Aanpassing Duodecim richtlijn osteoporose.

Focus medicamenteuze behandeling en bescherming bij glucocorticoïdenkuur.

Deceuninck Laurens, UGent

Promotor: Prof. dr. Derese Anselme, UGent

Co-promotoren: dr. Poelman Tom, UGent

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: [2018 – 2019]

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.

Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.

Abstract

Inleiding:

Het doel van deze masterproef is een adaptatie en actualisering van de Duodecim richtlijn 'Osteoporose'. Voor deze ligt de focus op de medicamenteuze aanpak van osteoporose, de duur van de therapie en de bescherming voor osteoporose tijdens langdurige cortisonetherapie. Dit project gaat uit van EBM PracticeNet, een Belgische organisatie die evidence based informatie online beschikbaar maakt voor zorgverleners. In deze databank kun je onder andere de Finse Duodecim richtlijnen terugvinden. Deze zijn echter niet aan de Belgische context aangepast. EBM PracticeNet zorgt voor een stapsgewijze adaptatie van de richtlijnen. Zo hebben Lotte Van Thuyne en ikzelf de mogelijkheid om de adaptatie rond OSTEOPOROSE uit te voeren als onderdeel van een masterthesis.

Methode

Voor de adaptatie van de richtlijn aan de Belgische context, werd de handleiding van EBM PracticeNet gevolgd, gebaseerd op de methodiek van ADAPTE. Er werden in totaal 6 klinische vragen gedefinieerd, waarvan 3 behandeld worden in deze masterproef. Vervolgens werden relevante richtlijnen opgezocht en gescreend. Hierna gebeurde een evaluatie van deze richtlijnen volgens AGREE. Elke aanbeveling uit de geselecteerde richtlijnen werd geïnventariseerd en gewaardeerd op samenhang, courantheid en toepasbaarheid door middel van een matrix. De matrix werd vervolgens nagelezen door een lid van de leescommissie van EBM PracticeNet.
Voor de implementatiefase werd aan de hand van de geadapteerde aanbevelingen een flowchart opgesteld dat eenvoudig gebruikt zou kunnen worden in de huisartsenpraktijk bij de aanpak van osteoporosepatiënten. Dit protocol werd besproken met de verschillende collega's in de opleidingspraktijken, om zo de toepasbaarheid ervan te toetsen en in kaart te brengen welke mogelijke barrières ze hierbij ondervonden.

Resultaten

De klinische vragen die werden gescreend in deze Masterproef zijn: Wat zijn de medicamenteuze behandelingen van osteoporose? Hoelang moet men de medicamenteuze behandeling met bisfosfonaten aanhouden? Welke medicamenteuze maatregelingen ter preventie van osteoporose moet je nemen bij een behandeling met een glucocorticoïdenkuur? In de literatuur werden verschillende richtlijnen gezocht en gevonden die een antwoord bieden op deze vragen. Als betrouwbare bronrichtlijnen werden de NICE, SIGN, NOGG en CBO weerhouden. De evidentie waarop zij steunden bevestigden de aanbevelingen van Duodecim rond deze vragen. De aanbevelingen kunnen worden behouden en zijn toepasbaar voor de Belgische context.

De 10 bevraagde huisartsen konden zich vinden in deze richtlijn en ook het voorgestelde flowchart kon mits kleine aanpassingen gebruikt worden rond osteoporose.

Discussie

De Duodecim richtlijn osteoporose werd geschikt bevonden voor toepassing in de Belgische zorgcontext. Ook de flowchart was een verduidelijking van de richtlijn en zeer geschikt voor het gebruik in de dagdagelijkse huisartspraktijk. Bij het voorstellen van de richtlijn en flowchart kwam als voornaamste punt van kritiek dat het nog steeds iets te onduidelijk was welke de duur van de verschillende behandeling zijn en wanneer de therapie langer mag aangehouden worden.

Na het uitschrijven van de volledige richtlijn zal deze na goedkeuring worden gepubliceerd op EBM PracticeNet, waar ze toegankelijk zal zijn voor de Belgische huisarts via het elektronisch medisch dossier.

Inhoudsopgave

Abstract 3

Doel: 6

Inleiding 6

Methode: 7

Screeningsfase 7

Stap 1: Definiëren van de Scope met klinische vragen 7

Stap 2: Zoektocht naar relevante richtlijnen 7

Stap 3: Screening van de gevonden richtlijnen 8

Stap 4: Waardering van de geselecteerde richtlijnen 8

Stap 5: Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie 9

Stap 6: Nazicht door leescommissie 9

Fase 2: adaptatiefase 10

Stap 7: eerste versie 10

Fase 3: Implementatiefase 12

Stap 1: opstellen van flowchart en toepassen in de praktijk: 12

Stap 2: Peer review 12

Stap 3: Praktijkconsensus. 12

Resultaten: 13

Screeningsfase 13

Stap 1: definiëren van de klinische vragen 13

Stap 2: zoeken naar relevante richtlijnen 14

Stap 3: screening van de gevonden richtlijnen 15

Stap 4: Waarderen van de geselecteerde richtlijnen 16

Implimentatiefase: 19

Flowchart: 19

Peer review: 20

Discussie 23

Sterktes en zwaktes 23

Verbeteringen 24

Besluit 25

Bijlagen: 26

Bijlage 1: Goedkeuring ethische commissie: 26

Bijlage 2: Duodecim Guideline osteoporosis 28

Bijlage 3: klinische vragen 32

Bijlage 4: Stap 2 Matrix..... 33
Bijlage 5: Stap 3 Matrix..... 34
Bijlage 6: Stap 4.1 MatriX AGREE II scores 35
Bijlage 7: stap 7 matrix 40
Bijlage 8: evaluatieformulier 41
Literatuurlijst: 46

Doel:

De databank van de Finse Duodecim richtlijnen bestaat uit een 1000-tal richtlijnen die aanbevelingen voor de eerstelijnspraktijk omvatten. Deze aanbevelingen worden geëvalueerd o.b.v. kwaliteit van inhoud, consistentie van aanbeveling met inhoud en/of toepasbaarheid in de Belgische context.

In vele gevallen zijn deze aanbevelingen inhoudelijk juist en in overeenstemming met de Belgische praktijk of context. Negatief beoordeelde richtlijnen dienen nagezien te worden. Zo werd ook de richtlijn over 'Osteoporosis' herzien.

Het gehele proces van deze herziening en het resultaat wordt nagelezen door een leescommissie van EBM PracticeNet en onderbouwd op hun website.

In een tweede fase voor deze Masterproef wordt deze herziene richtlijn kwalitatief beoordeeld door verschillende gebruikers om zo de toepasbaarheid van de aangepaste richtlijn te evalueren voor de Vlaamse huisartsenpraktijk. (1,2)

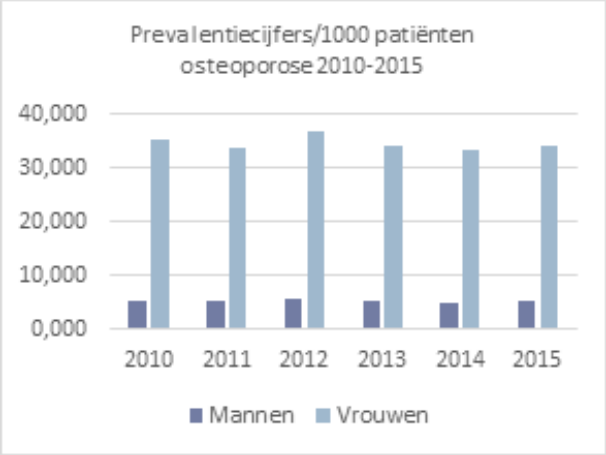
Inleiding

Osteoporose wordt gedefinieerd als een verminderde botsterkte. Hierdoor is het risico op fracturen verhoogd. De verminderde botsterkte is het gevolg van een onevenwicht in de botaanmaak en botafbraak door osteoblasten en -clasten. Mede door het toegenomen valrisico zorgt dit voor een exponentiële toename van het aantal fracturen.

Om de definitie osteoporose te kunnen stellen, dient de botmineraaldichtheid (BMD) bepaalt te worden. Deze meet je met een Dual energy X-ray Absorptiometry (DXA). Met de DXA wordt ter hoogte van de heup en lumbale wervelkolom de BMD bepaald a.d.h.v. een T-score. Bij een T-score lager dan -2,5 spreken we over osteoporose. Tussen -1 en -2,5 over osteopenie. T >1 wordt als normaal beschouwd (3, 6, 11).

Via de INTEGO databank (die in 46 Vlaamse huisartsenpraktijken gegevens verzameld) wordt de prevalentie van osteoporose bij mannen op 4,91 tot 5,11 per 1000 patiënten en bij vrouwen op 33,59 tot 37,09 per 1000 patiënten geschat.

Osteoporose op zichzelf leidt niet tot de dood. Alleen de gevolgen ervan, namelijk een fractuur, zijn geassocieerd met sterfte. De belangrijkste fractuur in dit opzicht is de heupfractuur. Van de senioren (55 jaar en ouder) die een heup breken, overlijdt bijna 25% binnen een jaar na het oplopen van de heupfractuur (Verhaar et al, 2013).



Methode:

EBM PracticeNet voorziet in een lijst van geselecteerde richtlijnen of onderwerpen waar een herziening noodzakelijk is. Per 2 HAIO's wordt gewerkt volgens een handleiding, gebaseerd op de "Adapte Manual and Resource Kit": 'Handboek adaptatie Duodecim richtlijn, versie 7 oktober 2017.' Deze procedure stoelt op het 'Adapte Framework', een internationaal aanvaard instrument om richtlijnen aan te passen aan de lokale context. De adaptatiefase wordt begeleid door verschillende mensen van EBM Practicenet om de verschillende fasen in deze procedure te superviseren.

Er zijn 3 fasen te onderscheiden tijdens het doorlopen van deze procedure:

- Screeningsfase: waarbij de originele richtlijn vergeleken wordt met de gangbare literatuur over dit onderwerp.
- Adaptatiefase: waarbij de oorspronkelijke richtlijn ofwel sterker onderbouwd wordt, ofwel aangepast wordt aan de lokale context.
- Implementatiefase: waarbij de aangepaste richtlijn getoetst wordt of deze toepasbaar is in de praktijk.

Tijdens het doorlopen van deze fasen wordt alles bijgehouden volgens een matrix die opgelegd wordt door de mensen van de begeleiding. Deze wordt op 4 verschillende momenten tussentijds beoordeeld om de evolutie in het aanpassingsproces te volgen. Het opmaken en herwerken van de matrix gebeurde samen met Lotte Van Thuyne.

Screeningsfase

Stap 1: Definiëren van de Scope met klinische vragen

Elke richtlijn bij Duodecim is opgebouwd uit verschillende thema's. Voor het beoordelen van de richtlijn dient elke HAIO 2 verschillende (sub)thema's uit te werken, dit aan de hand van klinische vragen. Deze klinische vragen worden opgesteld aan de hand van PIPOH-elementen om je scope te bepalen:

- **P**atient: definitie van de patiënten populatie
- **I**ntervention: over welke interventie (of diagnostische test) gaat de klinische vraag
- **C**omparison: waarmee wordt vergeleken
- **O**utcome: omvat patiënt outcomes (vb. genezing)
- **H**ealthcare setting and context (vb. huisartsenpraktijk).

Stap 2: Zoektocht naar relevante richtlijnen

In de periode oktober-december 2017 werd gezocht naar relevante richtlijnen voor onze klinische vragen. Deze worden gezocht via de mesh-termen 'Osteoporosis, diagnosis, treatment'. Hiervoor werden internationale databanken geraadpleegd: Guidelines International Network (GIN), National Guideline Clearinghouse (guideline.gov), National Health Service (evidence.nhs.UK) en de Turn research into practice (Trip) Database.
Voor lokale (Belgisch en Nederlands) informatie werd gezocht bij het Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE), de Hogere Gezondheidsraad (HGR), Minerva, Farmaka, het Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (RIZIV), het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI), de Federale Overheidsdienst (FOD) Volksgezondheid, het Nederlands Huisartsen Genootschap/CBO en Domus Medica. De richtlijnen werden geselecteerd op basis van publicatiedatum (minder dan 5 jaar oud), taal (Engels en Nederlands) en of hij toepasbaar is voor de doelgroep: huisartsgeneeskunde.

Stap 3: Screening van de gevonden richtlijnen

Een eerste screening van de gevonden richtlijnen werd uitgevoerd alvorens de verdere doorgedreven beoordeling te starten. Beantwoordt de richtlijn aan een van de klinische vragen. Een eerst kwaliteitscontrole o.b.v. 3 vragen uit AGREE II, namelijk:

- Zijn er systematische methoden gebruikt voor het zoeken naar wetenschappelijk bewijsmateriaal?
- Zijn de sterke punten en beperkingen van het wetenschappelijk bewijs beschreven?
- Is de richtlijn voor publicatie door externe experts beoordeeld?

Een kritische benadering van de bronnen van de richtlijnen zorgt dat er maar een 5-tal richtlijnen overgehouden mogen worden.

Stap 4: Waardering van de geselecteerde richtlijnen

Om een aanbeveling te kunnen formuleren wordt eerst een samenvatting van de evidence gemaakt en bekeken, maar nadien ook een afweging gemaakt rekening houdend met een aantal factoren: het belang van de aandoening en de gemeten uitkomst, de grootte van het effect, de voordelen van de aanbeveling, de nadelen van de aanbeveling, de mogelijke kosten, de voorkeuren en de waarden van de patiënten en de voorkeuren en waarden van de artsen die de aanbeveling moeten toepassen. Aangezien deze afwegingen wel wat kunnen verschillen van context tot context, is het nodig om de verschillende aanbevelingen uit de verschillende richtlijnen naast elkaar te leggen. Zo kun je zien waar de verschillen zitten en vooral een oordeel vellen op basis van welke overwegingen de ene auteur zijn aanbeveling heeft opgesteld ten opzichte van een andere auteur. De bedoeling van stap 4 is om al deze overwegingen duidelijk in kaart te brengen.

Stap 4.1 Evalueer richtlijnen met AGREE II

Via het Agree II instrument dient een waardering gemaakt te worden van de gevonden richtlijnen. De *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation'* (AGREE) beoordeelt een richtlijn op verschillende categorieën: onderwerp en doel, betrokkenheid van belanghebbenden, methodologie, helderheid en presentatie, toepassing en onafhankelijkheid van de opstellers.
De richtlijnen werden overlopen en gescoord, door mezelf en door Lotte Van Thuyne. Deze onafhankelijke beoordelingen werden vergeleken en een consensus-score werd na overleg gemaakt. De resultaten van de AGREE II-evaluatie leidden tot verdere selectie van de richtlijnen.

Stap 4.2: Inventariseer inhoud van de aanbevelingen

Voor elke klinische vraag worden de aanbevelingen uit de verschillende geselecteerde richtlijnen opgelijst in een matrix. De matrix omvat ook de kracht van het onderliggende bewijs en de graad van aanbeveling. Dit vormt de basis voor een eventuele discussie rond de klinische relevantie van elke aanbeveling.

Stap 4.3: Waardeer aanbeveling op samenhang.

De beoordeling van de samenhang van een aanbeveling omvat 3 stappen:

1. nazicht van de zoekstrategie en de focus van de klinische vraag,
2. evaluatie van de samenhang tussen de geselecteerde evidence en de wijze waarop de auteurs dit hebben samengevat en geïnterpreteerd, en
3. evaluatie van de samenhang tussen de interpretatie van de evidence en de geformuleerde aanbeveling.

Voor de evaluatie van de gebruikte zoekstrategie is het noodzakelijk om terug te keren naar de oorspronkelijke klinische vraag en zoekstrategie in de geselecteerde richtlijn. Elementen die van belang zijn in de beoordeling van de zoekstrategie zijn o.a. de zoekperiode, inclusie/exclusiecriteria (vb. taal), onderzochte databases en gebruikte zoektermen. Verschillen in aanbevelingen kunnen

soms hun oorsprong vinden in verschillende zoekstrategieën waardoor andere literatuur werd gebruikt.

Stap 4.4: Waardeer aanbevelingen op courantheid

Voor elke richtlijn werd per klinische vraag nagegaan of recente informatie werd gebruikt. Daarnaast werd gezocht naar aanvullende nieuwe informatie aan de hand van een systematische zoektocht. Hiervoor werd door middel van PICO-elementen (patiënt - intervention - comparison - outcome) gezocht in de database van Cochrane en Medline. Alle aanvullende bronnen werden genoteerd in de matrix.

Stap 4.5: Waardeer aanbevelingen op toepasbaarheid

Naast een waardering van de inhoud is het ook belangrijk om elke aanbeveling te beoordelen op hun toepasbaarheid in de Belgische context. Deze beoordeling gebeurt met de volgende overwegingen:

1. Komt de doelgroep die in de richtlijn besproken wordt, overeen met de doelgroep die wij willen gebruiken in onze Belgische context?
2. Werd bij het formuleren van de aanbeveling uit de bronrichtlijn voldoende rekening gehouden met de verwachtingen en voorkeuren van patiënten?
3. Is de aanbeveling toepasbaar in de Belgische praktijk (nodige expertise, organisatie van de praktijk, terugbetaling, ondersteuning) en beoordeling of er geen culturele conflicten zijn die implementatie van de aanbeveling bemoeilijken.

Stap 5: Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie

In deze stap worden de verschillende evaluaties overlopen en werd beslist of de aanbevelingen in de Duodecim richtlijn al dan niet geadapteerd moesten worden. Indien adaptatie nodig was, werd tijdens deze stap bepaald welke richtlijnen en/of aanbevelingen verder gebruikt zouden worden in het adaptatieproces. Alles werd zorgvuldig in de matrix genoteerd (zie bijlage).

Stap 6: Nazicht door leescommissie

De matrix met alle verworven informatie uit stap 1 t.e.m. 5 werd voorgelegd aan de leescommissie van EBM PracticeNet. De leescommissie vulde hiervoor een feedbackformulier in. Aanpassingen werden gedaan daar waar nodig.

Fase 2: adaptatiefase

Stap 7: eerste versie

Er werd vertrokken vanuit de oorspronkelijke Duodecim richtlijn. De aanpassingen die in stap 5 werden weergegeven, worden nu doorgevoerd in de tekst. Een goede aanbeveling is kort, duidelijk en helder. Een aanbeveling krijgt tevens een GRADE toegekend. GRADE is een methode om op een overzichtelijke wijze de kwaliteit van het onderliggende bewijs te beschrijven en de sterkte van de aanbeveling te beschrijven.

KWALITEIT VAN HET BEWIJS (≈ niveau van bewijskracht, evidentieniveau)

Hoog = verder onderzoek zal ons vertrouwen in de schatting van het effect zeer waarschijnlijk niet veranderen = **A**

Matig = verder onderzoek zal waarschijnlijk een belangrijke invloed hebben op ons vertrouwen in de schatting van het effect en zou deze schatting kunnen veranderen = **B**

Laag en zeer laag = verder onderzoek zal zeer waarschijnlijk een belangrijke invloed hebben op ons vertrouwen in de schatting van het effect en zal waarschijnlijk deze schatting veranderen of eender welke schatting van het effect is zeer onzeker = **C**

GRAAD VAN AANBEVELING (≈ *strength of recommendation*)

Sterke aanbeveling ("1") = gebaseerd op het beschikbare bewijs, als artsen erg zeker zijn dat de voordelen de nadelen niet/wel waard zijn, formulering: "we bevelen aan of we raden af"

Zwakke aanbeveling ("2") = gebaseerd op het beschikbare bewijs, als artsen geloven dat de voordelen en nadelen (ongeveer) in balans zijn met elkaar en er een redelijke onzekerheid bestaat over de grootte van de voor- en nadelen, formulering: "we suggereren iets te doen of wij suggereren iets niet te doen"

Tabel GRADE

Graden van aanbeveling		Voordelen vs. nadelen en risico's	Methodologische kwaliteit van de studies	Implicaties
1A	Sterke aanbeveling Hoog niveau van bewijskracht	Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigende evidentie van observationele studies	Sterke aanbeveling, kan toegepast worden bij de meeste patiënten en in de meeste omstandigheden
1B	Sterke aanbeveling Matig niveau van bewijskracht		RCT's met beperkingen of sterke evidentie vanuit observationele studies	*Wij bevelen aan' of 'wij raden af'*
1C	Sterke aanbeveling Laag of zeer laag niveau van bewijskracht		Observationele studies of case studies	Sterke aanbeveling, maar dit kan veranderen als er hogere bewijskracht beschikbaar komt
2A	Zwakke aanbeveling Hoog niveau van bewijskracht	Evenwicht tussen voor- en nadelen of risico's	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigende evidentie van observationele studies	Zwakke aanbeveling, de beste actie kan verschillen afhankelijk van de omstandigheden, patiënten of maatschappelijke waarden
2B	Zwakke aanbeveling Matig niveau van bewijskracht		RCT's met beperkingen of sterke evidentie vanuit observationele studies	*'Wij suggereren iets te doen' of 'wij suggereren iets niet te doen'*
2C	Zwakke aanbeveling Laag of zeer laag niveau van bewijskracht	Onzekerheid over voor- of nadelen - evenwicht tussen beide is mogelijk	Observationele studies of case studies	Erg zwakke aanbeveling, alternatieven kunnen evengoed te verantwoorden zijn *'Wij suggereren iets te doen' of 'wij suggereren iets niet te doen'*

Fase 3: Implementatiefase

Vooraleer er gestart kon worden met de implementatiefase, werd er een aanvraag gedaan voor de ethische commissie van UZ Gent. Dit verliep onder meer via gegevens van het online platform SCONE. Deze masterproef verkreeg de goedkeuring die je in bijlage kan terugvinden.

Stap 1: opstellen van flowchart en toepassen in de praktijk:

Samen met Lotte Van Thuyne werden onze 2 delen van de aanpassing samengelegd en in een flowchart gegoten die eenvoudig is in gebruik. Deze werd voorgelegd in onze praktijk en het was de bedoeling dat de collega's in de opleidingspraktijken deze flowchart evalueren o.v.v. toepasbaarheid bij de aanpak van osteoporosepatiënten en formuleren wat de mogelijke barrières zijn die zij hierbij ondervinden.

Stap 2: Peer review

In verschillende praktijken werden de adaptaties voorgelegd aan 10 collega-huisartsen die kritisch de toepasbaarheid van de richtlijn bestudeerden. Als leidraad hiervoor werd een PowerPoint presentatie gebruikt, die naast de klinische vragen die in deze masterproef aan bod komen, ook de vragen uitgewerkt door Lotte Van Thuyne bestuderen.

Deze PowerPoint peilde eerst naar welke medicatie reeds gebruikt wordt, hoelang therapieën aangehouden worden en of er tijdens behandeling met cortisone ook gebruik gemaakt wordt van medicamenteuze behandelingen. Daarna werden de adaptaties van de richtlijn besproken, een update van de medische kennis hierrond en als laatste werd dan kritisch het flowchart overlopen op de toepasbaarheid hiervan.

Om de opmerkingen gestructureerd neer te schrijven werd gebruik gemaakt van het evaluatieformulier die je in bijlage kan terugvinden.

Stap 3: Praktijkconsensus.

Na het overlopen van deze aanpassingen werd dan besloten in welke mate de flowchart diende aangepast te worden.

Resultaten:

Screeningsfase

Er dient uitgegaan te worden van de meest recente versie van de Engelstalige Duodecim richtlijn 'Osteoporosis'. In november 2017 werd deze versie geraadpleegd maar is ondertussen herzien in november 2018. Deze vernieuwde versie werd niet gebruikt in onze richtlijn.

Stap 1: definiëren van de klinische vragen

Samen met Lotte Van Thuyne werden 6 klinische vragen geformuleerd die de 6 verschillende topics van de Duodecim richtlijn omvatten. Per vraag worden de PIPOH-elementen bepaald die dienen als leidraad voor de herziening. Vraag 1 tem 3 werden door Lotte Van Thuyne beoordeeld, vraag 4-6 door mezelf.

KLINISCHE VRAGEN:

1. *Welke patiënten hebben een verhoogd risico voor osteoporotische fracturen?*
2. *Welke diagnostische tests zijn aangewezen bij een verhoogd risico op fracturen?*
3. *Welke patiënten worden best behandeld met calcium en vitamine D ter preventie van osteoporotische fracturen?*
4. Wat zijn de medicamenteuze behandelingen van osteoporose?
5. Hoelang moet men de medicamenteuze behandeling met bisfosfonaten aanhouden?
6. Welke medicamenteuze maatregelingen ter preventie van osteoporose moet je nemen bij een behandeling met een glucocorticoïdenkuur?

Wat zijn de medicamenteuze behandelingen van osteoporose?		
PIPOH-elementen	**Inclusie criteria**	**Exclusie criteria**
Patient/Population	Patiënten met risico op osteoporotische fracturen.	/
Interventions	Medicamenteuze behandeling met bisfosfonaten, denosumab, raloxifeen	/
Professionals	Huisarts	2e en 3e lijn
Outcomes	Vermindering van aantal osteoporotische fracturen	
Healthcare Setting	Gezondheidszorg in de eerste lijn	2e en 3e lijn

Tabel: PIPOH-evaluatie van de 4e klinische vraag

Hoelang moet men de medicamenteuze behandeling met bisfosfonaten aanhouden?		
PIPOH-elementen	**Inclusie criteria**	**Exclusie criteria**
Patient/Population	Patiënten onder behandeling met bisfosfonaten voor osteoporose	Geen behandeling met bisfosfonaten
Interventions	Behandeling gedurende 1/5/10 jaar	Andere behandelingsduur
Professionals	Huisarts	2e en 3e lijn
Outcomes	Vermindering van aantal osteoporotische fracturen	/
Healthcare Setting	Gezondheidszorg in de eerste lijn	2e en 3e lijn

Tabel: PIPOH-evaluatie van de 5e klinische vraag

Welke medicamenteuze maatregelingen ter preventie van osteoporose moet je nemen bij een behandeling met een glucocorticoïdenkuur?		
PIPOH-elementen	**Inclusie criteria**	**Exclusie criteria**
Patient/Population	Patiënten met een glucocorticoïdenkuur	Geen glucocorticoïdenkuur
Interventions	Medicamenteuze preventie osteoporose	Geen preventie
Professionals	Huisarts	2e en 3e lijn
Outcomes	Preventie osteoporose	/
Healthcare Setting	Gezondheidszorg in de eerste lijn	2e en 3e lijn

Tabel: PIPOH-evaluatie van de 6e klinische vraag

Stap 2: zoeken naar relevante richtlijnen

Na de zoektocht, zoals beschreven bij de methode, naar relevante richtlijnen werden heel wat hits naar relevante richtlijnen gevonden. Een korte screening van deze richtlijnen zorgde dat we maar 15 richtlijnen nodig achtten dieper te screenen. De gevonden resultaten staan in onderstaande tabel:

Geconsulteerde databank	Zoektermen	hits	Commentaar (korte toelichting bij ruwe selectie)
G-I-N	Osteoporosis	58	Bij zoeken naar "osteoporosis" bij guidelines werden 58 hits gevonden, op basis van titel (onderwerp) en beschikbaarheid werden 7 richtlijnen weerhouden
Guideline.gov	Osteoporosis	105	Na toepassing van de filter publicatiedatum 2012-2017 werden 103 resultaten weerhouden, indien dan de filters diagnosis en treatment bijgevoegd werden, werden nog 32 resultaten weerhouden, op basis van titel werden 3 richtlijnen weerhouden
Evidence.nhs.uk	Osteoporosis	271	gefilterd op <Guidance-filter. Sinds 2012. o.b.v. titel 6 richtlijnen weerhouden. Enkel richtlijnen die handelen over osteoporose aanpak en niet bv. postmenopauzale vrouwen, of enkel voor patiënten onder CS

Trip Database	Osteoporosis, diagnosis, treatment	142	Bij de toepassing van de filter guidelines werden 142 resultaten gevonden, bij nazicht op basis van de titels werden 4 richtlijnen weerhouden die handelden over osteoporose
KCE	Osteoporosis	4	geen bruikbare
HGR-CSS	Osteoporose	15	geen relevante
Minerva	Osteoporose	22	Bij beperking op basis van titel en publicatiedatum werden geen artikelen/richtlijnen gevonden met extra meerwaarde voor de Belgische context
Farmaka	Osteoporose	8	2 bruikbare bij nalezen. Over medicatie (zowel Ca/vit D als bisfosfonaten…) en bepalen fractuurrisico. Wel enkel ouderenzorg (niet algemene populatie), kan bekeken worden ikv Belgische context
Riziv	Osteoporose	6	Geen enkele weerhouden
Bcfi	Osteoporose	1	Folia omtrent medicatie bij osteoporose
FOD Volksgezondheid	Osteoporose	52	1 relevante poster, flowchart screening
NHG	Osteoporose	1	Richtlijn fractuurpreventie, gebaseerd op CBO > uitgebreider
CBO	Osteoporose	1	Richtlijn osteoporose en fractuurpreventie, 3e herziening
Domus Medica	Osteoporose	1	Praktijkinstrument val- en fractuurpreventie, slechte onderbouwing van de gebruikte evidentie

Tabel: zoektocht door de databanken naar de verschillende richtlijnen.

Stap 3: screening van de gevonden richtlijnen

Zoals beschreven in de methode werd er nagegaan of de richtlijnen voldoen aan AGREE-criteria 7, 9 of 23 (systematische methoden, sterktes of zwaktes beschreven, belangenvermenging). Na deze evaluatie werden 7 bronrichtlijnen uitgesloten en 5 zeer sterk onderbouwde richtlijnen overgehouden. 3 andere bronnen (BCFI, Farmaka en Domus Medica) zullen worden geraadpleegd bij nood aan informatie uit de lokale context in een van de volgende stappen.

Richtlijntitel/titel Belgische EBM-informatie	**Publicatie-jaar**	**Periode waarin naar literatuur werd gezocht**	**Evaluatie**		
			Bron geselecteerd	**Bron uitgesloten**	**Reden voor exclusie**
			8	**7**	
SIGN osteoporose 2015	2015	2003-2013	1	0	
SIGN osteoporose 2004	2004	1995-2001	0	1	Te oude richtlijn > wordt momenteel herzien
NICE osteoporose	2012	2005-2011	1	0	
ACOG osteoporose	2012	1990-2011	0	1	Populatie enkel vrouwen
Radiologie osteoporose	2016	Niet beschreven	0	1	Gaat enkel over diagnose/classificatie osteoporose
NGC/ICSI osteoporose	2013	2010-2013	1	0	
NOGG osteoporose	2017	2009-2016	1	0	

TOP osteoporose	2016	Niet beschreven	0	1	Geen beschrijving methodologie
CMA osteoporose	2015	tem 2013	0	1	Gaat enkel over geïnstitutionaliseerde patiënten
CPG osteoporose	2012	Niet beschreven	0	1	Geen beschrijving methodologie
Farmaka osteoporose	2017	Tot 30/05/2017	1	0	
NHG osteoporose	2012	Niet beschreven	0	1	Geen beschrijving methodologie
CBO osteoporose	2011	1999-2009	1	0	
Domus osteoporose	2015	Niet beschreven	1	0	
BCFI osteoporose	2017	tot juni 2017	1	0	

Tabel: screening van de richtlijnen.

Stap 4: Waarderen van de geselecteerde richtlijnen

Stap 4.1 Evalueer richtlijnen met AGREE II

De 5 overgebleven richtlijnen werden grondig bestudeerd a.d.h.v. het AGREE II-instrument, zoals beschreven in de methode. De 5 verschillende richtlijnen haalden vrij grote scores en de consensus lag ook niet ver uit elkaar. De volledige evaluatie kan je vinden in de Matrix onder stap 4.1, in bijlage toegevoegd, de totaalscore vind je hier:

- Sign: 128-132 -> 130/147
- Nice: 140-125 -> 132,5/147
- NOGG: 125-120 -> 122,5/147
- CBO: 128 – 129 -> 128,5/147
- ICSE: 111-110 -> 110,5/147

De grootste verschillen tussen de richtlijnen zaten in de beschrijving van het onderwerp en doel, beschrijving van eventuele belangenvermenging, beschrijving van de methodologie en toepasbaarheid. Deze laatste stap schoot dikwijls tekort en werd enkel een globale beschrijving doorlopen. Overduidelijk is dat de NICE richtlijn hier met kop en schouders bovenuit steekt (50/56, tegenover 44,5; 40; 37,5 of 35,5/56). Voor het adaptatieproces is het net belangrijk dat dit sterk onderbouwd is.

De ICSI richtlijn scoort over alle onderdelen laag, en gezien ook het onderdeel methodologie laag scoort, wordt deze niet gebruikt.

STAP 4.2: Inventarisatie van de inhoud van de richtlijnen

De verschillende richtlijnen werden in de matrix opgesplitst. Hierbij werd telkens neergeschreven welke aanbevelingen een antwoord boden op de klinische vragen. Deze aanbevelingen zullen in de volgende stappen verder vergeleken worden. Het volledige proces kan je nalezen in de matrix (zie bijlage).

Klinische vraag 4: Wat zijn de medicamenteuze behandelingen van osteoporose?

De Duodecim richtlijn raadt therapie met bisfosfonaten aan. Denosumab en Strontium ranelate worden geadviseerd als tweede keuze. Bisfosfonaten hebben de sterkste evidentie in het verminderen van wervel- en heupfracturen. Duodecim maakt geen expliciet onderscheid welk bisfosfonaat het sterkst onderbouwd is, maar bij de bronnen van Duodecim wordt meermaals verwezen naar Alendronaat omwille van het meest gekende gebruik.
De SIGN richtlijn toont aan dat alendronaat (high) sterker onderbouwd is dan zolendronate (low) bij de preventie van heupfracturen bij postmenopauzale vrouwen. Ook strontium ranelate is een even duidelijk onderbouwd alternatief (high).
NOGG spreekt zich expliciet uit dat alendronaat en strontium ranelate eerste keus zijn, en dat zolendronate en denosumab alternatieven zijn bij niet getolereerde therapie met alendronaat (1A).
De CBO richtlijn maakt voor vrouwen geen onderscheid tussen alendronaat, risendronate, strontium ranelate, zolendronate en denosumab (A). Voor mannen worden dezelfde producten, behalve denosumab aangeraden (A).
De Belgische bronnen brengen hier geen extra informatie, enkel de terugbetalingscriteria zijn hier limiterend.

Duodecim zegt dus dat bisfosfonaten het sterkst onderbouwd zijn, met als typevoorbeeld alendronaat. De andere richtlijnen sluiten zich hierbij aan of kunnen geen sterkere evidentie voorleggen dan deze. Alternatieven voor alendronaat zijn zolendronate, risendronate en denosumab. Zolendronate kan worden gebruikt bij slechte gastro-intestinale tolerantie. Denosumab kan worden gebruikt bij patiënten met hevige tandproblemen, omdat het minder osteonecrose geeft ter hoogte van de kaak. Risendronate heeft hetzelfde profiel als alendronaat. Strontium ranelate is niet beschikbaar in België.
NB: Bij de medicamenteuze therapie dienen steeds Calcium en vitamine D supplementen genomen te worden.

Klinische vraag 5: Hoelang moet men de medicamenteuze behandeling met bisfosfonaten aanhouden?

De Duodecim richtlijn spreekt over een periode van 3-5 jaar, waarna een BMD het fractuurrisico moet bepalen. Een medicatievrij-interval van 1-2 jaar dient overwogen te worden. Indien er nog steeds een zeer hoog risico is (er wordt geen cutoff meegegeven, maar omschreven als ‘Special cases’) kan de therapie verdergezet worden (2B). Dit is gebaseerd op het feit dat er geen verhoogd risico gezien wordt op fracturen bij de stop van therapie na 5 jaar, maar wel een toename van de neveneffecten. Er wordt vermoed dat het positief effect (verminderen van fractuurrisico) een plateaufase bereikt, terwijl de neveneffecten wel blijven doorstijgen (B).

SIGN onderzocht ook de duurtijd van de verschillende medicaties en valt hiervoor frequent terug op de FLEX-studie. Voor Zolendronate spreken ze over 3 jaar om dan een therapievrij interval te organiseren (2B). Alendronaat mag tot 10 jaar gegeven worden bij vrouwen (2B) en bij mannen wordt uitgegaan van dezelfde duur maar op basis van een minder sterke evidentie (2C). Risendronate mag dan weer 7 jaar gegeven worden.

NOGG vermeldt duidelijk de beperkingen van de meeste studies, die zelden langer dan 3 jaar duren. Een therapievrij interval van 1-2 jaar wordt aangeraden om het cumulatief dosiseffect van de neveneffecten te couperen. Hiervoor wordt vnl. gerefereerd naar Adler et al. Daarom concludeert de NOGG dat de behandeling met Alendronaat, risendronate en ibendronate steeds na 5 jaar kritisch

geëvalueerd moet worden en een therapievrij interval van 2 jaar moet overwogen worden. Voor Zolendronate dient dit al na 3 jaar overwogen te worden (2C).

CBO spreekt categoriek: “Het is sterk aanbevolen om na vijf jaar therapie met botresorptieremmers na te gaan of de behandeling kan worden gestaakt dan wel wordt voortgezet. De werkgroep adviseert een herevaluatie van het fractuurrisico met DXA, VFA en klinische risicofactoren (1A)”. CBO maakt wel geen onderscheid in de verschillende soorten therapie. Een duidelijke afkapwaarde wordt weliswaar niet meegegeven wat de noodzaak is tot aanhouden van de therapie.

Farmaka baseert zijn formularium voornamelijk op de CBO-richtlijn en legt zich dus neer bij de conclusie om na 5 jaar te herevalueren.

Duodecim raadt dus een periode van 3-5 jaar aan. De verschillende richtlijnen zijn dus niet eenduidig over welke periode het best is. Afhankelijk van de molecule wordt gesproken over 3-7 of zelfs 10 jaar. Geen enkele richtlijn raadt een therapieduur van langer dan 10 jaar aan, gezien het cumulatieve dosiseffect van de neveneffecten dan echt begint door te wegen en een plateaufase bereikt lijkt te zijn op de osteoporose. Alleen is het nog onduidelijk wanneer deze bereikt wordt. Er kan dus geen sterkere onderbouwing dan de richtlijn “na 3-5 jaar herevalueren” gegeven worden.

Klinische vraag 6: Welke medicamenteuze maatregelingen ter preventie van osteoporose moet je nemen bij een behandeling met een glucocorticoïdenkuur?

Duodecim: Bij een therapieduur van 3 maanden aan een dosis van 7,5mg prednisolone daags dient steeds een medicamenteuze therapie (bovenop calcium en vitamine D) overwogen te worden. Bij een hoog risico (FRAX-score boven de 20) dient zelf een therapie opgestart te worden bij een kortere kuur cortisone (1A). De bisfosfonaten alendronaat, risendronate en zolendronate zijn hiervoor het sterkst onderbouwd. (1A)

SIGN spreekt duidelijk dat de bisfosfonaten alendronaat, risendronate en zolendronate overwogen moeten worden bij een therapie van prednisolone 7,5mg daags gedurende 3 maanden (1A).

NOGG splitst de vraag beter uit en vermeldt dat bij een hoge dosis, van 15mg prednisolone daags, het risico op osteoporotische fracturen duidelijk stijgt (1C). Risendronate, alendronaat en zolendronate verminderen het risico hiervan (2A).

CBO verwijst niet naar primaire onderzoeken maar baseert zich op een consensus dat bij een langdurig gebruik (+12 weken) aan een dosis van 7,5 mg prednisolone per dag, er een risico bestaat op glucocorticoïd geïnduceerde osteoporose en therapie overwogen moet worden. Wel maakt de richtlijn de bemerking dat er geen veilige afkapwaarde bestaat en ook bij langdurig gebruik van lagere dosissen het risico op osteoporotische fracturen bestaat. (2C)

De meest recente Belgische richtlijnen hierover zijn een Folia uit 2008 die spreekt dat enkel risendronate bewezen is bij glucocorticoïd geïnduceerde osteoporose.

Er wordt dus geconcludeerd dat bij een langdurige therapie met cortisone er steeds gedacht moet worden aan het risico op osteoporose. Over de duur en dosis cortisone moeten we ons baseren op lage evidentie en er lijkt consensus dat bij 7,5 mg prednisolone (of equivalent) daags gedurende 3 maanden medicatie dient opgestart te worden. Deze medicatie is dan sterker onderbouwd en zeker is dat Alendronaat, Risendronate en Zolendronate een bewezen reducerend effect hebben op glucocorticoïd geïnduceerde osteoporose.

Implementatiefase:

Flowchart:

Diagnostiek

- **Personen > 50 jaar met voorafgaande fragiliteitsfractuur**
    - DEXA-scan
- **Personen > 50 jaar met risicofactoren ***
    - Risico-inschatting: 10 jaars-fractuurrisico
        - *QFracture OF*
        - *FRAX*
    - Bij overwegen behandeling: DEXA-scan
    - Indien T-score ≤ 2,5 start therapie

Behandeling en follow-up

- **Start met een "Alendronaat"**
    - Bij intolerantie: overweeg denosumab of zolendronaat
- **Herevalueer na 3-5 jaar**
    - DEXA-scan: indien geen of minimaal effect: stop definitief therapie
    - 3 jaar therapievrij interval
    - Na therapievrij interval
        - Nieuwe DEXA-scan: herstart zo nodig

* Risicofactoren

- Weinig fysieke activiteit/verhoogd valrisico
- Laag vitamine D gehalte
- Laag BMI (< 20 kg/m2)
- Familiale voorgeschiedenis fracturen
- Roken
- Excessief alcoholgebruik (> 3^E per dag)
- Aanwezigheid secundaire oorzaken osteoporose

Oorzaken secundaire osteoporose

- Reumatoïde artritis en andere bindweefselziektes
- Chronisch inflammatoire darmziekten
- Coeliakie en malabsorptiesyndromen
- Hyperparathyreoïdie
- Hypercortisolisme
- Diabetes
- Hypogonadisme (alsook onbehandelde vroege menopauze en behandeling met aromatase inhibitoren of androgeen deprivatie therapie)
- COPD
- Maligniteit (multipel myeloom)
- Nierinsufficiëntie
- Chronisch leverlijden
- Neurologische aandoeningen (Alzheimer, Parkinson, MS, beroerte)
- Hyperthyreoïdie (alsook iatrogene oorzaak)
- Orgaantransplantatie
- Gebruik van bepaalde medicatie
    - Glucocorticoïden (> 3 maanden > 7,5mg prednisolone per dag)
    - Anti-epileptica
    - Heparine
    - Thiazolidinediones
    - Proton pump inhibitoren
    - Benzodiazepines
    - Antidepressiva

Peer review:

Klinische vraag 4: Wat zijn de medicamenteuze behandelingen van osteoporose?

Alle artsen geven aan dat het voor hen onvoldoende duidelijk was welke de eerste keus medicatie is. Dit ook omdat vanuit de 2e lijn niet consequent voorgeschreven wordt. Het is niet altijd transparant waarom er voor bepaalde therapieën gekozen wordt. Tijdens het overlopen van de Duodecim aanpassing werd het dan wel overzichtelijker. Hoewel er toch af en toe getwijfeld wordt aan de correctheid van de evidentie. Zo wordt het effect van Denosumab of Zolendronate soms superieur geacht aan deze van Alendronaat, hoewel in mijn literatuuronderzoek dit niet naar bovenkwam. De artsen gingen in de toekomst zeker proberen deze kennis te laten meespelen in hun beslissingen bij de opstart van medicatie voor osteoporose.

Bij het overlopen van de flowchart wordt meermaals geopperd dat het niet voldoende uitgewerkt is wanneer de switch naar Denosumab of Zolendronate dan wel gemaakt mag worden (bij kaaknecrose of gastro-intestinale intolerantie). Naar aanleiding van deze opmerking werd de flowchart verduidelijkt.

Ook werd er éénmaal gevraagd om in de flowchart ook de dosissen te vermelden. Zodat je als arts maar op 1 plaats alles terugvindt. Welke medicatie dient gegeven te worden en in welke dosis. Dit is maar een kleine aanpassing van de flowchart en werd dus ook gedaan.

Een grote hindernis bij het correct toepassen van deze aanbevelingen is echter dat vanuit ziekenhuizen nogal vaak wordt opgestart met Zolendronate. Dit moet slechts éénmaal per jaar worden toegediend en is voor ziekenhuizen financieel interessant te organiseren via ‘dagopnames’. Een patiënt overtuigen om dan toch wekelijks een pil Alendronaat te nemen is niet evident. Gemakkelijkheidshalve wordt er dan voor (vrouwelijke) rusthuisbewoners nogal vaak gekozen voor toediening met Denosumab, gezien dit maar 2x per jaar, subcutaan dient te gebeuren. Hoewel de evidentie uit de literatuur de voorkeur geeft aan behandeling met Alendronaat. Voor mannen is de terugbetaling veel strenger en gebeurt dit veel minder.

De flowchart lijkt wel duidelijk opgesteld, met éénmaal 3/5 en 9 keer 4/5 als score en is mits de kleine aanpassingen zeker goed toe te passen in de praktijk. Ook naar aanleiding van deze flowchart wordt er voorgenomen frequenter de therapie te starten met alendronaat en pas bij intoleranties te switchen naar andere therapieën.

Klinische vraag 5: Hoelang moet men de medicamenteuze behandeling met bisfosfonaten aanhouden?

Bij het overlopen van de aangepaste Duodecim richtlijn geven sommige artsen aan dat ze onvoldoende aandacht hebben voor het beperken van de therapie in de tijd. Meestal wordt er omwille van tijdsgebrek niet steeds ingegaan op de duur van de huidige therapie. Ook door desinformatie door verschillende farmaceutische firma's wordt soms verkeerdelijk gedacht dat therapie levenslang mag gegeven worden en enkel gedacht wordt aan stoppen in een palliatieve fase. Het invoeren van een 'therapievrij interval' gaat dan ook in tegen de intuïtie van patiënt en voorschrijver.

Andere artsen geven dan aan zeer goed op de hoogte te zijn van het beperken van de therapie in de tijd, maar weten niet goed wanneer het beste moment is om te stoppen. Dit sluit natuurlijk aan bij de richtlijnen die ook hier nog geen duidelijk sluitend antwoord op hebben gegeven. Ofwel na 3, 5 of 7 jaar een therapievrij interval organiseren is onduidelijk omschreven.

Het verlengen van een goedkeuring is het ideale moment om kritisch te zijn rond het aanhouden van de therapie, maar ook dit wordt soms uit tijdsgebrek uitgesteld? Het toevoegen van een nota in het dossier die na 5 jaar opspringt 'Stop therapie osteoporose' lijkt een handige reminder voor de arts, maar dan dienen EMD's steeds consequent ingevuld te worden. Het voorstel of dit geautomatiseerd kon worden stuitte bij enkele artsen op verzet, omwille van de angst om hun therapeutische vrijheid te verliezen. Moest het bijvoorbeeld van overheidswege gestuurd worden (door het weigeren van aanvragen).

Verder is de terugbetaling voor een BMD/DEXA-scan in België pas 5 jaar na een vorige scan. Dus ook hier geven de artsen aan deze na 3 jaar nooit voor te stellen, gezien de patiënt dan de volle pot dient te betalen. Er zal dus steeds met een tijdsinterval van minimum 5 jaar gewerkt worden. Duidelijke criteria van wanneer dan wel nog de therapie aanhouden, langer dan 5 jaar, zouden ook een meerwaarde zijn. Jammerlijk kon ik daar geen antwoord op geven, gezien deze in de literatuur niet terug te vinden waren.

Klinische vraag 6: Welke medicamenteuze maatregelingen ter preventie van osteoporose moet je nemen bij een behandeling met een glucocorticoïdenkuur?

De meeste artsen gaven hieraan dat er slechts zeer weinig patiënten zijn die zolang onder cortisone therapie staan en enkel door hen gevolgd worden. Heel vaak gaat dit om patiënten met een reumatische aandoening waarbij vanuit de reumatologie wel degelijk beschermende medicatie opgestart wordt. Patiënten waarbij de cortisone door andere specialisaties gestart wordt (bvb. corticosteroïd-dependente COPD'ers bij de pneumoloog), krijgen omzeggens nooit beschermende medicatie opgestart.

Compliance van de patiënt is echter een groot probleem van deze aanbeveling. Langdurige cortisone therapie houdt meestal in dat patiënten al maaglast krijgen en medicamenteuze maagbescherming moeten innemen. Hier bovenop medicatie die zwaar valt op de maag is voor de patiënt een grote drempel.

Aangepaste Flowchart:

Diagnostiek

- **Personen > 50 jaar met voorafgaande fragiliteitsfractuur**
    - DEXA-scan
- **Personen > 50 jaar met risicofactoren ***
    - Risico-inschatting: 10 jaars-fractuurrisico
        - *FRAX (of QFracture)*
    - Bij overwegen behandeling: BMD/DEXA-scan
    - Indien T-score ≤ 2,5 start therapie

Behandeling en follow-up

- **Start met Alendronaat: 70mg/week**
    - Bij gastro-intestinale intolerantie: overweeg switch naar zolendronaat 5mg/jaar
    - Bij tandnecrose: overweeg switch naar Denosumab 60mg/6 maanden
- **Herevalueer na 3-5 jaar**
    - BMD: indien geen of minimaal effect: stop definitief therapie
    - Start therapievrij interval voor 3 jaar
    - Na therapievrij interval
        - Nieuwe BMD: herstart zo terug osteoporose

* Risicofactoren

- Weinig fysieke activiteit/verhoogd valrisico
- Laag vitamine D gehalte
- Laag BMI (< 20 kg/m2)
- Familiale voorgeschiedenis fracturen
- Roken
- Excessief alcoholgebruik (> 3[E] per dag)
- Aanwezigheid secundaire oorzaken osteoporose

Oorzaken secundaire osteoporose

- Reumatoïde artritis en andere bindweefselziektes
- Chronisch inflammatoire darmziekten
- Coeliakie en malabsorptiesyndromen
- Hyperparathyreoïdie
- Hypercortisolisme
- Diabetes
- Hypogonadisme (alsook onbehandelde vroege menopauze en behandeling met aromatase inhibitoren of androgeen deprivatie therapie)
- COPD
- Maligniteit (multipel myeloom)
- Nierinsufficiëntie
- Chronisch leverlijden
- Neurologische aandoeningen (Alzheimer, Parkinson, MS, beroerte)
- Hyperthyreoïdie (alsook iatrogene oorzaak)
- Orgaantransplantatie
- Gebruik van bepaalde medicatie
    - Glucocorticoïden (> 3 maanden > 7,5mg prednisolone per dag)
    - Anti-epileptica
    - Heparine
    - Thiazolidinediones
    - Proton pump inhibitoren
    - Benzodiazepines
    - Antidepressiva

Discussie

Voor de adaptatie en actualisatie van de Duodecim richtlijn osteoporose werd een uitgebreid literatuuronderzoek gevoerd aan de hand van de handleiding, gebaseerd op de “Adapte Manual and Resource Kit” ontwikkeld door “The ADAPTE Collaboration”. Er werden zes klinische vragen opgesteld en in verschillende databanken gezocht naar relevante en actuele richtlijnen. De bekomen richtlijnen werden vervolgens gescreend en geëvalueerd op basis van AGREE. Hieruit werd besloten dat 4 richtlijnen van voldoende kwaliteit waren om onze aanbevelingen op te baseren, namelijk deze van NICE, SIGN, NOGG en CBO. Aan de hand van de opgestelde klinische vragen werden de richtlijnen opgedeeld in verschillende aanbevelingen die een antwoord boden op de vragen. Elke aanbeveling werd vervolgens gewaardeerd op verschillende criteria. Hiernaast werd ook rekening gehouden met Belgische bronnen en zo beschikbaar recente literatuur. Tot slot volgde voor elke klinische vraag een (kleine) adaptatie van de huidige Duodecim aanbeveling.

De bekomen richtlijn werd in de implementatiefase vervolgens getoetst in de praktijk. Dit gebeurde in de twee huisartsenpraktijken waar mijn collega Lotte Van Thuyne en ikzelf aan het werk zijn dit jaar. De richtlijn werd in een flowchart gegoten om het gebruiksgemak ervan te verhogen. Hierna werd de flowchart getoetst op haalbaarheid door middel van een bevraging aan verschillende artsen.

Sterktes en zwaktes

Een belangrijk nadeel is dat er gewerkt wordt rond een Duodecim richtlijn uit november 2017, terwijl deze richtlijn ondertussen tweemaal is aangepast. Rond deze aanpassingen is er dus geen onderbouwing of aanpassing gebeurd.

Tijdens de adaptatiefase wordt gewerkt volgens een heel strikt proces, dit is een arbeidsintensief proces maar zorgt ervoor dat elke stap gecontroleerd en gecorrigeerd kan worden waar nodig. Via begeleiding door medewerkers van EBM PracticeNet werd op verschillende momenten kritisch gekeken naar onze matrix en hebben we verantwoording afgelegd over de verschillende stappen die we ondernamen. Deze strikte begeleiding compenseert deels de onervarenheid die wij (Lotte Van Thuyne en ikzelf) nog hebben bij het kritisch doornemen van richtlijnen en literatuur. De transparantie van deze procedure legt de eventueel gemaakte fouten bloot.

Deze strikte aanpak van de handleiding zorgt wel dat wij enkel rond onze klinische vragen werken, terwijl het probleem en de richtlijn osteoporose breder beslagen kan worden. Wij passen de richtlijn enkel aan naar onze 6 klinische vragen. Zo kreeg ik tijdens de peer reviews ook vragen over osteoporose over subthema’s die wij niet verder onderzochten, bvb. voorkomen bij kinderen of rond de precieze pathofysiologie. Het verwerken van de Duodecim richtlijn is met andere woorden nog niet klaar, maar heeft toch al grote stappen gezet.

Tijdens het onderzoeken van de Duodecim richtlijn kwam ik ook vaak op de beperking dat niet alle aanbevelingen kunnen steunen op sterke wetenschappelijke evidentie, bvb. over de duur van de therapie. Ook de andere bronnen die ik raadpleegde konden geen sterkere evidentie voorleggen, dus kon ik de richtlijn niet versterken of aanpassen. Voornamelijk over de voorkeurstherapie en de duur van deze therapie dient nog verder onderzoek te gebeuren.

De resultaten van deze adaptatie werden tijdens de implementatiefase in een flowchart gegoten en door onszelf getest op toepasbaarheid hiervan in de praktijk. Aan de hand van een presentatie van de richtlijn werd een peer review georganiseerd bij verschillende artsen. Hieruit leerden wij dat met enkele aanpassingen onze flowchart gebruiksvriendelijker zou zijn.

Tijdens deze peerreviews werd verschillende malen de beperkingen van het Belgische (terugbetalings-) systeem aan de kaak gesteld. Zo ook de organisatie van onze gezondheidszorg, waardoor de voorgestelde aanbeveling niet altijd haalbaar is. Onder meer het aanvragen van een DXA om de BMD te bepalen wordt maar om de vijf jaar terugbetaald in België, bij specifieke patiëntengroepen. Het aanvragen van een BMD om de therapie te monitoren gebeurt dus veel te weinig omdat men de patiënt niet op kosten wil jagen.

Ook wordt vanuit de tweede lijn niet steeds de eerste keus therapie gekozen. En omdat er niet steeds duidelijk gecommuniceerd wordt waarom hiervan afgeweken wordt, gaat men er soms van uit dat die andere therapieën superieur zijn.

Deze peer reviews werden slechts bij 10 huisartsen afgenomen, hoewel het ging om artsen uit verschillende regio's met een verschillende patiëntenpopulatie is dit te beperkt om een echt betrouwbaar beeld te geven. Hoewel verschillende artsen vaak dezelfde opmerking gaven, bracht bijna elke arts ook unieke bemerkingen. Een langer lopende implementatiefase met meer artsenbevragingen geeft een betere en kritischere kijk op de aanbeveling en toepasbaarheid van de flowchart met de mogelijke drempels.

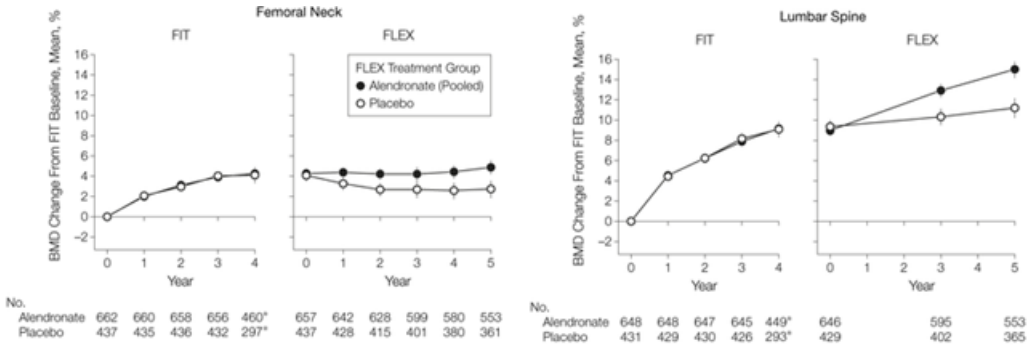
Verbeteringen

Tijdens het opmaken van deze richtlijn en tijdens de peer reviews kwam als voornaamste punt voor verbetering dat de duur van de therapie onvoldoende onderbouwd was. Het blijft te vaag omschreven wanneer de therapie verlengd mag worden en wanneer de therapie best gestopt wordt en voor hoelang. Op basis van de FLEX-studie uit 2006 is een therapievrij interval van 2 jaar zeker te tolereren bij de gemiddelde patiënt (zie tabel). De NOGG-richtlijn is de enige die daar een antwoord op biedt, in hun (oudere) richtlijn uit 2014:

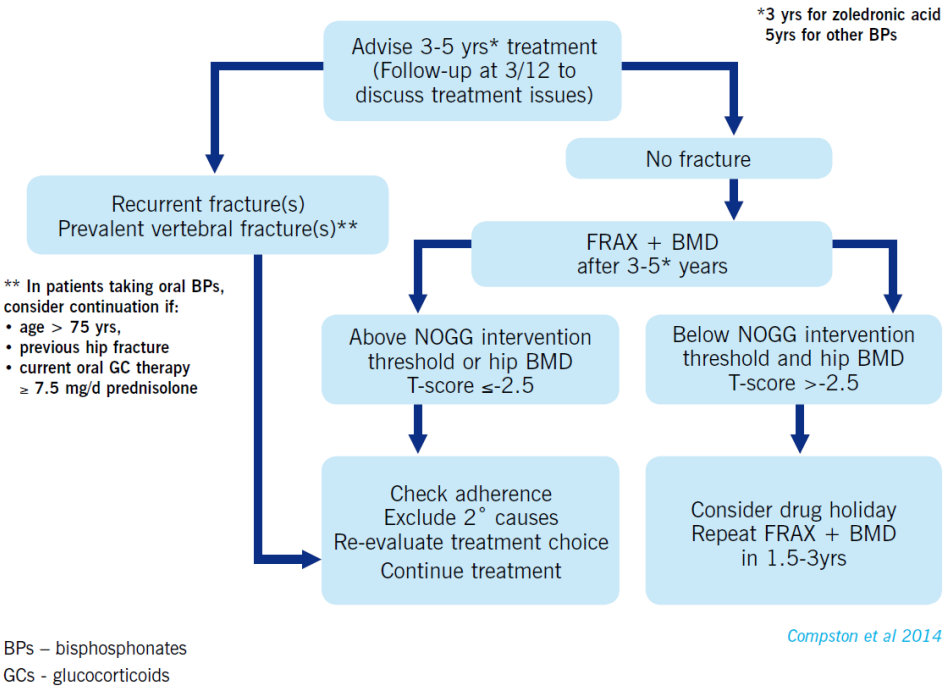
"Based on the evidence above, continuation of bisphosphonate treatment beyond 3-5 years (3 years for zoledronic acid and 5 years for alendronate, ibandronate and risedronate) can generally be recommended in the following situations: **(Evidence level IIb, Grade of recommendation B)**

- *age 75 years or more*
- *previous history of a hip or vertebral fracture*
- *occurrence of one or more low trauma fractures during treatment, after exclusion of poor adherence to treatment (for example less than 80% of treatment has been taken) and after causes of secondary osteoporosis have been excluded*
- *current treatment with oral glucocorticoids ε7.5 mg prednisolone/day or equivalent"*

Tabel: uit FLEX-studie die afname van BMD opvolgt.



Tabel: algoritme van NOGG i.v.m. duur therapie:



Besluit

Het adaptatieproces met de strikte procedure is een uitdagend werk, waarbij een klein steentje werd bijgedragen tot het bruikbaar maken van de EBM PracticeNet database. De aanbeveling diende voor mijn klinische vragen niet worden aangepast, maar ik kon wel enkele stellingen bevestigen. De richtlijn en gemaakte flowchart zijn toepasbaar in de Belgische context, maar met als belangrijkste hindernissen de financiering van bepaalde onderzoeken.

De implementatie en peer reviews zorgt voor nieuwe aandacht rond de kennis en therapie van osteoporose. Er wordt geprobeerd steeds te handelen volgens deze richtlijnen. Ook werd de kennis rond EBM PracticeNet aangehaald, want voor veel artsen was dit onvoldoende gekend als naslagwerk. Ondanks het feit dat dit eenvoudig in het medisch programma zit.

Bijlagen:

Bijlage 1: Goedkeuring ethische commissie:

Afz.: Commissie voor Medische Ethiek

Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg
Kliniekgebouw 3 - 6de Verdieping
Prof.dr. A. Derese
ALHIER

contact	telefoon	e-mail
Sandra De Paepe Commissie voor medische Ethiek	+32 (0)9 332 26 88	Ethisch.comite@uzgent.be sandra.depaepe@uzgent.be

Ons kenmerk	Uw kenmerk	datum	pagina
2019/0243		2-apr-19	1/2

Betreft :

Advies voor monocentrische studie met als titel:
Adaptatie van de duodecim-richtlijn osteoporose naar de Belgische Context - MaNaMa Laurens Deceuninck

Belgisch Registratienummer: B670201939317

* Adviesaanvraagformulier MaNaMa adviesaanvraagformulier dd. 13/02/2019 - versie 1
* Antwoord onderzoekers ontv. 05/03/2019 op opmerkingen EC dd. 01/03/2019
* Evaluatieformulier aanbevelingen (ontv. dd. 05/03/2019)
* Antwoord onderzoekers mail ontv. 11/03/2019 op bijkomende opmerkingen EC dd. 06/03/2019
* (Patiënten)Informatie- en toestemmingsformulier (aangepaste versie ontv. dd. 11/03/2019)

Advies werd gevraagd door:
Prof. dr. A. DERESE ; Hoofdonderzoeker

BOVENVERMELDE DOCUMENTEN WERDEN DOOR HET ETHISCH COMITÉ BEOORDEELD. ER WERD EEN POSITIEF ADVIES GEGEVEN OVER DIT PROTOCOL OP 22/03/2019. INDIEN DE STUDIE NIET WORDT OPGESTART VOOR 21/03/2020, VERVALT HET ADVIES EN MOET HET PROJECT TERUG INGEDIEND WORDEN.
Vooraleer het onderzoek te starten dient contact te worden genomen met Bimetra Clinics (09/332 05 00).

THE ABOVE MENTIONED DOCUMENTS HAVE BEEN REVIEWED BY THE ETHICS COMMITTEE.
A POSITIVE ADVICE WAS GIVEN FOR THIS PROTOCOL ON 22/03/2019. IN CASE THIS STUDY IS NOT STARTED BY 21/03/2020, THIS ADVICE WILL BE NO LONGER VALID AND THE PROJECT MUST BE RESUBMITTED.
Before initiating the study, please contact Bimetra Clinics (09/332 05 00).

DIT ADVIES WORDT OPGENOMEN IN HET VERSLAG VAN DE VERGADERING VAN HET ETHISCH COMITE VAN 16/04/2019

THIS ADVICE WILL APPEAR IN THE PROCEEDINGS OF THE MEETING OF THE ETHICS COMMITTEE OF 16/04/2019

ALGEMENE DIRECTIE
Commissie voor Medische Ethiek

VOORZITTER:
Prof.dr. D. Matthys

SECRETARIS
Prof.dr. J. Decruyenaere

STAFMEDEWERKER
Muriel Fouquet
T +32(09) 332 33 36
Sabine Van de Moortele
T +32(09) 332 68 54
Sara De Smet

SECRETARIAAT
Wendy Van de Velde
T +32(09) 332 56 13
Sandra De Paepe
T +32(09) 332 26 88
Ann Haenebalcke
T +32(09) 332 22 66
Davine Verbeke
T +32(09) 332 22 66

INGANG 75
ROUTE 7522

UZ GENT
UNIVERSITEIT GENT

Universitair Ziekenhuis Gent
C. Heymanslaan 10 ‖ B 9000 Gent
www.uzgent.be

Vervolg blz. 2 van het adviesformulier betreffende project EC UZG 2019/0243

- *Het Ethisch Comité werkt volgens 'ICH Good Clinical Practice' - regels*
- *Het Ethisch Comité beklemtoont dat een gunstig advies niet betekent dat het Comité de verantwoordelijkheid voor het onderzoek op zich neemt. Bovendien dient U er over te waken dat Uw mening als betrokken onderzoeker wordt weergegeven in publicaties, rapporten voor de overheid enz., die het resultaat zijn van dit onderzoek.*
- *In het kader van 'Good Clinical Practice' moet de mogelijkheid bestaan dat het farmaceutisch bedrijf en de autoriteiten inzage krijgen van de originele data. In dit verband dienen de onderzoekers erover te waken dat dit gebeurt zonder schending van de privacy van de proefpersonen.*
- *Het Ethisch Comité benadrukt dat het de promotor is die garant dient te staan voor de conformiteit van de anderstalige informatie- en toestemmingsformulieren met de nederlandstalige documenten.*
- *Geen enkele onderzoeker betrokken bij deze studie is lid van het Ethisch Comité.*
- *Alle leden van het Ethisch Comité hebben dit project beoordeeld. (De ledenlijst is bijgevoegd)*

- *The Ethics Committee is organized and operates according to the 'ICH Good Clinical Practice' rules.*
- *The Ethics Committee stresses that approval of a study does not mean that the Committee accepts responsibility for it. Moreover, please keep in mind that your opinion as investigator is presented in the publications, reports to the government, etc., that are a result of this research.*
- *In the framework of 'Good Clinical Practice', the pharmaceutical company and the authorities have the right to inspect the original data. The investigators have to assure that the privacy of the subjects is respected.*
- *The Ethics Committee stresses that it is the responsibility of the promotor to guarantee the conformity of the non-dutch informed consent forms with the dutch documents.*
- *None of the investigators involved in this study is a member of the Ethics Committee.*
- *All members of the Ethics Committee have reviewed this project. (The list of the members is enclosed)*

Namens het Ethisch Comité / On behalf of the Ethics Committee

Prof. dr. D. MATTHYS
Voorzitter / Chairman

CC: De heer T. VERSCHOORE - UZ Gent - Bimetra Clinics
FAGG - Research & Development; Victor Hortaplein 40, postbus 40 1060 Brussel

Bijlage 2: Duodecim Guideline osteoporosis

Osteoporosis

EBM Guidelines
8.8.2017 • Latest change 22.9.2017
Anna-Mari Koski

Essentials

- Bone health is important throughout a person's life.
- A fracture risk assessment should be carried out and treatment started if indicated in the presence of co-existing medical conditions or medicines associated with bone loss, or a history of a low-trauma fracture. All fracture clinics should arrange osteoporosis screening in order to prevent further fractures. The services of an osteoporosis specialist nurse may be used in the assessment of patients with fractures.

Definitions

- Osteoporosis is characterised by a decrease in bone strength so that the risk of fracture is increased. Bone strength is influenced both by the quantity (density) and quality of bone.

Diagnosis evd

- Osteoporosis is diagnosed with the measurement of bone mineral density (BMD). In some cases, treatment may be started without the BMD test.
- In osteoporosis the bone density is 2.5 SD or more below the mean bone density value in women aged 20–40 years (T score ≤ –2.5). If dual energy x-ray absorptiometry (DXA) is used, osteoporosis can be diagnosed from the lumbar spine (L1–L4 or L2–L4) or the proximal femur (femoral neck or total proximal femur).

Assessment of fracture risk evd

- Clinical risk factors can be used in combination with a BMD to assess the fracture risk. A fracture risk assessment tool (FRAX) is available 1. The FRAX tool uses the patient's risk factors to calculate the 10-year probability of fracture.

Aetiology and differential diagnosis

- Osteoporosis may be primary (advancing age, idiopathic) or secondary. Principal causes of secondary osteoporosis are listed in table 1. Moreover, general risk factors for a fracture must be considered: age, low levels of physical activity, vitamin D deficiency, low body weight, family history, increased propensity to fall, smoking, excessive alcohol intake (≥ 3 units/day), a history of a fracture or height loss (≥ 5 cm).
- After osteoporosis has been diagnosed, secondary osteoporosis should be excluded with the following laboratory tests:
  - ESR and basic blood count with platelet count
  - plasma ionised calcium and alkaline phosphatase
  - serum testosterone in men (a morning specimen)
  - plasma creatinine and estimated GFR (calculator 1)
  - 25-OH vitamin D
  - coeliac disease screen (e.g. anti-transglutaminase antibodies)
  - If indicated, thyroid function tests, a short 1–1.5 mg dexamethasone suppression test to exclude Cushing's syndrome as well as serum and urine protein electrophoresis to exclude myeloma.

Table 1. Secondary causes of osteoporosis

Diseases	1. Rheumatoid arthritis (+ other connective tissue disorders) 2. Chronic inflammatory bowel diseases 3. Hyperparathyroidism

	4. Hypercortisolism
	5. Diabetes
	6. Coeliac disease and lactose intolerance
	7. Hypogonadism
	8. COPD
	9. Malignancy (myeloma)
	10. Renal insufficiency
	11. Organ transplantation
Medicines	1. Glucocorticoids
	2. Phenytoin
	3. Carbamazepine
	4. Heparin
	5. High-dose thyroxine

Treatment of osteoporosis

Basic treatment evd

- Exercise, adequate calcium (1 000–1 500 mg/day) and vitamin D intake, stopping smoking and prevention of falls
- Calcium should primarily be obtained from diet: 200 ml of milk contains about 250 mg and a small slice of cheese (5 g) about 50 mg of calcium. An average of 300 mg of calcium/day is derived from food sources other than dairy.
- The requirement for vitamin D varies. The target level for 25-OH vitamin D in the blood is 75–100 nmol/l. For patients over 75 years of age the minimum dose is 20 µg/day, the maximum dose is 100 µg/day.

Pharmacological intervention evd

Aims

- The aim of treatment in osteoporosis is to prevent fractures, especially vertebral and hip fractures.

Indications for pharmacological intervention

- History of a low-trauma vertebral or hip fracture
  - Medication may be started without a BMD measurement, provided that a cancer-induced pathological fracture and other secondary causes of osteoporosis have been excluded.
    - BMD measurement is recommended if life expectancy is over 5 years.
- Other low-trauma fracture (for example, wrist, shoulder)
  - Osteoporosis should be confirmed with a BMD measurement before treatment is considered.
  - If BMD measurement indicates osteopenia, see below.
  - If BMD measurement is not available, see below.
- The BMD test indicates osteoporosis (T score ≤ –2.5 SD).
  - The overall clinical situation and fracture risk must be taken into account.
- The BMD test indicates osteopenia (T score ≤ –1 SD) in a patient with high clinical risk factors for a fracture (for example the FRAX calculator indicates a marked increase in the fracture risk 1).
- If the patient's fracture risk is high with FRAX according to the National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) guidelines 2, the patient could be considered for treatment in situations where access to the BMD test is limited.
- Glucocorticoid treatment (see article)

Choice of pharmacological interventions evd

- The agents currently available for osteoporosis treatment vary slightly from country to country.
- Possible alternatives
  - Oral medication
    - Alendronate and risedronate once weekly
    - Ibandronate once monthly

    - Strontium ranelate daily for the treatment of severe osteoporosis
  - Denosumab administered subcutaneously twice yearly
  - Zoledronic acid (zoledronate) administered intravenously once yearly
  - Parathyroid hormone (teriparatide) for the management of severe osteoporosis, administered subcutaneously daily for 24 months
- Oestrogen and testosterone repair bone loss caused by their deficiency.

Bisphosphonates evd

- Inhibit the functioning of osteoclasts and reduce their numbers. The functioning of osteoblasts is also inhibited.
- The most important adverse effects are gastrointestinal symptoms. Osteonecrosis of the jaw and atypical femoral fracture are rare adverse effects.
- Contraindications: hypocalcaemia, abnormalities of the oesophagus, inability to be in an upright position for ≥ 30 minutes, pregnancy and lactation, severe renal insufficiency (GFR < 30 ml/min).
- Intravenously administered zoledronic acid may be used where oral medicines are not suitable, their absorption is impaired or in patients with poor treatment compliance. Adverse effects associated with the infusion may include a febrile reaction, flu-like symptoms, muscular and joint pains as well as headaches, which can be relieved with paracetamol or anti-inflammatory drugs. Adequate hydration as well as calcium and vitamin D intake must be ensured with the infusion.
- Treatment period
  - 3–5 years, after which a bone densitometry is carried out and the fracture risk is evaluated. A pause of 1–2 years in the treatment is considered. After the possible medication pause a new bone densitometry is carried out.
  - If the fracture risk is still high after 3–5 years of treatment, the therapy is continued or intensified.
  - In special cases, bisphosphonate treatment may continue for 10 years (prevention of vertebral fracture).

Denosumab

- Inhibits osteoclast functioning and shortens their lifespan (a monoclonal antibody that binds to RANK ligand).
- The most important adverse effects: urinary tract and skin infections, hypocalcaemia, atypical femoral fracture, osteonecrosis of the jaw
- Contraindications: hypocalcaemia, pregnancy
- No limitation regarding the treatment period. The length of treatment is considered for each patient on an individual basis. In most cases the first treatment period lasts 3–5 years.

Strontium ranelate evd

- Strontium ranelate targets both bone resorption and bone formation.
- The most important adverse effects: gastrointestinal symptoms (nausea, diarrhoea), skin reactions, venous thromboembolism, increased risk of myocardial infarction.
- Contraindications: previous deep vein thrombosis or pulmonary embolism, immobilisation, arterial disease, uncontrolled hypertension, pregnancy and lactation, severe renal insufficiency (GFR < 30 ml/min)
- Use of strontium ranelate is restricted to patients with severe osteoporosis who cannot be treated with other osteoporosis medicines.
- The risk of cardiovascular disease should be assessed before treatment is started and at regular intervals, usually every 6–12 months (see Contraindications). These restrictions are due to the increased risk of myocardial infarction (1.7% vs. 1.1%) and thromboembolic events (1.9% vs. 1.3%) observed in postmenopausal women receiving strontium ranelate. Up to date study results do not show an increased cardiovascular risk in patients with no contraindications.

Teriparatide evd

- An analogue of the parathyroid hormone, an anabolic (bone growing) agent, activates the functioning of osteoblasts
- Reimbursement status shows country specific variation.
- Duration of treatment is 24 months.
- The most important adverse effects: nausea, limb pain, dizziness, hypercalcaemia

- Contraindications: hypercalcaemia, unexplained elevation of alkaline phosphatase, metabolic bone disease (including hyperparathyroidism and Paget's disease of the bone) or a malignant tumour, radiation therapy to the skeleton, severe renal insufficiency (GFR < 30 ml/min), pregnancy and lactation

Monitoring and duration of treatment

- Treatment usually lasts for several years and requires a motivated patient as well as the monitoring of the patient for possible adverse effects and the occurrence of treatment endpoints (fractures). The effect of the pharmaceutical intervention may be monitored with a BMD test roughly every 3 years.
- The duration of the pharmaceutical therapy is individual and dependent on clinical parameters and the agent chosen (see above).

Glucocorticoid-induced osteoporosis evd

- Systemic glucocorticoid treatment is associated with a significant reduction in bone density and an increased fracture risk.
  - Specific bone-protective medication is always indicated if the planned duration of glucocorticoid treatment is more than 3 months and the dose of prednisolone more than 7.5 mg/day.
  - The fracture risk is high even during a shorter course of glucocorticoids if the patient has several other risk factors.
  - If the fracture risk is over 20% with the FRAX calculator, the initiation of bone-protective medication is recommended even if the duration of glucocorticoid therapy is less than 3 months. See the flow chart for the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (picture).
- The bone-protective treatment should be started at the onset of glucocorticoid therapy in patients at an increased risk of fracture. The bone-protective therapy is withdrawn when glucocorticoid therapy is stopped, unless the fracture risk is high for other reasons.
  - Most evidence exists on bisphosphonates (alendronate, risedronate, zoledronate) and teriparatide. The levels of sex hormones should also be determined and replacement therapy considered.

Osteoporosis in children

- A referral to specialist care is indicated when a child presents with a vertebral fracture or a child under 10 years has at least 2, or a child under 18 years has at least 3, low-trauma long bone fractures of the extremities, or earlier if considered necessary.

Related resources

- Cochrane reviews 1
- Other evidence summaries 1
- Clinical guidelines 1
- Other Internet resources 1
- Literature 1

References

1. Black DM, Rosen CJ. Clinical Practice. Postmenopausal Osteoporosis. N Engl J Med 2016;374(3):254-62. PubMed

Previous authors:
Matti J. Välimäki
Last reviewed as up-to-date 8.8.2017 • Latest change 22.9.2017
Article ID: ebm00419 (024.024)
© 2018 Duodecim Medical Publications Ltd

Bijlage 3: klinische vragen

Geselecteerde klinische vraag 1 voor review: Welke patiënten hebben een verhoogd risico voor osteoporotische

PIPOH-elementen	Inclusie criteria	Exclusie criteria
Patient/Population	Algemene praktijkpopulatie	/
Interventions	Risicofactoren op osteoporose/fracturen	Geen aanwezige risicofactoren
Professionals	Huisarts	2e en 3e lijn
Outcomes	Aantal osteoporotische fracturen	/
Healtcare Setting	Gezondheidszorg in de eerste lijn	2e en 3e lijn

Geselecteerde klinische vraag 2 voor review: Welke diagnostische tests zijn aangewezen bij een verhoogd risico op

PIPOH-elementen	Inclusie criteria	Exclusie criteria
Patient/Population	Algemene praktijkpopulatie met verhoogd risico op fracturen	/
Interventions	DXA-scan/FRAX/Qfracture…	Andere onderzoek voor diagnose
Professionals	Huisarts	2e en 3e lijn
Outcomes	Aantonen/objectiveren van verhoogd fractuurrisico	/
Healtcare Setting	Gezondheidszorg in de eerste lijn	2e en 3e lijn

Geselecteerde klinische vraag 3 voor review: Welke patienten worden best behandeld met Ca en Vit D ter preventie van

PIPOH-elementen	Inclusie criteria	Exclusie criteria
Patient/Population	Patiënten met risico op osteoporotische fracturen	/
Interventions	Behandeling met calcium en vitamine D	Andere/geen behandelingen
Professionals	Huisarts	2e en 3e lijn
Outcomes	Vemindering van aantal osteoporotische fracturen	/
Healtcare Setting	Gezondheidszorg in de eerste lijn	2e en 3e lijn

Geselecteerde klinische vraag 4 voor review: Wat zijn de medicamenteuze behandelingen van osteoporose?

PIPOH-elementen	Inclusie criteria	Exclusie criteria
Patient/Population	Patiënten met risico op osteoporotische fracturen.	/
Interventions	Medicamenteuze behandeling met bisfosfonaten, denosumab, raloxifeen	/
Professionals	Huisarts	2e en 3e lijn
Outcomes	Vemindering van aantal osteoporotische fracturen	
Healtcare Setting	Gezondheidszorg in de eerste lijn	2e en 3e lijn

Geselecteerde klinische vraag 5 voor review: Hoe lang moet men de medicamenteuze behandeling met bisfosfonaten

PIPOH-elementen	Inclusie criteria	Exclusie criteria
Patient/Population	Patiënten onder behandeling met bisfosfonaten voor osteoporose	Geen behandeling met bisfosfonaten
Interventions	Behandeling gedurende 1/5/10 jaar	Andere behandelingsduur
Professionals	Huisarts	2e en 3e lijn
Outcomes	Vemindering van aantal osteoporotische fracturen	/
Healtcare Setting	Gezondheidszorg in de eerste lijn	2e en 3e lijn

Geselecteerde klinische vraag 6 voor review: Welke medicamenteuze maatregelingen ter preventie van osteoporose

PIPOH-elementen	Inclusie criteria	Exclusie criteria
Patient/Population	Patiënten met een glucocorticoïdenkuur	Geen glucocorticoïdenkuur
Interventions	Medicamenteuze preventie osteoporose	Geen preventie
Professionals	Huisarts	2e en 3e lijn
Outcomes	Preventie osteoporose	/
Healtcare Setting	Gezondheidszorg in de eerste lijn	2e en 3e lijn

Bijlage 4: Stap 2 Matrix

Geconsulteerde databank	Zoektermen	Aantal hits	Commentaar (korte toelichting bij ruwe selectie)	Datum
G-I-N	Osteoporosis	58	Bij zoeken naar "osteoporosis" bij guidelines werden 58 hits gevonden, op basis van titel (onderwerp) en beschikbaarheid werden 7 richtlijnen gevonden die relevant waren	02/12/2017
Guideline.gov	Osteoporosis	105	Na toepassing van de filter publicatiedatum 2012-2017 werden 103 resultaten gevonden die relevant waren, indien dan de filters diagnosis en treatment bijgevoegd werden, werden nog 32 resultaten gevonden die relevant waren, op basis van titel werden 3 richtlijnen gevonden die relevant waren	11/11/2017
Evidence.nhs.uk	Osteoporosis	271	Gefilterd op <Guidance-filter en publicatiedatum vanaf 2012. Op basis van titel werden 6 richtlijnen gevonden die relevant waren.	11/11/2017
Trip Database	Osteoporosis, diagnosis, treatment	142	Bij de toepassing van de filter guidelines werden 142 resultaten gevonden, bij nazicht op basis van de titels werden 4 richtlijnen gevonden die relevant waren die handelden over osteoporose	11/11/2017
KCE	Osteoporosis	4	Geen bruikbare richtlijnen te gevonden die relevant waren	11/11/2017
HGR-CSS	Osteoporose	15	Geen bruikbare richtlijnen te gevonden die relevant waren	11/11/2017
Minerva	Osteoporose	22	Bij selectie op basis van titel en publicatie-datum werden geen artikelen/richtlijnen gevonden met extra meerwaarde voor de Belgische context	02/12/2017
Farmaka	Osteoporose	8	2 bruikbare artikels werden gevonden bij nalezen. Deze handelden over medicatie (zowel Ca/vit D als bisfosfonaten…) en bepalen fractuurrisico. Wel enkel ouderenzorg (niet algemene populatie), kan bekeken worden ikv belgische context	11/11/2017
RIZIV	Osteoporose	6	Geen bruikbare richtlijnen te gevonden die relevant waren	11/11/2017
BCFI	Osteoporose	1	Folia omtrent medicatie bij osteoporose	11/11/2017
FOD Volksgezondheid	Osteoporose	52	1 relevante poster, flowchart screening	11/11/2017
NHG	Osteoporose	1	Richtlijn fractuurpreventie, gebaseerd op CBO > uitgebreider	11/10/2017
CBO	Osteoporose	1	Richtlijn osteoporose en fractuurpreventie, 3e herziening	11/10/2017
Domus Medica	Osteoporose	1	Praktijkinstrument val- en fractuurpreventie, echter slechte onderbouwing van de gebruikte evidentie	11/10/2017

Bijlage 5: Stap 3 Matrix

Organisatie	Land	Publicatie-jaar	Periode	Evaluatie			
				Geselecteerd	Uitgesloten	Reden voor exclusie	Commentaar
				8	**7**		
SIGN	UK	2015	2003-2013	1	0		AGREE II punt 7 niet goed teruggevonden
SIGN	UK	2004	1995-2001	0	1	Te oude richtlijn > wordt momenteel herzien	
NICE	UK	2012	2005-2011	1	0		AGREE II alle punten goed beschreven
American college of Obstetricians and Gynecologists	USA	2012	1990-2011	0	1	Populatie enkel vrouwen	
American College of Radiology	USA	2016	Niet beschreven	0	1	Gaat enkel over diagnose/classificatie osteoporose	AGREE II punt 7 en 9 goed beschreven, punt 23 "not stated"
NGC en ICSI	USA	2013	2010-2013	1	0		AGREE II punt 7, 9 en 23 goed beschreven
NOGG	UK	2017	2009-2016	1	0		AGREE II punt 7 en 23 goed beschreven, punt 9 minder goed
Toward Optimized Practice	Canada	2016	Niet beschreven	0	1	Geen beschrijving methodologie	AGREE II punt 7, 9 en 23 worden niet beschreven
Canadian medical association	Canada	2015	tem 2013	0	1	Gaat enkel over geïnstitutionaliseerde patiënten	AGREE II punt 7, 9 en 23 goed beschreven
Clinical Practice Guidelines and Protocols in British Columbia	Canada	2012	Niet beschreven	0	1	Geen beschrijving methodologie	AGREE II punt 7, 9 en 23 worden niet beschreven
Formularium ouderenzorg	België	2017	Tot 30/05/2017	1	0		AGREE II punt 7, 9 en 23 niet goed beschreven
NHG	Nederland	2012	Niet beschreven	0	1	Geen beschrijving methodologie	AGREE II punt 7, 9 en 23 niet goed beschreven
CBO	Nederland	2011	1999-2009	1	0		AGREE II punt 7 en 9 goed beschreven, punt 23 niet duidelijk terug te vinden gezien faillissement CBO
Domus Medica	België	2015	Niet beschreven	1	0		Geen beschrijving methodologie, maar recente publicatie en belgische context
BCFI	België	2017	tot juni 2017	1	0		Zullen geraadpleegd worden bij nood aan recente info over medicatie

Bijlage 6: Stap 4.1 MatriX AGREE II scores

RICHTLIJN TITEL:	SIGN osteoporose 2015			
	Item	**Evaluator 1**	**Evaluator 2**	**major remarks**
Scope and purpose	1	7	7	Duidelijk beschreven in apart puntje
	2	7	7	Annex met duidelijke key question volgens PICO
	3	6	5	Hele schotse bevolking
TOTAAL 19,5 /21		20	19	
Stakeholder involvement	4	6	7	Zeer brede groep met veel deelnemers
	5	4	5	De functie/invloed patiëntvertegenwoordigers staat niet duidelijk omschreven
	6	7	7	Duidelijk beschreven in apart puntje
TOTAAL 18/21		17	19	
Rigour of development	7	7	7	Volledige zoekstrategie en termen apart terug te vinden (search narative) in appendix
	8	4	5	Methodologie gebaseerd op SIGN manual maar nergens is deze te bekijken
	9	4	5	Methodologie gebaseerd op SIGN manual maar nergens is deze te bekijken
	10	4	5	SIGN criteria, niet volledige proces uitgewerkt
	11	6	6	Harms, benefits beschreven
	12	5	7	Elke aanbeveling is gekoppeld aan een paragraaf met de wetenschappelijke onderbouwing en/of referentielijst, geen beoordeling waarom welk bewijs bv meer doorweegt dan het andere
	13	5	6	Geen exacte beschrijving van de peer review commentaren
	14	6	7	Geen beschrijving methodologie
TOTAAL 44,5/56		41	48	
Clarity and presentation	15	6	6	Duidelijke omschrijving
	16	6	5	Niet bij alle punten even duidelijk uitgewerkt, voornamelijk post-menopauzaal
	17	7	7	Vooraan oplijsting key recommendations
TOTAAL 18,5/21		19	18	
Applicability	18	5	3	Geen beschrijving organisatorische adaptaties/limitaties, enkel financieel
	19	5	6	Samenvatting richtlijn is aanwezig, maar niet eenvoudig te vinden
	20	5	5	Zeer beperkte info terug te vinden in de guideline
	21	4	4	Beperkte info
TOTAAL 18,5/28		19	18	
Editorial independence	22	5	5	Meer info omtrent funding SIGN te vinden op website, niet specifiek in guideline vermeld
	23	7	5	Declaration of interest niet voor iedereen ingevuld
TOTAAL 11/14		12	10	
OVERALL ASSESSMENT		128	132	**REMARKS**
Strongly recommend			X	
Recommend (with provisos / alterations)		X		
Would not recommend				
Unsure				

RICHTLIJN TITEL:	NICE osteoporose			
	Item	**Evaluator 1**	**Evaluator 2**	**major remarks**
Scope and purpose	1	5	5	Niet duidelijk genoeg beschreven
	2	7	5	Review questions zeer duidelijk beschreven, research questions moeten verder gezocht worden in appendix B
	3	7	6	Goed omschreven populatie
TOTAAL 17,5/21		19	16	
Stakeholder involvement	4	5	6	Eerst discussie over al dan niet betrokken 1e lijn, GP toch geïncludeerd
	5	4	2	De functie/invloed patiëntvertegenwoordigers staat niet duidelijk omschreven
	6	6	5	Beetje vage omschrijving "all health care professionals"
TOTAAL 14/21		15	13	
Rigour of development	7	7	6	Uitvoerige beschrijving in appendix c
	8	7	6	Per uitgesloten studie telkens opgelijst waarom in appendix c Inclusiecriteria welke studies gebruikt mogen worden staan per onderzoeksvraag uitgewerkt
	9	7	6	Per recommendation quality of evidence bijgevoegd (based on expert opinion, consensus, indien op evidentie telkens de verschillende meningen) en Trade-off between clinical benefits and harms
	10	6	4	Wel waarop gebaseerd, telkens in tabel bij overige overwegingen wordt afweging gemaakt waarom aanbeveling zo beschreven wordt
	11	7	7	Telkens oplijsting mogelijke harms/benefits per recommendation
	12	7	6	Aparte subtitel: Recommendations and link to evidence
	13	5	5	Geen duidelijke beschrijving van proces review
	14	7	7	Meer wat er net geupdate is
TOTAAL 50/56		53	47	
Clarity and presentation	15	7	6	Duidelijke omschrijving
	16	6	6	Duidelijke omschrijving
	17	7	6	Telkens oplijsting per klinische vraag na gebruikte evidentie
TOTAAL 19/21		20	18	
Applicability	18	4	4	Niet duidelijk terug te vinden, wel rekening gehouden met financiële kant
	19	5	5	Tools zijn beschreven maar ver te zoeken op de website en niet zo handig in gebruik
	20	6	5	Enkel economische overwegingen beschreven
	21	5	5	Enkel FRAX om de 2 jaar, verder geen criteria aangehaald
TOTAAL 19,5/28		20	19	
Editorial independence	22	6	6	Werken volgens standaard protocol maar niet beschreven wat precies
	23	7	6	Duidelijk beschreven in appendix
TOTAAL 12,5/14		13	12	
OVERALL ASSESSMENT		140	125	**REMARKS**
Strongly recommend		X		
Recommend (with provisos / alterations)			X	
Would not recommend				
Unsure				

RICHTLIJN TITEL:	NGC/ICSI osteoporose			
	Item	**Evaluator 1**	**Evaluator 2**	**major remarks**
Scope and purpose	1	6	7	Duidelijk beschreven
	2	2	3	Geen duidelijke vragen, wel mooi onderverdeeld per thema
	3	5	5	Beschreven leeftijd en geslacht maar niet steeds duidelijke afbakening over algehele document, enkel per recommendation
TOTAAL 14/21		13	15	
Stakeholder involvement	4	5	6	Staan allemaal in de guideline zelf maar rare lay-out, in appendix wel duidelijk
	5	4	2	Rol van de patiëntvertegenwoordigers en welke aanpassingen niet duidelijk beschreven
	6	6	6	Duidelijke omschrijving in aparte paragraaf van de target users
TOTAAL 14,5/21		15	14	
Rigour of development	7	4	5	Half en half beschreven, geen full search strategy
	8	2	4	Niet duidelijk
	9	4	4	Volgens GRADE maar niet per puntje uitgewerkt
	10	4	5	Algemene methode bescheven maar niet per recommendation zelf
	11	4	4	Algmene procedure niet per recommendation
	12	4	5	Geen duidelijke link
	13	5	6	Er gebeurde een externe review met beschrijving van de verschillende leden van deze groep, echter er wordt niet besproken wat deze mensen precies bijbrachten aan de richtlijn
	14	6	5	Update gebeurd zoals gezegd, maar deze is betalend en kunnen we niet zien
TOTAAL 35,5/56		33	38	
Clarity and presentation	15	6	6	Globaal goede beschrijving, hier en daar niet uitgebreid genoeg en gebruik vage termen
	16	6	5	Niet echt van toepassing?
	17	7	6	Begin van document is er een oplijsting van de verschillende aanbevelingen
TOTAAL 18/21		19	17	
Applicability	18	5	3	Er staat beschreven dat dit gebeurd (.. implementation strategies and barriers to implementation) maar niet welke precies in overweging worden genomen
	19	5	6	Boeken, websites en flowchart beschreven, niet allen even handig in gebruik voor implementatie
	20	4	2	Er staat beschreven dat dit gebeurd (.. implementation strategies and barriers to implementation) maar niet welke precies in overweging worden genomen
	21	4	4	Niet echt van toepassing
TOTAAL 16,5/28		18	15	
Editorial independence	22	6	5	Duidelijke omschrijving founding source en beschrijving non-profit organisatie
	23	7	6	Opsomming in apart document
TOTAAL 12/14		13	11	
OVERALL ASSESSMENT		111	110	**REMARKS**
Strongly recommend				
Recommend (with provisos / alterations)			**X**	
Would not recommend		**X**		
Unsure				

RICHTLIJN TITEL:	NOGG osteoporose			
	Item	**Evaluator 1**	**Evaluator 2**	**major remarks**
Scope and purpose	1	7	7	Duidelijke omschrijving doel van de richtlijn
	2	3	2	Geen duidelijke vragen, enkel de uitwerking per thema zeer mooi
	3	7	6	Duidelijke omschrijving van de doelpopulatie, ook duidelijk terug te vinden in de richtlijn
TOTAAL 16/21		17	15	
Stakeholder involvement	4	5	5	Verschillende actoren betrokken, niet even divers qua specialismes als de andere richtlijnen
	5	4	4	Breder beschreven dat naar preferences werd gezocht, geen oplijsting wat hier juist mee gedaan werd
	6	6	6	Duidelijke omschrijving van de doelgroep gebruikers
TOTAAL 15/21		15	15	
Rigour of development	7	5	4	Geen full search strategy weergegeven
	8	4	4	Per aanbeveling staat de evidentie beschreven, maar niet waarop gebaseerd, waarom ene meer doorweegt dan de andere
	9	4	5	Voldoende aanbeveling, GRADE level, niet van waar precies
	10	5	5	Methode bv stemming beschreven maar niet duidelijk wat de verschillende stappen waren
	11	5	5	Niet bij elke recommendation duidelijk beschreven
	12	5	6	Niet steeds duidelijke link aanwezig tussen de evidentie en de aanbevelingen
	13	5	5	Geen duidelijke beschrijving review proces
	14	7	6	Duidelijk proces beschreven
TOTAAL 40/56		40	40	
Clarity and presentation	15	7	6	Duidelijke omschijving
	16	6	6	Duidelijke omschijving
	17	7	7	Vooraan document te vinden
TOTAAL 19,5/21		20	19	
Applicability	18	5	3	Beperkt
	19	6	6	> Summary recommendations > Flowchart > Ca intake calculator > FRAX tool > Patient information document op de website
	20	4	3	Enkel bij klein stukje behandeling barrier omtrent kostprijs beschreven verder lijkt het alsof hier geen rekening mee werd gehouden
	21	4	5	Apart puntje wat bij te houden maar geen duidelijke cijfers
TOTAAL 18/28		19	17	
Editorial independence	22	7	7	Geen funding body
	23	7	7	Duidelijk terug te vinden in apart document
TOTAAL 14/14		14	14	
OVERALL ASSESSMENT		125	120	**REMARKS**
Strongly recommend			X	
Recommend (with provisos / alterations)		X		
Would not recommend				
Unsure				

RICHTLIJN TITEL:	CBO Osteoporose en fractuurpreventie			
	Item	**Evaluator 1**	**Evaluator 2**	**major remarks**
Scope and purpose	1	7	6	Duidelijke omschrijving met eventuele gevolgen voor beleid
	2	7	7	Duidelijke beschrijvingen van de vragen met aparte titel
	3	5	6	Geen duidelijke omschrijving (patiënten met osteoporose en een verhoogd fractuurrisico)
TOTAAL 19/21		19	19	
Stakeholder involvement	4	7	6	Oplijsting brede variatie aan relevante specialisaties
	5	7	6	2 patiënten namen deel kerngroep-vergaderingen. Nederlandse Patiënten Consumenten Federatie in plenaire werkgroep vertegenwoordigd. Keuzehulp en patiëntenversie
	6	7	7	Alle zorgverleners, die bij de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met osteoporose en een verhoogd fractuurrisico betrokken zijn
TOTAAL 20/21		21	19	
Rigour of development	7	4	5	Beschrijving zoekstrategie (databases, zoekperiode, selectiecriteria) Echter geen full search narative terug te vinden
	8	5	6	Beschrijving selectiecriteria algemeen, echter niet per vraag aangegeven welke evidentie weerhouden werd en welke niet
	9	4	5	In tekst wordt evidence beoordeeld met level of evidence maar niet specifiek per artikel uitleg waarom deze score, enkel in algemene uitleg (CBO methode en GRADE)
	10	6	6	beschikbaarheid speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten.
	11	7	6	Volgens de algemene uitleg staat bij overige overwegingen onder andere de voor- en nadelen van de verschillende beleidsopties besproken.
	12	6	6	Na een aantal conclusies met evidence statement komt telkens een aanbeveling.
	13	2	3	Er wordt in de richtlijn niet gesproken over een externe review.
	14	3	1	Er is een procedure voor update voorzien, echter door faissement CBO is die er niet gekomen. Ook geen update meer van de NHG standaard die hieruit afgeleid is
TOTAAL 37,5/56		37	38	
Clarity and presentation	15	7	6	Telkens onderscheid sterke aanbeveling of niet met duidelijke omschrijving op wie de aanbeveling bedoeld is.
	16	6	6	Duidelijke omschrijving verschillende opties bij behandeling osteoporose.
	17	7	6	Samenvatting achteraan.
TOTAAL 19 /21		20	18	
Applicability	18	7	6	Volledig hoofdstuk gewijd aan implementatie richtlijn en indicatoren.
	19	6	6	Aanwezigheid van algoritmes, samenvattingskaart…
	20	5	5	In bepaalde puntjes wordt dit in overweging genomen.
	21	4	4	Niet echt van toepassing, gelijkaardig aan de andere bekeken richtlijnen.
TOTAAL 21,5/28		22	21	
Editorial independence	22	5	6	De richtlijn is tot stand gekomen met financiële steun van ZonMw, in het kader van het Kennisbeleid Kwaliteit Curatieve Zorg (KKCZ) programma (2008) => Lijkt geen invloed te hebben op inhoud
	23	5	7	Een overzicht van de belangenverklaringen van werkgroepleden over mogelijke financiële belangenverstrengeling is op te vragen bij het CBO en zal tevens bij de richtlijn op de website geplaatst worden. => Niet duidelijk terug te vinden, wat bij andere richtlijnen wel zo was, werd wel opgemaakt door de ontwikkelaars en pas na lang zoeken terug te vinden via google
TOTAAL 11,5 /14		10	13	
OVERALL ASSESSMENT		129	128	**REMARKS**
Strongly recommend		**X**		
Recommend (with provisos / alterations)			**X**	Enige premisse is dat hij niet gereviewed is in 2016 door faillissement CBO verder superrichtlijn.
Would not recommend				
Unsure				

Bijlage 7: stap 7 matrix

	Oorspronkelijke aanbeveling uit de Duodecim guideline	Nieuwe aanbeveling	Vermelden de weerhouden richtlijnen het niveau van bewijskracht (level of evidence) van de aanbeveling? Ja/Nee? Zo ja, welk (hoog, laag, matig)? *Indien niveau beschikbaar, ga rechtstreeks naar kolom H*	Balans tussen voor- en nadelen van de aanbeveling: - is onzeker? - is in evenwicht? - de voordelen overtreffen de nadelen? *(hoe meer de voordelen de nadelen overtreffen, hoe sterker de aanbeveling*)	De aanbevolen interventie is kosteneffectief? *(hoe lager de kosten, hoe sterker de aanbeveling)*	Is de aanbevolen interventie toepasbaar in de Belgische (huisarts)praktijk? (is ze beschikbaar, is de nodige expertise aanwezig, zijn er organisatorische of financiële barrières)? *(hoe beter toepasbaar, hoe sterker de aanbeveling)*	**Doe op basis van de antwoorden op voorgaande vragen een voorstel tot "Grade of recommendation" (gebruik hiervoor de overzichtstabel op blz 11 van je handboek)**
Klinische vraag 4: Wat zijn de medicamenteuze behandelingen van osteoporose?	Bisfosfonaten zijn sterkst ondebouwde behandeling, tussen de verschillende is er weinig evidentie. Alendronaat is de norm.		Oorspronkelijke High. Bevestiging met High	Er wordt bevestigt dat bisfosfonaten het sterktste effect hebben en alendronate is de norm bisfofonaat. Maar er zijn te weinig lange termijn studies die de effecten van de verschillende bisfosfonaten vergelijken	Tussen de verschillende bisfosfonaten is geen vergelijkende studie. Maar SIGN meta-analyseert en vermoedt alendronaate het meest kostenefficiënt is. Andere studies sprekenzich hier niet over uit.	ZEKER	1A
Klinische vraag 5: Hoelang moet men de medicamenteuze behandeling met bisfosfonaten aanhouden?	3-5 jaar aanhouden. Na max 5 jaar herevalueren.		Low, niet verbeterd	Onzeker aanbeveling die wel evenwichtig benaderd wordt. Deze aanbeveling wordt door de verschillende bronnen bevestigt en er wordt enkel over een verschil +- 2 jaar gesproken	Geen evidentie gekend	ja	2B
Klinische vraag 6: Welke medicamenteuze maatregelingen ter preventie van osteoporose moet je nemen bij een behandeling met een glucocorticoïdenkuur?	Bij 3 maanden behandeling en 7.5mg prednisolone zou medicamenteuze behandeling voor bisfosfonaten moeten opgestart worden		Oorspronkelijke High. Bevestigd door anderen.	SIGN bevestigt zowel duur als dosis behandeling prednisolone. NOGG schat een hogere dosis in zelfde duur. CBO bevestigt dosis, maar spreekt niet over de duur. Alle bronnen bevestigen wel dat een medicamenteuze behandeling dient opgestart te worden en dat preventieve strategie onvoldoende is (Ca-VitD)	x	Neen, terugbetalingscriteria voldoen niet.	1C

Bijlage 8: feedback leescommissie:

Feedback stappen 1 t/m 5 adaptatie Duodecim-aanbevelingen ikv MANAMA-thesis jaar 1 - fase 1			
Titel Duodecim-richtlijn: OSTEOPOROSE			
Naam haio: Lotte van Thuyne, Laurens Deceuninck			
Naam lid leescomité: Robert Vander Stichele			
Vragen			
Stap 1	**Ja/Nee?**	**Reden**	**Feedback voor haio**
Zijn de klinische vragen concreet (duidelijk afgelijnd)?	ja		
Kunnen er klinische vragen geschrapt worden?	ja	de vraag over secundaire preventie van osteoporose bij cortisone therapie hoorde niet echt in het rijtje. Er waren reeds prognostische, diagnostische en therapeutische (preventief en curatief) vragen.	
Zijn alle klinische vragen uit de Duodecim-richtlijn opgelijst?	ja		
Stap 2	**Ja/Nee?**	**Reden**	**Feedback voor haio**
Werd in alle relevante internationale bronnen gezocht?	ja		
Werd in alle relevante Belgische bronnen gezocht?	ja		
Werden alle mogelijke trefwoorden in aanmerking genomen bij het zoeken naar richtlijnen?	ja		osteoporosis is natuurlijk eenduidig. Prevention, treatment, diagnosis, risk factors
Zijn de richtlijnen waarmee vergeleken wordt up-to-date?	ja		
Stap 3	**Ja/Nee?**	**Reden**	**Feedback voor haio**
Worden de redenen van exclusie en inclusie van de richtlijn(en) voldoende* aangegeven?	ja		
Wordt in voldoende mate aangegeven in welke periode de auteurs van de richtlijn naar literatuur hebben gezocht?	ja		
Stap 4.1 (enkel van toepassing voor screening door studenten)	**Ja/Nee?**	**Reden**	**Feedback voor haio**
Is de AGREE II-procedure correct toegepast door ten minste 2 beoordelaars?	ja		
Is bij negatieve scores voldoende duidelijk wat de majeure kritieken zijn?	ja		
Stap 4.2-4.5			
4.2 inhoud van elke aanbeveling	**Ja/Nee?**	**reden**	**Feedback voor haio**
Zijn de geïnventariseerde antwoorden op de klinische vragen gericht op klinisch handelen (achtergrond-informatie hoeft niet in de tabel te staan)?	ja		
Worden de niveaus van bewijskracht en/of grades of recommendation aangegeven en is het duidelijk welk classificatiesysteem er gebruikt wordt?	nee		Heeft U zicht op de verschillende classificatiesystemen en hun betekenis ?
4.3 courantheid	**Ja/Nee?**	**reden**	**Feedback voor haio**

Is de geciteerde evidence als onderbouwing voor de aanbeveling(en) actueel genoeg?	ja		goed uitgewerkt
Zo niet, is er een quick search gebeurd naar recentere evidentie met hoog niveau van bewijskracht?	ja		
Zo ja, worden deze referenties in het raster vermeld?	ja		
4.4 samenhang	**Ja/Nee?**	**reden**	**Feedback voor haio**
Is de beoordeling van samenhang tussen zoekstrategie, evidence en aanbeveling goed uitgevoerd en helder geformuleerd?	ja		idem
4.5 toepasbaarheid	**Ja/Nee?**	**reden**	**Feedback voor haio**
Is de conclusie correct mbt het al dan niet extrapoleerbaar zijn van de aanbeveling naar de Belgische zorgcontext?	ja		idem
Stap 5	**Ja/Nee?**	**Reden**	**Feedback voor haio**
Zijn de redenen voor adaptatie voldoende duidelijk?	ja		
Is de conclusie tot het al dan niet adapteren van de aanbevelingen KLINISCH/METHODOLOGISCH correct?	ja		
Werd voldoende vergeleken met Belgische informatie?	ja		
Is de keuze van de richtlijn voor adaptatie van de aanbeveling gefundeerd?	ja		goed uitgewerkt voor de risicofactoren, minder
Eindoordeel	**Ja/Nee?**	**Reden**	**Feedback voor haio**
Het resultaat van fase 1 vormt een accurate basis voor de eventuele adaptatiefase, en wordt zonder aanpassingen goedgekeurd.			
Het resultaat van fase 1 vormt mits aanpassingen een accurate basis voor de eventuele adaptatiefase, maar wordt voorlopig nog niet goedgekeurd.	ja		Er is te weinig onderscheid tussen primaire en secundaire preventie met bifosfanaten (osteoporose, maar nog geen breuk vs osteoporose en voorgeschiedenis van breuk.
Het resultaat van fase 1 voldoet niet (als basis voor de eventuele verdere adaptatiefase), en dient opnieuw te worden doorlopen.			
Advies mbt adaptatie	**Advies**	**Commentaar**	
Wat is uw advies met betrekking tot het al dan niet adapteren van deze Duodecim-richtlijn?	mineure adaptatie		

* met voldoende bedoelen we dat het zoek- en selectietraject voldoende transparant werd weergegeven zodat een derde partij het kan reproduceren, en nagaan welke keuzes er werden gemaakt?

Bijlage 9: evaluatieformulier

Titel van het onderzoek: Adaptatie van de Duodecim richtlijn osteoporose naar de Belgische context.
Verantwoordelijke onderzoekers: Deceuninck Laurens en Van Thuyne Lotte

Toetsingsvragen

1. Bij welke patiënten of aandoeningen wordt nu aan osteoporose gedacht?
2. Welke onderzoeken vraag je aan of voer je dan uit? (FRAX/QFracture/DEXA)
3. Welke patiënten krijgen calcium en vitamine D in de praktijk? Preventief ter behandeling?
4. Welke medicatie start je op bij de behandeling van osteoporose en waarom?
5. Hoelang dient de therapie voor osteoporose aangehouden te worden?
6. Hoe pak je het risico voor osteoporose aan bij patiënten onder cortisone?

U kunt elke vraag een cijfer geven op een schaal van 1 tot 5. Met een 1 geeft u een zeer negatieve beoordeling, (helemaal niet akkoord) met een 5 een zeer positieve (helemaal akkoord)
Klinische vraag 1: Welke patiënten hebben een verhoogd risico voor osteoporotische fracturen?

Causes of secondary osteoporosis that must be considered are listed in this table

Diseases	• Rheumatoid arthritis (+ other connective tissue disorders) • Chronic inflammatory bowel diseases • Coeliac disease and malabsorption • Hyperparathyroidism • Hypercortisolism • Diabetes • Hypogonadism (including untreated premature menopause and treatment with aromatase inhibitors or androgen deprivation therapy) • COPD • Malignancy (myeloma) • Renal insufficiency • Chronic liver disease • Neurologic diseases (including Alzheimer's disease, Parkinson's disease, multiple sclerosis, stroke) • Hyperthyroidism (including iatrogenic) • Organ transplantation
Medicines	• Glucocorticoids • Anti-epileptics • Heparin • Thiazolidinediones • Proton pump inhibitors • Benzodiazepines • Anti-depressants

Moreover, **general risk factors for a fracture must be considered**:

- Increasing age
- Low levels of physical activity
- Vitamin D deficiency
- Low BMI (< 20 kg/m2)
- Family history of fracture
- Increased propensity to fall
- Smoking
- Excessive alcohol intake (≥ 3 units/day)
- A history of a fragility fracture or height loss (≥ 5 cm)

Hoe toepasbaar is de aanbeveling op deze klinische vraag?

1	2	3	4	5

Opmerkingen?
Bijvoorbeeld:

- Wat zou deze aanbeveling meer toepasbaar maken?
- Welke belemmeringen ondervind u om deze aanbeveling te gebruiken in de praktijk?
- Zou u bepaalde medicatie minder voorschrijven nu u weet dat ze een risico geven op fracturen? Zoja, welke?

Klinische vraag 2: Welke diagnostische tests zijn aangewezen bij een verhoogd risico op fracturen?

Diagnosis: Osteoporosis is diagnosed with the measurement of bone mineral density (BMD). Measurement of BMD should be carried out in patients in whom antiosteoporosis treatment is being considered.

Assessment of fracture risk: Clinical risk factors can be used in combination with (or without) a BMD to assess the fracture risk. Different fracture risk assessment tools are available. Both the FRAX tool and QFracture use the patient's risk factors to calculate the 10-year probability of fracture

Hoe toepasbaar is de aanbeveling op deze klinische vraag?

1	2	3	4	5

Opmerkingen?

Bijvoorbeeld:

- Wat zou deze aanbeveling meer toepasbaar maken?
- Welke belemmeringen ondervind u om deze aanbeveling te gebruiken in de praktijk?
- Zou u uw beleid in de toekomst aanpassen (bv meer gebruik gaan maken van een risico-inschatting) nu u kennis hebt genomen van de geadapteerde aanbevelingen?

Klinische vraag 3: Welke patiënten worden best behandeld met calcium en vitamine D ter preventie van osteoporotische fracturen?

Treatment of osteoporosis:
Consider adequate calcium (1000–1500 mg/day) and vitamin D intake in both institutionalized individuals who are at increased risk of fractures and patients who are given treatment for osteoporosis.

Hoe toepasbaar is de aanbeveling op deze klinische vraag?

1	2	3	4	5

Opmerkingen?

Bijvoorbeeld:

- Wat zou deze aanbeveling meer toepasbaar maken?
- Welke belemmeringen ondervind u om deze aanbeveling te gebruiken in de praktijk?
- Zou u uw beleid in de toekomst aanpassen nu u kennis hebt genomen van de geadapteerde aanbevelingen?

Klinische vraag 4: Wat zijn de medicamenteuze behandelingen van osteoporose?

Choice of pharmacological interventions:

- 1e choice: Bisfosfonates: Alendronate
- Zoledronic acid may be used where oral medicines are not suitable.
- Denosumab may be an alternative
- Always add calcium and vitamine D

Hoe toepasbaar is de aanbeveling op deze klinische vraag?

1	2	3	4	5

Opmerkingen?

Bijvoorbeeld:

- Wat zou deze aanbeveling meer toepasbaar maken?
- Welke belemmeringen ondervind u om deze aanbeveling te gebruiken in de praktijk?
- Waarom kiest u voor een andere behandeling dan de eerste keuze aangegeven in de aanbeveling?

Klinische vraag 5: Hoelang moet men de medicamenteuze behandeling met bisfosfonaten aanhouden?

Duration of therapy:

- 3–5 years, after which a bone densitometry is carried out and the fracture risk is evaluated
- A pause of 1–2 years in the treatment is considered
- After the possible medication pause a new bone densitometry is carried out.

Hoe toepasbaar is de aanbeveling op deze klinische vraag?

1	2	3	4	5

Opmerkingen?

Bijvoorbeeld:

- Wat zou deze aanbeveling meer toepasbaar maken?
- Welke belemmeringen ondervind u om deze aanbeveling te gebruiken in de praktijk?
- Indien u de behandeling langer dan 3-5 jaar aanhield/aanhoud zonder evaluatie, welke redenen had u hiervoor?

Klinische vraag 6: Welke medicamenteuze maatregelingen ter preventie van osteoporose moet je nemen bij een behandeling met een glucocorticoïden?

Specific bone-protective medication should be considered if the planned duration of glucocorticoid treatment is more than 3 months with a dose of 7,5mg prednisolone (or equilevant) a day.

Hoe toepasbaar is de aanbeveling op deze klinische vraag?

1	2	3	4	5

Opmerkingen?

Bijvoorbeeld:

- Wat zou deze aanbeveling meer toepasbaar maken?
- Welke belemmeringen ondervind u om deze aanbeveling te gebruiken in de praktijk?
- Zou u uw beleid in de toekomst aanpassen nu u kennis hebt genomen van de geadapteerde aanbevelingen?

Literatuurlijst:

1. Delvaux N. Handboek Adaptatie Duodecim Richtlijnen Versie 6. 2017.
2. Ebpracticenet - Over ons [08/09/2018]. Available from: https://www.ebpnet.be/nl/Pages/About-Us.aspx.
3. Osteoporosis [Internet]. Duodecim Medical Publications Ltd. 2018.
4. History of the ADAPTE Collaboration.
5. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. Cmaj. 2010;182(18):E839-42.
6. CBO-richtlijn Osteoporose en fractuurpreventie (derde herziening); 2011. *www.diliguide.nl/document/1015/osteoporose-en-fractuurpreventie.html*
7. (NICE) NICE. Osteoporosis: assessing the risk of fragility fracture 2012 [02/12/2014]. Available from: http://www.nice.org.uk/guidance/cg146/resources/guidance-osteoporosis-assessing-therisk-of-fragility-fracture-pdf
8. SIGN. Management of osteoporosis and the prevention of fragility fractures. In: Network SIG, editor. Edinburgh2015.
9. NOGG. NOGG 2017: Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. In: Group NOG, editor. 2017.
10. 10 Florence R, Allen S, Benedict L, Compo R, Jensen A, Kalogeropoulou D, Kearns A, Larson S, Mallen E, O'Day K, Peltier A, Webb B. Institute for Clinical Systems Improvement. Diagnosis and Treatment of Osteoporosis. Updated July 2013.
11. Farmaka: val en praktijkpreventie. Available from: https://farmaka.bcfi.be/nl/formularium/191
12. 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;348:1535-41.
13. Body JJ, Bergmann P, Boonen S, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document by the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int* 2010;21:1657- 80. DOI 10.1007/s00198-010-1223-4.
14. Rapport Geneesmiddelen ter preventie van osteoporotische fracturen. Brussel: KCE reports; 2011. *https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_ documents/kce_159a_osteoporosis.pdf*
15. WERTELAERS, R. BAETEN, O. VANDEPUT, et al. PRAKTIJKINSTRUMENTEN VAL- EN FRACTUURPREVENTIE. Domus Medica. 2011
16. Donaldson MG, Palermo L, Ensrud K, et al. Effect of alendronate for reducing fracture by FRAX ◦score and femoral neck bone mineral density: the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res* 2012;27:1804-10.
17. Boonen S, Reginster J, Kaufman J, et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2012b;367:1714-23.
18. National Osteoporosis Foundation. *In* Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington DC: National Osteoporosis Foundation, 2010.
19. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manalagos SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. *J Clin Invest* 1998;102:274-82.
20. Watts NB, Roux C, Modlin JF, et al. Infections in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab or placebo: coincidence or casual association? *Osteoporos Int* 2012;23:327-37. (High Quality Evidence)
21. Yong G, Hayes H, O'Driscoll G. Strategy of aggressive steroid weaning and routine alendronate therapy to reduce bone loss after cardiac transplantation. *Transplant Proc* 2007;39:3340-43.
22. Woo S-B, Hellstein JW, Kalmer JR. Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006;144:753-61.

23. Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, Coyle D, Tugwell P. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2008 Jan 23;(1):CD001155.
24. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, Satterfield S, Wallace RB, Bauer DC, Palermo L, Wehren LE, Lombardi A, Santora AC, Cummings SR, FLEX Research Group. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. JAMA 2006 Dec 27;296(24):2927-38.
25. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE et al. FLEX Research Group. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention; Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. JAMA 2006;296:2927-38
26. Compston J, Bowring C, Cooper A et al; National Osteoporosis Guideline Group. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013. Maturitas 2013;75:392-6.
27. National Institute for Health and Clinical Excellence. Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and strontium ranelate for the primary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women (amended). (TA160). National Institute for Health and Clinical Excellence, 2011
28. van Staa TP, Geusens P, Pols HA, De LC, Leufkens HG, Cooper C. A simple score for estimating the long-term risk of fracture in patients using oral glucocorticoids. QJM. 2005; 98(3):191-198
29. van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. Rheumatology (Oxford, England). 2000; 39(12):1383-1389
30. Crandall CJ, Newberry SJ, Diamant A et al. Comparative effectiveness of pharmacologic treatments to prevent fractures: an updated systematic review. Ann Intern Med 2014;161:711-23.
31. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP et al. Osteoporosis in Men: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:1802–22.
32. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2010;62:1515-26.
33. Khan AA, Morrison A, Hanley DA et al; International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. J Bone Miner Res 2015;30:3-23.
34. Watts NB, Chines A, Olszynski WP et al. Fracture risk remains reduced one year after discontinuation of risedronate. Osteoporos Int 2008;19:365-72.
35. Cosman F, Cauley JA, Eastell R et al. Reassessment of fracture risk in women after 3 years of treatment with zoledronic acid: when is it reasonable to discontinue ctreatment? J Clin Endocrinol Metab 2014:99:4546-54.
36. Chamizo Carmona E, Gallego Flores A, Loza Santamaria E, Herrero Olea A, Rosario Lozano MP. Systematic literature review of bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis. Reumatol Clin 2013;9(3):172-7.
37. Gedmintas L, Solomon DH, Kim SC. Bisphosphonates and risk of subtrochanteric, femoral shaft, and atypical femur fracture: a systematic review and meta-analysis. J Bone Miner Res 2013;28:1729-37.
38. Hopkins RB, Goeree R, Pullenayegum E, Adachi JD, Papaioannou A, Xie F, et al. The relative efficacy of nine osteoporosis medicationsfor reducing the rate of fractures in post-menopausal women. BMC Musculoskelet Disord 2011;12:209.
39. Verhaar H.J.J., Emmelot M.H., Neyens J.C.L. Neiging tot vallen en mobiliteitsstoornissen. In: Het geriatrie formularium: Een praktische leidraad. 3rd ed. Bohn Stafleu van Loghum; 2013. 1. p. 100-107p.