Praktijkverbeterend project: systematische osteoporose-screening van asymptomatische vrouwen van 55 jaar en ouder

Arthur Pollentier
Katholieke Universiteit Leuven

Promotor: Prof. Dr. Liesbeth Borgermans
Universiteit Gent

Co-promotor: Dr. Caroline Verdonck
Universiteit Gent

Master in de huisartsgeneeskunde
Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: 2023-2024

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 wedstrijde

Abstract

Objectief

De prevalentie van osteoporose en fragiliteitsfracturen wordt verwacht verder toe te nemen de komende decennia. Ondanks de aanzienlijke geassocieerde gezondheidszorgkost bestaat er geen systematische screening en is er een aanzienlijke treatment gap. Dit onderzoek probeert na te gaan hoe de meer patiëntvriendelijke 'one minute osteoporosis risk analysis tool' presteert in vergelijking met de klassieke terugbetalingsvoorwaarden, toegepast op vrouwen ≥ 55 jaar.

Methodologie

Patiënten worden in de huisartspraktijk gesensibiliseerd rond het thema osteoporose en fragiliteitsfracturen en krijgen de kans om een 'one minute osteoporosis risk analysis tool' in te vullen. Terugbetalingsvoorwaarden worden ook gecontroleerd. Hoog-risico patiënten worden aangeraden een botdensitometrie uit te voeren en de resultaten worden bijgehouden.

Resultaten

Van de 72 deelnemers hadden veertien patiënten een score van ≥5 punten op de 'one minute osteoporosis risk analysis tool', 26 patiënten voldeden aan de terugbetalingsvoorwaarden in België. In totaal werd driemaal osteoporose vastgesteld, telkens bij patiënten die volgens beide screeningsmethodes hoog risico waren. De vijf patiënten met een score van ≥ 5 punten die niet voldeden aan de terugbetalingsvoorwaarden hadden in drie gevallen een normale botdensiteit en voerden in twee gevallen het onderzoek niet uit. Patiënten die enkel aan de terugbetalingsvoorwaarden voldeden hadden in drie gevallen osteopenie, in drie gevallen normale botdensiteit en negen mensen voerden het onderzoek niet uit.

Conclusie

De 'one minute osteoporosis risk analysis tool' leverde in dit onderzoek geen nieuwe diagnoses op ten opzichte van de terugbetalingsvoorwaarden maar miste ook geen patiënten met osteoporose, wel drie patiënten met osteopenie. Verder vergelijkend onderzoek is nodig om na te gaan wat het verschil is in performantie van beide risico-screening methodes. Sensibilisering en een patiëntvriendelijke screeningsmethode zijn in ieder geval een zinvolle initiatieven om hoog-risico patiënten te identificeren en de treatment gap te verkleinen.

Inhoudsopgave

1. Inleiding 1

1.1. Wat is osteoporose 1

1.2. Risicofactoren voor osteoporose en fragiliteitsfracturen 3

1.3. Prevalentie van osteoporose en relevantie 9

1.4. Medicamenteuze behandeling van osteoporose 9

1.5. Screening naar osteoporose 12

1.6. Huidige screening en terugbetaling in België 13

2. Methodologie 15

3. Resultaten 16

4. Discussie 17

4.1. Terugbetalingscriteria versus 'one-minute osteoporosis risk analysis' 17

4.2. Beperkingen 18

4.3. Toekomstig onderzoek 19

5. Conclusie 19

Afkortingen 21

Bronnen 21

1. Inleiding

1.1. Wat is osteoporose

Osteoporose is een aandoening gekenmerkt door lage botmassa en micro-architecturale verstoring die leidt tot een lagere botsterkte en zo een verhoogd risico op botbreuken, ook na een lage impact: de zogenaamde fragiliteitsfracturen.

Botmatrix (osteoïd) bestaat uit een stijve, sterke, buitenste 'corticale' botlaag met daarbinnen trabeculair bot dat meer spongieus, schokdempend en elastisch is. Vooral in wervels en lange beenderen is dit trabeculair bot talrijk aanwezig. Het trabeculaire bot speelt ook een belangrijke metabole rol via botremodellering waarbij mineralen zoals calcium met het bloed uitgewisseld worden. Tijdens deze remodellering wordt continu botmatrix afgebroken (resorptie) door osteoclasten en terug aangemaakt door osteoblasten. Hormonen zijn de belangrijkste modulatoren van dit proces waarbij parathyroïdhormoon een belangrijke rol speelt. Bij vrouwen hebben oestrogeen en progesteron een belangrijke rol maar testosteron beïnvloedt ook osteoclasten en osteoblasten. Mannen hebben van nature een hogere botmassa dan vrouwen en door een sterke daling van oestrogeen bij de menopauze wordt dit verschil verder uitvergroot met leeftijd. Vandaar dat leeftijd en vrouwelijk geslacht belangrijke risicofactoren zijn voor osteoporose (1).

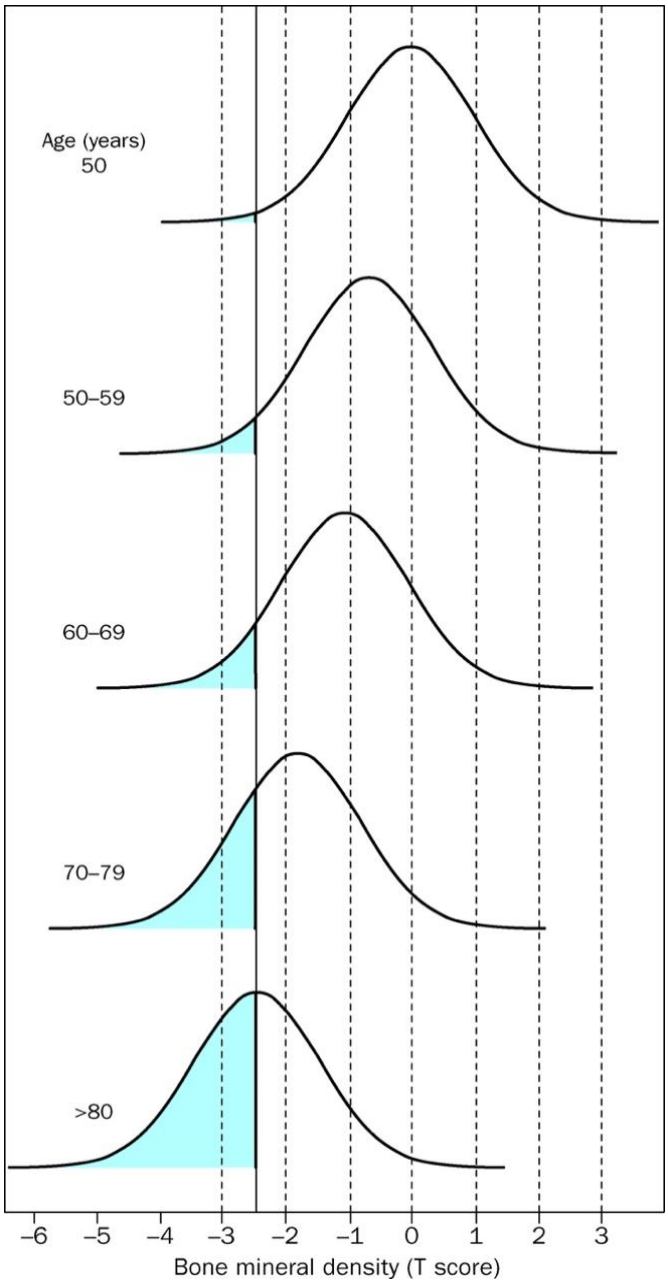
Bij osteoporose is het evenwicht tussen aanmaak van bot door osteoblasten en resorptie door osteoclasten verstoord waarbij het evenwicht verschuift naar botresorptie. Het corticaal bot wordt dunner, het spongieuze trabeculair bot krijgt een brozere structuur. Osteoporose zorgt er dus voor dat botten mechanische impact minder kunnen opvangen en verdelen met het trabeculair bot maar ook minder mechanische belasting kunnen weerstaan met het corticaal bot. Deze verlaagde botsterkte kan spontaan zonder onderliggende oorzaak voorkomen, dit is primaire osteoporose. Bij secundaire osteoporose is osteoporose het gevolg van een andere aandoening. Dit kan gebeuren bij hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie, hypogonadisme, diabetes mellitus, anorexia nervosa, gastro-intestinale malabsorptie, levercirrose, chronische inflammatie, reumatoïde artritis, osteogenesis imperfecta of blootstelling aan glucocorticoïden of hormoon-onderdrukkende therapie (2).

Het diagnostisch criterium voor osteoporose volgens de wereld gezondheidsorganisatie (WHO) is een bot mineraal densiteit (BMD) minder dan 2,5 standaard deviaties (SD) onder het gemiddelde voor een jonge volwassen vrouw, met andere woorden een Z-score van ≤ -2,5.

Men spreekt over osteopenie als de Z-score -2,5 tot -1 bedraag. De BMD wordt gemeten aan de hand van 'dual-energy x-ray absortiometry' (DXA) ter hoogte van de heup en/of de werverzuil (L1-L4) waarbij bij elke daling van één SD het risico op een heupfractuur verdubbelt (3).

De diagnose van osteoporose is dus aan de hand van een DXA maar de klinische relevantie zit echter in het fractuurrisico dat bepaald wordt door zowel de BMD als de aanwezigheid van risicofactoren. Deze risicofactoren worden besproken in het onderdeel 'Risicofactoren voor osteoporose en fragiliteitsfracturen'. Indien er verhoogd risico is op fragiliteitsfracturen, kan een behandeling opgestart worden, dus ook als de persoon osteopenie heeft en geen osteoporose. Levensstijl is hier een belangrijke eerste niet-medicamenteuze stap waarbij ingezet wordt op valpreventie en fysieke activiteit. Suppletie van calcium en vitamine D wordt ook aangeraden indien nodig. Wanneer er een hoog risico is op fragiliteitsfracturen wordt medicamenteuze behandeling overwogen: de keuze bestaat uit anti-resorptieve medicatie (bisfosfonaten, denosumab, selectieve oestrogeen receptor modulatoren (SERM)), anabole therapie (abaloparatide, romosozumab, and teriparatide) en menopauzale hormoon-therapie (4). In het onderdeel 'medicamenteuze behandeling van osteoporose' wordt hierop verder ingegaan.

1.2. Risicofactoren voor osteoporose en fragiliteitsfracturen



Figuur 1 : Botdensiteit uitgedrukt als de T-score, in functie van leeftijd [5]

Botkwaliteit, cijfermatig uitgedrukt aan de hand van de BMD, is een belangrijke risicofactor voor fragiliteitsfracturen bij zowel mannen als bij vrouwen. Het risico verhoogd met een dalende BMD waarbij dus ook mensen met osteopenie een verhoogd risico hebben (3).

Een eerste belangrijke factor in de daling van botkwaliteit is stijgende leeftijd, waarbij dalende geslachtshormonen bij vrouwen een grote rol spelen en de menopauze een kantelpunt is. Figuur 1 visualiseert de verdeling van de botdensiteit bij een cohorte vrouwen. Hierop is te zien dat de proportie vrouwen die een botdensiteit heeft lager dan een bepaalde grens, stijgt naarmate de leeftijd toeneemt (5). Volgens Cummings et al. neemt bij elke leeftijdstoename van vijf jaar bij postmenopausale vrouwen het risico op een heupfractuur toe met relatief risico (RR) van 1,5 (95% Confidence Interval (CI) 1,3-1,7) (6). Leeftijd is ook een risicofactor voor fragiliteitsfracturen, onafhankelijk van de BMD. Verhoogd valrisico door immobiliteit, visusverlies, gebruik van sedativa,… spelen hierbij een rol (5). In tabel 1 wordt een overzicht gegeven van de verschillende risicofactoren met hun bijhorend risico.

Vrouwelijk geslacht is een andere niet-modificeerbare risicofactor voor osteoporose en fragiliteitsfracturen. In 2019 bijvoorbeeld was de vrouw-man ratio voor fragiliteitsfracturen in Europa 2,1 waarbij 75% van de heupfracturen gebeurden bij vrouwen (7).

Een derde niet-modificeerbare risicofactor voor osteoporose en fragiliteitsfracturen is een

familiale voorgeschiedenis van osteoporose en/of fragiliteitsfracturen. Een studie van Kanis J.A. et al. vond een RR van 1,49 (95% CI = 1,17–1,89) voor het krijgen van heupfracturen en RR 1.18 (95% CI 1,06–1,31) voor alle osteoporotische fracturen (8). Een persoonlijke voorgeschiedenis van een fragiliteitsfractuur resulteert in een RR van 1,87 (95% CI 1,69-2,07) voor een nieuwe osteoporotische fractuur (9). Kaukasische etniciteit is eveneens een onveranderbare risicofactor voor osteoporose en fragiliteitsfracturen maar wordt zelden gebruikt in screeningstesten voor fractuurrisico (10).

Zoals eerder vermeld kan osteoporose ook het gevolg zijn van een andere aandoening: secundaire osteoporose. Onder deze aandoeningen vallen: diabetes mellitus type 1 en 2, osteogenesis imperfecta, onbehandelde langdurige hyperthyroïdie, hypogonadisme of premature menopauze (<45 jaar), chronische malnutritie of malabsorptie en chronisch leverlijden. De aanwezigheid van een van deze aandoeningen is een risicofactor voor osteoporose waarbij adequate behandeling ook een positief effect heeft op osteoporose en het fractuurrisico (9, 11-19).

Reumatoïde artritis kan ook leiden tot secundaire osteoporose en fragiliteitsfracturen. De relatie tussen beide aandoeningen is zo sterk dat deze risicofactor meestal apart vermeld wordt naast de eerdergenoemde aandoeningen. Een studie door Kanis J.A. vond een RR van 1.56 (95% CI 1.20-2.02) voor fragiliteitsfracturen. Dit cijfer is aangepast voor corticosteroïde-gebruik, een extra risicofactor die bij reumatoïde artritis patiënten vaak zorgt voor een vergrote kans op osteoporose en fragiliteitsfracturen. Dezelfde studie vond dat het ooit gebruiken van corticosteroïden geassocieerd was met een RR van 1,66 (95% CI 1,42-1,92) voor fragiliteitsfracturen, onafhankelijk van de therapieduur of dosis en het resultaat van de DXA. Het risico vergroot bij hogere dosissen en frequenter/langdurig gebruik (20).

Het gebruik van hormoon onderdrukkende medicatie is ook een risicofactor voor osteoporose en fragiliteitsfracturen. Deze geneesmiddelen kunnen gebruikt worden als behandeling voor aandoeningen zoals borstkanker en prostaatkanker (18).

Risicofactoren die betrekking hebben tot de levensstijl zijn de volgende: de body mass index (BMI), rookgedrag en alcoholconsumptie. BMI is omgekeerd evenredig met het risico op fracturen met vooral bij een waarde <18,5 kg/m^2 een verhoogd risico op fragiliteitsfracturen. Alleen het risico op enkelfracturen verhoogt met toenemend BMI (9, 21). Immobiliteit is ook een risicofactor voor verlaagde botsterkte volgens de wet van Wolff. Deze stelt dat botten van gezonde mensen zich aanpassen aan de belasting waaraan ze worden blootgesteld: niet

steunen leidt tot zwakkere botten. Verschillende onderzoeken bij patiënten met neurologische en reumatische aandoeningen toonden een significant verhoogd risico op fracturen aan (22-24).

Risicofactor	Auteur	Jaar	Inclusie-periode	land	Aantal patiënten	populatie	Studie-eindpunt	Effect
Dalende botdensiteit met 1 SD t.h.v. femurhals (DXA)	Johnell O et al.° [3]	2005	/	VS, Europa, Canada, Australie, Japan	9 891	Man ≥65 jaar	Heupfractuur	RR 2,88 (95% CI 2,31-3,59)
Dalende botdensiteit met 1 SD t.h.v. femurhals (DXA)	Johnell O et al.° [3]	2005	/	VS, Europa, Canada, Australie, Japan	29 082	Vrouw ≥65 jaar	Heupfractuur	RR 2,94 (95% CI 2,02-4,27)
Leeftijd (per 5 jaar)	Cummings SR et al. [6]	1995	1986-1988	VS	9 516	Wit Vrouw > 65 jaar	Heupfractuur	RR 1,5 (1,3-1,7)
Ouder met fragiliteitsfractuur	Kanis JA et al.° [8]	2004	1990-2000	VS, Europa, Canada, Australie	34 928	>21 jaar Man en vrouw	Heupfractuur	RR 1,49 (95% CI 1,17–1,89)
Ouder met fragiliteitsfractuur	Kanis JA et al.° [8]	2004	1990-2000	VS, Europa, Canada, Australie	34 928	>21 jaar Man en vrouw	Osteoporotische fractuur	RR 1,18 (95% CI 1,06–1,31)
Eerdere fragiliteitsfractuur	Kanis JA et al. [8]	2004	1990-2000	VS, Europa, Canada, Australie	34 928	>21 jaar Man en vrouw	Osteoporotische fractuur	1,87 (95% CI 1,69-2,07)
Vrouwelijk geslacht	Johnell O et al. [6]	2006	1990-2000	wereldwijd	/	Man en vrouw	Osteoporotische fractuur	RR 1,6
Reumatoïde artritis	Kanis JA et al. [20]	2004	1990-2000	VS, Europa, Canada, Australie	34 928	>21 jaar Man en vrouw	Osteoporotische fractuur	RR 1,56 (95% CI 1,20-2,02)

Reumatoïde artritis	Kanis JA et al. [20]	2004	1990-2000	VS, Europa, Canada, Australie	34 928	>21 jaar Man en vrouw	Heupfractuur	RR 1,95 (95% CI 1,11-3,42)
Corticosteroïd gebruik	Kanis JA et al. [20]	2004	1990-2000	VS, Europa, Canada, Australia,	34 928	>21 jaar Man en vrouw	Osteoporotische fractuur	RR 1,80 (95% CI 1,47-2,20)
Corticosteroïd gebruik	Kanis JA et al. [20]	2004	1990-2000	VS, Europa, Canada, Australia,	34 928	>21 jaar Man en vrouw	Heupfractuur	RR 2,30 (95% CI 1,50-3,55)
Menopauze ≤45 jaar (primair)	Van der klift et al. [18]	2004	1990-1999	Nederland	3 001	≥55 jaar Man en vrouw	Wervelfractuur	RR 2,7 (95% CI 1,6-4,6)*
Primaire hyperparathyroïdie	Kohsla S et al. [17]	1999	1965-1992	Nederland	407	≥55 jaar Man en vrouw	Alle fracturen	RR 1,3 (95% CI 1,1-1,5)
Bilaterale ovariëctomie	Melton LJ et al. [16]	2003	1950-1987	VS	340	vrouw	Osteoporotische fractuur	RR 1,54 (95% CI 1,29-1,82)*
Bilaterale orchidectomie	Melton LJ et al. [15]	2003	1956-2000	VS	161	man	Osteoporotische fractuur	RR 3,50 (95% CI 2,71-4,43)*
Anorexia nervosa	Rigotti NA et al. [14]	1991	1983-1986	VS	27	vrouw	Niet-wervelfracturen	RR 7,1 (95% CI 3.2-18.5)
Colitis ulcerosa	Vestergaard P, Mosekilde L [11]	2002	1983-1996	Denemarken	8 323	Man en vrouw	Alle fracturen	RR 1,19 (95% CI 1,06-1,33)
Ziekte van crohn	Vestergaard P, Mosekilde L [11]	2002	1983-1996	Denemarken	7 072	Man en vrouw	Alle fracturen	RR 1,08 (95% CI 0,97-1,20)
Colitis ulcerosa en ziekte van crohn	Bernstein CN et al. [13]	2000	1984-1997	Canada	6 027	Man en vrouw	Osteoporotische fractuur	RR 1,41 (95% CI 1,27-1,56)
Coeliakie	Vestergaard P, Mosekilde L [11]	2002	1983-1996	Denemarken	1 021	Man en vrouw	Alle fracturen	RR 0,94 (95% CI 0,71-1,24)
Diabetes type 1	Vilaca et al.° [19]	2020	/	VS, Canada Europa, Azië	17 571 738	Man en vrouw >18 jaar	Heupfractuur	RR 4,93 (95% CI 3,06-7,95)**

Diabetes type 2	Vilaca et al.° [16]	2020	/	VS, Canada Europa, Azië	17 571 738	Man en vrouw >18 jaar	Heupfractuur	RR 1,33 (95% CI 1,19-1,49)**
Diffuse toxische goiter	Vestergaard et al. [12]	2004	1983-1996	Denemarken	6 301	Man en vrouw	Heupfractuur	RR 1.30 (95% CI 1.03– 1.63)**
Nodulaire toxische goiter	Vestergaard et al. [12]	2004	1983-1996	Denemarken	5 475	Man en vrouw	Heupfractuur	RR 1.44 (95% CI 1.19– 1.76)**
Hypothyroïdie	Vestergaard et al. [12]	2004	1983-1996	Denemarken	4 437	Man en vrouw	Heupfractuur	RR 1.46 (95% CI 1.23– 1.74)**
Ruggenmergletsel	Vestegaard P et al. [22]	1998	1997	Denemarken	1 092	Man en vrouw	Osteoporotische fractuur	RR 1,4 met P<0,001
Ziekte van parkinson	Johnell O et al. [23]	1992	1967-1979	VS	138	Man en vrouw	Alle fracturen	RR 2,3 (95% CI 1,6-3,3)
Beroerte	Dennis et al. [24]	2002	1990-1998	Verenigd koninkrijk, Schotland	2 696	Man en vrouw	Heupfractuur	RR 1,4 (95% CI, 0.92-2.07)**

° meta-analyse

*aangepast voor leeftijd

** aangepast voor leeftijd en geslacht

1.3. Prevalentie van osteoporose en relevantie

Osteoporose is een frequent voorkomende ziekte in België. In 2019 waren er naar schatting 681 000 inwoners met osteoporose, zo'n 5,6% van de bevolking. Dit resulteerde in 100 000 fragiliteitsfracturen in datzelfde jaar in België, een aantal dat verwacht wordt toe te nemen tot zo'n 123 000 fragiliteitsfracturen in 2034. In Europa wordt geschat dat in 2019 22,1% van de vrouwen ouder dan 50 jaar en 6,6% van de mannen ouder dan 50 jaar osteoporose hadden wat resulteerde in 4,28 miljoen fracturen. Een cijfer dat geschat wordt toe te nemen tot 5,34 miljoen fracturen in 2034 (25). De meest voorkomende fragiliteitsfracturen zijn respectievelijk heupfracturen, distale radius-fracturen en wervelfracturen en bedragen samen ongeveer de helft van de fragiliteitsfracturen in België en Europa. Heupfracturen gaan gepaard met de hoogste mortaliteitscijfers gaande van 14,4 tot 28,3% in het jaar volgend op de fragiliteitsfractuur (26).

De epidemiologie en de hieruit volgende fracturen vertalen zich ook in een economische impact. De jaarlijkse aan osteoporose geassocieerde kost in België bedroeg in 2019 1,1 miljard euro terwijl dit in 2010 nog 606 miljoen euro was. In Europa werd dit bedrag geschat op 59,6 miljard euro. Nieuwe fracturen zorgen voor ongeveer 66% van deze economische impact (ziekenhuisopname, diagnostiek, heelkunde), de nazorg op lange termijn van fracturen voor 29% (revalidatie, zorgafhankelijkheid) en farmacologische preventie voor 5% van de kosten. Deze farmacologische preventie bevat niet alleen primaire preventie maar ook secundaire preventie: mensen die al een fragiliteitsfractuur doormaakten en medicamenteuze behandeling krijgen (2).

Opvallend hierbij is dat in 2019 in België 66% van de vrouwen met een hoog fractuurrisico hiervoor geen behandeling ontvingen, er is dus sprake van een treatment gap. In Europa bedraagt de gemiddelde treatment gap zelfs 71% (2). Deze cijfers wijzen op het belang van deze ziekte voor de gezondheidszorg in België en bij uitbreiding Europa en de rest van de wereld. Enerzijds door prevalentie en economische impact, anderzijds door de grote treatment gap. Betere screening en diagnostiek openen de weg naar meer adequate behandeling waardoor meer fragiliteitsfracturen en kosten voorkomen kunnen worden.

1.4. Medicamenteuze behandeling van osteoporose

Er moet evenwel een kanttekening gemaakt worden: hoewel medicamenteuze behandeling van osteoporose bewezen effectiviteit heeft, voorkomt het immers niet alle

fragiliteitsfracturen en moet het voordeel afgewogen worden ten opzichte van de potentiële neveneffecten. De hoogste relatief risico reductie (RRR) werd gevonden voor anabole therapie waarbij abaloparatide niet beschikbaar is in België en teriparatide maximaal 24 maanden mag toegediend worden door verhoogde incidentie van osteosarcomen bij dierenproeven. Romosozumab mag maximaal 12 maanden en enkel bij mensen <75 jaar gebruikt worden vanwege verhoogd risico op cardiovasculaire events. Anabole therapie heeft als bijwerking ook hypocalciëmie. Het is dus slechts een tijdelijke behandelingsoptie, voor een beperkt aantal patiënten en moet steeds vervolgd worden door een andere behandeling (4).

Bisfosfonaten hebben eveneens een bewezen effectiviteit en een significante relatief risico reductie (RRR) maar voorkomen zoals eerder gezegd zeker niet elke fragiliteitsfractuur. De 'number needed tot treat (NNT)' zoals vermeld in 'tabel 2' geeft aan hoeveel mensen gedurende drie jaar moeten behandeld worden om één event te voorkomen en dit cijfer was aanzienlijk hoger bij heupfracturen die net de sterkste associatie hebben met mortaliteit. Bijwerkingen zijn hypocalciëmie, osteonecrose van de kaak en atypische femurfracturen. Osteonecrose van de kaak komt voor bij 0,02-0,05% persoonsjaren blootstelling, bij intraveneus zolendronaat is dit <0,02%. Atypische femurfracturen komen voor bij 0,005-0,009% persoonsjaren blootstelling. Er kunnen drug holidays ingebouwd worden omdat er geen onmiddelijk rebound-effect is (27-29).

Denosumab is net zoals bisfosfonaten anti-resorptief en heeft als bijwerking ook osteonecrose van de kaak, hypocalciëmie, atypische femurfracturen maar ook verhoogd risico op infecties. De NNT voor heupfracturen was in de reeds uitgevoerde onderzoeken maar liefst 334. Osteonecrose van de kaak komt voor bij 0,05% persoonsjaren blootstelling, atypische fracturen bij 0,008% persoonsjaren blootstelling en infecties komen vaker voor met een hazard ratio (HR) voor sepsis van 1,54 (95% CI 1,43-1,66). Er kunnen geen drug holidays ingevoerd worden gezien de sterke terugval van de BMD die al na zeven maanden optreedt (30, 31).

SERM, waarbij vooral over raloxifeen data beschikbaar is, toonde zich enkel significant efficiënter dan placebo in de preventie van wervelfracturen maar niet van heup- of niet-wervelfracturen en is dus inferieur aan de eerdergenoemde medicatie. Grieperige klachten zijn een frequente bijwerking en er is een verhoogd risico op trombo-embolie en beroertes. De effectiviteit van hormonale therapie is dosis- en moleculeafhankelijk en heeft een verhoogd risico op borstkanker, trombo-embolie en beroertes (4)

	wervelfracturen		Niet-wervelfracturen		heupfracturen		fragiliteitsfracturen
	RRR	NNT	RRR	NNT	RRR	NNT	NNT
Denosumab [28][30]	0,32 (95% CI 0,22-0,45)	21	0,80 (95% CI 0,67-0,96)	/	0,56 (95% CI 0,35-0,90)	334	
Alendronaat [27][28]	0,57 (95% CI 0,45-0,71)	15	0,84 (95% CI 0,74-0,94	/	0,61 (95% CI 0,42-0,90)	91	15
Zolendronaat [27][28]	0,38 (95% CI 0,25-0,58)	14	0,79 (95% CI 0,67-0,94)	/	0,60 (95% CI 0,45-0,81)	91	14
Ibradronaat [27][28]	0,67 (95% CI 0,48-0,93)	21	1,06 (95% CI 0,83-1,36)	/	0,62 (95% CI 0,29-1,36)	/	21
Risedronaat [27][28]	0,61 (95% CI 0,48-0,78)	20	0,78 (95% CI 0,68-0,89)	/	0,73 (95% CI 0,58-0,92)	/	20
Teriparatide [27][28]	0,27 (95% CI 0,19-0,38)	12	0,62 (95% CI 0,47-0,80)	/	0,64 (95% CI 0,25-1,68)	/	12
Romosozumab [28]	0,44 (95% CI 0,24-0,79)	/	0,67 (95% CI 0,53-0,86)	/	0,44 (95% CI 0,24-0,79)	/	/
Raloxifeen [28]	0,59 (95% CI 0,46-0,76)	/	0,94 (95% CI 0,85-1,05)	/	0,91 (95% CI 0,71-1,17)	/	/
Hormoon therapie [28]	0,65 (95% CI 0,46-0,92)	/	0,78 (95% CI 0,68-0,89)	/	0,72 (95% CI 0,53-0,98)	/	/

1.5. Screening naar osteoporose

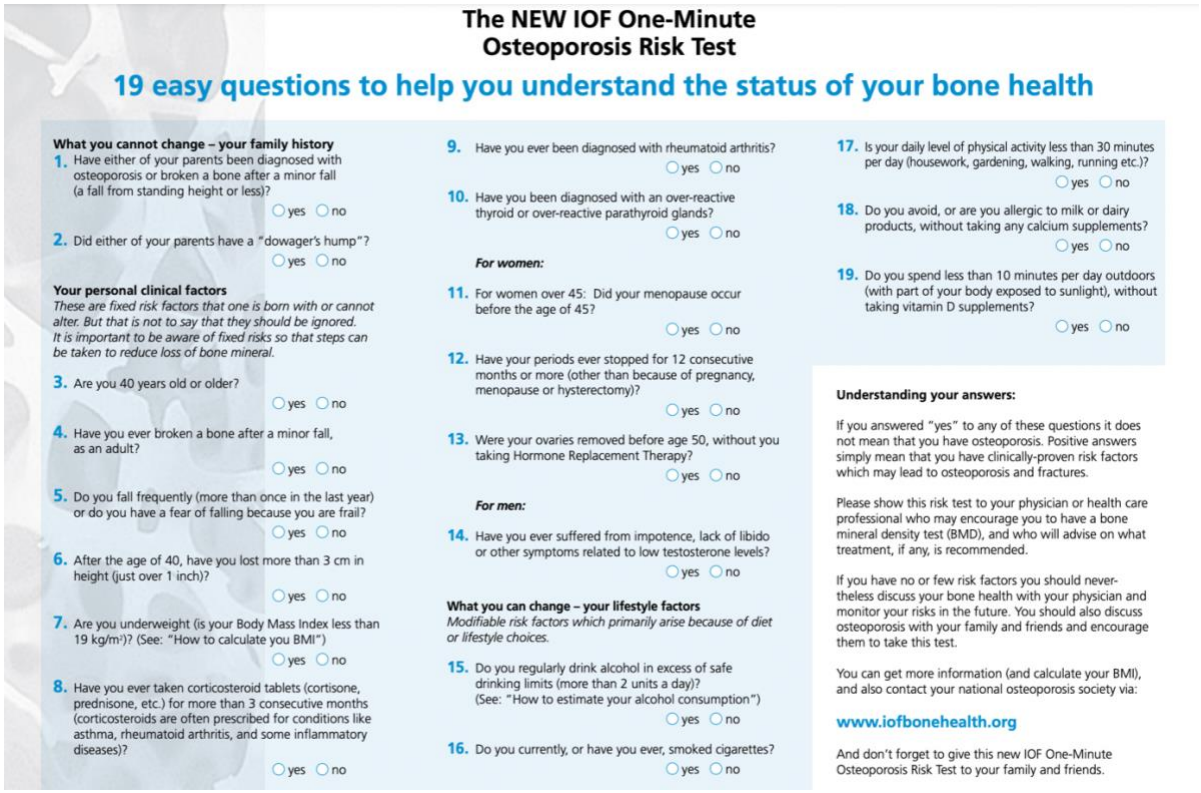
Identificeren van hoog-risico patiënten voor fragiliteitsfracturen enkel aan de hand van DXA gaat voorbij aan hoe multifactorieel fragiliteitsfracturen zijn. Iedereen systematisch screenen zou leiden tot heel wat onnodige DXA en enkel een DXA zal niet alle patiënten met verhoogd fractuurrisico identificeren. De specificiteit van een DXA bij de voorspelling van fragiliteitsfracturen bedraagt volgens de Rotterdam Study 74%, de sensitiviteit is slechts 44% en de positief predictieve waarde 47%.(24, 32)

Screening aan de hand van enkel DXA is dus geen efficiënte manier die mede door de kostprijs van een DXA en de organisatie van systematische screening nergens wordt uitgevoerd.(9) Risicofactoren bepalen mee hoeveel kans iemand heeft om een fractuur te krijgen. Ze staan toe om de osteoporose-screening met een DXA efficiënter uit te voeren en tot betere diagnostiek te komen. Hierdoor kan meer aan preventie gedaan worden en kan de hoge kost door fragiliteitsfracturen dalen.

In 2008 publiceerde Universiteit van Sheffield de FRAX-score (fracture risk assessment tool). Deze tool berekent de probabiliteit op majeure osteoporotische fracturen en heupfracturen aan de hand van de aan- of afwezigheid van verschillende risicofactoren en indien beschikbaar ook de BMD. Het algoritme maakt gebruik van cohorte studies uitgevoerd in Europa, Azië, Australië en Noord-Amerika en breidt zich uit naar andere regio's op basis van nieuwe data.

De tool is ondersteund door uitgebreid onderzoek maar is gelimiteerd in het voorspellen van fracturen zonder DXA en is eerder gericht op zorgverleners om hen bij te staan bij hun beleid-(9, 33).

Een patiënt-vriendelijker alternatief voor de FRAX-score is de 'International Osteoporosis Foundation (IOF) One Minute Osteoporosis Screening test' die het valrisico mee opneemt maar ook andere risico factoren zoals diabetes mellitus type 2, lengte-afname (i.k.v. potentiële indeukingsfracturen), hormoon-onderdrukkende medicatie, calcium en vitamine D inname en premature menopauze door ovariëctomie zonder hormoonsubsitutie.(34)



The NEW IOF One-Minute Osteoporosis Risk Test

19 easy questions to help you understand the status of your bone health

What you cannot change – your family history

1. Have either of your parents been diagnosed with osteoporosis or broken a bone after a minor fall (a fall from standing height or less)? ○ yes ○ no
2. Did either of your parents have a "dowager's hump"? ○ yes ○ no

Your personal clinical factors

These are fixed risk factors that one is born with or cannot alter. But that is not to say that they should be ignored. It is important to be aware of fixed risks so that steps can be taken to reduce loss of bone mineral.

3. Are you 40 years old or older? ○ yes ○ no
4. Have you ever broken a bone after a minor fall, as an adult? ○ yes ○ no
5. Do you fall frequently (more than once in the last year) or do you have a fear of falling because you are frail? ○ yes ○ no
6. After the age of 40, have you lost more than 3 cm in height (just over 1 inch)? ○ yes ○ no
7. Are you underweight (is your Body Mass Index less than 19 kg/m²)? (See: "How to calculate you BMI") ○ yes ○ no
8. Have you ever taken corticosteroid tablets (cortisone, prednisone, etc.) for more than 3 consecutive months (corticosteroids are often prescribed for conditions like asthma, rheumatoid arthritis, and some inflammatory diseases)? ○ yes ○ no
9. Have you ever been diagnosed with rheumatoid arthritis? ○ yes ○ no
10. Have you been diagnosed with an over-reactive thyroid or over-reactive parathyroid glands? ○ yes ○ no

For women:

11. For women over 45: Did your menopause occur before the age of 45? ○ yes ○ no
12. Have your periods ever stopped for 12 consecutive months or more (other than because of pregnancy, menopause or hysterectomy)? ○ yes ○ no
13. Were your ovaries removed before age 50, without you taking Hormone Replacement Therapy? ○ yes ○ no

For men:

14. Have you ever suffered from impotence, lack of libido or other symptoms related to low testosterone levels? ○ yes ○ no

What you can change – your lifestyle factors

Modifiable risk factors which primarily arise because of diet or lifestyle choices.

15. Do you regularly drink alcohol in excess of safe drinking limits (more than 2 units a day)? (See: "How to estimate your alcohol consumption") ○ yes ○ no
16. Do you currently, or have you ever, smoked cigarettes? ○ yes ○ no
17. Is your daily level of physical activity less than 30 minutes per day (housework, gardening, walking, running etc.)? ○ yes ○ no
18. Do you avoid, or are you allergic to milk or dairy products, without taking any calcium supplements? ○ yes ○ no
19. Do you spend less than 10 minutes per day outdoors (with part of your body exposed to sunlight), without taking vitamin D supplements? ○ yes ○ no

Understanding your answers:

If you answered "yes" to any of these questions it does not mean that you have osteoporosis. Positive answers simply mean that you have clinically-proven risk factors which may lead to osteoporosis and fractures.

Please show this risk test to your physician or health care professional who may encourage you to have a bone mineral density test (BMD), and who will advise on what treatment, if any, is recommended.

If you have no or few risk factors you should nevertheless discuss your bone health with your physician and monitor your risks in the future. You should also discuss osteoporosis with your family and friends and encourage them to take this test.

You can get more information (and calculate your BMI), and also contact your national osteoporosis society via:

www.iofbonehealth.org

And don't forget to give this new IOF One-Minute Osteoporosis Risk Test to your family and friends.

Figuur 2 : de 'one-minute osteoporosis risk-test'

Ze is opgesteld in verstaanbare taal voor de algemene bevolking die geen medische achtergrond heeft. Het nadeel aan deze tool is dat er minder gegevens zijn omtrent het osteoporose- of fractuurrisico per gegeven score. Een Taiwanese studie vond een positief predictieve waarde (PPV) van 70% voor osteoporose bij een score van ≥5, de hoog risico groep voor osteoporose (35).

1.6. Huidige screening en terugbetaling in België

In België bestaat er ondanks de hoge prevalentie en kost geen systematisch screeningsprogramma voor osteoporose. Dit in een belangrijke mate omdat systematische screening – zoals eerder vermeld – aan de hand van DXA alleen, niet als doeltreffend werd bevonden. Het is zinvoller enkel de mensen met een verhoogd risico een DXA te laten ondergaan.

De Belgische gezondheidszorg is gedeeltelijk publiek gefinancierd en voorziet terugbetaling voor het ondergaan van een DXA indien aan bepaalde voorwaarden – zijnde risicofactoren voor fragiliteitsfracturen – wordt voldaan en dit éénmaal per vijf jaar. Screening moet hierdoor gebeuren aan de hand van sensibiliseringsacties, op initiatief van de behandelend arts – vaak de huisarts voor preventie – of de patiënt zelf. De terugbetalingsvoorwaarden zoals vermeld door Rijksinstituut voor Ziekte en Invalideitsverzekering (RIZIV) zijn hieronder opgelijst:

- Vrouwen van meer dan 65 jaar met een familiale geschiedenis van osteoporose namelijk een heupfractuur bij familie van de eerste of tweede graad.
- Ongeacht de leeftijd of het geslacht, indien één of meer van de volgende risicofactoren aanwezig zijn:
    - Niet-oncologische low impact wervelfractuur
    - Antecedent van een perifere low impact fractuur met exclusie van fractuur ter hoogte van vingers, tenen, schedel, gelaat of van de cervicale wervelzuil
    - Patiënten met een voorgeschreven corticotherapie van meer dan drie maand opeenvolgend aan een equivalent van > 7,5 mg prednisolone/dag
    - Oncologische patiënten onder anti-hormonale therapie of in menopauze als gevolg van de oncologische therapie
    - Patiënten met minstens één van de volgende risico aandoeningen
        - Reumatoïde arthritis
        - Evolutieve niet behandelde hyperthyroïdie
        - Hyperprolactinemie
        - Langdurig hypogonadisme (inbegrepen therapeutische orchidectomie of langdurige behandeling met een "gonadotrophine releasing-hormone" (GnRH) analoog)
        - Renale hypercalciurie
        - Primaire hyperparathyreoïdie
        - Osteogenesis imperfecta
        - Ziekte/syndroom van Cushing
        - Anorexia nervosa met Body Mass Index < 19 kg/m2
        - Vroegtijdige menopauze (< 45 jaar)

De eerder genoemde cijfers tonen echter dat de treatment gap en het aantal fragiliteitsfracturen nog steeds aanzienlijk zijn, wat doet vermoeden dat de huidige osteoporose screening nog efficiënter kan gebeuren.

2. Methodologie

Deze studie kadert in een praktijkverbeterend project met betrekking tot osteoporosescreening in een huisartspraktijk in België. Zoals eerder vemeld, is er geen terugbetaalde routine screening voor osteoporose en is de screening een proactief gebeuren op initiatief van de behandelend arts of patiënt en met strikte terugbetalingsvoorwaarden.

Zoals eerder vermeld spelen vrouwelijke geslacht, leeftijd en hormonale status een belangrijke rol. Bij de patiëntenselectie werd een eerste risico-stratificatie uitgevoerd waarbij de doelpopulatie werd vastgesteld op vrouwen ≥55 jaar. Door een leeftijdsgrens in plaats van de categorie 'postmenopauzale vrouwen' te kiezen, vergemakkelijken we de inclusie van patiënten.

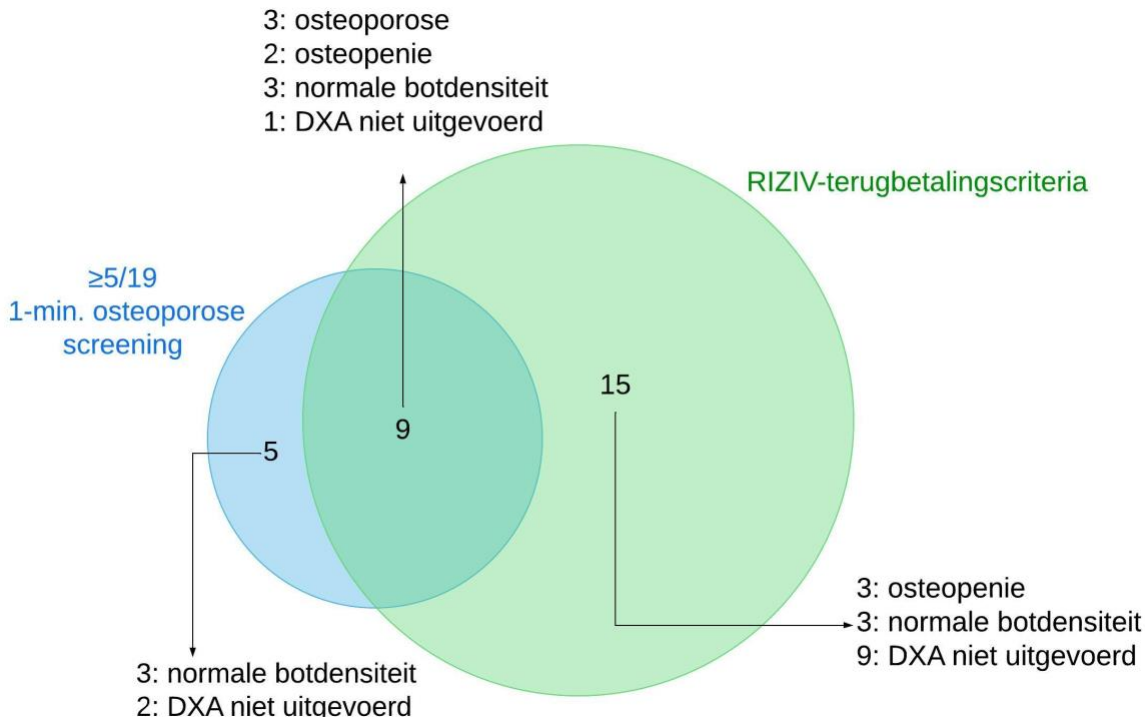
Exclusiecriteria zijn:

- botdensitometrie <5 jaar geleden
- huidige behandeling voor osteoporose
- zwangerschap

De praktijk waar het onderzoek uitgevoerd werd, had op 1/10/2022 – wanneer het ethisch comité ingediend werd – 3462 patiëntendossiers van personen die tot de doelgroep behoorden. Exclusiecriteria konden niet betrouwbaar, systematisch uit de patiëntendossiers gehaald worden en werden daarom tijdens het patiëntencontact bevraagd en gecontroleerd. Om patiënten te screenen werd de 'osteoporisis one minute risk analysis tool' gebruikt. Bij hoog risico i.e. score ≥5/19 werd een aanvraag tot DXA meegegeven met de patiënt. Er werd ook gecontroleerd of patiënten voldeden aan de terugbetalingsvoorwaarden, een aanvraag werd meegegeven indien dit het geval was. Het al dan niet laten uitvoeren van een DXA was volkomen vrijwillig en geen voorwaarde voor inclusie.

Patiënten werden in de wachtzaal gesensibiliseerd door posters en folders waar ze de 'osteoporosis one minute risk analysis tool' konden invullen. Indien de patiënt het thema aanbracht of indien er tijdens de consultatie ruimte voor was, werd osteoporosescreening besproken met de patiënt. De studieperiode liep in totaal over zes maanden: van november 2022 tot en met maart 2023.

3. Resultaten



Figuur 3 : schematisch voorstelling resultaten

Een schematisch overzicht van de resultaten is te zien in figuur 3. Van de 72 screenings die uitgevoerd werden, hadden veertien patiënten een risicoscore ≥5/19. Van deze veertien waren er vijf patiënten die niet voldeden aan de terugbetalings-voorwaarden in België. Van de patiënten die een score hadden van ≥5/19 waren er drie nieuwe diagnoses van osteoporose waarvan twee patiënten medicamenteuze behandeling dienden te krijgen. Er waren ook twee diagnoses van osteopenie waarbij calcium en vitamine D suppletie en opvolging voldoende waren, zes patiënten hadden een normale botdensiteit en drie patiënten voerde het onderzoek niet uit. Al deze patiënten met osteopenie/osteoporose voldeden aan de terugbetalingscriteria van het RIZIV. Van de vijf patiënten met score ≥5/19 die geen terugbetaling kregen voerden twee personen het onderzoek niet uit en hadden drie personen geen osteoporose/osteopenie. In dit onderzoek leverde de 'one minute osteoporosis risk analysis tool' dus geen diagnoses van osteoporose of osteopenie op die enkel met de terugbetalingscriteria niet naar boven waren gekomen.

Omgekeerd waren er in totaal 26 patiënten die voldeden aan de terugbetalingsvoorwaarden in België waarbij slechts negen van deze patiënten een score hadden van ≥5/19. Alle 26 patiënten kregen een voorschrift voor beeldvorming mee. Op basis van deze kleine groep

patiënten kan dus gesteld worden dat de ‘one minute osteoporosis risk analysis tool’ een strengere risico-stratificatie is en wanneer enkel deze toegepast zou worden, men minder zou screenen.

Bij de zeventien patiënten die terugbetaling genoten maar geen score hadden van ≥5/19, waren er negen die de test niet uitgevoerd hebben. Van de zes personen die de test wel uitvoerden, waren er drie diagnoses osteopenie en drie mensen waarbij een normale botdensiteit gemeten werd. De patiënten met osteopenie hoefden volgens de richtlijn geen medicamenteuze behandeling te krijgen maar enkel calcium en vitamine D suppletie.

Er was één persoon die noch aan de terugbetalingscriteria voldeed, noch een score had van ≥5/19 en na de risico bepaling een heupfractuur doormaakte. Door deze fragiliteitsfractuur voldeed zij wel aan de terugbetalingsvoorwaarden maar was haar score nog steeds <5/19. Zij kreeg ook medicamenteuze behandeling als secundaire preventie.

Eén patiënt onderging via een andere arts los van het onderzoek een DXA waaruit bleek dat zij een normale botdensiteit had. Deze patiënt voldeed niet aan de terugbetalingsvoorwaarden en had een score van <5/19.

4. Discussie

4.1. Terugbetalingscriteria versus ‘one-minute osteoporosis risk analysis’

In dit onderzoek kon geen duidelijke meerwaarde aangetoond worden van de ‘one minute osteoporisis risk analysis’. Er werden immers niet meer diagnoses van osteoporose gesteld dan gesteld zouden worden met enkel het volgen van de terugbetalingscriteria. Er werden wel drie personen met osteopenie gevonden in de groep die enkel voldeed aan de terugbetalingscriteria en die dus gemist zouden worden met de ‘one-minute osteoporosis risk analysis’ alleen. Het risico op fragiliteitsfracturen bij deze mensen was volgens de Belgische richtlijnen onvoldoende verhoogd voor medicamenteuze behandeling maar opvolging en niet-medicamenteuze behandeling waren wel aangewezen. Deze opvolging houdt in dat zowel de BMD als de aanwezigheid risicofactoren moeten opgevolgd worden – een verandering in één van beide kan een indicatie zijn voor medicamenteuze behandeling. Opvolging van de DXA is om de vijf jaar terugbetaald in België als voldaan wordt aan de terugbetalingscriteria (4).

4.2. Beperkingen

De studie periode liep over een beperkte periode van zes maanden: van november 2022 tot en met maart 2023. Slechts 83 screenings werden uitgevoerd terwijl op basis van statistiek via EPD (elektronisch patiënten dossier) 3462 patiënten aan de inclusiecriteria voldeden. Hiervan werden elf personen niet opgenomen toen tijdens de consultatie bleek dat exclusiecriteria van toepassing waren. Tien ondergingen minder dan vijf jaar geleden een DXA en één patiënt was in behandeling voor osteoporose.

De populatieverzameling gebeurde niet volledig actief maar kon pas plaatsvinden als de patiënt een afspraak maakte met een arts uit de praktijk en vervolgens moest er tijd vrijgemaakt worden om de risico-screening te overlopen. Al de deelnemende patiënten kwamen immers al met een ander doel dan osteoporose-screening naar de huisartsenpraktijk. Door de drukte – die deels periode-gebonden was – in de huisartsenpraktijk waar het onderzoek werd uitgevoerd, kon niet steeds een gesprek omtrent osteoporosescreening aangeknoopt worden.

Naast tijdsafhankelijkheid was dit initiatief ook erg arts-afhankelijk. Zo werden er van de 83 uitgevoerde screenings 69 uitgevoerd door de auteur van deze masterthesis, veertien screenings werden door een andere arts in de praktijk uitgevoerd. Het beperkt aantal screenings toont dus mogelijks dat het gebruik van de ‘one minute osteoporosis screening tool’ het screenen naar risicoprofielen maar beperkt doet toenemen en slechts een deel van de doelpopulatie bereikt werd bij dit onderzoek.

Daarnaast kan het gebruik van zowel de ‘one minute risk analysis tool’ als de terugbetalingscriteria in België verwarrend werken. Mensen die zien dat ze geen hoog risico hebben volgens de vragenlijst – maar vervolgens wel een voorschrift krijgen gezien ze aan de terugbetalingsvoorwaarden voldoen – lijken volgens de resultaten van dit onderzoek minder geneigd te zijn tot uitvoeren van de DXA. Slechts zes van de vijftien mensen uit deze groep onderging het onderzoek, negen deden dit niet. Er werd niet bevraagd waarom deze mensen hier niet op ingingen. Bij de vijf mensen die wel een score van ≥5/19 hadden maar niet voor terugbetaling in aanmerking kwamen, voerden twee mensen het onderzoek niet uit. Onder de negen personen die volgens beide screeningsmethoden een hoog risico hadden, onderging één persoon geen DXA. Het gebruiken van twee verschillende drempelwaarden waarbij de screeningstool ‘strenger’ is dan de terugbetalingsvoorwaarden, zorgt in dit onderzoek vermoedelijk voor een lager totaal aantal uitgevoerde DXA.

4.3. Toekomstig onderzoek

Een groter aantal deelnemende patiënten kan voor meer eenduidige cijfers zorgen waarbij het duidelijk wordt of de gebruikte risicostratificatie een meerwaarde heeft ten opzichte van het enkel toepassen van de terugbetalingsvoorwaarden. Indien dit zo blijkt te zijn, kan met een groter aantal deelnemers en een controlegroep ook vastsgesteld worden welke drempelwaarde het effectiefst is voor screening. In een groter tijdsvenster – e.g. een jaar – zullen fluctuaties in drukte minder bias geven waardoor ook het effect van deze screeningsmethode over lange termijn duidelijker wordt. Bij toekomstige onderzoeken kan het ook waardevol zijn om de screening meer actief uit te voeren waarbij post-menopausale vrouwen door middel van een brief of e-mail benaderd worden en niet enkel zij die langskomen in de praktijk. Deze weinig actieve screeningsmethode kan immers zorgen voor selectionbias: vrouwen die regelmatig de huisarts bezoeken hebben meer kans deel te nemen aan het onderzoek.

Op de vraag of deze risicostratificatie de screening laagdrempeliger maakt, kan door de beperkte schaal van het onderzoek en ontbreken van vergelijkend onderzoek niet geantwoord worden. In ieder geval kan een op voorhand ingevulde vragenlijst over het osteoporose-risico het werk voor de arts tijdens de consultatie verminderen.

5. Conclusie

In dit onderzoek kon geen duidelijke meerwaarde aangetoond worden van de ‘one minute osteoporisis risk analysis tool’, er werden niet meer diagnoses van osteoporose of osteopenie gesteld dan gesteld zouden worden met enkel het volgen van de terugbetalingscriteria. In de groep die niet hoog-risico was volgens de screeningstool werden wel drie personen met osteopenie gevonden die niet in aanmerking kwamen voor medicamenteuze behandeling. Patiënten met osteopenie hebben verhoogd risico op fragiliteitsfracturen en de nodige niet-medicamenteuze maatregelen dienen dus genomen te worden. Opvolgen van risicofactoren en DXA is eveneens aangewezen, bij verhoging in fractuurrisico kan medicamenteuze behandeling immers wel aangewezen zijn. Er is meer onderzoek nodig om te achterhalen of de ‘one minute osteoporosis risk analysis tool’ een meerwaarde kan zijn binnen de screening naar osteoporose en met welke drempelwaarde. Om conclusies te kunnen maken is het noodzakelijk onderzoek op grotere schaal te voeren i.e. met een groter aantal deelnemers en

over een langere tijdsperiode. Actief aanspreken van patiënten kan zorgen voor dit grotere aantal enerzijds en voorkomt ook selectionbias anderzijds.

Afkortingen

WHO: World Health Organisation

BMD: Bot Mineraal Densiteit

DXA: Dual X-ray Absorptiometry

SD: Standard deviation

SERM: Selective Estrogen Receptor Modulator

FRAX-score: Fractue Risk Assesment tool - score

RR: Relative Risk

HR: Hazard Ratio

CI: Confidence Interval

IOF: Internation Osteoporosis Foundation

Bronnen

1. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. Jama. 2001;285(6):785-95.
2. al. Se. Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific report: Archives of Osteoporosis; 2013 [
3. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. J Bone Miner Res. 2005;20(7):1185-94.
4. Sanchez-Rodriguez D, Bergmann P, Body JJ, Cavalier E, Gielen E, Goemaere S, et al. The Belgian Bone Club 2020 guidelines for the management of osteoporosis in postmenopausal women. Maturitas. 2020;139:69-89.
5. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. Lancet. 2002;359(9321):1929-36.
6. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. N Engl J Med. 1995;332(12):767-73.
7. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. Osteoporos Int. 2006;17(12):1726-33.
8. 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.
9. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. Osteoporos Int. 2008;19(4):385-97.
10. Cauley JA, Nelson DA.
11. 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.
12. Vestergaard P, Mosekilde L. Fractures in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism: a nationwide follow-up study in 16,249 patients. Thyroid. 2002;12(5):411-9.

13. 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.
14. Rigotti NA, Neer RM, Skates SJ, Herzog DB, Nussbaum SR. The clinical course of osteoporosis in anorexia nervosa. A longitudinal study of cortical bone mass. Jama. 1991;265(9):1133-8.
15. Melton LJ, 3rd, Alothman KI, Khosla S, Achenbach SJ, Oberg AL, Zincke H. Fracture risk following bilateral orchiectomy. J Urol. 2003;169(5):1747-50.
16. Melton LJ, 3rd, Khosla S, Malkasian GD, Achenbach SJ, Oberg AL, Riggs BL. Fracture risk after bilateral oophorectomy in elderly women. J Bone Miner Res. 2003;18(5):900-5.
17. 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. J Bone Miner Res. 1999;14(10):1700-7.
18. van der Klift M, de Laet CE, McCloskey EV, Johnell O, Kanis JA, Hofman A, et al. Risk factors for incident vertebral fractures in men and women: the Rotterdam Study. J Bone Miner Res. 2004;19(7):1172-80.
19. Vilaca T, Schini M, Harnan S, Sutton A, Poku E, Allen IE, et al. The risk of hip and non-vertebral fractures in type 1 and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis update. Bone. 2020;137:115457.
20. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, de Laet C, Melton IL, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. J Bone Miner Res. 2004;19(6):893-9.
21. Kaze AD, Rosen HN, Paik JM. A meta-analysis of the association between body mass index and risk of vertebral fracture. Osteoporos Int. 2018;29(1):31-9.
22. Vestergaard P, Krogh K, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture rates and risk factors for fractures in patients with spinal cord injury. Spinal Cord. 1998;36(11):790-6.
23. Johnell O, Melton LJ, 3rd, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Kurland LT. Fracture risk in patients with parkinsonism: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. Age Ageing. 1992;21(1):32-8.
24. Dennis MS, Lo KM, McDowall M, West T. Fractures after stroke: frequency, types, and associations. Stroke. 2002;33(3):728-34.
25. Willers C ea. Osteoporosis in Europe: A compendium of country-specific reports: Archives of Osteoporosis; 2021 [
26. Sing CW, Lin TC, Bartholomew S, Bell JS, Bennett C, Beyene K, et al. Global Epidemiology of Hip Fractures: Secular Trends in Incidence Rate, Post-Fracture Treatment, and All-Cause Mortality. J Bone Miner Res. 2023;38(8):1064-75.
27. Ringe JD, Doherty JG. Absolute risk reduction in osteoporosis: assessing treatment efficacy by number needed to treat. Rheumatol Int. 2010;30(7):863-9.
28. Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N, Alahdab F, Mohammed K, Benkhadra K, et al. Efficacy of Pharmacological Therapies for the Prevention of Fractures in Postmenopausal Women: A Network Meta-Analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(5):1623-30.
29. Mahjoub Z, Jean S, Leclerc JT, Brown JP, Boulet D, Pelet S, et al. Incidence and Characteristics of Atypical Femoral Fractures: Clinical and Geometrical Data. J Bone Miner Res. 2016;31(4):767-76.
30. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, Brown JP, Chapurlat R, Cummings SR, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(7):513-23.

31. Huang ST, Chiu TF, Chiu CW, Kao YN, Wang IK, Chang CT, et al. Denosumab treatment and infection risks in patients with osteoporosis: propensity score matching analysis of a national-wide population-based cohort study. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1182753.
32. Schuit SC, van der Klift M, Weel AE, de Laet CE, Burger H, Seeman E, et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. Bone. 2004;34(1):195-202.
33. Kanis JA, Johansson H, McCloskey EV, Liu E, Åkesson KE, Anderson FA, et al. Previous fracture and subsequent fracture risk: a meta-analysis to update FRAX. Osteoporos Int. 2023;34(12):2027-45.
34. osteoporisis one-minute risk-test Switzerland: IOF – International Osteoporosis Foundation; 2023 [Available from: https://riskcheck.osteoporosis.foundation/.
35. Kimber C, Grimmer-Somers K. A novel primary care clinical prediction rule for early detection of osteoporosis. Aust J Prim Health. 2011;17(2):175-80.

Bijlagen

Ethisch comité

Afzender : Commissie voor medische ethiek

Prof. Dr. Liesbeth Borgermans
Vakgroep Volksgezondheid en Eerstelijnszorg
UGent

contact	telefoon	e-mail
Commissie voor medische ethiek	+32 (0)9 332 33 36	Ethisch.comite@uzgent.be
Aanvrager	**datum**	**pagina**
Arthur POLLENTIER	02/05/2023	1/6
Onze referentie:	**EudraCT-nr:**	**Belg. Regnr:**
ONZ-2023-0014		B6702023000141

Betreft:

Praktijkverbeterend project: systematische osteoporose-screening van asymptomatische vrouwen vanaf 55 jaar

General practice-improving-project: screening women 55 years and older to detect osteoporosis.

Positief advies conform de wet van 7 mei 2004 betreffende experimenten op de menselijke persoon

Beste collega

De Commissie Medische Ethiek (CME) verbonden aan de Universiteit Gent (Ugent) en het Universitair Ziekenhuis Gent (UZ Gent) heeft het bovenvermelde dossier onderzocht en besproken op haar vergadering van 21/03/2023.

Na raadpleging van de bijkomende informatie en/of aangepaste documenten met betrekking tot dit dossier, is de CME van oordeel dat de voorgestelde studie, zoals beschreven in het protocol, wetenschappelijk relevant en ethisch verantwoord is.

EC geeft daarom op 26/04/2023 een gunstig advies over deze studie.

Ingediende documenten: zie bijlage 1
Ledenlijst: zie Bijlage 2
Aandachtspunten: zie Bijlage 3a

Met vriendelijke groeten,



Prof. dr. Philippe Deron
Voorzitter
Commissie voor Medische Ethiek U(Z) Gent

ALGEMENE DIRECTIE
Commissie voor Medische Ethiek

VOORZITTER:
Prof.dr. P. Deron

SECRETARIS
Prof.dr. R. Peleman

INGANG 75
ROUTE 7522

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

CC: FAGG
Cc: HIRUZ_CTU (Clinical Trial Center UZ Gent)

Unofficial translation in English:

Positive advice in accordance with the law of 7 May 2004 on experiments on the human person

The Ethics committee (EC) of University Ghent (Ugent) and Ghent University Hospital (UZ Gent) has examined and discussed the above mentioned dossier at its meeting of 21/03/2023.

After consulting the additional information and/or modified documents related to this dossier, the CME is of the opinion that the proposed study, as described in the protocol, is scientifically relevant and ethically justified.

EC therefore gives on 26/04/2023 a favourable opinion on this study

Submitted documents: see Annex 1
List of members: see appendix 2
Points of concern: see appendix 3b

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

Bijlage 1: Documenten

Categorie: Antwoord onderzoeker op opmerkingen CME U(Z) Gent
- Antwoord onderzoeker na feedback EC, ontv dd 21/04/2023 (NL)

Categorie: CV
- Prof. Borgermans Liesbeth, versie 1 dd. 24/09/2022 (Engels)

Categorie: GCP certificaat
- Prof. Borgermans Liesbeth, versie 1 dd. 11/03/2021 (Engels)

Categorie: Gegevensverwerkingsregister
- GDPR plan, versie 1 dd. 27/09/2022 (Engels)

Categorie: Informatie- en toestemmingsformulier
- ICF, aangepaste versie (NL)

Categorie: Opmerkingsbrief CME U(Z) Gent
- Opmerkingsbrief, dd. 28/03/2023

Categorie: Rekruteringsmateriaal
- osteoporose poster - rekrutering, aangepaste versie (NL)

Categorie: Vragenlijsten
- Test osteoporose (deel 1), versie 1 dd. 30/01/2023 (Nederlands)
- Test osteoporose (deel 2), versie 1 dd. 30/01/2023 (Nederlands)

Bijlage 2: Overzicht leden CME U(Z) Gent

voorzitter: Prof. dr. P. Deron
Secretaris: Prof. Dr. R. Peleman

Effectief lid	Plaatsvervangend lid
Dr. G. VAN LANCKER (UZ GENT – klinisch farmacoloog, ♀)	Prof. dr. S. ROTTEY (UZ GENT – klinisch farmacoloog, ♀)
Prof.dr. D. DE BACQUER (UGENT - statisticus, ♂)	Prof. dr. P. COOREVITS (UGENT - statisticus, ♂)
Dr. J. VAN ELSEN (huisarts, ♂)	Dr. M. COSYNS (huisarts, ♂)
Prof. dr. K. DE GROOTE (UZ GENT – kindercardioloog, ♀)	Prof. dr. P. SCHELSTRAETE (UZ GENT – kinderpneumoloog/infectioloog, ♀)
Prof. dr. W. NOTEBAERT (UGENT – psycholoog, ♂)	Mr. W. SCHRAUWEN (UZ GENT – psycholoog, ♂)
Mevr. M. FOUQUET (UZ GENT – verpleegkundige, ♀)	Mevr. I. VLERICK (UZ GENT – verpleegkundige, ♀)
Dhr. C. DEMEESTERE (UZ GENT – verpleegkundige, lic. Medisch sociale wetenschappen, ♂)	Dhr. G. DE SMET (UZ GENT – verpleegkundige, - lic. Medisch sociale wetenschappen ♂)
Mevr. K. KINT (UZ GENT – apotheker, ♀)	Mevr. L. HUYS (UZ GENT – apotheker, ♀)
Dhr. B. VANDERHAEGEN (UZ GENT - moraaltheoloog, ♂)	Prof. dr. S. STERCKX (UGENT - moraalfilosoof, ♀)
Prof. Dr. T. GOFFIN (UGENT - jurist, ♂)	
Mevr. C. VANCAENEGHEM (patiëntvertegenwoordiger, ♀)	Mevr. S. DE GROOTE (patiëntvertegenwoordiger, ♀)
Prof. dr. P. DERON (UZ GENT – chirurg, ♂)	Prof. dr. W. CEELEN (UZ GENT – chirurg, ♂)
Prof. dr. R. PELEMAN (UZ GENT - internist/pneumoloog, ♂)	Prof. dr. H. VERSTRAELEN (UZ GENT – Vulva-arts, ♂)
Prof. dr. J. DECRUYENAERE (UZ GENT – internist/intensivist, ♂)	Dr. N. PETERS (UZ GENT – fertiliteitsarts, ♀)
Prof. dr. R. RUBENS (UZ GENT – internist/endocrinoloog, ♂)	Prof. dr. W. VAN BIESEN (UZ GENT – nefroloog, ♂)
Prof. dr. M. De MUYNCK (UZ GENT – arts fysische geneeskunde en revalidatie, ♀)	Prof. dr. S. JANSSENS (UZ GENT – geneticus, ♀)
Prof. dr. K. DHONDT (UZ GENT – (kinder)psychiater, ♀)	Dr. L. GOOSSENS (UZ GENT – neonatoloog, ♀)

Appendix 3a: Aandachtspunten (indien van toepassing)

De CME bevestigt te werken in overeenstemming met de ICH-GCP-principes (International Conference on Harmonization Guidelines on Good Clinical Practice), de nieuwste versie van de Verklaring van Helsinki, het Oviedo-verdrag inzake mensenrechten en biogeneeskunde en toepasselijke wet- en regelgeving.

De CME benadrukt de verantwoordelijkheid van de PI/promotor van dit onderzoek ten aanzien van de privacy van de persoons-/patiëntgegevens in contacten met patiënten, of bij het inzien van patiëntgegevens, inclusief de juiste uitvoering daarvan door collega's en studenten. De PI/promotor is verantwoordelijk voor de uitvoering van het projectvoorstel in overeenstemming met de toepasselijke wet- en regelgeving waaronder, maar niet beperkt tot, de EU-verordening 2016/679 (Algemene Verordening Gegevensbescherming), de Belgische Wet op de patiëntenrechten van 22/ 8/2002, en het beleid van de instelling waar het onderzoek wordt uitgevoerd.

De CME verwijst op haar website naar de ICH/GCP-richtlijnen en bevestigt dat van elke onderzoeker een GCP-training vereist is. Het is de verantwoordelijkheid van de hoofdonderzoeker dat elk lid van het onderzoeksteam een geldig GCP-certificaat heeft. De conformiteit van vertaalde documenten ten opzichte van de Nederlandse documenten is de verantwoordelijkheid van de opdrachtgever.

Wij vestigen uw aandacht op het feit dat de CME verwacht dat haar eerste opmerkingen ab initio in aanmerking worden genomen bij de volgende indiening door dezelfde sponsor.

Mits er een Clinical Trial Agreement is, kan de studie pas starten wanneer de Clinical Trial Agreement werd goedgekeurd en ondertekend door de CEO van het UZ Gent (en/of door een gemachtigde vertegenwoordiger van de UGent).

Studies met geneesmiddelen voor onderzoek en bepaalde studies met "medical devices" dienen door de klant (PI of sponsor) te worden ingediend bij het FAGG (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten).

Studies met geneesmiddelen voor onderzoek mogen enkel uitgevoerd worden op voorwaarde dat de minister (FAGG) geen bezwaar maakt binnen de wettelijke termijnen zoals beschreven in art. 13 van de Belgische wet van 7/5/2004 betreffende experimenten op de menselijke persoon en in art. 21 van de Belgische wet van 7/05/2017 betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik.

Bepaalde onderzoeken met medische hulpmiddelen vallen ook onder wettelijke termijnen (KB van 17/3/2009). Raadpleeg de website van het FAGG voor meer informatie: www.fagg-afmps.be .

Onderzoek op embryo's in vitro valt onder de wet van 11 mei 2003. Alvorens het onderzoeksproject kan starten, vereist dergelijk onderzoek ook een positief advies van het Federaal Comité voor medisch en wetenschappelijk onderzoek op embryo's in vitro.

Gelieve rekening te houden met de reglementen van het ziekenhuis inzake weefselbeheer en de reglementen van de wet van 19 december 2008.

Dit gunstige advies van de CME houdt niet in dat zij de geplande studie op zich neemt. U blijft verantwoordelijk voor het onderzoek. Daarnaast dient u ervoor te zorgen dat uw mening als betrokken onderzoeker wordt weergegeven in publicaties, rapporten voor de overheid etc. die het resultaat zijn van dit onderzoek. U wordt eraan herinnerd dat met betrekking tot klinische onderzoeken elke waargenomen ernstige gebeurtenis onmiddellijk moet worden gemeld aan de sponsor en de ethische commissie, zelfs als het oorzakelijk verband met de studie onduidelijk is.

De CME-goedkeuring die voor een specifiek project wordt gegeven, is één jaar geldig. Wij verzoeken u ons te informeren als het onderzoek niet wordt gestart of als het onderzoek niet binnen 1 jaar na goedkeuring start.

De CME bevestigt dat - in geval van belangenverstrengeling - betrokken leden niet deelnemen aan de stemming over het onderzoek.

Indien het onderzoek niet binnen een jaar wordt beëindigd, eist de ICH-GCP dat jaarlijks een voortgangsrapportage aan de CME wordt verstrekt.

Tot slot verzoeken wij u de (voortijdige of geplande) beëindiging van het onderzoek binnen de wettelijke termijnen te melden en het Clinical Study Report (CSR) aan de CME te bezorgen.

Houd er in het geval van een klinische proef (EudraCT) rekening mee dat de resultaten moeten worden gepubliceerd in het European Clinical Trial Register. Het rapport van deze resultaten kan als CSR naar de EC worden gestuurd.

Appendix 3b: Points of concern (if applicable)

The EC confirms working in accordance with the ICH-GCP principles (International Conference on Harmonization Guidelines on Good Clinical Practice), the latest version of the Declaration of Helsinki, the Oviedo Convention on Human Rights and Biomedicine and applicable laws and regulations.

The EC emphasizes the responsibility of the PI/promotor of this study concerning the privacy of the person/patient data in contacts with patients, or when viewing patient data, including the correct implementation thereof by coworkers and students. The PI/promotor is responsible for the implementation of the project proposal in accordance with applicable laws and regulations including, but not limited to, the EU regulation 2016/679 (General Data Protection Regulation), the Belgian Law on patients' rights of 22/8/2002, and the policy of the institution where the research will be carried out.

The EC refers to the ICH/GCP guidelines on its website, and confirms that a GCP-training is required from each investigator. It is the responsibility of the principal investigator that each member of the study team has a valid GCP-certificate.

The conformity of translated documents compared to the Dutch documents, is the responsibility of the sponsor.
We would like to draw your attention to the fact that the EC expects her initial comments to be taken into account ab initio at the next submission by the same sponsor.

*Provided that there is a **Clinical Trial Agreement**, the study can only start when the Clinical Trial Agreement has been approved and signed by the CEO of UZ Gent (and/or by an authorized representative of UGent).*

Studies with investigational medicinal products and certain studies with "medical devices" should be submitted by the client (PI or sponsor) to the FAMHP (Federal Agency for Medicines and Health Products).
Studies with investigational medicinal products are only allowed to be conducted, provided that the minister (FAMHP) does not state objections within legal deadlines as described in art. 13 of the Belgian law of 7/5/2004 concerning experiments on the human person and art. 21 of the Belgian law of 7/5/2017 concerning clinical trials with medicines for human use.

Certain studies using medical devices are also covered by legal deadlines (KB of 17/3/2009). Please consult the FAMHP website for more information: www.fagg-afmps.be.

Research on embryos in vitro is covered by the law of May 11, 2003. Before the research project can start, such research also requires a positive advice of the Federal Committee for medical and scientific research on embryos in vitro.

Please take into account the regulations of the hospital concerning tissue management and the regulations of the law of December 19, 2008.

This favorable advice of the EC does not imply that it will assume responsibility for the planned study. You will remain responsible for the study. In addition, you should ensure that your opinion as an involved researcher is reproduced in publications, reports for the government, etc. which are the result of this study. You are reminded that concerning clinical studies, any observed serious event needs to be reported immediately to the sponsor and the ethics committee, even if the causal relationship with the study is unclear.

The EC approval given for a specific project, is valid for one year. We request you to inform us if the study will not be initiated or if the study does not start within 1 year after approval.

The EC confirms that - in case of conflict of interest - involved members do not take part in the vote concerning the study.

*If the study will not be terminated within a year, the ICH-GCP demands that an **annual progress report** will be provided to the EC.*

*Finally, we request you to report the termination (early or planned) of the study within the legal deadlines and provide the **Clinical Study Report** (CSR) to the EC.*

In case of a clinical trial (EudraCT), please be informed that the results must be published in the European Clinical Trial Register. The report of these results can be sent to the EC as the CSR.