# ADAPTATIE VAN DE DUODECIM-RICHTLIJN: 'OSTEOPOROSE'

Lotte Van Thuyne, UGent
Promotor: prof. dr. Anselme Derese, UGent
Co-promotor: dr. Tom Poelman, UGent

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: 2017-2019

*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', waarbij de focus ligt op risicofactoren, diagnostiek en medicamenteuze preventie van fracturen. Het initiatief voor dit project ligt bij Ebpracticenet, de Belgische organisatie die evidence based informatie online beschikbaar maakt voor zorgverleners. Deze EBM informatie betreft onder andere de Finse Duodecim-richtlijnen. Deze zijn echter niet aan de Belgische context aangepast. De organisatie zorgt voor een stapsgewijze adaptatie van de richtlijnen, o.a. door de mogelijkheid om deze adaptatie uit te voeren als onderdeel van een masterproef. Mijn collega Laurens Deceuninck en ik werkten samen aan de adaptatie van de richtlijn Osteoporose. De klinische vragen die in deze masterproef beantwoord worden zijn: "Welke patiënten hebben een verhoogd risico op osteoporotische fracturen?", "Welke diagnostische tests zijn aangewezen bij een verhoogd risico op fracturen?" en "Welke patiënten worden best behandeld met calcium en vitamine D ter preventie van osteoporotische fracturen?".

### METHODE

Voor de adaptatie van de richtlijn aan de Belgische context, werd de handleiding van Ebpracticenet gevolgd, gebaseerd op de methodiek van ADAPTE. Er werden in totaal 6 klinische vragen gedefinieerd, waarvan de eerste 3 behandeld zullen 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 opgelijst in een matrix en beoordeeld op samenhang, courantheid en toepasbaarheid door middel van een matrix. De matrix werd vervolgens nagelezen door een lid van de leescomissie van Ebpracticenet. Voor de implementatiefase werden de geadapteerde aanbevelingen voorgesteld aan de collega's in de opleidingspraktijken en artsen in de omgeving, om zo mogelijke barrières voor implementatie in kaart te brengen. Hiernaast werd ook een flowchart opgesteld die eenvoudig gebruikt kan worden in de huisartsenpraktijk bij de aanpak van osteoporosepatiënten.

### RESULTATEN

Er werden verschillende factoren aangehaald die een verhoogd risico gaven, wat na kritische evaluatie leidde tot een uitbreiding en aanpassing van de huidige aanbeveling. De eerste aanbeveling was volgens de peer review te uitgebreid en gaf niet duidelijk weer welke patiënten het grootste risico liepen en dus baat hadden bij screening. Op basis hiervan werd de aanbeveling nog aangepast. Bij de 2$^{e}$ vraag wordt aanbevolen om bij patiënten met aanwezige risicofactoren een risicoanalyse uit te voeren a.d.h.v. FRAX of QFracture en op basis van deze score een BMD meting uit te voeren vooraleer een medicamenteuze behandeling te overwegen. Als antwoord op de 3$^{e}$ klinische vraag wordt substitutie met calcium en vitamine D aangeraden bij personen onder behandeling voor osteoporose en preventief bij geïnstitutionaliseerde patiënten, maar niet in de algemene populatie. De 8 bevraagde huisartsen vonden deze aanbevelingen over het algemeen toepasbaar.

### DISCUSSIE

Dankzij ons onderzoek kon de Duodecim-richtlijn 'osteoporose' o.b.v. de meest recente wetenschappelijke kennis worden vertaald in concrete aanbevelingen voor de Vlaamse huisartsen. De evidentie die we in de literatuur vonden als antwoord op de derde klinische vraag was niet steeds consistent, maar volgens de meest recente evidentie was substitutie in de groep van geïnstitutionaliseerde patiënten wel aan te raden. Als voornaamste punt van discussie in het implementatieonderzoek bleek bij de eerste klinische vraag vooral de lange lijst aan factoren waarmee rekening gehouden moest worden een probleem. Voor een algemene implementatie in de Belgische praktijk zou vooral de integratie van een risicoberekening in het medisch programma van de huisarts een meerwaarde betekenen. Dit om meer personen met een verhoogd risico te kunnen identificeren en o.b.v. een BMD al of niet tot een evidence-based behandeling voor osteoporose te kunnen beslissen.

## DANKWOORD

Graag wil ik langs deze weg enkele mensen bedanken voor hun medewerking aan deze masterproef. Als eerste zou ik graag mijn collega Laurens Deceuninck bedanken voor de samenwerking. Door jouw rustige persoonlijkheid kon ik steeds wat stoom aflaten wanneer we nog wat werk hadden om de deadlines te halen. Samen hebben we dit project tot een goed einde gebracht. Samenkomen om klinische vragen op te stellen, richtlijnen screenen, AGREE scores toekennen en bediscussiëren, bleek veel leuker te zijn dan dit alleen te doen.

Ook mijn promotor Prof. Anselme Derese en co-promotor Tom Poelman, wil ik graag bedanken voor het antwoorden op onze vragen en feedback op deze masterproef.

Daarnaast wil ik ook graag mijn praktijkopleiders, Pieter Deprez en Liesbeth Hoebeeck bedanken voor de samenwerking tijdens de implementatiefase en de geboden steun, door regelmatig te polsen of alles nog lukte; ook alle andere collega's uit onze beide opleidingspraktijken voor hun inbreng tijdens de implementatiefase.

# INHOUDSOPGAVE


Abstract ..... 2
Inleiding ..... 2
Methode ..... 2
Resultaten ..... 2
Discussie ..... 2
Dankwoord ..... 3
Inhoudsopgave ..... 4
Inleiding ..... 5
Adaptatie duodecim richtlijn ..... 5
Pathofysiologie ..... 5
Epidemiologie ..... 5
Methodes ..... 7
Screeningsfase ..... 7
Stap 1: Definiëren van klinische Vragen ..... 7
Stap 2: Zoeken naar relevante richtlijnen/EBM informatie ..... 7
Stap 3: Screening van gevonden Richtlijnen ..... 8
Stap 4: Waardering van geselecteerde Richtlijnen ..... 8
Stap 5: Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie ..... 9
Stap 6: Nazicht door leescommissie ..... 9
Adaptatiefase ..... 10
Implementatiefase ..... 10
Peer review ..... 10
Opstellen flowchart ..... 10
Resultaten ..... 11
Screeningsfase ..... 11
Stap 1: Definiëring van klinische vragen ..... 11
Stap 2: Zoeken naar relevante richtlijnen ..... 11
Stap 3: Screenen van de gevonden richtlijnen ..... 11
Stap 4: Waardering van de geselecteerde richtlijnen ..... 12
Adaptatiefase ..... 33
Klinische vraag 1: Welke patiënten hebben een verhoogd risico op osteoporotische fracturen? ..... 33
Klinische vraag 2: Welke diagnostische tests zijn aangewezen bij een verhoogd risico op fracturen? ..... 36
Klinische vraag 3: Welke patiënten worden het best behandeld met calcium en vitamine D ter preventie van osteoporotische fracturen? ..... 37
Stap 6: Nazicht door de leescommissie ..... 38
Implementatiefase ..... 38
Peer review ..... 38
Discussie ..... 43
Sterktes ..... 44
Beperkingen ..... 44
Toekomstperspectieven ..... 45
Bijlages ..... 46
Bijlage 1: Protocol en goedkeuring ethisch comite ..... 46
Protocol ..... 46
Goedkeuring ..... 49
Bijlage 2: Duodecim Guideline osteoporosis ..... 51
Bijlage 3: Klinische vragen ..... 55
Bijlage 4: Stap 2 Matrix ..... 56
Bijlage 5: Stap 3 Matrix ..... 57
Bijlage 6: Stap 4.1 MatriX AGREE II scores ..... 58
Bijlage 7: GRADE ..... 63
Referenties ..... 64

# INLEIDING

## ADAPTATIE DUODECIM RICHTLIJN

EBM Practicenet werd opgericht in 2010 op initiatief van het RIZIV. Het is een samenwerking tussen de verschillende Belgische organisaties (zoals CEBAM, BCFI, Domus Medica, Farmaka, KCE, Minerva en vele andere) die begaan zijn met evidence based medicine (EBM). In 2018 veranderde de organisatie van naam en werd tot Ebpracticenet omgedoopt.

Het initiatief bestaat uit een elektronisch platform waarop de deelnemende organisaties hun EBM materiaal op een vlotte manier beschikbaar kunnen maken voor de Belgische (huis)arts, verpleegkundige, kinesitherapeut... De informatie is daarnaast ook vlot toegankelijk vanuit het elektronisch medisch dossier (EMD) via de Evidence Linker.

In aanvulling op het elektronisch platform is er een gratis toegang tot de internationale databank van "EBM guidelines" ontwikkeld door de Finse artsenvereniging Duodecim. Deze richtlijnen werden internationaal geaccrediteerd, maar zijn niet aangepast aan de Belgische context. Vanaf 2012 werd deze adaptatie aan de Belgische context stapsgewijs doorgevoerd (1, 2).

Ebpracticenet biedt met de adaptatieprocedure aan HAIO's een uitstekende opportuniteit om in duo een onderwerp uit te werken in het kader van een masterproef. Door de aanvullende implementatiefase wordt ook terug gekoppeld naar de dagelijkse praktijk. Samen met mijn collega, Laurens Deceuninck, werkte ik de afgelopen 2 jaar aan de richtlijn osteoporose, waarvan we elk een deel verder uitwerkten.

## PATHOFYSIOLOGIE

Osteoporose wordt gekenmerkt door een verminderde botsterkte met als gevolg een verhoogd fractuurrisico. Dit toegenomen fractuurrisico samen met een toegenomen valrisico (dat multifactorieel bepaald wordt), zal op oudere leeftijd bijdragen aan een exponentiële toename van het aantal fracturen. De verminderde botkwaliteit is het gevolg van een verstoorde balans tussen de botafbraak en de botaanmaak.

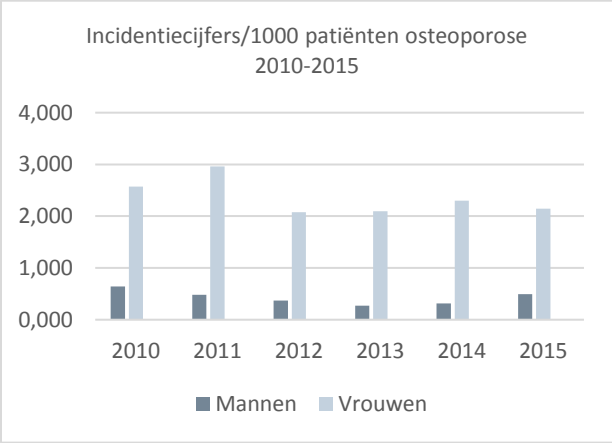
Ook het optreden van fracturen is multifactorieel bepaald. Naast de kwaliteit en de sterkte van het bot, speelt ook het doormaken van een trauma en het soort trauma een bepalende rol.

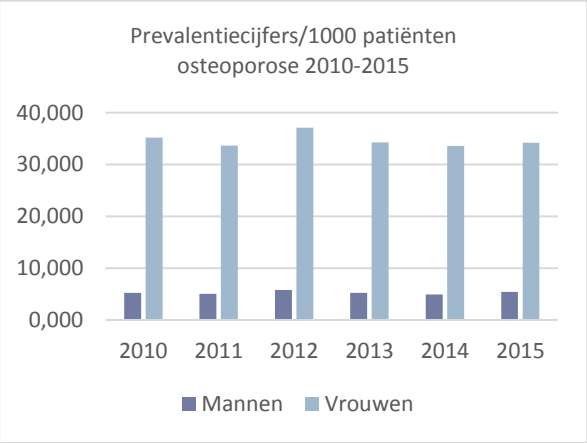
Om de diagnose van osteoporose te stellen moet een Dual energy X-ray Absorptiometry (DEXA) gebeuren. Bij deze DEXA-meting wordt de botmineraaldichtheid (BMD) ter hoogte van de lumbale wervelkolom en een heup gemeten en vervolgens uitgedrukt in een T-score (vergelijking met de piekbotmassa). Bij een T-score ≤ -2.5 wordt gesproken van osteoporose, bij een T-score tussen -1 en -2.5 wordt gesproken van osteopenie. Een T-score ≥ -1 wordt als normaal beschouwd (3).

## EPIDEMIOLOGIE

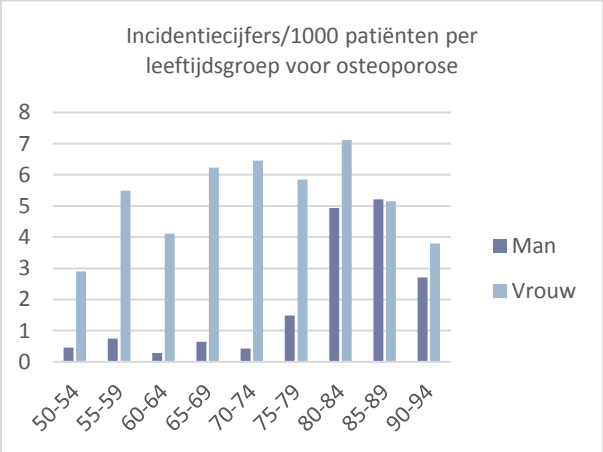
De jaarlijkse incidentie van osteoporose in de huisartsenpraktijk bedroeg in de periode van 2010 tot 2015, 0,27 tot 0,64 patiënten per 1000 per jaar bij mannen en 2,08 tot 2,96 patiënten per 1000 per jaar bij vrouwen. De prevalentie van osteoporose bedroeg 4,91 tot 5,77 patiënten per 1000 per jaar bij mannen en 33,59 tot 37,09 patiënten per 1000 per jaar bij vrouwen. Deze cijfers werden bekomen uit de INTEGO-databank. Deze databank bestaat uit een registratienetwerk en verzamelt gegevens uit 46 huisartsenpraktijken verspreid over Vlaanderen.

Osteoporose is een aandoening die meestal zonder klachten voorkomt, tenzij men reeds een osteoporotische fractuur doormaakte. De diagnostiek van osteoporose gebeurt vaak op basis van fracturen, die dan aanleiding geven tot verdere investigatie. Een andere optie is deze van screening, waarbij op basis van risicofactoren beeldvorming wordt gedaan. Gezien screening nog steeds niet helemaal is ingeburgerd, zijn deze aantallen vermoedelijk een onderschatting van de werkelijke incidentie- en prevalentijcijfers.




De incidentie van osteoporose stijgt met de leeftijd, wat te zien is in onderstaande grafiek. De incidentie bij mannen stijgt op een veel latere leeftijd dan bij de vrouwen.



# METHODES

Voor de adaptatie van guidelines aan de Belgische context stelde Ebpracticenet een handboek ter beschikking met een overzicht van de verschillende stappen die doorlopen moeten worden. Deze procedure van adaptatie is gebaseerd op de "Adapte Manual and Resource Kit" ontwikkeld door "The ADAPTE Collaboration". Dit is een internationale samenwerking van onderzoekers, richtlijnontwikkelaars en richtlijnuitgevers, die de ontwikkeling en het gebruik van richtlijnen voor de klinische praktijk wilden bevorderen door de bestaande richtlijnen aan te passen aan de lokale context aan de hand van een internationaal aanvaard instrument/handleiding (1, 4).

De adaptatie bestaat in grote lijnen uit drie fases: de screeningsfase, de adaptatiefase en de implementatiefase. Samen met de handleiding ontvingen we van de organisatie ook een matrix, waarin alle doorlopen stappen voor de adaptatie zorgvuldig kunnen worden genoteerd.

Voor het opstellen van de klinische vragen die we wilden behandelen, de literatuurresearch naar bruikbare richtlijnen en EBM informatie omtrent het onderwerp en de waardering van de gevonden richtlijnen op basis van AGREE, werkten Laurens en ik in duo. Voor het selecteren van de aanbevelingen per klinische vraag, werkten we alleen verder. Voor de implementatiefase werd opnieuw samengekomen om te kijken hoe die best zou worden uitgevoerd.

## SCREENINGSFASE

Deze fase wordt onderverdeeld in 5 stappen:

1. Definiëren van de scope van de aanbevelingen die gescreend/geadapteerd zullen worden, en opstellen van PIPOH-elementen
2. Systematische zoektocht naar relevante internationale richtlijnen en Belgische EBM- informatie
3. Screenen van de gevonden informatie
4. Waarderen van de gevonden richtlijnen
5. Beslissen of de aanbeveling geadapteerd dient te worden

### STAP 1: DEFINIËREN VAN KLINISCHE VRAGEN

Elke Duodecim-richtlijn wordt onderverdeeld in categorieën (etiologie, screening, diagnose, behandeling…), die verder opgesplitst worden in subthema's (bv. Niet-medicamenteuze en medicamenteuze behandelingen). Per HAIO worden minstens 2 subthema's gekozen waarvoor het zinvol lijkt een vergelijking te maken met andere richtlijnen. Deze thema's worden dan verder vertaald in PIPOH's. Deze afkorting staat voor patiënt/populatie, interventie, professionals, outcome en healthcare setting. Op basis van de PIPOH, worden in- en exclusiecriteria geformuleerd en wordt een klinische vraag opgesteld.

### STAP 2: ZOEKEN NAAR RELEVANTE RICHTLIJNEN/EBM INFORMATIE

Een zoektocht naar bestaande richtlijnen start steeds op de database van Guidelines International Network (GIN). Deze database bevat richtlijnen van 93 organisaties verspreid over 46 landen. Vrijwel alle relevante richtlijnen zijn hier te vinden. Om volledig te zijn, wordt ook nog gezocht op andere databases, zoals National Guideline Clearinghouse (NGC), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Trip Database. Aanvullend zoekt men op relevante Belgische websites naar bruikbare informatie over osteoporose en de opgestelde klinische vragen. Deze omvatten Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE), Domus Medica, Hoge Gezondheidsraad, Minerva, Farmaka, Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering (RIZIV), Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI) en de Federale Overheidsdienst Volksgezondheid.

## STAP 3: SCREENING VAN GEVONDEN RICHTLIJNEN

De gevonden richtlijnen worden vervolgens gescreend, vooraleer een grondige beoordeling start. Om te kijken of de richtlijnen antwoord bieden op de opgestelde klinische vragen, worden ze in deze stap een eerste keer volledig doorlezen. Indien veel verschillende richtlijnen gevonden werden, kan voor deze eerste selectie ook geopteerd worden om richtlijnen van organisaties met een gekende hoge kwaliteit te laten primeren. Hierbij gaat het dan voornamelijk om National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Nederlands Huisartsengenootschap (CBO/NHG) en Haute Autorité de Santé (HAS). Hiernaast zijn ook taal en publicatiedatum belangrijk als criterium voor selectie (1).

## STAP 4: WAARDERING VAN GESELECTEERDE RICHTLIJNEN

De bedoeling van deze stap is om voor elke aanbeveling van de gevonden richtlijn, afzonderlijk te beoordelen of deze nog courant is (rekening houdt met alle recente literatuur), consistent is met de onderliggende evidentie (of de gevonden evidentie overeenkomt met de geformuleerde aanbeveling) en lokaal toepasbaar is (of de aanbeveling gepast is voor de Belgische context).

Om een aangepaste aanbeveling te kunnen formuleren wordt eerst een samenvatting van de evidentie gemaakt. Nadien wordt een afweging gemaakt, rekening houdend met verschillende 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 om te zien waar de verschillen zitten. De bedoeling van stap 4 is dan ook om al deze overwegingen duidelijk in kaart te brengen en op te lijsten in de matrix.

### STAP 4.1: EVALUATIE RICHTLIJNEN MET AGREE II

Voor de evaluatie van de geselecteerde richtlijnen, werd gebruik gemaakt van het AGREE II (The Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) instrument. AGREE II is een internationaal scoreformulier om de kwaliteit en rapportage van richtlijnen te beoordelen. Het scoreformulier is als online tool ter beschikking. In het scoreformulier worden de richtlijnen beoordeeld aan de hand van 23 criteria, opgedeeld in 6 domeinen: onderwerp en doel, betrokkenheid van belanghebbenden, methodologie, helderheid en presentatie, toepassing en onafhankelijkheid van de opstellers. Voor de nodige informatie werd gezocht in de richtlijnen en hun beschikbare bijlagen, alsook op de websites van de verschillende organisaties die de richtlijnen hebben opgesteld (5).

De richtlijnen worden door beide HAIO's, onafhankelijk van elkaar, gescoord op 23 elementen door een score van 1 tot 7 toe te kennen. De scores werden nadien samen bekeken en bij grote verschillen werd het criterium bediscussieerd tot wanneer een consensus bereikt werd. Aan de hand van de toegekende scores volgde een laatste selectie van de gevonden richtlijnen.

### STAP 4.2: INVENTARISEREN VAN DE INHOUD VAN DE AANBEVELINGEN

Voor elke klinische vraag werden de aanbevelingen (soms meerdere aanbevelingen per vraag) uit de geselecteerde richtlijnen en de Duodecim-richtlijn opgelijst in de gemeenschappelijke matrix. Deze oplijsting werd aangevuld met de toegekende waardering door de bronrichtlijn van de bewijskracht. Dit gebeurde meestal aan de hand van GRADE, soms werd echter een eigen waardering gebruikt.

### STAP 4.3: WAARDERING VAN DE AANBEVELINGEN OP SAMENHANG

De beoordeling van de samenhang van een aanbeveling omvat 3 stappen: nazicht van de zoekstrategie en de focus van de klinische vraag, evaluatie van de samenhang tussen de geselecteerde evidentie en de wijze waarop de auteurs die hebben samengevat en geïnterpreteerd en een evaluatie van de samenhang tussen de interpretatie van de evidentie en de geformuleerde aanbeveling.

Hiervoor wordt gezocht in de onderdelen van de richtlijn waarbij het ontwikkelingsproces en de onderliggende evidentie wordt beschreven (o.a. in evidence tabellen en summary of findings tabellen); dit is echter niet voor elke aanbeveling voorhanden.

### STAP 4.4: WAARDERING VAN DE AANBEVELINGEN OP COURANTHEID

Ook richtlijnen van goede kwaliteit kunnen zeer snel gedateerd raken. In deze stap is het de bedoeling te onderzoeken of er literatuur bestaat die nog niet ter beschikbaar was tijdens de ontwikkeling van de richtlijn. Als eerste stap in dit proces wordt gekeken naar de periode waarin literatuur research werd gedaan door de richtlijnontwikkelaars. Nadien wordt gezocht op de website van de publicerende organisatie indien een update rapport beschikbaar is. Indien dit niet aanwezig is, werd via Cochrane en Medline gezocht naar meer recente artikels. Alleen artikels die een antwoord bieden op de klinische vraag worden meegenomen. Voor deze artikels wordt nagegaan of deze de aanbeveling meer kracht bijzetten, of in conflict gaan met de aanbeveling. Dit alles wordt opnieuw opgelijst in de matrix.

### STAP 4.5: WAARDERING VAN DE AANBEVELING OP TOEPASBAARHEID

In deze stap wordt bekeken of de gevonden aanbevelingen toepasbaar zijn in de Belgische context. Dit gebeurde aan de hand van volgende overwegingen: is de doelgroep en patiëntengroep uit de bronrichtlijn vergelijkbaar met deze in België? Werd bij het formuleren van de aanbeveling uit de bronrichtlijn voldoende rekening houden met patiëntenverwachtingen en voorkeuren? Is de aanbeveling toepasbaar in de Belgische praktijk wanneer gekeken worden naar nodige expertise, organisatie van de praktijk, terugbetaling?

## STAP 5: SELECTIE VAN AANBEVELINGEN VOOR VERDERE ADAPTATIE

In deze stap wordt besloten welke aanbevelingen uiteindelijk worden gekozen voor de adaptatie. De verschillende evaluaties uit stap 4 worden naast elkaar gelegd en afgewogen. De keuze waarom al dan niet wordt geadapteerd en op basis van welke bronrichtlijn, wordt genoteerd in de matrix.

## STAP 6: NAZICHT DOOR LEESCOMMISSIE

Alle gegevens die verzameld werden in stap 1 t.e.m. stap 5 worden vervolgens voorgelegd aan de leescommissie van Ebpracticenet, die in de maanden hierna haar feedback terug bezorgt.

## ADAPTATIEFASE

In deze fase word vertrokken van de oorspronkelijke Duodecim aanbeveling. Deze wordt vergeleken met de gevonden aanbevelingen uit de matrix en vervolgens al dan niet aangepast of herschreven. Hiernaast krijgt elk onderdeel van de aanbeveling ook een beoordeling volgens GRADE (zie bijlage 7). GRADE is een methode om de kwaliteit en de sterkte van het onderliggende bewijs op een overzichtelijke wijze te beschrijven.

## IMPLEMENTATIEFASE

### PEER REVIEW

Vervolgens worden de geadapteerde aanbevelingen ter beoordeling voorgelegd aan een groep van gebruikers. Wij hebben ervoor gekozen om deze toetsing te doen in de twee opleidingspraktijken en bij enkele artsen in de omgeving. Tijdens een praktijkoverleg of samenkomst met de artsen werd een korte voorstelling van 5 tot 10 minuten gegeven waarin de geadapteerde aanbevelingen rond diagnostiek, behandeling en opvolging van osteoporose werden voorgesteld. Dit werd gevolgd door een discussie van ongeveer 30 minuten met vragen rond de implementatie van de aanbevelingen in de praktijk. De discussie leidde tot mogelijke hinderpalen en bezwaren waarop men zou kunnen stuiten bij het toepassen van de aanbevelingen. De artsen beoordeelden de richtlijn ook op helderheid en toepasbaarheid in de huisartsenpraktijk. Alle opmerkingen worden in een document opgelijst en zo nodig verwerkt in de geadapteerde richtlijn.

### OPSTELLEN FLOWCHART

Als onderdeel van de implementatiefase werden de geadapteerde aanbevelingen in een flowchart gegoten die eenvoudig in gebruik zou zijn bij de aanpak van osteoporosepatiënten in de dagelijkse praktijk. Deze werd opgesteld aan de hand van de gevonden evidentie.

# RESULTATEN

## SCREENINGSFASE

### STAP 1: DEFINIËRING VAN KLINISCHE VRAGEN

Als uitgangspunt voor het adaptatieproces wordt gebruik gemaakt van de meest recente versie van de Engelstalige Duodecim-richtlijn 'Osteoporosis'. Deze versie werd door ons geraadpleegd in november 2017 en is als bijlage 2 terug te vinden in deze masterproef. De richtlijn werd laatst herzien in augustus 2017 en laatst aangepast in september 2014 (6).

Samen formuleerden Laurens en ik 6 klinische vragen over de verschillende topics van de richtlijn Osteoporose waar we dieper op wilden ingaan. Per vraag werden de bijhorende PIPOH-elementen met in- en exclusiecriteria bepaald (bijlage 3). In deze masterproef wordt enkel ingegaan op vraag 1 tot en met 3. De vragen 4 tot 6 worden behandeld door Laurens.

#### KLINISCHE VRAGEN

1. Welke patiënten hebben een verhoogd risico op 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. Hoe lang 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?

### STAP 2: ZOEKEN NAAR RELEVANTE RICHTLIJNEN

De resultaten van de zoektocht naar richtlijnen in de verschillende databanken zijn terug te vinden in bijlage 4. Volgende zoektermen werden gebruikt: 'osteoporosis/osteoporose', 'diagnosis' en 'treatment'. Op basis van titel, abstract en beschikbaarheid van full-text werd een eerste ruwe selectie gemaakt. Op deze manier werden uiteindelijk 15 richtlijnen behouden die we nader wilden bekijken.

### STAP 3: SCREENEN VAN DE GEVONDEN RICHTLIJNEN

Vervolgens werden de gevonden richtlijnen verder gescreend. Deze stap is terug te vinden in bijlage 5. Dit gebeurde door het oplijsten van de belangrijkste karakteristieken zoals publicatiedatum, land en periode waarin naar literatuur werd gezocht. Ook werd gekeken naar item 7 (systematic methods were used to search for evidence), 9 (the strengths and limitations of the body of evidence are clearly described) en 23 (competing interests of guideline development group members have been recorded and addressed) van de AGREE II beoordeling, om zo richtlijnen van goede kwaliteit te kunnen identificeren. Richtlijnen van gekende hoge kwaliteit zoals NICE, SIGN en CBO primeerden hier, dit werd ook vooropgesteld door de begeleidende organisatie van deze masterproef (1).

**Besluit**: Op deze manier werden 5 richtlijnen geselecteerd om te onderwerpen aan de AGREE procedure, 3 andere bronnen (BCFI, Farmaka en Domus Medica) zullen worden geraadpleegd bij nood aan informatie uit de Belgische context in één van de volgende stappen. De richtlijn van Domus Medica zelf was onvoldoende van kwaliteit om te gebruiken in het adaptatieproces.

## STAP 4: WAARDERING VAN DE GESELECTEERDE RICHTLIJNEN

### STAP 4.1: EVALUEREN VAN DE RICHTLIJNEN MET AGREE II

Voor de 5 overgebleven richtlijnen werd de methodiek van AGREE II toegepast. In bijlage 6 zijn de consensusscores te vinden voor elke richtlijn. Globaal scoorden de verschillende richtlijnen die we weerhielden relatief hoog (110 tot 140 op 161). De grootste verschillen tussen de richtlijnen waren te vinden in volgende thema's: beschrijving onderwerp en doel, beschrijving betrokkenheid van de verschillende belanghebbenden, beschrijving van de gebruikte methodologie, en toepasbaarheid. Om scores te kunnen geven voor de verschillende onderdelen van dit domein, moeten richtlijnontwikkelaars hun gebruikte werkwijze en de resultaten van elke tussenstap zo exact mogelijk weergeven. Deze informatie ontbrak vaak of was heel onduidelijk beschreven. Voor sommige richtlijnen was er enkel een globale beschrijving van de doorlopen stappen die voor alle richtlijnen van de organisatie gebruikt werden, zonder hier dieper op in te gaan. Enkel de richtlijn van NICE scoort hoog op het onderdeel methodologie met een score van 50 op 56.

De ICSI richtlijn scoort op alle onderdelen relatief laag, zo ook op het onderdeel methodologie (35,5 op 56). Deze richtlijn werd dan ook niet gebruikt om onze nieuwe aanbevelingen op te baseren (globale score van 110,5 op 161). De overige richtlijnen (SIGN, NICE, NOGG en CBO) hadden onderling vergelijkbare scores (respectievelijk 130; 132,5; 122,5 en 128,5). Er werd dan ook besloten om deze 4 richtlijnen te gebruiken voor het verdere adaptatieproces.

### STAP 4.2: INVENTARISATIE VAN DE INHOUD VAN DE RICHTLIJNEN

De verschillende richtlijnen werden in de matrix opgesplitst. Hierbij werden telkens aanbevelingen opgelijst die een antwoord boden op de klinische vragen. Deze aanbevelingen zullen in de volgende stappen verder geanalyseerd worden.

#### KLINISCHE VRAAG 1: WELKE PATIËNTEN HEBBEN EEN VERHOOGD RISICO OP OSTEOPOROTISCHE FRACTUREN?

##### NICE-RICHTLIJN: OSTEOPOROSIS: ASSESSING THE RISK OF FRAGILITY FRACTURE (7)

##### AANBEVELING:

**De NICE-richtlijn geeft aan dat volgende personen een verhoogd risico hebben op fracturen en dus een beoordeling van hun fractuurrisico zouden moeten krijgen:**

- Alle vrouwen van 65 jaar en ouder en alle mannen van 75 jaar of ouder
- Alle vrouwen jonger dan 65 jaar en mannen jonger dan 75 jaar in de aanwezigheid van volgende risicofactoren:
    - Aanwezigheid van een osteoporotische fractuur in de voorgeschiedenis
    - Huidig gebruik of frequent recent gebruik van orale of systemische corticosteroïden
    - Voorgeschiedenis van vallen
    - Familiale voorgeschiedenis van heupfracturen
    - Andere oorzaken van secundaire osteoporose
    - Laag BMI (< 18.5 kg/m$^2$)
    - Roken
    - Alcoholconsumptie van > 14E/week voor vrouwen en > 21E/week voor mannen

**Bepaal niet routinematig het fractuurrisico bij personen jonger dan 50 jaar, behalve in de aanwezigheid van majeure risicofactoren** (zoals huidig gebruik of frequent recent gebruik van orale of systemische corticosteroïden, onbehandelde premature menopauze en voorgeschiedenis van fragiliteitsfracturen), gezien de onwaarschijnlijkheid van een hoog risico in deze groep.

## STAP 4.3-4.5: AANBEVELINGEN WAARDEREN OP SAMENHANG, COURANTHEID EN TOEPASBAARHEID

### SAMENHANG

Er is voldoende samenhang tussen de gevonden evidentie en de aanbeveling dat bij patiënten met risicofactoren, verder onderzoek zou moet plaatsvinden. Voor de weergegeven risicofactoren is namelijk een verhoogd risico aangetoond op fracturen. Er werd bij het opstellen van de aanbevelingen tevens rekening gehouden met kostenefficiëntie en mogelijke nadelen van diagnostiek voor patiënten, zoals stralenbelasting.

#### *LEEFTIJD*

De richtlijnontwikkelaars hebben zich voor de aanbeveling omtrent leeftijd gebaseerd op epidemiologische gegevens uit 3 studies: de studie van Hippisley-Cox et al. (8) gepubliceerd in 2009, de studie van Collins et al. (9) gepubliceerd in 2011 en de studie van Singer et al. (10) uit 1998. De studies werden gebruikt voor respectievelijk de ontwikkeling en interne validatie van de QFracture tool, de externe validatie van de QFracture tool en de ontwikkeling van de FRAX tool.

**Besluit**: Er werd een duidelijk verband aangetoond tussen toenemende leeftijd en het voorkomen van osteoporotische fracturen. Het risico op fracturen stijgt vanaf 50 jaar, maar stijgt exponentieel vanaf 65-jarige leeftijd bij vrouwen en 75-jarige leeftijd bij mannen. Zoals aangegeven in de aanbeveling, lijkt het mij dan ook correct om een beoordeling van het fractuurrisico te overwegen vanaf 65 jaar voor vrouwen en vanaf 75 jaar voor mannen zonder risicofactoren, omdat fractuurcijfers vanaf deze leeftijd exponentieel toenemen. In de aanwezigheid van extra risicofactoren, kan bij vrouwen jonger dan 65 jaar en mannen jonger dan 75 jaar ook reeds een inschatting gemaakt worden.

#### *VOORGESCHIEDENIS VAN FRAGILITEITSFRACTUUR*

De meta-analyse van Kanis et al. (11), toonde een verhoogd risico op alle fracturen wanneer patiënten reeds een fractuur doormaakten. Relatieve risico's varieerden van 1,62 tot 1,72 (95% BI van 1,30 tot 2,01) na correctie voor BMD.

**Besluit**: Gezien het aangetoond verhoogde risico op fracturen bij de aanwezigheid van een fragiliteitsfractuur in de voorgeschiedenis, lijkt de aanbeveling correct om bij deze groep personen, over te gaan tot een verdere beoordeling van hun fractuurrisico.

#### *HUIDIG OF FREQUENT GEBRUIK VAN ORALE OF SYSTEMISCHE GLUCOCORTICOÏDEN*

De meta-analyse van Kanis et al. (12), concludeerde dat het gebruik van corticoïden een verhoogd risico geeft op alle fracturen (RR 1,57-2,25). Ook de data gerapporteerd door de QFracture derivatie studie (8) ondersteunen het gevonden verhoogd risico.

**Besluit**: Het gevonden verhoogd risico weerspiegelt zich in de aanbeveling om bij patiënten die corticosteroïden gebruiken, een verdere inschatting te maken van het fractuurrisico.

#### *VOORGESCHIEDENIS VAN VALLEN*

De evidentie omtrent het fractuurrisico bij een voorgeschiedenis van vallen wordt gehaald uit een grote groep studies (8, 13-27). Acht studies waren van hoge kwaliteit, waardoor vertekening van de resultaten volgens de richtlijnontwikkelaars beperkt was. De gebruikte evidentie geeft aan dat een voorgeschiedenis van vallen geassocieerd is met een verhoogd risico op fracturen met relatieve risico's van 1,04-3,35. Hiernaast ondersteunden ook de data gerapporteerd door de QFracture derivatie studie (8) het gevonden verhoogd risico. Eén studie (28) kon geen verhoogd risico aantonen.

**Besluit**: Het verhoogd risico op fracturen bij een voorgeschiedenis van vallen werd in een grote groep studies aangetoond en weerspiegelt zich dan ook in de aanbeveling om bij personen met een verhoogde valincidentie

een verdere inschatting te maken van het fractuurrisico. Echter, de studies includeerden voornamelijk oudere personen (60-70 jaar), terwijl de aanbeveling gericht is op een jongere groep.

*FAMILIALE VOORGESCHIEDENIS VAN HEUPFRACTUREN*

De meta-analyse van Kanis et al. (29) bestudeerde de voorgeschiedenis van breuken bij zowel moeder/vader, als broers/zussen en toonde relatieve risico's op fracturen van 1,10 tot 1,48. Hiernaast is te zien dat alle fracturen een verhoogd risico geven, maar dat het risico het hoogst is na heupfracturen. Ook de data gerapporteerd door de QFracture derivatie studie (8) ondersteunen het gevonden verhoogd risico.

**Besluit**: Het gevonden verhoogd risico weerspiegelt zich correct in de aanbeveling. Er werd gekozen voor de term familiale voorgeschiedenis, gezien het risico zowel bij ouders als broers/zussen teruggevonden werd. Echter, enkel een voorgeschiedenis van heupfracturen werd meegenomen in de aanbeveling (terwijl het risico voor andere fracturen ook werd aangetoond), gezien de gevonden risico's hier het grootst waren.

*LAAG BMI (< 18,5 KG/M²)*

De studie van De Laet et al. (30) toonde aan dat het risico op fracturen steeg naarmate het BMI daalde (RR 0,98 per eenheid stijging in BMI voor alle fracturen), zowel met als zonder correctie voor BMD. Ook de data gerapporteerd door de QFracture derivatie studie (8) ondersteunen het gevonden verhoogd risico.

**Besluit**: De aanbeveling om bij personen met een BMI onder 18,5 een verdere inschatting te maken van het fractuurrisico lijkt correct op basis van getoonde evidentie. Echter de waarde van 18,5 werd vastgelegd volgens consensus, terwijl de gebruikte studie een vergelijking maakte tussen een BMI van 15 tov 25 en 20 tov 25.

*ROKEN*

De meta-analyse van Kanis et al. (31) toonde aan dat huidig rookgedrag geassocieerd is aan een verhoogd fractuurrisico (RR 1,11-1,55). Hiernaast ondersteunen ook de data gerapporteerd door de QFracture derivatie studie (8) het gevonden verhoogd risico.

**Besluit**: : Het verhoogd risico weerspiegelt zich correct in de aanbeveling om bij rokers een verdere inschatting te maken van het fractuurrisico.

*ALCOHOLCONSUMPTIE*

De meta-analyse van Kanis et al. (31, 32) kon aantonen dat een dagelijkse alcoholinname van > 2E een verhoogd risico geeft op alle fracturen met dosis dependente relatieve risico's die variëren van 1,24-2,39. Hiernaast ondersteunen ook de data gerapporteerd door de QFracture derivatie studie (8) het gevonden verhoogd risico.

**Besluit**: Het aangetoond risico weerspiegelt zich correct in de aanbeveling om bij personen die grote hoeveelheden alcohol consumeren een verdere inschatting te maken van het fractuurrisico. Echter de evidentie spreekt over een verhoogd risico bij ≥ 2E per dag zonder verschil tussen mannen en vrouwen, terwijl de aanbeveling dit bij consensus vertaalt in 14E per week bij vrouwen en 21E per week bij mannen.

*ANDERE OORZAKEN VAN SECUNDAIRE OSTEOPOROSE*

De beslissing om personen met oorzaken van secundaire osteoporose te includeren als risicogroep werd genomen op basis van consensus door de richtlijnontwikkelaarsgroep. Deze is niet gebaseerd op evidentie en kan dan ook niet verder toegelicht worden in deze stap.

De ontwikkelaarsgroep includeerde volgende aandoeningen onder de oorzaken van secundair osteoporose: **endocriene aandoeningen** (hypogonadisme bij beide geslachten met inclusie van onbehandelde premature menopauze en medicamenteuze behandeling met aromatase inhibitoren of androgeen deprivatietherapie, hyperthyreoïdie, hyperparathyreoïdie, hyperprolactinemie, ziekte van Cushing en diabetes), **gastro-intestinale aandoeningen** (coeliakie, inflammatoire darmaandoeningen, chronisch leverlijden, chronische pancreatitis en

andere oorzaken van malabsorptie), **reumatologische aandoeningen, hematologische aandoeningen** (multipel myeloom, hemoglobinopathieën, systemische mastocytose), **respiratoire aandoeningen** (mucoviscidose en COPD), **metabole aandoeningen** (homocysteïnurie), **chronisch nierlijden en immobiliteit** (onder andere door neurologische aandoeningen).

#### COURANTHEID

Er werd door de ontwikkelaars van de NICE richtlijn naar literatuur gezocht die werd gepubliceerd tussen 2004 en 2011. Voor enkele opgestelde klinische vragen werd zelfs een bredere range gebruikt (inclusie alle mogelijke jaren). Met de gehanteerde zoektermen en de verschillende databanken wordt een zeer breed deel van de beschikbare literatuur bereikt. Bij verdere zoektocht naar nieuwe literatuur werden enkele studies gevonden die de getoonde evidentie verder onderbouwen, maar geen belangrijke studies die deze weerleggen. Ook de Quality Standard die NICE publiceerde in 2017, houdt zich aan dezelfde conclusies als de huidige richtlijn; ook door hen werd geen update uitgevoerd op basis van nieuwe evidentie.

**Besluit**: De belangrijkste evidentie werd geciteerd in de richtlijn.

#### TOEPASBAARHEID

De gebruikte studies gebeurden meestal in zeer diverse populaties, waardoor men kan besluiten dat de resultaten extrapoleerbaar zullen zijn naar de Belgische context. Echter bij de studies omtrent leeftijd, was de studiepopulatie enkel afkomstig uit het Verenigd Koninkrijk. Hierdoor kan men er niet met 100% zekerheid vanuit gaan dat de gevonden risico's even groot zijn in andere populaties, wat de externe validiteit van de studie vermindert. Over het algemeen kan het bepalen van risicofactoren in elke zorgcontext gebeuren en is dit niet invasief voor de patiënt, waardoor geen grote barrières verwacht worden op vlak van toepasbaarheid.

### SIGN-RICHTLIJN: MANAGEMENT OF OSTEOPOROSIS AND THE PREVENTION OF FRAGILITY FRACTURES (33)

### AANBEVELING:

- De SIGN-richtlijn stelt voor om bij **personen ouder dan 50 jaar met een fragiliteitsfractuur** in de voorgeschiedenis, een **DEXA-scan uit te voeren** om de nood aan medicamenteuze behandeling vast te stellen.
- De SIGN-richtlijn stelde een tabel op met daarin de **verschillende risicofactoren geassocieerd met fragiliteitsfracturen** (deze worden hieronder uitgewerkt). Zij stellen voor om bij personen **ouder dan 50** met niet-beïnvloedbare risicofactoren, ziekten of het gebruik van één van de besproken geneesmiddelen, een **beoordeling van het fractuurrisico te overwegen**.

### STAP 4.3-4.5: AANBEVELINGEN WAARDEREN OP SAMENHANG, COURANTHEID EN TOEPASBAARHEID

#### SAMENHANG

Er is voldoende samenhang tussen de gevonden evidentie en de aanbeveling, namelijk dat bij patiënten met risicofactoren verder onderzoek zou moet plaatsvinden. Voor de meeste risicofactoren is namelijk een duidelijk verhoogd risico aangetoond op fracturen.

#### *LEEFTIJD*

De aanbeveling omtrent leeftijd is gebaseerd op de studie van Hippisley-Cox et al. (8) gepubliceerd in 2009. Deze studie werd ook gebruikt in de NICE richtlijn er werd hierboven reeds beschreven.

**Besluit**: De gevonden evidentie wordt correct vertaald in de geformuleerde aanbeveling, namelijk om bij personen ouder dan 50 jaar met een fragiliteitsfractuur, dan wel andere risicofactoren ofwel een DEXA-scan uit te voeren of een verdere analyse van het fractuurrisico uit te voeren.

*VOORGESCHIEDENIS VAN FRACTUREN*

Verschillende studies (11, 34-36) konden aantonen dat een fractuur in de voorgeschiedenis gepaard gaat met een hoger fractuurrisico in de daaropvolgende jaren, de grootte-orde van risico bedraagt een anderhalf tot negenmaal hogere kans op fracturen, afhankelijk van het aantal doorgemaakte fracturen in de voorgeschiedenis.

**Besluit**: De gevonden evidentie wordt correct vertaald in de formulering van de aanbeveling, namelijk om bij personen ouder dan 50 jaar met een fragiliteitsfractuur (in de voorgeschiedenis) over te gaan tot een DEXA-scan. Gezien de hoge risico's, de relatief hoge kwaliteit van de gebruikte studies en het feit dat alle resultaten in dezelfde richting wijzen, maakt de sterkte van aanbeveling correct.

*PARENTERALE VOORGESCHIEDENIS VAN OSTEOPOROSE*

De studie van Hippisley-Cox et al. (37) uit 2012, toont aan dat osteoporose bij ouders geassocieerd is met een hoger risico op osteoporotische fracturen (HR 1,74), maar niet op heupfracturen. Het verhoogd risico werd enkel gezien bij vrouwen. De studie van Kanis et al. (29), uit 2004, toonde aan dat een ouderlijke voorgeschiedenis van fracturen geassocieerd is met een verhoogd risico op fracturen bij zowel mannen als vrouwen. Hierbij was een voorgeschiedenis van heupfracturen bij ouders de grootste voorspeller met relatieve risico's van 1,54-2,27. De studie van Sirola et al. (38) gepubliceerd in 2009, kon dan weer aantonen dat pols- en heupfracturen bij zussen en ouders een lagere 10 jaar-breukvrij overleving hadden.

**Besluit**: Alle studies wijzen in dezelfde richting, namelijk een verhoogd risico op fracturen. Echter de aanbeveling spreekt over 'parental history of osteoporosis', dit terwijl slecht 1 cohorte deze definitie hanteert (wel de grootste studie met de meeste bewijskracht). Andere studies konden ook een risico aantonen bij fracturen in de voorgeschiedenis en dit bij meerdere familieleden.

*LAAG BMI (< 20 KG/M²)*

De evidentie omtrent het fractuurrisico bij een laag BMI is gebaseerd op dezelfde studie die ook werd aangehaald door de NICE richtlijn, namelijk deze van De Laet et al. (30) uit 2005.

**Besluit**: De aanbeveling om bij personen met een BMI < 20 kg/m² een verdere inschatting te maken van het fractuurrisico lijkt correct op basis van de besproken evidentie. De studie toont zowel bij een BMI van 15 tov. 25 als 20 tov. van 25 een verhoogd risico, hierdoor lijkt het correct om de grens op 20 te leggen.

*ROKEN*

De studie van Law et al. (39) uit 1997, toonde een hoger risico op heupfracturen bij rokers ten opzichte van niet-rokers. Ook de studie van Kanis et al. (31) uit 2005, kon dit aantonen (RR 1,11-1,55) en werd hierboven beschreven bij de NICE richtlijn.

**Besluit**: Het verhoogd risico weerspiegelt zich correct in de aanbeveling om bij rokers een verdere inschatting te maken van het fractuurrisico.

*ALCOHOLCONSUMPTIE (> 3,5E PER DAG)*

De meta-analyse van Berg et al. (40) gepubliceerd in 2008, kon aantonen dat personen die > 2 drankjes per dag (3,5E) consumeren, een hoger risico hebben op heupfracturen in vergelijking met totaal onthouders (RR 1,39).

**Besluit**: Het verhoogd risico weerspiegelt zich correct in de aanbeveling om bij personen die > 3,5E alcohol per dag consumeren, een verdere inschatting te maken van het fractuurrisico.

*DIABETES*

De meta-analyse van Vestergaard et al. (41), gepubliceerd in 2007, toonde een verhoogd risico op heupfracturen bij zowel diabetes type 1 als type 2, waarbij het relatieve risico bij type I veel hoger lag (8,65 tov 1,19). De systematische review van Janghorbani et al. (42) uit 2007, toonde gelijkaardige relatieve risico's (type 2 RR 1,7

en type 1 RR 6,3). Ook de studie van Vestergaard et al. (43), uit 2005, kon dit verhoogd risico aantonen (odds ratio 1,3-1,7 voor type 1 en OR 1,2-1,4 voor type 2).

**Besluit**: Het aangetoond verhoogd fractuurrisico bij zowel diabetes type 1 als 2 (met een hoger risico bij type 1) weerspiegelt zich correct in de aanbeveling om bij personen met diabetes, een verdere inschatting te maken van het fractuurrisico.

*INFLAMMATOIRE REUMATISCHE AANDOENINGEN (RA EN SLE)*

De studie van Hippisley-Cox et al. (37) gepubliceerd in 2012, toonde gecorrigeerde hazard ratio's voor fracturen bij mensen met reumatoïde artritis (RA) of lupus van 1,33-1,90. Ook de studie van Van Staa et al. (44) uit 2006, betreffende personen met RA, toonde een verhoogd risico op fracturen, met het grootste risico voor heup- en wervelfracturen (RR 2,0-2,4).

**Besluit**: De aanwezigheid van lupus of reumatoïde artritis lijkt gepaard te gaan met een verhoogde kans op fracturen, dit wordt correct vertaald in de aanbeveling om bij deze groep personen een verdere inschatting te maken van het fractuurrisico.

*INFLAMMATOIRE DARMZIEKTEN EN MALABSORPTIE*

De relatie tussen een verhoogd fractuurrisico en coeliakie werd aangekaart door Olmos et al. (45), deze studie vond een odds ratio voor alle fracturen van 1,43. Ook Sanchez et al. (46) konden aantonen aan dat patiënten met coeliakie voorafgaand aan hun diagnose een verhoogde incidentie van fracturen hebben (HR 1,78); echter eens de diagnose wordt gesteld, kan geen verschil meer aangetoond worden. De studie van Hippisley-Cox et al. (8), gepubliceerd in 2009, toonde aan dat personen met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale aandoeningen (ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, coeliakie, steatorree) een verhoogd risico hebben op fracturen, met gecorrigeerde hazard ratio's op fracturen van 1,10-1,23.

**Besluit**: Gezien de aanwezigheid van inflammatoire darmziekten en aandoeningen met malabsorptie (coeliakie en steatorree) gepaard gaan met een verhoogde kans op fracturen, lijkt de aanbeveling om bij deze groep personen een verdere inschatting te maken van het fractuurrisico correct.

*PRIMAIRE HYPERPARATHYROÏDIE EN ANDERE ENDOCRIENE AANDOENINGEN*

De studie van Hippisley-Cox et al. (37) gepubliceerd in 2012, toonde aan dat personen met aanwezigheid van endocriene aandoeningen (primaire hyperparathyreoïdie, secundaire hyperparathyreoïdie, thyreotoxicose en Cushing syndroom) een verhoogd risico hebben op fracturen, met gecorrigeerde hazard ratio's van 1,11-1,19 voor heupfracturen. Ook Vestergaard et al. (47) onderzocht het effect van primaire hyperparathyreoïdie op fracturen en vond een verhoogde incidentie aan fracturen. De studie van Vander Walde et al. (48) gepubliceerd in 2009, onderzocht het effect van parathyroïdectomie bij patiënten met primaire hyperparathyreoïdie en toonde een hogere 10 jaar fractuurvrije overleving. De aanbeveling uit de NICE richtlijn (7) gepubliceerd in 2012, werd hierboven reeds beschreven.

**Besluit**: Het aangetoond verhoogd fractuurrisico bij deze aandoeningen weerspiegelt zich correct in de aanbeveling om bij hun aanwezigheid een verdere inschatting te maken van het fractuurrisico. Echter er vind in de aanbeveling een grote veralgemening plaats, wat de toepasbaarheid ervan vermindert.

*CHRONISCH LEVERLIJDEN*

De studie van Hippisley-Cox et al. (37) gepubliceerd in 2012, toonde hazard ratio's voor fracturen bij mannen met chronisch leverlijden van 3,59-3,75 en lagere waardes voor vrouwen. Een tweede studie, van Solaymani-Dodaran et al. (49) gepubliceerd in 2006, vond een verdubbeling van het risico op alle fracturen bij patiënten met primair biliaire cirrose of PBC (HR 1,96-2,14).

**Besluit**: Patiënte met chronisch leverlijden (onder andere PBC) lijken een verhoogd fractuurrisico te hebben. Dit weerspiegelt zich correct in de aanbeveling om bij hen een verdere inschatting te maken van het fractuurrisico.

*VROEGTIJDIGE MENOPAUZE (JONGER DAN 45 JAAR)*

De studie van Van Der Voort et al. (50) gepubliceerd in 2003, kon aantonen dat vroegtijdige menopauze (vóór 45 jaar), het risico op fracturen verhoogt met een odds ratio van 1,4-2,1. Ook de studie van Svejme et al. (51) gepubliceerd in 2012, toonde aan dat vrouwen met een vroege menopauze (vóór 47 jaar) een verhoogd relatief risico hebben op osteoporose van 1,83 en op fragiliteitsfracturen met een waarde van 1,68.

**Besluit**: De evidentie toont aan dat een menopauze voor de leeftijd van 45-47 jaar gepaard gaat met een verhoogd fractuurrisico. Dit weerspiegelt zich correct in de aanbeveling om bij hen een verdere inschatting te maken van het fractuurrisico.

*NEUROLOGISCHE AANDOENINGEN*

*Alzheimer*

De studie van Baker et al. (52) gepubliceerd in 2011, toonde een verhoogd risico op heupfracturen bij Alzheimer patiënten met een hazard ratio van 3,2-3,3. Een tweede studie die de relatie tussen Alzheimer en fracturen vond was deze van Malone et al. (53), gepubliceerd in 2009. De gecorrigeerde odds ratio voor fracturen bedroeg 1,9.

*Parkinson*

De studie van Chen et al. (54), gepubliceerd in 2012, vond een gecorrigeerde hazard ratio voor heupfracturen van 2,71 bij Parkinson patiënten ten opzichte van controles. Dennison et al. (55) vonden bij deze groep patiënten een verhoogd risico op fracturen van 2,2); Pouwels et al. (56) vonden een significant verhoogd risico op fracturen van 1,89-3,08.

*Multiple Sclerose*

De studies van Bazelier et al. (57-59), tonen een verhoogd risico op osteoporotische fracturen (HR 1,35-1,73) en heupfracturen (HR 1,90-4,08) bij multiple sclerose. Ook de studie van Ramagopalan et al. (60), bevestigde dit verhoogd risico.

*Beroerte*

De studie van Pouwels et al. (61), toonde aan dat patiënten met een CVA in de voorgeschiedenis meer kans hebben op heup- of femurfracturen (OR 1,96).

**Besluit**: Bij alle hierboven beschreven neurologische aandoeningen, kon een verhoogd risico op fracturen worden aangetoond. Dit werd dan ook correct vertaald in de aanbeveling om bij deze personen een verdere analyse van het fractuurrisico uit te voeren.

*MATIGE TOT ERNSTGE NIERINSUFFICIËNTIE*

Verschillende studies, namelijk deze Dooley et al. (62) en Ensrud et al. (63), toonden een stijgend risico op heupfracturen naarmate de waarde van eGFR daalt (RR 1,28-3,98, afhankelijk van het stadium van nierinsufficiëntie met risico vanaf 60 ml/min/1,73 $m^2$). Ook de studies van Lacroix et al. (64) en Nickolas et al. (65), toonden odds ratio's voor heupfracturen van 2,12-2,50 bij een eGFR minder dan 60 ml/min in vergelijking met een hogere eGFR. Ook de studie van Hippisley-Cox et al. (37), toonde aan dat chronisch nierlijden (zonder verdere verduidelijking), geassocieerd was met een verhoogd fractuurrisico.

**Besluit**: Verschillende studies toonden aan dat een nierfunctie minder dan 60 ml/min gepaard gaat met een hogere kans op fracturen, met een toenemend risico naarmate de waarde zakte. De gevonden evidentie vertaald zich dan ook correct in de aanbeveling, namelijk om bij personen met matige tot ernstige nierinsufficiëntie een verdere inschatting te maken van het fractuurrisico.

*ASTMA*

Het verhoogd risico bij astma werd aangetoond door Hippisley-Cox et al. (37). Zij vinden een hazard ratio van 1,29-1,32 voor fracturen bij patiënten met astma.

**Besluit**: De studie kon aantonen dat patiënten met astma een hogere kans hebben op fracturen. De gevonden evidentie vertaald zich correct in de aanbeveling om bij personen met astma een verdere inschatting te maken van dit fractuurrisico.

*MEDICATIE*

*Antidepressiva*

De studie van Hippisley-Cox et al. (37), toonde aan dat het gebruik van alle soorten antidepressiva (TCA, SSRI en andere), een hoger risico gaf op fracturen van eenzelfde grootte-orde voor de verschillende soorten met hazard ratio's van 1,37-1,69. De studie van Bolton et al. (66), toonde aan dat SSRI's geassocieerd zijn met de hoogste odds ratio op osteoporotische fracturen (OR 1,45). Ook de studie van Vestergaard et al. (67), uit 2006, vond een dosisrespons relatie voor fractuurrisico bij het gebruik van antidepressiva, met een groter risico bij het gebruik van SSRI tov TCA.

**Besluit**: De richtlijnontwikkelaars brachten het langdurig gebruik van antidepressiva en in het bijzonder van de SSRI's in verband met een verhoogd risico op fracturen. De aanbeveling om bij personen ouder dan 50 jaar een risicoanalyse te doen indien zij antidepressiva gebruiken, lijkt dan ook correct te zijn.

*Epileptie en anti-epileptica*

De studies van Vestergaard et al. (68, 69), toonden een verhoogd risico op fracturen bij personen met epilepsie met relatieve risico's van 1,2-6,2. Andere studies die een verhoogd fractuurrisico (HR 1,40-2,42) aantoonden bij het gebruik van anti-epileptica, waren deze van Carbone et al. (70) en Mezuk et al. (71). Het gebruik van meer dan één anti-epilepticum bracht een groter risico met zich mee dan enkelvoudig gebruik; er was een hoger risico bij enzym inducerende anti-epileptica in vergelijking met niet-enzym inducerende anti-epileptica.

**Besluit**: Personen met epilepsie hebben een hoger risico op fracturen, enerzijds door hun epilepsieaanvallen en het valrisico, anderzijds ook door het gebruik van anti-epileptica. Het aangetoonde risico wordt correct vertaald in de aanbeveling om bij personen met epilepsie die anti-epileptica innemen (zeker enzym-inducerende) een verdere inschatting te maken van het fractuurrisico.

*Aromatase inhibitors*

De studie van Neuner et al. (72), gepubliceerd in 2011, toonde een verhoogd relatief risico op heupfracturen bij postmenopauzale vrouwen met borstkanker bij diegenen die aromatase inhibitoren gebruiken in vergelijking met de gebruikers van tamoxifen (HR 3,24). Ook de studie van Vestergaard et al. (73) vond een verhoogd risico op fracturen (OR 2,03-4,24) bij het gebruik van aromatase inhibitoren.

**Besluit**: 2 studies van goede kwaliteit toonden een verhoogd risico aan op fracturen bij het gebruik van aromatase inhibitoren. Dit verhoogd risico wordt correct vertaald in de (zwakke) aanbeveling om bij deze personen een verdere inschatting te overwegen van het fractuurrisico.

*GnRH agonisten (bij mannen met prostaatkanker)*

De studie van Abrahamsen et al. (74), kon aantonen dat prostaatkanker op zich reeds geassocieerd is met een verhoogd risico op fracturen, maar dat androgeendeprivatietherapie een additioneel risico gaf (odds ratio 1,7-1,9). Ook de studies van Alibhai et al. (75), Shahinian et al. (76) en Smith et al. (77), konden dit verhoogd risico op fragiliteitsfracturen verder ondersteunen (gerapporteerde HR 1,46-1,65 en RR 1,21-1,45).

**Besluit**: De 4 aangehaalde studies zijn van matige tot hoge kwaliteit en kunnen allen een verhoogd fractuurrisico aantonen. Slechts 1 studie includeert mannen > 50 jaar, terwijl de andere studies mannen > 66 jaar includeren.

Toch spreekt de aanbeveling over patiënten > 50 jaar. Dit maakt de samenhang niet helemaal correct, echter dit weerspiegelt zich in de zwakke verwoording van aanbeveling, namelijk “overwegen” om een verdere inschatting te maken van het fractuurrisico bij deze medicatie.

*Protonpompinhibitoren*
De studies van Eom et al. (78), Kwok et al. (79) en Ngamruengphong et al. (80), toonden allen aan dat het gebruik van PPI’s een verhoogd risico op fracturen (odds ratio 1,20-1,50) met zich meebrengt; dit risico kon niet aangetoond worden bij het gebruik van H2-antihistaminica.

**Besluit**: Drie meta-analyses betreffende een vergelijkbare groep van observationele studies leveren consistent bewijs voor de associatie tussen het gebruik van protonpompremmers (PPI's) en fracturen. De zwakke aanbeveling om bij personen > 50 jaar die PPI’s nemen, een verdere risico-inschatting te overwegen lijkt dan correct.

*Orale glucocorticoïden*
De meta-analyse van Kanis et al. (12), gepubliceerd in 2004, toonden aan dat het gebruik van corticosteroïden geassocieerd is met een verhoogd risico op fracturen. Hierbij werd het grootste risico gevonden voor heupfracturen (RR 2,25). Ook de studie van Donnan et al. (81), vond een verhoogd risico, met de hoogste waarden bij vrouwen en dit vooral voor wervelfracturen (RR 5,19).

**Besluit**: Beide studies (matige kwaliteit) tonen een consistent en sterk verhoogd risico op fracturen bij het gebruik van corticosteroïden. De aanbeveling om bij deze medicatie een verdere inschatting van het fractuurrisico te maken (niet enkel overwegen), lijkt correct.

*Thiazolidinediones (TZD)*
Twee studies van hoge kwaliteit, namelijk deze van Loke et al. (82) en Bennett et al. (83), toonden een verhoogd fractuurrisico bij type II diabetespatiënten die gebruik maken van thiazolidinediones (odds ratio 1,45). Ook twee studies van matige kwaliteit, namelijk deze van Dormuth et al. (84) en Kanis et al. (85), toonden aan dat het gebruik van TZD in vergelijking met sulfonylurea een hogere kans gaf op perifere fracturen. Dit werd vooral gezien bij hoge dosissen en bij vrouwen boven de 50 jaar.

**Besluit**: De evidentie toont inderdaad een verhoogd risico op fracturen bij het gebruik van TZD. Dit risico werd voornamelijk gezien bij vrouwen, bij mannen was het bewijs niet steeds consistent. Echter in de aanbeveling gebeurde wel een veralgemening naar beide geslachten. De verwoording van de aanbeveling om een verdere inschatting te overwegen bij diabetespatiënten die deze medicatie gebruiken lijkt dan wel weer correct.

COURANTHEID
Er werd een brede waaier aan zoektermen gebruikt in de zoektocht naar geschikte literatuur. Deze waren terug te vinden in de appendix die online ter beschikking wordt gesteld. De zoektermen werden ingegeven in verschillende zoekmachines. Met de gehanteerde zoektermen en de verschillende databanken wordt een zeer breed deel van de beschikbare literatuur bereikt. We kunnen er dus van uitgaan dat op deze manier alle bewijskracht gevonden werd. Bij de zoektocht naar recentere literatuur werden enkele studies teruggevonden, echter deze zorgen enkel voor een verdere ondersteuning van de bewijskracht en weerleggen de gevonden resultaten niet.

**Besluit**: De belangrijkste evidentie werd geciteerd in de richtlijn.

TOEPASBAARHEID
De gebruikte studies gebeurden meestal in zeer diverse populaties, waardoor men kan besluiten dat de resultaten extrapoleerbaar zullen zijn naar de Belgische context. Echter bij de studies omtrent leeftijd, was de studiepopulatie enkel afkomstig uit het Verenigd Koninkrijk. Hierdoor kan men er niet met 100% zekerheid vanuit

gaan dat de gevonden risico's even groot zijn in andere populaties, wat de externe validiteit van de studie vermindert. Over het algemeen kan het bepalen van risicofactoren in elke zorgcontext gebeuren en is dit niet invasief voor de patiënt, waardoor geen grote barrières gevonden werden op vlak van toepasbaarheid.

### CBO-RICHTLIJN: OSTEOPOROSE EN FRACTUURPREVENTIE 2011 (3)

#### AANBEVELING:

- Het is sterk aan te bevelen om bij patiënten ouder dan 50 jaar, na het vaststellen van een **klinische wervelfractuur**, een behandeling te starten om verder fractuurrisico te reduceren. Het kan overwogen worden om bij deze patiënten een DEXA te doen, zodat voor de follow-up een uitgangswaarde bekend is.
- Het is sterk aan te bevelen om bij postmenopauzale vrouwen, en bij mannen ouder dan 50 jaar, na het vaststellen van een **recente niet-wervelfractuur**, systematisch een DEXA-onderzoek te doen, om het fractuurrisico in kaart te brengen en afhankelijk van de resultaten van dat onderzoek al dan niet een behandeling te starten.
- Verder geeft de richtlijn een oplijsting van **verschillende factoren waarbij een verband zou gevonden zijn met een verhoogd fractuurrisico**. Bij een score van 4 (door combinatie risicofactoren) wordt aangeraden een DXA uit te voeren.

| Risicofactor | Risicoscore |
|---|---|
| Gewicht <60 kg en/of BMI < 20 kg/m² [5] | 1 |
| Leeftijd > 60 jaar | 1 |
| Leeftijd > 70 jaar (dan risicoscore > 60 jaar niet extra meetellen) | 2 |
| Eerdere fractuur na het 50ste levensjaar# | 1 |
| Heupfractuur bij een ouder | 1 |
| Verminderde mobiliteit** | 1 |
| Reumatoïde artritis | 1 |
| Meer dan 1 keer vallen in het laatste jaar@ | 1 |
| Aandoening of situatie geassocieerd met secundaire osteoporose* | 1 |
| Gebruik van glucocorticoïden (>3 maanden; ≥7,5 mg/dag)- | 4 |

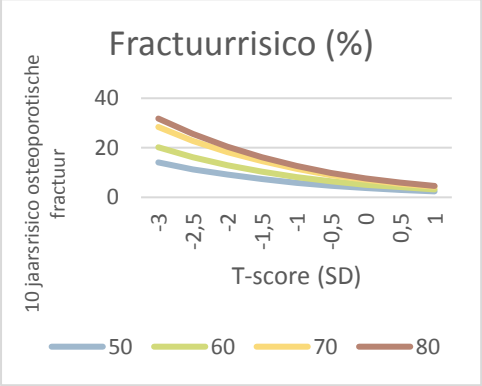
### STAP 4.3-4.5: AANBEVELINGEN WAARDEREN OP SAMENHANG, COURANTHEID EN TOEPASBAARHEID

#### SAMENHANG

Er is voldoende samenhang tussen de gevonden evidentie en de aanbeveling, namelijk dat er bij het opstellen van het risicoprofiel (zie hierboven) factoren gebruikt werden waarvoor een verhoogd risico op fracturen is aangetoond; afhankelijk van de toegekende score moet dan verder onderzoek plaatsvinden.

*LEEFTIJD*

Studies van hoge kwaliteit, namelijk deze van Johnell et al. (86), gepubliceerd in 2005 en van Kanis et al. (87), gepubliceerd in 2001, toonden aan dat toenemende leeftijd gepaard gaat met een verhoogd fractuurrisico. Het risico stijgt vanaf 50 jaar en is onafhankelijk van de BMD waarde.




**Besluit**: Leeftijd is een onafhankelijk voorspeller van fractuurrisico. De factor leeftijd wordt dan ook correct meegenomen in de opmaak van het risicoprofiel. Hierbij krijgt een leeftijd van 70 jaar een hogere score dan de leeftijd van 60 jaar, gezien deze patiënten volgens de evidentie een dubbel zo groot risico hebben.

*BMI < 20 KG/M² OF GEWICHT < 60 KG*

Twee studies, namelijk deze van De Laet et al. (30) en Kanis et al. (88) toonden een verhoogd relatief risico voor heupfracturen bij een BMI van 20 ten opzichte van 25 (RR 1,42-1,95).

**Besluit**: Een laag BMI (< 20 kg/m$^2$) is een onafhankelijke risicofactor voor fracturen. De keuze om deze factor mee te nemen in de opmaak van het risicoprofiel is correct. De aanbeveling spreekt ook over een gewicht onder de 60 kg, echter dit werd niet in de evidentie besproken en eerder bij consensus vastgelegd.

*EERDERE FRACTUUR NA 50$^E$ LEVENSJAAR*

Verschillende studies (89-95) toonden aan dat wervelfracturen het risico op volgende wervelfracturen verhogen. Er werden gegevens gerapporteerd van één tot vijfvoudig verhoogd risico op een tweede fractuur in het eerste jaar follow-up. Ook hierna bleef het risico twee- tot driemaal hoger dan in de gewone populatie en dit gedurende 10 jaar. Naast wervelfracturen werd ook gekeken naar andere fracturen. Ook in deze studies (11, 91, 96) worden dezelfde risico's gerapporteerd op volgende breuken.

**Besluit**: De evidentie toont dat het fractuurrisico sterk verhoogt in het eerste jaar na een fractuur en afneemt in de loop van de komende jaren, maar wel tot 10 jaar na de initiële fractuur een tot tweemaal hoger risico geeft. Gezien het hoge risico in het eerste jaar na de initiële fractuur is de aanbeveling om bij een recente fractuur een DEXA uit te voeren correct. Het risico blijft in de daaropvolgende jaren verhoogd, waardoor ook het opnemen van een voorafgaande fractuur in het risicoprofiel correct is.

*HEUPFRACTUUR BIJ EEN OUDER*

De studie van Kanis et al. (29), gepubliceerd in 2004, toonde aan dat mensen waarvan vader of moeder een heupfractuur doormaakten, een verhoogd risico hebben op fracturen (RR 2,29).

**Besluit**: Gezien het aangetoonde fractuurrisico wanneer ouders een heupfractuur doormaakten, werd deze factor correct meegenomen in de opmaak van het risicoprofiel.

*ROKEN*

Volgens de studie van Kanis et al. (88), gepubliceerd in 2005, hebben rokers ten opzichte van niet-rokers een relatief risico van 1,84 op het optreden van een heupfractuur, dit cijfer zakt licht indien gecorrigeerd wordt voor de waarde van BMD.

**Besluit**: Roken zou volgens de gebruikte evidentie geassocieerd zijn met een toegenomen risico op fracturen in het algemeen. Echter deze risicofactor wordt niet meegenomen in de opmaak van het risicoprofiel. Patiënten worden enkel aangeraden te stoppen met roken.

*ALCOHOLGEBRUIK*

De studie van Kanis et al. (32), gepubliceerd in 2005 en Berg et al. (40), gepubliceerd in 2008, leerden ons dat het gebruik van ≥ 3E alcohol per dag het risico op fracturen verhoogt (RR 1,39-1,70) en dat een inname van minder dan 2$^E$ per dag geen risico met zich meebrengt.

**Besluit**: Patiënten die > 3E alcohol per dag drinken hebben een aangetoond risico op fracturen, maar worden door de werkgroep niet meegenomen bij het opmaken van het risicoprofiel. Volgens hen vanwege de hoge prevalentie van alcoholgebruik, waardoor meewegen van deze risicofactor zou leiden tot een DEXA en eventuele behandeling van osteoporose bij een grote groep patiënten, terwijl aanpassen van het gebruik een 1$^e$ optie zou moeten zijn.

*GLUCOCORTICOSTEROÏDENGEBRUIK*

Studies toonden aan dat het gebruik van corticosteroïden een tot tweevoudig verhoogd risico geeft op fracturen (88, 97, 98). Het risico is dosisafhankelijk en reeds binnen drie maanden na de start van de behandeling waar te nemen.

**Besluit**: Het gebruik van corticosteroïden toont een verhoogd risico op fracturen en wordt dan ook terecht mee opgenomen in de opmaak van het risicoprofiel.

*IMMOBILITEIT*

De beschreven studies (99-101) toonden een risico op heup- en fragiliteitsfracturen bij een verminderde mobiliteit, waarbij het risico ongeveer tweemaal hoger ligt dan bij de algemene populatie. Verminderde mobiliteit krijgt in de studies verschillende definities, zoals het gebruik van een loophulpmiddel, onmogelijkheid tot zelfstandig wandelen of rechtstaan uit een stoel en minder dan 4u per dag actief zijn.

**Besluit**: Er wordt een verhoogd risico aangetoond op fracturen (voornamelijk op heupfracturen) indien patiënten minder mobiel zijn. Deze factor (gedefinieerd als loophulpmiddel of 4 weken niet gelopen in afgelopen jaar) wordt dan ook terecht meegenomen in de opmaak van het risicoprofiel.

*SECUNDAIRE OSTEOPOROSE*

*Reumatische aandoeningen*

Reumatoïde artritis

Twee studies (88, 102) toonden een verhoogd risico op fracturen bij de aanwezigheid van reumatoïde artritis. Dit risico ligt tot tweemaal hoger dan in de algemene populatie, echter na correctie voor BMD, blijkt dit verhoogd risico niet meer statistisch significant volgens de ene studie. Volgens de tweede studie geeft enkel het geassocieerde gebruik van prednisolone een significant effect op botverlies.

**Besluit**: Studies tonen een onduidelijk risico aan op fracturen bij de aanwezigheid van reumatoïde artritis. Toch wordt deze factor mee opgenomen als oorzaak van secundaire osteoporose, dit vermoedelijk eerder door het gebruik van corticosteroïden bij deze aandoening.

Systemische lupus erythematosus

In de studie van Bultink et al. (103), werd vooral gekeken naar welke factoren (bv. leeftijd, BMI, medicatie) invloed hadden op het fractuurrisico en niet zozeer naar de invloed van lupus op het fractuurrisico. Echter de hoge prevalentie van een verlaagde botdensiteit en de aanwezigheid van wervelfracturen zou volgens hen een aanzet moeten zijn om meer aandacht te schenken aan preventie en behandeling van osteoporose bij lupus.

**Besluit**: Er werd geen overtuigend bewijs gerapporteerd over lupus en een geassocieerd fractuurrisico.

COPD

Twee studies (104) rapporteerden incidentiecijfers van osteoporose (50-68%) en wervelfracturen (21-24%) bij COPD patiënten. De incidentie stijgt naarmate de ernst van COPD toeneemt. Er zijn verschillende redenen waarom patiënten met COPD een hoger risico op osteoporose hebben: roken, lichamelijke inactiviteit, lager gewicht, ondervoeding en gebruik van corticosteroïden zijn enkele voorbeelden.

**Besluit**: Uit de studies blijkt dat het risico op fracturen en osteoporose gerelateerd is aan zowel de aanwezigheid als de ernst van de COPD.

Diabetes

De meta-analyse van Vestergaard et al. (41), toonde bij diabetes type I patiënten een tot achtmaal verhoogd risico op heupfracturen en bij diabetes type II patiënten een tot anderhalf maal verhoogd risico. Bij patiënten met diabetes mellitus type I wordt een lagere waarde van botdensiteit gevonden. Bij type II lijkt het fractuurrisico dan weer verhoogd te zijn zonder een verlaagde waarde van botdensiteit.

**Besluit**: Er wordt bij zowel type I al type II en verhoogd risico gevonden op fracturen. Dit maakt het correct om deze aandoening te beschouwen als een risicofactor voor fracturen.

schildklieraandoeningen

Een verlaagd TSH is volgens de gerapporteerde studie (105) gerelateerd aan een verhoogde incidentie van heup- en wervelfracturen (drie- tot viermaal verhoogd risico), dit omdat TSH de botresorptie zou remmen.

**Besluit**: Er wordt aangetoond dat hyperthyreoïdie een verhoogd risico geeft op fracturen. Deze aandoening wordt dan ook terecht vermeld als oorzaak van secundaire osteoporose en opgenomen in de opmaak van het risicoprofiel.

Hyperparathyreoïdie

Bij primaire hyperparathyreoïdie zorgt de continue afgifte van parathyroïd hormoon voor de stimulatie van botresorptie, met als gevolg gegeneraliseerde osteoporose en dus een verhoogde kans op fracturen. Dit werd aangetoond in enkele oude studies (106, 107), waarbij relatieve risico's gevonden worden van 1,5-3,0 op heup-, cervicale-, pols-, rib- en bekkenfracturen. Echter gezien het weinige aantal fracturen, is de relevantie van deze resultaten onzeker.

**Besluit**: Er worden verhoogde risico's gerapporteerd bij de aanwezigheid van hyperparathyreoïdie, echter de relevantie ervan kon niet met zekerheid bewezen worden. Gezien het aangetoonde risico, wordt de aandoening wel terecht vermeld als oorzaak van secundaire osteoporose en opgenomen in de opmaak van het risicoprofiel.

Inflammatoir darmlijden, coeliakie

Mogelijkse oorzaken van het verhoogd fractuurrisico bij inflammatoire darmziekten zijn onder andere: hoge concentratie van het cytokine TNF-alfa waardoor osteoclasten worden aangezet tot verhoogde botafbraak, ook malabsorptie ten gevolge van het ontstekingsproces in de darm (minder calcium opname en verstoring gastro-hepatische kringloop van vitamine D) of een (gedeeltelijke) colectomie, behandeling met glucocorticoïden, wat leidt tot een vermindering van de botformatie. Andere oorzaken zoals een slechte voedingstoestand, lage body mass index, immobiliteit bij ernstig darmlijden, roken en secundaire hypogonadisme worden ook als mogelijke oorzaken aangehaald (3). Verschillende studies (108-110) onderzochten het effect van inflammatoire darmziekten op het fractuurrisico, waarbij wisselende resultaten gerapporteerd werden over de aanwezigheid van een verhoogd risico.

**Besluit**: Ondanks de weinige evidentie wordt toch een link aangetoond tussen inflammatoire darmziekten en verhoogde incidentie van fracturen, wat verder nazicht van het fractuurrisico rechtvaardigt.

*Medicatie*

Thiazolidinediones

Onder ander de studie van Loke et al. (82) onderzocht het verband tussen het gebruik van thiazolidinediones en fractuurrisico en toonde een tweemaal hoger risico op fracturen. Dit risico kon enkel aangetoond worden voor vrouwen.

**Besluit**: Bewijs van hoge kwaliteit toont aan dat thiazolidinedionen het fractuurrisico bij vrouwen verhoogt. Echter de aanbeveling om bij twijfel over nadere diagnostiek/therapie, het gebruik van deze medicatie de balans te doen doorslaan in de richting van nadere diagnostiek/ behandeling lijkt mij zwak verwoord.

Protonpompinhibitoren (PPI)

Volgens 2 grote studies zouden PPI's geassocieerd zijn met een anderhalf tot viermaal hoger risico op wervel- en heupfracturen (111, 112). Echter dit bewijs is van lage kwaliteit, omdat het verband ook kan samenhangen met ziekten waarvoor PPI's werden voorgeschreven.

**Besluit**: Er is twijfel over het effect op fractuurrisico, dit vertaald zich correct in de aanbeveling. Deze geeft aan dat bij twijfel over nadere diagnostiek/therapie, het gebruik van deze medicatie de balans kan doen doorslaan in de richting van nadere diagnostiek/ behandeling.

Anti-epileptica

Een meta-analyse toonde een verhoogd risico op fracturen bij het gebruik van anti-epileptica, in het bijzonder bij het gebruik van barbituraten (RR 2,17). Echter, patiënten met epilepsie lopen ook meer risico op fracturen door een hogere valneiging vanwege hun epileptische aanvallen.

**Besluit**: Er is twijfel over de kwaliteit van bewijs voor het effect op fractuurrisico, dit vertaald zich in de aanbeveling die zegt dat bij twijfel over nadere diagnostiek/ therapie, gebruik van deze medicatie de balans kan doen doorslaan in de richting van nadere diagnostiek/ behandeling.

Anti-depressiva

In de literatuur (113, 114) werden relatieve risico's voor fracturen gerapporteerd in de grootte-orde van 1,5-2,5. Waarbij het gebruik van SSRI's een consistent verhoogd risico geeft, wat niet zo is voor de groep van tricyclische antidepressiva. Één van de mogelijk verklaringen voor de associatie is de inhibitie van de serotonine-transporter zijn, deze zou de kwaliteit van het bot aantasten. Er worden ook alternatieve verklaringen naar voor gebracht zoals de gebrekkige statistische correctie voor BMI, roken, activiteitsniveau en verminderde cognitie. Andere mogelijke verklaringen zijn dan weer de onderliggende psychiatrische morbiditeit, depressie en vitamine D-deficiëntie (3).

**Besluit**: Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat antidepressiva het risico op fracturen verhogen, echter met grote inconsistentie. Dit vertaald zich in de aanbeveling die zegt dat bij twijfel over nadere diagnostiek/therapie, gebruik van deze medicatie de balans kan doen doorslaan in de richting van nadere diagnostiek/ behandeling.

Benzodiazepines

Er is bewijs van lage kwaliteit (114) dat een effect aantoont tussen benzodiazepines en een verhoogd fractuurrisico (RR 1,3). Hoewel het direct effect van benzodiazepines op het bot niet uitgesloten is, kan het fractuurrisico ook samenhangen met de verhoogde valfrequentie door slaperigheid die de medicatie met zich meebrengt.

**Besluit**: Er is bewijs van lage kwaliteit over effect op het fractuurrisico, dit vertaald zich correct in de aanbeveling die zegt dat bij twijfel over nadere diagnostiek/ therapie, gebruik van deze medicatie de balans kan doen doorslaan in de richting van nadere diagnostiek/ behandeling.

Anti-hormonale therapie

*Aromataseremmers bij borstkanker*

Borstkanker (115) op zichzelf geeft een verhoogd risico op wervelfracturen (OR 2,8). Door het gebruik van aromataseremmers zou dit risico echter nog toenemen wanneer wordt vergeleken met tamoxifen (116, 117). Aromataseremmers remmen de omzetting van zwakke androgenen in oestrogenen. Omdat na de menopauze dit de belangrijkste bron van oestrogenen is, hebben aromataseremmers een sterk effect na de menopauze.

*Androgeendeprivatietherapie bij prostaatkanker*

Voor zowel androgeendeprivatietherapie (OR 1,7), orchiëctomie (OR 1,7) en prostaatkanker op zichzelf (OR 2,2) kan een verhoogd fractuurrisico aangetoond worden (74, 77).

**Besluit**: Bewijs van hoge kwaliteit kon een effect aantonen van anti-hormonale therapie op het fractuurrisico, wat zich correct vertaald in de aanbeveling om bij deze personen extra controles van de botmineraaldichtheid uit te voeren en zo nodig een behandeling op te starten.

COURANTHEID

Er werd gezocht in verschillende databases (Cochrane/Embase/Medline) in de periode 1999-2009 naar reviews /meta-analyses/RCT, waarbij bepaalde aandoeningen werden geassocieerd met een verhoogd risico op

fracturen. Er werd echter geen verdere beschrijving gemaakt van opgestelde PICO's of zoektermen. Door de summiere beschrijving van de methodologie is geen uitspraak mogelijk over het al dan niet breed genoeg zijn van de beschreven evidentie. Bij de zoektocht naar recentere literatuur werden enkele studies teruggevonden, echter deze zorgen enkel voor een verdere ondersteuning van de bewijskracht en weerlegden de gevonden resultaten niet.

**Besluit**: De belangrijkste evidentie werd geciteerd in de richtlijn.

#### TOEPASBAARHEID

De gebruikte studies gebeurden meestal in zeer diverse populaties, waardoor men kan besluiten dat de resultaten extrapoleerbaar zullen zijn naar de Belgische context. Over het algemeen kan het bepalen van risicofactoren in elke zorgcontext gebeuren en is dit niet invasief voor de patiënt, waardoor geen grote barrières gevonden werden op vlak van toepasbaarheid.

## KLINISCHE VRAAG 2: WELKE DIAGNOSTISCHE TESTS ZIJN AANGEWEZEN BIJ EEN VERHOOGD RISICO OP FRACTUREN?

### NICE-RICHTLIJN: OSTEOPOROSIS: ASSESSING THE RISK OF FRAGILITY FRACTURE (7)

### AANBEVELING:

- De NICE-richtlijn raadt aan om **aan de hand van FRAX of QFracture** (binnen hun leeftijdsgrenzen) het absoluut risico op fracturen de komende 10 jaar te berekenen, indien nog geen DXA-scan plaatsvond. Indien patiënten een leeftijd hebben boven de leeftijdsgrens van de tools, moeten ze beschouwd worden als hoog risico.
- **Na risico-inschatting** aan de hand van FRAX of QFracture, **moet een BMD meting aan de hand van een DEXA-scan overwogen worden indien het berekende fractuurrisico in de buurt ligt van de behandelingsdrempel**. Hierna moet het absoluut risico herrekend worden aan de hand van FRAX met BMD
- Bij patiënten **jonger dan 40 jaar met belangrijke risicofactoren** (voorgeschiedenis van verschillende fragiliteitsfracturen, belangrijke osteoporotische fractuur of huidig/voorgeschiedenis van gebruik van hoge dosis systemische corticoïden) moet een **BMD meting plaatsvinden om het fractuurrisico in te schatten**.

## STAP 4.3-4.5: AANBEVELINGEN WAARDEREN OP SAMENHANG, COURANTHEID EN TOEPASBAARHEID

#### SAMENHANG

Een eerste punt waarop de tools vergeleken werden, was het discriminatievermogen (vermogen om mensen met een hoog risico te onderscheiden van mensen met een laag risico). Hierover zegt de samenvatting dat de 23 geciteerde studies (allen met een hoog tot zeer hoog risico op overall bias) grote onzekerheid rapporteren over het verschil in discriminatie tussen FRAX, QFracture en BMD. Dit komt overeen met wat in de tabellen/forest plots terug te vinden is.

Een volgende punt waarop de tools vergeleken werden, was kalibratie. Kalibratie verwijst naar hoe goed het voorspelde risico overeenkomt met het waargenomen risico in een populatie. Er waren gegevens beschikbaar over kalibratie voor FRAX (3 studies) en QFracture (2 studies), maar niet voor BMD. De studies suggereren dat beide tools over het algemeen goed gekalibreerd zijn. Alle studies hebben echter een hoog risico op overall bias. Een derde punt waarop vergeleken werd, was herclassificatie (hoog naar laag risico of omgekeerd na toevoegen van BMD aan risicofactoren). Misclassificaties vonden het vaakst plaats in de buurt van de vooraf gespecificeerde interventiedrempel en vaak naar de aangrenzende risicocategorie.

Een laatste punt van vergelijking ging over economische gegevens. De samenvatting concludeerde dat het verschil in kosten tussen FRAX en QFracture verwaarloosbaar is en dat indien < 68% van de patiënten waarvoor een FRAX score berekend wordt, verwezen worden voor een BMD, dit minder kost dan wanneer iedereen verwezen wordt voor een BMD.

**Besluit**: **Er is voldoende samenhang tussen de gevonden evidentie, de samenvatting en de aanbeveling**. De aanbeveling raadt aan om eerst een risico-inschatting te maken aan de hand van FRAX of QFracture. Beide tools lijken voldoende accuraat in het voorspellen van een fractuurrisico, zonder voorkeur. De gebruikte studies hebben echter allen een hoog tot zeer hoog risico op overall bias. Het uitvoeren van een BMD meting bij iedereen zou een grote maatschappelijke kost met zich meebrengen en veel patiënten onnodig blootstellen aan straling. Daarom wordt een BMD meting enkel aangeraden bij personen met een risico rond de behandelingsdrempel; dit aangezien studies aantonen dat herclassificatie vaak plaatsvindt rond deze drempels. De ontwikkelaars van de NICE-richtlijn zijn van mening dat personen met een score ver boven de drempelwaarde, behandeld kunnen worden zonder BMD-meting. Als laatste punt haalt de aanbeveling aan om personen jonger dan 40 jaar met belangrijke risicofactoren onmiddellijk een BMD-meting te laten ondergaan om het fractuurrisico in te schatten. Dit omdat zij buiten de grenzen van de andere tools vallen en een BMD-meting dus de enige bruikbare tool vormt, maar ook omdat zij mogelijks een hoog risico lopen op toekomstige fracturen. De blootstelling aan de lage dosis straling wordt zo gecompenseerd door het voordeel van het mogelijks voorkomen van toekomstige fracturen. Hiernaast zijn de ontwikkelaars van mening dat zelfs als er een substantieel aantal risicofactoren aanwezig is, het absolute risico nog steeds laag kan zijn en patiënten dus niet steeds baat hebben bij een behandeling. Hoewel een BMD-meting extra kosten met zich meebrengt, kan netto resultaat een kostenvermindering zijn doordat onnodige behandelingen vermeden worden (7).

COURANTHEID

Bij de zoektocht naar geschikte literatuur werd gebruik gemaakt van verschillende databases (Medline, Embase); de volledige search narrative wordt beschreven in de appendices van de richtlijn. Klinische vragen werden eerst vertaald in zoekstrategieën (Patiënt-Interventie-Outcome), waarna gezocht werd naar de termen (BMD, FRAX, QFracture...). Er werd zowel naar klinische al economische gegevens gezocht. Er werd gezien de gestandaardiseerde manier van zoeken en de uitgebreide lijst van zoektermen, een brede waaier aan evidentie en dus ook aan bewijskracht gevonden. In de zoektocht naar recentere literatuur werden geen nieuwe bronnen gevonden die relevant waren. De Quality standard die NICE publiceerde in 2017, houdt zich aan dezelfde conclusies als de huidige richtlijn.

**Besluit**: De belangrijkste evidentie werd geciteerd in de richtlijn.

TOEPASBAARHEID

Zowel QFracture als FRAX zijn gratis ter beschikking gesteld als online applicatie die eenvoudig te gebruiken zijn tijdens een consultatie. Bij FRAX kan gekozen worden voor België als referentiepopulatie, bij QFracture enkel voor “andere etnische groep”, waardoor de bruikbaarheid van de FRAX hoger ligt.

De DEXA-scan is in de meeste ziekenhuizen in België beschikbaar. Het betreft een onderzoek met een lage stralenbelasting. Echter door de noodzaak aan verplaatsing en bijkomende kosten, wordt deze misschien niet door alle patiënten aanvaard. In België vindt terugbetaling van dit onderzoek plaats om de 5 jaar. Dit enkel bij een voorgeschiedenis van fracturen, vrouwen ouder dan 65 jaar waarvan een familielid een heupfractuur heeft of bij personen met een risicoaandoening. Als niet voldaan is aan de terugbetalingscriteria, bedraagt de kostprijs 36.64 euro. Anders bedraagt het persoonlijk aandeel 2.48 euro (situatie april 2018). De factoren opgelijst in de aanbeveling van de NICE richtlijn voldoen aan de terugbetalingscriteria. In de studies omtrent herclassificatie werd de interventiedrempel voor grote osteoporotische fracturen vastgelegd op 20%. Belgische drempels voor behandeling (118) zijn verschillend van de gebruikte, wat de resultaten van de NICE richtlijn niet extrapoleerbaar maakt naar de Belgische context. In de economische analyse werd 40 euro (36 pond) per consultatie en 86 euro (77 pond) voor een DEXA scan aangerekend. Deze bedragen verschillen van de kostprijs in België, waardoor ook deze resultaten niet geëxtrapoleerd kunnen worden naar de Belgische context.

Bijkomend worden in België verschillende geneesmiddelen slechts terugbetaald bij vastgestelde osteoporose op een DEXA-scan (Zolendronaat en Denosumab). Enkel een DEXA-scan uitvoeren bij patiënten waar twijfel is omtrent al dan niet behandelen, is dus niet toepasbaar in België.

### SIGN-RICHTLIJN: MANAGEMENT OF OSTEOPOROSIS AND THE PREVENTION OF FRAGILITY FRACTURES (33)

#### AANBEVELING:

- De SIGN-richtlijn raadt aan om een **risico-inschatting te maken, liefst aan de hand van QFracture**, bij patiënten met **klinische risicofactoren** voor osteoporose, bij wie een **behandeling wordt overwogen**.
- De meting van BMD aan de hand van een **DEXA**-scan ter hoogte van de wervelkolom en heup zou moeten plaatsvinden **na de risico-inschatting bij diegenen waar een behandeling wordt overwogen**.

### STAP 4.3-4.5: AANBEVELINGEN WAARDEREN OP SAMENHANG, COURANTHEID EN TOEPASBAARHEID

#### SAMENHANG

In de richtlijn worden de aanbevelingen van de NICE-richtlijn aangehaald (zie hierboven). Hiernaast worden ook de voordelen van de QFracture tool ten opzichte van de FRAX tool aangehaald, zoals de uitgebreide validatie van de QFracture tool in de populatie van het Verenigd Koninkrijk, de mogelijkheid om het fractuurrisico te voorspellen over een bredere range aan leeftijden en bij verschillende etnische groepen, de accuratere voorspelling in bepaalde groepen (zoals bij ouderen) en de transparantie van de gebruikte methodologie om de tool te ontwikkelen. Op basis van deze voordelen geven zij de voorkeur aan het gebruik van de QFracture tool. Enkele van de studies waarop de SIGN richtlijn zich baseert om de voorkeur te geven aan de QFracture zijn gebaseerd op oudere validatiestudies van de FRAX tool. Deze maken gebruik van het oude algoritme dat nadien nog wijzigde, waardoor de genomen SIGN-conclusies dan ook niet meer correct zijn.

**Besluit**: Er was **voldoende samenhang tussen de gevonden evidentie en de samenvatting**. Echter bij het formuleren van een voorkeur voor de QFracture heeft men zich vooral gebaseerd op voorkeur en expert opinion, waardoor de **sterkte van de aanbeveling misschien wel overschat** is.

De evidentie waarop men zich baseert om conclusies te trekken omtrent BMD meting is gebaseerd op 2 studies (119, 120). Deze tonen aan dat een verlaagde waarde op BMD een voorspellende waarde heeft op fracturen (RR 1,5). De keuze om een BMD te berekenen vooraleer therapie wordt opgestart, werd enerzijds genomen door de voorwaarden van terugbetaling, anderzijds o.b.v. de studie van Donaldson et al. (119) uit 2012, die aantoonde dat de vermindering van het fractuurrisico bij alendronaat, alleen wordt bereikt bij T-scores van -2,5 of lager.

#### COURANTHEID

Er werden verschillende termen (osteoporosis, fracture, bone density, QFracture, FRAX, BMD…) gebruikt in de zoektocht naar geschikte literatuur. Deze zijn allen terug te vinden in de search narrative, die online ter beschikking werd gesteld. De zoektermen werden ingegeven in verschillende zoekmachines zoals Medline, Embase, Cinahl, PsycINFO and the Cochrane Library. Er werd evidentie gezocht die gepubliceerd werd tussen 2003 en 2013. Met deze termen en de verschillende databanken wordt een zeer breed deel van de beschikbare literatuur bereikt. We kunnen er dus van uitgaan dat op deze manier alle bewijskracht gevonden werd.

**Besluit**: **De belangrijkste evidentie werd geciteerd in de richtlijn**. Bij de zoektocht naar nieuwe literatuur die de superioriteit van een bepaalde tool zou kunnen aantonen, werden geen studies gevonden die voldoende evidentie hadden om een voorkeur te uiten.

#### TOEPASBAARHEID

De barrières op vlak van toepasbaarheid zijn dezelfde als deze vermeld bij de NICE richtlijn. De SIGN richtlijn stelt voor om een DEXA-scan uit te voeren bij een fractuurrisico waarbij met overweegt een medicamenteuze

behandeling op te starten. Zij leggen de grens op 10%. Belgische drempels voor behandeling (42) zijn verschillend van de gebruikte, wat deze resultaten niet toepasbaar maakt in onze context. Bijkomend worden in België verschillende geneesmiddelen voor de behandeling van osteoporose slechts terugbetaald bij patiënten met vastgestelde osteoporose op een DEXA-scan (Zolendronaat en Denosumab). Dit maakt dat de aanbeveling toepasbaar is in de Belgische context.

### CBO-RICHTLIJN: OSTEOPOROSE EN FRACTUURPREVENTIE 2011 (3)

### AANBEVELING:

Het wordt aanbevolen om een botdichtheidsmeting van de lumbale wervelkolom en de heup met behulp van DXA-apparatuur te overwegen bij mannen en vrouwen boven de 60 jaar bij een risicoscore ≥ 4 punten.

De FRAX-score wordt niet standaard aanbevolen bij patiënten die, op grond van een wervelfractuur en/of T-score ≤ -2.5, al voor behandeling in aanmerking komen en bij patiënten die, op grond van een T-score ≥ -1 zonder een wervelfractuur, niet behandeld hoeven te worden.

In geval van osteopenie en afwezigheid van één of meerdere wervelinzakkingen of het ontbreken van 'vertebral fracture assessment' (VFA) of beeldvorming van de wervelkolom, kan de FRAX-score eventueel berekend worden en de uitkomst daarvan gebruikt worden voor risicocommunicatie met de patiënt.

*Tabel: Oplijsting risicofactoren en bijhorende score waarop het algoritme gebaseerd is*

| Risicofactor | Risicoscore |
|---|---|
| Gewicht <60 kg en/of BMI < 20 kg/m² ⁵ | 1 |
| Leeftijd > 60 jaar | 1 |
| Leeftijd > 70 jaar (dan risicoscore > 60 jaar niet extra meetellen) | 2 |
| Eerdere fractuur na het 50ste levensjaar# | 1 |
| Heupfractuur bij een ouder | 1 |
| Verminderde mobiliteit** | 1 |
| Reumatoïde artritis | 1 |
| Meer dan 1 keer vallen in het laatste jaar# | 1 |
| Aandoening of situatie geassocieerd met secundaire osteoporose* | 1 |
| Gebruik van glucocorticoïden (>3 maanden; ≥7.5 mg/dag)~ | 4 |

### STAP 4.3-4.5: AANBEVELINGEN WAARDEREN OP SAMENHANG, COURANTHEID EN TOEPASBAARHEID

#### SAMENHANG

De samenvatting geeft correct weer wat in de evidentie wordt besproken, namelijk dat alle aandoeningen en factoren opgenomen in de risicoberekening een verhoogd risico geven op fracturen. De werkgroep beveelt het gebruik van de risicotabel aan bij patiënten die geen recente fractuur hebben doorgemaakt. Aangezien het absolute fractuurrisico bij patiënten zonder een recente fractuur in de leeftijdscategorie tot 60 jaar laag is, wordt door de werkgroep een leeftijdsgrens > 60 jaar gehanteerd.

**Besluit**: Het instrument is echter (nog) niet in prospectief onderzoek gevalideerd. **Om deze reden is er naar mijn mening onvoldoende samenhang tussen de gevonden evidentie en de geformuleerde aanbeveling om bij een verhoogde score een BMD meting uit te voeren.** Er werd door de werkgroep gekozen om niet systematisch gebruik te maken van het FRAX model, volgens hen was dit omwille van verschillende tekortkomingen in het model.

#### COURANTHEID

Er werd gezocht naar relevante literatuur in de databanken van Cochrane, Embase en Medline gepubliceerd tussen 1999 en 2009. Hierbij werden voornamelijk reviews, meta-analyses en RCT's gebruikt. Er is geen verdere beschrijving terug te vinden omtrent PICO's of zoektermen. Bijgevolg is het dus ook niet mogelijk een uitspraak

te doen over het al dan niet breed genoeg spectrum van evidentie. Bij de zoektocht naar recente literatuur die de tool kon valideren, werden geen nieuwe studies gevonden.

TOEPASBAARHEID

Het gebruik van de tool is gebruiksvriendelijk en kan snel toegepast worden tijdens een consultatie. Op basis van enkele korte vragen kan reeds een inschatting gemaakt worden van het risico en kan overgegaan worden tot verdere diagnostiek.

## KLINISCHE VRAAG 3: WELKE PATIENTEN WORDEN BEST BEHANDELD MET CALCIUM EN VITAMINE D TER PREVENTIE VAN OSTEOPOROTISCHE FRACTUREN?

### SIGN-RICHTLIJN: MANAGEMENT OF OSTEOPOROSIS AND THE PREVENTION OF FRAGILITY FRACTURES (33)

### AANBEVELING:

| | |
|---|---|
| R | **Calcium and vitamin D supplements may be considered to reduce the risk of non-vertebral fractures in patients who are at risk of deficiency due to insufficient dietary intake or limited sunlight exposure.** |
| ✓ | People who have low or no exposure to the sun, for example those who cover their skin for cultural reasons, who are housebound or confined indoors for long periods should be considered at risk of vitamin D deficiency. |

## STAP 4.3-4.5: AANBEVELINGEN WAARDEREN OP SAMENHANG, COURANTHEID EN TOEPASBAARHEID

SAMENHANG

De samenvatting geeft correct weer wat in de evidentie werd gevonden. Deze geeft aan dat het bewijs van een groot aantal meta-analyses (121-130) omtrent calcium- en vitamine D-supplementen een verdeeld antwoord geven omtrent het anti-fractuur effect van calcium en vitamine D. De kwalitatief betere onderzoeken, zoals de Cochrane-review van Avenell et al. (127) concluderen echter dat naast vitamine D ook calcium nodig is voor fractuurpreventie (RR 0,84 voor heupfracturen).

Besluit: Er is **voldoende samenhang tussen de gevonden evidentie, de samenvatting en de aanbeveling**.

COURANTHEID

Er werden verschillende termen (osteoporosis, fracture, bone density, calcium, vitamin D…) gebruikt in de zoektocht naar geschikte literatuur. De search narrative werd online ter beschikking gesteld. Verschillende zoekmachines werden gebruikt, zoals Medline, Embase, Cinahl, PsycINFO and the Cochrane Library. Er werd evidentie gezocht die gepubliceerd werd tussen 2003 en 2013. Met deze termen en de verschillende databanken wordt een zeer breed deel van de beschikbare literatuur bereikt. We kunnen er dus van uitgaan dat op deze manier alle bewijskracht gevonden werd.

In de zoektocht naar recentere literatuur werden 4 nieuwe bronnen gevonden met relevante informatie. Deze ondersteunden de reeds beschreven bevindingen. Bolland et al. (131) uit 2015, concludeert dat calcium alleen geen fracturen kan voorkomen. US Preventive Services task Force (132), concludeerde in 2018 dat er onvoldoende bewijs is om supplementen van calcium en vitamine D aan te raden in primaire preventie bij de thuiswonende populatie. Zhao et al. (133), uit 2017, toonde aan dat de combinatie van calcium en vitamine bij thuiswonende ouderen geen effect heeft op het fractuurrisico. Een Cochrane review van Avenell et al. (134) uit 2014 concludeerde dat het onwaarschijnlijk was dat het gebruik van vitamine D alleen fracturen zou voorkomen bij oudere personen. De combinatie van vitamine D en calcium zou mogelijks heup- en andere fracturen kunnen voorkomen. Dit effect was enkel significant in de groep van geïnstitutionaliseerde patiënten (Number needed to

treat van 1000 voor heupfracturen en alle fracturen in de algemene bevolking en NNT 111-250 in de geïnstitutionaliseerde populatie).

TOEPASBAARHEID

Er werden geen grote barrières gevonden op vlak van toepasbaarheid. De verschillende calcium en vitamine D supplementen zijn eenvoudig verkrijgbaar in verschillende doseringen via de apotheek of parafarmacie. Dagelijkse inname van medicatie met weinig evidentie omtrent het positief effect kan voor sommige patiënten echter een drempel vormen.

## NOGG-RICHTLIJN: CLINICAL GUIDELINE FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF OSTEOPOROSIS (135)

### AANBEVELING:

1. A daily calcium intake of between 700 and 1200mg should be advised, if possible achieved through dietary intake, with use of supplements if necessary.
2. In postmenopausal women and older men (≥50 years) at increased risk of fracture a daily dose of 800IU cholecalciferol should be advised.
3. In postmenopausal women and older men receiving bone protective therapy for osteoporosis, calcium supplementation should be given if the dietary intake is below 700 mg/day, and vitamin D supplementation considered in those at risk of, or with evidence of, vitamin D insufficiency.

### STAP 4.3-4.5: AANBEVELINGEN WAARDEREN OP SAMENHANG, COURANTHEID EN TOEPASBAARHEID

SAMENHANG

Overtuigend bewijs omtrent het nut van calcium in monotherapie om fracturen te voorkomen ontbreekt (131, 136). De Cochrane review van Avenell et al. (134) gepubliceerd in 2014 en de meta-analyse van Tang et al. (128) gepubliceerd in 2007 concludeerden dat bij postmenopauzale vrouwen en oudere mannen met een verhoogd risico op fracturen, vitamine D alleen, niet effectief zou zijn in het verminderen van het fractuurrisico. In combinatie met calciumsupplementen zou dit echter resulteren in een kleine vermindering van heup en niet-vertebrale fracturen en mogelijks ook wervelfracturen. In de meta-analyse van Bischoff-Ferrari HA et al. (124) werd het beschermend effect van vitamine D op fracturen alleen waargenomen bij dagelijkse doses ≥ 800 IE.

Besluit: Er is naar mijn mening **voldoende samenhang tussen de gevonden evidentie en de geformuleerde aanbeveling**. De aanbeveling omtrent de dosis vitamine D kreeg een graad A toegewezen, gezien hier duidelijke evidentie voor te vinden was. De andere aanbevelingen kregen een graad B toegewezen, gezien de gemengde evidentie die gevonden werd in de gebruikte studies.

COURANTHEID

De richtlijnontwikkelaars gingen op zoek naar evidentie in de databank van PubMed. Ze zochten voornamelijk naar systematische reviews en meta-analyses tussen de periode van januari 2009 tot juni 2016. De kwaliteit van de gevonden evidentie werd beoordeeld met behulp van AMSTAR. Er wordt echter geen full search narrative ter beschikking gesteld om de zoekstrategie na te gaan. In de zoektocht naar recentere literatuur werden 2 nieuwe bronnen gevonden die relevant waren. De nieuwe literatuur ondersteunt de reeds gevonden bevindingen en werd reeds hierboven beschreven bij de SIGN richtlijn.

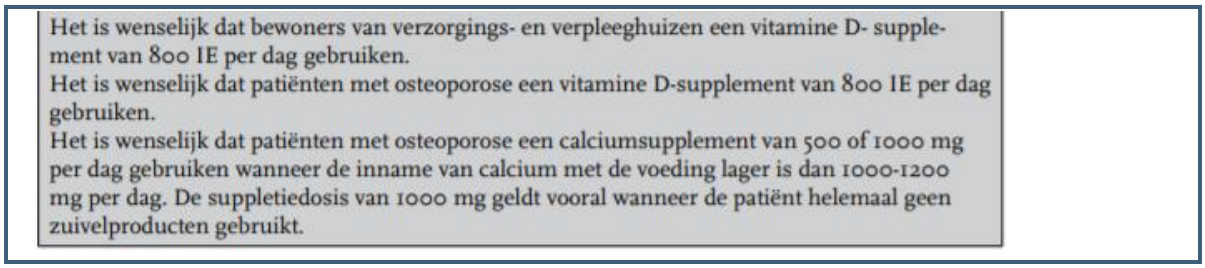
**Besluit**: De belangrijkste evidentie werd geciteerd in de richtlijn. Recentere literatuur zorgt enkel voor een ondersteuning van de reeds gevonden bevindingen.

TOEPASBAARHEID

De barrières op vlak van toepasbaarheid zijn dezelfde als die beschreven bij de SIGN richtlijn.

## CBO-RICHTLIJN: OSTEOPOROSE EN FRACTUURPREVENTIE 2011 (3)

### AANBEVELING:


Het is wenselijk dat bewoners van verzorgings- en verpleeghuizen een vitamine D- supplement van 800 IE per dag gebruiken.
Het is wenselijk dat patiënten met osteoporose een vitamine D-supplement van 800 IE per dag gebruiken.
Het is wenselijk dat patiënten met osteoporose een calciumsupplement van 500 of 1000 mg per dag gebruiken wanneer de inname van calcium met de voeding lager is dan 1000-1200 mg per dag. De suppletiedosis van 1000 mg geldt vooral wanneer de patiënt helemaal geen zuivelproducten gebruikt.

### STAP 4.3-4.5: AANBEVELINGEN WAARDEREN OP SAMENHANG, COURANTHEID EN TOEPASBAARHEID

#### SAMENHANG

Er zou voldoende bewijs zijn om te stellen dat suppletie met 800$^{E}$ vitamine D per dag beter is dan 400$^{E}$, wat betreft fractuurpreventie (125, 128). Bij minder dan de helft van de studies met vitamine D en calcium werd een positief resultaat bekomen wat betreft vermindering van de fractuurincidentie. Het effect werd voornamelijk gezien bij de combinatie van beide producten (123, 137). Onder andere de meta-analyse van Tang et al. (128), gepubliceerd in 2007, de Cochrane-review van Avenell et al. (138), gepubliceerd in 2009 en de DIPART studie (129), gepubliceerd in 2010, vonden een positief effect bij de suppletie met calcium en vitamine D op het fractuurrisico. Er werden vergelijkbare resultaten gevonden op vlak van heupfracturen en andere fracturen (RR 0,74-0,86 versus 0,96).

Besluit: De **samenvatting geeft correct weer wat in de evidentie wordt besproken**.

De aanbeveling zegt dat het wenselijk is om bewoners van verzorgings- en verpleeghuizen een vitamine D-supplement van 800 IE per dag te geven. Dit echter zonder de toediening van calcium, terwijl de evidentie aangeeft dat het positief effect enkel aangetoond is bij toediening van beide producten. Ook is er slechts weinig evidentie omtrent het superieure effect bij deze groep (RR 0,76 versus 0,94) ten opzichte van de thuiswonende ouderen (128). De aanbeveling omtrent calcium en vitamine D bij osteoporosepatiënten lijkt dan wel weer correct gezien alle studies uitgevoerd werden met supplementen. De aangetoonde resultaten voor bisfosfonaten zijn dus moeilijk los te koppelen van de supplementen.

Besluit: Er is naar mijn mening **onvoldoende samenhang tussen de gevonden evidentie en de geformuleerde aanbeveling**.

#### COURANTHEID

Er werd gezocht naar relevante literatuur in de databanken van Cochrane, Embase en Medline gepubliceerd tussen 1999 en 2009. Hierbij werden voornamelijk reviews, meta-analyses en RCT's gebruikt. Er wordt geen verdere beschrijving gegevens van PICO's of zoektermen. Bijgevolg is het dus ook niet mogelijk een uitspraak te doen over een al dan niet breed genoeg spectrum van evidentie.

In de zoektocht naar recentere literatuur werden 4 nieuwe bronnen gevonden die relevant waren. De nieuwe literatuur ondersteunt de reeds gevonden bevindingen en werden reeds hierboven beschreven bij de SIGN richtlijn.

#### TOEPASBAARHEID

De barrières op vlak van toepasbaarheid zijn dezelfde als die beschreven bij de SIGN richtlijn.

## ADAPTATIEFASE

De oorspronkelijke aanbevelingen zijn links in onderstaande tabel weergegeven, de geadapteerde aanbevelingen zijn terug te vinden in de rechter kolom, hierbij werd telkens het aangepaste stuk onderstreept. Per aanbeveling wordt eronder beargumenteerd waarom voor een bepaalde aanpassing werd gekozen.

### KLINISCHE VRAAG 1: WELKE PATIËNTEN HEBBEN EEN VERHOOGD RISICO VOOR OSTEOPOROTISCHE FRACTUREN?

| | |
|---|---|
| **Principal causes of secondary osteoporosis** are listed in table 1.<br>**Diseases:**<br>• Rheumatoid arthritis (+ other connective tissue disorders)<br>• Chronic inflammatory bowel diseases<br>• Hyperparathyroidism<br>• Hypercortisolism<br>• Diabetes<br>• Coeliac disease and lactose intolerance<br>• Hypogonadism<br>• COPD<br>• Malignancy (myeloma)<br>• Renal insufficiency<br>• Organ transplantation<br>**Medicines:**<br>• Glucocorticoids<br>• Phenytoin<br>• Carbamazepine<br>• Heparin<br>• High-dose thyroxine<br><br>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). | **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)<br><br>**Causes of secondary osteoporosis that must be considered are listed in table 1.**<br><br>**Diseases**:<br>• Rheumatoid arthritis (+ other connective tissue disorders)<br>• Chronic inflammatory bowel diseases, coeliac disease and malabsorption<br>• Hyperparathyroidism<br>• Hypercortisolism<br>• Diabetes<br>• Hypogonadism (Including untreated premature menopause and treatment with aromatase inhibitors or androgen deprivation therapy)<br>• COPD<br>• Malignancy (myeloma)<br>• Renal insufficiency<br>• Chronic liver disease<br>• Neurologic diseases (including Alzheimer's disease, Parkinson's disease, multiple sclerosis, stroke)<br>• Hyperthyroidism (including iatrogenic)<br>• Organ transplantation<br><br>**Medicines:**<br>• Glucocorticoids<br>• Anti-epileptics<br>• Heparin<br>• Thiazolidinediones<br>• Proton pump inhibitors<br>• Benzodiazepines<br>• Anti-depressants |

### TOELICHTING BIJ AANBEVELING ALGEMENE RISICOFACTOREN

Enkele risicofactoren werden reeds opgenomen in de huidige Duodecim richtlijn en werden niet geadapteerd, gezien er voldoende onderbouwende evidentie was in de gebruikte richtlijnen. Hierbij gaat het om volgende risicofactoren:

- **Laag niveau fysieke activiteit**: aangehaald als risicofactor door de CBO richtlijn (3)
- **Vitamine D gebrek**: Geen enkele richtlijn bracht een gebrek aan vitamine D aan als risicofactor voor fracturen. Wel gebeurde veel onderzoek naar het nut van substitutie in de preventie van fracturen. Gezien de combinatie van vitamine D en calcium in wisselende mate fracturen zou verminderen, werd ervoor gekozen de aanbeveling niet aan te passen.

- **Toegenomen valneiging**: Zowel de NICE richtlijn als de CBO richtlijn (3, 7) konden aantonen dat vallen een risicofactor vormt voor fracturen.
- **Roken**: werd in alle gebruikte richtlijnen opgenomen als risicofactor voor fracturen. Zowel huidig als vroeger rookgedrag zou een risico vormen, echter huidig roken bracht een hoger risico met zich mee.
- **Overmatig alcoholgebruik (≥ 3E/dag)**: werd in alle gebruikte richtlijnen opgenomen als risicofactor voor fracturen. De NICE richtlijn geeft een risico aan vanaf 2E per dag, maar legt de grens op 14E per week voor vrouwen en 21E per week voor mannen (7). De SIGN richtlijn sprak van een risico vanaf 3,5E per dag (33) en de CBO richtlijn vanaf 3E per dag (3). Er werd beslist om de huidige aanbeveling van 3E niet aan te passen, gezien er geen eenduidig onderbouwd gevaarlijk niveau kan worden aangetoond.
- **Voorgeschiedenis van fragiliteitsfracturen of lengteverlies (≥ 5 cm)**: Een eerdere fractuur als risicofactor voor nieuwe fracturen werd in alle richtlijnen aangetoond. Echter volgens de NICE richtlijn behoren ook asymptomatische wervelfracturen tot de fragiliteitsfracturen (7). Zij leggen op basis van consensus vast dat een lengteverlies van 4 cm of meer en/of kyfose een aanzet zou moeten zijn tot verder onderzoek en beeldvorming. Het vooropgestelde lengteverlies van 5 cm of meer in de Duodecim aanbeveling kwam niet overeen met de 4 cm vooropgesteld door de NICE richtlijn, echter gezien de NICE richtlijn zich baseert op consensus, werd ervoor gekozen de waarde niet aan te passen.

Andere risicofacturen die reeds opgenomen waren in de huidige Duodecim richtlijn, werden licht aangepast ter verduidelijking. Hierbij gaat het om volgende risicofactoren:

- **Toenemende leeftijd:** Leeftijd op zich was reeds opgenomen als risicofactor. De verwoording werd aangepast naar “toenemende” leeftijd. In de evidentie zien we dat het risico oploopt naarmate de leeftijd toeneemt en dit vanaf 50 jarige leeftijd (7). Op basis van de wisselende grenzen aangehaald door de verschillende richtlijnen werd geen absolute grens gekozen en werd toenemende leeftijd als risicofactor benoemd.
- **Lage waarde BMI (< 20 kg/m$^2$):** In de huidige Duodecim richtlijn werd een laag lichaamsgewicht aangehaald als risicofactor. Er werd gekozen om gewicht aan te passen naar BMI, gezien de besproken evidentie steeds hierop spreken. De NICE richtlijn geeft de meeste onderbouwing voor de keuze van BMI als risicofactor, maar legt de grens, op basis van consensus, op < 18.5 (7), terwijl de verschillende studies en andere richtlijnen < 20 als grenswaarde gebruiken (3, 33). Er werd dan ook gekozen om de grens van 20 over te nemen in de geadapteerde aanbeveling.
- **Familiale voorgeschiedenis van fracturen:** De NICE richtlijn (7) koos voor familiale voorgeschiedenis van heupfracturen in de aanbeveling, gezien het risico bij zowel ouders als broers/zussen teruggevonden werd (8, 29). Er werd voor verschillende fracturen een risico aangetoond, echter enkel heupfracturen werden opgenomen gezien de gevonden risico’s hier het grootst waren. De CBO richtlijn (3) koos ervoor enkel parenterale heupfracturen op te nemen op basis van de gevonden evidentie (29). De SIGN richtlijn koos voor parenterale osteoporose op basis van de grootste studie met de meeste bewijskracht (29, 37, 38). De huidige aanbeveling van Duodecim spreekt over familiale voorgeschiedenis als risicofactor zonder verdere specificatie. Op basis van de wisselende aanbevelingen werd gekozen om de aanbeveling enkel uit te breiden met "of fracture" gezien alle fracturen een verhoogd risico aantoonden. De keuze welke soort fractuur en bij welke familiebanden kon niet eenduidig bepaald worden.

## OORZAKEN SECUNDAIRE OSTEOPOROSE

Enkele risicofacturen die reeds opgenomen werden in de huidige Duodecim richtlijn werden niet aangepast omwille van de gevonden onderbouwende evidentie. Hierbij gaat het om volgende risicofactoren:

- **Reumatoïde artritis (+ andere bindweefselaandoeningen):** in alle richtlijnen (3, 7, 33) teruggevonden als risicofactor.

- **Inflammatoire darmaandoeningen, coeliakie en malabsorptie:** werden in alle richtlijnen (3, 7, 33) teruggevonden als risicofactoren. De aanbeveling werd enkel aangepast door de verschillende aandoeningen samen te plaatsen.
- **Hyperparathyreoïdie:** werd in alle richtlijnen (3, 7, 33) teruggevonden als risicofactor.
- **Hypercortisolisme:** werd in zowel de CBO richtlijn (3) als de NICE richtlijn (op basis van consensus) opgenomen onder "Cushing disease".
- **Diabetes:** werd in alle richtlijnen teruggevonden als risicofactor. Het effect werd aangetoond voor zowel diabetes type 1 als type 2, met een groter effect bij diabetes type 1.
- **Chronische nierinsufficiëntie:** werd zowel in de NICE richtlijn (op basis van consensus) (7) en de SIGN richtlijn (33) opgenomen als risicofactor. Het risico is verhoogd bij een GFR < 60 ml/min en stijgt naarmate de GFR verder zakt.
- **Maligniteit (myeloom)**: werd opgenomen door de NICE richtlijn (7) als risicofactor op basis van consensus.
- **Orgaantransplantatie:** werd opgenomen door de CBO richtlijn (3) als risicofactor. De richtlijn gaf echter geen resultaten van de gebruikte studies weer.
- **Glucocorticoïden:** werden in alle richtlijnen (3, 7, 33) opgenomen als risicofactor.
- **Heparine:** In de gevonden richtlijnen werd deze risicofactor niet aangehaald. Echter bij bijkomende literatuurresearch werd een artikel gevonden die het verhoogd fractuurrisico ondersteund. Kortdurend (3-6 maand) gebruik zou geen verhoogd risico met zich meebrengen, maar langdurend (tot 24 maanden) gebruik wel (139). Er werd beslist deze risicofactor te behouden en de aanbeveling niet aan te passen.

Voor andere risicofacturen die nog niet opgenomen waren in de huidige Duodecim richtlijn, maar er werd wel evidentie voor een verhoogd risico gevonden. Om deze reden werd besloten de huidige aanbeveling te adapteren en deze factoren op te nemen in de aanbeveling. Hierbij gaat het om volgende risicofactoren:

- **Hypogonadisme:** de term hypogonadisme op zich was reeds opgenomen in de huidige Duodecim richtlijn. Echter in de geadapteerde aanbeveling werd de term verduidelijkt, waarbij zowel premature menopauze (aangehaald door de SIGN (33) en de NICE richtlijn (7)), gebruik van aromatase inhibitoren (3, 7, 33) en androgeendeprivatietherapie (3, 7, 33) opgenomen werden onder de noemer hypogonadisme.
- **Chronisch leverlijden:** De aandoening werd aangehaald in de SIGN (33) en de NICE richtlijn (7). Ook de FRAX tool vermeldt deze aandoening als oorzaak van secundaire osteoporose/risicofactor voor fracturen.
- **Neurologisch lijden:** De NICE richtlijn (7) neemt deze aandoeningen bij consensus op als risicofactoren, maar beschouwde eerder immobiliteit ten gevolge van deze aandoeningen dan de aandoeningen op zich als risicofactor. De SIGN richtlijn (33) bracht dan weer wetenschappelijke onderbouwing aan voor het verhoogd fractuurrisico bij de aanwezigheid van Alzheimer, Parkinson, multiple sclerose of beroerte.
- **Hyperthyreoïdisme** (inclusief iatrogene oorzaak): De huidige Duodecim aanbeveling vermelde reeds een hoge dosis L-thyroxine als risicofactor voor fracturen. De CBO richtlijn (3) haalde echter literatuur aan die ook hyperthyreoïdie als aandoening op zich associeerde met een verhoogd fractuurrisico. Ook de FRAX tool vermeldt deze aandoening als oorzaak van secundaire osteoporose. De aanbeveling werd uitgebreid naar hyperthyreoïdisme inclusief een iatrogene oorzaak van hyperthyreoïdie.
- **Anti-epileptica**: fenytoïne en carbamazepine werden reeds opgenomen als risicofactoren in de huidige Duodecim aanbeveling. De CBO richtlijn (3) en de SIGN richtlijn (33) konden echter aantonen dat het fractuurrisico geldt voor alle soorten anti-epileptica. Het grootste risico werd gevonden bij het gebruik van barbituraten. Om deze redenen werd beslist de aanbeveling te adapteren naar anti-epileptica in het algemeen.

- **Thiazolidinediones:** Zowel de CBO richtlijn (3) als de SIGN richtlijn (33) toonden met studies van hoge kwaliteit aan dat deze medicatie het fractuurrisico verhogen. Er werd dan ook beslist deze groep medicatie op te nemen als risicofactor.
- **Benzodiazepines**: De CBO richtlijn (3) toont aan dat benzodiazepines het fractuurrisico lijken te verhogen. Er werd dan ook beslist deze groep medicatie op te nemen als risicofactor.
- **Proton pomp inhibitoren:** De CBO richtlijn (3) en de SIGN richtlijn (33) konden aantonen dat deze medicatie het fractuurrisico verhogen. Er werd dan ook beslist deze groep medicatie op te nemen als risicofactor.
- **Antidepressiva**: De CBO richtlijn (3) en de SIGN richtlijn (33) konden aantonen dat deze medicatie het fractuurrisico verhogen. Dit met een hoger risico bij het gebruik van SSRI's. Er werd dan ook beslist deze groep medicatie op te nemen als risicofactor.

### GRAAD AANBEVELING: 2C

**Kwaliteit bewijs: C (niveau van bewijskracht laag tot zeer laag), Graad van aanbeveling: 2 (zwakke aanbeveling)**

Aan deze aanbeveling werd een graad 2C toegekend. Dit omdat bepaalde risicofactoren gebaseerd zijn op evidentie met een laag tot zeer laag niveau van bewijskracht. Er werd wel een evenwicht gezien tussen de voor- en nadelen; aangezien het aantonen van risicofactoren kan gebeuren zonder extra kosten. De verwoording van de aanbeveling luidt dan ook “overwegen om de vermelde aandoeningen als risicofactoren te beschouwen”.

## KLINISCHE VRAAG 2: WELKE DIAGNOSTISCHE TESTS ZIJN AANGEWEZEN BIJ EEN VERHOOGD RISICO OP FRACTUREN?

| | |
|---|---|
| **Diagnosis**:<br>Osteoporosis is diagnosed with the measurement of bone mineral density (BMD).<br><br>**Assessment of fracture risk:**<br>Clinical risk factors can be used in combination with a BMD to assess the fracture risk. A fracture risk assessment tool (FRAX) is available. The FRAX tool uses the patient’s risk factors to calculate the 10-year probability of fracture. | **Diagnosis:**<br>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.<br><br>**Assessment of fracture risk:**<br>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. |

### TOELICHTING BIJ AANBEVELING

Diagnose: De meting van botdichtheid aan de hand van een DEXA-scan blijft de gouden standaard voor de diagnose van osteoporose volgens de gebruikte richtlijnen. Echter er werd een toevoeging gedaan, gezien deze nog niet aangaf wanneer een BMD-meting moeten plaatsvinden. De CBO richtlijn (3) stelde een eigen algoritme voor; dit was echter nog niet gevalideerd, waardoor het ook niet gebruikt werd voor de adaptatie. De NICE richtlijn (7) stelde voor een DEXA-scan uit te voeren bij een score rond de behandelingsdrempel (personen met hoog risico hoeven geen BMD en kunnen onmiddellijk behandeld worden). **Voor de adaptatie werd echter de aanbeveling van de SIGN richtlijn (33) overgenomen, namelijk om een DEXA-scan uit te voeren bij patiënten bij wie een behandeling overwogen wordt**. Dit mede gezien de terugbetalingsvoorwaarden voor bepaalde medicijnen (zolendronaat en denosumab) in België, maar ook aangezien de BMD-score vaak gebruikt wordt in de opvolging van de behandeling.

Berekenen van het fractuurrisico: Voor het berekenen van het fractuurrisico werd in de oorspronkelijke Duodecim-aanbeveling enkel gesproken over de FRAX-tool. Echter de NICE richtlijn (7) geeft aan dat alle tools (FRAX/QFracture/BMD) in redelijke mate het fractuurrisico kunnen voorspellen. De SIGN richtlijn (33) nam deze

aanbeveling deels over, maar uit een voorkeur voor de QFracture tool. Deze voorkeur is gebaseerd op expert opinion van de ontwikkelingsgroep. Ook Farmaka uit een voorkeur voor de QFracture tool. Dit omdat de FRAX-tool bij het valrisico en bepaalde andere risicofactoren (alcohol en aantal vroegere fracturen), geen dosisafhankelijkheid in rekening brengt. De QFracture tool zou volgens hen iets performanter zijn, maar is dan weer complexer en moeilijker uitvoerbaar. De CBO richtlijn (3) stelde een eigen algoritme voor om personen met een verhoogd risico te identificeren die baat hebben bij een BMD meting, echter dit algoritme is nog niet gevalideerd in studies, waardoor het niet werd gebruikt voor de adaptatie van de Duodecim richtlijn. Ook de voorkeur voor één bepaalde tool wordt niet gevolgd voor de adaptatie van de Duodecim aanbeveling.

**Op basis van bovenstaande informatie, werd de aanbeveling geadapteerd en worden beide tools voorgesteld voor het berekenen van het fractuurrisico, zonder een voorkeur te uiten voor één van beide.**

### GRAAD AANBEVELING: 2C

**Kwaliteit bewijs: C (niveau van bewijskracht laag tot zeer laag), Graad van aanbeveling: 2 (zwakke aanbeveling)**

Aan deze aanbeveling wordt een graad 2C toegekend. Dit omdat de studies waarop de aanbeveling gebaseerd is, een zeer groot risico hebben op bias en slechts een matige bewijskracht hebben. De voor- en nadelen lijken wel in evenwicht te zijn: een BMD meting vooraleer opstart van therapie zal patiënten de nadelen van onnodige therapie besparen, hiernaast is er op deze manier ook terugbetaling mogelijk voor de patiënt. Echter een BMD geeft wel stralenbelasting. Beide tools voor fractuurrisico hebben eenzelfde kostprijs aangezien deze gratis online ter beschikking zijn. Deze brengen geen noemenswaardig verschil in voor- of nadelen mee voor de patiënt aangezien beide een gelijkaardige voorspelling kunnen doen van het fractuurrisico en dus niet zullen leiden tot grote verschillen qua behandeling, dus ook hier lijken voor- en nadelen in evenwicht te zijn. Bij toepasbaarheid in de Belgische context is deze aanbeveling ook zeker haalbaar aangezien een BMD meting kan gebeuren in de meeste ziekenhuizen. Terugbetalingsvoorwaarden voor een BMD meting zijn ook grotendeels afgestemd op de risicofactoren van osteoporose, waardoor dit meestal geen barrière zal vormen. De diagnose osteoporose, vastgesteld op een BMD meting, zorgt voor terugbetaling van medicamenteuze behandeling in België, hoewel dit voor bisfosfonaten niet meer nodig is.

## KLINISCHE VRAAG 3: WELKE PATIËNTEN WORDEN HET BEST BEHANDELD MET CALCIUM EN VITAMINE D TER PREVENTIE VAN OSTEOPOROTISCHE FRACTUREN?

| | |
|---|---|
| **Treatment of osteoporosis:**<br>Adequate calcium (1000–1500 mg/day) and vitamin D intake | **Treatment of osteoporosis:**<br>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. |

### TOELICHTING BIJ AANBEVELING

De huidige Duodecim aanbeveling omtrent calcium en vitamine D was zeer summier en handelde enkel over patiënten die reeds medicamenteus behandeld werden voor osteoporose. Bij het opstellen van de klinische vragen, vroegen we ons af wat het nut was van de preventieve toediening van calcium en vitamine D.

Bij diagnose osteoporose**:** Alle studies die het nut van een geneesmiddel tegen osteoporose bestudeerden, gaven een supplement met vitamine D en calcium aan alle geïncludeerde personen. Het is dus ook niet mogelijk te oordelen of de gunstige resultaten met deze geneesmiddelen ook bereikt kunnen worden zonder de toevoeging van calcium en vitamine D. Dit deel van de **aanbeveling werd dan ook behouden**, echter mits de toevoeging van “patients who are given treatment for osteoporosis” om zo het verschil met preventie duidelijk te maken.

Preventief zonder diagnose van osteoporose**:** De verschillende richtlijnen baseerden zich vaak op hetzelfde bewijsmateriaal. Er werd echter gekozen om te vertrekken vanuit de aanbeveling van de CBO richtlijn (3) omdat deze het best beargumenteerd werd op basis van voor- en nadelen en aangehaalde evidentie. Alle richtlijnen (3, 7, 33) tonen een wisselend effect van vitamine D en calcium op fracturen. Het effect was groter bij geïnstitutionaliseerde personen (zie nieuwe evidentie besproken bij de SIGN richtlijn (33)). **Substitutie bij de algemene bevolking wordt niet aanbevolen** (bijwerkingen, kostprijs, dagelijkse inname van medicatie), **preventieve substitutie bij geïnstitutionaliseerde patiënten wordt wel aanbevolen**. De CBO richtlijn (3) gaf deze aanbeveling reeds voor de substitutie met vitamine D. Echter dit spreekt de voorgaande evidentie tegen die zegt dat monotherapie geen effect aantoonde. De aanbeveling werd daarom uitgebreid naar substitutie van calcium en vitamine D bij de groep van geïnstitutionaliseerde personen met een verhoogd risico op fracturen.

#### GRAAD AANBEVELING: 2B

**Kwaliteit bewijs: B (niveau van bewijskracht matig), Graad van aanbeveling: 2 (zwakke aanbeveling)**

Aan deze aanbeveling wordt een graad 2B toegekend. De onderliggende evidentie was van matige tot hoge kwaliteit volgens de richtlijnen. De voor- en nadelen lijken in evenwicht te zijn: de lage reductie in risico resulteert in een hoge NNT voor de behandeling met calcium en vitamine D, maar wordt bijna zonder bijwerkingen bekomen. Echter substitutie brengt een hoge kost met zich mee voor een klein en niet consistent effect. Qua toepasbaarheid in de Belgische context is deze aanbeveling wel haalbaar. Voor de substitutie zijn verschillende preparaten beschikbaar via de apotheek, deze worden echter niet terugbetaald en kunnen voor patiënten een grote kost met zich meebrengen.

### STAP 6: NAZICHT DOOR DE LEESCOMMISSIE

Onze matrix werd vervolgens nagelezen door een lid van de leescommissie van Ebpracticenet en werd als volgt beoordeeld: “Het resultaat van fase 1 vormt mits aanpassingen een accurate basis voor de eventuele adaptatiefase, maar wordt voorlopig nog niet goedgekeurd.” Er werden een opmerking geformuleerd omtrent verduidelijking van de gebruikte classificatiesystemen. Verder werden geen opmerkingen geformuleerd.

## IMPLEMENTATIEFASE

### PEER REVIEW

De peer review vond plaats in de 2 opleidingspraktijken en met enkele artsen in de omgeving. De gesprekken gebeurden aan de hand van een PowerPoint waarin onder andere het doel van de masterproef beschreven werd. Er gebeurde ook een korte bevraging bij de artsen omtrent de huidige aanpak van osteoporosepatiënten in de praktijk (diagnostiek, behandeling en follow-up). Nadien volgde een korte voorstelling van de geadapteerde aanbevelingen. Er werd gevraagd aan de artsen om deze aanbevelingen te scoren op vlak van toepasbaarheid en naar mogelijke barrières voor implementatie. Voor de toetsing van toepasbaarheid werd gebruik gemaakt van een Likertschaal. Per aanbeveling werd gevraagd om deze te scoren op de volgende manier:
Niet toepasbaar (1) – Moeilijk toepasbaar (2) – Neutraal (3) - Toepasbaar (4) – Gemakkelijk toepasbaar (5)

#### TOETSINGSVRAGEN HUIDIG BELEID
#### BIJ WELKE PATIËNTEN WORDT MOMENTEEL GEDACHT AAN OSTEOPOROSE IN DE PRAKTIJK?

Bij navraag dachten artsen in de praktijk allemaal aan osteoporose bij een fractuur, zeker indien het een fractuur met lichte impact betrof. Ook postmenopauzale vrouwen, een familiale voorgeschiedenis van osteoporose en corticosteroïdengebruik werden bijna steeds in verband gebracht met een verhoogd risico op fracturen. Voor de

oorzaken van secundaire osteoporose kon maar voor bepaalde comorbiditeiten een link gelegd worden. Dit vooral voor reumatische aandoeningen en door enkele artsen ook voor het gebruik van aromatase inhibitoren en anti-androgene therapie.

### HOE WORDEN IN DE PRAKTIJK GEHANDELD INDIEN MEN DENKT AAN OSTEOPOROSE?

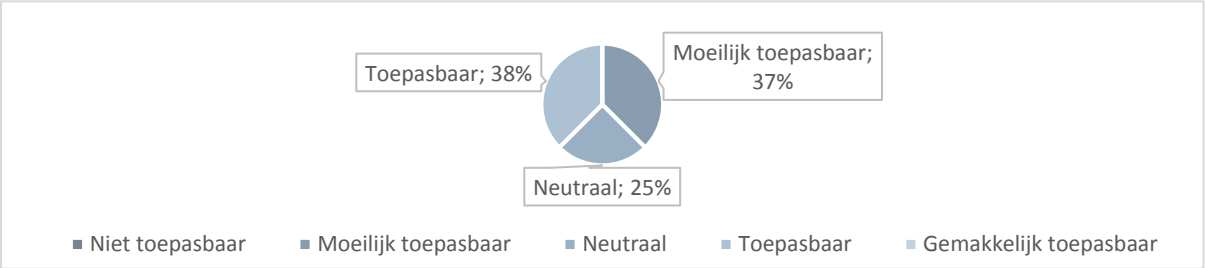
Het merendeel van de bevraagde artsen gaat bij de verdenking van osteoporose onmiddellijk over tot het uitvoeren van een DEXA scan. Een deel van de artsen maakte tijdens de consultatie wel gebruik van de FRAX tool. De score werd bijna nooit vooraf berekend in één van de online tools. Van de QFracture tool hadden slechts enkele artsen al gehoord. De meeste terugbetalingsformulieren voor een DEXA scan vragen om de aanwezige klinische risicovariabelen aan te duiden op de aanvraag. De uitvoerende arts berekent dan vaak op basis van de uitslag van de botdensitometrie en de score van het FRAX-algoritme een globaal fractuurrisico. Vaak wordt de FRAX score dus wel bekeken, maar pas na de uitvoering van de BMD meting.

### WELKE PATIENTEN KRIJGEN PREVENTIEF CALCIUM EN VITAMINE D?

Bij navraag wordt momenteel calcium en vitamine D opgestart bij postmenopauzale vrouwen, patiënten met osteopenie of osteoporose en patiënten onder behandeling met glucocorticoïden.

## AANGEHAALDE BARRIÈRES VOOR IMPLEMENTATIE

### KLINISCHE VRAAG 1:



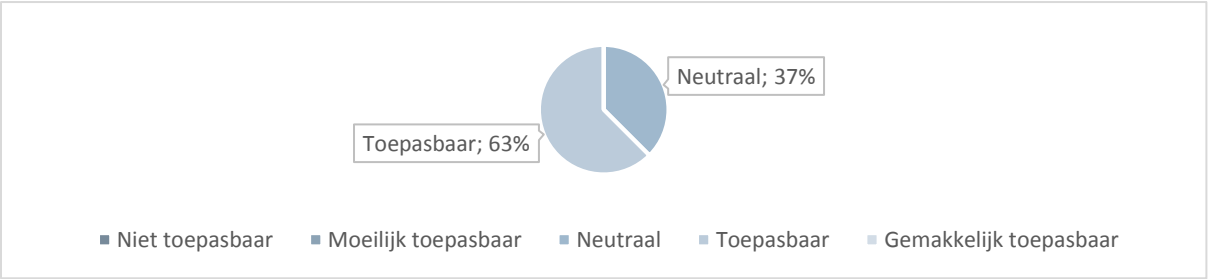

De meesten artsen vonden deze aanbeveling **neutraal tot moeilijk toepasbaar**, namelijk 62.5% (N= 5/8) van de deelnemers. De aanbeveling bevatte voor veel deelnemers nieuwe informatie (neurologische aandoeningen, lever- en nierlijden, PPI en benzodiazepines). Als belangrijkste opmerking naar toepasbaarheid werd de te uitgebreide oplijsting van risicofactoren aangehaald. Indien bij al deze risicofactoren gedacht moet worden aan een verhoogd fractuurrisico, zou naar hun gevoel de meerderheid van de patiënten in de praktijk in aanmerking komen, waardoor het nut van een oplijsting van risicofactoren verloren gaat.

Er werd een aantal keer de suggestie gemaakt om de lijst in te korten. Hierbij werd geopperd om de thiazolidinediones en heparine weg te laten. Dit omdat de eerste groep medicatie amper nog op de markt is en de tweede groep bijna nooit langdurig wordt gegeven, terwijl enkel dan een risico werd aangetoond. Ook voor het gebruik van benzodiazepines en PPI's werd een opmerking gemaakt. De vermelding ervan helpt om opnieuw na te denken over het al dan niet voorschijven, echter de meeste artsen vonden het niet haalbaar om bij al deze patiënten een risicoanalyse te overwogen.

De artsen waren van mening dat het meegeven van een gradiënt per risicofactor of belangrijke risicofactoren meer in de verf zetten (vet gedrukt of bovenaan de lijst), zou helpen om de toepasbaarheid van de aanbeveling te verhogen. Velen misten een duidelijk stroomdiagram of risicoscore zoals de CBO richtlijn voorstelt, waarbij verschillende risicofactoren een score krijgen en de waarde van de optelsom bepaalt hoe groot het risico is.

**Conclusie**: Als grootste barrière werd de uitgebreidheid aan risicofactoren aangehaald. Hierdoor was het voor veel artsen niet duidelijk wanneer nu precies aan osteoporose gedacht moet worden. Er werd randinformatie toegevoegd en een flowchart opgesteld voor gebruik in de praktijk om zo de bruikbaarheid van de aanbeveling te verhogen (zie verder).

## KLINISCHE VRAAG 2




De meesten personen vonden deze aanbeveling **toepasbaar**, namelijk 63% (N= 5/8) van de deelnemers. Enkele kleine opmerkingen naar opmaak en verwoording toe werden gemaakt. Zo werd voorgesteld om het stukje over de inschatting van het fractuurrisico voor het item diagnose te plaatsen, gezien dit ook zo aangeraden wordt in de aanbeveling. Dit was een goede opmerking en zal dan ook doorgevoerd worden. Verder werd ook voorgesteld om de term DEXA te vervangen door BMD gezien dit een beter bekend begrip zou zijn.

De FRAX tool is bij de meeste artsen gekend, van de QFracture heeft het merendeel nog nooit gehoord. Echter aangezien beide tools als gelijkwaardig worden beschouwd in de aanbeveling, waren de artsen niet van plan om over te schakelen op een andere tool. De voornaamste opwerping tegen de aanbeveling om eerst een fractuurrisico te berekenen, was het tijdrovend aspect van het berekenen. In theorie zijn de tools eenvoudig en gratis online beschikbaar, echter tijdens de consultatie het browservenster en de applicatie openen en alle factoren nagaan, zou volgens veel artsen te veel tijd in beslag nemen. Hierdoor wordt momenteel snel overgegaan tot het uitvoeren van een DEXA scan zonder voorafgaande risicoberekening. Wel gaven de artsen aan dat de FRAX score vaak meegedeeld wordt op de uitslag van de BMD meting (zie boven). Echter deze score heeft dus geen invloed op de inschatting over het al dan niet overgaan tot beeldvorming en behandeling.

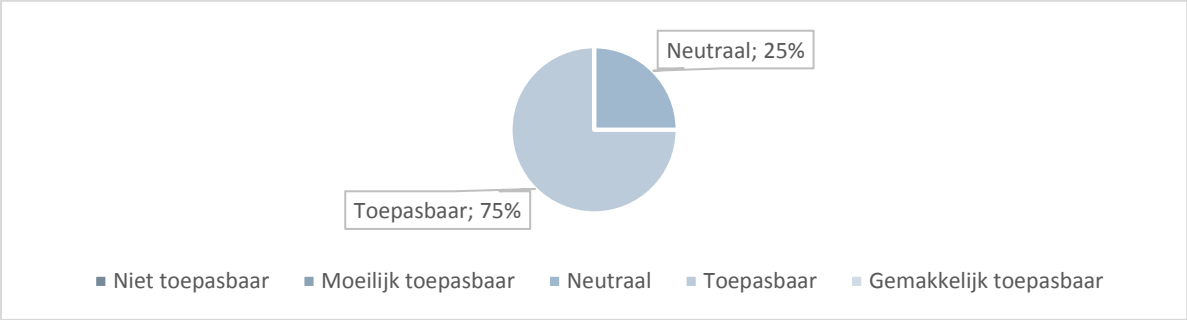
Een aangebrachte oplossing voor het beperkt gebruik van de risicoscores en het tijdrovend aspect, was de integratie van de tool in het medisch programma. Het programma zou op deze manier automatisch de score kunnen berekenen op basis van de gecodeerde comorbiditeiten en medicatielijst. Bij een verhoogde score kan een waarschuwing weergegeven worden, die verdere beeldvorming aanraadt. Echter hiervoor is een goede codering van het dossier nodig en een investering door de ontwikkelaars van de medische programma's.

Vele artsen haalden aan niet te weten wanneer ze deze risico-inschatting nu moesten maken. Vaak is volgens hen geen tijd tijdens een consultatie, gezien patiënten bijna steeds met een klacht komen. Een oplossing hiervoor is het bereken van de score tijdens een jaarlijkse preventieconsult/bloedafname. Zo worden naast levensstijl, BMI, persoonlijke en familiale voorgeschiedenis, vaak ook deelname aan de preventieve onderzoeken nagevraagd. Hiervoor werd soms gebruik gemaakt van de Domus Medica Gezondheidsgids. Deze is momenteel aan het digitaliseren. Vele aspecten van de FRAX score worden hierin reeds nagevraagd, indien ook de andere mee nagevraagd worden, kan ook hier snel een score bekomen worden.

Een andere belemmering naar implementatie toe waren de terugbetalingscriteria voor een DEXA-scan. De meeste risicofactoren uit vraag 1 zijn wel opgenomen, echter niet alle risicofactoren die leiden tot een verhoogde FRAX score geven aanleiding tot terugbetaling.

**Conclusie**: Veel artsen waren wel bereid een risico-inschatting te maken vooraleer over te gaan tot een DEXA-scan, echter de voornaamste barrière was tijdsgebrek.

## KLINISCHE VRAAG 3




De meeste personen vonden deze aanbeveling **toepasbaar**, namelijk 75% (N= 6/8) van de deelnemers. De voornaamste barrière om aan alle patiënten opgenomen in een rust- en verzorgingstehuis een supplement met calcium en vitamine D toe te dienen, was de nevenwerking obstipatie bij het gebruik van calcium. Veel patiënten uit de doelpopulatie hebben hiermee te maken. De compliance verlaagt hierdoor sterk. Ook blijft volgens artsen vaak bezinksel hangen aan het glas en wordt dus alsnog een te lage dosis ingenomen om effectief te zijn.

Een andere opmerking die gemaakt werd, was het weren van polyfarmacie in rusthuizen (bv stop statines op hogere leeftijd gezien geen bewezen nut meer), terwijl de aanbeveling nu net bij deze patiënten een extra medicament aanraadt. Omwille van multimorbiditeit bij patiënten in een WZC wordt osteoporose vaak niet als prioriteit gezien, waardoor vaak eerst gewerkt wordt op andere (belangrijkere of secundaire) preventieve maatregelingen.

Wanneer artsen deze aanbeveling toch wilden opnemen, bleek een geschikt moment het overleg bij de opname in een rust- en verzorgingstehuis. Hier wordt bij alle patiënten de medicatie overlopen en kan dit supplement opgestart worden. Enkele artsen gaven aan dit reeds te doen.

Een andere arts gaf aan dat ze het begrip “institutionalized” niet duidelijk genoeg vond. Zij stelde de vraag over welke personen het dan precies gaat, namelijk enkel de bewoners van een RVT, of ook personen opgenomen in psychiatrische ziekenhuizen of instellingen voor mensen met een handicap. Bij nazicht van de gebruikte studies werden institutionalized omschreven als personen opgenomen in een RVT of “residential care”, waaruit opgemaakt kan worden dat alle vermelde groepen hieronder vallen.

## AANPASSINGEN NA DE IMPLEMENTATIEFASE

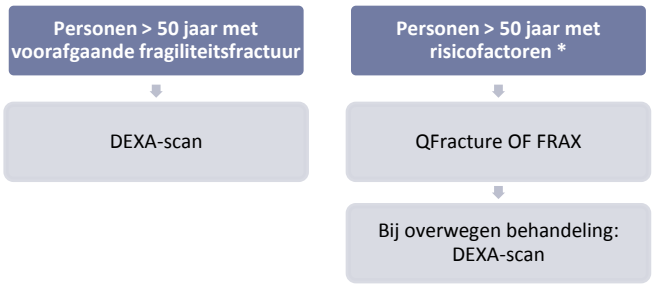
Naar aanleiding van de opmerkingen geformuleerd bij klinische vraag 1 en 2, werd bij de geadapteerde aanbevelingen extra duiding toegevoegd die de implementatie helpt bevorderen. Door beide aanbevelingen te combineren kon duidelijker aangegeven worden welke factoren sneller aanleiding moeten geven tot een risicoanalyse, dan wel een DEXA-scan. Dit rekening houdend met de onderliggende EBM-informatie en aanbevelingen uit de gebruikte richtlijnen.

Zowel de SIGN richtlijn (33) (sterke aanbeveling op basis van studies van matige tot hoge kwaliteit) als de CBO richtlijn (3) (sterke aanbeveling op basis van niveau 1 evidentie) waren het er over eens dat een voorafgaande fractuur aanleiding moet geven tot een BMD meting. Andere risicofactoren moeten aanleiding geven tot verdere inschatting van het fractuurrisico, waarbij orale glucocorticoïden en patiënten met een familiale voorgeschiedenis als belangrijkste risicofactoren werden aangehaald. De andere risicofactoren moeten voornamelijk in de aanwezigheid van meerdere risicofactoren leidden tot verdere inschatting van het risico.

- ⇨ People with a **history of fragility fractures or height loss (≥ 5 cm) over the age of 50** should be offered BMD measuring to evaluate the need for antiosteoporosis therapy
- ⇨ **People aged over 50 in the presence of following risk factors**, should be considered for fracture-risk assessment, prior to BMD in whom antiosteoporosis treatment is being considered
  - Patients taking oral glucocorticoids
  - Patients with family history of fracture
  - Patients with a combination of risk factors mentioned above

## FLOWCHART VOOR IMPLEMENTATIE IN DE PRAKTIJK

Op basis van de geadapteerde aanbeveling bij de eerste twee klinische vragen en de toegevoegde duiding, werd een flowchart opgesteld om de implementatie van de richtlijn in de huisartsenpraktijk te vereenvoudigen.




* **Risicofactoren**

- Familiale voorgeschiedenis fracturen
- Laag BMI (< 20 kg/m2)
- Weinig fysieke activiteit/verhoogde valincidentie
- Laag vitamine D gehalte
- Aanwezigheid secundaire oorzaken osteoporose *(zie oplijsting in de aanbeveling)*
- Excessief alcoholgebruik (> 3E per dag)

## DISCUSSIE

De adaptatie van de Duodecim-richtlijn osteoporose gebeurde volgens een uniforme en gestandaardiseerde manier aan de hand van de handleiding, gebaseerd op de “Adapte Manual and Resource Kit” ontwikkeld door “The ADAPTE Collaboration”. Voor de adaptatie 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. Op basis van de toegekende score van AGREE 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 hierop een antwoord boden. Elke aanbeveling werd vervolgens gewaardeerd op verschillende criteria. Hiernaast werd rekening gehouden met Belgische bronnen en indien beschikbaar recentere literatuur. Tot slot volgde voor elke klinische vraag een adaptatie van de huidige Duodecim aanbeveling. De bekomen richtlijn werd in de implementatiefase vervolgens getoetst in de praktijk. Dit gebeurde in onze opleidingspraktijken en bij enkele artsen uit de omgeving. Hier werden de aanbevelingen getoetst op haalbaarheid door middel van een bevraging op een artsenvergadering.

Wanneer we kijken naar de incidentie- en prevalentiecijfers voor osteoporose gerapporteerd door de INTEGO databank, zien we dat er in de praktijk nog steeds een onderschatting gebeurd, waardoor veel personen met osteoporose onder de radar voor diagnose en behandeling blijven. Met de eerste klinische vraag werd getracht om deze personen met een verhoogd risico beter in kaart te brengen. De verschillende richtlijnen brachten risicofactoren aan die vaak reeds opgenomen waren in de oorspronkelijke Duodecim aanbeveling. Een aantal medicaties en comorbiditeiten werden toegevoegd in de geadapteerde aanbeveling en bij andere werd een kleine aanpassing van de verwoording doorgevoerd op basis van nieuwe evidentie. Tijdens de peer review hadden artsen als belangrijkste opmerking dat door de uitgebreidheid van de lijst, deze moeilijk toe te passen was in de praktijk. Artsen misten hierbij vooral een weging van de verschillende factoren. Uit de toetsingsvragen tijdens de peer review zagen we dat reeds veel artsen dachten aan osteoporose bij het doormaken van een fractuur. Echter volgens cijfers gerapporteerd door CBO (3), is dit niet steeds het geval (in Nederland) en wordt een fractuur bij minder dan 10% gevolgd door een botmineraaldichtheidsmeting. Gezien onderzoek aantoonde dat net in de eerste jaren na een fractuur het risico op een volgende fractuur verhoogd is, is verdere diagnostiek net hier heel belangrijk. Door duiding aan de aanbeveling toe te voegen, werd een poging gedaan om hierop in te spelen. Dit door aan te raden om bij personen boven de 50 jaar met een fractuur steeds een DEXA-scan uit te voeren om de nood aan medicamenteuze behandeling te evalueren. Ook bij personen met een familiale voorgeschiedenis van fracturen werd een sterk verhoogd risico gezien. Ook bij hen zou een verdere evaluatie moeten gebeuren, maar dan eerder aan de hand van een risico-inschatting. Voor de overige risicofactoren werd aangeraden om bij een combinatie van meerdere factoren te denken aan osteoporose. Er kon op basis van de huidige evidentie geen eenduidig algoritme worden opgesteld. Er wordt dan ook aangeraden om bij hen een FRAX of QFracture score te berekenen om zo meer zicht te krijgen op hun werkelijke risico.

De aanbeveling geformuleerd als antwoord op de tweede klinische vraag is gebaseerd op de NICE en SIGN richtlijn. Zij konden aantonen dat zowel QFracture als FRAX voldoende accuraat zijn in het voorspellen van een fractuurrisico, er werd in de geadapteerde aanbeveling dan ook geen voorkeur geuit voor één van beide. Het uitvoeren van een BMD meting bij iedereen zou volgens de NICE richtlijn een grote maatschappelijke kost met zich meebrengen en patiënten onnodig blootstellen aan straling, waardoor zij zich richten op opportunistische risicobeoordeling voor patiënten met een verhoogd risico en bij twijfel een DEXA-scan uit te voeren. Echter aangezien een BMD meting vaak nodig is voor de terugbetaling en follow-up van een behandeling werd de aanbeveling van de SIGN richtlijn gebruikt voor de adaptatie. Namelijk om bij het overwegen van een medicamenteuze behandeling over te gaan tot een BMD meting. Tijdens de peer review gaven artsen aan voorlopig weinig gebruik te maken van de FRAX- en QFracture score voor de inschatting van het fractuurrisico. Dit was enerzijds te wijten aan de onbekendheid van de tools voor sommige artsen, anderzijds gaven ook veel

artsen aan dat de bereking tijdsrovend was en daarom snel naar een DEXA-scan gegrepen wordt. Echter door de berekening van het fractuurrisico zullen ook personen met een hoog risico door een combinaties van verschillende risicofactoren aan bod komen die anders niet behandeld zouden worden. Om de toepasbaarheid te verhogen werden enkele suggesties aangehaald door de bevraagde artsen. Zo werd voorgesteld de scoreberekening te integreren in het medisch programma van de huisarts. Ook werd voorgesteld om de risicoanalyse onderdeel te maken van het jaarlijks preventieconsult waarbij reeds vragen opgenomen in de score nagegaan worden.

De derde aanbeveling, om bij personen opgenomen in een zorginstelling een supplement met calcium en vitamine D op te starten, kreeg een lage graad van aanbeveling. Door het klein en niet consistent effect op fractuurrisico kon substitutie niet sterk aanbevolen worden, ondanks de matige tot hoge kwaliteit van de onderbouwende studies. Tijdens de peer review, gaven de meeste artsen aan deze aanbeveling toepasbaar te vinden. De voornaamste barrière was kostprijs en de nevenwerking obstipatie bij het gebruik van calcium, gezien reeds veel patiënten uit de doelpopulatie hiermee te maken hebben. Wanneer artsen deze aanbeveling toch wilden uitvoeren, bleek een geschikt moment het overleg bij de opname in een zorginstelling. Hier wordt bij alle patiënten de medicatie overlopen en kan dit supplement opgestart worden.

## STERKTES

Een belangrijke sterkte van deze masterproef is de gestandaardiseerde procedure die werd gevolgd voor de adaptatie van de Duodecim richtlijn. Volgens dit arbeidsintensief proces werd de gevonden evidentie waarop de verschillende aanbevelingen zijn gebaseerd, onafhankelijk van elkaar bestudeerd en werd hiernaast ook meer recente literatuur bestudeerd en verwerkt. Voor elke stap moest verantwoording worden afgelegd in de matrix die vervolgens wordt nagelezen door de leescommissie. Aangezien het nazicht van de wetenschappelijke onderbouwing hierdoor gestandaardiseerd verloopt, doet dit de betrouwbaarheid van deze masterproef toenemen. Dit zorgt zo voor een maximale transparantie voor de gebruikers van de richtlijn.

Tijdens het adaptatieproces werd waardevolle informatie gehaald uit de peer reviews. De derde aanbeveling werd als toepasbaar geëvalueerd, hier was geen verdere aanpassing nodig. Op basis van de gegeven opmerkingen bij vraag 1 en 2 werden deze aanbevelingen wel geadapteerd op basis van de gevonden evidentie en gebruiksvriendelijker gemaakt voor implementatie in de praktijk.

## BEPERKINGEN

Een eerste beperking van deze masterproef is de onervarenheid van Laurens Deceuninck en mezelf in het adapteren van een richtlijn. Het was voor ons beiden de eerste keer dat we een dergelijk proces aanvatten, waardoor er mogelijks fouten of onvolkomenheden in het proces zijn geslopen. Echter door de gestandaardiseerde procedure en het nazicht van de matrix door Nicolas Delvaux (begeleiding vanuit Leuven) op vaste tijdstippen tijdens de adaptatiefase, werd dit zoveel mogelijk gecontroleerd en voorkomen.

Een andere beperking is dat deze masterproef mogelijk niet alle vragen beantwoordt die een huisarts heeft bij de preventie van fracturen en behandeling van osteoporose. Hierop volgend worden bij het deel over toekomstperspectieven enkele voorbeelden van klinische vragen gegeven waar in de toekomst een masterproef over uitgewerkt kan worden om zo de toepasbaarheid van onze richtlijn te verhogen.

Het implementatiedeel bestaat in deze masterproef uit een beperkte peer review en was voornamelijk een aanvulling op de ontwikkelde richtlijn. Tijdens deze peer review werden de aanbevelingen getoetst door de gebruikerspopulatie. Gezien het slechts om een zeer beperkte groep artsen ging, geeft dit mogelijks geen

betrouwbaar beeld. Het doel van de peer review was echter een zicht te krijgen op de mogelijke drempels die bij de implementatie in andere praktijken kunnen voorkomen.

## TOEKOMSTPERSPECTIEVEN

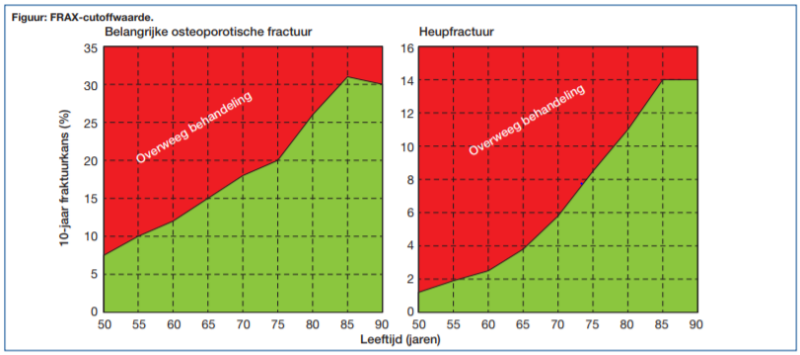
Bij het uitschrijven van deze masterproef en tijdens de peer review, werden een aantal onderwerpen aangehaald waarop deze masterproef geen antwoord kon bieden. Daarom worden enkele onderwerpen voorgesteld waar in de toekomst verder onderzoek naar kan gebeuren.

1. **Hoe kunnen huisartsen primaire preventie van osteoporose en fracturen organiseren?**

De CBO richtlijn (3) raadt aan om enkel een risicoanalyse uit te voeren bij patiënten zonder een recente fractuur. Het betreft dus meestal patiënten zonder klachten, maar waarbij of de patiënt of de behandelend arts, vragen heeft over het bestaan van osteoporose en het risico op een fractuur. Om een goede aanpak te bepalen moet verder onderzoek gebeuren. Zo kunnen risicofactoren standaard nagevraagd worden op een jaarlijks preventieconsult, mee opgenomen worden in een preventietool zoals de vragenlijst van de gezondheidsgids opgesteld door Domus Medica of geïntegreerd worden in het medisch programma.

2. **Vanaf welke waarde voor het 10-jaarsfractuurrisico moet worden overgegaan tot medicamenteuze behandeling?**

Bij personen met risicofactoren voor fracturen wordt aanbevolen een risicoanalyse uit te voeren om zo een 10-jaarsfractuurrisco te bekomen. Een interventiedrempel wordt door verschillend zaken beïnvloed (absolute risico, effect van de interventie op het risico, bijwerkingen en kosten). Volgens de NICE richtlijn (7) worden in de literatuur verschillende interventiedrempels voorgesteld, bestaande uit vaste drempels, zoals 20% voor een majeure fractuur en 3% voor een heupfractuur. Er zijn ook drempels die toenemen met de leeftijd, zoals deze voorgesteld door de National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) (135) en weergegeven bij het resultaat van de FRAX tool. Het praktijkinstrument Val- en Fractuurpreventie van Domus Medica (118) poogt een antwoord te bieden op de vraag vanaf welke drempelwaarde nu gestart moet worden met een medicamenteuze behandeling. In België wordt de indicatie tot behandeling volgens hen benaderd door een FRAX-cutoffwaarde zoals in onderstaande figuur wordt weergegeven. De drempel is dus leeftijdsafhankelijk en niet voor alle patiënten met één waarde weer te geven. Deze gegevens zijn bij nazicht van de onderbouwing gebaseerd op slechts 1 studie. Naar de toekomst toe zou een verder nazicht van deze drempels moeten gebeuren.




*Figuur: FRAX-cuttoffwaarde (Het praktijkinstrument Val- en Fractuurpreventie van Domus Medica (118))*

# BIJLAGES

## BIJLAGE 1: PROTOCOL EN GOEDKEURING ETHISCH COMITE

### PROTOCOL

***VERZOEK TOT ADVIES VAN HET ETHISCH COMITÉ BETREFFENDE EEN ONDERZOEKSPROJECT BIJ DE MENS IN HET KADER VAN DE MASTER-NA-MASTER HUISARTSGENEESKUNDE***

**1. TITEL VAN HET ONDERZOEK**

ADAPTATIE VAN DE DUODECIM-RICHTLIJN OSTEOPOROSE NAAR DE BELGISCHE CONTEXT.

**2. GEGEVENS VAN DE BEGELEIDENDE EN SUPERVISERENDE ONDERZOEKER(S)**

**PROMOTOR**

- NAAM: ANSELME DERESE
- FUNCTIE: HOOFDDOCENT
- UNIVERSITEIT: UNIVERSITEIT GENT
- FACULTEIT/VAKGROEP: HUISARTSGENEESKUNDE
- TELEFOONNUMMER: 09 332 55 71
- E-MAIL: ANSELME.DERESE@UGENT.BE
- NAAM VAKGROEPVOORZITTER: SARA WILLEMS

**CO-PROMOTOR**

- NAAM: TOM POELMAN
- FUNCTIE: ONDERWIJSBEGELEIDER
- UNIVERSITEIT (ENKEL IN TE VULLEN INDIEN VERBONDEN AAN UNIVERSITEIT): UNIVERSITEIT GENT
- FACULTEIT/VAKGROEP OF OPLEIDINGSPRAKTIJK: HUISARTSGENEESKUNDE
- TELEFOONNUMMER: 09 332 24 55
- E-MAIL: T.POELMAN@UGENT.BE
- NAAM VAKGROEPVOORZITTER: SARA WILLEMS

**3. GEGEVENS VAN DE HOOFDONDERZOEKER; HUISARTS-IN-OPLEIDING.**

- NAAM: VAN THUYNE LOTTE
- UNIVERSITEIT VAN INSCHRIJVING: UNIVERSITEIT GENT
- FACULTEIT: GENEESKUNDE
- OPLEIDING: MASTER HUISARTSGENEESKUNDE
- TELEFOONNUMMER: 0472/34.39.50
- E-MAIL: LOTTE.VANTHUYNE@UGENT.BE

**4. GEGEVENS VAN DE OPLEIDINGSPRAKTIJK VAN DE HUISARTS-IN-OPLEIDING.**

- NAAM PRAKTIJKOPLEIDER: PIETER DEPREZ
- ADRES: KONING BOUDEWIJNPLEIN 4/1, 3910 NEERPELT
- TELEFOONNUMMER: 011/64.13.44
- E-MAIL: PIETERDEPREZ@HOTMAIL.COM
- TYPE-PRAKTIJK: GROEPSPRAKTIJK

**5. INDIEN HET MASTERPROJECT AANSLUIT BIJ EEN LOPEND ONDERZOEK**

**NIET VAN TOEPASSING**

**6. PERIODE (BEGIN- EN EINDDATUM MAAND/JAAR)**

- START ONDERZOEK: 01/01/2019 (TEN VROEGSTE NA GOEDKEURINGSDATUM)
- EINDE ONDERZOEK: 31/08/2019

**7. SOORT ONDERZOEK**

■ PROSPECTIEF OBSERVATIONEEL ONDERZOEK

❑ INTERVIEW

**8. GEEF EEN KORTE SAMENVATTING VAN HET PROTOCOL ( MINIMUM 30 ZINNEN/ EEN HALVE PAGINA EN MAXIMUM ÉÉN PAGINA), VERSTAANBAAR VOOR MENSEN NIET GESPECIALISEERD IN DE MATERIE, VERWIJS NIET ALLEEN NAAR EEN BIJGEVOEGD PROTOCOL.**

ACHTERGROND

OSTEOPOROSE IS EEN CHRONISCHE AANDOENING DIE IN HOOFDZAAK VOORKOMT BIJ OUDEREN. MEDE ALS GEVOLG VAN DE VERGRIJZING EN LEVENSSTIJL, NEEMT HET AANTAL PATIËNTEN STERK TOE. DAARNAAST HEBBEN OUDEREN VAAK COMORBIDITEITEN MET HUN EIGEN BEHANDELING. DEZE KUNNEN OP HUN BEURT OSTEOPOROSE EN/OF VALRISICO EN DAARMEE HET FRACTUURRISICO VERHOGEN. [1]

EBM PRACTICENET IS EEN SAMENWERKING TUSSEN BELGISCHE ORGANISATIES DIE BEGAAN ZIJN MET EVIDENCE BASED MEDICINE. HET INITIATIEF BESTAAT UIT EEN ELEKTRONISCH PLATFORM WAAROP EBM MATERIAAL OP EEN VLOTTE MANIER BESCHIKBAAR IS VOOR DE BELGISCHE ZORGVERLENERS. IN AANVULLING OP HET PLATFORM, IS ER EEN GRATIS TOEGANG TOT DE INTERNATIONALE DATABANK VAN DE INTERNATIONAAL GEACCREDITEERDE "EBM GUIDELINES" VAN DE FINSE ARTSENVERENIGING DUODECIM. DEZE ZIJN ECHTER NIET AANGEPAST AAN DE BELGISCHE CONTEXT. EBPRACTICENET BIEDT AAN DE HAND VAN DE ADAPTATIEPROCEDURE, HAIO'S DE KANS OM IN DUO EEN ONDERWERP UIT TE WERKEN IN KADER VAN EEN MASTERPROEF. SAMEN MET LAURENS DECEUNINCK, WERKTE IK AAN DE RICHTLIJN OSTEOPOROSE. [2-3]

VRAAGSTELLING

BEVAT DE ORIGINELE DUODECIM RICHTLIJN OVER 'OSTEOPOROSE' DE MEEST RECENTE WETENSCHAPPELIJKE EVIDENCE? IS DEZE RICHTLIJN TOEPASBAAR IN DE BELGISCHE CONTEXT OF IS ER ADAPTATIE NODIG? IS DEZE RICHTLIJN, NA EVENTUELE ADAPTATIE, BRUIKBAAR IN DE HUISARTSENPRAKTIJK?

METHODOLOGIE

VOOR DEZE MASTERPROEF WERD DE DUODECIM RICHTLIJN DOORGENOMEN EN GEADAPTEERD NAAR DE BELGISCHE ZORGCONTEXT AAN DE HAND VAN DE "ADAPTE MANUAL AND RESOURCE KIT". HIERBIJ WERD GEBRUIK GEMAAKT VAN REEDS BESTAANDE RICHTLIJNEN, AANGEVULD MET RECENTERE LITERATUUR. DAARNA WERD EEN VOORSTEL GEFORMULEERD TOT ADAPTATIE DIE EEN ANTWOORD BIEDT OP VOLGENDE 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 CA EN VIT D TER PREVENTIE VAN OSTEOPOROTISCHE FRACTUREN?
4. WAT ZIJN DE MEDICAMENTEUZE BEHANDELINGEN VAN OSTEOPOROSE?
5. HOE LANG MOET MEN DE MEDICAMENTEUZE BEHANDELING MET BISFOSFONATEN AANHOUDEN?
6. WELKE MEDICAMENTEUZE MAATREGELINGEN TER PREVENTIE VAN OSTEOPOROSE MOET JE NEMEN BIJ EEN BEHANDELING MET EEN GLUCOCORTICOÏDEN?

NAAST HET ADAPTATIEPROCES BESTAAT HET MASTERPROEF OOK UIT EEN LUIK IMPLEMENTATIE, HIERBIJ WORDEN DE GEADAPTEERDE AANBEVELINGEN GETOETST IN DE PRAKTIJK. HET EERSTE DEEL BESTAAT UIT HET OPSTELLEN VAN EEN PRAKTIJKPROTOCOL AAN DE HAND VAN EEN FLOWCHART. DE FLOWCHART ZAL IN DE PRAKTIJK GEBRUIKT WORDEN GEDURENDE 3 MAANDEN DOOR DE VERSCHILLENDE COLLEGA'S. HET TWEEDE DEEL VAN DE IMPLEMENTATIEFASE ZAL BESTAAN UIT EEN PEER REVIEW IN ONZE SEMINARIE/LOK-GROEPEN. DE TOETSING BEGINT MET EEN KORTE PRESENTATIE VAN DE GEADAPTEERDE AANBEVELINGEN/PRAKTIJKPROTOCOL EN DE ONDERLIGGENDE EVIDENTIE. VERVOLGENS ZAL GEVRAAGD WORDEN AAN DE ARTSEN OM EEN EVALUATIEFORMULIER IN TE VULLEN (ZIE BIJLAGE). AAN DE HAND VAN EEN LIKERTSCHAAL ZAL MEN MOETEN AANDUIDEN IN WELKE MATE DEZE AANBEVELINGEN TOEPASBAAR ZIJN IN DE PRAKTIJK. BIJ DEZE VRAAG NAAR TOEPASBAARHEID IS ER RUIMTE VOOR DISCUSSIE. DE DISCUSSIE KAN ZO VERDERE BARRIÈRES/FACILITERENDE FACTOREN, VERSCHILLEN MET HUIDIGE BELEID EN REDEN HIERTOE IN KAART BRENGEN. REKENING HOUDEND MET DE OPMERKINGEN UIT DE PEER REVIEW ZULLEN WE DE NODIGE AANPASSINGEN MAKEN AAN ONZE AANBEVELINGEN. ALS LAATSTE STAP ZAL HET GEBRUIK VAN HET PRAKTIJKPROTOCOL GEËVALUEERD WORDEN. HIERBIJ WORDT NAGEVRAAGD WELKE BARRIÈRES ONDERVONDEN WERDEN BIJ HET TOEPASSEN.

REFERENTIES


1. CBO RICHTLIJN OSTEOPOROSE EN FRACTUURPREVENTIE 2011
2. *DELVAUX N. ET AL. ADAPTATIE DUODECIM RICHTLIJNEN. VERSIE 6, OKTOBER 2017.*
3. *HTTPS://WWW.EBPNET.BE/NL/PAGES/ABOUT-US.ASPX, GERAADPLEEGD OP 08/09/2018*


**9. IS HET ONDERZOEK**

■ DIAGNOSTISCH

■ THERAPEUTISCH

**10. ZIJN ER ZIEKENHUISDIENSTEN BETROKKEN?**

■ NEEN

**11. WIE IS DE OPDRACHTGEVER VAN DE NIET INDUSTRIE GESPONSORDE STUDIE**

**FACULTEIT GENEESKUNDE GENT**

**12. KEUZE VAN DE PROEFPERSONEN** :

A. GEZONDE PROEFPERSONEN ?

❑ PROSPECTIEF OBSERVATIONEEL ONDERZOEK (INTERVIEW)

■ JA

B. ZWANGERE VROUWEN OF VROUWEN DIE TIJDENS HET ONDERZOEK ZWANGER KUNNEN WORDEN ?

■ NEEN

C. AANTAL PROEFPERSONEN

❑ PROSPECTIEF OBSERVATIONEEL ONDERZOEK (INTERVIEW)

- 2 GROEPEN VAN ONGEVEER 15 DEELNEMERS

D. LEEFTIJD :

❑ PROSPECTIEF OBSERVATIONEEL ONDERZOEK (INTERVIEW)

- VANAF 24 JAAR (AFGESTUDEERD ALS ARTS)

E. GESLACHT : MANNEN EN VROUWEN

F. HOE WORDEN ZE GEREKRUTEERD?

❑ PROSPECTIEF OBSERVATIONEEL ONDERZOEK (INTERVIEW)

- VRAAG NAAR VRIJWILLIGE DEELNAME IN EIGEN SEMINARIEGROEPEN (BRUGGE EN HASSELT) EN LOK-GROEPEN VOOR HUISARTSEN.

**13. INFORMATIE EN TOESTEMMING VAN DE PROEFPERSONEN**

A. GAAT HET OM WILSBEKWAME VOLWASSENEN? JA

WORDT DE TOESTEMMING VAN DE PROEFPERSONEN BEKOMEN NA EEN KLARE EN OBJECTIEVE UITEENZETTING VAN HET DOEL VAN HET ONDERZOEK ?

SCHRIFTELIJK :JA

MONDELING : JA

ZIJN ER SPECIALE GROEPEN : EIGEN STUDENTEN, EIGEN PERSONEEL ? **NEEN**

B. GAAT HET OM WILSONBEKWAME VOLWASSENEN? (= SOMMIGE PSYCHIATRISCHE PATIËNTEN, PERSONEN IN DE ONMOGELIJKHEID HUN WIL TE UITEN) NEEN

C. GAAT HET OM KINDEREN? NEEN

**14. IS HET INFORMATIEFORMULIER VOOR DE PROEFPERSONEN IN BIJLAGE GEVOEGD**

■ JA

**15. IS HET FORMULIER VOOR SCHRIFTELIJKE TOESTEMMING IN BIJLAGE GEVOEGD ?**

■ JA

**16. VERZEKERING**

IN PRINCIPE IS HET DE VERZEKERING VAN DE UNIVERSITEIT WAARAAN UW PROMOTOR VERBONDEN IS WAARDOOR U GEDEKT BENT.
WANNEER U EN/OF UW PROMOTOR EEN ANDERE VERZEKERING HEBBEN AFGESLOTEN, GELIEVE DAN DE VERZEKERINGSPOLIS BIJ TE VOEGEN
**GEEN ANDERE VERZEKERING.**

**17. WERD EEN ANALOOG ONDERZOEK REEDS ELDERS UITGEVOERD, HETZIJ IN ZIJN GEHEEL, HETZIJ GEDEELTELIJK ?**

ZO JA, WAAR ? WAT WAS HET RESULTAAT ? WAAROM WORDT HET IN DEZE STUDIE HERNOMEN?

OM EEN RICHTLIJN TE TOETSEN IN DE PRAKTIJK, EN MEER BEPAALD IN DE BELGISCHE ZORGCONTEXT, IS HET NODIG OM DE ERVAREN BARRIÈRES EN FACILITERENDE FACTOREN OP TE LIJSTEN OM ZO NA TE GAAN OF EEN RICHTLIJN KAN UITGEVOERD WORDEN IN DE ZORGCONTEXT WAARIN HET TOEGEPAST ZAL WORDEN. ER BESTAAN REEDS GELIJKAARDIGE VERWERKINGEN VAN DUODECIM-RICHTLIJNEN. DEZE ZIJN ECHTER NOG NIET GETEST OP BOVENGENOEMDE SPECIFIEKE KLINISCHE VRAGEN.

**18. WANNEER VERWACHT MEN VOORDEEL VOOR DE DEELNEMER**

A. HEEFT HET EXPERIMENT EEN DIAGNOSTISCH OF THERAPEUTISCH DOEL DAT ONMIDDELLIJK VOORDEEL AAN DE ONDERZOCHTE ZAL BRENGEN ?

■ JA (KENNIS EN DISCUSSIE ROND RISICOFACTOREN, DIAGNOSE, BEHANDELING EN OPVOLGING VAN EEN FREQUENT VOORKOMENDE AANDOENING BINNEN DE PRAKTIJK VAN DE BETROKKEN HULPVERLENERS)

B. MAAKT HET EXPERIMENT DEEL UIT VAN EEN DIAGNOSTISCH EN THERAPEUTISCH PLAN WAARVAN MEN MAG VERWACHTEN DAT DE RESULTATEN BINNEN AFZIENBARE TIJD VOOR ANDERE ZIEKEN NUTTIG ZULLEN ZIJN ?

■ JA

C. MAAKT HET EXPERIMENT DEEL UIT VAN EEN GEHEEL VAN ONDERZOEKEN WAARVAN HET DIAGNOSTISCH OF THERAPEUTISCH BELANG NIET ONMIDDELLIJK DUIDELIJK IS, MAAR WAARVAN MAG WORDEN VERWACHT DAT DE RESULTATEN LATER TOT DIAGNOSTISCHE OF THERAPEUTISCHE TOEPASSINGEN OF TOT EEN BETERE KENNIS VAN DE FYSIOPATHOLOGISCHE MECHANISMEN ZULLEN LEIDEN ?

■ NEEN

**19. REKENING HOUDEND MET DE HUIDIGE STAND VAN ZAKEN VAN DE WETENSCHAP**:

A. MEENT U DAT DEZE STUDIE:

■ WAARSCHIJNLIJK GEEN ENKEL RISICO INHOUDT

**20. ZULLEN DE PERSONEN IN DE LOOP VAN DEZE STUDIE VOORTDUREND ONDER MEDISCH TOEZICHT STAAN**

■ JA (TIJDENS HET PROSPECTIEF OBSERVATIONEEL ONDERDEEL, MAAR DIT IS ECHTER NIET NODIG VOOR DIT ONDERZOEK)

A. WIE IS DE TOEZICHTHOUDENDE ARTS ? DR. VAN THUYNE LOTTE, DR. LAURENS DECEUNINCK

B. ZAL DIT TOEZICHT, ZO NODIG, VERZEKERD KUNNEN WORDEN TIJDENS DE UREN DIE OP DE STUDIE VOLGEN ?

■ NIET VAN TOEPASSING

C. ALS DE PERSOON NAAR HUIS TERUGKEERT TIJDENS DE UREN DIE OP HET ONDERZOEK VOLGEN, ZAL IN GEVAL VAN NOOD SNEL CONTACT MET EEN ARTS KUNNEN OPGENOMEN WORDEN ?

■ NIET VAN TOEPASSING

**D.** NAAM VAN DEZE ARTS ? **NIET VAN TOEPASSING**

**INDIEN UW ONDERZOEK EEN INTERVENTIE BEVAT DIE AFWIJKT VAN STANDAARD DIAGNOSTISCH ONDERZOEK OF STANDAARDBELEID, GELIEVE OOK ONDERSTAANDE VRAGEN IN TE VULLEN (INTERVENTIONEEL ONDERZOEK)**

➔ NIET VAN TOEPASSING

**25 . FINANCIËLE OVEREENKOMST**

(INDIEN EEN DEFINITIEVE FINANCIËLE OVEREENKOMST NOG NIET BESCHIKBAAR IS, DAN KAN EEN BUDGET PROPOSAL DAT TEGENGETEKEND IS DOOR EEN VERTEGENWOORDIGER VAN DE FINANCIERDER + ONDERZOEKER VOLSTAAN) INDIEN HET BEDRAG VAN DE DEFINITIEVE FINANCIËLE OVEREENKOMST HOGER IS DAN HET INGEDIENDE "BUDGET PROPOSAL", MOET DEZE DEFINITIEVE FINANCIËLE OVEREENKOMST ALSNOG TER GOEDKEURING VOORGELEGD WORDEN AAN HET ETHISCH COMITÉ)

■ NIET VAN TOEPASSING

IK VERKLAAR DE GEHELE VERANTWOORDELIJKHEID VAN HET HIERBOVEN VERMELD PROJECT OP MIJ TE NEMEN EN BEVESTIG DAT VOOR ZOVER DE HUIDIGE KENNIS HET TOELAAT, DE GEGEVEN INLICHTINGEN MET DE WERKELIJKHEID OVEREENSTEMMEN.

HUISARTS-IN-OPLEIDING

DATUM : 05/02/2019
NAAM : LOTTE VAN THUYNE
HANDTEKENING :



PRAKTIJKOPLEIDER

DATUM : 5/2/19
NAAM : DEPREZ PIETER
HANDTEKENING :



Dr. DEPREZ Pieter
1-98340-25-004
Koning Boudewijnplein 4/1 - 3910 Neerpelt
Tel 011/64 13 44

PROMOTOR

DATUM : 11/01/2019
NAAM : ANSELME DERESE
HANDTEKENING :



CO-PROMOTOR

DATUM : 16/01/2019
NAAM : TOM POELMAN
HANDTEKENING :



DIENSTHOOFD VAKGROEP HUISARTSGENEESKUNDE UNIVERSITEIT WAARAAN PROMOTOR VERBONDEN (VOOR AKKOORD)

DATUM : 13.02.2019
NAAM : SARA WILLEMS
HANDTEKENING:



VAKGROEP VOLKSGEZONDHEID
EN EERSTELIJNSZORG
UNIVERSITEIT GENT
Prof. dr. S. WILLEMS – Vakgroepvoorzitter
CAMPUS UZ GENT – 6K3
Corneel Heymanslaan 10
B-9000 GENT
TEL. +32(0)9 332 36 28

## GOEDKEURING

Afz.: Commissie voor Medische Ethiek

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

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

| Ons kenmerk | Uw kenmerk | datum | pagina |
|---|---|---|---|
| 2019/0244 | | 2-apr-19 | 1/2 |

**Betreft** :

Advies voor monocentrische studie met als titel:
ADAPTATIE VAN DE DUODECIM-RICHTLIJN OSTEOPOROSE NAAR DE BELGISCHE CONTEXT. - MaNaMa Lotte Van Thuyne

**Belgisch Registratienummer: B670201939319**

* Adviesaanvraagformulier MaNaMa versie 1 dd. 13/02/2019
* Antwoord onderzoekers (ontv. 05/03/2019 op opmerkingen EC dd. 01/03/2019)
* Evaluatieformulier aanbevelingen (ontv. dd. 05/03/2019)
* Antwoord onderzoekers (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

**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 Psepe
T +32(09) 332 26 88
Ann Heenebalcke
T +32(09) 332 22 66
Davine Verbeke
T +32(09) 332 22 66

**INGANG** 75
**ROUTE** 7522

**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.**

**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.**

**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**

UZ GENT

UNIVERSITEIT GENT

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



- *Het Ethisch Comité werkt volgens 'ICH Good Clinical Practice' - regels*
- *Het Ethisch Comité bekrachtigt 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:** 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: GRADE

KWALITEIT VAN HET BEWIJS ( ≈ niveaus van bewijskracht, evidentie niveau)

**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"

| **Graden van aanbeveling** | | **Voordelen vs nadelen en risico's** | **Methodologische kwaliteit van de studies** | **Implicaties** |
|---|---|---|---|---|
| **1 A** | Sterke aanbeveling<br><br>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<br><br>*'Wij bevelen aan' of 'wij raden af'* |
| **1 B** | Sterke aanbeveling<br><br>Matig niveau van bewijskracht | | RCT's met beperkingen of sterke evidentie vanuit observationele studies | |
| **1 C** | Sterke aanbeveling<br><br>Laag of zeer laag niveau van bewijskracht | | Observationele studies of case studies | Sterke aanbeveling, maar dit kan veranderen als er hogere bewijskracht beschikbaar komt<br><br>*'Wij bevelen aan' of 'wij raden af'* |
| **2 A** | Zwakke aanbeveling<br><br>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 omstandigheden, patiënten of maatschappelijke waarden<br><br>*'Wij suggereren iets te doen' of 'wij suggereren iets niet te doen'* |
| **2 B** | Zwakke aanbeveling<br><br>Matig niveau van bewijskracht | | RCT's met beperkingen of sterke evidentie van observationele studies | |
| **2 C** | Zwakke aanbeveling<br><br>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<br><br>*'Wij suggereren iets te doen' of 'wij suggereren iets niet te doen'* |

# REFERENTIES


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. CBO. Richtlijn Osteoporose en Fractuurpreventie. 2011.
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. Osteoporosis [Internet]. Duodecim Medical Publications Ltd. 2018.
7. (NICE) NIfHaCE. 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. Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFractureScores. BMJ (Clinical research ed). 2009;339:b4229.
9. Collins GS, Mallett S, Altman DG. Predicting risk of osteoporotic and hip fracture in the United Kingdom: prospective independent and external validation of QFractureScores. BMJ (Clinical research ed). 2011;342:d3651.
10. Singer BR, McLauchlan GJ, Robinson CM, Christie J. Epidemiology of fractures in 15,000 adults: the influence of age and gender. J Bone Joint Surg Br. 1998;80(2):243-8.
11. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. Bone. 2004;35(2):375-82.
12. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, de Laet C, Melton IL, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 2004;19(6):893-9.
13. Wolinsky FD, Bentler SE, Liu L, Obrizan M, Cook EA, Wright KB, et al. Recent hospitalization and the risk of hip fracture among older Americans. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2009;64(2):249-55.
14. Guessous I, Cornuz J, Ruffieux C, Burckhardt P, Krieg MA. Osteoporotic fracture risk in elderly women: estimation with quantitative heel US and clinical risk factors. Radiology. 2008;248(1):179-84.
15. Hans D, Durosier C, Kanis JA, Johansson H, Schott-Pethelaz AM, Krieg MA. Assessment of the 10-year probability of osteoporotic hip fracture combining clinical risk factors and heel bone ultrasound: the EPISEM prospective cohort of 12,958 elderly women. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 2008;23(7):1045-51.
16. Lewis CE, Ewing SK, Taylor BC, Shikany JM, Fink HA, Ensrud KE, et al. Predictors of non-spine fracture in elderly men: the MrOS study. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 2007;22(2):211-9.
17. Diez-Perez A, Gonzalez-Macias J, Marin F, Abizanda M, Alvarez R, Gimeno A, et al. Prediction of absolute risk of non-spinal fractures using clinical risk factors and heel quantitative ultrasound. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2007;18(5):629-39.
18. Nguyen ND, Frost SA, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Development of prognostic nomograms for individualizing 5-year and 10-year fracture risks. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2008;19(10):1431-44.
19. Porthouse J, Birks YF, Torgerson DJ, Cockayne S, Puffer S, Watt I. Risk factors for fracture in a UK population: a prospective cohort study. Qjm. 2004;97(9):569-74.
20. van Staa TP, Geusens P, Pols HA, de Laet C, Leufkens HG, Cooper C. A simple score for estimating the long-term risk of fracture in patients using oral glucocorticoids. Qjm. 2005;98(3):191-8.
21. Dargent-Molina P, Douchin MN, Cormier C, Meunier PJ, Breart G. Use of clinical risk factors in elderly women with low bone mineral density to identify women at higher risk of hip fracture: The EPIDOS prospective study. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2002;13(7):593-9.
22. van Staa TP, Geusens P, Kanis JA, Leufkens HG, Gehlbach S, Cooper C. A simple clinical score for estimating the long-term risk of fracture in post-menopausal women. Qjm. 2006;99(10):673-82.
23. Sambrook PN, Flahive J, Hooven FH, Boonen S, Chapurlat R, Lindsay R, et al. Predicting fractures in an international cohort using risk factor algorithms without BMD. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 2011;26(11):2770-7.
24. Sambrook PN, Cameron ID, Chen JS, Cumming RG, Lord SR, March LM, et al. Influence of fall related factors and bone strength on fracture risk in the frail elderly. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2007;18(5):603-10.
25. Cauley JA, Wu L, Wampler NS, Barnhart JM, Allison M, Chen Z, et al. Clinical risk factors for fractures in multi-ethnic women: the Women's Health Initiative. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 2007;22(11):1816-26.
26. Schwartz AV, Nevitt MC, Brown BW, Jr., Kelsey JL. Increased falling as a risk factor for fracture among older women: the study of osteoporotic fractures. Am J Epidemiol. 2005;161(2):180-5.
27. Kaptoge S, Benevolenskaya LI, Bhalla AK, Cannata JB, Boonen S, Falch JA, et al. Low BMD is less predictive than reported falls for future limb fractures in women across Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study. Bone. 2005;36(3):387-98.
28. Chen JS, Sambrook PN, Simpson JM, Cameron ID, Cumming RG, Seibel MJ, et al. Risk factors for hip fracture among institutionalised older people. Age Ageing. 2009;38(4):429-34.
29. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, De Laet C, Eisman JA, et al. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. Bone. 2004;35(5):1029-37.
30. De Laet C, Kanis JA, Oden A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2005;16(11):1330-8.
31. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2005;16(2):155-62.
32. Kanis J, Johansson H, Johnell O, Oden A, De Laet C, Eisman J, et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture2005. 737-42 p.
33. SIGN. Management of osteoporosis and the prevention of fragility fractures. In: Network SIG, editor. Edinburgh2015.
34. Chen CW, Huang TL, Su LT, Kuo YC, Wu SC, Li CY, et al. Incidence of subsequent hip fractures is significantly increased within the first month after distal radius fracture in patients older than 60 years. J Trauma Acute Care Surg. 2013;74(1):317-21.
35. Sajjan SG, Barrett-Connor E, McHorney CA, Miller PD, Sen SS, Siris E. Rib fracture as a predictor of future fractures in young and older postmenopausal women: National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2012;23(3):821-8.
36. Gehlbach S, Saag KG, Adachi JD, Hooven FH, Flahive J, Boonen S, et al. Previous fractures at multiple sites increase the risk for subsequent fractures: the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 2012;27(3):645-53.
37. Hippisley-Cox J, Coupland C. Derivation and validation of updated QFracture algorithm to predict risk of osteoporotic fracture in primary care in the United Kingdom: prospective open cohort study. BMJ (Clinical research ed). 2012;344:e3427.
38. Sirola J, Salovaara K, Tuppurainen M, Jurvelin JS, Alhava E, Kroger H. Sister's fracture history may be associated with perimenopausal bone fragility and modifies the predictability of fracture risk. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2009;20(4):557-65.
39. Law MR, Hackshaw AK. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. BMJ (Clinical research ed). 1997;315(7112):841-6.
40. Berg KM, Kunins HV, Jackson JL, Nahvi S, Chaudhry A, Harris KA, Jr., et al. Association between alcohol consumption and both osteoporotic fracture and bone density. Am J Med. 2008;121(5):406-18.
41. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes--a meta-analysis. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2007;18(4):427-44.
42. Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. Am J Epidemiol. 2007;166(5):495-505.
43. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. Diabetologia. 2005;48(7):1292-9.
44. van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JW, Leufkens HG, Cooper C. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2006;54(10):3104-12.
45. Olmos M, Antelo M, Vazquez H, Smecuol E, Maurino E, Bai JC. Systematic review and meta-analysis of observational studies on the prevalence of fractures in coeliac disease. Dig Liver Dis. 2008;40(1):46-53.
46. Sánchez MI, Mohaidle A, Baistrocchi A, Matoso D, Vázquez H, González A, et al. Risk of fracture in celiac disease: gender, dietary compliance, or both? World J Gastroenterol. 2011;17(25):3035-42.
47. Vestergaard P, Mosekilde L. Fractures in patients with primary hyperparathyroidism: nationwide follow-up study of 1201 patients. World J Surg. 2003;27(3):343-9.
48. VanderWalde LH, Liu IL, Haigh PI. Effect of bone mineral density and parathyroidectomy on fracture risk in primary hyperparathyroidism. World J Surg. 2009;33(3):406-11.
49. Solaymani-Dodaran M, Card TR, Aithal GP, West J. Fracture risk in people with primary biliary cirrhosis: a population-based cohort study. Gastroenterology. 2006;131(6):1752-7.

50. van Der Voort DJ, van Der Weijer PH, Barentsen R. Early menopause: increased fracture risk at older age. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2003;14(6):525-30.
51. Svejme O, Ahlborg HG, Nilsson JA, Karlsson MK. Early menopause and risk of osteoporosis, fracture and mortality: a 34-year prospective observational study in 390 women. Bjog. 2012;119(7):810-6.
52. Baker NL, Cook MN, Arrighi HM, Bullock R. Hip fracture risk and subsequent mortality among Alzheimer's disease patients in the United Kingdom, 1988-2007. Age Ageing. 2011;40(1):49-54.
53. Malone DC, McLaughlin TP, Wahl PM, Leibman C, Arrighi HM, Cziraky MJ, et al. Burden of Alzheimer's disease and association with negative health outcomes. Am J Manag Care. 2009;15(8):481-8.
54. Chen YY, Cheng PY, Wu SL, Lai CH. Parkinson's disease and risk of hip fracture: an 8-year follow-up study in Taiwan. Parkinsonism Relat Disord. 2012;18(5):506-9.
55. Dennison EM, Compston JE, Flahive J, Siris ES, Gehlbach SH, Adachi JD, et al. Effect of co-morbidities on fracture risk: findings from the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). Bone. 2012;50(6):1288-93.
56. Pouwels S, Bazelier MT, de Boer A, Weber WE, Neef C, Cooper C, et al. Risk of fracture in patients with Parkinson's disease. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2013;24(8):2283-90.
57. Bazelier MT, van Staa T, Uitdehaag BM, Cooper C, Leufkens HG, Vestergaard P, et al. The risk of fracture in patients with multiple sclerosis: the UK general practice research database. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 2011;26(9):2271-9.
58. Bazelier MT, van Staa TP, Uitdehaag BM, Cooper C, Leufkens HG, Vestergaard P, et al. Risk of fractures in patients with multiple sclerosis: a population-based cohort study. Neurology. 2012;78(24):1967-73.
59. Bazelier MT, Bentzen J, Vestergaard P, Stenager E, Leufkens HG, van Staa TP, et al. The risk of fracture in incident multiple sclerosis patients: the Danish National Health Registers. Mult Scler. 2012;18(11):1609-16.
60. Ramagopalan SV, Seminog O, Goldacre R, Goldacre MJ. Risk of fractures in patients with multiple sclerosis: record-linkage study. BMC Neurol. 2012;12:135.
61. Pouwels S, Lalmohamed A, Leufkens B, de Boer A, Cooper C, van Staa T, et al. Risk of hip/femur fracture after stroke: a population-based case-control study. Stroke. 2009;40(10):3281-5.
62. Dooley AC, Weiss NS, Kestenbaum B. Increased risk of hip fracture among men with CKD. Am J Kidney Dis. 2008;51(1):38-44.
63. Ensrud KE, Lui LY, Taylor BC, Schousboe JT, Donaldson MG, Fink HA, et al. A comparison of prediction models for fractures in older women: is more better? Arch Intern Med. 2009;169(22):2087-94.
64. LaCroix AZ, Lee JS, Wu L, Cauley JA, Shlipak MG, Ott SM, et al. Cystatin-C, renal function, and incidence of hip fracture in postmenopausal women. J Am Geriatr Soc. 2008;56(8):1434-41.
65. Nickolas TL, McMahon DJ, Shane E. Relationship between moderate to severe kidney disease and hip fracture in the United States. J Am Soc Nephrol. 2006;17(11):3223-32.
66. Bolton JM, Metge C, Lix L, Prior H, Sareen J, Leslie WD. Fracture risk from psychotropic medications: a population-based analysis. J Clin Psychopharmacol. 2008;28(4):384-91.
67. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Anxiolytics, sedatives, antidepressants, neuroleptics and the risk of fracture. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2006;17(6):807-16.
68. Vestergaard P. Epilepsy, osteoporosis and fracture risk - a meta-analysis. Acta Neurol Scand. 2005;112(5):277-86.
69. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with use of antiepileptic drugs. Epilepsia. 2004;45(11):1330-7.
70. Carbone LD, Johnson KC, Robbins J, Larson JC, Curb JD, Watson K, et al. Antiepileptic drug use, falls, fractures, and BMD in postmenopausal women: findings from the women's health initiative (WHI). Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 2010;25(4):873-81.
71. Mezuk B, Morden NE, Ganoczy D, Post EP, Kilbourne AM. Anticonvulsant use, bipolar disorder, and risk of fracture among older adults in the Veterans Health Administration. Am J Geriatr Psychiatry. 2010;18(3):245-55.
72. Neuner JM, Yen TW, Sparapani RA, Laud PW, Nattinger AB. Fracture risk and adjuvant hormonal therapy among a population-based cohort of older female breast cancer patients. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2011;22(11):2847-55.
73. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Effect of tamoxifen and aromatase inhibitors on the risk of fractures in women with breast cancer. Calcif Tissue Int. 2008;82(5):334-40.
74. Abrahamsen B, Nielsen MF, Eskildsen P, Andersen JT, Walter S, Brixen K. Fracture risk in Danish men with prostate cancer: a nationwide register study. BJU Int. 2007;100(4):749-54.
75. Alibhai SM, Duong-Hua M, Cheung AM, Sutradhar R, Warde P, Fleshner NE, et al. Fracture types and risk factors in men with prostate cancer on androgen deprivation therapy: a matched cohort study of 19,079 men. J Urol. 2010;184(3):918-23.
76. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. N Engl J Med. 2005;352(2):154-64.
77. Smith MR, Lee WC, Brandman J, Wang Q, Botteman M, Pashos CL. Gonadotropin-releasing hormone agonists and fracture risk: a claims-based cohort study of men with nonmetastatic prostate cancer. J Clin Oncol. 2005;23(31):7897-903.
78. Eom CS, Park SM, Myung SK, Yun JM, Ahn JS. Use of acid-suppressive drugs and risk of fracture: a meta-analysis of observational studies. Ann Fam Med. 2011;9(3):257-67.
79. Kwok CS, Yeong JK, Loke YK. Meta-analysis: risk of fractures with acid-suppressing medication. Bone. 2011;48(4):768-76.
80. Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S, Dentino A, Nugent K. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Am J Gastroenterol. 2011;106(7):1209-18; quiz 19.
81. Donnan PT, Libby G, Boyter AC, Thompson P. The population risk of fractures attributable to oral corticosteroids. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2005;14(3):177-86.
82. Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. Cmaj. 2009;180(1):32-9.
83. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, Segal JB, Wilson LM, Chatterjee R, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. Ann Intern Med. 2011;154(9):602-13.
84. Dormuth CR, Carney G, Carleton B, Bassett K, Wright JM. Thiazolidinediones and fractures in men and women. Arch Intern Med. 2009;169(15):1395-402.
85. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2008;19(4):385-97.
86. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 2005;20(7):1185-94.
87. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Dawson A, De Laet C, Jonsson B. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2001;12(12):989-95.
88. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, et al. Assessment of fracture risk. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2005;16(6):581-9.
89. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. Jama. 2001;285(3):320-3.
90. Melton LJ, 3rd, Atkinson EJ, Cooper C, O'Fallon WM, Riggs BL. Vertebral fractures predict subsequent fractures. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 1999;10(3):214-21.
91. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA, 3rd, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 2000;15(4):721-39.
92. Johnell O, Oden A, Caulin F, Kanis JA. Acute and long-term increase in fracture risk after hospitalization for vertebral fracture. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2001;12(3):207-14.
93. Center JR, Bliuc D, Nguyen TV, Eisman JA. Risk of subsequent fracture after low-trauma fracture in men and women. Jama. 2007;297(4):387-94.
94. van Geel TA, van Helden S, Geusens PP, Winkens B, Dinant GJ. Clinical subsequent fractures cluster in time after first fractures. Annals of the rheumatic diseases. 2009;68(1):99-102.
95. van Helden S, Cals J, Kessels F, Brink P, Dinant GJ, Geusens P. Risk of new clinical fractures within 2 years following a fracture. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2006;17(3):348-54.
96. Ryg J, Rejnmark L, Overgaard S, Brixen K, Vestergaard P. Hip fracture patients at risk of second hip fracture: a nationwide population-based cohort study of 169,145 cases during 1977-2001. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 2009;24(7):1299-307.
97. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 2000;15(6):993-1000.
98. Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, Cohen S, Reid DM, Cooper C. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. Arthritis Rheum. 2003;48(11):3224-9.
99. Pluijm SM, Graafmans WC, Bouter LM, Lips P. Ultrasound measurements for the prediction of osteoporotic fractures in elderly people. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 1999;9(6):550-6.
100. Tromp AM, Ooms ME, Popp-Snijders C, Roos JC, Lips PJOI. Predictors of Fractures in Elderly Women. 2000;11(2):134-40.
101. Cummings SR, Marcus R, Palermo L, Ensrud KE, Genant HK. Does estimating volumetric bone density of the femoral neck improve the prediction of hip fracture? A prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 1994;9(9):1429-32.
102. Kroot EJ, Nieuwenhuizen MG, de Waal Malefijt MC, van Riel PL, Pasker-de Jong PC, Laan RF. Change in bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis during the first decade of the disease. Arthritis Rheum. 2001;44(6):1254-60.
103. Bultink IE, Lems WF, Kostense PJ, Dijkmans BA, Voskuyl AE. Prevalence of and risk factors for low bone mineral density and vertebral fractures in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2005;52(7):2044-50.

104. Jorgensen NR, Schwarz P, Holme I, Henriksen BM, Petersen LJ, Backer V. The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cross sectional study. Respir Med. 2007;101(1):177-85.
105. Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, Stone KL. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. Ann Intern Med. 2001;134(7):561-8.
106. Khosla S, Melton LJ, 3rd, Wermers RA, Crowson CS, O'Fallon W, Riggs B. Primary hyperparathyroidism and the risk of fracture: a population-based study. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 1999;14(10):1700-7.
107. Larsson K, Ljunghall S, Krusemo UB, Naessen T, Lindh E, Persson I. The risk of hip fractures in patients with primary hyperparathyroidism: a population-based cohort study with a follow-up of 19 years. J Intern Med. 1993;234(6):585-93.
108. Vestergaard P, Mosekilde L. Fracture risk in patients with celiac Disease, Crohn's disease, and ulcerative colitis: a nationwide follow-up study of 16,416 patients in Denmark. Am J Epidemiol. 2002;156(1):1-10.
109. Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W, Wajda A, Yu BN. The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease. A population-based cohort study. Ann Intern Med. 2000;133(10):795-9.
110. Loftus EV, Jr., Achenbach SJ, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Oberg AL, Melton LJ, 3rd. Risk of fracture in ulcerative colitis: a population-based study from Olmsted County, Minnesota. Clin Gastroenterol Hepatol. 2003;1(6):465-73.
111. Roux C, Briot K, Gossec L, Kolta S, Blenk T, Felsenberg D, et al. Increase in vertebral fracture risk in postmenopausal women using omeprazole. Calcif Tissue Int. 2009;84(1):13-9.
112. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. Calcif Tissue Int. 2006;79(2):76-83.
113. Ginzburg R, Rosero E. Risk of fractures with selective serotonin-reuptake inhibitors or tricyclic antidepressants. Ann Pharmacother. 2009;43(1):98-103.
114. Takkouche B, Montes-Martinez A, Gill SS, Etminan M. Psychotropic medications and the risk of fracture: a meta-analysis. Drug Saf. 2007;30(2):171-84.
115. Kanis JA, McCloskey EV, Powles T, Paterson AH, Ashley S, Spector T. A high incidence of vertebral fracture in women with breast cancer. Br J Cancer. 1999;79(7-8):1179-81.
116. Rabaglio M, Sun Z, Price KN, Castiglione-Gertsch M, Hawle H, Thurlimann B, et al. Bone fractures among postmenopausal patients with endocrine-responsive early breast cancer treated with 5 years of letrozole or tamoxifen in the BIG 1-98 trial. Ann Oncol. 2009;20(9):1489-98.
117. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JG, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. Lancet. 2002;359(9324):2131-9.
118. A. WERTELAERS, R. BAETEN, O. VANDEPUT, J. TESSIER, L. DECONINCK, L. HEIRSTRATE, et al. Praktijkinstrumeten val- en fractuurpreventie. In: vzw DM, editor. 2015.
119. Donaldson MG, Palermo L, Ensrud KE, Hochberg MC, Schousboe JT, Cummings SR. Effect of alendronate for reducing fracture by FRAX score and femoral neck bone mineral density: the Fracture Intervention Trial. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 2012;27(8):1804-10.
120. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. BMJ (Clinical research ed). 1996;312(7041):1254-9.
121. Lai JK, Lucas RM, Clements MS, Roddam AW, Banks E. Hip fracture risk in relation to vitamin D supplementation and serum 25-hydroxyvitamin D levels: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. BMC Public Health. 2010;10:331.
122. Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, Weiler H, Puil L, Ooi D, et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. Evid Rep Technol Assess (Full Rep). 2007(158):1-235.
123. Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin d supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(4):1415-23.
124. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med. 2009;169(6):551-61.
125. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. Jama. 2005;293(18):2257-64.
126. Bergman GJ, Fan T, McFetridge JT, Sen SS. Efficacy of vitamin D3 supplementation in preventing fractures in elderly women: a meta-analysis. Curr Med Res Opin. 2010;26(5):1193-201.
127. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell DL. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. Cochrane Database Syst Rev. 2005(3):Cd000227.
128. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. Lancet. 2007;370(9588):657-66.
129. Group ABatD. Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. BMJ (Clinical research ed). 2010;340:b5463.
130. O'Donnell S, Moher D, Thomas K, Hanley DA, Cranney A. Systematic review of the benefits and harms of calcitriol and alfacalcidol for fractures and falls. J Bone Miner Metab. 2008;26(6):531-42.
131. Bolland MJ, Leung W, Tai V, Bastin S, Gamble GD, Grey A, et al. Calcium intake and risk of fracture: systematic review. BMJ (Clinical research ed). 2015;351:h4580.
132. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, Davidson KW, et al. Vitamin D, Calcium, or Combined Supplementation for the Primary Prevention of Fractures in Community-Dwelling Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Jama. 2018;319(15):1592-9.
133. Zhao JG, Zeng XT, Wang J, Liu L. Association Between Calcium or Vitamin D Supplementation and Fracture Incidence in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. Jama. 2017;318(24):2466-82.
134. Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. Cochrane Database Syst Rev. 2014(4):Cd000227.
135. NOGG. NOGG 2017: Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. In: Group NOG, editor. 2017.
136. Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B, Gillespie W, Weaver B, Zytaruk N, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VIII: Meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women. Endocr Rev. 2002;23(4):560-9.
137. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Baron JA, Burckhardt P, Li R, Spiegelman D, et al. Calcium intake and hip fracture risk in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials. Am J Clin Nutr. 2007;86(6):1780-90.
138. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. Cochrane Database Syst Rev. 2009(2):Cd000227.
139. Gajic-Veljanoski O, Phua CW, Shah PS, Cheung AM. Effects of Long-Term Low-Molecular-Weight Heparin on Fractures and Bone Density in Non-Pregnant Adults: A Systematic Review With Meta-Analysis. J Gen Intern Med. 2016;31(8):947-57.