BMD en antropometrische gegevens.	

Tabel 2.7 Evidence table testkarakteristieken VFA

Tabel 2.7 Evidence table testkarakteristieken VFA									
Auteur, jaar	Studie-populatie	VF prevalence	VFA definitie	Gouden standaard	Analyse-eenheid	Definitie VF	Sensitiviteit	specificiteit	Opmerkingen
Rea, 2000	161 postmenopausal women	6.3% grade 2-3	Genant grade 2-3 (725%)	Conventionele X-foto	wervel	Grade 2-3 VF	92 (79)% *	94% (any VF)	VFA identificeert een hoger % crush dan wigvormige of eindplaat misvormingen
*	By location				wervel	T4-T7 T8-T12 L1-L4	64% 84% 78%		
Chapurlat, 2006	85 postmenopausal women undergoing BMD measurement	50%			wervel	T4-T7 T8-T12 L1-L4	25-40% 44-70% 40-83%	47-66% 88-97% 98-99%	VFA goed te beoordelen voor L5-T12, daarna slechter, waarbij het % niet te beoordelen VFAs opliep tot 70% op T4
Schousboe, 2006	205 women 765 years undergoing BMD measurement	8% ?grade 2	(725% reduction of vertebral height	Conventionele X foto	Patiënt (wervel)	Grade 2-3*	88% (63%) per vertebra 58% (54%)	93% per vertebra 99%	Slechtere resultaten voor patiënten met scolose

* tussen haakjes de sensitiviteit wanneer deze betrekking heeft op alle en niet alleen op analyseerbare VFAs
{Rea, 2000a}, {Chapurlat, 2006}, {Schousboe, 2006a}

Table 3.2: Multiple component group exercise for preventing falls in older people living in the community

Outcomes	Assumed risk	Illustrative comparative risks* (95% CI) Corresponding risk	Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	NNT
	Control	multiple component group exercise				
number of fallers	370 per 1000	307 per 1000	RR 0.83	2492	⊕⊕⊕⊕	16 (7-91)
Follow-up: 1-3 years		(266 to 359)	(0.72 to 0.97)	(17 studies)	high[†]	
rate of falls	450 per 1000	351 per 1000	RR 0.78	2364	⊕⊕⊕⊕	10 (8-16)
		(319 to 387)	(0.71 to 0.86)	(26 studies)	high	

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).
CI: Confidence interval; **RR**: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

[†] Although substantial heterogeneity was present (I^2 52%), a subgroup analysis by selection for high risk, showing only an effect in patients selected for high risk, was not significant

Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Lamb SE, Gates S, Cumming RG, Rowe BH. Interventions for preventing falls in older people living in the community. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 2. Art.No.: CD007146. DOI: 10.1002/14651858.CD007146.pub2.

Tabel 3.3: Multiple component individual exercise for preventing falls in older people living in the community

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	NNT
	Assumed risk	Corresponding risk				
number of fallers	Control	multiple component individual exercise	RR 0.77 (0.61 to 0.97)	566 (3 studies)	⊕⊕⊕⊕ high	12 (7-91)
	370 per 1000	285 per 1000 (226 to 359)				
rate of falls Follow-up: 1-3 years	Control	multiple component individual exercise	RR 0.66 (0.53 to 0.82)	666 (4 studies)	⊕⊕⊕⊕ high	7 (5-12)
	450 per 1000	297 per 1000 (238 to 369)				

*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes.

The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR**: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

Gillespie LD, RobertsonMC, Gillespie WJ, Lamb SE, Gates S, CummingRG, Rowe BH. Interventions for preventing falls in older people living in the community. CochraneDatabase of Systematic Reviews 2009, Issue 2. Art.No.: CD007146. DOI: 10.1002/14651858.CD007146.pub2.

Table 3.4: Low dose (200-600 IU) of vitamin D for preventing falls in older people

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Absolute effect
	Assumed risk	low dose (200-600 IU) of vitamin D				
risk of falling	Control	low dose (200-600 IU) of vitamin D	RR 1.10 (0.89 to 1.35)	505 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ ¹ moderate ¹	39 more per 1000 (from 43 fewer to 138 more)
Follow-up: 36 months	393 per 1000	432 per 1000 (350 to 531)				

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).
CI: Confidence interval; **RR**: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ effect estimate indicates no effect, but upper limit indicates substantial harm

H.A. Bischoff-Ferrari, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b3692doi:10.1136/bmj.b3692 and Gillespie LD, RobertsonMC, Gillespie WJ, Lamb SE, Gates S, CummingRG, Rowe BH. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *CochraneDatabase of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art.No.: CD007146. DOI: 10.1002/14651858.CD007146.pub2

Table 3.5: High doses (700-1000 IU) of vitamin D for prevention of falling in older people

Outcomes		Illustrative comparative risks* (95% CI)	Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Absolute effect
Assumed risk	Control	high doses (700-1000 IU) of vitamin D				
549 per 1000	549 per 1000	445 per 1000 (390 to 505)	RR 0.81 (0.71 to 0.92)	1476 (7 studies)	⊕⊕⊕⊕ high ¹	104 fewer per 1000 (from 44 fewer to 159 fewer)

Patient or population: patients with prevention of falling in older people
 Settings: high doses (700-1000 IU) of vitamin D
 Intervention: high doses (700-1000 IU) of vitamin D
 Corresponding risk

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).
 CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Dose-response effect: the higher the dose (between 200 and 1000 IU), the larger the risk reduction

H A Bischoff-Ferrari, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b3692doi:10.1136/bmj.b3692 and Gillespie LD, RobertsonMC, Gillespie WJ, Lamb SE, Gates S, CummingRG, Rowe BH. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *CochraneDatabase of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art.No.: CD007146. DOI: 10.1002/14651858.CD007146.pub2

Tabel 4.1: Evidencietabel calcium en vitamine D

Auteur, jaar	Studieontwerp	Selectiecriteria	Kwaliteit	Resultaten
Bischoff-Ferrari, 2009	Systematisch Review + meta-analyse	Hoge kwaliteit RCTs naar het effect op non-vertebrale fracturen van vitamine D of ergocalciferol bij 65+ers	Zoeken, selecteren en kwaliteitsbeoordeling + 12 RCTs ingesloten	Preventie fractuur bij alle doseringen: RR 0.86; CI 0.77-0.96. Heterogeniteit verklaard door dosering (p=0.04). Vit D ≤400 IU/d: RR 1.02; CI 0.92-1.2; Vit D >400 IU/d: RR 0.80; CI 0.72-0.89. ARR* 1.1%; CI 0.6-1.5% in 1-7 jaar. Groter effect bij cholecalciferol (23%) dan bij ergocalciferol (p=0.07). Effect niet verschillend naar leeftijd (p=0.3) en woonsituatie (verpleeghuis of niet) (p=0.09)
Tang, 2007	Systematisch Review + meta-analyse	RCTs naar het effect van calcium of calcium + vitamine D op fractuur (alle typen) bij ouderen ≥ 50 jaar	Zoeken, selecteren en kwaliteitsbeoordeling + sensitiviteitsanalyse voor kwaliteit. 29 RCTs ingesloten	Preventie fractuur bij calcium en/of vitamine D: RR 0.88; CI 0.83-0.95 Hogere reductie bij ≥ 1200 mg (RR 0.80 vs. 0.94; p=0.006) en ook bij doses ≥ 800 mg (RR 0.84 vs. 0.87; p=0.03)
Bischoff-Ferrari, 2007	Systematisch Review + meta-analyse	Prospectieve cohortstudies en RCTs naar het effect van calcium op non-vertebrale fracturen. RCTs naar calcium gecombineerd met vit D uitgesloten	Zoeken, selecteren en kwaliteitsbeoordeling ± 5 grote RCTs en 2 kleine (sensitiviteitsanalyses)	Geen significant verschil in effect wanneer vitamine D wordt toegevoegd (p=0.6)
Avenell, 2009	Systematisch Review + meta-analyse	RCTs naar effect vitamine D alleen of in combinatie met calcium op het fractuurrisico bij ouderen	Zoeken, selecteren en kwaliteitsbeoordeling +	Calcium reduceerde niet non-vertebrale fracturen (RR 0.92; CI 0.81-1.05) en deed heupfractuur toenemen (RR 1.64; CI 1.02-2.64)
				Vitamine D alleen voorkomt geen fracturen. Heupfractuur: RR 1.15; CI 0.99-1.33. Iedere fractuur: RR 1.01; CI 0.93-1.09.
				Vitamine D + calcium wel effectief. Voor heupfracturen: RR 0.84; CI 0.73-0.96.

*ARR: absolute risicoreductie

Tabel 4.2:
Question: Should vitamine D in combination with calcium be used for preventing fractures from osteoporosis in post-menopausal women?

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk Control	Corresponding risk vitamine D in combination with calcium				
hip fractures Follow-up: 2-4 years	20 per 1000	17 per 1000 (15 to 19)	RR 0.84 (0.73 to 0.96)	46658 (8 studies)	⊕⊕⊕⊕ high	
nonvertebral fractures Follow-up: 2-4 years	104 per 1000	101 per 1000 (95 to 106)	RR 0.97 (0.91 to 1.02)	42928 (9 studies)	⊕⊕⊕⊕ high	
new vertebral fractures Follow-up: 2-4 years	10 per 1000	9 per 1000 (8 to 11)	RR 0.91 (0.75 to 1.11)	37649 (3 studies)	⊕⊕⊕⊙ moderate ^{1,2}	

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes.

The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR**: Risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ unclear concealment in the largest of 3 trials no reason to downgrade

² the confidence interval for the effect size runs from 0.75 to above 1

Bibliography: Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 2. Art. No.: CD000227. DOI: 10.1002/14651858.CD000227.pub3.

Tabel 4.3:

Question: Should Vitamine D with calcium alone be used for preventing fractures for postmenopausal women with osteoporosis?

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk Control	Vitamine D with calcium versus calcium alone				
hip fractures Follow-up: 2-4 years	26 per 1000	22 per 1000 (16 to 29) Corresponding risk	RR 0.83 (0.61 to 1.12)	6988 (4 studies)	⊕⊕⊕⊕ moderate ¹	
non-vertebral fractures Follow-up: 2-4 years	124 per 1000	119 per 1000 (98 to 144)	RR 0.96 (0.79 to 1.16)	3061 (4 studies)	⊕⊕⊕⊕ moderate ¹	
vertebral fractures Follow-up: 2-4 years	2 per 1000	0 per 1000 (0 to 6)	RR 0.14 (0.01 to 2.77)	2617 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ moderate ¹	

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).
 CI: Confidence interval; **RR**: Risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ confidence interval indicates that no effect and a considerable effect are possible

Bibliography: avenell a, gillespie wj, gillespie id, o'connell d, vitamin d and vitamin d analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. Cochrane database of systematic reviews 2009, issue 2

Tabel 5.4: Effecten van medicamenten en beoordeling volgens GRADE: Alendronate for primary prevention of osteoporotic fractures

Patient or population: patients with primary prevention of osteoporotic fractures Intervention: alendronate						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk Control	Corresponding risk alendronate				
vertebral fractures radiography Follow-up: 1-4 years	35 per 1000	19 per 1000 (13 to 28)	RR 0.55 (0.38 to 0.8)	4432 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ high ¹	
non-vertebral fractures Follow-up: 1-4 years	133 per 1000	118 per 1000 (101 to 138)	RR 0.89 (0.76 to 1.04)	4432 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕⊕ moderate ²	
hip fractures Follow-up: 1-4 years	11 per 1000	9 per 1000 (5 to 16)	RR 0.79 (0.44 to 1.44)	4432 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕⊕ moderate ³	
wrist fractures Follow-up: 1-4 years	32 per 1000	38 per 1000 (28 to 52)	RR 1.19 (0.87 to 1.62)	4432 (6 studies)	⊕⊕⊕⊕⊕ moderate ³	
adverse effects Follow-up: mean 1-4 years	See comment	See comment	Not estimable	0 (0)		See comment
compliance		The mean compliance in the intervention groups was 0 higher (0 to 0 higher)		0 (0)		See comment
quality of life	See comment	See comment	Not estimable	0 (0)		See comment

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI) CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ non-clinical vertebral fractures might be considered a surrogate outcome; ² only one study contributed data with an imprecise result; ³ wide confidence interval and appreciable benefit or risk

Tabel 5.5: Effecten van medicamenten en beoordeling volgens GRADE: Risedronate for primary prevention of osteoporotic fractures

Patient or population: patients with primary prevention of osteoporotic fractures Intervention: risedronate		Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
Assumed risk	Control	Corresponding risk	risedronate				
vertebral fractures	62 per 1000	60 per 1000 (26 to 139)	RR 0.97 (0.42 to 2.25)	327 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕	moderate ^{1,2}	
non-vertebral fractures	48 per 1000	39 per 1000 (12 to 109)	RR 0.81 (0.25 to 2.28)	254 (1 study)	⊕⊕⊕⊕	moderate ²	See comment
hip fractures	See comment	See comment	Not estimable	73 (1 study)			See comment
wrist fractures	See comment	See comment	Not estimable	73 (1 study)			See comment
adverse effects	See comment	See comment	Not estimable	0 (0)			See comment
compliance	See comment	See comment	Not estimable	0 (0)			See comment

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).
CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ unclear allocation concealment in 1 trial, but this is no reason to downgrade
² confidence interval wide and includes 1

Tabel 5.6: Effecten van medicamenten en beoordeling volgens GRADE: Etidronate for primary prevention of osteoporotic fractures

Patient or population: patients with primary prevention of osteoporotic fractures Settings: postmenopausal women Intervention: etidronate		Illustrative comparative risks* (95% CI) Corresponding risk etidronate	Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
Outcomes	Assumed risk Control					
vertebral fractures Follow-up: 2-4 years			RR 3.03 (0.32 to 28.44)	315 (3 studies)	⊕⊕⊕⊕ moderate ¹	
non-vertebral fractures Follow-up: 2-4 years	110 per 1000	62 per 1000 (22 to 177)	RR 0.56 (0.2 to 1.61)	163 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ moderate ¹	
quality of life	See comment	See comment	Not estimable	0 (0)		See comment
adverse effects	See comment	See comment	Not estimable	0 (0)		See comment
compliance	See comment	See comment	Not estimable	0 (0)		See comment

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes.
The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI)
CI: Confidence interval; **RR**: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ relative risk considerable and wide confidence interval including 1

Tabel 5.7: Effecten van medicamenten en beoordeling volgens GRADE: Alendronate for secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women

Patient or population: patients with secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women Settings: Intervention: alendronate		Illustrative comparative risks* (95% CI) Corresponding risk		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
Outcomes		Assumed risk Control	alendronate				
vertebral fractures Follow-up: 1-4 years	122 per 1000	67 per 1000 (52 to 84)	RR 0.55 (0.43 to 0.69)	2785 (4 studies)	⊕⊕⊕⊕ high		
non-vertebral fractures Follow-up: 1-4 years	93 per 1000	72 per 1000 (60 to 86)	RR 0.77 (0.64 to 0.92)	5049 (4 studies)	⊕⊕⊕⊕ high		
hip fractures Follow-up: 1-4 years	13 per 1000	6 per 1000 (3 to 11)	RR 0.47 (0.26 to 0.85)	5376 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ high		
wrist fractures Follow-up: 1-4 years	29 per 1000	15 per 1000 (10 to 22)	RR 0.52 (0.36 to 0.75)	5153 (4 studies)	⊕⊕⊕⊕ high		
quality of life	See comment	See comment	Not estimable	0 (0)	See comment		
adverse effects	See comment	See comment	Not estimable	0 (0)	See comment		
compliance	See comment	See comment	Not estimable	0 (0)	See comment		

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes.
The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).
CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

Tabel 5.8: Effecten van medicamenten en beoordeling volgens GRADE: Risedronate for secondary prevention of osteoporotic fractures

Patient or population: patients with secondary prevention of osteoporotic fractures Settings: postmenopausal women Intervention: risedronate		Illustrative comparative risks* (95% CI) Corresponding risk		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
Outcomes	Assumed risk Control	risedronate					
vertebral fractures	141 per 1000	86 per 1000 (71 to 94)		RR 0.61 (0.5 to 0.67)	2812 (3 studies)	⊕⊕⊕⊕ high ¹	
non-vertebral fractures	101 per 1000	81 per 1000 (73 to 91)		RR 0.80 (0.72 to 0.9)	12397 (4 studies)	⊕⊕⊕⊕ high ¹	
hip fractures Follow-up: mean 2-3 years	28 per 1000	21 per 1000 (17 to 26)		RR 0.74 (0.59 to 0.94)	11786 (3 studies)	⊕⊕⊕⊕ high ¹	
wrist fractures	35 per 1000	23 per 1000 (15 to 37)		RR 0.67 (0.42 to 1.07)	2455 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ moderate ^{1,2}	
adverse effects	See comment	See comment		Not estimable	0 (0)		See comment
compliance	See comment	See comment		Not estimable	0 (0)		See comment

*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). CI: Confidence Interval; RR: Risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ unclear allocation concealment in majority of trials no reason to downgrade
² relative risk 0.67 and confidence interval includes 1

Tabel 5.9: Effecten van medicamenten en beoordeling volgens GRADE: Etidronate for secondary prevention of osteoporotic fractures

Patient or population: patients with secondary prevention of osteoporotic fractures Settings: postmenopausal women Intervention: etidronate						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Control	etidronate				
vertebral fractures Follow-up: 2-4 years	110 per 1000	58 per 1000 (35 to 96)	RR 0.53 (0.32 to 0.87)	695 (6 studies)	⊕⊕⊕⊕ high ¹	
non-vertebral fractures Follow-up: 2-4 years	128 per 1000	137 per 1000 (92 to 136)	RR 1.07 (0.72 to 1.06)	624 (5 studies)	⊕⊕⊕⊕ high ¹	
hip fractures Follow-up: 2-4 years	14 per 1000	17 per 1000 (5 to 54)	RR 1.20 (0.37 to 3.88)	589 (4 studies)	⊕⊕⊕⊕ moderate ^{1,2}	
wrist fractures	24 per 1000	21 per 1000 (8 to 57)	RR 0.87 (0.32 to 2.36)	589 (4 studies)	⊕⊕⊕⊕ moderate ^{1,2}	
quality of life	See comment	See comment	Not estimable	0 (0)	See comment	
adverse effects	See comment	See comment	Not estimable	0 (0)	See comment	
compliance	See comment	See comment	Not estimable	0 (0)	See comment	

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI). CI: Confidence interval. RR: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ unclear allocation concealment in all trials no reason to downgrade
² risk ratio large and has wide confidence interval including 1

Tabel 5.10: Effecten van medicamenten en beoordeling volgens GRADE: Zoledronate for postmenopausal osteoporosis

Patient or population: patients with postmenopausal osteoporosis Settings: Intervention: zoledronate		Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
Outcomes	Assumed risk	Corresponding risk					
	Control	zoledronate					
vertebral fractures morphometry Follow-up: mean 24 months	109 per 1000	33 per 1000 (26 to 41)	zoledronate	RR 0.30 (0.24 to 0.38)	5675 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ high ¹	
clinical vertebral fractures Follow-up: mean 24 months	29 per 1000	7 per 1000 (4 to 1000)	zoledronate	RR 0.23 (0.14 to 0.37)	5675 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ high ¹	
nonvertebral fractures Follow-up: mean 24 months	136 per 1000	102 per 1000 (87 to 118)	zoledronate	RR 0.75 (0.64 to 0.87)	5675 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ high ¹	
hip fractures Follow-up: mean 24 months	31 per 1000	18 per 1000 (13 to 26)	zoledronate	RR 0.59 (0.42 to 0.83)	5675 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ high ¹	
any adverse effect percent Follow-up: mean 24 months	The mean any adverse effect in the control groups was 93.9 percent	The mean any adverse effect in the intervention groups was 1.6 higher (0 to 0 higher) ²	zoledronate		5675 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ high ¹	
quality of life	See comment	See comment	See comment	Not estimable	0 (0)	See comment	
compliance	See comment	See comment	See comment	Not estimable	0 (0)	See comment	

*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

¹ allocation concealment unclear no reason to downgrade

² post dose symptoms (<=3 days after infusion): pyrexia, myalgia, influenza-like symptoms, headache, arthralgia significantly higher (p<0.001)

Table 5.11: Strontium ranelate for postmenopausal osteoporosis

Patient or population: patients with postmenopausal osteoporosis Settings: postmenopausal women Intervention: strontium ranelate	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
Outcomes	Control	strontium ranelate				
vertebral fractures at 3 years vertebral X ray for most patients ¹ Follow-up: 3 years ²	213 per 1000	134 per 1000 (119 to 151)	RR 0.63 (0.56 to 0.71)	5082 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ high ³	
non-vertebral fractures radiographic evaluation or written documentation Follow-up: 3 years	122 per 1000	105 per 1000 (91 to 120)	RR 0.86 (0.75 to 0.98)	6572 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ high ³	
quality of life (QUALIOST) QUALIOST. Scale from: 0 to 100. Follow-up: mean 3 years	The mean quality of life (qualiost) in the control groups was 41.12 points	The mean quality of life (QUALIOST) in the intervention groups was 3.94 lower (0 to 0, higher) ⁴		1240 (1 study) ⁵	⊕⊕⊕⊕ high ³	
number of emergent adverse event Follow-up: 3 years	886 per 1000	877 per 1000 (868 to 895)	RR 0.99 (0.98 to 1.01) ⁶	6847 (3 studies)	⊕⊕⊕⊕ high ³	
serious adverse events Follow-up: mean 3 years	240 per 1000	242 per 1000 (221 to 262)	RR 1.01 (0.92 to 1.09)	6841 (3 studies)	⊕⊕⊕⊕ high ³	
compliance	See comment	See comment	Not estimable	0 (0)		See comment

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI). **CI**: Confidence interval; **RR**: Risk ratio;

¹ quantitative morphometric or semiquantitative assessment by Geant in one; X-ray in 70% in Reginster, 2005; ² 87% completed 3 years follow-up

³ unclear description of allocation concealment in all trials no reason to downgrade; ⁴ p=0.028

⁵ reported in: Marquis P, Roux C, de la Loge C, et al. Strontium ranelate prevents quality of life impairment in post-menopausal women with established vertebral osteoporosis. Osteoporosis Int 2008;19:503-10.

⁶ Diarrhea most frequent in strontium ranelate group: RR 1.38; CI 1.02-1.87; NNH 56

Tabel 5.12: Effecten van medicamenten en beoordeling volgens GRADE: denosumab for prevention of fractures

Patient or population: patients with prevention of fractures Settings: women with osteoporosis Intervention: denosumab		Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
Outcomes	Assumed risk	Control	denosumab				
vertebral fractures Follow-up: mean 36 months ¹	25 per 1000	25 per 1000	8 per 1000 (5 to 12)	RR 0.31 (0.2 to 0.47)	7393 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ high ²	
non-vertebral fractures Follow-up: mean 36 months	72 per 1000	72 per 1000	23 per 1000 (19 to 30)	RR 0.32 (0.26 to 0.41)	7393 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ high ²	
hip fracture Follow-up: mean 36 months	12 per 1000	12 per 1000	7 per 1000 (4 to 12)	RR 0.60 (0.37 to 0.97)	7393 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ high	
quality of life	See comment	See comment	See comment	Not estimable	0 (0)		See comment
serious adverse effects MedRA system Follow-up: mean 36 months	263 per 1000	263 per 1000	0 per 1000 (0 to 0)	0.7% more serious adverse effects (p=0.6)	7393 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ high	
compliance	See comment	See comment	See comment	Not estimable	0 (0)		See comment
fatal adverse events Follow-up: mean 36 months	24 per 1000	24 per 1000	0 per 1000 (0 to 0)	0.3% Fewer fatal adverse events (p=0.9)	7393 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ high	

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI). **CI**: Confidence interval; **RR**: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ 8% lost to follow-up; ² unclear randomisation and concealment procedures no reason to downgrade

Cummings SR, San MJ, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2009; 361(8):756-765.

Tabel 6.1: Thiazolidinedionen (TZD)

Auteur, jaar	design	Inclusiecriteria	Kenmerken studie	Resultaten
Loke, 2009	Meta-analyse van RCTs	Voornamelijk postmenopauzale vrouwen met gestoorde glucose-tolerantie of diabetes type 2	Search, selectie, kwaliteitsbeoordeling +	TZD verhoogt fractuurrisico (OR 1.5; CI 1.2-1.8). Echter alleen voor vrouwen (OR 2.2; CI 1.7-3.0) en niet voor mannen (OR 1.0; CI 0.7-0.98)
Kwaliteit van bewijs		Uit een systematisch review van RCTs waarin het effect van TZD met een ander type oraal antidiabeticum werd vergeleken liet bij vrouwen (OR 2.2; CI 1.7-3.0) maar niet bij mannen (OR 1.0; CI 0.7-0.98). Eerdere claims dat insuline het fractuurrisico verhoogt lijken veroorzaakt door confounding (Forsen L, Meyer HE, Midthjell K, et al. Diabetes mellitus and the incidence of hipfracture: results from the Nord-Trøndelag Health Survey. Diabetologia 1999;42:920-5.) Er is derhalve bewijs van hoge kwaliteit dat thiazolidinedionen het fractuurrisico bij vrouwen met diabetes type II verhogen, maar niet bij mannen.		

Tabel 6.2: Protonpompremmers

Auteur, jaar	design	N/inclusiecriteria	Kenmerken studie	Resultaten
Roux, 2009	Prospectieve cohortstudie	1211 postmenopauzale vrouwen	Baseline X-ray en na 6 jaar. Correctie voor confounders, maar niet voor NSAIDs	Omeprazole verhoogt wervelfractuurrisico (RR 3.1; CI 1.1-8.4)
Vestergaard, 2006	Case-control study	124655 fractuurpatiënten (cases) 373962 controls	Correctie voor confounders, waaronder NSAIDs; exposure = defined daily dosages	Gebruik van PPIs in het laatste jaar verhoogde het risico op heupfractuur (OR 4.5; CI 1.3-1.7) en wervelfractuur (OR 1.6; CI 1.3-2.0) (geen dosis-respons relatie), maar niet op onderarmfractuur (OR 0.95; CI 1.3-1.7). Ook verhoogd risico bij andere antacida (niet PPI, niet H2-antagonist), maar maagzweer was niet geassocieerd met fractuurrisico
Kwaliteit van bewijs	Conclusie. De beschikbare literatuur bestaat uitsluitend uit observationele onderzoeken. En omdat een van beide onderzoeken niet gecorrigeerde voor bijvoorbeeld het gebruik van NSAIDs is het niet uitgesloten dat niet PPIs, maar de ziekte die leidde tot het gebruik van een PPI (bijvoorbeeld NSAID gebruik bij reumatoïde artritis) het fractuurrisico verhoogt. Aanwijzingen hiervoor zijn dat ook andere antacida het fractuurrisico verhogen. Er is derhalve bewijs van zeer lage kwaliteit voor PPIs als fractuurinducerende medicament.			

Tabel 6.3: Anti-epileptica

Auteur, jaar	design	inclusiecriteria	Kenmerken review	Kwaliteit van de evidence	resultaten
Takkouche, 2007	Meta-analyse	Case control en cohortstudies naar psychotrope medicatie en fracturen als eindpunt.	Search, selectie, quality assessment +	Voor barbituraten zijn er behalve het design geen beperkingen in het bewijs. (lage kwaliteit bewijs) Voor niet barbituraathoudende anti-epileptica bleek er grote inconsistentie tussen studies, waarbij 6 studies van lagere kwaliteit een 2-maal hoger risico suggereerden dan de hoge kwaliteitstudies (zeer lage kwaliteit bewijs)	Anti-epileptica, barbiturate: RR 2.2; CI 1.4-3.5 Anti-epileptica, non-barbiturate: RR 1.5; CI 1.4-3.5

Tabel 6.4: Antidepressiva

Auteur, jaar	design	inclusiecriteria	Kenmerken review	Kwaliteit van de evidence	resultaten
Takkouche, 2007	Meta-analyse	Case control en cohortstudies naar psychotrope medicatie en fracturen als eindpunt.	Search, selectie, quality assessment +	Er is aanzienlijke inconsistentie ($p=0.00001$), die niet verklaard kan worden. Ook lijkt publicatiebias een rol te spelen. Daarom onzekerheid omtrent de grootte van het effect en dus zeer lage kwaliteit van bewijs	Antidepressiva: RR 1.6; CI 1.4-1.9 Het risico lijkt hoger bij SSRIs (RR 1.9; CI 1.4-2.6) dan bij non-SSRIs (RR 1.4; CI 1.3-1.6)

Tabel 6.5: Benzodiazepines

Auteur, jaar	Design	Inclusiecriteria	Kenmerken review	Kwaliteit van de evidence	resultaten
Takkouche, 2007	Meta-analyse	Case control en cohortstudies naar psychotrope medicatie en fracturen als eindpunt.	Search, selectie, quality assessment +	Er is aanzienlijke inconsistentie in de effectgrootte ($p=0.00001$), die echter verdween na stratificatie voor de duur van de behandeling Conclusie : lage kwaliteit	Benzodiazepines: RR 1.3; CI 1.2-1.5 Kortdurend gebruik : RR 1.25 ; CI 1.14-1.37 Langdurig gebruik : RR 1.31 ; CI 1.20-1.43

Tabel 6.6: Antihormonale middelen bij borstkanker

Tabel 6.6a: Risicofracturen bij patiënten met borstkanker op zichzelf en bij behandeling met tamoxifen of aromataseremmers

Auteur, jaar	Design	Land	N/inclusiecriteria	Kenmerken studie	Resultaten
Rabaglio, 2009	RCT	multicenter	4895 operabele borstkankerpatiënten	5 jaar letrozole of tamoxifen; follow-up eveneens 5 jaar. Randomisatie en concealment onduidelijk. Outcome assessment blind.	Patiënten die letrozole ontvingen kregen meer botbreuken (9.3%) dan gebruikers van tamoxifen (6.5%) (HR 1.38; CI 1.13-1.69)
Baum, 2002	RCT	Multi center	3125 borstkankerpatiënten die anastrozole kregen en 3116 die tamoxifen kregen	Mediane follow-up 33 maanden	5.9% van de anastrozole groep en 3.7% van de tamoxifen groep kreeg een fractuur
Kanis, 1999	Prospectieve cohortstudie	UK	352 vrouwen met borstkanker; 776 vrouwen 45-69 jaar zonder borstkanker	Bij baseline vergelijkbare prevalentie wervelfractuur. Correctie voor leeftijd, follow-up duur en prevalentie fractuur; 50% borstkankerpatiënten kreeg HRT (clodronaat).	Risico op incidentie wervelfractuur hoger bij pas ontdekte borstkanker (OR 2.8; CI 1.3-6.2) en nog sterker bij recidiverende borstkanker (OR 24.5; CI 10.7-55.9). (na exclusie patiënten met botmeta's)
Kwaliteit van bewijs	Er is lage kwaliteit bewijs dat patiënten met borstkanker een verhoogd risico op fracturen te hebben. Bij recidiverende borstkanker is dat risico sterk verhoogd.				
	Er is hoge kwaliteit bewijs dat aromataseremmers en in mindere mate tamoxifen de botdichtheid verlagen en de kans op botbreuken verhogen.				

Tabel 6b. Zoledronaat als interventie om door adjuvante borstkankerbehandeling geïnduceerde fracturen te voorkomen.

Auteur, jaar	design	Land	N/inclusiecriteria	Kenmerken studie	Resultaten
Gnant, 2008	RCT	Oostenrijk	1803 Premenopauzale vrouwen die 3 jaar goserelin kregen voor stadium I-II borstkanker na chirurgie	Goserelin+ tamoxifen of goserelin+ anastrozol werd vergeleken met of zonder zoledronaat. Randomization, concealment adequaat	met anastrozole (-14%) daalde de BMD sterker dan met tamoxifen (-9%) na 2 jaar (p<0.0001). Patiënten die zoledronaat kregen hadden een stabiele BMD na 3 en toegenomen BMD (+4%) na 5 jaar (p<0.0001).
Kwaliteit van bewijs	Toevoeging van zoledronaat aan antihormonale medicatie bij borstkankerpatiënten verhindert botverlies. Er is geen direct bewijs dat het botbreuken voorkomt.				

Tabel 6.7: Antihormonale middelen bij prostaatkanker

Tabel 6.7a: Fractuurrisico prostaatkanker en androgeendeprivatie

Auteur, jaar	Design	N/inclusiecriteria	Kenmerken studie	Resultaten
Abrahamson, 2007	Case control studie	15716 mannen > 50 jaar met fractuur in 2000; 47149 age-matched controls	Gebaseerd op nationale registraties. Correctie voor confounding	Androgeendeprivatietherapie (OR 1.7; CI 1.2-2.5) en orchiectomie (OR 1.7; CI 1.2-2.4) verhogen fractuurrisico, maar ook het hebben van prostaatkanker op zichzelf (OR 2.2; CI 1.9-2.5)
Smith, 2005	Retrospectieve cohortstudie	3887 mannen \geq 65 jaar met prostaatkanker (incidente botmeta's uitgesloten) en GnRH gebruik en 7774 age + race-matched controls	Gebaseerd op Medicare claims database; Mediane follow-up 4.7 jaar. Correctie voor o.a. botmeta's, maar niet voor prostaatkanker	RR any fracture 1.3; CI 1.1-1.5; RR heupfractuur 1.4; CI 1.1-1.6 RR wervelfractuur 1.5; CI 1.2-1.8
Kwaliteit van bewijs	Mannen met prostaatkanker lijken een licht verhoogd risico op fracturen te hebben. Bij androgeendeprivatietherapie is het fractuurrisico mogelijk groter. Mede gezien de variatie in gerapporteerde RRs is het zeer lage kwaliteit van bewijs			

Tabel 6.7b: Raloxifeen als interventie om fracturen bij androgeendeprivatie te voorkomen

Auteur, jaar	Design	N/inclusiecriteria	Kenmerken studie	Resultaten
Smith, 2004	RCT	48 mannen met M0 prostaatkanker behandeld met GnRH analoog	1 jaar durende Open label RCT (Raloxifeen vs. Placebo); Randomisatie en concealment o.k.	Lumbar spine BMD toename van 0.9% bij Raloxifeen en afname met 0.6% bij placebo (p=0.07) ; BMD total hip 1.1% toename vs. 2.6% afname (p<0.001)
Kwaliteit van bewijs	Er is een kleine open label RCT bekend waarin toevoeging van Raloxifeen aan de behandeling van M0 prostaatkankerpatiënten het botverlies in de heup maar niet in de lumbar spine leek te corrigeren. Het bewijs is van matige kwaliteit			

Tabel 6.7c: Zoledronaat als interventie om bij androgeendeprivatie bij prostaatanker fracturen te voorkomen

Auteur, jaar	Design	N/inclusiecriteria	Kenmerken studie	Resultaten
Michaelson, 2007	RCT	40 met GnRH agonist behandelde M0 prostaatankerpatiënten	Enmalig 4 mg zoledronaat of placebo. Follow-up 1 jaar.	4% Toename BMD bij zoledronaat vs. 3% afname. Verschil tussen beide groepen 7.1%; CI 4.2-10.0%
Bhoopalam, 2009	RCT	93 patiënten met M0 prostaatanker < 1 jaar op androgeendeprivatietherapie	Toevoeging van Zoledronaat of Placebo aan medicatie. Concealment procedure onduidelijk; wel blinded outcome assessment	Laag risico ¹ : BMD nam toe met 6% met Zole en daalde met 3.2% met placebo (MD 3.83%; CI 3.0, 13.5) (Hoog risico: 6.1% vs. 3.2% toename in BMD (p=0,0005)
Kwaliteit van bewijs	Er is matige kwaliteit bewijs (2 kleine studies) dat zoledronaat het door androgeendeprivatie geïnduceerde botverlies voorkomt.			

Tabel 6.7d: Denosumab als interventie om door androgeendeprivatie therapie (ADT)-geïnduceerde botbreuken te voorkomen

Auteur, jaar	Design	N/inclusiecriteria	Kenmerken studie	Resultaten
Smith, 2009	RCT	1468 mannen met prostaatanker >70 jaar of BMD<-1 of osteoporotische # die ADT ontvingen	6-maandelijkse injecties van denosumab vs. placebo Randomisatie en concealment o.k. follow-up 3 jaar	Toename BMD na 2 jaar (5.6% vs. -1.0%; p<0.001) en na 3 jaar Reductie in incidentie nieuwe wervelfracturen (morfometrisch+klinisch) RR 0.38; CI 0.19-0.78
Kwaliteit van bewijs	Er is hoge kwaliteit bewijs dat denosumab bij oudere prostaatankerpatiënten die androgeendeprivatietherapie ontvangen BMD verhoogt en fracturen reduceert.			

Tabel 6.7e: Alendronaat als interventie om door androgeendeprivatie therapie (ADT)-geïnduceerde botbreuken te voorkomen

Auteur, jaar	Design	N/inclusiecriteria	Kenmerken studie	Resultaten
Greenspan, 2007	RCT	112 mannen≤85 jaar die ADT kregen voor M0 prostaatanker	Wekelijks alendronaat 70 mg of placebo gedurende 1 jaar. Randomisatie en concealment o.k.	Toename 3.7% in wervel BMD vs. afname van 1.4%. Verschil tussen beide groepen 5.1%; CI 3.5%-6.7%
Kwaliteit van bewijs	Er is matige kwaliteit bewijs (1 kleine studie) dat alendronaat bij prostaatankerpatiënten die androgeendeprivatietherapie ontvangen BMD verlies omkeert.			

1 Naast androgeendeprivatie weinig risicofactoren voor osteoporose.

Tabel 9.1: Evidencetabel

Auteur, jaar	Soort studie	Populatie	Kenmerken studie	Resultaten	Opmerkingen
Wolff, 1999	Meta-analyse van RCTs	16 Studies die het effect van een ≥ 16 weken durend trainingsprogramma op BMD of BMC bij pre- of post-menopauzale vrouwen	Geen kwaliteitsbeoordeling. Overall treatment effect (OT) warden berekend	Per jaar 0.84% verbetering in BMD. Echter alleen voor duurtraining en niet voor krachttraining	Kleine RCTs, gemiddeld 30 a 40 patiënten
Coupland, 2000	dwarsdoorsnede	349 deelnemers (45-61 jaar) aan de EPIC trial; 231 van de niet geselecteerde vrouwen	Info over confounding factors bekend bij 97%; multi-pele lineaire regressie	Significante verband tussen zittend werk op het 20-ste levensjaar en radius BMD (maar niet voor BMD op andere plaatsen), maar niet voor zittend werk op het 30-ste jaar; hogere BMD bij staand werk op 30-ste (maar niet op 20-ste of 40-ste) ($p < 0.02$ op alle BMD lokaties).	Conclusie: staand werk mogelijk verhoogd BMD; zittend werk mogelijk negatief voor BMD?
Van der Voort, 2001	dwarsdoorsnede	4725 vrouwen 50-80 jaar uit de Nederlandse algemene bevolking, waarvan 1155 met additionele data	Multivariate analyse met veel potentiële confounders	Matige en zware arbeid geassocieerd met fracturen na het 50-ste jaar (OR 2.6; CI 1.0-6.7 voor zware en 1.9; CI 1.1-3.4 voor matige arbeid) en fracturen in de afgelopen 5 jaar (OR 3.2 ; CI 0.9-11.2 voor zware en 2.8; CI 1.2-6.5 voor matige arbeid)	Toevalsbevinding?
Vehmas, 2005	dwarsdoorsnede	295 vrouwelijke tandartsen en 248 leraressen 45-63 jaar uit Finland	Analyse van determinanten van metacarpale index (MCI)	De gemiddelde MCI verschildte niet tussen de beide beroepen. Onder tandartsen van 45-54 jaar was de MCI van de dominante hand geassocieerd met de werklust op 25-44-jarige leeftijd. Dit was niet het geval bij tandartsen van 55-63 jaar.	
Bidoli, 1998	dwarsdoorsnede	40-64-jarige vrouwen uit de algemene bevolking van noordoost Italië		Er was geen verband tussen BMD en fysieke activiteit tijdens werk. Wel bleek fysieke activiteit in de vrije tijd verband te houden met hogere BMD (OR 1.4; CI 0.8-2.4; p trend < 0.05)	
Sinaki, 1993	dwarsdoorsnede	55 osteoporotische vrouwen van 40-85 jaar en 25 'normale' vrouwen in de controlegroep	Osteoporotische vrouwen waren ouder dan de controles;	De rugextensoren van osteoporotische vrouwen waren zwakker dan die van de controles	kracht rugextensoren werd indirect vergeleken door plots van kracht naar leeftijd.

Tabel 9.2: Weight lifting back exercises for reducing the incidence of vertebral fractures in postmenopausal women

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Absolute risk reduction
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Control	weight lifting back exercises				
vertebral fractures at 10 years radiographs	43 per 1000	16 per 1000 (6 to 40)	RR 0.37 (0.14 to 0.94)	50 (700 analyzed vertebrae (1 study))	⊕⊕⊕⊖ moderate ^{1,2}	27 fewer per 1000 (from 3 fewer to 37 fewer)

Follow-up: 10 years

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

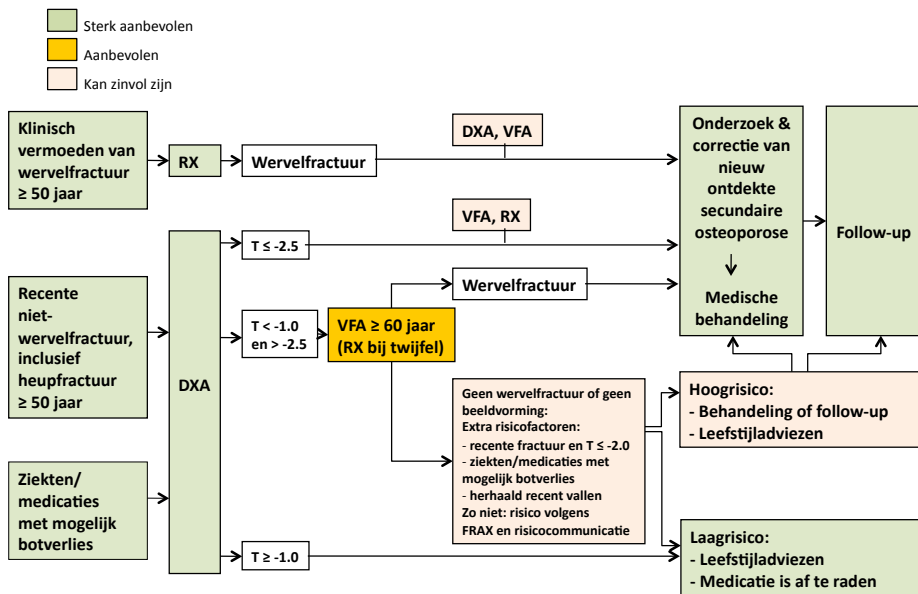
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ unclear concealment and randomization procedures no reason to downgrade

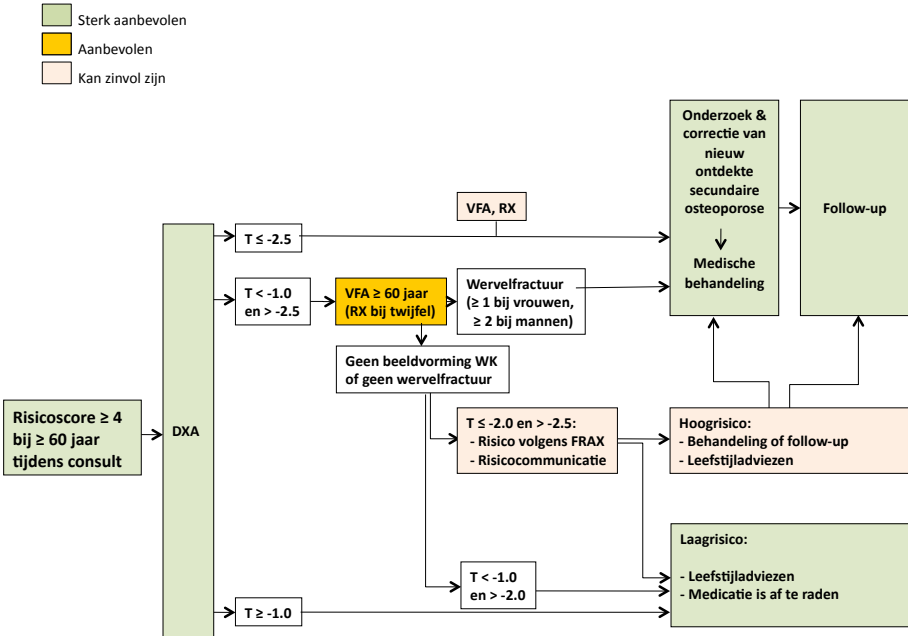
² Very small study (50 patients) and only 20 events (vertebral fractures)

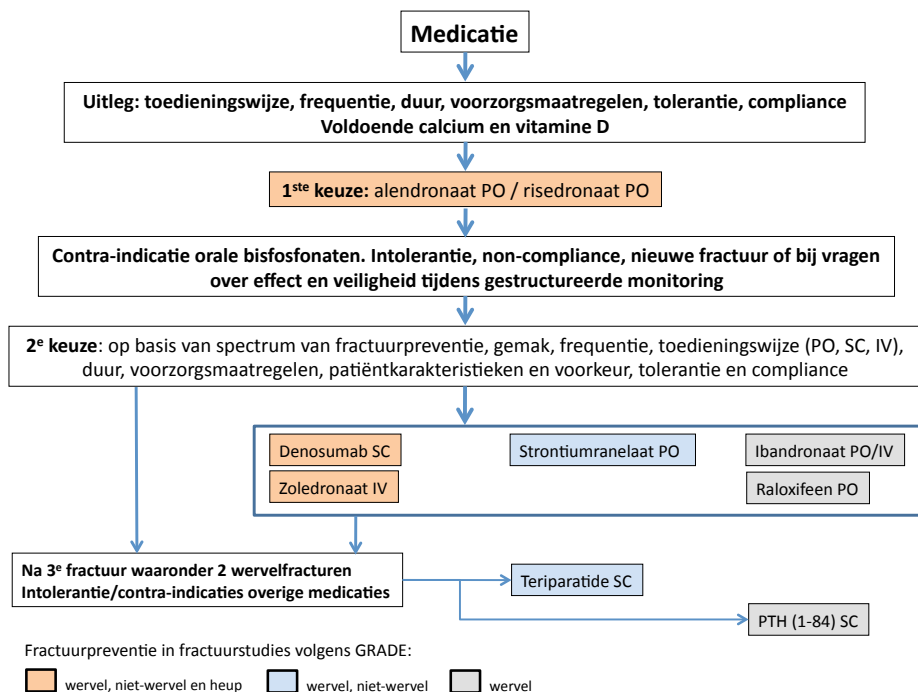
Bijlage 5: Stroomdiagrammen

Evaluatie en therapie bij patiënten ouder dan 50 jaar met een recente fractuur of met ziektes/medicaties met een verhoogd risico op botverlies, osteoporose en fracturen



Beleid bij mensen ouder dan 60 jaar zonder recente fractuur maar met een risicoscore ≥ 4

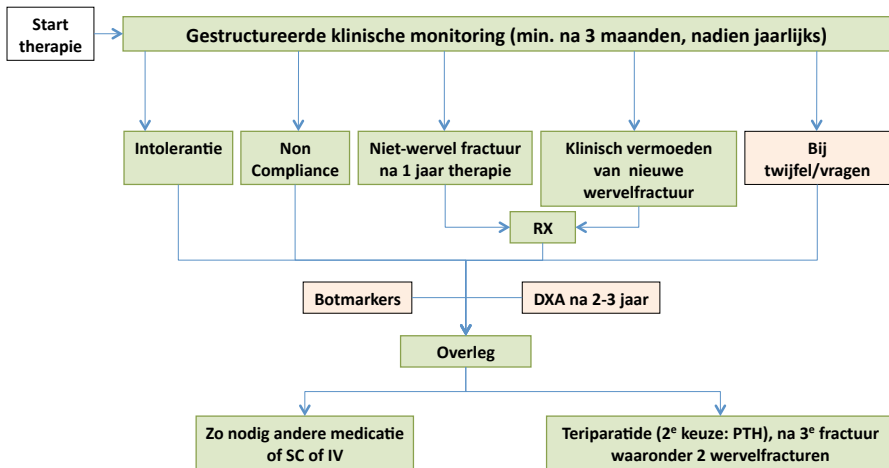




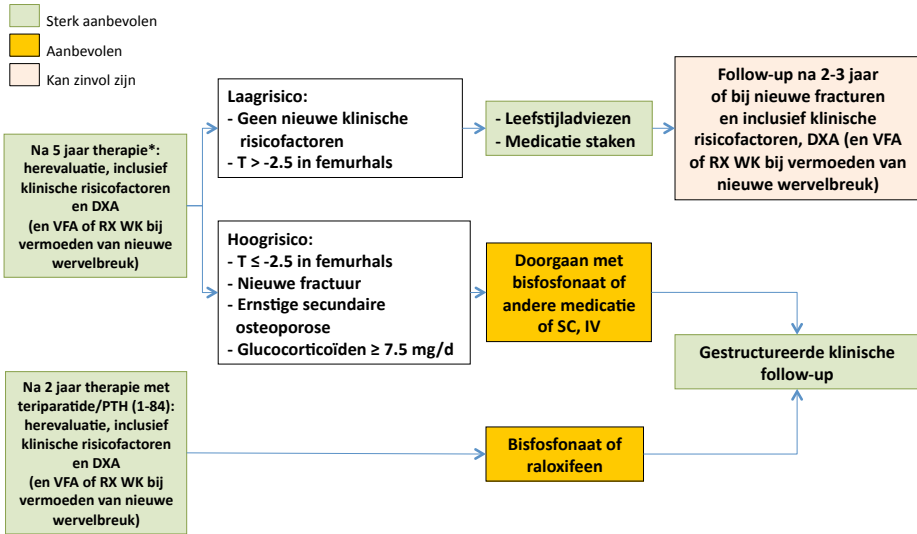
Follow-up tijdens behandeling: gestructureerde monitoring

- Sterk aanbevelen
- Kan zinvol zijn

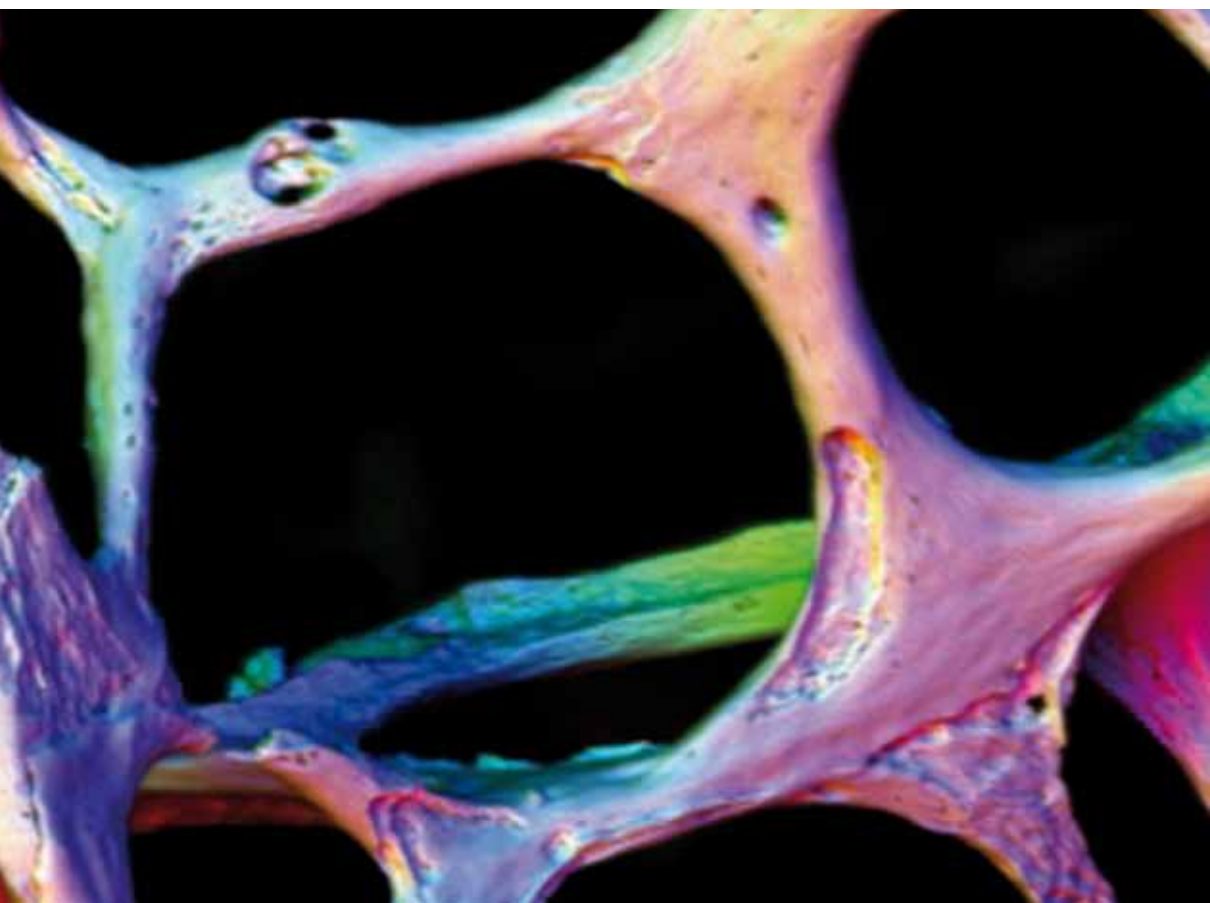
Follow-up tijdens behandeling: gestructureerde monitoring



Herevaluatie na therapie



*Bisfosfonaten, strontiumranelaat, raloxifeen



ISBN: 978-94-90826-11-6