



NHG-Standaard

Fractuurpreventie (M69)

NHG-werkgroep:

Elders PJM, Dinant GJ, Van Geel T, Maartens LWF, Merlijn T, Geijer RMM, Geraets JJXR

Versie 3.0, oktober 2012

© Nederlands Huisartsen Genootschap



Belangrijkste wijzigingen

- 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 beslisregel toegevoegd voor gebruik in de dagelijkse praktijk.
- De Z-score wordt niet meer gebruikt, de botmineraaldichtheid (BMD) wordt uitsluitend aan de hand van de T-score bepaald.



Kernboodschappen

- Een wervelfractuur en een recente niet-wervelfractuur (< 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 beeldvormend onderzoek 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 glucocorticosteroidgebruik.



Inleiding

Scope

- Preventie van fracturen bij patiënten > 50 jaar.
- Vraaggestuurd beleid bij patiënten > 50 jaar met vragen over:
 - osteoporose
 - fractuurrisico
- Proactief beleid bij patiënten > 50 jaar met:
 - een wervelfractuur
 - een recente (< 2 jaar) niet-wervelfractuur
- Voorlichting en maatregelen die het valrisico verlagen bij patiënten met een matig tot hoog risico op een (volgende) fractuur ([figuur](#)).
- Tegengaan van secundaire osteoporose door glucocorticosteroïdengebruik (zie Details)
- Actief opsporen van patiënten > 50 jaar zonder wervelfractuur of recente niet-wervelfractuur wordt niet aanbevolen (zie Details).
- Deze standaard vervangt de NHG-Standaard Osteoporose uit 2005 (zie Details).

Zie ook: Detail nr. 1 Scope

Buiten de scope

- Spontane fracturen bij personen < 50 jaar (zie Details)
- Behandeling van secundaire osteoporose door andere oorzaken dan glucocorticosteroïdengebruik (zie [Scope](#))

Zie ook: Detail nr. 2 Buiten de scope

Samenwerking en afstemming

Deze standaard komt in grote lijnen overeen met de multidisciplinaire richtlijn [Osteoporose en Fractuurpreventie](#) (2011).



Achtergronden

Begrippen

Wervelfractuur

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

Recente niet-wervelfractuur

Fractuur anders dan een wervelfractuur, < 2 jaar geleden ontstaan door een val of kleiner trauma

Botmineraaldichtheid (BMD)

- Onafhankelijke risicofactor voor een fractuur
- Wordt bepaald met Dual-energy X-ray-Absorptiometrie (DXA)
- Wordt uitgedrukt in de T-score (zie Details):
 - een T-score $\leq -2,5$ duidt op osteoporose
 - een T-score $> -2,5$ duidt op een normale BMD.

Zie ook: Detail nr. 3 Botmineraaldichtheid (BMD)

Vertebral Fracture Assessment (VFA)

Röntgenonderzoek gekoppeld aan DXA, waarmee het mogelijk is binnen een paar minuten met minimale stralingsbelasting te bepalen of er sprake is van een wervelfractuur.

Epidemiologie

- In Nederland krijgen jaarlijks naar schatting 80.000 inwoners > 50 jaar een fractuur.
- In de huisartsenpraktijk bedraagt de incidentie van heupfracturen bij patiënten > 65 jaar ca. 1 per 1000 per jaar, bij patiënten > 75 jaar ca. 5 per 1000 per jaar.
- Het RIVM schat de prevalentie van osteoporose in de Nederlandse huisartsenpraktijk op 4 per 1000 patiënten.
- In huisartsenregistraties is de incidentie van osteoporose naar schatting 1 per 1000 patiënten per jaar; hierbij is vermoedelijk sprake van onderrapportage.
- Incidentie en prevalentie van fracturen en osteoporose zijn hoger bij vrouwen dan bij mannen en nemen boven de 65 jaar sterk toe (zie Details).

Zie ook: Detail nr. 4 Epidemiologie



Etiologie en pathofysiologie

Fractuurrisico

Op hogere leeftijd neemt het fractuurrisico exponentieel toe onder invloed van progressieve afname van de botkwaliteit en toename van het valrisico (multifactorieel bepaald).

Botkwaliteit

Vermindering van de botkwaliteit is het gevolg van een verstoorde balans tussen botafbraak en botaanmaak:

- onvoldoende opbouw tijdens de groei
- excessieve botafbraak
- onvoldoende botaanmaak in relatie tot botafbraak

Fracturen

- Het optreden van fracturen is afhankelijk van:
 - kwaliteit en sterkte van het skelet
 - wel of niet optreden van een trauma
 - soort trauma
- De meeste fracturen treden op bij patiënten die geen osteoporose hebben.

Risicofactoren en prognose


Prognose

- Vooral na een heupfractuur of meerdere wervelfracturen is de kwaliteit van leven duidelijk verminderd.
- Ook de kans op overlijden is in deze gevallen verhoogd (zie Details).

Zie ook: Detail nr. 5 Prognose

Fractuurrisico bij patiënten > 50 jaar na een wervelfractuur of recente niet-wervelfractuur

- Risico bij een wervelfractuur ten opzichte van personen zonder wervelfractuur:
 - risico op een volgende wervelfractuur 5 × verhoogd
 - risico op een niet-wervelfractuur ca. 2 × verhoogd
- Risico bij een niet-wervelfractuur ten opzichte van personen zonder eerdere fractuur ca. 2 × verhoogd (zie Details).

- 
- De risico's op een volgende fractuur veranderen metertijd voor alle fracturen:
 - in de eerste jaren na een fractuur is het risico op een volgende fractuur 5-20 × hoger
 - na 10-15 jaar is het risico op een volgende fractuur nog altijd 2 × hoger
 - ca. 50% van de volgende fracturen treedt op < 2 -3 jaar na de eerste fractuur
 - bij vrouwen treedt 20% van de volgende fracturen op < 1 jaar na de eerste fractuur (zie Details)

Zie ook: Detail nr. 6 Fractuurrisico bij patiënten > 50 jaar na een wervelfractuur of recente niet-wervelfractuur

Fractuurrisico bij patiënten > 50 jaar zonder wervelfractuur of recente niet-wervelfractuur

- Leeftijd en BMD zijn onafhankelijke risicofactoren voor een fractuur bij patiënten zonder eerdere fractuur (zie Details).
- Vanaf het 50e levensjaar verdubbelt het fractuurrisico per decade.
- Het fractuurrisico is relatief het hoogst bij leeftijd > 60 jaar en lage BMD (T-score $\leq -2,5$).
- Niet-onafhankelijke risicofactoren die het fractuurrisico minstens verdubbelen:
 - BMD van lumbale wervelkolom en heup ≥ 1 standaarddeviatie verlaagd
 - laag lichaamsgewicht (BMI < 20 kg/m² of gewicht < 60 kg)
 - ≥ 1 niet-recente fractuur (>2 jaar geleden) na het 50e levensjaar
 - 1 ouder met een heupfractuur
- Onafhankelijke risicofactoren die het risico op een fractuur verhogen (niet verdubbelen):
 - roken
 - overmatig alcoholgebruik

Zie ook: Detail nr. 7 Fractuurrisico bij patiënten > 50 jaar zonder wervelfractuur of recente niet-wervelfractuur

Aan vallen gerelateerde risicofactoren

De volgende valgerelateerde risicofactoren dragen significant en onafhankelijk van de bovengenoemde risicofactoren bij aan het ontstaan van een volgende fractuur (zie Details):

- frequent vallen ($\geq 2 \times$ in de afgelopen 12 maanden)
- ADL-problemen
- gewrichtsklachten (artrose)
- gebruik van psychofarmaca
- polyfarmacie (≥ 5 verschillende medicijnen)
- verminderde visus
- urine-incontinentie
- ziekte van Parkinson
- CVA
- cognitieve problemen
- vitamine D-deficiëntie.

Zie ook: Detail nr. 8 Aan vallen gerelateerde risicofactoren

Richtlijnen diagnostiek

Stap 1: Identificatie risicopatiënten

Patiënten >50 jaar 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
 - die terugverwezen worden uit de tweede lijn
 - bij wie een röntgenverslag of ontslagbrief melding maakt van een recente niet wervelfractuur of wervelinzakking
- Evalueer het fractuurrisico bij deze patiënten alsnog als dit niet eerder gebeurd is (zie [Algoritme](#)).

Patiënten >50 jaar zonder wervelfractuur of recente niet-wervelfractuur

- Patiënten zonder wervelfractuur of 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.
- Maak bij deze patiënten een afweging volgens het algoritme (zie [Algoritme](#)).
- Actief beleid om deze patiënten op te sporen wordt afgeraden.

Stap 2a: Anamnese

Besteed aandacht aan:

- fracturen en wanneer deze hebben plaatsgevonden
- aanwijzingen voor wervelfracturen:
 - rugpijnepisodes (ontstaanswijze, duur, ernst, beloop, lokalisatie en uitstraling, invloed van houding en beweging, beperking in het dagelijks functioneren)
 - opvallende lengtevermindering, recente postuurverandering (zie Details)
- heupfracturen bij ouders
- aanwijzingen voor een verhoogd valrisico:
 - ≥ 2 valincidenten in het afgelopen jaar
 - beperking van de mobiliteit
 - angst om te vallen
 - valrisicoverhogende medicatie
 - polyfarmacie
 - verminderde visus
 - urine-incontinentie
 - cognitieve problemen (zie Details)
- aantal zuivelconsumpties per dag
- factoren die bijdragen aan vitamine D-gebrek (leeftijd, woonvorm, blootstelling aan buitenlicht, huidskleur, lichaamsbedekking)
- roken
- overmatig alcoholgebruik

- secundaire osteoporose (zie [Scope](#)).

Zie ook: Detail nr. 9 Stap 2a: Anamnese

Stap 2b: Lichamelijk onderzoek

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

Tussenevaluatie: bepaling fractuurrisico

- Bepaal de risicoscore fracturen (zie [tabel 1](#)).
- Stel vast of er aanwijzingen zijn voor een verhoogd fractuurrisico op grond van:
 - vermoeden van een wervelfractuur (opvallende lengtevermindering, gelokaliseerde rugpijn, postuurveranderingen)
 - recente fractuur (≤ 2 jaar geleden)
 - risicoscore ≥ 4 punten (zie [tabel 1](#))
- Laat verder onderzoek achterwege bij patiënten zonder verhoogd fractuurrisico, dit is niet zinvol. Besteed zo nodig aandacht aan leefstijl en valrisico (zie [Richtlijnen beleid](#)).

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		

Stap 3: Aanvullend onderzoek

Beeldvormend onderzoek

- Maak bij vermoeden van een wervelfractuur röntgenfoto's van de thoracale en de lumbale wervelkolom (X-ThWK en X-LWK).
- Bepaal de BMD door middel van DXA bij patiënten > 50 jaar met een wervelfractuur, een recente niet-wervelfractuur of een risicoscore ≥ 4 (zie Details).
- Voer, indien nog geen X-ThWK en X-LWK gemaakt is, aanvullend een VFA uit bij patiënten ≥ 60 jaar om wervelinzakkingen op te sporen (zie Details).

Zie ook: Detail nr. 10 Beeldvormend onderzoek

Echografie

Screening of voorselectie voor screening met behulp van ultrageluidmetingen wordt afgeraden (zie Details).

Zie ook: Detail nr. 11 Echografie

Overig beeldvormend onderzoek

Verricht gericht beeldvormend onderzoek bij vermoeden van een maligniteit of ontsteking.

Laboratoriumonderzoek

- Overweeg aanvullend laboratoriumonderzoek bij patiënten met een verhoogd fractuurrisico:
 - BSE en alkalische fosfatase bij rugklachten en vermoeden van een maligniteit of ontsteking
 - TSH en zo nodig FT4 bij vermoeden van hyperthyreoïdie
 - creatinine, calcium, albumine en fosfaat of parathormoon bij vermoeden van primaire of secundaire hyperparathyreoïdie
 - vitamine D bij vermoeden van deficiëntie daarvan (zie Details)
- Bepaal creatinine en GFR vóór de start van een medicamenteuze behandeling bij vermoeden van een nierfunctiestoornis

Zie ook: Detail nr. 12 Laboratoriumonderzoek


Stap 4: Evaluatie

Valrisico

Een verhoogd valrisico is aanwezig bij ≥ 2 valincidenten in de voorafgaande 12 maanden.

Fractuurrisico

- Laag fractuurrisico: risicoscore < 4 (zie [tabel 1](#)).
- Matig fractuurrisico:
 - recente niet-wervelfractuur zonder osteoporose
 - risicoscore ≥ 4 (zie [tabel 1](#)) zonder osteoporose

- 
- Hoog fractuurrisico:
 - ≥ 1 wervelfractuur
 - recente niet-wervelfractuur in combinatie met osteoporose
 - risicoscore ≥ 4 (zie [tabel 1](#)) in combinatie met osteoporose

Interpretatie Botmineraaldichtheidsmeting (BMD)

Stel de diagnose 'osteoporose' bij een T-score $\leq -2,5$ (zie [Botmineraaldichtheid \(BMD\)](#)).

Richtlijnen beleid

Het beleid is afhankelijk van het valrisico en het fractuurrisico.

- Bij verhoogd valrisico: voorlichting en maatregelen ter reductie van het valrisico
- Bij laag fractuurrisico: leefstijladviezen
- Bij matig fractuurrisico: voorlichting, leefstijladviezen en suppletie van vitamine D (en zo nodig calcium)
- Bij hoog fractuurrisico: voorlichting, leefstijladviezen en suppletie van vitamine D (en zo nodig calcium en eventueel bisfosfonaten).

Stap 5a: Voorlichting en advies

Voorlichting over medicamenteuze behandeling

- Vitamine D-deficiëntie is een indicatie voor vitamine D-suppletie.
- Bepaalde groepen patiënten komen in aanmerking voor vitamine D-suppletie zonder voorafgaande vitamine D-bepaling (zie [Leefstijladviezen ter preventie van fracturen](#)).
- Patiënten met een hoog fractuurrisico komen in aanmerking voor behandeling met calcium en vitamine D in combinatie met bisfosfonaten; bespreek met hen de onderstaande voor- en nadelen (zie Details).
- Calcium- en vitamine D-suppletie:
 - bij patiënten met osteoporose of wervelfracturen reduceert suppletie van calcium en vitamine D het relatieve risico op niet-wervelfracturen (-10%) en heupfracturen (-25%).
 - Suppletie van calcium en vitamine D in combinatie met bisfosfonaten zorgt voor een grotere risicoreductie: wervelfracturen (-40%), niet-wervelfracturen (-20%), heupfracturen (-25-50%).
 - Suppletie van vitamine D- en calcium is beperkt effectief (zie boven), maar heeft in de aanbevolen doseringen geen bijwerkingen.
- Bisfosfonaten:
 - deze kunnen de slokdarm beschadigen; dit risico is te verkleinen door ze op de juiste wijze in te nemen
 - zeer zeldzame bijwerkingen bij langdurig gebruik zijn slokdarmcarcinoom en atypische femurschachtfracturen
 - een andere zeldzame bijwerking (< 0,01%) is osteonecrose van de kaak
 - 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 het fractuurrisico af te wegen tegen de mogelijke bijwerkingen van bisfosfonaten

Zie ook: Detail nr. 13 Voorlichting over medicamenteuze behandeling

Thuisarts

Verwijs naar de informatie over fractuurpreventie op [Thuisarts.nl](#). De informatie op Thuisarts.nl is gebaseerd op deze NHG-Standaard.

Voorlichting en maatregelen ter reductie van het valrisico

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

Zie ook: Detail nr. 14 Voorlichting en maatregelen ter reductie van het valrisico

Leefstijladviezen ter preventie van fracturen

Geef alle patiënten de volgende leefstijladviezen.

- stimuleer bij het individu passende activiteiten en lichaamsbeweging
 - adviseer consumptie van ten minste 1000-1200 mg calcium per dag, overeenkomend met ca. 4 zuivelconsumpties (glas melk of melkproduct, plak kaas van 20 g)
 - ontraad zelfmedicatie met vrij verkrijgbaar calcium zonder vitamine D (zie [Voorlichting over medicamenteuze behandeling](#))
 - stimuleer regelmatig naar buiten gaan en blootstelling van de huid aan buitenlicht
 - adviseer bij bepaalde groepen patiënten vitamine D-suppletie (zie Details)
 - adviseer stoppen met roken
 - ontraad overmatig alcoholgebruik
- Volg de adviezen van de Gezondheidsraad ten aanzien van vitamine D-suppletie bij groepen patiënten zonder verhoogd fractuurrisico (zie Details).

Zie ook: Detail nr. 15 Leefstijladviezen ter preventie van fracturen

Stap 5b: Medicamenteuze behandeling

Calcium- en vitamine D-suppletie

- Bij patiënten met een hoog fractuurrisico is vitamine D-suppletie geïndiceerd; gezien de hoge incidentie van vitamine D-gebrek hoeft de vitamine D-spiegel niet vooraf te worden bepaald.
- Laat vitamine D-suppletie achterwege bij een bekende vitamine D-spiegel > 50 nanomol/l
- Bij patiënten met een hoog fractuurrisico is calciumsuppletie geïndiceerd bij een gemiddelde calciuminname < 1200 mg per dag (< 4 zuivelconsumpties).
- De suppletie wordt in principe levenslang voortgezet.

Calcium

Suppleer calcium afhankelijk van de bestaande voedingsgewoonten als volgt.

- Bij patiënten die geen zuivelproducten gebruiken: 1000 mg/dag, als tablet of met de voeding (4 porties zuivel of kaas per dag).
- Bij een gemiddeld gebruik van 1-3 zuivelporties per dag: 500 mg extra/dag, als tablet of met de voeding.
- Bij een gemiddeld gebruik van ≥ 4 zuivelporties per dag: geen extra calcium nodig.

Vitamine D

- Dosering bij matig of hoog fractuurrisico: 800 IE/dag (20 µg)
- Mogelijkheden bij suppletie van alleen vitamine D:
 - vitamine D3, tabletten à 200 en 400 IE (zonder recept verkrijgbaar)
 - vitamine D3, capsules à 2800 en 5600 IE (op recept voor gebruik 1 × per week)
 - colecalciferoldrank 50.000 IE/ml, druppels à 2500 IE (weekdosering bij osteoporose 2 druppels = 5000 IE)
 - colecalciferoldrank 50.000 IE/ml, 2 ml (= 100.000 IE) eenmalig per 3-4 maanden geeft een stabiele vitamine D-spiegel en reduceert het fractuurrisico

Combinatiepreparaten

Calciumcitraat bruisgranulaat of bruistablet, 500 mg calcium met 880 IE vitamine D₃
Calciumcarbonaat, kauwtablet, 500 mg calcium met 800 IE vitamine D₃ (zie Details)

Zie ook: Detail nr. 16 Combinatiepreparaten

Bisfosfonaten

- Middelen van eerste keus zijn alendroninezuur en risedroninezuur (zie Details).
 - alendroninezuur tablet 70 mg wekelijks (bij voorkeur) of 10 mg dagelijks
 - risedroninezuur tablet 35 mg wekelijks (bij voorkeur) of 5 mg dagelijks
- Contra-indicatie: creatinineklaring < 30 ml/min.
- Instructies om beschadiging van de slokdarm te voorkomen: 's ochtends nuchter innemen met een groot glas leidingwater, lichaam rechtop houden; daarna 30 min rechtop en nuchter blijven.

Zie ook: Detail nr. 17 Bisfosfonaten


Bisfosfonaten bij secundaire osteoporose

- Indicaties voor bisfosfonaten (zie Details):
 - mannen > 70 jaar en postmenopauzale vrouwen die naar verwachting > 3 maanden glucocorticosteroiden gaan gebruiken in een dosering ≥ 7,5 mg/dag
 - alle patiënten die glucocorticosteroiden gebruiken in een dosering ≥ 15 mg/dag (bijvoorbeeld bij ernstige COPD of polymyalgia rheumatica)
- Medicamenteuze behandeling van secundaire osteoporose door andere oorzaken is een taak van de behandelend specialist (zie [Scope](#)).

Zie ook: Detail nr. 18 Bisfosfonaten bij secundaire osteoporose

Overige middelen

- Van zoledroninezuur en denosumab is aangetoond dat ze het fractuurrisico verminderen (zie Details).
- Geadviseerd wordt terughoudend te zijn met het voorschrijven van deze middelen vanwege de nadelen (zie onder) en de hoge kosten.

- 
- Van alle andere beschikbare middelen is geen volledig bewijs dat zij heupfracturen kunnen voorkomen; het gebruik ervan wordt daarom niet aanbevolen.

Zoledroninezuur

- Zoledroninezuur is een bisfosfonaat dat 1 × per jaar intraveneus wordt toegediend
- Overweeg zoledroninezuur bij problemen met toediening of therapietrouw bij orale bisfosfonaten.
- Nadelen:
 - intraveneuze toediening
 - relatief vaak griepachtige klachten na toediening
 - risico van verslechterde nierfunctie

Denosumab

- Denosumab is een monoklonaal antilichaam dat 1 × per 6 maanden subcutaan wordt toegediend.
- Voordelen:
 - gebruiksgemak
 - toediening mogelijk bij slechte nierfunctie
- Nadelen:
 - er is weinig bekend over de bijwerkingen
 - osteonecrose van de kaak is een zeldzame bijwerking, net als bisfosfonaten (deze bijwerking treedt vaker op na intraveneus gebruik dan na oraal gebruik)

Zie ook: Detail nr. 19 Denosumab

Controles

Fractuurrisico

- Meet jaarlijks de lichaamslengte en noteer deze in het dossier.
- Maak een X-ThWK en een X-LWK bij een vermoedelijke nieuwe wervelinzakking (zoals bij een lengtevermindering > 5 cm).

Bisfosfonaatgebruik

- Spreek een controleschema af met patiënten die bisfosfonaten gebruiken, bijvoorbeeld 4, 13 en 26 weken na de start en vervolgens jaarlijks (zie Details).
- Blijf nagaan of het middel juist wordt ingenomen en of er bijwerkingen zijn; neem bij bijwerkingen de inname-instructies nogmaals door.
- Wees alert op zeldzame bijwerkingen van bisfosfonaten (osteonecrose, slokdarmcarcinoom, atypische femurschachtfractuur), dit risico neemt toe met de behandelduur.
- Vervang bij gastro-intestinale intolerantie alendroninezuur door risedroninezuur of andersom.
- Bespreek bij therapie-ontrouw de reden(en) daarvan.

- 
- Overleg indien de patiënt wil stoppen gezamenlijk of andere medicatie dan wel toedieningsvormen de therapietrouw kunnen verhogen.

Zie ook: Detail nr. 20 Bisfosfonaatgebruik

Beleid na 5 jaar bisfosfonaten

- Staak de behandeling met bisfosfonaten in principe na 5 jaar (zie Details).
- Doorloop het stappenplan opnieuw 3 jaar na het staken van de medicatie, of eerder als er in deze periode een nieuwe fractuur ontstaat (wervelfracturen geconstateerd voorafgaand aan de behandeling tellen in de risicoscore uitsluitend mee als oude fracturen).
- Zet de behandeling voort tot maximaal 10 jaar:
 - bij patiënten die na 5 jaar nog steeds een hoge dosis glucocorticosteroïd gebruiken (zie [Bisfosfonaten bij secundaire osteoporose](#))
 - bij patiënten met een persisterend hoog fractuurrisico
- Weeg bij voortzetting van de behandeling de mogelijke afname van het fractuurrisico af tegen het risico op bijwerkingen (zie [Voorlichting over medicamenteuze behandeling](#)).

Zie ook: Detail nr. 21 Beleid na 5 jaar bisfosfonaten

Stap 6: Consultatie en verwijzing

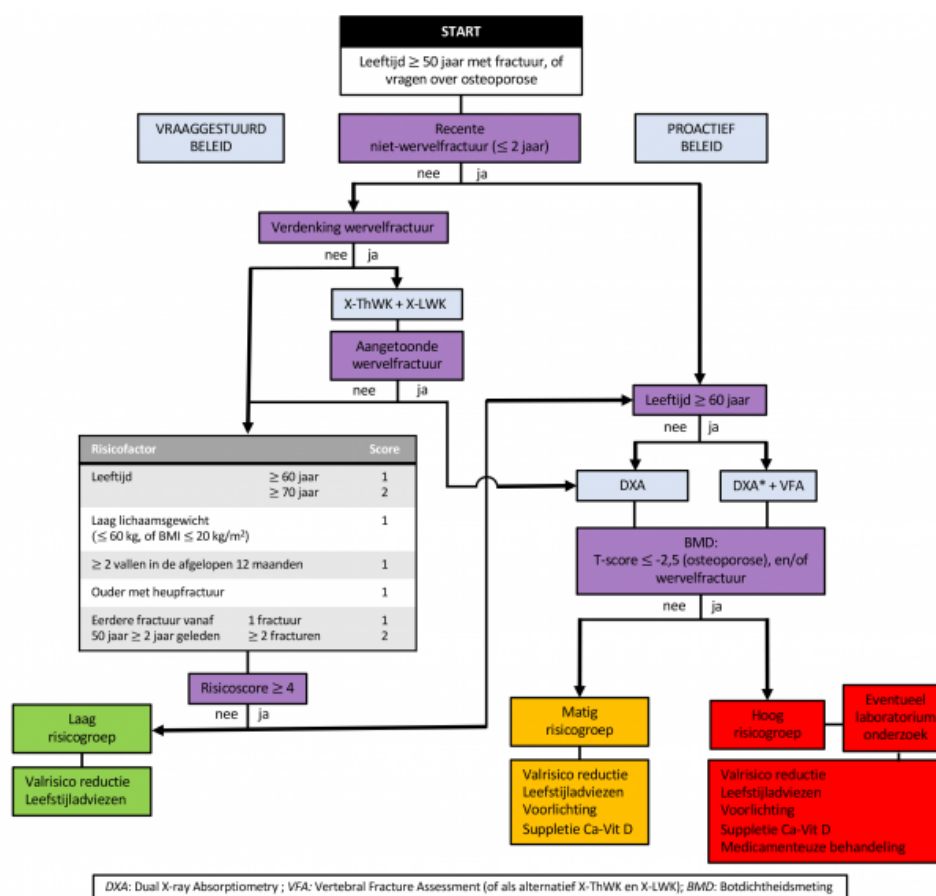
Verwijs de volgende patiënten naar de tweede lijn.

- Patiënten met osteoporose bij wie onduidelijk is of fractuurpreventie al heeft plaatsgevonden.
- Patiënten met osteoporose als medicamenteuze therapie met eerstekeusmiddelen niet langer mogelijk of gewenst is.
- Patiënten die onbegrepen vaak vallen of bij wie het aantal vallen na interventie niet vermindert.
- Patiënten < 50 jaar met een spontane fractuur (zie [Buiten de scope](#)).
- Patiënten met ≥ 2 nieuwe fracturen ondanks > 1 jaar behandeling met bisfosfonaten en goede therapietrouw.

Fysiotherapeut

Verwijs zo nodig voor balans- en krachttraining.

Algoritme



Figuur Algoritme voor fractuurpreventie (Aangepaste webversie (2020), inhoudelijk conform versie 2012)

Patiënten > 50 jaar met een wervelfractuur in de voorgeschiedenis of met een recente niet-wervelfractuur


- Ga na of het individuele risico op een volgende fractuur is bepaald in de tweede lijn.
- Bepaal, indien dit niet het geval is, het risico op een nieuwe fractuur op basis van beeldvormend onderzoek en een valrisico-inventarisatie (zie [Algoritme](#)) (zie [Buiten de scope](#)).

Patiënten > 50 jaar zonder wervelfractuur of zonder recente niet-wervelfractuur

- Bepaal het individuele fractuurrisico op basis van bekende risicofactoren.
- Volg vraaggestuurd beleid als dat nodig lijkt of naar aanleiding van vragen van de patiënt.

Evaluatie

- Bij laag risico zijn beeldvormend onderzoek en specifiek beleid niet zinvol.

- 
- Maak bij hoog risico samen met de patiënt de afweging of medicatie gewenst is:
 - de behandelduur is in principe 5 jaar
 - de behandelduur kan worden verlengd tot maximaal 10 jaar indien het fractuurrisico na 5 jaar nog steeds sterk verhoogd is

Detail nr. 1 Scope

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 aandoeningen 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. [1](#) [2](#) [3](#) 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 Details [Bisfosfonaten bij secundaire osteoporose](#)) of ernstig COPD met frequente exacerbaties kan men overwegen om een aanvullend onderzoek naar osteoporose uit te voeren.

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

- Bilaterale orchidectomie
- Premenopauzale ovariëctomie
- Antihormonale therapie zoals aromataseremmers en androgeendeprivatietherapie
- Anorexia nervosa; chronische ondervoeding of malabsorptie, coeliakie
- Inflammatoire darmziekten: ziekte van Crohn en colitis ulcerosa
- Orgaantransplantatie
- Type I diabetes mellitus
- Onbehandelde hyperthyreoïdie of overgesubstitueerde schildklier-aandoeningen, onbehandelde hyperparathyreoïdie, hypopituitarisme
- Ernstig COPD (GOLD stadium III en IV)
- Reumatoïde artritis, spondylarthropathie (M. Bechterew), SLE en sarcoidose
- Gebruik van glucocorticosteroiden (zie Details [Bisfosfonaten bij secundaire osteoporose](#)) of anti-epileptica;
- Ziekte van Cushing
- Vitamine-D-gebrek



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 vooralsnog te onbetrouwbaar is. [4](#) 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.

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. [4](#) Deze multidisciplinaire richtlijn is samengesteld door diverse disciplines, met inbegrip van huisartsen.

Detail nr. 2 Buiten de scope

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. [5](#) [6](#) [7](#) 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). [8](#) 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). [9](#) 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). [10](#) 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 oestrogenen 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. [11](#) [12](#) [13](#) 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 verminderde botmineraaldichtheid hebben, zou het zinvol kunnen zijn om de risicofactoren voor osteoporose af te wegen tegen die van oestrogeen-substitutie (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 oestrogensubstitutie (hart- en vaatziekte, trombose en mammacarcinoom).

Detail nr. 3 Botmineraaldichtheid (BMD)


Afkappunten botdichtheidsmeting

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. [14](#) 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. [4](#)

Fracturen bij patiënten met osteopenie komen echter vaker voor dan bij patiënten met osteoporose. [15](#) [16](#) [17](#) 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 botsparende medicatie (bisfosfonaten, raloxifeen, strontiumranelaat) ook bij een T-score van $> -2,5$ fractuurreductie te zien gaven. [18](#) [19](#) [20](#) 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 botsparende 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 $< -2,5$.

Detail nr. 4 Epidemiologie

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. [4](#) 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. [4](#)

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](#)). [21](#) 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 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. [22](#) 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](#)). [21](#) 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.

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)
mannen > 65 jaar	1,5	0,9
mannen > 75 jaar	5,0	3,6
vrouwen > 65 jaar	2,3	1,2
vrouwen > 75 jaar	10,9	6,1
Onderarmfractuur	1,8 (1,5 - 2,1)	1,3 (1,1 - 1,5)
mannen > 65 jaar	0,7	0,4
mannen > 75 jaar	1,2	0,8
vrouwen > 65 jaar	4,0	2,7
vrouwen > 75 jaar	5,7	3,7
Osteoporose	4,2 (3,4 - 5,0)	0,7 (0,5 - 0,9)
mannen 45 - 64 jaar	1,1	0,2
mannen 65 - 74 jaar	3,9	1,1
mannen > 75 jaar	8,6	1,4
vrouwen 45 - 64 jaar	8,5	1,8
vrouwen 65 - 74 jaar	28,1	3,8
vrouwen > 75 jaar	42,3	6,0

Detail nr. 5 Prognose

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. [23](#) [24](#) [25](#) [26](#) 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), lichamenlijk functioneren (p < 0,05) en rolbeperkingen door fysiek probleem (p < 0,01) bij mensen met een wervelfractuur. [24](#) 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. [23](#) 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. [25](#) 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 wervel-, rib- of heupfractuur bij zowel oudere als jongere vrouwen. [26](#)

Uit 2 prospectieve cohortonderzoeken blijkt dat de mortaliteit verhoogd is na een wervelfractuur of een niet-wervelfractuur. [27](#) [28](#) 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). [28](#) 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. [27](#)

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.

Detail nr. 6 Fractuurrisico bij patiënten > 50 jaar na een wervelfractuur of recente niet-wervelfractuur

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). [29](#) 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. [30](#) 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. [31](#) 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 gegeven hadden. [32](#)

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). [33](#)

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). [34](#) 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). [29](#) 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.



Fractuurrisico in de tijd

Uit 4 cohortonderzoeken blijkt dat het fractuurrisico bij een recente fractuur hoger is dan bij een oudere fractuur. [35](#) [36](#) [37](#) [38](#)

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). [38](#) Het absoluut 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. [36](#) 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. [35](#) 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%. [37](#) 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.

Detail nr. 7 Fractuurrisico bij patiënten > 50 jaar zonder wervelfractuur of recente niet-wervelfractuur

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. [39](#) 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. [40](#) Vanaf het 50e levensjaar verdubbelt het fractuurrisico per decade. [41](#)

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. [41](#) Zo kan bij een T-score < -2,5 (zie verder de Details bij [Botmineraaldichtheid \(BMD\)](#)) 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. [40](#) [42](#) 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). [42](#)

Verhoogd valrisico

De meest belangrijke valgerelateerde risicofactoren voor een fractuur zijn de valgeschiedenis en de mobiliteit (zie Details [Aan vallen gerelateerde risicofactoren](#) en [Stap 2a: Anamnese](#)). [43](#)

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. [44](#)



Niet-recente fractuur na het 50^e levensjaar. Een niet-recente fractuur na het 50^e levensjaar (> 2 jaar geleden) is een belangrijke risicofactor voor toekomstige fracturen. Het 10-jaar risico is hierdoor ongeveer verdubbeld (zie Details [Fractuurrisico bij patiënten > 50 jaar na een wervelfractuur of recente niet-wervelfractuur](#)). [35](#) [36](#) [37](#) [38](#)

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). [40](#) [45](#) 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. [45](#)

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). [46](#)

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 50^e 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.

Detail nr. 8 Aan vallen gerelateerde risicofactoren

Valgerelateerde risicofactoren op een fractuur

In 4 onderzoeken werden valgerelateerde risicofactoren geïdentificeerd die een rol spelen bij het ontstaan van een fractuur. [47](#) [48](#) [49](#) [50](#) 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, gewrichtsklachten, 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 immobiliteit, gebruik van glucocorticosteroiden) bij 53% (95%-BI 49 tot 57%) en osteoporose (T-score ≤ -2,5) bij 35%. [48](#) 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-vellers. [49](#) 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. [47](#) 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). [51](#) [40](#) [52](#)

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-analysen 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) (zie Details [Voorlichting over medicamenteuze behandeling](#)). [53](#) [54](#)

Conclusie

Valgerelateerde risicofactoren die onafhankelijk van klinische risicofactoren (zie Details [Fractuurrisico bij patiënten > 50 jaar zonder wervelfractuur of recente niet-wervelfractuur](#)) 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.

Detail nr. 9 Stap 2a: Anamnese

Lengteverlies

Lengteverlies van ten minste 5 cm is een onafhankelijke voorspeller voor wervel- en niet-wervelfracturen. [55](#) 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. [56](#)


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*). [57](#) Lengteverlies van ten minste 3 cm geeft een 3 maal zo hoge kans op een wervelfractuur. [58](#) Meer dan 2 cm lengteverlies binnen 3 tot 4 jaar is ook een voorspeller voor fracturen. [59](#) [60](#) 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). [59](#) 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. [59](#)

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 beperkter lengteverlies (> 2 cm) in enkele jaren als risicofactor worden beschouwd.

Bepalen van het valrisico

De belangrijkste risicofactoren zijn de valgeschiedenis (aantal valincidenten in het afgelopen jaar) en de problemen met de mobiliteit. [43](#) 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). [61](#) [62](#) 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). [43](#) 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. [63](#) De literatuur maakt onderscheid tussen incidentele en herhaaldevallers. 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. [64](#) Recent is bij Nederlandse ouderen een eenvoudig risicoprofiel ontwikkeld dat bestaat uit een valbeslisboom 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)). [65](#) 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 lichamelijk 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.

Detail nr. 10 Beeldvormend onderzoek

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. [39](#)

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%). [39](#) [16](#) [17](#) 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. [39](#)

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. [66](#) Met uitzondering van één onderzoek waarbij heupfractuurpatiënten ongeacht de botdichtheidsmeting met bisfosfonaten behandeld werden, [67](#) 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 Details [Botmineraaldichtheid \(BMD\)](#)).


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.

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 Details [Epidemiologie](#)).

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. [68](#) 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 4. [69](#) Omdat deze VFA-techniek nog niet op grote schaal voorhanden is, kan als



alternatief een röntgenopname van de thoracale en lumbale wervelkolom overwogen worden. [4 16 17](#) 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 Details [Botmineraaldichtheid \(BMD\)](#)).

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 60^e 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.

Detail nr. 11 Echografie

Hielbotmetingen

Hielbotmetingen met behulp van kwantitatief ultrageluidonderzoek ter vaststelling van het fractuurrisico of als prescreener 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. [70](#) [71](#) [72](#) [73](#) [74](#) Bij mannen bleek dit echter niet altijd het geval te zijn. [75](#) [76](#) 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. [77](#) [78](#) Echter, beide metingen correleren slecht en identificeren verschillende patiëntengroepen met relatief weinig overlap. [76](#) [77](#) [78](#) 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. [79](#) 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.

Detail nr. 12 Laboratoriumonderzoek

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 versneld botverlies. De onderliggende theorie is dat een suboptimale vitamine-D-status leidt tot een verminderde productie van actief vitamine D (1,25-(OH)₂D), 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. [80](#) 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. [81](#) 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. [82](#)

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. [4](#) 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. [81](#) 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. [83](#) Omdat een vitamine-D-spiegel < 50 nanomol/l al leidt tot een verhoging van de serum-parathyreoïdspiegel, zou men al bij een vitamine-D-spiegel onder deze waarde vitamine-D-suppletie kunnen overwegen. [84](#) 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 versneld 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 Details [Leefstijladviezen ter preventie van fractures](#)).

Detail nr. 13 Voorlichting over medicamenteuze behandeling

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. [94](#) [95](#) [96](#) Tang et al. onderzochten de effectiviteit van calcium alleen 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). [96](#) Bij mensen met een lage vitamine-D-concentratie (25(OH)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 afkappunt voor serum-25(OH)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).

Bisschoff-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). [94](#) Uit de meta-analyse van Boonen et al. gericht op heupfracturen blijkt dat suppletie van alleen 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). [95](#)

Bijwerkingen: het is omstrede of 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). [97](#) 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 alleen 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. [98](#) 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. [99](#) 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. [100](#) [101](#) [102](#) [95](#) [96](#) 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. [102](#) 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). [95](#) 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. [96](#) 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. [101](#) 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). [100](#) 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. [4](#) Bovendien kregen bij alle onderzoeken naar de effecten van medicamenteuze therapie op fractuurrisico's (zie onderstaand detail) 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 Details [Laboratoriumonderzoek](#)). 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.

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 (strontiumranelaat).

[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. [4](#) 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 trials is er nog geen gecontroleerd onderzoek naar de behandeling met bisfosfonaten in de algemene populatie als pragmatisch onderzoek uitgevoerd.

Tabel 5 Werkzaamheid middelen voor fractuurpreventie

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

Detail nr. 14 Voorlichting en maatregelen ter reductie van het valrisico

Maatregelen en vitamine D voor valpreventie

Valinterventie

De effecten van valinterventies zijn in meerdere meta-analysen onderzocht. [53](#) [85](#) [86](#) 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 gepooled 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 balanstraining) 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-carotisovergevoeligheid (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. [87](#) [88](#) [89](#) 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 bekkenfracturen of overige fracturen. [90](#) Echter, de compliance bij het dragen van heupbeschermers is vooral op de lange termijn laag.

Visuscorrectie

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 [91](#). 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. [92](#)

Vitamine D

In 3 meta-analysen werd het effect van vitamine-D-suppletie op valincidentie onderzocht. [54](#) [53](#) [86](#) 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). [53](#) 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). [54](#)

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.

Detail nr. 15 Leefstijladviezen ter preventie van fracturen

Adviezen Gezondheidsraad

De voor deze standaard relevante adviezen van de Gezondheidsraad ten aanzien van extra inname 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. [81](#) 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. [93](#)

Tabel 4 Adviezen Gezondheidsraad ten aanzien van vitamine-D-suppletie bij groepen patiënten zonder verhoogd fractuurrisico

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

Detail nr. 16 Combinatiepreparaten

Dosering vitamine D

Bij verpleeghuisbewoners met een vitamine-D-deficiëntie werden dagelijkse, 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 maandelijks 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. [103](#) [104](#)

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. [105](#) Uit een onderzoek van Smith et al. (n = 9440) blijkt dat een jaarlijkse intramusculaire injectie van vitamine D₂ 300.000 IE evenmin tot minder fracturen leidde dan een placebo-injectie en het aantal heupfracturen zelfs significant toenam. [106](#) 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 colecalciferoldrank 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.

Detail nr. 17 Bisfosfonaten

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. [4](#)

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 voorkomend 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. [107](#) 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%. [108](#) De incidentie van deze bijwerking bij patiënten die oraal danwel intraveneus behandeld worden voor osteoporose is daarentegen laag (0,001 tot 0,01%). [109](#) [110](#) [111](#) Naast de relatie met de hoogte van de dosering wordt vermoed dat er ook een relatie is met de behandelduur. [109](#) Gezien de lage incidentie wordt geen preventief tandheelkundig onderzoek geadviseerd, maar wel goede gebitshygiëne. [112](#)

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 en geen verhoogd risico op oesofaguscarcinoom is. [113](#) [114](#)

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 oeso-faguscarcinoom: 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. [113](#) 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).

[114](#)

Atypische femurschachtfracturen

Er zijn een aantal aanwijzingen dat ook het vóórkomen van atypische femurschachtfracturen verband kan houden met het gebruik van bisfosfonaten. [115](#) 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. [109](#) 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. [116](#) 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. [117](#) 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 corticosteroïdgebruik en leeftijd risicofactoren 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 gerelateerd aan de duur van het gebruik. De aandoening is tot nu toe het beste beschreven bij het gebruik van bisfosfonaten, maar is ook gerapporteerd bij het gebruik van denosumab (zie Details [Bisfosfonaatgebruik](#)). 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 bisfosfonaat gerelateerde bijwerkingen (osteonecrose van de kaak, slokdarmcarcinoom en atypische femurschacht fracturen) laag blijft en niet opweegt tegen de voordelen van orale bisfosfonaten. Er zijn aanwijzingen dat de incidentie van deze zeldzame maar ernstige bijwerkingen toenemen met de behandelduur.

Detail nr. 18 Bisfosfonaten bij secundaire osteoporose

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). [118](#) [119](#) [120](#) [121](#) [122](#) 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 inname 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). [4](#) 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 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.

Detail nr. 19 Denosumab

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 bisfosfonaten 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 bisfosfonaten. Zoledroninezuur via jaarlijks i.v. kan overwogen worden bij gastro-intestinale intolerantie voor bisfosfonaten. Medisch toezicht tijdens toediening is noodzakelijk. Optioneel is toediening mogelijk binnen 2 tot 12 weken na een heupfractuur, 14 dagen nadat eerst een oplaaddosis 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 bisfosfonaten zowel wervel-, als niet-wervel- en heupfracturen reduceert. [123](#) 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. [124](#) 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). [125](#) 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%; $p < 0,001$). [126](#)

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 osteo-necrose 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. [127](#) [128](#) In een longitudinaal onderzoek van 7868 vrouwen die gedurende 3 jaar met denosumab behandeld werden ter preventie van fracturen, trad geen osteo-necrose van de kaak op. Bij het extensie-onderzoek werden echter wel 2 gevallen gerapporteerd bij patiënten die van placebo naar denosumab werden overgezet. [109](#) [123](#) 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. [129](#) Het ontbreken van dit verband werd tevens bevestigd in een onderzoek met een langere follow-up tijd van 5 jaar. [130](#) 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 bisfosfonaten. [131](#)

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. [132](#) Er is echter onvoldoende onderzoek naar de bijwerkingen door het ontbreken van goede fase-IV-onderzoeken.

Strontiumrelaet

Er is bewijs van hoge kwaliteit dat strontiumrelaet 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 strontiumrelaet is genees-middelen-exantheem met eosinofilie en systemische symptomen dat voor aanvang van de behandeling met de patiënt besproken dient te worden.

Overwegingen

Strontiumrelaet 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. Strontiumrelaet is te overwegen bij intolerantie of contra-indicaties voor orale en i.v. bisfosfonaten.

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. [133](#)

Overwegingen

Van ibandroninezuur is alleen een effect op wervelfracturen aangetoond. Ibandroninezuur is beschikbaar in een maandelijkse dosering, hetgeen de therapietrouw ten goede komt. [134](#) 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 bisfosfonaten.

Raloxifeen en bazedoxifeen.

Raloxifeen (dagelijks 60 mg oraal) en bazedoxifeen (dagelijks 20 mg oraal) zijn selectieve oestrogeenreceptormodulatoren (SERM) en hebben alleen bewezen fractuurreductie voor wervelfracturen.

Overwegingen

Ealoxifeen 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 bisfosfonaten, 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 bisfosfonaten of, bij intolerantie of contra-indicatie voor bisfosfonaten bij postmenopauzale vrouwen, raloxifen te starten.

Conclusie

Er is consistent bewijs dat zolendroninezuur 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 bisfosfonaten in de doses die worden gebruikt bij osteoporose. Voor de overige middelen is er onvoldoende bewijs dat zij heupfracturen kunnen voorkómen. Het gebruik van deze middelen wordt daarom niet aanbevolen.

Detail nr. 20 Bisfosfonaatgebruik

Therapietrouw

Uit een onderzoek (n = 726) bij patiënten die na een heupfractuur behandeld werden met bisfosfonaten bleek dat na 12 maanden 41% van de deelnemers zich nog hield aan de voorgeschreven behandeling (mediane duur 40 weken). [135](#) De terapietrouw in de groep die wekelijks (n = 184) werd behandeld met bisfosfonaten 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 bisfosfonaten, gestopt is. [136](#) Onderzoek naar de terapietrouw bij alle beschikbare orale middelen bij osteoporose bij 75% van alle apotheken liet zien dat de terapietrouw 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. [136](#)

Conclusie

Er is consistent bewijs dat circa 50% van de patiënten na een jaar gestopt is met de orale bisfosfonaten.

Detail nr. 21 Beleid na 5 jaar bisfosfonaten


Optimale behandelduur bisfosfonaten

Onderzoeken naar de meest effectieve behandelduur met bisfosfonaten zijn niet bekend. In de CBO-consensus worden 3 onderzoeken vermeld waarin de effecten van bisfosfonaten gedurende een langere periode dan 5 jaar zijn onderzocht. [4](#) In een gerandomiseerd en geblindeerd 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. [137](#) 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 klinische 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%). [138](#) [139](#) [140](#) 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. [141](#) 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 getolereerd 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. [141](#) 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. [4](#)

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-analysen blijkt dat het fractuurrisico na 5 jaar bepalend is voor de te verwachte effectiviteit van een vervolgbehandeling 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-analysen 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.

Referenties

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. CBO. Richtlijn Osteoporose en fractuurpreventie, derde herziening (2011). [Ga naar bron: CBO. Richtlijn Osteoporose en fractuurpreventie, derde herziening \(2011\).](#)
5. Christiansen C, Christensen MS, Transbol I. Bone mass in postmenopausal women after withdrawal of oestrogen/gestagen replacement therapy. *Lancet* 1981;1:459-61.
6. 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.
7. Reifstein EC, Albright F. The metabolic effects of steroid hormones in osteoporosis. *J Clin Invest* 1947;26:24-56.
8. 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.
9. 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.
10. 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* 2003;290:1729-38.
11. Tremollieres 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.
12. 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.
13. 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.
14. WHO. Assessment of osteoporotic fracture risk and its role in screening for postmenopausal osteoporosis (WHO Technical report series). Geneva: WHO, 1994.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Lips P, Van Schoor NM. Quality of life in patients with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2005;16:447-55.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
 29. 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.
 30. 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.
 31. 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.
 32. 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.
 33. Melton LJ, Atkinson EJ, Cooper C, O'Fallon WM, Riggs BL. Vertebral fractures predict subsequent fractures. *Osteoporos Int* 1999;10:214-21.
 34. 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.
 35. 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.
 36. 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.
 37. 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.
 38. 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.
 39. 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.
 40. 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.
 41. 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.
 42. 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.
 43. 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.
 44. 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.
 45. 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.
 46. 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.
 47. 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.
 48. 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.
 49. 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.
 50. Bischoff-Ferrari HA. The role of falls in fracture prediction. *Curr Osteoporos Rep* 2011;9:116-21.
 51. Tromp AM, Ooms ME, Popp-Snijders C, Roos JC, Lips P. Predictors of fractures in elderly women. *Osteoporos Int* 2000;11:134-40.
 52. 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.
 53. Gillespie L, Handoll H. Prevention of falls and fall-related injuries in older people. *Inj Prev* 2009;15:354-5.
 54. 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.
 55. 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.
 56. 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.
 57. 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.

58. Krege JH, Siminoski K, Adachi JD, Misurski DA, Chen P. A simple method for determining the probability a new vertebral fracture is present in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2006;17:379-86.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. Masud T, Morris RO. Epidemiology of falls. *Age Ageing* 2001;30 Suppl 4:3-7.
65. Peeters G, Elders P, Lips P, Deeg DJH. Snelle inschatting van de kans op herhaald vallen bij ouderen. *Huisarts Wet* 2001;54:186-91.
66. Law MR, Wald NJ, Meade TW. Strategies for prevention of osteoporosis and hip fracture. *BMJ* 1991;303:453-9.
67. 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.
68. Blake GM, Wahner HW, Fogelman I. The evaluation of Osteoporosis: Dual Energy X-ray Absorptiometry and Ultrasound in Clinical Practice. London: Martin Dunitz, 1999.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. Grampp 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.
73. Frost ML, Blake GM, Fogelman I. Does quantitative ultrasound imaging enhance precision and discrimination? *Osteoporos Int* 2000;11:425-33.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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].
80. 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.
81. Gezondheidsraad. Naar een toereikende inname van vitamine D (2008). [Ga naar bron: Gezondheidsraad. Naar een toereikende inname van vitamine D \(2008\).](#)
82. Grootjans-Geerts I, Wielders JPM. Pilotonderzoek naar hypovitaminose D bij ogenschijnlijk gezonde gesluisde Turkse vrouwen: ernstig vitamine-D-deficiëntie bij 82%. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:1100-1.
83. 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.
84. Lips P. Which circulating level of 25-hydroxyvitamin D is appropriate? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89-90:611-4.
85. KNGF. KNGF-richtlijn Osteoporose (2011). [Ga naar bron: KNGF. KNGF-richtlijn Osteoporose \(2011\).](#)
86. 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.
87. 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.
88. 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.
 89. Tinetti ME. Multifactorial fall-prevention strategies: time to retreat or advance. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:1563-5.
 90. Parker MJ, Gillespie WJ, Gillespie LD. Effectiveness of hip protectors for preventing hip fractures in elderly people: systematic review. *BMJ* 2006;332:571-4.
 91. 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.
 92. 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).
 93. 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.
 94. 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.
 95. 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 metaanalysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92: 1415-23.
 96. 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.
 97. Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, Mason B, Horne A, Ames R et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *BMJ* 2008;336:262-6.
 98. 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.
 99. 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.
 100. 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.
 101. 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.
 102. 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.
 103. 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.
 104. 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.
 105. 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.
 106. 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.
 107. 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.
 108. 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.
 109. Compston J. Pathophysiology of atypical femoral fractures and osteonecrosis of the jaw. *Osteoporos Int* 2011;22:2951-61.
 110. Khan AA, Sandor GK, Dore E, Morrison AD, Alsahli M, Amin F, et al. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol* 2009;36:478-90.
 111. 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.
 112. Franken AA, van Blijderveen NJ, Witjes MJ, Netelenbos CJ. Bisfosfonaatgerelateerde osteonecrose van de kaak [Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2011;155:A3077.
 113. 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.
 114. Cardwell CR, Abnet CC, Cantwell MM, Murray LJ. Exposure to oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer.

- JAMA 2010;304:657-63.
115. Abrahamsen B, Einhorn TA. Beyond a reasonable doubt? Bisphosphonates and atypical femur fractures. *Bone* 2012.
 116. 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.
 117. 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.
 118. Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002;13:777-87.
 119. 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.
 120. Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. Inhaled corticosteroids and hip fracture: disease or drugs? *Am J Respir Crit Care Med* 2003c;168:128.
 121. 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.
 122. 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.
 123. 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.
 124. 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.
 125. 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.
 126. 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.
 127. 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.
 128. 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.
 129. 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.
 130. 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.
 131. Baron R, Ferrari S, Russell RG. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone* 2011;48:677-92.
 132. 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.
 133. Cranney A, Wells GA, Yetisir E, Adami 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.
 134. Papapoulos SE. Ibandronate: a potent new bisphosphonate in the management of postmenopausal osteoporosis. *Int J Clin Pract* 2003;57:417-22.
 135. Rabenda V, Mertens R, Fabri V, Vanoverloop J, Sumkay F, Vanneck C, et al. Adherence to bisphosphonates therapy and hip fracture risk in osteoporotic women. *Osteoporos Int* 2008;19:811-8.
 136. 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.
 137. Mellstrom DD, Sorensen OH, Goemaere S, Roux C, Johnson TD, Chines AA. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004;75:462-8.
 138. 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.
 139. 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.
 140. 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.
 141. Watts NB, Diab DL. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1555-65.