

Belangrijkste wijzigingen

- De titel en inhoud van de standaard zijn gewijzigd ten opzichte van de NHG-Standaard Osteoporose; fractuurpreventie komt centraal te staan.
- Aan de standaard is een algoritme voor gebruik in de dagelijkse praktijk toegevoegd.
- De botmineraaldichtheid (BMD) wordt uitsluitend aan de hand van de T-score bepaald. De Z-score wordt niet meer gebruikt.

Kernboodschappen

- Een wervelfractuur en een recente niet-wervelfractuur (korter dan 2 jaar geleden) zijn de belangrijkste risicofactoren voor een *volgende* fractuur.
- Leeftijd, ondergewicht, verhoogd valrisico en een ouder met een heupfractuur zijn de belangrijkste risicofactoren voor een *eerste* fractuur.
- Voor screenen op osteoporose of op fractuurrisico is geen plaats.
- Aanvullend onderzoek bestaande uit beeldvormende diagnostiek en soms aanvullend bloedonderzoek dient om het risico op een (volgende) fractuur mede te bepalen.
- Bij een lage BMD (T-score lager of gelijk aan -2,5) of na een doorgemaakte wervelfractuur is er, naast de overige interventies, een indicatie voor behandeling met bisfosfonaten.
- Behandeling en begeleiding van patiënten met secundaire osteoporose is een taak van de medisch specialist met uitzondering van de behandeling van vitamine-D-gebrek en langdurig glucocorticosteroïdegebruik.

INLEIDING

De NHG-Standaard Fractuurpreventie geeft richtlijnen voor het beleid bij patiënten ouder dan 50 jaar met een fractuur of met vragen over osteoporose of het fractuurrisico ter preventie van (volgende) fracturen in de eerste lijn. Deze

NHG-Standaard komt in grote lijnen overeen met de multidisciplinaire CBO-richtlijn Osteoporose en Fractuurpreventie 2011 en vervangt de NHG-Standaard Osteoporose uit 2005.¹ De huisarts volgt een *pro-actief* beleid bij patiënten met een wervelfractuur of een recente (korter dan twee jaar geleden) niet-wervelfractuur en een *vraaggestuurd* beleid bij patiënten zonder fractuur.

Bij patiënten ouder dan 50 jaar met een wervelfractuur of een recente niet-wervelfractuur in de *voorgeschiedenis* gaat de huisarts na of het individuele risico op een volgende fractuur is bepaald in de tweede lijn. Indien dit niet het geval is, bepaalt de huisarts het risico op een nieuwe fractuur op basis van beeldvormende diagnostiek en een valrisico inventarisatie [figuur].²

Inbreng van de patiënt

De NHG-Standaarden geven richtlijnen voor het handelen van de huisarts; de rol van de huisarts staat dan ook centraal. Daarbij geldt echter altijd dat factoren van de kant van de patiënt het beleid mede bepalen. Om praktische redenen komt dit uitgangspunt niet telkens opnieuw in de richtlijn aan de orde, maar wordt het hier expliciet vermeld. De huisarts stelt waar mogelijk zijn beleid vast in samenspraak met de patiënt, met inachtneming van diens specifieke omstandigheden en met erkenning van diens eigen verantwoordelijkheid, waarbij adequate voorlichting een voorwaarde is.

Afweging door de huisarts

Het persoonlijk inzicht van de huisarts is uiteraard bij alle richtlijnen een belangrijk aspect. Afweging van de relevante factoren in de concrete situatie zal beredeneerd afwijken van het hierna beschreven beleid kunnen rechtvaardigen. Dat laat onverlet dat deze standaard bedoeld is om te fungeren als maat en houvast.

Delegeren van taken

NHG-Standaarden bevatten richtlijnen voor huisartsen. Dit betekent niet dat de huisarts alle genoemde taken persoonlijk moet verrichten. Sommige taken kunnen worden gedelegeerd aan de praktijkassistente, praktijkondersteuner (POH) of praktijkverpleegkundige, mits zij worden ondersteund door duidelijke werkafspraken waarin wordt vastgelegd in welke situaties de huisarts moet worden geraadpleegd en mits de huisarts toeziet op de kwaliteit. Omdat de feitelijke keuze van de te delegeren taken sterk afhankelijk is van de lokale situatie, bevatten de standaarden daarvoor geen concrete aanbevelingen.

Bij patiënten ouder dan 50 jaar *zonder een wervelfractuur en geen recente niet-wervelfractuur* volgt de huisarts een vraaggestuurd beleid naar aanleiding van vragen van de patiënt of als de huisarts dit nodig vindt. Actief opsporen van deze patiënten wordt niet aanbevolen.³ Bij deze patiënten bepaalt de huisarts het individuele fractuurrisico op basis van bekende risicofactoren. Bij een laag risico is beeldvormende diagnostiek en een specifiek beleid niet zinvol.

Bij patiënten met een matig tot hoog risico op een (volgende) fractuur geeft de huisarts voorlichting en neemt hij maatregelen die het valrisico verlagen [figuur]. Bij een hoog risico op een (volgende) fractuur maakt de huisarts samen met de patiënt de afweging of men medicatie wil gaan gebruiken.

Medicamenteuze behandeling wordt in principe 5 jaar voortgezet. Patiënten bij wie er aanleiding is om te verwachten dat er aan het eind van deze behandelperiode nog steeds een sterk verhoogd fractuurrisico bestaat, kunnen worden doorbehandeld met een maximale behandelduur van 10 jaar.

Bij postmenopauzale vrouwen en mannen vanaf 70 jaar die naar verwachting langdurig (langer dan 3 maanden) glucocorticosteroiden met een dosis van $\geq 7,5$ mg/dag gaan gebruiken en bij alle andere leeftijdsgroepen die behandeld worden met glucocorticosteroiden met een dosis van ≥ 15 mg/dag, zoals bij ernstig COPD of polymyalgia rheumatica, bestaat een indicatie voor een behandeling met bisfosfonaten.⁴ De behandeling van andere oorzaken van secundaire osteoporose is een taak van de behandelend specialist.⁵

ACHTERGRONDEN**Begrippen**

- Een wervelfractuur in het kader van deze standaard is een fractuur die vermoedelijk op een leeftijd ouder dan 50 jaar is ontstaan. Er wordt geen onderscheid gemaakt tussen symptomatische en asymptomatische wervelfracturen.

Elders PJM, Dinant GJ, Van Geel T, Maartens LWF, Merlijn T, Geijer RMM, Geraets JJXR. NHG-Standaard Fractuurpreventie (tweede herziening). Huisarts Wet 2012;55(10):452-8.

De NHG-Standaard Fractuurpreventie vervangt de NHG-Standaard Osteoporose (Huisarts Wet 2005;48:559-70). De standaard en de wetenschappelijke verantwoording zijn geactualiseerd.

- Een recente niet-wervelfractuur is een fractuur anders dan een wervelfractuur die veroorzaakt wordt door een val of een kleiner trauma en die korter dan 2 jaar geleden is ontstaan.
- Dual X-ray Absorptiometry (DXA) is een botdichtheidsmeting waarbij onderscheid wordt gemaakt tussen osteoporose (T-score $\leq -2,5$) en een normale botmineraaldichtheid (BMD) (T-score $> -2,5$). Voor de motivatie van het niet meer hanteren van de Z-score zie noot 18.¹⁸
- Vertebral Fracture Assessment (VFA) is röntgenonderzoek gekoppeld aan DXA waarmee het mogelijk is om binnen een paar minuten met minimale stralingsbelasting te bepalen of er sprake is van een wervelfractuur.

Epidemiologie

In de algemene Nederlandse bevolking wordt het aantal patiënten met een fractuur bij patiënten van 50 jaar en ouder geschat op 80.000 per jaar. De jaarlijkse incidentie van een heupfractuur in de Nederlandse huisartsenpraktijk bedraagt ongeveer 1 per 1000 bij personen ouder dan 65 jaar en ongeveer 5 per 1000 bij personen ouder dan 75 jaar.

Het RIVM schat de prevalentie van osteoporose in de Nederlandse huisartsenpraktijk op 4 per 1000 patiënten. Op grond van de registratie in de huisartsenpraktijken wordt de incidentie van osteoporose in de Nederlandse huisartsenpraktijk geschat op 1 per 1000 patiënten per jaar. Hierbij is vermoedelijk sprake van onderrapportage. De incidentie en prevalentie van fracturen en osteoporose zijn hoger bij vrouwen dan bij mannen en nemen boven de 65 jaar sterk toe.⁶

Etiologie

Progressieve afname van de botkwaliteit en een toename van het valrisico (multifactorieel bepaald) dragen bij aan de exponentiële toename van het fractuurrisico met de leeftijd.

Een vermindering van de *botkwaliteit* is het gevolg van een verstoorde balans tussen botafbraak en botaanmaak:

- onvoldoende opbouw tijdens de groei;
- excessieve botafbraak;
- onvoldoende toename van de botaanmaak in relatie tot toegenomen botafbraak.

Het optreden van *fracturen* is eveneens multifactorieel bepaald. Naast de kwaliteit en de sterkte van het skelet speelt het wel of niet optreden van een trauma en het soort trauma een rol. De meeste fracturen treden op bij patiënten die geen osteoporose hebben.

Risicofactoren en prognose

Fractuurrisico na een wervelfractuur of recente niet-wervelfractuur

Patiënten ouder dan 50 jaar met een wervelfractuur hebben een 5 maal verhoogd risico op een volgende wervelfractuur en een ongeveer 2 maal verhoogd risico op

een andere fractuur vergeleken met personen zonder wervelfractuur. Patiënten ouder dan 50 jaar met een niet-wervelfractuur hebben een ongeveer 2 maal verhoogd risico op een volgende fractuur vergeleken met personen zonder eerdere fractuur.⁷ Deze risico's houden echter geen rekening met de verandering van het risico in relatie tot de verlopen tijd na de fractuur. Voor alle fracturen geldt dat het verhoogde risico op een volgende fractuur in de eerste jaren na de initiële fractuur 5 tot 20 maal hoger en na 10 tot 15 jaar nog altijd 2 maal hoger is. Circa de helft van de volgende fracturen treedt op binnen 2 tot 3 jaar na de eerste fractuur en bij vrouwen zelfs 20% binnen 1 jaar.⁸ Vooral na een heupfractuur of meerdere wervelfracturen is de kwaliteit van leven duidelijk verminderd. Tevens is de kans op overlijden verhoogd.⁹

Abstract

Elders PJM, Dinant GJ, Van Geel T, Maartens LWF, Merlijn T, Geijer RMM, Geraets JJXR. Dutch College of General Practitioners Guideline on Fracture Prevention (second revision). Huisarts Wet 2012;55(10):452-8

The Dutch College of General Practitioners' Guideline on Fracture Prevention replaces the College's Guideline on Osteoporosis (Huisarts Wet 2005;48:559-70). It provides guidelines on the primary care management of patients older than 50 years of age with a fracture or with questions about osteoporosis or fracture risk, in order to prevent new fractures.

A proactive approach is advised in patients with a vertebral fracture or a recent (less than 2 years ago) non-vertebral fracture and a reactive approach in patients without such a fracture. A vertebral fracture and a recent non-vertebral fracture are the most important risk factors for a new fracture. Age ≥ 60 years, underweight, a raised risk for falls, and a parent with a hip fracture are the most important risk factors for a first fracture.

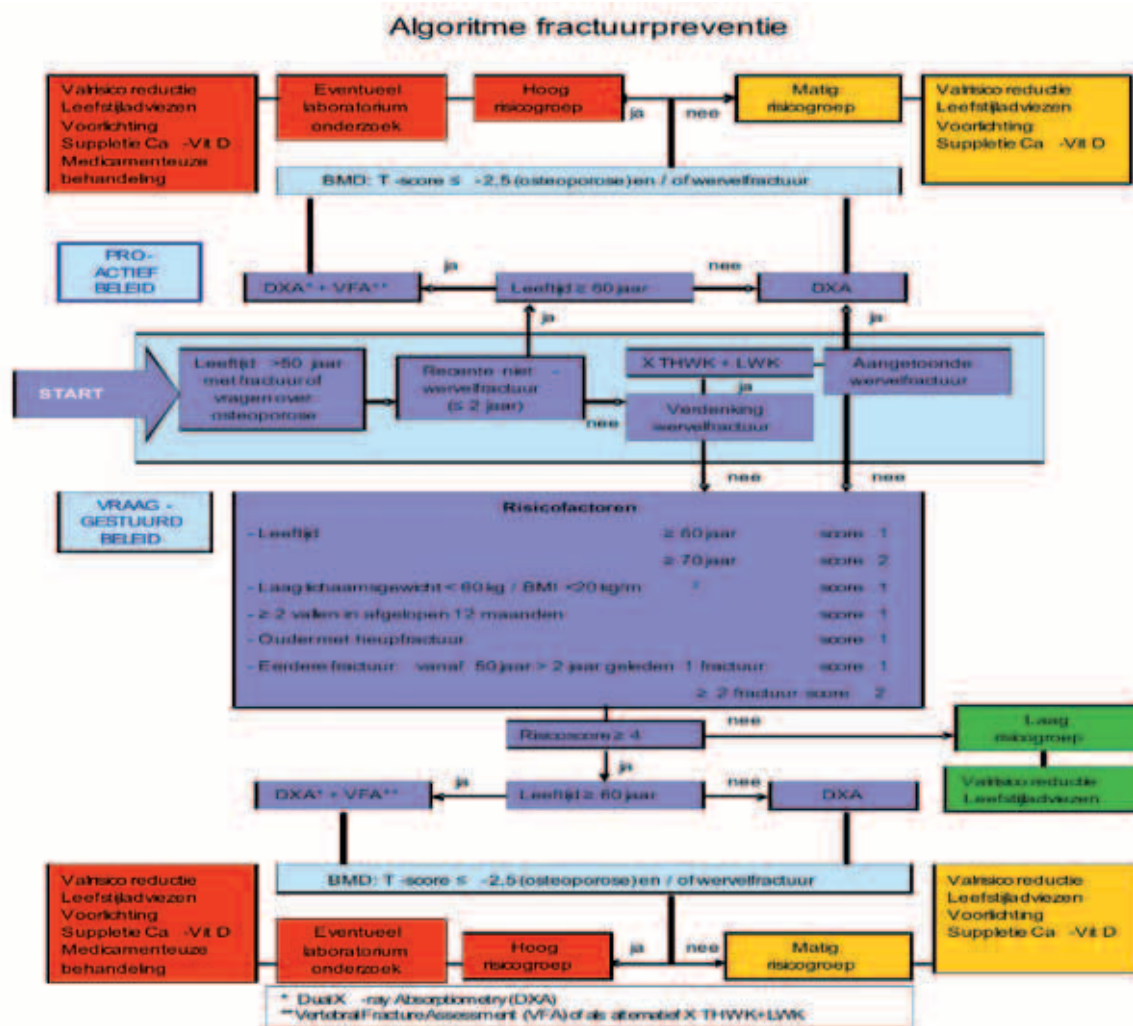
In patients older than 50 years of age with a history of vertebral fracture or a recent non-vertebral fracture should be established whether the fracture risk has been evaluated in secondary care. If not, the risk for falls should be assessed as well as the risk of a new fracture: by dual X-ray absorptiometry (DXA) in order to measure bone mineral density in patients older than 50 years of age, and by additional vertebral fracture assessment (VFA) or thoracic or lumbar X-ray to detect vertebral fractures in patients aged 60 years and older.

A reactive approach is advised in response to patient's questions about osteoporosis or if the GP considers this necessary in patients older than 50 years of age without a vertebral fracture or recent non-vertebral fracture. Individual fracture risk should be assessed on the basis of the most important risk factors. Imaging diagnostics and specific measures are not recommended if the fracture risk is low. If the risk is higher, imaging diagnostics should be ordered, as recommended for patients with a fracture.

Patients with a moderate to high risk of a new fracture should be given advice in order to lower the risk for falls and should be prescribed vitamin D and, if necessary calcium. If the fracture risk is high, for example in case of a vertebral fracture or a low bone mineral density (osteoporosis), bisphosphonates should be considered in addition to vitamin D and calcium. Generally, treatment with bisphosphonates should last for 5 years and can, in specific cases, be extended to 10 years in case of a high fracture risk after completion of 5 years of treatment.

Treatment with a bisphosphonate without prior risk assessment is indicated for postmenopausal women and men aged 70 years and older on long term (> 3 months) treatment with glucocorticoids ($\geq 7,5$ mg/day) and for patients of any age on long term treatment with higher doses (≥ 15 mg/day), for example, in patients with severe COPD or polymyalgia rheumatica.

Figuur Algoritme



Fractuurrisico zonder een wervelfractuur of recente niet-wervelfractuur

Leeftijd en BMD zijn onafhankelijke risicofactoren voor een fractuur bij patiënten zonder een eerdere fractuur.¹⁰ Leeftijd geeft een verdubbeling van het fractuurrisico per decade vanaf het 50^e levensjaar. Daling van de BMD van de lumbale wervelkolom en de heup met 1 standaarddeviatie (SD) verdubbelt het fractuurrisico. Patiënten ouder dan 60 jaar en een lage BMD hebben relatief het hoogste risico op een fractuur. Overige (niet-onafhankelijke) risicofactoren die het fractuurrisico ten minste verdubbelen zijn een laag lichaamsgewicht (BMI < 20 kg/m² of gewicht < 60 kg), één of meer niet-recente fracturen vanaf het

50^e levensjaar (langer dan 2 jaar geleden) en een ouder met een heupfractuur. Onafhankelijke risicofactoren die het risico op een fractuur minder verhogen zijn roken en overmatig alcoholgebruik.

Fractuurrisico in relatie tot vallen

Valgerelateerde risicofactoren dragen significant en onafhankelijk van de bovengenoemde risicofactoren bij aan het ontstaan van een volgende fractuur.¹¹ Valgerelateerde risicofactoren zijn frequent vallen (2 of meer keer in de afgelopen 12 maanden), ADL-problemen, gewrichtsklachten (artrose), gebruik van psychofarmaca, polyfarmacie (het gebruik van 5 of meer verschillende medicijnen), verminderde visus, urine-incontinentie,

ziekte van Parkinson, CVA, cognitieve problemen en vitamine-D-deficiëntie.

RICHTLIJNEN DIAGNOSTIEK

De diagnostiek en het beleid ter preventie van fracturen bij patiënten ouder dan 50 jaar bestaan uit de volgende stappen.

Identificatie van patiënten ouder dan 50 jaar met een verhoogd fractuurrisico (stap 1)

Patiënten met een wervelfractuur of recente niet-wervelfractuur

- Ga na of evaluatie van het fractuurrisico heeft plaatsgevonden bij patiënten die het spreekuur bezoeken na een recente fractuur, of terugverwezen worden uit de tweede lijn of bij wie in een

ontslagbrief uit het ziekenhuis of in een röntgenverslag melding gemaakt wordt van een recente niet-wervelfractuur of een wervelinzakking.

- Als dit niet het geval is, voer de evaluatie van het fractuurrisico alsnog uit.

Patiënten zonder een wervelfractuur en geen recente niet-wervelfractuur

Patiënten zonder wervelfractuur en geen recente niet-wervelfractuur kunnen het spreekuur bezoeken met een vraag over osteoporose of over het risico op een fractuur. Ook kan de behandelend arts zelf risico-inventarisatie nodig vinden. Bij deze patiënten kan een afweging worden gemaakt volgens het algoritme [figuur]. Actief beleid om deze patiënten op te sporen wordt afgeraden.

Anamnese en lichamelijk onderzoek (stap 2)

Het doel van de anamnese en het lichamelijk onderzoek is de aanwezigheid van risicofactoren te inventariseren.

Anamnese

Besteed aandacht aan:

- fracturen en wanneer deze hebben plaatsgevonden;
- aanwijzingen voor één of meerdere wervelfracturen zoals:
 - rugpijn (episoden): ontstaanswijze, duur ernst en beloop, lokalisatie en uitstraling, invloed van houding en beweging, beperking in het dagelijks functioneren;
 - opvallende lengtevermindering,¹² (recente) postuurverandering;
- heupfracturen bij ouders;
- aanwijzingen voor een verhoogd valrisico zoals 2 of meer valincidenten in het afgelopen jaar, beperking van de mobiliteit, angst om te vallen, valrisicoverhogende medicatie, polyfarmacie, verminderde visus, urine-incontinentie of cognitieve problemen;¹³
- het aantal zuivelconsumpties per dag;
- vitamine-D-gebrek (afhankelijk van leeftijd, woonvorm, blootstelling aan buitenlicht, huidskleur en eventuele lichaamsbedekking);
- roken;
- overmatig alcoholgebruik;
- secundaire osteoporose.⁵

Lichamelijk onderzoek

- Meet gewicht en lengte en bepaal de BMI; vraag naar de maximaal bereikte lengte vroeger.
- Let bij aanwijzingen voor een wervelfractuur op:
 - klop-, druk- en asdrukpijn van de wervelkolom;
 - de vorm van de wervelkolom: versterkte kyfose, cervicale en lumbale lordose;
 - het uitpuilen van de voorste buikwand en geringe afstand tussen ribbenboog en bekkenkam.
- Beoordeel bij patiënten met een verhoogd valrisico (2 of meer valincidenten in het voorafgaande jaar) de mobiliteit en het evenwicht bij opstaan en lopen in de spreekkamer.

Tussenevaluatie

Bepaal het risico op een fractuur aan de hand van de risicoscore [tabel 1].

Stel vast of er aanwijzingen zijn voor een verhoogd fractuurrisico op grond van:

- een vermoeden van een wervelfractuur (opvallende lengtevermindering, gelokaliseerde rugpijn, postuurveranderingen);
- een recente fractuur, dat wil zeggen een fractuur die korter dan 2 jaar geleden heeft plaatsgevonden;
- een risicoscore van 4 punten of meer volgens de risicotabel [tabel 1].

Bij patiënten zonder verhoogd fractuurrisico vindt geen verder onderzoek plaats, omdat nader onderzoek niet zin-

Tabel 1 Risicoscore fracturen

Kenmerk		Score
leeftijd	≥ 60 jaar	1
	≥ 70 jaar	2
laag lichaamsgewicht < 60 kg/BMI < 20 kg/m ²		1
≥ 2 vallen in de afgelopen 12 maanden		1
ouder met heupfractuur		1
eerdere fracturen vanaf 50 jaar > 2 jaar geleden	1 fractuur	1
	≥ 2 fracturen	2
Totaal*		

* Lage risicoscore: < 4; hoge risicoscore: ≥ 4

vol is. Zo nodig wordt aandacht besteed aan leefstijl en valrisico; zie richtlijnen beleid.

Aanvullend onderzoek (stap 3)

- Bij vermoeden van een wervelfractuur wordt een röntgenopname van de thoracale en lumbale wervelkolom (X-ThWK en X-LWK) gemaakt.
- Bij patiënten ouder dan 50 jaar met een wervelfractuur, recente niet-wervelfractuur of een risicoscore van ≥ 4 wordt een DXA uitgevoerd om de BMD te bepalen.¹⁴
- Bij patiënten van 60 jaar en ouder wordt tevens VFA gedaan (met als alternatief een X-ThWK en X-LWK)¹⁵ om wervelinzakkingen op te sporen. Als er op dat moment al een X-ThWK en X-LWK gemaakt is, is een aanvullende VFA niet zinvol meer.

Screening of voorselectie voor screening met behulp van ultrageluidmetingen wordt afgeraden.¹⁶

- Overweeg bij een verhoogd fractuurrisico aanvullend onderzoek:
 - BSE, alkalisch fosfatase en beeldvormende diagnostiek bij rugklachten en een vermoeden van een maligniteit of een ontsteking;
 - TSH en zo nodig FT4 bij vermoeden van hyperthyroïdie;
 - creatinine, calcium, albumine en fosfaat of parathormoon bij vermoeden van primaire of secundaire hyperparathyroïdie;
 - vitamine D bij vermoeden van deficiëntie daarvan;¹⁷
- Bepaal creatinine en GFR vóór de start van een medicamenteuze behandeling bij vermoeden van een nierfunctiestoornis.

Evaluatie (stap 4)

Stel de diagnose *osteoporose* bij botdichtheidsmeting met een T-score ≤ -2,5.¹⁸

Maak onderscheid tussen patiënten met:

- een laag fractuurrisico bij een lage risicoscore (< 4);
- een matig fractuurrisico bij:
 - een recente niet-wervelfractuur zonder osteoporose; of

- een hoge risicoscore (≥ 4) zonder osteoporose;
- een *hoog fractuurrisico* bij:
 - één of meerdere wervelfracturen; of
 - een recente niet-wervelfractuur in combinatie met osteoporose; of
 - een hoge risicoscore (≥ 4) in combinatie met osteoporose.

Ga na of er sprake is van een *verhoogd valrisico*. Dit is aanwezig bij 2 of meer valincidenten in de voorafgaande 12 maanden.

RICHTLIJNEN BELEID

Voorlichting en behandeling (stap 5)

Het beleid is afhankelijk van het valrisico en van de hoogte van het fractuurrisico:

- verhoogd valrisico: voorlichting en maatregelen ter reductie van het valrisico;
- laag fractuurrisico: leefstijladviezen;
- matig fractuurrisico: leefstijladviezen, voorlichting over het verhoogde risico en suppletie van vitamine D en zo nodig calcium;
- hoog fractuurrisico: leefstijladviezen, voorlichting over het verhoogde risico, suppletie van vitamine D en zo nodig calcium en eventueel bisfosfonaten.

In aansluiting op de gegeven mondelinge voorlichting, kan de huisarts de patiënt verwijzen naar de informatie over fractuurpreventie op de website www.thuisarts.nl of de betreffende NHG-Patiëntenbrief meegeven (via het HIS of de NHG-ConsultWijzer). Deze patiënteninformatie is gebaseerd op de NHG-Standaard.

Voorlichting en maatregelen ter reductie van valrisico

- Bespreek het valrisico en specificeer bij patiënten met een verhoogd valrisico de risicofactoren voor vallen (zoals problemen met mobiliteit, verminderde visus, medicijngebruik of vitamine-D-gebrek).
- Neem bij patiënten met een verhoogd valrisico maatregelen op maat zoals balans- en krachttraining, medicatieaanpassingen en adviseer zo nodig vitamine-D-suppletie.¹⁹

Leefstijladviezen ter preventie van een (volgende) fractuur

Bij alle patiënten worden de volgende leefstijladviezen gegeven:

- stimuleer bij het individu passende activiteiten en lichaamsbeweging;
- adviseer consumptie van ten minste 1000 tot 1200 mg calcium per dag, overeenkomend met circa 4 zuivelconsumpties (glazen melk of melkproducten of plakken kaas van 20 g);
- ontraad zelfmedicatie van vrij verkrijgbaar calcium *zonder* vitamine D (zie verder);
- stimuleer regelmatig naar buiten te gaan en gedeelten van de huid bloot te stellen aan buitenlicht en adviseer vitamine-D-suppletie bij bepaalde bevolkingsgroepen (zie verder);
- adviseer stoppen met roken en ontraad overmatig alcoholgebruik.

Volg voor algemene adviezen ten aanzien van vitamine-D-suppletie bij bevolkingsgroepen die geen verhoogd fractuurrisico de adviezen van de Gezondheidsraad.²⁰

Voorlichting over medicamenteuze behandeling

Bepaalde bevolkingsgroepen komen in aanmerking voor vitamine-D-suppletie zonder dat hiervoor vooraf de vitamine-D-spiegel hoeft te worden bepaald.²⁰ Ook bij patiënten met vitamine-D-deficiëntie bestaat een indicatie voor vitamine-D-suppletie.

Patiënten met een hoog fractuurrisico komen in aanmerking voor medicamenteuze behandeling met calcium en vitamine D in combinatie met bisfosfonaten ter preventie van fracturen. Bespreek de onderstaande voor- en nadelen van suppletie van calcium en vitamine D²¹ en behandeling met bisfosfonaten.²²

Bij patiënten met osteoporose of met één of meerdere wervelfracturen geeft suppletie van calcium en vitamine D een vermindering van het relatief risico op niet-wervelfracturen (10%) en heupfracturen (25%). Calcium en vitamine D gecombineerd met bisfosfonaten zorgt voor een grotere reductie van het risico

op wervelfracturen (40%), niet-wervelfracturen (20%) en heupfracturen (25 tot 50%). De effecten van vitamine-D- en calciumsuppletie op het voorkomen van fracturen zijn beperkt (zie boven) maar worden in de aanbevolen doseringen zonder bijwerkingen verkregen. Bisfosfonaten kunnen beschadiging van de slokdarm veroorzaken die ten dele door juiste inname te voorkomen is. Een zeer zeldzame (< 0,01%) ernstige bijwerking van bisfosfonaten is osteonecrose van de kaak. Tevens is er een sterk vermoeden dat slokdarmcarcinoom en atypische femurschichtfracturen zeer zeldzame bijwerkingen zijn van langdurig bisfosfonaatgebruik.

Gezien de lange behandelduur en het belang van therapietrouw voor de effectiviteit van de behandeling is het sterk aan te bevelen om samen met de patiënt een schatting te maken van het fractuurrisico en een afweging te maken om al dan niet te starten met een medicamenteuze behandeling met bisfosfonaten.

Medicamenteuze behandeling

Calcium- en vitamine-D-suppletie

Patiënten met een hoog fractuurrisico komen in aanmerking voor vitamine-D-suppletie. Gezien de hoge incidentie van vitamine-D-gebrek hoeft de vitamine-D-spiegel niet vooraf te worden bepaald. Bij een bekende vitamine-D-spiegel > 50 nanomol/l kan vitamine-D-suppletie achterwege worden gelaten. Calciumsuppletie is eveneens geïndiceerd tenzij de calciuminname van de patiënt gemiddeld ruim boven 1200 mg per dag (4 zuivelconsumpties) is. De suppletie met vitamine D eventueel gecombineerd met calcium wordt in principe levenslang voortgezet.

Het advies met betrekking tot calciumsuppletie is afhankelijk van de voedingsgewoonten:

- Indien geen zuivelproducten worden ingenomen is 1000 mg extra calcium aangewezen met de voeding (4 porties zuivel/kaas/dag) of als tablet van 1000 mg/dag.

- Bij een gemiddeld gebruik van 1 tot 3 porties zuivelproducten per dag is 500 mg extra calcium per dag met de voeding of in tabletvorm aangewezen.
- Bij een inname van 4 porties zuivelproducten is geen extra calcium nodig.

Adviseer patiënten met een matig en hoog fractuurrisico 800 IE (20 microg) vitamine D per dag. Bij suppletie van alleen vitamine D zijn er verschillende mogelijkheden. Vitamine D₃ in tabletten van 200 en 400 IE is zonder recept verkrijgbaar. Op recept is vitamine D₃ ook leverbaar in capsules van 2800 IE en 5600 IE voor gebruik 1 maal per week. Tevens is colecalciferoldrank verkrijgbaar met 50.000 IE per ml. Hierbij bevat 1 druppel 2500 IE en wordt de weekdosering bij osteoporose gedekt met 2 druppels (5000 IE) per week. Een gift van 100.000 IE (colecalciferoldrank 50.000 IE/ml = 2 ml) eenmalig per 3 tot 4 maanden geeft een stabiele vitamine-D-spiegel en reduceert het fractuurrisico.

Voor suppletie van vitamine plus calcium bestaan diverse combinatiepreparaten (calciumcitraatbruisgranulaat- en calciumcarbonaatkautabletten) waarin een calciumdosering van 500 mg gecombineerd wordt met respectievelijk vitamine D₃ 880 en 800 IE.²³

Bisfosfonaten

Eerstekeusmiddelen bij patiënten met een hoog fractuurrisico zijn alendroninezuur en risedroninezuur.²⁴

- Geef alendroninezuur (tabletten bij voorkeur wekelijks 70 mg of dagelijks 10 mg) of risedroninezuur (tabletten bij voorkeur wekelijks 35 mg of dagelijks 5 mg). Bij een creatinineklaring < 30 ml/min zijn deze middelen gecontra-indiceerd.
- Geef om beschadiging van de slokdarm te voorkomen de volgende instructies mee: 's ochtends nuchter innemen met een groot glas leidingwater; lichaam rechtop en 30 minuten rechtop en nuchter blijven.

Overige middelen

Er zijn 2 andere geneesmiddelen (zolen-droninezuur en denosumab) beschikbaar

waarvan is aangetoond deze het risico van fracturen verminderen.²⁵ Gezien de hieronder beschreven afweging van voor- en nadelen en de hogere kosten (anno 2012 respectievelijk 30 en 60 maal duurder dan de bovengenoemde orale bisfosfonaten) zijn dit tweedekusmiddelen en wordt geadviseerd om terughoudend te zijn met het voorschrijven ervan.

Zolendroninezuur kan bij problemen met de orale toediening van bisfosfonaten of bij problemen met de therapietrouw éénmaal per jaar intraveneus worden toegediend. Nadelen zijn de intraveneuze toediening, het relatief frequent voorkomen van griepachtige klachten na de toediening en het risico van verslechtering van de nierfunctie.

Denosumab is een monoklonaal antilichaam dat halfjaarlijks subcutaan wordt toegediend. Voordelen zijn het gebruiksgemak en de mogelijkheid van toediening ook bij een slechte nierfunctie. Dit middel is nog maar kort beschikbaar en er zijn geen gegevens over bijwer-

kingen bij grote aantallen patiënten of op de lange termijn. Denosumab heeft osteonecrose van de kaak als zeldzame bijwerking, net als bisfosfonaten. Deze bijwerking treedt vaker op na intraveneus gebruik dan na oraal gebruik.

Van alle andere middelen die beschikbaar zijn is er geen volledig bewijs dat zij heupfracturen kunnen voorkomen. Het gebruik van deze middelen wordt daarom niet aanbevolen.

Verwijzing (stap 6)

Verwijs naar of overleg met de tweede lijn:

- bij patiënten met secundaire osteoporose als onduidelijk is of fractuurpreventie moet plaatsvinden of heeft plaatsgevonden;
- voor behandeling met overige tweedekusosteoporosemiddelen;
- patiënten die onbegrepen vaak vallen of bij wie de interventie van de huisarts niet in een vermindering van het aantal vallen resulteert;

Totstandkoming

In september 2010 startte een werkgroep met de NHG-Standaard Osteoporose en Fractuurpreventie. De werkgroep bestond uit de volgende leden: dr. P.J.M. Elders, huisarts-onderzoeker te Amsterdam, verbonden aan het EMGO Instituut van de Vrije Universiteit te Amsterdam; prof.dr. G.J. Dinant, hoogleraar huisartsgeneeskunde, Universiteit Maastricht; dr. T.A.C.M. van Geel, universitair docent, huisartsgeneeskunde, Universiteit Maastricht; dr. L.W.F. Maartens, huisarts te Eindhoven en als kaderarts osteoporose verbonden aan Diagnostiek voor U in Eindhoven en Den Bosch en T. Merlijn, huisarts te Purmerend. Er werd geen belangverstengeling gemeld.

In januari 2012 werd de conceptstandaard besproken in een focusgroep die bijgewoond werd door 11 huisartsen en huisartsen-op-leiders. Tevens werd de ontwerpstandaard in januari 2012 voor commentaar verstuurd naar 50 aselect gekozen huisartsen uit het NHG-ledenbestand. Er werden 15 commentaarformulieren retour ontvangen.

Als referenten bij de standaard traden op: F.S.R. Balak, huisarts te Den Haag; prof.dr. J.P.W. van den Bergh, internist-endocrinoloog Medisch Centrum VieCuri te Venlo; prof.dr. J.R.B.J. Brouwers, hoofdredacteur Farmacotherapeutisch Kompas bij CVZ te Diemen; prof.dr. P.P.M.M. Geusens, reumatoloog Academisch ziekenhuis te Maastricht; P.A. van Hasselt, huisarts te Gronin-

gen; prof.dr. A.L.M. Lagro-Janssen, huisarts en werkzaam bij het Institute for Gender Studies te Nijmegen; dr. E. van Leeuwen, huisarts namens de Domus Medica te België; prof.dr. W.F. Lems, reumatoloog VUmc te Amsterdam; prof.dr. P.T.A.M. Lips, internist-endocrinoloog VUmc te Amsterdam; dr. H.J.J. Verhaar, internist-geriater UMC te Utrecht; R. Vrijaldenhoven-Haitsma, huisarts namens de LHV-werkgroep Problematiek van achterstandswijken; dr. B.J.F. van den Bemt, M. Groen, P.N.J. Langendijk, K. de Leest, dr. T. Schalekamp, R. Tahmassian, allen apotheker namens het KNMP Geneesmiddel Informatiecentrum. S.M. van Vliet en A. Brand hebben namens de NHG-Adviesraad Standaarden tijdens de commentaar-ronde beoordeeld of de ontwerpstandaard antwoord geeft op de vragen uit het basisplan. Vermelding als referent betekent overigens niet dat iedere referent de standaard inhoudelijk op elk detail onderschrijft.

In mei 2012 werd de standaard becommentarieerd en geautoriseerd door de NHG-Autorisatiecommissie.

De begeleiding van de werkgroep en de eindredactie berustte bij dr. J.J.X.R. Geraets, epidemioloog/gezondheidswetenschapper/fysiotherapeut, wetenschappelijk medewerker. Dr. R.M.M. Geijer, huisarts en M.M. Verduijn, apotheker, waren betrokken als senior wetenschappelijk medewerker, beide van de afdeling Richtlijnontwikkeling en Wetenschap van het NHG.

- bij 1 of meer spontane fracturen bij personen jonger dan 50 jaar;²
- bij 2 of meer nieuwe fracturen ondanks behandeling met bisfosfonaten langer dan 1 jaar (ondanks goede therapietrouw).

Verwijs zo nodig voor balans- en krachttraining naar de fysiotherapeut.

Controle

- Spreek met patiënten die bisfosfonaten gebruiken een controle af (bijvoorbeeld 4 weken, 3 en 6 maanden na de start en vervolgens jaarlijks).²⁶
- Blijf nagaan of het middel juist wordt ingenomen en of er bijwerkingen zijn. Neem bij bijwerkingen de inname-instructies nogmaals door. Vervang bij gastro-intestinale intolerantie alendroninezuur door risedroninezuur of andersom.
- Bespreek bij therapie-ontrouw de reden(en) daarvan.
- Meet jaarlijks de lichaamslengte en noteer deze in het dossier.

- Maak een röntgenfoto van de wervelkolom bij een vermoedelijke nieuwe wervelinzakking zoals bij een lengtevermindering van meer dan 5 cm.
- Indien de patiënt wenst te stoppen met de medicamenteuze behandeling.
- Overweeg samen met de patiënt of andere medicatie of toedieningsvorm opties zijn om de therapietrouw te verhogen.

Beleid na 5 jaar behandeling met bisfosfonaten

Na een behandeling van 5 jaar wordt de behandeling in principe gestaakt.²⁷ Drie jaar na het staken van de medicatie of eerder als er in de periode na het staken een nieuwe fractuur ontstaat, wordt het stappenplan opnieuw doorlopen. Eerder geconstateerde wervelfracturen voorafgaande aan de behandeling tellen uitsluitend mee als een oude fractuur in de risicoscore.

Bij patiënten die na 5 jaar behandelen nog steeds een hoge dosis glucocorticosteroid gebruiken (postmenopauzale

vrouwen en mannen vanaf 70 jaar die langer dan 3 maanden een dosis glucocorticosteroiden van $\geq 7,5$ mg/dag gebruiken of andere leeftijdsgroepen die langer dan 3 maanden een dosis van ≥ 15 mg/dag gebruiken) wordt de behandeling met bisfosfonaten (en vitamine D en eventueel calcium) voortgezet voor een periode van maximaal 10 jaar.

Bij patiënten met een persisterend hoog fractuurrisico kan de behandeling tot een periode van maximaal 10 jaar worden voortgezet. Weeg hierbij de mogelijke afname van het fractuurrisico af tegen het met de behandelduur toenemende risico op zeldzame bijwerkingen zoals osteonecrose, slokdarmcarcinoom en atypische femurschachtfracturen.

© 2012 Nederlandse Huisartsen Genootschap

NOTEN

1 Uitgangspunten

De NHG-Standaard Fractuurpreventie vervangt de NHG-Standaard Osteoporose 2005. In deze Standaard staat het vaststellen van het individueel fractuurrisico centraal. Bij patiënten met een verhoogd fractuurrisico op basis van factuurgeschiedenis (met een recente niet-wervelfractuur of met één of meerdere wervelfracturen) of van een combinatie van klinische risicofactoren wordt een botdichtheidsmeting verricht om vast te stellen of er in deze groep een behandelingseffect van botsparende medicatie te verwachten is. Het actief opsporen van patiënten met osteoporose in de algemene populatie wordt afgeraden. De inhoud van deze standaard sluit aan bij de derde herziening van de CBO-richtlijn osteoporose en fractuurpreventie 2011 [CBO 2011]. Deze multidisciplinaire richtlijn is samengesteld door diverse disciplines, met inbegrip van huisartsen.

2 Ingangscriteria en plaatsbepaling van vroege menopauze

Leeftijd > 50 jaar. Deze standaard gaat over personen ouder dan 50 jaar met een fractuur (een wervelfractuur of recente niet-wervelfractuur) of met vragen over de kans op osteoporose of een fractuur. Voor het bepalen van het fractuurrisico is een niet-wervelfractuur die niet langer dan 2 jaar geleden is ontstaan van belang. Een wervelfractuur die vermoedelijk op een leeftijd ouder dan 50 jaar ontstaan is, is ook van belang voor het bepalen van het fractuurrisico als deze al langer geleden ontstaan is. Omdat geringe wervelinzakkingen in de bevolking veel voorkomen geldt als definitie voor een wervelfractuur een minimale hoogteafname van 25%. In verband met de klinische besluitvorming is (ook) voor de huisarts van belang dat in VFA en röntgenverslagen de hoogteafname van de wervel in percentage gerapporteerd wordt.

Leeftijd ≤ 50 jaar. Bij een of meerdere spontane fracturen bij personen van 50 jaar en jonger adviseert de werkgroep op basis van consensus om te verwijzen. Bij vrouwen van 50 jaar en jonger met een langdurige periode van (secundaire) amenorroe of een climacterium praecox is het botverlies versterkt [Christiansen 1981, Aitken 1976, Reifensstein 1947]. In een longitudinaal onderzoek in Rotterdam (n = 3001) was het risico op nieuwe röntgenologisch aangetoonde wervelfracturen bij vrouwen jonger dan 46 jaar met een natuurlijk menopauze verhoogd in vergelijking met vrouwen ouder dan 50 jaar met een natuurlijke menopauze (RR 2,1 na correctie voor de botdichtheid; 95%-BI 1,2 tot 3,7) [Van der Klift 2004]. Uit een meta-analyse van Torgerson (13 onderzoeken; n = 6723) blijkt dat oestrogeensubstitutie een beschermend effect heeft voor wervelfracturen en niet-wervelfracturen bij vrouwen jonger dan 60 jaar (RR 0,73; 95%-BI 0,56 tot 0,94) [Torgerson 2001]. Ook in het Womens Health Initiative onderzoek werd een fractuurreductie gezien bij substitutie van oestrogenen gecombineerd met progestativa (alle fracturen samen RR 0,76; 95%-BI 0,69 tot 0,83) [Cauley 2003]. Een vermindering van het aantal heupfracturen bij gecombineerde substitutie was alleen aantoonbaar bij vrouwen van 70 jaar en ouder (RR 0,71; 95%-BI 0,64 tot 0,80). De gunstige effecten op fractuurpreventie in dit onderzoek bleken niet op te wegen tegen het verhoogde risico op mammacarcinoom, hart- en vaatziekten en trombo-embolische complicaties. Ook bij substitutie van alleen oestrogenen bij vrouwen die een hysterectomie hadden ondergaan werd een fractuurreductie gezien. Een vermindering van heupfracturen door alleen oestrogeen werd gezien bij vrouwen die meer dan 20 jaar postmenopauzaal waren. Als er gestopt wordt met het oestrogeengebruik, wordt er versneld botverlies gezien zoals bij de menopauze [Tremolieres 2001, Finkelstein 2008, Greenspan 2002]. Botverlies bij een vroege menopauze of bij secundaire amenorroe is vergelijkbaar met het postmenopauzale botverlies. Omdat vrouwen in dat geval gedurende een langere levensperiode een vermin-

derde botmineraaldichtheid hebben, zou het zinvol kunnen zijn om de risicofactoren voor osteoporose af te wegen tegen die van oestrogeensubstitutie (trombose, hart- en vaatziekten, mammacarcinoom).

Conclusie: de ingangscriteria voor deze standaard zijn personen ouder dan 50 jaar met een fractuur of met vragen over osteoporose. De werkgroep adviseert mensen van 50 jaar en jonger met één of meer spontane fracturen te verwijzen, als er sprake is van osteoporose. Verder adviseert de werkgroep om bij jonge vrouwen (< 46 jaar) met langdurige (secundaire) amenorroe of climacterium praecox het fractuurrisico (recente fracturen, laag lichaamsgewicht, immobiliteit, familieanamnese) af te wegen tegen het risico van tijdelijke oestrogeensubstitutie (hart- en vaatziekte, trombose en mammacarcinoom).

3 Screening

Uit de CBO-richtlijn blijkt dat de effectiviteit van medicamenteuze behandeling ter preventie van fracturen in de algemene populatie niet is aangetoond en dat de beschikbare diagnostiek voor screenen op osteoporose vooraansnog te onbetrouwbaar is [CBO 2011]. Daarom wordt screenen op osteoporose ontraden. Op grond hiervan adviseert de werkgroep alleen actieve preventie toe te passen bij patiënten met een sterk verhoogd fractuurrisico. De risico-inventarisatie is een taak van de huisarts, tenzij de patiënt reeds onder behandeling is in het ziekenhuis voor een fractuur of voor een aandoening die hem at risk maakt voor een fractuur.

4 Secundaire osteoporose: glucocorticosteroiden

Het is aangetoond dat het gebruik van glucocorticosteroiden (7,5 mg/dag (prednisonequivalent) of meer gedurende 3 maanden of meer) het risico op fracturen gedurende de hele duur van de behandeling verhoogt en dat dit effect dosisafhankelijk is (RR 2,3; 95%-BI 1,7 tot 3,2) [Van Staa 2002, Van Staa 2003b, Van Staa 2003c, Van Staa 2005, Kanis 2004b]. Behoudens bij de behandeling van polymyalgia rheumatica komt dit de in de eerste lijn echter amper voor en ligt de verantwoordelijkheid voor de fractuurpreventie bij de behandelend specialist, tenzij anders is afgesproken. De CBO-richtlijn beveelt innamen van voldoende calcium (1000 tot 1500 mg per dag) en vitamine D, voldoende lichaamsbeweging en maatregelen ter preventie van vallen aan bij patiënten ouder dan 70 jaar die prednison gebruiken (7,5 mg per dag of meer) [CBO 2011]. Glucocorticosteroiden dienen in een zo laag mogelijke dosis en zo kort mogelijk voorgeschreven te worden. Indien de verwachting bestaat dat glucocorticosteroiden langer dan 3 maanden zullen worden gebruikt, dient osteoporoseprofylaxe te worden overwogen (en, indien nodig, zo snel mogelijk te worden gestart). Bij postmenopauzale vrouwen en mannen vanaf 70 jaar bestaat een directe indicatie voor behandeling met bisfosfonaten. Bij de andere leeftijdsgroepen dient tijdens het glucocorticosteroidgebruik de botdichtheidsmeting jaarlijks te worden herhaald en vindt de behandeling plaats bij een T-score < -2,5. Bij een verwacht langdurig gebruik (3 maanden of meer) van ≥ 15 mg prednisonequivalent worden alle volwassenen direct met bisfosfonaten behandeld.

5 Secundaire osteoporose: andere oorzaken

Het begrip secundaire osteoporose verwijst naar de aanwezigheid van aandoeningen en behandelingen van aandoeningen die osteoporose kunnen veroorzaken. De meeste van deze aandoeningen worden in de tweede lijn behandeld. De behandelend medisch specialist dient ook voor de osteoporosepreventie zorg te dragen, tenzij er andere afspraken gemaakt zijn. Omdat er bij deze aandoeningen vaak sprake is van comorbiditeit waarbij fractuur risicofactoren een rol spelen, is het moeilijk om bij deze patiënten een goede fractuurrisicoschatting te maken. Het is niet altijd duidelijk in welke mate aandoe-

Tabel 2 Aandoeningen of behandelingen die een verhoogd fractuurrisico kunnen veroorzaken (zogenaamd secundaire osteoporose)

Bilaterale orchidectomie
Premenopauzale ovariëctomie
Antihormonale therapie zoals aromataseremmers en androgeenderivatetherapie
Anorexia nervosa; chronische ondervoeding of malabsorptie, coeliakie
Inflammatoire darmziekten: ziekte van Crohn en colitis ulcerosa
Orgaantransplantatie
Type I diabetes mellitus
Onbehandelde hyperthyreoïdie of overgestimuleerde schildklierandoeningen, onbehandelde hyperparathyreoïdie, hypopituitarisme
Ernstig COPD (GOLD stadium III en IV)
Reumatoïde artritis, spondylarthropathie (M. Bechterew), SLE en sarcoïdose
Gebruik van glucocorticosteroiden (zie noot 4) of anti-epileptica;
Ziekte van Cushing
Vitamine-D-gebrek

ningen en behandelingen onafhankelijk van elkaar en onafhankelijk van andere risicofactoren de kans op fracturen vergroten. Zo zal voor een patiënt die wegens een ernstig COPD langdurig met glucocorticosteroiden wordt behandeld, het risico op een fractuur niet alleen door de medicatie, maar ook door zijn verminderde mobiliteit als gevolg van het hebben van COPD worden bepaald. Aandoeningen en behandelingen daarvan die (gedeeltelijk) in de eerste lijn behandeld worden en waarvan bekend is dat die een sterk verhoogd fractuurrisico geven zijn: type I diabetes mellitus (verhoogd risico heupfractuur), ernstig COPD (verhoogd risico wervelfractuur, polymyalgia rheumatica reumatische aandoeningen, ongecorrigeerde hyperthyreoïdie, inflammatoire darmziekten en coeliakie [Vestergaard 2002, Espallargues 2001, Van Staa 2003a]. Voor een overzicht van overige aandoeningen en behandelingen die de kans op osteoporose en fracturen verhogen wordt verwezen naar [tabel 2].

Conclusie: de preventie van fracturen bij secundaire osteoporose komt, met uitzondering van vitamine-D-gebrek, polymyalgia rheumatica en COPD met frequente exacerbaties, in de huisartsenpraktijk weinig voor en is een taak van de behandelend medisch specialist, tenzij hier andere afspraken over gemaakt zijn. Vitamine-D-gebrek wordt behandeld met vitamine-D-suppletie. Bij verwacht langdurig gebruik van hoge doses glucocorticosteroiden (zie noot 4) of ernstig COPD met frequente exacerbaties kan men overwegen om een aanvullend onderzoek naar osteoporose uit te voeren.

6 Epidemiologie

Wervelfracturen en niet-wervelfracturen. In Nederland treedt naar schatting bij meer dan 80.000 patiënten van 50 jaar en ouder jaarlijks een botbreuk op [CBO 2011]. Bij de meerderheid (> 95%) van de postmenopauzale vrouwen en mannen na de leeftijd van 50 jaar die zich met een fractuur melden op de spoedeisende hulp is er sprake van een niet-wervelfractuur en in 80% is het een gevolg van een val of een kleiner trauma [CBO 2011].

In de Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartsenpraktijk, worden de jaarlijkse prevalentie en incidentie van een heupfractuur en onderarmfractuur in de Nederlandse huisartsenpraktijk geschat [tabel 3] [Van der Linden 2004]. De prevalentie en incidentie van heup- en onderarmfracturen zijn bij vrouwen 2 tot 3 maal hoger dan bij mannen en nemen boven de 65 jaar sterk toe.

De prevalentie van wervelfracturen bij personen met een niet-wervelfractuur is onderzocht in één onderzoek van Howat 2007 et al. Uit dit onderzoek bij 555 vrouwen en 122 mannen met een initiële

Tabel 3 Prevalentie en incidentie van heup- en onderarmfracturen en van osteoporose in de huisartsenpraktijk

	Prevalentie/1000 personen per jaar in de huisartsenpraktijk (95%-BI)	Incidentie/1000 personen per jaar in de huisartsenpraktijk (95%-BI)
Heupfractuur	0,9 (0,8 - 1,0)	0,5 (0,4 - 0,6)
Heupfractuur mannen > 65 jaar	1,5	0,9
Heupfractuur mannen > 75 jaar	5,0	3,6
Heupfractuur vrouwen > 65 jaar	2,3	1,2
Heupfractuur vrouwen > 75 jaar	10,9	6,1
Onderarmfractuur	1,8 (1,5 - 2,1)	1,3 (1,1 - 1,5)
Onderarmfractuur mannen > 65 jaar	0,7	0,4
Onderarmfractuur mannen > 75 jaar	1,2	0,8
Onderarmfractuur vrouwen > 65 jaar	4,0	2,7
Onderarmfractuur vrouwen > 75 jaar	5,7	3,7
Osteoporose	4,2 (3,4 - 5,0)	0,7 (0,5 - 0,9)
Osteoporose bij mannen 45 - 64 jaar	1,1	0,2
Osteoporose bij mannen 65 - 74 jaar	3,9	1,1
Osteoporose bij mannen > 75 jaar	8,6	1,4
Osteoporose bij vrouwen 45 - 64 jaar	8,5	1,8
Osteoporose bij vrouwen 65 - 74 jaar	28,1	3,8
Osteoporose bij vrouwen > 75 jaar	42,3	6,0

niet-wervelfractuur blijkt dat in 5 tot 31% van de gevallen bij vrouwen en in 8 tot 32% van de gevallen bij mannen prevalentie wervelfracturen voorkomen [Howat 2007]. 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: 30% van de vrouwen en 25% van de mannen boven de 70 jaar had een prevalentie wervelfractuur.

Osteoporose. In de Tweede Nationale Studie wordt de jaarlijkse prevalentie van osteoporose in de Nederlandse huisartsenpraktijk geschat op 4,2 per 1000 personen (95%-BI 3,4 tot 5,0; voor mannen 1,0 en voor vrouwen 7,3) en de jaarlijkse incidentie van osteoporose op 0,7 per 1000 personen (95%-BI 0,5 tot 0,9; voor mannen 0,2 en voor vrouwen 1,2) [tabel 3] [Van der Linden 2004]. Hierbij is vermoedelijk sprake van onderrapportage. Boven de 65 jaar neemt de prevalentie en incidentie van osteoporose sterk toe.

Conclusie: de incidentie en prevalentie van fracturen en osteoporose zijn hoger bij vrouwen dan bij mannen en nemen toe met de leeftijd.

7 Fractuurrisico na een fractuur

Wervelfractuur. Uit een systematisch literatuuronderzoek (15 onderzoeken; n = 52.112 [39 tot 29.802]) blijkt dat bij postmenopauzale vrouwen na een wervelfractuur het risico op een niet-wervelfractuur 2 maal verhoogd is (RR 1,9; 95%-BI 1,7 tot 2,3) [Klotzbuecher 2000]. In een cohortonderzoek (n = 2725) ontwikkelden 381 postmenopauzale vrouwen (14%) een tweede wervelfractuur binnen 3 jaar na de initiële fractuur, waarvan 19,2% (95%-BI 13,6% tot 24,8%) in het eerste jaar [Lindsay 2001]. Vrouwen met een wervelfractuur hadden een 5 maal hogere kans op het krijgen van een (tweede) wervelfractuur in het eerste follow-upjaar in vergelijking met vrouwen zonder een wervelfractuur (RR 5,1; 95%-BI 3,1 tot 8,4). Uit een Frans onderzoek bij postmenopauzale vrouwen (n = 7705) blijkt dat de ernst van de aanwezige wervelinzakking de beste voorspeller is voor het risico op zowel een wervelfractuur als een niet-wervelfractuur [Delmas 2003]. Ook wervelinzakkingen die aanvankelijk geen klachten hadden gegeven, gaven een verhoging van het fractuurrisico. De voorspellende waarde van een fractuur was hoger als het een grote inzakking betrof of als de inzakkingen klachten gaven hadden [Pongchaiyakul 2005].

In een Amerikaans populatieonderzoek (n = 820 fracturen; 4349 persoonsjaren) was het overall risico op een volgende fractuur bij personen met een

klinische wervelfractuur 3 maal (RR 2,8) verhoogd (RR 4,2; 95%-BI 3,2 tot 5,3 voor mannen en RR 2,7; 95%-BI 2,4 tot 3,0 voor vrouwen) [Melton 1999].

Niet-wervelfracturen. In een meta-analyse (11 prospectieve cohortonderzoeken onder ouderen) wordt het aan de fractuur gerelateerde relatieve risico op een tweede fractuur bij mensen met een niet-wervelfractuur geschat op 1,9 (95%-BI 1,8 tot 2,0) [Kanis 2004c]. Dit aan de fractuur gerelateerde risico was bij mannen en vrouwen even groot en nam slechts marginaal af na correctie voor botdichtheid. In een systematisch literatuuronderzoek (28 onderzoeken; n = 108.349) wordt het relatieve risico op een volgende fractuur bij peri- en postmenopauzale vrouwen met een eerdere fractuur in vergelijking met vrouwen zonder een voorafgaande fractuur geschat op 2,0 (95%-BI 1,8 tot 2,1) en het relatieve risico op een tweede heupfractuur bij postmenopauzale vrouwen met een initiële heupfractuur op 2,3 (95%-BI 1,5 tot 3,7) [Klotzbuecher 2000]. Het overall relatieve risico op een volgende fractuur na een initiële niet-wervelfractuur bij zowel mannen als vrouwen werd in dit onderzoek geschat op 2,2 (95%-BI 1,9 tot 2,6).

Conclusie: er is consistent bewijs dat het fractuurrisico hoger is bij personen met een wervelfractuur of een eerdere fractuur in vergelijking met personen zonder een fractuur.

8 Fractuurrisico in de tijd

Uit 4 cohortonderzoeken blijkt dat het fractuurrisico bij een recente fractuur hoger is dan bij een oudere fractuur [Van Helden 2006, Van Geel 2009, Ryg 2009, Center 2007].

In een Australische prospectief cohortonderzoek (n = 2245 vrouwen en 1760 mannen; follow-up 15 jaar) vonden de meeste nieuwe fracturen plaats in de eerste 2 jaren na de initiële fractuur (41% bij vrouwen; 52% bij mannen) [Center 2007]. Het absolute fractuurrisico voor vrouwen (62/1000 persoonsjaren; 95%-BI 55 tot 70/1000) was vergelijkbaar met dat van mannen (57/1000 persoonsjaren; 95%-BI 45 tot 72/1000). In een Nederlands onderzoek onder postmenopauzale vrouwen met een fractuur (n = 924; gemiddelde follow-up 8,9 jaar) blijkt dat 26% van de vrouwen een tweede fractuur oplopen, waarvan 23% in het eerste jaar [Van Geel 2009]. Het risico op een tweede fractuur was gedurende het eerste jaar 5 maal hoger en normaliseerde pas 10 jaar na de initiële fractuur. In een tweede Nederlands onderzoek (n = 2419; follow-up 2 jaar) hadden 262 patiënten (11%) een tweede fractuur opgelopen in een periode van 2 jaar, waarvan 60% in het eerste en 40% in het tweede jaar [van Helden 2006]. Uit een

omvangrijk Deens onderzoek (n = 169.145) bij patiënten met een eerste heupfractuur blijkt dat de cumulatieve incidentie van nieuwe heupfracturen na 1 jaar 9% bedraagt en na 5 jaar 20% [Ryg 2009]. Het relatieve risico op een nieuwe heupfractuur na 1 jaar was 2,2 (95%-BI 2,0 tot 2,5) en normaliseerde pas na 15 jaar (RR 1,01; 95%-BI 1,0 tot 1,02). Conclusie: er is consistent bewijs dat het fractuurrisico het hoogst is bij een recente fractuur in vergelijking met een oudere fractuur. De werkgroep adviseert om een fractuur in de eerste 2 jaar na het optreden ervan als recent te beschouwen omdat in deze periode het risico op een nieuwe fractuur het hoogste is.

9 Kwaliteit van leven en mortaliteit na een fractuur

Vier onderzoeken tonen aan dat de kwaliteit van leven verminderd is bij mensen na een wervelfractuur of een niet-wervelfractuur [Tosteson 2001, Salaffi 2007, Lips 2005, Brenneman 2006]. Een Italiaans onderzoek (n = 478) toont aan dat de kwaliteit van leven gemeten met de SF-36 significant verminderd is met betrekking tot de domeinen lichamelijke pijn (p < 0,05), lichamelijk functioneren (p < 0,05) en rolbeperkingen door fysiek probleem (p < 0,01) bij mensen met een wervelfractuur [Salaffi 2007]. In een Amerikaans onderzoek bij postmenopauzale vrouwen met 1 of meerdere wervelfracturen (n = 114), een heupfractuur (n = 67) of geen fractuur (n = 201) bleek dat de eigen perceptie van de gezondheidstoestand gemeten met de *Time Trade-Off* methode (score 0 betekent dood; score 1 betekent een perfecte gezondheidstoestand) respectievelijk als 0,82, 0,63 en 0,91 aangegeven werd [Tosteson 2001]. Uit een Nederlands onderzoek blijkt dat de kwaliteit van leven bij zowel patiënten met een (klinische of subklinische) wervelfractuur als een heupfractuur sterk gedaald is; meerdere wervelfracturen en lumbale wervelfracturen hadden een grotere impact [Lips 2005]. Ook een onderzoek bij postmenopauzale vrouwen (n = 86.128) toont aan dat de kwaliteit van leven, gemeten met de SF-12, significant verminderd is (fysieke component score p < 0,001 en geestelijke component score p < 0,004) na een osteoporosegerelateerde wervelfractuur of heupfractuur bij zowel oudere als jongere vrouwen [Brenneman 2006].

Uit 2 prospectieve cohortonderzoeken blijkt dat de mortaliteit verhoogd is na een wervelfractuur of een niet-wervelfractuur [Ioannidis 2009, Bliuc 2009]. In een Australisch cohortonderzoek (n = 2245 vrouwen en 1760 mannen) werd de *Standardized Mortality Rate* (SMR) in vergelijking met de algemene populatie voor heupfracturen geschat op 2,43 (95%-BI 2,02 tot 2,93) voor vrouwen en 3,51 (95%-BI 2,65 tot 4,66) voor mannen en voor wervelfracturen geschat op 1,82 (95%-BI 1,52 tot 2,17) voor vrouwen en 2,12 (95%-BI 1,66 tot 2,72) voor mannen. Voor grotere fracturen (bekken, distale femur, proximale tibia, meerdere ribfracturen en proximale humerus) werd de SMR geschat op 1,65 (95%-BI 1,31 tot 2,08) voor vrouwen en 1,70 (95%-BI 1,23 tot 3,36) voor mannen. Voor de kleinere fracturen (alle overige osteoporotische fracturen) werden alleen significant verschillen gevonden bij vrouwen (1,42; 95%-BI 1,19 tot 1,70), maar niet bij mannen (1,33; 95%-BI 0,99 tot 1,80) [Bliuc 2009]. In een Canadees cohortonderzoek (n = 7753 van 50 jaar en ouder; follow-up 5 jaar) was zowel de mortaliteit bij mensen na een wervelfractuur (RR 2,7; 95%-BI 1,1 tot 6,6) als bij mensen na een heupfractuur (RR 3,2; 95%-BI 1,4 tot 7,4) verhoogd [Ioannidis 2009]. Conclusie: er is consistent bewijs dat vooral na meerdere wervelfracturen of een heupfractuur de kwaliteit van leven duidelijk verminderd is en de kans op overlijden verhoogd is.

10 Risicofactoren voor een fractuur

Botmineraaldichtheid (BMD). Uit een meta-analyse (11 prospectieve observationele onderzoeken; n = 47.790; leeftijd aan het begin van het onderzoek 57 tot 83 jaar; follow-upduur 0,7 tot 24 jaar met een gewogen gemiddelde van 5,8 jaar) blijkt dat er een omgekeerde relatie bestaat tussen BMD en de kans

op een fractuur [Marshall 1996]. De voor leeftijd en geslacht gecorrigeerde relatieve risico's op een wervel- of een heupfractuur, bij 1 SD-daling bij een botdichtheidsmeting met DXA, worden geschat op respectievelijk 2,3 (95%-BI 1,9 tot 2,8) en 2,6 (95%-BI 2,0 tot 3,5).

Leeftijd. Leeftijd is de belangrijkste van BMD onafhankelijke risicofactor voor het optreden van een fractuur bij patiënten zonder een fractuur in de voorgeschiedenis [Pluijm 2009]. Vanaf het 50e levensjaar verdubbelt het fractuurrisico per decade [Kanis 2001].

Klinisch belang combinatie BMD en leeftijd. Omdat BMD en leeftijd onafhankelijke risicofactoren voor een fractuur zijn, is de combinatie van deze beide factoren van groot klinisch belang [Kanis 2001]. Zo kan bij een T-score < -2,5 (zie verder noot 18) het absoluut risico bij een persoon in de leeftijdscategorie 55 tot 60 jaar laag zijn. Omgekeerd kan het absoluut fractuurrisico hoog zijn bij een patiënt in de leeftijdscategorie ouder dan 80 jaar met een T-score > -2,5.

Body Mass Index (BMI). Een laag lichaamsgewicht (gemeten als BMI) verhoogt bij vrouwen het risico op een fractuur met name voor een BMI-waarde lager dan 20 kg/m² en een gewicht minder dan 60 kg [Pluijm 2009, De Laet 2005]. Dit verband is niet lineair: het relatief risico voor iemand met een BMI van 20 kg/m² in vergelijking met iemand met een BMI van 25 kg/m² bedraagt 1,95 (95%-BI 1,7 tot 2,2) en voor iemand met een BMI van 25 kg/m² in vergelijking met iemand van met een BMI van 30 kg/m² 1,2 (95%-BI 1,01 tot 1,45) [De Laet 2005].

Verhoogd valrisico. De meest belangrijke valgerelateerde risicofactoren voor een fractuur zijn de valgeschiedenis en de mobiliteit [Gates 2008b] (zie noten 11 en 13).

Fractuur bij familieleden. Een vader of moeder met een doorgemaakte fractuur, vooral van de heup, leidt tot een verhoogd fractuurrisico (RR 2,3; 95%-BI 1,5 tot 3,5), onafhankelijk van BMD [Kanis 2004a].

Niet-recente fractuur na het 50e levensjaar. Een niet-recente fractuur na het 50e levensjaar (> 2 jaar geleden) is een belangrijke risicofactor voor toekomstige fracturen. Het 10-jaar risico is hierdoor ongeveer verdubbeld [Van Helden 2006, Van Geel 2009, Ryg 2009, Center 2007] (zie noten 7 en 8).

Overige risicofactoren niet opgenomen in risicoscore

Roken. Roken verhoogt als onafhankelijke risicofactor van BMD het risico op een heupfractuur en op fracturen in het algemeen (RR 1,8; 95%-BI 1,5 tot 2,2) [Pluijm 2009, Kanis 2005b]. Mogelijke verklaringen zijn dat actueel roken leidt tot verminderde activiteit of tot comorbiditeit, waardoor het risico op vallen toeneemt of dat roken tot veranderingen in de micro-architectuur en afname van de botsterkte leidt [Kanis 2005b].

Alcohol. Het risico op een heupfractuur is verhoogd bij gebruik van meer dan 3 eenheden alcohol gemiddeld per dag (RR 1,4; 95%-BI 1,1 tot 1,8) [Kanis 2005a].

Conclusie: onafhankelijke risicofactoren voor een fractuur zijn een verminderde botmineraaldichtheid en toenemende leeftijd; niet-onafhankelijke risicofactoren voor het optreden van een fractuur zijn een laag lichaamsgewicht (BMI < 20 kg/m² of gewicht < 60 kg), 1 of meer eerdere fracturen vanaf het 50e levensjaar (langer dan 2 jaar geleden), een verhoogd valrisico, een ouder met een heupfractuur. Alcoholmisbruik en roken zijn onafhankelijke factoren voor een fractuur die het fractuurrisico minder sterk verhogen en daarom niet zijn opgenomen in de risicoscore.

11 Valgerelateerde risicofactoren op een fractuur

In 4 onderzoeken werden valgerelateerde risicofactoren geïdentificeerd die een rol spelen bij het ontstaan van een fractuur [Wei 2001, Van Helden 2008, Schwartz 2005, Bischoff-Ferrari 2011]. Uit een Nederlands onderzoek (n = 568) blijkt dat valgerelateerde risicofactoren (frequent vallen – meer dan eenmaal in de afgelopen 12 maanden, gebruik van psychofarmaca, polyfarmacie (chronisch meer dan 4 verschillende medicijnen), laag ADL, ge-

wrichtsklachten, visusstoornissen, urine-incontinentie, ziekte van Parkinson) voorkomen bij 75% (95%-BI 71 tot 78%) van de patiënten ouder dan 50 jaar met een klinische fractuur, botgerelateerde risicofactoren (klinische fractuur na het 50e levensjaar, klinische wervelfractuur, moeder met doorgemaakte fractuur, lichaamsgewicht < 60 kg, ernstige immobilititeit, gebruik van glucocorticosteroiden) bij 53% (95%-BI 49 tot 57%) en osteoporose (T-score ≤ -2,5) bij 35% [Van Helden 2008]. Deze factoren waren gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en fractuurlocatie. In een cohortonderzoek (n = 9106) bij vrouwen ouder dan 65 jaar werden vrouwen die een toename van het aantal valincidenten per jaar lieten zien vergeleken met vrouwen met weinig valincidenten; vellers hadden een groter relatief risico op een heupfractuur (RR 1,42; 95%-BI 0,99 tot 2,04) en een humerusfractuur (RR 1,79; 95%-BI 1,08 tot 2,95) vergeleken met niet-vallers [Schwartz 2005]. In de derde onderzoek werden vallende ouderen (n = 252, leeftijd 65 tot 85 jaar) met een heupfractuur vergeleken met vallende ouderen zonder heupfractuur; risicofactoren die een significante bijdrage hadden waren lage BMI, verminderde mobiliteit, een doorgemaakt CVA, zijwaarts vallen en een lage botdichtheid [Wei 2001]. Het is verder aangetoond dat verminderde mobiliteit (hulpmiddel bij het lopen of > 4 weken niet-lopen in het laatste jaar) een risicofactor is voor fracturen (RR 1,9; 95%-BI 1,4 tot 2,6) [Tromp 2000, Pluijm 2009, Cummings 1995].

Vitamine-D-gebrek is geassocieerd met een verhoogd risico op vallen. Vitamine-D-gebrek gaat samen met hypocalciëmie, hetgeen zich kan uiten in botpijn, spierkrampen en een waggelend looppatroon. Verder blijkt uit 2 meta-analyses dat vitamine-D-suppletie (700 tot 1000 IE/dag) de kans op fracturen (RR 0,74; 95%-BI 0,61 tot 0,88) en het aantal valincidenten bij ouderen met een vitamine-D-deficiëntie reduceert (RR 0,57; 95%-BI 0,37 tot 0,89) [Gillespie 2009, Bischoff-Ferrari 2009] (zie noot 21). Conclusie: valgerelateerde risicofactoren die onafhankelijk van klinische risicofactoren (zie noot 10) bijdragen tot het ontstaan van een volgende fractuur zijn frequent vallen, laag ADL, gewrichtsklachten, gebruik van psychofarmaca, polyfarmacie, verminderde visus, urine-incontinentie, ziekte van Parkinson, CVA, cognitieve problemen en vitamine-D-deficiëntie.

12 Lengteverlies

Lengteverlies van ten minste 5 cm is een onafhankelijke voorspeller voor wervel- en niet-wervelfracturen [Hannan 2011]. De meest betrouwbare manier van meten is het gebruik van verschillende metingen in de tijd. Recent lengteverlies op hogere leeftijd blijkt de beste voorspeller. Bij het ontbreken van historische lengtegegevens kan lengteverlies bepaald worden door de maximaal bereikte lengte na te vragen en de gemeten lengte daarvan af te trekken [Vokes 2010].

Lengteverlies van ten minste 5 cm is eveneens een onafhankelijke voorspeller voor fracturen en overlijden als gecorrigeerd wordt voor wervelfracturen. Waarschijnlijk is het ook een maat voor kwetsbaarheid (*frailty*) [Hillier 2011]. Lengteverlies van ten minste 3 cm geeft een 3 maal zo hoge kans op een wervelfractuur [Krege 2006]. Meer dan 2 cm lengteverlies binnen 3 tot 4 jaar is ook een voorspeller voor fracturen [Moayeri 2008, Siminoski 2005]. Bij 1 cm lengteverlies is de kans op een fractuur verdubbeld (HR 1,86; 95%-BI 1,28 tot 2,72) voor alle fracturen; 2,24 (95%-BI 1,23 tot 4,09) voor heupfracturen [Moayeri 2008]. Lengteverlies van 1 cm per jaar geeft een vergelijkbaar risico op een nieuwe fractuur als het hebben van een fractuur in het verleden of 14 jaar ouder zijn [Moayeri 2008].

Conclusie: er is consistent bewijs dat lengteverlies het risico op een fractuur verhoogt. De werkgroep adviseert om lengteverlies van ten minste 5 cm als relevante risicofactor voor wervelfracturen te beschouwen en aanvullend röntgenonderzoek te doen. Indien eerdere lengtemetingen beschikbaar zijn, kan ook een beperkt lengteverlies (> 2 cm) in enkele jaren als risicofactor worden beschouwd.

13 Bepalen van het valrisico

De belangrijkste risicofactoren zijn de valgeschiedenis (aantal valincidenten in het afgelopen jaar) en de problemen met de mobiliteit [Gates 2008b]. Er zijn diverse screeningstools ontwikkeld om vallen in het algemeen of vaak-vallers te identificeren. De meeste werden ontwikkeld op basis van statistische resultaten uit cohortonderzoeken; andere zijn gebaseerd op klinische ervaring. Hoewel deze instrumenten redelijk voorspellend lijken te zijn met een *Area Under the Curve* (AUC) van 0,71 tot 0,79 in de onderzochte populatie bleek de voorspellende waarde in een andere populatie meestal tegen te vallen (AUC 0,65 tot 0,75) [Peeters 2009, Russell 2009]. Als onderdeel van sommige van deze screeningstools worden ook mobiliteitstesten uitgevoerd. Testen die veel toegepast worden zijn de *Timed up and go test*, de *tandem stand test*, de *functional reach test*, de *Tinetti balance test* en de *medialateral sway test*. Ook de voorspellende waarde van deze testen valt tegen (AUC van 0,51 tot 0,67 bij zelfstandig wonende ouderen) [Gates 2008b]. Over het algemeen hebben deze testen een betere specificiteit dan sensitiviteit, wat betekent dat deze testen beter een verhoogd valrisico kunnen aantonen dan uitsluiten. Recentelijk is in een longitudinaal onderzoek aangetoond dat een langzame *Timed up and go test* onafhankelijk van de botmineraaldichtheid van de heup een onafhankelijke risicofactor voor een fractuur vormde. In een Australisch onderzoek (n = 1112 vrouwen; gemiddelde leeftijd 75 jaar) hadden de proefpersonen die na eenmaal oefenen meer dan 10,2 seconden nodig hadden om uit hun stoel op te staan, vervolgens 3 meter af te leggen, weer terug te lopen en weer te gaan zitten, een verhoogd risico op een heupfractuur (9,2% versus 5,3%). Deze risicofactor was onafhankelijk van de botmineraaldichtheid van de heup [Zhu 2011]. De literatuur maakt onderscheid tussen incidentele en herhaalde vellers. Incidentele valpartijen zijn veelal te wijten aan omgevingsfactoren, terwijl herhaald vallen eerder een gevolg is van fysieke en cognitieve achteruitgang, balansproblemen of gedragsfactoren zoals haastig gedrag. Vooral mensen die vaak vallen hebben baat bij preventieve maatregelen [Masud 2001]. Recent is bij Nederlandse ouderen een eenvoudig risicoprofiel ontwikkeld dat bestaat uit een valbelesboom van 3 vragen: valgeschiedenis (hoe vaak bent u gevallen in de afgelopen 12 maanden, waarbij onderscheid gemaakt wordt tussen 1 keer of vaker; mobiliteit (gebruikt u een loophulpmiddel (ja, nee)) en valangst (hoe bang bent u om te vallen op een schaal van 0 tot 10 (score 6 of hoger versus lager)) [Peeters 2001]. Bij validering van dit profiel in een andere populatie bleek de voorspellende waarde ongeveer gelijk aan de eerder genoemde screeningstools met een AUC van 0,71. De kans op herhaald vallen bleek vooral verhoogd bij personen die frequent vielen en het hoogst als er ook angst om te vallen wordt aangegeven. Indien er in het afgelopen jaar niet vaker dan 1 keer werd gevallen en er ook geen angst om te vallen bestond of een beperkte mobiliteit bleek de kans op frequent vallen gering. Voor een efficiënte anamnese kan overwogen worden om bij de valrisicoanamnese met deze vragen te beginnen en alleen als een verhoogd risico op herhaald vallen anamnestic niet weerlegd kan worden de anamnese en het lichamenlijk onderzoek ten aanzien van valrisicofactoren verder uit te breiden.

Conclusie: er is consistent bewijs dat valgeschiedenis en mobiliteit de belangrijkste aspecten zijn voor het beoordelen van het valrisico. De mobiliteit kan vermoedelijk het beste beoordeeld worden door het te observeren en wellicht op een gestandaardiseerde wijze te beoordelen met één of twee van de beschikbare testen. Daarbij dient er aandacht te zijn voor zowel de spierkracht als het evenwicht van de patiënt. Een goede mobiliteit is daarbij een aanwijzing voor een verminderd valrisico. Bij patiënten die vaker gevallen zijn of waarbij om een andere reden, zoals een verminderde mobiliteit of angst om te vallen, een verhoogd valrisico wordt vermoed, valt te overwegen om ook de

andere risicofactoren voor vallen te inventariseren.

14 Botdichtheidsmeting

De grootste voorspellende waarde voor een wervelfractuur werd gevonden bij meting van de lumbale wervelkolom en voor een heupfractuur bij een meting van de heup [Marshall 1996]. De sensitiviteit en de voorspellende waarde (voor het krijgen van een fractuur) van een botdichtheidsmeting in een ongeselecteerde populatie is echter relatief slecht (beide minder dan 50%) [Marshall 1996, Siris 2001, Siris 2004]. Dit is te verklaren uit het feit dat er een grote overlap in de botdichtheid is tussen mensen met en mensen zonder fracturen en dat het optreden van fracturen multifactorieel bepaald is. De meeste fracturen treden op bij mensen met een normale botdichtheidsmeting [Marshall 1996].

Vanwege de lage voorspellende waarde van een botdichtheidsmeting zullen veel patiënten met een verlaagde botdichtheid uiteindelijk geen fractuur krijgen. Indien mensen behandeld zouden worden alléén op basis van de uitkomst van een botdichtheidsmeting vindt er overbehandeling plaats. Door de meting te verrichten in een groep met een sterk verhoogd risico op fracturen neemt de voorspellende waarde van een botdichtheidsmeting toe [Law 1991]. Met uitzondering van één onderzoek waarbij heupfractuurpatiënten ongeacht de botdichtheidsmeting met bisfosfonaten behandeld werden [Lyles 2007], is de effectiviteit van de behandeling met bisfosfonaten op fractuurreductie alléén aangetoond bij patiënten met een verlaagde BMD (T score < -2,5) of bij patiënten met wervelinzakkingen (zie noot 18). Conclusie: een botdichtheidsmeting in de algemene populatie als enige test is niet sensitief genoeg om het fractuurrisico te bepalen. Daarom beveelt de werkgroep aan om alléén een botdichtheidsmeting te doen als er op grond van andere risicofactoren (een recente niet-wervelfractuur, één of meerdere wervelfracturen, of een combinatie van klinische risicofactoren) sprake is van een verhoogd fractuurrisico. De belangrijkste klinische reden om een botdichtheidsmeting te verrichten is vast te stellen of er behandelingseffect van botsparende medicatie te verwachten is.

15 Beeldvormende diagnostiek

De aanwezigheid van een asymptomatische wervelinzakking is een sterke onafhankelijke risicofactor voor fracturen. De prevalentie van asymptomatische wervelfracturen neemt bij zowel mannen als vrouwen toe met de leeftijd (zie noot 6).

Met sommige DXA-apparaten is het mogelijk om binnen een aantal minuten – met minder stralingsbelasting in vergelijking met röntgenonderzoek – naast de botdichtheidsmeting te bepalen of er sprake is van een wervelfractuur [Blake 1999]. Omdat geringe wervelinzakkingen in de bevolking veel voorkomen is door de CBO-werkgroep als definitie voor een wervelinzakking aangehouden dat de inzakking minstens 25% moet bedragen. Met de *Vertebral Fracture Assessment* (VFA)-techniek kunnen de wervels tussen niveau Th4 en L4 adequaat geanalyseerd worden, met een sensitiviteit van 64% voor niveau T4 tot T7; 84% voor niveau T8 tot T12 en 78% voor L1 tot L4 [Rea 2000]. Omdat deze VFA-techniek nog niet op grote schaal voorhanden is, kan als alternatief een röntgenopname van de thoracale en lumbale wervelkolom overwogen worden [CBO 2011, Siris 2001, Siris 2004]. De positief voorspellende waarde van een VFA voor een fractuur is relatief laag (76%), maar de negatief voorspellende waarde is hoog (97%). Dit betekent dat als er geen 25% vermindering in hoogte wordt gezien de kans 97% is dat dit ook niet op een röntgenopname wordt gevonden. Dus bij VFA is een röntgenopname enkel bij twijfel geïndiceerd. In de CBO-richtlijn wordt aangeraden om aansluitend aan de VFA een röntgenfoto te laten maken als de wervelinzakking op de VFA 25 tot 40% bedraagt en de wervelinzakking de enige aanleiding is waarop

tot een behandeling wordt besloten. Bij inzakkingen van 40% of meer kan deze röntgenfoto achterwege gelaten worden. De werkgroep adviseert vanwege de hoge negatief voorspellende waarde van de meting en vanuit logistieke overwegingen om de VFA alléén met een röntgenfoto op te volgen als de radioloog twijfelt.

De CBO-richtlijn adviseert de VFA-techniek toe te passen bij patiënten vanaf 60 jaar nadat met een botdichtheidsmeting osteopenie ($-2,5 < T < -1$) is vastgesteld. Omdat de NHG-Standaard geen onderscheid maakt tussen osteoporose en osteopenie adviseert de werkgroep om praktische redenen om bij mannen en vrouwen van 60 jaar en ouder met een verhoogd fractuurrisico de botdichtheidsmeting en de VFA (of als alternatief een röntgenopname van de thoracale en lumbale wervelkolom) tegelijkertijd te laten plaatsvinden (zie noot 18). Conclusie: bij mannen en vrouwen van 60 jaar en ouder met een indicatie voor BMD komen asymptomatische wervelfracturen frequent voor. Een wervelfractuur is een onafhankelijke risicofactor voor een nieuwe fractuur. De VFA-techniek is voldoende sensitief om wervelfracturen aan te tonen. De werkgroep adviseert om bij patiënten met (klinische risicofactoren voor) een fractuur vanaf het 60e levensjaar tegelijkertijd met de BMD een meting (VFA-techniek met als alternatief een röntgenopname van de thoracale en lumbale wervelkolom) te doen om vast te stellen of er sprake is van een wervelfractuur.

16 Hielbotmetingen

Hielbotmetingen met behulp van kwantitatief ultrageluidonderzoek voor vaststelling van het fractuurrisico of als prescreefer voor een DXA-meting wordt in Nederland op grote schaal aangeboden. In diverse onderzoeken is gebleken dat kwantitatief ultrageluidonderzoek van de hiel bij vrouwen een onafhankelijke voorspeller is van fracturen [Bauer 1995, Mautalen 1995, Grampp 1997, Frost 2000, Hollaender 2009]. Bij mannen bleek dit echter niet altijd het geval te zijn [Bauer 2007, Chan 2012]. Er is een aantal onderzoeken waarin de voorspellende waarde van deze ultrageluidmetingen even goed of slecht bleek als de voorspellende waarde van een BMD-meting met behulp van DXA [Khaw 2004, Moayyeri 2009]. Echter, beide metingen correleren slecht en identificeren verschillende patiëntengroepen met relatief weinig overlap [Chan 2012, Khaw 2004, Moayyeri 2009]. Hoewel er soms gespeculeerd wordt dat beide metingen elkaar wellicht aanvullen is hier zo goed als geen onderzoek naar gedaan. Tevens is in een vergelijkend onderzoek gebleken dat de standaardisatie en de validatie van de meting te wensen overlaat [Paggiosi 2012]. Gezien het gebrek aan wetenschappelijk onderbouwing van het nut van deze meting en het risico op resulterende overbehandeling wordt het gebruik van deze meting afgeraden. Conclusie: het gebruik van hielbotmetingen wordt afgeraden vanwege het ontbreken van bewijs en de slechte correlatie met de botdichtheidsmetingen met DXA.

17 Laboratoriumonderzoek

Vitamine D is essentieel voor de normale mineralisatie en groei van het skelet. Een ernstig vitamine-D-tekort leidt tot rachitis bij kinderen en tot osteomalacie bij volwassenen. Er zijn aanwijzingen dat een verlaagde vitamine-D-spiegel zonder klinische verschijnselen (zogenoemde subklinische vitamine-D-deficiëntie) aanleiding geeft tot versnelde botverlies. De onderliggende theorie is dat een suboptimale vitamine-D-status leidt tot een verminderde productie van actief vitamine D ($1,25\text{-}(\text{OH})_2\text{D}$), met daardoor een verminderde intestinale absorptie van calcium. De resulterende secundaire hyperparathyreoïdie zou aanleiding geven tot een verhoogde botombouw en tot botverlies. De gemiddelde diëtaire inname van vitamine D in Nederland door zelfstandig wonende ouderen is laag – ongeveer 100 IE per dag – en zal vaak onvoldoende zijn om het effect van onvoldoende blootstelling aan zonlicht op de huid te compenseren

[Lips 1996]. Bij personen die nooit in de buitenlucht komen, zoals verpleeghuispatiënten, is het risico op een vitamine-D-deficiëntie hoog. In dat geval is het gerechtvaardigd zonder bepaling van de vitamine-D-spiegel vitamine-D te suppleren [Gezondheidsraad 2008]. Ook een donkere huidskleur gaat gepaard met een geringere aanmaak van vitamine D. Bekend is dat veel allochtone vrouwen die een groot deel van het lichaam bedekt hebben, een verlaagde vitamine-D-spiegel hebben [Grootjans-Geerts 2002].

De vitamine-D-status wordt bepaald aan de hand van de serum-25-hydroxyvitamine-D-spiegel. De CBO-consensus stelt dat er niet alleen vitamine-D-deficiëntie (< 20 nanomol/l), maar ook vitamine-D-insufficiëntie (< 50 nanomol/l) een negatief effect heeft op de botkwaliteit en dat inadequate vitamine-D-spiegels ook een negatief effect hebben op de spierkracht en het valrisico [CBO 2011]. Streefwaarde voor serum-25(OH)D is voor volwassenen minimaal 30 nanomol/l en voor vrouwen > 50 jaar en mannen > 70 jaar minimaal 50 nanomol/l [Gezondheidsraad 2008]. Circa 50% van de thuiswonende ouderen en 85 tot 90% van de bewoners van een verzorging- of verpleegtehuis hebben een vitamine-D-spiegel < 50 nanomol/l [Snijder 2005]. Omdat een vitamine-D-spiegel < 50 nanomol/l al leidt tot een verhoging van de serumparathyreoïdspiegel, zou men al bij een vitamine-D-spiegel onder deze waarde vitamine-D-suppletie kunnen overwegen [Lips 2004]. 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.

Conclusie: een verlaagde vitamine-D-spiegel (< 50 nanomol/l) komt veel voor en kan zonder klinische verschijnselen aanleiding geven tot versnelde botverlies. Bij osteoporose bestaat een directe indicatie voor suppletie van vitamine D zonder bepaling van de vitamine-D-spiegel. Andere groepen waarbij een indicatie bestaat voor suppletie van calcium plus vitamine D zijn patiënten met een verlaagde vitamine-D-spiegel (vitamine D < 50 nanomol/l), bewoners van verzorgings- en verpleeghuizen, vrouwen boven de 50 jaar, mannen boven de 70 jaar, personen met een donkere huidskleur of personen die gesluierd gekleed gaan (zie noot 20).

18 Afkappunten botdichtheidsmetingen

Bij de interpretatie van botdichtheidsmetingen kan gebruik gemaakt worden van de T-score en de Z-score. De T-score is de afwijking van de meting ten opzichte van de referentiewaarde voor jongvolwassenen uitgedrukt in standaarddeviaties (SD). De Z-score is de afwijking van de meting ten opzichte van de geslachtsspecifieke referentiewaarden voor de leeftijdsgenoten. Omdat het verlies aan botdichtheid gerelateerd is aan de leeftijd is er in eerdere richtlijnen (NHG-Standaard Osteoporose en CBO-richtlijn Osteoporose) voor gekozen om bij patiënten van 70 jaar en ouder uit te gaan van de Z-score. Deze terminologie is in de huidige richtlijn echter verlaten, omdat het fractuurrisico centraal is komen te staan. Het gebruik van de Z-score -1 als afkappunt is daarbij komen te vervallen.

De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) heeft in 1994 afkappunten opgesteld voor de interpretatie van de T-scores bij botdichtheidsmetingen met DXA. Een T-score die hoger is dan of gelijk is aan -1 wordt beschouwd als normaal. Een T-score tussen -1 en -2,5 is gedefinieerd als een lage botdichtheid (osteopenie). Osteoporose wordt gedefinieerd als een T-score lager dan -2,5. Bij aanwezigheid van een fractuur en een T-score < -2,5 spreekt men van ernstige osteoporose [WHO 1994]. Sindsdien is duidelijk geworden dat de voorspellende waarde van de botdichtheidsmeting voor fracturen relatief gering is. De botdichtheidsmeting wordt nu vooral toegepast om te bepalen wie in aanmerking komt voor medicamenteuze behandeling. Medicamenteuze behandeling wordt geadviseerd bij een T-score van < -2,5 of de aanwezigheid van wervelfracturen, omdat de effectiviteit van de behandeling

met bisfosfonaten alléén in deze patiëntengroepen overtuigend is aangetoond [CBO 2011]. Fracturen bij patiënten met osteopenie komen echter vaker voor dan bij patiënten met osteoporose [Pasco 2006, Siris 2001, Siris 2004]. Dit is vooral toe te schrijven aan het feit dat het optreden van fracturen slechts ten dele bepaald wordt door de botmineraaldichtheid en het feit dat osteopenie vaker voorkomt dan osteoporose. Er is dus geen oorzakelijk verband tussen osteopenie en het optreden van een fractuur. In de CBO-richtlijn wordt ruimte gelaten om een patiënt met een hoog risico op een fractuur, zoals bij een status na een heupfractuur of bij een sterk verhoogd valrisico, met bisfosfonaten te behandelen vanaf een T-score van $< -2,0$. Dit ondanks het feit dat hier geen sterk (niveau 1) bewijs voor is. De achtergrond hiervan is een aantal post-hoc-analyses waarin bospaarende medicatie (bisfosfonaten, raloxifeen, strontiumranelaat) ook bij een T-score van $> -2,5$ fractuurreductie te zien gaven [Quandt 2005, Seeman 2008, Kanis 2003]. Echter, deze onderzoeken betroffen in de meeste gevallen patiënten die ook wervelinzakkingen hadden. Omdat de effectiviteit van bisfosfonaten bij wervelinzakkingen onafhankelijk van de botmineraaldichtheid is aangetoond, is de effectiviteit van bisfosfonaten bij osteopenie niet bewezen.

Op grond van het feit dat osteopenie heel veel voorkomt en de effectiviteit van medicamenteuze behandeling bij osteopenie niet bewezen is, adviseert de werkgroep om alléén te behandelen bij een T-score van $-2,5$ of lager. Hierbij dienen voor zowel mannen als vrouwen de BMD-referentiewaarde van Kaukasische vrouwen gebruikt te worden. Omdat de CBO-richtlijn een grotere ruimte voor behandelen laat, wordt geadviseerd om bij door de tweede lijn op bospaarende medicatie ingestelde osteopeniepatiënten die aan de huisarts worden overgedragen de behandeling gewoon voort te zetten.

Omdat de voorspellende waarde van een DXA op een fractuur relatief gering is en de behandeladviezen in de richtlijn bij patiënten met osteopenie en een niet verlaagde botmineraaldichtheid niet verschillen, wordt geadviseerd om osteopenie niet te onderscheiden en patiënten alléén te informeren als hun botmineraaldichtheid sterk verlaagd is, dus bij een T-score van $\leq -2,5$.

Conclusie: het gebruik van Z-scores is in deze standaard komen te vervallen. De botdichtheidsmeting wordt toegepast om te bepalen of er een indicatie bestaat voor medicamenteuze behandeling. Medicamenteuze behandeling wordt geadviseerd bij een T-score van $< -2,5$.

19 Maatregelen en vitamine D voor valpreventie
Valinterventie. De effecten van valinterventies zijn in meerdere meta-analyses onderzocht [Gillespie 2009, KNGF 2011, Michael 2010]. In de meta-analyse van Michael et al. (54 onderzoeken; $n = 26.102$) werd de effectiviteit van valinterventies in de eerste lijn geëvalueerd. In deze analyse gaven oefentherapie (16 onderzoeken) of vitamine-D-suppletie (9 onderzoeken) een vermindering van het valrisico (respectievelijk RR 0,87; 95%-BI 0,81 tot 0,94 en RR 0,83; 95%-BI 0,77 tot 0,89). Hoewel multidisciplinaire valpreventieprogramma's in deze analyse het valrisico leken te doen verminderen was er geen significant gepoolde effect (RR 0,9; 95%-BI 0,87 tot 1,02). Medicatiebeoordelingen alléén ($n = 48$ proefpersonen), visuscorrectie (4 onderzoeken) en voorlichting ($n = 310$) lieten geen effect zien. In de meta-analyse van Gillespie et al., waarin de effectiviteit van alle valpreventieprogramma's bij zelfstandig wonende ouderen in alle settings werd onderzocht (111 onderzoeken), werd wél een significant effect van multidisciplinaire interventies op het aantal valincidenten gevonden (RR 0,75; 95%-BI 0,65 tot 0,86). In deze analyse werd tevens een significant effect van oefenprogramma's (kracht- en balanstreining) op het aantal valincidenten en het valrisico gevonden (RR 0,78; 95%-BI 0,71 tot 0,86 en RR 0,83; 95%-BI 0,72 tot 0,97). Ook individuele thuisoefeningen en tai chi gaven een

vermindering van zowel het aantal valincidenten als het valrisico. Andere interventies waarbij een statistische significant effect gezien werd op het verminderen van het aantal valincidenten, waren antislipschoenen dragen bij gladde condities (RR 0,42; 95%-BI 0,22 tot 0,78), graduele vermindering van psychotrope medicatie (RR 0,34; 95%-BI 0,16 tot 0,73), een medicatiebeoordelingsprogramma voor huisartsen (RR 0,61; 95%-BI 0,41 tot 0,91), pacemakerimplantatie bij patiënten met sinus-carotis-overgevoeligheid (RR 0,42; 95%-BI 0,23 tot 0,75) en eerste cataractoperaties (RR 0,66; 95%-BI 0,45 tot 0,95). Huisaanpassingen leiden niet tot een vermindering van valincidenten (RR 0,90; 95%-BI 0,79 tot 1,03 en RR 0,89; 95%-BI 0,80 tot 1,0) met uitzondering van 1 onderzoek waarin de huisaanpassingen plaatsvonden bij zeer slechtziende patiënten. Multidisciplinaire valpreventieprogramma's met directe valpreventie-adviezen blijken effectiever te zijn dan een minder directe aanpak waarbij het initiatief voor verdere begeleiding neergelegd wordt bij de patiënt [Gates 2008a, Hendriks 2008, Tinetti 2008]. In een recent Nederlands onderzoek bij 217 patiënten waarbij een multifactoriële interventie in een valpolikliniek in het ziekenhuis vergeleken werd met usual care door de huisarts werd geen verschil in het aantal valincidenten tussen beide groepen gevonden.

Heupbeschermers. Uit een onderzoek blijkt dat het dragen van een heupbeschermer het risico op een heupfractuur reduceert (RR 0,77; 95%-BI 0,62 tot 0,97), maar geen effect heeft op bekenfracturen of overige fracturen [Parker 2006]. Echter, de compliance bij het dragen van heupbeschermers is vooral op de lange termijn laag.

Schadelijke effecten van valinterventies. In 1 onderzoek bij 616 kwetsbare ouderen werd visuscorrectie vergeleken met een controlegroep. Hierbij bleek zowel de proportievallers als de proportie frequente vallers in de interventiegroep hoger dan in de controlegroep [Cummings 2007]. De onderzoeker postuleerde de hypothese dat de visusverbetering een verhoogd valrisico had gegeven doordat het activiteitsniveau van deze kwetsbare ouderen zou zijn toegenomen. In een klein observationeel onderzoek werd een associatie gevonden tussen het dragen van multifocale lenzen en vallen. Andere maatregelen om de visus te corrigeren lieten in dit onderzoek geen effect op de valincidentie zien [Chou 2009].

Vitamine D. In 3 meta-analyses werd het effect van vitamine-D-suppletie op valincidentie onderzocht [Bischoff-Ferrari 2009, Gillespie 2009, Michael 2010]. Michael et al. vonden een reductie van het aantal vallen (RR 0,83; 95%-BI 0,77 tot 0,89). Gillespie et al. vonden dat vitamine-D-suppletie het aantal valincidenten bij ouderen met een vitamine-D-deficiëntie verminderde (RR 0,57; 95%-BI 0,37 tot 0,89) [Gillespie 2009]. Uit de meta-analyse van Bischoff-Ferrari et al. blijkt dat een suppletie met een hoge dosering vitamine D (700 tot 1000 IE/dag) het valrisico reduceert (RR 0,81; 95%-BI 0,71 tot 0,92), terwijl geen effect gevonden werd bij een lage dosering (200 tot 600 IE/dag) (RR 1,10; 95%-BI 0,89 tot 1,35) [Bischoff-Ferrari 2009].

Conclusie: er is consistent bewijs dat oefentherapie (kracht en balans) effectief is in het reduceren van het aantal valincidenten bij thuiswonende ouderen met een verhoogde valkans. Ook vitamine-D-suppletie (700 tot 1000 IE per dag) geeft vermindering van vallen vooral als er een vitamine-D-deficiëntie bestaat. De effectiviteit van multidisciplinaire interventies om vallen te verminderen is minder overtuigend aangetoond. Tevens is niet aangetoond dat preventie van valincidenten ook tot een vermindering van fracturen leidt. Het valt te overwegen valrisicoverhogende medicatie te stoppen. Het gebruik van heupbeschermers ter preventie van heupfracturen wordt buiten de verpleeghuissetting niet aanbevolen omdat de therapietrouw laag is.

20 Adviezen Gezondheidsraad

De voor deze standaard relevante adviezen van de Gezondheidsraad ten aanzien van extra inname

Tabel 4 Adviezen Gezondheidsraad ten aanzien van suppletie van vitamine D bij volwassenen

	Score
Vrouwelijk geslacht en leeftijd ≥ 50 jaar	1
Mannelijk geslacht en leeftijd ≥ 70 jaar	1
Onvoldoende buitenkomen. Donkere huidskleur of gesluierd gekleed	1
Bewoner verpleeg- of verzorgingstehuis	2
Osteoporose	2
Totaal	

van vitamine D in de algemene bevolking staan vermeld in [tabel 4]. Indien de totaalscore 1 punt bedraagt, dient er dagelijks 400 IE (10 microg) gesuppleerd te worden of wekelijks 2800 IE. Indien de score 2 punten bedraagt, is het suppletieadvies 800 IE (20 microg/dag) of 5600 IE per week [Gezondheidsraad 2008]. In verband met een hogere therapietrouw en een mindere grote belasting wordt steeds vaker een preparaat met een hogere dosering gegeven. Het blijkt dat een gift van een 100.000 IE colecalciferol iedere 3 of 4 maanden de vitamine-D-spiegel veilig op een steady state van 100 respectievelijk 75 nanomol/l brengt [Van Balen 2012].

21 Calcium- en vitamine-D-suppletie voor fractuurpreventie

Calciumsuppletie. Drie recente meta-analyses rapporteren bevindingen met betrekking tot de effectiviteit van calciumsuppletie op het optreden van fracturen [Bischoff-Ferrari 2007, Boonen 2007, Tang 2007]. Tang et al. onderzochten de effectiviteit van calcium alléén of in combinatie met vitamine D op alle mogelijke fracturen en concludeerden dat calciumsuppletie beschermend werkt op het optreden van fracturen (RR 0,88; 95%-BI 0,83 tot 0,95) [Tang 2007]. Bij mensen met een lage vitamine-D-concentratie ($25(\text{OH})\text{D} < 25$ nanomol/l) leidt calcium in combinatie met vitamine-D-suppletie tot een grotere maar niet-significante risicoreductie dan bij een hogere vitamine-D-concentratie (RR 0,86 versus 0,94; $p = 0,06$). Deze risicoreductie werd niet aangetoond bij een afkapping voor serum- $25(\text{OH})\text{D}$ van 50 nanomol/l. Het effect was significant groter bij geïnstitutionaliseerde personen (RR 0,76 versus 0,94; $p = 0,003$), bij mensen met een lage calciuminname (< 700 mg/dag) (RR 0,80 versus 0,95; $p = 0,008$) en bij calciumdoseringen van 1200 mg of meer (RR 0,80 versus 0,94; $p = 0,006$).

Bischoff-Ferrari et al. rapporteerden een statistisch niet-significante reductie van niet-wervelfracturen (RR 0,92; 95 %-BI 0,81 tot 1,05) door calciumsuppletie en mogelijk een verhoogd risico op heupfracturen (RR 1,64; 95 %-BI 1,02 tot 2,64) [Bischoff-Ferrari 2007]. Uit de meta-analyse van Boonen et al. gericht op heupfracturen blijkt dat suppletie van alléén vitamine D het risico op een heupfractuur niet verminderd. Het risico was wel lager na toevoeging van calcium aan vitamine D (RR 0,82; 95 %-BI 0,71 tot 0,94) [Boonen 2007].

Bijwerkingen: het is omstreven van calciumsuppletie schadelijk is voor het hart.

Uit een prospectief onderzoek van Bolland et al. bij postmenopauzale vrouwen ($n = 1471$) blijkt dat calciumsuppletie in hoge dosering (calcium 1000 mg/dag) vergeleken met een placebo mogelijk het risico op hart- en vaatziekten verhoogd voor de eindpunten myocardinfarct ($p = 0,01$) en het samengestelde eindpunt myocardinfarct, CVA en plotselinge dood ($p = 0,008$) [Bolland 2008]. Daarop aansluitend werd door Bolland et al. een meta-analyse uitgevoerd (15 onderzoeken, $n = 12.843$ (80% vrouw, gemiddelde leeftijd 75 jaar), gemiddelde follow-up 4 jaar) waarin alléén gerandomiseerde dubbelblinde, langer dan een jaar durende onderzoeken met meer dan 100 deelnemers werden betrokken en waarin ≥ 500 mg elementair calcium dagelijks werd vergeleken met placebo [Bolland

Tabel 5 Werkzaamheid middelen voor fractuurpreventie

Medicament	Uitkomstmaat	Relatief Risico (95%-BI)	NNT*	Aantal onderzoeken	Aantal proefpersonen	Follow-up	Kwaliteit bewijs
Orale bisfosfonaten (eerstekeusmiddelen)							
Alendroninezuur	Wervelfractuur	0,55 (0,43-0,69)	2,2	4	2785	1-4 jaar	hoog
	Niet-wervelfractuur	0,77 (0,64-0,92)	4,3	4	5049	1-4 jaar	hoog
	Heupfractuur	0,47 (0,26-0,85)	1,9	2	5376	1-4 jaar	hoog
Risedronaat	Wervelfractuur	0,61 (0,50-0,67)	2,6	3	2812		hoog
	Niet-wervelfractuur	0,80 (0,72-0,90)	5,0	4	12.397		hoog
	Heupfractuur	0,74 (0,57-0,94)	3,8	3	11.786	2-3 jaar	hoog
Overige (tweedekeus)middelen							
Zoledroninezuur	Wervelfractuur	0,30 (0,24-0,38)	1,4	1	5675	2 jaar	hoog
	Niet-wervelfractuur	0,75 (0,64-0,87)	4,0	1	5676	2 jaar	hoog
	Heupfractuur	0,59 (0,42-0,83)	2,4	1	5675	2 jaar	hoog
Denosumab	Wervelfractuur	0,31 (0,20-0,47)	1,4	1	7393	3 jaar	hoog
	Niet-wervelfractuur	0,32 (0,26-0,41)	1,5	1	7393	3 jaar	hoog
	Heupfractuur	0,60 (0,37-0,97)	2,5	1	7393	3 jaar	hoog
Ibandroninezuur	Wervelfractuur	0,50 (0,34-0,74)	2,0			3 jaar	hoog
	Niet-wervelfractuur Heupfractuur	Niet aangetoond Niet aangetoond					
Raloxifeen	Wervelfractuur	0,60 (0,50-0,70)	2,5			3 jaar	hoog
	Niet-wervelfractuur Heupfractuur	Niet aangetoond Niet aangetoond					
Strontium-ranelaat	Wervelfractuur	0,63 (0,56-0,71)	2,7	2	5082	3 jaar	hoog
	Niet-wervelfractuur	0,86 (0,75-0,98)	7,1	2	6572	3 jaar	hoog
	Heupfractuur	Niet aangetoond					
Anabole medicatie							
Teriparatide	Wervelfractuur	0,36 (0,28-0,47)	1,6			1,5 jaar	hoog
	Niet-wervelfractuur	0,62 (0,48-0,82)	2,6				hoog
	Heupfractuur	Niet aangetoond					
PTH (1-84)	Wervelfractuur	0,42 (0,24-0,72)	1,7			1,5 jaar	hoog
	Niet-wervelfractuur Heupfractuur	Niet aangetoond Niet aangetoond					

* NNT = Numbers needed to treat.

2010]. Uitgesloten was onderzoek met calcium plus vitamine D versus placebo. Het risico op een myocardinfarct bij calciumgebruik bleek verhoogd (RR 1,27; 95%-BI 1,01 tot 1,59) in vergelijking met placebo, vooral bij mensen die gemiddeld meer dan 805 mg calcium per dag in de voeding gebruikten. De verschillen voor totale sterfte, acute hartstilstand en CVA waren niet significant. De uitkomsten bleven gelijk na correcties voor verschillen in cardiovasculair uitgangrisico, serumvitamine-D-concentratie en het soort calciumpreparaat. In een

5-jarig gerandomiseerd onderzoek met een observationele follow-up van 4,5 jaar (n = 1460 vrouwen van 70 jaar en ouder) werd het effect van 1200 mg calciumsuppletie vergeleken met placebo ten aanzien van cardiovasculaire eindpunten [Lewis 2011]. Calciuminname voor beide groepen bij aanvang van het onderzoek was 960 en 970 mg. Op de verschillende cardiovasculaire eindpunten, zoals myocardinfarct, CVA en plotselinge dood werd in dit onderzoek geen verschil aangetoond tussen de calcium 1200 mg/dag groep en placebo.

Vitamine D. Het effect van vitamine D ter preventie van fracturen is in 5 meta-analyses onderzocht [Abrahamsen 2010, Avenell 2009, Bischoff-Ferrari 2005, Boonen 2007, Tang 2007]. Uit de meta-analyse van Bischoff-Ferrari *et al.* blijkt dat vitamine 800 IE/dag het aantal heupfracturen reduceert met 26% (3 onderzoeken; n = 5572; gepoold RR 0,74; 95%-BI 0,61 tot 0,88) en het aantal niet-wervelfracturen met 23% (5 onderzoeken; n = 6098; gepoold RR 0,77; 95%-BI 0,68 tot 0,87) in vergelijking met calcium of placebo, terwijl er geen effecten gevonden werden bij een dosering van 400 IE/dag [Bischoff-Ferrari 2005]. Boonen *et al.* vonden bij 4 onderzoeken geen significant effect op heupfractuurincidentie van vitamine D alleen, maar uit het gepoold RR van 6 onderzoeken blijkt dat de combinatie van vitamine-D- en calciumsupplementen het risico op heupfracturen reduceert (RR 0,82; 95%-BI 0,71 tot 0,94) [Boonen 2007]. De bovenstaande meta-analyse van Tang *et al.* toont verder aan dat de effecten van vitamine-D-suppletie groter zijn met een dosis van 800 IE/dag of meer dan met een lagere dosis (p = 0,03) en ook bij een hogere compliance (> 80%) dan bij een lagere compliance [Tang 2007]. De meta-analyse van Avenell toonde aan dat vitamine D in combinatie met calcium het risico op heupfracturen verlaagd (RR 0,84; 95%-BI 0,73 tot 0,96), terwijl het effect op wervelfracturen niet-significant was [Avenell 2009]. Ook in de meta-analyse van Abrahamsen *et al.* werd een vergelijkbare reductie van het risico op heupfracturen gevonden door de combinatie van vitamine D en calcium (RR 0,74; 95%-BI 0,60 tot 0,91) en tevens voor alle fracturen (RR 0,92; 95%-BI 0,86 tot 0,99) [Abrahamsen 2010]. In dit onderzoek werd wel een effect gevonden bij een dosis van 400 IE/dag (10 microg) (RR 0,91; 95%-BI 0,85 tot 0,99), maar niet voor 800 IE/dag (20 microg) (RR 0,95; 95%-BI 0,80 tot 1,14). In de CBO-consensus wordt gesteld dat de effecten van vitamine-D- en calciumsuppletie op het voorkomen van fracturen beperkt zijn, maar in de aanbevolen doseringen zonder bijwerkingen verkregen worden [CBO 2011]. Bovendien kregen bij alle onderzoeken naar de effecten van medicamenteuze therapie op fractuurrisico's (zie noot 22) de personen in de interventiegroepen en de controlegroepen een combinatie van vitamine D en calcium. Op basis van de dosiseffectresultaten en bijwerkingen gaat de voorkeur uit naar een vitamine-D-dosering van 800 IE/dag. Inname van 400 tot 800 IE (10 tot 20 microg) vitamine D per dag door ouderen (> 65 jaar), in combinatie met calcium, geeft een relatieve reductie in het optreden van niet-wervelfracturen (van 10 tot 20%), waarbij suppletie van 800 IE (20 microg) effectiever is wat betreft fractuurpreventie dan 400 IE (10 microg). Calciumsuppletie zonder vitamine D verbetert wel de botdichtheid, maar geeft nauwelijks vermindering van de fractuurincidentie of van de daarmee samenhangende sterfte en is geassocieerd met een 30% toegenomen risico op myocardinfarct. Calciumgebruik zonder vitamine D ter preventie van osteoporose en fracturen en preventieve zelfmedicatie van vrij verkrijgbaar calcium zonder vitamine D voor mensen met een laag risico worden afgeraden. Dit geldt met name voor ouderen met een vaak verminderde nierfunctie (zie noot 17). Calciumrijke voeding is het beste en veiligste alternatief. Conclusie: er is consistent bewijs voor een beperkt effect van vitamine-D- en calciumsuppletie op het voorkomen van fracturen (relatieve reductie in het optreden van niet-wervelfracturen (10%) en van heupfracturen (25%)). Calcium- en vitamine-D-suppletie kan achterwege gelaten worden als de calciuminname van de patiënt gemiddeld ruim boven 1200 mg per dag en de vitamine-D-spiegel ruimschoots voldoende is (klinisch afkappunt, ook in de dalmaanden > 50 nanomol/l). Behandeling van patiënten met bisfosfonaten wordt altijd gecombineerd met suppletie van calcium en vitamine D indien onvoldoende calcium wordt ingenomen met de voeding en de vitamine-D-status onvoldoende is. Calciumsuppletie zonder vitamine D is geassocieerd met een toegenomen risico op myocardinfarct.

22 Medicamenteuze behandeling

Het doel van medicamenteuze behandeling van patiënten met een hoog risico op fracturen is gericht op fractuurpreventie. Groepen geneesmiddelen die daarvoor in aanmerking komen zijn:

1. botresorptieremmers (bisfosfonaten en selectieve oestrogeenreceptormodulatoren (SERM's));
2. anabole middelen (teriparatide en PTH) die de botaanmaak stimuleren;
3. middelen met een gemengd effect (strontium-ranelaat).

[Tabel 5] geeft een overzicht van de effecten van verschillende medicamenten op het voorkomen van fracturen in de primaire analyses van gerandomiseerde effectonderzoeken met fractuurpreventie als eindpunt [CBO 2011]. Alle genoemde medicamenten verminderen het risico op wervelfracturen (morfometrisch bepaald). Het risico op niet-wervelfracturen vermindert door gebruik van sommige bisfosfonaten (alendroninezuur, risedronaat, zoledroninezuur), anabole middelen (teriparatide), ranelaat en denosumab. Behandelingen met sommige bisfosfonaten (alendroninezuur, risedronaat, zoledroninezuur) en denosumab verminderen tevens het risico op een heupfractuur.

Overwegingen: in het algemeen geldt met betrekking tot de medicamenteuze preventie van fracturen dat de wetenschappelijke kwaliteit van het bewijs hoog is, maar dat er geen goede onderzoeken zijn waarin de effecten van 2 verschillende medicamenten met elkaar vergeleken zijn. Indirecte vergelijkingen van onderzoeken zijn tevens moeilijk door de verschillende in- en exclusiecriteria en eindpunten. Ook werd in de meeste fractuuronderzoeken de medicamenteuze behandeling gecombineerd met calcium en vitamine D. Tot slot zijn er wel vergelijkende onderzoeken beschikbaar waarin de effecten van verschillende medicaties op BMD en botmarkers onderzocht zijn, maar deze eindpunten verklaren maar voor een deel het effect van medicatie op het fractuurrisico (met uitzondering van strontiumranelaat, waarbij de helft van de BMD toename het resultaat is van incorporatie van strontium in het bot). Factoren die de keuze voor een medicament mede bepalen zijn de wijze en de frequentie van toediening en het gebruikersgemak, bijkomende positieve (preventie van borstkanker met raloxifeen) of negatieve effecten (nevenwerkingen, tolerantie en veiligheidsprofiel), therapie-ontrouw, de kosten en noodzakelijke randvoorwaarden (normale nierfunctie bij bisfosfonaten).
Conclusie: behoudens de gerandomiseerde geneesmiddelen als er nog geen gecontroleerd onderzoek naar de behandeling met bisfosfonaten in de algemene populatie als pragmatisch onderzoek uitgevoerd.

23 Dosering vitamine D

Bij verpleeghuisbewoners met een vitamine-D-deficiëntie werden dagelijks, wekelijkse en maandelijkse vitamine-D-doseringen van respectievelijk 600 IE/dag, 4200/week of 18.000/maand met elkaar vergeleken. Bij een dagelijkse of wekelijkse dosering was na 4 maanden bij 90% van de proefpersonen een adequate vitamine-D-spiegel van 50 nanomol/l bereikt versus 75% in de maandelijkse gedoseerde groep. Dit valt vermoedelijk te verklaren uit minder efficiënte absorpties van hoge doseringen en het ontstaan van grotere schommelingen in de 25(OH)D-spiegel bij laagfrequente doseringen [Chel 2008, Wicherts 2011].
Bij een ernstig vitamine-D-gebrek (< 15 nanomol/l) wordt soms een oplaadstootkuur vitamine D geadviseerd. De effectiviteit van zo'n behandeling is echter nog niet aangetoond. Laagfrequent (jaarlijks) toegediende stootkuren vitamine D zouden zelfs schadelijk kunnen zijn. Uit een onderzoek van Sanders et al. (n = 2256 vrouwen) blijkt dat het risico op vallen en fracturen met name in de eerste 3 maanden na inneming verhoogd is bij een jaarlijkse orale dosis van 500.000 IE vitamine D₃ in vergelijking met placebo [Sanders 2010]. Uit een onderzoek van Smith et al. (n = 9440) blijkt dat een

jaarlijkse intramusculaire injectie van vitamine D₃ 300.000 IE evenmin tot minder fracturen leidde dan een placebo-injectie en het aantal heupfracturen zelfs significant toenam [Smith 2007]. In de CBO-richtlijn wordt gemeld dat men bij lage vitamine-D-spiegels vooral als klachten van vitamine-D-gebrek bestaan een 10-daagse stootkuur van 10.000 IE per dag kan geven. Bij absorptiestoornissen kan een dagelijkse dosering van 1200 tot 2000 IE/dag nodig zijn onder controle van de vitamine-D-spiegel. Vitamine D₃ is voor dagelijks gebruik verkrijgbaar in tabletten van 200 en 400 IE en in capsules van 2800 IE en 5600 IE te verkrijgen voor gebruik eenmaal per week. Er is ook colecalciferol-drink beschikbaar met een concentratie van 50.000 IE per ml. Hierbij is 1 druppel ongeveer 2500 IE (20 druppels is 1 ml). Ook zijn er combinatiepreparaten calciumcitraatbruisgranulaat- en calciumcarbonaatkauwtabletten beschikbaar met een lagere calciumdosering van 500 mg gecombineerd met respectievelijk vitamine D₃ 880 en 800 IE. Vitamine D₃ wordt beschouwd als voedingssupplement en komt niet altijd voor vergoeding in aanmerking.

24 Orale bisfosfonaten

Alendroninezuur en risedroninezuur. Er is bewijs van hoge kwaliteit dat alendroninezuur wervelfracturen (RR 0,55; 95%-BI 0,43 tot 0,69), niet-wervelfracturen (RR 0,77; 95%-BI 0,64 tot 0,92) en heupfracturen (RR 0,47; 95%-BI 0,26 tot 0,85) voorkomt. Er is tevens bewijs van hoge kwaliteit dat risedroninezuur wervelfracturen (RR 0,61; 95%-BI 0,50 tot 0,67), niet-wervelfracturen (RR 0,80; 95%-BI 0,72 tot 0,90) en heupfracturen (RR 0,74; 95%-BI 0,57 tot 0,94) voorkomt [CBO 2011].

Bijwerkingen: Bisfosfonaten zijn gecontra-indiceerd bij een creatineklaring lager dan 30 ml/min. Bij de behandeling met orale bisfosfonaten dient men verder bijzonder attent te zijn op gastro-intestinale bijwerkingen. Tevens is er een verhoogd risico op zeldzaam voorkomende kaakbotnecrose en zijn er aanwijzingen voor een verhoogd risico op slokdarmcarcinoom en atypische femurschachtfracturen.

Osteonecrose van de kaak. De belangrijkste kenmerken zijn pijn, zwelling, kaakontsteking en losse kaakelementen. Bij onderzoek wordt blootliggend kaakbot gevonden met dood bot en soms sequestervorming en ontstoken weke delen eromheen [Schortinghuis 2007]. De aandoening ontstaat soms in relatie tot een invasieve tandheelkundige ingreep, maar kan pas maanden na de ingreep ontstaan. De bijwerking is dosisafhankelijk en komt vaker voor bij intraveneuze dan bij orale behandeling. Voor patiënten die hoge dosis bisfosfonaten ontvangen in verband met maligniteiten wordt de incidentie geschat op 2 tot 12% [Sedghizadeh 2009]. De incidentie van deze bijwerking bij patiënten die oraal danwel intraveneus behandeld worden voor osteoporose is daarentegen laag (0,001 tot 0,01%) [Compston 2011, Khan 2009, Khosla 2007]. Naast de relatie met de hoogte van de dosering wordt vermoed dat er ook een relatie is met de behandelduur [Compston 2011]. Gezien de lage incidentie wordt geen preventief tandheelkundig onderzoek geadviseerd, maar wel goede gebitshygiëne [Franken 2011].

Slokdarmcarcinoom. Er zijn pathofysiologisch argumenten voor een verhoogd risico op oesofaguscarcinoom en maagcarcinoom (ter hoogte van de oesofagus-maagovergang) bij gebruik van orale bisfosfonaten. Twee Britse onderzoeken uitgevoerd in de huisartsenpraktijk komen aan de hand van hetzelfde databestand (de *United Kingdom General Practice Research Database* (GPRD) waarin huisartsen gegevens van circa 6 miljoen mensen hebben opgeslagen) tot de tegengestelde conclusie dat er wel een verhoogd risico op oesofaguscarcinoom is [Green 2010, Cardwell 2010].

Uit een genest-patiëntcontroleonderzoek (mannen (57%) en vrouwen (43%); gemiddelde leeftijd 72 jaar; gemiddelde follow-up 7,5 jaar) bij patiënten met oesofaguscarcinoom (n = 2954), maagcarcinoom (n = 2018) en colorectaalcarcinoom (n = 10.641) bleek

de incidentie van oesofaguscarcinomen hoger bij patiënten die 1 of meer keren orale bisfosfonaten voorgeschreven kregen, vergeleken met controlepersonen zonder dit voorschrift (RR 1,30; 95%-BI 1,02 tot 1,66). Het risico op oesofaguscarcinoom was significant hoger bij 10 of meer voorschriften (RR 1,93; 95%-BI 1,37 tot 2,70) dan bij 1 tot en met 9 voorschriften (RR 0,93; 95%-BI 0,66 tot 1,31), en bij gebruik langer dan 3 jaar versus geen gebruik (gemiddeld circa 5 jaar) (RR 2,24; 95%-BI 1,47 tot 3,43). Er werd een verband gevonden tussen de geschatte duur van bisfosfonaatgebruik en het risico op oesofaguscarcinoom: voor gebruik minder dan 1 jaar, 1 tot 3 jaar en langer dan 3 jaar was het RR respectievelijk 0,98 (95%-BI 0,66 tot 1,46), 1,12 (95%-BI 0,73 tot 1,73) en 2,24 (95%-BI 1,47 tot 3,43). Deze gegevens suggereren een dosisresponsrelatie [Green 2010]. In een cohortonderzoek (gemiddelde follow-up 4,5 jaar, n = 83.652) waarin gebruikers van orale bisfosfonaat werden vergeleken met niet-gebruikers werden in het bisfosfonaatcohort 160 oesofagus- en maagcarcinomen (79 oesofagus) en in de controlegroep 115 (72 oesofagus) gevonden. Het risico op oesofaguscarcinoom was RR 1,07 (95%-BI 0,77 tot 1,49) na 1 of meer voorschriften bisfosfonaat en 1,01 (95%-BI 0,48 tot 2,12) voor een voorschrift gelijk aan 3 jaar met een standaarddosis. In dit onderzoek werd geen dosisresponsrelatie gevonden. Er werd geen verhoogd risico op carcinomen in de maag en of het colorectale gebied gevonden bij 1 of meer voorschriften van een bisfosfonaat (RR 0,87; 95%-BI 0,64 tot 1,19) respectievelijk 0,87 (95%-BI 0,77 tot 1,00) [Cardwell 2010].

Atypische femurschachtfracturen. Er zijn een aantal aanwijzingen dat ook het voorkomen van atypische femurschachtfracturen verband kan houden met het gebruik van bisfosfonaten [Abrahamsen 2012]. Deze fracturen zijn zeldzaam en worden getypeerd door een fractuur op een atypische lokalisatie in de femurhals of trochanter met een transversaal breukvlak zonder verbrijzeling wijzend op verminderde treksterkte van het bot [Compston 2011]. In tegenstelling tot de gebruikelijke heupfracturen kunnen er langdurig vaak beiderzijds optredende prodromale pijnen aan voorafgaan. Hoewel de oorzaak niet helemaal duidelijk is, wordt verondersteld dat de mechanische kwaliteit van het bot is afgenomen door een verandering in de botbouw. In een observationeel onderzoek bij 205.466 vrouwen van 68 jaar en ouder die gedurende maximaal na aanvang van bisfosfonaatbehandeling vervolgd werden kregen 9723 vrouwen een klassieke heupfractuur versus 716 vrouwen een atypische femurschachtfractuur [Park-Wyllie 2011]. In dit onderzoek bleek het risico op dit zeldzame type heupfractuur na langdurig gebruik van bisfosfonaten verhoogd te zijn (OR 2,74; 95%-BI 1,25 tot 6,02). Ook in een ander observationeel onderzoek waarin 1.271.575 mannen en vrouwen van respectievelijk 65 en 50 jaar en ouder vervolgd werden, werd een relatie met de gebruiksduur van bisfosfonaten vastgesteld [Feldstein 2012]. In dit onderzoek werd geen relatie gevonden met de hoogte van de dosering. De incidentie van dit type fractuur was ook in dit onderzoek laag: 18,2 per 100.000 persoonsjaren met een 95%-BI van 16,0 tot 20,7. Behoudens het gebruik van bisfosfonaten bleken ook corticosteroïdegebruik en leefstijlrisicofactoren te zijn.

Overwegingen: alendroninezuur (tabletten dagelijks 10 mg of wekelijks 70 mg) en risedroninezuur (tabletten dagelijks 5 mg of wekelijks 35 mg of maandelijks 2 x 75 mg) vormen de eerstekeusmiddelen vanwege de grootste ervaring in de dagelijkse praktijk, de bewezen werkzaamheid en de lage kostprijs (een factor 30 lager dan denosumab en een factor 60 lager dan zoledroninezuur). In verband met het gebruiksgemak gaat de voorkeur uit naar een wekelijkse dosering. Osteonecrose van de kaak is een zeldzame bijwerking. Het risico hierop is groter bij hogere doseringen en bij intraveneuze toediening. Mogelijk is dit risico ook gelyk aan de duur van het gebruik. De aandoening is tot nu toe het beste beschreven bij het gebruik van bisfosfonaten, maar is ook gerapport-

teerd bij het gebruik van denosumab (zie noot 26). Tevens zijn er aanwijzingen voor een verhoogd risico op slokdarmcarcinoom en atypische femurschachtfracturen. Bij het optreden van slokdarmcarcinoom wordt een dosisresponsrelatie vermoed; bij de atypische femurschachtfracturen vermoedt men een relatie met de behandelduur. Conclusie: er is consistent bewijs dat alendroninezuur en risedroninezuur in combinatie met calcium en vitamine D bij patiënten met één of meerdere wervelfracturen, óf met een verlaagde BMD het risico op fracturen met 20 tot 50% kunnen verminderen. In het algemeen geldt dat de incidentie van ernstige aan bisfosonaat gerelateerde bijwerkingen (osteonecrose van de kaak, slokdarmcarcinoom en atypische femurschachtfracturen) laag blijft en niet opweegt tegen de voordelen van orale bisfosonaten. Er zijn aanwijzingen dat de incidentie van deze zeldzame maar ernstige bijwerkingen toenemen met de behandelduur.

25 Overige osteoporosemiddelen

Zoledroninezuur. Er is bewijs van hoge kwaliteit dat jaarlijks i.v. zoledroninezuur het risico op wervelfracturen (RR 0,30; 95%-BI 0,24 tot 0,38), niet-wervelfracturen (RR 0,75; 95%-BI 0,64 tot 0,87) en heupfracturen (RR 0,59; 95%-BI 0,42 tot 0,83) reduceert. Bijwerkingen: voorwaarde voor toediening is een creatinineklaring > 35 ml/min te bepalen vóór elk infuus. Bij behandeling met zoledroninezuur ontstonden bij circa 30% van de behandelde patiënten griepachtige klachten na de eerste toediening. Zoledroninezuur vraagt om bijzondere maatregelen voor en tijdens de toediening. Bij ouderen is een verslechtering van de nierfunctie mogelijk, hetgeen (zeldzaam) kan leiden tot dialyse, bij een te snelle toediening (minimaal inlooptijd 15 minuten) en bij het gebruik van diuretica en/of dehydratie. Adequate controle van de nierfunctie voor de toediening en goede instructie aan de patiënt omtrent het melden van eventuele dehydratie is gewenst. Intraveneus toegediende bisfosonaten geven eerder osteonecrose van de kaak dan orale preparaten.

Overwegingen: in de tweede lijn is zoledroninezuur (jaarlijks 5 mg tijdens 15 min i.v. toediening) een tweedekeusmiddel als alternatief voor orale bisfosonaten. Zoledroninezuur via jaarlijks i.v. kan overwogen worden bij gastro-intestinale intolerantie voor bisfosonaten. Medisch toezicht tijdens toediening is noodzakelijk. Optioneel is toediening mogelijk binnen 2 tot 12 weken na een heupfractuur, 14 dagen nadat eerst een opplaaddosis vitamine D (50.000 tot 125.000 IE per os) is gegeven. De intraveneuze toedieningsvorm van zoledroninezuur leidt tot een hoge therapietrouw, maar is lastig en kan leiden tot complicaties of tot dubbelmedicatie doordat de huisarts niet weet dat een infuus werd gegeven (vooral bij patiënten en slechte communicatie).

Denosumab. Denosumab is een biological, een monoklonaal antilichaam dat de botafbraak remt. Van denosumab is in een groot multicentrisch gerandomiseerd onderzoek (n = 7808) aangetoond dat het net als bovengenoemde bisfosonaten zowel wervel-, als niet-wervel- en heupfracturen reduceert [Cummings 2009]. Er is bewijs van hoge kwaliteit dat denosumab (halfjaarlijks ambulant subcutaan 60 mg) wervelfracturen (RR 0,31; 95%-BI 0,20 tot 0,47), niet-wervelfracturen (0,32; 95%-BI 0,26 tot 0,41) en heupfracturen (RR 0,60; 95%-BI 0,37 tot 0,96) voorkomt. Tijdens follow-up gedurende zes jaar therapie met denosumab (n = 200) was er verdere toename van de BMD [Miller 2011]. Uit een dubbelblind gerandomiseerd fase-II-onderzoek (n = 247; follow-up 12 maanden) blijkt dat denosumab de afname van de BMD van de distale radius meer tegen gaat (0,3 tot 3,4%) dan behandeling met alendroninezuur (-0,6 tot 2,4%; p = 0,024) of placebobehandeling (-2,1 tot -0,8%; p < 0,001) [Seeman 2010]. Uit een dubbelblind gerandomiseerd fase-III-onderzoek (n = 1189; follow-up 12 maanden) blijkt dat denosumab een grotere toename van de BMD van de heup laat zien dan alendroninezuur (respectievelijk 3,5 en 2,6%; p < 0,001) [Brown 2009].

Bijwerkingen: tot op heden zijn geen goede fase-IV-onderzoeken voor denosumab bekend. Veiligheidsgegevens van denosumab zijn alleen bekend uit fase-II- en fase-III-onderzoeken. Ook bij hoge doseringen denosumab bij de behandeling bij kanker (waarbij een 12 keer hogere dosering van denosumab gebruikt wordt als bij behandeling van osteoporose) is in deze onderzoeken osteonecrose van de kaak opgetreden. In 2 prospectieve onderzoeken waarin patiënten met skeletmetastasen en mannen met prostaatkanker behandeld werden, trad osteonecrose van de kaak op bij 2% van de patiënten die met denosumab behandeld werden versus respectievelijk 1,4% en 1% van de patiënten die met zoledroninezuur behandeld werden [Fizazi 2011, Henry 2011, Fizazi 2011]. In een longitudinaal onderzoek van 7868 vrouwen die gedurende 3 jaar met denosumab behandeld werden ter preventie van fracturen, trad geen osteonecrose van de kaak op. Bij het extensie-onderzoek werden echter wel 2 gevallen gerapporteerd bij patiënten die van placebo naar denosumab werden overgezet [Compston 2011, Cummings 2009]. Tevens werd geen verhoogde incidentie van infecties gerapporteerd versus placebo, met uitzondering van zeldzame cellulitis (0,3% versus 0,1% met placebo; p = 0,002 over 3 jaar). Een verband met de infecties gerapporteerd in de bovenstaande multicenter onderzoek van Cumming et al. en denosumab kon niet worden aangetoond [Watts 2012]. Het ontbreken van dit verband werd tevens bevestigd in een onderzoek met een langere follow-up tijd van 5 jaar [Papapoulos 2011]. In een onderzoek van Baron was de incidentie van osteonecrose van de kaak bij behandeling van osteoporose met denosumab niet hoger dan bij behandeling met bisfosonaten [Baron 2011].

Overwegingen: denosumab wordt halfjaarlijks ambulant subcutaan toegediend onafhankelijk van de nierfunctie en heeft daarmee een hoge mate van therapietrouw. In vergelijking met i.v. zoledroninezuur heeft denosumab als voordelen het gebruiksgemak (ambulant subcutaan) en is de toediening niet afhankelijk van de nierfunctie [Jama 2011]. Er is echter onvoldoende onderzoek naar de bijwerkingen door het ontbreken van goede fase-IV-onderzoeken.

Strontiumranelaat. Er is bewijs van hoge kwaliteit dat strontiumranelaat de kans op wervelfracturen (RR 0,63; 95%-BI 0,56 tot 0,71) en niet-wervelfracturen (RR 0,86; 95%-BI 0,75 tot 0,98) vermindert. Een effect op het reduceren van de kans op heupfracturen is niet aangetoond. Bijwerkingen: een zeldzame, maar ernstige bijwerking van strontiumranelaat is geneesmiddelenexanthem met eosinofilie en systemische symptomen dat voor aanvang van de behandeling met de patiënt besproken dient te worden.

Overwegingen: strontiumranelaat heeft een effect op zowel het stimuleren van de botaanmaak als een inhibitie van de botafbraak en kan zonder bijzondere maatregelen, maar wel dagelijks (2 g sachet per dag) worden ingenomen. Strontiumranelaat is te overwegen bij intolerantie of contra-indicaties voor orale en i.v. bisfosonaten.

Ibandroninezuur. Er is bewijs van hoge kwaliteit dat ibandroninezuur het risico op wervelfracturen verlaagt (8 onderzoeken; RR 0,50; 95%-BI 0,34 tot 0,74). De effecten op het verminderen van niet-wervelfracturen zijn enkel via post-hoc analyses bekend bij patiënten met een T-score kleiner dan -3,0 [Cranney 2009].

Overwegingen: van ibandroninezuur is alleen een effect op wervelfracturen aangetoond. Ibandroninezuur is beschikbaar in een maandelijkse dosering, hetgeen de therapietrouw ten goede komt [Papapoulos 2003]. Ibandroninezuur (maandelijks 150 mg oraal of 3-maandelijks i.v.) kan overwogen worden indien therapietrouw een probleem is bij dagelijkse of wekelijkse dosering, bij normale nierfunctie, goede tolerantie en afwezigheid van contra-indicaties voor orale bisfosonaten.

Raloxifeen en bazedoxifeen. Raloxifeen (dagelijks 60 mg oraal) en bazedoxifeen (dagelijks 20 mg oraal)

zijn selectieve oestrogenreceptormodulatoren (SERM) en hebben alleen bewezen fractuurreductie voor wervelfracturen.

Overwegingen: raloxifeen vermindert naast het risico op een wervelfractuur tevens het risico op mammacarcinoom in geval van oestrogeengevoelige tumoren en kan daarom een rol spelen bij vrouwen met osteoporose en een sterk verhoogd risico op mammacarcinoom. Voor bazedoxifeen is dit niet bewezen.

Anabole middelen. Anabole medicatie (teriparatide (subcutaan eenmaal daags) en in mindere mate parathormoon (subcutaan eenmaal daags)) wordt aanbevolen na een derde fractuur waaronder 2 bestaande wervelfracturen ondanks 1 jaar behandeling met bisfosonaten, of bij contra-indicatie en/of intolerantie voor andere middelen bij osteoporose. Hiervoor dient naar de tweede lijn te worden verwezen. Het wordt sterk aanbevolen om bij behandeling met parathormoon na 1, 3 en 6 maanden het serumcalcium te meten en na een behandeling met anabole middelen (teriparatide en parathormoon) een behandeling met bisfosonaten of, bij intolerantie of contra-indicatie voor bisfosonaten bij postmenopauzale vrouwen, raloxifeen te starten.

Conclusie: er is consistent bewijs dat zoledroninezuur en denosumab effectieve middelen zijn om het risico op fracturen te reduceren. Gezien de intraveneuze toediening van zoledroninezuur en het ontbreken van fase-IV-onderzoeken bij denosumab en de hogere kosten zijn deze middelen geen eerste keus. Er is geen bewijs dat osteonecrose van de kaak meer voorkomt bij zoledroninezuur en denosumab in vergelijking met orale bisfosonaten in de doses die worden gebruikt bij osteoporose. Voor de overige middelen is er onvoldoende bewijs dat zij heupfracturen kunnen voorkomen. Het gebruik van deze middelen wordt daarom niet aanbevolen.

26 Therapietrouw

Uit een onderzoek (n = 726) bij patiënten die na een heupfractuur behandeld werden met bisfosonaten bleek dat na 12 maanden 41% van de deelnemers zich nog hield aan de voorgeschreven behandeling (mediane duur 40 weken) [Rabenda 2008]. De therapietrouw in de groep die wekelijks (n = 184) werd behandeld met bisfosonaten was gelijk aan die in de groep die dagelijks (n = 142) werd behandeld. Uit een onderzoek van Netelenbos blijkt dat na een jaar ongeveer de helft van de deelnemers met de botsparende medicatie, meestal orale bisfosonaten, gestopt is [Netelenbos 2011]. Onderzoek naar de therapietrouw bij alle beschikbare orale middelen bij osteoporose bij 75% van alle apotheken liet zien dat de therapietrouw gedurende de behandeling hoog was (91%), maar de persistentie (duur van de behandeling) laag (43%). Bij follow-up bleek 78% na 18 maanden geen medicatie te hebben ingenomen [Netelenbos 2011]. Conclusie: er is consistent bewijs dat circa 50% van de patiënten na een jaar gestopt is met de orale bisfosonaten.

27 Optimale behandelduur bisfosonaten

Onderzoeken naar de meest effectieve behandelduur met bisfosonaten zijn niet bekend. In de CBO-consensus worden 3 onderzoeken vermeld waarin de effecten van bisfosonaten gedurende een langere periode dan 5 jaar zijn onderzocht [CBO 2011]. In een gerandomiseerd en geblijnd onderzoek (n = 164) waarin het effect van risedroninezuur wordt onderzocht blijkt dat na 7 jaar behandelen de wervelfractuurincidentie verlaagd is gebleven op het niveau van de start van de behandeling [Mellstrom 2004]. De *Fracture Intervention Trial Long-Term Extension* (FLEX) (n = 1099) laat zien dat bij patiënten, die na 5 jaar behandeling met alendroninezuur geen osteoporose hadden (T-score > -2,0) geen verdere fractuurreductie kon worden aangetoond na nogmaals 5 jaar behandelen met alendroninezuur. Bij patiënten, die na 5 jaar behandeling met alendroninezuur nog steeds osteoporose hadden (T-score ≤ -2,5), was de incidentie van kli-

nische wervelfracturen na nogmaals 5 jaar behandelen verder verminderd. De groep die na 5 jaar verder behandeld werd met alendroninezuur liet na 8,6 jaar een verdere toename zien van de BMD vergeleken met de groep die verder behandeld werd met calcium of placebo (2,0% verschil in toename van de BMD van de heup; 95%-BI 1,6 tot 2,5% en 2,5% verschil toename van de BMD van de wervelkolom: 95%-BI 1,9 tot 3,1%) [Black 2000, Ensrud 2004, Roschger 2010]. In de review van Watts *et al.* wordt aangeraden om na 5 tot 10 jaar behandelen met bisfosfonaten (tijdelijk) te stoppen met de medicatie omdat bisfosfonaten accumuleren in het skelet en mogelijk gedurende een periode tot 2 jaar het fractuurrisico reduceren na het stoppen [Watts 2010]. Hierbij wordt onderscheid gemaakt tussen verschillende patiëntengroepen. Patiënten met een gemiddeld risico kunnen na 5 jaar stoppen met de behandeling en pas weer starten met de medicatie als de BMD niet meer stabiel blijft of als er een fractuur optreedt. Patiënten met een hoog risico kunnen 10 jaar behandeld worden en daarna 1 à 2 jaar stoppen met de behandeling. Data van behandeling gedurende een periode van 10 jaar met alendronaat en 8 jaar met risedroninezuur laten zien dat deze behandelingen goed getole-

reerd worden en veilig zijn. De auteurs van dit artikel geven aan dat deze patiënten eventueel op een andere therapie, die niet bestaat uit bisfosfonaten, kunnen overstappen tijdens deze rustpauze van 1 à 2 jaar [Watts 2010]. De CBO-consensus adviseert om na 5 jaar behandeling het fractuurrisico te herevalueren (DXA, VFA en klinische risicofactoren). Bij de hoogrisicogroep kan de behandeling worden voortgezet; in andere gevallen kan de behandeling worden gestaakt [CBO 2011]. Overwegingen: er zijn geen onderzoeken bekend naar de meest effectieve behandelduur met bisfosfonaten en naar de bijwerkingen van bisfosfonaten op de lange termijn. Er is geen onderzoek gevonden naar het effect van langer dan 5 jaar behandelen met bisfosfonaten op het optreden van niet-wervelfracturen. Uit post-hoc-analyses blijkt dat het fractuurrisico na 5 jaar bepalend is voor de te verwachte effectiviteit van een vervolghandeling met bisfosfonaten na 5 jaar (verdere vermindering van het fractuurrisico bij de hoogrisicogroep en geen verdere vermindering bij patiënten zonder osteoporose). Uit de post-hoc-analyses van de onderzoeken zijn geen nadelige effecten naar voren gekomen. Conclusie: er is geen bewijs voor een meest effectieve behandelduur met bisfosfonaten. De werkgroep adviseert om na 5 jaar behandeling met bisfosfonaten deze behandeling te stoppen en het fractuurrisico na 3 jaar opnieuw te evalueren aan de hand van het algoritme (fractuurgeschiedenis gedurende de behandelperiode, DXA, VFA en risicofactoren). Doorgaan met de behandeling kan worden overwogen als het aannemelijk is dat het fractuurrisico aan het eind van de behandeling nog steeds erg hoog is, bijvoorbeeld als er aan het einde van de behandeling nieuwe fracturen zijn opgetreden, of als de botmineraaldichtheid aan het begin van de behandeling opvallend laag was (T -score $\leq -3,5$) en therapieontrouw is uitgesloten. In lijn met de CBO-consensus adviseert de werkgroep dan eerst de DXA en VFA te herhalen en uitsluitend bij patiënten met een hoog fractuurrisico volgens het algoritme de behandeling met een periode van maximaal 5 jaar te verlengen. Gezien de mogelijke associatie van de behandelduur met de kans op slokdarmcarcinoom, kaakbotnecrose en het optreden van atypische femurschachtfracturen wordt geadviseerd om in het algemeen terughoudend te zijn met de verlenging van de behandeling.

LITERATUURLIJST

Bij verwijzing naar NHG-producten: zie www.nhg.org.

- Abrahamsen B. Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *BMJ* 2010;340:b5463.
- Abrahamsen B, Einhorn TA. Beyond a reasonable doubt? Bisphosphonates and atypical femur fractures. *Bone* 2012.
- Aitken JM, Lindsay R, Hart DM. Long-term oestrogens for the prevention of post-menopausal osteoporosis. *Postgrad Med J* 1976;52 Suppl 6:18-26.
- 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.
- Baron R, Ferrari S, Russell RG. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone* 2011;48:677-92.
- Bauer DC, Ewing SK, Cauley JA, Ensrud KE, Cummings SR, Orwoll ES. Quantitative ultrasound predicts hip and non-spine fracture in men: the MrOS study. *Osteoporos Int* 2007;18:771-7.
- Bauer DC, Gluer CC, Genant HK, Stone K. Quantitative ultrasound and vertebral fracture in postmenopausal women. *Fracture Intervention Trial Research Group. J Bone Miner Res* 1995;10:353-8.
- Bischoff-Ferrari HA. Vitamin D: what is an adequate vitamin D level and how much supplementation is necessary? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:789-95.
- Bischoff-Ferrari HA. The role of falls in fracture prediction. *Curr Osteoporos Rep* 2011;9:116-21.
- Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:2257-64.
- Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Baron JA, Burckhardt P, Li R, Spiegelman D, 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;86:1780-90.
- Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. *FIT Research Group. J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4118-24.
- Blake GM, Wahner HW, Fogelman I. The evaluation of Osteoporosis: Dual Energy X-ray Absorptiometry and Ultrasound in Clinical Practice. London: Martin Dunitz, 1999.
- 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;301:513-21.
- Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3691.
- Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, Mason B, Horne A, Ames R et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomized controlled trial. *BMJ* 2008;336:262-6.
- Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1415-23.
- 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;21:809-16.
- Brown JP, Prince RL, Deal C, Recker RR, Kiel DP, De Gregorio LH, et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res* 2009;24:153-61.
- Cardwell CR, Abnet CC, Cantwell MM, Murray LJ. Exposure to oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer. *JAMA* 2010;304:657-63.
- Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2002;287:1729-38.
- CBO. Richtlijn Osteoporose en fractuurpreventie, derde herziening (2011). <http://www.cbo.nl/Downloads/1318/Definitieve%20richtlijn%20Osteoporose%202011.pdf>
- Center JR, Bliuc D, Nguyen TV, Eisman JA. Risk of subsequent fracture after low-trauma fracture in men and women. *JAMA* 2007;297:387-94.
- Chan MY, Nguyen ND, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Absolute fracture-risk prediction by a combination of calcaneal quantitative ultrasound and bone mineral density. *Calcif Tissue Int* 2012;90:128-36.
- 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.
- Chou R, Dana T, Bougatsos C. Screening for impaired visual acuity in older adults: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force (2009). <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf09/visualscr/viseldart.htm>
- Christiansen C, Christensen MS, Transbol I. Bone mass in postmenopausal women after withdrawal of oestrogen/gestagen replacement therapy. *Lancet* 1981;1:459-61.
- Compston J. Pathophysiology of atypical femoral fractures and osteonecrosis of the jaw. *Osteoporos Int* 2011;22:2951-61.
- Cranney A, Wells GA, Yetisir E, Adams S, Cooper C, Delmas PD, et al. Ibandronate for the prevention of nonvertebral fractures: a pooled analysis of individual patient data. *Osteoporos Int* 2009;20:291-7.
- Cumming RG, Ivers R, Clemson L, Cullen J, Hayes MF, Tanzer M, et al. Improving vision to prevent falls in frail older people: a randomized trial. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:175-81.
- 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;332:767-73.
- 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;361:756-65.
- 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;16:1330-8.
- 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;33:522-32.
- Ensrud KE, Barrett-Connor EL, Schwartz A, Santora AC, Bauer DC, Suryawanshi S, et al. Randomized trial of effect of alendronate continuation versus discontinuation in women with low BMD: results from the Fracture Intervention Trial long-term extension. *J Bone Miner Res* 2004;19:1259-69.
- 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;12:811-22.
- Feldstein A, Black D, Perrin N, Rosales AG, Friess D, Boardman D, et al. Incidence and demography of femur fractures with and without atypical features. *J Bone Miner Res* 2012.
- Finkelstein JS, Brockwell SE, Mehta V, Greendale GA, Sowers MR, Ettinger B, et al. Bone mineral density changes during the menopause transition in a multiethnic cohort of women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:861-8.
- Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damiao R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011;377:813-22.
- Frost ML, Blake GM, Fogelman I. Does quantitative ultrasound imaging enhance precision and discrimination? *Osteoporos Int* 2000;11:425-33.
- 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* 2008a;336:130-3.
- Gates S, Smith LA, Fisher JD, Lamb SE. Systematic review of accuracy of screening instruments for predicting fall risk among independently living older adults. *J Rehabil Res Dev* 2008b;45:1105-16.
- Gezondheidsraad. Naar een toereikende inname van vitamine D (2008). <http://www.gezondheidsraad.nl/nl/adviezen/naar-ee-toereikende-inname-van-vitamine-d>
- Gillespie L, Handoll H. Prevention of falls and fall-related injuries in older people. *Inj Prev* 2009;15:354-5.
- Grapp S, Genant HK, Mathur A, Lang P, Jergas M, Takada M, et al. Comparisons of noninvasive bone mineral measurements in assessing age-related loss, fracture discrimination, and diagnostic classification. *J Bone Miner Res* 1997;12:697-711.
- 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;341:c4444.
- Greenspan SL, Emkey RD, Bone HG, Weiss SR, Bell NH, Downs RW, et al. Significant differential effects of alendronate, estrogen, or combination therapy on the rate of bone loss after discontinuation of treatment of postmenopausal osteoporosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2002;137:875-83.
- Grootjans-Geerts I, Wielders JPM. Pilotonderzoek naar hypovitaminose D bij ogenschijnlijk gezonde gesluerde Turkse vrouwen: ernstig vitamine-D-deficiëntie bij 82%. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:1100-1.
- Hannan MT, Broe KE, Cupples LA, Dufour AB, Rockwell M, Kiel DP. Height loss predicts subsequent hip fracture in men and women of the Framingham Study. *J Bone Miner Res* 2011.
- Hendriks MR, Bleijlevens MH, Van Haastregt JC, Crebolder HF, Diederiks JP, Evers SM, et al. Lack of effectiveness of a multidisciplinary fall-prevention program in elderly people at risk: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:1390-7.
- Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011;29:1125-32.
- Hillier TA, Lui LY, Kado DM, Leblanc E, Vesco KK, Bauer DC, et al. Height loss in older women: Risk of hip fracture and mortality independent of vertebral fractures. *J Bone Miner Res* 2011.
- Hollaender R, Hartl F, Krieg MA, Tyndall A, Geuckel C, Buitrago-Tellez C, et al. Prospective evaluation of risk of vertebral fractures using quantitative ultrasound measurements and bone mineral density in a population-based sample of postmenopausal women: results of the Basel Osteoporosis Study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:391-6.
- Howat I, Carty D, Harrison J, Fraser M, McLellan AR. Vertebral fracture assessment in patients presenting with incident nonvertebral fractures. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;67:923-30.
- 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;181:265-71.
- Jamal SA, Ljunggren O, Stehman-Breen C, Cummings SR, McClung MR, Goemaere S, et al. Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function. *J Bone Miner Res* 2011;26:1829-35.
- 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;12:989-95.
- Kanis JA, Johnell O, Black DM, Downs RW, Jr., Sarkar S, Fuerst T, et al. Effect of raloxifene on the risk of new vertebral fracture in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a reanalysis of the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation trial. *Bone* 2003;33:293-300.
- 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;35:1029-37.
- Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, De Laet C, Melton LJ, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004b;19:893-9.
- 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;35:375-82.
- 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* 2005a;16:737-42.
- Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005b;16:155-62.
- Khan AA, Sandor GK, Dore E, Morrison AD, Alsahlhi M, Amin F, et al. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol* 2009;36:478-90.
- Khaw KT, Reeve J, Luben R, Bingham S, Welch A, Wareham N, et al. Prediction of total and hip fracture risk in men and women by quantitative ultrasound of the calcaneus: EPIC-Norfolk prospective population study. *Lancet* 2004;363:197-202.
- Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, 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;22:1479-91.
- 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;15:721-39.
- KNGF. KNGF-richtlijn Osteoporose (2011). https://www.kngfrichtlijnen.nl/downloads/1306917643_Osteoporose%20Praktijkrichtlijn.pdf
- Krege JH, Siminoski K, Adachi JD, Misurski DA, Chen P. A simple method for determining the probability of a new vertebral fracture is present in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2006;17:379-86.
- Law MR, Wald NJ, Meade TW. Strategies for prevention of osteoporosis and hip fracture. *BMJ* 1991;303:453-9.
- Lewis JR, Zhu K, Prince RL. Adverse events from calcium supplementation: relationship to errors in myocardial infarction self-reporting in randomized controlled trials of calcium supplementation. *J Bone Miner Res* 2011.
- 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;285:320-3.
- Lips P. Which circulating level of 25-hydroxyvitamin D is appropriate? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89-90:611-4.
- 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;124:400-6.
- Lips P, Van Schoor NM. Quality of life in patients with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2005;16:447-55.
- Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, et al. Zoledronic acid in reducing clinical fracture and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007;357:1799-809.
- Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996;312:1254-9.
- Masud T, Morris RO. Epidemiology of falls. *Age Ageing* 2001;30 Suppl 4:3-7.
- Mautalen C, Vega E, Gonzalez D, Carrilero P, Otano A, Silberman F. Ultrasound and dual X-ray absorptiometry densitometry in women with hip fracture. *Calcif Tissue Int* 1995;57:165-8.
- Mellstrom DD, Sorensen OH, Goemaere S, Roux C, Johnson TD, Chines AA. Seven years of treatment with risenedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004;75:462-8.
- Melton LJ, Atkinson EJ, Cooper C, O'Fallon WM, Riggs BL. Vertebral fractures predict subsequent fractures. *Osteoporos Int* 1999;10:214-21.
- Michael YL, Whitlock EP, Lin JS, Fu R, O'Connor EA, Gold R. Primary care-relevant interventions to prevent falling in older adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2010;153:815-25.
- Miller PD, Wagman RB, Peacock M, Lewiecki EM, Bolognese MA, Weinstein RL, et al. Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: six-year results of a phase 2 clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:394-402.
- Moayyeri A, Kaptoge S, Dalzell N, Luben RN, Wareham NJ, Bingham S, et al. The effect of including quantitative heel ultrasound in models for estimation of 10-year absolute risk of fracture. *Bone* 2009;45:180-4.
- Moayyeri A, Luben RN, Bingham SA, Welch AA, Wareham NJ, Khaw KT. Measured height loss predicts fractures in middle-aged and older men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study. *J Bone Miner Res* 2008;23:425-32.
- 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* 2011;22:1537-46.
- Paggiosi MA, Barkmann R, Gluer CC, Roux C, Reid DM, Felsenberg D, et al. A European multicenter comparison of quantitative ultrasound measurement variables: The OPUS study. *Osteoporos Int* 2012. [Epub ahead of print].
- Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, Brandi M, Brown J, Czerwinski E, et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: Results from the first two years of the FREEDOM extension. *J Bone Miner Res* 2011;26:2804-11.
- Papapoulos SE. Ibandronate: a potent new bisphosphonate in the management of postmenopausal osteoporosis. *Int J Clin Pract* 2003;57:417-22.
- Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Juurlink DN, Hawker GA, Gunraj N, Austin PC, et al. Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women. *JAMA* 2011;305:783-9.
- Parker MJ, Gillespie WJ, Gillespie LD. Effectiveness of hip protectors for preventing hip fractures in elderly people: systematic review. *BMJ* 2006;332:571-4.

- Pasco JA, Seeman E, Henry MJ, Merriman EN, Nicholson GC, Kotowicz MA. The population burden of fractures originates in women with osteopenia, not osteoporosis. *Osteoporos Int* 2006;17:1404-9.
- Peeters G, Elders P, Lips P, Deeg DJH. Snelle inschatting van de kans op herhaald vallen bij ouderen. *Huisarts Wet* 2001;54:186-91.
- Peeters G, Van Schoor NM, Lips P. Fall risk: the clinical relevance of falls and how to integrate fall risk with fracture risk. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:797-804.
- 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;24:768-74.
- Pongchaiyakul C, Nguyen ND, Jones G, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Asymptomatic vertebral deformity as a major risk factor for subsequent fractures and mortality: a long-term prospective study. *J Bone Miner Res* 2005;20:1349-55.
- Quandt SA, Thompson DE, Schneider DL, Nevitt MC, Black DM. Effect of alendronate on vertebral fracture risk in women with bone mineral density T scores of -1.6 to -2.5 at the femoral neck: the Fracture Intervention Trial. *Mayo Clin Proc* 2005;80:343-9.
- Rabenda V, Mertens R, Fabri V, Vanoverloop J, Sumkay F, Vannecke C, et al. Adherence to bisphosphonates therapy and hip fracture risk in osteoporotic women. *Osteoporos Int* 2008;19:811-8.
- 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. *Osteoporos Int* 2000;11:660-8.
- Reifenstein EC, Albright F. The metabolic effects of steroid hormones in osteoporosis. *J Clin Invest* 1947;26:24-56.
- Roschger P, Lombardi A, Misof BM, Maier G, Fratzl-Zelman N, Fratzl P, et al. 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;25:48-55.
- Russell MA, Hill KD, Day LM, Blackberry I, Gurrin LC, Dharmage SC. Development of the Falls Risk for Older People in the Community (FROP-Com) screening tool. *Age Ageing* 2009;38:40-6.
- 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;24:1299-307.
- 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;34:1551-60.
- Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:1815-22.
- Schortinghuis J, Witjes, Spijkervet FKL, De Visscher JGAM. Osteonecrose van het kaakbot als bijwerking van de intraveneuze behandeling met bisfosfonaten. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007;151:314-8.
- 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* 2005;161:180-5.
- Sedghizadeh PP, Stanley K, Caligiuri M, Hofkes S, Lowry B, Shuler CF. Oral bisphosphonate use and the prevalence of osteonecrosis of the jaw: an institutional inquiry. *J Am Dent Assoc* 2009;140:61-6.
- Seeman E, Delmas PD, Hanley DA, Sellmeyer D, Cheung AM, Shane E, et al. Microarchitectural deterioration of cortical and trabecular bone: differing effects of denosumab and alendronate. *J Bone Miner Res* 2010;25:1886-94.
- Seeman E, Devogelaer JP, Lorenc R, Spector T, Brixen K, Balogh A, et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral fractures in patients with osteopenia. *J Bone Miner Res* 2008;23:433-8.
- Siminoski K, Jiang G, Adachi JD, Hanley DA, Cline G, Ioannidis G, et al. Accuracy of height loss during prospective monitoring for detection of incident vertebral fractures. *Osteoporos Int* 2005;16:403-10.
- 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;164:1108-12.
- Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, Faulkner KG, Wehren LE, Abbott TA, et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *JAMA* 2001;286:2815-22.
- Smith H, Anderson F, Raphael H, Maslin P, Crozier S, Cooper C. Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women—a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1852-7.
- Snijder MB, Van Dam RM, Visser M, Deeg DJ, Dekker JM, Bouter LM, et al. Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: a population-based study in older men and women. *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;370:657-66.
- Tinetti ME. Multifactorial fall-prevention strategies: time to retreat or advance. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:1563-5.
- Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of vertebral fractures: a meta-analysis of randomised trials. *BMC Musculoskelet Disord* 2001;2:7.
- Tosteson AN, Gabriel SE, Grove MR, Moncur MM, Kneeland TS, Melton LJ, III. Impact of hip and vertebral fractures on quality-adjusted life years. *Osteoporos Int* 2001;12:1042-9.
- Tremolieres FA, Pouilles JM, Ribot C. Withdrawal of hormone replacement therapy is associated with significant vertebral bone loss in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2001;12:385-90.
- Tromp AM, Ooms ME, Popp-Snijders C, Roos JC, Lips P. Predictors of fractures in elderly women. *Osteoporos Int* 2000;11:134-40.
- Van Balen DEM, Van der Westerlaken MML, Wienders JPM. Vitamine D-suppletie mag wel wat scheutiger; Nederland conservatief met doseringen. *Pharmaceutisch Weekblad* 2012;147:16-21.
- Van der Klift M, De Laet CE, McCloskey EV, Johnell O, Kanis JA, Hofman A, et al. Risk factors for incident vertebral fractures in men and women: the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res* 2004;19:1172-80.
- Van der Linden MW, Westert GP, De Bakker DH, Schellevis FG. Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk: klachten en aandoeningen in de bevolking en in de huisartspraktijk. Utrecht/Bilthoven: NIVEL/RIVM, 2004.
- 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;68:99-102.
- 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;17:348-54.
- 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;90:241-8.
- Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002;13:777-87.
- Van Staa TP, Cooper C, Brusse LS, Leufkens H, Javaid MK, Arden NK. Inflammatory bowel disease and the risk of fracture. *Gastroenterology* 2003a;125:1591-7.
- 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;48:3224-9.
- Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. Inhaled corticosteroids and hip fracture: disease or drugs? *Am J Respir Crit Care Med* 2003c;168:128.
- 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;98:191-8.
- 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* 2002;156:1-10.
- Vokes TJ, Gillen DL. Using clinical risk factors and bone mineral density to determine who among patients undergoing bone densitometry should have vertebral fracture assessment. *Osteoporos Int* 2010;21:2083-91.
- Watts NB, Diab DL. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1555-65.
- Watts NB, Roux C, Modlin JF, Brown JP, Daniels A, Jackson S, et al. Infections in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab or placebo: coincidence or causal association? *Osteoporos Int* 2012;23:327-37.
- 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;12:1050-5.
- WHO. Assessment of osteoporotic fracture risk and its role in screening for postmenopausal osteoporosis (WHO Technical report series). Geneva: WHO, 1994.
- Wicherts IS, Boeke AJ, Van der Meer, I, Van Schoor NM, Knol DL, Lips P. Sunlight exposure or vitamin D supplementation for vitamin D-deficient non-western immigrants: a randomized clinical trial. *Osteoporos Int* 2011;22:873-82.
- Zhu K, Devine A, Lewis JR, Dhaliwal SS, Prince RL. 'Timed up and go' test and bone mineral density measurement for fracture prediction. *Arch Intern Med* 2011;171:1655-61.