

Richtlijn Osteoporose en fractuurpreventie

INITIATIEF

Nederlandse Internisten Vereniging

IN SAMENWERKING MET

Nederlandse Vereniging van Reumatologie
Nederlandse Vereniging van Klinische Geriatrie
Nederlandse Vereniging van Traumachirurgie
Nederlands Huisartsen Genootschap
Nederlandse Vereniging voor ZiekenhuisApothekers
Vereniging voor Sportgeneeskunde
Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
Nederlandse Vereniging voor Radiologie
Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde
Nederlandse Orthopaedische Vereniging
Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen
Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie
Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie
Nederlandse Vereniging van Diëtisten
Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde
Vereniging van Oefentherapeuten Cesar en Mensendieck
Verenso
Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland
Osteoporose Vereniging

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

FINANCIERING

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

Colofon

RICHTLIJN OSTEOPOROSE EN FRACTUURPREVENTIE

© 2021

Nederlandse Internisten Vereniging

Postbus 20066, 3502 LB Utrecht

Tel. 030 282 32 29

info@internisten.nl

www.internisten.nl

Alle rechten voorbehouden

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Inhoudsopgave

Samenstelling van de werkgroep	4
Startpagina	6
Verantwoording.....	8
Module 1 Indicatie voor aanvullend onderzoek naar fractuurrisico.....	16
Module 2 Meerwaarde van aanvullende VFA bij diagnostiek met DXA	36
Module 3 Aanvullend laboratoriumonderzoek naar onderliggende factoren voor een verhoogd fractuurrisico	42
Module 4 Aanvullend onderzoek - Inschatting van het valrisico en interventies	53
Module 5 Indicatiestelling medicatie voor fractuurpreventie.....	62
Module 6 Behandeling met medicatie voor fractuurpreventie.....	84
Module 7 Medicatie ter preventie van fractures bij glucocorticoïden	120
Module 8 Inname van calcium en vitamine-D behoefte bij een verhoogd fractuurrisico .	156
Module 9 Behandeling met vitamine K2 en magnesium	164
Module 10 Beweging bij verhoogd fractuurrisico	187
Module 11 Behandelstrategieën met medicatie voor fractuurpreventie op lange termijn	225
Module 12 Randvoorwaarden (Organisatie van zorg).....	249

Samenstelling van de werkgroep

Werkgroep

- Prof. dr. J.P.W. van den Bergh, internist-endocrinoloog, VieCuri Medisch Centrum, Venlo & Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht (voorzitter), NIV
- Dr. N.M. Appelman-Dijkstra, internist-endocrinoloog, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, NIV
- Dr. M.C. Zillikens, internist-endocrinoloog, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam, NIV
- Prof. dr. W.F. Lems, reumatoloog, Amsterdam Universitair Medisch Centrum en Reade, Amsterdam, NVR
- Prof. dr. P.P.M.M. Geusens, reumatoloog, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht, NVR
- Dr. H.C. Willems, klinisch geriatr, Amsterdam Universitair Medisch Centrum, Amsterdam, NVKG
- Dr. G. de Klerk, traumachirurg, Admiraal de Ruyter Ziekenhuis, Goes, NVvT
- Dr. P.J.M. Elders, professor in de huisartsengeneeskunde, Huisartsenpraktijk De Grote Rivieren, Amsterdam, NHG
- Dr. L.W.F. Maartens, huisarts, Huisartsencentrum Parklaan-Maartens, Eindhoven, NHG
- Dr. T. Wiersma, huisarts en senior wetenschappelijk medewerker Nederlands Huisartsen Genootschap, Utrecht, NHG
- Drs. M.M. van Oostwaard, verpleegkundig specialist, VieCuri Medisch Centrum, Venlo, V&VN
- H.J.G. van den Broek, patiëntvertegenwoordiger Osteoporose Vereniging, Den Haag, Osteoporose Vereniging

Klankbordgroep:

- Dr. H.G. Raterman, reumatoloog, Noordwest Ziekenhuisgroep, Den Helder, NVR
- Prof. dr. F. de Vries, professor in de klinische farmacologie en epidemiologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht, NVZA
- Drs. M. van der Steen, openbaar apotheker, Apotheek Veldhuizen, Ede, KNMP
- Dr. P. van den Berg, verpleegkundig specialist fracturen en osteoporose, Reinier de Graaf, Delft, V&VN
- Dr. E. Smulders, hoofddocent geriatrie fysiotherapie Radboud Universitair Medisch Centrum, Nijmegen, KNGF
- Dr. L. den Boeft, geriatriefysiotherapeut, praktijk 43, Naarden, KNGF
- M. Alcazar, klinisch diëtist, Amstelring, Amsterdam, NVD
- C.J.M. van Santen, oefentherapeut, Praktijk voor Houding en Beweging, Den Haag, VVOCM
- Drs. M.H. de Jong, Sportarts, Annatomie mc Amsterdam-Amstelveen, Amstelveen, VSG
- Drs. W. Jager, gynaecoloog, St. Jans Gasthuis Weert, Weert, NVOG
- E.H.G. Oei, radioloog, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam, NVVR
- Dr. S.H. van Helden, traumachirurg, Isala, Zwolle, NVT
- M.G.C. Ligthart, bedrijfsarts, ADXpert, Ridderkerk, NVAB
- Dr. P.M. van Roermund, orthopeed, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht, NOV
- A.M.W.M. van Dam, patiëntvertegenwoordiger Osteoporose Vereniging, Den Haag, Osteoporose Vereniging
- Dr. H.J.J. Verhaar, internist, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht, NIV

- Dr. R.L. van Bezooijen, specialist Ouderengeneeskunde, Florence, Rijswijk, Verenso
- Drs. G. Zemack, revalidatiearts, Revalidatiecentrum Libra, Eindhoven, VRA
- Drs. S.E.C. Pichardo, MKA-chirurg, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, VRA
- Drs. M.R.J. ten Broek, nucleair Geneeskundige, Reinier de Graaf Groep, IJsselland ziekenhuis, NVNG

Met ondersteuning van

- Dr. L. Viester, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Drs. K. Venhorst, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Drs. B.L. de Geest, junior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Startpagina

Waar gaat deze richtlijn over?

Deze richtlijn gaat over de wijze waarop optimale fractuurpreventie bereikt kan worden bij mannen en vrouwen ≥ 50 jaar met een verhoogd fractuurrisico. De diagnostiek en behandeling van osteoporose heeft daarbij een belangrijke plaats, echter voor optimale fractuurpreventie is een bredere aanpak noodzakelijk. Deze richtlijn beschrijft de volgende onderwerpen:

- Identificatie van personen met een verhoogd fractuurrisico;
- Diagnostisch stappenplan met botdichtheidsmeting, wervelfracturaanalyse en laboratoriumonderzoek;
- Valrisicobeoordeling en valpreventie;
- Inname van calcium, vitamine D, vitamine K2 en Magnesium;
- Beweging bij verhoogd fractuurrisico;
- Medicatie ter preventie van fracturen bij gebruik van glucocorticoïden;
- Indicietelling voor en behandeling met medicatie voor fractuurpreventie;
- Behandeling strategieën voor fractuurpreventie op lange termijn;
- Randvoorwaarden voor optimale fractuurpreventie.

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

De richtlijn osteoporose en fractuurpreventie is bestemd voor alle leden van de beroepsgroepen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met osteoporose en een verhoogd fractuurrisico. Deze beroepsgroepen bestaan onder andere uit orthopeden, (trauma)chirurgen, radiologen, internisten, reumatologen, klinisch geriater, internisten-ouderengeneeskunde, specialisten ouderengeneeskunde, huisartsen, praktijkondersteuners, apothekers, diëtisten, ergotherapeuten, fysiotherapeuten en oefentherapeuten, gynaecologen en verpleegkundigen, verpleegkundig specialisten en Physician Assistants werkzaam op het gebied van osteoporose en fractuurpreventie.

Voor patiënten

Deze richtlijn gaat over de wijze waarop ingeschat kan worden of mannen en vrouwen ≥ 50 jaar een verhoogd risico op een botbreuk hebben en hoe dat risico zo optimaal mogelijk verlaagd kan worden. Daarbij speelt de diagnose en behandeling van osteoporose (botontkalking) een belangrijke rol, maar voor het verlagen van een hoog risico op een botbreuk spelen meer factoren een rol. Deze factoren worden in deze richtlijn stapsgewijs besproken:

- Hoe komen we erachter of iemand een verhoogd risico heeft op een botbreuk;
- Welk onderzoek moet dan verricht worden (botdichtheidsmeting, analyse van wervelbreuken en bloedonderzoek);
- Het beoordelen van valrisico en wat zijn de adviezen om het valrisico te verlagen;
- Adviezen over gebruik van calcium, vitamine D, vitamine K2 en magnesium;
- Bewegen bij een verhoogd risico op een botbreuk;
- Medicijnen ter preventie van botbreuken bij gebruik van prednison of soortgelijke middelen;
- De behandeling met medicatie voor fractuurpreventie.

Meer informatie over osteoporose en fractuurpreventie kunt u vinden op de website van de patiëntenvereniging: <https://osteoporosevereniging.nl/>

en op Thuisarts: <https://www.thuisarts.nl/botbreuken-en-botontkalking>

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van de Nederlandse Internisten Vereniging (NIV). De richtlijn is opgesteld door een multidisciplinaire commissie met vertegenwoordigers vanuit de internisten, klinisch geriaters, reumatologen, huisartsen, traumachirurgen, verpleegkundigen, verzorgenden en verpleegkundig specialisten, en de Osteoporose Vereniging

Toepassen

Voor een praktische toepassing van de belangrijkste aanbevelingen wordt verwezen naar de stroomdiagrammen die in deze richtlijn zijn ontwikkeld.

Links externe websites

KNMP: <https://www.apotheek.nl/klachten-ziektes/botontkalking>

Nederlandse Vereniging voor Endocrinologie: <https://www.nve.nl/aandoening/osteoporose/>

Capture the Fracture: <https://www.capturethefracture.org/>

Verantwoording

Autorisatie en geldigheid

Autorisatiedatum: [datum, volgt]

Eerstvolgende beoordeling actualiteit [datum, volgt]

Geautoriseerd door: [volgt]

Belangrijkste wijzigingen

ten opzichte van vorige versie: [volgt]

Regiehouder(s): Nederlandse Internisten Vereniging

Algemene gegevens

De ontwikkeling/herziening van deze richtlijnmodule werd ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (www.demedischspecialist.nl/kennisinstituut) en werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

De financier heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijnmodule.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijnmodule is in 2019 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep) die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.

Belangenverklaringen

De code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement) hebben gehad. Gedurende de ontwikkeling of herziening van een module worden wijzigingen in belangen aan de voorzitter doorgegeven. De belangenverklaring wordt opnieuw bevestigd tijdens de commentaarfase.

Het kennisinstituut in haar rol als methodologisch ondersteuner, de NIV als initiërende wetenschappelijke vereniging en de richtlijncommissie zijn zich bewust van de belangen die spelen binnen de werkgroep, maar het werd toch noodzakelijk geacht om de betreffende inhoudelijk experts op dit gebied bij de richtlijn te betrekken. Tijdens de commentaarfase zullen de in de werkgroep vertegenwoordigde verenigingen middels de uitnodigingsbrief voor het aanleveren van commentaar erop alert worden gemaakt dat er belangen spelen binnen de richtlijnwerkgroep. Zij zullen worden verzocht om hier bij het aanleveren van commentaar kritisch op te zijn en erover na te denken om experts, vrij van belangen, expliciet te verzoeken om de richtlijn te beoordelen.

Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Wergroeplid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
Van den Bergh	Werkzaam in VieCuri MC Noord Limburg	Bestuurslid Stichting IWO (Interdisciplinaire	Vergoeding voordrachten en	Geen

	Hoogleraar botkwaliteit en metabole botaandoeningen, Maastricht UMC 0,2 FTE Hoogleraar Endocrinologie U Hasselt België, 0,05 FTE	wergroep osteoporose), onbetaald behoudens onkostenvergoeding Voorzitter planning en Financiering OOR Zuid Oost Nederland, onbetaald Lid dagelijks bestuur OOR Zuid Oost Nederland, onbetaald Lid werkgroep Zinnige Zorg Osteoporose - ZorgInstituut onbetaald Lid werkgroep Kwaliteitsindicator Osteoporose, onbetaald	advisoryboards: Amgen, UCB, Eli Lilly, Sanofi Onderzoek gefinancierd (via de afdeling, niet via ondergetekende) door Amgen, Eli Lilly, Apotheekzorg, Stichting de Weijerhorst, NWO, Novo Nordisk Fonden Bestuurslid van stichting IWO en bestuurslid van de NVE BoNe werkgroep	
Appelman-Dijkstra	Internist Leids Universitair Medisch Centrum	non-paid member scientific board van Active Life, (onbetaald) voorzitter van de Nederlandse Vereniging voor Calcium en Botstofwisseling alsmede secretaris van de NVE BoNe werkgroep (onbetaald), lid sectie Endocrinologie NIV (onbetaald behoudens reiskostenvergoeding)	Geparticipeerd in de fase 3 studie naar Romosozumab in postmenopauzale osteoporose (afgerond in 2016/2017). 2015 Researchdonatie van Amgen ten behoeve van ontwikkeling nederlandse ziekte specifieke vragenlijst voor hyperparathyrodie 2019 UCB ISSS gesponsorde studie naar de uitkomsten van Sclerostin deficiëntie bij mensen met de ziekte van Buchem Niet van toepassing behoudens voorzitter van de Nederlandse Vereniging voor Calcium en Botstofwisseling alsmede secretaris van de NVE BoNe werkgroep	Geen
Zillikens	Internist Erasmus MC Rotterdam. Hoogleraar complexe en zeldzame botaandoeningen.	Voorzitter BotNetwerk van de Nederlandse Vereniging voor Endocrinologie (NVE), onbetaald Voormalig voorzitter van de Nederlandse Vereniging voor Calcium en Botstofwisseling, onbetaald Bestuurslid European Calcified Tissue Society (ECTS), onbetaald.	Geparticipeerd in de fase 3 studie naar Romosozumab bij postmenopauzale osteoporose (afgerond in 2016/2017) participatie in de klankbordgroep richtlijn Mastocytose.	Geen
Lems	Reumatoloog in Amsterdam	Hoofddirecteur Ned. Tijdschrift	Sponsoring, aan de afdeling, niet aan ondergetekende, van	Geen

	UMC/lokatiehoofd in Vumc (0,8 FTE) Reumatoloog in Reade (0,2 FTE)	Reumatologie (betaald) Secretaris IWO (betaald) Wetenschappelijk secretaris NVR (betaald) Adviesraden/Speakers fees: Amgen, Eli Lilly, UCB, Pfizer, Curaphar (betaald)	wetenschappelijk onderzoek: Amgen, Eli Lilly, Pfizer	
Geusens	Emeritus hoogleraar reumatologie, MUMC & UHasselt, België Lopend onderzoek: Promotor voor S Bours Co-promotor voor P vd Berg Begeleiding bij diverse nog steeds lopende promoties aan MUMC en Uhaaselt	Lid commissie terugbetaling geneesmiddelen, RIZIV, BE (onbezoldigd) Parttime Reumatoloog, ReumaClinic, BE (bezoldigd volgens RIZIVO)	Pfizer, Abbott/Abbvie, Janssen, Celgene, Lilly, Amgen, MSD, UCB, Will, Roche, BMS, Novartis, Sanofi	Geen
Willems	Klinisch geriater en internist bij AmsterdamUMC, (0,8 FTE)	Voorzitter werkgroep Leading the Change bij stichting Zorgevaluatie Nederland (0,05FTE) betaald	Speakersfee voor AMGEN, Lilly, UCB geparticipeerd in advisory boards van Amgen en UCB.	Geen
De Klerk	Traumachirurg, Admiraal de Ruyter Ziekenhuis	Instructeur Advanced Trauma Life Support, betaald Lid van de Taskforce 2 heupfractuur van de NVT, betaald	2018 Presentatie op BOT Cursus Delft, speakersfee, enkele betaalde cursussen over osteosynthese van Synthes (Ankle Trauma en Hip fragility fractures), Smith and Nephew (TSF), Promotion Medical (IBRA Seminar & Workshop "Trauma and Reconstruction of the Upper Limb, Amsterdam), deelnemer osteoporose symposium betaald door Lilly Bij intellectuele belangen: 2017 Proefschrift: Identification and treatment in fracture patients	Geen
Elders	0,6 FTE: Universitair Hoofd Docent onderzoeksgroep Diabetes, Overgewicht, leefstijl en Osteoporose bij de afdeling huisartsgeneeskunde en ouderengeneeskunde, UMC Amsterdam, locatie Vumc	Expert-arts diabetes zorg voor de zorggroep CHAGZ te Amsterdam (betaald) Lid van de vaste Kamercommissie bevolkingsonderzoek van de gezondheidsraad (vacatiegeld) Lid van de gezondheidsraad (vacatiegeld)	Geen	Geen

	0,2 FTE waarnemend huisarts te Amsterdam	Lid van de werkgroep depressie van het kennisinstituut (vacatiegeld) Lid werkgroep Osteoporose Zorg Instituut Nederland (vacatiegeld) Lid van de transmurale werkgroep Diabeteszorg Amsterdam (vacatiegeld) Docent Huisartsgeneeskunde Diabetes en Osteoporose gerelateerd onderwerpen voor diverse organisaties, waaronder ook instellingen die subsidies van de farmaceutische industrie ontvangen. Het betreft nascholing die door mij zelf zonder bemoeienis van buitenaf worden samengesteld (betaald) Lid van de Diabetes Huisartsen groep (DIHAG) van het NHG (onbetaald)		
Maartens	Huisarts 0,6 FTE Zelfstandig, Eindhoven	Kader-arts osteoporose, Diagnostiek voor U Eindhoven. Op consultatie-basis Beoordeling DXA aanvragen Zuid Oost Brabant. Betaalde functie	Geen	Geen
Wiersma	senior wetenschappelijk medewerker NHG	Geen	Geen	Geen
Van Oostwaard	Verpleegkundig specialist Promovendus Centrum voor Metabole Botaandoeningen VieCuri Medisch Centrum	Onbetaald: PhD traject Universiteit Maastricht (Prof. J van den Bergh) Voorzitter Netwerk V&VN VS Osteoporose	Beperkt honorarium: Adviseurschap UCB (adviesraad VS-PA) In verleden betaling voor een congresreis en voordrachten: Amgen (of via congresbureau ondersteund door Amgen)	Geen
Van den Broek	Voorzitter Osteoporose Vereniging (vrijwilliger, onbezoldigd) DGA Consultec BV (Eigen holding, houder pensioenrechten)	DGA Consultec BV (Eigen holding, houder pensioenrechten) deels betaald. Bestuurslid Energiek Heusden (energiecoöperatie, onbezoldigd)	De osteoporose vereniging heeft geen extern gefinancierd onderzoek, dus niet van toepassing. Zij ontvangt subsidie, sponsoring en donatie voor het organiseren van	Geen

			verenigingsactiviteiten van VWS, ReumaNederland, contributie en bedrijven (waaronder Farma)	
--	--	--	---	--

Inbreng patiëntenperspectief

Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door uitnodigen van Patiëntenfederatie Nederland en de Osteoporose Vereniging voor de Invitational conference en afvaardiging van de Osteoporose Vereniging in de werkgroep. Het verslag hiervan (zie aanverwante producten) is besproken in de werkgroep. De verkregen input is meegenomen bij het opstellen van de uitgangsvragen, de keuze voor de uitkomstmaten en bij het opstellen van de overwegingen. De conceptringlijn is tevens voor commentaar voorgelegd aan Patiëntenfederatie Nederland en de Osteoporose Vereniging en de eventueel aangeleverde commentaren zijn bekeken en verwerkt.

Werkwijze

AGREE

Deze richtlijnmodule is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; Brouwers, 2010).

Knelpuntenanalyse en uitgangsvragen

Tijdens de voorbereidende fase inventariseerde de werkgroep de knelpunten in de zorg voor patiënten met osteoporose en verhoogd fractuurrisico. De werkgroep beoordeelde de aanbeveling(en) uit de eerdere richtlijnmodule (Nederlandse Internisten Vereniging, 2011) op noodzaak tot revisie.

Tevens zijn er knelpunten aangedragen door de V&VN, NVKG, KNGF, NHG, KNMP, Verenso, NVR, Osteoporose Vereniging, NVD, IGJ en NVMKA via een Invitational conference. Een verslag hiervan is opgenomen onder aanverwante producten.

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de werkgroep concept-uitgangsvragen opgesteld en definitief vastgesteld.

Uitkomstmaten

Na het opstellen van de zoekvraag behorende bij de uitgangsvraag inventariseerde de werkgroep welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. Hierbij werd een maximum van acht uitkomstmaten gehanteerd. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang bij de besluitvorming rondom aanbevelingen, als cruciaal (kritiek voor de besluitvorming), belangrijk (maar niet cruciaal) en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep tenminste voor de cruciale uitkomstmaten welke verschillen zij klinisch (patiënt) relevant vonden.

Methode literatuursamenvatting

Een uitgebreide beschrijving van de strategie voor zoeken en selecteren van literatuur en de beoordeling van de risk-of-bias van de individuele studies is te vinden onder 'Zoeken en selecteren' onder Onderbouwing. De beoordeling van de kracht van het wetenschappelijke bewijs wordt hieronder toegelicht.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie <http://www.gradeworkinggroup.org/>). De basisprincipes van de GRADE-methodiek zijn: het benoemen en prioriteren van de klinisch (patiënt) relevante uitkomstmaten, een systematische review per uitkomstmaat, en een beoordeling van de bewijskracht per uitkomstmaat op basis van de acht GRADE-domeinen (domeinen voor downgraden: risk of bias, inconsistentie, indirectheid, imprecisie, en publicatiebias; domeinen voor upgraden: dosis-effect relatie, groot effect, en residuele plausibele confounding).

GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie, in het bijzonder de mate van zekerheid dat de literatuurconclusie de aanbeveling adequaat ondersteunt (Schünemann, 2013; Hultcrantz, 2017).

GRADE	Definitie
Hoog	- er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dicht bij het geschatte effect van behandeling ligt; - het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Redelijk	- er is redelijke zekerheid dat het ware effect van behandeling dicht bij het geschatte effect van behandeling ligt; - het is mogelijk dat de conclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Laag	- er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dicht bij het geschatte effect van behandeling ligt; - er is een reële kans dat de conclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Zeer laag	- er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dicht bij het geschatte effect van behandeling ligt; - de literatuurconclusie is zeer onzeker.

Bij het beoordelen (graderen) van de kracht van het wetenschappelijk bewijs in richtlijnen volgens de GRADE-methodiek spelen grenzen voor klinische besluitvorming een belangrijke rol (Hultcrantz, 2017). Dit zijn de grenzen die bij overschrijding aanleiding zouden geven tot een aanpassing van de aanbeveling. Om de grenzen voor klinische besluitvorming te bepalen moeten alle relevante uitkomstmaten en overwegingen worden meegewogen. De grenzen voor klinische besluitvorming zijn daarmee niet één op één vergelijkbaar met het minimaal klinisch relevant verschil (Minimal Clinically Important Difference, MCID). Met name in situaties waarin een interventie geen belangrijke nadelen heeft en de kosten relatief laag zijn, kan de grens voor klinische besluitvorming met betrekking tot de effectiviteit van de interventie bij een lagere waarde (dichter bij het nuleffect) liggen dan de MCID (Hultcrantz, 2017).

Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk en worden meegewogen, zoals aanvullende argumenten uit bijvoorbeeld de biomechanica of fysiologie, waarden en voorkeuren van patiënten, kosten (middelenbeslag), aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie. Deze aspecten zijn systematisch vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje 'Overwegingen' en kunnen (mede) gebaseerd zijn op expert opinion. Hierbij is gebruik gemaakt van een gestructureerd format gebaseerd op het evidence-to-decision framework van de internationale GRADE

Working Group (Alonso-Coello, 2016a; Alonso-Coello, 2016b). Dit evidence-to-decision framework is een integraal onderdeel van de GRADE-methodiek.

Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen en een weging van de gunstige en ongunstige effecten van de relevante interventies. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de overwegingen bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk (Agoritsas, 2017; Neumann, 2016). De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen. De werkgroep heeft bij elke aanbeveling opgenomen hoe zij tot de richting en sterkte van de aanbeveling zijn gekomen.

In de GRADE-methodiek wordt onderscheid gemaakt tussen sterke en zwakke (of conditionele) aanbevelingen. De sterkte van een aanbeveling verwijst naar de mate van zekerheid dat de voordelen van de interventie opwegen tegen de nadelen (of vice versa), gezien over het hele spectrum van patiënten waarvoor de aanbeveling is bedoeld. De sterkte van een aanbeveling heeft duidelijke implicaties voor patiënten, behandelaars en beleidsmakers (zie onderstaande tabel). Een aanbeveling is geen dictaat, zelfs een sterke aanbeveling gebaseerd op bewijs van hoge kwaliteit (GRADE-gradering HOOG) zal niet altijd van toepassing zijn, onder alle mogelijke omstandigheden en voor elke individuele patiënt.

Implicaties van sterke en zwakke aanbevelingen voor verschillende richtlijngebruikers		
	<i>Sterke aanbeveling</i>	<i>Zwakke (conditionele) aanbeveling</i>
Voor patiënten	De meeste patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak kiezen en slechts een klein aantal niet.	Een aanzienlijk deel van de patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak kiezen, maar veel patiënten ook niet.
Voor behandelaars	De meeste patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak moeten ontvangen.	Er zijn meerdere geschikte interventies of aanpakken. De patiënt moet worden ondersteund bij de keuze voor de interventie of aanpak die het beste aansluit bij zijn of haar waarden en voorkeuren.
Voor beleidsmakers	De aanbevolen interventie of aanpak kan worden gezien als standaardbeleid.	Beleidsbepaling vereist uitvoerige discussie met betrokkenheid van veel stakeholders. Er is een grotere kans op lokale beleidsverschillen.

Organisatie van zorg

In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijnmodule is expliciet aandacht geweest voor de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, mankracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van deze specifieke uitgangsvraag zijn genoemd bij de overwegingen. Meer algemene, overkoepelende, of bijkomende aspecten van de organisatie van zorg worden behandeld in de module Organisatie van zorg.

Commentaar- en autorisatiefase

De conceptringrichtlijnmodule werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd ter commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptringrichtlijnmodule aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijnmodule werd aan de deelnemende (wetenschappelijke) verenigingen en

(patiënt) organisaties voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geacordeerd.

Literatuur

- Agoritsas T, Merglen A, Heen AF, Kristiansen A, Neumann I, Brito JP, Brignardello-Petersen R, Alexander PE, Rind DM, Vandvik PO, Guyatt GH. UpToDate adherence to GRADE criteria for strong recommendations: an analytical survey. *BMJ Open*. 2017 Nov 16;7(11):e018593. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018593. PubMed PMID: 29150475; PubMed Central PMCID: PMC5701989.
- Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moher J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Rada G, Rosenbaum S, Morelli A, Guyatt GH, Oxman AD; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ*. 2016 Jun 28;353:i2016. doi: 10.1136/bmj.i2016. PubMed PMID: 27353417.
- Alonso-Coello P, Oxman AD, Moher J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Vandvik PO, Meerpohl J, Guyatt GH, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016 Jun 30;353:i2089. doi: 10.1136/bmj.i2089. PubMed PMID: 27365494.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Grimshaw J, Hanna SE, Littlejohns P, Makarski J, Zitzelsberger L; AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010 Dec 14;182(18):E839-42. doi: 10.1503/cmaj.090449. Epub 2010 Jul 5. Review. PubMed PMID: 20603348; PubMed Central PMCID: PMC3001530.
- Hultcrantz M, Rind D, Akl EA, Treweek S, Mustafa RA, Iorio A, Alper BS, Meerpohl JJ, Murad MH, Ansari MT, Katikireddi SV, Östlund P, Tranæus S, Christensen R, Gartlehner G, Brozek J, Izcovich A, Schünemann H, Guyatt G. The GRADE Working Group clarifies the construct of certainty of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2017 Jul;87:4-13. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.05.006. Epub 2017 May 18. PubMed PMID: 28529184; PubMed Central PMCID: PMC6542664.
- Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 (2012). Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit.
http://richtlijndatabase.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html
- Neumann I, Santesso N, Akl EA, Rind DM, Vandvik PO, Alonso-Coello P, Agoritsas T, Mustafa RA, Alexander PE, Schünemann H, Guyatt GH. A guide for health professionals to interpret and use recommendations in guidelines developed with the GRADE approach. *J Clin Epidemiol*. 2016 Apr;72:45-55. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.11.017. Epub 2016 Jan 6. Review. PubMed PMID: 26772609.
- Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from
http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html.

Module 1 Indicatie voor aanvullend onderzoek naar fractuurrisico

Uitgangsvraag

Hoe identificeer je personen bij wie aanvullend onderzoek naar fractuurrisico is geïndiceerd?

Inleiding

Het risico op fracturen is afhankelijk van verschillende factoren. Op basis van de (combinatie van) risicofactoren kan een selectie worden gemaakt van personen die in aanmerking komen voor aanvullende diagnostiek omdat er sprake is van een verhoogd fractuurrisico. De uitkomsten van het aanvullend onderzoek worden gebruikt om vervolgens te beoordelen of medicamenteuze behandeling zinvol zou kunnen zijn.

Deze module gaat in op de vraag hoe op effectieve en pragmatische wijze, op basis van de evaluatie van klinische risicofactoren, personen (vrouwen en mannen) geïdentificeerd kunnen worden bij wie aanvullend onderzoek geïndiceerd is.

Bij de identificatie van personen met een verhoogd fractuurrisico wordt in deze richtlijn onderscheid gemaakt in:

1. Personen ≥ 50 jaar met een recent doorgemaakte fractuur (< 2 jaar geleden).
2. Personen die behandeld worden met glucocorticoïden (zie module “Medicatie ter preventie van fracturen bij glucocorticoïden”).
3. Personen ≥ 60 jaar met risicofactoren, zonder recent doorgemaakte fractuur en zonder glucocorticoïd gebruik.

Ad 1 Personen ≥ 50 jaar met een recente fractuur

Een opgetreden fractuur bij een persoon ≥ 50 jaar is een belangrijk signaal omdat het risico op het optreden van nieuwe fracturen verdubbeld is ten opzichte van personen zonder eerdere fractuur, onafhankelijk van de leeftijd, de BMD en de fractuurlocatie (Geel, 2009) (Klotzbuecher, 2000; Kanis, 2004; Center, 2017). Het risico op een nieuwe fractuur is echter niet constant in de tijd, maar is 3 tot 12 maal verhoogd in de eerste 2 jaar na een fractuur en neemt geleidelijk af in de daaropvolgende 10 jaar maar blijft ook dan nog tweevoudig verhoogd (Geel, 2009; Kanis, 2018; Center, 2007; Gehlbach, 2012).

Op basis van het sterk verhoogde risico op nieuwe fracturen, en eerder in Nederland uitgevoerd implementatieonderzoek (Eekman, 2014) wordt aanbevolen zo spoedig mogelijk, in ieder geval binnen 1 jaar na de fractuur, aanvullend onderzoek te verrichten (zie modules “Meerwaarde van aanvullende VFA bij diagnostiek met DXA”, “Aanvullend laboratoriumonderzoek”, “Aanvullend onderzoek-Valrisicoschatting”) en indien geïndiceerd een behandeling te starten (zie module “Indicatiestelling medicatie voor fractuurpreventie”).

Ad 2 Personen die behandeld worden met glucocorticoïden

Zie module “Medicatie ter preventie van fracturen bij glucocorticoïden”.

Ad 3 Personen ≥ 60 jaar met risicofactoren voor een fractuur, zonder recente fractuur en zonder (voorgeschiedenis van) gebruik van glucocorticoïden

Om de vraag te beantwoorden hoe personen geïdentificeerd kunnen worden bij wie aanvullend onderzoek geïndiceerd is, zonder dat zij een recente fractuur hebben doorgemaakt en/of behandeld worden met glucocorticoïden, is een systematische literatuur analyse verricht.

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:
Which tools have the best predictive accuracy to identify individuals at high risk of fracture?

Ideally, we would include studies investigating the clinical impact of using a tool. This clinical impact should be defined as the percentage of patients undergoing additional fracture risk assessment by bone density testing in whom medical treatment is started based on the outcomes of this assessment (high fracture risk).

However, in this guideline, the identification of patients at high fracture risk is the first step in order to select patients for additional assessment (modules “Meerwaarde van aanvullende VFA bij diagnostiek met DXA”, “Aanvullend laboratoriumonderzoek”, “Aanvullend onderzoek-Valrisicoschatting”). Therefore, we decided to include studies with a less direct approach.

P: patients	adults from the general population;
I: intervention	tool or model for predicting high risk of fracture;
C: comparison	no tool or a different tool for predicting high risk of fracture;
O: outcome measure	model performance for predicting fractures during follow-up (Area Under ROC Curve (AUC), positive predicting value, negative predicting value, sensitivity, specificity).

Ideally, we would only include tools using clinical factors to select subjects not needing adjuvant research. A priori, we could not use this as a criterion for selection since there were not enough studies available. We have made this distinction in the summary and interpretation of the results.

Relevant outcome measures

The guideline development group considered the discriminative ability of tools, defined as AUC, as critical outcome measures for decision making.

The guideline development group was interested in the AUC of tools for predicting hip fractures, major osteoporotic fractures, non-vertebral fractures and all fractures. The guideline committee did not further define these outcome measures but used the definitions used in the studies.

Search and select (Methods)

The guideline development group agreed using the systematic review and meta-analysis of Beaudoin (2019). This systematic review answers our question and is of good quality (see evidence table) and was therefore used as a starting point for our literature analysis.

Results

In total, one systematic review and meta-analysis was included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Summary of literature

Description of studies

Beaudoin (2019) is a systematic review of cohort studies evaluating or comparing the predictive accuracy of tools for prediction of fracture in a population independent of the derivation cohort (external validation studies). In total 53 studies are included with more than seven million participants from 20 countries, validating 14 different tools:

1. the Fracture Risk Assessment Tool (FRAX);
2. the Garvan Fracture Risk Calculator (Garvan);
3. the original version of QFracture (QFracture 2009);
4. the updated version of QFracture (QFracture 2012);
5. the Fracture Risk Calculator (FRC);
6. the Women Health Initiative (WHI) hip fracture risk score;
7. the Osteoporosis Index of Risk (OSIRIS);
8. the Osteoporosis Risk Assessment Instrument (ORAI);
9. the Osteoporosis Self-Assessment Tool (OST);
10. the Simple Calculated Osteoporosis Risk (SCORE);
11. the Fracture and Immobilization Score (FRISC);
12. the modified version of the Study of Osteoporotic Fracture (mSOF) frailty index;
13. the FRActure Health Search (FRA-HS) score;
14. the Fracture and Mortality (FRAMO) index.

Meta-analyses were performed on the outcome areas under the ROC curve (AUCs). Also meta-regressions were performed to correct for characteristics of the study cohort (like age and gender) for the tools for which more than two AUCs were available.

Results

In general Beaudoin (2019) shows better discriminative ability regarding fracture prediction, for tools incorporating BMD. For our clinical question, we are interested in tools that can be used to select patients for additional assessment (modules “Meerwaarde van aanvullende VFA bij diagnostiek met DXA”, “Aanvullend laboratoriumonderzoek”, “Aanvullend onderzoek-Valrisicoschatting”) because they have a high fracture risk. Therefore, we focus our results and conclusions on tools without using BMD for the calculation of fracture risk.

AUC of tools for predicting hip fracture

In Beaudoin (2019) 37 studies were included in the meta-analysis for AUC of tools for predicting hip fracture. In these studies 8 tools are validated: FRAX, Garvan, QFracture (2009), QFracture (2012), FRC, WHI score, FRA-HS, and FRAMO.

Of those tools without BMD, the AUCs in the adjusted model were significantly higher for FRAX without BMD compared to Garvan without BMD. AUC for QFracture (2009) was not significantly different from AUC of the other tools. The AUCs and 95% confidence intervals are described in table 1.1.

Table 1.1 AUCs for predicting hip fracture of tools without BMD in the adjusted model

<i>Tool</i>	<i>Nr of studies</i>	<i>AUC adjusted model (95% CI)</i>
FRAX without BMD	24	0.77 (0.73, 0.81)
Garvan without BMD	2	0.70 (0.64, 0.76)
QFracture 2009	4	0.75 (0.68, 0.81)

Heterogeneity between studies is considerable for FRAX without BMD and QFracture (2009) and substantial for Garvan without BMD.

AUC of tools for predicting major osteoporotic fracture

In Beaudoin (2019) major osteoporotic fracture is defined as hip, clinical spine, wrist or humerus fracture. Some studies with a slightly less broad definition (not including humerus fracture) were also included in the meta-analysis. In total 34 studies were included, validating 11 tools: FRAX, Garvan, QFracture (2009), QFracture (2012), FRC, OSIRIS, ORAI, OST, SCORE, FRISC, and FRA-HS.

Besides QFracture (2009), FRAX without BMD was the only tool without BMD that was included in the adjusted meta-regression. Of these two tools, discriminative ability of QFracture (2009) was significantly better. The AUCs and 95% confidence intervals of these tools are given in table 1.2.

Table 1.2 AUCs for predicting major osteoporotic fracture of tools without BMD in the adjusted model

<i>Tool</i>	<i>Nr of studies</i>	<i>AUC adjusted model (95% CI)</i>
FRAX without BMD	21	0.67 (0.63, 0.70)
QFracture 2009	4	0.77 (0.70, 0.83)

Heterogeneity between studies is considerable for both FRAX without BMD and QFracture (2009).

AUC of tools for predicting any fracture

In Beaudoin (2019) 11 studies were included in the meta-analysis for AUC of tools for predicting any fracture, validating 6 tools: FRAX, Garvan, OSIRIS, OST, ORAI, and SCORE. Some studies with a slightly less broad definition of any fracture (fragility fracture or osteoporotic fracture) were also included in this meta-analysis.

The meta-analyses show low AUCs (varying from 0.60 for FRAX without BMD to 0.69 for ORAI and SCORE) of tools for predicting any fracture compared to the AUCs for predicting hip- or major osteoporotic fractures. Two tools without BMD could be included in the adjusted meta-regression: FRAX without BMD and Garvan without BMD. AUC of these two tools did not significantly differ from each other (see table 1.3.)

Table 1.3 AUCs for predicting any fracture of tools without BMD in the adjusted model

<i>Tool</i>	<i>Nr of studies</i>	<i>AUC adjusted model (95% CI)</i>
FRAX without BMD	6	0.69 (0.62, 0.76)
Garvan without BMD	3	0.67 (0.59, 0.74)

Heterogeneity between studies is considerable for FRAX without BMD and substantial for Garvan without BMD.

The level of evidence was downgraded by 2 levels because of risk of bias due to study limitations (high percentage of studies were of low quality, because of missing data, not all participants included in analysis, fractures were not confirmed, insufficient sample size, follow-up time was unknown or not long enough) and because of considerable heterogeneity of studies included in meta-regressions.

Conclusions

Low GRADE	FRAX without BMD might have better discriminative ability compared to Garvan without BMD for predicting hip fracture within 10 year. There might be no relevant difference in discriminative ability between FRAX without BMD and QFracture (2009).
------------------	---

	Sources: (Beaudoin, 2019)
Low GRADE	QFracture (2009) might have better discriminative ability compared to FRAX without BMD for predicting major osteoporotic fracture within 10 year. Sources: (Beaudoin, 2019)
Low GRADE	There might be no relevant difference in discriminative ability between FRAX without BMD and Garvan without BMD in predicting any fracture within 10 year. Sources: (Beaudoin, 2019)

Overwegingen - van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Wanneer we kijken naar de prestaties van de fractuurrisico calculators zónder BMD in de meta-analyse van Beaudoin (2019), dan is de AUC voor heupfracturen hoger voor FRAX dan voor Garvan. Er is geen duidelijk verschil tussen FRAX en QFracture (2009). De AUC voor 'major osteoporotic fractures' is hoger voor QFracture dan voor FRAX. Voor 'any fractures'/'osteoporotic fractures' is er geen duidelijk verschil tussen FRAX en Garvan.

Een belangrijk nadeel bij het gebruik van de fractuurrisico calculators (met en zónder BMD), zoals bestudeerd in Beaudoin (2019) is dat de specifieke afkappunten (voor het absolute risico op bepaalde typen fracturen) niet vermeld worden en bij nadere bestudering in de individuele studies die onderdeel uitmaakten van de meta-analyse meestal ook niet vermeld werden. Wanneer zij wel vermeld werden, waren deze onderling verschillend (ook per calculator). In het overleg met de 1^e auteur van deze meta-analyse (C. Beaudoin), werden onze bevindingen bevestigd.

Daarnaast varieert het aantal risicofactoren op basis waarvan het risico bepaald wordt voor de verschillende calculators en zijn de fracturen waarop de modellen als uitkomstmaat zijn gevalideerd verschillend:

- FRAX: heup en 'major osteoporotic fracture' (heup, wervel, humerus, pols).
- QFracture (2009): 'major osteoporotic fracture' (heup, wervel, pols).
- Qfracture (2012) (heup, wervel, humerus, pols).
- Garvan: 'osteoporotic fracture' (heup, wervel, pols, humerus, meta-carpaal, scapula, clavicula, distale femur, tibia/fibula, patella, pelvis, sternum).

Op basis van gebruiksgemak en algemene bekendheid in de literatuur van de diverse calculators, zou de toepassing van de FRAX fractuurrisico calculator de voorkeur hebben in de dagelijkse praktijk, temeer omdat het FRAX model online voor Nederland (en veel landen) beschikbaar is. Daarnaast is het aantal in te voeren risicofactoren bij FRAX ten opzichte van andere indicatoren nog relatief beperkt. Een nadeel kan zijn dat FRAX niet geïntegreerd is in EPD's die gebruikt worden in 1^e en 2^e lijn.

Van de analyses die zijn verricht naar de AUC voor FRAX zonder BMD met alle fracturen als uitkomstmaat in Beaudoin (2019), zijn voor het beoordelen van de gebruikte FRAX-afkappunten in de individuele studies van de meta-analyse slechts 2 studies bruikbaar (van Geel, 2014; Bolland, 2011) en is de specificiteit in Bolland (2011) matig en de sensitiviteit in van Geel (2014) laag (zie bijlage 1).

In de studie van Bolland (2011) werd een FRAX 10-jaars risico op heupfractuur van 3% als afkapwaarde gebruikt. De vergelijking van het berekende versus het daadwerkelijke fractuurrisico resulteerde in een Sensitiviteit van 77%, Specificiteit van 39%, PPV 19% en NPV 90%. De conclusie van de auteurs was: “In summary, FRAX with BMD, FRAX without BMD, and the Garvan fracture risk calculators all had only moderate discriminative ability for hip and osteoporotic fractures”).

In de studie van Geel (2014) werd een FRAX 10-jaars MOF risico van 10%, 20% en 30% als afkapwaarde gebruikt (zie tabel bijlage 1). De 20% afkapwaarde voor MOF resulteerde in een Sensitiviteit van 8%, Specificiteit van 95%, PPV 15% en NPV 91%.

De werkgroep concludeert dat FRAX zonder BMD onvoldoende is onderzocht om te bepalen welke patiënten in aanmerking moeten komen voor aanvullend onderzoek met DXA/ VFA of laboratoriumonderzoek (Beaudoin, 2019; van Geel, 2014; Bolland, 2011)

Op basis van deze conclusie heeft de richtlijn werkgroep besloten om de risicofactoren scorelijst (zie aanbeveling 2), die gebaseerd is op de optelsom van risicofactoren en werd geïntroduceerd in de CBO richtlijn (2011) en NHG standaard (2012) in deze richtlijn te handhaven voor het bepalen van de indicatie voor aanvullend onderzoek bij personen met risicofactoren voor een fractuur (maar zonder recente fractuur en zonder GC gebruik). Daarbij is op nieuw gekeken naar de risicofactoren en de weging daarvan.

De risicofactoren die gebruikt zijn in de 14 fractuurrisico calculators in de meta-analyse van Beaudoin (2019) (zie tabel 1) zijn beoordeeld en op basis daarvan is de risicofactoren scorelijst opnieuw samengesteld:

Risicofactoren scorelijst	
Voor evaluatie van risicofactoren voor een fractuur, bij mannen en vrouwen ≥ 60 jaar, zonder recente fractuur en zonder gebruik van glucocorticoïden	
BMI < 20	1
Leeftijd ≥ 60	1
Leeftijd ≥ 70	2
Eerdere, niet recente, fractuur na 50 ^e levensjaar > 2 jaar geleden [#]	1
Ouder met heupfractuur	1
Vallen > 1x laatste jaar en/of immobiliteit	1
Roken en/of alcohol $\geq 3^e$ /dag	1
Gebruik van medicatie en/of ernstige onderliggende aandoening* die onvoldoende onder controle is (in overleg met behandelend arts).	1
[#] voor een fractuur ≤ 2 jaar geleden: zie aanbeveling personen ≥ 50 jaar met een recent doorgemaakte fractuur	
* Inflammatoire darmziekten: Ziekte van Crohn en colitis ulcerosa	
Chronische malnutritie, malabsorptie, coeliakie	
Reumatoïde artritis	
Andere chronische inflammatoire aandoeningen zoals spondylartropathie (Ziekte van Bechterew), SLE, sarcoïdose	
Onbehandeld hypogonadisme bij mannen en vrouwen: bilaterale orchidectomie en ovariëctomie, anorexia nervosa, in het kader van behandeling van borstkanker en prostaatacarcinoom, hypopituitarisme	
COPD	
Orgaantransplantatie	
Type I Diabetes Mellitus	
Type II Diabetes Mellitus met insuline behandeling	
Schildklierziekten: onbehandelde hyperthyreoïdie of chronisch overgesubstitueerde hypothyreoïdie	

Bij vrouwen ≥ 60 jaar en een risicoscore van tenminste 4 punten is het 10-jaarsrisico bij benadering af te leiden uit de studie van Pluijm et al. (Pluijm, 2009) conform onderstaande gegevens afkomstig uit deze studie.

Het 10-jaars risico op een heupfractuur en het risico op een fractuur van de heup, bekken, proximale humerus en pols is af te leiden uit de tabel op basis van de combinatie van leeftijd en het aantal risicofactoren.

Voor het risico in de populatie kan uitgegaan worden van de kolom met 0 risicofactoren en voor een indruk van het fractuurrisico passend bij een score ≥ 4 punten op grond van de risicofactoren scorelijst in deze richtlijn kan gekeken worden naar de combinatie van leeftijd en het aantal risicofactoren.

Globaal genomen is het 10-jaar risico op een heup, bekken, proximale humerus of pols fractuur $\geq 15\%$ bij een risicoscore ≥ 4 punten. Wanneer daarbij ook het risico op fracturen van andere locaties wordt meegewogen is het absolute risico nog hoger.

10-jaars risico op een heupfractuur (vrouwen) (Pluijm, 2009)

	Aantal risicofactoren			
	0	1	2	3 of 4
60 tot 69 jaar	1,4%	3%	6%	NB
70 tot 79 jaar	6%	8%	15%	22%
80+ jaar	15%	22%	29%	25%

NB= niet beschikbaar vanwege te lage power

10-jaars risico op een heup-, bekken-, proximale humerus-, of pols fractuur (vrouwen) (Pluijm, 2009)

	Aantal risicofactoren			
	0	1	2	3 of 4
60 tot 69 jaar	5%	6%	8%	NB
70 tot 79 jaar	11%	12%	20%	29%
80+ jaar	12%	24%	35%	31%

NB= niet beschikbaar vanwege te lage power

Samenvattend:

- De meta-analyse van Beaudoin (2019) toont dat de AUC's van de fractuurrisico calculators voor het voorspellen van fracturen laag zijn (van 0,60 voor FRAX zonder BMD tot 0,69 voor ORAI en SCORE).
- Qua gebruiksgemak en bekendheid zou de FRAX-calculator de voorkeur voor toepassing in de dagelijkse praktijk hebben. Voor case-finding van personen (zonder recente fractuur en GC gebruik) die in aanmerking zouden komen voor aanvullende diagnostiek vanwege een hoog fractuurrisico is FRAX echter niet geschikt vanwege het feit dat hiervoor slechts 2 studies beschikbaar zijn, dat deze studies alleen uitgevoerd zijn met data van postmenopauzale vrouwen en de sensitiviteit en specificiteit laag is.
- Op basis van literatuuronderzoek kan geen op bewijs gestoelde aanbeveling gegeven worden dat met behulp van een van de fractuurrisico calculators een selectie gemaakt kan worden welke personen met risicofactoren voor een fractuur (zonder recente fractuur en zonder GC gebruik) in aanmerking moeten komen voor aanvullend onderzoek (modules "Meerwaarde van aanvullende VFA bij diagnostiek met DXA", "Aanvullend laboratoriumonderzoek" en "Aanvullend onderzoek-Valrisicoschatting").
- Op basis van de eerste 3 conclusies heeft de richtlijn werkgroep besloten om de risicofactoren scorelijst (zie aanbeveling 2), die gebaseerd is op de optelsom van

risicofactoren en werd geïntroduceerd in de CBO richtlijn (2011) en NHG standaard (2012) in deze richtlijn te handhaven voor het bepalen van de indicatie voor aanvullend onderzoek bij personen met risicofactoren voor een fractuur (maar zonder recente fractuur en zonder GC gebruik).

De risicofactoren scorelijst is gebaseerd op risicofactoren waarvan op basis van literatuuronderzoek is gebleken dat het onafhankelijke risicofactoren zijn voor het optreden van fracturen en het fractuurrisico per factor globaal genomen verdubbeld is (relatief risico ± 2).

- In deze richtlijn wordt uitgegaan van de risicofactoren opgenomen in de CBO-richtlijn 2011 en NHG standaard 2012 en de risicofactoren die verwerkt gebruikt zijn in de diverse fractuurrisico calculators zoals beschreven in het artikel van Beaudoin (2019) (bijlage 2).
- Uit Nederlands onderzoek gebaseerd op gegevens van de Rotterdam studie en de Longitudinal Aging Study Amsterdam (LASA) kan worden afgeleid dat het absolute 10-jaars risico op een heupfractuur $\geq 15\%$ is en het 10-jaars risico op een fractuur van heup, bekken, proximale humerus, en pols $\geq 20\%$, bij personen ≥ 60 jaar en een risicoscore ≥ 4 punten (Pluijm, 2009).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Voor patiënten (en eventueel hun verzorgers) is het relevant dat zij zelf een inschatting kunnen maken van het fractuurrisico om te beoordelen of dit verhoogd is en of aanvullend onderzoek met bijvoorbeeld een DXA/VFA meting aangewezen zou zijn.

Het daarvoor te gebruiken instrument dient bij voorkeur eenvoudig in het gebruik en makkelijk toegankelijk te zijn.

De in deze richtlijn voorgestelde Risicofactoren scorelijst maakt op een schematische wijze duidelijk welke risicofactoren van belang zijn en hoe de individuele factoren opgeteld kunnen worden tot een totaal aantal punten, en of aanvullend onderzoek aanbevolen wordt (≥ 4 punten) of niet.

Neem de scorelijst met de patiënt door en geef uitleg bij de verschillende factoren die specifiek van belang zijn. Bedenk dat de term "fractuurrisico" voor de meeste patiënten geen gangbaar begrip is en dat ook percentages daar weinig aan toevoegen.

Fractuurpreventie zal voor iemand met een recente eenvoudige breuk weinig urgentie oproepen zonder nadere uitleg over het verhoogde risico's op een nieuwe fractuur en in het bijzonder op ernstige fracturen zoals heup en wervelfracturen.

De toegankelijkheid kan worden vergroot door beschikbaarheid van de Risicofactoren scorelijst op openbare websites zoals van de Osteoporose Vereniging.

Kosten (middelenbeslag)

Het inventariseren van het fractuurrisico op basis de Risicofactoren scorelijst kost in het algemeen weinig tijd voor zowel zorgverlener als patiënt en zal derhalve geen directe extra kosten met zich meebrengen. Het juist selecteren van personen die in aanmerking komen voor aanvullend onderzoek, in dit geval personen met een verhoogd fractuurrisico, zal bijdragen aan een doelmatige inzet van diagnostische middelen en medicatie.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Samen met partijen in de zorg heeft het Zorginstituut recentelijk vastgesteld dat verbeteringen nodig en mogelijk zijn bij de diagnostiek van patiënten met een verhoogd fractuurrisico

(<https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2020/08/11/zinnige-zorg-verbetersignalement-osteoporose>).

Een van de belangrijkste bevindingen van dit rapport was, dat aanvullend onderzoek niet (tijdig) wordt verricht bij patiënten ≥ 50 jaar met een recente fractuur. In 2016 bleek slechts 26% van de patiënten ≥ 50 jaar met een recente fractuur een DXA meting gehad te hebben. Ook patiënten met een aandoening die osteoporose kan veroorzaken of de kans op botbreuken verhoogt, krijgen waarschijnlijk niet vaak een botdichtheidsmeting. Dat geldt ook voor patiënten die chronisch glucocorticoïden gebruiken.

Deze onderdiagnostiek leidt tot onderbehandeling en daarmee tot nieuwe botbreuken, die deels voorkomen hadden kunnen worden als patiënten wel behandeld waren. Het feit dat bij veel patiënten geen diagnostiek plaatsvindt, heeft verschillende oorzaken. Die liggen enerzijds bij zorgverleners en anderzijds bij patiënten.

Aan de kant van de zorgverleners gaat het dan om administratieve fouten, het feit dat verschillende zorgverleners bij osteoporosezorg betrokken zijn maar geen van hen primair verantwoordelijk is voor het uitvoeren van botdichtheidsmetingen, het ontbreken van kennis, onvoldoende bewustzijn van het belang bij ziekenhuisbestuurders en om de bekostiging van het diagnostisch proces. De informatievoorziening aan patiënten laat vaak te wensen over en praktische factoren zoals het eigen risico en afhankelijkheid van mantelzorgers kunnen ook een rol spelen.

Voor adequate implementatie van het tijdig verrichten van diagnostiek bij patiënten met een recente fractuur is het van groot belang dat ziekenhuizen een gestructureerd zorgprogramma aanbieden, aangestuurd door een fractuurpreventie team, waarbij deze patiënten op systematische wijze worden opgespoord, zodat al deze patiënten optimale diagnostiek, leefstijl en, indien nodig, valpreventieve adviezen en een medicamenteuze behandeling ontvangen. Het fractuurpreventie team dient derhalve tenminste te bestaan uit een verpleegkundige en/of VS/PA, een snijdend en beschouwend specialist, die in gezamenlijkheid verantwoordelijk zijn voor het zorgprogramma. De aanwezigheid van een goede digitale registratie, multidisciplinaire samenwerking en (oplossingen voor) bekostiging van dit zorgproces zijn belangrijke randvoorwaarden voor implementatie.

Naast gestructureerde zorg in de 2e lijn moet de eventuele overdracht naar en de daaropvolgende begeleiding in de 1^e lijn (huisartsen, specialisten ouderengeneeskunde en paramedici) afgestemd zijn. Hetzelfde geldt uiteraard voor de initiële behandeling van fractuurpatiënten in het kader van fractuurpreventie in de eerste lijn. Ook daar is een gestructureerd zorgprogramma een belangrijke randvoorwaarde voor implementatie.

Aanbevelingen

Aanbeveling-1

Personen ≥ 50 jaar met een recente fractuur

Het is sterk aan te bevelen om bij postmenopauzale vrouwen en bij mannen ≥ 50 jaar met een recente fractuur zo snel mogelijk en in ieder geval binnen 1 jaar na de fractuur aanvullend onderzoek te verrichten (conform modules “Meerwaarde van aanvullende VFA bij diagnostiek met DXA”, “Aanvullend laboratoriumonderzoek” en “Aanvullend onderzoek-Valrisicoschatting”).

Een recente opgetreden fractuur bij personen ≥ 50 jaar is een klinisch belangrijk signaal omdat het risico op het optreden van nieuwe fracturen sterk verhoogd is, onafhankelijk van de leeftijd, de BMD en de fractuurlocatie en bij deze personen vaak ook het sterfterisico verhoogd is. Het risico op een nieuwe fractuur is niet constant in de tijd, maar is 3 tot 12 maal verhoogd in de eerste 2 jaar na de fractuur en neemt geleidelijk af in de daaropvolgende 10 jaar maar blijft ook dan nog tweevoudig verhoogd.

Op basis van het sterk verhoogde risico op nieuwe fracturen op korte termijn na een doorgemaakte fractuur wordt aanbevolen zo spoedig mogelijk na de fractuur aanvullend onderzoek te verrichten en indien geïndiceerd een behandeling te starten (zie modules “Aanvullend onderzoek” en “Behandeling”).

Spoor fractuurpatiënten ≥ 50 jaar systematisch op, zodat deze patiënten optimale aanvullende diagnostiek, leefstijl advies en, indien nodig, valpreventieve adviezen en een medicamenteuze behandeling ter preventie van fracturen krijgen.

Verricht zo spoedig mogelijk aanvullend onderzoek (conform modules “Meerwaarde van aanvullende VFA bij diagnostiek met DXA”, “Aanvullend laboratoriumonderzoek”, “Aanvullend onderzoek-Valrisicoschatting”) bij vrouwen en mannen ouder ≥ 50 jaar met een recente fractuur.^{1,2}

¹ Toelichting bij gestructureerd opsporen van patiënten ≥ 50 jaar met een recente fractuur. Het betreft de volgende fractuurlocaties (conform DBC registratie):

Sternum/ribben
Wervelkolom
Clavicula
Scapula
Humerus
Olecranon
Radius / Onderarm / Pols
Carpus
Metacarpalia
Bekken
Acetabulum
Femur proximale / Femur overig
Patella
Fibula
Tibiaplateau
Tibia (met of zonder fibula)
Enkel
Calcaneus
Talus
Tarsus schacht
Metatarsalia

² Verricht geen aanvullend onderzoek in geval van fracturen van aangezicht, schedel, vingers, tenen, cervicale wervelkolom, pathologische fracturen en na ernstig ongeval (zoals multitrauma, val van grote hoogte).

Voor specifieke patiëntengroepen weegt de toegevoegde waarde van aanvullend onderzoek mogelijk niet op tegen de belasting. Bijvoorbeeld:

- patiënten met een levensverwachting korter dan een jaar
- patiënten met een complexe multimorbiditeit die na goed overleg (bij voorkeur: patiënt, mantelzorger en in MDO) besluiten niet aan aanvullend onderzoek deel te nemen
- (hoogbejaarde) patiënten die verblijven in een verpleeghuis

Begeleid fractuurpatiënten in een gestructureerd zorgprogramma, aangestuurd door een fractuurpreventie team.

Het fractuurpreventie team bestaat tenminste uit:

- een verpleegkundige en/of verpleegkundig specialist/physician assistent met aantoonbare expertise op gebied van osteoporose en fractuurpreventie;
- een snijdend specialist (chirurg/orthopeed);
- een beschouwend specialist (internist/geriater/reumatoloog)

Het fractuurpreventie team is verantwoordelijk voor het zorgprogramma.

Indien de patiënt voor verdere follow-up wordt verwezen naar de huisarts/ specialist ouderengeneeskunde, dient dit met een schriftelijke overdracht te geschieden met vermelding van:

- de termijn van eerstvolgende controle;
- de frequentie van controles;
- eventuele indicatie voor overleg of terugverwijzing.

Benader patiënten, die na een fractuur ondanks een uitnodiging daarvoor geen aanvullend onderzoek gehad hebben, actief vanuit de tweede lijn.

Indien patiënten ondanks minimaal éénmalig herhaalde oproep geen aanvullend onderzoek hebben gehad, wordt de huisarts hiervan op de hoogte gebracht. De huisarts zal de patiënt informeren over het belang van aanvullend onderzoek en de patiënt proberen te motiveren. De huisarts kan daarvoor alsnog terugverwijzen naar de tweede lijn.

Aanbeveling-2

Personen die behandeld worden met glucocorticoïden.

Zie module “Behandeling medicatie -Glucocorticoïden”.

Aanbeveling-3

Personen ≥ 60 jaar met risicofactoren voor een fractuur, zonder recente fractuur en zonder gebruik van glucocorticoïden.

Gebruik de risicofactoren scorelijst voor beslissing over aanvullend onderzoek bij vragen van patiënt of arts over het fractuurrisico bij:

- afwezigheid van een recente fractuur; en
- zonder (voorgeschiedenis van) gebruik van glucocorticoïden; en
- een leeftijd van 60 jaar en ouder.

Verricht aanvullend onderzoek conform module 2, 3 en 4 bij mannen en vrouwen ≥ 60 jaar met een fractuurrisicoscore ≥ 4 punten conform de risicofactoren scorelijst.

Risicofactoren scorelijst

Voor evaluatie van risicofactoren voor een fractuur, bij mannen en vrouwen ≥ 60 jaar, zonder recente fractuur en zonder (voorgeschiedenis van) gebruik van glucocorticoïden

BMI < 20	1
Leeftijd ≥ 60	1
Leeftijd ≥ 70	2

Eerdere, niet recente, fractuur na 50 ^e levensjaar > 2 jaar geleden	1
Ouder met heupfractuur	1
Vallen > 1x laatste jaar en/of immobiliteit	1
Roken en/of alcohol $\geq 3^{\circ}$ /dag	1
Gebruik van medicatie en/of ernstige onderliggende aandoening* die onvoldoende onder controle is (in overleg met behandelend arts).	1

* Inflammatoire darmziekten: Ziekte van Crohn en colitis ulcerosa
Chronische malnutritie, malabsorptie, coeliakie
Reumatoïde artritis
Andere chronische inflammatoire aandoeningen zoals spondylartropathie (Ziekte van Bechterew), SLE, sarcoïdose
Onbehandeld hypogonadisme bij mannen en vrouwen: bilaterale orchidectomie en ovariëctomie, anorexia nervosa, in het kader van behandeling van borstkanker en prostaatacarcinoom, hypopituitarisme
COPD
Orgaantransplantatie
Type I Diabetes Mellitus
Type II Diabetes Mellitus met insuline behandeling
Schildklierziekten: onbehandelde hyperthyreoïdie of chronisch overgesubstitueerde hypothyreoïdie
Onbehandelde primaire hyperparathyreoïdie
M. Cushing
Gebruik van Anti-epileptica

Literatuur

- Beaudoin C, Moore L, Gagné M, et al. Performance of predictive tools to identify individuals at risk of non-traumatic fracture: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Osteoporosis Int* 2019;30(4):721–40.
- Bolland MJ, Siu AT, Mason BH, et al. Evaluation of the FRAX and Garvan fracture risk calculators in older women. *J Bone Miner Res* 2011;26(2):420–7.
- Center JR. Fracture Burden: What Two and a Half Decades of Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study Data Reveal About Clinical Outcomes of Osteoporosis. *Curr Osteoporosis Rep* 2017;15(2):88–95.
- Center JR, Bliuc D, Nguyen TV, Eisman JA. Risk of subsequent fracture after low-trauma fracture in men and women. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2007;297(4):387–94.
- Eekman, D. A., Van Helden, S. H., Huisman, A. M., Verhaar, H. J. J., Bultink, I. E. M., Geusens, P. P., ... & Lems, W. F. (2014). Optimizing fracture prevention: the fracture liaison service, an observational study. *Osteoporosis international*, 25(2), 701-709.
- Geel TACM van, Eisman JA, Geusens PP, Bergh JPW van den, Center JR, Dinant G-J. The utility of absolute risk prediction using FRAX[®] and Garvan Fracture Risk Calculator in daily practice. *Maturitas* 2014;77(2):174–9.
- Geel TA van, Helden S van, Geusens PP, Winkens B, Dinant G-JJ. Clinical subsequent fractures cluster in time after first fractures. *Annals of the rheumatic diseases* 2009;68(1):99–102.
- Gehlbach S, Saag KG, Adachi JD, et al. Previous fractures at multiple sites increase the risk for subsequent fractures: The global longitudinal study of osteoporosis in women. *Journal of Bone and Mineral Research* 2012;27(3):645–53.
- Kanis JA, Johansson H, Odén A, et al. Characteristics of recurrent fractures. *Osteoporosis Int* 2018;29(8):1747–57.
- Kanis JA, Johnell O, Laet CD, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 2004;35(2):375–82.
- Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA, Berger M. Patients with Prior Fractures Have an Increased Risk of Future Fractures: A Summary of the Literature and Statistical Synthesis. *J Bone Miner Res* 2000;15(4):721–39.

Pluijm SM, Koes B, Laet C de, et al. A Simple Risk Score for the Assessment of Absolute Fracture Risk in General Practice Based on Two Longitudinal Studies. J Bone Miner Res 2009;24(5):768–74.

Geldigheid en Onderhoud

Module ¹	Regiehouder(s) ²	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn ³	Frequentie van beoordeling op actualiteit ⁴	Wie houdt er toezicht op actualiteit ⁵	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling ⁶
Identificatie voor aanvullend onderzoek	NIV	2021	2023	Jaarlijks	NIV	

¹ Naam van de module

² Regiehouder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regiehouders)

³ Maximaal na vijf jaar

⁴ (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

⁵ regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

⁶ Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

Bijlagen bij module 1

Evidencetabellen

Evidence table for systematic review of RCTs and observational studies (intervention studies)

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Beaudoin, 2019	SR and meta-analysis of cohort studies <i>Literature search up to August 2017</i> <u>Study design:</u> prospective and retrospective cohort studies with external validation of fracture risk assessment tools <u>Setting and Country:</u> Canada <u>Source of funding and conflicts of interest:</u> C Beaudoin has received a scholarship from the CHU de Québec and the Fonds de recherche du Québec-Santé (FRQS).	<u>Inclusion criteria SR:</u> - Cohort studies evaluating or comparing the predictive accuracy of tools for prediction of fracture in a population independent of the derivation cohort. - Area under the ROC curve (AUC) and sufficient information to estimate its standard error were reported. - Study subjects are adults from the general population. <u>Exclusion criteria SR:</u> - Cross-sectional and case-control studies - Validation studies in which all the participants had a given disease or were on specific medication	14 different tools were validated: 1) the Fracture Risk Assessment Tool (FRAX), 2) the Garvan Fracture Risk Calculator (Garvan) 3) the original version of QFracture (QFracture 2009) 4) the updated version of QFracture (QFracture 2012) 5) the Fracture Risk Calculator (FRC) 6) the Women Health Initiative (WHI) hip fracture risk score 7) the Osteoporosis Index of Risk (OSIRIS) 8) the Osteoporosis Risk Assessment Instrument (ORAI)	No control or other fracture risk assessment tool.	<u>End-point of follow-up:</u> The risk of fracture was estimated on prediction periods between 1 and 10 years. Mean length of follow-up ranged from 3 to 11 years. For 36% of the studies, the follow-up time was unknown or different from the length of the period for which the tool was intended. <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> In 17 studies, more than 10% of data	Performance of tools to predict hip fracture - 37 studies - 8 tools (FRAX, Garvan, QFracture 2009, QFracture 2012, FRC, WHI score, FRA-HS, and FRAMO) <i>Discriminative ability</i> Lowest for Garvan without BMD (AUC (95% CI) = 0.72 (0.66, 0.78) for 10-year prediction Highest for QFracture 2009 (AUC (95% CI) = 0.88 (0.86, 0.89)). <i>Discriminative ability after adjustment for study characteristics</i> Lowest for Garvan without BMD (AUC (95% CI) = 0.70	The tools included between 2 (OST) and 30 (QFracture 2012) clinical risk factors, which are all summarized in table 2 in Beaudoin, 2019. The most common risk factors included in prediction models were age, weight, and history of fracture. Tools generally performed better at predicting hip fracture than major osteoporotic, osteoporotic, or any fracture. Highest AUC for predicting - hip fracture: QFracture 2009 (unadjusted analysis) or FRAX with BMD (AUC = 0.81) and Garvan (AUC = 0.79) with BMD (adjusted analysis) - major osteoporotic fracture: QFracture 2009 (AUC = 0.77) (both unadjusted and adjusted analyses). - osteoporotic fracture or any fracture: Garvan with BMD (AUC = 0.72) and FRAX with BMD (AUC = 0.72)

		- Studies assessing the ability of a tool to predict pathological fracture caused by a disease other than osteoporosis <i>53 studies included with more than seven million participants from 20 countries in North America, Europe, Africa, Asia and Australia. Among these studies, only 5 included exclusively men, 18 included both men and women, and 30 included exclusively women. Mean age varied from 47 to 79.</i> (see characteristics of individual studies in table 1 in Beaudoin, 2019)	9) the Osteoporosis Self-Assessment Tool (OST) 10) the Simple Calculated Osteoporosis Risk (SCORE) 11) the Fracture and Immobilization Score (FRISC) 12) the modified version of the Study of Osteoporotic Fracture (mSOF) frailty index 13) the FRActure Health Search (FRA-HS) score 14) the Fracture and Mortality (FRAMO) index Originally developed to estimate - fracture risk: FRAX, Garvan, QFracture, FRC, WHI score, FRISC, FRA-HS, FRAMO - low BMD: OSIRIS, ORAI, OST, and SCORE - risk of death: FRAMO		was missing and imputed to a null or average value. In 27 studies, more than 10% of eligible individuals were excluded from the analysis.	(0.64, 0.76) for 10-year prediction) QFracture 2009 was No longer superior to the other tools. AUCs were significantly higher When BMD was used in combination with other risk factors to predict hip fracture. Heterogeneity between AUCs was considerable for most tools. Performance of tools to predict <u>hip, clinical spine, wrist (or humerus) fracture (major osteoporotic fracture)</u> - 34 studies - 11 tools (FRAX, Garvan, QFracture 2009, QFracture 2012, FRC, OSIRIS, ORAI, OST, SCORE, FRISC, FRA-HS). <i>Discriminative ability</i>	Conclusion: results suggest that QFracture is the tool with the highest discriminative ability to predict major osteoporotic fracture, but this tool is not significantly superior for prediction of hip fracture. Given the complexity of QFracture and the fact that it has only been validated in health electronic records, QFracture could be useful for automatic calculation of fracture risk and epidemiological research in electronic health records. For estimation of the risk hip fracture, FRAX with BMD and Garvan with BMD are among the best tools and are much easier to use in a clinical setting. However, information on BMD should be provided in order to avoid a significant reduction in discriminative ability. AUCs tend to be higher in women and younger cohorts. For prediction of hip fracture, AUCs were significantly higher in cohorts with a broader age range. Overall quality was considered as low in about 35% of studies.
--	--	---	---	--	---	---	---

			- frailty: mSOF.			The discriminative ability of the tools was low to acceptable (AUC between 0.63 and 0.79). In both unadjusted and adjusted meta-regressions, QFracture 2009 was the tool with the best discriminative ability. The version of FRAX including BMD had significantly greater discriminative ability than the version without BMD. Performance was significantly lower in validation studies including men exclusively. Heterogeneity in AUC values was again substantial for most tools (I² between 71.5 and 99.7%).	
--	--	--	------------------	--	--	---	--

						Performance of tools to predict <u>hip, clinical spine, wrist, humerus, meta-carpal, scapula, clavicle, distal femur, tibia/fibula, patella, pelvis, or sternum fracture (osteoporotic fracture), fragility fracture, or any fracture.</u> - 11 studies - 6 tools (FRAX, Garvan, OSIRIS, OST, ORAI, and SCORE) <i>Discriminative ability</i> Discriminative ability was low, with AUCs between 0.60 (FRAX without BMD) and 0.69 (ORAI and SCORE). discriminative ability was significantly higher for FRAX and Garvan with BMD than for FRAX and Garvan without BMD.	
--	--	--	--	--	--	--	--

						AUCs significantly decreased with mean age of the validation cohort. Heterogeneity in AUC values varied for tools from 29,8% for FRAX with BMD to 93,2% for FRAX without BMD.	
--	--	--	--	--	--	---	--

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen		Results
Embase	No.	Query	
	#6	#1 AND (#2 OR #3) AND #4 AND #5 AND (english)/lim AND (2017-2020)/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	397
	#5	'cohort analysis'/exp OR cohort:ti,ab,kw OR 'longitudinal study'/exp	1180329
	#4	'receiver operating characteristic'/exp OR 'area under the curve'/exp OR roc*:ti,ab,kw OR auc*:ti,ab,kw OR 'receiver operat* characteristic*:ti,ab,kw OR 'area* under the curve':ti,ab,kw OR auroc:ti,ab,kw OR 'validation study'/exp OR validat*:ti,ab,kw OR 'diagnostic accuracy'/exp OR 'diagnostic test accuracy study'/exp OR accuracy:ti,ab,kw	1763255
	#3	abone:ti,ab,kw OR 'age body size no estrogen':ti,ab,kw OR bwc:ti,ab,kw OR 'weight criterion':ti,ab,kw OR pbw:ti,ab,kw OR 'patient body weight':ti,ab,kw OR caroc:ti,ab,kw OR (('canadian association of radiologists' NEAR/2 'osteoporosis canada'):ti,ab,kw) OR doescore:ti,ab,kw OR epese:ti,ab,kw OR (('established population*' NEAR/3 'epidemiolog* stud*' NEAR/3 elderly):ti,ab,kw) OR epidos:ti,ab,kw OR 'fracture index':ti,ab,kw OR sof:ti,ab,kw OR 'study of osteoporotic fracture*':ti,ab,kw OR sofsurf:ti,ab,kw OR framo:ti,ab,kw OR 'fracture and mortality index':ti,ab,kw OR frax*:ti,ab,kw OR 'fracture risk assessment':ti,ab,kw OR frc:ti,ab,kw OR 'fracture risk calculator':ti,ab,kw OR frisc:ti,ab,kw OR frisk:ti,ab,kw OR (('fracture NEAR/2 immobili*ation NEAR/2 score):ti,ab,kw) OR 'fracture risk score':ti,ab,kw OR (gnudi.au AND sitta.au) OR kkos*:ti,ab,kw OR 'khon kaen osteoporosis study':ti,ab,kw OR 'male osteoporosis screening':ti,ab,kw OR mores:ti,ab,kw OR 'male osteoporosis risk estimation score':ti,ab,kw OR (((nof OR 'national osteoporosis foundation') NEAR/3 guideline*):ti,ab,kw) OR opera:ti,ab,kw OR 'osteoporotic prescreening risk assessment':ti,ab,kw OR oracle:ti,ab,kw OR 'osteoporosis risk assessment':ti,ab,kw OR orai:ti,ab,kw OR 'osteoporosis risk assessment instrument':ti,ab,kw OR osiris:ti,ab,kw OR 'osteoporosis index':ti,ab,kw OR ost:ti,ab,kw OR fosta:ti,ab,kw OR osta:ti,ab,kw OR 'osteoporosis self-assessment':ti,ab,kw OR 'osteoporosis screening tool':ti,ab,kw OR osteorisk:ti,ab,kw OR qfracture*:ti,ab,kw OR 'score index':ti,ab,kw OR (('simple calculated' NEAR/2 'risk estimation'):ti,ab,kw)	29206
	#2	((((risk* OR predict* OR prognostic* OR discrimin* OR probabilit*) NEAR/4 (tool* OR calculat* OR scor* OR instrument* OR model* OR index OR indexes OR indice* OR algorithm* OR nomogram* OR criteri* OR test* OR rule* OR scale*)):ti,ab,kw) OR (('risk'/exp OR 'risk assessment'/exp OR 'risk factor'/exp) AND (tool*:ti,ab,kw OR calculat*:ti,ab,kw OR scor*:ti,ab,kw OR instrument*:ti,ab,kw OR model*:ti,ab,kw OR index:ti,ab,kw OR indexes:ti,ab,kw OR indice*:ti,ab,kw OR algorithm*:ti,ab,kw OR nomogram*:ti,ab,kw OR criteri*:ti,ab,kw OR test*:ti,ab,kw OR rule*:ti,ab,kw OR scale*:ti,ab,kw)) OR ((risk*:ti,ab,kw OR predict*:ti,ab,kw OR prognostic*:ti,ab,kw) AND ('statistical model'/exp OR 'biological model'/exp OR 'algorithm'/exp OR 'sensitivity and specificity'/exp OR 'predictive value'/exp)) OR 'mass screening'/exp OR 'decision support system'/exp OR (((decision OR screen*) NEAR/3 (tool* OR calculat* OR scor* OR instrument* OR model* OR index OR indexes OR indice* OR algorithm* OR nomogram* OR criteri* OR test* OR rule* OR scale* OR approach* OR modalit* OR support* OR analys*s)):ti,ab,kw) OR ((scor* NEAR/3 (system* OR method* OR scheme)):ti,ab,kw) OR 'intervention threshold*':ti,ab,kw	2387243
	#1	'fracture'/exp/mj OR fracture*:ti,ab,kw OR ((bone* NEAR/2 (broken OR break*)):ti,ab,kw)	351709
Medline (OVID)	1	exp *Fractures, Bone/ or (fracture* or (bone* adj2 (broken or break*))).ti,ab,kf. (286175)	
	2	(((((Risk* or Predict* or Prognostic* or Discrimin* or probabilit*) adj4 (Tool* or Calculat* or Scor* or Instrument* or Model* or Index or Indexes or Indice* or Algorithm* or Nomogram* or Criteri* or Test* or Rule* or Scale*))).ab,ti. or (exp Risk assessment/ or exp Risk/)) and (Tool* or	

	Calculat* or Scor* or Instrument* or Model* or Index or Indexes or Indice* or Algorithm* or Nomogram* or Criteri* or Test* or Rule* or Scale*).ab,ti.) or Risk Assessment/mt or ((Risk* or Predict* or Prognostic*).ab,ti. and (Models, Statistical/ or Models, biological/ or exp algorithms/ or exp Nomograms/ or exp "sensitivity and specificity"/ or exp predictive value of tests/ or validation studies.pt.)) or exp Mass screening/ or ((Decision or screen*) adj3 (Tool* or Calculat* or Scor* or Instrument* or Model* or Index or Indexes or Indice* or Algorithm* or Nomogram* or Criteri* or Test* or Rule* or Scale* or Approach* or Modalit* or Support* or Analys?s)).ab,ti. or exp Decision support techniques/ or (Scor* adj4 (system* or method* or scheme)).ab,ti. or Intervention threshold*.ab,ti. (1455403) 3 (Abone or "Age body size no estrogen" or (Bwc or weight criterion or pbw or patient body weight) or (Caroc or ("Canadian Association of Radiologists" adj2 "Osteoporosis Canada")) or Doescor or (Epese or ("established population*" adj3 "epidemiolog* stud*" adj3 elderly)) or Epidos or (Fracture index or SOF or Study of osteoporotic fracture* or Sofsurf) or (Framo or "fracture and mortality index") or (Frax* or Fracture risk assessment) or (Frc or Fracture risk calculator) or (Friso or Frisk or (Fracture adj2 immobili?ation adj2 score) or Fracture risk score) or Garvan*).ti,ab,kf. or (Gnudi S and Sitta E).au. or (KKOS* or Khon kaen osteoporosis study).ti,ab,kf. or Male osteoporosis screening.ti,ab,kf. or (MORES or Male osteoporosis risk estimation score).ti,ab,kf. or ((NOF or National osteoporosis foundation) adj3 guideline*).ti,ab,kf. or (OPERA or Osteoporotic prescreening risk assessment).ti,ab,kf. or (ORACLE or Osteoporosis Risk Assessment).ti,ab,kf. or (ORAI or Osteoporosis risk assessment instrument).ti,ab,kf. or (OSIRIS or Osteoporosis index).ti,ab,kf. or (OST or FOSTA or OSTA or Osteoporosis self-assessment or Osteoporosis screening tool).ti,ab,kf. or Osteorisk.ti,ab,kf. or Qfracture*.ti,ab,kf. or (SCORE index or (Simple calculated adj2 risk estimation)).ti,ab,kf. (17572) 4 exp roc curve/ or exp area under curve/ or 'receiver operat* characteristic*.ti,ab,kf. or 'area* under the curve'.ti,ab,kf. or ROC*.ti,ab,kf. or AUC*.ti,ab,kf. or AUROC.ti,ab,kf. or validation studies.pt. or validat*.ti,ab,kf. or "Reproducibility of Results"/ or accuracy.ti,ab,kf. (1370233) 5 exp *Cohort Studies/ or cohort.ti,ab,kf. (557353) 6 1 and (2 or 3) and 4 and 5 (706) 7 limit 6 to (english language and yr="2017 -Current") (260) 8 Animals/ not Humans/ (4701307) 9 7 not 8 (260)
--	--

Tabel 1 Risicofactoren

Risicofactor	Aantal calculators waarin opgenomen
BMI*	13
Leeftijd*	12
Eerdere Fractuur na 50 ^e jaar*	10
Roken	6
RA*	6
Ouder met heup* of osteoporotische fractuur	5
Alcohol	5
Vallen*	3
Etniciteit	3
Immobiliteit*	2
Medicatie*	
Glucocorticoïden	6
Anti-hormonale therapie	5
Antidepressiva	2
Anti-epileptica	1
Aandoeningen*	
Diabetes	3
Astma/COPD	3
Premature ovariële insufficiëntie	2
Leverziekte	2
Malabsorptie/malnutritie	2
Endocriene stoornis (Cushing, hyperthyreoïdie, hyperparathyreoïdie)	2
Cardiovasculaire aandoening	2
Dementie	1
Parkinson	1
Maligniteit	1
Chronische nierschade	1
Systemische lupus erythematodes	1
Epilepsie	1

De factoren gemarkeerd met asterisk (*) waren opgenomen in de CBO-richtlijn osteoporose en fractuurpreventie 2011.

Module 2 Meerwaarde van aanvullende VFA bij diagnostiek met DXA

Uitgangsvraag

Wanneer dient naast een DXA een VFA (vertebral fracture assessment) aangevraagd te worden bij de diagnostiek van osteoporose?

Inleiding

Bij de diagnostiek van osteoporose wordt normaliter een DXA van heup en lumbale wervelkolom verricht. Een eventuele behandeling kan dan gestart worden op basis van klinische risicofactoren en de DXA-uitslag. De DXA-uitslag wordt uitgedrukt in een T-score, een vergelijking met de piekbotmassa. Een T-score ≥ -1 wordt als normaal beschouwd; een T-score < -1 en > -2.5 wordt wel verlaagde BMD of osteopenie genoemd. Een T-score ≤ -2.5 wordt osteoporose genoemd.

Bij de DXA wordt op 3 locaties gemeten: de lumbale wervelkolom (L1-L4), en de “totale heup” en de heuphals. Bij de diagnostiek kan dat dus verschillende T-scores opleveren: in het algemeen wordt aanbevolen om bij de diagnostiek de laagste T-score te nemen voor de besluitvorming tot eventuele start van medicamenteuze therapie (zie module “Wanneer medicatie starten”). Omdat wervelfracturen een predictor zijn van toekomstige fracturen, onafhankelijk van BMD, is het in beeld brengen van de wervelkolom essentieel voor het bepalen van het fractuurrisico. Dit kan middels “vertebral fracture assessment” (VFA) op beelden gegenereerd met DXA en op conventionele röntgenopnames.

DXA-VFA is een onderzoeksmethode waarbij in aansluiting op DXA in dezelfde zitting ook een bepaling van de wervelhoogten (Th4-L5) wordt gemeten. Een hoogteverlies van 20 tot 25% is graad 1 (mild), 25 tot 40% graad 2 (matig), $\geq 40\%$ graad 3 (ernstig) (Genant, 1993). Een wervelfractuur vanaf graad 2 is een reden, onafhankelijk van de BMD om medicatie te starten (zie module “Behandeling met medicatie voor fractuurpreventie”).

N.b. soms wordt deze methode ook lateral vertebral assessment (LVA) genoemd, of IVA (instant vertebral assessment), maar in deze richtlijn wordt de term DXA-VFA gehanteerd.

Search and select

No systematic analysis of the literature was performed. The working group based their recommendations on the literature analysis from other modules and international recommendations, such as the EULAR/EFORT recommendations (2017) and a recent position paper of the International Osteoporosis Foundation (IOF) on use of DXA vertebral fracture assessment after a recent fracture (Lems, 2021)

Literature summary

Does not apply.

Conclusions

- GRADE	No systematic review of the literature was performed.
-------------------	---

Overwegingen - van bewijs naar aanbeveling

In de EULAR-EFORT recommendations (Lems, 2017) wordt gesteld dat elke patiënt van 50 jaar en ouder met een recente botbreuk systematisch onderzocht dient te worden op het fractuurrisico: dit omvat onder andere een DXA en ook beeldvorming van de wervelkolom, bijvoorbeeld met een DXA-VFA. Ook in de IOF-position paper wordt geadviseerd om een

DXA-VFA (in aansluiting op DXA) te doen bij alle patiënten van 50-jaar en ouder die een FLS ("Fracture Liaison Service") bezoeken (Lems, 2021).

Er zijn een aantal redenen om beeldvorming van de wervelkolom uit te voeren en de wervelhoogten te meten (VFA):

Ten eerste, wervelfracturen zijn na de leeftijd van 50 jaar de meest frequente fracturen. De prevalentie loopt op met de leeftijd. Bovendien zijn wervelfracturen frequent aanwezig bij hoog-risicopatiënten, zoals patiënten ouder dan 50 jaar met een recente niet-wervelfractuur, bij patiënten met glucocorticoïd gebruik, patiënten met COPD, reumatoïde artritis, SLE, en patiënten met klinische risicofactoren voor osteoporose en osteopenie.

Uit de epidemiologie blijkt dat prevalentie van wervelfracturen toeneemt met de leeftijd, en vooral bij patiënten met comorbiditeit. Ouder met comorbiditeit geeft derhalve de hoogste vooraf-kans op een wervelfractuur, en dat bleek ook uit onderzoek: de helft van de geriatrische patiënten had een of meer wervelfracturen (van der Jagt-Willems, 2012). Zelfs 35% had in deze studie matige of ernstige wervelfracturen (graad 2 of 3).

Ten tweede gaan de meeste wervelfracturen (ongeveer 70%) niet gepaard met klachten, symptomen en uitlokkend trauma zoals bij een niet-wervelfractuur. De meeste wervelfracturen kunnen dus enkel worden vastgesteld met beeldvorming.

Ten derde zijn wervelfracturen een onafhankelijke predictor van toekomstige fracturen, dus levert onderzoek naar wervelfracturen met VFA aanvullende en relevante informatie op over het risicoprofiel op fracturen. Patiënten met een T-score op de DXA van -2,5 of lager én een prevalentie wervelfractuur hebben een hoger risico op een nieuwe fractuur dan patiënten met dezelfde T score zonder wervelfractuur (Siris, 2007). Ook het aantal wervelfracturen en de ernst van de wervelfractuur geeft aanvullende informatie over het toekomstige fractuurrisico. Zo geeft de aanwezigheid van een graad 3 wervelfractuur ongeveer een verdubbeling van de kans op een toekomstige niet-wervelfractuur (Siris, 2007).

Ook wervelfracturen ontstaan door een trauma met hoge impact, blijken een groter toekomstig fractuurrisico te geven (Warriner, 2011).

Ten vierde kan het aantonen van een wervelfractuur het verschil maken tussen de keuze van wel of niet behandelen. Dit geldt vooral voor patiënten die op basis van de BMD en risicofactoren nog geen indicatie voor medicatie voor fractuurpreventie hadden, bijvoorbeeld patiënten met een osteopenie. Als er dan een wervelfractuur zichtbaar is van voldoende ernst (graad 2 of hoger), wordt in verschillende trials aangetoond dat behandelen met anti-osteoporose medicatie leidt tot lagere fractuurkans in de toekomst.

In de module "Wanneer medicatie starten" worden indicaties voor behandeling verder besproken.

Wanneer een DXA door bijvoorbeeld immobiliteit bij de (oudere) patiënt niet haalbaar is, bijvoorbeeld bij een recente heupfractuur, is het wel zinvol om de wervelkolom in beeld te brengen met conventionele röntgendiagnostiek (X-TWK en X-LWK). Dit kan direct een behandelconsequentie geven bij het aantonen van een wervelfractuur van graad 2 of hoger, en/of van belang zijn bij de follow-up.

Ten vijfde kan het aantonen van een of meer wervelfracturen het verschil maken in de keuze tussen botafbraakremmende en botvormende middelen bij de initiële therapie. In de

modules “behandeling” wordt beschreven dat gebaseerd op de studies met teriparatide (Kendler, 2018) en met romosozumab (Saag 2017), waarin in een directe vergelijking fractuurreductie werd aangetoond versus respectievelijk risedroninezuur en alendroninezuur, er een indicatie kan zijn om als initiële therapie te starten met botvormende medicatie (teriparatide of romosozumab), bij aanwezigheid van wervelfractu(ren) graad 2 of 3 en een lage T-score.

Tot slot is bij de follow-up van de behandeling van een patiënt met osteoporose van belang om nieuwe fracturen ontstaan onder medicatie vast te stellen. Omdat wervelfracturen in 70% van de gevallen zonder klachten ontstaan, is VFA bij het vervaardigen van DXA na 3 of 5 jaar behandelen essentieel. Immers indien bij follow up minimaal een jaar na start van de medicatie een incidente wervelfractuur wordt gevonden, kan dit beschouwd worden als therapiefalen, en dient er een switch te worden gedaan in medicatie (zie module “Follow-up”).

Met een herhaalde VFA zijn vooral nieuwe wervelfracturen goed vast te stellen, bij verergering van bestaande fracturen (verdere inzakking van bijvoorbeeld graad 1 naar graad 2) kan dit lastiger zijn.

Bij acute rugpijn kan met DXA-VFA een nieuwe wervelfractuur worden vastgesteld, maar vanwege de differentiaaldiagnose met andere aandoeningen is röntgendiagnostiek (of andere beeldvorming zoals CT-scan en/of MRI) meer aangewezen.

Beeldvorming van de wervelkolom kan door conventionele röntgenopnamen en door VFA bij DXA

Voor-en nadelen van de DXA-VFA

Voordeel is dat de DXA-VFA direct kan worden uitgevoerd ten tijde van het maken van de DXA-scan. De sensitiviteit en specificiteit voor wervelfracturen is bij DXA-VFA lager dan bij röntgenfoto's (RX-VFA) (Schousboe, 2006): in de afwezigheid van scoliose, was de sensitiviteit en specificiteit voor individuen met graad 2 of meer wervelfracturen bij twee ervaren scoorders respectievelijk 87 tot 93% en 93 tot 95%.

Bij twijfel over aanwezigheid van een milde (graad 1) wervelfractuur, kan het alsnog nodig zijn om een conventionele röntgenfoto te maken. Immers, vanaf een matige (graad 2) wervelfractuur kan er een behandelindicatie zijn. Een graad 1 wervelfractuur op de DXA-VFA kan enerzijds overschatting zijn ten opzichte van een conventionele röntgenopname, of te wel er blijkt geen werkelijke wervelfractuur aanwezig, of anderzijds een onderschatting zijn van een matige (graad 2) wervelfractuur. In alle andere gevallen (graad 2 en 3 wervelfracturen) is de DXA-VFA conclusief voor het vaststellen van wervelfracturen. De DXA-VFA dient dus als screening voor wervelfracturen. Dit betekent dat slechts bij een klein deel van de patiënten met twijfel over een (graad 1) wervelfractuur op de VFA een conventionele röntgenfoto alsnog geïndiceerd is. Een röntgenfoto is in het algemeen duurder en geeft meer stralingsbelasting. De DXA-VFA voorkomt hiermee voor het grootste deel van de patiënten extra diagnostiek en daarmee tijd, kosten en stralenbelasting.

De DXA-VFA en de conventionele röntgenfoto bij follow-up wordt besproken in de module “Follow-up”.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Het doel van VFA is optimalisering van diagnostiek van de patiënt met een mogelijk verhoogd fractuurrisico. Het onderzoek DXA-VFA kan direct plaatsvinden in aansluiting op

DXA, de stralingsbelasting is laag, het onderzoek wordt in het algemeen door patiënten goed verdragen. Vanuit patiënten wordt daarom geen bezwaar verwacht voor het maken van een DXA-VFA in aansluiting op de DXA. RX-VFA geeft naast het maken van een DXA, dus nog een tweede onderzoek, veelal op een andere afdeling in het ziekenhuis. Behalve meer stralenbelasting levert dat ook meer tijdsinvestering op.

Kosten (middelenbeslag):

Het aanvullend vervaardigen van een DXA-VFA brengt enige extra kosten met zich mee: allereerst dient de desbetreffende software worden aangeschaft. Daarnaast is er uiteraard enig meerwerk voor de radiologisch laborant/medisch nucleair werker, die de verrichtingen uitvoert, en voor de radioloog/nucleair geneeskundige, die het verslag maakt. Niet in alle ziekenhuizen is het nu mogelijk om een aanvullend DXA-VFA te verrichten in aansluiting op DXA. Daar waar dit nog niet het geval is, kunnen aanvullende röntgenfoto's van de thoracolumbale wervelkolom gemaakt worden (met als nadeel: meer röntgenstraling, extra belasting voor de patiënt (2 aparte verrichtingen namelijk X-TWK en X-LWK) en de kosten van röntgenfoto's zijn hoger dan van DXA-VFA).

Aanvaardbaarheid voor de overige relevante stakeholders

In het recent verschenen rapport Zinnige Zorg (Zorginstituut Nederland, 2020) werd het verrichten van DXA-VFA besproken: er wordt in slechts 30% van de aanvragen voor DXA een DXA-VFA direct aangevraagd en uitgevoerd. Er is veel te winnen in termen van kwaliteit van zorg op niveau van de patiënt, de zorgverlener en de maatschappij als geheel, door de DXA-VFA als standaard toe te voegen aan de DXA-scan.

Haalbaarheid

Mogelijk hebben nog niet alle centra behalve de software voor DXA-VFA beschikbaar. Gezien de balans van voordelen en nadelen, het patiënten belang, en het voorstel van Zinnige Zorg voor een aparte verrichtingencode en tarief, ligt aanschaf van de benodigde software, in die ziekenhuizen waar nog geen mogelijkheid voor VFA is, voor de hand.

Implementatie:

Er is flinke praktijkvariatie in het verrichten van DXA-VFA in aansluiting op DXA: deze varieert van > 90% tot 0% op instellingsniveau, volgens het rapport Zinnige zorg van het Zorginstituut zien (Zorginstituut Nederland, 2020). De richtlijn kan waarschijnlijk helpen om de implementatie te versnellen. In een multicenter Nederlands implementatieonderzoek steeg het percentage VFA's bij patiënten 50 jaar en ouder met een recente fractuur die de fractuurpoli bezochten van 4% voor het systematisch uitvoeren van DXA-VFA naar 97% na het systematisch uitvoeren van DXA-VFA (van der Velde 2017). Succesvolle implementatie is dus mogelijk en leidt tot een significant betere diagnostiek van wervelfracturen. Tot de barrières behoren de afwezigheid van de benodigde software en het gebrek aan kennis bij artsen en patiënten omtrent DXA-VFA. Het voorstel van Zinnige Zorg voor een aparte verrichtingencode en tarief is een facilitator, het geeft ook mogelijkheden om de kwaliteit van zorg te meten: bij welk deel van de patiënten waarbij het afgelopen jaar een DXA is verricht, is ook een VFA gedaan.

Er is tevens praktijkvariatie in de verslaglegging van een wervelfractuur. Het heeft de voorkeur van de werkgroep dat de term wervelfractuur wordt gebruikt in het verslag (en niet inzakking/afplatting/wigvorming/hoogteverlies). Voorts dat het aantal wervels gerapporteerd wordt welke zijn beoordeeld, als mede welke afwijkend zijn, volgens het model van Genant: milde (graad 1, 20 tot 25%), matige (graad 2, 25 tot 40%) of ernstige (graad 3, $\geq 40\%$) wervelfractuur.

Aanbevelingen

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Voor het bepalen van het fractuurrisico en de keuze van behandeling is het essentieel om op enige wijze de wervelkolom in beeld te brengen en eventuele wervelfracturen op te sporen. Dit kan middels DXA-VFA en met conventionele röntgenbeelden. Bovenstaande overwegingen laten zien dat zowel ten aanzien van patiënt vriendelijkheid en gemak, haalbaarheid, en kosten de DXA-VFA de voorkeur verdient boven conventionele röntgen opnamen. De DXA-VFA laat een iets lagere sensitiviteit en specificiteit zien, met name bij patiënten met een milde (graad 1) wervelfractuur. Voor slechts een klein deel van de patiënten leidt dit alsnog tot een extra röntgenopname van de wervelkolom.

In uitzonderingsgevallen met twijfel of er sprake is van een fractuur danwel een andere diagnose dan osteoporose, bijvoorbeeld een maligniteit, dan kan een aanvullende CT-scan of MRI noodzakelijk zijn.

Vraag bij elke patiënt die in aanmerking komt voor DXA altijd gelijktijdig beeldvorming van de wervelkolom aan, bij voorkeur door middel van DXA-VFA.

Vraag een X-TWK en X-LWK aan van de wervelkolom om een wervelfractuur aan te tonen bij patiënten waarbij DXA/VFA niet haalbaar is of niet goed te beoordelen is.

Beschrijf in het verslag van de DXA-VFA welke wervels zijn beoordeeld en welke wervels een wervelfractuur bevatten, volgens de methode van Genant:

- milde (graad 1, 20 tot 24%);
- matige (graad 2, 25 tot 39%);
- ernstige (graad 3, $\geq 40\%$) wervelfractuur.

Gebruik de term wervelfractuur en vermijd het gebruik van de termen: inzakking, hoogteverlies of wigvorming.

Literatuur

- Genant HK, WU CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assesment using a semiquantitative rechnique. J Bone Min Res 199; 8(9): 1137-1148.
- Kendler DL, Marin F, Zerbin CAF, et al. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in postmenopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicenter, double-blind, double-dummy, randomized controlled trial. Lancet 2018; Jan 20; 39 1: 230-240.
- Lems WF, Dreinhofer KE, Bischoff-Ferrari H, et al. EULAR/EFORT recommendations for management of patients older than 50 years with a fragility fracture and prevention of subsequent fractures. Ann Rheum Dis 2017; 76:802-810.
- Lems WF, Paccou J, Zhang J, et al. Vertebral fracture: epidemiology, impact and use of DXA vertebral fracture assessment in fracture liaison services. Ost Int 2021 Jan 21, online ahead of print.
- Zorginstituut Nederland. (n.d.). Zinnige Zorg - Verbetersignalement Osteoporose. www.zorginstituutnederland.nl
- Saag KG, Petersen J, Brandi ML, et al. Romosozumab for fracture prevention in women with osteoporosis. New Engl J Med 2017 Oct 12, 377: 14-17-1427.
- Schousboe JT, Debold CR (2006) Reliability and accuracy of vertebral fracture assessment with densitometry compared to radiography in clinical practice. Osteoporos Int 2006; 17:281-289.

Siris ES, Genant HK, Laster AJ, Chen P, Misurski DA, Krege JH. Enhanced prediction of fracture risk combining vertebral fracture status and BMD. *Osteoporos Int*. 2007 Jun;18(6):761-70. doi: 10.1007/s00198-006-0306-8. Epub 2007 Jan 24. PMID: 17245546.

van der Jagt-Willems HC, van Hengel M, Vis M, van Munster BC, van Campen JP, Tulner LR, Lems WF. Why do geriatric outpatients have so many moderate and severe vertebral fractures? Exploring prevalence and risk factors. *Age Ageing*. 2012 Mar;41(2):200-6. doi: 10.1093/ageing/afr174. Epub 2012 Jan 4. PMID: 22217460.

Van der Velde RY, Bours SPG, Wyers CE, et al. Effect of implementation of guidelines on assesment and diagnosis of vertebral fractures in patients older than 50 years with a recent non-vertebral fracture. *Osteoporosis Int* 2017, Oct 28 910): 3017-3022.

Warriner AH, Patkar NM, Yun H, Delzell E. Minor, major, low-trauma, and high-trauma fractures: what are the subsequent fracture risks and how do they vary? *Curr Osteoporos Rep*. 2011 Sep;9(3):122-8.

Geldigheid en Onderhoud

Module ¹	Regi houder(s) ²	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn ³	Frequentie van beoordeling op actualiteit ⁴	Wie houdt er toezicht op actualiteit ⁵	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling ⁶
Meerwaarde van aanvullende VFA bij diagnostiek met DXA	NIV	2021	3	Jaarlijks	NIV	

¹ Naam van de module

² Regi houder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regi houders)

³ Maximaal na vijf jaar

⁴ (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

⁵ regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

⁶ Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

Module 3 Aanvullend laboratoriumonderzoek naar onderliggende factoren voor een verhoogd fractuurrisico

Uitgangsvraag

Welk laboratoriumonderzoek moet worden verricht bij patiënten die geëvalueerd worden in verband met een verhoogd fractuurrisico en op welk moment?

Inleiding

Patiënten met onderliggende aandoeningen zoals hypogonadisme, hyperthyreoïdie of hyperparathyreoïdie, hebben een hogere botfragiliteit en dus hoger fractuurrisico ten gevolge van de bijkomende ziekten of de behandeling. Het behandelen van deze aandoeningen laat de BMD stijgen (zoals bij onder andere primaire hypogonadisme) maar kan ook het fractuurrisico verlagen (zoals onder andere bij primaire hyperparathyreoïdie). Deze module bespreekt het te verrichten laboratoriumonderzoek om onderliggende aandoeningen aan te tonen danwel uit te sluiten. Deze onderliggende aandoeningen zijn divers en bestaan met name uit endocriene en genetische abnormaliteiten. Ook inflammatoire reumatische en gastro-intestinale aandoeningen spelen een belangrijke rol bij het ontstaan van deze botfragiliteit. Diverse onderzoeken hebben aangetoond dat deze bijdragende factoren voor botfragiliteit **zowel** bij patiënten ≥ 50 jaar met recente fractuur met osteoporose als zonder osteoporose voorkomen op de fractuur polikliniek. Een deel van deze aandoeningen kan via de anamnese/lichamelijk onderzoek boven tafel komen, maar bij een groot percentage van de aandoeningen is aanvullend bloedonderzoek nodig. De aanbevelingen in deze module gelden voor zowel de eerste als de tweede lijn.

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What is the prevalence of risk factors for increased bone fragility identified by laboratory research for patients with high fracture risk?

- P:** patients with high fracture risk;
- I:** laboratory research;
- C:** healthy population;
- O:** prevalence of risk factors for increased bone fragility, new and old.

Search and select (Methods)

The databases Pubmed and Embase were searched with relevant search terms until January 28th 2020. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 251 hits. Studies were selected based on the following criteria randomized controlled trials (if not available, then observational studies) in patients with a high fracture risk. 21 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 13 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods) and 8 studies were included.

Results

Eight studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Description of studies

Malgo (2016) performed a prospective cohort study to assess the potential contribution of secondary factors for bone fragility to fracture risk. All patients ≥ 50 years old with a recent

fracture, who were referred to the fracture liaison services (FLS) of the Leiden University Medical Center from June 2012 to June 2014, were screened for secondary factors for bone fragility. Bone mineral density was measured at the lumbar spine (L1-L4) and at the left and right femoral neck by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) using Hologic QDR Discovery A (Hologic, Bedford, MA, USA). Serum was measured for calcium, albumin, inorganic phosphate, alkaline phosphatase, potassium, sodium, ureum, creatinine, TSH, PTH, 25-OH vitamin D and P1NP. Vitamin D deficiency was defined as serum levels of 25-OH vitamin D < 50 nmol/L. In the 2-year study period, 1562 patients presented to the emergency room of the Leiden University Medical Center with a recent fracture. Of these, 856 patients were referred to the FLS. Of these 856 patients, 709 agreed to be further investigated for the presence of secondary factors for bone fragility and were included in the study. These were 196 men and 513 women, with a mean age of 67.1 ± 10.2 years (range 50.0 to 94.0 years). Sixty-one (9 %) had a hip fracture, 40 (6 %) a clinical vertebral fracture and 608 (86 %) a non-hip/ non-vertebral (NH/NV) fracture.

Johnson (2015) performed a retrospective cross-sectional observational study to assess the diagnostic yield and cost-effectiveness of different laboratory screening strategies to detect underlying endocrine and metabolic contributors to falls and fractures among older adults. All patients aged 65 years and older referred to the Falls & Fractures Clinic at Nepean Hospital (Penrith, Australia) between 2008 and 2013, with a documented history of falls and fractures and complete laboratory testing were included. The minimum set of screening metabolic blood tests - considered as associated with falls and fracture risk - consisted of serum concentrations of 25(OH) vitamin D3 (vit D), parathyroid hormone (PTH), calcium, phosphate, vitamin B-12, folate, thyroid-stimulating hormone (TSH), creatinine, and albumin in all patients and serum testosterone in men. Two hundred thirty-three clinic attendees met the inclusion criteria for the study. The average age of eligible subjects was 79 ± 7 years and the majority were females (71 %).

De Klerk (2013) performed a retrospective study to establish the value of laboratory testing in identifying underlying diseases in patients with a low BMD. All 541 patients ≥ 50 years admitted to the hospital, with a fracture and referred to the clinic from January 2005 to January 2007, were considered eligible for further evaluation. Of these 541 patients, 42 (8%) were excluded from further analysis because they refused BMD measurement. Thus, the final study population comprised 499 patients, 108 (22%) men and 391 (78%) women with a mean age of 66 year (range = 50 to 90).

Bogoch (2012) performed a retrospective chart audit study to investigate the prevalence of vitamin D insufficiency and deficiency and other secondary causes of osteoporosis in a selected cohort of patients presenting with a fragility fracture to an inner-city university hospital fracture clinic who were referred for further evaluation. Women aged 40 years and older and men aged 50 years and older who had sustained a fragility fracture (i.e., a low trauma fracture from a fall from standing height or less) of the wrist, hip, shoulder, or vertebra were included. In the first 3 years of the program, 1207 patients with a potential fragility fracture were identified, of which 308 patients (31% men and 69% women) completed the blood investigations. The mean age was 64.3 years and the most fractures occurred in the wrist (40.3%).

Bours (2010) performed a prospective cross-sectional study to evaluate the prevalence of contributors to Secondary Osteoporosis and other Bone diseases (SECOB) and low calcium intake and vitamin D deficiency separately in consecutive patients at the time they presented at the emergency unit of the hospital due to a clinical vertebral or nonvertebral

fracture. Subjects were all consecutive patients older than 50 year who presented at the emergency department of the VieCuri Hospital Noord-Limburg (The Netherlands) from January 2007 until September 2008. BMD at the left or right hip and the lumbar spine was determined using DXA with the Hologic QDR 4500 (Hologic, Bedford, MA). Basic laboratory tests included serum sodium, potassium, calcium, inorganic phosphate, albumin, creatinine, free tetraiodothyronine (fT4), TSH, serum aminotransferases (aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase), alkaline phosphatase, intact plasma PTH (iPTH), 25(OH)D, and serum and urine protein electrophoresis for all patients. In total, 893 consecutive patients (221 men and 672 women) with a clinical vertebral or nonvertebral fracture were asked to participate in this study. In the end, 626 patients (144 men and 482 women) agreed to participate and were included. The mean age of the men and women was 66 years (SD = 10.2) and 71 years (SD = 10.6), respectively.

Demitrescu (2008) performed a prospective observational study to determine the prevalence of contributors to secondary osteoporosis, in the context of other bone- and fall-related fracture risks in patients presenting with a clinical vertebral or non-vertebral fracture and with a low BMD. A total of 100 consecutive and consenting patients older than 50 years, who presented between April 2005 and April 2006 with a clinical fracture at Maastricht University Hospital in the Netherlands, were included. Patients already on osteoporosis treatment (44/1246, 4% of all) or with pathological fractures due to malignancy or Paget's disease of bone were excluded from the analysis. BMD at the left or right hip and the lumbar spine was determined using dual X-ray absorptiometry (DXA) with Hologic QDR 4500 Elite. Patients were classified according to the lowest value of T-score of either total hip or spine. Of the 100 patients, 73 were women and were 27 men. Mean age was 68 years (standard deviation: 10 years, range: 50 to 90 years).

Wong (2003) performed a retrospective study to determine the prevalence of osteoporosis using bone mineral density (BMD) assessment by DXA in patients with a minimal trauma fracture (i.e., a fracture sustained due to a fall from a standing height) who were admitted to a major teaching hospital in Sydney. The medical records of 327 consecutive patients aged 50 to 80 years who were admitted with a fracture to Westmead Hospital, Sydney, Australia, between January 1999 and June 2000, were obtained. Records were examined to ascertain whether any mention was made of osteoporosis investigation or treatment at the time of the fracture admission. If no significant entry regarding these two parameters was recorded, the patients were contacted via telephone by the same investigator and asked a series of standard questions. If patients had not undergone a BMD measurement by DXA in the last 12 months, this was offered to them. The exclusion criteria were as follows: (i) any history of malignancy within the preceding 10 years (to minimize the possibility of fracture due to metastatic disease), (ii) fracture following significant trauma (i.e., automobile accident) and (iii) nursing home residential status (because this would have made investigation and follow-up difficult). Of the 327 consecutive inpatients identified, 187 were excluded and the remaining 140 patients were contacted by telephone. Sixty-three (46%) of the 140 patients agreed to participate, of whom 47 women (75%) and 16 men (25%). The mean age of the women and men was 69.6 year (SD = 8.4) and 63.6 year (SD = 7.3), respectively.

Tannebaum (2002) conducted a cross-sectional chart review study to determine the prevalence of undetected disorders of bone and mineral metabolism in women with osteoporosis and to identify the most useful and cost-efficient screening tests to detect these disorders. Subjects were all new consecutive female patients who presented to the ambulatory clinic of the Osteoporosis and Metabolic Bone Disease Program at Mount Sinai Medical Center from January 1992 to June 1996. Postmenopausal women with osteoporosis,

aged 45 years and older without a history of preexisting conditions or drug treatments known to accelerate bone loss were potential subjects. Only the results of bone density measurements available at or during the baseline evaluation were included in the database. Most subjects had their initial bone densitometry study of the forearm, hip, and/or lumbar spine at the Mount Sinai Osteoporosis Center using DPA (Lunar Corp., Madison, WI) or QDR 1000 (Hologic, Inc., Waltham, MA) densitometers, but others had measurements on DXA (Hologic, Inc.) or DPA or DXA (Lunar Corp.) instruments at other centers. One hundred seventy-three women, mean age 65.5 ± 8.5 year (range 46 to 87), met the inclusion criteria for the study.

Summarized: 6 of the presented studies concerned patients with a low BMD. All included studies were observational cohort studies 5 in fracture liaison services at tertiary centers of high-level trauma care hospitals, 1 (Tannenbaum) in a primary care setting. No reports were found including the general population. Tables 1 and 2 provide a summary of the most relevant results (see appendix).

All studies, except 1, were performed in fracture patients and differed by design. Based on urine and/or blood samples underlying causes of increased bone fragility were found in 9% to 55% of patients. Two studies were qualified as having a low selection bias, Bours (2011) and Malgo (2016). In these studies, the percentage was 26.5 and 28, respectively for newly diagnosed risk factors. Vitamin D deficiency (< 50 nmol/l) was present in 43% to 63.9% of cases.

Based on these findings we can conclude that the most reported laboratory abnormalities are:

- Vitamine D deficiency.
- Hyperthyroidism.
- Chronic Kidney Failure, stage 3 or higher.
- Primary and secondary hyperparathyroidism.
- MGUS.
- Male Hypogonadism.

In 3 studies (De Klerk, 2013; Bours, 2011; Bogoch, 2012) laboratory abnormalities were linked to BMD, in 1 study (Malgo, 2016) laboratory results were checked independently of BMD and were BMD independent. No studies were performed in the general population. Of note, the prevalence of clinical risk factors was also high in these patient groups.

Level of evidence of the literature

The level of evidence could not be assessed with GRADE because the research question concerns a prevalence question. The results described above should be taken with caution because of limited population size (imprecision) and inconsistency in the results.

Conclusions: Not applicable as it concerns a prevalence question.

Overwegingen - van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

In de literatuur werden 8 studies gevonden waarin de prevalentie van bloed- en urineonderzoek die kan wijzen op risicofactoren voor verhoogde botfragiliteit onderzocht werd. Het ging om 7 studies bij mensen van 50 jaar en ouder met een recente fractuur die onderzocht werden in het ziekenhuis of op de polikliniek, waarvan 6 naar mensen met een lage BMD. In één studie ging het om mensen die voor nader onderzoek naar een polikliniek

voor botziekten verwezen waren. Het betrof in 4 gevallen retrospectief dossieronderzoek. Vier onderzoeken hadden een prospectieve onderzoeksopzet. Van deze prospectieve onderzoeken had één onderzoek een lage selectie bias en 2 onderzoeken een matige selectiebias. De kwaliteit van de bewijskracht is op grond van de selectiebias en de lage aantallen laag. Het onderzoek laat zien dat bij recente fractuurpatiënten in 23 tot 26% van de gevallen nieuwe afwijkingen van bloed en urine worden geïdentificeerd die verband kunnen houden met het ontstaan van verhoogde botfragiliteit. Het ligt in de rede om deze aandoeningen te identificeren als de behandeling een gunstig effect heeft op de gezondheidstoestand van de patiënt. Over de prevalentie van laboratoriumafwijkingen bij mensen zonder een fractuur maar met osteoporose kan maar beperkt een uitspraak gedaan worden. De enige studie die dit onderzocht, Tannenbaum (2002), liet in ongeveer een derde van de vrouwen een niet eerder gediagnosticeerde aandoening zien.

Het lijkt daarom logisch om een onderverdeling te maken in:

1. patiënten met een recente fractuur; en
2. patiënten zonder een fractuur maar met osteoporose.

Deze beide patiëntengroepen lijken baat te hebben bij een aanvullende screening op botfragiliteit. Het behandelen van de hierboven genoemde onderliggende aandoeningen heeft in het geval van Primaire hyperparathyreoïdie en hyperthyroïdie effect op zowel het tegengaan van botverlies alsmede verlaagd het fractuurrisico en verhoogd behandelen de BMD (Bours, 2014). Op grond van de literatuur kan worden geconcludeerd dat er aanwijzingen zijn dat in een substantieel aantal mensen met een recente fractuur onderliggende aandoeningen worden geconstateerd middels bloed- en urineonderzoek, waarvan de behandeling gunstig zou kunnen zijn voor de botkwaliteit en de algemene gezondheid: vitamine D gebrek, nierinsufficiëntie, hyperparathyreoïdie. Ook wordt soms MGUS en hypogonadisme geconstateerd. Van deze laatste twee aandoeningen is bekend dat ze geassocieerd zijn met botverlies en verhoogd fractuurrisico. Of het starten van een behandeling BMD verbetert en fractuurrisico vermindert is echter niet bekend voor MGUS, bij hypogonadisme zal starten van een behandeling gunstig zijn voor de BMD. Gezien het gebrek aan bewijs wordt pragmatisch voorgesteld om na een recente fractuur multipel myeloom uit te sluiten, omdat het missen van deze diagnose grote klinische consequenties heeft. Alternatief zou kunnen zijn om deze diagnose alleen uit te sluiten in het geval van klinische wervelfracturen (rugpijn). Er zijn uiteraard meerdere secundaire oorzaken van osteoporose te noemen, de werkgroep adviseert nadere analyse bij patiënten met osteoporose op jonge leeftijd (dus onder de 50 jaar), multipale fracturen, persisterende pijnklachten na fractuur of bij andere klinische afwijkingen.

In het geval van hypogonadisme bij mannen onder de 70 jaar speelt de afweging dat dit geassocieerd is met botverlies en een verhoogd fractuurrisico en dat de behandeling wel de BMD verbetert en bij osteopenie dus wel een therapeutische consequentie biedt. De diagnose beïnvloedt de behandeling van osteoporose echter niet omdat de eerste keus behandeling - ook bij hypogonadisme - een botafbraakremmende middel is. In de eerste lijn kan er gekozen worden om bij mannen onder de 70 jaar met een fractuur, verschijnselen van hypogonadisme uit te vragen, met een korte vragenlijst zoals de ADAM vragenlijst. Bij symptomatologie kan vervolgens gekozen worden het testosteron te bepalen. Van belang is dat de gevoeligheid van deze gevalideerde lijst hoog (88,1% %) is maar de specificiteit laag (44,7%). Mannen zonder veel klachten kunnen echter ook hypogonadisme hebben. Specialisten in de werkgroep vermeldde dat zij soms zagen dat mannen na suppletie zich pas realiseerden dat zij klachten hadden. Dit is echter geen wetenschappelijk onderbouwde bevinding.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Voor patiënten is het belangrijk dat ze de juiste diagnose en behandeling krijgen. Hiervoor is het van belang dat onderliggende ziekten tijdig ontdekt en behandeld worden. Bij tijdige ontdekking, en dus ook behandeling, kan progressie van de osteoporose voorkomen worden danwel de behandeling aangevuld worden bijvoorbeeld door behandeling van de hyperparathyreoïdie of het hypogonadisme. Wel is het van belang dat er voor de patiënt relevante zaken worden uitgezocht: het detecteren van een MGUS met niet kwantificeerbaar gehalte kan potentieel veel stress opleveren terwijl alleen een kwantificeerbare load invloed heeft op de botkwaliteit.

Het is goed om op te merken dat de opbrengst van de laboratoriumscreening tot nu toe alleen goed is uitgezocht bij patiënten ouder dan 50 jaar met een fractuur.

Kosten (middelenbeslag)

De kosteneffectiviteit hangt samen met de selectie van patiënten die in aanmerking komt voor laboratoriumonderzoek. In de basis zal er bloed geprikt moeten worden bij patiënten bij wie een eventueel gevonden onderliggend lijden ook behandelconsequenties kan hebben, bijvoorbeeld screenen op hypogonadisme bij mannen tot 70 jaar. Er is dan met een eenvoudig bloedonderzoek op meerdere aandoeningen te screenen. Het missen van diagnoses kan niet alleen potentieel schadelijk zijn voor de patiënt maar leidt ook tot suboptimale therapie uitkomsten zoals bijvoorbeeld bij een persisterende hyperthyroïdie of een persisterende somatische klacht bij de patiënt zoals een niet onderkend hypogonadisme. Vooral suboptimale behandelde patiënten hebben een hoge kans op refractureren en dus een verhoogd kosten en reductie in kwaliteit van leven.

Gezien de inhoud van het laboratoriumpakket kan de impact op het ziekenhuisbudget vastgesteld worden als men hierbij het verwachte screeningspercentage van de fractuurpolikliniek meeneemt. De studie van de Klerk (2013) is de enige die een inschatting maakt van de kosten van het bloedonderzoek in de Nederlandse situatie, verder zijn er geen kosteneffectiviteit analyses gedaan voor het bloedonderzoek alleen.

Kosteneffectiviteitsanalyses zijn wel op case finding in het algemeen waarbij het opsporen en behandelen van osteoporose als kosteneffectief gezien wordt, met name op het voorkomen van heupfracturen.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Er is geen onderzoek gedaan naar de aanvaardbaarheid en haalbaarheid van deze interventies door middel van proces evaluaties. De voorgestelde interventie, laboratoriumonderzoek, is voor iedereen overal beschikbaar en heeft een lage drempel of moeilijkheidsgraad. De voornaamste beperking voor het niet uitvoeren van het laboratoriumonderzoek is dat het vanwege financiële redenen niet geprikt wordt danwel door de inrichting van zorg. Voor het verrichten van bloedonderzoek is de drempel laag en de toegang gelijk. De bepalingen die gedaan zouden moeten worden zijn niet specialistisch dus kunnen ook in de huisartsenpraktijk verricht worden. Dit zou dan minimaal moeten bestaan uit: serum calcium, albumine, creatinine, TSH en 25(OH)D omdat hiermee de hierboven besproken aandoeningen worden onderzocht. Hypogonadisme wordt alleen onderzocht bij mannen tot 70 jaar al dan niet voorafgegaan door een vragenlijst.

Waar de patiënt (met een verhoogd fractuurrisico ouder dan 50 jaar) gezien wordt zou derhalve niet uit moeten maken voor het verrichten van aanvullend beperkt bloedonderzoek. Aangezien behandelingen anders ingestoken kunnen worden bij

onderliggende aandoeningen, is te verwachten dat patiënten een bloedonderzoek waarderen en dat dit ook mogelijk de therapietrouw zou kunnen bevorderen.

Aanbeveling

Rationale van de aanbevelingen: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Bij patiënten ouder dan 50 jaar en een recent doorgemaakte fractuur dienen secundaire oorzaken van botfragiliteit uitgesloten te worden. Dit geldt zowel voor patiënten met een T-score $\leq -2,5$ als ook daarboven aangezien het voorkomen van risicofactoren voor verhoogde botfragiliteit niet afhankelijk is van BMD (Malgo, 2016; Bours, 2011). Bij patiënten met een normale BMD (T-score $> -1,0$) komen secundaire oorzaken ook voor, maar minder frequent dan bij een T-score $\leq -1,0$. In de literatuur is een beperkt aantal veel voorkomende risicofactoren onderzocht in patiënten met een fractuur, zie tabel 1. Bij mensen van 50 jaar en ouder met een recente fractuur komen ook veel klinische risicofactoren voor: vallen, roken, alcoholgebruik, medicatiegebruik, reumatische aandoeningen, IBD, malabsorptiesyndromen, COPD. Het verdient aanbeveling om bij mensen met een recente fractuur deze klinische risicofactoren in kaart te brengen en zo mogelijk te behandelen. Bij onderzoek naar secundaire oorzaken van osteoporose werd bij 23 tot 26% van de fractuurpatiënten **nieuwe** oorzaken gevonden voor verhoogde botfragiliteit. Indien vitamine D deficiëntie gedefinieerd als een spiegel $< 50\text{nmol/l}$ meegenomen worden zou $> 90\%$ zelfs een onderliggende factor hebben. In een tweetal studies werden secundaire oorzaken voor osteoporose onderzocht in een cohort patiënten met osteoporose, die geen fractuur in de voorgeschiedenis hadden of alleen een niet-traumatische wervelfractuur (Tannenbaum, 2002; Deutschmann, 2002). In deze studies werd bij 32 tot 63% van de patiënten een secundaire oorzaak voor botfragiliteit gevonden.

Bepaal het serum calcium, albumine, creatinine, TSH en 25(OH)D bij patiënten ouder dan 50 jaar:

- met een recente fractuur en een T score $\leq -1,0$; of
- zonder recente fractuur maar met een indicatie voor medicatie voor fractuurpreventie.

Overweeg een serum testosteron bij mannen jonger dan 70 jaar.

Breid het laboratoriumonderzoek uit bij ernstige of onverklaarde osteoporose, multipale fracturen, anamnestiche aanwijzingen of langdurige pijnklachten met in ieder geval:

- bezinking;
- eiwitspectrum of M-proteïne;
- fosfaat;
- serum alkalische fosfatase (indien geen recente fractuur).

Overweeg uitbreiding op indicatie met onder andere coeliakieserologie, tryptase, urine calcium en meer op geleide van de kliniek.

Behandel bij een afwijkend labonderzoek de onderliggende aandoening.

Verwijs naar de tweede lijn bij:

- osteoporose bij patiënten jonger dan 50 jaar; of
- indien nodig bij afwijkingen bij het laboratoriumonderzoek; of
- in het geval van multipale onverklaarde fracturen voor onderzoek naar meer zeldzamere vormen van osteoporose of andere metabole aandoeningen.

Literatuur

- Bogoch, E. R., Elliot-Gibson, V., Wang, R. Y., & Josse, R. G. (2012). Secondary causes of osteoporosis in fracture patients. *Journal of orthopaedic trauma*, 26(9), e145-e152.
- Bours, S., Bergh, J., Geel, T., Geusens, P. (2014). Secondary osteoporosis and metabolic bone disease in patients 50 years and older with osteoporosis or with a recent clinical fracture: a clinical perspective. *Current opinion in rheumatology* 26(4), 430 - 439. <https://dx.doi.org/10.1097/bor.0000000000000074>.
- Bours, S. P., van Geel, T. A., Geusens, P. P., Janssen, M. J., Janzing, H. M., Hoffland, G. A., ... & van den Bergh, J. P. (2011). Contributors to secondary osteoporosis and metabolic bone diseases in patients presenting with a clinical fracture. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(5), 1360-1367.
- Deutschmann H.A., Weger M, Weger W, Kotanko P, Deutschmann MJ, Skrabal F. Search for occult secondary osteoporosis: impact of identified possible risk factors on bone mineral density. *Journal of Internal Medicine* 2002 252:389-397
- Dumitrescu, B., van Helden, S., ten Broeke, R., Nieuwenhuijzen-Kruseman, A., Wyers, C., Udrea, G., ... & Geusens, P. (2008). Evaluation of patients with a recent clinical fracture and osteoporosis, a multidisciplinary approach. *BMC musculoskeletal disorders*, 9(1), 109.
- Johnson, K., Suriyaarachchi, P., Kakkat, M., Boersma, D., Gunawardene, P., Demontiero, O., ... & Duque, G. (2015). Yield and cost-effectiveness of laboratory testing to identify metabolic contributors to falls and fractures in older persons. *Archives of osteoporosis*, 10(1), 21.
- Klerk, G. D., Hegeman, J. H., van der Velde, D., van der Palen, J., van Bergeijk, L., & Duis, H. J. T. (2013). The value of laboratory tests in diagnosing secondary osteoporosis at a fracture and osteoporosis outpatient clinic. *Geriatric orthopaedic surgery & rehabilitation*, 4(2), 53-57.
- Malgo, F., Appelman-Dijkstra, N. M., Termaat, M. F., van der Heide, H. J. L., Schipper, I. B., Rabelink, T. J., & Hamdy, N. A. T. (2016). High prevalence of secondary factors for bone fragility in patients with a recent fracture independently of BMD. *Archives of osteoporosis*, 11(1), 12.
- Morley JE, Charlton E, Patrick P, Kaiser FE, Cadeau P, McCready D, et al. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism*. 2000;49:1239-42.).
- Tannenbaum, C., Clark, J., Schwartzman, K., Wallenstein, S., Lapinski, R., Meier, D., & Luckey, M. (2002). Yield of laboratory testing to identify secondary contributors to osteoporosis in otherwise healthy women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(10), 4431-4437.
- Wong, P. K. K., Spencer, D. G., McElduff, P., Manolios, N., Larcos, G., & Howe, G. B. (2003). Secondary screening for osteoporosis in patients admitted with minimal-trauma fracture to a major teaching hospital. *Internal medicine journal*, 33(11), 505-510.

Geldigheid en Onderhoud

Module ¹	Regiehouder(s) ²	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn ³	Frequentie van beoordeling op	Wie houdt er toezicht op	Relevante factoren voor wijzigingen in
---------------------	-----------------------------	----------------------	--	-------------------------------	--------------------------	--

¹ Naam van de module

² Regiehouder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regiehouders)

³ Maximaal na vijf jaar

				actualiteit ¹	actualiteit ²	aanbeveling ³
Aanvullend laboratoriumonderzoek bij de diagnostiek naar fractuurrisico	NIV	2021	3	Jaarlijks	NIV	

¹ (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

² regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

³ Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

Bijlagen bij module 3

Table of excluded studies

Author and year	Reason for exclusion
Cooper, 2002	Wrong population
Barbu, 2006	Article in het Romanian
Gabaroï, 2010	Wrong population
Ryan, 2011	Wrong population
Sidwell, 2004	Comparison between two protocols
Hamoudeh, 2009	Wrong population
Odabasi, 2009	Wrong population
De Lange, 2013	Review
Bours, 2014	Review
Casado, 2014	Wrong population
Ringe, 1994	Article in German
Peris, 2008	Wrong outcome
Fink, 2017	Erratum to

Literature search strategy

PubMed

Search	Query	Results
#16	Search: #2 AND #12	125
#12	Search: ("Fractures, Bone"(Mesh) OR fracture*(tiab) OR "Osteoporosis"(Mesh) OR osteopor*(tiab) OR "Bone Diseases, Metabolic"(Mesh) OR osteopen*(tiab) OR bone mass(tiab) OR "Bone Density"(Mesh) OR "Menopause"(Mesh) OR menopau*(tiab)) AND ("Osteoporosis/chemically induced"(Mesh) OR "Osteoporosis/congenital"(Mesh) OR secondary osteopor*(tiab) OR ((second*(ti)) AND (osteopor*(ti) OR factor*(ti) OR fractur*(ti) OR aspect*(ti) OR cause*(ti) OR consideration*(ti)))	10,902
#2	Search: "Clinical Laboratory Techniques"(Mesh) OR lab procedure*(tiab) OR lab test*(tiab) OR laboratory examination*(tiab) OR laboratory procedure*(tiab) OR laboratory process*(tiab) OR laboratory test*(tiab) OR blood test*(tiab) OR hematologic test*(tiab) OR laboratory investigation*(tiab)	2,617,334

Embase

No.	Quer	Results
#8	#4 AND #7	2
#7	#5 OR #6	3
#6	high AND prevalence AND of AND secondary AND factors AND for AND bone AND fragility AND in AND patients AND with AND a AND recent AND fracture AND independently	1
#5	contributors AND to AND secondary AND osteoporosis AND metabolic AND bone AND diseases AND in AND patients AND presenting AND with AND a AND clinical AND fracture	2
#4	#3 NOT ('conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	150
#3	#1 AND #2	233
#2	('bone injury'/exp OR 'bone fragility'/exp OR 'fracture risk assessment'/exp OR 'osteoporosis'/exp OR 'fracture*':ti,ab,kw OR osteopor*:ti,ab,kw OR 'osteopenia'/exp OR osteopen*:ti,ab,kw OR 'bone mass':ti,ab,kw OR 'bone mass'/exp OR 'bone density'/exp) AND ('secondary osteoporosis'/exp OR	6436

((('second*' NEAR/2
(osteoporos* OR factor* OR fractur* OR aspect* OR cause* OR consideration*)):ti,ab,kw))

#1	'laboratory test'/exp OR 'lab procedure':ti,ab,kw OR 'lab test':ti,ab,kw OR 'laboratory examination':ti,ab,kw OR 'laboratory procedure':ti,ab,kw OR 'laboratory process':ti,ab,kw OR 'laboratory test':ti,ab,kw OR 'blood test'/exp OR 'blood test':ti,ab,kw OR 'laboratory investigation':ti,ab,kw	251785
----	---	--------

Randomized controlled trials

Database	Zoektermen	Results
Embase	No. Query #8 #5 AND #6 33 #7 #4 AND #6 204 #6 'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti 3111991 #5 #1 AND #3 AND (english)/lim AND (2018-2020)/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) 158 #4 #1 AND #2 AND (english)/lim AND (2000-2020)/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) 833 #3 'vitamin k':ti,ab,kw OR 'vitamin k group'/exp OR 'menaquinone'/exp OR menaquinon*:ti,ab,kw 45558 #2 'magnesium'/exp OR 'magnesium':ti,ab,kw OR 'romag':ti,ab,kw 126116 #1 'risk'/exp AND 'fracture'/exp OR ((risk* NEAR/2 fracture*):ti,ab,kw) OR 'fracture risk assessment'/exp OR 'osteoporosis'/exp OR osteoporos*:ti,ab,kw OR 'posttraumatic osteoporosis'/exp OR 'osteopenia'/exp OR osteopeni*:ti,ab,kw 194758	
Medline (OVID)	1 exp Osteoporosis/ or osteoporos*.ti,ab,kf. or osteopeni*.ti,ab,kf. or ((exp Risk/ or exp Risk Factors/) and fracture*.ti,ab,kf.) or (risk* adj2 fracture*).ti,ab,kf. (111395) 2 exp Magnesium/ or 'magnesium'.ti,ab,kf. or 'romag'.ti,ab,kf. (101913) 3 exp Vitamin K 2/ or menaquinon*.ti,ab,kf. or 'vitamin k'.ti,ab,kf. (21432) 4 1 and 2 (780) 5 1 and 3 (657) 6 limit 4 to (english language and yr="2000 -Current") (427) 7 limit 5 to (english language and yr="2018 -Current") (92) 8 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (2024174) 9 6 and 8 (62) 10 7 and 8 (17)	

Module 4 Aanvullend onderzoek - Inschatting van het valrisico en interventies

Uitgangsvraag

Wanneer moet een inschatting van het valrisico worden verricht bij patiënten met een hoog *fractuurrisico*?

Deze uitgangsvraag bestaat uit de volgende deelvragen:

- Wanneer moet bij deze groep een multifactoriële valrisicobeoordeling worden verricht?
- Welke interventies voor valpreventie zijn effectief?

Inleiding

De prevalentie van vallen bij thuiswonende ouderen loopt sterk op met de leeftijd. Een derde van de 65plussers valt jaarlijks, waarvan de helft vaker. Deze valincidenten leiden in minstens 20% van de gevallen tot letsel en 10% heeft ernstig letsel zoals een fractuur. Deze hoge valkans geldt ook voor ouderen met een verhoogd fractuurrisico en met een recente fractuur. Zij hebben een nog hoger risico op een nieuwe fractuur bij een nieuwe val.

Het is onduidelijk of patiënten die op een fractuurpreventie poli komen baat hebben bij een inschatting van het valrisico, dan wel welke interventie effectief is. Deze patiënten vanaf 50 jaar hebben vaak een eerste fractuur doorgemaakt en 90% van deze fracturen zijn ontstaan uit een val.

Ook voor patiënten die niet recent gevallen zijn, maar wel een verhoogd fractuurrisico hebben op basis van risicofactoren en of een recente fractuur (ontstaan zonder val, bijvoorbeeld een wervelfractuur), is het de vraag wanneer en of een valrisicoschatting moet worden verricht. En welke interventies dan effectief zijn. Deze patiënten hebben namelijk wel een hogere kans op letsel bij een val.

Search and select

No systematic literature analysis has been performed for this guiding question, as there is already a guideline "Prevention of falls in the elderly" (NVKG, 2017). The guideline working group uses the information from this guideline and translates this to the patient with a high fracture risk.

Literature summary

Does not apply.

Conclusions

Does not apply.

Overwegingen - van bewijs naar aanbeveling

Prevalentie van valrisicofactoren

Er is enige literatuur beschikbaar over de prevalentie van valrisicofactoren bij patiënten die na een recente fractuur naar de fractuurpoli komen. In het review van Vranken (2017) wordt gekeken naar 33 studies die de populatie van de fractuurpreventie poli beschrijven, met over het algemeen een populatie van 50 jaar of ouder. Deze studies beschrijven de populatie op voornamelijk botrisicofactoren. De 4 studies in deze review die prevalenties van valrisicofactoren beschrijven komen allen uit Nederland.

Van Helden (2007) toonde aan bij 277 50-plussers dat 89% van de patiënten met één recente fractuur die had opgelopen met een val. Van deze patiënten (67 jaar gemiddeld, 72% vrouw) bleek 84% een of meer valrisicofactoren te hebben. Ruim de helft (57%) had twee of meer valrisicofactoren. In een andere studie (Van Helden, 2008) had 75% tenminste een valrisicofactor. In de studie van Huntjens (2013), die een fractuurpoli -populatie beschreef van ruim 800 patiënten, gemiddelde leeftijd 67 jaar en 73% vrouw, werd bij 60% van het cohort tenminste een valrisicofactor gevonden.

Vranken (2018) toonde dat in een populatie van 1282 patiënten die een fractuurpoli bezochten, 72% vrouw, gemiddelde leeftijd 65 jaar, en 32% een leeftijd tot 60 jaar, dat valrisicofactoren aanwezig waren in 46% van het cohort. Opvallend was dat de aanwezigheid van tenminste één valrisicofactor onafhankelijk was van leeftijd, geslacht, BMI, het soort fractuur (minor, major of heupfractuur) en de waarde van de BMD.

Dumitrescu (2008) toonde aan in een populatie van 100 patiënten na een eerste fractuur dat 79% minstens één valrisicofactor had. Meer vrouwen dan mannen bleken één of meer valrisicofactoren te hebben.

Uit bovenstaande studies volgt dat de prevalentie van één of meer valrisicofactoren bij een populatie fractuurpoli patiënten varieert tussen de 46 en 84%.

Welke valrisicofactoren zijn prevalent in een fractuurpoli populatie?

De valrisicofactoren die in de studie van Helden (2007) het meest werden gerapporteerd waren: Leeftijd (80+ versus < 60) met een (univariate analyse) OR van 3,55 (95% CI 1,30 tot 9,65), vrouwelijk geslacht OR 3,27 (95% CI 1,23 tot 8,66), ADL-beperkingen voorafgaand aan de fractuur OR 2,67 (95% CI 1,37 tot 5,22) en polyfarmacie van meer dan 4 pillen per dag OR 2,58 (95% CI 1,30 tot 5,10). Multivariaat bleven geslacht (vrouwen hadden hoger valrisico met OR 3,02 (95% CI 1,13 tot 8,06)) en ADL beperkingen (OR 2,50 (95% CI 1,27 tot 4,93)) over. Tot slot werd nog gekeken in de groep met alleen vrouwen met ADL beperkingen en polyfarmacie en orthostase: dan bleek polyfarmacie de dominante factor.

Dumitrescu (2008) liet zien dat van de 79 patiënten met minstens één valrisicofactor de verdeling er als volgt uitzag: 49% had een beperking in ADL, 48% osteoartritis, 27% een eerdere val, 24% verminderde mobiliteit gemeten met de Timed up en go-test, 16% gebruikte benzodiazepinen of anti-epileptica, 16% had verminderde visus gemeten op een Schnellenkaart, en 19% had urine-incontinentie.

In de studie van Helden (2007) is tevens uitgebreid onderzoek gedaan naar mobiliteit met de timed up en go test, met de fourstage balance test, de chair standtest en met het bepalen van de handknijpkracht, naast de andere valrisicofactoren. Opvallend is dat geen van deze mobiliteits- en balanstesten significantie vertoonden tussenvallers en niet-vallers in de univariate analyse in de fractuurpoli -populatie.

In de studie uit 2008 rapporteerde van Helden als meest voorkomende valrisicofactoren: meer dan 1 val in het laatste jaar (28%), beperkingen in de ADL al voor het optreden van de eerste fractuur (26%), gewrichtsklachten (32%), psychofarmacagebruik (23%) en verminderde visus (27%). Behalve de verminderde visus kwamen alle factoren vaker voor bij vrouwen dan bij mannen.

Vranken laat in haar studie zien (2018) dat valgerelateerde comorbiditeit en valgerelateerde medicatie het meest voorkomt in de fractuurpoli-populatie op oudere leeftijd, bij een hogere BMI en bij de ernstiger fracturen ongeacht het geslacht of de BMD.

Er is beperkte literatuur over welke valrisicofactoren prevalent zijn bij een fractuurpoli-populatie. De bovenstaande literatuur laat zien dat behalve leeftijd, vrouwelijk geslacht en ADL beperkingen, de andere valrisicofactoren in gelijke mate voorkwamen bijvallers en nietvallers. Er is derhalve niet een verkorte lijst te maken met welke valrisicofactoren specifiek in de fractuurpoli-populatie moet worden nagegaan.

Welke interventies zijn effectief ten aanzien van het voorkomen van vallen in een populatie met recente fractuur?

Wilson publiceerde een zeer uitgebreid systematisch review in 2020 over preventie en management van osteoporotische fracturen door paramedici. In twee meta-analyses van in totaal 2323 deelnemers na heupfractuur toonde dat een gestructureerde beweeginterventie en met name progressieve weerstandstraining een significante verbetering gaf (ten opzichte van usual care of geen interventie) van de mobiliteit, betere balans, meer kracht en minder zorgafhankelijkheid in ADL-taken (Diong, 2016) en (Lee, 2017). In een andere meta-analyse van het effect van een beweeginterventie na een wervelfractuur op de uitkomstmaat kwaliteit van leven, pijn en functionele mobiliteit, liet Liu (2017) zien na 6 gepoolde RCT met in totaal 425 vrouwen dat er in de exercise-groep een klein voordeel was op afname van pijn en enige verbetering op kwaliteit van leven. De functietests en mobiliteit verbeterde niet (Liu T, 2017). Ook beschreef Wilson (2020) een kleine RCT met in totaal 97 vrouwen na een osteoporotische fractuur toonde dat balanstherapie een afname liet zien van het aantal valincidenten en een verbeterde balans toonde in vergelijking met een controlegroep die fysiotherapie kreeg (Miko, 2017).

In hetzelfde review van Wilson (2020) werd ook gezocht naar multicomponente valpreventieprogramma's na (heup)fractuur. Verschillende kleinere studies met hoge kans op bias toonden overall geen significant effect in valincidentie.

In de meta-analyse van Morello (2019) werden 12 RCT's geïncludeerd die in totaal bijna 4000 patiënten van 60 jaar en ouder includeerden die op de SEH waren gekomen met een val en die verschillende interventies ter voorkoming van vallen en fracturen onderzochten. Geen enkele uitkomstmaat bleek significant in deze meta-analyse: niet in het aantal valincidenten of het aantal vallers, niet in valletsels of valincidenten met letsel tot gevolg, niet in het aantal fracturen, en niet in SEH-presentaties en opnames gedurende follow up. In een subanalyse werd wel aangetoond dat interventies die 2 of meer componenten bevatten (OR 0,62, 95% CI 0,46 tot 0,86) en die gericht waren op individuele valrisico (OR 0,78, 95% CI 0,58 tot 0,93) wel significant het aantal valincidenten verlaagden.

Ook in de Cochrane review uit 2018 (Hopewell, 2018) gericht op multifactoriële en multiple interventies voor valpreventie bij thuiswonende ouderen, blijkt dat bij een multifactoriële aanpak, waarbij er interventies worden gedaan gericht op het specifieke risicoprofiel van de individuele patiënt, dit het meest effectief blijkt in het verlagen van het valrisico (RR 0,77, 95% CI 0,67 tot 0,87; 19 trials; 5853 deelnemers), in contrast met usual care. Ook in de recente RESPOND-trial van Barker (2019) (die niet werd meegenomen in de Cochrane review onder oudere vallers met en zonder letsel), werd met een individuele aanpak aangetoond dat een valreductie optreedt in de interventiegroep (IRR 0,65, 95% CI 0,43 tot 0,99) en tevens dat er een significante verlaging was van het aantal fracturen in de interventiegroep versus controles: 0,05 versus 0,12; (IRR 0,37, 95% CI 0,15 tot 0,91).

Conclusies

In de populatie die zich presenteert op een fractuurpoli blijkt ruim de helft van de patiënten één of meer valrisicofactoren te hebben. In het algemeen geldt hoe ouder de patiënt hoe meer valrisicofactoren. Daarnaast geldt dat vrouwen vaker valrisicofactoren hebben dan mannen. Veel valgerelateerde risicofactoren komen in ongeveer gelijke mate voor, zoals ADL beperkingen voorafgaand aan de fractuur, gewrichtsklachten, psychofarmaca, polyfarmacie, comorbiditeit en verminderde visus. Een aantal valrisicofactoren zijn nauwelijks te beïnvloeden, zoals bestaande comorbiditeit of ADL beperkingen. Alhoewel het optimaliseren van de behandeling van een comorbiditeit soms kan leiden tot betere functie, zoals het beter instellen van diabetes, waardoor er minder hypoglycaemie optreedt. Andere risicofactoren zijn meer beïnvloedbaar, zoals het verbeteren van de visus, het verminderen van valrisico verhogende medicatie zoals psychofarmaca en cardiovasculaire medicatie en het trainen van kracht, balans en uithoudingsvermogen.

Literatuur over effectieve interventies in patiënten met een fractuur is beperkt te noemen. Dit geldt met name voor studies over patiënten van 50 tot 65 jaar. Veel studies zijn bovendien te heterogeen voor het doen van grote meta-analyses, gegeven het soort interventies is de bias vaak hoog. Uit studies blijkt dat een simpele interventie gericht op 1 à 2 aspecten van het valrisico die generiek worden aangeboden onvoldoende resultaat biedt om het aantal valincidenten te verlagen. Behalve in de groep patiënten na heupfractuur, daar lijkt in een meta-analyse voldoende bewijs voor progressieve weerstandstraining te zijn om de mobiliteit, kracht en balans te verbeteren ten opzichte van usual care of geen interventie (Wilson, 2020).

Interventies die in het algemeen wel effect lijken te sorteren zijn gericht op het individuele risico en bevatten doorgaans meerdere componenten. Van de beweeginterventies zijn interventies gericht op kracht en balans het meest effectief bij patiënten na een fractuur.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Vallen met letsel leidt tot valangst, wat vervolgens het risico op vallen weer vergroot. Daarom is het van belang deze vicieuze cirkel te doorbreken. Voor patiënten en naasten is het dus van belang om na de eerste val met letsel niet nogmaals te vallen of zelfs een fractuur bij een val op te lopen. Dat betekent dat onderzocht moet worden wat het risico is op een volgende fractuur en op het risico op een volgende val. De interventie die in deze module wordt voorgesteld is een systematische methode om bij alle patiënten die gevallen zijn na te gaan wat het valrisico is. Bij patiënten boven de 65 jaar is hiervoor reeds in 2017 een richtlijn verschenen. Deze module richt zich specifiek op de patiënten na een fractuur. De meeste patiënten (90%) hebben die fractuur opgelopen ten tijde van een val en is daardoor at risk voor een nieuwe val en eventueel een nieuwe fractuur daarbij. Hoewel niet getoetst, lijkt het aannemelijk dat patiënten een relatief korte inventarisatie van het valrisico gemakkelijk zullen accepteren en hiervan het nut zullen inzien.

Kosten (middelenbeslag)

De interventie die wordt voorgesteld is tweeledig: voor patiënten van 50 tot 65 jaar wordt een korte analyse voorgesteld die het valrisico helpt te bepalen. Dat kost op een fractuurpoli extra tijd. Omdat in de gebruikelijke analyse al alcoholgebruik en medicatiegebruik wordt nagegaan, betreft het vooral het checken van de visus het bespreken van eventuele orthostase klachten en vervolgens het testen van orthostase (bij positieve anamnese) en het afnemen van loop-, kracht- en balanstests. Dit kan ingeschat maximaal 5 minuten als patiënt fit is, maar duurt langer als patiënt minder fit is en bijvoorbeeld tests langer duren of er een

orthostase moet worden gemeten. Deze korte valanalyse kan een verpleegkundige op een fractuurpoli danwel verpleegkundig specialist afnemen na een korte training.

Voor patiënten ouder dan 65 jaar betreft het doorgaans meer werk, omdat op basis van de literatuur een meer uitgebreide valrisicoanalyse wordt aanbevolen. In de richtlijn valpreventie staat de interventie toegelicht en ook de kosten (middelenbeslag). In wezen gaat het hier dus om implementatie van die richtlijn op de fractuurpoli. Bij goede implementatie zal dit leiden tot langere tijd die nodig is op de fractuurpoli voor het inschatten van een eerste valrisico (zie bijvoorbeeld de ingeschatte tijdsduur voorgestelde analyse voor 50 tot 65-jarigen). Het zal ook leiden tot meer awareness voor het probleem vallen. Omdat bij gebrek aan voldoende literatuur nu niet duidelijk is om welk percentage van de populatie dit betreft (boven de 65 jaar met valrisicofactoren die baat hebben bij een multifactoriële valrisicobeoordeling) is ook moeizaam in te schatten hoe veel extra verwijzingen en tijd dit kost in de spreekkamer.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Er is geen onderzoek bekend naar de aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de voorgestelde interventie.

Naar verwachting zal de implementatie stuiten op weerstand bij de zorgverleners. Dit heeft te maken met een aantal bekende barrières: allereerst wordt het probleem “vallen” doorgaans gezien als niet relevant of bestaat er kennistekort bij zorgverleners over zowel het probleem zelf, als de prevalentie, als de diagnostiek en de mogelijke interventies, alsmede over het te verwachten effect van ingezette interventies.

Voor het slagen van de implementatie is derhalve scholing nodig en korte trainingsinstructies voor de zorgverleners op de fractuurpoli. Ook is te verwachten dat spreekuren meer tijd zullen kosten. In ieder geval 5 tot 10 minuten langer bij de zorgverlener van de fractuurpoli. Als het gaat om duale spreekuren (deels bij arts, deels bij (gespecialiseerde) verpleegkundige), dan kan deze interventie bij de verpleegkundige worden verricht. Omdat het deels gaat om training voor het kennistekort en deels gaat om langere tijd met de patiënt, zal te berekenen zijn dat deze aanbevelingen leiden tot hogere kosten.

Er wordt geen weerstand verwacht bij patiënten.

Gegeven bovenstaand is het voorstelbaar dat de implementatie moet worden bevorderd, of zelfs dat een indicator nodig zal zijn om tempo te verkrijgen in het proces.

Hierbij moet worden opgemerkt dat er een aantal initiatieven zijn om de valrichtlijn te implementeren. Deze module/ aanbevelingen, zouden gemakkelijk daarin kunnen worden meegenomen.

Aanbevelingen

In de aanbevelingen wordt onderscheid gemaakt in leeftijd onder en boven de 65 jaar, omdat het valrisico sterk toeneemt met de leeftijd. Overigens wordt aangeraden om naar biologische leeftijd te kijken en niet naar de kalenderleeftijd. Iemand van 62 jaar maar met een aantal chronische aandoeningen en functiebeperkingen is waarschijnlijk gebaat bij de aanpak voor boven de 65 jaar.

Aanbeveling-1

Aanbevelingen voor patiënten jonger dan 65 jaar - rationale

Er is een lacune in literatuur over valrisico bij volwassenen tussen de 50 en 65 jaar die een recente fractuur opliepen. Aangezien het valrisico sterk oploopt met de leeftijd is het de vraag of valrisicoanalyse even uitgebreid dient te worden verricht als bij ouderen vanaf 65 jaar. Mogelijk is het bij deze groep niet kosteneffectief en zinvol om een multifactoriële valrisicobeoordeling in te zetten maar er is geen literatuur die deze stelling kan ondersteunen. Wel ligt het in de rede om ook bij deze, meestal meer gezonde patiëntengroep, de belangrijkste beïnvloedbare valrisicofactoren na te gaan. De werkgroep is van mening dat dit minimaal betreft het uitvragen van de visus, het doornemen van medicatie, met name die valrisico geven zoals psychofarmaca en cardiovasculaire medicatie (klachten van orthostase), het alcoholgebruik en het uitvragen en beoordelen van looppatroon, kracht en balans. Alsmede het optimaliseren van comorbiditeit. Zo kan een passend plan worden gemaakt.

Zoals in de richtlijn valpreventie te lezen valt, zijn alle looptesten, krachttesten en balanstesten van vergelijkbare kwaliteit. Bij de aanbevelingen staat derhalve een suggestie voor tests, waarbij het belangrijk is dat er naar looppatroon, balans en kracht wordt gekeken, meer dan met welke test dit het beste kan. Geen van de testen heeft, op basis van wetenschappelijk onderzoek, een voorkeur. Het is van belang om onderstaande adviezen die expert opinion gebaseerd zijn, direct aan te passen indien wetenschappelijke studies verricht zijn.

Vraag aan patiënten ouder dan 50 jaar met een recente fractuur altijd of zij, naast de huidige val, vaker gevallen zijn het afgelopen jaar.

Verricht een multifactoriële valrisicobeoordeling volgens de richtlijn valpreventie of verwijs hiervoor door indien een patiënt ouder is dan 65 jaar en de fractuur komt voort uit een val.

Bepaal de aanwezigheid van de beïnvloedbare valrisicofactoren bij patiënten (50 tot 65 jaar) die het afgelopen jaar minimaal 2 maal gevallen zijn:

- Beoordeel het alcoholgebruik door het aantal eenheden per week na te gaan.
- Beoordeel de valrisico verhogende medicatie door alle psychofarmaca en cardiale medicatie na te gaan op indicatie.
- Vraag naar klachten wijzend op orthostase. Meet de bloeddruk en verricht eventueel een orthostase-meting.
- Bepaal of vraag naar de visus en brilgebruik.
- Vraag en beoordeel looppatroon, kracht en balans door hiervoor beschikbare test af te nemen. Bijvoorbeeld de 4 meter looptest, de stoeltest of de Short Physical Performance Battery (SPPB). Zie voor beschikbare tests:
https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/preventie_van_valincidenten_bij_ouderen/voorspellende_mobiliteitstesten_voor_ouderen.html.

Geef bij valrisicofactoren die afwijkend zijn, gepast advies:

- Alcohol gebruik: leg de relatie uit tussen vallen en alcoholgebruik en adviseer conform het advies van de gezondheidsraad om niet te drinken of maximaal 1 glas per dag.
- Bij verschillende valrisico-verhogende medicijnen: verricht een medicatiereview met behulp van een van de beschikbare instrumenten of overleg met een specialist hierover of verwijs door naar een gespecialiseerde (val)poli. Voor de beschikbare instrumenten voor medicatiereview, zie

https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/polyfarmacie_bij_ouderen/minderen_en_stopp_en_van_medicatie/instrumenten_als_hulpmiddel_bij_minderen_en_stoppen_van_medicatie.html.

- Adviseer over brilgebruik als de visus slecht is en adviseer een bezoek aan de opticien. Laat bij cataract minimaal 1 oog opereren. Gebruik alleen een vertebril buiten (geen multifocaal bril) (Zie richtlijn valpreventie voor het onderliggende bewijs).
- Verwijs naar (paramedische) bewegingsspecialist voor kracht, balans en valtraining. Geef een folder of verwijs naar de website van VeiligheidNL (<https://www.veiligheid.nl/valpreventie/voorlichtingsmateriaal>).
- Adviseer vitamine D suppletie bij deficiëntie conform module Inname calcium en vitamine D behoefte bij een verhoogd fractuurrisico.

Verwijs naar een valpoli als er meerdere valrisicofactoren afwijkend zijn, of het problematiek complex is door ernstige comorbiditeit, zie hiervoor de adviezen voor ouder dan 65 jaar.

Aanbeveling-2

Aanbevelingen voor 65 jaar en ouder:

Bij patiënten ouder dan 65 jaar is ruime literatuur aanwezig over het verminderen van valrisico en valletsel. In Nederland (en in andere landen) is deze literatuur recent ook in een richtlijn gevat. De richtlijn beschrijft dat bij patiënten ouder dan 65 jaar die in het afgelopen jaar gevallen zijn en daarbij letsel hadden, zoals een fractuur, wordt aangeraden een multifactoriële valrisicobeoordeling te laten verrichten waarbij met name de beïnvloedbare /modificeerbare valrisicofactoren worden geïdentificeerd. Deze multifactoriële valrisicobeoordeling bevat minimaal een beoordeling van mobiliteit (zie verder voor details), valangst, medicatie, cardiovasculaire aandoeningen inclusief orthostase, omgevingsfactoren, cognitie, visus en vitamine D. Bij voorkeur wordt tevens gekeken naar alcoholgebruik, mate van zelfstandigheid, stemming, incontinentie, schoeisel en voetproblemen, comorbiditeit en voedingstoestand.

Dit wordt beschreven in de richtlijn valpreventie: klik op deze link:

(https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/preventie_van_valincidenten_bij_ouderen/schatting_valrisico_bij_thuiswonende_ouderen.html).

Om mobiliteit in kaart te brengen wordt aanbevolen om minimaal te vragen naar recente valincidenten, naar moeite met lopen, bewegen of gebrek aan kracht.

Om mobiliteit te objectiveren kunnen verschillende tests worden gebruikt, waarbij geen van allen superieur is aan de anderen. De richtlijn valpreventie beschrijft dat het is aan te raden om een test te gebruiken die zowel kracht, balans als loopvaardigheid meet zoals de SPPB.

Zie de link:

https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/preventie_van_valincidenten_bij_ouderen/voorspellende_mobiliteitstesten_voor_ouderen.html.

Als patiënten met een recente val medicatie gebruiken, staat in de richtlijn valpreventie welke medicatie gerelateerd is aan vallen. Breng dan tenminste alle psychofarmaca en cardiovasculaire medicatie in kaart. Zie de link:

https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/preventie_van_valincidenten_bij_ouderen/effect_medicijnen_op_valrisico_ouderen.html.

Literatuur

- Barker A, Cameron P, Flicker L, Arendts G, Brand C, Etherton-Beer C, Forbes A, Haines T, Hill AM, Hunter P, Lowthian J, Nyman SR, Redfern J, Smit V, Waldron N, Boyle E, MacDonald E, Ayton D, Morello R, Hill K. Evaluation of RESPOND, a patient-centred program to prevent falls in older people presenting to the emergency department with a fall: A randomised controlled trial. *PLoS Med*. 2019 May 24;16(5):e1002807. doi: 10.1371/journal.pmed.1002807. PMID: 31125354; PMCID: PMC6534288.
- Diong J, Allen N, Sherrington C. Structured exercise improves mobility after hip fracture: a meta-analysis with meta-regression. *Br J Sports Med* 2016;50:346–55. doi: 10.1136/bjsports-2014-094465.
- Dumitrescu B, van Helden S, ten Broeke R, et al. Evaluation of patients with a recent clinical fracture and osteoporosis, a multidisciplinary approach. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008;9:109. Published 2008 Aug 5. doi:10.1186/1471-2474-9-109
- 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 Feb;90(2):241-8. doi: 10.2106/JBJS.G.00150. PMID: 18245581.
- van Helden S, Wyers CE, Dagnelie PC, van Dongen MC, Willems G, Brink PR, Geusens PP. Risk of falling in patients with a recent fracture. *BMC Musculoskelet Disord*. 2007 Jun 28;8:55. doi: 10.1186/1471-2474-8-55. PMID: 17598891; PMCID: PMC1933426.
- Hopewell S, Adedire O, Copsey BJ, Boniface GJ, Sherrington C, Clemson L, Close JC, Lamb SE. Multifactorial and multiple component interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jul 23;7(7):CD012221. doi: 10.1002/14651858.CD012221.pub2. PMID: 30035305; PMCID: PMC6513234.
- Huntjens KM, van Geel TA, van Helden S, van den Bergh J, Willems P, Winkens B, Geusens PP, Brink PR. The role of the combination of bone and fall related risk factors on short-term subsequent fracture risk and mortality. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013 Apr 4;14:121. doi: 10.1186/1471-2474-14-121. PMID: 23557115; PMCID: PMC3637514.
- Lee SY, Yoon B-H, Beom J, et al. . Effect of lower-limb progressive resistance exercise after hip fracture surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *J Am Med Dir Assoc* 2017;18:1096.e19–1096.e26. doi: 10.1016/j.jamda.2017.08.021.
- Liu T, Sheng L, Huang Z. Influence of exercise intervention on pain, quality of life and functional mobility in patients with osteoporotic vertebral fractures: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2017;10:9864–70.
- Mikó I, Szerb I, Szerb A, et al. . Effectiveness of balance training programme in reducing the frequency of falling in established osteoporotic women: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2017;31:217–24. doi: 10.1177/0269215516628616.
- Morello RT, Soh SE, Behm K, Egan A, Ayton D, Hill K, Flicker L, Etherton-Beer CD, Arendts G, Waldron N, Redfern J, Haines T, Lowthian J, Nyman SR, Cameron P, Fairhall N, Barker AL. Multifactorial falls prevention programmes for older adults presenting to the emergency department with a fall: systematic review and meta-analysis. *Inj Prev*. 2019 Dec;25(6):557-564. doi: 10.1136/injuryprev-2019-043214. Epub 2019 Jul 9. PMID: 31289112.
- Vranken L, Wyers CE, van den Bergh JPW, Geusens PPM. The Phenotype of Patients with a Recent Fracture: A Literature Survey of the Fracture Liaison Service. *Calcif Tissue Int*. 2017 Sep;101(3):248-258. doi: 10.1007/s00223-017-0284-1. Epub 2017 May 24. PMID: 28536889; PMCID: PMC5544781.
- Vranken L, Wyers CE, Van der Velde RY, Janzing HM, Kaarsemaker S, Geusens PP, Van den Bergh JP. Comorbidities and medication use in patients with a recent clinical fracture

at the Fracture Liaison Service. Osteoporos Int. 2018 Feb;29(2):397-407. doi: 10.1007/s00198-017-4290-y. Epub 2017 Nov 23. PMID: 29170857; PMCID: PMC5818578.

Wilson et al. RMD Open. 2020 Jan;6(1):e001143. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001143

Geldigheid en Onderhoud

Module ¹	Regiehouder(s) ²	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn ³	Frequentie van beoordeling op actualiteit ⁴	Wie houdt er toezicht op actualiteit ⁵	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling ⁶
Aanvullend onderzoek- Inschatting van het valrisico en interventies	NIV	2021	2023	Jaarlijks	NIV	

¹ Naam van de module

² Regiehouder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regiehouders)

³ Maximaal na vijf jaar

⁴ (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

⁵ regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

⁶ Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

Module 5 Indicatiestelling medicatie voor fractuurpreventie

Uitgangsvraag

Welke mensen komen in aanmerking voor medicatie om het risico op fracturen te verminderen?

Inleiding

Op basis van aanvullende diagnostiek zoals uitgewerkt in modules “Identificatie voor aanvullend onderzoek en “aanvullend onderzoek - DXA/VFA en lab” wordt het fractuurrisico van de individuele patiënt bepaald. Op basis van dit fractuurrisico moet een afweging worden gemaakt tussen de te verwachten voor- en nadelen van de medicatie. Hierin moet een onderscheid worden gemaakt tussen postmenopauzale vrouwen, mannen en ouderen boven de 70 jaar op basis van de beschikbare interventiestudies. Ook moet er gekeken worden of het starten van een behandeling voordelen heeft. Met andere woorden: Wat zijn voorspellers voor therapie-succes? Deze module bespreekt niet de glucocorticoid geïnduceerde osteoporose, deze wordt besproken in een aparte module, module “Behandeling - medicatie glucocorticoiden”. In deze module behandelen we de vraag of het zinvol is om op populatieniveau te screenen en vervolgens te behandelen. Daarnaast is beschreven of bij gevonden verhoogde botfragiliteit gestart moet worden met medicatie.

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:
Which factors best predict a positive effect of anti-osteoporotic drugs?

We restricted our selection to studies with highest level of evidence, which are randomized trials investigating the clinical impact of using a screening model to decide to whom to prescribe anti-osteoporotic drugs:

P: patients	patients with high fracture risk;
I: intervention	use of a screening model (including DXA) to decide to whom to prescribe anti-osteoporotic drug;
C: comparison	no use of a screening model (usual care);
O: outcome measure	fractures, mortality.

In addition we used the in and exclusion criteria of the main studies performed and assessed the module for treatment module “Behandeling – medicatie”.

Relevant outcome measures

The guideline development group considered fractures as critical outcome measure for decision making.

A priori, the guideline committee did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The working group used the GRADE-standard limit of 25% as a minimal clinically (patient) important difference for dichotomous outcomes and 10% for continuous variables.

Search and select (Methods)

The guideline development group was aware of the recently published systematic review of Merlijn (2019), which meets the selection criteria. It was therefore decided to update Merlijn (2019) by searching for systematic reviews and randomized trials from 2019 onwards. The databases Medline (via OVID) and Embase via Embase.com were searched with relevant search terms until June 15th 2020. The detailed search strategy is depicted

under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 218 hits. Studies were selected based on the following criteria: (systematic review of) randomized trials on the effect on fractures of using a screening model for deciding to whom to prescribe anti-osteoporotic drugs. No studies were selected based on title and abstract screening.

Results

In total, 1 systematic review (including 3 randomized trials) was included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Summary of literature population screening

Description of studies

The systematic review of Merlijn (2019) includes 3 randomized trials that screened for high fracture risk, providing subsequent treatment with anti-osteoporosis medication: the SOS study, the ROSE-study and the SCOOP-study. The systematic review of Merlijn (2019) was restricted to studies that screened for high fracture risk using at least bone densitometry (DXA), having a usual care group as comparator and with at least one fracture-related outcome.

All three included studies include a population of older women, ≥ 65 years of age in 2 studies and ≥ 70 years in the SCOOP. In the SOS-study only women are included with at least one clinical risk factor for fractures. Women in the control group of this study were informed that, based on the presence of this clinical risk factor, they had an indication for DXA and VFA and were advised to contact their GP.

All three studies used a combination of the FRAX-tool and DXA for screening. The SOS-study and the ROSE-study also used vertebral fracture assessment (VFA) for screening. A more detailed description of the screening strategies is described in table 5.1.

Table 5.1 Screening strategies investigated in the included studies in Merlijn (2019)

	Population	Screening method	Indication for treatment
SOS-study	Women, 65 to 90 years, ≥ 1 clinical risk factor	DXA VFA	10-yr major osteoporotic fracture probability above age-dependent threshold (FRAX UK) + DXA T-score ≤ -2 or a prevalent vertebral fracture grade 2 or more.
ROSE-study	Women, 65 to 80 years, with a 10-year probability of major osteoporotic fractures $\geq 15\%$.	DXA	DXA T-score ≤ -2.5 or a Vertebral fracture
SCOOP-study	Women, 70 to 85 years, with a 10-year probability of hip fracture above the threshold probability for their age.	DXA	10-year hip fracture probability, with inclusion of Femoral neck BMD, above age-dependent threshold.

All fracture risk probabilities were calculated with FRAX; DXA Dual-energy X-ray absorptiometry.

Results

All fractures

The ROSE and the SCOOP-study reported all types of fractures. The pooled effect of the 2 studies shows that patients in the screening group did not experience less fractures than the usual care (HR 0.95 (95% CI 0.89 to 1.02)).

Osteoporotic fractures

Osteoporotic fractures, defined as all fractures except for skull, finger, hand, toe, and foot fractures, were reported by all three studies in Merlijn (2019). The pooled effect shows that

patients in the screening group did not experience less fractures than the usual care group (HR 0.95 (95% CI 0.89 to 1.00)).

Major osteoporotic fractures

Major osteoporotic fractures, defined as hip, vertebral, wrist, and humerus fractures, were reported by the SOS and the ROSE-study. The pooled effect shows that patients in the screening group have a significant lower risk of major osteoporotic fractures compared to patients in the usual care group (HR 0.91 (95% CI 0.84 to 0.98)).

Hip fractures

Hip fractures were reported by all three studies in Merlijn (2009). The pooled effect shows that patients in the screening group have a significant lower risk of hip fractures compared to patients in the usual care group (HR 0.80 (95% CI 0.71 to 0.91)). This result is mainly (only) driven by the Scoop study.

All-cause mortality

All-cause mortality was reported by the SOS and the SCOOP-study. The pooled effect shows no difference in mortality in patients in the screening group compared to patients in the usual care group, (HR 1.04 (95% CI 0.95 to 1.14)).

Level of evidence of the literature search performed for: Which factors predict a positive effect of anti-osteoporotic drugs?

All fractures

The level of evidence regarding all fractures was downgraded by two levels; one level because of study limitations (lack of blinding) and one level because of imprecision (not statistically significant).

Osteoporotic fractures

The level of evidence regarding all fractures was downgraded by two levels; one level because of study limitations (lack of blinding) and one level because of imprecision (not statistically significant).

Major osteoporotic fractures

The level of evidence regarding all fractures was downgraded by two levels; one level because of study limitations (lack of blinding) and one level because of imprecision (uncertainty about clinical relevance of effect).

Hip fractures

The level of evidence regarding all fractures was downgraded by two levels; one level because of study limitations (lack of blinding) and one level because of imprecision (uncertainty about clinical relevance of effect).

All-cause mortality

The level of evidence regarding all fractures was downgraded by two levels; one level because of study limitations (lack of blinding) and one levels because of imprecision (not statistically significant).

Conclusions

Low GRADE	<u>All fractures</u> The use of screening based on risk factors (FRAX) in combination with DXA and/or VFA may not reduce fractures of all types compared to usual care. <i>Sources: (Merlijn, 2019)</i>
Low GRADE	<u>Osteoporotic fractures</u> The use of screening based on risk factors (FRAX) in combination with DXA and/or VFA may not reduce osteoporotic fractures compared to usual care. <i>Sources: (Merlijn, 2019)</i>
Low GRADE	<u>Major osteoporotic fractures</u> The use of screening based on risk factors (FRAX) in combination with DXA and/or VFA reduces major osteoporotic fractures compared to usual care in subjects aged 65 to 90 years. <i>Sources: (Merlijn, 2019)</i>
Low GRADE	<u>Hip fractures</u> The use of screening based on risk factors (FRAX) in combination with DXA and/or VFA reduces hip fractures compared to usual care in subjects aged 65 to 90 years. <i>Sources: (Merlijn, 2019)</i>
Low GRADE	<u>All-cause mortality</u> The use of screening based on risk factors (FRAX) in combination with DXA and/or VFA may not reduce all-cause mortality compared to usual care. <i>Sources: (Merlijn, 2019)</i>

Overwegingen - van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Uit de systematische literatuuranalyse blijkt dat screening op populatieniveau bij vrouwen tussen de 65 en 95 jaar met een verhoogd 10-jaarsrisico op een majeure osteoporotische fracturen of heupfracturen of ≥ 1 klinische risicofactor en daaraan gekoppeld een eventuele behandeling met medicatie voor fractuurpreventie leidt tot minder majeure osteoporotische fracturen en met name minder heupfracturen bij samengestelde analyse van 3 studies. Er is geen significant effect op het voorkomen van **alle** soorten fracturen of alle osteoporotische fracturen. Ook op mortaliteit wordt geen effect van screening gevolgd door behandeling met medicatie voor fractuurpreventie gezien binnen de bovengenoemde populatie. De bewijskracht van alle conclusies is echter laag. Voor de mannelijke populatie zijn geen randomized clinical trials gevonden die een screeningsmodel (inclusief DXA) gebruiken om te beslissen welke mensen in aanmerking komen voor medicatie om het risico op fracturen te verminderen.

Reden voor de lage waardering van de bewijskracht is de onzekerheid of de effecten daadwerkelijk optreden danwel of deze klinisch relevant te noemen zijn. Daarnaast kennen de studies beperkingen door het gebrek aan blindering en worden patiënten op basis van

een risicoprofiel geïnccludeerd. Dit risicoprofiel is anders dan het risicoprofiel dat in module 1 van de richtlijn opgesteld is. Het gebrek aan blinding kan tot een onderschatting van het effect hebben geleid, ook omdat mensen die meededen in de controlegroep zich meer bewust waren van het risico op fracturen en daardoor eerder geneigd waren om aanvullend onderzoek en behandeling te ondergaan.

De onderzochte screeningsprocedures in de drie studies in de algemene bevolking zijn vergelijkbaar. Alle drie de studies maken gebruik van de FRAX-tool in combinatie met een DXA-meting waarbij de SOS en de ROSE-studie ook gebruik maken van VFA. Daarnaast werd in de SOS-studie een voorselectie gemaakt van patiënten met een verhoogd fractuurrisico op basis van de aanwezigheid van risicofactoren met een vragenlijst. Voor patiënten in de controlegroep geldt in deze studie ook dat zij een verhoogd fractuurrisico hebben. Deze patiënten werden actief voorgelicht over de aanwezigheid van een risicofactor voor fracturen en werden geadviseerd hierover contact op te nemen met hun huisarts wat hierdoor mogelijk een bias veroorzaakte.

In de ROSE en SCOOP-studie werd voor patiënten in de screeningsgroep eerst een FRAX-score berekend en op basis van de FRAX een DXA-meting.

De genoemde studies zijn gedaan op populatieniveau bij vrouwen van 65 jaar of ouder met of een verhoogd risicoprofiel op basis van FRAX danwel 1 of meer klinische risicofactoren voor een fractuur.

In deze studies werd als behandeling indicatie gesteld een T-score $\leq -2,5$ of een wervelfractuur (ROSE), een leeftijdsafhankelijke afkapping voor kans op heupfractuur (SCOOP), leeftijdsgebonden FRAX voor algemene osteoporotische fractuur van 15% of hoger per leeftijdscategorie danwel het aanwezig zijn van een wervelfractuur (SOS).

In de SOS-studie werd een subgroep analyse gemaakt waarbij specifiek ook gekeken werd naar participanten met een eerdere osteoporotische fractuur < 2 jaar geleden, in deze groep werd een significant effect gevonden van het starten van behandeling op het voorkomen van nieuwe fracturen. Deze bevindingen sluiten aan bij de bevindingen van de vorige richtlijn waarbij de bot en val gerelateerde risicofactoren ook reeds geïdentificeerd werden als risicofactor voor nieuwe fracturen.

Subgroepen die baat hadden van therapie

Bovenstaande literatuuranalyse geeft antwoord op de vraag of het bij vrouwen tussen de 65 en 95 jaar zinvol is om op populatieniveau te screenen met behulp van DXA en eventueel VFA en vervolgens te behandelen. Dit beantwoordt niet de vraag of bij gevonden verhoogde botfragiliteit, door middel van een lage botmassa op de DXA danwel een recente (< 2 jaar geleden) majeure osteoporotische fractuur zoals heup of wervel, gestart moet worden met medicatie voor fractuurpreventie. Derhalve heeft de commissie gebruik gemaakt van de systematische analyse van de inclusiecriteria van alle interventie trials die gedaan zijn bij osteoporose aangezien dit een andere doelgroep vormt dan de hierboven genoemde studies. Deze studies werden verkregen vanuit de modules Behandeling medicatie en follow-up. Voor deze vraag is geen separate systematische literatuuranalyse uitgevoerd.

In tabel 2 (bijlage) staan de gerandomiseerde interventie studies met selectiecriteria beschreven voor medicatie voor fractuurpreventie. Hierin valt af te lezen dat afhankelijk van de patiënt selectie de Absolute Risico Reductie (ARR) en Number Needed to Treat (NNT) per studie sterk verschilt, zelfs tussen studies met hetzelfde middel.

1. Leeftijd: Als er gekeken wordt naar leeftijd dan valt op dat alle studies die een populatie includeerden met vrouwen met een gemiddelde leeftijd
 - a. < 60 jaar geen significante risicoreductie ten opzichte van placebo lieten zien. (Bone 2008, Bai).
 - b. 60 en 70 jaar: gemengde resultaten:
 - i. Voor Denosumab laat McClung geen effect zien op heup-, wervel- of alle fracturen bij vrouwen met een diagnose osteoporose of osteopenie en een gemiddelde leeftijd van 63 jaar. Reid (2002), Yan (2009), Grey (2009) en Grey (2014) laten tevens geen effecten zien op het voorkomen van fracturen bij vrouwen met respectievelijk een gemiddelde leeftijd van 64 jaar en osteopenie of osteoporose, 65 jaar en osteoporose, 63.3 jaar met osteopenie en 65.3 jaar met osteopenie. Nakamura daarentegen laat wel een effect zien bij vrouwen met wervelfracturen en een gemiddelde leeftijd van 69.5 jaar. Reid (2002), Yan (2009), Grey (2009) en Grey (2014) laten tevens geen effecten zien op het voorkomen van fracturen bij vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 64 en osteopenie of osteoporose, 65 jaar en osteoporose, 63.3, en 65.3 jaar met osteopenie zien.
 - ii. Van de orale bisfosfonaten laat risedroninezuur (Harris, Fogelman) een significante reductie in wervelfracturen en niet wervelfracturen zien bij vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 69 jaar (Harris, Fogelman) met osteoporose en al dan niet een wervelfractuur. Alendroninezuur laat in de studie van Cummings, gemiddelde leeftijd 60.3 met osteoporose/osteopenie, een significante reductie van nieuwe wervelfracturen zien met een ARR van 2% en NNT van 64. Pols laat een ARR van 2% met NNT van 54 zien bij vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 62,8 jaar en osteoporose of osteopenie voor non-wervelfracturen.
 - c. Bij vrouwen > 70 jaar en osteoporose of osteopenie geïnccludeerd in deze trials liet de studie van Greenspan met zoledroninezuur in frail elderly geen fractuur reductie zien. Deze studie betrof echter een zeer kleine populatie en was verre van adequaat qua power om een uitspraak te kunnen doen over fractuurreductie. Tevens was zoledroninezuur maar 1x over de studieperiode van 2 jaar gegeven, terwijl het volgens voorschrift na een jaar herhaald had moeten worden. Ook de studies met dagelijks alendroninezuur (Bone, 1997; Greenspan, 1998) lieten geen effecten zien. De studies met Teriparatide van Neer en Nakamura, de studie van Cummings in Denosumab, de studies van Black, Lyles en Reid in Zoledroninezuur, Reginster in Risedroninezuur en Cosman met Romosozumab rapporteren wel statistisch significante effecten bij vrouwen > 70 jaar en osteoporose.
2. Bij fracturen als uitgangssituatie rapporteren **alle** studies met als inclusie criterium een radiologische wervelfractuur (Nakamura TPT, Nakamura Dmab, Harris en Reginster RSN, Black en Cummings ALN) of heupfractuur (ZOL Lyles) een statistisch significante reductie van in ieder geval wervelfracturen met een ARR variërend van 10%, NNT 10 (Reginster) tot 2% met NNT 64 al dan niet aangevuld met significante reducties op niet wervelfracturen bij Harris en Lyles. Van de studies met inclusie van osteopenie patiënten Fogelman RSN, Cummings 1998, Black, Pols ALN, Lyles met een wervel of heupfractuur een positief effect zien. Lyles rapporteert als enige studie dat behandeling met zoledroninezuur het mortaliteitsrisico significant vermindert (ARR 3.7%, NNT 27).

3. Wervelfracturen als uitgangssituatie: De laagste NNT en hoogste ARR voor wervelfracturen wordt behaald in de studie van Reginster met Risedroninezuur, ARR 10% en NNT 10 op de voet gevolgd door Teriparatide, Neer, met ARR 9% en NNT 11. De studie van Reginster includeerde vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 71 jaar met minimaal ≥ 2 wervelfracturen en osteoporose, de studie van Neer vrouwen > 70 jaar met een T score ≤ -2.5 en wervelfractuur. Op het gebied van wervelfracturen laat Miller met teriparatide een ARR 3% met NNT 34 een positief effect zien bij vrouwen met osteoporose en een gemiddelde leeftijd van 68.8 jaar. Er zijn geen studies gedaan bij patiënten met wervelfracturen zonder osteopenie of osteoporose.
4. BMD-criteria: Deze criteria wisselden per studie. De patiënten met de laagste BMD werden geïnccludeerd in de HIP studie (McClung, 2001) waar een T-score van < -4.0 of < -3.5 met risicofactoren werd gehanteerd. In deze studie werd een significante afname in wervel- en niet-wervelfracturen gevonden na behandeling met risedroninezuur. Reid (2018) includeerde vrouwen met osteopenie (T-score van -1.0 tot -2.5) van de total hip danwel de femoral neck en liet wel een effect zien op reductie van wervelfracturen, niet-wervelfracturen en elke fractuur. Mortensen toonde aan dat bij een normale BMD en afwezigheid van fracturen er geen profijt was van behandeling met een oraal bisfosfonaat in een kleine populatie.

In deze studies was er een behandelvoordeel voor **vrouwen met osteopenie of osteoporose én een radiologische wervelfractuur alsmede voor patiënten, mannen en vrouwen, met een heupfractuur bij BMD < -1.0 danwel voor heupfractuur > 75 jaar ongeacht BMD** (Nakamura TPT, Nakamura Dmab, Harris en Reginster RSN, Black en Cummings ALN en ZOL Lyles) met een ARR variërend van 10%, NNT 10 (Reginster) tot 2% met NNT 64 met daarnaast significante reducties op nieuwe niet wervelfracturen bij Harris en Lyles. Lyles liet tevens zien dat een behandeling met zoledroninezuur bij patiënten met een recente heupfractuur het mortaliteitsrisico significant vermindert, ARR 3.7% NNT 27.

Vrouwen boven de 70 jaar met verlaagde botdichtheid (T-score ≤ -2.5) hebben ook baat bij behandeling met alle hierboven genoemde onderzochte middelen.

Er zijn geen studies die een positief effect laten zien van behandeling van patiënten **zonder** fracturen maar met osteoporose tussen de 50 en 60 jaar.

Bij de groep tussen de 50 en de 60 en de groep tussen de 60 en 70 jaar zonder fracturen zal het klinisch risicoprofiel, zoals onder module 1 beschreven, van de vrouw de doorslag moeten geven. Behandelen alleen op basis van opgetreden fracturen bij een normale BMD is niet opportuun op basis van de huidige studies. Mogelijk uitzondering voor heupfracturen bij patiënten ouder dan 75 jaar (zie tabel 5.2)

Er moet in acht genomen worden dat de meeste onderzoeken gedaan zijn in een vrouwelijke populatie en dat fracturen minder vaak voor komen bij mannen dan bij vrouwen (Kanis, 2000; Sambrook, 2006). Echter bij mannen en bij vrouwen spelen dezelfde risicofactoren en aandoeningen mee en derhalve gelden, bij gebrek aan studies bij mannen, de aanbevelingen voor mannen en vrouwen (Espallargues, 2001; Kanis, 2007; Center, 2007; Sambrook, 2007).

Tabel 5.2 Overzicht uitgangssituatie voor therapiebesluit met betrekking tot leeftijd en fractuurstatus

Leeftijd [#]	Heupfractuur	Wervelfractuur	NHNW-fractuur	Geen fracturen
< 60	Behandelindicatie bij BMD ≤ -1.0	Behandelindicatie bij BMD ≤ -1.0	Behandelindicatie bij BMD ≤ -2.5	Bij geen enkele BMD* een behandelindicatie. Herhaal BMD in geval van osteopenie na de leeftijd van 60 jaar.
60 tot 70	Behandelindicatie bij BMD ≤ -1.0	Behandelindicatie bij BMD ≤ -1.0	Behandelindicatie bij BMD ≤ -2.5	Bespreek behandelindicatie bij BMD ≤ -2.5
≥ 70		Behandelindicatie bij BMD ≤ -1.0	Behandelindicatie bij BMD ≤ -2.5	Behandelindicatie bij BMD ≤ -2.5
70 tot 75	Behandelindicatie bij BMD ≤ -1.0			
≥ 75	Behandelindicatie bij BMD ≤ -1.0 danwel het niet kunnen ondergaan van DXA-meting			

*Uitgaande van een betrouwbare BMD-meting

Dit betreft niet patiënten met Glucocorticoïd geïnduceerde osteoporose of secundaire osteoporose. Dit wordt in een separate module beschreven.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Er is geen kwantitatief of kwalitatief onderzoek gedaan naar de aanvaardbaarheid van de osteoporose screening. Uit de Scoop studie kan gedestilleerd worden dat 23% van de benaderde mensen zich wilde laten testen. Ook laat het rapport Zinnige Zorg Osteoporose van het zorginstituut Nederland uitgegeven in 2020 zien dat de implementatie van de vorige richtlijn niet optimaal is geweest. Hierin wordt bevestigd dat de organisatie osteoporosezorg en met name ook de case finding na fracturen in Nederland verbetering behoeft.

Bij de implementatie van de huidige fractuurrisico screening en medicatiestart zal er idealiter gekeken moeten worden in de organisatie en bekostigingsstructuur van de osteoporosezorg en in mindere mate in onbekendheid van de materie bij zorgprofessionals.

Aanbevelingen

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Voor deze uitgangsvraag is geen systematische literatuuranalyse uitgevoerd. De commissie heeft gebruik gemaakt van studies afkomstig uit literatuur searches van andere uitgangsvragen. De studies die gekeken hebben naar screening in de eerste lijn lieten mogelijk een gunstig effect zien bij screening op basis van risicoprofiel gevolgd door een behandeling op basis van het risicoprofiel op majeure osteoporotische fracturen en heupfracturen. Hierom wordt een behandeling zonder risicoprofiel zoals onder module 1 Identificatie voor aanvullend onderzoek uitgewerkt niet aanbevolen. Bij patiënten van 50 jaar en ouder met een verlaagde BMD dient met name gekeken te worden naar wel of geen fractuur, de soort fragiliteitsfractuur (heup, wervel, niet heup wervel) en de leeftijd. Bij alle patiënten dient een overleg tussen behandelaar en de individuele patiënt plaatsvinden, de zogenaamde shared decision making, waarin de keuze voor een behandeling besproken wordt waarbij de NNT, time to benefit, gemiddeld 12 maanden, en voor- en nadelen van de opties worden besproken en samen worden afgewogen.

Het advies om na een heupfractuur spoedig te starten met behandeling bij patiënten ouder dan 75 jaar indien diagnostiek naar onderliggende osteoporose niet haalbaar lijkt, is vooral gebaseerd op de studie van Lyles (2007).

Hierbij prevaleert het starten van therapie boven het eventueel behandelen zonder osteoporose of ostepenie wat slechts in een zeer klein deel van deze patiënten aanwezig zal zijn. Er is hiervoor gekozen aangezien de oudere patiënt met een heupfractuur een patiëntenpopulatie is die vaak verloren gaat voor follow up aangezien ze niet direct naar huis toegaan na opname. Op deze manier zullen meer mensen voor behandeling bereikt worden.

Screening op populatieniveau wordt niet aanbevolen

Patiënten **met** een:

Heupfractuur en leeftijd boven de 75 jaar:

Behandel volgens module 6 om het risico op nieuwe fracturen en het mortaliteitsrisico te reduceren. Doe dit bij voorkeur binnen 3 maanden gezien de mogelijke mortaliteitswinst.

Heupfractuur en leeftijd tussen de 50 en 75 jaar:

Doe eerst een DXA+VFA en behandel volgens module 6 als T-score ≤ -1.0 is.

Wervelfractuur graad 2 of meer en een T-score ≤ -1.0 :

Start met een behandeling met botafbraakremmende of botvormende middelen volgens module 6 om het risico op nieuwe fracturen te reduceren.

Overige recente fracturen en leeftijd ≥ 50 jaar:

Behandel **bij een T score ≤ -2.5** met botafbraakremmende of botvormende middelen volgens module 6 om het risico op nieuwe fracturen te reduceren.

Patiënten **zonder** fracturen en T-score ≤ -2.5 :

Start bij patiënten **≥ 70 jaar** een behandeling volgens module 6 om het risico op nieuwe fracturen te reduceren.

Bespreek bij patiënten tussen de **60 tot 70 jaar** de voor- en nadelen van een behandeling volgens module 6.

Geef patiënten **< 60 jaar** leefstijladviezen met eventueel calcium/D3 (module 8)

Literatuur

- Center JR, Bliuc D, Nguyen TV, Eisman JA. Risk of subsequent fracture after low-trauma fracture in men and women. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2007;297(4):387–94.
- Cummings, S. R., Black, D. M., Thompson, D. E., Applegate, W. B., Barrett-Connor, E., Musliner, T. A., ... & Fracture Intervention Trial Research Group. (1998). Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *Jama*, 280(24), 2077-2082.
- Espallargues, M., Sampietro-Colom, L., Estrada, M. D., Sola, M., Del Rio, L., Setoain, J., & Granados, A. (2001). Identifying bone-mass-related risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements: a systematic review of the literature. *Osteoporosis International*, 12(10), 811-822.
- Kanis, J. A., Odén, A., Johnell, O., Johansson, H., De Laet, C., Brown, J., ... & Yoshimura, N. (2007). The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporosis international*, 18(8), 1033-1046.

- Lyles, K. W., Colón-Emeric, C. S., Magaziner, J. S., Adachi, J. D., Pieper, C. F., Mautalen, C., ... & Boonen, S. (2007). Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *New England Journal of Medicine*, 357(18), 1799-1809.
- McClung, M. R., Geusens, P., Miller, P. D., Zippel, H., Bensen, W. G., Roux, C., ... & Reginster, J. Y. (2001). Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *New England journal of medicine*, 344(5), 333-340.
- Merlijn, T., Swart, K. M. A., Van der Horst, H. E., Netelenbos, J. C., & Elders, P. J. M. (2020). Fracture prevention by screening for high fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis International*, 31(2), 251-257.
- Reginster, J. Y., Minne, H. W., Sorensen, O. H., Hooper, M., Roux, C., Brandi, M. L., ... & Eastell, R. (2000). Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis international*, 11(1), 83-91.
- Sambrook, P. N., Cameron, I. D., Chen, J. S., Cumming, R. G., Lord, S. R., March, L. M., ... & Simpson, J. M. (2007). Influence of fall related factors and bone strength on fracture risk in the frail elderly. *Osteoporosis international*, 18(5), 603-610.

Geldigheid en Onderhoud

Module ¹	Regi houder(s) ²	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn ³	Frequentie van beoordeling op actualiteit ⁴	Wie houdt er toezicht op actualiteit ⁵	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling ⁶
Indicatiestelling medicatie voor fractuurpreventie	NIV	2021	2023	Jaarlijks	NIV	

¹ Naam van de module

² Regi houder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regi houders)

³ Maximaal na vijf jaar

⁴ (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

⁵ regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

⁶ Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

Bijlagen bij module 5

Evidencetabellen

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Merlijn, 2019	SR and meta-analysis of RCTs <i>Literature searches up to June 2019</i> <u>Inclusion criteria</u> SR: randomized trial in a general population that used at least bone densitometry as screening instrument and subsequent treatment with anti-osteoporosis medication, defined as bisphosphonates, denosumab, or strontium ranelate. Studies were considered if fractures were	<u>Country and setting:</u> A: The Netherlands, primary care B: Denmark, primary care C: UK, primary care <u>Inclusion criteria</u> A: Women aged 65–90 years with ≥ 1 clinical risk factor for fractures, as assessed with a baseline questionnaire: previous fracture >50 yr, parental hip fracture, low BMI, RA, early menopause, malabsorption syndrome, chronic liver disease, DM	<u>Screening method:</u> A: DXA, VFA and FRAX (and blood tests to exclude secondary osteoporosis). > DXA was performed in case of ≥ 1 clinical risk factor. B: DXA, VFA and FRAX > DXA was offered if women had a 10-year probability of major osteoporotic fractures $\geq 15\%$. > VFA) of lateral spine projections were evaluated for prevalent fractures C: DXA, FRAX > DXA-based, femoral neck BMD measurement was offered to participants classified as high risk of fracture, depending on whether their individual 10-year hip fracture probability was below or above the threshold	<u>Usual care:</u> A: participants were notified that, based on the presence of a clinical risk factor, they had an indication for DXA and VFA and were advised to contact their GP. B: women were not informed about the results of their FRAX calculation. DXA was not offered. C: no additional information was provided to the GP and participants receiving standard care as usual.	<u>Mean duration of follow-up:</u> A: 3.7 B: 5.0 C: 4.8 <u>Lost to follow-up</u> A: 6% B: <1% C: 6%	<u>All fractures</u> Effect measure: HR (95% CI): A: - B: 0.94 (0.86-1.03) C: 0.97 (0.87-1.08) Pooled effect (random effects model): 0.95 (0.89-1.02) favoring screening. <u>Osteoporotic fractures</u> Defined as all fractures except for skull, finger, hand, toe, and foot fractures. Effect measure: HR (95% CI): A: 0.91 (0.81-1.03) B: 0.97 (0.89-1.06) C: 0.94 (0.85-1.03) Pooled effect (random effects model): 0.95 (0.89-1.00) favoring screening.	This meta-analysis was limited to the studies that used at least DXA as screening instrument. Of study B, only data from the first per protocol analysis in the meta-analysis was used, thereby the results from the participants with baseline FRAX data were pooled to reach a population that was comparable to the intention to treat populations of studies A and C. Between-study heterogeneity was low ($I^2 < 0.5$ for all outcomes). The risk of bias assessment showed that all three studies were not able to blind the participants and study personnel (due to the nature of the study), and

the outcome, and a usual care group was used as the comparator. <i>3 studies included:</i> A: Merlijn, 2019 (SOS study) B: Rubin, 2018 (ROSE study) C: Shepstone, 2018 (SCOOP study) <u>Source of funding and conflicts of interest:</u> No support from any organization. Some authors have financial relationships with Stichting Achmea Gezondheidszorg, Achmea, VGZ Zorgverzekeraar, and Stichting Artsen Laboratorium en Trombosedienst	type I, or immobility. B: Women aged 65–80 years C: Women aged 70–85 years <u>Important patient characteristics at baseline:</u> <u>N.</u> A: 11.032, B: 18.605, C: 12.483,	probability for their age. <u>Threshold/ indication for treatment:</u> A: Ten-year major osteoporotic fracture probability according to a FRAX-BMD score above age-dependent thresholds in combination with a DXA T-score ≤ -2 or a prevalent vertebral fracture. In addition, the treatment indication according to the actual Dutch GP guideline was followed B: The woman and her general practitioner (GP) were informed of the results by letter. Information to the GPs included treatment recommendations based on the Danish national guidelines. These indicate treatment if T-score ≤ -2.5, vertebral fracture is present or T-score ≤ -3.0 in combination with ongoing supraphysiologic doses			<u>Major osteoporotic fractures</u> Defined as hip, vertebral, wrist, and humerus fractures. Effect measure: HR (95% CI): A: 0.91 (0.80-1.04) B: 0.91 (0.82-1.00) C: - Pooled effect (random effects model): 0.91 (0.84-0.98) favoring screening. <u>Hip fractures</u> Effect measure: HR (95% CI): A: 0.91 (0.71-1.15) B: 0.83 (0.67-1.01) C: 0.72 (0.59-0.88) Pooled effect (random effects model): 0.80 (0.71-0.91) favoring screening. <u>All-cause mortality</u> Effect measure: HR (95% CI): A: 1.03 (0.91-1.17) B: - C: 1.05 (0.93-1.19)	unclear blinding of outcome data by the SCOOP study. During follow-up, the difference in received treatment between the screening groups and the usual care groups was reduced by non-adherence and an increase of usual care prescriptions in the control group due to the non-blinded design.
---	--	---	--	--	---	---

	during the conduct of the SALT Osteoporosis Study. Authors declare no conflict of interest		of glucocorticoid steroids C: 10-year hip fracture probability was recalculated with inclusion of BMD. The final risk category was communicated to the participant and GP by letter; participants above the threshold were advised to make an appointment with their family doctor to discuss treatment options. 18%, 11%, and 15% of the participants in the intervention group started medication			Pooled effect (random effects model): 1.04 (0.95-1.14) favoring usual care.	
--	---	--	---	--	--	---	--

Risk of bias tabel

Study	Appropriate and clearly focused question? ¹	Comprehensive and systematic literature search? ²	Description of included and excluded studies? ³	Description of relevant characteristics of included studies? ⁴	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies? ⁵	Assessment of scientific quality of included studies? ⁶	Enough similarities between studies to make combining them reasonable? ⁷	Potential risk of publication bias taken into account? ⁸	Potential conflicts of interest reported? ⁹
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/not applicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Merlijn, 2019	yes	yes	yes	yes	Not applicable	yes	yes	yes	Yes

Search	Query	Results
#10	Search: #6 AND #8 RCT	102
#9	Search: #6 AND #7 SR	35
#8	Search: ((random*(tiab) AND (controlled(tiab) OR control(tiab) OR placebo(tiab) OR versus(tiab) OR vs(tiab) OR group(tiab) OR groups(tiab) OR comparison(tiab) OR compared(tiab) OR arm(tiab) OR arms(tiab) OR crossover(tiab) OR cross-over(tiab)) AND (trial(tiab) OR study(tiab))) OR ((single(tiab) OR double(tiab) OR triple(tiab)) AND (masked(tiab) OR blind*(tiab))))	734,081
#7	Search: ("Meta-Analysis as Topic"(Mesh) OR "Meta-Analysis"(Publication Type) OR metaanaly*(tiab) OR metanaly*(tiab) OR meta-analy*(tiab) OR meta synthes*(tiab) OR metasynthes*(tiab) OR meta ethnograph*(tiab) OR metaethnograph*(tiab) OR meta summar*(tiab) OR metasummar*(tiab) OR meta-aggregation(tiab) OR metareview(tiab) OR meta-review(tiab) OR overview of reviews(tiab) OR ((systematic*(ti) OR scoping(ti) OR umbrella(ti) OR meta-narrative(ti) OR metanarrative(ti) OR evidence based(ti)) AND (review*(ti) OR overview*(ti))) OR ((evidence(ti) OR narrative(ti) OR metanarrative(ti) OR qualitative(ti)) AND synthesis(ti)) OR systematic review(pt) OR prisma(tiab) OR preferred reporting items(tiab) OR quadas*(tiab) OR systematic review*(tiab) OR systematic literature(tiab) OR structured literature search(tiab) OR systematic overview*(tiab) OR scoping review*(tiab) OR umbrella review*(tiab) OR mapping review*(tiab) OR systematic mapping(tiab) OR evidence syntheses*(tiab) OR narrative synthesis(tiab) OR metanarrative synthesis(tiab) OR research synthesis(tiab) OR qualitative synthesis(tiab) OR realist synthesis(tiab) OR realist review(tiab) OR realist evaluation(tiab) OR systematic qualitative review(tiab) OR mixed studies review(tiab) OR mixed methods synthesis(tiab) OR Mixed research synthesis(tiab) OR quantitative literature review(tiab) OR systematic evidence review(tiab) OR evidence-based review(tiab) OR comprehensive literature search(tiab) OR integrated review*(tiab) OR integrated literature review(tiab) OR integrative review*(tiab) OR integrative literature review*(tiab) OR structured literature review*(tiab) OR systematic search and review(tiab) OR meta-narrative review*(tiab) OR metanarrative review(tiab) OR systematic narrative review(tiab) OR systemic review(tiab) OR systematized review(tiab) OR systematic research synthesis(tiab)) NOT ("Comment" (Publication Type) OR "Letter" (Publication Type)) NOT ("Animals"(Mesh) NOT "Humans"(Mesh))	313,014
#6	Search: #1 AND #2 AND #3 AND #4 Filters: from 2019 - 2020	469
#5	Search: #1 AND #2 AND #3 AND #4	8,297
#4	Search: "Treatment Outcome"(Mesh) OR clinical effective*(tiab) OR drug effectiveness(tiab) OR drug effectivity(tiab) OR drug efficacy(tiab) OR drug efficiency(tiab) OR pharmacologic effectiveness(tiab) OR pharmacologic efficacy(tiab) OR pharmacologic efficiency(tiab) OR pharmacological effectiveness(tiab) OR pharmacological effectivity(tiab) OR pharmacological efficacy(tiab) OR pharmacological efficiency(tiab) OR ((pharmaco*(ti) OR drug*(ti) OR medication*(ti)) AND (efficien*(ti) OR effecti*(ti) OR efficac*(ti))) OR ((pharmaco*(ot) OR drug*(ot) OR medication*(ot)) AND (efficien*(ot) OR effecti*(ot) OR efficac*(ot)))	1,125,518
#3	Search: "Diphosphonates"(Mesh) OR biphosphonate*(tiab) OR bisphosphonate*(tiab) OR diphosphonate*(tiab) OR diphosphonic acid	1,848,840

derivative*(tiab) OR "bisphosphonic acid derivative"(tiab) OR
 "Alendronate"(Mesh) OR alenato(tiab) OR alend(tiab) OR alendronate(tiab) OR
 alendronic acid(tiab) OR alendros(tiab) OR alovell(tiab) OR arendal(tiab) OR
 bifemelan(tiab) OR bifosa(tiab) OR binosto(tiab) OR bonapex(tiab) OR defixal(tiab)
 OR dronal(tiab) OR endronax(tiab) OR eucalen(tiab) OR fixopan(tiab) OR
 fosalan(tiab) OR fosamax(tiab) OR fosmin(tiab) OR fosval(tiab) OR marvil(tiab) OR
 maxibone(tiab) OR mk217(tiab) OR neobon(tiab) OR oncalst(tiab) OR onclast(tiab)
 OR osdron(tiab) OR osdronat(tiab) OR oseotenk(tiab) OR osficar(tiab) OR
 oslene(tiab) OR osteofar(tiab) OR osteofos(tiab) OR osteopor(tiab) OR
 osteosan(tiab) OR osteovan(tiab) OR osticalcin(tiab) OR porosal(tiab) OR
 teiroc(tiab) OR tibolene(tiab) OR voroste(tiab) OR mk0217(tiab) OR "Risedronic
 Acid"(Mesh) OR acrel(tiab) OR actonel(tiab) OR atelvia(tiab) OR benet(tiab) OR ne
 58095(tiab) OR ne58095(tiab) OR optinate(tiab) OR ribastamin(tiab) OR
 risedronate(tiab) OR risedronic acid(tiab) OR "Ibandronic Acid"(Mesh) bm
 210955(tiab) OR bm210955(tiab) OR bondenza(tiab) OR bondronat(tiab) OR
 boniva(tiab) OR bonviva(tiab) OR destara(tiab) OR iasibon(tiab) OR
 ibandronate(tiab) OR ibandronic acid(tiab) OR r 484(tiab) OR r484(tiab) OR
 "Zoledronic Acid"(Mesh) OR aclasta(tiab) OR cgp 42446(tiab) OR cgp 42446a(tiab)
 OR cgp42446(tiab) OR cgp42446a(tiab) OR orazol(tiab) OR reclast(tiab) OR "zol
 446"(tiab) OR zol446(tiab) OR zoledronate(tiab) OR zoledronic acid(tiab) OR
 zomera(tiab) OR zometa(tiab) OR "parathyroid hormone (14-34)amide, Tyr(34)-"
 (Supplementary Concept) OR bonsity(tiab) OR "chs 13340"(tiab) OR chs13340(tiab)
 OR forsteo(tiab) OR forteo(tiab) OR "ly 333334"(tiab) OR ly333334(tiab) OR
 movymia(tiab) OR parathar(tiab) OR "parathyroid hormone 1 34"(tiab) OR "pth 1-
 34"(tiab) OR "sun e3001"(tiab) OR sune3001(tiab) OR teriparatide(tiab) OR
 terrosa(tiab) OR "parathormone 1 34"(tiab) OR "Denosumab"(Mesh) OR "amg
 162"(tiab) OR amg162(tiab) OR amgiva(tiab) OR denosumab(tiab) OR prolia(tiab)
 OR xgeva(tiab) OR "Estrogens" (Pharmacological Action) OR
 "Estrogens/therapeutic use"(Mesh) OR "Estrogens/therapy"(Mesh) OR
 oestrogen(tiab) OR estrogen(tiab) OR "parathormone analog"(tiab) OR
 "parathormone derivative"(tiab) OR "parathyroid hormone analog"(tiab) OR
 "parathyroid hormone derivative"(tiab) OR "pth derivative"(tiab) OR
 "bazedoxifene" (Supplementary Concept) OR bazedoxifene(tiab) OR conbriza(tiab)
 OR "tse 424"(tiab) OR tse424(tiab) OR viviant(tiab) OR "way 140424"(tiab) OR
 way140424(tiab) OR "tibolone" (Supplementary Concept) OR boltin(tiab) OR
 livial(tiab) OR liviel(tiab) OR liviella(tiab) OR "org od 14"(tiab) OR "org od14"(tiab)
 OR tibocina(tiab) OR tibofem(tiab) OR tibolon(tiab) OR tibolone(tiab) OR
 xyvion(tiab) OR "Etidronic Acid"(Mesh) OR dequest(tiab) OR "dequest 2010"(tiab)
 OR diadronel(tiab) OR didrocal(tiab) OR didronal(tiab) OR didronat(tiab) OR
 didronate(tiab) OR didronel(tiab) OR difosfen(tiab) OR dinol(tiab) OR diphos(tiab)
 OR diphosphonate(tiab) OR "disodium ethane 1 hydroxyldiphosphonate"(tiab) OR
 "disodium ethanehydroxydiphosphonate"(tiab) OR "disodium etidronate"(tiab) OR
 dronate-os(tiab) OR editronic acid(tiab) OR ehdp(tiab) OR ethane hydroxy
 diphosphonate(tiab) OR ethanehydroxy diphosphonate(tiab) OR
 "ethanehydroxydiphosphonate disodium"(tiab) OR
 ethylenehydroxydiphosphonate(tiab) OR etibon(tiab) OR etidron(tiab) OR
 etidronate(tiab) OR etidronic acid(tiab) OR hedp(tiab) OR "hydroxyethyl
 diphosphonate"(tiab) OR hydroxyethylenediphosphonate(tiab) OR
 "hydroxyethylenediphosphonate potassium"(tiab) OR
 "hydroxyethylenediphosphonic acid"(tiab) OR "hydroxyethylidenediphosphonic
 acid"(tiab) OR osteotop(tiab) OR osteum(tiab) OR ostopor(tiab) OR "sodium
 diphosphonate"(tiab) OR turpinal(tiab) OR xidiphone(tiab) OR xydiphone(tiab) OR
 xydiphonum(tiab) OR pamidronate(tiab) OR pamidronic acid(tiab) OR
 residronate(tiab) OR "raloxifene diphosphate" (Supplementary Concept) OR
 "Raloxifene Hydrochloride"(Mesh) OR zolendronate(tiab) OR
 bonmaosphonix(tiab) OR celvista(tiab) OR evista(tiab) OR keoxifene(tiab) OR
 loxar(tiab) OR loxifen(tiab) OR "ly 13948"(tiab) OR "ly 156758"(tiab) OR
 ly139481(tiab) OR ly156758(tiab) OR opruma(tiab) OR raloxifene(tiab) OR
 raxeto(tiab) OR "romosozumab" (Supplementary Concept) OR "amg 785"(tiab) OR
 amg785(tiab) OR "cdp 7851"(tiab) OR cdp7851(tiab) OR evenity(tiab) OR
 romosozumab(tiab) OR "sclerostin ab"(tiab)

#2	Search: "Mortality"(Mesh) OR "mortality" (Subheading) OR "Age Factors"(Mesh) OR "Fractures, Bone"(Mesh) OR "Accidental Falls"(Mesh) OR "Glucocorticoids"(Mesh) OR "Glucocorticoids" (Pharmacological Action) OR mortalit*(tiab) OR age(tiab) OR fall(tiab) OR falls(tiab) OR fracture*(tiab) OR glucocorticoid(tiab) OR glucocorticosteroid(tiab) OR glucocortoid(tiab) OR glyocorticoid(tiab) OR glyocorticosteroid(tiab) OR glucocorticoidsteroid(tiab) OR predniso*(tiab)	3,984,441
#1	Search: ("Osteoporosis"(Mesh) OR osteoporos*(tiab) OR "Bone Diseases, Metabolic"(Mesh) OR osteopeni*(tiab) OR osteopaeni*(tiab)) OR ("Risk"(Mesh) AND "Fractures, Bone"(Mesh)) OR (risk*(tiab) AND fracture*(tiab)) OR (brittle(tiab) AND bone*(tiab)) OR (fragil*(tiab) AND bone*(tiab))	146,808

PubMed

Search	Query	Items found
#18	Search #12 AND #15	668
#19	Search #17 NOT #16	277
#16	Search #12 AND #13	70
#20	Search #18 NOT #17 NOT #16	410
#17	Search #12 AND #14	314
#15	Search "Epidemiologic Studies"(Mesh) OR cohort(tiab) OR (case(tiab) AND (control(tiab) OR controll*(tiab) OR comparison(tiab) OR referent(tiab))) OR risk(tiab) OR causation(tiab) OR causal(tiab) OR "odds ratio"(tiab) OR etiol*(tiab) OR aetiol*(tiab) OR "natural history"(tiab) OR predict*(tiab) OR prognos*(tiab) OR outcome(tiab) OR course(tiab) OR retrospect*(tiab)	6611537
#14	Search ((random*(tiab) AND (controlled(tiab) OR control(tiab) OR placebo(tiab) OR versus(tiab) OR versus(tiab) OR group(tiab) OR groups(tiab) OR comparison(tiab) OR compared(tiab) OR arm(tiab) OR arms(tiab) OR crossover(tiab) OR cross-over(tiab)) AND (trial(tiab) OR study(tiab))) OR ((single(tiab) OR double(tiab) OR triple(tiab)) AND (masked(tiab) OR blind*(tiab))))	728645
#13	Search ("Meta-Analysis as Topic"(Mesh) OR "Meta-Analysis"(Publication Type) OR metaanaly*(tiab) OR metanaly*(tiab) OR meta-analy*(tiab) OR meta synthes*(tiab) OR metasynthes*(tiab) OR meta ethnograph*(tiab) OR metaethnograph*(tiab) OR meta summar*(tiab) OR metasummar*(tiab) OR meta-aggregation(tiab) OR metareview(tiab) OR meta-review(tiab) OR overview of reviews(tiab) OR ((systematic*(ti) OR scoping(ti) OR umbrella(ti) OR meta-narrative(ti) OR metanarrative(ti) OR evidence based(ti)) AND (review*(ti) OR overview*(ti))) OR ((evidence(ti) OR narrative(ti) OR metanarrative(ti) OR qualitative(ti)) AND synthesis(ti)) OR systematic review(pt) OR prisma(tiab) OR preferred reporting items(tiab) OR quadas*(tiab) OR systematic review*(tiab) OR systematic literature(tiab) OR structured literature search(tiab) OR systematic overview*(tiab) OR scoping review*(tiab) OR umbrella review*(tiab) OR mapping review*(tiab) OR systematic mapping(tiab) OR evidence synthes*(tiab) OR narrative synthesis(tiab) OR metanarrative synthesis(tiab) OR research synthesis(tiab) OR qualitative synthesis(tiab) OR realist synthesis(tiab) OR realist review(tiab) OR realist evaluation(tiab) OR systematic qualitative review(tiab) OR mixed studies review(tiab) OR mixed methods synthesis(tiab) OR Mixed research synthesis(tiab) OR quantitative literature review(tiab) OR systematic evidence review(tiab) OR evidence-based review(tiab) OR comprehensive literature search(tiab) OR integrated review*(tiab) OR integrated literature review(tiab) OR integrative review*(tiab) OR integrative literature review*(tiab) OR structured literature review*(tiab) OR systematic search and review(tiab) OR meta-narrative review*(tiab) OR metanarrative review(tiab) OR systematic narrative review(tiab) OR systemic review(tiab) OR systematized review(tiab) OR systematic research synthesis(tiab)) NOT ("Comment" (Publication Type) OR "Letter" (Publication Type)) NOT ("Animals"(Mesh) NOT "Humans"(Mesh))	308990
#12	Search #1 AND #2 AND #3 AND #9 AND #10 Filters: Publication date from 2000/01/01	934

#11	Search #1 AND #2 AND #3 AND #9 AND #10	990
#10	Search "Prognosis"(Mesh) OR "Area Under Curve"(Mesh) OR "Sensitivity and Specificity"(Mesh) OR "Cohort Studies"(Mesh) OR "Disability Evaluation"(Mesh) OR "Models, Statistical" (Mesh) OR "Risk Factors"(Mesh) OR "Time Factors"(Mesh) OR "Regression Analysis"(Mesh) OR "Recovery of Function"(Mesh) OR (disability(tiab) AND evaluation*(tiab)) OR ((statistical(tiab) OR Probabilistic(tiab) OR Polynomial(tiab) OR "two parameter" (tiab) OR "two parameters" (tiab) "2 parameters" (tiab) OR "2 parameter" (tiab) OR Binomial(tiab)) AND (model(tiab) OR models(tiab))) OR (likelihood(tiab) AND (functions(tiab) OR function(tiab) OR estimat*(tiab))) OR ((linear(tiab) OR loglinear(tiab) OR logistic(tiab)) AND (model(tiab) OR models(tiab) OR regression*(tiab))) OR ((time(tiab) OR risk(tiab) OR risks(tiab)) AND (factor(tiab) OR factors(tiab))) OR regression*(tiab) OR multivariate(tiab) OR (recover*(tiab) AND (function(tiab) OR functions(tiab))) OR sensitivit*(tiab) OR "area under curve"(tiab) OR "area under curves"(tiab) OR auc(tiab) OR prognos*(tiab)	6788558
#9	Search "Treatment Outcome"(Mesh) OR clinical effective*(tiab) OR drug effectiveness(tiab) OR drug effectivity(tiab) OR drug efficacy(tiab) OR drug efficiency(tiab) OR pharmacologic effectiveness(tiab) OR pharmacologic efficacy(tiab) OR pharmacologic efficiency(tiab) OR pharmacological effectiveness(tiab) OR pharmacological effectivity(tiab) OR pharmacological efficacy(tiab) OR pharmacological efficiency(tiab) OR ((pharmaco*(ti) OR drug*(ti) OR medication*(ti)) AND (efficien*(ti) OR effecti*(ti) OR efficac*(ti))) OR ((pharmaco*(ot) OR drug*(ot) OR medication*(ot)) AND (efficien*(ot) OR effecti*(ot) OR efficac*(ot)))	1118227
#3	Search "Diphosphonates"(Mesh) OR biphosphonate*(tiab) OR bisphosphonate*(tiab) OR diphosphonate*(tiab) OR diphosphonic acid derivative*(tiab) OR "bisphosphonic acid derivative"(tiab) OR "Alendronate"(Mesh) OR alenato(tiab) OR alend(tiab) OR alendronate(tiab) OR alendronic acid(tiab) OR alendros(tiab) OR alovell(tiab) OR arendal(tiab) OR bifemelan(tiab) OR bifosa(tiab) OR binosto(tiab) OR bonapex(tiab) OR defixal(tiab) OR dronal(tiab) OR endronax(tiab) OR eucalen(tiab) OR fixopan(tiab) OR fosalan(tiab) OR fosamax(tiab) OR fosmin(tiab) OR fosval(tiab) OR marvil(tiab) OR maxibone(tiab) OR mk217(tiab) OR neobon(tiab) OR oncalst(tiab) OR onclast(tiab) OR osdron(tiab) OR osdronat(tiab) OR oseotenk(tiab) OR osficar(tiab) OR oslene(tiab) OR osteofar(tiab) OR osteofos(tiab) OR osteopor(tiab) OR osteosan(tiab) OR osteovan(tiab) OR osticalcin(tiab) OR porosal(tiab) OR teiroc(tiab) OR tibolene(tiab) OR voroste(tiab) OR mk0217(tiab) OR "Risedronic Acid"(Mesh) OR acrel(tiab) OR actonel(tiab) OR atelvia(tiab) OR benet(tiab) OR ne 58095(tiab) OR ne58095(tiab) OR optinate(tiab) OR ribastamin(tiab) OR risedronate(tiab) OR risedronic acid(tiab) OR "Ibandronic Acid"(Mesh) bm 210955(tiab) OR bm210955(tiab) OR bondenza(tiab) OR bondronat(tiab) OR boniva(tiab) OR bonviva(tiab) OR destara(tiab) OR iasibon(tiab) OR ibandronate(tiab) OR ibandronic acid(tiab) OR r 484(tiab) OR r484(tiab) OR "Zoledronic Acid"(Mesh) OR aclasta(tiab) OR cgp 42446(tiab) OR cgp 42446a(tiab) OR cgp42446(tiab) OR cgp42446a(tiab) OR orazol(tiab) OR reclast(tiab) OR "zol 446"(tiab) OR zol446(tiab) OR zoledronate(tiab) OR zoledronic acid(tiab) OR zomera(tiab) OR zometa(tiab) OR "parathyroid hormone (14-34)amide, Tyr(34)-" (Supplementary Concept) OR bonsity(tiab) OR "chs 13340"(tiab) OR chs13340(tiab) OR forsteo(tiab) OR forteo(tiab) OR "ly 333334"(tiab) OR ly333334(tiab) OR movymia(tiab) OR parathar(tiab) OR "parathyroid hormone 1 34"(tiab) OR "pth 1-34"(tiab) OR "sun e3001"(tiab) OR sune3001(tiab) OR teriparatide(tiab) OR terrosa(tiab) OR "parathormone 1 34"(tiab) OR "Denosumab"(Mesh) OR "amg 162"(tiab) OR amg162(tiab) OR amgiva(tiab) OR denosumab(tiab) OR prolia(tiab) OR xgeva(tiab) OR "Estrogens" (Pharmacological Action) OR "Estrogens/therapeutic use"(Mesh) OR "Estrogens/therapy"(Mesh) OR oestrogen(tiab) OR estrogen(tiab) OR "parathormone analog"(tiab) OR "parathormone derivative"(tiab) OR "parathyroid hormone analog"(tiab) OR "parathyroid hormone derivative"(tiab) OR "pth derivative"(tiab) OR "bazedoxifene" (Supplementary Concept) OR bazedoxifene(tiab) OR conbriza(tiab) OR "tse 424"(tiab) OR tse424(tiab) OR viviant(tiab) OR "way 140424"(tiab) OR way140424(tiab) OR "tibolone" (Supplementary Concept) OR boltin(tiab) OR livial(tiab) OR liviel(tiab) OR liviella(tiab) OR "org od 14"(tiab) OR "org od14"(tiab) OR tibocina(tiab) OR tibofem(tiab) OR tibolon(tiab) OR tibolone(tiab) OR xyvion(tiab) OR "Etidronic Acid"(Mesh) OR dequest(tiab) OR "dequest 2010"(tiab) OR diadronel(tiab) OR didrocal(tiab) OR didronal(tiab) OR didronat(tiab) OR didronate(tiab) OR didronel(tiab) OR difosfen(tiab) OR dinol(tiab) OR diphos(tiab) OR diphosphonate(tiab) OR "disodium ethane 1 hydroxyldiphosphonate"(tiab) OR "disodium ethanehydroxydiphosphonate"(tiab) OR "disodium etidronate"(tiab) OR dronate-os(tiab)	1840992

	OR editronic acid(tiab) OR ehdp(tiab) OR ethane hydroxy diphosphonate(tiab) OR ethanehydroxy diphosphonate(tiab) OR "ethanehydroxydiphosphonate disodium"(tiab) OR ethylenehydroxydiphosphonate(tiab) OR etibon(tiab) OR etidron(tiab) OR etidronate(tiab) OR etidronic acid(tiab) OR hedp(tiab) OR "hydroxyethyl diphosphonate"(tiab) OR hydroxyethylenediphosphonate(tiab) OR "hydroxyethylenediphosphonate potassium"(tiab) OR "hydroxyethylenediphosphonic acid"(tiab) OR "hydroxyethylidenediphosphonic acid"(tiab) OR osteotop(tiab) OR osteum(tiab) OR ostopor(tiab) OR "sodium diphosphonate"(tiab) OR turpinal(tiab) OR xidiphone(tiab) OR xydiphone(tiab) OR xydiphonum(tiab) OR pamidronate(tiab) OR pamidronic acid(tiab) OR residronate(tiab) OR "raloxifene diphosphate" (Supplementary Concept) OR "Raloxifene Hydrochloride"(Mesh) OR zolendronate(tiab) OR bonmaosphonicx(tiab) OR celvista(tiab) OR evista(tiab) OR keoxifene(tiab) OR loxar(tiab) OR loxifen(tiab) OR "ly 13948"(tiab) OR "ly 156758"(tiab) OR ly139481(tiab) OR ly156758(tiab) OR optruma(tiab) OR raloxifene(tiab) OR raxeto(tiab) OR "romosozumab" (Supplementary Concept) OR "amg 785"(tiab) OR amg785(tiab) OR "cdp 7851"(tiab) OR cdp7851(tiab) OR evenity(tiab) OR romosozumab(tiab) OR "sclerostin ab"(tiab)	
#2	Search "Mortality"(Mesh) OR "mortality" (Subheading) OR "Age Factors"(Mesh) OR "Fractures, Bone"(Mesh) OR "Accidental Falls"(Mesh) OR "Glucocorticoids"(Mesh) OR "Glucocorticoids" (Pharmacological Action))OR mortalit*(tiab) OR age(tiab) OR fall(tiab) OR falls(tiab) OR fracture*(tiab) OR glucocorticoid(tiab) OR glucocorticosteroid(tiab) OR glucocortoid(tiab) OR glyocorticoid(tiab) OR glyocorticosteroid(tiab) OR glucocorticoidsteroid(tiab) OR predniso*(tiab)	3959394
#1	Search ("Osteoporosis"(Mesh) OR osteoporos*(tiab) OR "Bone Diseases, Metabolic"(Mesh) OR osteopeni*(tiab) OR osteopaeni*(tiab)) OR ("Risk"(Mesh) AND "Fractures, Bone"(Mesh)) OR (risk*(tiab) AND fracture*(tiab)) OR (brittle(tiab) AND bone*(tiab)) OR (fragil*(tiab) AND bone*(tiab))	146025

Embase Session Results (15 Jun 2020)

No.	Query	Results
#13	#12 NOT #11 RCT	65
#12	#5 AND #10	98
#11	#4 AND #10 SR	43
#10	#9 AND (2019-2020)/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	181
#9	#1 AND #2 AND #3 AND #7	3751
#8	'decision support system'/exp OR 'multivariate analysis'/exp OR 'statistical model'/exp OR 'risk assessment'/exp OR 'risk factor'/exp OR 'prognosis'/exp OR 'clinical decision making'/exp OR 'delayed diagnosis'/exp OR 'diagnostic error'/exp OR 'validation study'/exp OR indicat*:ti,ab,kw OR precipitat*:ti,ab,kw OR symptom*:ti,ab,kw OR predict*:ti,ab,kw OR correlate*:ti,ab,kw OR multivariate:ti,ab,kw OR algorithm:ti,ab,kw OR pathway:ti,ab,kw OR ((miss* NEAR/3 diagnos*):ti,ab,kw) OR (((risk* OR prognos*) NEAR/3 factor*):ti,ab,kw) OR ((risk NEAR/3 assess*):ti,ab,kw) OR validat*:ti,ab,kw OR 'adjusted risk ratio':ti,ab,kw OR 'adjusted odds ratio':ti,ab,kw OR 'adjusted risk estimate':ti,ab,kw	10926672
#7	'clinical effectiveness'/exp OR 'drug efficacy'/exp OR 'clinical effective*':ti,ab,kw OR 'drug effectiveness':ti,ab,kw OR 'drug effectivity':ti,ab,kw OR 'drug efficacy':ti,ab,kw OR 'drug efficiency':ti,ab,kw OR 'pharmacologic effectiveness':ti,ab,kw OR 'pharmacologic efficacy':ti,ab,kw OR 'pharmacologic efficiency':ti,ab,kw OR 'pharmacological	1092127

	effectiveness':ti,ab,kw OR 'pharmacological effectivity':ti,ab,kw OR 'pharmacological efficacy':ti,ab,kw OR 'pharmacological efficiency':ti,ab,kw OR (((pharmaco* OR drug* OR medication*) NEAR/4 (efficien* OR effecti* OR efficac*)):ti,ab,kw)	
#6	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	5149001
#5	('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it	2354289
#4	('meta-analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	490919
#3	'bisphosphonic acid derivative'/exp OR 'biphosphonate*':ti,ab,tn,dn,kw OR 'bisphosphonate*':ti,ab,tn,dn,kw OR 'diphosphonate*':ti,ab,tn,dn,kw OR 'diphosphonic acid derivative*':ti,ab,tn,dn,kw OR 'bisphosphonic acid derivative*':ti,ab,tn,dn,kw OR 'alendronic acid'/exp OR 'alenato':ti,ab,tn,dn,kw OR 'alend':ti,ab,tn,dn,kw OR 'alendronate':ti,ab,tn,dn,kw OR 'alendronic acid':ti,ab,tn,dn,kw OR 'alendros':ti,ab,tn,dn,kw OR 'alovell':ti,ab,tn,dn,kw OR 'arendal':ti,ab,tn,dn,kw OR 'bifemelan':ti,ab,tn,dn,kw OR 'bifosa':ti,ab,tn,dn,kw OR 'binosto':ti,ab,tn,dn,kw OR 'bonapex':ti,ab,tn,dn,kw OR 'defixal':ti,ab,tn,dn,kw OR 'dronal':ti,ab,tn,dn,kw OR 'endronax':ti,ab,tn,dn,kw OR 'eucalen':ti,ab,tn,dn,kw OR 'fixopan':ti,ab,tn,dn,kw OR 'fosalan':ti,ab,tn,dn,kw OR 'fosamax':ti,ab,tn,dn,kw OR 'fosmin':ti,ab,tn,dn,kw OR 'fosval':ti,ab,tn,dn,kw OR 'marvil':ti,ab,tn,dn,kw OR 'maxibone':ti,ab,tn,dn,kw OR 'mk217':ti,ab,tn,dn,kw OR 'neobon':ti,ab,tn,dn,kw OR 'oncalst':ti,ab,tn,dn,kw OR 'onclast':ti,ab,tn,dn,kw OR 'osdron':ti,ab,tn,dn,kw OR 'osdronat':ti,ab,tn,dn,kw OR 'oseotenk':ti,ab,tn,dn,kw OR 'osficar':ti,ab,tn,dn,kw OR 'oslene':ti,ab,tn,dn,kw OR 'osteofar':ti,ab,tn,dn,kw OR 'osteofos':ti,ab,tn,dn,kw OR 'osteopor':ti,ab,tn,dn,kw OR 'osteosan':ti,ab,tn,dn,kw OR 'osteovan':ti,ab,tn,dn,kw OR 'osticalcin':ti,ab,tn,dn,kw OR 'porosal':ti,ab,tn,dn,kw OR 'teiroc':ti,ab,tn,dn,kw OR 'tibolene':ti,ab,tn,dn,kw OR 'voroste':ti,ab,tn,dn,kw OR 'mk0217':ti,ab,tn,dn,kw OR 'risedronic acid'/exp OR 'acrel':ti,ab,kw OR 'actonel':ti,ab,kw OR 'atelvial':ti,ab,kw OR 'benet':ti,ab,kw OR 'ne 58095':ti,ab,kw OR 'ne58095':ti,ab,kw OR 'optinate':ti,ab,kw OR 'ribastamin':ti,ab,kw OR 'risedronate':ti,ab,kw OR 'risedronic acid':ti,ab,kw OR 'ibandronic acid'/exp OR 'bm 210955':ti,ab,kw OR 'bm210955':ti,ab,kw OR 'bondenza':ti,ab,kw OR 'bondronat':ti,ab,kw OR 'boniva':ti,ab,kw OR 'bonviva':ti,ab,kw OR 'destara':ti,ab,kw OR 'iasibon':ti,ab,kw OR 'ibandronate':ti,ab,kw OR 'ibandronic acid':ti,ab,kw OR 'r 484':ti,ab,kw OR 'r484':ti,ab,kw OR 'zoledronic acid'/exp OR 'aclasta':ti,ab,kw OR 'cgp 42446':ti,ab,kw OR 'cgp 42446a':ti,ab,kw OR 'cgp42446a':ti,ab,kw OR 'orazol':ti,ab,kw OR 'reclast':ti,ab,kw OR 'zol 446':ti,ab,kw OR 'zol446':ti,ab,kw OR 'zoledronate':ti,ab,kw	394042

OR 'zoledronic acid':ti,ab,kw OR 'zomera':ti,ab,kw OR 'zometa':ti,ab,kw OR 'parathyroid hormone(1-34)'/exp OR 'bonsity':ti,ab,kw OR 'chs 13340':ti,ab,kw OR 'chs13340':ti,ab,kw OR 'forsteo':ti,ab,kw OR 'forteo':ti,ab,kw OR 'ly 333334':ti,ab,kw OR 'ly333334':ti,ab,kw OR 'movymia':ti,ab,kw OR 'parathar':ti,ab,kw OR 'parathyroid hormone 1 34':ti,ab,kw OR 'pth (1-34)':ti,ab,kw OR 'sun e3001':ti,ab,kw OR 'sune3001':ti,ab,kw OR 'teriparatide':ti,ab,kw OR 'terrosa':ti,ab,kw OR 'parathormone 1 34':ti,ab,kw OR 'denosumab'/exp OR 'amg 162':ti,ab,kw OR 'amg162':ti,ab,kw OR 'amgiva':ti,ab,kw OR 'denosumab':ti,ab,kw OR 'prolia':ti,ab,kw OR 'xgeva':ti,ab,kw OR 'estrogen therapy'/exp/mj OR oestrogen:ti,ab,kw OR 'estrogen'/exp/mj OR estrogen:ti,ab,kw OR 'parathyroid hormone derivative'/exp OR 'parathormone analog':ti,ab,kw OR 'parathormone derivative':ti,ab,kw OR 'parathyroid hormone analog':ti,ab,kw OR 'parathyroid hormone derivative':ti,ab,kw OR 'pth derivative':ti,ab,kw OR 'bazedoxifene'/exp OR 'bazedoxifene':ti,ab,kw OR 'conbriza':ti,ab,kw OR 'tse 424':ti,ab,kw OR 'tse424':ti,ab,kw OR 'viviant':ti,ab,kw OR 'way 140424':ti,ab,kw OR 'way140424':ti,ab,kw OR 'tibolone'/exp OR 'boltin':ti,ab,kw OR 'livial':ti,ab,kw OR 'liviel':ti,ab,kw OR 'liviella':ti,ab,kw OR 'org od 14':ti,ab,kw OR 'org od14':ti,ab,kw OR 'tibocina':ti,ab,kw OR 'tibofem':ti,ab,kw OR 'tibolon':ti,ab,kw OR 'tibolone':ti,ab,kw OR 'xyvion':ti,ab,kw OR 'etidronic acid'/exp/mj OR 'dequest':ti,ab,kw OR 'dequest 2010':ti,ab,kw OR 'diadronel':ti,ab,kw OR 'didrocal':ti,ab,kw OR 'didronal':ti,ab,kw OR 'didronat':ti,ab,kw OR 'didronate':ti,ab,kw OR 'didronel':ti,ab,kw OR 'difosfen':ti,ab,kw OR 'dinol':ti,ab,kw OR 'diphos':ti,ab,kw OR 'diphosphonate':ti,ab,kw OR 'disodium ethane 1 hydroxyldiphosphonate':ti,ab,kw OR 'disodium ethanehydroxydiphosphonate':ti,ab,kw OR 'disodium etidronate':ti,ab,kw OR 'dronate-os':ti,ab,kw OR 'editronic acid':ti,ab,kw OR 'ehdp':ti,ab,kw OR 'ethane hydroxy diphosphonate':ti,ab,kw OR 'ethanehydroxy diphosphonate':ti,ab,kw OR 'ethanehydroxydiphosphonate disodium':ti,ab,kw OR 'ethylenehydroxydiphosphonate':ti,ab,kw OR 'etibon':ti,ab,kw OR 'etidron':ti,ab,kw OR 'etidronate':ti,ab,kw OR 'etidronic acid':ti,ab,kw OR 'hedp':ti,ab,kw OR 'hydroxyethyl diphosphonate':ti,ab,kw OR 'hydroxyethylenediphosphonate':ti,ab,kw OR 'hydroxyethylenediphosphonate potassium':ti,ab,kw OR 'hydroxyethylenediphosphonic acid':ti,ab,kw OR 'hydroxyethylidenediphosphonic acid':ti,ab,kw OR 'osteotop':ti,ab,kw OR 'osteum':ti,ab,kw OR 'ostopor':ti,ab,kw OR 'sodium diphosphonate':ti,ab,kw OR 'turpinal':ti,ab,kw OR 'xidiphone':ti,ab,kw OR 'xydiphone':ti,ab,kw OR 'xydiphonum':ti,ab,kw OR pamidronate:ti,ab,kw OR 'pamidronic acid':ti,ab,kw OR 'residronate'/exp OR residronate:ti,ab,kw OR 'zolendronate'/exp/mj OR zolendronate:ti,ab,kw OR 'raloxifene'/exp OR 'bonmax':ti,ab,kw OR 'celvista':ti,ab,kw OR 'evista':ti,ab,kw OR 'keoxifene':ti,ab,kw OR 'keoxifene hydrochloride':ti,ab,kw OR 'loxar':ti,ab,kw OR 'loxifen':ti,ab,kw OR 'ly 139481':ti,ab,kw OR 'ly 156758':ti,ab,kw OR 'ly139481':ti,ab,kw OR 'ly156758':ti,ab,kw OR 'optruma':ti,ab,kw OR 'raloxifene':ti,ab,kw OR 'raxeto':ti,ab,kw OR 'romosozumab'/exp/mj OR 'amg 785':ti,ab,kw OR 'amg785':ti,ab,kw OR 'cdp 7851':ti,ab,kw OR 'cdp7851':ti,ab,kw OR 'evenity':ti,ab,kw OR 'romosozumab':ti,ab,kw OR 'sclerostin ab':ti,ab,kw

'mortality'/exp/mj OR 'age'/mj OR 'fracture'/exp/mj OR mortalit*:ti,ab,kw OR age:ti,ab,kw OR 'falling'/exp/mj OR fall:ti,ab,kw OR falls:ti,ab,kw OR fracture*:ti,ab,kw
 #2 OR 'glucocorticoid'/exp/mj OR 'glucocorticoid':ti,ab,kw OR 'glucocorticosteroid':ti,ab,kw
 OR 'glucocortoid':ti,ab,kw OR 'glycocorticoid':ti,ab,kw OR 'glycocorticosteroid':ti,ab,kw
 OR 'glucocorticoidsteroid':ti,ab,kw OR predniso*:ti,ab,kw

5012915

#1	'osteoporosis'/exp/mj OR osteoporos*:ti,ab,kw OR 'posttraumatic osteoporosis'/exp/mj OR 'osteopenia'/exp/mj OR osteopeni*:ti,ab,kw OR osteopaeni*:ti,ab,kw OR (('risk'/exp OR 'bone strength'/exp) AND 'fracture'/exp/mj) OR ((risk* NEAR/2 fracture*):ti,ab,kw) OR ((fragil* NEAR/2 bone*):ti,ab,kw) OR 'fracture risk assessment'/exp/mj	152257
----	---	---------------

Module 6 Behandeling met medicatie voor fractuurpreventie

Uitgangsvraag

Welke medicatie wordt gekozen bij starten van fractuurpreventie?

Inleiding

Osteoporose is een systemische aandoening van het skelet, waarbij de botmineraaldichtheid en de botsterkte verminderd zijn, met als gevolg een verhoogd risico op fracturen. Omdat fracturen gepaard gaan met belangrijke morbiditeit (pijn, functieverlies), een verhoogd risico op nieuwe fracturen en een verhoogde mortaliteit, is medicatie voor fractuurpreventie gewenst bij patiënten met een hoog fractuurrisico (zie module “Identificatie voor aanvullend onderzoek”).

Bij starten met medicatie voor fractuurpreventie dient een keuze gemaakt te worden uit de verschillende beschikbare middelen. Deze module gaat in op de vraag welke medicatie bij welke patiënten de voorkeur heeft bij het starten van medicamenteuze therapie.

Uitgangspunt hierbij is dat van deze medicatie fractuurreductie moet zijn aangetoond, bij voorkeur van wervel en niet-wervelfracturen, inclusief heupfracturen. Deze medicatie wordt meestal gedurende een aantal jaren voorgeschreven; de veiligheid van de medicatie en de kosten van de medicatie spelen ook een rol.

Deze module gaat in op postmenopauzale vrouwen, mannen en premenopauzale vrouwen. Voor patiënten met osteoporose als gevolg van het gebruik van glucocorticoïden wordt verwezen naar de module “Behandeling - medicatie Glucocorticoïden”. Ook komen de sequentiële therapieën in deze module niet aan bod. Hiervoor wordt verwezen naar de module over lange termijn.

De number-to-treat (NNT) en time to benefit zijn vooral afhankelijk van het fractuurrisico, dat in deze richtlijn hoog is na selectie van patiënten voor medicatie voor fractuurpreventie. Bij deze groep is de number-to-harm (NNH) vele malen kleiner dan de NNT. Over het algemeen is de fractuurreductie gevonden binnen één jaar voor wervelfracturen, en na een langere periode voor niet-wervelfracturen.

Search and select

1. Recently, the Endocrine Society published an international guideline in 2019 for the pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women, based on a literature search in 2017. This guideline was developed based on an extensive network meta-analysis answering the question: “what is the effectiveness (in terms of reduction of hip, vertebral or non-vertebral fractures) of various available pharmacological therapies for osteoporosis in postmenopausal women?”. This network meta-analysis was judged to be of good quality and was therefore used as starting point for our literature analysis. It is important to note that after the literature search in the network meta-analyses, other relevant studies were published. These will be discussed separately.
2. Additionally, the working group searched for evidence about the effectiveness of pharmacological therapies for osteoporosis in men and premenopausal women. Therefore, the following research questions was defined:
“Which medication is most effective in increasing bone mineral density (BMD) and preventing fractures in patients (men/premenopausal women) with osteoporosis and/or vertebral fracture?”

- P:** patients with osteoporosis and/or vertebral fracture;
I: osteoporosis therapies;
C: other therapies or placebo;
O: changes in BMD and fractures (hip, non-vertebral and vertebral fractures).

Relevant outcome measures

The guideline development group considered fractures (hip, non-vertebral and vertebral fractures) as a critical outcome measure for decision making. Due to limited evidence BMD was also considered for men and premenopausal women. Change in BMD was considered as an important outcome measure for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The working group used the GRADE-standard limit of 25% as a minimal clinically (patient) important difference for dichotomous outcomes and 10% for continuous variables.

Search and select (Methods)

For postmenopausal women no literature search was performed, as we decided to include the network meta-analysis of Barrionuevo (2019) to review the available evidence for this subgroup.

For men and premenopausal women, the databases Pubmed and Embase were searched with relevant search terms until March 12th, 2020. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 536 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic reviews or randomized controlled trials in patients with osteoporosis and/of vertebral fracture comparing osteoporosis therapies with other therapies or placebo.

For premenopausal women there were no studies identified.

For men, seven studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, five studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and two studies were included.

Results

For postmenopausal one network meta-analysis was included in the analysis of the literature (Barrionuevo, 2019).

No studies were included for premenopausal women.

For men two studies were included in the analysis of the literature (Yang, 2020; Zeng, 2019).

Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Summary of literature

Description of studies

1. Postmenopausal women

Barrionuevo (2019) performed a network meta-analysis to determine the comparative effectiveness of various available pharmacological therapies in women with primary

osteoporosis. The literature search was performed through 7 July 2017. The searched databases included MEDLINE through the Ovid interface, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, ISI Web of Science, and Scopus. Studies were eligible for this review if they met the following criteria: they (i) were randomized controlled trials; (ii) enrolled postmenopausal women with primary osteoporosis or osteopenia at risk for developing fragility fractures; (iii) compared one or more of the interventions of interest to each other or to placebo; and (iv) reported the outcomes of interest (vertebral, hip, and nonvertebral fragility fractures) as a primary or secondary outcome or as an adverse event. The interventions of interest included the various bisphosphonates, teriparatide, selective estrogen receptor modulators, denosumab, abaloparatide, romosozumab, estrogen with or without progesterone, calcitonin, lasofoxifene, strontium ranelate, tibolone, PTH 1-84, calcium, or vitamin D. The treatment had to be given for a minimum of 3 months to be eligible for inclusion. 107 trials were included in the systematic review with a total of 193,987 postmenopausal women. The mean age was 66.2 years and the trials lasted for a median of 27.7 months (range, 3 to 120 months). Tibolone is not prescribed for fracture prevention in view of its CV side effects. Hormonal replacement therapy is not prescribed with the sole intention of fracture prevention.

2. Premenopausal women

There were no studies identified that compared medications or medications with placebo to increase the BMD and preventing fractures in premenopausal women.

3. Males

Zeng (2019) performed a systematic review and meta-analysis to evaluate the correlation between anti-osteoporosis medication and the risk of fracture in relation to low bone mass (including outcomes of osteoporosis, fracture, and bone mineral density (BMD) loss) in male subjects. A literature search was performed on January 30th, 2019 in Pubmed. Inclusion criteria were: 1) RCT studies published in Chinese or English, 2) studies focused on assessing the effectiveness of a treating prescription for subjects with low bone mass, 3) studies that provided separate results for male subjects or included male subjects, 4) studies that reported fracture outcomes or provided sufficient data to calculate numbers of male subjects involved, 5) the length of interventions in the studies was at least 6 months, and 6) studies had to address the trial and the control group (i.e., either comparison of intervention as anti-osteoporosis medication versus placebo, active comparators, or another group). The exclusion criteria were as follows: 1) previous reports of review papers, mechanistic studies, or animal experiments; 2) the subjects were not all found to have low bone mineral density (BMD) (T-score $\leq$ 1) or osteoporosis; and 3) reports that published only abstracts. A total of 1639 documents were identified during the search. After assessing the documents, 27 articles were included. These studies included 5678 subjects. The durations of the included trials ranged from 6 to 36 months. The number of male subjects ranged from 24 to 1,199.

Yang (2020) performed a systematic review and meta-analysis to compare the effects and safety of teriparatide with risedronate in the treatment of osteoporosis in patients with osteoporosis. Literature search strategies were developed for PubMed, Web of Science, Embase, and Cochrane Library databases and searched until February 24th 2019, with no language restrictions. Studies were included that met the following inclusion criteria: randomized controlled trials, studies with adult osteoporosis patients, study interventions that included teriparatide or risedronate and reported outcomes including percentage changes in lumbar spine, femoral neck, and total hip BMD, incidences of clinical fracture, new vertebral fracture, and non-vertebral fractures, biochemical markers of bone turnover, and adverse events. Exclusion criteria included studies that published with any of the

following type: reviews, case report, editorials, and letters; or studies that used other drugs for osteoporosis; or studies that were related with the topics but did not present data of interest. A total of 937 records were discovered in the electronic database, of which 582 were removed because of duplicate records. After checking for title/abstract review, 342 records were excluded because they were incompatible with our inclusion criteria. Finally, seven studies met the inclusion criteria of which 2 enrolled only men (Glüer, 2013; Walker, 2012).

Results

1. Post menopausal women

Hip Fractures

The results for preventing hip fractures of the network meta-analysis of Barrionuevo (2019) are presented in table 1 in the appendix. Significant results are in bold. The table shows the comparisons between therapies as column versus row.

Non-vertebral fractures

The results for preventing non-vertebral fractures of the network meta-analysis of Barrionuevo (2019) are presented in table 2 in the appendix. Significant results are in bold. The table shows the comparisons between therapies as column versus row.

Vertebral fractures

The results for preventing vertebral fractures of the network meta-analysis of Barrionuevo (2019) are presented in table 3 in the appendix. Significant results are in bold. The table shows the comparisons between therapies as column versus row.

2. Premenopausal women

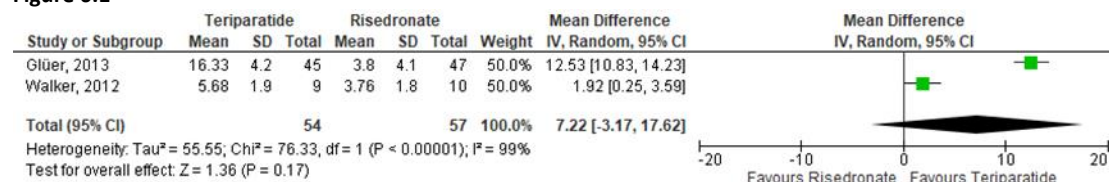
There were no studies identified that compared medications to increase the BMD or preventing fractures in premenopausal women.

3. Males

Changes in BMD

Deducted from the systematic review of Yang (2020), Glüer (2013) and Walker (2012) observed for Teriparatide compared with Risedronate a pooled mean difference of 7.22 (95% CI, -3.17 to 17.62) on the percentage change in lumbar spine BMD after 18 months.

Figure 6.1



Walker (2012) observed for Teriparatide compared with Risedronate a mean difference of 3.39 (95% CI, 1.86 to 4.92) on the percentage change in femoral neck BMD after 18 months in favor of Teriparatide.

Walker (2012) observed for Teriparatide compared with Risedronate a mean difference of 3.04 (95% CI, 2.11 to 3.97) on the percentage change in total hip BMD after 18 months.

Fractures (non-vertebral and vertebral fractures)

Table 6.2 results of included studies of pharmacological therapy compared to controls or active comparators for preventing fractures in males.

Table 6.2

Author, year	Comparison	Relative Risk (95% CI)
Vertebral fractures		
Zeng, 2019	Alendronate versus controls	0.41 (95% CI, 0.23-0.74)
	Risedronate versus controls	0.45 (95% CI, 0.28-0.72)
	Teriparatide versus controls	0.40 (95% CI, 0.10-1.67)
	Denosumab versus controls	0.27 (95% CI, 0.03-2.40)
	Ibandronate versus controls	0.28 (95% CI, 0.03-3.05)
Walker, 2012	Teriparatide versus Risedronate	0.37 (95% CI, 0.02-8.01)
Non-vertebral fractures		
Zeng, 2019	Alendronate versus controls	0.70 (95% CI, 0.39-1.25)
	Risedronate versus controls	0.59 (95% CI, 0.39-0.88)
	Teriparatide versus controls	0.52 (95% CI, 0.21-1.27)
	Denosumab versus controls	1.00 (95% CI, 0.06-15.81)
	Ibandronate versus controls	2.72 (95% CI, 0.13-55.58)

Level of evidence of the literature

1. Postmenopausal women

Level of evidence of conclusions for postmenopausal women was assessed using GRADE by Barrionuevo (2019). For direct comparisons of therapies, the assessment of level of evidence is published in the appendix of Barrionuevo (2019). For indirect comparisons of therapies, the assessment of level of evidence is based on the lowest level of evidence of the comparisons of therapies with placebo, downgraded by one level due to indirectness.

The level of evidence regarding comparisons of various pharmacological therapies versus placebo is presented in table 6.3. The level of evidence regarding significant differences between active comparisons are presented in table 6.4.

Table 6.3 Level of evidence of meta-analysis of RCTs for pharmacological therapy compared to placebo to prevent fractures in postmenopausal women

Hip fractures																		
Abaloparatide	Romosozumab	Calcitonin	Lasofixifene	Strontium ranelate	Tibolone	Hormone therapy	Bazedoxifene	Calcium	Vitamin D + Calcium	Vitamin D	Alendronate	Ibandronate	Risedronate	Zoledronate	Raloxifene	Denosumab	Teriparatide	
L	H	L	L	L	L	M	L	VL	M	L	H	M	H	H	M	H	L	
Non-vertebral fractures																		
Abaloparatide	Romosozumab	PTH 1-84	Calcium	Vitamin D	Lasofixifene	Calcitonin	Hormone therapy	Tibolone	Bazedoxifene	Vitamin D + Calcium	Strontium ranelate	Alendronate	Ibandronate	Risedronate	Zoledronate	Raloxifene	Denosumab	Teriparatide
H	H	M	L	M	M	L	M	M	M	L	M	H	M	H	H	M	H	H
Vertebral fractures																		

Abaloparatide	H
Romosozumab	H
Vitamin D	L
PTH 1-84	H
Strontium ranelate	H
Tibolone	M
Calcitonin	M
Hormone therapy	M
Lasofixifene	H
Bazedoxifene	H
Calcium	L
Vitamin D + Calcium	L
Alendronate	H
Ibandronate	H
Risedronate	H
Zoledronate	H
Raloxifene	H
Denosumab	H
Teriparatide	H

Very low: VL, L: low, M: moderate, H: high

Table 6.4 Level of evidence of meta-analyses of RCTs for active comparators with significant differences in the prevention of fractures in postmenopausal women

Hip fractures									
	Strontium ranelate	Calcium	Vitamin D + Calcium	Vitamin D	Alendronate	Risedronate	Zoledronate	Raloxifene	Denosumab
Romosozumab	VL	VL	L					L	
Calcitonin		VL							
Hormone therapy		VL							
Calcium			VL	VL	VL	VL	VL		VL
Zoledronate								L	
Non-vertebral fractures:									
	PTH 1-84	Vitamin D + Calcium	Strontium ranelate	Ibandronate	Raloxifene	Vitamin D	Teriparatide	Bazedoxifene	Risedronate
Abaloparatide	L	VL	L	L	L				
Romosozumab		VL	L	L	L				
PTH 1-84						L	L		
Vitamin D		VL	L	L	L			L	
Lasofixifene						L	L		
Hormone therapy		VL		L	L				
Tibolone				L					
Bazedoxifene							L		
Vitamin D + Calcium							VL		VL
Strontium ranelate							L		
Alendronate							M		
Ibandronate							L		L
Raloxifene							L		
Vertebral fractures									
	Vitamin D	Strontium ranelate	Tibolone	Calcitonin	Hormone therapy	Lasofixifene	Bazedoxifene	Calcium	Vitamin D + Calcium
	Alendronate	Ibandronate	Risedronate	Raloxifene	Zoledronate	Denosumab	Teriparatide		

Abaloparatide	V L	M	L	L	L	M	M	VL	VL	M	M	M	M			
Romosozumab	V L	M		L	L	M	M	VL	VL	M	M	M	M			
Vitamin D														V L	VL	V L
PTH 1-84									VL							
Strontium ranelate															M	M
Tibolone																L
Calcitonin															L	L
Hormone therapy															L	L
Lasofloxine														M	M	M
Bazedoxifene															M	M
Calcium														V L	VL	V L
Vitamin D + calcium														V L	VL	V L
Alendronate															M	M
Ibandronate														M	M	M
Risedronate															M	M
Raloxifene															M	M

VL: very low, L: low, M: moderate

2. Premenopausal women

Level of evidence could not be assessed, because there were no studies included that compared medications to increase the BMD and preventing fractures in premenopausal women.

3. Males

Changes in BMD

The level of evidence of conclusions on the outcome measures changes in lumbar spine-, femoral neck-, and hip BMD was downgraded by one level because of low numbers of included patients (imprecision), resulting in a level of evidence of moderate.

Fractures

The level of evidence of conclusions for men regarding the prevention of vertebral and non-vertebral fractures is presented in table 6.5.

Table 6.5 Level of evidence of meta-analysis of RCTs for pharmacological therapy to prevent fractures in men

Comparison	Level of evidence	Reason
Vertebral fractures		
Alendronate versus placebo	moderate	Study limitations (risk of bias)
Risedronate versus placebo	moderate	Study limitations (risk of bias)
Teriparatide versus placebo	low	Incomplete data (attrition bias) and low number of included patients (imprecision)

Denosumab versus placebo	Low	Participants and personnel (performance bias) and low number of included patients (imprecision)
Ibandronate versus placebo	moderate	Low number of included patients (imprecision)
Non-vertebral fractures		
Bisphosphonates versus placebo	Low	Study limitations (risk of bias) and conflicting results (inconsistency)
Alendronate versus placebo	low	Study limitations (risk of bias) and low numbers of included patients (imprecision)
Risedronate versus placebo	Moderate	Study limitations (risk of bias)
Teriparatide versus placebo	Low	Incomplete data (attrition bias) and low number of included patients (imprecision)
Denosumab versus placebo	low	Participants and personnel (performance bias) and low number of included patients (imprecision)
Ibandronate versus placebo	low	Low number of included patients (imprecision)
Teriparatide versus Risedronate	Moderate	Low number of included patients (imprecision)

Conclusions

We have only included conclusions for which there is moderate or high level of evidence.

1. Postmenopausal women

High GRADE	The following therapies decrease the number of new/incident hip fractures compared to placebo in postmenopausal women: • Romosozumab (RR: 0.44, 95% CI: 0.24 to 0.79). • Alendronate (RR: 0.61, 95% CI: 0.42 to 0.90). • Risedronate (RR: 0.73, 95% CI: 0.58 to 0.92). • Zoledronate (RR: 0.60, 95% CI: 0.45 to 0.81). • Denosumab (RR: 0.56, 95% CI: 0.35 to 0.90). Sources: (Barrionuevo, 2019)
-------------------	--

Moderate GRADE	The following therapies probably decrease the number of new/incident hip fractures compared to placebo in postmenopausal women: • Vitamin D + Calcium (RR: 0.81, 95% CI: 0.71 to 0.93). • Hormone therapy (RR: 0.72, 95% CI: 0.53 to 0.98). *Note: after the literature search in the network meta-analyses, other important studies were published on the comparison between Alendronate and Romosozumab. Sources: (Barrionuevo, 2019)
-----------------------	--

High GRADE	The following therapies decrease the number of new/incident nonvertebral fractures compared to placebo in postmenopausal women: • Abaloparatide (RR: 0.51, 95% CI: 0.29 tot 0.87)[#]. • Romosozumab (RR: 0.67, 95% CI: 0.53 to 0.86). • Alendronate (RR: 0.84, 95% CI: 0.74 to 0.94). • Risedronate (RR: 0.78, 95% CI: 0.68 to 0.89). • Zoledronate (RR: 0.79, 95% CI: 0.67 to 0.94). • Denosumab (RR: 0.80, 95% CI: 0.67 to 0.96). • Teriparatide (RR: 0.62, 95% CI: 0.47 to 0.80).
-------------------	---

	#Abalopratide is not prescribed in the Netherlands. Sources: (Barrionuevo, 2019)
Moderate GRADE	The following therapies probably decrease the number of new/incident nonvertebral fractures compared to placebo in postmenopausal women: • Vitamin D (RR: 0.44, 95% CI: 0.23 to 0.85). • Lasofoxifene (RR: 0.84, 95% CI: 0.72 to 0.99)[#]. • Hormone therapy (RR: 0.78, 95% CI: 0.68 to 0.89). • Tibolone (RR: 0.73, 95% CI: 0.58 to 0.94). [#]Lasofoxifene is not prescribed in the Netherlands. Sources: (Barrionuevo, 2019)
Moderate GRADE	Alendronate is probably more effective compared to Teriparatide for preventing new/incident nonvertebral fractures in postmenopausal women (RR: 0.74, 95% CI: 0.56 to 0.97). *Note: after the literature search in the network meta-analyses, other important studies were published on the comparison between Teriparatide and Risedronate, and the comparison between Alendronate and Romosozumab. Sources: (Barrionuevo, 2019)
High GRADE	The following therapies decrease the number of new/incident vertebral fractures compared to placebo in postmenopausal women: • Abaloparatide (RR: 0.14, 95% CI: 0.05 to 0.42). • Romosozumab (RR: 0.33, 95% CI: 0.22 to 0.49). • PTH 1-84 (RR: 0.41, 95% CI: 0.22 to 0.77). • Strontium ranelate (RR: 0.60, 95% CI: 0.46 to 0.78). • Lasofoxifene (RR: 0.67, 95% CI: 0.46 to 0.98). • Bazedoxifene (RR: 0.61, 95% CI: 0.41 to 0.90). • Alendronate (RR: 0.57, 95% CI: 0.45 to 0.71). • Ibandronate (RR: 0.67, 95% CI: 0.48 to 0.93). • Risedronate (RR: 0.61, 95% CI: 0.48 to 0.78). • Zoledronate (RR: 0.38, 95% CI: 0.25 to 0.58). • Raloxifene (RR: 0.59, 95% CI: 0.46 to 0.76). • Denosumab (RR: 0.32, 95% CI: 0.22 to 0.45). • Teriparatide (RR: 0.27, 95% CI: 0.19 to 0.38). Sources: (Barrionuevo, 2019)
Moderate GRADE	The following therapies probably decrease the number of new/incident vertebral fractures compared to placebo in postmenopausal women: • Tibolone (RR: 0.56, 95% CI: 0.36 to 0.87). • Calcitonin (RR: 0.65, 95% CI: 0.50 to 0.85). • Hormone therapy (RR: 0.65, 95% CI: 0.46 to 0.92).

	Sources: (Barrionuevo, 2019)
--	------------------------------

Moderate GRADE	Abaloparatide is probably more effective for preventing new/incident vertebral fractures in postmenopausal women when compared to the following therapies : • Strontium ranelate (RR: 4.23, 95% CI: 1.39 to 12.86). • Lasofoxifene (RR: 4.75, 95% CI: 1.52 to 14.87). • Bazedroxifene (RR: 4.30, 95% CI: 1.37 to 13.54). • Alendronate (RR: 4.01, 95% CI: 1.33 to 12.08). • Ibandronate (RR: 4.73, 95% CI: 1.53 to 14.59). • Risedronate (RR: 4.32, 95% CI: 1.44 to 12.99). • Raloxifene (RR: 4.16, 95% CI: 1.37 to 12.61). Sources: (Barrionuevo, 2019)
-------------------	---

Moderate GRADE	Romozosumab is probably more effective for preventing new/incident vertebral fractures in postmenopausal women when compared to the following therapies : • Strontium ranelate (RR: 1.80, 95% CI: 1.12 to 2.90). • Lasofoxifene (RR: 2.02, 95% CI: 1.17 to 3.49). • Bazedroxifene (RR: 1.83, 95% CI: 1.05 to 3.19). • Alendronate (RR: 1.71, 95% CI: 1.18 to 2.48)*. • Ibandronate (RR: 2.01, 95% CI: 1.22 to 3.33). • Risedronate (RR: 1.84, 95% CI: 1.16 to 2.92). • Raloxifene (RR: 1.77, 95% CI: 1.12 to 2.81). *Note: after the literature search in the network meta-analyses, other important studies were published on the comparison between Alendronate and Romozosumab. Sources: (Barrionuevo, 2019)
-------------------	---

Moderate GRADE	Zoledronate is probably more effective for preventing new/incident vertebral fractures in postmenopausal women when compared to the following therapies : • Lasofoxifene (RR: 0.57, 95% CI: 0.33 to 0.98). • Ibandronate (RR: 0.57, 95% CI: 0.33 to 0.99). Sources: (Barrionuevo, 2019)
-------------------	---

Moderate GRADE	Denosumab is probably more effective for preventing new/incident vertebral fractures in postmenopausal women when compared to the following therapies : • Strontium ranelate (RR: 0.53, 95% CI: 0.34 to 0.82). • Lasofoxifene (RR: 0.47, 95% CI: 0.28 to 0.78). • Bazedroxifene (RR: 0.52, 95% CI: 0.31 to 0.88). • Alendronate (RR: 0.56, 95% CI: 0.37 to 0.84). • Ibandronate (RR: 0.47, 95% CI: 0.29 to 0.75). • Risedronate (RR: 0.52, 95% CI: 0.34 to 0.79).
-------------------	--

	Raloxifene(RR: 0.54, 95% CI: 0.35 to 0.83) . Sources: (Barrionuevo, 2019)
--	--

Moderate GRADE	Teriparatide is probably more effective for preventing new/incident vertebral fractures in postmenopausal women when compared to the following therapies : - Strontium ranelate (RR: 0.45, 95% CI: 0.29 to 0.70). - Lasofexifene (RR: 0.40, 95% CI: 0.24 to 0.67). - Bazedroxifene (RR: 0.45, 95% CI: 0.27 to 0.75). - Alendronate (RR: 0.48, 95% CI: 0.32 to 0.72). - Ibandronate (RR: 0.41, 95% CI: 0.26 to 0.64). - Risedronate(RR: 0.44, 95% CI: 0.31 to 0.65)*. - Raloxifene(RR: 0.46, 95% CI: 0.30 to 0.70). *Note: after the literature search in the network meta-analyses, other important studies were published on the comparison between Teriparatide and Risedronate. Sources: (Barrionuevo, 2019)
-----------------------	---

2.Premenopausal women

- GRADE	It was not possible to draw conclusions or grade the level of evidence for premenopausal women, due to the lack of available evidence.
----------------	--

3.Males

Moderate GRADE	Teriparatide is probably more effective compared to Risedronate for increasing BMD in femoral neck and total hip in males. Sources: (Walker, 2012)
-----------------------	---

Moderate GRADE	The following therapies probably decrease the number of new/incident vertebral fractures compared to placebo in males: - Alendronate. - Risedronate. Sources: (Zeng, 2019)
-----------------------	--

Moderate GRADE	The following therapies probably decrease the number of new/incident nonvertebral fractures compared to placebo in males: Risedronate. Sources: (Zeng, 2019)
-----------------------	---

Overwegingen - van bewijs naar aanbeveling

Aanvullende literatuur

Er zijn nog een drietal belangrijke studies gepubliceerd, die niet in de bovenstaande meta-analyse zijn meegenomen: twee studies zijn een directe vergelijking tussen een botvormend middel (teriparatide en romosozumab) en een bisfosfonaat, met fracturen als uitkomstmaat. De derde studie is een onderzoek met zoledroninezuur bij patiënten met een bijzonder inclusiecriteria: osteopenie. Deze belangrijke studies worden hieronder apart besproken:

VERO-trial

Kendler (2018) voerde een gerandomiseerd, dubbelblind, actief gecontroleerde studie uit onder postmenopauzale vrouwen met osteoporose, die tenminste 2 graad 2 of 1 graad 3 wervelfracturen en een botmineraaldichtheid T-score van $\leq -1,5$ hadden. Patiënten, 1360 in totaal, werden gedurende 2 jaar behandeld met dagelijks 20 µg subcutane teriparatide of wekelijks 35 mg risedroninezuur. De primaire uitkomstmaat was het aantal patiënten met nieuwe wervelfracturen: nieuwe wervelfracturen traden op bij 5,4% in de teriparatide-groep en 12% in de risedroninezuur groep. (Risk ratio 0,44, 95% c.i. 0,29 tot 0,68, $p < 0,0001$): Klinische wervelfracturen traden op in 30 (4,8%) van de 680 patiënten in de teriparatide-groep en in 61 (9,8%) in de risedroninezuur groep (hazard ratio 0,48, 95% CI 0,32 tot 0,74; $p = 0,0009$). Niet-wervelfracturen traden op bij 25 (4,0%) patiënten in de teriparatide groep en in 38 (6,1%) van de risedroninezuur groep (hazard ratio 0,66; 95% CI 0,39 tot 1,10; $p = 0,10$).

ARCH-trial

Saag (2017) voerde een gerandomiseerde studie uit onder 4093 postmenopauzale vrouwen ouder dan 50 jaar met een eerdere osteoporotische fractuur na het 50e levensjaar of met een BMD T score $\leq -2,5$ in de totale heup, heuphals (niet lumbale wervelkolom) én minstens 1 graad 2 of 3 wervelfractuur (of 2 graad 1 wervelfracturen) of met een BMD T score $\leq -2,0$ in de totale heup, heuphals (niet lumbale wervelkolom) én minstens 2 graad 2 of graad 3 wervelfracturen.

Patiënten werden in het eerste jaar behandeld met maandelijkse subcutane injecties met romosozumab (210 mg) of wekelijks orale alendroninezuur (70 mg), en in het tweede jaar met alendroninezuur in beide groepen. De primaire eindpunten van de studie waren de cumulatieve incidentie van nieuwe wervelfracturen na 24 maanden en de cumulatieve incidentie van klinische fracturen op het moment van de primaire analyse. Het risico op nieuwe wervelfracturen was na 2 jaar lager in de romosozumab-groep: 6,2% versus 11,9% ($p < 0,001$) Het risico op niet-wervelfracturen was ook lager: 8,7% versus 10,6% ($p = 0,04$), evenals het percentage heupfracturen: 2,0% versus 3,2% ($p = 0,02$). Een relatief nieuwe uitkomstmaat zijn de klinische fracturen: 9,7% versus 13,0%, ($p < 0,001$)

Zoledroninezuur bij osteopenie

De derde studie is van Reid (2018): een 6-jaar durende RCT met 2000 vrouwen met osteopenie, (T-score tussen -1,0 en -2,5 bij meting van totale heup en heuphals, overigens hadden 8% van de patiënten een T-score van de lumbale wervelkolom tussen -2,5 en -3,0, dus in de range van osteoporose). De gemiddelde leeftijd bij patiënten was 71 ± 5 jaar, de T-score bij de heuphals was $-1,6 \pm 0,5$, en het 10-heupfractuurrisico was 2,3%; 13% had een eerdere wervelfractuur, 24% een eerdere niet-wervelfractuur. Zij werden behandeld intraveneuze infusies met zoledroninezuur of placebo, om de 18 maanden, dus 4x in totaal. Er was een reductie in fragiliteitsfracturen in de zoledroninezuur groep: HR 0,63, (95% c.i.: 0,50 tot 0,79, $p < 0,001$), en ook reductie in niet-wervelfracturen: HR 0,57, (95% c.i.: 0,37 tot 0,86, $p = 0,003$), en in wervelfracturen: HR 0,45, (95% c.i. 0,27 tot 0,73, $p = 0,002$).

Het design van deze studie, gepubliceerd in New England Medical Journal, is verschillend van andere trials: meestal worden patiënten geïncludeerd met wervelfracturen of T-scores in de range van osteoporose. Hier werden patiënten met osteopenie geïncludeerd, een potentieel heel grote groep. In deze studie had “slechts” 13% een prevalentie wervelfractuur en de gemiddelde T-score van de heuphals was -1,6 at baseline. Het interval van de zoledroninezuur toediening was 18 maanden, langer dan gebruikelijk. De observatieduur van

de studie was 6 jaar, ook langer dan gebruikelijk. Deze verschillen bemoeilijken de plaatsbepaling.

In de werkgroep werd gesproken over de optie voor het overwegen van het gebruik van zoledroninezuur bij postmenopauzale vrouwen met een gemiddelde T-score van de heuphals van -1,6 at baseline; de meerderheid vond vooral de inclusie van deze studie dermate afwijkend dat dat het niet tot een aanbeveling heeft geleid.

Effectiviteit in fractuurreductie

De richtlijnwerkgroep heeft een systematische literatuuranalyse verricht naar de vraagstelling welke medicatie het meest effectief is bij patiënten met osteoporose om het risico op fracturen te verminderen. In de literatuuranalyse (onder het tabblad onderbouwing) is onderscheid gemaakt tussen het wetenschappelijk bewijs voor postmenopauzale vrouwen, premenopauzale vrouwen en mannen. Hieronder worden de bevindingen per groep kort beschreven.

Preventie van fracturen kan bereikt worden door geneesmiddelen die de botafbraak (“botaafbraakremmende medicatie”) tegengaan of geneesmiddelen die (vooral) de botaanmaak stimuleren (botvormende medicatie). Botaafbraakremmende medicatie, zoals bisfosfonaten, en denosumab, worden al gedurende lange tijd gebruikt waardoor er veel ervaring mee is opgedaan. Onder botvormende medicatie vallen teriparatide, abaloparatide en romosozumab. Abaloparatide is in 2017 door de EMA niet goedgekeurd voor gebruik in Europa, en wordt hier verder dan ook niet besproken. Teriparatide is sinds 2005 beschikbaar en romosozumab is een nieuw middel, dat in Q1 in 2021 op de Nederlandse markt is gekomen.

Effectiviteit bij postmenopauzale vrouwen

Tabel 6.6 geeft een overzicht van de middelen waarvan ten minste met redelijke zekerheid gezegd kan worden dat deze effectief zijn voor het verminderen van fracturen bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose.

Tabel 6.6 Medicatie met bewezen effectiviteit voor het verminderen van fracturen

Medicatie	Heupfracturen		Niet-wervelfracturen		Wervelfracturen	
	RR	Bewijskracht	RR	Bewijskracht	RR	Bewijskracht
Abaloparatide *	NS	-	0,51	Hoog	0,14	Hoog
Romosozumab	0,44	Hoog	0,67	Hoog	0,33	Hoog
Alendroninezuur	0,61	Hoog	0,84	Hoog	0,57	Hoog
Zoledroninezuur	0,60	Hoog	0,79	Hoog	0,38	Hoog
Risedroninezuur	0,73	Hoog	0,78	Hoog	0,61	Hoog
Ibandroninezuur	NS	-	NS	-	0,67	Hoog
Denosumab	0,56	Hoog	0,80	Hoog	0,32	Hoog
Teriparatide	NS	-	0,62	Hoog	0,27	Hoog
PTH 1-84*	NS	-	NS	-	0,41	Hoog
Strontium ranelate *	NS	-	NS	-	0,60	Hoog
Raloxifene	NS	-	NS	-	0,59	Hoog
Bazedoxifene	NS	-	NS	-	0,61	Hoog
Lasofloxifene *	NS	-	0,84	Medium	0,67	Hoog
Tibolone	NS	-	0,73	Medium	0,56	Medium
Oestrogeen met progesteron	0,72	Medium	0,78	Medium	0,65	Medium

RR= relatieve risicoreductie, NS= Niet significant effect

*: dit middel kan niet (meer) in Nederland worden voorgeschreven: het staat volledigheidshalve wel in de tabel. Het middel wordt ook niet in de tekst besproken.

Spectrum van de effectiviteit op fractuurreductie bij postmenopauzale vrouwen

Uit de literatuuranalyse blijkt dat er verschil is tussen middelen in het spectrum van fracturen dat zij verminderen. Uit de meta-analyse van Barrionuevo (2019) blijkt dat:

- alendroninezuur, risedroninezuur, zoledroninezuur, denosumab en romosozumab het risico op een heupfractuur verminderen bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose;
- alendroninezuur, risedroninezuur, zoledroninezuur, denosumab, romosozumab en ook teriparatide het risico op een niet-wervelfractuur verminderen bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose;
- alle bovengenoemde medicamenten uit bovengenoemde tabel 6.6 het risico op een wervelfractuur verminderen bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose.
- de zogenaamde breedspectrum reductie van fracturen (heup-, niet-wervel- en wervelfracturen) is aangetoond voor alendroninezuur, risedroninezuur, zoledroninezuur, denosumab en romosozumab.

Voor wat betreft de actieve vergelijkingen tussen de verschillende middelen kan worden geconcludeerd dat zoledroninezuur, denosumab, teriparatide en romosozumab over het algemeen beter presteren vergeleken met de andere middelen, waaronder de orale bisfosfonaten.

Effectiviteit bij premenopauzale vrouwen

Er werden geen studies van goede kwaliteit gevonden op basis waarvan uitspraken gedaan kunnen worden over de effectiviteit van medicamenteuze behandeling voor het verlagen van het fractuurrisico.

Effectiviteit bij mannen

Uit de literatuuranalyse blijkt dat teriparatide vergeleken met risedroninezuur voor een grotere toename zorgt in de botmineraaldichtheid van de lumbale wervelkolom, femurhals en totale heup bij mannen. Verder blijkt uit de geïnccludeerde studies dat risedroninezuur en alendroninezuur waarschijnlijk het risico op wervelfracturen verminderen en dat risedroninezuur waarschijnlijk het risico op niet-wervelfracturen vermindert.

NB wanneer bij mannen naar de T-score wordt gekeken dient rekening gehouden te worden met de referentie database. Er wordt standaard uitgegaan van een vrouwelijke referentiedatabase. Een T-score van -2.5 op basis van de vrouwelijke referentiedatabase is dan gelijk aan een T-score van -2.8 op basis van de mannelijke referentiedatabase.

Effectiviteit bij patiënten met recente heupfractuur

Patiënten met een recente heupfractuur vormen een aparte categorie: heupfracturen gaan gepaard met ernstige morbiditeit en mortaliteit, en leiden vrijwel altijd tot ziekenhuisopname. Specifiek bij patiënten met een recente heupfractuur (met een gemiddelde leeftijd van 74 jaar) is van zoledroninezuur, wanneer toegediend < 90 dagen na heupfractuur, aangetoond dat het de kans op nieuwe klinische wervelfracturen (-46%) en nieuwe klinische niet-wervelfracturen (-27%) vermindert. Ook was er een afname in mortaliteit van -28%. (Lyles, 2007). Gezien de sterk verhoogde kans op nieuwe fracturen na een initiële heupfractuur, is er een indicatie bij alle patiënten boven de 70 jaar met een heupfractuur, bij voorkeur binnen 3 maanden, te starten met zoledroninezuur onafhankelijk van de BMD, desnoods ook zonder DXA-meting. Zoals bij elke medicatie voor fractuurpreventie dient gezorgd te worden voor voldoende vitamine D, zo nodig na het meten van de serum spiegel van 25(OH)D3 (zie module calcium en Vitamine D).

Bij patiënten jonger dan 70 jaar of bij een keuze voor een ander medicament dient ook sprake te zijn van een lage BMD bij DXA (laagste T-score < -1.0 in de lumbale wervelkolom,

totale heup of heuphals) en/of de aanwezigheid van wervelfracturen bij VFA en/of andere risicofactoren.

In een vergelijkende studie van romosozumab versus alendroninezuur was een recente heupfractuur een inclusie criterium: 9% van de patiënten (N=354) hadden een eerdere heupfractuur doorgemaakt (Saag, 2017). Hieruit kunnen geen gegevens worden ontleend voor het starten met romosozumab na een heupfractuur, tenzij de indicatie berust op een lage BMD en wervelfracturen graad 2 of 3 (zie boven).

Veiligheid botafbraakremmende medicatie

Bijwerkingen kunnen bij alle geneesmiddelen voorkomen, en zijn van patiënt tot patiënt verschillend. De meest voorkomende en klinisch meest relevante bijwerkingen worden hier genoemd, voor eventuele andere bijwerkingen kan men bijvoorbeeld het Farmacotherapeutisch Kompas raadplegen (<https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>).

- De belangrijkste en meest frequente bijwerkingen van orale bisfosfonaten zijn de gastro-intestinale bovenbuikklachten (in 10 tot 30% van de patiënten). Dit kan reden zijn om deze medicatie te stoppen of niet op te starten bij patiënten met bekende slokdarm- en/of maag- of darmproblematiek. Er is geen bewijs dat het toevoegen van een protonpompremmer (PPI) zinvol is. Eventueel kan alendroninezuurdrank overwogen worden.
- Bij zoledroninezuur kunnen griepachtige verschijnselen optreden na de eerste infusie, die goed reageren op paracetamol. Bij een tweede of derde infuus zijn dergelijke klachten meestal minder heftig.
- Voor alle bisfosfonaten geldt dat een creatinine klaring van < 30 ml/min een contra-indicatie is. Voor zoledroninezuur wordt een grenswaarde van 35 ml/min gehanteerd; een goede prehydratie en een langer lopend infuus tot 30 of 60 minuten kan zinvol zijn bij toediening van zoledroninezuur (<https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>).
- Alle botafbraakremmende middelen geven een verhoogde kans op aseptische botnecrose van de kaak, bij de behandeling van osteoporose is de frequentie daarvan ongeveer 1: 100.000. Gebitssanering voorafgaande aan start therapie kan dit risico verminderen evenals (regelmatige) controle op drukplekken in het geval van aanwezige gebitsprothesen. Derhalve is het advies verwijzing naar de eigen tandarts (of MKA-chirurg) voor tandheelkundige evaluatie en eventueel sanering. Voor invasieve behandelingen als extracties en het plaatsen van implantaten wordt overleg met een MKA-chirurg geadviseerd of volg de richtlijnen van de NVMKA.
- Er is bij botafbraakremmende medicatie een verhoogde kans op atypische ("spontane") femurfracturen, bij de behandeling van osteoporose ook 1: 100.000. Deze kans neemt toe bij langdurig gebruik van botafbraakremmende medicatie, en neemt weer af na staken van de therapie.
- Bisfosfonaten en denosumab hebben geen significant effect op de duur van fractuurheling).

Botvormende medicatie: veiligheid:

- Teriparatide wordt doorgaans goed verdragen; soms treedt er pijn op in het bovenbenen.
- Bij de introductie van teriparatide leek er mogelijk sprake van een verhoogde kans op osteosarcomen gezien studies bij proefdieren die vanaf jonge leeftijd een zeer hoge dosis kregen toegediend. Bij uitgebreide farmacovigilantie is daarvan weinig

- gebleken, maar het heeft er wel toe geleid dat teriparatide maar 1x mag worden voorgeschreven voor een periode van 2 jaar, en dus niet voor een tweede periode.
- Bij romosozumab is in één studie een statistisch significant hoger risico op cardiovasculaire events gevonden wanneer vergeleken met alendroninezuur: 2,5% versus 1,9% (Saag, 2017t al). In een studie versus placebo werd geen verschil in cardiovasculaire events gedurende de 12 maanden van toediening gevonden tussen romosozumab en placebo (Cosman, 2016). Het middel is in Nederland in 9 december 2019 geregistreerd en het is sinds 1 februari 2021 in Nederland in de handel voor postmenopauzale vrouwen met ernstige osteoporose met een hoog risico op fracturen, die geen cardiovasculair event (myocardinfarct of CVA) hebben gehad.

Maximale behandelduur

Een ander belangrijk aspect om te benoemen is gedurende welke periode de middelen veilig voorgeschreven kunnen worden. Botafbraakremmende middelen, waaronder orale bisfosfonaten en denosumab, kunnen worden voorgeschreven gedurende vijf jaar, daarna volgt herbeoordeling. De behandelduur van teriparatide is maximaal twee jaar. De behandelduur van romosozumab is één jaar. Dit komt uitgebreider aan bod in de module "Follow-up".

Het beleid over medicatie na afloop van deze initiële behandelperiode, of zelfs tijdens de initiële behandelperiode wanneer het de vraag is om te switchen of de initiële therapie te continueren, bijvoorbeeld bij een fractuur, komt aan bod in de module "Follow-up".

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

In het kader van de Endocrine Society richtlijn voor de medicamenteuze behandeling van postmenopauzale vrouwen met osteoporose, is een systematische review uitgevoerd naar de waarden en voorkeuren van vrouwen betreffende medicatie voor fractuurpreventie (Barrionuevo, 2019b). Op basis van 26 geïnccludeerde studies werd geconcludeerd dat vrouwen evenveel waarde hechten aan de effectiviteit als aan de bijwerkingen van middelen. Vrouwen noemden angst voor borstkanker en voor bloedingen in de baarmoeder regelmatig als redenen om niet voor hormoontherapie te willen kiezen. Tibolon wordt niet voorgeschreven voor fractuurpreventie gezien het CV risico. Hormonale substitutie (oestrogene, progestogene) wordt niet voorgeschreven met als enig doel de fractuurpreventie

Effectiviteit en bijwerkingen van middelen worden gevolgd door het gebruiksgemak en het effect op de dagelijkse routine. Een minder frequente dosering en orale inname heeft de voorkeur, hoewel injecties de voorkeur krijgen wanneer dit minder frequent nodig is. Botafbraakremmende middelen kunnen oraal worden ingenomen, in pil- en in drankvorm, maar ook met (subcutane) injecties (denosumab) of (intraveneuze) injecties (zoledroninezuur).

Teriparatide wordt toegediend door middel van dagelijkse subcutane injecties (per dag 20 µg gedurende 2 jaar). Romosozumab wordt toegediend door middel van maandelijkse subcutane injecties. (per maand 2 injecties van 105 mg gedurende 1 jaar)

De kosten en duur van de behandeling werden minder belangrijk gevonden door vrouwen in de studies.

Kosten (middelenbeslag)

De kostprijzen van medicatie (zie: <https://www.medicijnkosten.nl/>)

Alendroninezuur en risedroninezuur: 11 tot-25 euro per jaar, 5 jaar behandeling.

Alendroninezuur drank: 317 euro per jaar, 5 jaar behandeling.

Zoledroninezuur infusie: 239,70 euro per jaar (plus aanvullende kosten voor toediening), 5 jaar behandeling.

Denosumab (subcutane toediening) (plus aanvullende kosten voor toediening): 445 euro per jaar, 5 jaar behandeling.

Teriparatide: 5044 euro per jaar (plus aanvullende kosten voor toediening), 2 jaar behandeling.

Romosozumab: 5703 euro per jaar, 1 jaar behandeling. Gegevens verkregen via de website van het Zorginstituut (Q 1 2021), prijzen kunnen in de tijd variëren.

De kostprijzen zijn dus verschillend, maar er is ook verschil in effect: behandeling met romosozumab leidde in de studie van Saag (2017) onder andere tot 38% minder heupfracturen ten opzichte van behandeling met alendroninezuur. Dit leidt tot minder ziekenhuisopnames, minder opnames in revalidatie-inrichtingen, minder behoefte aan huishoudelijke hulp et cetera. Het kostenaspect is dus breder dan de kostprijzen van de medicatie.

Daarnaast kan de organisatie van de follow-up verschillend zijn (aantal controle-afspraken, herhaalde DXA, botturnovermarkers, et cetera). Ook het bijwerkingen-patroon speelt een rol: behalve dat bijwerkingen tot meer of minder ernstige morbiditeit leiden, kunnen ze ook met kosten gepaard gaan. Aandacht is nodig voor therapietrouw en het gebruik van medicatie die het fractuurrisico kan verhogen.

Haalbaarheid en implementatie

De therapietrouw is bij botafbraakremmende medicatie een belangrijk item: voor orale medicatie is globaal 50% gestopt na 1 jaar, voor parenterale medicatie is dat ook ongeveer 50%, maar na 2 jaar (Netelenbos, 2011).

Opvallend is de hogere therapietrouw bij patiënten met een fractuur die een Fracture Liaison Service (FLS) bezocht hebben, therapietrouw bij 80 tot 90% blijkt haalbaar (van den Berg, 2015; Eekman, 2014).

Er zijn verschillende redenen voor gebrek aan therapietrouw, en die verschillen van patiënt tot patiënt, hetgeen de noodzaak van multifactoriële en individuele oplossingen suggereert. Goede patiënteneducatie, monitoring met feedback en medicatie met weinig bijwerkingen en een eenvoudig, laagfrequent doseringsschema zijn facilitators voor goede therapietrouw (Hilligsmann, 2019). De negatieve ervaring van een eerdere fractuur lijkt daaraan bij te dragen.

In geval van heupfracturen geldt dat patiënten vanwege hun immobiliteit vaak niet in staat zijn om de fractuurpolikliniek te bezoeken; mede daardoor is het aantal patiënten met een heupfractuur dat geen medicatie ter preventie van een nieuwe heup- of andere fractuur krijgt erg hoog. Mogelijke oplossing is het inrichten van een orthogeriatric ward, waarbij de zorg voor de oudere patiënt met een heupfractuur wordt gedeeld door een (orthopedisch)-trauma chirurg en een geriater: dit kan leiden tot verdere optimalisering van pre- en postoperatieve zorg. In de postoperatieve fase kan gestart worden met zoledroninezuur, bij voorkeur na DXA/VFA, maar indien dit logistiek niet mogelijk is, adviseren wij patiënten van

75 jaar en ouder om snel na een heupfractuur te starten met zoledroninezuur, ook indien DXA/VFA niet mogelijk zijn. Hierbij is het wel belangrijk om aandacht te besteden aan (ernstige) vitamine D deficiëntie.

Verkrijgbaarheid

Sinds Q1 in 2021 (goedkeuring romosozumab) zijn alle aanbevolen middelen in Nederland goedgekeurd en worden ze vergoed door de ziektekostenverzekeraars.

Aanbevelingen

Aanbeveling-1

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

De keuze van medicamenteuze therapie hangt samen met de ernst van de osteoporose, en de grootte van het fractuurrisico, de effectiviteit en bijwerkingen van de behandelopties/interventies, maar ook met eventuele comorbiditeit en met de individuele voorkeur van de patiënt en dient bij elke aanbeveling over medicatie voor fractuurpreventie te worden meegenomen. Ook de ervaring met en de kostprijs van het geneesmiddel is van belang. Deze aspecten over medicatie dienen te worden besproken met de patiënt, bij voorkeur in een shared-decision model. Een gezamenlijke besluitvorming over de medicatie kan mogelijk bijdragen aan een betere therapietrouw.

Basisbehandeling: voor alle individuen is een gezonde levensstijl een belangrijke basis om hun botkwaliteit in stand te houden, dus ook voor patiënten met een verhoogd fractuurrisico. Bovendien zijn alle medicamenten onderzocht in trials waarin ook calcium en vitamine D werd voorgeschreven in de placebogroep.

Het alleen voorschrijven en bespreken van medicatie is suboptimaal: bij een optimale behandeling is er ook aandacht voor voldoende calcium, vitamine-D, gezonde voeding, regelmatige lichaamsbeweging, stoppen met roken, matig alcoholgebruik, en in geval van comorbiditeit, van optimale behandeling van de onderliggende aandoening (Weaver, Belgian Bone Club, 2016). Het effect van lichaamsbeweging komt aan bod in module “Behandeling - beweging” en van voldoende calcium en vitamine D in module “Behandeling - Calcium en vitamine-D”.

Zorg bij alle patiënten met een verhoogd fractuurrisico om een gezonde leefstijl aan te houden. Denk hierbij aan:

- voldoende calcium en vitamine-D (zie module voedingsinterventies);
- gezonde voeding;
- lichaamsbeweging volgens de beweegrichtlijn (zie module beweeginterventies);
- stoppen met roken;
- geen of matig alcoholgebruik;
- bij secundaire osteoporose, aan optimale behandeling van de onderliggende aandoening.

Aanbeveling-2

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Alendroninezuur en risedroninezuur zijn remmers van botafbraak en zijn eerste keus bij de behandeling van patiënten met een verhoogd fractuurrisico. Dit vanwege bewezen breedspectrum fractuurreductie (wervel, niet-wervel en heup), de veiligheid, de langdurige ervaring en de lage kostprijs. De behandelduur is normaliter 5 jaar (zie module Follow-up).

Start bij patiënten met een indicatie voor fractuurpreventie met medicatie als eerste keus met alendroninezuur (tablet, 70 mg/w) of risedroninezuur (tablet, 35 mg/w).

Na een recente heupfractuur heeft een behandeling met zoledroninezuur de voorkeur.

Aanbeveling-3

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Patiënten met osteoporose en een verhoogd fractuurrisico die alendroninezuur en/of risedroninezuur niet verdragen, bijvoorbeeld vanwege gastro-intestinale bovenbuikklachten en/of gastro-intestinale contra-indicaties, hebben een indicatie voor tweedekeus therapie met zoledroninezuur (5mg eenmaal per infuus per jaar) of denosumab (2x per jaar 60 mg sc), of voor alendroninezuur (70 mg 1x per week) in drankvorm (met snelle passage van slokdarm).

Behandel patiënten die alendroninezuur en/of risedroninezuur niet verdragen, bijvoorbeeld vanwege bovenbuik klachten of bij contra-indicaties met:

- alendroninezuur in drankvorm (70 mg per week);
- denosumab (2x per jaar 60 mg sc); of
- zoledroninezuur (5mg eenmaal per infuus per jaar).

Aanbeveling-4

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Bij suboptimale therapietrouw dient eerst de reden van therapie-ontrouw geëvalueerd te worden, is er gebrek aan inzicht in en motivatie voor medicamenteuze therapie? Andere redenen? Afhankelijk hiervan kan tweede keus therapie overwogen worden.

Ook bij een fractuur tijdens tenminste 1 jaar therapie met alendroninezuur of risedroninezuur, dient eerst geëvalueerd te worden of er sprake is van een fractuur onder adequate therapie, of suboptimale therapie of werkzaamheid, of een adequaat trauma. (Zie module Follow-up). Afhankelijk hiervan kan tweede keus therapie overwogen worden.

Overweeg behandeling met zoledroninezuur of denosumab of alendroninezuur in drankvorm, bij patiënten die:

- een slechte therapietrouw hebben;
- een nieuwe fractuur na tenminste 1 jaar therapie hebben.

Aanbeveling-5

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

In 2018 zijn de resultaten gepubliceerd van de bovengenoemde VERO-studie, een vergelijkende studie waarbij teriparatide superieur was ten opzichte van risedroninezuur in fracturreductie bij postmenopauzale vrouwen (Kendler, 2018). Op basis van deze studie verdient teriparatide ook de voorkeur als eerste keus in geval van zeer hoog fractuurrisico bij aanvang van de behandeling, blijkt een T-score ≤ -1.5 en twee graad 2 wervelfracturen (matig ernstig) of één graad 3 wervelfractuur (ernstig).

Overweeg het botvormend middel teriparatide (dagelijkse injecties met 20µg gedurende 2 jaar) als eerste keus medicament bij postmenopauzale vrouwen met een T-score $\leq -1,5$ in de heuphals, totale heup of lumbale wervelkolom en minstens 2 graad 2 wervelfracturen of 1 graad 3 wervelfractuur.

Aanbeveling-6

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Romosozumab is pas recent op de markt, in Q1 van 2021. In een direct vergelijkende studie met alendroninezuur blijkt dat romosozumab in een jaar leidt tot sterkere reductie van zowel heup- als wervel- en niet-wervelfracturen (Saag, 2017). Gebaseerd op de inclusie van deze ARCH-trial kan romosozumab als 1^e keus middel worden voorgeschreven aan postmenopauzale vrouwen met ernstige osteoporose als aan ieder van de onderstaande criteria wordt voldaan: postmenopauzale vrouwen tussen 55 en 90 jaar (inclusie criterium, BMD T score $\leq -2,5$ in de totale heup, heuphals (dus niet lumbale wervelkolom) én minstens 1 of meer graad 2 of 3 wervelfracturen of een BMD T score $\leq -2,0$ in de totale heup, heuphals (dus niet lumbale wervelkolom) én minstens 2 graad 2 of 3 wervelfracturen. Een myocardinfarct of CVA in de voorgeschiedenis is een absolute contra-indicatie voor romosozumab.

Overweeg het botvormende middel romosozumab (maandelijks subcutane injecties 210 mg gedurende 1 jaar) als eerste keus medicament bij postmenopauzale vrouwen ouder dan 50 jaar en zonder voorgeschiedenis van een myocardinfarct of CVA met:

- een BMD T score $\leq -2,5$ in de totale heup, heuphals (niet lumbale wervelkolom) én minstens 1 graad 2 of 3 wervelfractuur;
- een BMD T score $\leq -2,0$ in de totale heup, heuphals (niet lumbale wervelkolom) én minstens 2 graad 2 of graad 3 wervelfracturen.

Aanbeveling-7

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Teriparatide is op de markt sinds 2005 en sinds de vorige CBO-consensus 2011 zowel geïndiceerd voor patiënten (postmenopauzale vrouwen of oudere mannen) met een derde fractuur na tenminste 1 jaar therapie met botafbraakremmende middelen bij patiënten die tenminste 2 prevalentie wervelfracturen (graad 1 of meer) hadden bij de start van medicatie voor fractuurpreventie. Het is aannemelijk om te veronderstellen dat romosozumab hier ook een goede optie is. Op grond van één BMD-studie zijn er aanwijzingen dat romo ook een optie is. *In een head-to-head studie is gekeken naar het effect van transitie naar 1 jaar teriparatide of romosozumab, bij postmenopauzale vrouwen die minimaal 3 jaar zijn voorbehandeld met een oraal bisfosfonaat. Op zowel de lumbale wervelkolom, totale heup als de heuphals liet romosozumab significant hogere toenames in BMD zien (Langdahl 2017)."*

Overweeg bij patiënten met twee prevalentie wervelfracturen en een derde fractuur na tenminste 1 jaar botafbraakremmende medicatie om een botvormende medicatie voor te schrijven:

- teriparatide (bij postmenopauzale vrouwen en bij (oudere) mannen); of
- romosozumab (bij postmenopauzale vrouwen).

Literatuur

- Barrionuevo, P., Kapoor, E., Asi, N., Alahdab, F., Mohammed, K., Benkhadra, K., ... & Al Nofal, A. (2019). Efficacy of pharmacological therapies for the prevention of fractures in postmenopausal women: a network meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 104(5), 1623-1630.
- Berg van den P, Schweitzer DH, Haard van PMN, et al. Meeting international standards of secondary fracture prevention: a survey on FLS in the Netherlands *Ost Int* 2015; 2257-63.

- Body JJ, Bergmann S, Boonen S, et al. Non-pharmacological management of osteoporosis: a consensus of the Belgian Bone Club. *Ost Int* 2011; : 2769-88.
- Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *New Engl J Med* 2016; 375: 1532-43.
- Eastell R, Rosen CJ, Black DM, et al. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 104; 2019; 1595-1622.
- Eekman DA, Helden van SA, Huisman AM, et al. Optimizing fracture prevention: the fracture liaison service, an observational study. *Ost Int* 2014: 701-9.
- Ellis G, Whitehead MA, Robinson D, et al. Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital, metaanalysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2011; 343: d6553.
- Hilgsmann M, Cornelissen D, Vrijens B, et al. Determinants, consequences and potential solutions to poor adherence to anti-osteoporosis treatment, results of an expert group of ESCEO and IOF. *Ost Int* 2019, 2155- 2165.
- Kendler DJ, Marin F, Zarbini CAF et al. Effect of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double blind, double dummy, randomised controlled trial *Lancet* 2018 391: 230-40.
- Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *New Engl J Med* 2007; 357: 1799-809.
- Netelenbos JC, Geusens PP, G Ypma, Buijs SJE, Adherence and profile of non-persistence in patients treated for osteoporosis in the Netherlands. *Ost Int* 2011, 1537-46.
- Reid IR, Horne AM, Boislav Mihov ChB, et al. Fracture prevention with zoledronate in older women with osteopenia. *New Engl J Med* 379: 2407-16.
- Saag KG, Petersen J, Brandi ML, et al. Romosozumab or Alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *New Eng J Med* 2017; 377: 1417-27.
- Weaver CM, Gordon CM, Janz KF, et al. The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. *Osteoporos Int* 2016; 27(4):1281-386.
- Yang, C., Le, G., Lu, C., Wei, R., Lan, W., Tang, J., & Zhan, X. (2020). Effects of teriparatide compared with risedronate in the treatment of osteoporosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*, 99(7).
- Zeng, L. F., Cao, Y., Lin, J. T., Guan, Z. T., Wang, Q., & Liu, J. (2019). Does Routine Anti-Osteoporosis Medication Lower the Risk of Fractures in Male Subjects? An Updated Systematic Review With Meta-Analysis of Clinical Trials. *Frontiers in pharmacology*, 10, 882.

Geldigheid en Onderhoud

Module ¹	Regi houder(s) ²	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn ³	Frequentie van beoordeling op actualiteit ⁴	Wie houdt er toezicht op actualiteit ⁵	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling ⁶
---------------------	-----------------------------	----------------------	--	--	---	---

¹ Naam van de module

² Regi houder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regi houders)

³ Maximaal na vijf jaar

⁴ (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

⁵ regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

⁶ Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

Behandeling medicatie- botversterkend e middelen	NIV	2021	3	Jaarlijks	NIV	
---	-----	------	---	-----------	-----	--

Bijlagen bij module 6

Evidence tables

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Zeng, 2019 PS., study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)	SR and meta-analysis of RCTs <i>Literature search up to January 2019</i> A: Orwoll, 2000 B: Ringe, 2001 C: Ringe, 2004 D: Miller, 2004 E: Shimon, 2005 F: Peng, 2018 G: Toth, 2005 H: Trovas, 2002 I: Nakamura, 2014 J: Orwoll, 2012 K: Boonen, 2009 L: Ringe, 2009 M: Ringe 2006 N: Boonen, 2011 O: Boonen, 2012 P: Ebeling, 2001 Q: Orwoll, 2010a R: Orwoll, 2010b S: Ringe, 1998	Inclusion criteria SR: 1) RCT studies published in Chinese or English, 2) studies focused on assessing the effectiveness of a treating prescription for subjects with low bone mass (including outcomes of osteoporosis, fracture, and BMD loss, e.g., age ≥ 18 years, males), 3) studies that provided separate results for male subjects or included male subjects, 4) studies that reported	Describe intervention: See table 1 in the article	Describe control: See table 1 in the article	<u>End-point of follow-up:</u> See table 1 in the article <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> Not reported	<u>1. Changes in BMD</u> Not reported <u>2. Fractures (hip, non-vertebral and vertebral), RR(95% CI):</u> Bisphosphonate Vertebral fractures 0.44 (0.31, 0.62) Nonvertebral fractures 0.63 (0.46, 0.87) Clinical fractures 0.59 (0.48, 0.72) Alendronate Vertebral fractures 0.41 (0.23, 0.74) Nonvertebral fractures 0.70 (0.39, 1.25) Clinical fractures 0.54 (0.36, 0.79) Risedronate Vertebral fractures 0.45 (0.28, 0.72) Nonvertebral fractures	<u>Facultative:</u> This systematic review confirms that bisphosphonates were connected with a decreased risk of vertebral fractures, nonvertebral fractures, and clinical fractures for male subjects with osteoporosis. Future research is needed to further elucidate the role of nonbisphosphonates in treating fractures of osteoporosis subjects

	T: Kurland, 2000 U: Zhao, 2018 V: Kaufman, 2013 W: Ringe, 2010 X: Yan, 2014 Y: Langdahl, 2009 Z: Orwoll, 2003 AA: Orwoll, 2003 AB: Kachnic, 2013 <u>Study design:</u> RCT <u>Setting and Country:</u> A: Multiple countries B: Germany C: Germany D: Unites States E: Israel F: China G: Hungary H: Greece I: Japan J: Multiple countries K: Multiple countries L: Germany M: Germany N: Multiple countries	fracture outcomes or provided sufficient data to calculate numbers of male subjects involved, 5) the length of interventions in the studies was at least 6 months, and 6) studies had to address the trial and the control group (i.e., either comparison of intervention as anti-osteoporosis medication versus placebo, active comparators, or another group). Exclusion criteria SR: 1) previous reports of review papers, mechanistic studies, or animal				0.59 (0.39, 0.88) Clinical fractures 0.56 (0.42, 0.75)	
--	--	--	--	--	--	---	--

	O: Multiple countries P: Australia Q: Unites States R: Multiple countries S: Germany T: Unites States U: China V: Multiple countries W: Germany X: China Y: Multiple countries Z: Multiple countries AA: Multiple countries AB: Unites States <u>Source of funding and conflicts of interest:</u> This work was funded by the China Postdoctoral Science Foundation (No. 2018M633036), the Medical Science Research Foundation of	experiments; 2) the subjects were not all found to have low bone mineral density (BMD) (T-score ≤ 1) or osteoporosis; and 3) reports that published only abstracts <i>27 articles with 28 studies were included</i> <u>Important patient characteristics at baseline:</u> See table 1 in the article Groups comparable at baseline? yes					
--	---	--	--	--	--	--	--

	Guangdong Province (No. B2019091), the National Natural Science Foundation of China (No. 81873314), the Project of Guangdong Provincial Department of Finance (No.(2014)157, No.(2018)8), Key Scientific Research Platforms and Research Projects of Universities in Guangdong Province (No. 2018KQNCX041) , and the Science and Technology Research Project of Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine (No. YK2013B2N19, YN2015MS15).						
--	---	--	--	--	--	--	--

Barrionuevo, 2019	SR and meta-analysis of RCTs	Inclusion criteria SR: - RCTs - enrolled postmenopausal women with primary osteoporosis or osteopenia at risk for developing fragility fractures; - compared one or more of the interventions of interest to each other or to placebo; - reported the outcomes of interest (vertebral, hip, and nonvertebral fragility fractures) as a primary or secondary outcome or as an adverse event. Exclusion criteria SR: Not reported	Describe intervention: <i>See supplementary table 1</i>	Describe control: <i>See supplementary table 1</i>	<u>End-point of follow-up:</u> <i>See supplementary table 1</i>	<u>Outcomes measures:</u> <i>See supplementary table 3</i>	<u>Authors conclusion:</u> This network meta-analysis provides comparative effective estimates for the various available treatments to reduce the risk of fragility fractures in postmenopausal women. Teriparatide, abaloparatide, denosumab, romosozumab, and most bisphosphonates appear to have the highest efficacy. The evidence for vitamin D and calcium remains limited.
PS., study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)	<i>Literature search up to July 2017</i> <u>Study design:</u> RCT <u>Setting and Country:</u> <i>See supplementary table 1</i> <u>Source of funding and conflicts of interest:</u> This review was partially funded by a contract from the Endocrine Society (to M.H.M.).						

		107 studies included <u>Important patient characteristics at baseline:</u> See supplementary table 1 Groups comparable at baseline? Yes					
Yang, 2020 PS., study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)	SR and meta-analysis of RCTs <i>Literature search up to February 2019</i> A: Glüer B: Walker <u>Study design:</u> RCT <u>Setting and Country:</u> A: Multiple countries B: USA <u>Source of funding and</u>	Inclusion criteria SR: (1) Study design: RCT; (2) Study subjects: adult osteoporosis patients; (3) Study intervention: teriparatide or risedronate; (4) Outcomes: percentage changes in lumbar spine, femoral neck, and total hip BMD, incidences of clinical fracture, new	Describe intervention: Teriparatide 20mg/d	Describe control: Risedronate 35mg/wk	<u>End-point of follow-up:</u> 18 months	<u>Outcomes measures:</u> <u>1. Percentage change in lumbar spine BMD, RR (95%):</u> 4.96 (1.57-8.36)	<u>Authors conclusion:</u> This study suggested that teriparatide was more effective than risedronate for increasing the BMD in lumbar spine in males. Considering the potential limitations in the present study, further large-scale, well-performed randomized trials are needed to verify our findings.

	<u>conflicts of interest:</u> This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81560359), the self-funded scientific research projects of the health and family planning commission of the guangxi zhuang autonomous region (No. Z20180512) and key research and development program of Guangxi Province (No. gui ke AB17129001). The authors have no conflicts of interest to disclose.	vertebral fracture, and non-vertebral fractures, biochemical markers of bone turnover, and adverse events. Exclusion criteria SR: studies that published with any of the following type: reviews, case report, editorials, and letters; or studies that used other drugs for osteoporosis; or studies that were related with our topics but did not present data of our interest. <i>7 studies included</i> <u>Important patient</u>					
--	---	--	--	--	--	--	--

		<u>characteristics at baseline:</u> See table 1 in the article. Groups comparable at baseline? Yes					
--	--	--	--	--	--	--	--

Risk of bias assessment table

Study	Appropriate and clearly focused question? ¹	Comprehensive and systematic literature search? ²	Description of included and excluded studies? ³	Description of relevant characteristics of included studies? ⁴	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies? ⁵	Assessment of scientific quality of included studies? ⁶	Enough similarities between studies to make combining them reasonable? ⁷	Potential risk of publication bias taken into account? ⁸	Potential conflicts of interest reported? ⁹
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/not applicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Barrionuevo, 2019	Yes	Yes	No	Yes	Not applicable	Yes	Yes	Yes	No
Zeng, 2019	Yes	Yes	No	Yes	Not applicable	Yes	Yes	Yes	No
Yang	Yes	Yes	No	Yes	Not applicable	Yes	Yes	Yes	No

Table of excluded studies

Author and year	Reason for exclusion
Orwoll, 2012	RCT in systematic review of Zeng (2019)
Liu, 2015	Wrong population
Nayak, 2017	Published before systematic review Zeng (2019)
Xu, 2017	Published before systematic review Zeng (2019)
Miller, 2004	Published before systematic review Zeng (2019)

Literature search strategy

PubMed

Search	Query	Items found
#43	Search #4 AND #41	16
#42	Search #3 AND #41	14
#41	Search #33 OR #40	249
#40	Search #19 AND #39	249
#39	Search #36 NOT #37 Filters: Publication date from 2000/01/01	3253643
#38	Search #36 NOT #37	4132004
#37	Search medline(sb)	26624041
#36	Search all(sb)	30756045
#35	Search #4 AND #33	6
#34	Search #3 AND #33	5
#33	Search #19 AND #32	76
#32	Search #30 OR #31	943543
#31	Search inprocess(sb)	554489
#30	Search publisher(sb)	389054
#19	Search #16 NOT (menopaus*(tiab) OR "Menopause"(Mesh) OR postmenopaus*(tiab))	4934
#16	Search #15 NOT ((women(tiab) OR female*(tiab) OR woman(tiab)) NOT (men(tiab)OR male(tiab) OR males(tiab) OR man(tiab)))	5689
#15	Search #7 AND #12 Filters: Publication date from 2000/01/01; English	6194
#14	Search #7 AND #12 Filters: Publication date from 2000/01/01	6786
#13	Search #7 AND #12	9245
#12	Search ("Male"(Mesh) OR man(tiab) OR men(tiab) OR male(tiab) OR males(tiab))	8807547
#7	Search #5 AND #6	30196
#6	Search ("Osteoporosis"(Mesh) OR osteoporos*(tiab) OR "Bone Diseases, Metabolic"(Mesh) OR osteopeni*(tiab) OR osteopaeni*(tiab)) OR ("Risk"(Mesh) AND "Fractures, Bone"(Mesh)) OR (risk*(tiab) AND fracture*(tiab)) OR (fragil*(tiab) AND bone*(tiab))	144021
#5	Search "Diphosphonates"(Mesh) OR biphosphonate*(tiab) OR bisphosphonate*(tiab) OR diphosphonate*(tiab) OR diphosphonic acid derivative*(tiab) OR bisphosphonic acid derivative*(tiab) OR alenato(tiab) OR alend(tiab) OR alendronate(tiab) OR alendronic acid(tiab) OR alendros(tiab) OR alovell(tiab) OR arendal(tiab) OR bifemelan(tiab) OR bifosa(tiab) OR binosto(tiab) OR bonapex(tiab) OR defixal(tiab) OR dronal(tiab) OR endronax(tiab) OR eucalen(tiab) OR fixopan(tiab) OR fosalan(tiab) OR fosamax(tiab) OR fosmin(tiab) OR fosval(tiab) OR marvil(tiab) OR maxibone(tiab) OR mk217(tiab) OR neobon(tiab) OR oncalst(tiab) OR onclast(tiab) OR osdron(tiab) OR osdronat(tiab) OR oseotenk(tiab) OR osficar(tiab) OR oslene(tiab) OR osteofar(tiab) OR osteofos(tiab) OR osteopor(tiab) OR osteosan(tiab) OR osteovan(tiab) OR osticalcin(tiab) OR porosal(tiab) OR teiroc(tiab) OR tibolene(tiab) OR voroste(tiab) OR mk0217(tiab) OR acrel(tiab) OR actonel(tiab) OR atelvia(tiab) OR benet(tiab) OR ne 58095(tiab) OR ne58095(tiab) OR optinate(tiab) OR ribastamin(tiab) OR risedronate(tiab) OR risedronic acid(tiab) OR bm	321531

	210955(tiab) OR bm210955(tiab) OR bondenza(tiab) OR bondronat(tiab) OR boniva(tiab) OR bonviva(tiab) OR destara(tiab) OR iasibon(tiab) OR ibandronate(tiab) OR ibandronic acid(tiab) OR r 484(tiab) OR r484(tiab) OR aclasta(tiab) OR cgp 42446(tiab) OR cgp 42446a(tiab) OR cgp42446(tiab) OR cgp42446a(tiab) OR orazol(tiab) OR reclast(tiab) OR "zol 446"(tiab) OR zol446(tiab) OR zoledronate(tiab) OR zoledronic acid(tiab) OR zomera(tiab) OR zometa(tiab) OR "Raloxifene Hydrochloride"(Mesh) OR "raloxifene diphosphate" (Supplementary Concept) OR bonmax(tiab) OR celvista(tiab) OR evista(tiab) OR keoxifene(tiab) OR loxar(tiab) OR loxifen(tiab) OR "ly 139481"(tiab) OR "ly 156758"(tiab) OR "ly139481"(tiab) OR ly156758(tiab) OR optruma(tiab) OR raloxifene(tiab) OR raxeto(tiab) OR "Parathyroid Hormone"(Mesh) OR bonsity(tiab) OR chs 13340(tiab) OR chs13340(tiab) OR forsteo(tiab) OR forteo(tiab) OR "ly 333334"(tiab) OR ly333334(tiab) OR movymia(tiab) OR parathar(tiab) OR "parathyroid hormone*" (tiab) OR "sun e3001"(tiab) OR sune3001(tiab) OR teriparatide(tiab) OR terrosa(tiab) OR parathormone(tiab) OR "Denosumab"(Mesh) OR "amg 162"(tiab) OR amg162(tiab) OR amgiva(tiab) OR denosumab(tiab) OR prolia(tiab) OR xgeva(tiab) OR "Estrogen Replacement Therapy"(Mesh) OR oestrogen(tiab) OR "Estrogens"(Mesh) OR "Estrogens" (Pharmacological Action) OR estrogen(tiab) OR "bazedoxifene" (Supplementary Concept) OR bazedoxifene(tiab) OR conbriza(tiab) OR "tse 424"(tiab) OR tse424(tiab) OR viviant(tiab) OR "way 140424"(tiab) OR way140424(tiab) OR "tibolone" (Supplementary Concept) OR boltin(tiab) OR livial(tiab) OR liviel(tiab) OR liviella(tiab) OR "org od"(tiab) OR tibocina(tiab) OR tibofem(tiab) OR tibolon(tiab) OR tibolone(tiab) OR xyvion(tiab) OR dequest(tiab) OR dequest 2010(tiab) OR diadronel(tiab) OR didrocal(tiab) OR didronal(tiab) OR didronat(tiab) OR didronate(tiab) OR didronel(tiab) OR difosfen(tiab) OR dinol(tiab) OR diphos(tiab) OR diphosphonate(tiab) OR "disodium ethane 1 hydroxyldiphosphonate"(tiab) OR "disodium ethanehydroxydiphosphonate"(tiab) OR "disodium etidronate"(tiab) OR dronate-os(tiab) OR "editronic acid"(tiab) OR ehdp(tiab) OR ethylenehydroxydiphosphonate(tiab) OR etibon(tiab) OR etidron(tiab) OR etidronate(tiab) OR "etidronic acid"(tiab) OR hedp(tiab) OR hydroxyethylenediphosphonate(tiab) OR osteotop(tiab) OR osteum(tiab) OR ostopor(tiab) OR turpinal(tiab) OR xidiphone(tiab) OR xydiphone(tiab) OR xydiphonum(tiab) OR pamidronate(tiab) OR pamidronic acid(tiab) OR residronate/exp OR residronate(tiab) OR zolendronate(tiab) OR "romosozumab" (Supplementary Concept) OR "amg 785"(tiab) OR amg785(tiab) OR "cdp 7851"(tiab) OR cdp7851(tiab) OR evenity(tiab) OR romosozumab(tiab)	
#4	Search ((random*(tiab) AND (controlled(tiab) OR control(tiab) OR placebo(tiab) OR versus(tiab) OR versus(tiab) OR group(tiab) OR groups(tiab) OR comparison(tiab) OR compared(tiab) OR arm(tiab) OR arms(tiab) OR crossover(tiab) OR cross-over(tiab)) AND (trial(tiab) OR study(tiab)))) OR ((single(tiab) OR double(tiab) OR triple(tiab)) AND (masked(tiab) OR blind*(tiab))))	719559
#3	Search ("Meta-Analysis as Topic"(Mesh) OR "Meta-Analysis"(Publication Type) OR metaanaly*(tiab) OR metanaly*(tiab) OR meta-analy*(tiab) OR meta synthes*(tiab) OR metasynthes*(tiab) OR meta ethnograph*(tiab) OR metaethnograph*(tiab) OR meta summar*(tiab) OR metasummar*(tiab) OR meta-aggregation(tiab) OR metareview(tiab) OR meta-review(tiab) OR overview of reviews(tiab) OR ((systematic*(ti) OR scoping(ti) OR umbrella(ti) OR meta-narrative(ti) OR metanarrative(ti) OR evidence based(ti)) AND (review*(ti) OR overview*(ti))) OR ((evidence(ti) OR narrative(ti) OR metanarrative(ti) OR qualitative(ti)) AND synthesis(ti)) OR systematic review(pt) OR prisma(tiab) OR preferred reporting items(tiab) OR quadas*(tiab) OR systematic review*(tiab) OR systematic literature(tiab) OR structured literature search(tiab) OR systematic overview*(tiab) OR scoping review*(tiab) OR umbrella review*(tiab) OR mapping review*(tiab) OR systematic mapping(tiab) OR evidence synthes*(tiab) OR narrative synthesis(tiab) OR metanarrative synthesis(tiab) OR research synthesis(tiab) OR qualitative synthesis(tiab) OR realist synthesis(tiab) OR realist review(tiab) OR realist evaluation(tiab) OR systematic qualitative review(tiab) OR mixed studies review(tiab) OR mixed methods synthesis(tiab) OR mixed research synthesis(tiab) OR quantitative literature review(tiab) OR systematic evidence review(tiab) OR evidence-based review(tiab) OR comprehensive literature search(tiab) OR integrated review*(tiab) OR integrated literature review(tiab) OR integrative review*(tiab) OR integrative literature review*(tiab) OR structured literature review*(tiab) OR systematic search and review(tiab) OR meta-narrative review*(tiab) OR metanarrative review(tiab) OR systematic narrative review(tiab) OR systemic review(tiab) OR systematized review(tiab) OR systematic research synthesis(tiab) OR bibliographic*(tiab) OR hand-search*(tiab) OR handsearch*(tiab) OR manual search*(tiab) OR searched manually(tiab) OR manually	336196

	searched(tiab) OR journal database*(tiab) OR review authors independently(tiab) OR reviewers independently(tiab) OR independent reviewers(tiab) OR independent review authors(tiab) OR electronic database search*(tiab) OR (study selection(tiab) AND data extraction(tiab)) OR (selection criteria(tiab) AND data collection(tiab)) OR (selection criteria(tiab) AND data analysis(tiab)) OR (evidence acquisition(tiab) AND evidence synthesis(tiab)) OR (pubmed(tiab) AND embase(tiab)) OR (medline(tiab) AND embase(tiab)) OR (pubmed(tiab) AND cochrane(tiab)) OR (medline(tiab) AND cochrane(tiab)) OR (embase(tiab) AND cochrane(tiab)) OR (pubmed(tiab) AND psycinfo(tiab)) OR (medline(tiab) AND psycinfo(tiab)) OR (embase(tiab) AND psycinfo(tiab)) OR (cochrane(tiab) AND psycinfo(tiab)) OR (pubmed(tiab) AND web of science(tiab)) OR (medline(tiab) AND web of science(tiab)) OR (embase(tiab) AND web of science(tiab)) OR (psycinfo(tiab) AND web of science(tiab)) OR (cochrane(tiab) AND web of science(tiab)) OR ((literature(ti) OR qualitative(ti) OR quantitative(ti) OR integrated(ti) OR integrative(tiab) OR rapid(ti) OR short(ti) OR critical*(ti) OR mixed stud*(ti) OR mixed method*(ti) OR focused(ti) OR focussed(ti) OR structured(ti) OR comparative(ti) OR comparitive(ti) OR evidence(ti) OR comprehensive(ti) OR realist(ti)) AND (review*(ti) OR overview*(ti)) AND (literature search(tiab) OR structured search(tiab) OR electronic search(tiab) OR search strategy(tiab) OR gray literature(tiab) OR grey literature(tiab) OR Review criteria(tiab) OR eligibility criteria(tiab) OR inclusion criteria(tiab) OR exclusion criteria(tiab) OR predetermined criteria(tiab) OR included studies(tiab) OR identified studies(tiab) OR (systematic search(tiab) AND literature(tiab)) OR strength of evidence(tiab) OR citation*(tiab) OR references(tiab) OR database search*(tiab) OR electronic database*(tiab) OR data base search*(tiab) OR electronic data-base*(tiab) OR search criteria(tiab) OR study selection(tiab) OR data extraction(tiab) OR methodological quality(tiab) OR methodological characteristics(tiab) OR methodologic quality(tiab) OR methodologic characteristics(tiab))) OR ((literature review(tiab) OR literature search*(tiab)) AND (structured search(tiab) OR electronic search(tiab) OR Search strategy(tiab) OR gray literature(tiab) OR grey literature(tiab) OR review criteria(tiab) OR eligibility criteria(tiab) OR inclusion criteria(tiab) OR exclusion criteria(tiab) OR predetermined criteria(tiab) OR included studies(tiab) OR identified studies(tiab) OR (systematic search(tiab) AND literature(tiab)) OR strength of evidence(tiab) OR citation*(tiab) OR references(tiab) OR database search*(tiab) OR electronic database*(tiab) OR data base search*(tiab) OR electronic data-base*(tiab) OR search criteria(tiab) OR study selection(tiab) OR data extraction(tiab) OR methodological quality(tiab) OR methodological characteristics(tiab) OR methodologic quality(tiab) OR methodologic characteristics(tiab)))) NOT ("Comment" (Publication Type) OR "Letter" (Publication Type)) NOT ("Animals"(Mesh) NOT "Humans"(Mesh))	
--	--	--

Embase

No.	Query	Results
#30	#7 AND #27	515
#29	#6 AND #27	55
#28	#26 NOT #27	36
#27	#26 AND (english)/lim	515
#26	#19 OR #24	551
#25	#18 OR #23	85
#24	#7 AND #22	463
#23	#6 AND #22	70
#22	#11 NOT (menopaus*:ti,kw,ab OR 'menopause and climacterium'/exp OR postmenopaus*:ti,ab,kw)	1444
#21	#13 OR #19	761
#20	#12 OR #18	142
#19	#7 AND #17	191
#18	#6 AND #17	35

#17	#16 AND (2000-2020)/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	647
#16	#4 AND #15	1634
#15	#1 AND #14	5423
#14	('female'/exp OR female*:ti,ab,kw OR girl*:ti,ab,kw) NOT (menopaus*:ti,kw,ab OR 'menopause and climacterium'/exp OR postmenopaus*:ti,ab,kw OR 'aged'/exp)	7103686
#13	#7 AND #11	673
#12	#6 AND #11	127
#11	#8 NOT ((women:ti OR female:ti OR woman:ti) NOT (men:ti OR male:ti OR man:ti))	1920
#10	(women:ti OR female:ti OR woman:ti) NOT (men:ti OR male:ti OR man:ti)	433665
#9	#8 NOT (('female'/exp OR female*:ti,ab,kw OR woman:ti,ab,kw OR women:ti,ab,kw) NOT 'male'/exp)	1559
#8	#5 AND (2000-2020)/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	1958
#7	('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it	2360630
#6	('meta-analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	481480
#5	#3 AND #4	3195
#4	'bisphosphonic acid derivative'/exp OR 'biphosphonate*:ti,ab,tn,dn,kw OR 'bisphosphonate*:ti,ab,tn,dn,kw OR 'diphosphonate*:ti,ab,tn,dn,kw OR 'diphosphonic acid derivative*:ti,ab,tn,dn,kw OR 'bisphosphonic acid derivative*:ti,ab,tn,dn,kw OR 'alendronic acid'/exp OR 'alenato':ti,ab,tn,dn,kw OR 'alend':ti,ab,tn,dn,kw OR 'alendronate':ti,ab,tn,dn,kw OR 'alendronic acid':ti,ab,tn,dn,kw OR 'alendros':ti,ab,tn,dn,kw OR 'alovell':ti,ab,tn,dn,kw OR 'arendal':ti,ab,tn,dn,kw OR 'bifemelan':ti,ab,tn,dn,kw OR 'bifosa':ti,ab,tn,dn,kw OR 'binosto':ti,ab,tn,dn,kw OR 'bonapex':ti,ab,tn,dn,kw OR 'defixal':ti,ab,tn,dn,kw OR 'dronal':ti,ab,tn,dn,kw OR 'endronax':ti,ab,tn,dn,kw OR 'eucalen':ti,ab,tn,dn,kw OR 'fixopan':ti,ab,tn,dn,kw OR 'fosalan':ti,ab,tn,dn,kw OR 'fosamax':ti,ab,tn,dn,kw OR 'fosmin':ti,ab,tn,dn,kw OR 'fosval':ti,ab,tn,dn,kw OR 'marvil':ti,ab,tn,dn,kw OR 'maxibone':ti,ab,tn,dn,kw OR 'mk217':ti,ab,tn,dn,kw OR 'neobon':ti,ab,tn,dn,kw OR 'oncalst':ti,ab,tn,dn,kw OR 'onclast':ti,ab,tn,dn,kw OR 'osdron':ti,ab,tn,dn,kw OR 'osdronat':ti,ab,tn,dn,kw OR 'oseotenk':ti,ab,tn,dn,kw OR 'osficar':ti,ab,tn,dn,kw OR 'oslene':ti,ab,tn,dn,kw OR 'osteofar':ti,ab,tn,dn,kw OR 'osteofos':ti,ab,tn,dn,kw OR 'osteopor':ti,ab,tn,dn,kw OR 'osteosan':ti,ab,tn,dn,kw OR 'osteovan':ti,ab,tn,dn,kw OR 'osticalcin':ti,ab,tn,dn,kw OR 'porosal':ti,ab,tn,dn,kw OR 'teiroc':ti,ab,tn,dn,kw OR 'tibolene':ti,ab,tn,dn,kw OR 'voroste':ti,ab,tn,dn,kw OR 'mk0217':ti,ab,tn,dn,kw OR 'risedronic acid'/exp OR 'acrel':ti,ab,kw OR 'actonel':ti,ab,kw OR 'atelvial':ti,ab,kw OR 'benet':ti,ab,kw OR 'ne 58095':ti,ab,kw OR 'ne58095':ti,ab,kw OR 'optinate':ti,ab,kw OR 'ribastamin':ti,ab,kw OR 'risedronate':ti,ab,kw OR 'risedronic acid':ti,ab,kw OR 'ibandronic acid'/exp OR 'bm 210955':ti,ab,kw OR 'bm210955':ti,ab,kw OR 'bondenza':ti,ab,kw OR 'bondronat':ti,ab,kw OR 'boniva':ti,ab,kw OR 'bonviva':ti,ab,kw OR 'destara':ti,ab,kw OR 'iasibon':ti,ab,kw OR 'ibandronate':ti,ab,kw OR 'ibandronic acid':ti,ab,kw OR 'r 484':ti,ab,kw OR 'r484':ti,ab,kw OR 'zoledronic acid'/exp OR 'aclasta':ti,ab,kw OR 'cgp 42446':ti,ab,kw OR 'cgp 42446a':ti,ab,kw OR 'cgp42446':ti,ab,kw OR 'cgp42446a':ti,ab,kw OR 'orazol':ti,ab,kw OR 'reclast':ti,ab,kw OR 'zol 446':ti,ab,kw OR 'zol446':ti,ab,kw OR 'zoledronate':ti,ab,kw OR 'zoledronic acid':ti,ab,kw OR 'zomera':ti,ab,kw OR 'zometa':ti,ab,kw OR 'parathyroid hormone(1-34)/exp OR 'bonsity':ti,ab,kw OR 'chs 13340':ti,ab,kw OR 'chs13340':ti,ab,kw OR 'forsteo':ti,ab,kw OR 'ly 333334':ti,ab,kw OR 'ly333334':ti,ab,kw OR 'movymia':ti,ab,kw OR 'parathar':ti,ab,kw OR 'parathyroid hormone 1 34':ti,ab,kw OR 'pth (1-34)':ti,ab,kw OR 'sun e3001':ti,ab,kw OR 'sune3001':ti,ab,kw OR 'teriparatide':ti,ab,kw OR 'terrosa':ti,ab,kw OR 'parathormone 1 34':ti,ab,kw OR 'denosumab'/exp OR 'amg	487482

162':ti,ab,kw OR 'amg162':ti,ab,kw OR 'amgiva':ti,ab,kw OR 'denosumab':ti,ab,kw
OR 'prolia':ti,ab,kw OR 'xgeva':ti,ab,kw OR 'estrogen therapy'/exp OR oestrogen:ti,ab,kw
OR 'estrogen'/exp OR estrogen:ti,ab,kw OR 'parathyroid hormone derivative'/exp
OR 'parathormone analog':ti,ab,kw OR 'parathormone derivative':ti,ab,kw OR 'parathyroid
hormone analog':ti,ab,kw OR 'parathyroid hormone derivative':ti,ab,kw OR 'pth
derivative':ti,ab,kw OR 'bazedoxifene'/exp OR 'bazedoxifene':ti,ab,kw OR 'conbriza':ti,ab,kw
OR 'tse 424':ti,ab,kw OR 'tse424':ti,ab,kw OR 'viviant':ti,ab,kw OR 'way 140424':ti,ab,kw
OR 'way140424':ti,ab,kw OR 'tibolone'/exp OR 'boltin':ti,ab,kw OR 'livial':ti,ab,kw
OR 'liviel':ti,ab,kw OR 'liviella':ti,ab,kw OR 'org od 14':ti,ab,kw OR 'org od14':ti,ab,kw
OR 'tibocina':ti,ab,kw OR 'tibofer':ti,ab,kw OR 'tibolon':ti,ab,kw OR 'tibolone':ti,ab,kw
OR 'xyvion':ti,ab,kw OR 'etidronic acid'/exp OR 'dequest':ti,ab,kw OR 'dequest 2010':ti,ab,kw
OR 'diadronel':ti,ab,kw OR 'didrocal':ti,ab,kw OR 'didronal':ti,ab,kw OR 'didronat':ti,ab,kw
OR 'didronate':ti,ab,kw OR 'didronel':ti,ab,kw OR 'difosfen':ti,ab,kw OR 'dinol':ti,ab,kw
OR 'diphos':ti,ab,kw OR 'diphosphonate':ti,ab,kw OR 'disodium ethane 1
hydroxyldiphosphonate':ti,ab,kw OR 'disodium ethanehydroxydiphosphonate':ti,ab,kw
OR 'disodium etidronate':ti,ab,kw OR 'dronate-os':ti,ab,kw OR 'editronic acid':ti,ab,kw
OR 'ehdp':ti,ab,kw OR 'ethane hydroxy diphosphonate':ti,ab,kw OR 'ethanehydroxy
diphosphonate':ti,ab,kw OR 'ethanehydroxydiphosphonate disodium':ti,ab,kw
OR 'ethylenehydroxydiphosphonate':ti,ab,kw OR 'etibon':ti,ab,kw OR 'etidron':ti,ab,kw
OR 'etidronate':ti,ab,kw OR 'etidronic acid':ti,ab,kw OR 'hedp':ti,ab,kw OR 'hydroxyethyl
diphosphonate':ti,ab,kw OR 'hydroxyethylenediphosphonate':ti,ab,kw
OR 'hydroxyethylenediphosphonate potassium':ti,ab,kw OR 'hydroxyethylenediphosphonic
acid':ti,ab,kw OR 'hydroxyethylidenediphosphonic acid':ti,ab,kw OR 'osteotop':ti,ab,kw
OR 'osteum':ti,ab,kw OR 'ostopor':ti,ab,kw OR 'sodium diphosphonate':ti,ab,kw
OR 'turpinal':ti,ab,kw OR 'xidiphone':ti,ab,kw OR 'xydiphone':ti,ab,kw OR 'xydiphonum':ti,ab,kw
OR pamidronate:ti,ab,kw OR 'pamidronic acid':ti,ab,kw OR 'residronate'/exp
OR residronate:ti,ab,kw OR 'zolendronate'/exp OR zolendronate:ti,ab,kw OR 'raloxifene'/exp
OR 'bonmax':ti,ab,kw OR 'celvista':ti,ab,kw OR 'evista':ti,ab,kw OR 'keoxifene':ti,ab,kw
OR 'keoxifene hydrochloride':ti,ab,kw OR 'loxar':ti,ab,kw OR 'loxifen':ti,ab,kw OR 'ly
139481':ti,ab,kw OR 'ly 156758':ti,ab,kw OR 'ly139481':ti,ab,kw OR 'ly156758':ti,ab,kw
OR 'optruma':ti,ab,kw OR 'raloxifene':ti,ab,kw OR 'raxeto':ti,ab,kw OR 'romosozumab'/exp
OR 'amg 785':ti,ab,kw OR 'amg785':ti,ab,kw OR 'cdp 7851':ti,ab,kw OR 'cdp7851':ti,ab,kw
OR 'evenity':ti,ab,kw OR 'romosozumab':ti,ab,kw OR 'sclerostin ab':ti,ab,kw

#3	#1 AND #2	10328
#2	'male'/exp OR male:ti,ab,kw OR men:ti,ab,kw OR man:ti,ab,kw	9576060
#1	('osteoporosis'/exp OR osteoporos*:ti,ab,kw OR 'posttraumatic osteoporosis'/exp OR 'osteopenia'/exp OR osteopeni*:ti,ab,kw OR osteopaeni*:ti,ab,kw) AND ('risk'/exp AND 'fracture'/exp OR 'bone strength'/exp) OR ((risk* NEAR/2 fracture*):ti,ab,kw) OR (((fragil* OR brittle) NEAR/3 bone*):ti,ab,kw) OR 'fracture risk assessment'/exp)	29540

Module 7 Medicatie ter preventie van fractures bij glucocorticoïden

Uitgangsvraag

Wanneer en welke medicatie ter preventie van fractures is bij gebruik van glucocorticoïden geïndiceerd?

Inleiding

Patiënten die glucocorticoïden (GC) gebruiken hebben een verhoogd risico op fractures, vooral bij langdurig gebruik van hogere doseringen. GC hebben een negatieve invloed op de botsterkte, en de drempelwaarde voor het optreden van fractures is daardoor verlaagd. Glucocorticoïd-geïnduceerde osteoporose (GIOP) is de meest frequente vorm van secundaire osteoporose. Bij alle GC-gebruikers zijn algemene maatregelen ter preventie van GC-geassocieerde fractures van belang: voldoende calcium en vitamine D, lichaamsbeweging, stoppen met roken en beperken alcohol gebruik, maar ook het zo kort mogelijk voorschrijven van GC in zo laag mogelijke dosis, en de optimale behandeling van de onderliggende ziekte, eventueel met gebruik van andere immunosuppressiva als comedicatie. In de eerdere multidisciplinaire richtlijn "Osteoporose en Fractuurpreventierichtlijn" werd gesteld dat medicatie ter preventie van fractures geïndiceerd is bij patiënten met $\geq 7,5$ mg prednison gedurende tenminste 3 maanden.

Uit het rapport van Zichtbare Zorg (2020) bleek dat dat er in Nederland slechts ongeveer 27% van de GC-gebruikers van $\geq 7,5$ mg prednison gedurende tenminste 3 maanden beschermd wordt met medicatie ter preventie van fractures, en dat er een substantieel verschil is in het voorschrijven van medicatie ter preventie van fractures tussen verschillende specialismen, variërend van 23% tot 65%. Er is dus sprake van onderbehandeling, en deze onderbehandeling van GC-patiënten is opgenomen in het verbeteringsplan van het Zinnige Zorg Project (Zorginstituut Nederland, 2020).

Deze module gaat in op de vraag bij welke patiënten die GC gebruiken het risico op fractures dermate hoog is dat gebruik van medicatie voor fractuurpreventie is geïndiceerd. Daarnaast gaat deze module in op de vraag welke medicatie voor deze patiënten de voorkeur heeft.

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:
"Which anti-osteoporosis medication is most effective in patients who are using glucocorticoid for long-term?"

- P:** patients who are using glucocorticoid long-term (> 3 months);
- I:** treatment with anti-osteoporosis medication;
- C:** other therapies or placebo;
- O:** fractures (hip, non-vertebral and vertebral fractures) and changes in BMD.

Relevant outcome measures

The guideline development group considered fractures (hip, non-vertebral and vertebral fractures) as a critical outcome measure for decision making and changes in BMD as an important outcome measure for decision making. The outcome measure changes in BMD were only considered for active comparisons, due to limited evidence for these comparisons on the effect on fractures.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The working group used the GRADE standard limit of 25% as a minimal clinically (patient) important difference for dichotomous outcomes and 10% for continuous variables.

Search and select (Methods)

The databases Pubmed and Embase were searched with relevant search terms until February 25th, 2020. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 217 hits. Studies were selected based on the following criteria: randomized controlled trials of anti-osteoporosis medication in patients using glucocorticoid long-term (> 3 months). 13 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 9 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods) and four studies were included.

Results

Four studies were included in the analysis of the literature, one network meta-analysis on the outcome of fractures (Ding, 2020) and three randomized controlled trials for active comparisons, measuring changes in BMD. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Summary of literature

Description of studies

Ding (2020) carried out a network meta-analysis to assess the comparative clinical efficacy of first line and second-line agents in preventing glucocorticoid-induced (GI) fractures measured as vertebral fractures, nonvertebral fractures, and hip fractures. The pharmacological agents of interest were denosumab (60 mg/6 months, subcutaneous), teriparatide (20 µg/day, subcutaneous), alendronate (5 or 10 mg/day or 35 or 70 mg/week, oral), risedronate (5 mg/day or 35 mg/week, oral), ibandronate (150 mg/month, oral, or 2 mg/3 months, intravenous), and zoledronate (5 mg/year, intravenous). Trials eligible for inclusion in this meta-analysis were (i) double-blind and not double-blind RCTs lasting for at least 12 months; (ii) trials that enrolled patients with GIOP or patients beginning or continuing long-term (at least 3 months) GC treatment; (iii) trials that compared an active agent of interest with placebo or another active agent; and (iv) trials that measured at least 1 of the primary outcomes of interest. “Starters” are patients using GC treatment who are starting osteoporosis drugs within 3 months of initiating GCs (id est, primary prevention), while “chronic users” are patients continuing long-term GC treatment who are starting osteoporosis drugs beyond 3 months of initiating GCs (id est, secondary prevention). Papers were excluded if (i) the identical data were reanalyzed; (ii) the study subjects were treated with inhaled GCs; or (iii) studies focused on children and adolescents.

A systematic search was done in PubMed, Embase, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials for English language papers published from the date of database inception to August 14, 2018, without sample size restrictions. Additionally, Google Scholar and prior systematic reviews in this field were used to search for more relevant articles. When a second search was performed on March 5, 2019, an additional paper was included according to inclusion criteria, which added an updated relevant statistical analysis.

The searches initially yielded 746 records, of which 22 papers from 19 unique trials met the preplanned criteria and were used for quantitative synthesis. Mean age, with the average

value of 57.9 years, ranged from 44 years to 66 years. The proportion of women, with the average value of 65.9%, ranged from 0% to 100%.

In addition to Ding (2020), three randomized controlled trials were included on active comparisons measuring changes in BMD. Reid (2009) performed a multicenter, double-blind, double-dummy, randomized controlled trial to assess whether one intravenous infusion of zoledronic acid was non-inferior to daily oral risedronate for prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Men and women aged 18 to 85 years were eligible for inclusion in the study if they were receiving at least 7.5 mg oral prednisolone daily (or equivalent) and were expected to receive glucocorticoids for at least another 12 months. Major exclusion criteria were previous treatment with bisphosphonates or other drugs that affect the skeleton (except in accordance with a predefined washout schedule), serum 25-hydroxyvitamin D concentration of less than 30 nmol/L, recent history of cancer or parathyroid disease, and renal impairment (calculated creatinine clearance of less than 30 mL/min or proteinuria). The treatment subgroup consisted of those treated for more than 3 months (272 patients on zoledronic acid and 273 on risedronate). Overall, 94% (n=511 patients) completed the study. The percentage of women in the zoledronic acid and risedronate group was 68% (n=185) and 67% (n=183), respectively. In total, 14% (n=77) of patients had one or more fractures at baseline.

Saag (2009) performed a randomized controlled trial to compare the bone anabolic drug teriparatide (20 µg/day) with the antiresorptive drug alendronate (10 mg/day) for treating glucocorticoid-induced osteoporosis. Ambulatory men and women were eligible for enrollment if they were at least 21 years of age and had taken prednisone or its equivalent at a dosage of ≥ 5 mg/day for ≥ 3 months prior to screening. Subjects were randomly assigned to receive injectable teriparatide (20 g/day) plus oral placebo or oral alendronate (10 mg/day) plus injectable placebo. Supplements of calcium (1,000 mg/day) and vitamin D (800 IU/day) were provided. Of the 712 subjects who were screened, 428 were randomized and received treatment. A total of 150 (70%) of the subjects receiving teriparatide and 144 (67%) of the subjects receiving alendronate entered the 18-month continuation phase, and 123 (57%) of the subjects receiving teriparatide and 118 (55%) of the subjects receiving alendronate completed the 36-month trial. The age range of the subjects was 22 to 89 years.

Saag (2019) performed a randomized controlled trial to compare the effects of denosumab versus risedronate on BMD. Participants in the study were men and women ≥ 18 years old who were receiving glucocorticoid therapy (prednisone or its equivalent) at a dose of ≥7.5 mg for ≥ 3 months before screening. A total of 364 patients (186 of 253 treated with denosumab and 178 of 252 treated with risedronate) completed the 24-month study. The mean age in the Risedronate and Denosumab group was 61.3 ± 11.1 and 61.5 ± 11.6 years, respectively. The number of female patients in the Risedronate and Denosumab group was 185 (73.4%) and 185 (73.1%), respectively.

Results

Fractures (vertebral, non- vertebral and hip fractures) - critical outcome

The results for preventing fractures of active agents compared to placebo in the network meta-analysis of Ding (2020) are presented in table 7.1. Statistically significant results are in bold.

Table 7.1 Effect on fractures of active agents compared to placebo

Zoledronate	Teriparatide	Risedronate	Ibandronate	Denosumab	Alendronate
Vertebral Fractures					
0.56 (0.12,2.57)	0.11 (0.03,0.47)	0.33 (0.19,0.58)	0.33 (0.10,1.12)	0.21 (0.09,0.49)	0.44 (0.18,1.08)
Nonvertebral Fractures					
-	0.50 (0.19,1.31)	1.04 (0.51,2.12)	0.43 (0.06,3.02)	1.45 (0.55,3.80)	0.51 (0.24,1.08)
Hip Fractures					
-	0.12 (0.00,10.54)	0.34 (0.01,8.16)	0.51 (0.04,6.00)	-	0.57 (0.07,4.55)

Numbers in the table represent relative risk (95% confidence interval)

Changes in BMD - important outcome

The results for changes in BMD of zoledronate versus risedronate after 12 months (Reid, 2009), of teriparatide versus alendronate after 36 months (Saag, 2009) and of denosumab versus risedronate after 24 months (Saag, 2019) are presented in table 7.2. Significant results are in bold.

Table 7.2 Effect on changes in BMD in direct comparisons (active comparators)

Zoledronate versus Risedronate	Teriparatide versus. Alendronate	Denosumab versus. Risedronate
Lumbar spine BMD		
1.36 (95% CI, 0.67-2.05)	4,7% (95% CI not reported, P< 0.001)	3.2 (95% CI, 2.0-4.3)
Femoral neck BMD		
1.06 (95% CI, 0.32-1.79)	2,9% (95% CI not reported, P< 0.001)	1.8 (95% CI, 0.7-2.9)
Total hip BMD		
-	2,5% (95% CI not reported, P< 0.001)	2.5 (95% CI, 1.7-3.2)

Numbers in the table represent mean differences between comparators (95% CI)

Level of evidence

Fractures- critical outcome

See table 7.3 for the quality of evidence of results on fractures for active agents compared to placebo as assessed by Ding (2020).

Table 7.3 Level of evidence of results on fractures for active agents compared to placebo

Therapy	Level of evidence	Reason for downgrading
Vertebral fractures		
Zoledronate	Very low	Imprecision (two levels) and indirectness
Teriparatide	Moderate	Indirectness
Risedronate	Moderate	Risk of bias
Ibandronate	Low	Imprecision (two levels)
Denosumab	Moderate	Indirectness
Alendronate	Moderate	Imprecision
Nonvertebral fractures		
Zoledronate	No grade	-
Teriparatide	Very low	Imprecision (two levels) and indirectness
Risedronate	Very low	Imprecision (two levels) and risk of bias
Ibandronate	Low	Imprecision (two levels)
Denosumab	Very low	Imprecision (two levels) and indirectness
Alendronate	Moderate	Imprecision
Hip fractures		
Zoledronate	No grade	-
Teriparatide	Very low	Imprecision (two levels) and indirectness
Risedronate	Low	Imprecision (two levels)
Ibandronate	Low	Imprecision (two levels)
Denosumab	No grade	-
Alendronate	Low	Imprecision (two levels)

Changes in BMD - important outcome

See table 7.4 for the level of evidence of results on changes in BMD for active comparators

Table 7.4 Level of evidence of results on changes in BMD for active comparators

Comparison	Level of evidence	Reason for downgrading
Lumbar spine BMD		
Zoledronic acid versus Risedronate	Low	Imprecision (two levels)
Teriparatide versus Alendronate	Moderate	Absence of the 95% confidence interval (imprecision)
Denosumab versus Risedronate	High	-
Femoral neck BMD		
Zoledronic acid versus Risedronate	Low	Imprecision (two levels)
Teriparatide versus Alendronate	Moderate	Absence of the 95% confidence interval (imprecision)
Denosumab versus Risedronate	Low	Imprecision (two levels)
Total hip BMD		
Zoledronic acid versus Risedronate	No grade	-
Teriparatide versus Alendronate	Moderate	Absence of the 95% confidence interval (imprecision)
Denosumab versus Risedronate	High	-

Conclusions

Vertebral Fractures

Placebo

Moderate GRADE	The following therapies probably reduce the risk of new/incident vertebral fractures compared to placebo in patients who are using long-term (> 3 months) glucocorticoids: • teriparatide (RR: 0.11) (95% CI: 0.03 to 0.47). • risedronate (RR: 0.33) (95% CI: 0.19 to 0.58). • denosumab (RR: 0.21) (95% CI: 0.09 to 0.49). Sources: (Ding, 2020)
-----------------------	--

Moderate GRADE	Alendronate probably results in little to no difference in risk of vertebral fractures compared to placebo in patients who are using long-term (> 3 months) glucocorticoid. Sources: (Ding, 2020)
-----------------------	---

Low GRADE	Ibandronate may result in little to no difference in risk of vertebral fractures compared to placebo in patients who are using long-term (> 3 months) glucocorticoid. Sources: (Ding, 2020)
------------------	---

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of zoledronate on the risk of vertebral fractures compared to placebo in patients who are using long-term (> 3 months) glucocorticoid. Sources: (Ding, 2020)
-----------------------	--

Nonvertebral Fractures

Placebo

Moderate GRADE	Alendronate probably results in little to no difference in risk of nonvertebral fractures compared to placebo in patients who are using long-term (> 3 months) glucocorticoid. <i>Sources: (Ding, 2020)</i>
Low GRADE	Ibandronate may result in little to no difference in risk of nonvertebral fractures compared to placebo in patients who are using long-term (> 3 months) glucocorticoid. <i>Sources: (Ding, 2020)</i>
Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of teriparatide, risedronate and denosumab on the risk of nonvertebral fractures compared to placebo in patients who are using long-term (> 3 months) glucocorticoid. <i>Sources: (Ding, 2020)</i>
- GRADE	It is unknown whether zoledronate decreases the risk of new/incident nonvertebral fractures compared to placebo in patients who are using long-term (> 3 months) glucocorticoid. <i>Sources: (Ding, 2020)</i>

Hip Fractures

Placebo

Low GRADE	Risedronate, ibandronate and alendronate may result in little to no difference in risk of hip fractures compared to placebo in patients who are using long-term (> 3 months) glucocorticoid. <i>Sources: (Ding, 2020)</i>
Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of teriparatide on the risk of hip fractures compared to placebo in patients who are using long-term (> 3 months) glucocorticoid. <i>Sources: (Ding, 2020)</i>
- GRADE	It is unknown whether zoledronate or denosumab decrease the risk of new/incident hip fractures compared to placebo in patients who are using long-term (> 3 months) glucocorticoid.

Changes in BMD

Active comparators

High GRADE	Denosumab increases the BMD in lumbar spine and total hip compared to risedronate in patients who are using long-term (> 3 months) glucocorticoid. <i>Sources: (Saag, 2019)</i>
-------------------	--

Moderate GRADE	Teriparatide probably increases the BMD in lumbar spine, femoral neck and total hip compared to alendronate in patients who are using long-term (> 3 months) glucocorticoid. <i>Sources: (Saag, 2009)</i>
Low GRADE	Zoledronate may result in little to no difference in changes of BMD in lumbar spine and femoral neck compared to risedronate in patients who are using long-term (> 3 months) glucocorticoid, respectively. <i>Sources: (Reid, 2009)</i>
Low GRADE	Denosumab may result in little to no difference in changes of BMD in femoral neck compared to risedronate in patients who are using long-term (> 3 months) glucocorticoids. <i>Sources: (Saag, 2019)</i>
- GRADE	It is unknown whether zoledronate increases the BMD in total hip compared to risedronate in patients who are using long-term (> 3 months) glucocorticoid.

Overwegingen - van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Fractuurreductie is de belangrijkste uitkomstmaat bij osteoporose. Het gebruik van glucocorticoïden (GC) gaat gepaard met een verhoogd fractuurrisico, maar in studies met (medicatie)interventie bij GC is een toename van BMD vaak de belangrijkste uitkomstmaat. In vergelijking met studies bij postmenopauzale vrouwen zijn er bij studies bij GC belangrijke verschillen: minder patiënten (globaal 10x zo weinig als bij postmenopauzale osteoporose), en de observatieduur van de studies is veel korter, meestal slechts 1 tot 2 jaar, versus meestal 3 tot 5 jaar bij studies bij postmenopauzale osteoporose. Tenslotte zijn de recente GIOP-studies niet versus placebo, maar versus een actieve comparator, meestal alendroninezuur of risedroninezuur.

Vanwege bovengenoemde 3 redenen, is het ook voor zeer potente medicatie niet mogelijk om fractuurreductie aan te tonen.

Daarom wordt een toename van BMD bij GC-gebruikers versus een actieve comparator in combinatie met fractuurreductie versus placebo in fase 3 studies bij postmenopauzale vrouwen, vaak voldoende geacht voor registratie.

Het toegenomen fractuurrisico tijdens GC-behandeling is dosis-afhankelijk en is zelfs toegenomen bij lage doseringen prednison (2,5 tot 7,5 mg per dag) (van Staa, 2000a; van Staa, 2005). Alhoewel de cumulatieve dosering van GCs sterk geassocieerd is met verlies aan BMD, is de relatie met fractures zwakker dan met de dagdosering GC (van Staa, 2000b). Het relatieve risico op heupfracturen is toegenomen en dosis-afhankelijk: niet verhoogd bij prednison < 2,5 mg, 1,77 (95% c.i. 1,55 tot 2,02) bij een dagdosering van 2,5 tot 7,5 mg, en 2,27 (95% c.i. 1,94 tot 2,66) bij een dosering van 7,5 mg prednison per dag of meer (van Staa, 2000).

Vooral het relatieve risico op wervelfracturen is verhoogd tijdens GC-therapie, variërend van 1,55 (1,20 tot 2,01) bij patiënten die minder dan 2,5 mg prednison per dag nemen tot 5,18 (4,25 tot 6,31) in de groep die 7,5 mg prednison per dag of meer gebruikt (Van Staa, 2000a).

In een meta-analyse van 42,500 mannen en vrouwen uit 7 prospectieve cohortstudies, eerder en huidig GC-gebruik was geassocieerd met een toegenomen fractuurrisico voor alle leeftijden van 50 jaar en hoger: het relatieve risico op een fractuur varieerde van 1,98 op de leeftijd van 50, tot 1,66 op 85-jarige leeftijd; voor heupfracturen het relatieve risico varieerde met de leeftijd van 4,42 tot 2,48 (Kanis, 2004).

Voor de individuele patiënt is behalve het relatieve risico, ook het absolute risico van belang: met behulp van de FRAX-score (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/>) kan hier een indruk van worden verkregen van het tien-jaar risico op een "major fracture" (pols, bovenarm, heup, wervel) of op een heupfractuur. Hoewel deze methode ook nadelen heeft, zo worden wervelfracturen en valevents niet gescoord, kan deze methode kan een zinvolle aanvulling zijn in een gesprek met de patiënt ("shared decision making") omtrent het wel of niet starten met medicatie: hiermee krijgt de patiënt meer de regie over zijn/haar eigen behandeling.

Ook het gebruik van GC is een risicofactor bij FRAX, er wordt een onderscheid gemaakt tussen wel of niet gebruikers van GC. Omdat het fractuurrisico dosisafhankelijk is, is later een aanvulling gekomen: het risico kan 15% hoger worden ingeschat op "major fractures" en 20% op heupfracturen bij doseringen meer dan 7,5 mg prednison per dag of meer, en 35% lager op "major fractures" en 20% op heupfracturen bij doseringen van 2,5 mg prednison per dag of minder.

De implementatie van het gebruik van medicatie ter preventie van fracturen bij GC-gebruikers is suboptimaal: in de wereldwijde GLOW-studie, een onderzoek in 17 sites in 10 landen in Europa, Noord-Amerika en Australië kreeg slechts 42% van de GC-gebruikers medicatie ter preventie van fracturen (Silverman 2015). In het Zinnige Zorg project in Nederland bleek dat slechts 27% van de patiënten die meer dan 7,5 mg prednison per dag gedurende tenminste 3 maanden gebruikten ook medicatie voor fractuurpreventie werd voorgeschreven (Zorginstituut Nederland, 2020).

Er is literatuuronderzoek verricht: in een netwerk meta-analyse (Ding, 2020) bij GC-gebruikers werden reducties in wervelfracturen versus placebo gevonden voor teriparatide (HR: 0,11, 95% c.i. 0,03 tot 0,47), risedroninezuur (HR: 0,33, 95% c.i. 0,19 tot 0,58), en denosumab (HR: 0,21, 95% c.i. 0,09 tot 0,49), en geen significante reducties bij zoledroninezuur, alendroninezuur en ibandronaat. Voor niet-wervelfracturen en heupfracturen werden geen klinische verschillen gevonden bij alle bovengenoemde medicamenten.

De belangrijke uitkomstmaat verandering in botmineraaldichtheid werd beschreven in drie studies met actieve vergelijkingen (Reid, 2009; Saag, 2009; Saag, 2019). De 1-jaar durende studie van Reid (2009) vergeleek zoledroninezuur met risedroninezuur en rapporteerde dat zoledroninezuur non-inferieur en ook superieur was in toename van BMD, zowel in de lumbale wervelkolom als in de heup.

Saag (2009) vergeleek in een 3-jaar durende studie teriparatide met alendroninezuur en rapporteerde dat bij teriparatide de BMD in de lumbale wervelkolom, femurhals en totale heup meer stegen dan bij alendroninezuur.

Verder blijkt er ook een klinisch relevante reductie te zijn in het optreden van wervelfracturen bij gebruik van teriparatide vergeleken met alendroninezuur in deze studie.

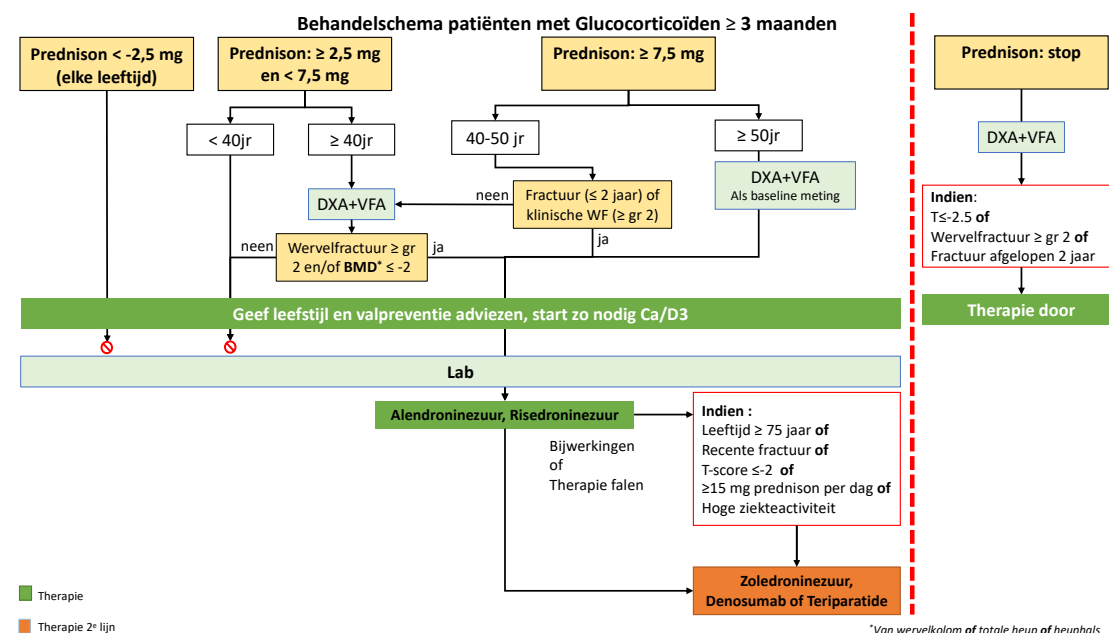
De recente studie van Saag (2019) vergeleek denosumab met risedroninezuur: in een 2-jaar durende studie werd een grotere toename in de BMD van de lumbale wervelkolom en totale heup gevonden bij gebruik van denosumab dan bij risedroninezuur. Bij het staken van denosumab kan een sterke stijging van de botafbraak tot boven de uitgangswaarde ontstaan, en een verhoogde kans op (multiële) wervelfracturen. Dit komt uitgebreider aan bod in modules “Behandeling”.

Alendroninezuur (70 mg 1x per week in tabletvorm of drank) en risedroninezuur (35 mg 1x per week, tablet) worden vaak beschouwd als middel van eerste keuze bij GIOP ter preventie van fracturen, vanwege de bewezen effectiviteit (toename van BMD versus placebo, en in geval van risedroninezuur, ook reductie van wervelfracturen), de ervaring en relatieve veiligheid van beide middelen, en de lage kostprijs.

Denosumab (2x per jaar 60 mg sc), teriparatide (dagelijks 20 mcgram sc) en zoledroninezuur (5mg iv 1x per jaar) worden tweedekeus middelen genoemd vanwege hun therapeutische meerwaarde die is aangetoond in (bovengenoemde) directe vergelijkingen met alendroninezuur of risedroninezuur. Er is echter geen duidelijke voorkeur voor één van de drie medicaties uit de tweede lijn; er zijn geen vergelijkende studies tussen teriparatide, zoledroninezuur en denosumab verricht. Behandeling met denosumab en zoledroninezuur kan ook in de eerste lijn worden voorgeschreven, teriparatide kan alleen in de tweede lijn worden voorgeschreven.

Romosozumab is nog onvoldoende onderzocht en niet geregistreerd als medicatie voor fractuurpreventie bij GC-gebruikers.

Daarnaast zijn er ook andere overwegingen die kunnen bijdragen aan de keuze tussen verschillende medicaties, bijvoorbeeld contra-indicaties, mogelijke bijwerkingen, individuele voorkeuren van patiënten en de kosten.



Prednison $\geq 7,5$ mg per dag:

Bij het starten van medicatie ter preventie van fracturen tijdens gebruik van glucocorticoïden (GC) wordt een onderscheid gemaakt tussen “High-risk” en “Low-Risk” patiënten. Patiënten met GC-gebruik hebben een hoog risico op fracturen als zij naar verwachting langer dan 3 maanden prednison $\geq 7,5$ mg per dag zullen gebruiken voor hun onderliggende aandoening. Meestal is er dan ook activiteit van de onderliggende aandoening, die ook een negatief effect op de botsterkte heeft. Er is een directe behandelindicatie, dus ook zonder aanvullende risicofactoren en/of diagnostiek bij leeftijd boven de 50 jaar (mannen en vrouwen), maar ook bij patiënten van 40 tot 50 jaar, in combinatie met:

- recente (< 2 jaar) niet-wervelfractuur;
- en/of klinische wervelfractuur, bevestigd op DXA (VFA) of röntgenfoto (minimaal graad 2, hoogteverlies $\geq 25\%$).

Overigens wordt wel geadviseerd om ook een DXA/VFA te maken, als uitgangswaarde die bij de follow-up van belang kan zijn.

Daarnaast zal een beperkt deel van de patiënten tussen 40 en 50 jaar ook in aanmerking komen voor therapie, indien er een aanvullende DXA/VFA wordt gemaakt en waarbij alsnog een behandelingsindicatie blijkt:

- DXA met T-score $\leq -2,0$ in lumbale wervelkolom en/of heup.
- (radiologische) wervelfractuur op DXA (VFA) of röntgenfoto (minimaal graad 2, hoogteverlies $\geq 25\%$).
- Het is van belang om op te merken dat er bij GIOP vaak ook comorbiditeit is (de onderliggende ziekte) en een verlaagde fractuurdrempel, oftewel een verhoogd fractuurrisico: dit kan een reden zijn voor de ervaren medicus practicus om bij GIOP-patiënten op individuele basis bij een sterk verhoogd fractuurrisico direct te kiezen voor een start met een tweedelijnsmiddel, bijvoorbeeld bij meer dan 3 maanden $\geq 7,5$ mg prednison per dag, bij iemand met een of meer aanvullende risicofactoren: leeftijd ≥ 75 jaar.
- Recente niet-wervelfractuur (< 2 jaar).
- Een wervelfractuur graad 2, bevestigd met beeldvorming (minimaal $\geq 25\%$ hoogteverlies) T-score ≤ -2 in lumbale wervelkolom en/of heup.
- ≥ 15 mg prednison per dag.
- Of hoge ziekteactiviteit.
- Dan kan direct gekozen worden voor tweedekeustherapie: denosumab teriparatide of zoledroninezuur, en niet voor initieel een oraal bisfosfonaat (Rateman, 2019)

Prednison $\geq 2,5$ mg en $< 7,5$ mg per dag:

Uit een grote studie van Staa (2000) met 244.000 GC users en 244.000 controles, is gebleken dat het risico op botbreuken al (licht) verhoogd is bij gebruik van $\geq 2,5$ mg prednison per dag.

Voor patiënten met een dagdosering van prednison tussen $\geq 2,5$ en $< 7,5$ mg per dag gedurende tenminste 3 maanden is het risico op fracturen lager dan bij gebruik van $\geq 7,5$ mg per dag: bij patiënten van 40 jaar en ouder met een dagdosering van prednison $\geq 2,5$ en $< 7,5$ mg per dag is eerst aanvullend een DXA/VFA nodig voor het beoordelen van het fractuurrisico. Dit is verhoogd indien bij aanvullend onderzoek blijkt dat:

- DXA met T-score $\leq -2,0$ in lumbale wervelkolom en/of heup.
- (radiologische) wervelfractuur op DXA (VFA) of röntgenfoto (minimaal graad 2, hoogteverlies $\geq 25\%$). Vanwege het prednisongebruik en genoemde afwijkingen bij lichamelijk onderzoek is er indicatie voor medicatie ter preventie van fracturen.

Patiënten jonger dan 40 jaar en met een prednisondagdosering $\geq 2,5$ mg per dag en $< 7,5$ mg per dag, hebben vanwege hun lage leeftijd en vanwege de lage prednison dosering geen nadere diagnostiek en/of behandeling nodig.

Wat te doen bij de patiënten die niet aan de criteria voldoen voor medicatie voor fractuurpreventie: niet starten met medicatie voor fractuurpreventie is een voor de hand liggende optie, maar samen met de patiënt een FRAX-berekening maken op het 10-jaars risico op een heupfractuur of een “major osteoporotic fracture” (heup, pols, bovenarm en wervel) kan zinvol zijn, de zogenaamde “shared-decision making”. Het voordeel is dat het de patiënt inzicht geeft in het fractuurrisico, en op grond daarvan kan aangeven of hij/zij een behandeling met medicatie ter preventie van fractures wil (of niet): de patiënt krijgt meer de regie van zijn/haar behandeling. Een nadeel is dat er geen consensus is over de drempelwaarde waarboven medicatie voor fractuurpreventie geïndiceerd is. Wellicht is hierbij de Amerikaanse ACR 2017 richtlijn nuttig: daar wordt gesteld dat een 10-jaars risico op een heupfractuur van $> 3\%$ en/of een risico van $> 20\%$ op een “major osteoporotic fracture” een indicatie voor medicatie voor fractuurpreventie kan zijn.

Prednison $< 2,5$ mg per dag;

Indien patiënten minder dan 2,5 mg prednison per dag gebruiken, ongeacht de leeftijd, wordt dit zonder bijkomende risicofactoren beschouwd als een “normaal” fractuurrisico. Dus alleen als er andere risicofactoren dan GC (geslacht, BMI, immobiliteit) (zie module “Identificatie voor aanvullend onderzoek”) een rol spelen, kan er indicatie zijn voor nadere diagnostiek en/of therapie.

Bij premenopauzale vrouwen en jonge mannen (< 50 jaar) is er weinig tot geen bewijs met betrekking tot effectiviteit van medicatie ter preventie van fractures, maar ook met betrekking tot veiligheid ten opzichte van de foetus. In algemene zin kan gesteld worden dat het absolute fractuurrisico in deze specifieke populatie laag is, waarmee de noodzaak tot behandelen minder aanwezig is. In individuele gevallen is er sprake van een hoog risico (bijvoorbeeld bij voorgeschiedenis van multiple fractures en/of extreem lage Z-scores), waarbij de ACR-GIOP richtlijn 2017 dan wel de ECTS-richtlijn richtlijn premenopauzale vrouwen (Pepe et al) een handvat zou kunnen zijn, zolang er nog geen betere bewijskracht van effectiviteit en veiligheid in deze specifieke populatie is.

In het geval van langdurig chronisch prednison gebruik (bijvoorbeeld langer dan 10 jaar GC gebruik) dient naast het doel en voordeel van verhogen van de fractuurdrempel bij prednison gebruik door middel van medicatie ter preventie van fractures middels (oraal) bisfosfonaat of denosumab het potentiële risico op zeldzame maar wel ernstige bijwerkingen van atypische femurfracturen en osteonecrose van de kaak meegewogen worden. Hierover zijn weinig data, behalve dat bekend is dat de kans op atypische femurfracturen verder afneemt naarmate langer is gestopt met botafbraak-remmende medicatie. Hier moeten arts en patiënt een individuele afweging maken (“shared-decision-making”)

Het is gebruikelijk om de medicatie voor fractuurpreventie, meestal een bisfosfonaat, te continueren het GC-gebruik. Een simpele vuistregel over een follow-up DXA/VFA gedurende het GC-gebruik is er niet, het eventuele botverlies hangt ook af van de dosering prednison en de ernst van de onderliggende aandoening. Terwijl bij postmenopauzale osteoporose en bisfosfonaten na 3 jaar een herhaalde DXA/VFA kan worden verricht, zou dit voor GC-gebruikers al na 2 jaar kunnen.

Een ander belangrijk punt is wat te doen bij afbouwen van en stoppen met de GC. Dan dient opnieuw een DXA/VFA gemaakt te worden.

Als bij evaluatie blijkt dat ook zonder GC er nog een verhoogd fractuurrisico is, wordt geadviseerd om de medicatie ter preventie van fracturen te continueren: dit kan het geval zijn bij een T-score $\leq -2,5$ in lumbale wervelkolom en/of heup, of een incidente of prevalentie wervelfractuur (graad 2 of hoger, $\geq 25\%$ hoogteverlies), of een recente niet-wervelfractuur (< 2 jaar geleden).

De medicatie ter preventie van fracturen kan gestopt worden bij GC-gebruikers die geen T-score $\leq -2,5$ hebben, geen wervelfractuur en geen recente niet-wervelfractuur.

Van teriparatide en vooral van denosumab is bekend dat het staken gepaard kan gaan met een reboundeffect: verhoogde botturnover, verlaagde BMD en meer kans op wervelfracturen. Na staken met deze middelen is continueren van therapie met een (andere) botafbraakremmende medicatie nodig (zie module "Follow-up").

Aanvullend onderzoek naar botkwaliteit met TBS (Trabecular Bone Score) of HRpQCT hebben wel waarde in wetenschappelijk onderzoek, maar (nog) niet in de dagelijkse patiëntenzorg.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Patiënten die glucocorticoïden (GC) gebruiken zijn primair in behandeling voor die specifieke (ernstige) aandoening. Het sterk verhoogd risico op versneld botverlies komt daar nu als onplezierige verrassing nog bovenop inclusief het advies voor aanvullende medicatie.

Er is behoefte aan heldere uitleg over het verhoogde risico op fracturen, maar vooral ook over de mogelijke gevolgen van die fracturen. Ofwel de risico's op immobiliteit en verlies van onafhankelijkheid door heupfracturen en /of (meerdere) wervelfracturen, want daar gaat het om.

Doordat de medicamenteuze behandeling van de osteoporose geen behandeling is voor de primaire ziekte is gebruiksgemak waarschijnlijk een belangrijk onderdeel voor de afweging, welke medicatie te adviseren. Onnodige extra belasting van de patiënt kan daarmee verzacht worden.

In de voorgestelde behandeling zal zeker extra aandacht moeten zijn voor de leefstijlonderdelen, waarbij rekening gehouden moet worden met de beperkingen die de primaire aandoening mogelijk met zich mee kan brengen. Verwijs zo nodig naar een gekwalificeerde paramedicus.

Ook voor de primaire aandoening kunnen deze leefstijladviezen een aanvullend positief effect hebben. Zo ontstaat een dubbele motivatie voor dit onderdeel van de therapie en zal het gevoel van stapelen van behandelingen verminderen.

Aandacht voor mogelijke bijwerkingen

Medicatie voor fractuurpreventie heeft structureel te maken met veel aandacht en misverstanden voor de toch zeldzame mogelijke bijwerkingen. (Het middel is erger dan de kwaal) Voor veel patiënten een reden om maar niet te starten of toch maar te stoppen als ze thuis de bijsluiter lezen of internet raadplegen. Een heldere uitleg vooraf over de zeldzame, maar veel besproken bijwerkingen zoals kaaknecrose en maag/darm problemen kan de drempel effectief verlagen. Geef in ieder geval duidelijk aan dat er meerdere mogelijkheden

voor medicatie zijn en dat in overleg kan worden overgestapt op een ander middel indien er zich toch bijwerkingen voordoen. Maak afspraken over met wie de patiënt contact kan opnemen bij het ervaren van mogelijke bijwerkingen. Volg dit desnoods actief op bij twijfel of de medicatie wel genomen zal worden. Informeer de huisarts over de voorgeschreven medicatie.

Aanvullende informatie

Verwijs voor aanvullende informatie naar de website van de patiëntenvereniging:

<https://osteoporosevereniging.nl/>.

Kosten (middelenbeslag)

De middelen van eerste keuze zijn de orale bisfosfonaten, die effectief en relatief veilig zijn, waarmee jarenlange ervaring is en die goedkoop zijn. De tweedekeus middelen (denosumab, teriparatide en zoledroninezuur) hebben een hogere kostprijs dan orale bisfosfonaten (vooral teriparatide), maar alle drie hebben in studies superioriteit aangetoond ten opzichte van orale bisfosfonaten. Tweedekeus middelen kunnen na orale bisfosfonaten worden ingezet in geval van bijwerkingen, contra-indicaties, slechte therapietrouw en/of falen op therapie, en als initiële therapie bij GC-patiënten met een sterk verhoogd risico op osteoporose.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De kennis dat het fractuurrisico verhoogd is tijdens gebruik van GC is wijd verspreid, zowel bij (para)medici als bij patiënten. Er zijn effectieve middelen van eerste keuze beschikbaar, de orale bisfosfonaten, die relatief veilig zijn, goedkoop en waarmee veel ervaring is.

De aanvaardbaarheid en haalbaarheid lijken dus goed, maar uit onderzoek blijkt dat de implementatie bij GC-patiënten nationaal en internationaal achterblijft (Zinnige Zorg, Glow-studie). In het Zinnige Zorg project bleek dat in Nederland na 3 maanden behandeling met meer dan 7,5 mg prednison per dag slechts 27% botsparende medicatie gebruikt werd, na 2 jaar was dat slechts 35% (Zorginstituut Nederland, 2020).

Bij de implementatie spelen facilitators en barrières een rol: een barrière is dat het in de praktijk moeilijk is om in de acute fase van diagnostiek en start van de behandeling met GC ook nog te starten met medicatie ter preventie van fracturen. Maar ook polyfarmacie bij ouderen en onduidelijkheid wie moet voorschrijven, de huisarts of de specialist, kunnen meespelen.

Een andere reden voor het suboptimaal inzetten van medicatie ter preventie van fracturen zijn belangrijke verschillen in de internationale richtlijnen (ACR 2010/2017, EULAR, IOF/ECTS, NOF), in de dosering GC, de leeftijd, de T-score en het wel of niet gebruik van FRAX waarbij gestart dient te worden met medicatie ter preventie van fracturen. Een facilitator is dat er wel overeenstemming is dat orale bisfosfonaten eerste keuze middelen zijn, en dat teriparatide, zoledroninezuur en denosumab tweede keuze middelen zijn, en ook dat in hoogrisico-patiënten direct gestart kan worden met medicatie voor fractuurpreventie.

Daarnaast zijn sommige richtlijnen erg complex, bijvoorbeeld die van de ACR 2017: dat laatste belemmert de implementatie.

Aanbevelingen

Aanbeveling-1

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Medicatie ter preventie van fractures kan geïndiceerd bij patiënten met GC-gebruik, daarnaast zijn leefstijl maatregelen ook van belang, omdat deze maatregelen bijdragen aan botsterkte, en omdat alle medicatie ter preventie van fractures onderzocht is met adequate calcium en vitamine D therapie.

Hierbij geldt dat:

- De effecten van GC op het bot dosis-afhankelijk zijn.
- GC de intestinale calcium absorptie remmen en intestinale calciumexcretie stimuleren; de calcium-behoefte uit dieet en supplementen is minstens 1000-1200 mg per dag.
- De blootstelling aan zonlicht bij zieke patiënten met GC verminderd kan zijn.
- Goede voeding, met ook voldoende magnesium, vitamine K, eiwit essentieel zijn voor het bot.
- Gebruik van GC en de onderliggende ziekte kunnen leiden tot spierzwakte en een verhoogde valkans.
- Gebruik van andere immunosuppressiva zoals azathioprine, MTX en MMF, de mogelijkheid bieden om de prednison dosering te verlagen.

Streef bij de behandeling van alle glucocorticoïden naar:

- een zo kort mogelijke behandeling met een zo laag mogelijke dosis glucocorticoïden;
- voldoende calcium (minimaal 1000 tot 1200 mg per dag) en vitamine D (800 IE per dag);
- gezonde voeding;
- Voldoende lichaamsbeweging;
- stoppen met roken;
- geen of matig alcohol gebruik;
- een optimale behandeling van de onderliggende aandoening, zo nodig ook door gebruik van andere immunosuppressiva.

Aanbeveling-2

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Patiënten met GC gebruik hebben een verhoogd risico op fractures als zij naar verwachting langer dan 3 maanden prednison $\geq 7,5$ mg per dag zullen gebruiken voor hun onderliggende aandoening. Er is een directe behandelingsindicatie, dus ook zonder BMD-meting, bij leeftijd boven de 50 jaar (mannen en vrouwen), of tussen 40 en 50 jaar, in combinatie met:

- recente (< 2 jaar) niet-wervelfractuur;
- en/of klinische wervelfractuur, bevestigd op DXA (VFA) of röntgenfoto (minimaal graad 2, hoogteverlies $\geq 25\%$).

Hiermee kan dus bij alle 50-plussers die tenminste 3 maanden prednison $\geq 7,5$ mg per dag gebruiken direct gestart worden starten met medicatie ter preventie van fractures, onafhankelijk van de uitslag van de BMD-meting. Mogelijk kan dit direct starten met medicatie ter preventie van fractures de treatment-gap verminderen; het sluit ook aan bij internationale richtlijnen van IOF/ECTS en NOF. Overigens wordt wel geadviseerd om een DXA/VFA te maken, als uitgangswaarde die bij de follow-up van belang kan zijn. Daarnaast zal een beperkt deel van de patiënten tussen 40 en 50 jaar ook direct in aanmerking komen voor therapie, in geval van een recente (< 2 jaar) niet-wervelfractuur en/of klinische wervelfractuur.

Uit de bovenbeschreven literatuuranalyse is gebleken dat er effectieve medicamenten beschikbaar zijn die het risico op wervelfractures reduceren (risedroninezuur, denosumab, zoledroninezuur).

Start bij patiënten ≥ 50 jaar, die naar verwachting langer dan 3 maanden prednison $\geq 7,5$ mg per dag zullen gebruiken, **direct** met medicatie ter preventie van fracturen, onafhankelijk van aanvullende risicofactoren en/of diagnostiek

Start bij patiënten 40 tot 50 jaar, die naar verwachting langer dan 3 maanden prednison $\geq 7,5$ mg per dag zullen gebruiken **direct** met medicatie ter preventie van fracturen in aanwezigheid van:

- een recente (< 2 jaar) niet-wervelfractuur;
- en/of klinische wervelfractuur, bevestigd met beeldvorming op DXA (VFA) of röntgenfoto (minimaal graad 2, $\geq 25\%$ hoogteverlies).

Start bij patiënten 40 tot 50 jaar, zonder recente niet-wervelfractuur of klinische wervelfractuur, die naar verwachting langer dan 3 maanden prednison $\geq 7,5$ mg per dag zullen gebruiken met medicatie ter preventie van fracturen indien bij aanvullende diagnostiek met DXA/VFA blijkt:

- T-score $\leq -2,0$ in lumbale wervelkolom en/of heup en/of;
- wervelfractuur op DXA (VFA) of röntgenfoto TWK en LWK (minimaal graad 2, $\geq 25\%$ hoogteverlies).

Aanbeveling-3

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Patiënten met glucocorticoïden gebruik van 50 jaar en ouder die naar verwachting langer dan 3 maanden prednison $\geq 2,5$ mg per dag zullen gebruiken voor hun onderliggende aandoening, hebben een licht verhoogd risico op fracturen.

Bij hen is er geen indicatie voor direct starten met medicatie voor fractuurpreventie, eerst dient aanvullend onderzoek plaats te vinden. Hun risico op fracturen wordt hoger indien bij aanvullend onderzoek blijkt dat:

- DXA met T-score $\leq -2,0$ in lumbale wervelkolom en/of heup;
- wervelfractuur op DXA (VFA) of röntgenfoto (minimaal graad 2, hoogteverlies $\geq 25\%$)

Start bij patiënten ≥ 40 jaar die naar verwachting langer dan 3 maanden prednison $\geq 2,5$ mg en $< 7,5$ mg prednison per dag zullen gebruiken, met medicatie ter preventie van fracturen in aanwezigheid van afwijkingen op DXA/VFA:

- T-score $\leq -2,0$ in lumbale wervelkolom en/of heup en/of;
- wervelfractuur op DXA (VFA) of röntgenfoto TWK of LWK (minimaal graad 2, $\geq 25\%$ hoogteverlies).

Aanbeveling-4

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Van risedroninezuur, zoledroninezuur en teriparatide is reductie van wervelfracturen aangetoond tijdens GC-gebruik. Risedroninezuur is daarmee eerste keus, omdat het effectief en relatief veilig is, er jarenlange ervaring mee is, en omdat het goedkoop is.

De werkgroep vindt dat alendroninezuur ook eerste keus is: het werkingsmechanisme komt overeen met dat van risedroninezuur, de resultaten bij veel grotere studies met postmenopauzale vrouwen en mannen zijn vergelijkbaar of beter dan van risedroninezuur, en alendroninezuur krijgt in nationale en in internationale richtlijnen dezelfde plaats als risedroninezuur.

Denosumab, zoledroninezuur en teriparatide zijn geen eerste keus, vanwege de hogere kostprijs.

Schrijf als eerste keuze orale bisfosfonaten (alendroninezuur of risedroninezuur) voor aan patiënten met glucocorticoïden gebruik en een verhoogd risico op fracturen.

Aanbeveling-5

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Denosumab, teriparatide, en zoledroninezuur zijn in head to head studies superieur gebleken aan orale bisfosfonaten, door een grotere toename in BMD, en bij teriparatide ook door een reductie in wervelfracturen. Deze middelen hebben echter ook een hogere kostprijs: ze kunnen ingezet worden als tweede keuze therapie, bij patiënten waarbij behandeling met orale bisfosfonaten niet mogelijk is, bijvoorbeeld bij patiënten die orale bisfosfonaten niet verdragen en/of een contra-indicatie hebben voor orale bisfosfonaten.

Schrijf als tweede keuze denosumab, teriparatide, of zoledroninezuur of denosumab voor bij patiënten met glucocorticoïden gebruik en een verhoogd risico op fracturen:

- die orale bisfosfonaten niet verdragen;
- met een contra-indicatie voor orale bisfosfonaten.

Aanbeveling-6

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventie

Bij suboptimale therapietrouw dient eerst de reden van therapie-ontrouw geëvalueerd te worden, is er gebrek aan inzicht in en motivatie voor medicamenteuze therapie of zijn er andere redenen? Afhankelijk hiervan kan een tweede keuze therapie overwogen worden.

Ook bij een fractuur tijdens tenminste 1 jaar therapie met alendroninezuur of risedroninezuur, dient eerst geëvalueerd te worden of er sprake is van een fractuur onder adequate therapie, of suboptimale therapie of werkzaamheid, of een adequaat trauma (zie module "follow-up". Afhankelijk hiervan kan een tweede keuze therapie overwogen worden.

Teriparatide, denosumab en zoledroninezuur zijn in head to head studies superieur gebleken aan orale bisfosfonaten, door een grotere toename in BMD, en bij teriparatide ook door een reductie in wervelfracturen. Deze middelen hebben echter ook een hogere kostprijs. Het kan overwogen worden om deze medicatie in te zetten als tweede keuze therapie, bij patiënten die een slechte therapietrouw hebben, of bij patiënten met een nieuwe fractuur na tenminste 1 jaar therapie met orale bisfosfonaten.

Overweeg tweede keuze denosumab, teriparatide, of zoledroninezuur bij patiënten met GC gebruik en een verhoogd risico op fracturen met:

- een slechte therapietrouw;
- een nieuwe fractuur na tenminste 1 jaar therapie.

Aanbeveling-7

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Een klein aantal glucocorticoïden patiënten heeft een sterk verhoogd risico op een grote BMD-daling en op fracturen, vanwege een hoge dosis GC (initieel > 0,5 mg per kilogram lichaamsgewicht) en een heftige ziekteactiviteit. Starten met orale bisfosfonaten is hier suboptimaal en direct starten met tweedelijns parenterale therapie is te prefereren.

Het betreft patiënten van 50 jaar en ouder (mannen of vrouwen).

In combinatie met minimaal twee van de drie volgende risicofactoren:

- recente (< 2 jaar) niet-wervelfractuur;
- wervelfractuur, bevestigd op DXA (VFA) of röntgenfoto (minimaal graad 2, hoogteverlies $\geq 25\%$);
- een lage T-score ($\leq -2,0$) in heup en/of wervelkolom.

Overweeg direct te starten met parenterale medicatie (denosumab, teriparatide of zoledroninezuur) bij:

- patiënten van 50 jaar en ouder; en
- die behandeld worden met $\geq 7,5$ mg prednison per dag gedurende 3 maanden; en
- die een zeer hoog fractuurrisico hebben, bijvoorbeeld in geval van een of meerdere risicofactoren:
 - leeftijd ≥ 75 jaar;
 - een recente (< 2 jaar) niet-wervelfractuur;
 - een wervelfractuur graad 2, bevestigd met beeldvorming (minimaal $\geq 25\%$ hoogteverlies)
 - een lage T-score ($\leq -2,0$) in heup en/of wervelkolom;
 - hoge dosis glucocorticoïden (≥ 15 mg per dag gedurende tenminste 3 maanden);
 - een ernstige activiteit van de onderliggende ziekte.

Aanbeveling-8

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Een ander belangrijk punt is wat te doen bij afbouwen van en stoppen met de glucocorticoïden. Osteoporose-medicatie dient gecontinueerd te worden gedurende de hele periode van GC gebruik; indien glucocorticoïden volledig is afgebouwd dient risico-evaluatie te volgen (DXA/VFA) en aan de hand daarvan bepaald te worden of er nog steeds een indicatie is voor therapie.

Als bij evaluatie blijkt dat ook zonder GC er nog een verhoogd fractuurrisico is, wordt geadviseerd om de medicatie ter preventie van fracturen te continueren: dit kan het geval zijn bij een T-score $\leq -2,5$ in lumbale wervelkolom en/of heup, of een incidente of prevalentie wervelfractuur (graad 2 of hoger, $\geq 25\%$ hoogteverlies), of een recente (< 2 jaar) niet-wervelfractuur.

De medicatie ter preventie van fracturen kan gestopt worden bij glucocorticoïden gebruikers die geen T-score $\leq -2,5$ hebben, geen wervelfractuur en geen recente niet-wervelfractuur.

Continueer de medicatie voor fractuurpreventie na het stoppen met glucocorticoïden indien bij een nieuwe DXA/VFA sprake is van:

- een T-score $\leq -2,5$ in lumbale wervelkolom en/of heup; of
- een incidente of prevalentie wervelfractuur (graad 2 of hoger, $\geq 25\%$ hoogteverlies); of
- een recente (< 2 jaar) niet-wervelfractuur.

Stop ook de medicatie voor fractuurpreventie na het stoppen met glucocorticoïden indien bij een nieuwe DXA/VFA sprake is van:

- een T-score $> -2,5$; en
- geen wervelfractuur; en
- geen recente niet-wervelfractuur.

Literatuur

- Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(8):1521-37. doi:10.1002/art.40137.
- Compston J, Cooper A, Cooper C, Gittoes N, Gregson C, Harvey N et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos.* 2017;12(1):43. doi:10.1007/s11657-017-0324-5.
- Ding, L., Hu, J., Wang, D., Liu, Q., Mo, Y., Tan, X., & Wen, F. (2020). Efficacy and Safety of First-and Second-Line Drugs to Prevent Glucocorticoid-Induced Fractures: Network Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 105(1), dgz023.
- Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(11):1515-26. doi:10.1002/acr.20295.
- Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, Boumpas D, Buttgereit F, Caeyers N et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(12):1560-7. doi:10.1136/ard.2007.072157.
- Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, de Laet C, Melton IL et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res.* 2004;19(6):893-9. doi:10.1359/JBMR.040134.
- Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian J, Boonen S, Borgstrom F et al. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2012;23(9):2257-76. doi:10.1007/s00198-012-1958-1.
- Rateman HG, Bultink IEM, Lems WF. Current Treatments and New Developments in the Management of Glucocorticoid-induced Osteoporosis. *Drugs.* 2019;79(10):1065-87. doi:10.1007/s40265-019-01145-6.
- Reid, D. M., Devogelaer, J. P., Saag, K., Roux, C., Lau, C. S., Reginster, J. Y., ... & Mesenbrink, P. (2009). Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *The Lancet*, 373(9671), 1253-1263.
- Saag, K. G., Pannacciulli, N., Geusens, P., Adachi, J. D., Messina, O. D., Morales-Torres, J., ... & Lems, W. F. (2019). Denosumab versus risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis: final results of a twenty-four-month randomized, double-blind, double-dummy trial. *Arthritis & Rheumatology*, 71(7), 1174-1184.
- Saag KG, Pannacciulli N, Geusens P, Adachi JD, Messina OD, Morales-Torres J et al. Denosumab versus risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis: final results of a 24-month randomized, double-blind, double-dummy trial. *Arthritis Rheumatol.* 2019. doi:10.1002/art.40874.
- Saag, K. G., Zanchetta, J. R., Devogelaer, J. P., Adler, R. A., Eastell, R., See, K., ... & Warner, M. R. (2009). Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: Thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 60(11), 3346-3355.
- Silverman S, Curtis J, Saag K, et al. International management of bone health in GC-exposed individuals in the observational GLOW-study. *Ost Int* 2015; 26: (1): 419-20.
- Van Staa TP van, Leufkens HG, Abenham L, et al Oral corticosteroids and fracture risk; relationship to daily and cumulative dosis *J Rheumatology* 2000;39: 1383-9.
- Osteoporosis in premenopausal women: a clinical narrative review by the ECTS and the IOF. *J Clin Endocrinol Metab* 2020: 105.

Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. J Bone Miner Res. 2000;15(6):993-1000. doi:10.1359/jbmr.2000a.15.6.993.

van Staa TP, Geusens P, Pols HA, de Laet C, Leufkens HG, Cooper C. A simple score for estimating the long-term risk of fracture in patients using oral glucocorticoids. QJM. 2005;98(3):191-8. doi:10.1093/qjmed/hci029.

van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. Zorginstituut Nederland. Verbetersignalement Osteoporose. 2020.

Geldigheid en Onderhoud

Module ¹	Regi houder(s) ²	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn ³	Frequentie van beoordeling op actualiteit ⁴	Wie houdt er toezicht op actualiteit ⁵	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling ⁶
Behandeling medicatie Glucocorticoïden	NIV	2021	3	Jaarlijks	NIV	

¹ Naam van de module

² Regi houder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regi houders)

³ Maximaal na vijf jaar

⁴ (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

⁵ regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

⁶ Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

Bijlagen bij module 7

Evidence tables

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Ding, 2020 PS., study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)	SR and meta-analysis of RCTs <i>Literature search up to March 2019</i> A: Saag, 2018 B: Saag, 2019 C: Iseri, 2018 D: Saag, 2007 E: Saag, 2009 F: Glüer, 2013 G: Takeuchi, 2016 H: de Nijs, 2006 I: Lems, 2006 J: Saag, 1998 K: Adachi, 2001 L: Stoch, 2009 M: Tee, 2012 N: Cohen, 1999 O: Reid, 2000 P: Hakala, 2012 Q: Li, 2010 R: Reid, 2009 S: Reid, 2001 T: Wallach, 2000 U: Shin, 2017 V: Fahrleitner-Pammer, 2009	Inclusion criteria SR: - double-blind and not double-blind RCTs lasting at least 12 months - trials that enrolled patients with GIOP or patients beginning or continuing long-term (at least 3 months) GC treatment - trials that compared an active agent of interest with placebo or another active agent - trials that measured at least 1 of the primary outcomes of interest	Describe intervention: A: Denosumab, 60 mg/6 mo, sc B: Denosumab, 60 mg/6 mo, sc C: Denosumab, 60 mg/6 mo, sc D: Teriparatide, 20 µg/d, sc E: Teriparatide, 20 µg/d, sc F: Teriparatide, 20 µg/d, sc G: Denosumab, 60 mg/6 mo, sc H: Alendronate, 10 mg/d, oral I: Alendronate, 5 mg/d, oral J: Alendronate, 5 or 10mg/d, oral K: Alendronate, 5 or 10mg/d, oral L: Alendronate, 70 mg/w, oral M: Alendronate, 10 mg/d, oral N: Risedronate, 5 mg/d, oral	Describe control: A: Risedronate, 5 mg/d, oral B: Risedronate, 5 mg/d, oral C: Alendronate, 35 mg/w, oral D: Alendronate, 10 mg/d, oral E: Alendronate, 10 mg/d, oral F: Risedronate, 35 mg/w, oral G: Placebo H: Placebo I: Placebo J: Placebo K: Placebo L: Placebo M: Placebo N: Placebo O: Placebo P: Placebo Q: Placebo R: Risedronate, 5 mg/d, oral S: Placebo T: Placebo U: Placebo V: Placebo	End-point of follow-up: A: 12 months B: 24 months C: 12 months D: 18 months E: 36 months F: 18 months G: 12 months H: 18 months I: 12 months J: 12 months K: 24 months L: 12 months M: 12 months N: 12 months O: 12 months P: 12 months Q: 12 months R: 12 months S: 12 months T: 12 months U: 12 months V: 12 months For how many participants were no complete outcome data available?	1. Changes in BMD Not reported 2. Vertebral fractures See article by Ding et al. (2020) 3. Nonvertebral fractures See article by Ding et al. (2020) 4. Hip fractures See article by Ding et al. (2020)	Facultative: Brief description of author's conclusion Personal remarks on study quality, conclusions, and other issues (potentially) relevant to the research question Level of evidence: GRADE (per comparison and outcome measure) including reasons for down/upgrading Sensitivity analyses (excluding small studies; excluding studies with short follow-up; excluding low quality studies; relevant subgroup-analyses); mention only analyses which are of potential importance to the research question

	<u>Study design:</u> RCT <u>Setting and Country:</u> multicentre, Europe, Latin America, Asia, and North America <u>Source of funding and conflicts of interest:</u> The authors have nothing to disclose.	Exclusion criteria SR: - the identical data were reanalyzed - the study subjects were treated with inhaled GCs - studies focused on children and adolescents 22 studies included <u>Important patient characteristics at baseline:</u> <u>N, mean age</u> See article by Ding et al. (2020) Groups comparable at baseline? Yes	O: Risedronate, 5 mg/d, oral P: Ibandronate, 150 mg/mo, oral Q: Ibandronate, 150 mg/mo, oral R: Zoledronate, 5 mg/yr, iv S: Risedronate, 5 mg/d, oral T: Risedronate, 5 mg/d, oral U: Ibandronate, 150 mg/mo, oral V: Ibandronate, 2 mg/3 mo, iv		Not reported		Heterogeneity: clinical and statistical heterogeneity; explained versus unexplained (subgroupanalysis)
--	---	--	---	--	--------------	--	--

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
Reid, 2009	Type of study: a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial Setting and country: Multicentre, Australia, Belgium, Czech Republic, Estonia, Finland, France, Hong Kong, Hungary, Israel, Lithuania, Poland, Romania, Spain, Switzerland, UK, and USA Funding and conflicts of interest: DMR has received consulting, advisory board, lecture fees, and any combination of the three from Pfizer, Novartis, Roche, Amgen, GlaxoSmithKline, and AstraZeneca; has received grant support from	<u>Inclusion criteria:</u> -Men and women aged 18–85 years - receiving at least 7.5 mg oral prednisolone daily (or equivalent) - expected to receive glucocorticoids for at least another 12 months <u>Exclusion criteria:</u> - previous treatment with bisphosphonates or other drugs that affect the skeleton (except in accordance with a predefined washout schedule), serum 25-hydroxyvitamin D concentration of less than 30 nmol/L, recent history of cancer or parathyroid disease, and renal impairment (calculated	Describe intervention (treatment/procedure/test): 5 mg zoledronic acid as one 100 mL intravenous infusion over 15–20 min on day 1 and daily oral placebo	Describe control (treatment/procedure/test): 5 mg oral risedronate daily and one intravenous infusion of placebo on day 1	<u>Length of follow-up:</u> 12 months <u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: 3 (1%) Reasons adverse events Control: 3 (1%) Reasons adverse events <u>Incomplete outcome data:</u> Not reported	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>1. Changes BMD, least square mean (SE):</u> <u>Lumbar spine</u> I: 4.06% (0.28) C: 2.71% (0.28) Mean difference: 1.36% (95% CI 0.67 – 2.05) <u>Femoral neck</u> I: 1.45 % (0.31) C: 0.39% (0.31) Mean difference:	Industry sponsored trial <u>Authors conclusion:</u> A single 5 mg intravenous infusion of zoledronic acid is non-inferior, possibly more effective, and more acceptable to patients than is 5 mg of oral risedronate daily for prevention and treatment of bone loss that is associated with glucocorticoid use.

	Roche, Novartis, and TMRI Scotland; and has equity ownership or stock options in AstraZeneca and GlaxoSmithKline. J-PD has received consulting or advisory board fees from Novartis; lecture fees from Merck, Sharpe & Dohme, Procter & Gamble, Servier, and Roche; and grant support from Schering-Plough, Abbott, Amgen, Novartis, Servier, Merck, Sharpe & Dohme, Procter & Gamble, and Fonds National de Recherche Scientifique Médicale Belge. KS has received consulting or advisory board fees from Eli Lilly & Co, Merck, Novartis, Amgen, Roche, Procter & Gamble, and Aventis; lecture fees from	creatinine clearance 19 of less than 30 mL/min or proteinuria). <u>N total at baseline:</u> Intervention: 272 Control: 273 <u>Important prognostic factors²:</u> <i>For example</i> <i>age ± SD:</i> <i>I: 53.2 ± 14</i> <i>C: 52.7 ± 13.7</i> <i>Sex:</i> <i>I: 32% M</i> <i>C: 33% M</i> <i>Menopausal women</i> <i>I: 64%</i> <i>C: 64%</i> Groups comparable at baseline? Yes				1.06 (95% CI 0.32 – 1.79) <u>2. Fractures</u> Not reported	
--	---	--	--	--	--	--	--

	Merck and Novartis; and grant support from Aventis, Eli Lilly & Co, Novartis, Amgen, Roche, TAP, and GlaxoSmithKline. CR has received consulting, advisory board, or lecture fees from Merck, Sharpe & Dohme, Servier, Novartis, Roche, Alliance, Amgen, and Nycomed. C-SL has received consulting or advisory board fees from Novartis, Merck, Sharpe & Dohme, Aventis, and Centocor; and lecture fees from Aspreva, Merck, and Sharpe & Dohme. J-YR has received consulting, advisory board, or lecture fees, or a combination of the three from Servier, Novartis, Negma, Lilly, Wyeth, Amgen, GlaxoSmithKline,						
--	--	--	--	--	--	--	--

	Roche, Merckle, Nycomed, NPS, Theramex, UCB, Merck, Sharpe & Dohme, Rottapharm, IBSA, Genevrier, Teijin, Teva, Ebewee Pharma, Zodiac, Analis, Theramex, Nycomed, and Novo Nordisk; and grant support from Bristol Myers Squibb, Merck, Sharpe & Dohme, Rottapharm, Teva, Lilly, Novartis, Roche, GlaxoSmithKline, Amgen, and Servier. PP, AF, TF, and PM are employees of Novartis and own stock in Novartis. FH was an employee of Novartis during the study. PS received consulting or advisory board fees from Merck, Sanofi - Aventis, Servier, and Novartis; lecture						
--	---	--	--	--	--	--	--

	fees from Roche; and grant support from the Australian National Health and Medical Research Council. Funding: Novartis Pharma.						
Saag, 2009	Type of study: Randomized, Double-Blind, Controlled Trial Setting and country: Multicentre Funding and conflicts of interest: grant support from AstraZeneca,	<u>Inclusion criteria:</u> Ambulatory men and women at least 21 years of age and had taken prednisone or its equivalent at a dosage of ≥ 5 mg/day for ≥ 3 months prior to screening. Subjects were required to have a lumbar spine, femoral neck, or total hip BMD T score of 2 or of 1 plus a prevalent low trauma or atraumatic fracture, as assessed by the investigator <u>Exclusion criteria:</u> - <u>N total at baseline:</u> Intervention: 214	Describe intervention (treatment/procedure/test): Injectable teriparatide (20 g/day) plus oral placebo	Describe control (treatment/procedure/test): oral alendronate (10 mg/day) plus injectable placebo	<u>Length of follow-up:</u> 36 months <u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: 91 (42.5%) Reasons: Adverse event: 30 Decided to withdraw: 29 Died: 9 Lost to follow-up: 4 Protocol violation: 3 Withdrawn by sponsor: 6 Entry criteria unmet: 1 Other reason: 2 Withdrawn by physician: 5	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>1. Changes BMD, least square mean (SE):</u> <u>Lumbar spine</u> I: 11% C: 5.3% Mean difference: 4.7%% <u>Femoral neck</u> I: 6.3% C: 3.4 % Mean difference: 12.9%	<u>Authors conclusion:</u> Our findings indicate that subjects with glucocorticoid-induced OP treated with teriparatide for 36 months had greater increases in BMD and fewer new vertebral fractures than subjects treated with alendronate.

		Control: 214 <u>Important prognostic factors²:</u> <i>For example</i> <i>age ± SD:</i> <i>I: 56.1 ± 13.4</i> <i>C: 57.3 ± 14.0</i> <i>Sex:</i> <i>I: 80% F</i> <i>C: 81% F</i> <i>White:</i> <i>I: 71%</i> <i>C: 69%</i> Groups comparable at baseline? Yes			Significant lab value: 2 Control: 96 (44.9%) Reasons: Adverse event: 18 Decided to withdraw: 42 Died: 15 Lost to follow-up: 13 Protocol violation: 4 Withdrawn by sponsor: 1 Entry criteria unmet: 2 Other reason: 1 <u>Incomplete outcome data:</u> Not reported	<u>Total hip</u> I: 5.2% C: 2.7% Mean difference: 2.9% <u>2. Fractures</u> Not reported	
Saag, 2019	Type of study: Randomized, Double-Blind, Double-Dummy Trial Setting and country: Multicentre Funding and conflicts of interest:	<u>Inclusion criteria:</u> men and women ≥18 years old who were receiving glucocorticoid therapy (prednisone or its equivalent) at a dose of ≥7.5 mg for <3 months	Describe intervention (treatment/procedure/test): subcutaneous denosumab 60 mg Q6M and oral placebo (for risedronate) QD for 24 months,	Describe control (treatment/procedure/test): oral risedronate 5 mg QD (the dosing regimen approved for the treatment and prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis) and subcutaneous placebo (for denosumab) Q6M	<u>Length of follow-up:</u> 24 months <u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: 67 (26.5%) Reasons: withdrawal of	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>1. Changes BMD, least</u>	<u>Authors conclusion:</u> Denosumab was superior to risedronate in terms of increases in spine and hip BMD through month 24, and the safety profile was similar between treatment groups. Denosumab may offer

	Amgen Inc. funded the study and participated in the study design. The authors collected the data, interpreted the results, and had the final decision to submit the manuscript for publication. Medical writing assistance was provided by Lisa Humphries (Amgen Inc.) and Jonathan Latham (PharmaScribe, LLC, on behalf of Amgen Inc.).	(glucocorticoid-initiating) or ≥ 3 months (glucocorticoid-continuing) before screening. <u>Exclusion criteria:</u> - <u>N total at baseline:</u> Intervention: 253 Control: 252 <u>Important prognostic factors²:</u> <i>For example</i> <i>age $\pm$ SD:</i> <i>I: 61.5 $\pm$ 11.6</i> <i>C: 61.3 $\pm$ 11.1</i> <i>Sex:</i> <i>I: 73.1% F</i> <i>C: 73.4% f</i> <i>Race, no (%):</i> <i>White</i> <i>I: 230 (90.9)</i> <i>C: 223 (88.5)</i> <i>Asian:</i> <i>I: 6 (2.4)</i> <i>C: 12 (4.8)</i> <i>Black or African America:</i> <i>I: 4 (1.6)</i>			consent : 13.6% Adverse events: 4.8% Control: 74 (29.4%) Reasons withdrawal of consent : 12.3% Adverse events: 4.0% <u>Incomplete outcome data:</u> Not reported	<u>square mean (SE):</u> <u>Lumbar spine</u> Mean difference: 3.2% (95% CI 2.0 – 4.3%) <u>Femoral neck</u> Mean difference: 1.8% (95% CI 0.7 – 2.9%) <u>Total hip</u> Mean difference: 2.5% (95% CI 1.7 – 3.2%) <u>2. Fractures</u> Not reported	a new osteoporosis treatment option for glucocorticoid-treated patients.
--	---	---	--	--	---	--	---

		<i>C: 4 (1.6)</i> <i>Other:</i> <i>I: 13 (5.1)</i> <i>C: 13 (5.2)</i> Groups comparable at baseline? Yes					
--	--	--	--	--	--	--	--

Study reference (first author, publication year)	Describe method of randomisation ¹	Bias due to inadequate concealment of allocation? ² (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results? ⁴ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to loss to follow-up? ⁵ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to violation of intention to treat analysis? ⁶ (unlikely/likely/unclear)
Reid, 2009	Randomisation to a drug group was done with an interactive voice response system (IVRS).	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely
Saag, 2009	Block randomization, stratified according to sex, investigative site, and previous use of bisphosphonates, was used to assign subjects to treatment in an approximate 1:1 ratio.	Unclear	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely

Saag, 2019	The sponsor's Global Randomization and Blinding Group, which was independent of the study team, prepared the randomization before study initiation using a computer-generated schedule	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unclear
------------	--	----------	----------	----------	----------	----------	----------	---------

Table of quality assessment for systematic reviews of RCTs and observational studies

Based on AMSTAR checklist (Shea, 2007; BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher, 2009; PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Study	Appropriate and clearly focused question? ¹	Comprehensive and systematic literature search? ²	Description of included and excluded studies? ³	Description of relevant characteristics of included studies? ⁴	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies? ⁵	Assessment of scientific quality of included studies? ⁶	Enough similarities between studies to make combining them reasonable? ⁷	Potential risk of publication bias taken into account? ⁸	Potential conflicts of interest reported? ⁹
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/not applicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Ding, 2020	Yes	Yes	No	Yes	Not applicable	Yes	Yes	Yes	No

Table of excluded studies

Author and year	Reason for exclusion
Yanbeiy, 2019	Ding (2020) was most recent network meta-analyse
Wang, 2019	Ding (2020) was most recent network meta-analyse
Wang, 2018	Ding (2020) was most recent network meta-analyse
Zhao, 2016	Ding (2020) was most recent network meta-analyse
Kan, 2016	Ding (2020) was most recent network meta-analyse
Amiche, 2016	Ding (2020) was most recent network meta-analyse
Allen, 2016	Ding (2020) was most recent network meta-analyse
Saag, 2016	Subpopulation analyses of Saag (2009)
Saag, 2018	Same study as Saag (2019)

Literature search strategy

PubMed

Search	Query	Results
#6	Search: #4 AND #5	52
#8	Search: #6 AND #7	7
#7	Search: ("Meta-Analysis as Topic"(Mesh) OR "Meta-Analysis"(Publication Type) OR metaanaly*(tiab) OR metanaly*(tiab) OR meta-analy*(tiab) OR meta synthes*(tiab) OR metasynthes*(tiab) OR meta ethnograph*(tiab) OR metaethnograph*(tiab) OR meta summar*(tiab) OR metasummar*(tiab) OR meta-aggregation(tiab) OR metareview(tiab) OR meta-review(tiab) OR overview of reviews(tiab) OR ((systematic*(ti) OR scoping(ti) OR umbrella(ti) OR meta-narrative(ti) OR metanarrative(ti) OR evidence based(ti)) AND (review*(ti) OR overview*(ti))) OR ((evidence(ti) OR narrative(ti) OR metanarrative(ti) OR qualitative(ti)) AND synthesis(ti)) OR systematic review(pt) OR prisma(tiab) OR preferred reporting items(tiab) OR quadas*(tiab) OR systematic review*(tiab) OR systematic literature(tiab) OR structured literature search(tiab) OR systematic overview*(tiab) OR scoping review*(tiab) OR umbrella review*(tiab) OR mapping review*(tiab) OR systematic mapping(tiab) OR evidence syntheses*(tiab) OR narrative synthesis(tiab) OR metanarrative synthesis(tiab) OR research synthesis(tiab) OR qualitative synthesis(tiab) OR realist synthesis(tiab) OR realist review(tiab) OR realist evaluation(tiab) OR systematic qualitative review(tiab) OR mixed studies review(tiab) OR mixed methods synthesis(tiab) OR mixed research synthesis(tiab) OR quantitative literature review(tiab) OR systematic evidence review(tiab) OR evidence-based review(tiab) OR comprehensive literature search(tiab) OR integrated review*(tiab) OR integrated literature review(tiab) OR integrative review*(tiab) OR integrative literature review*(tiab) OR structured literature review*(tiab) OR systematic search and review(tiab) OR meta-narrative review*(tiab) OR metanarrative review(tiab) OR systematic narrative review(tiab) OR systemic review(tiab) OR systematized review(tiab) OR systematic research synthesis(tiab) OR bibliographic*(tiab) OR hand-search*(tiab) OR handsearch*(tiab) OR manual search*(tiab) OR searched manually(tiab) OR manually searched(tiab) OR journal database*(tiab) OR review authors independently(tiab) OR reviewers independently(tiab) OR independent reviewers(tiab) OR independent review authors(tiab) OR electronic database search*(tiab) OR (study selection(tiab) AND data extraction(tiab)) OR (selection criteria(tiab) AND data collection(tiab)) OR (selection criteria(tiab) AND data analysis(tiab)) OR (evidence acquisition(tiab) AND evidence synthesis(tiab)) OR (pubmed(tiab) AND embase(tiab)) OR (medline(tiab) AND embase(tiab)) OR (pubmed(tiab) AND cochrane(tiab)) OR (medline(tiab) AND cochrane(tiab)) OR (embase(tiab) AND cochrane(tiab)) OR (pubmed(tiab) AND psycinfo(tiab)) OR (medline(tiab) AND psycinfo(tiab)) OR (embase(tiab) AND psycinfo(tiab)) OR (cochrane(tiab) AND psycinfo(tiab)) OR (pubmed(tiab) AND web of science(tiab)) OR (medline(tiab) AND web of science(tiab)) OR (embase(tiab) AND web of science(tiab)) OR (psycinfo(tiab) AND web of science(tiab)) OR (cochrane(tiab) AND web of science(tiab)) OR ((literature(ti) OR qualitative(ti) OR quantitative(ti) OR integrated(ti) OR integrative(tiab) OR rapid(ti) OR short(ti) OR critical*(ti) OR mixed stud*(ti) OR mixed method*(ti) OR focused(ti) OR focussed(ti) OR structured(ti) OR comparative(ti)	334,135

	OR comparative(ti) OR evidence(ti) OR comprehensive(ti) OR realist(ti)) AND (review*(ti) OR overview*(ti)) AND (literature search(tiab) OR structured search(tiab) OR electronic search(tiab) OR search strategy(tiab) OR gray literature(tiab) OR grey literature(tiab) OR Review criteria(tiab) OR eligibility criteria(tiab) OR inclusion criteria(tiab) OR exclusion criteria(tiab) OR predetermined criteria(tiab) OR included studies(tiab) OR identified studies(tiab) OR (systematic search(tiab) AND literature(tiab)) OR strength of evidence(tiab) OR citation*(tiab) OR references(tiab) OR database search*(tiab) OR electronic database*(tiab) OR data base search*(tiab) OR electronic data-base*(tiab) OR search criteria(tiab) OR study selection(tiab) OR data extraction(tiab) OR methodological quality(tiab) OR methodological characteristics(tiab) OR methodologic quality(tiab) OR methodologic characteristics(tiab))) OR ((literature review(tiab) OR literature search*(tiab)) AND (structured search(tiab) OR electronic search(tiab) OR Search strategy(tiab) OR gray literature(tiab) OR grey literature(tiab) OR review criteria(tiab) OR eligibility criteria(tiab) OR inclusion criteria(tiab) OR exclusion criteria(tiab) OR predetermined criteria(tiab) OR included studies(tiab) OR identified studies(tiab) OR (systematic search(tiab) AND literature(tiab)) OR strength of evidence(tiab) OR citation*(tiab) OR references(tiab) OR database search*(tiab) OR electronic database*(tiab) OR data base search*(tiab) OR electronic data-base*(tiab) OR search criteria(tiab) OR study selection(tiab) OR data extraction(tiab) OR methodological quality(tiab) OR methodological characteristics(tiab) OR methodologic quality(tiab) OR methodologic characteristics(tiab)))) NOT ("Comment" (Publication Type) OR "Letter" (Publication Type)) NOT ("Animals"(Mesh) NOT "Humans"(Mesh))	
#5	Search: ((random*(tiab) AND (controlled(tiab) OR control(tiab) OR placebo(tiab) OR versus(tiab) OR versus(tiab) OR group(tiab) OR groups(tiab) OR comparison(tiab) OR compared(tiab) OR arm(tiab) OR arms(tiab) OR crossover(tiab) OR cross-over(tiab)) AND (trial(tiab) OR study(tiab)))) OR ((single(tiab) OR double(tiab) OR triple(tiab)) AND (masked(tiab) OR blind*(tiab))))	717,130
#4	Search: #1 AND #2 Filters: from 2016 - 2020	791
#3	Search: #1 AND #2	7,833
#2	Search: "Glucocorticoids" (Pharmacological Action) OR "Glucocorticoids"(Mesh) OR glucocorticoid*(tiab) OR glucocorticosteroid*(tiab) OR glucocortoid*(tiab) OR glycocorticoid*(tiab) OR glycocorticosteroid*(tiab) OR glucocorticoidsteroid*(tiab) OR predniso*(tiab)	247,802
#1	Search: "Diphosphonates"(Mesh) OR biphosphonate*(tiab) OR bisphosphonate*(tiab) OR diphosphonate*(tiab) OR diphosphonic acid derivative*(tiab) OR bisphosphonic acid derivative*(tiab) OR alenato(tiab) OR alend(tiab) OR alendronate(tiab) OR alendronic acid(tiab) OR alendros(tiab) OR alovell(tiab) OR arendal(tiab) OR bifemelan(tiab) OR bifosa(tiab) OR binosto(tiab) OR bonapex(tiab) OR defixal(tiab) OR dronal(tiab) OR endronax(tiab) OR eucalen(tiab) OR fixopan(tiab) OR fosalan(tiab) OR fosamax(tiab) OR fosmin(tiab) OR fosval(tiab) OR marvil(tiab) OR maxibone(tiab) OR mk217(tiab) OR neobon(tiab) OR oncalst(tiab) OR onclast(tiab) OR osdron(tiab) OR osdronat(tiab) OR oseotenk(tiab) OR osficar(tiab) OR oslene(tiab) OR osteofar(tiab) OR osteofos(tiab) OR osteopor(tiab) OR osteosan(tiab) OR osteovan(tiab) OR osticalcin(tiab) OR porosal(tiab) OR teiroc(tiab) OR tibolene(tiab) OR voroste(tiab) OR mk0217(tiab) OR acrel(tiab) OR actonel(tiab) OR atelvia(tiab) OR benet(tiab) OR ne 58095(tiab) OR ne58095(tiab) OR optinate(tiab) OR ribastamin(tiab) OR risedronate(tiab) OR risedronic acid(tiab) OR bm 210955(tiab) OR bm210955(tiab) OR bondenza(tiab) OR bondronat(tiab) OR boniva(tiab) OR bonviva(tiab) OR destara(tiab) OR iasibon(tiab) OR ibandronate(tiab) OR ibandronic acid(tiab) OR r 484(tiab) OR r484(tiab) OR aclasta(tiab) OR cgp 42446(tiab) OR cgp 42446a(tiab) OR cgp42446(tiab) OR cgp42446a(tiab) OR orazol(tiab) OR reclast(tiab) OR "zol 446"(tiab) OR zol446(tiab) OR zoledronate(tiab) OR zoledronic acid(tiab) OR zomera(tiab) OR zometa(tiab) OR "Raloxifene Hydrochloride"(Mesh) OR "raloxifene diphosphate" (Supplementary Concept) OR bonmax(tiab) OR celvista(tiab) OR evista(tiab) OR keoxifene(tiab) OR	

	loxar(tiab) OR loxifen(tiab) OR "ly 139481"(tiab) OR "ly 156758"(tiab) OR "ly139481"(tiab) OR ly156758(tiab) OR optruma(tiab) OR raloxifene(tiab) OR raxeto(tiab) OR "Parathyroid Hormone"(Mesh) OR bonsity(tiab) OR chs 13340(tiab) OR chs13340(tiab) OR forsteo(tiab) OR forteo(tiab) OR "ly 333334"(tiab) OR ly333334(tiab) OR movymia(tiab) OR parathar(tiab) OR "parathyroid hormone*" (tiab) OR "sun e3001"(tiab) OR sune3001(tiab) OR teriparatide(tiab) OR terrosa(tiab) OR parathormone(tiab) OR "Denosumab"(Mesh) OR "amg 162"(tiab) OR amg162(tiab) OR amgiva(tiab) OR denosumab(tiab) OR prolia(tiab) OR xgeva(tiab) OR "Estrogen Replacement Therapy"(Mesh) OR oestrogen(tiab) OR "Estrogens"(Mesh) OR "Estrogens" (Pharmacological Action) OR estrogen(tiab) OR "bazedoxifene" (Supplementary Concept) OR bazedoxifene(tiab) OR conbriza(tiab) OR "tse 424"(tiab) OR tse424(tiab) OR viviant(tiab) OR "way 140424"(tiab) OR way140424(tiab) OR "tibolone" (Supplementary Concept) OR boltin(tiab) OR livial(tiab) OR liviel(tiab) OR liviella(tiab) OR "org od"(tiab) OR tibocina(tiab) OR tibofem(tiab) OR tibolon(tiab) OR tibolone(tiab) OR xyvion(tiab) OR dequest(tiab) OR dequest 2010(tiab) OR diadronel(tiab) OR didrocal(tiab) OR didronal(tiab) OR didronat(tiab) OR didronate(tiab) OR didronel(tiab) OR difosfen(tiab) OR dinol(tiab) OR diphos(tiab) OR diphosphonate(tiab) OR "disodium ethane 1 hydroxyldiphosphonate"(tiab) OR "disodium ethanehydroxydiphosphonate"(tiab) OR "disodium etidronate"(tiab) OR dronate-os(tiab) OR "editronic acid"(tiab) OR ehdp(tiab) OR ethylenehydroxydiphosphonate(tiab) OR etibon(tiab) OR etidron(tiab) OR etidronate(tiab) OR "etidronic acid"(tiab) OR hedp(tiab) OR hydroxyethylenediphosphonate(tiab) OR osteotop(tiab) OR osteum(tiab) OR ostopor(tiab) OR turpinal(tiab) OR xidiphone(tiab) OR xydiphone(tiab) OR xydiphonum(tiab) OR pamidronate(tiab) OR pamidronic acid(tiab) OR residronate/exp OR residronate(tiab) OR zolendronate(tiab) OR "romosozumab" (Supplementary Concept) OR "amg 785"(tiab) OR amg785(tiab) OR "cdp 7851"(tiab) OR cdp7851(tiab) OR evenity(tiab) OR romosozumab(tiab)	
--	--	--

Embase

No.	Query	Results
#13	#9 AND #12	51
#12	('meta-analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	479290
#11	#6 NOT #10	316
#10	#5 AND #9	166
#9	#8 AND (2016-2020)/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	791
#8	#2 AND #7	15565
#7	'glucocorticoid'/exp/mj OR 'glucocorticoid':ti,ab,kw OR 'glucocorticosteroid':ti,ab,kw OR 'glucocortoid':ti,ab,kw OR 'glycorticoid':ti,ab,kw OR 'glycorticosteroid':ti,ab,kw OR 'glucocorticoidsteroid':ti,ab,kw OR predniso*:ti,ab,kw	344953
#6	#4 AND #5	482
#5	('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it	2353886
#4	#3 AND (2016-2020)/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	3087
#3	#1 AND #2	36740
#2	'bisphosphonic acid derivative'/exp OR 'biphosphonate*':ti,ab,tn,dn,kw OR 'bisphosphonate*':ti,ab,tn,dn,kw OR 'diphosphonate*':ti,ab,tn,dn,kw OR 'diphosphonic acid	486690

derivative*:ti,ab,tn,dn,kw OR 'bisphosphonic acid derivative*:ti,ab,tn,dn,kw OR 'alendronic acid'/exp OR 'alenato':ti,ab,tn,dn,kw OR 'alend':ti,ab,tn,dn,kw OR 'alendronate':ti,ab,tn,dn,kw OR 'alendronic acid':ti,ab,tn,dn,kw OR 'alendros':ti,ab,tn,dn,kw OR 'alovell':ti,ab,tn,dn,kw OR 'arendal':ti,ab,tn,dn,kw OR 'bifemelan':ti,ab,tn,dn,kw OR 'bifosa':ti,ab,tn,dn,kw OR 'binosto':ti,ab,tn,dn,kw OR 'bonapex':ti,ab,tn,dn,kw OR 'defixal':ti,ab,tn,dn,kw OR 'dronal':ti,ab,tn,dn,kw OR 'endronax':ti,ab,tn,dn,kw OR 'eucalen':ti,ab,tn,dn,kw OR 'fixopan':ti,ab,tn,dn,kw OR 'fosalan':ti,ab,tn,dn,kw OR 'fosamax':ti,ab,tn,dn,kw OR 'fosmin':ti,ab,tn,dn,kw OR 'fosval':ti,ab,tn,dn,kw OR 'marvil':ti,ab,tn,dn,kw OR 'maxibone':ti,ab,tn,dn,kw OR 'mk217':ti,ab,tn,dn,kw OR 'neobon':ti,ab,tn,dn,kw OR 'oncalst':ti,ab,tn,dn,kw OR 'onclast':ti,ab,tn,dn,kw OR 'osdron':ti,ab,tn,dn,kw OR 'osdronat':ti,ab,tn,dn,kw OR 'oseotenk':ti,ab,tn,dn,kw OR 'osficar':ti,ab,tn,dn,kw OR 'oslene':ti,ab,tn,dn,kw OR 'osteofar':ti,ab,tn,dn,kw OR 'osteofos':ti,ab,tn,dn,kw OR 'osteopor':ti,ab,tn,dn,kw OR 'osteosan':ti,ab,tn,dn,kw OR 'osteovan':ti,ab,tn,dn,kw OR 'osticalcin':ti,ab,tn,dn,kw OR 'porosal':ti,ab,tn,dn,kw OR 'teiroc':ti,ab,tn,dn,kw OR 'tibolene':ti,ab,tn,dn,kw OR 'voroste':ti,ab,tn,dn,kw OR 'mk0217':ti,ab,tn,dn,kw OR 'risedronic acid'/exp OR 'acrel':ti,ab,kw OR 'actonel':ti,ab,kw OR 'atelia':ti,ab,kw OR 'benet':ti,ab,kw OR 'ne 58095':ti,ab,kw OR 'ne58095':ti,ab,kw OR 'optinate':ti,ab,kw OR 'ribastamin':ti,ab,kw OR 'risedronate':ti,ab,kw OR 'risedronic acid':ti,ab,kw OR 'ibandronic acid'/exp OR 'bm 210955':ti,ab,kw OR 'bm210955':ti,ab,kw OR 'bondenza':ti,ab,kw OR 'bondronat':ti,ab,kw OR 'boniva':ti,ab,kw OR 'bonviva':ti,ab,kw OR 'destara':ti,ab,kw OR 'iasibon':ti,ab,kw OR 'ibandronate':ti,ab,kw OR 'ibandronic acid':ti,ab,kw OR 'r 484':ti,ab,kw OR 'r484':ti,ab,kw OR 'zoledronic acid'/exp OR 'aclasta':ti,ab,kw OR 'cgp 42446':ti,ab,kw OR 'cgp 42446a':ti,ab,kw OR 'orazol':ti,ab,kw OR 'reclast':ti,ab,kw OR 'zol 446':ti,ab,kw OR 'zol446':ti,ab,kw OR 'zoledronate':ti,ab,kw OR 'zoledronic acid':ti,ab,kw OR 'zomera':ti,ab,kw OR 'zometa':ti,ab,kw OR 'parathyroid hormone(1-34)'/exp OR 'bonsity':ti,ab,kw OR 'chs 13340':ti,ab,kw OR 'chs13340':ti,ab,kw OR 'forsteo':ti,ab,kw OR 'forteo':ti,ab,kw OR 'ly 333334':ti,ab,kw OR 'ly333334':ti,ab,kw OR 'movymia':ti,ab,kw OR 'parathar':ti,ab,kw OR 'parathyroid hormone 1 34':ti,ab,kw OR 'pth (1-34)':ti,ab,kw OR 'sun e3001':ti,ab,kw OR 'sune3001':ti,ab,kw OR 'teriparatide':ti,ab,kw OR 'terrosa':ti,ab,kw OR 'parathormone 1 34':ti,ab,kw OR 'denosumab'/exp OR 'amg 162':ti,ab,kw OR 'amg162':ti,ab,kw OR 'amgiva':ti,ab,kw OR 'denosumab':ti,ab,kw OR 'prolia':ti,ab,kw OR 'xgeva':ti,ab,kw OR 'estrogen therapy'/exp OR 'oestrogen':ti,ab,kw OR 'estrogen'/exp OR 'estrogen':ti,ab,kw OR 'parathyroid hormone derivative'/exp OR 'parathormone analog':ti,ab,kw OR 'parathormone derivative':ti,ab,kw OR 'parathyroid hormone analog':ti,ab,kw OR 'parathyroid hormone derivative':ti,ab,kw OR 'pth derivative':ti,ab,kw OR 'bazedoxifene'/exp OR 'bazedoxifene':ti,ab,kw OR 'conbriza':ti,ab,kw OR 'tse 424':ti,ab,kw OR 'tse424':ti,ab,kw OR 'vivant':ti,ab,kw OR 'way 140424':ti,ab,kw OR 'way140424':ti,ab,kw OR 'tibolone'/exp OR 'boltin':ti,ab,kw OR 'livial':ti,ab,kw OR 'liviell':ti,ab,kw OR 'liviella':ti,ab,kw OR 'org od 14':ti,ab,kw OR 'org od14':ti,ab,kw OR 'tibocina':ti,ab,kw OR 'tibofem':ti,ab,kw OR 'tibolon':ti,ab,kw OR 'tibolone':ti,ab,kw OR 'xyvion':ti,ab,kw OR 'etidronic acid'/exp OR 'dequest':ti,ab,kw OR 'dequest 2010':ti,ab,kw OR 'diadronel':ti,ab,kw OR 'didrocal':ti,ab,kw OR 'didronal':ti,ab,kw OR 'didronat':ti,ab,kw OR 'didronate':ti,ab,kw OR 'didronel':ti,ab,kw OR 'difosfen':ti,ab,kw OR 'dinol':ti,ab,kw OR 'diphos':ti,ab,kw OR 'diphosphonate':ti,ab,kw OR 'disodium ethane 1 hydroxyldiphosphonate':ti,ab,kw OR 'disodium ethanehydroxydiphosphonate':ti,ab,kw OR 'disodium etidronate':ti,ab,kw OR 'dronate-os':ti,ab,kw OR 'editronic acid':ti,ab,kw OR 'ehdp':ti,ab,kw OR 'ethane hydroxy diphosphonate':ti,ab,kw OR 'ethanehydroxy diphosphonate':ti,ab,kw OR 'ethanehydroxydiphosphonate disodium':ti,ab,kw OR 'ethylenehydroxydiphosphonate':ti,ab,kw OR 'etibon':ti,ab,kw OR 'etidron':ti,ab,kw OR 'etidronate':ti,ab,kw OR 'etidronic acid':ti,ab,kw OR 'hedp':ti,ab,kw OR 'hydroxyethyl diphosphonate':ti,ab,kw OR 'hydroxyethylenediphosphonate':ti,ab,kw OR 'hydroxyethylenediphosphonate potassium':ti,ab,kw OR 'hydroxyethylenediphosphonic acid':ti,ab,kw OR 'hydroxyethylidenediphosphonic acid':ti,ab,kw OR 'osteotop':ti,ab,kw OR 'osteum':ti,ab,kw OR 'ostopor':ti,ab,kw OR 'sodium diphosphonate':ti,ab,kw OR 'turpinal':ti,ab,kw OR 'xidiphone':ti,ab,kw OR 'xydiphone':ti,ab,kw OR 'xydiphonum':ti,ab,kw OR 'pamidronate':ti,ab,kw OR 'pamidronic acid':ti,ab,kw OR 'residronate'/exp OR 'residronate':ti,ab,kw OR 'zolendronate'/exp OR 'zolendronate':ti,ab,kw OR 'raloxifene'/exp OR 'bonmax':ti,ab,kw OR 'celvista':ti,ab,kw OR 'evista':ti,ab,kw OR 'keoxifene':ti,ab,kw OR 'keoxifene hydrochloride':ti,ab,kw OR 'loxar':ti,ab,kw OR 'loxifen':ti,ab,kw OR 'ly 139481':ti,ab,kw OR 'ly 156758':ti,ab,kw OR 'ly139481':ti,ab,kw OR 'ly156758':ti,ab,kw OR 'optruma':ti,ab,kw OR 'raloxifene':ti,ab,kw OR 'raxeto':ti,ab,kw OR 'romosozumab'/exp

OR 'amg 785':ti,ab,kw OR 'amg785':ti,ab,kw OR 'cdp 7851':ti,ab,kw OR 'cdp7851':ti,ab,kw
OR 'evenity':ti,ab,kw OR 'romosozumab':ti,ab,kw OR 'sclerostin ab':ti,ab,kw

#1 'glucocorticoid'/exp OR 'glucocorticoid':ti,ab,kw OR 'glucocorticosteroid':ti,ab,kw
OR 'glucocortoid':ti,ab,kw OR 'glycocorticoid':ti,ab,kw OR 'glycocorticosteroid':ti,ab,kw
OR 'glucocorticoidsteroid':ti,ab,kw OR predniso*:ti,ab,kw 768494

Module 8 Inname van calcium en vitamine-D behoefte bij een verhoogd fractuurrisico

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van behandeling met calcium en vitamine-D bij patiënten met hoog fractuurrisico?

Inleiding

Calcium en vitamine-D zijn een tandem in de calciumhomeostase (Heaney, 1987). Actief vitamine-D bevordert de actieve calciumopname in de darm. De bijdrage van vitamine-D afhankelijke actieve calciumopname is met name van belang als er weinig calcium wordt ingenomen (Lips, 2014). De Gezondheidsraad adviseert 1100 mg Calcium per dag en een inname van 10 µg (400 IU) Vitamine-D per dag voor mensen van 50 tot 70 jaar. Mensen ouder dan 70 jaar wordt geadviseerd om 1200 mg calcium en 20 µg (800 IU) vitamine-D per dag in te nemen (Gezondheidsraad, 2019). De gemiddelde calciuminname van mannen en vrouwen van 50 jaar en ouder in Nederland ligt rond de 1000 mg per dag waarbij ongeveer 50% van zowel mannen als vrouwen minder gebruikt dan de aanbevolen hoeveelheid (van Rossum, 2016).

Ook de inname van vitamine-D is te laag en bedraagt 4 tot 5 µg per dag, waarbij gemiddeld 50% van de vrouwen 20% van de mannen geen vitamine-D supplement gebruiken, terwijl ze dat op grond van hun leeftijd (vrouwen: 50 jaar en ouder en mannen vanaf 70 jaar en ouder) volgens de gezondheidsraad wél zouden moeten doen wél zouden moeten doen. (Gezondheidsraad, 2019, van Rossum, 2016). Mensen die na een fractuur een fractuurpolikliniek bezochten, hadden beduidend lagere vitamine-D spiegels en inname van calcium (Vranken, Wyers, 2017).

Er bestaat nog steeds veel discussie over hoeveel calcium en vitamine-D nodig is om het skelet bij een verhoogd fractuurrisico te optimaliseren. Op grond van balansstudies aan het einde van de vorige eeuw is de calciumbehoefte geschat op 1000 tot 1500 mg per dag (Heaney, 1987). Een recentere studie bij mensen van 18 tot 75 jaar kwam tot lagere waarden: gemiddeld 741 mg/dag met een 95% betrouwbaarheidsinterval van 507 mg per dag tot 1035 mg/dag (Hunt, 2007). Er zijn geen aanwijzingen in de literatuur dat de calciuminname via de voeding met de leeftijd afneemt. Dit zou kunnen betekenen dat de voedingsnormen van de Gezondheidsraad mogelijk wat aan de hoge kant zijn. Mensen met een verhoogd risico op malabsorptie (IBD, coeliakie, gastric bypass, oraal gebruik van hoge doseringen corticosteroïden) hebben mogelijk een hogere calciumbehoefte.

Ook bestaat er nog steeds discussie hoe hoog de 25(OH)D spiegel zou moeten zijn voor een optimaal effect op het skelet. Over het algemeen wordt een optimale grens van 50 tot 125 nmol/l aangehouden (Sempos, 2018). Om rachitis of osteomalacie te voorkomen ligt het afkappunt lager (30 nmol/l). In Nederland is een seizoensvariatie in vitamine-D spiegels vastgesteld met een dieptepunt in de winter. De gemiddelde variatie bedroeg bij mensen van 65 tot 88 jaar en bij mensen van 55 tot 65 jaar respectievelijk 12 en 7 nmol/liter (van Schoor, Knol, 2014). Omdat deze variatie individueel sterk kan verschillen en over individuele voorspelling van die variatie weinig bekend is, adviseerde de vorige multidisciplinaire richtlijn Osteoporose en fractuurpreventie om een ondergrens van 50 nmol/liter aan te houden die niet seizoensafhankelijk is. Hierover is geen nieuwe informatie bekend.

Search and select

No systematic literature analysis has been performed for this guiding question, because many reviews have been performed previously without new published literature.

Summary of literature

Does not apply.

Conclusions

Does not apply.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Voor het beantwoorden van deze uitgangsvraag is geen systematische search verricht. De werkgroep heeft op basis van expert opinie aanbevelingen geformuleerd.

In meta-analyses waarin het gecombineerde effect van suppletie van calcium en vitamine-D werd onderzocht werd een gunstig effect van suppletie op het fractuurrisico aangetoond (Barrionuevo, 2019; Yao, 2019, Eleni, 2020). Dit effect werd met name gezien in studies in verpleeghuizen, bij mensen met een sterk verhoogd fractuurrisico en mensen met een heupfractuur. Een meta-analyse waarin studies bij niet-zelfstandig-wonende-ouderen werden uitgesloten, kon geen gunstig effect van de gecombineerde suppletie aantonen (Kahwati, 2018). Dit vormt een aanwijzing voor het verschijnsel dat als men regelmatig buitenkomt én aan de streefwaarde van calcium met de voeding heeft voldaan, er geen meerwaarde van extra suppletie verwacht kan worden (Heaney, 2008).

Over het algemeen wordt geadviseerd om bij mensen met een verhoogd fractuurrisico vitamine D en calcium te suppleren tenzij er al ruim voldoende inname is. Dit is gebaseerd op het feit dat in de meeste studies waarin antifractuurmedicatie bestudeerd werd, zowel de placebogroep als de interventie-groep calcium en/of vitamine-D supplementen ontvingen. In een studie waarin vrouwen met osteopenie elke 18 maanden een zolendroninezuur infuus ontvingen en zo nodig vitamine-D, werd echter geen relatie tussen de calciuminname en de fractuurincidentie gezien (Reid, 2018). Omdat dit slechts één studie betreft, blijft het advies om tijdens het gebruiken van antifractuurmedicatie te zorgen voor een ruim voldoende inname van zowel calcium en vitamine D. Calcium- en vitamine-D supplementen zijn verder nodig ter preventie van hypocalciëmie bij gebruik van sterke botafbraakremmende middelen zoals denosumab en zolendroninezuur en bij mensen met nierinsufficiëntie die bisfosonaten krijgen voorgeschreven (Geusens, 2019).

Indien calcium of vitamine-D wordt voorgeschreven, is therapietrouw waarschijnlijk een probleem. Vitamine-D suppletie in een verpleeghuis, (waar therapietrouw geen grote rol speelt omdat de medicatie wordt uitgedeeld) liet ook bij een relatief lage dosering ($10\mu = 400$ IU/dag) al een adequate stijging van de vitamine-D spiegels zien (Chel, 2008). Bij patiënten in de algemene bevolking die op een fractuurpolikliniek $20\mu\text{g}$ vitamine-D per dag kregen voorgeschreven had 79% na 11 maanden nog steeds geen serum 25(OH)D spiegel van 50 nmol/liter bereikt (Shab-Bidar, 2013).

Vitamine-D suppletie

Er wordt aangenomen dat er een dagelijkse inname van 800 IE= 20 μg nodig is om een spiegel van 50 nmol te bereiken in 95% van de bevolking (Gallagher, 2012). Daarbij wordt geadviseerd om in de algemene bevolking colecalciferol te suppleren en niet de actieve vormen van vitamine D, zoals alfacalcidol die om actieve monitoring vraagt in verband met

een groter risico op overdosering. Uiteraard is daarbij een goede therapietrouw nodig (Gezondheidsraadrapport voedingsnormen vitamine-D, 2012). Bij mensen zonder risicofactoren voor vitamine-D gebrek, die mobiel zijn en veel buiten komen kan deze suppletie mogelijk achterwege gelaten worden als de vitamine-D spiegel zonder suppletie afdoende is of hoeft alleen suppletie te worden voorgeschreven in de wintermaanden (Sohl, 2014; Merlijn, 2018). Ook zijn er uitzonderingen, zoals mensen die bij aanvang een hele lage spiegel hebben of overgewicht hebben, waarbij het lang kan duren voordat er een goede spiegel bereikt wordt of bij malabsorptie zoals na een gastric bypassoperatie (Pereira-Santos, 2015; Bassatne, 2019). Bij hen kan een (tijdelijke) hogere dosering worden aanbevolen. Hoewel er met hoog gedoseerde vitamine-D supplementen uiteindelijk hogere spiegels bereikt worden, is de mate van stijging grotendeels afhankelijk van de uitgangswaarde (Shab-Bidar, 2013). Overdoseringen vitamine-D geven hypercalciëmie, hypercalciurie en spierzwakte. In 2012 werd de veilige dagdosering en van vitamine-D voor ouderen op 100µg (4000 IE) per dag gesteld (EFSA 2012). Deze bovengrens wordt momenteel weer ter discussie gesteld, omdat één studie liet zien dat lagere dagdoseringen bij ouderen ook al een verhoogd valrisico te zien gaven. (Gallagher, 2016; Rizzoli, 2021). Meerdere studies lieten zien dat hogere periodieke doseringen (als bolus regime) van 12500 µg (500.000 IU) (jaarlijks), 7500µg (300.000 IU) (jaarlijks), 1500 µg (60.000 IU) (maandelijks) een verhoogd valrisico geven, vermoedelijk door spierzwakte (Smith, 2007; Sanders, 2010; Bischoff-Ferrari, 2016), waardoor er twijfels zijn ontstaan omtrent de veiligheid van zeer hoge bolusbehandelingen. Bij mensen bij wie men verwacht dat het lang gaat duren voordat suppletie van 800 IE (20 µg) per dag adequate spiegels gaat geven, valt te overwegen om de dosering gedurende een aantal weken tijdelijk op te hogen tot maximaal 4000 IU (100µ per dag). In het farmacotherapeutisch kompas wordt aanbevolen om danwel het deficit te berekenen en dan te suppleren op basis van dit deficit met wekelijkse oplaaddoseringen van 25.000 IE per keer of om na zes doseringen van 25.000 per week over te gaan op 25.000 IE per maand. Bij slechte therapietrouw dient het verhoogde valrisico tegen de voordelen van periodieke hogere doseringen te worden afgewogen. Uiteraard speelt de preferentie van de patiënt ook een rol.

Indien men twijfelt of een adequate spiegel bereikt is, dan valt een aanvullende bepaling van vitamine-D spiegel na een aantal maanden suppletie te overwegen. Daarbij is het wellicht handig om er rekening mee te houden dat de dalperiode van de vitamine-D spiegel aan het einde van de winter (eind februari tot begin maart) ligt (Sohl, 2014; van Schoor, 2014; Merlijn, 2018).

Calciumsuppletie

Een gemiddelde zuivelconsumptie van 150 ml of 20 gram kaas bevat ongeveer 180 mg Calcium. Ook zuivelvervangers bevatten meestal een substantiële hoeveelheid calcium, omdat er calcium aan toegevoegd is. Over het algemeen heeft men drie tot vier gestandaardiseerde zuivelconsumpties (of consumpties met calciumrijke niet-zuivelbevattende vervangers) per dag nodig om aan de streefwaarde van 1100 tot 1200 mg calcium per dag komen ([Calcium | Voedingscentrum](#))

Bij mensen die minder dan twee zuivelproducten of andere calcium bevattende zuivelvervangers per dag innemen en geen adequate calciuminname kunnen bereiken door middel van dieetaanpassingen, is een supplement van 1000 mg calcium nodig. Bij mensen die twee of meer, maar minder dan 4 zuivelconsumpties gebruiken is een supplement van 500 mg per dag voldoende. Bij vier standaard (150 ml melk, kwark of yoghurt of 20 gram kaas) zuivelconsumpties per dag of als men meerder keren grote porties neemt, is geen calcium supplement aangewezen. Meerdere studies hebben laten zien dat calciumsuppletie

zonder rekening te houden met de gebruikelijke voedingsgewoontes resulteerden in een totale calciuminname die ver boven de geadviseerde inname lag (Bolland, 2015).

Aangetoonde bijwerkingen van calciumsuppletie zijn maagdarmklachten en calcium houdende stenen in de urine (Bolland, 2015). Een geschiedenis van recidiverende urinestenen, is een contra-indicatie voor ruime calciumsuppletie. Gastro-intestinale klachten kunnen wijzen op een slechte absorptie van het calciumpreparaat. Absorptie wordt bevorderd als het calciumpreparaat bij de maaltijd wordt ingenomen of in het geval van een suppletie van 1000 mg per dag in twee giften verdeeld over de dag wordt gegeven. Bij maagdarmklachten kan tevens geprobeerd worden of de klachten verdwijnen door van preparaat te veranderen of de dosering te verminderen. Hoewel theoretisch mogelijk effectiever, is er is geen onderbouwing van het in een aantal bijsluiters vermelde advies dat het beter is om het middel 's avonds in te nemen.

Er zijn studies geweest die een associatie vonden tussen calciumsuppletie en het voorkomen van hartinfarcten (Bolland, 2010). Dit kon in een aantal andere studies niet bevestigd worden (Bolland, 2010; Prentice, 2013; Jenkins, 2018).

Gezien de (mogelijke) bijwerking en van calciumsuppletie verdient het aanbeveling om terughoudend te zijn met te ruim suppleren.

Gezonde voeding

Behoudens calcium en vitamine-D zijn andere voedingsbestanddelen waarschijnlijk belangrijk voor een optimaal gezond skelet. Er zijn aanwijzingen dat eiwit inname gerelateerd is aan de kwaliteit van het bot (Groenendijk, 2019). In een recente meta-analyse werd gevonden dat als “ongezond” of “westers” getypeerde voedingspatronen negatief geassocieerd zijn met BMD (Denova-Gutierrez, 2018). Mensen met een “gezond” voedingspatroon lieten een lager risico op fracturen zien. Voor een gezonde voeding kan verwezen worden naar de website van het voedingscentrum. Bij mensen met sterk afwijkende diëten is een evaluatie van de voeding door een diëtiste aangewezen en zo nodig suppletie op maat.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Gezien voeding en leefstijl sterk persoonlijk bepaald zijn, zullen adviezen en aanpassingen van de leefstijl gedeelde besluitvorming als een belangrijke component hebben.

Kosten (middelenbeslag)

Er worden geen beperkingen verwacht in verband met de aanvaardbaarheid ervan. Zowel supplementen als voedingsaanpassingen gaan gepaard met kosten die binnen het privédomein vallen. Zowel deze kosten als de tijd en de begeleiding die nodig is om aan leefstijl gerelateerde veranderingen tijd te bewerkstelligen zouden een beperking kunnen.

Aanbevelingen

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

De hoeveelheid calcium die nodig is om voor de lichaamsverliezen te compenseren bij 95% van de populatie is in de orde van 1000 tot 1200 mg per dag. Een optimale vitamine-D spiegel ligt tussen de 50 en 125 nmol per liter. Om dit te bereiken is een dagelijkse inname van 20µg per dag nodig. Suppletie van hoge doseringen van vitamine-D geeft een verhoogd valrisico.

Behoudens calcium en vitamine-D is een algemeen gezonde voeding waarschijnlijk ook belangrijk voor een goed skelet.

Adviseer iedereen met een verhoogd fractuurrisico dagelijks 20 µg (=800IE) vitamine-D te gebruiken.

Dagdoseringen van meer dan 75µg (=3000IE) vitamine-D/dag en periodieke hoge doseringen van vitamine-D (zogenaamde bolus regimes ≥ 1500 µg (=60.000IE) vitamine-D per maand) worden afgeraden omdat zij mogelijk een verhoogd valrisico geven.

Vraag bij mensen met een verhoogd fractuurrisico de calciuminname uit.

Beveel een dagelijkse calciuminname van 1000 tot 1100 mg aan middels de voeding.

Schrijf een calciumsupplement voor als inname door middel van aanpassingen van de voeding niet haalbaar is:

- calciumsuppletie van 1000 mg/dag indien minder dan twee standaard zuivelproducten (150 mL melk, kwark of yoghurt of 20 gram kaas) of calcium bevattende zuivelvervangers per dag worden geconsumeerd.
- calciumsuppletie van 500 mg/dag indien twee tot drie standaard zuivelproducten (150 mL melk, kwark of yoghurt of 20 gram kaas) of calcium bevattende zuivelvervangers per dag worden geconsumeerd.

Adviseer een gezonde voeding volgens de aanwijzingen van het Voedingscentrum en verwijs zo nodig naar een diëtiste.

Literatuur

- Barrionuevo, P., E. Kapoor, N. Asi, F. Alahdab, K. Mohammed, K. Benkhadra, J. Almasri, W. Farah, M. Sarigianni, K. Muthusamy, A. Al Nofal, Q. Haydour, Z. Wang and M. H. Murad (2019). "Efficacy of Pharmacological Therapies for the Prevention of Fractures in Postmenopausal Women: A Network Meta-Analysis." J Clin Endocrinol Metab **104**(5): 1623-1630.
- Bassatne, A., M. Chakhtoura, R. Saad and G. E. Fuleihan (2019). "Vitamin D supplementation in obesity and during weight loss: A review of randomized controlled trials." Metabolism **92**: 193-205.
- Bischoff-Ferrari, H. A., B. Dawson-Hughes, E. J. Orav, H. B. Staehelin, O. W. Meyer, R. Theiler, W. Dick, W. C. Willett and A. Egli (2016). "Monthly High-Dose Vitamin D Treatment for the Prevention of Functional Decline: A Randomized Clinical Trial." JAMA Intern Med **176**(2): 175-183.
- Bolland, M. J., A. Avenell, J. A. Baron, A. Grey, G. S. MacLennan, G. D. Gamble and I. R. Reid (2010). "Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis." BMJ **341**: c3691.
- Bolland, M. J., W. Leung, V. Tai, S. Bastin, G. D. Gamble, A. Grey and I. R. Reid (2015). "Calcium intake and risk of fracture: systematic review." Bmj **351**: h4580.
- Chel, V., H. A. Wijnhoven, J. H. Smit, M. Ooms and P. Lips (2008). "Efficacy of different doses and time intervals of oral vitamin D supplementation with or without calcium in elderly nursing home residents." Osteoporos Int **19**(5): 663-671.
- Denova-Gutierrez, E., L. Mendez-Sanchez, P. Munoz-Aguirre, K. L. Tucker and P. Clark (2018). "Dietary Patterns, Bone Mineral Density, and Risk of Fractures: A Systematic Review and Meta-Analysis." Nutrients **10**(12).

- Eleni, A. and P. Panagiotis (2020). "A systematic review and meta-analysis of vitamin D and calcium in preventing osteoporotic fractures." Clin Rheumatol **39**(12): 3571-3579.
- Gallagher, J. C. (2016). "Vitamin D and falls - the dosage conundrum." Nat Rev Endocrinol **12**(11): 680-684.
- Gallagher, J. C., A. Sai, T. Templin, 2nd and L. Smith (2012). "Dose response to vitamin D supplementation in postmenopausal women: a randomized trial." Ann Intern Med **156**(6): 425-437.
- Geusens, P., W. F. Lems, S. Bours and J. P. Vd Bergh (2019). "Secondary fracture prevention: Drug treatment, fall prevention and nutrition requirements." Best Pract Res Clin Rheumatol **33**(2): 290-300.
- Groenendijk, I., L. den Boeft, L. J. C. van Loon and L. de Groot (2019). "High Versus low Dietary Protein Intake and Bone Health in Older Adults: a Systematic Review and Meta-Analysis." Comput Struct Biotechnol J **17**: 1101-1112.
- Heaney, R. P. (1987). "The role of nutrition in prevention and management of osteoporosis." Clin Obstet Gynecol **30**(4): 833-846.
- Heaney, R. P. (2008). "Vitamin D and calcium interactions: functional outcomes." Am J Clin Nutr **88**(2): 541S-544S.
- Hunt, C. D. and L. K. Johnson (2007). "Calcium requirements: new estimations for men and women by cross-sectional statistical analyses of calcium balance data from metabolic studies." Am J Clin Nutr **86**(4): 1054-1063.
- Jenkins, D. J. A., J. D. Spence, E. L. Giovannucci, Y. I. Kim, R. Josse, R. Vieth, S. Blanco Mejia, E. Vigiouliouk, S. Nishi, S. Sahye-Pudaruth, M. Paquette, D. Patel, S. Mitchell, M. Kavanagh, T. Tsirakis, L. Bachiri, A. Maran, N. Umatheva, T. McKay, G. Trinidad, D. Bernstein, A. Chowdhury, J. Correa-Betanzo, G. Del Principe, A. Hajizadeh, R. Jayaraman, A. Jenkins, W. Jenkins, R. Kalaichandran, G. Kirupaharan, P. Manisekaran, T. Qutta, R. Shahid, A. Silver, C. Villegas, J. White, C. W. C. Kendall, S. C. Pichika and J. L. Sievenpiper (2018). "Supplemental Vitamins and Minerals for CVD Prevention and Treatment." J Am Coll Cardiol **71**(22): 2570-2584.
- Kahwati, L. C., R. P. Weber, H. Pan, M. Gourlay, E. LeBlanc, M. Coker-Schwimmer and M. Viswanathan (2018). "Vitamin D, Calcium, or Combined Supplementation for the Primary Prevention of Fractures in Community-Dwelling Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force." Jama **319**(15): 1600-1612.
- Lips, P., N. M. van Schoor and R. T. de Jongh (2014). "Diet, sun, and lifestyle as determinants of vitamin D status." Ann N Y Acad Sci **1317**: 92-98.
- Merlijn, T., K. M. A. Swart, P. Lips, M. W. Heymans, E. Sohl, N. M. Van Schoor, C. J. Netelenbos and P. J. M. Elders (2018). "Prediction of insufficient serum vitamin D status in older women: a validated model." Osteoporos Int **29**(7): 1539-1547.
- Pereira-Santos, M., P. R. Costa, A. M. Assis, C. A. Santos and D. B. Santos (2015). "Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis." Obes Rev **16**(4): 341-349.
- Prentice, R. L., R. D. Jackson and J. E. Rossouw (2013). "Calcium supplements and cardiovascular risk in the Women's Health Initiative: response to Bolland et al." Osteoporos Int **24**(8): 2373-2374.
- Reid, I. R., A. M. Horne, B. Mihov, A. Stewart, E. Garratt, S. Wong, K. R. Wiessing, M. J. Bolland, S. Bastin and G. D. Gamble (2018). "Fracture Prevention with Zoledronate in Older Women with Osteopenia." N Engl J Med **379**(25): 2407-2416.
- Rizzoli, R. (2021). "Vitamin D supplementation: upper limit for safety revisited?" Aging Clin Exp Res **33**(1): 19-24.

- Sanders, K. M., A. L. Stuart, E. J. Williamson, J. A. Simpson, M. A. Kotowicz, D. Young and G. C. Nicholson (2010). "Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial." *JAMA* **303**(18): 1815-1822.
- Sempos, C. T., A. C. Heijboer, D. D. Bikle, J. Bollerslev, R. Bouillon, P. M. Brannon, H. F. DeLuca, G. Jones, C. F. Munns, J. P. Bilezikian, A. Giustina and N. Binkley (2018). "Vitamin D assays and the definition of hypovitaminosis D: results from the First International Conference on Controversies in Vitamin D." *Br J Clin Pharmacol* **84**(10): 2194-2207.
- Shab-Bidar, S., S. P. Bours, P. P. Geusens, R. Y. van der Velde, M. J. Janssen and J. P. van den Bergh (2013). "Suboptimal effect of different vitamin D3 supplementations and doses adapted to baseline serum 25(OH)D on achieved 25(OH)D levels in patients with a recent fracture: a prospective observational study." *Eur J Endocrinol* **169**(5): 597-604.
- Smith, H., F. Anderson, H. Raphael, P. Maslin, S. Crozier and C. Cooper (2007). "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)* **46**(12): 1852-1857.
- Sohl, E., M. W. Heymans, R. T. de Jongh, M. den Heijer, M. Visser, T. Merlijn, P. Lips and N. M. van Schoor (2014). "Prediction of vitamin D deficiency by simple patient characteristics." *Am J Clin Nutr* **99**(5): 1089-1095.
- van Schoor, N. M., D. L. Knol, D. J. Deeg, F. P. Peters, A. C. Heijboer and P. Lips (2014). "Longitudinal changes and seasonal variations in serum 25-hydroxyvitamin D levels in different age groups: results of the Longitudinal Aging Study Amsterdam." *Osteoporos Int* **25**(5): 1483-1491.
- Vranken, L., C. E. Wyers, J. P. W. van den Bergh and P. Geusens (2017). "The Phenotype of Patients with a Recent Fracture: A Literature Survey of the Fracture Liaison Service." *Calcif Tissue Int* **101**(3): 248-258.
- Yao, P., D. Bennett, M. Mafham, X. Lin, Z. Chen, J. Armitage and R. Clarke (2019). "Vitamin D and Calcium for the Prevention of Fracture: A Systematic Review and Meta-analysis." *JAMA Netw Open* **2**(12): e1917789.

Geldigheid en Onderhoud

Module ¹	Regi houder(s) ²	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn ³	Frequentie van beoordeling op actualiteit ⁴	Wie houdt er toezicht op actualiteit ⁵	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling ⁶
Inname van calcium en vitamine D behoefte bij een verhoogd fractuurrisico	NIV	2021	3	Jaarlijks	NIV	

¹ Naam van de module

² Regi houder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regi houders)

³ Maximaal na vijf jaar

⁴ (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

⁵ regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

⁶ Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

Bijlagen bij module 8

Evidence tables

Does not apply.

Table of excluded studies

Does not apply.

Literature search strategy

Does not apply.

Module 9 Behandeling met vitamine K2 en magnesium

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van vitamine K2 en magnesium bij patiënten met een verhoogd fractuurrisico?

Inleiding

In de praktijk worden er door patiënten vaak voedings- en suppletie gerelateerde vragen gesteld. Dit betreft, naast calcium en vitamine-D, vragen over het belang van vitamine K of magnesium in relatie tot de botsterkte en of men magnesium- of vitamine K supplementen moet innemen ter preventie van fractures. Dat deze vragen in de bevolking spelen, werd ook door de patiëntenvereniging bevestigd. Dit vormde een aanleiding om een systematisch literatuuronderzoek in hoeverre magnesium- of vitamine K suppletie een verbetering geeft van BMD of een vermindering van het fractuurrisico geeft bij mensen met een verhoogd fractuurrisico.

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What is the effectiveness of nutritional interventions (vitamin K2 or magnesium) on fractures in patients with an increased fracture risk?

- P:** patients with primary osteoporosis or osteopenia or high risk of fractures;
- I:** vitamin K2 or magnesium;
- C:** no treatment, placebo, treatment with only calcium and vitamin D;
- O:** fracture prevalence (hip, non-vertebral and vertebral fractures), bone mineral density (BMD).

Relevant outcome measures

The guideline development group considered both fractures and BMD as a critical outcome measure for decision making; A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The working group used the GRADE standard limit of 25% as a minimal clinically (patient) important difference for dichotomous outcomes and 10% for continuous variables.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until October 29th, 2020. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in a total of 132 hits for systematic reviews and 35 hits for randomized trials, of which 29 hits for magnesium. Studies were selected based on the following criteria: systematic reviews including randomized controlled trials or randomized controlled trials investigating the use of vitamin K2 or magnesium in patients with primary osteoporosis, osteopenia or with high risk of fractures. 21 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 17 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods) and 4 studies were included.

Results

Four studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Summary of literature

Description of studies

Magnesium

No studies were identified that compared magnesium with no treatment, placebo or calcium and vitamin D in patients with primary osteoporosis, osteopenia or high risk of fractures.

Vitamin K2

Mott (2019, 2020) performed a systematic review and meta-analysis on the effects of oral vitamin K on bone mineral density and fractures in adults and updated it in 2020 by removing one study about which concerns were raised (Mott, Bradley, 2019; Mott, Bradley, 2020). Studies were eligible for inclusion if they fulfilled the following criteria: (1) adults (defined as over 18 years of age), (2) intervention: oral vitamin K supplement of any form or dosage administered for at least 6 months (min 25 weeks), (3) control: no treatment, treatment as usual, placebo, calcium, vitamin D, hormone replacement therapies, bisphosphonates, (4) Outcomes: any fracture outcome and/or BMD after 6 months, (5) Study design: randomized controlled trial. The following electronic databases were searched: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, CINAHL, clinicaltrials.gov, WHO-ICTRP up till the 22nd of January 2018. A total of 36 studies were included and had a total of 11,112 participant with follow-up ranging from 6 to 48 months. Twenty-four of the trials included postmenopausal women with or without osteoporosis, three included patients with cirrhosis, two included patients with chronic glomerular nephritis, and of the remaining trials, two were in healthy populations and five were in patient populations. Meta-analyses were undertaken for both total clinical fractures and vertebral fractures for all trials including osteoporotic or postmenopausal women.

Yuanyuang (2019) performed a randomized trial to investigate the influence of vitamin K2 on bone mineral density, bone metabolism and serum tissue protease K (cathepsin K) in female patients with osteoporosis. Osteoporotic patients (210 cases) who visited the Affiliated hospital of Nanjing University of Chinese Medicine from January 2017 to January 2018, and who satisfied the inclusion requirements were used as study subjects. (Yuanyang, Runlin, 2019). The inclusion criteria were reduction of dual-energy X-ray bone density equal or higher than 2.5 standard difference. In addition, the subjects were excluded when they met the following exclusion criteria: (1) Patients with osteomalacia, calcium and vitamin D deficiency and renal tubular acidosis; (2) patients with primary and secondary hyperthyroidism; (3) patients with bone metastasis of malignant tumor; (4) multiple myeloma patients; (5) patients who had spinal hemangioma; (6) patients with suppurative myelitis; (7) patients with motor disease, chronic medical diseases and endocrine diseases caused by secondary osteoporosis, and (8) patients on estrogen, heparin, corticosteroids, bisphosphonates and other drugs related to osteoporosis. A total of 210 cases were randomly assigned to vitamin K2 group, strontium renate group and blank control group. The selected patients were 50 to 80 years old, with a mean age of 64.07 ± 9.63 years. All 210 patients completed follow-up after 6 months of drug treatment.

Zhang (2020) performed a randomized controlled trial to assess the effects of VK2 supplementation on bone health in two doses in a monotherapy way, and simultaneously compared with in combination with calcium and vitamin D3 in middle-aged and elderly population in China. (Zhang, Liu et al. 2020) The primary outcome was BMD at the lumbar spine (L1–L4), femoral neck and total hip. Healthy community-dwelling men and postmenopausal women aged 50 and 75 years were recruited in November 2018 from the Harbin Cohort Study on Diet, Nutrition and Chronic Non-communicable Diseases (HDNNCDs). Inclusion criteria were T-scores of the lumbar spine (L1–L4) and (or) hip lower

than -1.0 , body mass index (BMI) between 18 and 30 kg/m². They were excluded if they had taken vitamin D, calcium, vitamin K, calcitonin, diphosphonate for osteoporosis in the past 6 months; vitamin K antagonists within the 1 year, such as warfarin; estrogen or other hormone therapy in past 1 years; history of chronic diseases of kidney, liver, lung, or pancreas; hyperthyroidism, hyperparathyroidism, osteomalacia; history of malignant tumors. A total of 295 participants completed the study and were divided into four groups. The VK2-1 group, and VK2-2 group received vitamin K2 (MK-7) 50 µg/day and 90 µg/day, respectively. The VK2Dca group received vitamin K2 (MK-7) 90 µg/day in combination with calcium 500 µg/day and vitamin D3 10 µg/day. The placebo group was set as a control group receiving placebo. The average age was 59.78±6.60 years, and BMI of subjects was 24.08±3.27 kg/m². T-scores of the lumbar spine and total hip were -1.62 ± 1.3 and -1.06 ± 0.96 , respectively. In this study, women constituted 64.73% of all subjects, mean menopausal age was 50.32±3.84 years, and mean years since menopausal of female subjects was 10.19±6.26 years.

Rønn (2020) conducted a randomized placebo-controlled, double-blinded clinical trial of MK-7 or placebo daily for 3 years in postmenopausal women with osteopenia (Rønn, Harslof et al. 2021). The primary outcome was BMD change in total hip, femoral neck and spine. Inclusion criteria were postmenopausal status defined as at least 2 years past the last menstrual period, age between 60 and 80 years, and osteopenia (T-score of hip or lumbar spine ≤ -1 , but > -2.5). Exclusion criteria were smoking, diseases, or use of medication which affect bone metabolism, intake of vitamin K supplements or vitamin K antagonists, or vitamin D insufficiency (s-25-OH vitamin D <50 nmol/L). One hundred and forty-eight women were included, and 119 completed the trial (MK-7: 62, placebo: 57). The participants had a mean age of 67.3 ± 4.4 years; there were no differences between the two groups in age, years since menopause, baseline BMD, or vitamin D status; however, there were small but significant differences in the bone turnover markers CTX and P1NP, suggesting a slightly higher bone turnover in the placebo group at baseline.

Results

Magnesium

No studies were identified that compared magnesium with no treatment, placebo or calcium and vitamin D in patients with primary osteoporosis, osteopenia or high risk of fractures.

Vitamin K2

1. Fractures

Mott (2019, 2020) reported that the odds of any clinical fracture were lower for vitamin K compared to controls to 0.74 (95%CI 0.56 to 0.97). Restricting the analysis to low risk of bias trials reduced the OR to 0.76 (95%CI, 0.58 to 1.01). There was no difference in vertebral fractures between the groups (OR 0.96, 95%CI 0.83 to 1.11).

Figure 9.1 Meta-analysis of Peto odds ratio of any clinical fracture outcomes for trials including osteoporotic or postmenopausal participants

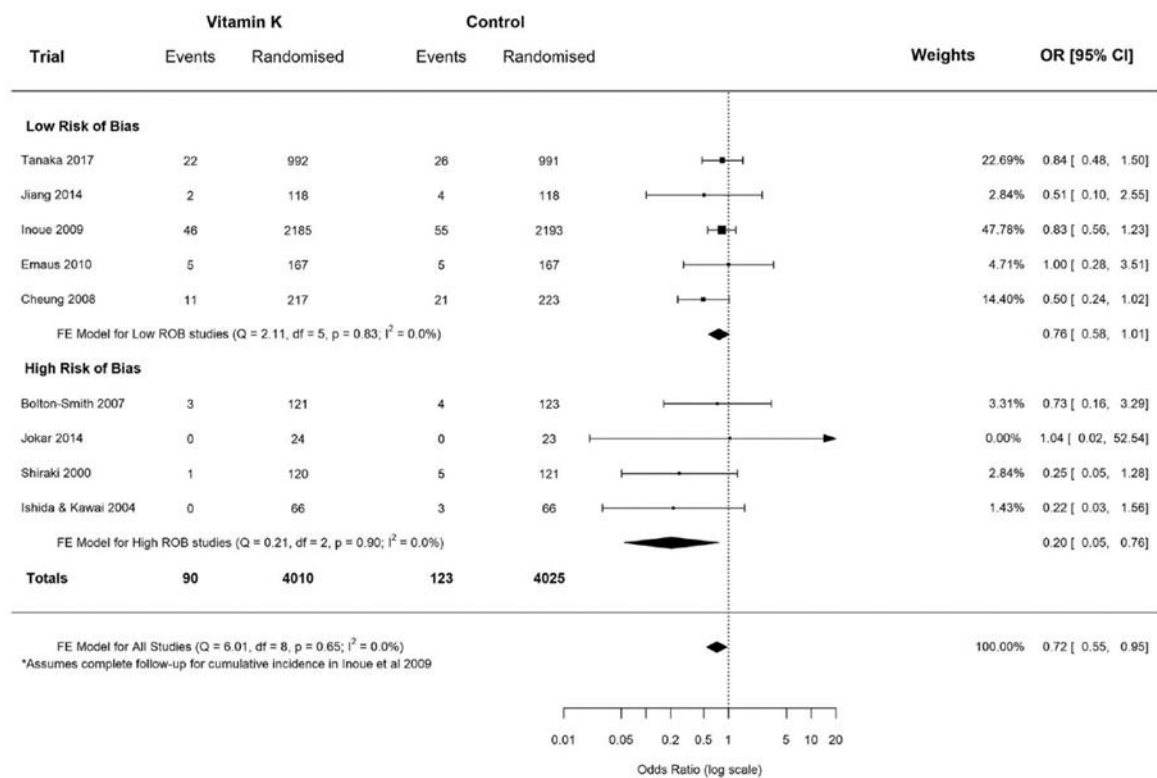
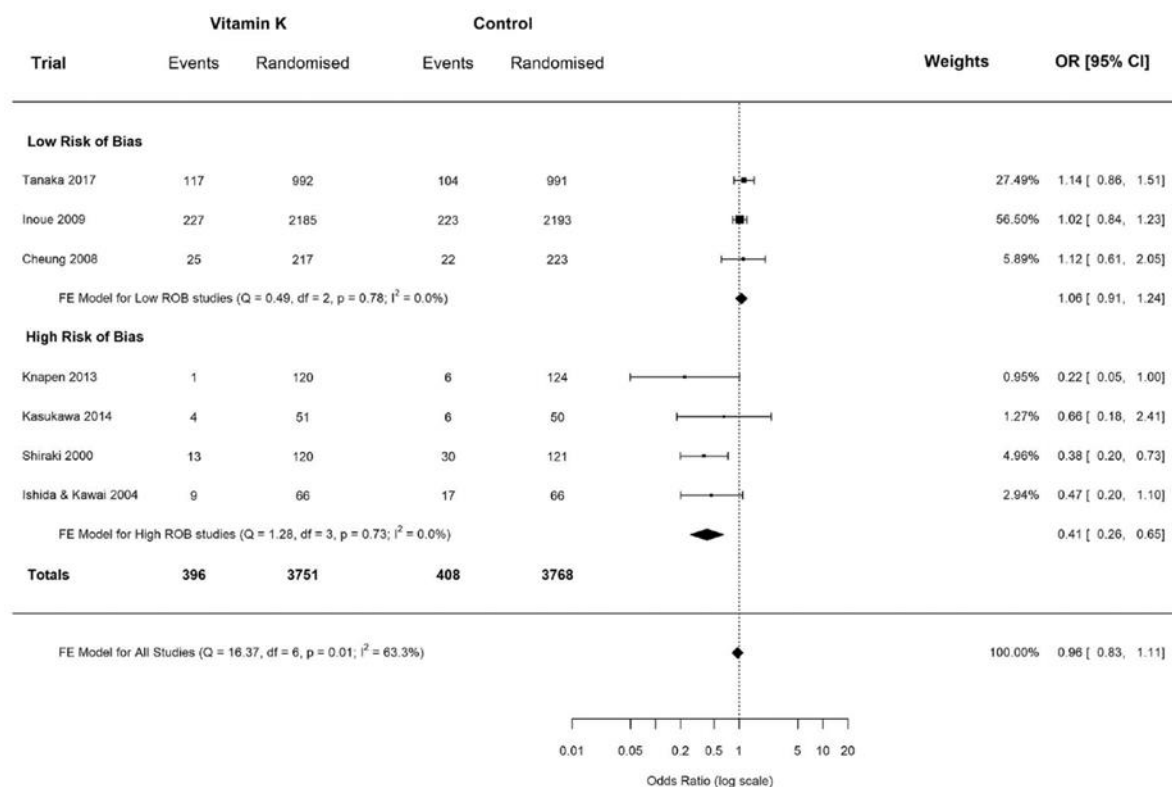


Figure 9.2 Meta-analysis of Peto odds ratio of any vertebral fracture outcomes for trials including osteoporotic or postmenopausal participants



2. BMD

Mott (2020) reported for BMD of the radius at 12 months and mean difference of 0.58 (95% CI -1.24 to 0.08). The difference was not clinically relevant.

In addition, a mean difference of 0.00 (95% CI -0.85 to 0.85) was reported for the BMD of the radius at 24 months. The difference was not clinically relevant.

Yuanyang (2019) reported a mean difference of 0.11 g/cm² (95% CI 0.07 to 0.15) in lumbar vertebrae BMD in favor of the vitamin K2 group. For femoral neck BMD a mean difference of 0.10 g/cm² (95% CI 0.07 to 0.13) in favor of the vitamin K2 group was reported. For greater trochanter BMD a mean difference of 0.11 g/cm² (95% CI 0.07 to 0.15) in favor of the vitamin K2 group was reported. Lastly, for total BMD a mean difference of 0.09 g/cm² (95% CI 0.05 to 0.13) in favor of the vitamin K2 group was reported.

Zhang (2020) reported a mean change in lumbar spine BMD of -0.003 g/cm² (95% CI -0.011 to 0.004), -0.004 g/cm² (95% CI -0.014 to 0.005), 0.002 g/cm² (95% CI -0.005 to 0.009) and -0.006 g/cm² (95% CI -0.017 to 0.004) in the VK2-1 group, VK2-2 group, VK2Dca group and control group, respectively.

In addition, a mean change in femoral neck BMD of -0.007 g/cm² (95% CI -0.018 to 0.003), -0.003 g/cm² (95% CI -0.018 to 0.011), -0.003 g/cm² (95% CI -0.012 to 0.005) and -0.015 g/cm² (95% CI -0.031 to 0.001) was reported in the VK2-1 group, VK2-2 group, VK2Dca group and control group, respectively.

Furthermore, a mean change in total hip BMD of -0.006 g/cm² (95% CI -0.017 to 0.005), -0.001 g/cm² (95% CI -0.01 to 0.007), -0.002 g/cm² (95% CI -0.013 to 0.008) and -0.006 g/cm² (95% CI -0.02 to 0.007) was reported in the VK2-1 group, VK2-2 group, VK2Dca group and control group, respectively.

Rønn (2020) reported an absolute change in total hip BMD of -0.012 g/cm² (SD: 0.020) for the MK7 group and -0.018 g/cm² (SD: 0.021) for the placebo group. For femoral neck an absolute change was reported of -0.010 g/cm² (SD: 0.023) and -0.008 g/cm² (SD: 0.033) for the MK7 and placebo group, respectively. Lastly, for spine BMD an absolute change was reported of -0.016 g/cm² (SD: 0.034) and -0.009 g/cm² (SD: 0.027) for the MK7 and placebo group, respectively. The difference between the groups is minimum.

Level of evidence of the literature

Magnesium

The level of evidence could not be assessed because no studies were identified that compared magnesium with no treatment, placebo or calcium and vitamin D in patients with primary osteoporosis, osteopenia or high risk of fractures.

Vitamin K2

The level of evidence regarding the outcome measure “fractures” comes from randomized controlled trials and therefore starts at high. The level of evidence was downgraded by two levels because of study limitations (risk of bias) and imprecision. Resulting in a level of evidence of low.

The level of evidence regarding the outcome measure “BMD” comes from randomized controlled trials and therefore starts at high. The level of evidence was downgraded by two levels because of study limitations (risk of bias) and overlapping of the confidence interval

with the limits of clinical decision making (imprecision). Resulting in a level of evidence of low.

Conclusions

Magnesium

- GRADE	The fracture risk and change in bone mineral density (BMD) of treatment with magnesium in comparison with no treatment, placebo or calcium and vitamin D is unknown. None of the identified studies reported the outcome measures fracture prevalence or change in BMD.
--------------------	---

Vitamin K2

Clinical fracture

Low GRADE	Treatment with vitamin K2 may result in a decrease in clinical fractures compared to placebo in patients with primary osteoporosis, osteopenia or high risk of fractures. <i>Sources: (Mott, 2020)</i>
----------------------	---

Vertebral fracture

Low GRADE	Treatment with vitamin K2 may result in little to no difference in vertebral fractures compared to placebo in patients with primary osteoporosis, osteopenia or high risk of fractures. <i>Sources: (Mott, 2020)</i>
----------------------	---

Bone mineral density

Low GRADE	Treatment with vitamin K2 may result in little to no difference in bone mineral density (BMD) compared to placebo in patients with primary osteoporosis, osteopenia or high risk of fractures. <i>Sources: (Mott, 2019; Yuanyang, 2019; Zhang, 2020; Rønn 2020)</i>
----------------------	--

Overwegingen - van bewijs naar aanbeveling

Magnesium

De literatuuranalyse liet zien dat er geen gerandomiseerde studies gedaan zijn naar het effect van magnesiumsuppletie op botmineraaldichtheid of fracturen bij mensen met een verhoogd fractuurrisico.

Na calcium en kalium is magnesium het meest voorkomende mineraal in het menselijke lichaam (Erem, Atfi, 2019). Het is essentieel voor heel veel cellulaire processen. Mg speelt een rol in de proliferatie en de overleving van een cel. Het heeft een functie bij zenuwactiviteit en spiercontracties. De serumconcentratie van magnesium wordt zeer nauw gereguleerd door gastro-intestinale absorptie, uitwisseling met bot en renale excretie en terugresorptie, waarbij het skelet de belangrijkste reservoirfunctie heeft. Bij zowel de absorptie als de activatie van vitamine D speelt magnesium vermoedelijk een rol.

Ook is magnesium mogelijk betrokken bij de mineralisatie van het skelet. Er zijn een aantal aanwijzingen waardoor het onderzoeken van de relatie tussen magnesium en fracturen rationeel is. Magnesium in de voeding was positief geassocieerd met ultrasound metingen van de hiel van jonge meisjes en suppletie gaf een toename van BMD van de heup in deze groep. Magnesium inname was ook geassocieerd met BMD in atletische zwemmers (Matias,

Santos, 2012). Ook bij ouderen is er in een aantal studies een associatie gevonden tussen lage magnesium spiegels en lagere botmineraaldichtheid (Saito, Tabata, 2004; Song, Li, 2007). Dit vormt mogelijk de verklaring dat magnesiumsupplementen als heilzaam voor de botgezondheid worden aanbevolen en mensen vragen hebben omtrent de werkzaamheid ervan. In de Women Health Initiative studie werd echter een hogere incidentie van polsfracturen gezien bij de vrouwen in de hoogste quintiel van magnesium inname (Nieves 2013). In een systematische meta-analyse werd een kleine significante associatie gevonden met het BMD van de heup, maar geen significante associatie met de BMD van de wervels en geen significante associatie met fracturen (Farsinejad-Marj, Saneei, 2016).

Er is magnesium terug te vinden in het drinkwater en het mineraal is ruim aanwezig in groente, noten en fruit. Volgens de gezondheidsraad is een inname van 300mg (vrouwen) tot 350mg (mannen) per dag voldoende om natuurlijk verlies te compenseren (Gezondheidsraad, 2019). De maximale veilige suppletie is 250 mg per dag (EFSA, 2006).

Tabel 9.3 Risicofactoren voor een magnesiumdeficiëntie in de algemene bevolking

- Ondervoeding (o.a. alcoholisme).
- Nierinsufficiëntie met dieetbeperkingen.
- Malabsorptie.
- Langdurige diarree.
- Langdurig gebruik protonpompremmers

De gemiddeld magnesium inname in Nederland is voldoende.

(

Het is echter niet helemaal duidelijk of de magnesiuminname bij iedereen wel voldoende is (RIVM) 2016). Bij een gezond voedingspatroon komen tekorten in de algemene bevolking echter nauwelijks voor, behalve bij risicofactoren zoals eerder vermeld in tabel 9.3 (Topf and Murray, 2003; Doornebal, 2009). Naast ongezonde voeding is er gepostuleerd dat het risico op magnesiumdeficiëntie is toegenomen doordat het magnesiumgehalte in groente en fruit door intensievere agricultuur gedaald is (Worthington, 2001).

Normale magnesiumspiegels sluiten een matige (meer intracellulaire) magnesiumdeficiëntie niet uit (Doornebal, 2009). Daar is een magnesium retentietest voor nodig (Cohen, 2000). Gezien het ontbreken van bewijs en het feit dat de kans op een magnesiumdeficiëntie bij een gezonde voeding erg onwaarschijnlijk is, lijkt het de werkgroep niet aangewezen om naast het advies om gezonde voeding te eten ook magnesium supplementen te adviseren aan mensen met een verhoogd fractuurrisico.

Vitamine K

Vitamine K is een vet oplosbaar vitamine (Palermo, Tuccinardi, 2017). Het is onder te verdelen in vitamine K1 (phyloquinone of phylonadione) en vitamine K2. Tevens bestaat er een synthetisch analoog Vitamine K3 (menadione) dat wateroplosbaar is en in de lever wordt omgezet naar vitamine K2. Vitamine K1 komt voor in veel plantaardige producten en natuurlijke oliën. Vitamine K2 (menaquinone) bestaat uit een groep stoffen van verschillende chemische samenstelling. De chemische formule van K2 is MK-n, de n kan variëren van 2 tot 14 en refereert aan het aantal isoprenoïde ketens. MK-4 is de dominante vorm van vitamine K in het lichaam en wordt gevonden in vis, lever, melk, groente en eieren. Zowel vitamine K1 als vitamine K3 worden in het menselijk lichaam omgezet naar MK-4. Vitamine K2 als MK 10 tot 13 worden door anaerobe bacteriën gemaakt en opgenomen. Vitamine K1 wordt in de lever opgeslagen. Andere organen (hersenen, pancreas, genitaliën) slaan MK-4 op. Supplementen kunnen zowel vitamine K1 als vitamine K2 bevatten. Dit staat aangegeven op het etiket.

Vitamine K heeft een rol in veel verschillende biologische processen. Het kreeg zijn naam als vitamine van belang voor de bloedstolling (coagulation betekent coagulatie in het Deens). Ook speelt het een rol bij het stimuleren van botformatie, het reguleren van bot mineralisatie en het onderdrukken van botafbraak (Akbari and Rasouli-Ghahroudi, 2018). In diverse studies zijn er associaties tussen vitamine K status en BMD en fractures gevonden. Ook zijn er suppletiestudies met onder andere vitamine K. Dit is de aanleiding dat verschillende aanbieders van voedingssupplementen claimen dat vitamine K suppletie goed is voor het skelet.

In een meta-analyse van placebogecontroleerde studies werd geen toename van BMD of een afname in de kans op een wervelfractuur gezien in de interventiegroepen die vitamine K gesuppleerd werden. Met de kans op alle fractures samen als eindmaat, werd een statistisch niet significante daling van fractures gezien met een breed betrouwbaarheidsinterval (0,74 (95%BI 0,56 tot 0,97) dat klinisch wel relevant zou kunnen zijn. In de analyse waarin alleen de studies met een lage kans op selectiebias werd meegenomen verloor het effect zijn statistische significantie 0,76 (95%BI 0,58 tot 1,01). Aangezien in de meta-analyse ook niet is voorgesorteerd op de aanwezigheid van vitamine K deficiëntie, is het mogelijk dat vitamine K gebrek een risicofactor voor fractures is en dat sommige mensen baat zouden kunnen hebben van suppletie met vitamine K. Een evaluatie van fractures bij mensen die wel of niet coumarine derivaten gebruiken zou hierbij mogelijk aanvullende informatie kunnen verstrekken.

Tabel 9.4 Risicofactoren voor een vitamine K deficiëntie (Johnson, 2020)

- Ondervoeding.
- Malabsorptie.
- Levercirrose.
- Langdurig antibioticagebruik.
- Gebruik van coumarinederivaten .

Volgens de RIVM is de vitamine K inname in Nederland gemiddeld adequaat en is het risico op vitamine K gebrek bij volwassenen laag (RIVM, 2016). Risicofactoren voor vitamine K gebrek staan in tabel 9.4. De klinische manifestatie van vitamine K gebrek is een toegenomen bloedingsneiging. Vitamine K gebrek kan ook worden vastgesteld met een bepaling van de serumconcentratie van vitamine K1. Deze meting is niet helemaal betrouwbaar omdat de andere vitamine K bestanddelen niet mee gemeten worden. De werking van coumarinederivaten, kan beïnvloed worden door vitamine K. Wanneer iemand deze medicatie gebruikt en daarnaast extra vitamine K binnenkrijgt (bijvoorbeeld door middel van suppletie) kan dit negatieve gevolgen hebben. Zowel vitamine K1 als vitamine K2 kunnen de werking van de antistollingsmiddelen beïnvloeden. Uit onderzoek bleek dat vitamine K1 in een dosering van minder dan 150 µg per dag geen invloed had op de antistolling. In de meeste multivitaminen of andere supplementen vinden we deze dosering niet. Vitamine K2 heeft daarentegen al invloed op de antistolling met een dosering van 10 µg of meer 2. Het advies is daarom om vitamine K2 niet te gebruiken bij het slikken van antistollingsmiddelen en suppletie van vitamine K te beperken tot vitamine K1. De maximale veilige suppletie van vitamine K bij mensen die geen coumarinederivaten gebruiken is niet bekend. Gezien de afwezigheid van een relatie met botmineraaldichtheid, de lage kwaliteit van de meta-analyse en de geringe kans op een vitamine K deficiëntie als men gezonde voeding gebruikt, lijkt het de werkgroep niet aangewezen om vitamine K supplementen op grote algemene schaal te adviseren, maar meer aandacht te hebben voor een gezonde voeding in het algemeen.

Aanbevelingen

Aanbeveling-1

Omdat er geen bewijs is dat magnesiumsuppletie fracturen zou kunnen voorkómen en omdat magnesiuminsufficiëntie erg zeldzaam is, wordt geen magnesiumsuppletie aanbevolen ter preventie van fracturen.

Schrijf geen magnesium en vitamine K (1 en 2) supplementen voor aan patiënten met een verhoogd fractuurrisico om het risico op fracturen te verminderen.

Aanbeveling-2

Er zijn aanwijzingen dat vitamine K suppletie bij een verhoogd risico op fracturen, fractuurreductie zou kunnen geven. Alleen de kwaliteit van het bewijs is onvoldoende. Aangezien vitamine K bij gezonde voeding amper voorkomt, wordt algemene suppletie niet direct aanbevolen, maar ook niet afgeraden. Zowel magnesiumdeficiëntie als deficiëntie van vitamine K komt bij een gezonde gevarieerde voeding hoogst zelden voor. Gezien de sterke aanwijzingen dat een gezonde voeding vermindering van het fractuurrisico geeft (zie hiervoor ook module over calcium en vitamine-D) is het waarschijnlijk zinvoller om mensen met een verhoogd fractuurrisico op het belang van gezonde voeding te wijzen dan hen aparte suppletie van magnesium of vitamine K aan te raden.

Adviseer patiënten met een verhoogd fractuurrisico gezonde en gevarieerde voeding met voldoende zuivel, groente, noten en fruit. Indien dit niet haalbaar is, verwijst dan naar een diëtist voor passende aanvullingen.

Literatuur

- Akbari, S. and A. A. Rasouli-Ghahroudi (2018). "Vitamin K and Bone Metabolism: A Review of the Latest Evidence in Preclinical Studies." *Biomed Res Int* **2018**: 4629383.
- Doornebal J, B. R., Brouwer RM (2009). "Een onbekende maar potentieel ernstige bijwerking van protonpompremmer: hypomagnesiëmie." *NTvG* **153**.
- EFSA (2006). "Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals - Scientific Committee on Food/Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition, Allergies, 2006, EFSA: Brussel."
- Erem, S., A. Atfi and M. S. Razzaque (2019). "Anabolic effects of vitamin D and magnesium in aging bone." *J Steroid Biochem Mol Biol* **193**: 105400.
- Farsinejad-Marj, M., P. Saneei and A. Esmailzadeh (2016). "Dietary magnesium intake, bone mineral density and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis." *Osteoporos Int* **27**(4): 1389-1399.
- Johnson, L. E. (2020, november). Vitamin K Deficiency. MSD Manual Professional Version. <https://www.msdmanuals.com/professional/nutritional-disorders/vitamin-deficiency-dependency-and-toxicity/vitamin-k-deficiency>
- <https://www.waateetnederland.nl/resultaten/vitamines-en-mineralen/inname/magnesium>.
- Matias, C. N., D. A. Santos, C. P. Monteiro, A. M. Vasco, F. Baptista, L. B. Sardinha, M. J. Laires and A. M. Silva (2012). "Magnesium intake mediates the association between bone mineral density and lean soft tissue in elite swimmers." *Magnes Res* **25**(3): 120-125.
- Mott, A., Bradley, T., Wright, K., Cockayne, E. S., Shearer, M. J., Adamson, J., ... & Torgerson, D. J. (2019). Effect of vitamin K on bone mineral density and fractures in adults: an updated systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Osteoporosis International*, 1-17.
- Mott, A., Bradley, T., Wright, K., Cockayne, E. S., Shearer, M. J., Adamson, J., ... & Torgerson, D. J. (2020). Correction to Effect of vitamin K on bone mineral density and fractures in adults: an updated systematic review and meta-analysis of randomised controlled

trials. Osteoporosis International: a Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA.

- Nieves, J. W. (2013). "Skeletal effects of nutrients and nutraceuticals, beyond calcium and vitamin D." *Osteoporos Int* **24**(3): 771-786.
- Palermo, A., D. Tuccinardi, L. D'Onofrio, M. Watanabe, D. Maggi, A. R. Maurizi, V. Greto, R. Buzzetti, N. Napoli, P. Pozzilli and S. Manfrini (2017). "Vitamin K and osteoporosis: Myth or reality?" *Metabolism* **70**: 57-71.
- (RIVM), R. v. V. (2016). "Inname van Nutrienten door de Nederlandse Bevolking. Resultaten van VCP 2007020010 samen met NEVO-2013."
- Rønn, S. H., Harsløf, T., Oei, L., Pedersen, S. B., & Langdahl, B. L. (2020). The effect of vitamin MK-7 on bone mineral density and microarchitecture in postmenopausal women with osteopenia, a 3-year randomized, placebo-controlled clinical trial. *Osteoporosis International*, 1-7.
- Saito, N., N. Tabata, S. Saito, Y. Andou, Y. Onaga, A. Iwamitsu, M. Sakamoto, T. Hori, H. Sayama and T. Kawakita (2004). "Bone mineral density, serum albumin and serum magnesium." *J Am Coll Nutr* **23**(6): 701S-703S.
- Song, Y., T. Y. Li, R. M. van Dam, J. E. Manson and F. B. Hu (2007). "Magnesium intake and plasma concentrations of markers of systemic inflammation and endothelial dysfunction in women." *Am J Clin Nutr* **85**(4): 1068-1074.
- Topf, J. M. and P. T. Murray (2003). "Hypomagnesemia and hypermagnesemia." *Rev Endocr Metab Disord* **4**(2): 195-206.
- Worthington, V. (2001). "Nutritional quality of organic versus conventional fruits, vegetables, and grains." *J Altern Complement Med* **7**(2): 161-173.
- Yuanyang, G., Runlin, X., Bo, X., Donghua, F., & Jun, M. (2019). Effect of vitamin K2 on bone mineral density and serum cathepsin K in female osteoporosis patients. *Tropical journal of pharmaceutical research*, 18(1), 181-185.
- Zhang, Y., Liu, Z., Duan, L., Ji, Y., Yang, S., Zhang, Y., ... & Li, Y. (2020). Effect of Low-Dose Vitamin K2 Supplementation on Bone Mineral Density in Middle-Aged and Elderly Chinese: A Randomized Controlled Study. *Calcified Tissue International*, 1-10.

Geldigheid en Onderhoud

Module ¹	Regiehouder(s) ²	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn ³	Frequentie van beoordeling op actualiteit ⁴	Wie houdt er toezicht op actualiteit ⁵	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling ⁶
Behandeling van vitamine K2 en magnesium	NIV	2021	3	Jaarlijks	NIV	

¹ Naam van de module

² Regiehouder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regiehouders)

³ Maximaal na vijf jaar

⁴ (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

⁵ regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

⁶ Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

Bijlagen bij module 9

Evidence tables

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Mott, 2019 (individual study characteristics deduced from Mott, 2019) PS., study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)	SR and meta-analysis of RCTs <i>Literature search up to January/2018</i> A: Binkley 2009 B: Bolton-Smith 2007 C: Booth et al. 2008 D: Braam 2003 (a) E: Braam 2003 (b) F: Cheung et al. 2008 G: Emaus et al. 2010 H: Forli et al. 2010 I: Gleeson 2004 J: Hampson (ongoing) K: Hirao et al. 2008 L: Holden et al. (ongoing) M: Hozuki et al. 2010	Inclusion criteria SR: (1) Population: adults (defined as over 18 years of age) (2) Intervention: oral vitamin K supplement of any form or dosage administered for at least 6 months (min 25 weeks) (3) Control: no treatment, treatment as usual, placebo, calcium, vitamin D, hormone replacement therapies, bisphosphonates (4) Outcomes: any fracture outcome	Describe intervention: <i>See table 1 of article</i>	Describe control: <i>See table 1 of article</i>	<u>End-point of follow-up:</u> <i>See table 1 of article</i> <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> Not reported	<u>1. Total Clinical Fractures, Overall odds ratio (OR):</u> 0.74 (95% CI 0.56 to 0.97) <u>2. Total Vertebral Fractures, OR</u> 0.98 (95% CI 0.85 – 1.14) <u>3. Bone mineral density (BMD) of the radius at 12 months, mean difference:</u> 0.58 (95% CI -1.24 to 0.08) <u>4. BMD of the radius at 24 months, mean difference:</u> 0.00 (95% CI -0.85 to 0.85)	<u>Authors conclusion:</u> For post-menopausal or osteoporotic patients, there is no evidence that vitamin K affects bone mineral density or vertebral fractures; it may reduce clinical fractures; however, the evidence is insufficient to confirm this. There are too few trials to draw conclusions for other patient groups.

	N: Inoue et al. 2009 O: Inoue et al. 2014 P: Ishida and Kawai 2004 Q: Iwamoto et al. 1999 R: Je et al. 2011 S: Jiang et al. 2014 T: Jokar et al. 2016 U: Kanellakis/Moschonis et al. 2011/12 V: Kasukawa et al. 2014 W: Knapen et al. 2013 X: Knapen et al. 2007 Y: Koitaya et al. 2014 Z: Nishiguchi 2001 AA: O'Connor et al. 2014 AB: Purswosunu et al. 2006 AC: Ronn et al. 2016 AD: Sasaki 2005 AE: Shiomi 2005 AF: Shiraki 2000	and/or BMD after 6 months (5) Study design: randomised controlled trial Exclusion criteria SR: Studies that have been questioned with respect to their scientific integrity were excluded. <i>38 studies included</i> <u>Important patient characteristics at baseline:</u> <i>See table 1 of article</i> Groups comparable at baseline? Yes					
--	--	---	--	--	--	--	--

	AG: Shiraki and Itabashi 2009 AH: Somekawa 1999 AI: Tanaka et al. 2017 AJ: Ushiroyama 2001 AK: Volpe et al. 2008 AL: Yuko 2014 <u>Study design:</u> RCT <u>Setting and Country:</u> Multicentre, America, UK, The Netherlands, Canada, Norway, Japan, Korea, China, Iran, Greece, Ireland, Indonesia, Denmark <u>Source of funding and conflicts of interest:</u> There was no funding for this						
--	--	--	--	--	--	--	--

	systematic review. No conflicts of interest were reported						
--	--	--	--	--	--	--	--

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
Rønn, 2020	Type of study: Randomized controlled trial Setting and country: single centre, Denmark Funding and conflicts of interest: This work received financial support from Orkla Health, which also supplied vitamin MK-7, placebo tablets, calcium, and vitamin D. The study was supported by Aase and Ejnar Danielsens Foundation, the Danish Osteoporosis	<u>Inclusion criteria:</u> postmenopausal status defined as at least 2 years past the last menstrual period, age between 60 and 80 years, and osteopenia (T-score of hip or lumbar spine ≤ -1, but > -2.5). <u>Exclusion criteria:</u> smoking, diseases, or use of medication which affect bone metabolism, intake of vitamin K supplements or vitamin K antagonists, or vitamin D insufficiency (s-25-OH vitamin D $< 50\text{nmol/L}$). <u>N total at baseline:</u> I: 75 C: 73 <u>Important prognostic factors</u>²:	Describe intervention: 375 µg MK-7 daily. All received supplementation with calcium (800 mg) and vitamin D (38 µg) daily.	Describe control: Placebo. All received supplementation with calcium (800 mg) and vitamin D (38 µg) daily.	<u>Length of follow-up:</u> 3 years <u>Loss-to-follow-up:</u> I: 13 (17.3%) Reasons: Discontinued intervention due to own choice: 2 Declined to participate: 7 Discontinued intervention due to disease: 4 C: 16 (21.9%) Reasons: Discontinued intervention due to own choice: 2	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>1. Change in total hip BMD (g/cm²)</u> <u>± SD:</u> I: -0.012 ± 0.020 C: -0.018 ± 0.021 <u>2. Change in femoral neck BMD (g/cm²)</u> <u>± SD:</u> I: -0.010 ± 0.023 C: -0.008 ± 0.033	<u>Authors conclusion:</u> Treatment with MK-7 375 µg daily as an add-on to calcium and vitamin D increased carboxylation of osteocalcin. However, treatment of postmenopausal women with osteopenia for 3 years did not affect biochemical markers of bone turnover, bone mineral density, or bone microarchitecture.

	Society, the Family Hede Nielsens Foundation, the Department of Endocrinology at Aarhus University Hospital Research Foundation, and the Central Denmark Region Research Foundation.	Age (years) $\pm$ SD: I: 67.4 ± 4.4 C: 67.1 ± 4.4 BMD hip (g/cm^2) $\pm$ SD: I: 0.784 ± 0.074 C: 0.781 ± 0.067 BMD femoral neck (g/cm^2) $\pm$ SD: I: 0.660 ± 0.080 C: 0.655 ± 0.069 BMD spine (g/cm^2) $\pm$ SD: I: 0.872 ± 0.059 C: 1.280 ± 0.073 Groups comparable at baseline? Yes			Declined to participate: 10 Discontinued intervention due to disease: 4 <u>Incomplete outcome data:</u> I: N=2 for hip BMD N=1 for spine BMD N=5 for HRpQCT radius C: N=2 for HRpQCT radius	<u>3. Change in spine BMD (g/cm^2) $\pm$ SD:</u> I: -0.016 ± 0.034 C: -0.009 ± 0.027	
Zhang, 2020	Type of study: Randomized controlled trial Setting and country: single centre, China Funding and conflicts of interest: This study was funded by the	<u>Inclusion criteria:</u> T-scores of the lumbar spine (L1–L4) and (or) hip lower than -1.0, body mass index (BMI) between 18 and 30 kg/m^2. <u>Exclusion criteria:</u> if they had taken vitamin D, calcium, vitamin K, calcitonin, diphosphonate for	Describe intervention: VK2-1 group: vitamin K2 (MK-7) 50 $\mu\text{g}/\text{day}$ VK2-2 group : vitamin K2 (MK-7) 90 $\mu\text{g}/\text{day}$ VK2DCa group: vitamin K2 (MK-7) 90 $\mu\text{g}/\text{day}$ in combination with calcium 500 $\mu\text{g}/\text{day}$ and vitamin D3 10 $\mu\text{g}/\text{day}$.	Describe control: Placebo	<u>Length of follow-up:</u> 12 months <u>Loss-to-follow-up:</u> K2-1: 3 (3.6%) Reason not reported VK2-2: 2 (2.6%)	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>1.Change in lumbar spine BMD (g/cm^2), mean (95%</u>	<u>Authors conclusion:</u> At the endpoint, the bone loss of femoral neck was significantly lower in postmenopausal women in the two 90 μg groups (treatment$\times$time, $p=0.006$) compared with placebo, but no effects in men.

	Applied Technology Research and Development Plan of Heilongjiang Province (GA18C005). No conflicts of interest.	osteoporosis in the past 6 months; vitamin K antagonists within the 1 year, such as warfarin; estrogen or other hormone therapy in past 1 years; history of chronic diseases of kidney, liver, lung, or pancreas; hyperthyroidism, hyperparathyroidism, osteomalacia; history of malignant tumors. <u>N total at baseline:</u> VK2-1: 84 VK2-2: 78 VK2DCa: 84 Control: 65 <u>Important prognostic factors²:</u> <u>Age ± SD:</u> VK2-1: 58.96±6.04 VK2-2: 60.83±5.65 VK2DCa: 60.48±6.69 Control: 59.70±6.84 <u>Female (male) (%):</u> VK2-1: 65.8 (34.2) VK2-2: 64.9 (35.1) VK2DCa: 65.9 (34.1) Control: 62.3 (37.7) Groups comparable at baseline? Yes			Reason not reported VK2DCa: 2 (2.4%) Reason not reported Control: 1 (1.5%) Reason not reported <u>Incomplete outcome data:</u> VK2-1: 5 (6%) Reasons: Lost to follow-up (n=3) Violated study protocol (n=2) VK2-2: 4 (5.1%) Reasons: Lost to follow-up (n=2) Violated study protocol (n=2)	<u>CI</u>): VK2-1: -0.003 (-0.011, 0.004) VK2-2: -0.004 (-0.014, 0.005) VK2DCa: 0.002 (-0.005, 0.009) Control: -0.006 (-0.017, 0.004) <u>2. Change in femoral neck BMD (g/cm²), mean (95% CI):</u> VK2-1: -0.007 (-0.018, 0.003) VK2-2: -0.003 (-0.018, 0.011) VK2DCa: -0.003 (-0.012, 0.005)	Serum biomarkers cOC/ucOC ratio increased in the intervention groups (treatment×time, p<0.001). VK2 supplementation in dose of 90 µg/day performed a significant effect on reducing bone loss in postmenopausal women, but in combination with calcium and vitamin D3 brought no additional effects.
--	---	--	--	--	--	--	--

					VK2DCa: 3 (3.6%) Reasons: Lost to follow-up (n=2) Violated study protocol (n=1) Control: 4 (6.2%) Reasons: Lost to follow-up (n=1) Violated study protocol (n=3)	Control: -0.015 (-0.031, 0.001) <u>3. Change I total hip BMD (g/cm2), mean (95% CI):</u> VK2-1: -0.006 (-0.017, 0.005) VK2-2: -0.001 (-0.01, 0.007) VK2DCa: -0.002 (-0.013, 0.008) Control: -0.006 (-0.02, 0.007)	
Yuanyang, 2019	Type of study: Randomized controlled trial Setting and country: single centre, China	<u>Inclusion criteria:</u> The recommended diagnostic criterion for OP was reduction of dual- energy X-ray bone density equal or higher than 2.5 standard difference <u>Exclusion criteria:</u>	Describe intervention (treatment/procedure/test): The vitamin K2 group was given Gulikang capsule (Fuji Capsule Co., Ltd. Shibakawa Plant) treatment 3 times a day (15mg each time) and one piece of	Describe control (treatment/procedure/test): One piece of calcium carbonate D3 chewable tablet	<u>Length of follow-up:</u> 6 months <u>Loss-to- follow-up:</u> None	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p- value if available): <u>1. BMD Lumbar</u>	<u>Authors conclusion:</u> Appropriate vitamin K2 treatment improves BMD in the hip and waist of women with osteoporosis by promoting osteogenic activity, and by reducing osteoclast activity and cathepsin K

	Funding and conflicts of interest: Funding not reported No conflict of interest associated with this work.	(1) Patients with osteomalacia, calcium and vitamin D deficiency and renal tubular acidosis; (2) patients with primary and secondary hyperthyroidism; (3) patients with bone metastasis of malignant tumor; (4) multiple myeloma patients; (5) patients who had spinal hemangioma; (6) patients with suppurative myelitis; (7) patients with motor disease, chronic medical diseases and endocrine diseases caused by secondary osteoporosis, and (8) patients on estrogen, heparin, corticosteroids, bisphosphonates and other drugs related to osteoporosis. <u>N total at baseline:</u> Intervention, VitK2: 70 Intervention, strontium: 70 Control: 70	calcium carbonate D3 chewable tablet Patients in the strontium ranelate group were orally administered 2 g of strontium ranelate (France Servier), daily.		<u>Incomplete outcome data:</u> Not reported	<u>vertebrae, before treatment, mean ± SD:</u> VK2: 0.74 ± 0.07 Strontium: 0.77 ± 0.08 Control: 0.78 ± 0.07 <u>2. BMD Lumbar vertebrae, after treatment, mean ± SD:</u> VK2: 0.87 ± 0.12 Strontium: 0.91 ± 0.10 Control: 0.76 ± 0.09 <u>3. BMD femoral neck, before treatment, mean ± SD:</u> VK2: 0.72 ± 0.09 Strontium: 0.70 ± 0.10 Control: 0.72 ± 0.08	expression.
--	--	--	---	--	---	---	--------------------

		<u>Important prognostic factors² (not specified per group):</u> age $\pm$ SD: 64.07 $\pm$ 9.63 Mean age at menopause $\pm$ SD: 48.69 $\pm$ 7.39 Groups comparable at baseline? unknown				<u>4. BMD femoral neck, after treatment, mean $\pm$ SD:</u> VK2: 0.79 $\pm$ 0.10 Strontium: 0.84 $\pm$ 0.12 Control: 0.69 $\pm$ 0.09 <u>5. BMD greater trochanter before treatment, mean $\pm$ SD:</u> VK2: 0.54 $\pm$ 0.10 Strontium: 0.56 $\pm$ 0.12 Control: 0.54 $\pm$ 0.12 <u>6. BMD greater trochanter, after treatment, mean $\pm$ SD:</u> VK2: 0.63 $\pm$ 0.11 Strontium: 0.65 $\pm$ 0.13 Control: 0.52 $\pm$ 0.13	
--	--	---	--	--	--	--	--

						<u>7. BMD total hip, before treatment, mean ± SD:</u> VK2: 0.77 ± 0.15 Strontium: 0.75 ± 0.13 Control: 0.78 ± 0.13 <u>8. BMD total hip, after treatment, mean ± SD:</u> VK2: 0.81 ± 0.13 Strontium: 0.84 ± 0.15 Control: 0.72 ± 0.12	
--	--	--	--	--	--	---	--

Study	Appropriate and clearly focused question? ¹	Comprehensive and systematic literature search? ²	Description of included and excluded studies? ³	Description of relevant characteristics of included studies? ⁴	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies? ⁵	Assessment of scientific quality of included studies? ⁶	Enough similarities between studies to make combining them reasonable? ⁷	Potential risk of publication bias taken into account? ⁸	Potential conflicts of interest reported? ⁹
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/not applicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Mott, 2019	Yes	Yes	No	Yes	Not applicable	Yes	Yes	Yes	No

Study reference (first author, publication year)	Describe method of randomisation ¹	Bias due to inadequate concealment of allocation? ² (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results? ⁴ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to loss to follow-up? ⁵ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to violation of intention to treat analysis? ⁶ (unlikely/likely/unclear)
Yuanyang, 2019	Not described	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unlikely	Unlikely	Unlikely
Zhang, 2020	Block randomization with software-generated random numbers	Unclear	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely
Rønn, 2020	Randomization was performed by the hospital pharmacy in blocks of 10 participants (five in each group).	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely

Table of excluded studies

Author and year	Reason for exclusion
Farsinejad-Marj, 2016	Wrong study population
Huang, 2015	Studies were also included in the systematic review by Mott (2019)
Fang, 2012	Studies were also included in the systematic review by Mott (2019)
Su, 2019	Studies were also included in the systematic review by Mott (2019)
Iwamoto, 2009	Studies were also included in the systematic review by Mott (2019)
Iwamoto, 2013	Article was withdrawn
Cockayne, 2006,	Studies were also included in the systematic review by Mott (2019)
Aydin, 2010	Did not match the defined PICO
Braam, 2003	Did not match the defined PICO
Cheng, 2019	Article did not describe a randomized controlled trial

Literature search strategy

Systematic reviews

Database	Zoektermen		
Embase	No.	Query	Results
	#5	#3 AND #4	122
	#4	'meta-analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de	492549
	#3	#1 AND #2 AND (english)/lim NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	1176
	#2	'magnesium'/exp OR 'magnesium':ti,ab,kw OR 'romag':ti,ab,kw OR 'menaquinone'/exp OR menaquinon*:ti,ab,kw OR 'vitamin k':ti,ab,kw OR 'vitamin k group'/exp	167498
	#1	'risk'/exp AND 'fracture'/exp OR ((risk* NEAR/2 fracture*):ti,ab,kw) OR 'fracture risk assessment'/exp OR 'osteoporosis'/exp OR osteoporos*:ti,ab,kw OR 'posttraumatic osteoporosis'/exp OR 'osteopenia'/exp OR osteopeni*:ti,ab,kw	194758
Medline (OVID)	1 exp Osteoporosis/ or osteoporos*.ti,ab,kf. or osteopeni*.ti,ab,kf. or ((exp Risk/ or exp Risk Factors/) and fracture*.ti,ab,kf.) or (risk* adj2 fracture*).ti,ab,kf. (109092) 2 exp Magnesium/ or 'magnesium'.ti,ab,kf. or 'romag'.ti,ab,kf. or exp Vitamin K 2/ or menaquinon*.ti,ab,kf. or 'vitamin k'.ti,ab,kf. (121363) 3 1 and 2 (1379) 4 limit 3 to english language (1147) 5 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psyclit or psychlit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (442170) 6 4 and 5 (45)		

Randomized controlled trials

Database	Zoektermen		
Embase	No.	Query	Results
	#8	#5 AND #6	33
	#7	#4 AND #6	204
	#6	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti	3111991
	#5	#1 AND #3 AND (english)/lim AND (2018-2020)/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	158

	#4 #1 AND #2 AND (english)/lim AND (2000-2020)/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) #3 'vitamin k':ti,ab,kw OR 'vitamin k group'/exp OR 'menaquinone'/exp OR menaquinon*:ti,ab,kw #2 'magnesium'/exp OR 'magnesium':ti,ab,kw OR 'romag':ti,ab,kw #1 'risk'/exp AND 'fracture'/exp OR ((risk* NEAR/2 fracture*):ti,ab,kw) OR 'fracture risk assessment'/exp OR 'osteoporosis'/exp OR osteoporos*:ti,ab,kw OR 'posttraumatic osteoporosis'/exp OR 'osteopenia'/exp OR osteopeni*:ti,ab,kw	833 45558 126116 194758
Medline (OVID)	1 exp Osteoporosis/ or osteoporos*.ti,ab,kf. or osteopeni*.ti,ab,kf. or ((exp Risk/ or exp Risk Factors/) and fracture*.ti,ab,kf.) or (risk* adj2 fracture*).ti,ab,kf. (111395) 2 exp Magnesium/ or 'magnesium'.ti,ab,kf. or 'romag'.ti,ab,kf. (101913) 3 exp Vitamin K 2/ or menaquinon*.ti,ab,kf. or 'vitamin k'.ti,ab,kf. (21432) 4 1 and 2 (780) 5 1 and 3 (657) 6 limit 4 to (english language and yr="2000 -Current") (427) 7 limit 5 to (english language and yr="2018 -Current") (92) 8 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (2024174) 9 6 and 8 (62) 10 7 and 8 (17)	

Module 10 Beweging bij verhoogd fractuurrisico

Uitgangsvraag

Welke adviezen met betrekking tot beweging dienen te worden gegeven aan patiënten met een verhoogd fractuurrisico?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

- Welke algemene beweegadviezen gelden er voor mensen met een verhoogd fractuurrisico om het valrisico te beperken en/of de botsterkte te verbeteren?
- Wanneer is verwijzing naar een behandelaar op gebied van beweging geïndiceerd?

Inleiding

De 'Beweegrichtlijn voor volwassenen' en ouderen (55+) adviseert minstens 150 minuten per week aan matig intensieve inspanning, zoals wandelen en fietsen, verspreid over diverse dagen met minstens tweemaal per week spier- en botversterkende activiteiten. Voor ouderen gecombineerd met balansoefeningen.

Het is bewezen dat beweging invloed heeft op de balans, spierkracht en botsterkte van mensen en het ligt daarmee voor de hand dat het invloed heeft op het risico op fracturen. Beweegadviezen horen daarom ook tot de basis van behandeling van mensen met een verhoogd fractuurrisico. Toch zijn er in de praktijk weinig specifieke adviezen voor beweging als standaard onderdeel van de behandeling bij patiënten met een verhoogd fractuurrisico. Het is op dit moment niet duidelijk welke vormen van beweging een positief effect hebben op (verlagen van) het fractuurrisico en of er vormen van beweging zijn die fractuurrisico kunnen verhogen en daarom misschien zelfs vermeden moeten worden. Wel is bekend dat bewegen bij voorkeur botbelastend moet zijn, om de botaanmaak te stimuleren. In deze module wordt besproken welke beweegadviezen gelden voor mensen met een verhoogd fractuurrisico en wanneer het zinvol is om een patiënt te verwijzen voor extra begeleiding hierbij.

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What types of exercise affect the occurrence of fractures, bone strength or events in patients with decreased bone density.

- P:** patients with reduced bone mineral density;
I: exercise therapy;
C: no exercise or other form of exercise;
O: falls (number of patients and frequency), fractures or bone mineral density (BMD).

Relevant outcome measures

The guideline development group considered falls and fractures as a critical outcome measure for decision making; and bone mineral density (BMD) as an important outcome measure for decision making.

The working group used the GRADE standard limit of 25% as a minimal clinically (patient) important difference for dichotomous outcomes and 10% for continuous variables.

Search and select (Methods)

The databases Medline and Embase were searched with relevant search terms until October 15th, 2020, for systematic reviews. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 292 hits. Studies were selected based

on the following criteria: systematic reviews in patients with low bone mineral density comparing exercise therapies. 44 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 43 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods) and one systematic review was included.

In addition, the databases Medline and Embase were searched with relevant search terms until October 22nd, 2020, for randomized controlled trials. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 254 hits. Studies were selected based on the following criteria: randomized controlled trials in patients with low bone mineral density comparing exercise therapies. 13 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 5 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and 8 randomized controlled trials were included that were published after the systematic review.

Results

Nine studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables. The studies reported in the included systematic review, which met our inclusion criteria were summarized separately.

Summary of literature

Description of studies

De Kam (2009) conducted a systematic review of randomized controlled trials to investigate the effectiveness of exercise interventions in the reduction of falls, fall-related fractures, and risk factors for falls and fractures, such as reduced muscle strength, balance and BMD, in individuals with osteoporosis or osteopenia. A literature search was conducted over the period between 1996 and June 2008 in the databases of Medline, Embase, and CINAHL. Studies were included when they met the following criteria: the paper was written in English, the study was described as a randomized controlled trial (RCT), participants were diagnosed with a low BMD (osteoporosis or osteopenia) or with vertebral fractures, the study population did not only consist of patients with low BMD due to underlying diseases such as heart transplant patients, the group with the exercise intervention was compared to a sedentary control group, a control group with another exercise intervention, or sham intervention or a control group with a non-exercise intervention. Studies comparing the exercise intervention with a pharmacological intervention only were not included. Of the 1,369 publications, 23 met the inclusion criteria. Five additional publications were found by checking reference lists and author's names and by searching related articles.

In addition to the systematic review by De Kam (2009) eight randomized controlled trials were included in the literature analysis.

Hakestad (2015) performed a single-blinded, randomized controlled trial to evaluate the effect after 1 year of a 6-month active rehabilitation programme with the use of weight vests and including a patient education programme (OsteoACTIVE) on quadriceps strength, BMD, dynamic balance, walking capacity, physical activity level and QoL in postmenopausal women with osteopenia and a previous wrist fracture. Patients were included with the following inclusion criteria: (1) postmenopausal women > 50 years of age, (2) diagnosed with low BMD (t-score < -1.5), (3) wrist fracture not older than 2 years and was healed at inclusion (no plaster cast), and (4) domiciled in the Oslo region. They were excluded if they (1) had had hip- or vertebral fractures, (2) history of > 3 osteoporotic fractures, (3) problems/illness indicating that active rehabilitation was not advisable, (4) were moderately

or intensely physically active for more than 4 h per week, (5) were unable to understand written or spoken Norwegian. The OsteoACTIVE rehabilitation programme consisted of a 6-month exercise programme combined with a patient education component (OsteoINFO). The exercise programme consisted of 2 group exercise sessions and one home exercise session per week (in total 3 × 60 min/week). A total of 194 women were screened and eligible for participation, after which 80 women were enrolled and assessed. Of the 80 women, 42 were randomly assigned to the OsteoACTIVE and 38 to the control group. The OsteoACTIVE and the control groups were similar at baseline with regard to age, height, weight, BMI, age of menopause, years since postmenopause, physical activity level and education.

ElDeeb (2020) performed a randomized controlled trial to investigate the effect of whole-body vibration (WBV) on muscle work and bone mineral density (BMD) of the lumbar vertebrae and femur in postmenopausal women. A physician recruited a total of 43 postmenopausal women and evaluated each woman for inclusion and exclusion criteria. Both groups received calcium (1200 mg) and vitamin D (800 IU) once daily. Also, the WBV group received WBV training twice per week for 24 weeks. All participants were instructed to maintain their normal daily living activities. The participants' ages ranged from 50 to 60 years, and body mass index was > 25 kg/m² and < -1.0). There was no significant difference between both groups in age, height, weight, and body mass index.

Von Stengel (2011) performed a randomized controlled trial to determine whether the effect of exercise on bone mineral density (BMD) and falls can be enhanced by whole body vibration (WBV). Postmenopausal women aged 65 years and older living independently in the community of Erlangen-Nürnberg (Germany) were contacted by mail between May 2005 and January 2006. Exclusion criteria were: (1) diseases or medication affecting bone metabolism, (2) diseases or medication affecting neuromuscular performance and falls, (3) implants of the lower extremity or of the spine, (4) eye diseases affecting the retina, and (5) low physical capacity (< 50 W). One hundred fifty-one postmenopausal women aged 65 to 76 years (mean age 68.5 ± 3.1) were enrolled. The randomization either to a (1) training group (TG), (2) training including WBV (TGV), or a (3) wellness control group (CG) was performed by an independent statistician using a computer-generated age-stratified randomization list.

Watson (2015) performed a randomized controlled trial to determine the safety and efficacy of brief, bone-targeted HiPRT plus weight-bearing impact training for postmenopausal women with low to very low bone mass on risk factors for osteoporotic fracture, including bone mineral density (BMD), lean mass, and physical function. Eligible participants are block randomised to either 8 months of 30-min, twice-weekly, supervised HiPRT and weight-bearing impact loading or an unsupervised low-intensity home-based exercise program of a similar duration. Inclusion criteria were postmenopausal women over 60 years of age with low bone mass (T-score < -1.0 at hip and/or spine) but otherwise in good general health. A total of 354 postmenopausal women have consented to participate in the LIFTMOR trial to date. Seventy-two individuals have met the inclusion criteria, completed baseline testing, and been block randomised (based on medication status) to either HiPRT/impact loading (n=36) or control (n=36). Of those, 28 women have completed their active trial period and are included in these preliminary findings.

Stolzenberg (2013) performed a randomized controlled trial to examine the effect of a nine-month resistive exercise program with either an additional whole body vibration exercise (VIB) or balance training (BAL) in post-menopausal women with osteopenia. Sixty-eight

postmenopausal women with reduced bone density took part in a nine-month intervention randomised into either a whole-body vibration (VIB) or balance (BAL) training group. The inclusion criteria were a minimum of eight years postmenopausal, no recent (last six months) involvement in whole body vibration exercise, balance training or resistive exercise and a total hip or lumbar spine (L1-L4) T-score from -2.0 to -3.0 SD on dual energy X-ray absorptiometry. Exclusion criteria were: any metal implants, known disturbance of the vestibular system, prior experience with the testing apparatus, bone fractures within the last year, neuromuscular and neurological diseases, acute thrombosis in the last 24 months, coronary heart disease, pacemaker, acute arthritis, smoking of more than 20 cigarettes per day (assessed per telephone interview) and alcohol consumption of more than one standard drink (14g of alcohol) per day (assessed per telephone interview). Aside from a larger arm muscle area in the VIB-group at baseline ($p=0.011$), no significant baseline differences were seen between the two groups for any of the parameters measured ($p \geq 0.08$) or anthropometric data.

Beck (2010) performed a randomized controlled trial to examine the influence of twice-weekly low-intensity whole body vibration (15 mins, 30 Hz, 0.3 g) or higher intensity whole body vibration (2x 3 mins, 12.5 Hz, 1 g) on anthropometrics, bone (whole body, hip, spine, forearm, and heel), muscle (wall squat and chair rise), and balance (tandem walk and single leg stance) in postmenopausal women. Women > 5 years past menopause were enrolled to avoid the confounding effects of accelerated bone loss in the immediate postmenopausal years. Subjects were included if they were of sound general physical and cognitive health, fully ambulatory, and able to commit to twice-weekly participation for 8 mos. Subjects were excluded from the study if they had a metabolic bone disease, endocrine disorder, or chronic renal pathology; had begun taking medications known to effect bone (including hormone therapy, bisphosphonates, parathyroid hormone, et cetera) in the previous 12 months; or were recovering from lower limb fracture or other immobilizing injury. Forty-seven women (mean age, 71.5 to 9.0 years) who were eligible for the study were consented and randomized into one of three groups; control ($n=15$), LWBV ($n=15$), and HWBV ($n=17$).

Liu (2015) performed a randomized controlled trial to evaluate whether the modified eighth section of Eight-section Brocade (MESE) exercise could improve the symptom and indexes associated with osteoporosis in postmenopausal women. A total of 383 outpatients, including postmenopausal women, were studied from Liuzhou traditional Chinese Medical Hospital (221) and Guangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine (162) during the period of March 2009 to March 2013. Postmenopausal women without traumatic fracture in any sites and typical menopausal symptoms were included to participate in the experiment as volunteers, aged from 50 to 75 years. Excluded were women with cardiovascular or cerebrovascular disease, women with blood pressure higher than 160/110 mmHg on medication, women with systolic blood pressure less than 90 mmHg, women with heart stents or body implantation, women with a history of thrombosis within the past 6 months, women unrehabilitated from surgical operation, women which have been treated with drugs for osteoporosis or other agents which affect bone metabolism, women unrecovered from muscle strain joint injuries or fractures, women with symptoms of vertigo and in poor health, women with spinal nerve canal stenosis, spondylolisthesis, or lumbar disc herniation, and women with epileptics. On average, participants suffered from the similar pain level, lumbar BMD, and left femoral neck. There were no significant between-group differences in baseline characteristics, including age, menopausal years, VAS, LBMD, F-BMD, 30 UG, OLS, Height, and HSS among the four groups (all $P > 0.05$).

Gianoudis (2014) performed a community-based randomized controlled trial to evaluate the effectiveness and feasibility of a community-based, multimodal exercise program incorporating HV-PRT with additional weight-bearing and challenging balance and mobility activities for improving bone health, muscle mass and strength, and functional performance in older adults. A secondary aim of this study was to evaluate the effects of the intervention on falls incidence. A total of 162 participants were allocated into one of two groups: (1) the Osteo-cise: Strong Bones for Life multimodal exercise, osteoporosis education/awareness and behavioural change program (n =81) or (2) a standard care self-management control group (n=81). Men and women aged 60 years and over living independently in the community in the Western suburbs and surrounding regions of Melbourne, Australia, were recruited for this study. Participants were initially excluded (via the telephone) if they were aged < 60 years, had a body mass index (BMI) > 40 kg/m², had a history of osteoporosis or a recent (past 6 months) low-trauma fracture, had participated in resistance training or a structured weight-bearing exercise program more than once a week in the past 3 months, were current smokers, had any medical condition or used medication known to influence bone metabolism or fracture risk, had initiated calcium or vitamin D supplementation in the preceding 6 months, were expecting to travel for more than 6 weeks throughout the intervention, and, for women, were currently using or in the previous 6 months had used hormone replacement therapy (> 0.625 mg/d Premarin or equivalent oestrogen). There were no differences between groups for any of the baseline characteristics.

Results

Description of included RCT's with summary of results for Experimental (E) and Control (C) groups

Study	Participants	Type of activity	Duration	Frequency and intensity	Reported fractures?	Relevant outcome measures	Outcomes
Bergström, 2008*	Postmenopausal women with osteoporosis or osteopenia and previous forearm fractures (E: n= 60, 58.9 (4.3) years, lumbar BMD: 0.960; C: n= 52, 59.6 (3.6) years, lumbar BMD: 1.021)	E: Fast walking, aerobic exercise and strengthening exercises; C: no intervention	12 months	3 times a week walking and 1–2 training sessions per week Walking 30 min; training 1 h	No	BMD	Lumbar spine: E = C (–0.3% versus –0.7%); total hip: E > C (+0.6% versus –0.4%)
Bravo, 1996*	Osteopenic postmenopausal women (E: n=61, 59.6± 5.82 years, spine BMD: 0.911; C: n=63, 59.9 ±6.36 years, spine BMD: 0.932)	E: Weight-bearing aerobic exercises, strengthening exercise, balance exercise and education; C: education	12 months	3 times a week, 1 h	No	BMD	Lumbar spine: E > C (+0.5% versus –1.3%) femur: E = C (+0.3% versus –0.5%) Upper extremity E > C (+10.7% versus –2.6%)
Beck, 2010	Postmenopausal women with T-score between –2.0 and –2.2 (E1: n=15, 68.9 (7) years, T-score: –2.1; E2: n=13, 68.5 (8.6) years, T-score: –2.2; C: n=14, 74.2 (8.1) years, T-score: –2.0)	E1: Low-intensity WBV E2: higher intensity WBV C: No intervention	8 months	Twice a week, 15 min low intensity or 2*3 min high intensity	No	BMC	Trochanter: E1 <E2< C (–4.6% versus 3.4% versus 6.0%)

ElDeeb, 2020	Postmenopausal women with osteoporosis (E: n=22, 55.09 (4.19) years, lumbar BMD: 0.95; C: n= 21, 57.29 (4.44) years, lumbar BMD: 0.90)	E: WBV exercise C: No intervention	24 weeks	Twice a week, 5-10 minutes		BMD	Lumbar vertebrae: E>C (8.55% versus 2.10%) Femoral neck: E>C (8.02% versus 2.89%)
Gianoudis, 2014	Older Adults with a history of osteoporosis (E: n=81, 67.7 (6.5) years, lumbar BMD: 0.971; C: n=81, 67.2 (5.5) years, lumbar BMD: 0.968)	E: multimodal exercise program incorporating high-velocity (HV)-PRT, combined with an osteoporosis education and behavioral change program. Exercise consisted of fitness center-based HV-PRT, weight-bearing impact and challenging balance/mobility activities C: self-management	12 months	Three times a week	No	BMD Falls incidence	Lumbar spine: E>C (1.5% versus 0.3%) Femoral neck: E>C (0.6% versus -0.4%) Total hip: E>C (0.9% versus 0.5%) Falls, n (rate): E=C (46 (0.57) versus 34 (0.42), IRR 1.22 95% CI 0.72-2.04)
Hakestad, 2015	Women with low bone mineral density who have already suffered a fracture (E: n=42, 65.5 (7.1) years, (t-score < -1.5; C: n= 38, 63.9 (7.1) years, (t-score < -1.5)	E: OsteoACTIVE rehabilitation programme consisted of a 6-month exercise programme combined with a patient education component; C: only received the OsteoINFO	1 year	3 × 60 min/week	No	BMD	Lumbar spine, total hip, femoral neck, : E=C
Hans, 2002*	Postmenopausal women with osteoporosis or osteopenia (E1: n=99, 67.6 (5.2) years, total BMD: 0.73; E2: n=	E1: Heel drops with impact; E2(Sham): heel drops without impact; C: no exercise; both groups received calcium and	2 years	Daily, 3–5 min	No	BMD	Total hip and subregions E1 = E2 = C (+0.6 to +1.3% versus -4.7 to

	32, 66.3 (4.9) years, total BMD: 0.713; C: n =26, 66.0 (4.8) years, total BMD: 0.742)	vitamin D					-0.5% versus -1.7 to +0.6%) 2/6 Number of participants who gained or maintained sitespecific BMD: E1 75%, E2 and C 62% (no p-values)
Hourigan, 2008*	Osteopenic women (E: n= 50, 61.5 (8.2) years, lumbar BMD: 1.07; C: n =48, 61.9 (9.6) years, lumbar BMD: 1.11)	E: Balance and strength exercises; C: no intervention	20 weeks	2 times a week, 1 h	No	BMD	spine: E = C (-0.5 to +1.6% versus -2.3 to +1.4%)
Iwamoto, 1998*	Osteoporotic postmenopausal women (E: n=32, 64.8 (6.1) years, lumbar BMD: 0.606; C: n=36, 64.8 (5.7) years, lumbar BMD: 0.611)	E: Outdoor walking and strength exercises for legs, back and abdomen; C: no exercise Both groups received calcium and vitamin D	12 months	Every day. Increase step count by 30% and 2 sets of the strength exercises	No	BMD	Lumbar spine: E > C (+4.5% versus +1.0%)
Iwamoto, 2001*	See Iwamoto, 1998	See Iwamoto, 1998 E was divided (not randomly) in E1 and E2 after 1 year. Women in E2 only exercised in the first year	E1: 2 years; E2: 1 year	See Iwamoto, 1998	No	BMD	Lumbar spine: E1 > C (+4.3% versus +1.0%) and E2 = C (+2.2% versus +1.0%)
Iwamoto, 2005*	Inactive osteoporotic postmenopausal women with back pain (E: n=25,	E: Whole body vibration; C: no exercise. Both groups received alendronate	12 months	Once a week, 4 min	No	BMD	Lumbar spine: E = C (+10.2% versus +8.4%)

	71.9 (8.1) years, lumbar BMD: 0.563; C: n=25, 70.6 (8.7) years, lumbar BMD: 0.569)						
Korpelainen, 2006a*	Women with osteopenia or osteoporosis (E: n=84, 72.9 (1.1) years, total prox femur BMD: 0.746; C: n=76, 72.8 (1.2) years, total prox femur BMD: 0.734)	E: Jumping, balance and strength exercises; C: no intervention	30 months	Daily home exercise, supervised training once a week. 20 min home exercise, 1h training. Supervised training was alternated with home training only every 6 months	Yes	Number of falls and fall-related fractures	Fall-related fractures: E < C (6 versus 16); falls: E = C (88 versus 101)
Liu, 2015	Postmenopausal women with osteoporosis (E: n=48, 63.23 (7.56) years, lumbar BMD: 0.637; C: n=42, 61.87 (8.29) years, lumbar BMD: 0.637)	E: modified eighth section of Eight-section Brocade (MESE) exercise C: no intervention	12 months	7 repetitions per time, thrice daily	No	BMD	Femoral neck: E > C (1.9% net gain) Lumbar spine: E > C (1.7-2.1% net gain)
Liu-Ambrose, 2004a*	Older women with osteoporosis or osteopenia (E1: n=34, 79.6 (2.1) years; E2: n=36, 78.9 (2.8) years; C: n=34, 79.5 (3.2) years) BMD not reported	E1: Progressive resistance training with exercises for extremities and trunk; E2: agility training with exercises for balance and coordination such as ball games, relay races and an obstacle course; C: breathing, relaxation and stretching exercise and posture education	5 weeks	Twice a week, 50 min	No	Fall risk: PPA (sway, quadriceps strength, reaction time, proprioception and visual function)	Fall risk reduction: E1 = E2 > C (57.3% versus 47.5% versus 20.2%) versus +8.7 to +16.7%)

Liu-Ambrose, 2004b*	See Liu-Ambrose, 2004a	See Liu-Ambrose, 2004a	25 weeks	See Liu-Ambrose, 2004a	No	BMD	Femur: E1 = E2 = C (-0.3 to +2.0% versus +0.7 to +1.5% versus -0.2 to +0.4%)
Liu-Ambrose, 2005*	See Liu-Ambrose, 2004a BMD not reported	See Liu-Ambrose, 2004a	25 weeks + 12 months follow-up	See Liu-Ambrose, 2004a	No	Fall risk: PPA	Fall risk reduction: E1 = E2 = C (43.3% versus 40.1% versus 37.4%)
Madureira, 2007*	Osteoporotic women (E: n=34, 74.6 (4.8) years, lumbar T-score: -2.83; C: n=32, 73.4 (4.6) years, lumbar T-score: -2.62)	E: Balance training program; C: no intervention	12 months	4 times a week of which 3 times home exercise. Supervised exercise 1h and home exercise 30 min	no	Fall incidence	E > C: (-0.77 versus +0.03 falls/patient; -64.2% versus +3.4%)
Papaioannou, 2003*	Osteoporotic women with vertebral fractures (E: n=37, 71.6 (7.3) years; C: n=37, 72.2 (8.0) years) lumbar spine bone mineral density $\pm$ 2.5 SD below young adult mean	E: Home-based exercise program with stretching, strengthening and aerobic exercises (walking); C: no intervention	6 months under supervision	3 times a week, 1 h. During the second 6 months participants only had phone contact with the physical therapist	No	BMD	Lumbar spine and femur: E = C
Stengel, 2005*	Postmenopausal women diagnosed with osteopenia who had participated in a strength training program for 3 years (E1: n=25, 57.7 (3.2) years, lumbar	Strength training, aerobic training, impact exercise, Coordination exercise, flexibility exercise, calcium	1 year	4 times a week, 25–60 min	No	BMD	Lumbar spine: E1 > E2 (+0.7% versus -0.9%); total hip: E1 > E2

	BMD: 0.867; E2: n=28, 57.6 (3.0) years, lumbar BMD: 0.884)	and vitamin D; E1: high velocity strength training (power training); E2: low velocity strength training					(+0.0% versus – 1.2%); trochanter, femoral neck, forearm, radius: E1 = E2 (–1.0 to +0.2% versus –1.6 to –0.2%)
Stengel, 2007*	See Stengel, 2005	See Stengel, 2005	2 years	See Stengel, 2005	No	BMD	Lumbar spine BMD and bone area: E1 > E2 (–0.3% versus –2.4% and +0.4% versus –0.9%); femur: E1 =E2
Stengel, 2011	Postmenopausal women with low BMD (E1: n=50, 68.8 (3.6) years, lumbar BMD: 0.937; E2: n= 50, 68.6 (3) years, lumbar BMD: 0.927; C: n=51, 68.1 (2.7) years, lumbar BMD: 0.957)	E1: dancing aerobics, balance training, functional gymnastics, dynamic leg-strength training without vibration E2: dancing aerobics, balance training, functional gymnastics, dynamic leg-strength training with vibration (25-35 Hz) C: low-intensity wellness program	18 months	60 min, twice a week	No	BMD	Lumbar spine change: E1<E2>C (0.014 versus 0.019 versus 0.004 mg/cm ²) Hip change: E1=E2=C (0.001 versus 0.001 versus –0.001 mg/cm ²)
Swanenburg, 2007*	Older women with osteoporosis or osteopenia (E: n=12, lumbar T-score: –2.6, C: n=12; 71.2	E: Resistance, balance, aerobic and coordination exercise, games and	3 months+9 Months follow-up	3 times a week, 70 min	No	Fall rate	E ↓ (–89% versus +20%

	(6.8) years, lumbar T-score: -2.7)	proteins; C: received a leaflet with home exercises. After 3 months E was encouraged to continue exercise. Both groups received an educational lecture and calcium and vitamin D					
Watson, 2015	Postmenopausal women with low to very low bone mass (E: n=12, 65.3 (3.9) years, lumbar BMD: 0.85; C: n=16, 66.7 (5.4) years, lumbar BMD: 0.784)	E: Bodyweight and low-load exercise C: very low-load homebased exercise program	8 months	twice-weekly, 30-min	No	BMD	Femoral neck: E>C (0.3±0.5 % versus -2.5±0.8 %, p=0.016) Lumbar spine: E>C (1.6±0.9 % versus -1.7±0.6 %, p=0.005)

***= Deducted from the systematic review by de Kam (2009)**

Abbreviations: BMC = bone mineral content, BMD= bone mineral density, C = control, E = experimental, h = hour, HV-PRT = high velocity progressive resistance training, min = minutes, ROM = range of motion, TUG = timed up and go test, WBV = whole body vibration

Falls

Incidence

Madureira (2007) and Swanenburg (2007) reported less falls in the experimental group (resistance, balance, aerobic) compared to the control group. In contrast, Gianoudis (2014) and Korpelainen (2006a) reported no difference in fall incidence between the control and experimental group (Gianoudis: high velocity, progressive resistance training, Korpelainen: jumping, balance and strength exercises).

Risk

Liu-Ambrose (2004a) reported a greater fall risk reduction in the experimental group (resistance and balance) compared to the control group. In addition, Liu-Ambrose (2005) reported an equal reduction in falls in both the experimental and control group.

Fractures

Korpelainen (2006a) reported less fall related fractures in the experimental compared to the control group.

BMD

Lumbar spine:

A total of five studies reported no change in lumbar spine BMD between the experimental and control group (Bergström, 2008; Hakestad, 2015; Hourigan, 2008; Iwamoto, 2005; Papaionnou, 2003).

In addition, ten studies reported a higher lumbar spine BMD in the experimental group in comparison with the control group (Bravo, 1996; ElDeeb, 2020; Gianoudis, 2014; Iwamoto, 1998; Iwamoto, 2001; Liu, 2015; Stengel, 2005, Stengel, 2007; Stengel, 2011, Watson, 2015).

Total hip:

A total of three studies reported no change in total hip BMD between the experimental and control group (Hans, 2002; Hakestad, 2015 Stengel, 2011).

In addition, two studies reported a higher total hip BMD in the experimental group in comparison with the control group (Bergström, 2008; Gianoudis, 2014)

Femoral neck:

A total of five studies reported no change in femoral neck BMD between the experimental and control group (Bravo, 1996; Gianoudis, 2014; Hakestad, 2015; Hourigan, 2008; Stengel, 2005).

In addition, three studies reported a higher femoral neck BMD in the experimental group in comparison with the control group (ElDeeb, 2020; Liu, 2015; Watson, 2015).

BMD at any site

A total of 5 studies reported no change in BMD between the experimental and control group (Hakestad, 2015; Hourigan, 2008; Iwamoto, 2005; Papaionnou, 2003, Hans, 2002) .

In addition, a total of 11 studies reported positive BMD changes between the experimental and control group (Bravo, 1996; Bergström, 2008; ElDeeb, 2020; Gianoudis, 2014; Iwamoto, 1998; Iwamoto, 2001; Liu, 2015; Stengel, 2005, Stengel, 2007; Stengel, 2011, Watson, 2015).

Level of evidence of the literature

Falls

The level of evidence regarding the outcome measure falls comes from randomized controlled trials and therefore starts high. The level of evidence was downgraded by two levels because of study limitations (risk of bias) and contradicting results (inconsistency). Resulting in a level of evidence of low.

Fractures

The level of evidence regarding the outcome measure fractures comes from randomized controlled trials and therefore starts high. The level of evidence was downgraded by two levels because of study limitations (risk of bias) and low numbers of included patients (imprecision). Resulting in a level of evidence of low.

BMD

The level of evidence regarding the outcome measure BMD comes from randomized controlled trials and therefore starts high. The level of evidence was downgraded by three levels because of study limitations (risk of bias) and contradicting results (inconsistency, two levels). Resulting in a level of evidence of very low.

Conclusions

Falls

Low GRADE	There are indications that an exercise intervention (resistance, balance and strength) may be associated with a reduction of fall risk in patients with reduced bone mineral density (BMD) compared to standard care. <i>Sources: (Gianoudis, 2014; Madureira, 2007; Swanenburg, 2007; Korpelainen, 2006a)</i>
----------------------	---

Fractures

Low GRADE	There are indications that an exercise intervention (jumping, balance and strength) may be associated with a lower incidence of fall-related fractures in patients with reduced BMD compared to standard care. <i>Sources: (Korpelainen, 2006a)</i>
----------------------	--

BMD

Very low GRADE	It is unclear whether exercise interventions are associated with an increase of bone mineral density (BMD) in patients with reduced BMD. <i>Sources: (Bergström, 2008; Hans, 2002; Hakestad, 2015; Hourigan, 2008; Iwamoto, 1998; Iwamoto, 2005; Papaionnou, 2003; Bravo, 1996; ElDeeb, 2020; Gianoudis, 2014; Liu, 2015; Stengel, 2005; Stengel, 2007; Stengel, 2011; Watson, 2015)</i>
---------------------------	---

Overwegingen - van bewijs naar aanbeveling

Ten eerste is van belang te melden dat het aantal systematische reviews en gerandomiseerde trials over beweeginterventies gericht op vallen, fractures en BMD bij patiënten met een verlaagde BMD (osteopenie of osteoporose) laag is. Voor dergelijke studies zijn grote populaties en lange follow-up periodes nodig, wat organisatorisch en financieel lastig te realiseren is binnen interventie studies. De gekozen uitkomstmaat het verminderen van valincidenten en het verminderen van de kans op een nieuwe fractuur is

slechts in een enkele studie verschenen. Iets talrijker in aantal, maar moeizaam te interpreteren door een groter heterogeniteit, zijn de studies over beweeginterventies met de uitkomstmaat BMD in deze patiëntengroep. Ook variëren de beweeginterventies op basis van type, intensiteit en duur. Wel worden meestal multifactoriële interventies gegeven, gericht op verschillende aspecten binnen het bewegen (als beweeg-programma).

Vallen

Uiteindelijk rapporteren 4 studies over de uitkomstmaat vallen bij verschillende beweeginterventies. De 2 kleinere studies met respectievelijk 34/32 en 12/12 patiënten in de RCT (Madureira, 2007; Swanenburg, 2012) rapporteren een flinke daling (respectievelijk E: -64,2% versus C: +3,4% en E: -89% versus C: +20%) in het aantal valincidenten, terwijl de iets grotere studies met 81/81 patiënten van Gianoudis (2014) en 84/76 patiënten van Korpelainen (2006) geen verschil in valincidentie gevonden wordt. Inhoudelijk, qua oefenvormen en duur zijn er geen duidelijke verschillen tussen de studies die wel verbetering aangeven en de studies die geen verschil laten zien.

Ondanks dat er niet direct in alle vier de studies effect gezien wordt op het aantal valincidenten laten zij, en diverse andere studies binnen de huidige search, wel zien dat beweeginterventies bij mensen met een verlaagde BMD-effect hebben op diverse valrisico factoren, zoals het verbeteren van de spierkracht en balans.

Als wordt gezocht naar vergelijkbare literatuur over beweeginterventies ter verlaging van vallen en valrisico bij andere doelgroepen, is er veel meer literatuur beschikbaar.

De literatuur over het verlagen van valrisico bij thuiswonende ouderen (zonder inclusie criterium verlaagde BMD) is in de richtlijn valpreventie uitvoerig beschreven: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/preventie_van_valincidenten_bij_ouderen/verlaging_valrisico_bij_thuiswonende_ouderen.html#tab-content-substantiation.

De Cochrane review van Gillespie (2012) waar naar het effect van verschillende interventies (waaronder oefenprogramma's, oefeningen thuis of in een groep en Tai Chi) op de valincidentie werd gekeken, werd in deze richtlijn aangevuld. Inmiddels is er ook een update van de Cochrane review verschenen (2020).

Ten aanzien van de beweeginterventies versus controle werd een meta-analyse uitgevoerd. Deze meta-analyse toonde dat multi-pele componenten beweeginterventie zowel in groep als thuis het aantal valincidenten (RR 0,71, 95% CI 0,63 tot 0,82, 16 trials, 3622 deelnemers) onder de onderzochte deelnemers en het valrisico (RR 0,85, 95% CI 0,76 tot 0,96, 22 trials, 5333 deelnemers) kon reduceren. Er werd een kleine afname gezien, variërend in de verschillende subgroepen van 14 tot 29%.

De valfrequentie (hoe vaak er gevallen was gedurende follow up) in deze meta-analyse was ook verlaagd, waarbij alle subgroepen ongeveer 30% reductie in valfrequentie lieten zien. De vraag is of de groep thuiswonende ouderen uit deze uitgebreide meta-analyse werkelijk verschilt van de gewenste inclusie voor de uitgangsvraag in deze module, namelijk patiënten met verminderde BMD. Zeer waarschijnlijk waren er onder de deelnemers van de studies in deze meta-analyse ook ouderen met een verhoogd fractuurrisico (osteopenie en osteoporose), gegeven de bekende hoge prevalentie onder ouderen.

De werkgroep is van mening dat een beweeginterventie, zoals beschreven in de valrichtlijn voor thuiswonende ouderen ook zinvol is voor patiënten met een osteopenie of osteoporose om het valrisico, het aantal valls en de valfrequentie per individu te verlagen.

De beweeginterventie zou moeten bestaan uit balans- en krachttraining en training van de mobiliteit en houding, omdat de combinatie de beste resultaten geeft. Hierbij is het van belang dat gekozen wordt voor botbelastende, dus gewichtsdragende, activiteiten.

Fracturen

Slechts 1 studie met 84/76 geïnccludeerde patiënten rapporteerde over fracturen, en toonde minder fractuurincidenten in de groep met beweeginterventie (E:6 versus C:16). De beweeginterventie bestond uit springen, balans en krachtoefeningen (Korpelainen, 2006a).

Op basis van 1 studie met laag aantal geïnccludeerde patiënten is weinig te concluderen. Bij het beoordelen van literatuur bij andere doelgroepen, is er meer literatuur te vinden.

In de Cochrane review van Gillespie (2020) is ook de uitkomstmaat fracturen meegenomen bij de beweeginterventies voor thuiswonende ouderen. Hierbij werd in de meta-analyse gevonden bij 799/806 patiënten in de RCT's dat het aantal fracturen verlaagd was met 55% (RR 0,45, 95% betrouwbaarheidsinterval 0,28 tot 0,73). In de LIFTMOR-trial waar bij postmenopauzale vrouwen met een T score < -1,0, weerstand en impact training werd vergeleken met lage-intensiteit-training, werden geen nieuwe wervelfracturen gezien.

De werkgroep is van mening dat het aannemelijk is dat het inzetten van beweeginterventies zinvol en veilig is bij patiënten met osteopenie en osteoporose, maar dat het niet duidelijk is dat hiermee de kans op fracturen afneemt.

BMD

In totaal zijn er 16 studies die een beweeginterventie uitvoeren bij patiënten (postmenopauzale vrouwen) met een lage BMD. De beweeginterventies in deze studies zijn zeer verschillend: het aantal weken dat de interventies werden uitgevoerd is verschillend, en ook de tijdsinvestering per week voor de interventie liep uiteen. Uiteindelijk is er bij 932 patiënten in 11 verschillende studies een positief resultaat gevonden op de BMD ten gevolge van een interventie, tegen 571 patiënten in 5 studies met een onveranderd resultaat op de BMD (any site).

De beweeginterventies in bovengenoemde studies bevatten het vaakst een vorm van krachttraining (12 maal), een vorm van balustraining (6 maal) en looptraining (4 keer). De meeste studies (11 maal) combineerden deze interventies. De studies met slechts een enkelvoudige interventie, bevatten 2 maal whole body vibration, 1 maal kracht, 1 maal actieve looptraining en 1 maal 'heel drops with impact'.

De duur van de interventie in maanden varieerde van 5 tot 24 maanden, waarvan er 4 korter dan 12 maanden duurden, 8 studies precies 12 maanden werden uitgevoerd en er 4 studies langer dan 12 maanden doorgingen.

De totale tijd per week die werd gevraagd van de deelnemers varieerde ook sterk. Eén studie vroeg wekelijks slechts vier minuten, twee studies rond de 20 minuten wekelijks, nog een studie 60 minuten per week, en de overige studies vroegen allen tussen de 2 en 3,5 uur per week verdeeld over drie tot zeven momenten in die week.

Er blijken uiteindelijk vier studies die op zowel heup (totale heup en/of heuphals) als lumbale wervelkolom geen toename in BMD aantoonen. Drie van deze vier studies (Hakestad, 2015; Hourigan, 2008; Papaionnou, 2003) zijn in interventie, duur of tijdsinvestering niet opvallend anders dan de andere studies met wel een positief resultaat op een van de BMD-sites.

Alleen de studie van Iwanoto (2005) is opvallend: er werd een whole body vibration uitgevoerd voor slechts 4 minuten per week in de interventiegroep, voor een duur van 12 maanden waarbij geen effecten op lumbale wervelkolom werd gevonden. De andere studie met whole body vibration van ElDeep (2020), die deze 2 maal per week 10-20 minuten uitvoerde in 6 maanden liet wel een positief resultaat zien op zowel lumbale wervelkolom als heuphals bij de deelnemers.

Drie van de vier studies met een duur van meer dan 12 maanden (Stengel, 2007; Stengel, 2011; Iwanoto, 2001) tonen verbetering van de BMD op minstens de lumbale wervelkolom. De enige studie van 24 maanden die dit niet laat zien, is de studie van Hans. Deze studie liet deelnemers dagelijks voor 3 tot 5 minuten 'heel drops with impact' uitvoeren. Daarmee lijkt het aannemelijk dat een beweeginterventie van langer dan 12 maanden de BMD laat toenemen, mits er gekozen wordt voor een andere interventie dan slechts heel drops with impact.

Er zijn 11 studies die de totale heup of heuphals hebben gemeten. Vijf hiervan laten een positief resultaat zien (Bergström, 2008; ElDeep, 2020; Giannoudis, 2014; Liu, 2015; Watson, 2015). Bij drie (Bergström, 2008; Giannoudis, 2014; Liu, 2015) wordt een tijdsinvestering gevraagd van minstens 3 uur per week. Van de 5 overige studies die een tijdsinvestering vroegen van minstens 3 uur per week is bij 3 (Iwanoto, 1998; Iwanoto, 2001; Papaionnou, 2003) geen BMD van de heup gemeten. De studie van Hakestad (2015) had een programma van 6 maanden, maar hierbij werd de BMD pas na 12 maanden gemeten. Mogelijk geeft dat de verklaring voor een niet significante stijging in de heup ondanks een flinke tijdsinvestering per week. De studie van Stengel (2005) betrof een High Velocity Training met kracht en balans versus een Low Velocity training als controlegroep. Deze studie toonde na 1 jaar significant toegenomen BMD in de totale heup, maar niet significant in de heuphals. De beide groepen toonden wel significantie met baseline, dus ook de low velocity training bleek op de heuphals BMD effectief. Bovenstaande laat een inconsistent beeld zien van het effect op de heuphals, deels omdat het niet werd gemeten, deels omdat niet alle studies positief waren. De positieve studies hadden allen een hoge tijdsinvestering van minimaal 3 uur per week.

Uit bovenstaande is niet een eenduidige conclusie te trekken. Behalve wellicht dat bewegen in ieder geval de BMD niet doet afnemen, en er vaker wel een effect werd gezien op de BMD dan geen resultaat. Bovendien lijkt een langere duur (in follow up) en een grotere tijdsinvestering per week meer effect te sorteren bij het stijgen van de BMD. Tevens komt er niet een soort van interventie naar voren uit de studies die meer effect toont dan andere soorten.

Bij het beoordelen van literatuur over het effect van bewegen op BMD bij andere groepen zoals postmenopauzale vrouwen blijkt uit een systematische review van (Kemmler, 2020) naar beweeginterventies (≥ 6 maanden) en het effect op BMD (met 74 geïnccludeerde studies en 84 beweeggroepen) een positief effect op de BMD, onafhankelijk van het type beweeginterventie (gecategoriseerd in de groepen: krachttraining, gewichtsdragende lichaamsbeweging (onder andere Tai Chi, wandelen, rennen, dansen et cetera) en een

combinatie van de twee) maar is er geen eenduidig conclusie over het preferente type en de duur van een beweeginterventie. Dit vanwege de grote variatie aan beweeginterventies die gecategoriseerd zijn, soms op basis van summier beschrijvingen. In een iets kleinere systematische review van Shojaa (2020) bij postmenopauzale vrouwen en het effect van krachttraining, met een duur 8 tot 18 maanden op de BMD (17 geschikte studies met 20 beweeg en 18 controlegroepen) werd een toename gezien van de BMD in de wervelkolom en de totale heup (respectievelijk 0,59 en 0,48) maar was het effect op de heuphals veel kleiner (0,22). Er is ook een groter effect op de BMD van de wervelkolom en de totale heup bij de groepen die < 2 sessies/week trainen ten opzichte ≥ 2 sessies/week.

De werkgroep is van mening dat beweeginterventies bij osteopenie en osteoporose kunnen bijdragen aan het verbeteren van de BMD. Waarschijnlijk zijn beweeginterventies gebaseerd op kracht- en looptraining hiervoor het meest effectief, met name als er botbelasting is en een tijdsinvestering per week is van meer dan 2 uur voor minstens 1 jaar.

De beweegrichtlijn lijkt met een advies van 150 minuten matige intensieve inspanning per week plus nog tweemaal spier- en botversterkende activiteiten, gecombineerd met balansoefeningen, dus overeen te komen met de huidige evidence over het voorkomen van vallen, het verlagen van het valrisico, het verminderen van fracturen en het verstevigen van de BMD in patiënten met verlaagde BMD. Daarnaast is het nog van belang te benoemen dat waarschijnlijk een groot deel van de patiënten op een fractuurpoli de huidige beweegnorm niet haalt. Immers het CBS berekende na de nieuwe norm dat slechts 44% van de Nederlanders voldoet aan deze norm. Ouderen boven de 65 jaar voldoen in ongeveer 30% aan de norm. Daarom is het juist noodzakelijk om het belang van bewegen te benadrukken.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Beweeginterventies dragen bij aan het voorkomen van valincidenten en verlagen de kans op fracturen en zijn veilig voor de patiënt met osteoporose en of osteopenie. Daarnaast kunnen beweeginterventies leiden tot een tal van andere gezondheidsvoordelen, die buiten de scope van deze richtlijn gaan. Te denken valt aan preventie of verminderen van klachten van chronische aandoeningen en verbeteren van de kwaliteit van leven. Voor patiënten is het belangrijk voldoende te bewegen, volgens de adviezen van de beweegrichtlijnen.

Zeker bij patiënten die zelf moeite hebben om dit te realiseren, bijvoorbeeld door onvoldoende gezondheidsvaardigheden, waarbij sprake is van comorbiditeit en/of kwetsbaarheid of een verhoogd valrisico, wordt geadviseerd om voor het bevorderen van het bewegen en de preventie van vallen een beweegspecialist in te schakelen. De aangewezen beweegspecialist hierbij is de fysiotherapeut en/of oefentherapeut (Mensendieck/Cesar). Deze kan een veilig en geschikt beweegadvies geven, rekening houdend met de individuele kenmerken en wensen van de patiënt. Dat hoeft niet in te houden dat de beweegspecialist altijd een behandeltraject start, maar er kan ook ter ondersteuning worden doorverwezen naar andere professionals of advies worden gegeven over zelf uit te voeren beweegactiviteiten. Het doel is dat patiënten zelf hun activiteit op peil kunnen gaan houden door middel van reguliere sport/beweegactiviteiten (KNGF-richtlijn osteoporose, 2011/2017, KNGF-standaard beweeginterventie osteoporose, 2009).

Kosten (middelenbeslag)

Starten met een beweeginterventie zoals wandelen is vrijwel zonder kosten en levert de maatschappij bij gezondheidswinst waarschijnlijk zelfs kostenverlaging op. Wanneer gekozen wordt voor een verwijzing naar een beweegspecialist, bijvoorbeeld bij patiënten die moeite hebben de juiste activiteiten te kiezen of wanneer er sprake is van comorbiditeit en/of

kwetsbaarheid of een verhoogd valrisico, dan zullen er initiële opstartkosten zijn. Als de beweeginterventie later wordt doorgezet en de patiënt gezondheidswinst zal verkrijgen zullen deze kosten opwegen tegen de initiële kosten van de behandeling. Daarnaast is het aannemelijk dat met deze investering in de eerste lijn kosten in de duurdere tweede lijn in verband met valincidenten verlaagd worden.

Het is nu nog onduidelijk hoeveel extra verwijzingen deze adviezen zullen opleveren, en daarmee zijn de initiële kosten moeizaam te berekenen. Anderzijds, als er ruime implementatie komt van deze richtlijn dan zal op termijn de maatschappij minder gezondheidsuitgaven kennen omdat meer mensen gezondheidswinst hebben verkregen door gezond te bewegen.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De implementatie van de beweegrichtlijn is onderzocht bij het uitbrengen ervan in 2017 door de gezondheidsraad. Deze module sluit zich voor een groot deel aan bij die beweegrichtlijn.

De implementatie van de adviezen is moeizaam. Al veel langer wordt gepoogd in verschillende richtlijnen een gezonde leefstijl te adviseren, waaronder meer bewegen. Toch worden die adviezen niet vaak goed opgevolgd, omdat het wijzigen van de leefstijl moeilijk blijkt voor patiënten. Het is daarom extra van belang te zorgen voor goede voorlichting en tijdig hulp in te schakelen wanneer de inschatting is dat een patiënt onvoldoende in staat is dit zonder begeleiding op te pakken. In de voorlichting dient rekening gehouden te worden met persoonlijke wensen en mogelijke barrières.

Voor de zorgprofessionals die deze adviezen zullen gaan geven is er mogelijk enige kennislacune in met name het belang of het effect van een dergelijke beweeginterventie en de meest geschikte oefenvorm, passend bij de individuele patiënt. In de implementatiefase dient er ook daarvoor aandacht te zijn en dient op tijd doorverwezen te worden naar de beweegspecialist

Aanbevelingen

Aanbeveling-1

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

In 2017 is de Beweegrichtlijn uitgebracht waarin als uitgangspunt is genomen één maat te hebben voor het beweeggedrag van de hele bevolking. Deze beweegrichtlijn houdt voor ouderen (≥ 55 jaar) in; op minstens 150 minuten per week matig intensief bewegen. Een voorbeeld is wandelen of fietsen (op eigen kracht). Wandelen geeft meer botbelasting dan fietsen. Aangevuld met tweemaal per week spier- en botversterkende activiteiten (onder andere springen, traplopen, wandelen, hardlopen en dansen), gecombineerd met balansoefeningen. Een van de beschreven effecten bij ouderen is dat dit het risico op fracturen verlaagt en de spierkracht verbetert. Hoewel er voor patiënten met een verhoogd fractuurrisico geen ziekte specifieke norm is te stellen vanwege de beperkte beschikbare literatuur, is de werkgroep van mening dat deze basisnorm ook voor deze groep van toepassing is. Vanwege het effect op de BMD zou wandelen prevaleren boven bijvoorbeeld fietsen of zwemmen voor het verbeteren van de BMD.

Ga bij patiënten met een verhoogd fractuurrisico na wat het beweeggedrag is, en of dit conform de Beweegrichtlijn is.

Stimuleer de patiënt een actieve leefstijl en maak gezamenlijk een keuze voor al dan niet meer lichaamsbeweging (eventueel met behulp van een keuzehulp).

Adviseer consultatie door naar een (paramedische) bewegingsspecialist, zoals de fysiotherapeut en/of oefentherapeut (Mensendieck/Cesar) indien:

- zelfmanagement van de patiënt tekortschiet; en/of
- onduidelijk is welke oefeningen passend zijn bij de persoonlijke problematieken;/ of
- er sprake is van meer complexe problematiek zoals comorbiditeiten of kwetsbaarheid of verhoogd valrisico.

Aanbeveling-2

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Ook voor patiënten met osteopenie en osteoporose of bij patiënten met een recente fractuur is beweging aan te bevelen. Bewegen is, mits aangepast op de persoonlijke situatie (recente fractuur, chronische aandoening, en huidige beweegniveau en conditie), altijd veilig en zinvol. Indien onduidelijk is welke oefeningen passend zijn of er is complexe problematiek waardoor bewegen niet goed lukt, dan is een verwijzing naar een beweegspecialist aan te bevelen.

Er is geen aanwijzing dat de beweegrichtlijn (in tijdsduur of qua oefeningen) niet geschikt zou zijn voor patiënten van chronische aandoening zoals osteopenie of osteoporose, bewegen ondersteunt juist de versterking van bot en geeft daarmee de basis voor de behandeling van de osteopenie of osteoporose. Bewegen, met name het verbeteren van kracht en balans, als dagelijks wandelen draagt bij aan het verbeteren van de BMD. Het vermindert valincidenten en valrisico en daarmee waarschijnlijk ook de kans op een nieuwe fractuur.

Besprek met patiënten met osteopenie of osteoporose dat een beweeginterventie zinvol en veilig is en dat meer bewegen levenslang moet worden volgehouden.

Adviseer patiënten met osteopenie of osteoporose (en verhoogd fractuurrisico) een (lichaamsdragende) beweeginterventie van minimaal 2,5 uur per week verdeeld over verschillende dagen bestaande uit de combinatie van balustraining, training van spierkracht, mobiliteit en houding om het valrisico te verlagen en mogelijk fracturen te voorkomen.

Adviseer consultatie door een (paramedische) bewegingsspecialist indien:

- zelfmanagement van de patiënt tekortschiet; en/of
- onduidelijk is welke oefeningen passend zijn bij de persoonlijke problematieken;/ of
- er sprake is van meer complexe problematiek zoals comorbiditeiten of kwetsbaarheid.

Literatuur

- Beck, B. R., & Norling, T. L. (2010). The effect of 8 mos of twice-weekly low-or higher intensity whole body vibration on risk factors for postmenopausal hip fracture. *American journal of physical medicine & rehabilitation*, 89(12), 997-1009.
- De Kam, D., Smulders, E., Weerdesteyn, V., & Smits-Engelsman, B. C. M. (2009). Exercise interventions to reduce fall-related fractures and their risk factors in individuals with low bone density: a systematic review of randomized controlled trials. *Osteoporosis International*, 20(12), 2111-2125.
- ElDeeb, A. M., & Abdel-Aziem, A. A. (2020). Effect of Whole-Body Vibration Exercise on Power Profile and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women With Osteoporosis: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*, 43(4), 384-393.

- Gianoudis, J., Bailey, C. A., Ebeling, P. R., Nowson, C. A., Sanders, K. M., Hill, K., & Daly, R. M. (2014). Effects of a targeted multimodal exercise program incorporating high-speed power training on falls and fracture risk factors in older adults: a community-based randomized controlled trial. *Journal of bone and mineral research*, 29(1), 182-191.
- Hakestad, K. A., Torstveit, M. K., Nordsletten, L., & Risberg, M. A. (2015). Effect of exercises with weight vests and a patient education programme for women with osteopenia and a healed wrist fracture: a randomized, controlled trial of the OsteoACTIVE programme. *BMC musculoskeletal disorders*, 16(1), 352.
- Liu, B. X., Chen, S. P., Li, Y. D., Wang, J., Zhang, B., Lin, Y., ... & Zheng, F. (2015). The effect of the modified eighth section of eight-section brocade on osteoporosis in postmenopausal women: a prospective randomized trial. *Medicine*, 94(25).
- Von Stengel, S., Kemmler, W., Engelke, K., & Kalender, W. A. (2011). Effects of whole body vibration on bone mineral density and falls: results of the randomized controlled ELVIS study with postmenopausal women. *Osteoporosis international*, 22(1), 317-325.
- Stolzenberg, N., Belavý, D. L., Beller, G., Ambrecht, G., Semler, J., & Felsenberg, D. (2013). Bone strength and density via pQCT in post-menopausal osteopenic women after 9 months resistive exercise with whole body vibration or proprioceptive exercise. *Journal of musculoskeletal and neuronal interactions*, 13(1), 66-76.
- Watson, S. L., Weeks, B. K., Weis, L. J., Horan, S. A., & Beck, B. R. (2015). Heavy resistance training is safe and improves bone, function, and stature in postmenopausal women with low to very low bone mass: novel early findings from the LIFTMOR trial. *Osteoporosis International*, 26(12), 2889-2894.

Geldigheid en Onderhoud

Module ¹	Regiehouder(s) ²	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn ³	Frequentie van beoordeling op actualiteit ⁴	Wie houdt er toezicht op actualiteit ⁵	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling ⁶
Beweging bij verhoogd fractuurrisico	NIV	2021	3	Jaarlijks	NIV	

¹ Naam van de module

² Regiehouder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regiehouders)

³ Maximaal na vijf jaar

⁴ (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

⁵ regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

⁶ Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

Bijlagen bij module 10

Evidence tables

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
De Kam, 2009 (individual study characteristics deduced from De Kam, 2009) PS., study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)	SR and meta-analysis of RCTs <i>Literature search up to June 2008</i> A: Bergström, 2008 B: Bravo, 1996 C: Carter, 2001 D: Carter, 2002 E: Chien, 2005 F: Devereux, 2005 G: Gold, 2004 H: Hans, 2002 I: Hongo, 2007 J: Hourigan, 2008 K: Iwamoto, 1998 L: Iwamoto, 2001 M: Iwamoto, 2005 N: Kemmler, 2004 O: Korpelainen, 2006a	Inclusion criteria SR: - The paper was written in English - The study was described as a randomized controlled trial (RCT) - Participants were diagnosed with a low BMD (osteoporosis or osteopenia) or with vertebral fractures - The study population did not only consist of patients with low BMD due to underlying diseases such as heart transplant patients - The group with the exercise	Describe intervention: <i>See table 2 in article</i>	Describe control: <i>See table 2 in article</i>	<u>End-point of follow-up:</u> <i>See table 2 in article</i> <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> Not reported	<i>See table 2 in article</i>	<u>Author's conclusion:</u> Exercise can reduce falls, fall-related fractures, and several risk factors for falls in individuals with low BMD. Exercise interventions for patients with osteoporosis should include weight-bearing activities, balance exercise, and strengthening exercises to reduce fall and fracture risk.

	P: Korpelainen, 2006b Q: Liu-Ambrose, 2004a R: Liu-Ambrose, 2004b S: Liu-Ambrose, 2005 T: Maciaszek, 2007 U: Madureira, 2007 V: Malmros, 1998 W: Mitchell, 1998 X: Papaioannou, 2003 Y: Stengel, 2005 Z: Stengel, 2007 AA: Swanenburg, 2007 AB: Webber, 2003 <u>Study design:</u> RCT <u>Setting and Country:</u> Multicentrer <u>Source of funding and conflicts of interest:</u>	intervention was compared to a sedentary control group, a control group with another exercise intervention, or sham intervention or a control group with a non-exercise intervention. Studies comparing the exercise intervention with a pharmacological intervention only were not included. Exclusion criteria SR: - <i>28 studies included</i> <u>Important patient characteristics at baseline:</u>					
--	---	---	--	--	--	--	--

	Not reported	See table 2 in article					
		Groups comparable at baseline? Yes					

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
Hakestad, 2015	Type of study: Randomized controlled trial Setting and country: single centre, Norway Funding and conflicts of interest: The study was funded by grants from South-Eastern Norway Regional Health Authority. We also acknowledge the Norwegian Sport Medicine Clinic, Oslo, Norway for supporting the Norwegian Research Center for Active Rehabilitation with rehabilitation facilities and research staff. The Norwegian Research	<u>Inclusion criteria:</u> (1) postmenopausal women > 50 years of age, (2) diagnosed with low BMD (t-score < -1.5), (3) wrist fracture not older than 2 years and healed at inclusion (no plaster cast), and (4) domiciled in the Oslo region <u>Exclusion criteria:</u> 1) had had hip- or vertebral fractures, (2) history of > 3 osteoporotic fractures, (3) problems/illness indicating that active rehabilitation was not advisable, (4) were moderately or intensely physically active for more than 4	Describe intervention (treatment/procedure/test): OsteoACTIVE rehabilitation programme consisted of a 6-month exercise programme combined with a patient education component	Describe control (treatment/procedure/test): only received the OsteoINFO	<u>Length of follow-up:</u> See results table in the module <u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: 11 (26%) Reasons: Withdrew informed consent (n=3) Did not complete intervention (n=3) Lost to follow-up (n=4) Control: 5 (13%) Reasons: Lost to follow-up (n=5)	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): See results table in the module	<u>Authors conclusion:</u> The OsteoACTIVE rehabilitation programme revealed no significant effect on quadriceps strength, BMD, dynamic balance, walking capacity or self-reported functional outcomes over the 1-year follow-up.

	Center for Active Rehabilitation is a collaboration between the Norwegian School of Sport Sciences, the Department of Orthopaedic Surgery, Oslo University Hospital and the Norwegian Sports Medicine Clinic. We also acknowledge Åsa Axelsson, Kristin Bølstad, Marte Lund and Annika Storevold as instructors for the exercise group. The authors declare that they have no competing interests	h per week, (5) were unable to understand written or spoken Norwegian <u>N total at baseline:</u> Intervention: 42 Control: 38 <u>Important prognostic factors²:</u> <i>See results table in the module</i> Groups comparable at baseline? Yes			<u>Incomplete outcome data:</u> Not reported		
ElDeeb, 2020	Type of study: Randomized controlled trial Setting and country: single centre, Egypt Funding and conflicts of interest: The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article. The	<u>Inclusion criteria:</u> Not reported <u>Exclusion criteria:</u> Not reported <u>N total at baseline:</u> Intervention: 25 Control: 24 <u>Important prognostic factors²:</u> <i>See results table in the module</i>	Describe intervention (treatment/procedure/test): WBV exercise	Describe control (treatment/procedure/test): No intervention	<u>Length of follow-up:</u> <i>See results table in the module</i> <u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: 3 (12%) Reasons: Migraines when starting WBV training (n=2)	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <i>See results table in the module</i>	<u>Authors conclusion:</u> Whole-body vibration training improved the leg muscle work and lumbar and femoral BMD in postmenopausal women with low BMD.

	authors declare that they have no competing interest.	Groups comparable at baseline? Yes			Performed exercise (n=1) Control: 3 (13%) Reasons: Discontinued medications (n=2) Did not attend the post-test (n=1) <u>Incomplete outcome data:</u> Not reported		
Von Stengel, 2011	Type of study: Randomized controlled trial Setting and country: single centre, Germany Funding and conflicts of interest: This work was supported by the Elsbeth Bonhoff foundation, Germany, and Siemens Betriebskrankenkasse (SBK) Erlangen, Germany. No conflict of interest	<u>Inclusion criteria:</u> Postmenopausal women aged 65 years and older living independently in the community of Erlangen-Nürnberg <u>Exclusion criteria:</u> (1) diseases or medication affecting bone metabolism, (2) diseases or medication affecting neuromuscular performance and falls, (3) implants of the lower extremity or of the spine, (4) eye diseases affecting the retina, and (5) low	Describe intervention (treatment/procedure/test): E1: dancing aerobics, balance training, functional gymnastics, dynamic leg-strength training without vibration E2: dancing aerobics, balance training, functional gymnastics, dynamic leg-strength training with vibration (25-35 Hz)	Describe control (treatment/procedure/test): low-intensity wellness program	<u>Length of follow-up:</u> See results table in the module <u>Loss-to-follow-up:</u> E1 7 (14%) Reasons: Personal reasons (n=4) Health problems (n=3) E2 5 (10%) Reasons: Personal reasons (n=3)	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): See results table in the module	<u>Authors conclusion:</u> A multifunctional training program had a positive impact on lumbar BMD. The application of vibration did not enhance these effects. However, only the training including WBV affected the number of falls significantly.

		physical capacity (<50 W) <u>N total at baseline:</u> E1: 50 E2: 50 Control: 51 <u>Important prognostic factors²:</u> <i>See results table in the module</i> Groups comparable at baseline? Yes			Health problems (n=2) Control: 4 (8%) Reasons: Personal reasons (n=3) Death (n=1) <u>Incomplete outcome data:</u> Not reported		
Watson, 2015	Type of study: Randomized controlled trial Setting and country: Single centre, Australia Funding and conflicts of interest: none	<u>Inclusion criteria:</u> postmenopausal women over 60 years of age with low bone mass (T-score < -1.0 at hip and/or spine) but otherwise in good general health <u>Exclusion criteria:</u> Not reported <u>N total at baseline:</u> Intervention: 36 Control: 36 <u>Important prognostic factors²:</u> <i>See results table in the module</i>	Describe intervention (treatment/procedure/test): Bodyweight and low-load exercise	Describe control (treatment/procedure/test): very low-load homebased exercise program	<u>Length of follow-up:</u> <i>See results table in the module</i> <u>Loss-to-follow-up:</u> 44 (61%) Reasons: medical contraindications for exercise (n=36) unable to attend training sessions (n=28) currently conducting resistance or impact training (n=23)	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <i>See results table in the module</i>	<u>Authors conclusion:</u> Brief supervised HiPRT with impact loading is a safe and effective exercise therapy for postmenopausal women with low to very low bone mass

		Groups comparable at baseline? Yes			not having osteopenia or osteoporosis (n=10) <u>Incomplete outcome data:</u> Not reported		
Stolzenberg, 2013	Type of study: Randomized controlled trial Setting and country: Single centra, Germany Funding and conflicts of interest: No funding was received for the conduct of this project	<u>Inclusion criteria:</u> a minimum of eight years postmenopausal, no recent (last six months) involvement in whole body vibration exercise, balance training or resistive exercise and a total hip or lumbar spine (L1-L4) T-score from -2.0 to -3.0 SD (osteopenic) on dual energy X-ray absorptiometry <u>Exclusion criteria:</u> any metal implants, known disturbance of the vestibular system, prior experience with the testing apparatus, bone fractures within the last year, neuromuscular and neurological diseases, acute thrombosis in the last 24 months,	Describe intervention (treatment/procedure/test): resistive exercise and whole-body vibration	Describe control (treatment/procedure/test): resistive exercise and balance training	<u>Length of follow-up:</u> <i>See results table in the module</i> <u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: 3 (11%) Reasons: Not reported Control: 8 (26%) Reasons: Not reported <u>Incomplete outcome data:</u> Not reported	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <i>See results table in the module</i>	<u>Authors conclusion:</u> This study provided evidence that a twice weekly resistive exercise program with either additional balance or vibration training could increase bone density at the distal tibia after a nine-month intervention period in post-menopausal women with low bone mass.

		coronary heart disease, pacemaker, acute arthritis, smoking of more than 20 cigarettes per day (assessed per telephone interview) and alcohol consumption of more than one standard drink (14g of alcohol) per day (assessed per telephone interview) <u>N total at baseline:</u> Intervention: 26 Control: 31 <u>Important prognostic factors²:</u> <i>See results table in the module</i> Groups comparable at baseline? Yes					
Beck, 2010	Type of study: Randomized controlled trial Setting and country: Single centre, Australia Funding and conflicts of interest: Supported by Griffith University Research Grant. Financial	<u>Inclusion criteria:</u> of sound general physical and cognitive health, fully ambulatory, and able to commit to twice-weekly participation for 8 mos <u>Exclusion criteria:</u> metabolic bone disease, endocrine	Describe intervention (treatment/procedure/test): E1: Low-intensity WBV E2: higher intensity WBV	Describe control (treatment/procedure/test): No intervention	<u>Length of follow-up:</u> <i>See results table in the module</i> <u>Loss-to-follow-up:</u> E1 1 (2%) Reasons:	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <i>See results table in the module</i>	<u>Authors conclusion:</u> Eight mos of twice-weekly whole body vibration may reduce bone loss at the hip and spine and improve lower limb muscle function. These changes may translate to a

	disclosure statements have been obtained, and no conflicts of interest have been reported by the authors or by any individuals in control of the content of this article.	disorder, or chronic renal pathology; had begun taking medications known to effect bone (including hormone therapy, bisphosphonates, parathyroid hormone, etc.) in the previous 12 mos; or were recovering from lower limb fracture or other immobilizing injury <u>N total at baseline:</u> E1: 15 E2: 17 Control: 15 <u>Important prognostic factors²:</u> <i>See results table in the module</i> Groups comparable at baseline? Yes			Contracted shingles E2 2 (12%) Reasons: Dementia (n=1) Pelvic fracture (n=1) Control: 1 (2%) Reasons: Declined follow-up testing (n=1) <u>Incomplete outcome data:</u> Not reported		decreased risk of falls and hip fracture.
Liu, 2015	Type of study: Randomized controlled trial Setting and country: Multicentre, China Funding and conflicts of interest: This study was supported by the	<u>Inclusion criteria:</u> Postmenopausal women without traumatic fracture in any sites and typical menopausal symptoms <u>Exclusion criteria:</u> women with cardiovascular or	Describe intervention (treatment/procedure/test): modified eighth section of Eight-section Brocade (MESE) exercise	Describe control (treatment/procedure/test): no intervention	<u>Length of follow-up:</u> <i>See results table in the module</i> <u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: 2 (4%) Reasons:	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <i>See results table in</i>	<u>Authors conclusion:</u> The treatment of MESE exercise is the most effective for the improvement of the symptom and indexes in postmenopausal women.

	National Science Foundation Committee (NSFC) of China (grant no. 81201971) and by the Natural Science Foundation of Guangdong (grant no. 2014A030313107) and by the Medical Scientific Research Foundation of Guangdong Province (grant no. B2012126) and also by Grant (2013)163 from Key Laboratory of Malignant Tumor Molecular Mechanism and Translational Medicine of Guangzhou Bureau of Science and Information Technology	cerebrovascular disease, women with blood pressure higher than 160/110 mmHg on medication, women with systolic blood pressure less than 90 mmHg, women with heart stents or body implantation, women with a history of thrombosis within the past 6 months, women unrehabilitated from surgical operation, women which have been treated with drugs for osteoporosis or other agents which affect bone metabolism, women unrecovered from muscle strain joint injuries or fractures, women with symptoms of vertigo and in poor health, women with spinal nerve canal stenosis, spondylolisthesis, or lumbar disc herniation, and women with epileptics <u>N total at baseline:</u>			Sudden heart attack (n=1) Traumatic fracture (n=1) Control: 6 (13%) Reasons: Serious back pain (n=3) Traumatic fracture (n=2) Sudden heart attack (n=1) <u>Incomplete outcome data:</u> Not reported	<i>the module</i>	Importantly, the low attrition and the high exercise compliance indicate that MESE exercise is safe, feasible, and well tolerated by postmenopausal women.
--	--	---	--	--	---	-------------------	---

		Intervention: 50 Control: 48 <u>Important prognostic factors²:</u> <i>See results table in the module</i> Groups comparable at baseline? Yes					
Gianoudis, 2014	Type of study: Randomized controlled trial Setting and country: Single centre, Australia Funding and conflicts of interest: This study was financially supported by a grant from the JO & JR Wicking Trust, which is managed by ANZ Trustees. All authors state that they have no conflicts of interest.	<u>Inclusion criteria:</u> Men and women aged 60 years and over living independently in the community in the Western suburbs and surrounding regions of Melbourne, Australia <u>Exclusion criteria:</u> they were aged 40 kg/m², had a history of osteoporosis or a recent (past 6 months) low-trauma fracture, had participated in resistance training or a structured weight-bearing exercise program more than once a week in the past 3 months, were current smokers, had any medical condition or used medication known to influence bone metabolism or	Describe intervention (treatment/procedure/test): multimodal exercise program incorporating high-velocity (HV)-PRT, combined with an osteoporosis education and behavioral change program. Exercise consisted of fitness center-based HV-PRT, weight-bearing impact and challenging balance/mobility activities	Describe control (treatment/procedure/test): Self-management	<u>Length of follow-up:</u> <i>See results table in the module</i> <u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: 5 (6%) Reasons: Death (n=1) Illness (n=1) No time (n=2) Overseas (n=1) Control: 7 (9%) Reasons: Death (n=1) Illness (n=1) Lack of interest/other (n=5) <u>Incomplete outcome data:</u> Not reported	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <i>See results table in the module</i>	<u>Authors conclusion:</u> In conclusion, this study demonstrates that the Osteo-cise: Strong Bones for Life community-based, multimodal exercise program represents an effective approach to improve multiple musculoskeletal and functional performance measures in older adults with risk factors for falls and/or low BMD. Although this did not translate into a reduction in the rate of falls, further large-scale trials are needed to evaluate the efficacy of this

		fracture risk, had initiated calcium or vitamin D supplementation in the preceding 6 months, were expecting to travel for more than 6 weeks throughout the intervention, and, for women, were currently using or in the previous 6 months had used hormone replacement therapy (>0.625 mg/d Premarin or equivalent oestrogen) <u>N total at baseline:</u> Intervention: 81 Control: 81 <u>Important prognostic factors²:</u> <i>See results table in the module</i> Groups comparable at baseline? Yes					multimodal approach on reducing falls and fracture.
--	--	--	--	--	--	--	---

Table of quality assessment for systematic reviews of RCTs and observational studies

Study	Appropriate and clearly focused question? ¹	Comprehensive and systematic literature search? ²	Description of included and excluded studies? ³	Description of relevant characteristics of included studies? ⁴	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies? ⁵	Assessment of scientific quality of included studies? ⁶	Enough similarities between studies to make combining them reasonable? ⁷	Potential risk of publication bias taken into account? ⁸	Potential conflicts of interest reported? ⁹
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/not applicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
De Kam, 2009	Yes	Yes	No	Yes	Not applicable	Yes	Yes	No	No

Risk of bias table for intervention studies (randomized controlled trials)

Study reference (first author, publication year)	Describe method of randomisation ¹	Bias due to inadequate concealment of allocation? ² (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results? ⁴ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to loss to follow-up? ⁵ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to violation of intention to treat analysis? ⁶ (unlikely/likely/unclear)
Hakestad, 2015	Block randomization with blocks of 6	Unlikely	Unclear	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely
ElDeeb, 2020	SPSS program version 16 randomly was used to assign the participants to 2 groups	Unlikely	Unclear	Unclear	Unclear	Unlikely	Unlikely	Unlikely
Von Stengel, 2011	by an independent statistician using a computer-generated	Unclear	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely

	agestratified randomization list.							
Watson, 2015	block randomisation based on existence or absence of established osteoporosis medication	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unlikely	Unlikely	Unlikely
Stolzenberg, 2013	Not described	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unlikely	Unlikely	Unlikely
Beck, 2010	The randomization scheme was generated using the first generator on the website Randomization.com (http://www.randomization.com ; Dallal, 2007) for a three-group trial. Subjects were assigned to the randomization scheme in the order of recruitment.	Unclear	Likely	Unclear	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely
Liu, 2015	Not described	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unlikely	Unlikely	Unlikely
Gianoudis, 2014	By an independent staff member not involved in the study using a computer generated random numbers table (Microsoft Excel; Microsoft, Redmond, WA, USA)	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unlikely	Unlikely	Unlikely

Table of excluded studies

Author and year	Reason for exclusion
Marks, 2012	Wrong study population
Zhou, 2017	Wrong study population
Zhao, 2017	Wrong study population
Howe, 2011	Wrong study population
Wei, 2015	Wrong study population
Su, 2020	Wrong study population
Zhang, 2019	Wrong study population
Marin-Cascales, 2018	Wrong study population
Liu-ambrose, 2004	Included in SR of de Kam (2009)
Korpelainen, 2006	Included in SR of de Kam (2009)
Bergström, 2008	Included in SR of de Kam (2009)
Harding, 2020	Semi randomized

Literature search strategy

SR's

Database	Zoektermen	Results
Embase	No. Query #6 #4 AND #5 #5 'meta-analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de #4 #1 AND #2 AND #3 AND (english)/lim AND (2000-2020)/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) #3 'bone density'/exp OR 'bone strength'/exp OR 'bone quality'/exp OR 'fracture'/exp OR 'falling'/exp OR 'muscle strength'/exp OR 'body equilibrium'/exp OR fracture*:ti,ab,kw OR ((bone NEAR/2 (strength OR quality OR density)):ti,ab,kw) OR fall*:ti,ab,kw OR (((muscular OR muscle) NEAR/2 (force OR strength OR power)):ti,ab,kw) OR (((body OR postural OR musculoskeletal) NEAR/2 (equilibrium OR sway OR balance)):ti,ab,kw) #2 'physical activity'/exp/mj OR 'exercise'/exp/mj OR 'sport'/exp/mj OR 'training'/exp/mj OR 'kinesiotherapy'/exp/mj OR 'physiotherapy'/exp/mj OR exercise*:ti,ab,kw OR sport*:ti,ab,kw OR training:ti,ab,kw OR 'physical activit*:ti,ab,kw OR fitness:ti,ab,kw OR exertion:ti,ab,kw OR effort:ti,ab,kw OR 'physical therap*:ti,ab,kw OR 'physical treatment':ti,ab,kw OR 'physio therap*:ti,ab,kw OR 'physiotherap*:ti,ab,kw OR kinesiotherap*:ti,ab,kw OR 'physical conditioning':ti,ab,kw #1 'osteoporosis'/exp/mj OR osteoporo*:ti OR 'osteopenia'/exp OR osteopeni*:ti OR 'bone densit*:ti OR 'bone mineral densit*:ti OR 'low bmd':ti OR 'low-density bone':ti	230 528577 2314 854436 1481747 100244
Medline (OVID)	1 exp osteoporosis/ or osteoporo*.ti. or osteopeni*.ti. or 'bone densit*.ti. or 'bone mineral densit*.ti. or 'low bmd'.ti. or 'low-density bone'.ti. (73595) 2 exp Exercise/ or exp sports/ or Physical Therapy Modalities/ or exp Exercise Therapy/ or exp Physical Exertion/ or exercise*.ti,ab,kf. or sport*.ti,ab,kf. or training.ti,ab,kf. or 'physical activit*.ti,ab,kf. or fitness.ti,ab,kf. or exertion.ti,ab,kf. or effort.ti,ab,kf. or 'physical therap*.ti,ab,kf. or 'physical treatment'.ti,ab,kf. or 'physio therap*.ti,ab,kf. or 'physiotherap*.ti,ab,kf. or kinesiotherap*.ti,ab,kf. or 'physical conditioning'.ti,ab,kf. (1148504) 3 exp bone density/ or exp Fractures, Bone/ or exp Accidental Falls/ or exp Muscle Strength/ or exp Postural Balance/ or fracture*.ti,ab,kf. or (bone adj2 (strength or quality or density)).ti,ab,kf. or fall*.ti,ab,kf. or ((muscular or muscle) adj2 (force or strength or power)).ti,ab,kf. or ((body or postural or musculoskeletal) adj2 (equilibrium or sway or balance)).ti,ab,kf. (630769) 4 1 and 2 and 3 (5216) 5 limit 4 to (english language and yr="2000 -Current") (3716) 6 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$.tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (469339) 7 5 and 6 (245)	

RCT's

Database	Zoektermen		
Embase	No.	Query	Results
	#8	#4 AND #6 NOT #7	189
	#7	#4 AND #5	112
	#6	'randomized controlled trial'/exp OR random*:ti,ab	1685900
	#5	'meta-analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de	530325
	#4	#1 AND #2 AND #3 AND (english)/lim AND (2000-2020)/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	1528
	#3	'bone density'/exp OR 'bone strength'/exp OR 'bone quality'/exp OR 'fracture'/exp OR 'falling'/exp OR 'muscle strength'/exp OR 'body equilibrium'/exp OR fracture*:ti,ab,kw OR ((bone NEAR/2 (strength OR quality OR density)):ti,ab,kw) OR fall*:ti,ab,kw OR (((muscular OR muscle) NEAR/2 (force OR strength OR power)):ti,ab,kw) OR (((body OR postural OR musculoskeletal) NEAR/2 (equilibrium OR sway OR balance)):ti,ab,kw)	845762
Medline (OVID)	#2	'physical activity'/exp/mj OR 'exercise'/exp/mj OR 'sport'/exp/mj OR 'training'/exp/mj OR 'kinesiotherapy'/exp/mj OR 'physiotherapy'/exp/mj OR exercise*:ti,ab,kw OR sport*:ti,ab,kw OR training:ti,ab,kw OR 'physical activit*':ti,ab,kw OR fitness:ti,ab,kw OR exertion:ti,ab,kw OR effort:ti,ab,kw OR 'physical therap*':ti,ab,kw OR 'physical treatment':ti,ab,kw OR 'physio therap*':ti,ab,kw OR 'physiotherap*':ti,ab,kw OR kinesiotherap*:ti,ab,kw OR 'physical conditioning':ti,ab,kw	1462341
	#1	'bone density'/exp AND low:ti,ab OR (('bone densit*' OR 'bone mineral densit*' OR 'bmd') NEAR/3 low):ti,ab,kw) OR 'low-density bone':ti,ab,kw	22888
Medline (OVID)	1	(exp Bone Density/ and low.ti,ab.) or (('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bmd') adj3 low).ti,ab,kf. or 'low-density bone'.ti,ab,kf. (13465)	
	2	exp exercise/ or exp sports/ or Physical Therapy Modalities/ or exp Exercise Therapy/ or exp Physical Exertion/ or exercise*.ti,ab,kf. or sport*.ti,ab,kf. or training.ti,ab,kf. or 'physical activit*.ti,ab,kf. or fitness.ti,ab,kf. or exertion.ti,ab,kf. or effort.ti,ab,kf. or 'physical therap*.ti,ab,kf. or 'physical treatment'.ti,ab,kf. or 'physio therap*.ti,ab,kf. or 'physiotherap*.ti,ab,kf. or kinesiotherap*.ti,ab,kf. or 'physical conditioning'.ti,ab,kf. (1163383)	
	3	exp bone density/ or exp Fractures, Bone/ or exp Accidental Falls/ or exp Muscle Strength/ or exp Postural Balance/ or fracture*.ti,ab,kf. or (bone adj2 (strength or quality or density)).ti,ab,kf. or fall*.ti,ab,kf. or ((muscular or muscle) adj2 (force or strength or power)).ti,ab,kf. or ((body or postural or musculoskeletal) adj2 (equilibrium or sway or balance)).ti,ab,kf. (636826)	
	4	1 and 2 and 3 (1791)	
	5	limit 4 to (english language and yr="2000 -Current") (1497)	
	6	(meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$.tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (470374)	
	7	(exp randomized controlled trial/ or random*.ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)) (1153155)	
	8	5 and 6 (95)	
	9	(5 and 7) not 8 (197)	

Module 11 Behandelstrategieën met medicatie voor fractuurpreventie op lange termijn

Uitgangsvraag

Welke medicamenteuze behandelstrategieën voor fractuurpreventie zijn aanbevolen tijdens en na behandeling en op lange termijn?

Deze uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Hoe ziet de evaluatie eruit tijdens behandeling?
2. Op basis waarvan kan worden besloten tot staken van therapie, periodieke intermitterende therapie of sequentiële therapie?

Inleiding

Lange termijn gegevens over fractuur preventie zijn schaars, maar enkele nieuwe data zijn beschikbaar sinds de vorige CBO richtlijn.

Ze zijn enkel beschikbaar in twee extensie studies met verlenging van dezelfde botafbraakremmende middelen na re-randomisatie: alendroninezuur (5+5jaar) en zoledroninezuur (3+3 jaar)(1, 2). Voorts zijn er open-label lange-termijn follow up gegevens zonder of met virtuele controle deelnemers beschikbaar voor denosumab (10 jaar)(3), raloxifeen (8 jaar) (4) en teriparatide (54 maanden, met bisfosfonaten of denosumab in 93.5% van patiënten na 18 tot 24 maanden teriparatide) (5).

In zijn algemeenheid kan worden gesteld dat een behandeling met een medicament dat niet in het bot retineert na staken zal moeten worden opgevolgd met een ander medicament om het behaalde effect te behouden of om een rebound in botturnover met versneld botverlies al dan niet gepaard gaande met een hoger risico op (wervel)fracturen te voorkomen. Onderbreking van behandeling met medicatie (de zogenaamde “drug holiday”) is daarom alleen van toepassing bij gebruikers van bisfosfonaten die nog in het bot aanwezig blijven en de botafbraak na het staken nog geruime tijd (één tot enkele jaren) blijven onderdrukken.

Bij alle andere medicamenten treedt onmiddellijk botverlies op na het staken van behandeling (6). Voor deze middelen geldt dat wanneer de behandeling gestopt wordt terwijl er nog steeds sprake is van een hoog fractuurrisico aansluitend dient te worden overgeschakeld naar andere therapie, het sequentieel behandelen met verschillende medicatie. Ook bij laag fractuurrisico is opvolging nodig na het staken van therapie. Het is belangrijk om al bij het starten van de behandeling aandacht te hebben voor de behandeling op lange termijn.

Bij de meeste patiënten met een hoog fractuurrisico en onomkeerbare risicofactoren is fractuurpreventie op lange termijn nodig. Maar er zijn vragen over hoelang behandelen, hoe opvolgen tijdens behandeling, bij wie men mag onderbreken of niet, en voor hoelang en wat zijn daarvan de gevolgen met betrekking tot efficiëntie en veiligheid. Slechts beperkte lange termijn data zijn beschikbaar over efficiëntie en veiligheid, tot 10 jaar enkel bij sommige extensie studies, en geen data > 10 jaar. Voorts is de therapietrouw suboptimaal voor zowel orale als parenterale middelen (7). Ook waren er bij de vorige richtlijn geen rechtstreekse vergelijkende fractuurstudies beschikbaar met botvormende middelen versus botafbraakremmende medicatie, en is romosozumab een nieuw botvormend middel.

Ontwikkelen van strategie op lange termijn om fractuurrisico zo lang mogelijk laag te houden met intermitteren of continueren van therapie of met sequentiële therapie.

Er zijn nieuwe data over lange-termijn effecten (zoledroninezuur, denosumab, teriparatide), de redenen van stoppen van bisfosfonaten en het botverlies na stoppen van bisfosfonaten, denosumab, teriparatide en romosozumab, het fractuurrisico na stoppen van bisfosfonaten en denosumab en over sequentiële therapieën met botvormende en botafbraakremmende medicatie.

Search and select

No systematic literature analysis has been performed for this guiding question.

Many different strategies are possible in terms of drug follow-up: continuous, intermittent, or sequential treatment or stopping. According to the working group, it is therefore not easy to formulate an unequivocal and manageable search question with which all the available evidence regarding the effectiveness of these various strategies can be included. In addition, the available evidence often appears to be of low evidential value, because it concerns only 2 randomised studies in addition to cohort studies in which participants in an RCT are followed without a control group. On the other hand, there are new data on sequential treatment with anabolic agents. The guideline Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women (8) gives an overview of the available literature of good quality based on a non-systematic review of the literature. The study group therefore decided not to carry out a systematic literature analysis for this module but to use the ESC guideline as a basis, supplemented by the knowledge and expertise of the study group. A systematic literature analysis was also not performed on the policy of what to do after stopping denosumab in order to prevent a rebound in bone overload with the risk of multiple vertebral fractures, as there is a lack of RCTs with sufficient evidence. The guideline development group has used a recent systematic review with a position statement on the risk of fracture after discontinuation of denosumab and its treatment by the European Society of Calcified Tissue (ECTS) (9).

Summary of literature

Does not apply.

Conclusions

Does not apply.

Overwegingen

Er zijn veel verschillende strategieën mogelijk qua medicamenteuze vervolgbehandeling: continu, intermitterend, of sequentieel behandelen of stoppen. Het is daarom volgens de werkgroep niet goed mogelijk om een eenduidige en behapbare zoekvraag te formuleren waarmee alle beschikbare evidentie omtrent de effectiviteit van deze verschillende strategieën omvat kan worden. Daarnaast blijkt de beschikbare evidentie vaak van lage bewijskracht, omdat het slechts 2 gerandomiseerde studies naast cohort studies betreft waarin deelnemers aan een RCT vervolgd worden zonder controle groep. Anderzijds zijn er nieuwe data over sequentieel behandelen met botvormende medicatie. De richtlijn Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women (ESC, 2020) geeft op basis van een niet systematische review van de literatuur een overzicht van de beschikbare literatuur van goede kwaliteit. De werkgroep heeft daarom besloten om voor deze module geen systematische literatuuranalyse uit te voeren, maar de ESC richtlijn als basis te gebruiken, aangevuld met de kennis en expertise van de werkgroep. Ten aanzien van het beleid over wat te doen na stoppen met denosumab om een rebound in botturnover met kans op multiple wervelfracturen te voorkomen is evenmin een systematische literatuuranalyse verricht aangezien er gebrek is aan RCT's met voldoende bewijs. De

richtlijnwerkgroep maakt gebruik van een recente systematische review met een position statement over risico op fracturen na staken denosumab en de behandeling hiervan door de European Society of Calcified Tissue (ECTS) (9).

De vraag “hoe lang te behandelen”, hoe opvolgen tijdens therapie, wanneer en hoe sequentieel behandelen en “hoe ziet de follow-up eruit bij stoppen” in het kader van een strategie op (levens)lange termijn omvat verschillende aspecten, zoals duur van aangetoonde fractuurreductie, het al dan niet behalen van een target, de tolerantie en veiligheid van medicatie, en of een behandeling continu, intermitterend of sequentieel moet worden overwogen en wanneer toegepast. Al deze factoren spelen een rol voor het bepalen van de lange-termijn strategie, en dienen ook aan de patiënt vanaf de start met behandeling en tijdens follow up te worden uitgelegd en te worden besproken.

Bij de meeste patiënten met een hoog fractuurrisico is een (levens)lange behandelingsstrategie nodig (10), maar lange termijn gegevens zijn beperkt.

Aan de hand van een expertopinie worden voorstellen geformuleerd over continueren, stoppen, periodiek en sequentieel behandelen met bisfosfonaten afzonderlijk gezien hun retentie in het bot en denosumab, raloxifeen gezien het verdwijnen van effect na staken, en de botvormende medicatie aangezien zij slechts korte tijd worden toegediend en ook bij botvormende medicatie na het staken botverlies optreedt (teriparatide na 2 jaar therapie en romosozumab na 1 jaar therapie).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Voor patiënten (en eventueel hun verzorgers) is het relevant dat zij goed geïnformeerd zijn over de duur van de behandeling en hoe dit zal worden opgevolgd. Ook als er een behandeling volgt op een initiële behandeling is het voor patiënten belangrijk te weten wat de afwegingen en factoren zijn op basis waarvan samen de keuze kan worden gemaakt voor opvolgende behandeling(en). Een actief betrokken en goed geïnformeerde patiënt met betrekking tot een individuele behandelstrategie op (levens)lange termijn heeft betere kansen voor een optimale ‘disease management’. Voor patiënten die structureel worden geëvalueerd (dus die weten wanneer er een evaluatie moment volgt, hoe dat gedaan wordt en welke factoren een rol spelen bij deze evaluatie) kunnen zelfzorgvaardigheden worden vergroot en ervoor zorgen dat patiënten fractuurpreventieve zorg krijgen die aansluit bij hun behoeften en mogelijkheden, op het juiste moment, in de juiste vorm en gericht op eigen regie over hun gezondheid.

Kosten (middelenbeslag)

Het sequentieel behandelen van het fractuurrisico met verschillende middelen waarvan de kostprijzen verschillend zijn (zie module “Follow-up”) maakt dat de kosten per patiënt verschillend zijn. Daarnaast kan de organisatie van de follow-up verschillend zijn (aantal controle-afspraken, herhaalde DXA, botturnovermarkers, et cetera). Het steeds individueel afwegen wat het fractuurrisico is en welke vervolgbehandeling zinvol is ter preventie van fracturen door wetenschappelijke kennis (met behulp van deze richtlijnmodule) te wegen ten opzichte van de maatschappelijke belangen (kosten) en behoeften van de individuele patiënt zal de gewenste uitkomst namelijk fracturen voorkomen bevorderen. Fracturen leiden tot aanzienlijke morbiditeit (en ook mortaliteit, vooral bij heupfracturen), maar ook tot hoge kosten, waaraan vooral heupfracturen debet zijn. Preventie door een (levens)lange behandelstrategie zal dus fracturen voorkomen, maar vanwege de individualisatie is niet goed te specificeren op hun kostenaspect. Minder fracturen zullen leiden tot minder ziekenhuisopnames, minder opnames in revalidatie-instellingen, minder

behoefte aan huishoudelijke hulp et cetera. Het kostenaspect is dus breder dan de kostprijzen van de medicatie.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Een levenslange behandelstrategie met sequentieel behandelen van het fractuurrisico met verschillende middelen vraagt om voldoende kennis over werking en veiligheid van opvolgende behandelingen. Daarbij is monitoring van belang en dit vraagt om een gestructureerd zorgprogramma als belangrijke randvoorwaarde voor implementatie. Er zijn op dit moment verschillende zorgverleners betrokken bij fractuurpreventie, allen met aantoonbare domein-kennis op gebied van fractuur preventie maar is er onvoldoende bewustzijn van het belang bij ziekenhuisbestuurders als het gaat over de bekostiging van een levenslange behandelstrategie. Ook de samenwerking tussen eerste lijn (huisarts, specialist ouderengeneeskunde, paramedici) en tweede lijn is hierbij een randvoorwaarde om de patiënt de juiste zorg op de juiste plek te kunnen bieden. Hiervoor zijn nieuwe vormen van interactie tussen de eerste en tweede lijn nodig, om betere en efficiëntere fractuurpreventieve zorg te verlenen. Communicatie en transmurale samenwerking is niet altijd optimaal, onder andere doordat ICT-systemen niet goed op elkaar aansluiten en afspraken over structurele aanpak en samenwerking tussen de eerste en tweede lijn nodig zijn.

Voor adequate implementatie van levenslange chronische behandelstrategieën is het ook van groot belang dat ziekenhuizen een gestructureerd zorgprogramma aanbieden, aangestuurd door een fractuurpreventie team om zo, in samenwerking met de eerste lijn, patiënten optimale diagnostiek en een adequate behandeling (medicamenteus, leefstijl en indien nodig valpreventie) te bieden. Het fractuurpreventie team dient voor preventie van nieuwe fracturen tenminste te bestaan uit een verpleegkundige en/of VS/PA, een snijdend en beschouwend specialist, die in gezamenlijkheid verantwoordelijk zijn voor het zorgprogramma om zo de juiste zorg op de juiste plek te kunnen bieden.

Standaard monitoring tijdens therapie (die gestart werd volgens modules “starten medicatie” en “behandeling”)

1. Monitoring intolerantie/bijwerkingen

Tolerantie en bijwerkingen verschillen tussen medicamenten inclusief calcium en vitamine-D. Wat te doen bij intolerantie en bijwerkingen wordt besproken in de modules “behandeling”.

2. Therapietrouw

Een toenemend aantal nieuwe publicaties bevestigt de gebrekkige therapietrouw voor medicatie, reeds op korte termijn na het starten, voor zowel orale als parenterale medicatie, ook bij patiënten die de FLS bezochten, met als gevolg een verminderd effect op preventie van fracturen (7, 11-18).

In een systematische review werden de factoren onderzocht die een invloed hebben op therapietrouw (19). Therapietrouw was lager bij polyfarmacie, op hogere leeftijd, bij misvattingen over osteoporose, bij gebrekkige informatie aan patiënten, bij hogere frequentie van toediening van medicatie, bij nevenwerkingen en bij rokers. Therapietrouw was hoger bij een voorgeschiedenis van vallen.

In gerandomiseerde gecontroleerde studies over therapietrouw werd geen effect gevonden van telefonisch contact, educatieve sessies en educatief materiaal of een alarm klok (20).

Een casus-gecontroleerde observationele studie suggereerde dat monitoring van de BMD in totale heup en lumbale wervelkolom tijdens therapie (1x binnen 5 jaar versus geen BMD binnen 5 jaar) leidt tot hogere therapietrouw (21). Er zijn evenwel geen gerandomiseerde trials voorhanden die strategieën met en zonder BMD opvolging onderzochten op therapietrouw (22).

Een evaluatie door HA, specialist of andere zorgverleners in het veld van osteoporose zoals verpleegkundig specialisten maakt het evenwel mogelijk zowel de therapietrouw na te gaan en zonodig maatregelen te nemen (zie ook:

https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/polyfarmacie_bij_ouderen/bevordering_therapietrouw.html) en ook de apotheker kan een rol spelen

(<https://www.knmp.nl/patientenzorg/medicatiebewaking/therapietrouw>). Aangezien de therapietrouw snel afneemt na de start van behandeling en later verder afneemt is klinische follow-up op korte en langere termijn aangewezen onder verantwoordelijkheid van de hoofdbehandelaar.

3. Fracturen tijdens therapie

Het risico op klinische fracturen tijdens therapie is verlaagd, maar nog steeds aanwezig tijdens therapie. Hetzelfde geldt voor wervelfracturen .

Gezien deze incidenties van niet-wervelfracturen en morfometrische wervelfracturen tijdens behandeling, is het optreden van een incidentie fractuur niet noodzakelijkerwijs een reden om de therapie onmiddellijk te staken, maar wel om na te gaan of er corrigeerbare redenen zijn, zoals lage therapietrouw, ook voor calcium en vitamine D (module “aanvullend onderzoek”) en om na te gaan of andere factoren een rol spelen bij incidentie fracturen zoals botverlies en het optreden van nieuwe risicofactoren zoals vermeld in module ‘Indicatie voor aanvullend onderzoek naar fractuurrisico’.

4. BMD tijdens therapie

Een casus-gecontroleerde observationele studie suggereerde dat monitoring van de BMD in de totale heup en lumbale wervelkolom tijdens therapie (1x binnen 5 jaar versus geen BMD binnen 5 jaar) leidt tot meer veranderen van medicatie en een verminderd fractuurrisico (21).

In een cohort van 6093 vrouwen (> 40 jaar) die startten met botafbraakremmende medicatie en met 2 botmetingen tijdens een gemiddeld interval van 4,7 jaar was een toename van de totale heup of heuphals BMD geassocieerd aan minder fracturen (MOF, heup en klinische wervelfractuur) in vergelijking met stabiele BMD, terwijl een verlies aan totale heup BMD geassocieerd was aan een hoger fractuurrisico. De lumbale wervelkolom BMD was niet onafhankelijk van totale heup BMD geassocieerd aan fractuurrisico, en de auteurs besluiten dat voor monitoring de totale heup BMD meting een betere indicator is voor het anti-fractuur effect dan de BMD in de lumbale wervelkolom (23).

Individuele veranderingen in BMD zijn significant als ze groter zijn dan de minimum drempel van significante verandering (least significance change (LSC)). De LSC voor BMD opvolging is 4-5% in de totale heup en 5-6% in de lumbale wervelkolom (24).

Er zijn evenwel geen gerandomiseerde trials voorhanden die strategieën met en zonder BMD opvolging onderzochten op fracturen. Er is ook geen internationale consensus over de frequentie van BMD metingen tijdens therapie, die in richtlijnen varieert tussen om de 1 en 5 jaar.

Monitoring met DXA (1x binnen 5 jaar) bij vragen van de patiënt kan zinvol zijn om de therapietrouw te verhogen, te beslissen over veranderen van medicatie en om het effect op fracturen in te schatten, zoals bij een incidentele fractuur, bij (vermoeden van) lage therapietrouw, bij het optreden van nieuwe RF (module 'Indicatie voor aanvullend onderzoek naar fractuurrisico') en bij vragen van de patiënt.

5. Beeldvorming van de wervels tijdens therapie

VFA en/of radiologie van de wervelkolom is aangewezen wanneer men een incidentele wervelfractuur vermoedt, en er corrigeerbare redenen zijn, zoals het (vermoeden van) lage therapietrouw, ook voor calcium en vitamine-D (module "behandeling - calcium en vitamine-D") en om na te gaan of andere factoren een rol spelen bij incidentele mVF zoals het optreden van nieuwe risicofactoren zoals vermeld in module 'Indicatie voor aanvullend onderzoek naar fractuurrisico' en om na te gaan of een incidentele wervelfractuur een reden kan zijn om botvormende medicatie te starten. Als eventuele progressie niet goed te beoordelen is, kan het maken van klassieke X-TWK en LWK foto's zinvol zijn gezien het hoger oplossend vermogen.

6. Botmarkers tijdens therapie

Botmarkers worden niet gebruikt voor de diagnose van osteoporose en geven geen verbeterde predictie van botverlies of fracturen in de individuele patiënt (25).

De beslissing over gebruik van botmarkers voor opvolgen van therapie kan gebeuren in centra met expertise en op basis van hun ervaringen en in bijzondere gevallen zoals bij beslissingen omtrent de het stoppen of sequentieel gebruik van sommige medicatie (zie verder).

Aanbeveling tijdens elke behandeling met medicatie voor fractuurpreventie

Verricht een evaluatie na 3 maanden en daarna jaarlijks bij patiënten die behandeld worden met medicatie voor fractuurpreventie en bespreek tolerantie, therapietrouw en motivatie. Geef indien nodig aanvullende uitleg, met als doel de compliance te optimaliseren.

Deze evaluatie vindt plaats onder verantwoordelijkheid van de hoofdbehandelaar.

Voer de jaarcontroles uit in een gestructureerd zorgprogramma waarin de eerste lijn en de tweede lijn complementair zijn.

Ga na of andere factoren een rol spelen bij een nieuwe fractuur tijdens behandeling, zoals onvoldoende therapietrouw, botverlies of het optreden van nieuwe risicofactoren (module "Indicatie voor aanvullend onderzoek naar fractuurrisico").

Verricht na een incidentele fractuur na 12 maanden behandeling met botafbraakremmende medicatie een standaard herevaluatie om te beslissen over continueren of veranderen van medicatie en om het te verwachten effect op fracturen in te schatten.

Standaard herevaluatie na standaard therapie (die gestart werd volgens modules "starten medicatie" en "behandeling" en gevolgd werd met goede therapietrouw) om te beslissen over duur van behandeling en vervolgbeleid

De standaard duur van behandeling bedraagt 5 jaar voor alendroninezuur en risedroninezuur, 3 jaar voor zoledroninezuur en denosumab, 2 jaar voor teriparatide en 1 jaar voor romosozumab, waarna het bereikte resultaat wordt geëvalueerd en om te beslissen over het staken/continueren/sequentieel veranderen van behandeling indien dit nog medisch zinvol is en er voldoende time to benefit is.

Verschillende parameters zijn beschikbaar voor monitoring van effect na therapie met goede tolerantie en goede therapietrouw.

1. *Nieuwe fracturen, nieuwe risicofactoren (module “identificatie voor aanvullend onderzoek”)*
2. *BMD verandering*
3. *VFA: incidente wervelfractuur*
4. *Botmarkers op basis van lokaal aanwezige expertise en gebruik. Botmarkers hebben nog geen definitieve plaats in de routinematige zorg en worden alleen gebruikt in de centra waar daarmee ervaring is.*

Verricht de standaard herevaluatie na voltooiing van de standaard behandelduur (5 jaar voor alendroninezuur en risedroninezuur, 3 jaar voor zoledroninezuur en denosumab, 2 jaar voor teriparatide en 1 jaar voor romosozumab) met het nagaan van:

1. Nieuwe fracturen en nieuwe risicofactoren voor een fractuur.
2. Een DXA voor het vaststellen van BMD verandering.
3. Een VFA voor het vaststellen van nieuwe wervelfracturen.
4. Botmarkers (op basis van lokaal aanwezige expertise en gebruik).

Doel van deze evaluatie is na standaard therapieduur met botafbraakremmende medicatie ook de hoogte van verder risico in te schatten en daar de behandeling op af te stemmen. Het beoordelen van het bereikte resultaat hangt af van de uitgangssituatie waarom een therapie werd gestart. Zoals vermeld in module 3, wordt de start van behandeling gebaseerd op het initiële risicoprofiel. Dit verschilt tussen de start vanwege heupfractuur (met of zonder gegevens over BMD en VFA), vanwege $T \leq -2.5$ (met en zonder recente niet-wervelfractuur) en vanwege wervelfractuur (met T-score ≤ -1.0). Dit verschilt ook tussen medicamenten (bisfosfonaten, denosumab en botvormende middelen). Bij botvormende medicatie moet echter de therapie steeds sequentieel met botafbraakremmende medicatie worden voortgezet om het resultaat in toename van BMD en verminderd fractuurrisico te behouden of verder op te bouwen.

Monitoring na standaard therapieduur met botafbraakremmende medicatie

1. Criteria voor stoppen van therapie

- T (lumbale wervelkolom+heuphals+totale heup) $> -2,5$.
- + geen incidente wervelfractuur.
- + geen incidente niet-wervelfractuur.
- + geen nieuwe risicofactoren.

2. Criteria voor continueren of veranderen van medicatie

- $T \leq -2,5$ (laagste meting lumbale wervelkolom of heuphals of totale heup).
- Of botverlies $> 5\%$ (lumbale wervelkolom of heuphals of totale heup).
- Of incidente niet-wervelfractuur of een nieuwe wervelfractuur.
- Of bij nieuwe risicofactoren (UV1).

3. Criteria voor starten met botvormende medicatie

- Voor teriparatide:
laagste BMD $T \leq -1.5 + 1 \text{ Gr3}$ **of** 2 Gr2 wervelfractuur
- Voor romosozumab bij vrouwen:
heup $T \leq -2.0 + 2 \text{ Gr2}$ of 2 Gr3 wervelfractuur **of** heup $T \leq -2.5 + 1 \text{ Gr 2}$ of 1 Gr3 wervelfractuur

Monitoring na therapie met botvormende medicatie

Na een behandeling met botvormende medicatie geeft de herevaluatie (incidente fracturen, RF), BMD en VFA inzicht in het effect van behandeling en het risicoprofiel. Maar onafhankelijk daarvan zal steeds aansluitend verder sequentieel behandeld worden met botafbraakremmende medicatie.

Bisfosfonaten

Wat te doen bij intolerantie tijdens therapie wordt besproken in de modules behandeling.

Bij onvoldoende therapietrouw tijdens therapie met bisfosfonaten:

Onderzoek de reden bij (vermoeden van) onvoldoende therapietrouw bij orale bisfosfonaten.

Besprek met de patiënt de mogelijkheid om over te stappen naar zoledroninezuur of denosumab om de therapietrouw te verhogen

Monitoring tijdens bisfosfonaten therapie

Zie algemene aanbeveling.

Duur van behandeling met bisfosfonaten

De aanbevolen duur van behandeling is 5 jaar voor alendroninezuur en risedroninezuur en 3 jaar voor zoledroninezuur, omdat veiligheid en efficiëntie op fractures zijn aangetoond en het risico op atypische femur fractures (AFF) en osteonecrose van de kaak (ONJ) dan laag is (1,2). Maar bij langdurige behandeling neemt het risico op AFF en ONJ. Na deze 3 en 5 jaar behandeling met bisfosfonaten is herevaluatie nodig met DXA en VFA en medische en fractuurgeschiedenis, alvorens te beslissen over staken, continueren of veranderen van behandeling.

Behandel patiënten met orale bisfosfonaten gedurende 5 jaar en met zoledroninezuur gedurende 3 jaar.

Monitoring na bisfosfonaten therapie

Verricht een standaard herevaluatie na 5 jaar gebruik van orale bisfosfonaten.

Verricht een standaard herevaluatie na 3 jaar gebruik van zoledroninezuur.

Lange-termijn strategieën met bisfosfonaten

Er zijn sinds de vorige richtlijn van 2011 verschillende nieuwe lange-termijn gegevens beschikbaar.

Vrouwen die alendroninezuur staken na 5 jaar vertonen een lichte daling van de BMD, een progressieve stijging van de botmarkers en een hoger risico op klinische wervelfracturen vergeleken met vrouwen die alendroninezuur continueren (1).

Bij vrouwen die alendroninezuur staken na 4 tot 5 jaar waren leeftijd en totale heup BMD, maar niet de botmarkers na 1 en 2 jaar, voorspellers van het risico op fractures tijdens de volgende 5 jaar (26).

Het continueren van alendroninezuur gedurende 10 jaar (in plaats van het staken van alendroninezuur) vermindert het risico op niet-wervelfracturen bij vrouwen zonder prevalentie wervelfractuur die na 5 jaar een FN T-score hadden van ≤ -2.5 (1).

Na 3 jaar therapie met zoledroninezuur is het risico op morfometrische wervelfracturen en niet-wervelfracturen laag, wanneer patiënten een totale heup T-score hebben > -2.5 , zonder recente incidentie fractuur en met niet meer dan één risicofactor (2).

Cosman concludeert dat het na 3 jaar zoledroninezuur redelijk is dat patiënten met een totale heup $T > -2.5$ zonder fractuur bij de start van behandeling en met niet meer dan één risicofactor tijdelijk stoppen met zoledroninezuur.

Voor risedroninezuur zijn de gegevens beperkt tot 1-2 jaar follow up met minder wervelfracturen bij continueren dan na stoppen (Watts, 2008).

Elk van deze studies meldt beperkingen, zoals het exploratief karakter, het beperkt statistische vermogen, het post-hoc karakter van de analyses en het lage aantal nieuwe fracturen.

Overzicht van stop studies: effecten op BMD, botmarkers en fracturen

BTM, BMD en Fracturen in medicatie-stop studies

in rood = nieuw ivm cbo 2011

	reference	tijdstop na stop	Botmarkers		BMD	WK/FH/TH	Fractuurincidentie: stop versus continueren	
			resorptie	formatie				
• Aln	1	3jr	↑	↑	↔/↓/↓		5jr stop: klinische WF ↑	5.3% vs 2.4%
• Ris	2	1jr	↑	↑	↓/↓/nd		nd (geen groep met rise gedurende 4de jr)	
• Zol	3	3jr	↔	↔	↔/↓/↓		3jr stop: morfometrische WF ↑	6.2% vs 3.0%
• Dmab	4	1jr	↑↑	↑↑	↓/nd/↓		klinische fracturen niet verschillend, geen KIWF	3% vs 3%
• Dmab	5	0.5-1.4jr	nd	nd	nd/nd/↓		0.5-1.4jr stop: morfometrische WF ↑	7.1% vs 1.2%
								12.1% vs 1.9% if prevalent VF
• HRT	6	1jr	↑	↑	↓/↓/nd		nd	
• Teri	7	1jr	↓	↓	↓/↓/↓		nd	
• Romo	8	1jr	↑	↑	↓/nd/↓		nd	

↑ toename
↓ afname
↔ onveranderd
↑↑ rebound
nd geen data

1. Black, JAMA, 2006
2. Watts, Ol, 2008
3. Black, JBMR, 2012
4. Bone, JCEM, 2011
5. Cummings jbm, 2017
6. Ascott, AMA, 2003
7. Leder, jcem, 2009
8. McClung, jbm, 2018

In de TRIO-studie in PM osteoporotische vrouwen werd het effect vergeleken van therapie en stoppen van therapie tussen alendroninezuur, risedroninezuur en ibandronaat op BMD en botmarkers (28).

Na 2 jaar behandeling was de stijging in LS BMD het hoogst met alendroninezuur en bleef het hoogst 1 en 2 jaar na het stoppen (significant verschillend tussen de groepen). Op geen enkel tijdstip waren er verschillen in de totale heup BMD tussen de groepen.

Na 2 jaar behandeling was de daling van CTX significant groter met alendroninezuur dan met risedroninezuur. Na het staken van therapie was de stijging van CTX significant hoger met risedroninezuur dan met alendroninezuur na 6 en 12 maanden. Vergelijkbare significante bevindingen werden gerapporteerd voor PINP.

Staken van bisfosfonaten na de aanbevolen behandelduur

Staak alendroninezuur en risedroninezuur na 5 jaar bij T-scores > -2.5 in de heuphals en totale heup en wervelkolom en zonder incidentie fractuur in het afgelopen jaar en zonder nieuwe risicofactoren.

Staak zoledroninezuur na 3 jaar bij T-scores $> -2,5$ in de heuphals en totale heup en wervelkolom en zonder incidente fractuur in het afgelopen jaar en zonder nieuwe risicofactoren.

Verricht een standaardevaluatie 2 jaar na het staken van orale bisfosfonaten.

Verricht een standaardevaluatie 3 jaar na het staken van zoledroninezuur.

Herstart de behandeling indien nodig (zie modules "behandeling").

Verricht een standaardevaluatie daarna elke 2 jaar indien het herstarten van de behandeling niet nodig is. Blijf een goede leefstijl en voldoende inname van calcium en vitamine-D adviseren.

Continueren van bisfosfonaten

Continueer alendroninezuur en risedroninezuur nogmaals 5 jaar indien bij de herevaluatie na 5 jaar behandeling sprake is van een T-score $\leq -2,5$ in de heuphals of totale heup of wervelkolom, of bij incidente fractuur of bij nieuwe risicofactoren

Continueer zoledroninezuur nogmaals 3 jaar indien bij de herevaluatie na 3 jaar behandeling sprake is van een T-score $\leq -2,5$ in de heuphals of totale heup of wervelkolom, of bij incidente fractuur of bij nieuwe risicofactoren.

Veranderen tussen bisfosfonaten of van bisfosfonaten naar andere medicatie

Veranderen tijdens therapie met bisfosfonaten

Bij intolerantie, zie module "aanvullend onderzoek".

Onderzoek de reden bij onvoldoende therapietrouw voor orale bisfosfonaten of zoledroninezuur.

Tref maatregelen om de therapietrouw te verhogen.

Veranderen bij incidente fractuur onder bisfosfonaten

Zie algemene aanbevelingen.

Veranderen bij botverlies onder bisfosfonaten

Overweeg bij botverlies $> 5\%$ bij tussentijdse meting of na de standaard duur van orale bisfosfonaten te switchen van een orale naar parenterale botafbraakremmende middelen

Veranderen naar botvormende medicatie na therapie met bisfosfonaten

Overschakelen van bisfosfonaten naar botvormende medicijnen is aangewezen bij aanwezigheid van multiple of ernstige wervelfracturen volgens de criteria vermeld in de modules behandeling. Teriparatide is superieur aan risedroninezuur ter voorkoming van wervelfracturen en klinische wervel en niet-wervel fracturen, ook na voorafgaande therapie met bisfosfonaten (29, 30). Met romosozumab is de stijging van BMD minder uitgesproken, maar nog steeds significant, na bisfosfonaten, maar er zijn geen fractuurdata voor romosozumab therapie na bisfosfonaten (31). Bij behandeling met romosozumab is de stijging van BMD minder uitgesproken vergeleken met behandelingsnaïeve patiënten, maar nog steeds significant, na bisfosfonaten. Er zijn geen fractuurdata voor romosozumab-therapie na bisfosfonaten (31).

In een head-to-head studie is gekeken naar het effect van transitie na 1 jaar teriparatide of romosozumab, bij postmenopauzale vrouwen die minimaal 3 jaar zijn voorbehandeld met een oraal bisfosfonaat. Op zowel de lumbale wervelkolom, totale heup als heuphals liet romosozumab significant hogere toenames in BMD zien (36)."

Verwijs naar de 2^{de} lijn om te veranderen van bisfosfonaten naar teriparatide of romosozumab bij incidentie multiële of ernstige wervelfracturen en een lage BMD voor gebruik van deze middelen zoals beschreven in de modules "behandeling".

Teriparatide

Motivatie

De duur van de behandeling met teriparatide is 2 jaar. Na stoppen geldt net als voor alle andere medicamenten die niet in het bot retineren dat het effect verloren gaat wanneer geen nabehandeling volgt.

Studies met botafbraakremmende medicatie na het stoppen met botvormende medicatie zoals teriparatide en abaloparatide hebben laten zien dat deze het effect op de BMD en botsterkte kunnen behouden en soms zelfs licht doen toenemen (32). In de DATA switch studie was er een voortgaande stijging van de BMD van de heup-hals en de lumbale wervelkolom wanneer na 2 jaar teriparatide gedurende 2 jaar denosumab werd gegeven (33). Na het staken van teriparatide na 1 jaar gebruik leidde een nabehandeling met raloxifeen gedurende 1 jaar tot een behoud van de BMD van de lumbale wervelkolom en tot een toename van de BMD van de heup (34). In een observationele studie was de incidentie van wervelfracturen lager bij patiënten die behandeld werden met teriparatide, gevolgd door botafbraakremmende medicatie, in vergelijking met een groep enkel behandeld met botafbraakremmende medicatie. (5).

Om deze reden wordt aanbevolen om na het staken van de behandeling na te behandelen met botafbraakremmende medicijnen zoals bisfosfonaten, denosumab of raloxifeen waarbij de voorkeur uitgaat naar bisfosfonaten aangezien na staken denosumab opnieuw een nabehandeling met bisfosfonaten moet gebeuren om de rebound in botturnover na het staken van denosumab te voorkomen. Echter bij een sterk verlaagde BMD kan deze dubbele nabehandeling (met denosumab gevolgd door bisfosfonaten) leiden tot een hogere BMD dan wanneer alleen met bisfosfonaten wordt nabehandeld. Bij intoleranties of contra-indicaties voor zowel bisfosfonaten als denosumab wordt bij postmenopausale vrouwen een behandeling met raloxifeen geadviseerd mits daarvoor geen contra-indicaties aanwezig zijn. Over de optimale duur van nabehandeling zijn geen vergelijkende studies gedaan. Over het algemeen kan worden geadviseerd om de nabehandeling en de noodzaak van het voortzetten hiervan na 3 jaar te her-evalueren en dan volgens module “Aanvullend laboratoriumonderzoek bij de diagnostiek naar fractuurrisico”.

Aanbevelingen

Behandel met teriparatide gedurende 2 jaar.

Evalueer het effect van teriparatide door het meten van de BMD+VFA voor communicatie met de patiënt en start altijd en direct aansluitend met een botafbraakremmende medicatie, bij voorkeur met een bisfosfonaat voor tenminste 2 jaar

Verricht een standaardevaluatie na 2 jaar

Bij contra-indicaties of intolerantie voor bisfosfonaten en denosumab bij vrouwen:

Overweeg na het staken van teriparatide een behandeling met raloxifeen voor tenminste 2 jaar.

Verricht een standaardevaluatie na 2 jaar

Romosozumab

Motivatie

De duur van de behandeling met romosozumab is 1 jaar. Na stoppen geldt net als voor alle andere medicamenten die niet in het bot retineren dat het effect verloren gaat wanneer geen nabehandeling volgt.

In de ARCH-studie werden romosozumab en alendroninezuur vergeleken bij hoog risico patiënten (gedefinieerd als T-score $\leq -2,5$ en een of meer matige of ernstige wervelfracturen of 2 milde wervelfracturen of T-score ≤ -2 en 2 of meer matige of ernstige wervelfracturen of een recente heupfractuur) (35). Deelnemers kregen een jaar romosozumab of alendroninezuur, gevolgd door alendroninezuur. Binnen een jaar was er een reductie van bijna 40% in wervelfracturen en van 30% in de eerste klinische fractuur met romosozumab vergeleken met alendroninezuur en dat zette zich voort in de jaren nadien met alendroninezuur. Bij de eerste niet-wervelfracturen doet zich in het eerste jaar een trend tot verschil voor, dit is significant na twee jaar. Ook bij heupfracturen werd een significant verschil gezien. Er zijn geen fractuurstudies die romosozumab en teriparatide vergelijken met fracturen als eindpunt. Echter in een head-to-head studie, werd na voorafgaand gebruik van bisfosfonaten na 1 jaar behandeling met romosozumab een toename van de BMD van de heup gezien en een geringe afname met teriparatide (36). Na voorafgaand gebruik van bisfosfonaten werd na 1 jaar behandeling met romosozumab een toename van de BMD van de heup gezien en een geringe afname met teriparatide (36).

In de Frame extensiestudie werd na behandeling gedurende 1 jaar met romosozumab gevolgd door een behandeling gedurende 2 jaar met denosumab een verdergaande stijging van de BMD gezien zowel van heup als van de wervels (37). Deze toename was groter dan de stijging van de BMD met 2 jaar alendroninezuur na 1 jaar romosozumab in de ARCH trial (35). Er zijn echter geen direct vergelijkende studies verricht tussen de 2 nabehandelingen. Een nabehandeling met denosumab na staken van romosozumab zal opnieuw een nabehandeling met bisfosfonaten moeten geschieden. Echter bij een sterk verlaagde BMD kan deze dubbele nabehandeling (met denosumab gevolgd door bisfosfonaten) leiden tot een hogere BMD dan wanneer alleen met bisfosfonaten wordt nabehandeld.

Aanbevelingen

Behandel met romosozumab gedurende 1 jaar.

Verricht een standaardevaluatie na 1 jaar romosozumab

Start altijd en direct aansluitend voor tenminste 2 jaar met botafbraakremmende medicatie, bij voorkeur een oraal bisfosfonaat (alendroninezuur) en als tweede keuze zoledroninezuur of denosumab.

Herevalueer na twee jaar (inclusief DXA/VFA)

Bij contra-indicaties of intolerantie voor bisfosfonaten en denosumab bij vrouwen:

Overweeg na het staken van romosozumab een behandeling met raloxifeen gedurende tenminste 2 jaar om het botverlies tegen te gaan.

Herevalueer na twee jaar (inclusief DXA/VFA).

Raloxifeen

Hoe lang moet behandeld worden?

Motivatie duur behandeling raloxifeen

Raloxifeen is een Selective Estrogen Receptor Modulator (SERM) met een in vergelijking met bisfosfonaten en denosumab milde botafbraakremmende werking. Bij postmenopausale vrouwen met osteoporose en een hoog fractuurrisico is aangetoond dat het middel het risico op wervelfracturen kan verminderen maar er is geen effect op niet-wervelfracturen aangetoond. Een meta-analyse van studies waarin raloxifeen werd vergeleken met placebo toonde een 40% reductie van het risico op een wervelfractuur (HR, 0.60; 95% CI, 0.52 tot 0.69), maar geen significant effect op reductie op het risico van niet-wervelfracturen (38).

Mogelijke bijwerkingen betreffen een verhoogd risico op veneuze thrombo-embolische processen, vergelijkbaar met het gebruik van hormoonvervangings therapie, alsmede (verergering van) opvliegers en krampen in de benen (39). De laatste 2 bijwerkingen treden met name op in de eerste 6 maanden na starten. Er zijn onvoldoende gegevens over het optreden van zeldzame bijwerkingen gemeld bij andere botafbraakremmende medicatie zoals osteonecrose van de kaak of atypische femurfracturen. Een recente review paper over AFF maakte melding van 8 patiënten bij wie een AFF was vastgesteld na gebruik van raloxifeen, waarbij het bij 4 patiënten onduidelijk was of zij mogelijk daarvoor bisfosfonaten hadden gebruikt. Twee patiënten hadden enige tijd gelijktijdig beide medicijnen gebruikt (40, 41).

In de MORE-studie werd een effect onderzocht op BMD en fracturen met een follow-up duur tot 36 maanden en tot 40 maanden voor ernstige bijwerkingen (42). Naast een vermindering van het risico op wervelfracturen na 3 jaar werd tevens een vermindering gevonden van het risico op mammacarcinoom. In de CORE trial werd het effect van 4 jaar extra raloxifeen onderzocht op invasief mammacarcinoom (43). Dit werd met 59% gereduceerd. In totaal zijn er dus data van 8 jaar gebruik van raloxifeen maar voor fracturen als primair eindpunt maar van 3 jaar. In de CORE-studie was er (net als in de MORE-studie) geen verschil in het optreden van een nieuwe niet-wervelfractuur bij gebruikers van raloxifeen (22.8%) in vergelijking met placebo (22.9%).

Conclusie

Bij postmenopausale vrouwen met osteoporose en een hoog fractuurrisico is aangetoond dat raloxifeen het risico op wervelfracturen kan verminderen maar er is geen effect op niet-wervelfracturen bij een behandelduur van 3 jaar. Het is niet bekend of langere behandeling aanhoudende effecten heeft op het risico op wervelfracturen. Het valt te adviseren om 3 jaar na start van de behandeling te evalueren en bij een inmiddels niet sterk verhoogd risico op fracturen te staken. Bij een hoog fractuurrisico (zie hierboven) of bij een intercurrente fractuur of bijkomende risicofactoren kan overwogen te switchen naar een sterker botafbraakremmend middel of een botvormende medicatie.

Behandel met raloxifeen gedurende 3 jaar en verricht een standaard herevaluatie.

Staak raloxifeen bij T > -2,5 in de totale heup en de heuphals en de wervelkolom en zonder incidentie fractuur in het afgelopen jaar en zonder nieuwe risicofactoren.

Overweeg, om te switchen van raloxifeen naar een sterker botafbraakremmend middel of een botvormend medicijn indien bij de herevaluatie na 3 jaar behandeling sprake is van een

T-score ≤ -2.5 in de heuphals of totale heup of bij een incidente fractuur of nieuwe risicofactoren,

Staak de behandeling met raloxifeen bij een intercurrente ziekte of andere aandoeningen die leiden tot immobilisatie vanwege een verhoogd risico op veneuze thrombo-embolische processen

Hervat de behandeling pas weer wanneer de patiënt volledig mobiel is.

Follow-up wanneer je stopt met raloxifeen en switchen

Motivatie aanbevelingen wat te doen na stoppen raloxifeen

Er is slechts 1 kleine RCT verricht naar het beloop van BMD en botmarkers na het staken van raloxifeen wat gedurende 96 weken was gebruikt (44). Hierbij werd gevonden dat er na staken van raloxifeen botmarkers binnen een half jaar weer op de uitgangswaarde waren. De BMD van de heup was 2% gedaald in de 96 weken na staken in vergelijking met de baseline BMD. Volgens de auteurs suggereren deze bevindingen in een kleine groep vrouwen dat na het staken van raloxifeen er een versneld botverlies optreedt. Er zijn geen gegevens of dit gepaard gaat met een verhoogd fractuurrisico.

Gezien het feit dat dit een mild botafbraakremmend middel betreft kan na staken vanwege een inmiddels niet meer sterk verhoogd risico zonder aanvullende medicamenteuze therapie het beloop worden afgewacht waarbij wordt geadviseerd om 2 jaar na staken een herevaluatie inclusief een DXA en VFA, eventueel aangevuld met herhaling van botmarkers te verrichten. Bij patiënten met een inmiddels verhoogd fractuurrisico of bij een klinisch relevante daling van de BMD of een incidente (fragiliteits)fractuur tijdens follow-up is het advies om te starten met een sterker botafbraakremmend of een botvormende medicatie op grond van de daarbij behorende indicaties zoals vermeld in de modules over behandeling. Na het staken van raloxifeen is er geen aanhoudend effect op BMD of botmarkers en de effecten zijn binnen een jaar verdwenen. Er is geen rebound van de botturnover.

Verricht twee jaar na het staken van raloxifeen een standaard herevaluatie.

Hervat de behandeling of start met een sterker botafbraakremmend of botvormend medicament volgens de criteria van de modules “wanneer medicatie starten” en “behandeling”.

Denosumab

Hoe lang moet behandeld worden met denosumab?

Motivatie hoe lang behandeld moet worden met denosumab

In de FREEDOM-studie was de duur van de dubbelblinde placebo gecontroleerde behandeling met denosumab 3 jaar (45). In de FREEDOM Extensie studie, kregen alle patiënten denosumab gedurende de 7-jaars extensie periode waarin geen controlegroep meer aanwezig was (46). In deze extensie periode werden doorgaande lage incidentjes gezien van alle type fractures (van nieuwe radiologische VFs 0,9% tot 1,86%/jaar), van niet-wervel fractures (0,84% tot 2,55%/jaar), en heupfracturen (0% tot 0,61%/jaar), vergelijkbaar met de met denosumab behandelde patiënten in de initiële fase 3 studie. Ondanks de afwezigheid van een controlegroep suggereren deze data een stabiele fractuurreductie bij een behandeling gedurende 10 jaar. Er zijn geen gegevens bekend over een behandeling langer dan 10 jaar. Een kortere behandelduur kan worden overwogen afhankelijk van de leeftijd van de patiënt, de bereikte BMD en het fractuurrisico waarbij rekening moet worden gehouden met de rebound in turnover met snelle daling van de BMD en risico op multipale wervelfracturen na het staken van denosumab (zie onder).

Bijwerkingen van langdurige behandeling met denosumab.

Voor wat betreft ernstige bijwerkingen op lange termijn lieten de recente gegevens van de FREEDOM extensie studie 2 gevallen van een AFF zien na respectievelijk 3 en 7 jaar gebruik van denosumab en 7 gevallen van ONJ. Verder dient met name bij patiënten met een verminderde nierfunctie en/of een vitamine D deficiëntie rekening te worden gehouden met het ontstaan van hypocalciëmieën.

Verricht na 3 jaar behandeling met denosumab een standaard herevaluatie van het fractuurrisico.

Verleng de behandeling indien er nog steeds sprake is van een hoog fractuurrisico (zoals hierboven beschreven) met steeds 3 jaar en tot een maximum van 10 jaar.

Zorg bij de wens van een patiënt om de behandeling te staken voor een adequate nabehandeling met bisfosfonaten om de rebound in turnover met risico op multipale wervelfracturen te voorkomen.

Overweeg om met name oudere patiënten met een hoog risicoprofiel gedurende langere tijd met denosumab te behandelen om het rebound fenomeen te voorkomen.

Waarborg de continuïteit van de injecties, met name ook bij overplaatsing naar een verpleeghuis.

Overweeg behandeling met denosumab niet meer te staken bij mensen ouder dan 75 jaar of met een beperkte levensverwachting.

Verwijs in de eerste lijn na 3 jaar gebruik van denosumab naar de tweede lijn voor evaluatie en advies over de behandeling indien niet gekozen wordt voor het voortzetten van behandeling met denosumab.

Besprek met de patiënt dat de behandeling in de tussentijd niet onderbroken mag worden zonder nabehandeling.

Follow-up wanneer je stopt met denosumab en switchen

Motivatie aanbevelingen follow-up na staken denosumab en switchen

Na het staken van denosumab treedt er een sterke toename op van de botturnover tot waarden ruim boven die van voor aanvang gepaard gaande met een snel verlies van BMD en een verhoogd risico op het ontstaan van multiple wervelfracturen.

Deze rebound lijkt niet alleen op te treden bij postmenopausale vrouwen maar ook bij patiënten die denosumab stoppen samen met glucocorticoïden en aromatase remmers en ook bij mannen.

Case series geven een indicatie dat voorafgaand gebruik van bisfosfonaten de rebound in botmarkers na het staken van denosumab kan verminderen maar het is onzeker of dit ook leidt tot vermindering van verlies van BMD en multiple wervelfracturen en er zijn geen RCT's verricht.

De effectiviteit van botafbraakremmende nabehandeling lijkt afhankelijk van de voorafgaande duur van de denosumab therapie.

Kortdurend gebruik van denosumab (tot 3 jaar)

Een aantal studies heeft het effect van preventieve behandeling met bisfosfonaten na kortdurende behandeling met denosumab (tot 3 jaar) onderzocht.

De effecten van alendroninezuur na denosumab werd onderzocht in de DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) studie (47), een 24-maanden, gerandomiseerde, open-label cross-over studie bij 250 postmenopausale vrouwen met lage BMD. Ze kregen at random of alendroninezuur voor een jaar gevolgd door denosumab voor een jaar of vice versa. Patiënten die 1 jaar alendroninezuur kregen na 1 jaar denosumab behielden de stijging van de BMD met denosumab in het eerste jaar. Patiënten met een grotere stijging van de BMD in het eerste jaar met denosumab hadden meer kans op een daling van de BMD in het jaar met alendroninezuur.

Meerdere studies hebben laten zien dat gebruik van zoledroninezuur de daling van de BMD na staken van denosumab kan beperken. In het algemeen lijkt zoledroninezuur meer effectief om de BMD te behouden wanneer de behandelduur met denosumab niet langer was dan 3 jaar (9).

Nabehandeling na langdurig gebruik denosumab (≥ 3 jaar)

Een aantal studies heeft effect van botafbraakremmende medicatie onderzocht na langer gebruik van denosumab (≥ 3 jaar) met wisselende resultaten op behoud van de BMD (9). Een recent case report beschreef meerdere spontane wervelfracturen in een patiënt die na 6 jaar gebruik denosumab staakte ondanks een preventieve behandeling met raloxifeen (48). Ook werd het ontstaan van meerdere wervelfracturen beschreven bij 2 postmenopausale vrouwen die na gebruik van 3 en 3,5 jaar van denosumab dit staakten ondanks een preventieve behandeling met alendroninezuur (49). Een observationele studie in 18 postmenopausale vrouwen die gedurende 3 maanden met risedroninezuur werden behandeld na een gemiddelde behandelduur van 3 jaar met denosumab liet zien dat deze behandeling niet in staat was om botverlies te voorkomen (50).

Resultaten van het eerste jaar van een nog lopende RCT die gebruik van zoledroninezuur onderzoekt na langdurig gebruik van denosumab (gemiddeld 4.6 jaar) werden recent gepubliceerd (51). Patiënten werden gerandomiseerd in drie groepen: 1) 5-mg

zoledroninezuur infusie 6 maanden na de laatste denosumab injectie (6M groep, n=20), of 2) na 9 maanden (9M groep, n=20), of wanneer de botmarkers gingen stijgen (observatie groep, n=20). Behandeling met zoledroninezuur kon in geen van de groepen volledig de daling van de BMD voorkomen. Of hiermee wel het ontstaan van multiële wervelfracturen wordt voorkomen is niet bekend. Vergelijkbare bevindingen werden gedaan in een observationele studie bij 20 postmenopauzale vrouwen die een eenmalige infusie van 5 mg zoledroninezuur kregen op het moment dat de botmarkers de bovengrens van de premenopausale referentiewaarden overschreden (52). Na een initiële daling werd opnieuw een stijging gezien van de botmarkers. De auteurs van deze studie suggereren om de botmarkers nauwgezet te vervolgen, bijvoorbeeld elke 3 maanden om patiënten te identificeren met een relapse van de rebound in botturnover die baat zouden kunnen hebben bij een vroegtijdige nieuwe toediening van zoledroninezuur. Er zijn momenteel een aantal RCT's gaande die verschillende zaken onderzoeken met de volgende vragen: 1) welke vorm van botafbraakremmende medicatie het beste kan worden gebruikt en 2) met welk interval na staken van en 3) met welke dosis en frequentie en 4) hoe lang.

Stel behandeling met denosumab niet uit en onderbreek of staak de behandeling niet zonder aanvullende behandeling met botafbraakremmende medicatie.
Bespreek dit met de patiënt bij de start van de behandeling met denosumab.

Behandel aanvullend bij voorkeur met bisfosfonaten, om een rebound in botturnover met snelle daling van de BMD en verhoogde kans op het ontstaan van multiële wervelfracturen te voorkomen.

Start 6 maanden na de laatste denosumab een andere botafbraakremmende medicatiebehandeling bij voorkeur bisfosfonaten zoals hieronder aanbevolen, ongeacht een eventuele voorbehandeling met bisfosfonaten.

Overweeg alleen bij contra-indicaties of intoleranties voor bisfosfonaten een nabehandeling met raloxifeen.

Start een nabehandeling met orale bisfosfonaten bij:

- het staken van denosumab na kortdurende behandeling met denosumab (tot 3 jaar of 6 injecties); en
- afwezigheid van prevalentie wervelfracturen na staken van denosumab.

Behandel dan bij voorkeur met alendroninezuur voor tenminste 12 maanden of met zoledroninezuur tenminste eenmalig.

Verricht 12 en 24 maanden na starten bisfosfonaten een DXA+VFA.

Continueer de ingestelde behandeling met bisfosfonaten bij:

- een BMD daling > 5%; en/of
- een T-score ≤ -2,5; en/of
- een nieuwe wervelfractuur.

Start behandeling bij voorkeur met zoledroninezuur 6 maanden na de laatste denosumab injectie bij:

- het staken van een langduriger behandeling denosumab (≥ 3 jaar); of
- na een kortdurende behandeling bij een patiënt met een hoog fractuurrisico.

Geef een tweede infuus een half jaar na de start met zoledroninezuur, dus een jaar na de laatste denosumab injectie.

In centra met ervaring in het gebruik van botmarkers kunnen deze worden gebruikt voor de timing van het tweede infuus.

Verricht 12 maanden na tweede zoledroninezuur infusie een DXA+VFA.

Continueer de ingestelde behandeling met zoledroninezuur bij:

- een BMD daling > 5%; en/of
- T-score $\leq$ -2,5%; en/of
- nieuwe wervelfractuur.

Geef in de eerste 18 maanden na de laatste denosumab injectie geen behandeling met teriparatide of romosozumab zolang niet zeker is wat het effect hiervan is op de rebound in botturnover.

Osteonecrose van de kaak (ONJ)

ONJ is een zeer zeldzame bijwerking van botafbraakremmende medicatie. Daartegenover staat dat er veel vragen zijn van patiënten, artsen en tandartsen over ONJ, vooral bij een tandheelkundige en implantologische ingrepen. Gebitssanering voor start van de therapie en (regelmatige) controle op drukplekken in het geval van gebitsprothesen wordt aanbevolen. Derhalve is het advies verwijzing naar de eigen tandarts (of MKA-chirurg) voor tandheelkundige evaluatie en eventueel sanering. Voor meer invasieve ingrepen als extracties of het plaatsen van implantaten wordt overleg geadviseerd met een MKA-chirurg of volg de richtlijnen van de NVMKA. .

Volg voor preventie en therapie van osteonecrose van de kaak de aanbevelingen van de Nederlandse Vereniging voor Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie (NVMKA) inclusief het eventueel (tijdelijk) staken van bisfosfonaten en denosumab.

Overleg met de behandelende arts en de patiënt indien medicatie gewijzigd of gestaakt moet worden.

Bespreek hierbij:

- of staken van de medicatie verantwoord is;
- de voor- en nadelen van het staken van de medicatie;
- de mogelijkheid van alternatieve medicatie, zoals teriparatide.

Atypische femurfracturen

Atypische femurfracturen zijn een zeer zeldzame bijwerking van botafbraakremmende medicijnen, vooral bij langdurig gebruik, en het risico hierop vermindert snel na het staken. Het is de verwachting dat zij minder zullen optreden bij intermitterende en sequentiële therapieën zoals in deze richtlijn beschreven. Incomplete atypische femurfracturen kunnen zichtbaar zijn als een subtrochantere corticale verdikking aan de laterale zijde van het femur op de DXA-scan. Hieraan dient aandacht te worden besteed bij het beoordelen van de DXA scan van de heup.

Verricht beeldvormende diagnostiek van de femora (in eerste instantie radiologie of scintigrafie) bij klachten van pijn in de bovenbenen, heupen of liezen tijdens (langdurige) therapie met bisfosfonaten of denosumab

Staak behandeling met bisfosfonaten en denosumab bij de aanwezigheid van een dreigende of aanwezige atypische femurfracturen.

Overleg met of verwijs naar een centrum met botexpertise om te beslissen over chirurgische en medicamenteuze behandeling.

Literatuur

1. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA*. 2006;296(24):2927-38.
2. Cosman F, Cauley JA, Eastell R, Boonen S, Palermo L, Reid IR, et al. Reassessment of fracture risk in women after 3 years of treatment with zoledronic acid: when is it reasonable to discontinue treatment? *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(12):4546-54.
3. Bone HG, Chapurlat R, Brandi ML, Brown JP, Czerwinski E, Krieg MA, et al. The effect of three or six years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the FREEDOM extension. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(11):4483-92.
4. Siris ES, Harris ST, Eastell R, Zanchetta JR, Goemaere S, Diez-Perez A, et al. Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to Evista (CORE) study. *J Bone Miner Res*. 2005;20(9):1514-24.
5. Oswald AJ, Berg K, Ralston SH, Riches PL. Long-Term Effects of Teriparatide Followed by Antiresorptive Therapy on Clinical Outcomes in Patients with Severe Spinal Osteoporosis. *Calcified tissue international*. 2019;105(2):148-55.
6. Appelman-Dijkstra NM, Papapoulos SE. Clinical advantages and disadvantages of anabolic bone therapies targeting the WNT pathway. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(10):605-23.
7. Koller G, Goetz V, Vandermeer B, Homik J, McAlister FA, Kendler D, et al. Persistence and adherence to parenteral osteoporosis therapies: a systematic review. *Osteoporos Int*. 2020;31(11):2093-102.
8. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(5):1595-622.
9. Tsourdi E, Zillikens MC, Meier C, Body JJ, Gonzalez Rodriguez E, Anastasilakis AD, et al. Fracture risk and management of discontinuation of denosumab therapy: a systematic review and position statement by ECTS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020.
10. Cosman F. Long-term treatment strategies for postmenopausal osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(4):420-6.
11. Karlsson L, Lundkvist J, Psachoulia E, Intorcchia M, Strom O. Persistence with denosumab and persistence with oral bisphosphonates for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a retrospective, observational study, and a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2015;26(10):2401-11.
12. Fatoye F, Smith P, Gebrye T, Yeowell G. Real-world persistence and adherence with oral bisphosphonates for osteoporosis: a systematic review. *BMJ Open*. 2019;9(4):e027049.
13. Donato P, Pepe J, Colangelo L, Danese V, Cecchetti V, Minisola S, et al. Adherence to bisphosphonates in the general population: a study in patients referred to a primary care service. *Archives of osteoporosis*. 2019;14(1):42.
14. Imaz I, Zegarra P, Gonzalez-Enriquez J, Rubio B, Alcazar R, Amate JM. Poor bisphosphonate adherence for treatment of osteoporosis increases fracture risk: systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2010;21(11):1943-51.

15. Keshishian A, Boytsov N, Burge R, Krohn K, Lombard L, Zhang X, et al. Examining the Effect of Medication Adherence on Risk of Subsequent Fracture Among Women with a Fragility Fracture in the U.S. Medicare Population. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017;23(11):1178-90.
16. Senay A, Fernandes JC, Delisle J, Morin SN, Perreault S. Persistence and compliance to osteoporosis therapy in a fracture liaison service: a prospective cohort study. *Archives of osteoporosis*. 2019;14(1):87.
17. Morley J, Moayyeri A, Ali L, Taylor A, Feudjo-Tepie M, Hamilton L, et al. Persistence and compliance with osteoporosis therapies among postmenopausal women in the UK Clinical Practice Research Datalink. *Osteoporos Int*. 2020;31(3):533-45.
18. Reyes C, Tebe C, Martinez-Laguna D, Ali MS, Soria-Castro A, Carbonell C, et al. One and two-year persistence with different anti-osteoporosis medications: a retrospective cohort study. *Osteoporos Int*. 2017;28(10):2997-3004.
19. Yeam CT, Chia S, Tan HCC, Kwan YH, Fong W, Seng JJB. A systematic review of factors affecting medication adherence among patients with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2018;29(12):2623-37.
20. Jaleel A, Saag KG, Danila MI. Improving drug adherence in osteoporosis: an update on more recent studies. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*. 2018;10(7):141-9.
21. Leslie WD, Morin SN, Martineau P, Bryanton M, Lix LM. Association of Bone Density Monitoring in Routine Clinical Practice With Anti-Osteoporosis Medication Use and Incident Fractures: A Matched Cohort Study. *J Bone Miner Res*. 2019;34(10):1808-14.
22. Bruyere O, Reginster JY. Monitoring of osteoporosis therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014;28(6):835-41.
23. Leslie WD, Martineau P, Bryanton M, Lix LM. Which is the preferred site for bone mineral density monitoring as an indicator of treatment-related anti-fracture effect in routine clinical practice? A registry-based cohort study. *Osteoporos Int*. 2019;30(7):1445-53.
24. Lodder MC, Lems WF, Ader HJ, Marthinsen AE, van Coeverden SC, Lips P, et al. Reproducibility of bone mineral density measurement in daily practice. *Annals of the rheumatic diseases*. 2004;63(3):285-9.
25. Eastell R, Szulc P. Use of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(11):908-23.
26. Bauer DC, Schwartz A, Palermo L, Cauley J, Hochberg M, Santora A, et al. Fracture prediction after discontinuation of 4 to 5 years of alendronate therapy: the FLEX study. *JAMA internal medicine*. 2014;174(7):1126-34.
27. Schwartz AV, Bauer DC, Cummings SR, Cauley JA, Ensrud KE, Palermo L, et al. Efficacy of continued alendronate for fractures in women with and without prevalent vertebral fracture: the FLEX trial. *J Bone Miner Res*. 2010;25(5):976-82.
28. Naylor KE, Bradburn M, Paggiosi MA, Gossiel F, Peel NFA, McCloskey EV, et al. Effects of discontinuing oral bisphosphonate treatments for postmenopausal osteoporosis on bone turnover markers and bone density. *Osteoporos Int*. 2018;29(6):1407-17.
29. Kendler DL, Marin F, Zerbini CAF, Russo LA, Greenspan SL, Zikan V, et al. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2018;391(10117):230-40.
30. Geusens P, Marin F, Kendler DL, Russo LA, Zerbini CA, Minisola S, et al. Effects of Teriparatide Compared with Risedronate on the Risk of Fractures in Subgroups of Postmenopausal Women with Severe Osteoporosis: The VERO Trial. *J Bone Miner Res*. 2018;33(5):783-94.

31. Ebina K, Hirao M, Tsuboi H, Nagayama Y, Kashii M, Kaneshiro S, et al. Effects of prior osteoporosis treatment on early treatment response of romosozumab in patients with postmenopausal osteoporosis. *Bone*. 2020;140:115574.
32. Keaveny TM, Hoffmann PF, Singh M, Palermo L, Bilezikian JP, Greenspan SL, et al. Femoral bone strength and its relation to cortical and trabecular changes after treatment with PTH, alendronate, and their combination as assessed by finite element analysis of quantitative CT scans. *J Bone Miner Res*. 2008;23(12):1974-82.
33. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, Wallace PM, Lee H, Neer RM, et al. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2015;386(9999):1147-55.
34. Eastell R, Nickelsen T, Marin F, Barker C, Hadji P, Farrerons J, et al. Sequential treatment of severe postmenopausal osteoporosis after teriparatide: final results of the randomized, controlled European Study of Forsteo (EUROFORS). *J Bone Miner Res*. 2009;24(4):726-36.
35. Saag KG, Petersen J, Grauer A. Romosozumab versus Alendronate and Fracture Risk in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2018;378(2):195-6.
36. Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB, Bolognese MA, Brown JP, Daizadeh NS, et al. Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2017;390(10102):1585-94.
37. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2016;375(16):1532-43.
38. Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N, Alahdab F, Mohammed K, Benkhadra K, et al. Efficacy of Pharmacological Therapies for the Prevention of Fractures in Postmenopausal Women: A Network Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(5):1623-30.
39. Crandall CJ, Newberry SJ, Diamant A, Lim YW, Gellad WF, Booth MJ, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic treatments to prevent fractures: an updated systematic review. *Annals of internal medicine*. 2014;161(10):711-23.
40. van de Laarschot DM, McKenna MJ, Abrahamsen B, Langdahl B, Cohen-Solal M, Guanabens N, et al. Medical Management of Patients After Atypical Femur Fractures: a Systematic Review and Recommendations From the European Calcified Tissue Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(5).
41. Neelemaat F, Lips P, Bosmans JE, Thijs A, Seidell JC, van Bokhorst-de van der Schueren MA. Short-term oral nutritional intervention with protein and vitamin D decreases falls in malnourished older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2012;60(4):691-9.
42. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *Jama*. 1999;282(7):637-45.
43. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA*. 1999;281(23):2189-97.
44. Neele SJ, Evertz R, De Valk-De Roo G, Roos JC, Netelenbos JC. Effect of 1 year of discontinuation of raloxifene or estrogen therapy on bone mineral density after 5 years of treatment in healthy postmenopausal women. *Bone*. 2002;30(4):599-603.

45. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009;361(8):756-65.
 46. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, Brown JP, Chapurlat R, Cummings SR, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(7):513-23.
 47. Kendler D, Chines A, Clark P, Ebeling PR, McClung M, Rhee Y, et al. Bone Mineral Density After Transitioning From Denosumab to Alendronate. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(3).
 48. Gonzalez-Rodriguez E, Aubry-Rozier B, Stoll D, Zaman K, Lamy O. Sixty spontaneous vertebral fractures after denosumab discontinuation in 15 women with early-stage breast cancer under aromatase inhibitors. *Breast Cancer Res Treat*. 2020;179(1):153-9.
 49. Lamy O, Fernandez-Fernandez E, Monjo-Henry I, Stoll D, Aubry-Rozier B, Benavent-Nunez D, et al. Alendronate after denosumab discontinuation in women previously exposed to bisphosphonates was not effective in preventing the risk of spontaneous multiple vertebral fractures: two case reports. *Osteoporos Int*. 2019;30(5):1111-5.
 50. Laroche M, Couture G, Ruyssen-Witrand A, Constantin A, Degboe Y. Effect of risedronate on bone loss at discontinuation of denosumab. *Bone Rep*. 2020;13:100290.
 51. Solling AS, Harslof T, Langdahl B. Treatment with Zoledronate Subsequent to Denosumab in Osteoporosis: a Randomized Trial. *J Bone Miner Res*. 2020;35(10):1858-70.
 52. Lehmann T, Aeberli D. Possible protective effect of switching from denosumab to zoledronic acid on vertebral fractures. *Osteoporos Int*. 2017;28(10):3067-8.
- Watts NB, Chines A, Olszynski WP, McKeever CD, McClung MR, Zhou X, Grauer A. 2008. Fracture risk remains reduced one year after discontinuation of risedronate. *Osteoporos Int* 19:365–372.

Module 12 Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)

Inleiding

Osteoporosezorg en fractuurpreventie zijn nog onvoldoende geïmplementeerd in de praktijk. Hier ligt een aantal oorzaken aan ten grondslag.

Als eerste is de opinie, bij patiënten maar ook bij een aanzienlijk aantal (para)medici, dat vallen en breken bij veroudering hoort (<https://www.veiligheid.nl/valpreventie/feiten-cijfers/factsheet-screening-valrisico>) en dus niet preventief aangepakt hoeft te worden. Deze opinie wordt niet gestaafd door de wetenschap, waar ruimschoots bewijs is dat behandeling van verhoogd fractuurrisico veel fracturen kan voorkomen. Ook is het vertrouwen in de behandeling laag alhoewel de number needed to treat (NNT) van medicamenteuze therapie voor fractuurpreventie doorgaans lager ligt dan bij andere aandoeningen die gangbaar zijn om preventief te behandelen zoals hypertensie. Tot slot is de zorg met betrekking tot osteoporose en fractuurpreventie verdeeld over vele disciplines (in de eerste en tweede lijn) waardoor niet één specialisme de primaire verantwoordelijkheid lijkt te hebben of te nemen voor de patiënt met een verhoogd fractuurrisico.

In het recente rapport 'Verbetersignalement Osteoporose' van het Zorginstituut is vastgesteld dat er verbeteringen mogelijk zijn in het zorgtraject voor mensen met osteoporose [ref1].

In deze module worden de resultaten van het verbetersignalement besproken en worden concrete aanbevelingen gedaan over implementatie van de richtlijn-adviezen. Dit wordt gedaan aan de hand van de thema's uit het verbetersignalement.

Submodule 1: Voorkomen van onderdiagnostiek, wat is nodig in de organisatie van zorg?

In het Verbetersignalement Osteoporose is onderzoek gedaan naar onderdiagnostiek. Die blijkt fors.

Onderzoek laat zien dat van alle 50-plussers die op de SEH komen met een botbreuk in Nederland, slechts 26% een DXA-scan krijgt in het jaar voor tot een jaar na de botbreuk (ref1). Uit Nederlands onderzoek is bekend dat van deze mensen 40% onderliggend osteoporose, osteopenie of al een bestaande wervelfractuur heeft (refs 2-5). Er is dus een aanzienlijke onderdiagnostiek van mensen die een fractuur hebben opgelopen.

Ook voor patiënten die een verhoogd risico hebben op osteoporose of een wervelfractuur door onderliggende aandoeningen worden te weinig DXA's aangevraagd. Uit onderzoek van declaratiedata die het Zorginstituut verrichtte (ref 1), blijkt bijvoorbeeld dat van de mannen onder de 70 jaar die langdurig een hoge dosering glucocorticoïden krijgen, nog geen 5% een DXA onderging.

Daarnaast wordt er te weinig onderzoek gedaan naar de aanwezigheid van wervelfracturen. Omdat een wervelfractuur op oudere leeftijd frequent voorkomt en een wervelfractuur (vanaf graad 2) een behandelindicatie geeft, dient naast DXA' diagnostiek ook onderzoek gedaan te worden naar wervelfracturen. Bij voorkeur met een VFA-meting die tegelijkertijd met de DXA kan worden uitgevoerd. Op dit moment wordt een DXA vaak aangevraagd zonder beeldvorming van de wervelkolom. Daarbij komt nog, dat wervelfracturen vaak omslachtig worden omschreven, waardoor de ernst niet altijd wordt overgebracht (ref Lems editorial). Daarom moet de rapportage van wervelfracturen door de radioloog of nucleair geneeskundige eenduidig in het verslag komen te staan, met een gradering in Genant-score

1 (20 tot 25% hoogteverlies), 2 (25% tot 40% hoogteverlies) of 3 ($\geq$ 40% hoogteverlies) (zie aanbeveling module 4)

Overweging en randvoorwaarden

Er is dus sprake van onderdiagnostiek bij zowel personen ouder dan 50 jaar met een recente fractuur als bij personen met risicofactoren voor fractures. In deze richtlijn (modules) wordt een aantal aanbevelingen geformuleerd om onderdiagnostiek te voorkomen. Zo wordt aanbevolen een DXA mét VFA (Vertebral Fracture Assessment) te verrichten bij mensen met een recente fractuur en laboratoriumonderzoek bij de personen met een verhoogd fractuurrisico (zie modules “Indicatie voor aanvullend onderzoek naar fractuurrisico” en “aanvullend onderzoek DXA/VFA”). Een DXA hoort dus altijd samen aangevraagd te worden met een VFA of indien niet beschikbaar een X-TWK en LWK (module “aanvullend onderzoek DXA/VFA”).

Tevens wordt in de huidige richtlijn aanbevolen om bij patiënten vanaf 40 jaar die glucocorticoiden gebruiken een DXA + VFA aan te vragen en om vanaf 50 jaar direct te starten met medicatie voor fractuurpreventie bij een prednison dag dosis van 7,5 mg per dag of meer (zie modules behandeling). Tot slot vermeldt de huidige richtlijn adviezen over een valrisicoinschatting en een valrisico-beoordeling (zie module “aanvullend onderzoek - valevaluatie”).

In deze modules is echter nog niet beschreven wie verantwoordelijkheid moet nemen, welke randvoorwaarden er nodig zijn voor de uitvoering van de aanbevelingen en wie die randvoorwaarden moet creëren om de aanbevelingen in deze richtlijn (modules) daadwerkelijk te implementeren. Dit proces staat beschreven in deze module.

Voor patiënten die met een recente fractuur die op de SEH komen, ligt de verantwoordelijkheid in de tweede lijn. In de module “Indicatie voor aanvullend onderzoek naar fractuurrisico” wordt beschreven dat een multidisciplinair fractuurpreventieteam moet worden opgericht of aanwezig moet zijn, in elk ziekenhuis om deze zorg te waarborgen. Zoals beschreven in de module “Indicatie voor aanvullend onderzoek naar fractuurrisico” adviseert de richtlijn werkgroep dat dit fractuur preventieteam bestaat uit tenminste een verpleegkundige/ verpleegkundig specialist/ Physician Assistant met een beschouwend medisch specialist en een snijdend specialist (bij voorkeur iemand die fractures behandelt zoals een (trauma)chirurg of orthopeed.

Het automatiseren van de oproep en de aanvraag voor aanvullend onderzoek bij deze patiëntengroep (met DXA +VFA, laboratoriumonderzoek en inschatten valrisico) is een belangrijke voorwaarde om ervoor te zorgen dat patiënten niet worden gemist.

De coördinatie van het proces van automatiseren van oproepen na recente fractuur moet worden verricht door het fractuurpreventieteam (multidisciplinair, minimaal bestaande uit een snijdend en beschouwend specialist en een coördinerend verpleegkundige/PA/VS) en moet worden ondersteund met voldoende middelen door het ziekenhuisbestuur. Het fractuurpreventie team is tevens verantwoordelijk voor het starten van een behandeling indien er een behandelindicatie wordt vastgesteld. Behandelindicaties worden beschreven in module 3 van deze richtlijn.

Omdat ook wordt aanbevolen om valrisico beter in te schatten zal dit in de praktijk leiden tot het vaker vaststellen van een verhoogd valrisico. Ten eerste kost een valrisicoinschatting

tijd. De valrisicoinschatting moet in tijd worden gealloceerd zodat deze ook kan plaatsvinden. De DBC dient daartoe dus te worden verruimd.

Ten tweede zal dit waarschijnlijk leiden tot meer verwijzingen naar de beweegspecialist zoals fysiotherapeut of oefentherapeut. Ook zal er naar verwachting meer worden verwezen naar een gespecialiseerde valpoli. Hierbij is het van belang te realiseren dat deze extra kosten gemaakt worden in het kader van preventie. De valrichtlijn https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/preventie_van_valincidenten_bij_ouderen/startpagina_-_preventie_van_valincidenten.html laat zien dat goede valanalyse kan leiden tot lagere valkans en lagere valincidenten en derhalve lagere kosten door uitblijven van letsel.

Op dit moment is er een knelpunt in de DBC-systematiek die deze onderdiagnostiek mede in stand houdt. In de tweede lijn zijn er 5 specialismen die een osteoporose DBC kunnen registreren voor het diagnostisch proces met DXA + VFA, laboratoriumonderzoek en een poliklinisch consult. Het tarief per DBC verschilt echter per specialisme en in sommige situaties kan deze DBC slechts geopend worden nadat is vastgesteld of inderdaad sprake is van osteoporose of van een medicamenteuze behandelindicatie.

Een DBC-fractuurpreventie (beschikbaar voor alle specialismen), waarin de kosten van het fractuurpreventie team en de diagnostiek (DXA + VFA, lab, valrisico evaluatie, consult specialist, verpleegkundige en/of VS/PA) kunnen worden opgenomen, zou meer recht doen aan het diagnostisch traject; tevens zijn de verschillen in tarieven voor de osteoporose DBC's tussen de 5 specialismen voor hetzelfde diagnostische traject dan niet meer van toepassing. Het haalt de diagnostiek en de behandeling van de osteoporose uit elkaar en maakt het diagnostisch proces (en daarmee de kwaliteitsindicatoren) beter meetbaar.

Als gevolg van deze bovengenoemde fractuurpreventie DBC kan worden verwacht dat deze kan worden afgesloten op basis van reëel gemaakte kosten. De osteoporose behandel DBC zal minder oneigenlijk worden geopend. Over het geheel betekent het echter wel dat het verminderen van onderdiagnostiek zal leiden tot meer onderzoek (hetgeen de bedoeling is). Het totaal aan kosten, gemoeid met het vaststellen en behandelen van osteoporose en wervelfracturen, zal gaan toenemen zoals beschreven in het verbeteringsplan osteoporose van ZINL. Immers meer mensen worden onderzocht, meer mensen krijgen een diagnose en dien ten gevolge vaker een behandeling. Er zal uiteraard een maatschappelijke winst ontstaan in de komende jaren van minder fracturen die behandeld dienen te worden, maar de kost gaat hier (zoals met alle preventie) voor de baat uit. In het verbeteringsplan is een bedrag berekend van 10 miljoen jaarlijks. In de werkgroep is dit bedrag niet verder getoetst, ook is geen ruimte gevonden om zelf hierover een berekening te maken.

Aanbevelingen bij submodule 1.

Verbeter de diagnostiek van 50+ met recente fractuur; wat is nodig in de organisatie van zorg?

Het multidisciplinaire fractuurpreventieteam is verantwoordelijk voor de uitvoering van een gestructureerd zorgprogramma, waarbij patiënten van 50 jaar en ouder met een recente fractuur op systematische wijze worden opgespoord, diagnostiek wordt verricht en valrisico wordt geïnterpreteerd. Vervolgens wordt door het fractuurpreventieteam leefstijl en, indien nodig, valpreventieve adviezen gegeven en wordt calcium en vitamine D gestart en zo nodig een anti - osteoporose behandeling.

Het ziekenhuisbestuur is verantwoordelijk voor het instellen van het fractuurpreventieteam (binnen 1 jaar na uitkomen van deze richtlijn) en dient het team voldoende met middelen te ondersteunen om aan de aanbevelingen in deze richtlijn te kunnen voldoen.

Automatiseer in ziekenhuizen in het elektronisch patiëntendossier de aanvraag voor DXA + VFA voor patiënten van 50 jaar en ouder die op de SEH komen met een botbreuk. Het multidisciplinaire fractuurpreventieteam is verantwoordelijk voor deze uitvoering.

Geef VFA een aparte verrichtingen code (initiatief bij NVvR en NVNG) zodat tijd gemoeid met het maken, het analyseren van het onderzoek en de verslaglegging, kan worden verrekend. Het geeft ook de mogelijkheid om als kwaliteitsindicator te meten hoeveel VFAs worden gemaakt in aansluiting op DXA (nu niet mogelijk).

Creëer een uniforme ziekenhuisbrede (fractuurpreventie) DBC (dus niet specialisme specifiek) die voorziet in de aanvullende diagnostiek bij patiënten ouder dan 50 jaar na een recente botbreuk, waarin de essentiële verrichtingen: DXA + VFA/lab/valrisicoanalyse en het uitslagbezoek zijn geborgd.

Submodule 2: Verbeter de behandeling van osteoporose, wat is nodig in de organisatie van zorg?

In het Verbetersignalement Osteoporose is onderzoek gedaan naar de behandeling van osteoporose. Uit dit onderzoek blijkt dat onvoldoende 50-plussers na een botbreuk medicatie voor fractuurpreventie gebruiken. Van de hele groep met een recente fractuur boven de 50 jaar, gebruikte slechts 17% medicatie voor fractuurpreventie nadien. Dit percentage is te laag, omdat uit datzelfde onderzoek kwam dat 40% een indicatie voor behandeling had. Bovendien daalt in Nederland het aantal mensen dat medicatie voor fractuurpreventie gebruikt gestaag over de afgelopen 10 jaar. Omdat de vergrijzing toeneemt en ouderen vaker osteoporose hebben, is dit een teken van toenemende onderbehandeling.

Ook bij glucocorticoïdgebruikers is er een te laag gebruik van medicatie voor fractuurpreventie. Binnen 3 maanden na de start van prednison $\geq 7,5\text{mg/dag}$ (of een equivalente behandeling) begint slechts 27% van de patiënten ook met medicatie voor fractuurpreventie. Het maakt hierbij uit welke arts de prednison voorschrijft: reumatologen schreven in 65% van de gevallen bij gebruik van prednison $\geq 7,5\text{mg}$ langer dan 3 maanden ook een bisfosfonaat voor, huisartsen deden dat in ruim 40% van de gevallen, longartsen in 35% en internisten en MDL-artsen slechts in 25% van de gevallen.

Ook is het volhouden van de behandeling met medicatie voor fractuurpreventie van belang om het fractuurrisico daadwerkelijk te verlagen. Echter uit onderzoek van het Zorginstituut blijkt dat mensen de behandeling met bisfosfonaten niet vaak 5 jaar volhouden: 36% was binnen 1 jaar gestopt en 49% binnen 2 jaar, nog eens 10% (dus totaal 60%) stopte voor het volmaken van het derde jaar.

Verder is onderzocht dat valrisico weinig wordt onderzocht en dat bij patiënten met een verhoogd valrisico slechts zeer beperkt vervolgacties werden ingezet zoals verwijzing naar fysio- of oefentherapie, naar valkliniek, of dat er medicatie werd gewijzigd.

Overwegingen en randvoorwaarden.

Er is dus sprake van onderbehandeling van patiënten met een recente fractuur die een behandelindicatie hebben op basis van osteoporose en/of wervelfractuur en bij patiënten met glucocorticoïdgebruik. Daarbij is tevens vastgesteld dat ingezette behandeling slecht wordt volgehouden. Ook is er onderhandeling van het valrisico.

In de richtlijnmodules zijn behandelindicaties beschreven en de behandelkeuze bij glucocorticoïdgebruik. Daarnaast is er een module die de valrisicoinschatting beschrijft en adviezen om een eventueel verhoogd valrisico te verlagen in het kader van valpreventie. Een aparte module behandelt de beweegadviezen. In de laatste module wordt de follow up besproken.

In deze modules is echter nog niet beschreven wie verantwoordelijkheid moet nemen in dit proces en welke randvoorwaarden er nodig zijn en wie die randvoorwaarden moet creëren om deze richtlijn daadwerkelijk te implementeren. Door wie er actie moet worden ondernomen en welke randvoorwaarden nodig zijn en wie die randvoorwaarden moet realiseren staat in deze module.

Om uiteindelijk een betere volgehouden behandeling te bereiken, is inzet nodig van alle partijen die betrokken zijn bij de behandeling van een patiënt met verhoogd fractuurrisico. Bovendien is bij het verbeteren van een behandeling ook voldoende tijd en geld nodig om behandelingen, bijwerkingen, verwachtingen en vervolgttrajecten uit te kunnen leggen. Die middelen zijn dus van belang om verbetering te realiseren.

Recente fractuur en vervolg van de behandeling

Patiënten met een recente fractuur die via het fractuurpreventieteam in het ziekenhuis diagnostiek hebben ondergaan en een diagnose hebben gekregen, zullen via ditzelfde team starten met een behandeling. De eerste behandeling wordt derhalve voor deze patiënten in het ziekenhuis gestart. Hierbij is het, vanwege de matige therapietrouw, belangrijk dat uiterlijk 3 maanden na de start (en daarna jaarlijks) er een contactmoment is voor het evalueren van de behandeling.

De eerste controle op deze behandeling die vooral zal gaan over ervaren bijwerkingen en compliantie wordt ook door het fractuurpreventieteam gedaan. Een eventuele eerste switch vanwege bijwerkingen of therapietrouw wordt dan nog door het team gedaan. Bij een stabiele situatie wordt patiënt (schriftelijk) overgedragen aan de eerste lijn. Indien tweedelijns medicatie is gestart of wenselijk is, dan volgt een consult bij endocrinologie, reumatologie of geriatrie.

Na het starten van een orale behandeling kan het vervolg worden vormgegeven door de huisarts. In regionale afspraken kan worden vastgelegd of ook een behandeling met zoledroninezuur of denosumab kan worden overgedragen aan de huisarts. Er dient een jaarlijkse evaluatie te gebeuren van behandeling met bisfosfonaten, en een strikt 6-maandelijkse controle (en injectie) bij denosumab. Het is aan de behandelaar (of aan degene aan wie de behandeling schriftelijk is overgedragen) om deze 6-maandelijkse toediening te borgen.

Fractuurpreventie en osteoporosezorg betreft chronische zorg. Dat betekent dat fractuurpreventie en osteoporose zorg in de eerste lijn goed in een ketenzorgprogramma zullen passen. Parallel aan het vormen van een fractuurpreventieteam in de ziekenhuizen, zal ook de behandeling in de eerste lijn borging nodig hebben. Er moet een structuur komen voor het organiseren van georganiseerde, minimaal jaarlijks terugkomende, chronische zorg

voor fractuurpreventie. Deze zorg zal voor een belangrijk deel worden uitgevoerd door een praktijkondersteuner. Deze kan daarvoor het beste worden ondergebracht bij de ouderenzorg, zeker vanwege de context van die oudere patiënt met valincidenten en fracturen. De praktijkondersteuner kan dan de vervolgbehandelingen uit de tweede lijn overnemen. Tevens kan de praktijkondersteuner op basis van de richtlijn patiënten met een risicoscore (uit module “Indicatie voor aanvullend onderzoek naar fractuurrisico”) diagnostiek verrichten of hiervoor verwijzen: (DXA + VFA), eventueel laboratoriumonderzoek en een valrisicoinschatting.

Bij patiënten met een verhoogd valrisico kunnen vervolgacties worden ingezet zoals verwijzing naar fysio- of oefentherapeut, naar valkliniek, of wijziging van valrisico verhogende medicatie.

Het vormgeven van deze zorg gaat gepaard met personeel en tijd, en dus met geld. Dit kan alleen met voldoende financiële middelen om die zorg ook werkelijk te kunnen leveren. In nagenoeg alle huisartsenpraktijken zal deze zorgvorm nog moeten worden opgetuigd.

Om de vervolgbehandeling goed te kunnen overhevelen naar de eerste lijn zijn voor de opvang van patiënten, naast de bovenstaande essentiële structuur, ook andere randvoorwaarden nodig. Allereerst is deskundigheidsbevordering nodig voor huisartsen en praktijkondersteuners. De LHV en de NHG zullen met partners zoals de tweede lijn actief de kennisontwikkeling moeten stimuleren. Ook in de opleiding van huisartsen moet deze chronische zorg worden onderwezen.

Essentieel is dat de richtlijnen van de medisch specialisten naadloos aansluiten bij de NHG standaard en dat er dus wordt gewerkt met dezelfde uitgangswaarden en dezelfde aanbevelingen (voor zover die van toepassing zijn). Dit betekent dat de NHG en de LHV de plannen uit deze richtlijn ondersteunen.

Verder moet een transmuraal plan worden opgesteld. De verantwoordelijkheid van dat transmurale plan ligt na het gereedkomen van deze richtlijn en die van de NHG (met dezelfde inhoud) bij het fractuurpreventieteam in het ziekenhuis om met de andere partijen een plan te maken.

Verder is er samenwerking nodig met alle partners zoals met de tweede lijn, met de apotheken, met (huisartsen) laboratoria en beweegspecialisten om voldoende de vervolgbehandeling te waarborgen. Dat betekent dat er een goede communicatie nodig is zodat informatie over patiënten tijdig in beeld komt. Ook is laagdrempelig overleg nodig met de tweede lijn en apotheken, georganiseerd op basis van een structuur, zoals een regionaal overleg. Dat regionale overleg hoort te zijn geborgd in het transmurale plan.

De apotheker begeleidt het goed medicatiegebruik en heeft een signalerende functie bij afwijkend gebruik. Wanneer patiënten hun medicatie niet ophalen of als behandelingen niet worden voortgezet (bijvoorbeeld: geen vervolgrecept na 1 jaar alendroninezuur oraal; of geen opvolging denosumab na 6 maanden) heeft de apotheker een signalerende functie in de terugkoppeling aan de voorschrijver zodat de therapietrouw kan worden bevorderd.

De patiënteninformatie en de rol van de osteoporosevereniging wordt besproken in het volgende deel van deze module. Er zijn namelijk ook in de patiëntenvoorlichting adviezen te formuleren voor therapietrouw en het volhouden van de behandeling.

Glucocorticoïdgebruik en vervolgbehandeling met medicatie voor fractuurpreventie

Patiënten die glucocorticoïd-behandeling krijgen, zullen dat vaak krijgen in de tweede lijn, maar ook in de eerste lijn worden deze middelen voorgeschreven. Vaak is medicatie voor fractuurpreventie geïndiceerd, maar niet altijd. De hoofdbehandelaar heeft het meeste zicht op de aard van de glucocorticoïdbehandeling, de verwachte duur en de voorgeschreven dosering. Daarom lijkt het meest aangewezen dat de hoofdbehandelaar die de glucocorticoïdbehandeling uitschrijft ook verantwoordelijk is voor de afweging of medicatie voor fractuurpreventie nodig is, en voor het voorschrijven ervan. In het elektronisch patiëntendossier kan wel een reminder worden ingebouwd om de behandelaar te herinneren aan het voorschrijven van medicatie voor fractuurpreventie.

De apotheker heeft een signalerende functie bij het gebruik van glucocorticoïden en het niet gelijktijdig voorschrijven van medicatie voor fractuurpreventie (afhankelijk van duur en dosis van glucocorticoïden) met terugkoppeling van dit signaal aan de voorschrijvende behandelaar.

Aanbevelingen

Het fractuurpreventieteam start de behandeling en vervolgt deze in ieder geval tot 3 maanden om bijwerkingen en therapietrouw te monitoren en switcht zo nodig van medicatie. Als er een stabiele situatie is ontstaan wordt de patiënt overgedragen aan de huisarts.

De overdracht van de patiënt aan de huisarts vindt schriftelijk, liefst digitaal, plaats en wordt vergezeld van een advies met betrekking tot gewenste duur van ingezette behandeling. Mogelijkheid van laagdrempelig overleg met het fractuurpreventieteam in de tweede lijn wordt aangeboden. Indien geen diagnostiek of fractuurrisicoschatting heeft plaatsgevonden en dientengevolge geen fractuurpreventiestrategie is gestart wordt hierover bericht gestuurd aan de huisarts.

Een patiënt wordt na instellen op medicatie jaarlijks gevolgd voor bijwerkingen en therapietrouw, in de eerste lijn. Indien er een indicatie is voor behandeling in de tweede lijn, dan vindt er jaarlijks controle in de tweede lijn plaats. De voorschrijvend arts/VS/PA dient dit traject te borgen.

Bij behandeling met denosumab is de voorschrijver verantwoordelijk voor de borging van de toediening van de 6-maandelijks subcutane injectie.

De voorschrijver van glucocorticoïden is verantwoordelijk voor het starten van medicatie voor fractuurpreventie, conform de aanbevelingen in deze richtlijn.

De apotheker heeft een signalerende functie en geeft dit signaal door aan de voorschrijvende behandelaar indien:

- glucocorticoïden $\geq 7,5\text{mg/dag}$ langer dan 3 maanden worden voorgeschreven zonder medicatie voor fractuurpreventie;
- een patiënt orale bisfosfonaten gebruikt en de behandeling niet lijkt te worden voortgezet in de eerste 5 jaar na start van de behandeling;
- een patiënt met denosumab geen vervolgrecept ophaalt of krijgt voorgeschreven;
- wanneer de behandeling met een bisfosfonaat of denosumab langer dan 10 jaar wordt voortgezet.

Het NHG herzielt de NHG-standaard fractuurpreventie uit 2012. Deze nieuwe richtlijn is uniform met en sluit aan bij de huidige herziene versie.

De wetenschappelijke verenigingen die verantwoordelijk zijn voor richtlijnen van aandoeningen waarin glucocorticoïden als behandeling worden geadviseerd, dienen in die richtlijnen op te nemen dat ook medicatie voor fractuurpreventie moet worden voorgeschreven conform de aanbevelingen in deze richtlijn.

Het fractuurpreventieteam stelt met de relevante partijen in de regio een transmuraal regionaal plan op waarin informatie-uitwisseling, overleg met verschillende partijen en het lokale zorgpad in is gewaarborgd.

De ziekenhuisdirectie dient te faciliteren dat in het elektronisch patiëntendossier bij het voorschrijven van glucocorticoïden in bepaalde doseringen een reminder wordt gegeven voor het voorschrijven van medicatie voor fractuurpreventie.

De huisarts dient door zorgverzekeraars financieel in de gelegenheid gesteld te worden om de chronische osteoporosezorg in de praktijk goed vorm te kunnen geven conform de aanbevelingen in deze richtlijn. Deze zorg valt niet onder de reguliere basiszorg. Osteoporose is een chronische ziekte waarvoor een eerstelijns ketenzorgmodel moet worden ontwikkeld dat grotendeels wordt gedelegeerd aan de praktijkondersteuner.

Submodule 3 Verbeter de patiënteninformatie over osteoporose en wervelfracturen, wat is nodig in de organisatie van zorg?

Uit onderzoek blijkt dat de beschikbare patiënteninformatie over osteoporose en wervelfracturen tekortkomingen bevat. Uit onderzoek van het Zorginstituut bleek dat van de 13 bronnen (12 websites en een boek) met patiënteninformatie over osteoporose er niet één was die voldeed aan alle 31 gestelde eisen. Bovendien stond er ook vaak onjuiste informatie. Acht van de 13 bronnen bleken meer dan de helft van de gestelde eisen niet te vermelden of was de informatie onjuist.

Overwegingen

Goede patiënteninformatie kan bijdragen aan een goed geïnformeerde patiënt, die voldoende kennis heeft om de aandoening, de risicofactoren en de mogelijkheden voor behandeling te begrijpen. Als de patiënt weet waarom hij of zij een bepaalde behandeling of bepaalde adviezen krijgt, zal de neiging deze te volgen groter zijn en kan de therapietrouw toenemen. Een goed geïnformeerde patiënt draagt dus bij aan het voorkomen van botbreuken in de toekomst. Alle partijen betrokken bij het starten en vervolgen van een behandeling hebben een rol in het geven van voldoende en juiste informatie. De behandelaar die de patiënt ziet voor de fractuur op de SEH, als ook degenen die op de poli de fractuur behandelt heeft een taak om de diagnostiek naar eventueel onderliggende osteoporose goed uit te leggen om zo de adherentie voor het diagnostische programma te verhogen.

In het fractuurpreventieteam kan de arts/ VS/PA de informatie over de behandelindicatie toelichten en de patiënt motiveren voor behandeling met leefstijl, calcium, vitamine D en eventueel medicatie voor fractuurpreventie. In het ziekenhuis moet het fractuurpreventieteam tijdige, volledige en juiste informatie aan de patiënt borgen.

Verder is het fractuurpreventieteam verantwoordelijk voor de informatie over osteoporose en wervelfracturen in de eigen instelling. Deze informatie dient volledig en juist te zijn en

informatie te bevatten over de screeningsonderzoeken, de risicofactoren, de valrisico en valpreventie, en de behandeling middels leefstijl, calcium en vitamine d en medicatie. Ook moet er informatie beschikbaar zijn over therapietrouw en het belang daarvan. Verwijzen naar de website van de Osteoporose Vereniging kan hierbij helpen en wordt aanbevolen.

Ook is het zeer wenselijk dat er met behulp van een keuzehulp samen met de patiënt wordt besloten welke behandeling wordt gekozen. De keuzehulp van de Osteoporose Vereniging in samenwerking met Patiënt+ zal worden vernieuwd (conform deze richtlijn).

In de eerste lijn is de uitvoerder van het programma voor de chronische zorg (meestal de praktijkondersteuner) degene die informatie moet verstrekken over het ziektebeeld en het belang van therapietrouw. Dit moet minimaal jaarlijks gebeuren.

De Osteoporose Vereniging kan de partijen van volledige en juiste informatie voorzien en patiënten moeten verwezen worden voor informatie naar de website van de osteoporose vereniging. De Osteoporose Vereniging heeft de verantwoordelijkheid om een landelijke campagne op te zetten (in samenwerking met andere partijen) voor bewustzijn en kennis over vallen en fracturen op oudere leeftijd.

De Osteoporose Vereniging krijgt dus een belangrijke rol in de informatievoorziening van zowel de toekomstige patiënt (landelijke campagne), de patiënt met risico op osteoporose (bij bijvoorbeeld glucocorticoïdgebruik vanwege een onderliggende aandoening) als aan de huidige patiënt (bij de start van de behandeling) als aan de patiënt op langere therapie (stoppen van medicatie). Deze taak kan niet zonder structurele financiering. Het is aan de zorgverzekeraars om in deze structurele financiering te voorzien.

Aanbevelingen

Verbeter en standaardiseer in samenwerking met de Osteoporose Vereniging de informatie over fractuurrisico, osteoporose, wervelfracturen en onderliggende aandoeningen aan patiënten ouder dan 50 jaar die een botbreuk hebben

Verstrek deze informatie (schriftelijk en mondeling) tijdens het eerste bezoek op de SEH (tijdens de fractuur) of op de polikliniek bij de eerste controle na de fractuur. Geef tevens informatie over het (lokale) zorgpad (diagnostiekfase). De verantwoordelijkheid voor de uitvoer ligt bij het fractuurpreventieteam.

Het fractuurpreventieteam is verantwoordelijk voor volledige, juiste en gemakkelijk beschikbare informatie over osteoporose en wervelfracturen in de eigen instelling. Bij deze informatie is een link/verwijzing naar de Osteoporose Vereniging belangrijk. Bij de start van een medicamenteuze behandeling is het benoemen van therapietrouw ten aanzien van leefstijl, calcium vitamine-D en medicatie essentieel.

Bij (vervolg) behandeling in de eerste lijn moet minimaal jaarlijks het belang van therapietrouw samen met de patiënt besproken worden.

Benadruk in het gesprek met de patiënt het belang van het blijven gebruiken van denosumab en de gevolgen van het stoppen ermee vanwege het reboundeffect bij staken van denosumab.

Indien de patiënt de wens heeft te stoppen wordt dit overlegd met de behandelaar.

Gebruik de keuzehulp in het gesprek met de patiënt.

Organiseer een landelijke campagne (initiatief bij de Osteoporose Vereniging) ter verbetering van het maatschappelijk bewustzijn over onderliggende aandoeningen bij het oplopen van een botbreuk. (Zowel over osteoporose als over gevaar van valincidenten).

Pas de keuzehulp aan, aan de huidige richtlijn (initiatief bij de Osteoporose Vereniging).

Verbeter de informatievoorziening aan patiënten over het belang van medicatie bij glucocorticoïdgebruik in samenwerking met de Osteoporose Vereniging.
Geef hierbij ook het belang aan van het doorzetten van medicatie en de mogelijkheid voor een andere behandeling als er bijwerkingen ontstaan of anderszins niet lukt de behandeling voort te zetten.

Literatuur

Rapport Verbetersignalement Osteoporose 2020

Lötters FJ, van den Bergh JP, de Vries F, et al. Current and Future Incidence and Costs of Osteoporosis-Related Fractures in The Netherlands: Combining Claims Data with BMD Measurements. *Calcif Tissue Int* 2016; 98: 235-43.

Huntjens KM, van Geel TA, Blonk MC, et al. Implementation of osteoporosis guidelines: a survey of five large fracture liaison services in the Netherlands. *Osteoporos Int* 2011; 22: 2129-35.

van Helden S, van Geel AC, Geusens PP, et al. Bone and fall-related fracture risks in women and men with a recent clinical fracture. *J Bone Joint Surg Am* 2008; 90: 241-8.

van der Velde RY, Bours SPG, Wyers CE, et al. Effect of implementation of guidelines on assessment and diagnosis of vertebral fractures in patients older than 50 years with a recent non-vertebral fracture. *Osteoporos Int* 2017; 28: 3017-22.