

Consensusvergadering

26 mei 2005

Juryrapport
Volledige (lange) tekst

De doelmatige behandelingen voor de preventie van breuken ten gevolge van osteoporose

Promotor

De Heer R. DEMOTTE, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid

en

Het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen

Voorzitter: M. VERMEYLEN

Ondervoorzitter: G. VERPOOTEN

Secretaris: H. BEYERS

Leden: M. BAUVAL, A. BOURDA, M. BOUTSEN, D. BROECKX, P. CHEVALIER, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, C. de GALOCSY, J. DE HOON, A. DUFOUR, Ph. EHLINGER, B. GEORGES, J. GERARD, H. HAERENS, F. JACOBS, P. LACOR, A. LECROART, J.-M. MELIS, H. PROESMANS, G. PUTZEYS, J.-Y. REGINSTER, G. SCHRAEPEN, W. SCHROOYEN, N. SCHUHMANN, C. SMETS, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT, R. VANDER STICHELE, O. VAN DE VLOED, P. VAN DURME, P. VAN HOORDE, B. VAN ROMPAEY, R. VANSTECHELMAN, J. VOISEY, I. WIDERA.

Organisatiecomité

Voorzitter: P. Chevalier

Secretaris: H. Beyers (RIZIV)

Deskundigen: J-M Kaufman, J-Y Reginster

Bibliografiegroep: E. Vermeire

Jury : E. Dhondt, A. Vanwelde

Leden: W. Schrooyen, F. Sumkay, C. Van den Bremt, G. Verpooten, J. Voisey

RIZIV: M. de Falleur, A. De Swaef, A. Mensaert

Bibliografiegroep

Centrum Huisartsgeneeskunde Universiteit Antwerpen

Praktische voorbereiding

H. BEYERS en D. VAN DEN BERGH, Beheerseenheid voor de Farmaceutische Verstrekkingen, Dienst voor Geneeskundige Verzorging, RIZIV

Verantwoordelijke uitgever: J. DE COCK, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel

Consensusvergadering

26 mei 2005

De doelmatige behandelingen voor de preventie van breuken ten gevolge van osteoporose

Juryrapport Volledige (lange) tekst

**Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen**

Het systematisch onderzoek naar de beschikbare gegevens in de wetenschappelijke literatuur (uitgevoerd door Centrum Huisartsgeneeskunde Universiteit Antwerpen), de teksten van de deskundigen en eventuele bijkomende exemplaren van het juryrapport kunnen worden aangevraagd bij Herman Beyers, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel (fax 02/739 77 11, e-mail herman.beyers@riziv.fgov.be). Het juryrapport kan ook worden geconsulteerd op de RIZIV-website (www.riziv.fgov.be: "Geneesmiddelen en andere..." – "Consensusvergaderingen": <http://www.riziv.fgov.be/drug/nl/pharmanet/consensus/index.htm>).

Samenstelling van de jury

Vertegenwoordigers artsen

Eric Dhondt (specialist) Voorzitter
Jean Rosillon (huisarts)
Mireille Smets (specialist)
Jan Vanschoenbeeck (huisarts)
Anne Vanwelde (huisarts) Ondervoorzitter
Gwen Verbeke (specialist)

Vertegenwoordigers verzekeringsinstellingen

Heidi Goethals
Valérie Fabri

Vertegenwoordigers apothekers

Jean Barbé
Paul Perdieus

Vertegenwoordiger paramedici

Chantal Leva
Hilde Spooren

Vertegenwoordiger publiek

Ann Van Leuven

Secretariaat tijdens de juryvergaderingen

Johan De Haes

Inleiding

Op donderdag 26 mei 2005 organiseerde het RIZIV een consensusconferentie over de doelmatige behandelingen voor de preventie van breuken ten gevolge van osteoporose.

De doelstelling van de conferentie was de doelmatige behandeling na te gaan voor de preventie van breuken ten gevolge van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen at risk voor osteoporotische breuken met uitsluiting van vroegtijdige menopauze, mannelijke osteoporose en corticoïdgeïnduceerde osteoporose.

Osteoporose is een veralgemeende aandoening van het skelet gekenmerkt door kwantitatieve en kwalitatieve veranderingen ter hoogte van het botweefsel leidend tot structurele verzwakking en een verhoogd risico voor broosheidfracturen ('fragility fractures'). We zien dus een toenemende incidentie van polsfracturen, wervelfracturen en heupfracturen, dit naast andere breuken zoals van het bekken en de bovenarm. Dit is te verklaren door een aantal leeftijdsgebonden factoren zoals een toenemende valkans, een lage botmineraaldichtheid en een veranderende botstructuur.

Het optreden van dergelijke breuken is niet onlosmakelijk verbonden met het ouder worden. De incidentie is over het algemeen hoger bij vrouwen dan bij mannen maar ook binnen elk geslacht zijn er grote verschillen in het individuele risico, ook bij gelijke leeftijd. Het opsporen van personen met een verhoogd risico op broosheidfracturen en het preventief behandelen kan wenselijk zijn indien dit op een kosteneffectieve manier kan gebeuren.

In tegenstelling tot de osteoporose bij de vrouw dat algemeen aanvaardt wordt als een probleem voor de volksgezondheid, wordt het probleem van de osteoporose bij de man dikwijls onderschat. Nochtans is osteoporose bij de man geen uitzonderlijke situatie. (Kanis 2004e).

1. Omvang van het probleem: epidemiologie van broosheidfracturen

1.1. Prevalentie van osteoporose

De klassieke definitie van osteoporose is 'een systemische aandoening van het skelet gekarakteriseerd door een lage botmassa en verslechtering van de microarchitectuur met als gevolg een toegenomen risico op breuken' (WHO 1994). Om de ernst van deze toestand te beschrijven, wordt gebruikt gemaakt van criteria waarbij op basis van een botmineraaldichtheidsmeting (BMD) een onderscheid wordt gemaakt. De gebruikte maat is de **T-score**: de standaarddeviatie (SD) van de BMD van de patiënt t.o.v. het gemiddelde voor jongvolwassenen (20-40 jaar). Een T-score hoger dan -1 wordt dan beschouwd als normaal, lager dan -1 en hoger dan -2,5 als osteopenie en lager dan -2,5 als osteoporose.

Op elke leeftijd is de botdichtheid hoger bij mannen dan bij vrouwen en na de jongvolwassenheid daalt de botdichtheid bij mannen en vrouwen met de leeftijd. Osteoporose komt daarom frequenter voor bij vrouwen en met het ouder worden. Omwille van de definitie hangt de prevalentie volledig af van de gehanteerde referentie voor jongvolwassenen; bovendien is er discussie of voor mannen een aparte (hogere) referentiewaarde moet worden gehanteerd. Meestal worden voor westerse bevolkingen de NHANES III (Looker 1997) referentiewaarden gebruikt, maar in de praktijk wordt ook dikwijls gebruik gemaakt van eigen referentiewaarden van de fabrikant van het toestel. In Nederland stijgt de prevalentie van osteoporose bij vrouwen van ongeveer 7% tussen de 55 en 59 jaar tot bijna de helft op 85 jaar. (De Laet 1996) Ook in België is de prevalentie van osteoporose belangrijk: ongeveer 19% van de vrouwen boven de 65 jaar hebben osteoporose (enquête van het IPH in 2001) en waarschijnlijk 3% van de mannen boven de 65 jaar (enquête IPH 1997).

De prevalentie van osteoporose is echter weinig relevant en afhankelijk van de gebruikte definitie. Het is daarom belangrijker om de incidentie van breuken te bekijken.

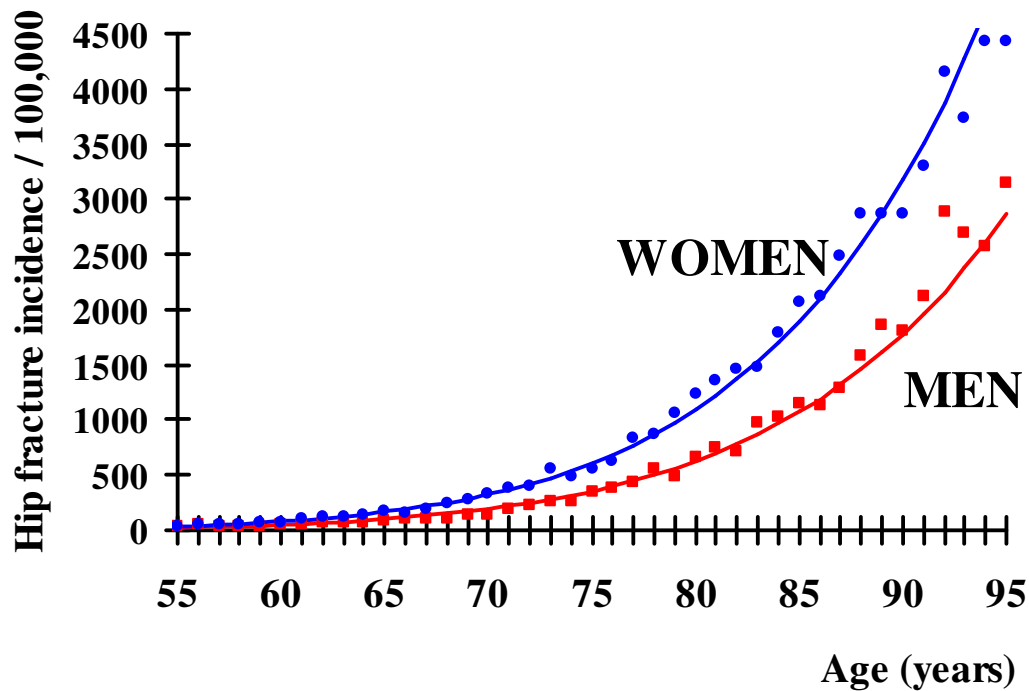
1.2. Incidentie van breuken

In de meeste landen is er een nauw verband tussen het voorkomen van verschillende types breuken: indien het aantal heupfracturen hoog is, dan is het aantal pols- en wervelfracturen in dat land ook hoog. (Kanis 2002, De Laet 2000) Bovendien is in de meeste landen vooral de incidentie van heupfracturen goed bekend omdat dit type breuk bijna altijd samengaat met een ziekenhuisopname wat gemakkelijker te tellen is dan breuken die ambulantly behandeld worden. Daarom wordt de heupfractuur dikwijls gebruikt als een indicator voor het belang van broosheidsfracturen in een bepaald land. Figuur 1 geeft de leeftijdsspecifieke incidentie van heupfracturen bij mannen en vrouwen in Nederland op basis van de Nationale Ziekenhuis Registratie. (De Laet 1997) Onderzoek op basis van gegevens van het RIZIV tonen dat de Belgische heupfractuur incidentie gelijkaardig is. (Reginster 2001, De Laet 2005c)

In Nederland waren er in 1999 jaarlijks meer dan 15.000 heupfracturen bij mannen en vrouwen van 55 jaar en ouder, waarvan een kwart bij mannen. Verder werd geschat dat er in deze groep jaarlijks ongeveer 12.000 polsbreuken en 16.000 ernstige wervelfracturen voorkwamen. Precieze cijfers voor België zijn niet bekend maar waarschijnlijk zijn de getallen iets lager maar van dezelfde grootteorde als in Nederland.

De plaats waar breuken zich voordoen, verschilt bij mannen en vrouwen in functie van de leeftijd. Tussen 50 en 54 jaar zien we bij vrouwen in dalende rangorde: een verhoogd risico op polsbreuken, wervelbreuken, ribbreuken en breuken van de bovenarm. Bij mannen is het risico het hoogst op wervelbreuken, gevolgd door respectievelijk rib- en polsbreuken. Bij beide geslachten stijgt het risico op osteoporotische breuken met de leeftijd, in een verhouding vrouw:man van [2-3:1] op hogere leeftijd en dit voor wervel- en heupfracturen. Op de leeftijd van 85 tot 89 jaar zien we bij beide geslachten vooral heupfracturen (33% van de breuken bij mannen en 36% bij vrouwen). (Looker 1997)

Het gecumuleerde risico voor een vrouw van 50 jaar op het ontwikkelen van een heupfractuur tijdens het leven, is geschat op ongeveer 20 % (Oden 1998), met in Nederland en België een leeftijds specifiek risico van meer dan 1 % per jaar bij vrouwen na de leeftijd van 80 jaar (CBO 2002, Reginster 1999). Volgens schattingen voor heupfracturen in België (Reginster 1999, Autier 2000 en extrapolaties uit schattingen voor Nederland (CBO 2002) zijn er in België jaarlijks ruim meer dan 10.000 heupfracturen, evenveel klinisch symptomatische, 'ernstige' wervelfracturen en iets minder polsbreuken.



Figuur 1: heupfractuur incidentie in Nederland bij mannen en vrouwen

In tabel 1 wordt het residuele risico bij mannen en vrouwen op het oplopen van een bepaalde breuk vanaf 50 jaar weergegeven (remaining lifetime probability of fracture %). (Kanis 2004e).

Tabel 1

Risico gedurende het leven op het ontwikkelen van een broosheidsfractuur in de Zweedse bevolking (%)	Vrouw	Man
Dijbeen	23 %	11%
Polis	21%	5%
Wervel	15%	8%
Bovenarm	13%	4%
Een breuk	46%	22%

2. Gevolgen van broosheidfracturen

Broosheidfracturen gaan gepaard met verlies aan levenskwaliteit en zijn in epidemiologische studies geassocieerd aan een verhoogde mortaliteit (CBO 2002; Center 1999) waarbij in het bijzonder de potentieel catastrofale gevolgen gevreesd worden van heupfracturen die veelal broze ouderen ('frail elderly') treffen. Maar zowel bij de man als bij de vrouw is er een niet alleen een verhoogd mortaliteitsrisico voor de heupfractuur maar ook voor de wervelfractuur en schouderfracturen.

Ook qua morbiditeit is het effect van heupfracturen erg belangrijk maar moet het effect van pols- en wervelfracturen niet onderschat worden. Om deze effecten verder te kwantificeren werd in de Nederlandse richtlijn een schatting gemaakt van het verlies aan 'voor kwaliteit van het leven gecorrigeerde levensjaren'.

Voor Nederland werd het cumulatieve verlies aan levenskwaliteit als gevolg van breuken geschat op gemiddeld 0.4 QALY vanaf de leeftijd van 55 jaar voor de globale vrouwelijke bevolking (met en zonder breuken), wat broosheidfracturen plaatst in dezelfde categorie van globale ziektelast als bijv. borstkanker (CBO 2002).

De jaarlijkse kosten als gevolg van broosheidfracturen voor de volksgezondheid in België worden geschat op €150.000.000 (Autier 2000).

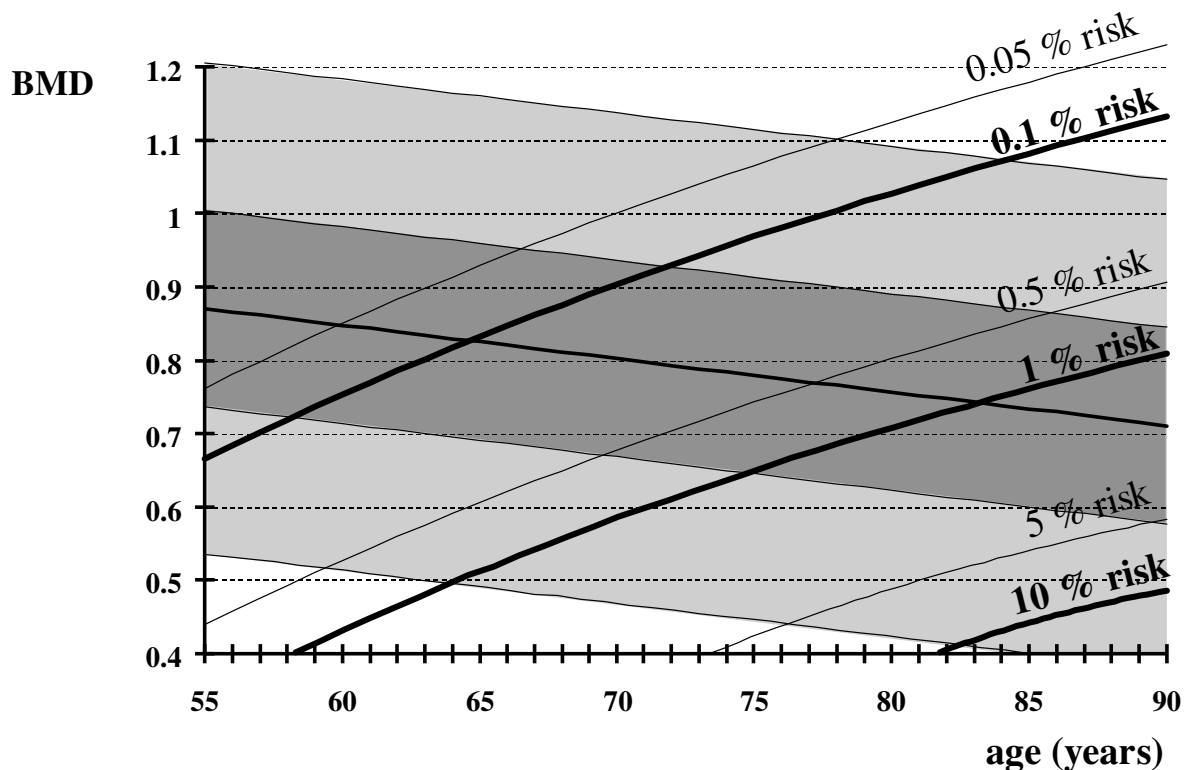
Als laatste is er nog de kost van een femurfractuur en van een bekkenfractuur of een luxatie van de heup. In 2001 bedroeg de gemiddelde kost van een ziekenhuisopname ten gevolge van een femurfractuur 5.056,24 euro. Voor een bekkenfractuur of een luxatie van de heup bedroeg dit 5.418,21 euro. (De Haes 2005)

3. Osteoporose en andere risicofactoren: schatten van het fractuurrisico

In het verleden werd in de praktijk vooral het meten van de BMD gebruikt om het fractuurrisico in te schatten. Dit was het rechtstreekse gevolg van de definitie van osteoporose waarbij de BMD de enige praktisch meetbare parameter was waarop men zich kon baseren. (WHO 1994) Recent is er echter een beter inzicht gegroeid in het complexe samenspel van verschillende andere risicofactoren. Cruciaal hierbij was het combineren van verschillende grote follow-up studies uit verschillende delen van de wereld in een meta-analyse.

3.1. BMD

Er is een duidelijk verband tussen BMD en fractuurrisico. Het heupfractuurrisico bijvoorbeeld, stijgt met een factor 2,6 voor elke SD lagere BMD. Dit verband wordt echter sterk beïnvloed door de leeftijd. Als voorbeeld wordt in figuur 3 voor vrouwen het verband getoond tussen BMD en het 1-jaar heupfractuurrisico, gemoduleerd door de leeftijd. (De Laet 1998) Het donkergrijze gebied toont de gemiddelde BMD per leeftijd plus of minus 1 SD. Het lichtgrijze gebied toont het gebied van $-2,5$ tot $+2,5$ SD rond het gemiddelde. De curven op het nomogram geven het 1 jaar heupfractuurrisico. Deze figuur toont duidelijk dat, zelfs bij gelijke BMD, het fractuurrisico sterk stijgt met de leeftijd.



Figuur 3. Eén-jaar heupfractuur risico naar leeftijd en BMD bij vrouwen in Nederland (Lunar DPX-L)

Botdensitometrie door X-stralen absorptiometrie met dubbele energie ("dual energy X-ray absorptiometry": DEXA) heeft een lage sensitiviteit voor het detecteren van latere breuken aangezien tot 75 % van de breuken optreden bij personen die botdensitometrisch niet als osteoporotisch worden ingedeeld ($T\text{-score} > -2,5$) (Schuit 2004). Botdensitometrie is daarom niet geschikt voor een eventuele strategie van systematische screening. Verwijzing voor botdensitometrie moet dus eerder ingepast worden in het kader van een strategie van 'case finding' met verwijzing van patiënten voor

botdensitometrie op grond van een combinatie van klinische risicofactoren (De Laet 2005a, Schuit 2004, Kanis 2004a).

Niettegenstaande DEXA een lage gevoeligheid heeft voor de detectie van risicopatiënten, is het een specifieke index van fractuurrisico en speelt het dan ook een belangrijke en voorlopig grotendeels onvervangbare rol in de selectie van patiënten die baat kunnen hebben bij een behandeling ter preventie van broosheidfracturen. De thans beschikbare klinische evidentie uit gerandomiseerd onderzoek van interventies met doelmatige vermindering van het fractuurrisico heeft immers vrijwel uitsluitend betrekking tot postmenopauzale vrouwen geselecteerd op basis van een met DEXA geobjectiverde initieel lage botmineraaldichtheid, al dan niet gecombineerd met aanwezigheid van één of meerdere wervelfracturen, met uitzondering van studies bij postmenopauzale vrouwen onder behandeling met glucocorticoïden. (Kaufman 2005)

Gegevens over doelmatige behandelingen voor de preventie van breuken kunnen dan ook niet zonder meer geëxtrapoléerd worden naar patiënten die op een andere basis zijn geselecteerd (bijv. klinische factoren, kwantitatieve ultrasonografie of biochemische merkers van botombouw). Zo zijn er voorbeelden van omvangrijke klinische studies met de bisfosfonaten, alendronaat en risedronaat waarbij klinische werkzaamheid bleek beperkt te blijven tot deelpopulaties met botdensitometrisch gedocumenteerde osteoporose (Cummings 1998, McClung 2001). Dit stelt het probleem van de nodige standaardisatie van botdensitometrie en de rapportering van de resultaten voor een betrouwbare classificatie van de patiënten. Er kunnen immers verschillen optreden in de classificatie van patiënten die als osteoporotisch aanzien worden (dus met een T-score < -2,5) afhankelijk van het DEXA toestel, de ijking van het toestel en, in het bijzonder, de keuze van referentiepopulatie om de T-score te berekenen. In deze context kan vermeld worden dat recent in België in samenwerking tussen specialisten van osteoporose en de bedrijven een nuttig initiatief werd genomen tot standaardisatie, waarbij een T-score van -2,5 ondubbelzinnig wordt gedefinieerd in termen van één absolute genormaliseerde waarde van botmineraaldichtheid, die geïmplementeerd kan worden op alle courante DEXA toestellen (Boonen 2003).

Noteren we ten slotte nog dat een DEXA-onderzoek niet vergoed wordt door de verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen, ondanks het feit dat dit onderzoek noodzakelijk is om de behandeling te kunnen vergoeden.

3.2. Klinische risicofactoren

Zoals bovengenoemd werd aangegeven is de leeftijd een erg belangrijk element bij het schatten van het fractuurrisico. Uiteraard gaat het hierbij niet louter om de kalenderleeftijd maar ook om een aantal risicofactoren waarvan de prevalentie toeneemt met het ouder worden.

Er zijn een hele reeks van deze risicofactoren bekend zowel voor heup- als voor andere broosheidfracturen. Deze risicofactoren werden al in de jaren 90 uitgebreid beschreven (Cummings 1995, NOF 1998), maar hoewel de risicofactoren bekend waren, was er behoefte aan verder onderzoek om deze ook praktisch bruikbaar te maken en om de invloed kwantitatief beter te kunnen schatten zowel voor elke risicofactor afzonderlijk als voor de combinatie.

Recent zijn de resultaten van een meta-analyse gepubliceerd waarbij de oorspronkelijke gegevens van 12 grote cohortstudies met meer dan 60.000 deelnemers samen werden geanalyseerd. Hierbij werd vooral gekeken naar de effecten (enkelvoudig en gecombineerd) van leeftijd, BMD, Body Mass Index (BMI), vroegere broosheidsfractuur, familiale anamnese, glucocorticoïdgebruik, alcoholconsumptie en roken en reumatoïde artritis. (Kanis 2004a, Kanis 2004b, Johansson 2004, De Laet 2005a, Kanis 2004c, O Johnell 2005, De Laet 2005b)

Een aantal van deze risicofactoren worden in tabel 2 vermeld.

Tabel 2: risicofactoren in het kader van casefinding met een schatting van het fractuurrisico

Risicofactor Fractuurrisico	Effect op totaal risico
Fractuur na 50 ^e levensjaar	x 2,0
Bestaande wervelfractuur	x 4,0
Overige risicofactoren	Effect op totaal risico
Positieve familieanamnese (vooral heupfractuur bij moeder)	x 1,5
Laag lichaamsgewicht (<67 kg)	x 1,5
Laag lichaamsgewicht (<60 kg)	x 2,0
Ernstige immobiliteit	x 2,0
Corticosteroïd gebruik (>7,5 mg prednisolon equivalent per dag)	x 2,0

Door een combinatie van deze risicofactoren, met of zonder bijkomende BMD-meting, wordt het daarom nu mogelijk om een meer nauwkeurige schatting van het fractuurrisico voor de nabije toekomst te maken, bijvoorbeeld voor de komende 10 jaar. Met behulp van visuele hulpmiddelen (visual charts) of met eenvoudig te gebruiken rekenprogramma's zal dit in de nabije toekomst voor de arts in de praktijk toepasbaar worden.

De beste voorspeller van breuken is het opsporen van een aantal risicofactoren en een regelmatige bijwerking ervan in de tijd. Dit gebeurt op gelijkaardige wijze bij de evaluatie van het cardiovasculaire risicoprofiel.

Tabel 3 geeft een voorbeeld van een risicoscore met als risicofactoren: laag lichaamsgewicht, een breuk na het 50^e levensjaar, een bestaande wervelfractuur, ernstige immobiliteit en het gebruik van glucocorticoïden. De tabel toont het 10-jaarsrisico van een heupfractuur bij vrouwen voor verschillende leeftijd bij toename van het aantal risicofactoren.

Tabel 3. Het 10-jaars risico van een heupfractuur bij vrouwen.

Leeftijd	RISICOSCORE					
	0	1	2	3	4	5
50	0,2%	0,5%	1,0%	1,5%	2,0%	2,5%
60	1,0%	2,1%	4,1%	6,1%	8,0%	9,9%
70	3,0%	5,8%	11,3%	16,4%	21,1%	25,5%
80	5,3%	10,2%	19,1%	26,5%	32,7%	37,4%

Sinds 2002 is de informatie over de verschillende klinische risicofactoren nog sterk verbeterd na een reeks meta-analyses. In mei 2004 werd door de WHO een expert meeting georganiseerd in Brussel waarop overeenstemming werd bereikt over het concept van nieuwe internationale richtlijnen voor de preventie van broosheidfracturen. Verwacht wordt dat de praktische uitwerking van dit concept later dit jaar of ten laatste begin 2006 gepubliceerd zullen worden.

Naast de voornoemde risicofactoren speelt een verhoogd valrisico uiteraard ook een rol in het optreden van breuken. Een verhoogd valrisico ontstaat o.a. door gangmoeilijkheden, verminderde neuromusculaire functies zoals verminderd reactievermogen en krachtverlies, visusproblemen, geneesmiddelen en de omgevingsveiligheid zoals losliggende tapijten. (Vermeire 2001) (RIZIV 2005)

4. Wie behandelen?

Een behandeling zal zinvol zijn indien:

- de patiënt een voldoende hoog risico heeft voor breuken en indien
- kan verwacht worden dat de gekozen interventie dit risico substantieel kan reduceren.

De kosteneffectiviteit van de behandeling neemt toe naarmate het intrinsieke fractuurrisico van de doelgroep hoger is. Hoe hoger het fractuurrisico, hoe lager het aantal behandelde patiënten nodig om één breuk te voorkomen ('Number Needed to Treat': NNT). Als de interventie het fractuurrisico met de helft vermindert, dan moeten we bij een 5% risico 40 personen behandelen om één breuk te vermijden, bij een risico van 1% stijgt dit naar 200 te behandelen personen. In de regel zal ook voor de individuele patiënt een hoger fractuurrisico gepaard gaan met een gunstiger verhouding tussen potentiële baten en risico's van een interventie voor een vermindering van het fractuurrisico. (Kaufman 2005)

Er bestaan effectieve therapieën die kosteneffectief toegepast kunnen worden maar enkel indien de juiste personen behandeld worden. Indien we ervoor kiezen om personen met een verhoogd fractuurrisico een preventieve behandeling aan te bieden, moeten deze op een eenvoudige manier opgespoord kunnen worden. Een theoretische mogelijkheid is het op ruime schaal screenen van de bevolking op BMD, naar analogie van andere screeningsprogramma's. Dit heeft echter een aantal beperkingen. De voornaamste beperking is dat deze screening niet alleen veel geld kost maar ook weinig sensitief is en daarom weinig bijdraagt aan de volksgezondheid. Dit sensitiviteitsprobleem werd geïllustreerd in de 'Rotterdam Study'. Wanneer geselecteerd werd op een T-score van -2.5 was de sensitiviteit voor het detecteren van latere breuken (in de loop van de volgende 5 jaar) 25%. (Schuit 2004) Met andere woorden, 75% van de breuken traden op bij personen die negatief scoorden op de screeningstest.

Daarom wordt in de meeste Westerse landen een politiek van "case finding" naar voor geschoven. Binnen dit concept blijft een BMD meting een belangrijke plaats behouden maar gebeurt de initiële selectie op basis van de belangrijkste klinische risicofactoren (o.a. leeftijd, geslacht, gewicht of BMI, vroegere breuken, glucocorticoïde gebruik, familiale anamnese). Het is de combinatie van deze risicofactoren die dan aangeeft of een aanvullende BMD meting zinvol is. (Kanis 2005, Kanis 2004d)

Wie er dus behandeld moet worden hangt van veel factoren af maar het is vooreerst een maatschappelijke keuze. Vanaf welk 10-jaars fractuurrisico en op welke leeftijd wordt een preventieve interventie aanvaardbaar voor het individu en voor de samenleving. Hoewel dit niet enkel een economische afweging zal zijn, is het toch duidelijk dat ook argumenten van kosteneffectiviteit hier een rol moeten spelen.

Verder nog een kritische bedenking vanuit de bibliografiegroep: er is een verschil tussen het statistische effect van een behandeling en de klinische relevantie ervan? Ook het onderscheid tussen effect op radiologische en klinische breuken is hierbij belangrijk. En is een effect op breuken ook zonder meer toepasbaar op een effect op breuken ten gevolge van vallen? (RIZIV 2005)

5. Gezondheidseconomische aspecten

De kosteneffectiviteit hangt uiteraard af van de kosten van de interventie (kosten voor screening of case finding, medicatiekost, bijwerkingen, enz....) en van de effectiviteit. De kosten zijn redelijk goed bekend op een bepaald moment maar kunnen in de toekomst sterk veranderen door marketingkeuzes van de farmaceutische bedrijven. De effecten en effectiviteit van bestaande interventies zijn ook redelijk goed bekend uit grote gerandomiseerde interventiestudies.

Er zijn vandaag een groot aantal behandelingen beschikbaar waarvan in goed opgezette studies is aangetoond dat ze het risico op breuken ten gevolge van osteoporose doen dalen. De vraag stelt zich dan ook vanaf welke drempelwaarde, bijv. uitgedrukt als het 10-jaarsrisico op heupfracturen, behandelen aanvaardbaar wordt?

Hierbij spelen de doeltreffendheid en de kans en de aard op bijwerkingen uiteraard een rol maar ook de kost van de behandeling.

Er bestaan verschillende benaderingswijzen maar de meest volledige is de "cost-utility analysis" waarbij niet alleen rekening wordt gehouden met de vermeden breuken, maar ook met iedere wijziging in morbiditeit ten gevolge van gunstige en ongewenste effecten. Quality Adjusted Life Years (QALY) zijn daarbij de algemeen aanvaarde meeteenheid: ieder levensjaar wordt daarbij ingeschat naar de waarde ervan voor de patiënt, wat varieert van 0 (de dood) tot 1 (perfecte gezondheid).

De behandelingsdrempel kan worden gedefinieerd als de verhouding tussen kosten (vermeden kosten tengevolge van breuken inbegrepen) en de doeltreffendheid die een behandeling moet bereiken om aanvaardbaar te zijn voor een welbepaald gezondheidszorgsysteem of nog vanaf welk fractuurrisico een behandeling kosteneffectief wordt.

In de meeste gezondheidseconomische analyses wordt alleen rekening gehouden met de directe kosten aan het gezondheidszorgsysteem en dus niet met de indirecte kosten zoals inkomensverlies of de kosten van toegenomen levensjaren tengevolge van de behandeling. Het effect van het niet in rekening brengen van toegevoegde levensjaren brengt een verschuiven ten gunste van het behandelen van ouderen met zich mee.

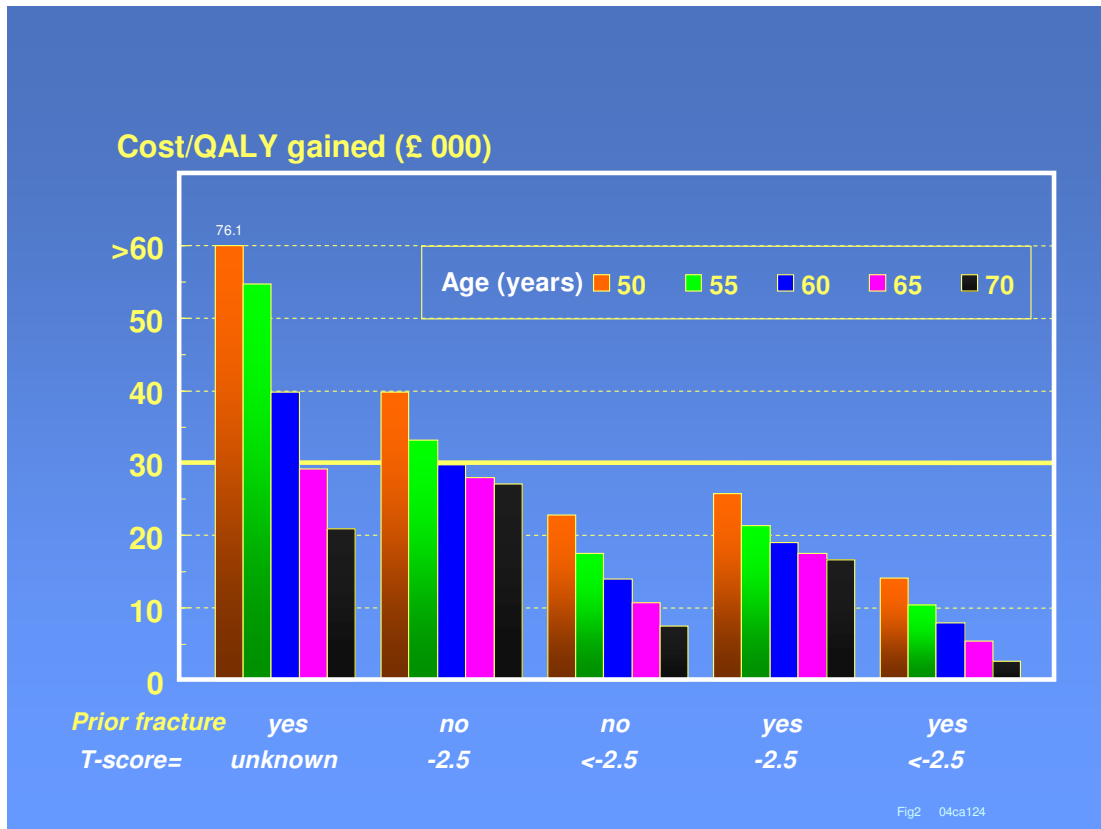
Hoewel een cost-utility analysis zou moeten gebeuren voor iedere beschikbare behandeling afzonderlijk (bijv. verschillen in kost, doeltreffendheid, extraskeletale effecten van sommige behandelingen, ...) is het toch nuttig algemene richtlijnen op te stellen, te meer aangezien de keuze van de behandeling chronologisch volgt op de beslissing om te behandelen. Daarbij moet dan uitgegaan worden van een gemiddelde doeltreffendheid en kost van de beschikbare behandelingen (in het voorbeeld hieronder werd 35% RRR weerhouden op alle osteoporotische breuken en werd als kostprijs die van de tweede generatie bisfosfonaten weerhouden).

Andere gegevens nodig bij het uitvoeren van een cost-utility analysis zijn de behandelingsduur, de periode tijdens dewelke het effect van de behandeling voortduurt na het stopzetten ervan ("offset time") en de drempelwaarde per QALY.

De behandelingsduur wordt meestal gekozen overeenstemmend met de periode waarvoor klinische data beschikbaar zijn (in het voorbeeld is dat 5 jaar). Het effect van het wijzigen van de behandelingsduur op de uiteindelijke kosteneffectiviteit is beperkt. De "offsettijd" van de verschillende behandeling is niet goed gekend en is ook sterk afhankelijk van de gekozen behandeling (in het voorbeeld is deze 5 jaar). Een lange "offsettijd" verhoogt de kosteneffectiviteit beduidend. Een laatste gegeven betreft de drempelwaarde per QALY (in euro). Het is om verschillende redenen belangrijk om deze drempelwaarde vast te stellen voor ieder land afzonderlijk, rekening houdend met de sociaal-economische toestand van dat land. In het voorbeeld wordt, zoals gebruikelijk in het VK, uitgegaan van een bedrag van 30.000£ per QALY, in overeenstemming met de NICE-richtlijnen.

Voorbeeld (VK)

Het is kosteneffectief om vrouwen die een vroegere broosheidsfractuur hadden maar waar BMD niet gekend is te behandelen en dit vanaf 65 jaar. Bij vrouwen op de grens van osteoporose (T-score ter hoogte van de femurhals gelijk aan -2,5 SD) was het kosteneffectief om de behandeling te starten op 60 jaar. Bij vrouwen op de grens van osteoporose met een T-score van -2,5 SD was de behandeling kosteneffectief als zij een vroegere breuk hadden en dit ongeacht de leeftijd. Bij vrouwen met een T-score lager dan -2,5 SD is de behandeling kosteneffectief ongeacht hun leeftijd en het al dan hebben van een vroegere broosheidsfractuur.



Figuur 4: kosteneffectiviteit (£000/gewonnen QALY) van de behandeling van vrouwen tussen 50 en 70 jaar volgens het al dan niet aanwezig zijn van een vroegere breuk en osteoporose. De volle horizontale lijn duidt de kosteneffectiviteitsdrempel aan. (Bron: Kanis et al, 2005; Bone 36; 22 – 32)

Als besluit kunnen we stellen dat gezondheidseconomische berekeningen niet alléén bepalend zijn voor praktijkrichtlijnen maar dat zij toch erg nuttig kunnen zijn bij het opstellen ervan.

Behandelingsdrempels berekend voor het VK of voor andere landen kunnen niet zomaar toegepast worden in andere landen. Inderdaad, op basis van een maatschappelijke denkoefening en rekening houdend met het BBP, de gezondheidsuitgaven, het nationale fractuurrisico, het bedrag dat de maatschappij en/of het individu bereid is te betalen, ... moet een bedrag aangenomen worden dat de aanvaardbare kost per gewonnen QALY weergeeft. Deze oefening moet voor elk land afzonderlijk gedaan worden.

6. Eindbeschouwing

Het is de bedoeling met deze denkoefeningen en met richtlijnen de arts te helpen bij het inschatten van het fractuurrisico, bij de overweging al dan niet een bijkomende botdichtheidsmeting uit te voeren en eventueel aansluitend preventief te behandelen.

Er wordt dus gesproken over de prevalentie van osteoporose maar vooral ook over de incidentie van broosheidsfracturen.

Het belang wordt afgewogen van de BMD en de klinische risicofactoren voor het ontstaan van een breuk. Hieruit blijkt het belang van "case-finding" om te bepalen bij wie een BMD-meting aangewezen is.

Ten slotte worden de gezondheidseconomische aspecten behandeld: welke prijs wil of kan men betalen voor het voorkomen van broosheidsfracturen rekening houdend met de gewonnen "QALY". Dit is een discussie die voor elk land afzonderlijk moet gevoerd worden.

7. Methodologie van de consensusvergadering

De methodologie gebruikt voor deze conferentie volgt de aanbevelingen van het Franse NAAGE (Nationaal Agentschap voor Accreditatie en GezondheidsEvaluatie¹).

1. De **promotor** is het RIZIV en de conferentie is georganiseerd door het "Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen". Dit organisme beslist over de keuze van het onderwerp en bepaalt de te bereiken doelen.
2. Het **organisatiecomité** is opgericht door het RIZIV op initiatief van het Comité onder 1. Het specificeert de te bespreken thema's, en stelt de leden aan van respectievelijk de bibliografische groep, de groep deskundigen, en de jury.
3. De **bibliografiegroep** heeft een overzicht van de literatuur gemaakt, op basis van publicaties die hun wetenschappelijke waarde bewezen hebben. De literatuurgegevens worden gewogen naar niveau van zekerheid, volgens de principes van EBM.
4. De **deskundigen** hebben, ieder rond een specifieke topic, een uiteenzetting voorbereid en gepresenteerd op de conferentie op 26 mei 2005. Een synthesesetext hiervan werd ter beschikking gesteld.
5. De **jury** heeft deelgenomen aan de conferentie en is nadien in discussie samengekomen om de conclusies in het hiernavolgende rapport op te stellen. Deze discussies vonden plaats in een zeer constructieve sfeer en leidden tot een gemeenschappelijk standpunt verwoord in deze consensustekst. Het doel was een synthese te maken van de wetenschappelijke gegevens die openbaar werden gemaakt door de bibliografie groep en de deskundigen, en een antwoord te formuleren op de vooraf vastgestelde vragen.

¹ Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13
I.S.B.N. :2-910653-45-5

8. Niveaus van bewijskracht, toegekend aan conclusies

Om tot richtlijnen te komen hanteerde de jury de volgende wetenschappelijke bewijsniveaus:

Niveau van bewijskracht I a: 1 of verschillende meta-analyses van voldoende kwaliteit, meerdere RCT (Randomised Controlled Trials) van voldoende kwaliteit

Niveau van bewijskracht I b: 1 RCT van voldoende kwaliteit

Niveau van bewijskracht II: Meta-analyses of RCT van onvoldoende kwaliteit of met tegenstrijdige resultaten, andere studies dan RCT (cohorten, case-studies, casussen) op basis van de evaluatie van de kwaliteit van de gegevens door de jury of de deskundigen.

Niveau van bewijskracht III: Opnies van deskundigen gebaseerd op de klinische ervaring, beschrijvende onderzoeken of rapporten van comités van deskundigen.

9. Overzicht vragen

Aan de jury werd gevraagd, na het doornemen van de bibliografie en het aanhoren van de deskundigen, een antwoord te formuleren op volgende vragen:

VRAAG 1

Welke zijn de efficiënte behandelingen in de preventie van breuken ten gevolge van postmenopauzale osteoporose met inbegrip van corticogemedieerde?

- Niet medicamenteus
- Calcium, vitamine D
- Antiresorbantia van been (dagelijkse of wekelijkse behandeling)
- Andere

Met kostvergelijkingen.

VRAAG 2

Welke strategie voorstellen inzake het ten laste nemen van de osteoporose bij de gemenopauzeerde vrouwen ter voorkoming van breuken?

- Wie behandelen? Criteria
- Wanneer een behandeling opstarten?
- Welke behandeling?
- Duur van de behandeling?
- Adjuvante behandelingen noodzakelijk?
- Monitoren van de behandeling?
- Nut en veiligheid van gecombineerde behandelingen?

VRAAG 3

Welke zijn de efficiënte behandelingen ter voorkoming van breuken ten gevolge van osteoporose bij de man met inbegrip van de corticogemedieerde?

- Niet medicamenteus
- Calcium, vitamine D
- Antiresorbantia van been (dagelijkse of wekelijkse behandeling)
- Andere

Met kostvergelijkingen.

VRAAG 4

Welke strategie voorstellen inzake het ten laste nemen van de osteoporose bij mannen ter voorkoming van breuken?

- Wie behandelen? Criteria
- Wanneer een behandeling opstarten?
- Welke behandeling?
- Duur van de behandeling?
- Adjuvante behandelingen noodzakelijk?
- Monitoren van de behandeling?
- Nut en veiligheid van gecombineerde behandelingen?

10. Definities

Incidentie:²

De incidentie is het aantal nieuwe zieken of ziekten in een populatie over een bepaalde periode (meestal één jaar). De incidentie kan op twee manieren worden weergegeven; als cumulatieve incidentie of al incidentiecijfer.

De *cumulatieve incidentie* is de proportie van het aantal personen in een populatie dat binnen een bepaalde tijdsperiode een ziekte ontwikkelt. Deze wordt berekend door het aantal nieuwe gevallen tijdens de onderzoeksperiode te delen door het aantal personen zonder ziekte in de populatie in het begin van de onderzochte tijdsperiode.

Het *incidentiecijfer* wordt berekend door het aantal nieuwe zieken in een bepaalde periode te delen door de "populatie at risk". De "populatie at risk" wordt bepaald door het totaal tijdseenheden dat alle personen in het onderzoek het risico liepen om de ziekte te ontwikkelen, bijv. per 1000 patiëntjaren.

Offsettijd:

De periode tijdens dewelke het effect van de behandeling voortduurt na het stopzetten ervan.

Prevalentie:³

De prevalentie is het aantal ziekten of ziekten in een populatie op een gegeven moment. De prevalentie wordt meestal weergegeven als een percentage, het *prevalentiecijfer*. Dit is het aantal zieken of ziekten gedeeld door het totale aantal onderzochte personen.

Quality Adjusted Life Years (QALY)

Hierbij wordt de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven bij perfecte gezondheid gelijkgesteld aan 1 en komt de dood overeen met waarde 0. De voor kwaliteit van leven gecorrigeerde jaren (Quality Adjusted Life Years, QALY) is dan de kwaliteit van leven in een bepaalde toestand vermenigvuldigd met de tijd doorgebracht in deze toestand.

² Bron: van Driel M. Minerva Verklarende woordenlijst voor Evidence-Based Medicine. 2001

³ Bron: van Driel M. Minerva Verklarende woordenlijst voor Evidence-Based Medicine. 2001

11. Lijst van gebruikte afkortingen

BAP	Bone isoform of Alkaline Phosphatase
BAS	BotAanmaakStimulator
BBP	Bruto BinnenlandsProduct
BMD	Botmineraaldichtheid
BMI	Body Mass Index
BRI	BotResorptie Inhibitor
CBO	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg (Centraal BegeleidingsOrgaan)
CI	Confidence Interval
CICP	Collagen type I C terminal Propeptide
DEXA	Dual Energy X-ray Absorptiometry
EBM	Evidence Based Medicine
FIT	Fracture Intervention Trial
GVO	Gezondheidsvoorlichting
HST	Hormonale Substitutie Therapie
IE	Internationale Eenheden
iFDpd	immunorective Free Deoxy pyridinoline
IOF	International Osteoporosis Foundation
IPH	Institute of Public Health
IU	International Unit
LWZ	Lumbale WervelZuil
MORE	Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NNH	Number Needed to Harm
NNT	Number Needed to Treat
NOF	National Osteoporosis Foundation
NSAI	Niet-Steroidaal Anti-Inflammatoir geneesmiddel
NTX	N-terminal Telo peptide Examination
OC	OsteoCalcin
PHT	ParaThyroidHormoon
PSA	Prostate Specific Antigen
QALY	Quality Adjusted Life Years
RCT	Randomised Controlled Trial
RIZIV	Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering
RR	Relatief Risico's
RRR	Relatif Risk Reduction
RVT	Rust en VerzorgingsTehuis
Rx	Radiologisch onderzoek
SCT	Salmon Calcitonin
SD	Standaarddeviatie
SERM	Selective Estrogen Receptor Modulator
TROPOS	Treatment Of Peripheral Osteoporosis
VK	Verenigd Koninkrijk
WGO/WHO	WereldGezondheids Organisatie / World Health Organisation

12. Overzicht van de specialiteiten

Tabel 4: Vitamine D en calcium preparaten

Werkzaam bestanddeel	Specialiteit	Galenische vorm	Dosis	Posologie	Verpakking	Publieks prijs (euro)	Gemiddelde kost (euro)				
							Dag	Jaar			
Dihydrotachysterol	AT 10 (Merck)	Druppels	1 mg/ml	0,5 – 1,5 mg per dag	15 ml	3,71	0,24	87,60			
Alfacalcidol	1-Alpha Leo (Leo)	Caps.	0,25 µg	1 µg per dag	30	6,66	0,88	321,20			
			1 µg	1 µg per dag	50	32,47	0,64	233,60			
		Druppels	2 µg/ml	1 µg per dag	10 ml	17,14	0,85	263,70			
		Inj. I.V.	1 µg	1 µg per dag	10	46,93	4,69	1711,85			
Calcitriol	Rocaltrol (Roche)	Caps	0,25 µg	1 µg per dag	30	10,93	1,36	496,40			
			0,5 µg	1 µg per dag	30	17,50	1,16	423,40			
Calcifediol	Dedrogyl (Aventis)	Druppels	0,15 mg/ml	-	10 ml	11,29	0,36	131,40			
Colecalciferol	D-Cure (SMB)	Druppels	2400 IE/ml	800 IE/dag	10 ml	2,55	0,07	27,37			
		Amp. p.o.	25.000 IE	25000 IE/maand	4	3,45	0,02	10,35			
Calciumcarbonaat	Cacit (Procter&Gamble)	Bruistabl.	1,25 g	3 per dag	20	4,59	0,66	240,9			
			2,5 g	1 per dag	30	13,76	0,45	164,25			
	Calci-Chew (Besins)	Tabl.	1,26	3 per dag	50	10,50	0,63	230,00			
					100	20,00	0,63	230,00			
	Steocar (Christiaens)	Caps.	Tabl.	1,25 g	2 per dag	60	12,39	0,40	146,00		
						Bruistabl.	1,25	3 per dag	40	8,43	0,63
2,5 g									1 per dag	20	8,43

Tabel 4 (vervolg)

Werkzaam bestanddeel	Specialiteit	Galenische vorm	Dosis	Posologie	Verpakking	Publieks prijs (euro)	Gemiddelde kost (euro)	
							Dag	Jaar
Ca zouten	Sandoz Calcium (Novartis)	Bruistabl.	500 mg Ca	2 per dag	40	9,54	0,23	83,95
		Poeder	500 mg Ca	2 per dag	30	8,14	0,27	98,55
		Inj. I.M. – I.V.	80 mg Ca	3 per dag	5	3,76	2,25	821,25
Vit. D + Ca	Cacit Vit D3 (Procter&Gamble)	Bruisgran.	500 mg Ca; 440 IE	2 per dag	30	9,30	0,62	226,30
			1000 mg Ca; 880 IE	1 per dag	30	18,59	0,61	222,65
	D-Vital (Will Pharma)	Bruisgran.	500 mg Ca; 440 IE	2 per dag	30	9,17	0,61	222,65
			1000 mg Ca; 880 IE	1 per dag	30	16,11	0,53	193,45
	Sandoz Ca-D (Novartis)	Bruistabl.	600 mg Ca; 400 IE	2 per dag	40	12,30	0,62	226,30
	Steovit D3 (Christiaens)	Tabl.	500 mg Ca; 200 IE	2 per dag	60	13,14	0,22	80,30
500 mg Ca; 400 IE			2 per dag	60	14,13	0,35	127,75	

Tabel 5: Bisfosfonaten met osteoporose als geregistreerde indicatie

Werkzaam bestanddeel	Specialiteit	Galenische vorm	Dosis	Posologie	Verpakking	Publieks prijs (euro)	Gemiddelde kost (euro)	
							Dag	Jaar
Ibrandroninezuur	Bonviva (Roche)	Tabl.	2,5 mg	¹				
Dinatriumetidronaat	Osteodidronel (Procter&Gamble)	Tabl.	400 mg	1 per dag 14 dagen per trimester	14	31,23	0,34	124,92
Natriumrisedronaat	Actonel (Procter&Gamble)	Tabl.	5 mg	1 per dag	84	96,93	1,15	421,18
			35 mg	1 per week	4	38,42	1,37	500,83
					12	96,93	1,15	421,18
Alendronaat	Fosamax (MSD)	Tabl.	10 mg	1 per dag	28	38,42	1,37	500,83
					98	109,00	1,11	405,97
			70 mg	1 per week	4	38,42	1,37	500,83
					12	96,93	1,15	421,18

¹ 2,5 mg per dag (geen andere dosissen geregistreerd)

Tabel 6: Calcitoninepreparaten met osteoporose als geregistreerde indicatie (intranasale preparaten)

Werkzaam bestanddeel	Specialiteit	Galenische vorm	Dosis	Posologie	Verpakking	Publieks prijs (euro)	Gemiddelde kost (euro)	
							Dag	Jaar
Salcatonine	Calsynar (Aventis)	Neusspray	100 IE/dosis	2 dosissen per dag	14 doses	65,44	9,35	3412,23
	Miacalcic (Novartis Pharma)	Neusspray	100 IE/dosis	2 dosissen per dag	14 doses	67,46	9,64	3517,56

Tabel 7: Calcitoninepreparaten met osteoporose als geregistreerde indicatie (inspuitbare preparaten)

Werkzaam bestanddeel	Specialiteit	Galenische vorm	Dosis	Posologie	Verpakking	Publieks prijs (euro)	Gemiddelde kost (euro)			
							Dag	Jaar		
Salcatonine	Calsynar 50 (Aventis)	Spuitamp. I.M. I.V. S.C.	50 IE/50 ml			5	23,61			
						30	72,41			
	Calsynar 100 (Aventis)	Spuitamp. I.M. I.V. S.C.	100 IE/ml	100 IE per dag			5	32,55	6,51	2376,15
							30	110,21	3,67	1340,89
	Miacalcic 50 (Novartis Pharma)	Amp. I.M. I.V. S.C.	50 IE/50 ml				5	24,34		
							5	24,34		
							15	50,30		
							30	77,38		
	Miacalcic 100 (Novartis Pharma)	Spuitamp. I.M. I.V. S.C.	100 IE/ml	100 IE per dag			5	33,56	6,71	2449,8
							15	74,65	4,98	1816,48
							30	113,62	3,79	1382,38
	Steocalcin (Christiaens)	Spuitamp.	100 IE/ml	100 IE per dag			15	74,65	4,98	1816,48
30							113,62	3,79	1382,38	

Tabel 8: Selectieve oestrogeenreceptormodulatoren met osteoporose als geregistreerde indicatie

Werkzaam bestanddeel	Specialiteit	Galenische vorm	Dosis	Posologie	Verpakking	Publieks prijs (euro)	Gemiddelde kost (euro)	
							Dag	Jaar
Raloxifene	Evista (Lilly)	Tabl.	60 mg	1 per dag	14	26,70	1,91	696,11
					84	94,22	1,12	409,41

Tabel 9: Preparaten op basis parathormoon met osteoporose als registreerde indicatie

Werkzaam bestanddeel	Specialiteit	Galenische vorm	Dosis	Posologie	Verpakking	Publieks prijs (euro)	Gemiddelde kost (euro)	
							Dag	Jaar
Teriparatide	Forsteo (Lilly)	Spuitamp S.C.	20 µg	1 per dag	28	410,43	14,66	5350,25

Tabel 10: Preparaten op basis van strontiumrelaats

Werkzaam bestanddeel	Specialiteit	Galenische vorm	Dosis	Posologie	Verpakking	Publieks prijs (euro)	Gemiddelde kost (euro)	
							Dag	Jaar
Strontiumrelaats	Protelos (Servier)	Granulaats	2 g	1 per dag				

Geregistreerd in België, procedure voor terugbetaling lopende.

Besluiten

De jury komt, na studie van het literatuuroverzicht, het aanhoren van de uiteenzettingen van de deskundigen op de consensusvergadering van 26 mei 2005 en na beraadslaging, tot de volgende besluiten:

1. Niet farmacologische behandeling

Bij de niet-medicamenteuze interventies worden 4 verschillende behandelingen besproken, namelijk:

1. Valpreventie
2. Heupprotectoren
3. Beweging
4. Voeding

1.1. Valpreventie

Vallen veroorzaakt ongetwijfeld veel breuken bij bejaarden, de vraag is hoe we het vallen effectief kunnen voorkomen?

Uit een meta-analyse (Province 1995) (FISCIT-trials) bleek: in een multicenter studie (zowel in RVT als voor thuiswonenden) bij postmenopauzale vrouwen met allerlei vormen van oefentherapie (conditie, lenigheid, evenwicht, weerstand, al dan niet in combinatie met cognitieve gedragstherapie en medicatieaanpassingen) werd de vermindering van de valfrequentie en van de valgerelateerde verwondingen bestudeerd. Er zijn geen conclusies getrokken over geïsoleerde evenwichtsoefeningen. Maar voor geen van de oefenprogramma's kon worden aangetoond dat ook het aantal verwondingen daalde bij het vallen.

Uit 4 RCT (uitgevoerd door de Falls Prevention Research Group uit Nieuw-Zeeland) bleek dat oefenprogramma's (spierversterkende en evenwichtsbevorderende oefeningen) bij thuiswonende bejaarde mannen en vrouwen tussen 65 en 97 jaar even efficiënt waren zowel voor mannen als voor vrouwen. De bestudeerde eindpunten waren de valincidentie en het aantal verwondingen als gevolg van vallen. Personen boven de 80 jaar hadden groter voordeel dan de groep tussen 65 en 79 jaar. (**niveau II**)

Programma's die interventies combineren doen de valincidentie dalen. Programma's die aandacht schenken aan orthostatische hypotensie, het medicatiebeleid, evenwicht en gangreëducatie zijn ook succesvol. Vooral personen met een hoog risico hebben baat bij een op maat gesneden veelzijdige interventie. (Ferder 2000, Gillespie 1997)

Volgende interventies zijn waarschijnlijk effectief:

- multidisciplinaire, multifactoriële programma's die risicofactoren screenen of behandelen zowel voor een niet-geselecteerde populatie van oudere mensen als voor oudere personen met vallen in de anamnese of met een verhoogd risico voor vallen of verblijvend in een rust- en verzorgingstehuis
- programma voor spierversterking en evenwichtsrevalidatie, thuis aangeleerd door een professioneel getrainde hulpverlener
- evaluatie en aanpassing van gevaarlijke situaties in de eigen woning bij personen met vallen in de anamnese
- afschaffen van psychotrope medicatie
- pacemakers voor personen die vallen omwille van carotissinusyndroom
- Tai Chi training van 15 weken

Voor alle andere interventies is de effectiviteit ongekend.

1.2. Heupprotectoren

In een meta-analyse (Parker 2000) bestudeerde men het effect van externe heupprotectoren op de incidentie van heupfracturen, als gevolg van het vallen bij bejaarden. Er blijkt geen verminderde incidentie te zijn bij bejaarden in een verzorgingstehuis en bij deze in een thuissituatie. Er zou ook evenmin een effect zijn op de incidentie van andere val gerelateerde breuken. Het is ook niet duidelijk of de valfrequentie daalde. **(niveau Ia)**

Uit andere bronnen blijkt dat op verzorgingstehuisniveau, bij personen met een hoog risico op heupfracturen, het gebruik van protectoren een gunstig effect kan hebben.

Er worden een aantal neveneffecten gesignaleerd: 5% huidirritatie, warmte, beenoedeem, pijn en ongemakken zoals voor toiletbezoek.

Een multifactoriële aanpak die bestaat uit de opleiding van het personeel en het gebruik van heupprotectoren (voor risicolijders) geeft een daling van heupfracturen maar geeft geen verschil tussen wel of niet dragers voor bekkenfracturen.

Heupprotectoren verminderen het risico op het individuele niveau niet, zijn weinig aanvaard en onpraktisch. In de studies met heupprotectoren bij postmenopauzale vrouwen werden soms ook mannen opgenomen, zonder dat zij afzonderlijk werden geanalyseerd.

1.3. Beweging

Er zijn slechts 2 RCT met breuken als uitkomst die een effect tonen. Er blijft echter onduidelijkheid over welke oefeningen de voorkeur verdienen, de frequentie waarmee ze gegeven moeten worden en over de duur van het effect ervan. **(niveau II)**

In een eerste meta-analyse, werden 18 RCT opgenomen die het effect bestudeerden van verschillende vormen van oefentherapie op de evolutie van de postmenopauzale osteoporose. De meerderheid van de studies bestudeerde het effect op de BMD van de lumbale wervelzuil en de heup, slechts 1 RCT bestudeerde het effect op breuken. (Bonaiuti 2004)

Twee andere meta-analyses hebben geen studies opgenomen met breuken als uitkomst. (Berad 2002; Wolff 1999)

Eén RCT bestudeerde wél het effect van spierversterkende oefeningen van de lumbale wervelzuil op wervelfracturen. Het relatieve risico op compressiefracturen was 2,7 maal hoger in de controlegroep dan in de interventiegroep.

1.4. Aangepaste voeding

Een proteïnerijk dieet bij ouderen met een proteïnetekort is belangrijk, maar ook het toedienen van calcium en vitamine D bij iedereen als voedingssupplement. (zie verder)

BESLUIT:

- Algemene maatregelen in verband met levenshygiëne (lichaamsoefening, aangepaste voeding) zijn aan te bevelen zonder evidentie voor fractuurvermindering. (Berard 1997; Wolff 1999; Robertson 2002)
- Aandacht voor wijzigbare risicofactoren (gebruik van slaapmiddelen, slechtziendheid, aandacht voor gevaarlijke situaties,...) is aan te bevelen zonder evidentie voor fractuurvermindering.
- Heupprotectoren: er is geen sluitende evidentie en een lage aanvaarding/therapietrouw.

→ **Dit is geen adequate aanpak van een hoog fractuurrisico.** (Kaufman 2005)

2. Postmenopauzale osteoporose

2.1. Ca en Vit D

Alle RCT zijn uitgevoerd met calcium en vitamine D als vast onderdeel om de volgende redenen:

1. Om ethische redenen. In studies waar het osteoporotische patiënten betrof, moest een minimale preventieve behandeling gegeven worden aan alle deelnemers, zeker bij de langer durende studies.
2. Om de basiskarakteristieken van alle deelnemers zoveel mogelijk gelijk te krijgen van bij de start.

Calcium en vitamine D zijn een obligate associatie bij andere farmacologische interventies (volwaardig deel van de evidentie!).

2.1.1. Calcium

Calcium is een essentieel element en vooral bij oudere personen zou de dagelijkse inname onder de behoefte liggen. (Kaufman 2005)

In een Cochrane review (Shea 2005) worden 15 RCT geëvalueerd. De conclusie is dat de toediening van calcium alleen onvoldoende effectiviteit biedt in het voorkomen van postmenopauzale breuken. **(niveau Ia)**

Dosis:

De dagelijkse calciumbehoefte bij personen ouder dan 65jaar is 500mg – 1500mg elementair calcium per dag. (Deprez 2003)

Een dosis van 500 tot 1000 mg calcium als supplement wordt aanbevolen. (Rabenda 2005)

Er wordt aangeraden niet hoger te doseren dan 1500 mg/d gezien het mogelijke voorkomen van hypercalcemie, hypercalciurie,... vooral in combinatie met vitamine D (NIH 1994) en bij gelijktijdige toediening van thiazidediuretica.

Er bestaan geen vergelijkende studies over het effect van de verschillende doseringen op het fractuurrisico **(niveau Ia)**

In de RCT in verband met bisfosfonaten werd steeds 500 mg calcium gecombineerd. (Cummings 1998, Black 1996, Black 2000, Liberman 1995, Tucci 1996, Pols 1999, Rizolli 2002)

In de FIT-studie werd enkel calcium gegeven bij een verminderde calciuminname.

Duur:

Er bestaan geen vergelijkende studies over de behandelingsduur met calcium. In de meta-analyse werd een studieduur aangehouden van 1,5 tot 4 jaar. **(niveau III)**

Vorm:

Er wordt geen verschil gezien tussen de behandeling met calciumcarbonaat en calciumcitraat. De toediening gebeurt bij voorkeur 's avonds. **(niveau III)**

2.1.2. Vitamine D

Lage waarden aan vitamine D geven aanleiding tot secundaire hyperparathyroidie, verhoogde botombouw en obligaat negatieve calciumbalans.

De effectiviteit van vitamine D blijft onduidelijk voor de preventie van breuken. **(niveau Ia)**

Het toedienen van vitamine D alleen zonder calciumsupplement geeft geen vermindering van het aantal heup- of andere niet-vertebrale breuken. (Gillespie 2005, Papadimitropoulos 2002, Richy 2004, Heikinheimo 1992, Orimo 1994, Lips 1996) **(niveau Ia)**.

Dosis:

Er zijn geen studies over de ideale dosis maar 400 – 1000 IE vitamine D wordt aanbevolen (Boonen 2005a, Kaufman 2005).

Vorm:

De beschikbare evidentie laat niet toe een onderscheid te maken tussen de verschillende vitamine D-preparaten en -analogen. Er zou mogelijks een beter effect zijn bij het gebruik van gehydroxyeerde vormen. **(niveau III)**

Er is geen verschil tussen de verschillende vitamine D-analogen aangetoond, maar calcitriol zou wel een vermindering geven van vertebrale deformaties en effectiever zijn dan calcium in de vermindering van nieuwe vertebrale deformaties (na 3j).

Calcitriol en α -calcidol reduceert op significante wijze het globale fractuurrisico (RR:0,52), het risico op wervelfracturen (RR:0,53) en het risico op niet-vertebrale breuken (RR:0,34). (Richy 2004) (Let op: klinische heterogeniteit)

Duur:

Er is evenmin duidelijkheid over de duur van de behandeling met vitamine D. De klinische studies liepen over 2 tot 5 jaar. **(niveau III)**

Vooraf bij de toediening van α -calcidol en calcitriol moet de calcemie gecontroleerd worden. (<http://www.bcfi.be>) **(niveau III)**

2.1.3. Calcium én vitamine D

Als geïsoleerde maatregel bij de behandeling van osteoporose

Toediening van vitamine D én calciumsupplementen aan kwetsbare ouderen in een instelling is wél geassocieerd aan de vermindering van heupfracturen (RR 0,74). (Gillespie 2005) Dit in tegenstelling met het enkel toedienen van vitamine D-supplementen.

Het effect van de toediening van vitamine D en calcium bleef nog bestaan tot 3 jaar na het stoppen van de studie.

Het geven van supplementen als geïsoleerde maatregel is kosteneffectief bij personen boven de 70 jaar die in een rustoord verblijven (cf. hoge prevalentie van deficiënties: vermijden van obligaate negatieve calciumbalans en secundaire hyperparathyroïdie). (Kaufman 2005)

De behandeling gedurende 1 jaar van een oudere populatie geïnstitutionaliseerde vrouwen met te lage calciuminname en hoge prevalentie vitamine D tekort met 1200mg/d calcium en 800 IE/d vitamine D gaf een vermindering van het aantal heup- en niet-vertebrale breuken met ruim 1/3. (Chapuy 1992)

Als adjuvante therapie bij andere behandelingsvormen van osteoporose

In alle studies die het effect van calcitonine, raloxifene en bisfosfonaten op het fractuurrisico bestudeerden werd calcium en/of vitamine D toegediend samen met de studiemedicatie.

Bij intermitterende toediening van studiemedicatie werden calcium en vitamine D-supplementen gegeven op de dagen dat geen studiemedicatie werd gegeven.

Bij toepassing van calcium- en vitamine D-supplementen als begeleidende maatregel zal men zich in de regel houden aan doseringen in de grootteorde van 500 – 1000 mg elementair calcium en 400 – 1000 IE vitamine D per dag.

BESLUIT (Kaufman 2005)

Calcium- en vitamine D-supplementen zijn aan te bevelen als een algemene maatregel bij patiënten met een matig tot hoog risico voor breuken, zoals ouderen boven de 70 jaar met een lage BMD, personen die in een instelling verblijven, chronische gebruikers van corticoïden, bij malabsorptiesyndroom, bij patiënten die anti-epileptica gebruiken, enz. De bedoeling is het vermijden van een obligaate negatieve calciumbalans en van secundaire hyperparathyroïdie.

Bij patiënten met een hoog risico op breuken kunnen calcium- en vitamine D-supplementen de andere doelmatige behandelingen die het fractuurrisico gevoelig verminderen, echter niet vervangen. Calcium en vitamine D-supplementen vormen wel een volwaardig deel van de evidentie en zijn dan ook een obligate associatie. De gebruikte dosering is matig met 500 – 1000 mg elementair calcium en 400 – 1000 IE vitamine D per dag.

De maatregelen in verband met het gebruik van calcium en vitamine D moeten gezien worden als begeleidende maatregelen die zich vooral situeren in het domein van de voeding. De gebruikte doseringen zijn dan ook veilig voor zover er geen risicofactoren aanwezig zijn zoals hypercalciëmie en urinaire lithiase.

2.2. Antiresorbantia

2.2.1. Bisfosfonaten

De bisfosfonaten etidronaat, alendronaat, risedronaat en ibandronaat zijn in België geregistreerd voor de behandeling van osteoporose. De bisfosfonaten pamidronaat, clodronaat, tiludronaat en zolendronaat zijn geregistreerd voor andere indicaties.

Alendronaat

Alendronaat, een krachtig aminobisfosfonaat, was de eerste resorptieremmer met overtuigende gegevens over fracturen.

Een eerste studie waarin het effect van alendronaat werd aangetoond is deze van Liberman. Alendronaat werd in verschillende doses gegeven aan osteoporotische postmenopauzale vrouwen, waarvan 20% een wervelmisvorming had. Een vermindering van nieuwe wervelfracturen met 48% werd vastgesteld. (RR 0,52 met CI 0,28 – 0,98) (Liberman 1995) (**niveau Ib**)

De FIT-studie met alendronaat was de eerste gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie met voldoende statistische kracht om het effect van een resorptieremmer te beoordelen zowel op wervel- als andere breuken bij postmenopauzale vrouwen. De studie bevat twee studiegroepen: de ene met vrouwen met bestaande wervelindeukingen, de andere met iets jongere vrouwen met een gedaalde BMD, zonder breuken. De dagdosis was 5 mg gedurende de eerste twee jaren en vervolgens 10 mg.

Uit de eerste groep van de FIT-studie blijkt dat bij **postmenopauzale vrouwen met osteoporose én een voorafgaande wervelfractuur** er na drie jaar behandeling een klinische en radiologische vermindering bekomen wordt van het aantal wervelfracturen met 47% (RR 0,53 met CI 0,41 – 0,68). De vermindering van de klinische breuken was van de zelfde grootteorde. (**niveau Ib**) Er wordt echter geen risicovermindering gezien van niet-vertebrale breuken. Er zouden bij deze patiënten wel minder heup- en polsfracturen voorkomen, maar het CI was groot (0,23 – 0,99), wat wijst op een laag totaal aantal breuken en dus minder betrouwbaar. (Black 1996) (**niveau Ib**)

In de tweede studiegroep wordt na vier jaar behandeling bij **postmenopauzale vrouwen met osteoporose, zonder voorafgaande wervelfractuur** een 44% vermindering (RR 0,56 met CI 0,41 – 0,68) gezien van de radiografisch gediagnosticeerde wervelfracturen. (Cummings 1998, Cranney 2002a) (**niveau Ia**)

Er werd geen bescherming gezien tegen klinische wervelfracturen voor wat de volledige groep betrof, maar wel een vermindering van de klinische wervelfracturen als de BMD gemeten ter hoogte van de heup < -2,5 bedroeg. (Cummings 1998) (**niveau Ib**)

Er werd geen vermindering van het risico op niet-vertebrale breuken gezien (RR 0,88 met CI 0,74 – 1,04).

Om het effect van alendronaat op niet-vertebrale breuken beter in te schatten, werd beroep gedaan op een meta-analyse van placebo-gecontroleerde trials gedurende minimaal 2 jaar bij postmenopauzale vrouwen met een T-score onder de -2,0. Over drie jaar bedroeg de geschatte cumulatieve incidentie van niet-vertebrale breuken 12,6% in de placebogroep en 9,0% in de alendronaatgroep (RR 0,71 met CI 0,502 – 0,997). (Karpf 1997) (**niveau Ia**)

Een meer recente meta-analyse gaf een daling aan van het wervelfractuurrisico met 48% bij behandeling met 5 – 10 mg alendronaat (RR 0,52 met CI 0,43 – 0,65) en van het niet-vertebrale fractuurrisico met 49% bij behandeling met 10 mg alendronaat (RR 0,51 met CI 0,38 – 0,60) (Cranney 2002). Interpretatie van deze meta-analyse wordt echter bemoeilijkt door het feit dat de gegevens van een van beide FIT-armen (Cumming 1998) uit de analyse werd geweerd. (**niveau Ia**)

Het effect van de behandeling is te danken aan de positieve effecten op de micro-architectuur van het bot (Recker 2005). Uiteindelijk kan minder dan 30% van de fractuurvermindering onder alendronaat verklaard worden door een toename in BMD.

Behandelingsmodaliteiten:

Theoretisch zijn er verschillende toedieningsmodaliteiten, namelijk 5 mg/d, 10 mg/d, 20 mg/d, 35mg 2 x/week, 70 mg/week

Er werden geen significante verschillen in neveneffecten, BMD en fractuurrisico vastgesteld (dit laatste werd niet formeel aangetoond). (Schnitzer 2000)

Praktisch staan er twee toedieningsmodaliteiten ter beschikking, 10 mg/dag of 70 mg/week.

In de dagelijkse praktijk kunnen bij behandeling met alendronaat ongewenste effecten gezien worden ter hoogte van de proximale gastro-intestinale tractus met vooral de mogelijkheid van oesofagitis (uitzonderlijk leidend tot ulceraties) en minder van gastritis. Omwille van deze ongewenste effecten wordt aanbevolen om het geneesmiddel in te nemen met een groot glas water (120 ml) en om niet neer te liggen de eerste uren na de inname.

Alendronaat, zoals alle oraal toegediende bisfosfonaten, heeft een zeer lage biologische beschikbaarheid die vrijwel tot nul herleid wordt wanneer het geneesmiddel ingenomen wordt met voedsel. Daarom moet het geneesmiddel strikt nuchter (enkel met plat water) worden ingenomen en moet de patiënt minstens 30 minuten wachten voor het ontbijt. Alles samen gelden er dus voor alendronaat zoals voor alle oraal toegediende bisfosfonaten zeer strikte modaliteiten van inname die, wanneer niet gerespecteerd, aanleiding kunnen geven tot verlies van de werkzaamheid en/of verhoging van de kans op gastro-intestinale bijwerkingen.

Deze strenge modaliteiten van gebruik zijn belastend voor de patiënt, kunnen een probleem vormen voor de therapietrouw en verklaren de in de praktijk duidelijke voorkeur van de patiënt voor de wekelijkse toedieningsvorm.

Bij de behandeling met alendronaat moet, zoals het geval was in de gerandomiseerde studies, een supplement calcium (en vitamine D) geassocieerd worden. (Kaufman 2005)

Risedronaat

Risedronaat is zoals alendronaat een stikstofhoudend bisfosfonaat maar, in tegenstelling tot alendronaat, geen aminobisfosfonaat. Net zoals voor alendronaat werd in gecontroleerde onderzoeken bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose aangetoond dat het tot een gevoelige daling leidt van het risico op wervel-, heup- en andere breuken.

Voor wat de vertebrale breuken betreft werd het effect van risedronaat nagekeken in de VERT-studie (**niveau Ia**); in deze studie waren er twee armen: de Noord-Amerikaanse omvatte postmenopauzale vrouwen met één of meerdere wervelfracturen en een BMD van < -2,0. (Harris 1999).

De kans op een nieuwe wervelfractuur verminderde met 41% (RR 0,59 met CI 0,42 – 0,82).

De kans op een niet-vertebrale fractuur verminderde eveneens met 39% (RR 0,61 met CI 0,39-0,94).

In de multinationale arm waren postmenopauzale vrouwen opgenomen met minstens twee wervelfracturen bij het begin van de studie. De kans op een nieuwe wervelfractuur verminderde met 49% (RR 0,51 met CI 0,36-0,73).

De kans op een niet-vertebrale fractuur verminderde eveneens, maar dit op niet significante wijze (RR 0,77 met CI 0,44-1,04). (Reginster 2000)

Een duidelijk effect was al zichtbaar na één jaar. In de totale VERT-studie (beide armen) verminderde de kans op een nieuwe wervelfractuur met 62% (RR 0,38 met CI 0,25-0,56). De kans op multiple wervelfracturen na één jaar was verminderd met 90% (RR 0,90 met CI 0,04-0,26). (Watts 2003) (**niveau Ib**)

In de multinationale arm werd de studie dubbelblind verder gezet tot vijf jaar; het risico op een nieuwe wervelfractuur bleef verminderd met 49% (RR 0.51 met CI 0.21-0.81). (Sorensen 2003)

Het aantonen van de vermindering van het risico van een nieuwe wervelfractuur bij vrouwen zonder voorafgaande breuk berust op een post-hoc analyse. (Kaufman 2005)

Behandeling bij een oude populatie, namelijk vrouwen ouder dan 80 jaar, was ook efficiënt. Het risico op wervelfracturen verminderde met 44% (RR 0.56 met CI 0.39-0.81). (Boonen 2004). (**Niveau I b**)

Uit een meta-analyse blijken dezelfde gegevens. (Cranney 2003). Hier moet wel opgemerkt worden dat er toch een klinische heterogeniteit was, waardoor pooling niet wenselijk was. Het niveau van bewijskracht is dan ook eerder **niveau II** dan niveau Ia.

Voor de heupfracturen wordt er ook een duidelijke fractuurvermindering aangetoond in de HIP-studie. (McClung 2001) (**niveau Ib**) Bij 5.445 vrouwen tussen 70 en 79 jaar en met bewezen osteoporose (BMD ter hoogte van de femur < - 4 SD of BMD > 3 SD met verhoogd risico op vallen) werd een dubbelblinde placebogecontroleerde studie uitgevoerd met 2,5 of 5 mg risedronaat per dag gedurende drie jaar. Het risico op een femurfractuur verminderde met 40% (RR 0.60 met CI 0.40-0.90). Er was geen dosiseffect en het effect was het meest uitgesproken bij de groep patiënten die een wervelfractuur hadden, namelijk een vermindering met 60% (RR 0,4 met CI 0,20-0,80).

Bij de groep vrouwen ouder dan 80 jaar met verhoogd risico op vallen, maar niet geselecteerd op BMD, was er geen significante vermindering van het fractuurrisico (RR 0.80 met CI 0.60 - 1.20). (**niveau Ib**)

Samenvattend kunnen we dus besluiten dat risedronaat het risico op nieuwe wervelfracturen verminderd met 40 tot 50% bij postmenopauzale vrouwen met 1 of 2 vertebrale breuken in de voorgeschiedenis en dit al tijdens het eerste jaar van de behandeling. Het risico op multiple breuken is nog sterker afgenomen, namelijk met 90%. (Harris 1999, Reginster 2000, Watts 2003, Cranney 2002 en 2004). (**niveau Ia**)

Dit effect blijft behouden bij verder behandelen gedurende de volgende jaren. (Sorensen 2003) (**niveau Ib**)

Het risico op niet-vertebrale fracturen is enkel aantoonbaar verminderd (40%) in de groep met één wervelfractuur. (Harris 1999)

Ook bij hoogbejaarde vrouwen werd een effectieve vermindering van het aantal vertebrale breuken aangetoond. (Boonen 2004) (**niveau I b**)

Voor heupfracturen daalt het risico met 40% maar enkel bij vrouwen met gedocumenteerde osteoporose. Er werd geen verschil gezien tussen de dosis van 2,5 of 5 mg per dag. Het grootste effect werd vastgesteld bij de groep met een wervelfractuur (een daling met 60%) (Er was geen vermindering van het fractuurrisico bij de oudere groep geselecteerd op basis van klinische risicofactoren). (Kaufman 2005) (**niveau Ib**)

Behandelingsmodaliteiten:

Ook hier werden verschillende dosissen nagekeken, namelijk 2,5 mg/d, 5 mg/d, 35 mg per week. Er werd geen duidelijk verschil gevonden in neveneffecten, BMD en fractuurrisico. (Brown 2002)

Ten einde ongewenste effecten op gastro-intestinaal vlak te vermijden wordt aanbevolen om het geneesmiddel in te nemen met een groot glas water (120 ml) en om niet te liggen de eerste uren na inname.

Risedronaat, zoals alle oraal toegediende bisfosfonaten, heeft een zeer lage biologische beschikbaarheid die vrijwel tot nul herleid wordt wanneer het geneesmiddel ingenomen wordt met voedsel. Daarom moet het geneesmiddel strikt nuchter (enkel met plat water) worden ingenomen en moet de patiënt minstens 30 minuten wachten voor het ontbijt. Alles samen gelden er dus voor risedronaat zoals voor alle oraal toegediende bisfosfonaten zeer strikte modaliteiten van inname die, wanneer niet gerespecteerd, aanleiding kunnen geven tot verlies van de werkzaamheid en/of verhoging van de kans op gastro-intestinale bijwerkingen.

Deze strenge modaliteiten van gebruik zijn belastend voor de patiënt, kunnen een probleem vormen voor de therapeutrouw en verklaren de in de praktijk duidelijke voorkeur van de patiënt voor de wekelijkse toedieningsvorm.

Bij de behandeling met risedronaat moet, zoals het geval was in de gerandomiseerde studies, een supplement calcium (en vitamine D) geassocieerd worden. (Kaufman 2005)

Zoals alendronaat heeft risedronaat een goed algemeen veiligheidsprofiel; voor risedronaat is er, ook zonder uitsluiten van vrouwen met antecedenten van gastro-intestinale problemen of onder behandeling met NSAï, een goede gastro-intestinale tolerantie gerapporteerd in de klinische studies.

Etidronaat

Verskillende studies werden opgezet om fractuurpreventie aan te tonen bij postmenopauzale vrouwen met wervelfracturen. (Storm 1990, Watts 1990, Harris 1993, Miller 1997)

Interpretatie van de bevindingen wordt echter bemoeilijkt door methodologische problemen bij de evaluatie van fractuureindpunten, een beperkte statistische kracht en het in belangrijke mate steunen op post-hoc analyses. Bovendien zijn er de mogelijke negatieve effecten op de botmineralisatie. Bepaalde gegevens in deze heterogene studies waren suggestief voor een effect tegen wervelindeukingen bij vrouwen met ernstige osteoporose, maar fractuurvermindering kon nooit ontegensprekelijk worden aangetoond. **Om die reden kwamen Belgische deskundigen in het verleden al tot de conclusie dat etidronaatbehandeling niet meer kan worden aanbevolen.** (Boonen 2005b) (niveau III)

Ibandronaat

Ibandronaat is voor het ogenblik nog niet beschikbaar, het is wel geregistreerd maar nog niet vergoedbaar. De klinische ervaring is dus beperkt.

Uit een RCT blijkt dat er een vermindering is van het risico op klinische en radiografische vertebrale fracturen bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose en minimum één prevalentie wervelfractuur (Stokkestad 2004) (niveau Ib).

Het is niet duidelijk of er een bescherming is tegenover niet-vertebrale breuken. Een posthoc-analyse toont alleen een vermindering aan van de breuken bij vrouwen met een femurhals BMD T-score lager dan -3 en dagelijkse inname van het geneesmiddel. (Chesnut 2004, Boonen 2005a).

In de studie deden zich geen significante gastro-intestinale neveneffecten voor.

Behandelingsmodaliteiten:

In de studie werd 2,5 mg/dag; 20 mg / 2 dagen gedurende 24 dagen om de drie maanden gebruikt.

De inname moet ook hier nuchter gebeuren, 1 uur voor het ontbijt, staande en met een voldoende hoeveelheid water.

Er werd geen verschil in werkzaamheid of tolerantie tussen de twee schema's aangetoond.

Zoals voor de andere bisfosfonaten dient ook hier de behandeling aangevuld te worden met calcium en vitamine D.

Pamidronaat

Pamidronaat heeft eventueel een effect op de prevalentie van wervelfracturen bij postmenopauzale vrouwen met één wervelfractuur, maar de gegevens hier over zijn niet éénduidig. (niveau II) (Reid 1994)

Het veiligheidsprofiel was gunstig maar de studie omvat weinig deelnemers. (niveau II) (Brummen 2002, Reid 1994)

De beschikbare gegevens over fracturen beantwoorden niet aan de eisen die thans aan bisfosfonaten worden gesteld en om deze reden is het niet geregistreerd voor de behandeling van osteoporose. (Boonen 2005b) (niveau III)

Zolendronaat

Wordt niet weerhouden in de behandeling van osteoporose gezien er geen fractuurvermindering kon aangetoond worden. (Boonen 2005b)

2.2.2. Calcitonine

Wegens de beperkte evidentie wordt calcitonine niet meer beschouwd als eerste-keuze (gouden standaard) behandeling voor de vermindering van het fractuurrisico.

Dit blijkt ondermeer uit een meta-analyse van Cranney uit 2002. (**niveau Ia**)

Er was een vermindering van wervelfracturen met 54% (RR 0.46 met CI 0.25-0.87), maar het betrof hier een samenvoegen van verschillende studies, waaronder vooral kleine studies en slechts één grote studie, namelijk deze van Chesnut van 2000.

De niet-vertebrale breuken waren niet significant gedaald (RR 0.52 met CI 0.22-1.23).

De PROOF-studie zelf (Chesnut 2000) (**niveau Ib**) toont een vermindering aan van het fractuurrisico voor vertebrale breuken met 21% (RR 0.79 met CI 0.62-1.0) en is dus rand-significant. Hierbij werd 200 IE SCT (zalmcalcitonine) intranasaal toegediend. Er was geen effect met 100 en 400 IE. Er werd evenmin een effect op de BMD vastgesteld. Opvallend is ook dat er zeer grote "loss to follow up" was.

Uit een andere studie bleek dat 59,2 wervelfracturen worden vermeden per 1000 patiëntenjaren (Cardona 1997) (**niveau II**)

Verder werd aangetoond dat een subcutane of intranasale toediening van het botverlies kan beperken (ter hoogte van de LWZ en de voorarm)(Reginster 1993) (**niveau II**).

Calcitonine schijnt het risico op vertebrale breuken te verminderen. Dit is enkel aangetoond voor nasale toediening 200 IE per dag. (Cranney 2002, **niveau Ia**, Chesnut 2000, **niveau Ib**). Er is geen bewijs van een effect op de niet-vertebrale breuken. (Cranney 2002, **niveau Ia**, Chesnut 2000, **niveau Ib**)

De evidentie voor het effect op de vermindering van het risico op wervelfracturen is dus minder robuust dan voor andere antiresorberende therapieën (bisfosfonaten en raloxifene).

Indien de toediening intranasaal gebeurt, is de tolerantie goed. Calcitonine is patiëntvriendelijk om toe te dienen, maar is duur.

Door een minder robuuste documentatie van het effect op wervelfracturen gecombineerd met de afwezigheid van een overtuigend aangetoond effect op niet-vertebrale breuken en door de hoge kost is nasaal calcitonine geen eerste keusbehandeling. (Kaufman 2005)

2.2.3. Behandelingsduur

2.2.3.1. Algemeen

Er zijn te weinig gegevens beschikbaar over de evolutie van het fractuurrisico na het onderbreken van de behandeling. Na het stopzetten van de behandeling is er wel een toename van de botombouw, maar het is niet duidelijk of dit gepaard gaat met een verlies aan bescherming tegen breuken. (Kaufman 2005) Een optimale behandelingsduur kan met de huidige beschikbare evidentie dan ook niet vooropgesteld worden.

Er zijn geen studies die blijvende fractuurpreventie aantonen na langer dan 3 tot 5 jaar. Na vijf jaar behandeling wordt de indicatie dan ook best opnieuw kritisch bekeken en men kan zich de vraag stellen of het niet nuttig zou zijn een therapievrij interval in te bouwen.

2.2.3.2. Bisfosfonaten

Algemeen:

De beschikbare klinische gegevens wijzen op een behouden effect op de botmineraaldichtheid tot 10 jaar behandeling, maar het is onduidelijk of er een blijvend effect op de botkwaliteit is.

De vraag of een langdurige inhibitie (10 jaar of langer) van de botombouw tot een vermindering van de botkwaliteit leidt, is op dit moment nog niet beantwoord (Odvina 2005), evenmin als de noodzaak tot het inbouwen van een therapievrij venster. (Kaufman 2005)

Alendronaat

Alendronaat kan minstens 10 jaar veilig gegeven worden (Bone 2004), maar dubbelblinde fractuurgegevens zijn beperkt tot 3 jaar.

Wat de optimale therapieduur is, blijft dan ook een open vraag. Een pragmatische houding kan zijn om na maximum 5 jaar behandeling de indicatie kritisch te herbekijken.

Een therapievrij venster kan eventueel ingebouwd worden, maar er is geen bewijs voorhanden om dit te ondersteunen. Het is evenmin duidelijk wanneer dit therapievrije venster moet ingepast worden en hoe lang het moet duren. (Kaufman 2005) (**niveau III**)

Er bestaat onzekerheid over de klinische gevolgen op lange termijn van chronische onderdrukking van de botombouw. (Eastell 2003)

Het effect op de botombouw dooft uit na het stopzetten van de therapie (zoals voor andere bisfosfonaten). (Bone 2004)

Risedronaat

Hier zijn dubbelblinde fractuurgegevens bekend tot 5 jaar. (Sorensen 2003).

Wat veiligheid betreft: idem als voor alendronaat.

Etidronaat: daar deze behandeling niet meer aangeraden wordt, wordt de behandelingsduur dan ook niet besproken.

Ibandronaat

Er zijn geen significante gastro-intestinale neveneffecten. (**niveau II**) (Stokkestad 2004)

Langsturende studie was 3 jaar.

Pamidronaat: daar deze behandeling niet meer aangeraden wordt, wordt de behandelingsduur dan ook niet besproken.

2.2.4. Welke therapie kiezen?

Vergelijking alendronaat en risedronaat

Beide zijn even efficiënt.

Alendronaat geeft wel een sterkere stijging in BMD en onderdrukt de botombouw meer dan risedronaat (Rosen 2005). Dit biedt echter geen therapeutisch voordeel. (Odvina 2005). Eenmaal een zekere onderdrukking van de botombouw bereikt wordt, leidt een verdere onderdrukking niet tot een verdere vermindering van het fractuurrisico. (Eastell 2003)

Ondanks de grotere toename in BMD met alendronaat ten opzichte van een behandeling met risedronaat is de vermindering van breuken vergelijkbaar (FIT-studie) (geen rechtstreeks vergelijkende studies).

Er zijn geen bewezen verschillen in fractuurvermindering tussen alendronaat en risedronaat. (Boonen 2005b)

Een snelle fractuurvermindering is beter aangetoond voor risedronaat dan voor alendronaat (doch geen klinisch relevante verschillen). (Boonen 2005b)

De gastro-intestinale veiligheid is meer overtuigend aangetoond voor risedronaat dan voor alendronaat. (Boonen 2005b)

De beschikbare evidentie laat niet toe te een onderscheid te maken tussen alendronaat en risedronaat.

2.3. SERM en HST

2.3.1. SERM

Van de thans beschikbare SERM werd enkel raloxifene systematisch bestudeerd in de preventie van breuken. Voor tamoxifen zijn botsparende effecten beschreven maar deze SERM is niet systematisch bestudeerd in deze indicatie en is niet geschikt wegens endometriumstimulatie bij langdurige behandeling. Toremifen is niet ontwikkeld voor de behandeling van osteoporose. (Kaufman 2005)

Raloxifene

De aanbevolen dosis is 60 mg per dag en er moet steeds calcium en vitamine D aan de behandeling toegevoegd worden.

Het klinisch aangetoonde effect van raloxifene ter voorkoming van breuken berust essentieel op de 'Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation' of 'MORE'-studie (De MORE-studie duurde 4 jaar) met inclusie van 7.705 postmenopauzale vrouwen met verhoogd risico voor breuken. Behandeling met 60 mg of 120 mg raloxifene in combinatie met 500 mg calcium en 400 IE vitamine D verminderde over 3 jaar observatie het aantal vrouwen met nieuwe vertebrale breuken met 30 % (RR 0,7 met CI 0,5 - 0,8) en met 50 % (RR 0,5 met CI 0,4 - 0,7), respectievelijk voor de 60 mg en 120 mg dagdosis. Voor de 60 mg dosis wordt tijdens het eerste jaar behandeling een 68 % vermindering gezien van het risico op klinisch manifeste wervelfracturen (RR 0,32 met CI 0,13 - 0,80) met een vergelijkbare risicoreductie in de volledige studiepopulatie en in de subgroep met prevalentie breuken; de vermindering van klinisch manifeste wervelfracturen tijdens het tweede en het derde jaar van behandeling bedroeg respectievelijk 46 en 41 %. (**niveau Ib**)

Voor heupfracturen is er geen klinisch bewijs van een beschermend effect van raloxifene. (Ettinger 1999, Boonen 2005a) (**niveau Ib**)

Raloxifene (60 mg/d) vermindert het risico op wervelfracturen bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose, maar vermindert niet het risico op niet-vertebrale breuken (RR 0,9 met CI 0,8-1,1). Deze vermindering van het risico op niet-vertebrale breuken werd vooral gezien bij vrouwen die al voor de behandeling een breuk hadden. (Ettinger 1999) (**niveau Ib**)

De jury vestigt er de aandacht op dat raloxifene niet alleen een effect heeft op het skelet maar ook op andere systemen. Het zorgt voor een aanzienlijke vermindering van het aantal van sommige vormen van oestrogenafhankelijke borstkanker, maar zorgt, zoals andere oestrogenen, eveneens voor een stijging van het aantal thrombo-embolische evenementen.

In afwezigheid van ondubbelzinnige documentatie van een beschermend effect voor niet-vertebrale breuken is raloxifene minder geschikt dan alendronaat, risedronaat en strontiumrelaats voor behandeling van oudere patiënten met hoog risico op een heupfractuur. (Kaufmann 2005) (**niveau III**)

De vermindering van het risico voor sommige borstcarcinomen tijdens de behandeling met raloxifene vormt op zich geen indicatie voor het gebruik van raloxifene maar kan wel een element van overweging zijn bij keuze van therapie. (Rozenberg 2005)

Voor wat betreft de duur van de therapie met raloxifene, kunnen de extra-skeletale effecten van de therapie mee in overweging genomen worden bij beslissingen rond de duur van de behandeling met enerzijds het verhoogde risico voor thrombo-embolische incidenten en anderzijds een substantiële vermindering van de incidentie van sommige vormen van borstcarcinoom tijdens behandeling. (**niveau Ib**)

Raloxifene aan een dosis van 60 mg per dag is dus een effectieve behandeling voor de preventie van wervelfracturen en dit zowel bij vrouwen met een lage botmineraaldichtheid zonder voorafgaande wervelfractuur als bij vrouwen met voorafgaande wervelfracturen. De NNT gedurende 3 jaar met 60 mg raloxifene per dag ter voorkoming van één osteoporotische breuk was 29 voor de gehele studiepopulatie van MORE, 16 voor vrouwen met voorafgaande wervelfracturen en 47 voor vrouwen zonder voorafgaande wervelfracturen. Er is echter geen bewijs uit prospectief onderzoek van een beschermend

effect van raloxifene op niet-vertebrale breuken. Als belangrijke bijwerking is er een verhoging van het risico op thrombo-embolische incidenten ('number needed to harm' van 170 voor 3,3 jaar behandeling met raloxifene) zodat risicofactoren voor thrombo-embolie moeten gezien worden als een tegenindicatie voor het gebruik van dit geneesmiddel. In het bijzonder voor vrouwen zonder voorafbestaande breuken moet het NNT afgewogen worden tegenover het 'number needed to harm' voor thrombo-embolische verwickelingen. (Kaufman 2005)

2.3.2. Postmenopauzale HST

Voor het ogenblik is geen enkel gerandomiseerd onderzoek van voldoende omvang verricht waarbij het effect van oestrogeenbehandeling op fractuurincidentie werd nagegaan in een studiepopulatie geselecteerd op basis van een verhoogd risico voor breuken. Er is dus geen evidentie voor fractuurvermindering bij osteoporose.

Er is wel evidentie voor fractuurvermindering in de algemene postmenopauzale populatie die behandeld wordt met oestrogenen (met of zonder progestageen).

Preventie van breuken is dus geen indicatie voor oestrogenen bij een populatie at risk voor breuken ten gevolge van osteoporose.

Hierbij wenst de jury duidelijk te maken dat hij geen standpunt wenst in te nemen over het correcte gebruik van HST bij perimenopauzale patiënten omdat dit niet het onderwerp uitmaakte van deze consensusconferentie.

2.3.3. Tibolon

De plaats hiervan in de behandeling van osteoporose kan niet bepaald worden aangezien er geen studies over het fractuurrisico bestaan.

2.3.4. Isoflavonen

Er zijn geen gegevens voorhanden die een effect tonen van isoflavonen op fractuurincidentie bij postmenopauzale vrouwen. (Gaspard 2005)

Opmerking:

Bij het stopzetten van een behandeling met een SERM of HST, moet de noodzaak voor een andere behandeling geëvalueerd worden omwille van het mogelijke risico op botverlies.

2.4. Andere middelen

2.4.1. Teriparatide (recombinant (1-34) parathormoon) (Devogelaer 2005, Kaufman 2005)

Teriparatide onderscheidt zich van oestrogenen, SERM en bisfosfonaten, die allen een anti-resorbatieve werking hebben met als primair aangrijpingspunt een remming van de osteoclastische botresorptie en botombouw, doordat het een anabole werking heeft op het skelet bij intermitterende toediening met een stimulatie van de botformatie en, in mindere mate, van de botresorptie.

Een gecontroleerde studie onderzocht het effect van een dagelijkse toediening van 20µg teriparatide door een subcutane zelfinjectie bij postmenopauzale vrouwen met voorafbestaande wervelfracturen. Het relatieve risico op nieuwe wervelfracturen verminderde met 65% en dat op niet-vertebrale breuken met 53%. De mediane duur van de behandeling bedroeg 19 maanden en het effect van teriparatide werd vergeleken met placebo. Het effect op het risico voor wervelfracturen was onafhankelijk van de leeftijd, de initiële botmineraaldichtheid of het aantal voorafbestaande wervelfracturen (1 of meerdere wervelfracturen) (Neer 2001, Lindsay 2004). Tijdens de 18 maanden volgend op het einde van de behandeling, tijdens dewelke al dan niet een anti-resorberende medicatie werd toegediend, werd in

vergelijking met de placebogroep een vermindering van het risico op wervelfractuur behouden (met 41 %). Een effect op het specifieke risico van heupfractuur is thans niet aangetoond.

Het algemene veiligheidsprofiel was bevredigend; verhoging van calciëmie wanneer ze optreedt, is in de regel beperkt en van voorbijgaande aard. **(niveau Ib)**

BESLUIT:

Een correcte plaats van dit geneesmiddel binnen een behandelingsschema is op dit moment nog niet mogelijk.

Een behandeling met teriparatide geeft een substantiële vermindering van het risico op wervel- en niet-vertebrale breuken, maar niet van het risico op heupfracturen.

De hoge kostprijs en de beperking van de behandelingsduur ten gevolge van de nevenwerkingen, maken dat de toepasbaarheid van het product noodzakelijkerwijze sterk beperkt is.

2.4.2. Strontiumranelaat

Strontiumranelaat verschilt van de andere behandelingen omdat het de ondeelbare cyclus van botresorptie en botvorming ontkoppelt. Normaal gezien leidt het afremmen van de botresorptie na verloop van tijd tot een vertraging van de botvorming. In tegenstelling tot het normale verloop van de botbouw, remt strontiumranelaat gelijktijdig de botabsorptie en stimuleert het de botvorming. De dagdosis bedraagt 2 g en de inname gebeurt zo ver mogelijk van een maaltijd. In de praktijk betekent twee innamen per dag, namelijk 1 g dertig minuten voor het ontbijt en 1 g voor het slapengaan. Het wordt steeds gebruikt in combinatie met vitamine- en calciumsupplementen (minimum 1500 mg elementair calcium en 400 – 800 IE vitamine D). Gebruikt in deze dosis vermindert het de incidentie van wervelfracturen na één jaar met 49% (RR 0,51 met CI 0,36 – 0,74) en met 41% (RR 0,59 met CI 0,48 – 0,73) na drie jaar in een placebogecontroleerde studie met 1.649 vrouwen van gemiddeld 70 jaar. In een andere placebogecontroleerde studie met 5.091 vrouwen van gemiddeld 77 jaar, verminderde strontiumranelaat in een zelfde dosis de incidentie van niet-vertebrale breuken met 16% (36% voor heupfracturen bij de hoog risico groep). (Reginster 2005). In de subgroep die het meest regelmatig het geneesmiddel innam, verminderde het relatieve risico op een heupfractuur met 41%. Men moet rekening houden met het feit dat alle patiënten vitamine- en calciumsupplementen kregen, die zelf verantwoordelijk waren voor een significante vermindering van de incidentie van breuken in de placebogroep. **(niveau Ib)**.

Het algemene veiligheidsprofiel van strontiumranelaat tijdens de klinische studie was goed. Er worden geen toxische effecten gezien op de botmineralisatie. Er zijn aanwijzingen voor een beperkte, niet-verklaarde toename van het risico op thrombo-embolische incidenten.

Behandeling met strontiumranelaat vermindert het risico op wervelfractuur en op niet-vertebrale breuken, met inbegrip van heupfracturen bij hoog risico personen. De doelgroepen voor behandeling zijn dan ook gelijkaardig aan die voor alendronaat en risedronaat.

De toedieningsmodaliteiten zijn eenvoudiger. Maar er zijn echter geen studies die strontiumranelaat vergelijken met alendronaat of risedronaat. **(niveau Ib)**

2.4.3. Andere geneesmiddelen met anabole werking

Het gebruik van stoffen met androgene-anabole eigenschappen zoals nandrolon (Deca-durabolin[®]) kan niet worden aanbevolen aangezien het effect ervan op het fractuurrisico niet is aangetoond en er belangrijke viriliserende en metabole ongewenste effecten kunnen optreden. (Kaufman 2005)

Fluorzouten zijn lang toegepast bij de behandeling van postmenopauzale en glucocorticoïd-geïnduceerde osteoporose. Deze behandeling kan de botmassa sterk doen toenemen, maar de resultaten op het fractuurrisico zijn niet in overeenstemming met de verwachtingen op grond van de effecten op de botmineraaldichtheid, waarschijnlijk omwille van kwalitatieve stoornissen. De effecten op het risico op wervelfractuur verschillen naargelang de studies en in het algemeen waren de resultaten eerder ongunstig voor wat betreft het risico op niet-vertebrale breuken. Daarenboven zijn duidelijk toxische effecten beschreven van fluor op de botmineralisatie en het optreden van microfracturen.

Mogelijk berusten deze problemen op een niet ideaal doseringsschema. In de huidige stand van zaken wordt het gebruik van fluorzouten niet meer aanbevolen (Boonen 2005a).

2.5. Combinatietherapie

2.5.1. Combinaties van een resorptie-inhibitor (BRI) onderling of met een botaanmaakstimulator (BAS) (Rabenda 2005)

2.5.1.1. Combinatie van twee of meer BRI's

Hormonale substitutie en bisfosfonaten:

Er wordt een hogere BMD vastgesteld dan voor elk geneesmiddel apart, maar er zijn geen gegevens voorhanden over de vermindering van het fractuurrisico.

Verder wordt gewezen op de meerprijs en het verhoogde risico op neveneffecten. (Boonen 2005b)

Raloxifene en bisfosfonaten:

Hier geldt dezelfde opmerking als voor hormonale substitutie en bisfosfonaten. De BMD ligt hoger dan voor elk geneesmiddel apart, maar gegevens over het effect op fractuurvermindering ontbreken.

Bovendien verhoogt de combinatie de kosten van de behandeling en bestaat er een verhoogd risico op neveneffecten. (Boonen 2005b)

2.5.1.2. Combinatie van een BRI en een BAS

Bij de combinatie van bisfosfonaten en PTH is er voor alendronaat aangetoond dat de anabole effecten van PTH onderdrukt worden door gelijktijdige toediening van alendronaat. (Boonen 2005b). Indien er eerst behandeld wordt met alendronaat en nadien met PTH zou er een negatief effect op de botdichtheid zijn. (Black 2003, Khosla 2003) Bij de toediening van eerst PTH en nadien van alendronaat wordt een verdere toename van de botdensiteit vastgesteld. (Ritmaster 2000).

Indien eerst een oestrogeen of een SERM wordt toegediend en dan PTH, wordt de vermindering van het anabole effect van PTH niet gezien. (Lindsay 1997, Cosman 2001, Ettinger 2004) Indien een oestrogeen en PTH gecombineerd worden, wordt het effect van PTH behouden. (Devogelaer 2005)

Uit een meta-analyse (Rabenda 2005) blijkt dat er geen evidentie is voor een combinatie van geneesmiddelen. (niveau Ia)

3. Corticogemedieerde osteoporose

3.1. Ca en Vit D

Patiënten die een systemische behandeling met glucocorticoïden krijgen, hebben een verminderde calciumabsorptie, een verhoogde calciumexcretie waardoor er secundaire hyperparathyroïdie kan ontstaan.

Bij deze patiënten wordt dan ook altijd aangeraden om een calciumsupplement en vitamine D te geven. Hierbij wordt aangeraden om gehydroxyleerde vitamine D derivaten te gebruiken of een hogere dosis vitamine D. (Kaufman 2005) (**niveau III**)

3.2. Bisfosfonaten

De effecten van de bisfosfonaten op de BMD liggen in de lijn van de behandelingseffecten bij postmenopauzale vrouwen en de trends voor fractuurvermindering zijn gunstig. (Boonen 2005b) (**niveau III**)

Voor alendronaat is de dosis van 10 mg per dag aanvaard voor terugbetaling en dit zowel bij pre- als postmenopauzale vrouwen. Bij de premenopauzale vrouw moet de T-score wel $< -1,5$ SD bedragen lumbaal of ter hoogte van de heup.

Voor risedronaat is enkel 5 mg per dag terugbetaald bij de postmenopauzale vrouw.

Er zijn geen gegevens bekend over het effect van ibandronaat op fractuurrisico.

Het chronische gebruik van glucocorticoïden is een verzwarende risicofactor waardoor de behandeling van deze vrouwen die een minder hoge leeftijd hebben en een hogere BMD toch kosteneffectief kan zijn. (Kaufman 2005) (**niveau III**)

3.3. Calcitonine

Hier over zijn geen gegevens bekend.

3.4. Raloxifene

De beschikbare evidentie laat niet toe het gebruik van raloxifene aan te bevelen ter preventie van breuken bij vrouwen onder behandeling met glucocorticoïden.

3.5. Andere middelen

3.5.1. Teriparatide

Er is geen effect aangetoond van de behandeling op het risico van een breuk bij vrouwen behandeld met glucocorticoïden. (Kaufman 2005)

3.5.2. Strontiumranelaat

Op dit moment is geen studie gepubliceerd over strontiumranelaat bij corticogemedieerde osteoporose. (Devogelaer 2005) (**niveau Ib**)

BESLUIT:

Op grond van beperkte gegevens kan men stellen dat de voorkeur moet gaan naar een behandeling met alendronaat of risedronaat. Andere risicofactoren moeten minder uitgesproken aanwezig zijn om toch kosteneffectief te zijn.

4. Osteoporose bij de man

Op basis van de WHO definitie van osteoporose ligt de prevalentie van osteoporose bij de man twee tot drie maal lager dan deze bij de vrouw. Dit verschil is een gevolg van het feit dat de man een hogere maximale botmassa heeft wat leidt tot een hogere botmassa op latere leeftijd. Bovendien is er een verschil in BMI en botgeometrie tussen mannen en vrouwen. Er is evenmin een mannelijk equivalent van de menopauze waardoor de het snelle botverlies door een verhoogde botopbouw zoals in de menopauze niet (of pas later) optreedt bij mannen.

Zowel bij mannen als bij vrouwen hangt het fractuurrisico niet alleen af van de BMD, maar ook van andere factoren, zoals een lage BMD, tabak- en alcoholverbruik, gebruik van corticoïden. Het vinden van een etiologische oorzaak is vooral belangrijk bij mannen aan het in 60% van de gevallen om secundaire osteoporose gaat.

4.1. Calcium en Vitamine D

Er zijn te weinig studies voorhanden om te besluiten of calcium en vitamine D een effect hebben op osteoporose met als eindpunt vertebrale of niet-vertebrale breuken (Franchimont 2005; Ebeling 2001) (**niveau III**).

In de preventie van osteoporose spelen calcium en vitamine D een rol. Calcium is een essentieel element en vooral bij oudere personen zou de dagelijkse inname onder de behoefte liggen. (Kaufman 2005) Lage waarden aan vitamine D-status geven aanleiding tot secundaire hyperparathyroidie, verhoogde botopbouw en obligaat negatieve calciumbalans. Een dagelijkse inname van calcium en vitamine D wordt aanbevolen in een dosis van 500 tot 1000 mg calcium of 400 – 1000 IE vitamine D werden aanbevolen. (Boonen 2005a, Kaufman 2005)

De maatregelen in verband met het gebruik van calcium en vitamine D moeten gezien worden als begeleidende maatregelen die zich vooral situeren in het domein van de voeding. De gebruikte doseringen zijn dan ook veilig voor zover er geen risicofactoren aanwezig zijn zoals hypercalciëmie en urinaire lithiase.

Er zijn geen gegevens bekend over de duur van de behandeling.

In combinatie met vitamine D is de risicovermindering groter dan met calcium alleen, vooral indien er voorafgaand een onvoldoende calciuminname is (<800 mg/d).

4.2. Antiresorbantia

4.2.1. Algemeen

Wie behandelen?

In de studies wordt enkel idiopathische osteoporose bekeken. Er zijn geen meta-analyses beschikbaar, enkel één consensusrapport. (Eastell 1998)

Wanneer een behandeling opstarten?

Bij de beoordeling hiervan moet er rekening gehouden worden met het feit dat de botdichtheid op elke leeftijd hoger is bij de man dan bij de vrouw. De incidentie van heupfracturen bij de man is dezelfde als bij de vrouw maar met een latentietijd van vijf jaar. (De Laet 2005c)

Hieruit ontstaat dan ook de discussie of bij de man een hogere referentiewaarde moet worden gehanteerd. (Looker 1997)

Op elke leeftijd vertonen mannen na een heupfractuur een hogere mortaliteit dan de vrouwen.

4.2.2. Overzicht per werkzaam bestanddeel

Alendronaat

De belangrijkste studie (RCT) is deze waarin 241 mannen werden behandeld met alendronaat versus placebo. Een derde van de patiënten had een te laag testosteron. Allen kregen een supplement calcium (500 mg) en vitamine D (400 IE). Er werd een stijging van de BMD vastgesteld ter hoogte van de femurhals en de LWZ. Er was een statistisch significante vermindering van het aantal morfometrische breuken voor alendronaat tegenover placebo (incidentie 7,1% voor placebo en 0,8% voor alendronaat), maar dit was niet het geval voor semi-kwantitatieve breuken (incidentie voor placebo 8,1%, voor alendronaat 3,1%). Voor de niet-vertebrale breuken was er geen verschil. (Orwoll 2000) (**niveau Ib**)

In een andere studie, een open prospectieve vergelijkende studie, werd alendronaat 10 mg per dag (68 patiënten) vergeleken met 1-alfacalcidol 1 µg per dag (66 patiënten). Alle patiënten kregen ook calcium 500 mg per dag. Er was een duidelijkere toename van de BMD in de alendronaatgroep; na drie jaar was er bij 10,3% van de patiënten onder alendronaat een wervelfractuur tegenover 24,2% bij de groep onder 1-alfacalcidol. Er was geen verschil voor de niet-vertebrale breuken. (Ringe 2004) (**niveau II**)

Alendronaat in een dosis van 10 mg is voor het ogenblik de enige vergoedbare behandeling in België. De wekelijkse dosering van 70 mg is nooit specifiek bestudeerd geweest bij mannelijke osteoporose.

De tolerantie voor alendronaat is dezelfde als bij de vrouw.

Risedronaat

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de fractuurvermindering door risedronaat bij mannelijke osteoporose.

Een post-hoc analyse toonde een toename van de BMD bij de behandeling van corticoïdgeïnduceerde osteoporose bij de man. (Reid 2001) (**niveau II**)

Etidronaat

Er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar over het effect van dit geneesmiddel op breuken bij de man. Aangezien de effectiviteit ervan bij de vrouw niet kon worden aangetoond, moet het ook niet opgenomen worden in de lijst van doelmatige behandelingen voor de man.

Ibandronaat

Er zijn geen studies beschikbaar over het effect van dit geneesmiddel op de fractuurvermindering bij mannelijke osteoporose.

Pamidronaat

Er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar over het effect van dit geneesmiddel op breuken bij de man. Aangezien de effectiviteit ervan bij de vrouw niet kon worden aangetoond, moet het ook niet opgenomen worden in de lijst van doelmatige behandelingen voor de man.

Calcitonine

Er zijn geen gegevens over het effect op breuken beschikbaar.

Het wordt voorbehouden voor een analgetische behandeling van breuken. (Franchimont 2005) (**niveau III**)

Een kleine studie toont een gunstig effect op de lumbale BMD. (Trovas 2002) (**niveau II**)

4.3. Andere middelen

Teriparatide

Twee studies hebben de doelmatigheid van PTH 1-34 voor de toename van de botmassa aangetoond. In de studie van Orwoll et al. wordt vanaf de derde maand een significante toename in de botmassa vastgesteld. (Orwoll 2003) Deze studie werd jammer genoeg vroegtijdig afgebroken (11 – 12 maanden) en geeft geen gegevens over het effect op breuken. Niettemin werden er gegevens verzameld tot 30 maanden na het beëindigen van de behandeling. (Kaufman 2004) Tijdens deze periode werd er bij patiënten die voordien behandeld werden met PTH een blijvende toename in botmassa gezien ter hoogte van de wervelkolom en de heup in vergelijking met de 'baseline'. Bovendien daalde het risico op wervelfracturen met 51% (niet significant, $p=0,07$) als in de analyse de beide behandelingsgroepen (behandeling met 20 of 40 μg PTH per dag) werden gecombineerd en vergeleken met placebo. De incidentie van matige tot ernstige (radiologische) breuken daalde wel significant met 83% ($p=0,01$).

Finkelstein et al. vergeleken de effecten van een subcutane toediening van '40 μg PTH met 10mg per dag alendronaat, alleen of in combinatie. De botmassa ter hoogte van de femurhals en de wervelkolom was sterker gestegen in de PTH-groep dan in de twee andere groepen. (Finkelstein 2003) (**niveau Ib**)

Testosteron en fluor

Testosteron is interessant voor de behandeling van hypogonadisme bij de man. Het gebruik ervan bij deze aandoening gaat vaak gepaard met een toename in botmassa. (Olszynski 2004). Het gebruik van testosteron bij mannen zonder hypogonadisme is meer controversieel, aangezien bij deze groep geen enkel klinisch voordeel kon aangetoond worden.

Vooraleer een behandeling te starten, wordt best een PSA bepaald om eventueel prostaatlijden uit te sluiten.

Strontiumranelaat

Hiervoor zijn geen studies beschikbaar.

BESLUIT:

Er zijn in de wetenschappelijke literatuur zeer weinig gegevens beschikbaar over de doelmatigheid van de verschillende behandelingen op vertebrale en niet-vertebrale breuken ten gevolge van mannelijke osteoporose. De centrale vraag is dan ook of de resultaten die gezien worden bij vrouwen ook van toepassing zijn voor mannen en op basis van een extrapolatie een uitspraak kan gedaan worden over hun effect op breuken. Voor alendronaat blijkt dit het geval te zijn.

Het is mogelijk dat men op basis van een gelijkaardige toename in botmassa bij mannen en vrouwen een gelijkaardige vermindering van het aantal breuken mag verwachten. Het effect van de verschillende BRI op het ontstaan van breuken kan slechts ten dele verklaard worden door een toename in BMD. Het is mogelijk dat BRI zoals anabolica een effect hebben op de kwaliteit van het bot, bijv. op de micro-architectuur of op de botbouw. Dit laatste bepaalt hoe het bot kan helen, hoe het zich kan vernieuwen en hoe het op een juiste wijze een botmineraalmatrix kan opbouwen. Daarom is het goed om te zien dat het effect van alendronaat op verschillende botmarkers gelijk is bij mannen en vrouwen.

Eigenlijk zou het effect van de verschillende behandeling bij mannen afzonderlijk moeten gebeuren. De analyse van hun effect op de botkwaliteit zou gelijktijdig bij de man en bij de vrouw kunnen gebeuren aangezien we weten dat bepaalde parameters van de botkwaliteit en dan vooral de botgeometrie (botgrootte en botvolume) verschillen bij beide geslachten.

5. Opvolgen van de behandeling en therapietrouw

5.1. Opvolgen van de behandeling

5.1.1. Bisfosfonaten

5.1.1.1. Monitoren om de effectiviteit van de behandeling te meten

BMD

BMD is geen goede evaluatie voor het meten van de effectiviteit van de behandeling: een eventuele stijging van de BMD tijdens de behandeling is slechts licht gecorreleerd met de vermindering van het risico op wervelfracturen. De toename in de BMD tijdens de behandeling is afhankelijk van de plaats in het skelet. (Cummings 1995)

De toename van de BMD wordt ook meestal maar gezien twee jaar na het instellen van de behandeling met alendronaat. (Delmas 2000)

Voor raloxifene werden de eerste betrouwbare veranderingen gemeten na 12 maanden behandeling. (Sakar 2004)

Minder dan 30% van de fractuurvermindering onder alendronaat, risedronaat en raloxifene kan verklaard worden door een toename van de BMD. (Boonen 2005b)

Patiënten met een matige BMD-respons zijn niet minder beschermd tegen breuken dan patiënten met een betere BMD-respons.

Botmeting blijft blind voor de aantasting van de micro-architectuur. (Boonen 2005b)

Uit dit alles mag blijken dat BMD-meting geen goede manier van follow-up is.

Botmerkers

Een verandering in osteocalcine is een betere voorspeller van de fractuurvermindering dan wijzigingen in BMD (Sakar 2004)

Veranderingen in NTX en OC (na zes maanden behandeling met alendronaat) kunnen een verbetering in BMD voorspellen (Ravn 1999)

Welke (Delmas 2000):

- NTX: N-terminal telopeptide, Type I collagen
- iFDpd: immunoreactive free deoxypyridinoline
- OC: Osteocalcin
- BAP: bone isoform of alkaline phosphatase
- CACP: Collagen Type I C terminal propeptide

Over de correlatie tussen veranderingen in botmerkers en wijzigingen in het fractuurrisico zijn maar weinig studies voorhanden. (Boonen 2005b). Beschikbare gegevens komen vooral uit post-hoc regressie analyses.

Bovendien zijn er belangrijke intrapersoonsvariaties voor al deze botmerkers.

Dit maakt dat zij een te beperkte klinische voorspellende waarde hebben.

BESLUIT

In de klinische praktijk zijn BMD noch botmerkers een maat voor de evaluatie van de effectiviteit van de behandeling. (**niveau Ia**)

5.1.1.2. Monitoren om de therapietrouw te bevorderen

Het opvolgen van patiënten met BMD of botmerkers wil dan ook niet in de eerste plaats de therapeutische efficiëntie volgen. De BMD kan een aanvullend element zijn in het versterken van de therapietrouw. (Boonen 2005b, Delmas 2000) (**niveau III**)

5.1.2. SERM en hormonale substitutie

5.1.2.1. SERM

Raloxifene

Een behandeling met raloxifene vermindert enkel het risico op bepaalde vormen van invasieve oestrogeenafhankelijke borsttumoren. (**niveau Ib**).

Onder behandeling met raloxifene ziet men een beperkte toename van krampen ter hoogte van de onderste ledematen en van menopauzale klachten. Als ernstig ongewenst effect is er een significante toename van thrombo-embolische incidenten (diepe veneuze trombose, longembolie) met een relatief risico in de MORE-studie voor de gecombineerde raloxifene-groepen van 3,1 (95 % CI: 1,5-6,2). In een analyse over een follow-up periode van 3,3 jaar bedroeg het relatieve risico voor veneuze thrombo-embolische aandoeningen 2,1 (95 % CI: 1,2-3,8) met onder behandeling een overmaat van 1,8 thrombo-embolische incidenten per 1000-vrouwenjaren. Hoewel een afname van de cardiovasculaire morbiditeit is beschreven voor een subgroep patiënten met hoog initieel cardiovasculair risico, wordt in het geheel van de studiepopulatie geen effect gezien op cardiovasculaire of cerebrovasculaire incidenten. Tijdens de behandeling is er een vermindering van de incidentie van borstkanker met 76 % (RR 0,24 met CI: 0,13-0,44) en een reductie met 90 % van oestrogeenreceptor positieve borstcarcinomen.

Onder behandeling met raloxifene wordt geen toename gezien van de endometriumcarcinomen. (Grady 2004)

Het NNH voor deze thrombo-embolische effecten bedroeg voor een behandeling gedurende 3,3 jaar 170 zodat risicofactoren voor thrombo-embolie moeten gezien worden als een contra-indicatie voor het gebruik van dit geneesmiddel. (Kaufman 2005)

5.1.2.2. Hormonale behandeling

Indien menopauzale vrouwen gedurende meerdere jaren HST hebben gekregen, moet het belang op een hormonale behandeling herbekeken worden.

Bij het stoppen van een behandeling met een SERM of HST, moet de noodzaak voor het instellen van een andere behandeling bekeken worden, aangezien er een gevaar op botverlies bestaat.

5.2. Therapietrouw

Een lage therapietrouw is een wijd verspreid probleem bij chronische, asymptomatische aandoeningen. Dat is ook het geval voor geneesmiddelen gebruikt bij osteoporose.

Een onvoldoende therapietrouw heeft de volgende gevolgen:

- de daling van de osteoclastische botresorptie is lager dan verwacht,
- de verhoging van de minerale botdichtheid is lager dan verwacht,
- een verhoogd risico op breuken (vertebraal en femoraal),
- dat er meer beroep gedaan wordt op de gezondheidsvoorzieningen,
- nodeloze behandelingskosten (bijv. wijziging van de therapie).

De meeste studies hebben de therapietrouw bestudeerd bij patiënten behandeld met bisfosfonaten. Het blijkt dat onafgezien van het voorgeschreven geneesmiddel en onafgezien het toedieningsregime (dagelijks of wekelijks) de therapietrouw suboptimaal blijft. De therapietrouw in geval van een wekelijkse toediening is wellicht iets beter dan in het geval van dagelijkse toediening.

Besluit:

Het is belangrijk om bij de evaluatie van de werkzaamheid van geneesmiddelen rekening te houden met de therapietrouw.

De ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen die de therapietrouw bevorderen is een belangrijk onderzoeksdomein.

Een combinatie van verschillende therapietrouw versterkende strategieën is wellicht de beste optie om de therapietrouw te verbeteren. Deze strategieën bestaan uit:

1. Empowerment

In tegenstelling tot de vroegere paternalistische visie van de geneeskunde waar de patiënt niet betrokken werd bij de beslissingen over zijn gezondheid en waar van de patiënt verwacht werd dat hij de voorgeschreven therapie gewoonweg aanvaardde, wordt met deze benadering getracht de patiënt te responsabiliseren. Het is dan niet meer de arts die de verantwoordelijkheid alléén opneemt, maar de arts die als “adviseur” van de patiënt optreedt, hem betreft bij zijn behandeling en behandelingsdoelen vooropstelt.

Hiervoor is het echter belangrijk terugkoppeling te kunnen geven aan de patiënt, zodat hij zelf zijn vorderingen kan vaststellen en volgen. Spijtig genoeg is op dit ogenblik in de klinische praktijk geen maat ter evaluatie van de effectiviteit van de behandeling beschikbaar. Dit is m.a.w. een belangrijk onderzoeksdomein voor de toekomst.

2. Educatie en strategieën tot gedragswijziging

Dit omvat het informeren op maat van de patiënt, rekening houdend met diens begripsvermogen over zijn ziekte, mogelijke verwickelingen, mogelijke therapieën, nevenwerkingen,... Het omvat ook het aanpassen van de behandeling aan de levensgewoonten van de individuele patiënt, het gebruik van herinneringsmethoden,...

De relatie arts-patiënt is daarbij erg belangrijk in het kader van het motiveren van de patiënt.

3. Samenwerken van gezondheidswerkers in multidisciplinair teamverband

Het werken na afspraak en in (multidisciplinair) teamverband geeft de patiënt een betere bewustwording van “zorgverlening” en kan de therapietrouw stimuleren.

Ook gestandaardiseerde GVO-pakketten en een gestructureerd patiëntendossier (toegankelijk voor alle betrokken zorgverleners) kunnen bijdragen tot een betere therapietrouw.

Interdisciplinair overleg in de eerste lijn maakt taakafspraken mogelijk en zorgt ervoor dat alle betrokken zorgverleners dezelfde boodschap meedelen. Onderlinge terugkoppeling van gegevens in verband met therapietrouw kan bijdragen tot de resultaten.

Informatie in verband met voorgeschreven geneesmiddelen kan worden herhaald bij de aflevering.

Algemeen besluit

Tijdens de laatste vijftien jaar is er een enorme vooruitgang geboekt in de behandelingsmethoden van osteoporose. De doelmatigheid van deze behandelingen is ondubbelzinnig klinische aangetoond.

De uitdaging blijft om het juiste geneesmiddel aan de juiste patiënt toe te dienen. Op dit moment zijn er nog veel patiënten met een hoog risico voor het oplopen van een osteoporotische breuk die niet behandeld worden. Het screenen van patiënten, de 'case-finding', aan de hand van klinische risicofactoren is dan ook zeer belangrijk. In dit kader past bijvoorbeeld het idee van een "fracture discharge protocol": een patiënt die opgenomen wordt omwille van een "low-impact" breuk, zou verplicht moeten geëvalueerd worden voor het risico op osteoporose en verdere breuken. Maatregelen voor het ontwikkelen van dit klinisch pad moeten gestimuleerd worden.

Anderzijds worden thans nogal wat patiënten behandeld die een intrinsiek te laag risico hebben opdat de behandeling kosteneffectief zou zijn, die een behandeling krijgen met onvoldoende aangetoonde efficiëntie of die een voor hen niet optimaal geneesmiddel krijgen in functie van hun risicoprofiel voor een breuk en de bijwerkingen van de behandeling.

In de toekomst zal een strategie waarbij patiënten worden geïdentificeerd op basis van een absoluut fractuurrisico over 5 of 10 jaar zeker bijdragen tot het optimaliseren van een rationele aanwending van de beschikbare geneesmiddelen. Maar we mogen niet vergeten dat de resultaten van klinische studies slechts extrapolerbaar zijn naar een individuele patiënt voor zover de kenmerken van de patiënt voldoende nauw aansluiten bij de inclusiecriteria van de studies. In deze context zijn leeftijd, postmenopauzale status, botmineraaldichtheid gemeten met DEXA, en aan- of afwezigheid van vooraf bestaande wervelfracturen de belangrijkste selectiecriteria naast het eventuele gebruik van glucocorticoïden.

De jury meent dan ook te moeten pleiten voor het vergoeden door de verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen van een BMD-meting door middel van een DEXA bij het starten van een behandeling.

Ondersteunende maatregelen en behandelingen

De algemene maatregelen van levenshygiëne en preventie van vallen hebben nog steeds een plaats in een totale aanpak van de problematiek van een verhoogd risico voor breuken, maar op basis van de beschikbare evidentie komen ze niet in aanmerking om andere doelmatige behandelingen te vervangen.

Supplementen van calcium en vitamine D gelden als algemeen begeleidende maatregel. De combinatie van calcium en vitamine D heeft een plaats in de preventie van breuken bij oudere patiënten (> 70 jaar) bij wie vaak onvoldoende calciuminname en (relatieve) vitamine D-deficiëntie voorkomt. Prioriteit moet hier gaan naar die patiënten met het hoogste risico op onvoldoende calcium- en vitamine D inname, namelijk de ouderen die verblijven in rustoorden en aanverwante instellingen.

Bij patiënten met een hoog risico op breuken kunnen calcium en vitamine D andere doelmatige behandeling die het fractuurrisico in belangrijke mate verminderen niet vervangen. Calcium en vitamine D supplementen vormen wel een volwaardig deel van de evidentie van de behandelingen en zijn dan ook een obligate associatie.

De gebruikte dosering is matig met 500 – 1000 mg elementair calcium en 400 – 1000 IE vitamine D per dag.

De hoge kostprijs van deze supplementen kan een remmende rol spelen in de therapietrouw van de patiënten. Voor de personen met hoog risico en waar calcium en vit D-supplement deel uitmaakt van de evidentie, zou moeten gezocht worden naar oplossingen om de therapietrouw te verhogen.

Antiresorptieve versus anabole therapieën

Op dit moment zijn er geen rechtstreeks vergelijkende studies die toelaten de voorkeur te geven aan één van deze twee mogelijke therapeutische benaderingen.

Hoe kan men de verschillende therapieën situeren?

Het farmacologische effect van de verschillende behandelingen op de BMD en/of biochemische parameters laat geen uitspraak toe over doeltreffendheid voor wat betreft fractuurvermindering. Rechtstreeks of onrechtstreeks vergelijkende studies tussen de verschillende behandelingen gesteund op dergelijke criteria maken het niet mogelijk om het verschil in effectiviteit op de vermindering van het fractuurrisico te evalueren. Daarom is grote omzichtigheid nodig bij het maken van onderlinge vergelijkingen.

De meest volledige documentatie van doelmatigheid voor de preventie van breuken is beschikbaar voor de bisfosfonaten alendronaat, risedronaat en meer recent, maar in mindere mate, voor strontiumranelaat.

Alendronaat en risedronaat verminderen het risico op vertebrale en niet-vertebrale breuken zowel bij vrouwen met of zonder voorafgaande wervelfractuur. De beschikbare gegevens laten niet toe een zinvol onderscheid te maken tussen het belang van beiden. Om de veiligheid en vooral de werking van bisfosfonaten te verzekeren, moeten strikte innamemodaliteiten gerespecteerd worden. Deze zijn belastend voor de patiënt en brengen de therapietrouw in het gedrang. Daarom is er bij patiënten een voorkeur voor intermitterende toedieningsvormen.

Een behandeling met strontiumranelaat vermindert het risico op wervel- en niet-vertebrale breuken met inbegrip van heupfracturen bij hoog risicopatiënten. De doelgroepen voor behandeling zijn dan ook gelijkaardig aan deze voor alendronaat en risedronaat. De toedieningsmodaliteiten zijn eenvoudiger. Het veiligheidsprofiel is goed, maar er werd toch een beperkte niet verklaarde toename gezien van het risico op thrombo-embolische incidenten. Uiteraard is de klinische ervaring nog beperkt en zijn er geen vergelijkende studies met bisfosfonaten voorhanden.

Ibandronaat, eveneens een bisfosfonaat, geeft een zelfde vermindering van het risico op wervelfracturen, maar vermindert het risico op heupfracturen niet. Dezelfde belastende toedieningsmodaliteiten als voor de andere bisfosfonaten gelden ook hier. Het veiligheidsprofiel is goed. Wel is de klinische ervaring nog zeer beperkt.

Teriparatide zorgt voor een uitgesproken vermindering van het risico op wervel- en niet-vertebrale breuken, maar een vermindering van het risico op heupfracturen werd niet aangetoond. Door de hoge prijs en de beperkte behandelingsduur is de toepasbaarheid noodzakelijkerwijze sterk beperkt. Een correcte positionering is op dit ogenblik niet mogelijk, onder meer door het ontbreken van fractuurvergelijkende studies ten opzichte van bisfosfonaten.

De werkzaamheid van raloxifene bij de preventie van wervelfracturen is meermaals aangetoond. Wil men dit middel plaatsen, moet er rekening gehouden worden met de patiëntvriendelijkere toedieningsmodaliteiten in vergelijking met de bisfosfonaten en met de extra-skeletale effecten van raloxifene: in negatieve zin met de verhoging van het risico op thrombo-embolische incidenten en in positieve zin met een substantiële vermindering van de incidentie van bepaalde vormen van borstcarcinoom tijdens de behandeling. In afwezigheid van een ondubbelzinnig aangetoond beschermend effect van raloxifene op niet-vertebrale breuken is het minder geschikt dan alendronaat en risedronaat (en in de toekomst mogelijks strontiumranelaat) voor de behandeling van oudere patiënten met een hoog risico op een heupfractuur.

Nasaal toegediend calcitonine is geen eerste keuzebehandeling omwille van een minder duidelijk aangetoond effect op wervelfracturen in combinatie met de afwezigheid van overtuigende documentatie van het effect op niet-vertebrale breuken en de hoge kost.

Voor de preventie van breuken bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose kunnen oestrogenen, oestro-progestatieve associaties, tibolon en anabole glucocorticoïden niet aanbevolen worden. Binnen

de huidige stand van zaken kunnen ook andere bisfosfonaten dan alendronaat en risedronaat (en in de toekomst mogelijks ibandronaat) niet worden aanbevolen.

De jury wenst nogmaals te herhalen die zij geen uitspraak wil doen over de correcte plaats van hormonale substitutietherapie.

Glucocorticoïd geïnduceerde osteoporose

Door de interactie tussen de effecten van een behandeling met corticoïden en deze van de onderliggende ziekte zelf, is de pathogenese van corticoïdgeïnduceerde osteoporose en het ontstaan van breuken complex. Dit onderwerp verdient eigenlijk een afzonderlijke, meer gedetailleerde bespreking.

Er moeten steeds calcium en vitamine D supplementen gegeven worden. Op grond van de beperkte gegevens over het effect van de verschillende behandeling op het fractuurrisico bij vrouwen die behandeld worden met glucocorticoïden, moet binnen de huidige stand van zaken de voorkeur gaan naar een behandeling met alendronaat of risedronaat.

Omdat het gebruik van systemische glucocorticoïden op zich een belangrijke risicofactor is, kan een behandeling kosteneffectief zijn bij vrouwen waarbij, behalve het gebruik van glucocorticoïden, andere risicofactoren zoals hoge leeftijd en lage BMD minder uitgesproken aanwezig zijn dan bij postmenopauzale osteoporose.

De jury meent dan ook dat een behandeling met bisfosfonaten van patiënten, waar men voorziet dat deze langer dan drie maanden een dagelijkse dosis van $\geq 7,5$ mg prednisolon moeten innemen, van bij de start vergoed moet worden.

Osteoporose bij de man

Osteoporose bij de man komt minder voor dan osteoporose bij de vrouw, maar mag toch niet onderschat worden. Belangrijk om weten is dat het bij mannen in 60% van de gevallen om secundaire osteoporose gaat en er dus een onderliggende oorzaak is.

De algemene maatregelen zijn de zelfde als bij postmenopauzale osteoporose en het zelfde geldt voor het gebruik van calcium- en vitamine D-supplementen.

Bij behandeling met andere middelen wordt enkel alendronaat vergoed wordt in een dosis van 10 mg.

De vraag stelt zich uiteraard of de gegevens die gevonden worden bij de behandeling van vrouwelijke osteoporose kunnen geëxtrapoleerd worden naar mannelijke osteoporose.

Bij aangetoond hypogonadisme is een behandeling met testosteron aangewezen.

Opvolgen van de behandeling en therapietrouw

Algemeen wordt aangenomen dat het meten van BMD voor het opvolgen van de behandeling niet zinvol is. Hoogstens kan er een soort placebo-effect ontstaan waardoor de therapietrouw gunstig zou kunnen beïnvloed worden. De jury meent dat het meten van de BMD ter opvolging van de behandeling niet moet vergoed worden. Een uitzondering zou kunnen gemaakt worden voor die gevallen waar het risicoprofiel wijzigt, in het geval van een corticoïdbehandeling met een langere behandelingsduur of een hogere dosis dan voorzien.

Botmerkers zijn misschien een betere voorspeller van het therapeutische antwoord, maar ook hier is er geen eenduidigheid.

Wat betreft de therapietrouw is het zo dat bij bisfosfonaten de wekelijkse toediening wat beter scoort dan de dagelijkse behandeling, maar toch blijft de therapietrouw suboptimaal.

Verskillende strategieën ter verbetering worden voorgesteld: empowerment, streven naar gedragswijzigingen en samenwerken van verschillende zorgverleners in multidisciplinair teamverband. Uiteraard zijn dit zaken die niet zo makkelijk voor verandering vatbaar zijn.

Bibliografie

Autier P, Haentjens P, Bontin J et al. Costs induced by hip fractures: a prospective controlled study in Belgium. *Belgian Hip Fracture Study Group. Osteoporos Int* 2000; 11: 373-380.

Berard A, Shea B, Lovine R, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *The Cochrane Library* 2002.

Berard A, Bravo G, Gauthier P. Meta-analysis of the effectiveness of physical activity for the prevention of bone loss in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 1997; 7: 331 – 337.

Black DM, Cummings SR, Karpf DB et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348: 1535 – 1541.

Black DM, Thompson DE, Bauer DC. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the fracture intervention trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4118-24

Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1207-1215.

Bonaiuti D, Shea B, Lovine R, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *The Cochrane Library* 2004.

Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci Jr, Emkey Rd, Tonino Rp, Rodriguez-Portales Ja, Downs Rw, Gupta J, Santora Ac, Liberman Ua. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350:1189-99.

Boonen S, Kaufman JM, Reginster JY, Devogelaer JP. Patient assessment using standardised bone mineral density values and a national reference database: implementing uniform thresholds for the reimbursement of osteoporosis treatment in Belgium. *Osteoporos Int* 2003; 14: 110-115.

Boonen S, McClung M, Eastell R, Fuleihan G, Barton I, Delmas P. Safety and efficacy of risedronate in reducing fracture risk in osteoporotic women 80 years of age or older: Implications for the use of antiresorptives in the oldest old. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1832-1839.

Boonen S, Body J-J, Boutsens Y, et al. Evidence-based guidelines for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int* 2005; 16:239-254

Boonen S. Rol van de bisfosfonaten. Consensusconferentie: "De doelmatige behandelingen voor de preventie van breuken ten gevolge van osteoporose; Brussel; 26 mei 2005.

Brown J, Kendler D, McClung M, Emkey R, Adachi J, Bolognese M, Li Z, Blaske A, Lindsay R. The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2002;71:103-11.

Brumsen C, Papapoulos SE, Lips P, et al. Daily oral pamidronate in women and men with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2002;17:1057-1064

Cardona JM, Pastor E. Calcitonin vs etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a meta-analysis of published clinical trials. *Osteoporos Int* 1997;7:165-174

CBO Osteoporose Tweede Herziene Richtlijn 2002. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2002; CBO Utrecht, Nederland. www.cbo.nl

Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 1999; 354: 878-882.

Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327: 1637-42.

Chesnut CH, Silverman S, Andrianoi K, et al. for the PROOF Study Group. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. *Am J Med* 2000;109:267-74.

Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, Felsenberg D, Huss H, Gilbride J, Schimmer RC, Delmas PD. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19:1241-9.

Cosman F, Nieves J, Woelfert L, et al. Parathyroid hormone added to established hormone therapy: effects on vertebral fracture and maintenance of bone mass after parathyroid hormone withdrawal. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 925-931.

Cummings SR, Black DM, Thomson DE et al., for the Fracture Intervention Trial Research Group. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. Results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998; 280: 2077-2082.

Cranney A, Wells G, Willan A, Griffith L, Zytaruk N, Robinson V, Black D, Adachi J, Shea B, Tugwell P, Guyatt G. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. II. Meta-analysis of alendronate for the treatment of post menopausal women. *Endocrin Rev* 2002; 23: 508 – 516.

Cranney A, Tugwell P, Adachi J, Weaver B, Zytaruk N, Papaioannou A, Robinson V, Shea B, Wells G, Guyatt G. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. III. Meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23:517-23.

Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N et al. The osteoporosis Methodology Group and the Osteoporosis research Advisory Group. Meta-analysis of calcitonin for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Reviews* 2002;23:540-51.

Cranney A, Waldegger L, Zytaruk N, et al. Residronate for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *The Cochrane Library*, 2004

Cranney A, Welch V et al. Etidronate for treating and preventing postmenopausal osteoporosis. *The Cochrane Library* 2003.

Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. Risk factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med* 1995; 332:767-773

Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fracture. *JAMA* 1998; 280:2077-82

De Haes J. Verbruikscijfers in België. Consensusconferentie: "De doelmatige behandelingen voor de preventie van breuken ten gevolge van osteoporose; Brussel; 26 mei 2005.

D'Haese PC, Santacruz F, De Broe M. Correspondence: Postmenopausal osteoporosis and strontium ranelate. *N Engl J Med* 2004; 350(19):2001

De Laet CEDH, Van Hout BA, Pols HAP Osteoporosis in the Netherlands; A burden of illness study. 1996 Institute for Medical Technology Assessment, Rotterdam.

De Laet CEDH, Van Hout BA, Burger H, Hofman A, Pols HAP. Bone density and risk of hip fracture in men and women: cross sectional analysis. *BMJ* 1997; 315: 221-5.

De Laet CEDH, Van Hout BA, Burger H, Hofman A, Weel AEAM, Pols HAP. Hip Fracture Prediction in Elderly Men and Women: Validation in the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1587-1593.

De Laet C, Pols HAP. Fractures in the elderly: epidemiology and demography. *Best Prac Res Clin Endocrin Metab* 2002; 14 (2): 171-9.

- De Laet C, Oden A, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, Kanis JA. The impact of the use of multiple risk indicators for fracture on case-finding strategies: a mathematical approach. *Osteoporos Int* 2005 Mar; 16(3): 313-8.
- De Laet C, Kanis J, Oden A et al. Body Mass Index as a predictor for fracture risk: A meta analysis. *Ost. International*. In press (2005).
- De Laet C. Epidemiologie en risicobepaling. Consensusconferentie: "De doelmatige behandelingen voor de preventie van breuken ten gevolge van osteoporose; Brussel; 26 mei 2005.
- Delmas PD. Markers of bone turnover for monitoring treatment of osteoporosis with antiresorptive drugs. *Osteoporos Int* 2000; Suppl 6:S66-76
- Deprez, Fardellone P. Non pharmacologic prevention of osteoporotic fractures. *Joint Bone Spine* 2003;70:448-457
- Devogelaer J.P. Rol van de middelen die de botaanmaak stimuleren. Consensusconferentie: "De doelmatige behandelingen voor de preventie van breuken ten gevolge van osteoporose; Brussel; 26 mei 2005.
- Donne B, Kelly M, Kelly A, et al. Bone density profiles and osteoporosis incidence in Irish females. *Ir Med J* 1996; 89:92-94
- Dowson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997; 337: 670-6.
- Eastell R, Boyle IT, Compston J, et al. Management of male osteoporosis: report of the UK Consensus Group. *Q J Med* 1998; 91:71-92
- Eastell R, Barton I, Hannon RA, Chines A, Garnero P, Delmas PD. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1051-1056.
- Ebeling PR, Wark JD, Yeung S, et al. Effects of calcitriol or calcium on bone mineral density, bone turnover, and fractures in men with primary osteoporosis: a two-year randomized, double blind, double placebo study. *J Clin Endocrin Metab* 2001;86(9):4098-103
- Ettinger B, Black DM, Mitlak BH 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;282:637-645.
- Ettinger B, San Martin J, Crans G, et al. Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 745-751.
- Ferder G, Cryer C, Donovan S, Carter Y on behalf of the guidelines' development group. *BMJ* 2000; 321: 1007-11.
- Finkelstein et al. The effects of parathyroid hormone, alendronate or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2003 (349); 1216-26.
- Franchimont N. Samenvatting voor osteoporose bij de man. Consensusconferentie: "De doelmatige behandelingen voor de preventie van breuken ten gevolge van osteoporose; Brussel; 26 mei 2005.
- Gaspard U. Rol van de andere botresorptieremmers. Consensusconferentie: "De doelmatige behandelingen voor de preventie van breuken ten gevolge van osteoporose; Brussel; 26 mei 2005.
- Gillespie LD, Gillespie WJ, Cumming R, et al. Interventions for preventing falls in elderly people. *The Cochrane Library*, Issue 4, Oxford: Update Software 1997.
- Gillespie WJ, Avenell A, Henry DA, et al. Vit D and Vit D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis [Cochrane Review]. *Cochrane Library*, Issue 1 2005.

- Grady D, Ettinger B, Moscarelli E et al. Safety and adverse effects associated with raloxifene: multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Obstet Gyn* 2004;104:837-844.
- Harris ST, Watts NB, Jackson RD, et al. Four-year study of intermittent cyclic etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis: three years of blinded therapy followed by one year of open therapy. *Am J Med* 1993;95(6):557-67
- Harris S, Watts N, Genant H, McKeever C, Hangartner T, Keller M, Chesnut III C, Brown J, Eriksen E, Hoesly M, Axelrod D, Miller P. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. A randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:1344-52.
- Heikinheimo RJ, Inkovaara JA, et al. Annual injection of vitamin D and fractures of aged bones. *Calcif Tissue Int* 1992;51(2):105-10
- Johansson H, Oden A, Johnell O, Jonsson B, de Laet C, Oglesby A, McCloskey EV, Kayan K, Jalava T, Kanis JA. Optimization of BMD measurements to identify high risk groups for treatment — a test analysis. *J Bone Miner Res*. 2004 Jun; 19(6): 906-13.
- Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oden A, Ogelsby AK. International variations in hip fracture probabilities: implications for risk assessment. *J Bone Min Res*. 2002; 17(7): 1237-44.
- Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, Eisman J, Fujiwara S, Garnero P, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone*. 2004 Aug; 35(2): 375-82.
- Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, De Laet C, Eisman JA, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ 3rd, Pols HA, Reeve J, Silman AJ, Tenenhouse A. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. *Bone*. 2004 Nov; 35(5): 1029-37.
- Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, de Laet C, Melton III LJ, Tenenhouse A, Reeve J, Silman AJ, Pols HA, Eisman JA, McCloskey EV, Mellstrom D. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res*. 2004 Jun; 19(6): 893-9.
- Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, Oden A, Zethraeus N, Pflieger B, Khaltayev N. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int*. 2004 Dec 23; [Epub ahead of print]
- Kanis JA et al. Epidemiology of osteoporosis and fractures in men. *Calcif. Tissue Int*. 2004; 75: 90-99
- Kanis JA, Johnell O, Oden A, Borgstrom F, Johansson H, De Laet C, Jonsson B. Intervention thresholds for osteoporosis in men and women: a study based on data from Sweden. *Osteoporos Int*. 2005 Jan; 16(1): 6-14.
- Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA, Fujiwara S, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. Smoking and fracture risk: a meta-analysis.
- Karpf Db, Shapiro Dr, Seeman E et al. Prevention of nonvertebral fractures by alendronate. A meta-analysis. *Alendronate Osteoporosis Treatment Study Groups*. *JAMA* 1997;277:1159.
- Kaufman JM. Samenvatting voor postmenopauzale osteoporose. Consensusconferentie: "De doelmatige behandelingen voor de preventie van breuken ten gevolge van osteoporose; Brussel; 26 mei 2005.
- Khosla S. Parathyroid hormone plus alendronate – a combination that does not add up. *N Engl J Med* 2003; 349: 1277-1279.
- Kaufman JM et al. Teripartide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: treatment and discontinuation of therapy. *Osteoporosis Int* 2004; Aug 18.
- Lieberman UA, Weiss SR, Bröll J, et al. Effect of alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;333:1437-43

- Lindsay R, Nieves J, Formica C, et al. Randomised controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral-bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on oestrogen with osteoporosis. *Lancet* 1997; 350: 550-555.
- Lindsay R, Scheele WH, Neer R et al. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Int Med* 2004;164:2024-2030.
- Lips P, Wilco C, Graafmans MS, et al. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. *Ann Int Med* 1996;124:400-6
- Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC, Lindsay RL, Wahner HW, Dunn WL, et al. Prevalence of low femoral bone density in older US adults from NHANES III. *Journal of Bone and Mineral Research* 1997; 12: 1761-1768.
- McClung MR, Geusens P, Miller Pd et al. Hip Intervention Program Study Group : Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001;344:333-40.
- Meunier PJ, Slosman D, Delmas P, et al. Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2060-2066
- Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350:459-468
- Miller PD, Watts NB, Licata AA, et al. Cyclical etidronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis: efficacy and safety after seven years of treatment. *Am J Med* 1997;103(6):468-476
- Morgan SL. *Rheum Dis Clin North Am* 2001
- National Osteoporosis Foundation Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost-effectiveness analysis. *Osteoporosis Int* 1998; 8 (suppl 4); 1-88.
- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434-1441.
- NIH Consensus Conference Development panel on optimal calcium intake. *JAMA* 1994;272:1942-1948
- O Johnell, J A Kanis, A Oden, et al. Predictive value of Bone Mineral Density for Hip and other Fractures: a meta analysis. *J Bone and Mineral Res.* 2005. In press.
- Oden A, Dawson A, Dere W, Johnell D, Jonsson B, Kanis JA. Lifetime risk of hip fractures is underestimated. *Osteoporosis Int* 1998; 8: 599-603
- Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY. Severely suppressed bone turnover: A potential complication alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1294-1301.
- Olszynski WP et al. Osteoporosis in men: epidemiology, diagnosis, prevention and treatment. *Clin Therap* 2004; 26: 15-28.
- Orimo H, Shiraki M, Hoshino T, et al. Effects of vitamin D3 on lumbar bone mineral density and vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis? *Calcif Tissue Int* 1994;54:370-76
- Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000; 343(9):604-610
- Orwoll ES et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res*; 2003(18): 9-17.
- Papadimitropoulos E, Welles G, Shea B, et al. VIII Meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocrine Reviews* 2002; 23(4):560-569

Parker MJ, Gillespie LD, Gillespie WJ. Hipprotectors for preventing hip fractures in the elderly (Cochrane Library). *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4: CD001255.

Pols HAP, Felsenberg D, Hanley D, et al. Multinational, placebo controlled, randomised trial of effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass. *Osteoporosis Int* 1999;9:461-468

Province MA, Hadley EC, Hornbrook MC, et al. The effects of exercise on falls in elderly patients. A preplanned meta-analysis of the FISCIT Trials. *JAMA* 1995; 273: 1341-7.

Rabenda V, Hanssens L, De Ceulaer F, Reginster J-Y. Is there any interest in combining treatments in osteoporosis. *Cur Rheum Rev* 2005; 1:49-55

Ravn P, Hosking D, Thompson D, et al. Monitoring of alendronate treatment and prediction of effect on bone mass by biochemical markers in the Early Postmenopausal Intervention Cohort Study. *J Clin Endocrin Metabol* 1999; 84(7):2363-2369

Recker R, Masarachia P, Santora A, Howard T, Chavassieux P, Arlot M, Rodan G, Wehren L, Kimmel D. Trabecular bone microarchitecture after alendronate treatment of osteoporotic women. *Curr Med Res Opin* 2005;21:185-194.

Reginster JY, Gillet P, Sedrine WB, Brands G, Ethgen O, de Froidmont C, et al. Direct costs of hip fractures in patients over 60 years of age in Belgium. *Pharmacoeconomics* 1999; 15: 507-514.

Reginster J, Minne Hw, Sorensen Oh, M. Hooper, C. Roux, M.L. Brandi, B. Lund, D. Ethgen, S. Pack, I. Roumagnac, R. Eastell. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Osteoporos Int* 2000;11:83-91.

Reginster JY, Gille P, Gosset C. Secular increase in the incidence of hip fractures in Belgium between 1984 and 1996: need for a concerted public health strategy. *Bull WHO* 2001: 942-6.

Reginster J-Y, Seeman E, De vernejoul MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: TROPOS study. *J Clin Endocrin Metabol* Feb 2005

Reid DM et col. Risedronate increases bone density and reduces vertebral fracture risk within one year in men on corticosteroid therapy. *Calcif. Tissue Int.* 2001, 69: 242-247

Reid IR, Wattie DJ, Evans MC, et al. Continuous therapy with pamidronate in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1595-1599

Richy F, Ethgen O, Bruyere, Reginster J-Y. Efficacy of alphacalcidol and calcitriol in primary and corticoid-induced osteoporosis: a meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate. *Osteoporos Int* 2004; 15:301-310

Ringe JD et al. Avoidance of vertebral fractures in men with idiopathic osteoporosis by a three year therapy with calcium and low-dose intermittent monofluorophosphate. *Osteop Int* 1998; 8: 47-52.

Ringe JD, Faber H, Dorst A. Alendronate treatment of established primary osteoporosis in men: results of a 2-year prospective study. *J Clin Endocrin Metab* 2001;86(11):5252-5

Rittmaster RS, Bolognese M, Ettinger MP, et al. Enhancement of bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2129-2134.

RIZIV. Synthèse van de beschikbare wetenschappelijke literatuur. Consensusconferentie: "De doelmatige behandelingen voor de preventie van breuken ten gevolge van osteoporose; Brussel; 26 mei 2005.

Rizzoli R, Greenspan SL, Bone G 3rd, et al. Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Min res* 2002;17(11):1988-1996

- Robertson MC, Campbell AJ, Gardner MM, et al. Preventing injuries in older people by preventing falls : a meta-analysis of individual-level data. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 905 – 11.
- Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL, Mcclung M, Miller P, Broy S, Kagan R, Petruschke RA, Thompson DE, De Papp AE. Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once weekly risedronate 35 mg in women with postmenopausal osteoporosis randomized double-blind study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 141-151
- Sakar S, Reginster J-Y, Crans GG, et al. Relationship between changes in biomedical markers of bone turnover and BMD to predict vertebral fracture risk. *J Bone Min Res* 2004; 19(4):394-401
- Schuit S, van der Klift M, Weel A, de Laet C, Burger H, Seeman E, Hofman A, Uitterlinden A, van Leeuwen J, Pols H. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone* 2004; 34(1):195-202.
- Schnitzer T, Bone Hg, Crepaldi G et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Alendronate Once-Weekly Study Group. *Aging Clin Exp Res* 2000;12:1-12.
- Shea B, Wells G, Cranney A, et al. Calcium for osteoporosis in postmenopausal women [Cochrane Review]. *The Cochrane Library*, Issue 1, 2005.
- Sorensen O, Crawford G, Mulder H, Kosking D, Gennari C, Mellstrom D, Pack S, Wenderoth D, Cooper C, Reginster Jy. Long-term efficacy of risedronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience. *Bone* 2003;32:120-6.
- Stokkestad JA, Hoiseth A, Felsenberg D, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19:1241-1249
- Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, et al. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990;322(18):1265-71
- Trovas GP et col. A randomized trial of nasal calcitonin in men with idiopathic osteoporosis: Effects on bone mineral density and bone markers. *J Bone Miner. Res.* 2002, 17:521-527
- Tucci JR, Tonino RP, Emkey RD et al. Effect of three years of oral alendronate treatment in postmenopausal osteoporosis. *Am J Med* 1996;101:488-501
- Vermeire E. Screening op osteoporose: de patient of de test behandelen? Het verschil tussen meten en weten. *Huisarts Nu (Minerva)* 2001; 30(2): 65-68
- Vermeire E. Fractuurpreventie: de kracht van evidentie of de impact van optimisme? *Huisarts Nu (Minerva)* 2001; 30(2):88-93
- Watts NB, Harris ST, Genant HK. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Eng J Med* 1990;323(2):73-9
- Watts NB, Josse RG, Hamdy RC, Hughes RA, Manhart MD, Barton I, Calligeros D, Felsenberg D. Risedronate prevents new vertebral fractures in postmenopausal women at high risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:542-9.
- Wolff I, Van Croonenbeerg JJ, Kemper HC, et al. The effect of exercise training programs on bone mass: a meta-analysis. *Osteoporosis Int* 1999; 9: 1 – 9.
- World Health Organisation Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series 1994, No 843; WHO, Geneva.

Bijlagen

Overzicht van de vergoedingsvoorwaarden

De hieronder vermelde vergoedingsvoorwaarden zijn deze zoals opgenomen in hoofdstuk IV van de bijlage gevoegd bij het KB van 21.12.2001 op 1 september 2005. Voor de meest recente versie van deze vergoedingsvoorwaarden dient u de webstek van het RIZIV te raadplegen.
(URL: https://www.inami.fgov.be/inami_prd/ssp/StartSSP/Pages/p100_2.asp)

1. 1- α Leo (Alfacalcidol)

Deze specialiteit komt slechts in aanmerking voor terugbetaling indien ze voorgeschreven werd ter behandeling van een van volgende aandoeningen:

- uremische beenderziekte;
- hypoparathyroïdie;
- hypofosfatemische osteodystrofie
- renale osteodystrofie;
- corticale en/of trabeculaire osteoporose die voortspuit uit een langdurige (gedurende verscheidene jaren) behandeling met cortisonederivaten en geobjectiveerd door een absorptiometrie die wijst op een minerale inhoud van het been die lager ligt dan de ondergrens van de norm voor de gebruikte methode voor de leeftijd van de patiënt.

waarvan de diagnose bevestigd en geattesteerd werd door een internist, een kinderarts, een reumatoloog of een heilkundige.

2. Osteodidronel (Etidronaat)

Deze specialiteit wordt enkel vergoed als aangetoond wordt dat ze toegediend wordt voor de behandeling van osteoporose bij een vrouw in de menopauze die tegelijkertijd aan de twee volgende voorwaarden voldoet:

- een antecedent van een wervelfractuur gedefinieerd door een reductie van ten minste 25% en ten minste 4 mm in absolute waarde, van de hoogte van de voor- of de achterraand of van het centrum van de beschouwde wervel, aangetoond door een radiologisch onderzoek;
- een T-score, berekend ten opzichte van een vrouwelijke referentiepopulatie van $< - 2,5$ ter hoogte van de lumbale wervelkolom (L1-L4 of L2-L4) of van de heup (volledige zone of zone van de hals) bij een onderzoek uitgevoerd met radiologische absorptiometrie met dubbele energie.

Daartoe maakt de behandelende geneesheer een verslag op waaruit blijkt dat aan de voorgenoemde voorwaarden is voldaan, en voegt hij bij zijn aanvraag het protocol van de radiografie en van de radiologische absorptiometrie.

3. Actonel 5 mg (Risedronaat)

Deze specialiteit wordt enkel vergoed als aangetoond wordt dat ze toegediend wordt voor:

1.1. de behandeling van osteoporose bij een vrouw in de menopauze die aan ten minste een van de volgende voorwaarden voldoet:

- ofwel een antecedent van een wervelfractuur gedefinieerd door een reductie van ten minste 25 %, en ten minste 4 mm in absolute waarde, van de hoogte van de voor- of de achterrand of van het centrum van de beschouwde wervel, aangetoond door een radiologisch onderzoek;
- ofwel een T-score < -2,5, berekend ten opzichte van een vrouwelijke referentiepopulatie, ter hoogte van de lumbale wervelkolom (L1-L4 of L2-L4) of van de heup (volledige zone of zone van de hals) bij een onderzoek uitgevoerd met radiologische absorptiometrie met dubbele energie.

Daartoe maakt de behandelende geneesheer een verslag op waaruit blijkt dat aan de voornoemde voorwaarden is voldaan, en voegt hij bij zijn aanvraag het protocol van de radiografie of van de radiologische absorptiometrie.

1.2. de behandeling van glucocorticoïden-geïnduceerde osteoporose bij een vrouw die behandeld wordt met een langdurige (meer dan 3 maanden) orale dagelijkse dosis van minstens 7,5 mg prednison of equivalent die wordt toegediend in het kader van een wetenschappelijk erkende indicatie.

De vergoeding is toegestaan voor zover de betrokken patiënte aan de volgende voorwaarde voldoet:

- de patiënte moet in de menopauze zijn (zonder hormonale substitutie);

Daartoe maakt de behandelende arts een omstandig verslag op waaruit blijkt dat aan de voorgaande voorwaarden is voldaan en waarin hij de stofnaam, de dagelijkse dosis, de begindatum en de wetenschappelijk erkende indicatie van de behandeling met de glucocorticoïden vermeldt.

De gelijktijdige vergoeding van ACTONEL 5 mg en/of FOSAMAX en EVISTA wordt nooit toegestaan.

4. Actonel 35 mg (Risedronaat)

Deze specialiteit wordt enkel vergoed als aangetoond wordt dat ze toegediend wordt voor de behandeling van osteoporose bij een vrouw in de menopauze die aan ten minste een van de volgende voorwaarden voldoet:

- ofwel een antecedent van een wervelfractuur gedefinieerd door een reductie van ten minste 25 %, en ten minste 4 mm in absolute waarde, van de hoogte van de voor- of de achterrand of van het centrum van de beschouwde wervel, aangetoond door een radiologisch onderzoek;
- ofwel een T-score < -2,5, berekend ten opzichte van een vrouwelijke referentiepopulatie, ter hoogte van de lumbale wervelkolom (L1-L4 of L2-L4) of van de heup (volledige zone of zone van de hals) bij een onderzoek uitgevoerd met radiologische absorptiometrie met dubbele energie.

Daartoe maakt de behandelende geneesheer een verslag op waaruit blijkt dat aan de voornoemde voorwaarden is voldaan, en voegt hij bij zijn aanvraag het protocol van de radiografie of van de radiologische absorptiometrie.

De gelijktijdige vergoeding van ACTONEL 35 mg en/of ACTONEL 5 mg, FOSAMAX 10 mg, FOSAMAX 70 mg en EVISTA wordt nooit toegestaan.

5. Fosamax 10 mg (Alendronaat)

a) Deze specialiteit wordt enkel vergoed als aangetoond wordt dat ze toegediend wordt voor de behandeling van osteoporose bij een vrouw in de menopauze die aan ten minste een van de volgende voorwaarden voldoet:

- ofwel een antecedent vertonen van een wervelfractuur gedefinieerd door een vermindering van minstens 25 % en van minstens 4 mm in absolute waarde, van de hoogte van de voor- of de achterrand of van het centrum van de beschouwde wervel, aangetoond door een radiologisch onderzoek;
- ofwel een T-score, berekend ten opzichte van een vrouwelijke referentiepopulatie van $< -2,5$ ter hoogte van de lumbale wervelkolom (L1-L4 of L2-L4) of van de heup (volledige zone of zone van de hals) bij een onderzoek uitgevoerd met radiologische absorptiometrie met dubbele energie.

Daartoe maakt de behandelende arts een verslag op waaruit blijkt dat aan de voorgaande voorwaarden is voldaan en voegt hij bij zijn aanvraag het protocol van de radiografie of van de radiologische absorptiometrie toe.

b) Deze specialiteit wordt slechts vergoed als is aangetoond dat ze toegediend wordt voor de behandeling van glucocorticoïden-geïnduceerde osteoporose bij een vrouw die behandeld wordt met een langdurige (meer dan 3 maanden) orale dagelijkse dosis van minstens 7,5 mg prednison of equivalent die wordt toegediend in het kader van een wetenschappelijk erkende indicatie.

De vergoeding wordt toegestaan voor zover de betreffende patiënte aan 1 van de 2 volgende voorwaarden voldoet:

- ofwel moet de patiënte zich in de menopauze bevinden zonder hormonale substitutie
- ofwel moet de patiënte een T-score vertonen, berekend ten opzichte van een vrouwelijke referentiepopulatie, van $< -1,5$ gemeten ter hoogte van de lumbale wervelkolom (L1-L4 of L2-L4) of van de heup (volledige zone of zone van de hals) bij een onderzoek uitgevoerd met radiologische absorptiometrie met dubbele energie

Daartoe maakt de behandelende arts een omstandig verslag op waaruit blijkt dat aan de voorgaande voorwaarden is voldaan en waarin hij de stofnaam, de dagelijkse dosis, de begindatum en de wetenschappelijk erkende indicatie van de behandeling met de glucocorticoïden vermeldt. Bovendien voegt hij, indien van toepassing, bij zijn aanvraag het protocol van de radiologische absorptiometrie.

c) Deze specialiteit wordt enkel vergoed als aangetoond wordt dat ze toegediend wordt voor de behandeling van osteoporose bij een man bij wie ten minste twee van de drie volgende risicofactoren aanwezig zijn :

- ofwel een antecedent vertonen van een wervelfractuur gedefinieerd door een vermindering van minstens 25 % en van minstens 4 mm in absolute waarde, van de hoogte van de voor- of de achterrand of van het centrum van de beschouwde wervel, aangetoond door een radiologisch onderzoek ;
- ofwel een T-score, berekend ten opzichte van een mannelijke referentiepopulatie van $< -2,5$ ter hoogte van de lumbale wervelkolom (L1-L4 of L2-L4) bij een onderzoek uitgevoerd met radiologische absorptiometrie met dubbele energie
- ofwel een T-score, berekend ten opzichte van een mannelijke referentiepopulatie van < -1 ter hoogte van de heup (volledige zone of zone van de hals) bij een onderzoek uitgevoerd met radiologische absorptiometrie met dubbele energie.

Daartoe maakt de behandelende arts een verslag op waaruit blijkt dat aan de voorgaande voorwaarden is voldaan en voegt hij bij zijn aanvraag het protocol van de radiografie of van de radiologische absorptiometrie toe, of, in voorkomend geval, van de radiologische absorptiometrie.

6. Fosamax 70 mg (Alendronaat)

Deze specialiteit wordt enkel vergoed als aangetoond wordt dat ze toegediend wordt voor de behandeling van osteoporose bij een vrouw in de menopauze die aan ten minste een van de volgende voorwaarden voldoet:

- ofwel een antecedent vertonen van een wervelfractuur gedefinieerd door een vermindering van minstens 25 % en van minstens 4 mm in absolute waarde, van de hoogte van de voor- of de achterrand of van het centrum van de beschouwde wervel, aangetoond door een radiologisch onderzoek;
- ofwel een T-score, berekend ten opzichte van een vrouwelijke referentiepopulatie van < -2,5 ter hoogte van de lumbale wervelkolom (L1-L4 of L2-L4) of van de heup (volledige zone of zone van de hals) bij een onderzoek uitgevoerd met radiologische absorptiometrie met dubbele energie.

Daartoe maakt de behandelende arts een verslag op waaruit blijkt dat aan de voorgaande voorwaarden is voldaan en voegt hij bij zijn aanvraag het protocol van de radiografie of van de radiologische absorptiometrie toe.

7. Evista (Raloxifene)

Deze specialiteit wordt enkel vergoed als aangetoond wordt dat ze toegediend wordt voor de behandeling van osteoporose bij een vrouw in de menopauze die aan ten minste een van de volgende voorwaarden voldoet:

- ofwel een antecedent van een wervelfractuur gedefinieerd door een reductie van ten minste 25 %, en ten minste 4 mm in absolute waarde, van de hoogte van de voor- of de achterrand of van het centrum van de beschouwde wervel, aangetoond door een radiologisch onderzoek;
- ofwel een T-score, berekend ten opzichte van een vrouwelijke referentiepopulatie van < - 2,5 ter hoogte van de lumbale wervelkolom (L1-L4 of L2-L4) of van de heup (volledige zone of zone van de hals) bij een onderzoek uitgevoerd met radiologische absorptiometrie met dubbele energie.

Daartoe maakt de behandelende geneesheer een verslag op waaruit blijkt dat aan de voornoemde voorwaarden is voldaan, en voegt hij bij zijn aanvraag het protocol van de radiografie of van de radiologische absorptiometrie.

De gelijktijdige vergoeding van FOSAMAX en EVISTA wordt nooit toegestaan.