

# Vijftig jaar osteoporose

De consequenties van twee verschillende concepten voor wetenschappelijk onderzoek en voorlichting

INEKE KLINGE

**Klinge I. Vijftig jaar osteoporose. De consequenties van twee verschillende concepten voor wetenschappelijk onderzoek en voorlichting. Huisarts Wet 2000;43(6):264-7, 279.**

In de loop van ruim vijftig jaar wetenschappelijk onderzoek zijn twee concepten van 'osteoporose' ontstaan: het *minerale* concept, waarbij osteoporose in verband wordt gebracht met het calciummetabolisme, en het *hormonale* concept, waarbij osteoporose wordt verklaard vanuit een gebrek aan oestrogeen. Deze concepten hebben niet alleen geleid tot verschillende therapeutische inzichten en adviezen, maar ook tot verschillende invalshoeken bij voorlichting en marketing door de farmaceutische industrie. Omdat osteoporose behoort tot het domein van de voorspellende geneeskunde, is inzicht in de diversiteit van kennis belangrijk voor het omgaan met risico's en onzekerheden.

Dr. I. Klinge, Universiteit Maastricht, Genderstudies Gezondheid en Gezondheidszorg, Faculteit de Gezondheidswetenschappen, Cluster Zorgwetenschappen, Postbus 616, 6200 MD Maastricht.

## Inleiding

De eerste NHG-Standaard Osteoporose<sup>1</sup> heeft heel wat stof doen opwaaien. Titels van artikelen en krantenkoppen waren veelzeggend: 'De Standaard: Een dikke onvoldoende',<sup>2</sup> 'De standaard: breekbaar of schokbestendig',<sup>3</sup> 'Zwak bot splijt medische stand' (*de Volkskrant*), 'Farmaceuten vechten om het bot' (*Trouw*), 'Vechten om het been' (*NRC Handelsblad*). De Osteoporose Stichting toonde zich ronduit ontevreden met de standaard en vroeg zich af of patiënten wel goed worden begeleid.<sup>4</sup> *Dinant*, hoogleraar huisartsgeneeskunde aan de Universiteit Maastricht pleitte in zijn oratie voor *case-finding*, in tegenstelling tot wat in de standaard wordt aanbevolen.<sup>5</sup> Er is in feite sprake van twee verschillende concepten osteoporose. Kennelijk worden de onderzoeksresultaten over osteoporose verschillend beoordeeld.<sup>6</sup>

In deze beschouwing bekijk ik de totstandkoming van deze twee concepten vanuit een *genderstudies*-perspectief. Uitgangspunt daarbij is dat *gender* – de sociaal-culturele vormgeving van het sekseverschil – van invloed is op de productie van wetenschappelijke kennis.<sup>7,8</sup> Daarnaast spelen materiële factoren een belangrijke rol. Zo zijn de beschikbaarheid van stoffen om mee te experimenteren, en de bestaande medische technologie factoren die het *soort* kennis beïnvloeden. Tegen deze achtergrond zal ik eerst uiteenzetten hoe twee 'soorten' osteoporose zijn geproduceerd: een 'hormonale osteoporose' en een 'minerale osteoporose'. Vervolgens ga ik na op welke wijze beide verschijningsvormen zich manifesteren in de voorlichting over preventie van osteoporose in de afgelopen decennia.

## Productie van de 'hormonale osteoporose'

De internist *Albright* heeft als eerste het bestaan van de 'postmenopauzale osteoporose' geclaimd. Daarmee kan hij worden beschouwd als de grondlegger van de oestrogeendeficientietheorie als oorzaak van osteoporose. Deze theorie moest con-

curreren met een oudere theorie, waarin een relatie was gelegd tussen osteoporose en het calciummetabolisme. *Albright* baseerde zijn theorie op epidemiologische waarnemingen in zijn eigen kliniek. In 1941 beschreef hij 42 gevallen (40 vrouwen en 2 mannen) van gegeneraliseerde osteoporose, waarvoor tot dat moment nog geen verklaring was gevonden. Hij concludeerde dat de 40 vrouwen één ding gemeen hadden: zij waren allen *postmenopauzaal*.<sup>9</sup> Deze epidemiologische gegevens konden worden ingepast in zijn visie op het functioneren van geslachtshormonen: stimulering van osteoblasten om botmatrix te produceren. De 'kennisclaim' luidde dan ook: osteoporose is geen ziekte van het calciummetabolisme, maar een atrofie van de botmatrix, die wordt veroorzaakt door een verminderde productie van vrouwelijke geslachtshormonen na de overgang.

Hierop volgden jaren van experimenten en klinisch onderzoek om deze kennisclaim te onderbouwen. Daarbij werd gebruikgemaakt van verschillende hormoonpreparaten, zoals geconjugeerde oestrogenen afkomstig van zwangere merries (Premarin), synthetische oestrogenen (DES) en testosteronpreparaten als testosteronpropionaat en methyltestosteron. Deze experimenten werden bij zowel mannen als vrouwen uitgevoerd. Als parameter voor het effect van de interventie kozen de onderzoekers voor een verandering in de calciumbalans, gedefinieerd als het verschil tussen inname en uitscheiding van calcium. Men sprak van een positief effect als de calciumbalans weer positief werd.

Uiteindelijk werd op grond van een kleine twintig jaar onderzoek geconcludeerd dat in kortdurende experimenten positieve effecten behaald konden worden – met oestrogeen bij postmenopauzale vrouwen, en met testosteron bij oudere mannen met osteoporose. De onderzoekers maakten daarnaast melding van een andere waarneming: 'in our experience, the prolonged administration of estrogens to postmenopausal women always relieves the hot flashes characteristic of the menopause and often causes a striking re-

turn to normal of emotional stability, sleep patterns and sense of energy'.<sup>10</sup> Hiermee lag de weg open voor een behandeling met hormonen.

Hormoonpreparaten brengen echter bijwerkingen en risico's met zich mee, waarvoor omstandig werd gewaarschuwd. In verband daarmee werd verder onderzoek met hormoonpreparaten bij mannen stopgezet (risico van prostaatcancer), maar het onderzoek bij vrouwen werd juist geïntensiveerd, omdat de risico's van endometriumkanker gering, overkomelijk en/of beheersbaar zouden zijn. *Henneman & Wallach* berichtten in 1957 over een onderzoek waarbij tweehonderd vrouwen met samen 1100 patiëntjaren waren betrokken; in totaal hadden zich vier gevallen van genitale kanker voorgedaan, waaronder één geval van endometriumkanker. Deze uitkomst 'does not justify the fear that prolonged estrogen therapy might be carcinogenic', zo concludeerden zij.<sup>10</sup>

### Verdediging van de 'minerale osteoporose'

De nieuwe theorie ondervond veel weerstand. De internist *Nordin* geldt als de felste tegenstander en hij heeft de oestrogendeficiëntietheorie tot in de jaren negentig hardnekkig bestreden. Zijn kritiek op de theorie van *Albright* betreft de stelling dat geslachtshormonen de activiteit van osteoblasten zouden stimuleren. Naast het feit dat dit moeilijk in histologische preparaten kan worden bepaald, is er volgens *Nordin* ook geen enkele aanwijzing dat deze activiteit verminderd zou zijn. Ook verwijst hij naar onderzoek waarin geen correlatie tussen osteoporose en een niet-natuurlijke menopauze kon worden gevonden.<sup>11</sup>

*Nordin* onderbouwde zijn claim dat osteoporose wordt veroorzaakt door een calciumdeficiëntie, allereerst met verwijzingen naar dierexperimenteel onderzoek waarin een tekort aan calcium wel degelijk osteoporose bleek te veroorzaken. Daarnaast wees hij op het feit dat de calciumname onder de Amerikaanse bevolking op geen stukken na overeenkwam met de be-

nodigde hoeveelheid. Uit verschillende onderzoeken zou echter blijken dat calciumsuppletie effectief was – dat wil zeggen: zou leiden tot een positieve calciumbalans – en bovendien rugpijn zou verlichten. Hij toonde zich daarbij zeer sceptisch over de 'mode' om een hormoonbehandeling voor de zogenaamde 'postmenopauzale osteoporose' te adviseren, omdat er in het verleden goede resultaten behaald waren met een calcium- en vitamine D therapie.<sup>11</sup>

*Nordin* onderbouwde aldus het concept van de 'minerale osteoporose', waarin niet de menopauze maar veroudering centraal staat. Zijn therapeutische aanbevelingen hebben dan ook alleen betrekking op osteoporose (bij mannen en vrouwen) en niet op het climacterium.

### Controverse

Dat er twee 'osteoporoses' konden ontstaan, kan begrepen worden uit het verschil in gebruik van experimentele stoffen. Hoewel de effecten in beide tradities worden afgemeten aan veranderingen in de calciumbalans, worden op deze wijze steeds gegevens gegenereerd die een van beide theorieën ondersteunen. In dit stadium sluiten beide theorieën elkaar wederzijds uit.

Hierin kwam verandering door de inlijving van parathyreoïd hormoon (PTH). Dankzij PTH kunnen botmetabolisme en calciumhomeostase op theoretisch niveau aan elkaar worden gekoppeld. Dit 'unified concept' is in 1965 uiteengezet door *Heaney*.<sup>12</sup>

Daarna liepen beide onderzoekswerelden echter weer uiteen. Nieuwe meetmethoden werden nu belangrijke elementen in de onderbouwing van een van beide theorieën. Omdat harde conclusies in de vorm van een vermindering van het aantal fracturen vooralsnog ontbraken, werd *densitometrie* ingezet om ook de kleine effecten van een bepaalde therapie te kunnen meten. Tegelijkertijd kwamen metingen van de calciumbalans onder vuur te liggen.

Retoriek was de onderzoekers bij dit al-

les niet vreemd. Zo vergeleek de gynaecoloog *Gordan* eind jaren zeventig de weerstand tegen het gebruik van oestrogeen met de weerstand tegen Semmelweiss' theorie over de noodzaak van het handenwassen: in beide gevallen zou het gaan om een nieuwe technologie die oude paradigma's zou doen wankelen. Doordat oestrogentherapie zoveel weerstand ontmoette, werd vrouwen oestrogeen onthouden, hetgeen resulteerde in veel ellende en sterfte, aldus *Gordan*: 'This has resulted in women being denied estrogen, receiving such toxic 'treatment' as calcium, fluorides and vitamin.<sup>13</sup> De toename van endometriumcarcinoom met een factor 4-8 bij vrouwen die oestrogentherapie kregen, nam hij daarbij kennelijk op de koop toe.

De jaren negentig werden gekenmerkt door het voortduren van de controverse. Artikelen uit beide kampen werden steeds langer, en het kostte steeds meer tijd al het voorafgaande onderzoek én het onderzoek van de tegenpartij in de beschouwing te betrekken. Daarna begon men elkaar met citaten van Shakespeare om de oren te slaan: 'Allow not nature more than nature needs',<sup>14,15</sup> maar opnieuw zonder elkaar te overtuigen.<sup>16</sup> Uiteindelijk erkenden de aanhangers van de oestrogendeficiëntietheorie dat calciumsuppletie een moduleerende rol speelt in de bescherming van het bot, en de aanhangers van de calciumdeficiëntietheorie – hoewel ze een oestrogendeficiëntie niet als oorzakelijk mechanisme bij osteoporose beschouwden – dat een behandeling met oestrogeen effectiever (maar wel risicovoller) is dan een behandeling met calciumsuppletie.

We mogen concluderen dat het onderzoek naar osteoporose gekenmerkt wordt door het (voort)bestaan van een diversiteit aan kennis. Deze pluriforme kennis manifesteert zich niet alleen in de behandelprotocollen van gespecialiseerde osteoporoseklinieken, de consensusvorming van het CBO en de rapportages van de Gezondheidsraad, maar ook in de voorlichting aan het publiek en de marketing van geneesmiddelen.

**Beeldvorming in de voorlichting**

Hoewel osteoporose sinds 1994<sup>17</sup> in specialistische kringen als een ziekte wordt beschouwd (maar *niet* in de NHG-standaard), was allerm minst duidelijk hoe die 'ziekte' in de eerste lijn zou moeten worden benaderd. Het gevolg van die onduidelijkheid is een ongelijke verdeling van de verantwoordelijkheid tussen arts en vrouw, waardoor vrouwen met een zware last worden opgezadeld. *Zij* moeten immers kiezen, maar hoe?

Intussen hadden ondernemers, als gevolg van de voortdurende controverse, vrij spel bij het op de markt brengen van middelen ter preventie dan wel behandeling van osteoporose. Vanaf eind jaren tachtig is er een wildgroei aan voorlichtingsactiviteiten en informatiemateriaal geweest. Talloze ondernemers van diverse pluimage zagen brood in het produceren van voorlichtingsmateriaal. De farmaceutische industrie, het Nederlands Zuivelbureau en vrouwegezondheidscentra stelden zich alle ten doel informatie over osteoporose te geven. Sommige ziekenhuizen, zoals Rijnstate in Arnhem, produceerden eigen voorlichtingsmateriaal. Andere ondernemers, zoals de Melkunie, liften mee op de aandacht voor osteoporose en brachten 'Calciumpluimelk' op de markt. Van de media moeten *Margriet* en *Libelle* worden genoemd: beide bladen publiceren sinds 1988 regelmatig artikelen, uitneembare gidsjes en pocketboekjes over overgang en osteoporose, waarbij de aanleiding vaak is gelegen in een 'nieuw' geneesmiddel, zoals tibolon. In de jaren negentig werd de Osteoporose Stichting opgericht, die eigen voorlichtingsmateriaal verspreidt en ook een nieuwsbrief uitgeeft, BROS geheten. Huisartsen en vrouwen vormen de doelgroep van al deze voorlichtingsactiviteiten.

Eind jaren tachtig werd de context van de 'nieuwe' aandoening osteoporose sterk bepaald door het debat over medicalisering. Vanuit de vrouwegezondheidszorg is veel kritiek geleverd op de medicalisering van vrouwenlevens. Argwaan was op zijn plaats. Een nieuwe 'vrouweziekte'?

En levenslang hormonen? Waar hebben we dat eerder gehoord? Ook binnen het medisch circuit werd stevig gedebatteerd over de vraag of hier sprake was van medicalisering van de postmenopauze.<sup>18</sup> De meningen waren verdeeld, en om uit de impasse te geraken, werden nieuwe definities van medicalisering gelanceerd, zoals die van de gynaecoloog *Kenemans*: 'het onder medische begeleiding verkeren'.<sup>19</sup> Dat zijn we reeds vanaf de eerste intentingen, dus wat is daar nou mis mee? *Van Enk*, ook gynaecoloog, signaleerde in 1991 een forse druk van de kant van hormoonproducenten.<sup>20</sup>

Uit een longitudinale analyse van materiaal van twee invloedrijke producenten – Novo Nordisk en Sandoz – wordt duidelijk hoe onderzoeksresultaten door de commercie strategisch worden gebruikt:

**Hormoonsuppletie**

De Novo Nordisk-serie voor hormoon-suppletie begint met het opblazen van menopauzesymptomen: het worden er steeds meer. Daarmee wordt het pad geëffend voor de inbouw van osteoporose in het (post)menopauze-syndroom.

Vervolgens wordt veel energie gestoken in het profileren van de oestrogenen in hormoon-suppletie ten opzichte van de oestrogenen in de anticonceptiepil. Het gaat bij hormoon-suppletie om 'natuurlijke' hormonen, die absoluut niet lijken op de

hormonen in de pil, en waar je dus niet bang voor hoeft te zijn.

In een volgende stap wordt de ernst van osteoporose benadrukt en wordt het babyboom-concept ingezet: met name door de grote aantallen babyboomers wordt osteoporose een belangrijk probleem voor de gezondheidszorg. Hiermee wordt ingespeeld op schuldgevoel, en verantwoordelijke babyboomers dienen daar dus tijdig op te anticiperen.

De Novo Nordisk-serie verhoudt zich bovendien op een bijzondere manier tot emancipatie en feminisme. In het Kliogest-materiaal duikt een dubbelzinnige 'vrouwelijkheid' op, een mengvorm van stereotiepe en geëmancipeerde 'vrouwelijkheid'. In later materiaal wordt de autonomie van vrouwen benadrukt door citaten uit boeken van feministische schrijfters. Op die manier wordt het feministische gedachtegoed ('de vrouw beslist') ingezet om een commercieel doel te bereiken.

**Calciumsuppletie**

In de Sandoz-serie voor calciumsuppletie gaat het uitsluitend om osteoporose. De serie begint met duidelijk te maken dat het drinken van 5-6 glazen melk per dag toch wel ongemakkelijk is, en dat calciumbruistabletten daarom de oplossing zijn. Onderzoeksgegevens van *Nordin* en *Heaney* worden ingezet om de stelling dat gro-

**Beeldvorming over osteoporose**

**'Menopauze osteoporose'**

- Expliciete invoeging in het (post)menopauze syndroom
- De menopauze vormt het risico
- Inzet van het babyboom-concept
- Met verwijzingen naar welzijn, 'vrouwelijkheid' en seksualiteit
- Wekt weinig angst op
- Met afbeeldingen van aantrekkelijke vrouwen
- Schijnwerper op lichamen
- Visualisering van vrouwelijkheid

**'Calcium-osteoporose'**

- Gezien als verouderingsprobleem met zijdelingse verwijzing naar menopauze
- Voeding en lifestyle zijn de risico's
- Inzet van het generatiethema
- Met verwijzingen naar gevaar
- Expliciet angstaanjagend
- Met afbeeldingen van bezorgde gezichten, een smalle taille en skeletdelen
- Schijnwerper op figuren en tabellen
- Visualisering van breekbaarheid



te hoeveelheden calcium nodig zijn (1000-1500 mg/dag) te onderbouwen – dit in tegenstelling tot materiaal van bijvoorbeeld de zuivelindustrie, waarin gematigder hoeveelheden worden gehanteerd. Calciumsuppletie wordt voorts ten opzichte van hormoonsuppletie geprofileerd als absoluut veilig.

Ten behoeve van het bewustmakingsproces wordt het generatiethema ingezet: de genetische component is nu eenmaal onvermijdelijk en daarom dient de aandacht uit te gaan naar levensstijl en risicofactoren. Door het gebruik van een gevarendriehoek speelt de serie in op gevoelens van angst voor een breekbare toekomst. De ernst van osteoporose wordt benadrukt door afbeeldingen van skeletdelen met cijfers over pols-, wervel- en heupfracturen.

De verschillen tussen beide series zijn samengevat in de *tabel*.

### Consequenties

Het bestaan van twee soorten osteoporose heeft vérstrekkende gevolgen voor voorlichting over behandeling en preventie. Wanneer osteoporose wordt ingevoegd in het (post)menopauze-syndroom, krijgt iedere vrouw ermee te maken. Gelukkig valt er een elegante regeling te treffen. Tevens is hier de werking van gender zichtbaar: het gaat niet alleen om osteoporose, maar ook om inpassing in 'normale' (lees: stereotiepe) vrouwelijkheid. Nadruk op veroudering daarentegen impliceert dat niet alleen vrouwen, maar ook mannen moeten letten op hun leefstijl en op risicofactoren.

Het lijkt waarschijnlijk dat osteoporose bij mannen lange tijd geen aandacht heeft gekregen als gevolg van de dominantie van de 'hormonale osteoporose'. Doordat de aandoening zo sterk gekoppeld werd aan de dynamiek van de geslachtshormonen, die voor mannen en vrouwen verschillend is, leek het niet nodig aandacht aan mannen te besteden. Dat heeft er onder andere toe geleid dat tot voor kort voor mannen geen referentiepopulaties voor botmassametingen beschikbaar waren.

Inmiddels is er een inhaalslag gaande.

Wie de nieuwste BROS openslaat, ziet dat het veld van huisartsen, patiënten en patiëntenvereniging volop in beweging is en dat steeds nieuwe vraagstukken opduiken: 'Zijn plantaardige oestrogenen ook de toekomst in Nederland?' en 'Mag melk nog wel anno 1999'?

Ondertussen gaat de druk op huisartsen onverminderd door. Wat te denken van een circulaire aan alle huisartsen in de regio Amsterdam met het advies om gebruik te maken van de DEXA-apparatuur in ziekenhuis X met de nadruk op case-finding – een advies dat regelrecht ingaat tegen de NHG-standaard?

### Beschouwing

Wetenschappelijk onderzoek levert over het algemeen niet één waarheid op, maar concurrerende kennis. Dat heeft consequenties voor de uitkomsten van consensus- en standaardontwikkeling. Blijkbaar maken verschillende groeperingen eigen afwegingen, en doen zij dat op een moment dat hen schikt. Het is verder duidelijk dat de kennis die onderzoek oplevert, selectief gebruikt wordt in verkoopstrategieën. In dit overgangstijdperk van klachtgebonden naar risicogeorïenteerde geneeskunde krijgt dit een bijzondere betekenis. Steeds vaker zullen gezonde mensen te horen krijgen welke kans op ziekte ze altijd al met zich hebben meegedragen, en dat houdt tegelijkertijd een oproep in om daar iets aan te doen. 'Het hoeft niet, het is een persoonlijke keuze en het gaat vooral om het nalaten van bepaalde gewoonten die toch al verdacht waren, maar de morele druk is er al wel en ongetwijfeld zal die op niet al te lange termijn gevolgd worden door een onweerstaanbaar aanbod van de farmaceutische industrie', aldus *Schnabel* in NRC Handelsblad.<sup>21</sup>

De uitdaging voor iedereen die met osteoporose te maken heeft, leken zowel als professionals, is leren om te gaan met de pluriformiteit van wetenschappelijke kennis, en de onzekerheden die inherent zijn aan een risicogeorïenteerde geneeskunde. Ik zou willen pleiten voor een seksespecifiek perspectief op gezondheid en risico's

en ik denk dat het een goede zaak zou zijn de mening van gebruikers te betrekken in de besluitvorming over strategieën ter preventie en behandeling van osteoporose, en de technologieën die daarvoor beschikbaar zouden moeten zijn.

### Literatuur

- 1 Elders P, Van Keimpema JC, Petri H, et al. NHG-Standaard Osteoporose. Huisarts Wet 1999;42:115-28.
- 2 Netelenbos JC. NHG standaard osteoporose: Een dikke onvoldoende. BROS Osteoporose Nieuws 1999;7(1):4-7.
- 3 Crommentuijn R. NHG-Standaard Osteoporose: breekbaar of schokbestendig? Medisch Contact 1999;54(10):336-9.
- 4 Boer-Oosterhuis AEd. Osteoporosepreventie en -interventie... meer dan alleen het voorkomen en behandelen van heupfracturen. Patient Care 1999 (juli):29-35.
- 5 Dinant GJ. Onderzoek in de huisartspraktijk. Uitdaging en alledaags [Oratie]. Maastricht: Universiteit Maastricht, 1999.
- 6 Wiersma T, Lagro-Jansen ALM. Preventie van osteoporose. Voorlopig te broos voor een NHG-standaard. Huisarts Wet 1992;35:428-9.
- 7 Klinge I. Gender and bones: the production of osteoporosis 1941-1996 [Dissertatie]. Utrecht: Universiteit Utrecht, 1998.
- 8 Fox-Keller E. Reflections on gender and science. New Haven: Yale University Press, 1985.
- 9 Albright F, Smith PH, Richardson AM. Postmenopausal osteoporosis. Its clinical features. JAMA 1941;116:2465-74.
- 10 Henneman PH, Wallach MD. A review of the prolonged use of estrogens and androgens in postmenopausal and senile osteoporosis. A.M.A. Archives of Internal Medicine 1957;100:715-23.
- 11 Nordin BEC. Osteomalacia, osteoporosis and calcium deficiency. Clinical Orthopaedia and Related Research 1960;17:235-57.
- 12 Heaney RP. A unified concept of osteoporosis. Am J Med 1965;39(6):877-80.
- 13 Gordan GS. Dead wrong. Estrogens, osteoporosis and public policy. J Med 1980;11:203-22.
- 14 Kanis JA, Passmore R. Calcium supplementation of the diet. Not justified by present evidence I. BMJ 1989;298:137-40.
- 15 Kanis JA, Passmore R. Calcium supplementation of the diet. Not justified by present evidence II. BMJ 1989;298:205-8.
- 16 Nordin BEC, Heaney RP. Calcium supplementation of the diet: justified by present evidence. BMJ 1990;300:1056-60.
- 17 Group WS. Assessment of fracture risk and its application for postmenopausal osteoporosis. WHO technical report series: WHO: Genève, 1994. Report No.: 843.

Vervolg op pag. 279.