
**Wet bevolkingsonderzoek:
getrapte screening op fractuurrisico**





Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : Aanbieding advies *Wet bevolkingsonderzoek:*
getrapte screening op fractuurrisico
Uw kenmerk : PG/ZP 2.897.485
Ons kenmerk : U-5690/WvV/pm/272-O11
Bijlagen : 1
Datum : 15 december 2009

Geachte minister,

Op 16 december 2008 vroeg u de Gezondheidsraad om advies over een vergunningaanvraag van het instituut voor Extramuraal Geneeskundig Onderzoek (EMGO) van het VU medisch centrum te Amsterdam. Dit op grond van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO). De aanvraag betreft een wetenschappelijk onderzoek naar screening op osteoporose. Na een hoorzitting met de aanvrager is het in de aanvraag beschreven projectvoorstel aangepast.

Hierbij ontvangt u het advies dat de Commissie WBO heeft opgesteld over het aangepaste projectvoorstel. Ik onderschrijf de conclusies van de commissie en de aanbeveling om de gevraagde vergunning te verlenen.

Met vriendelijke groet

prof. dr. J.A. Knottnerus

Bezoekadres
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
Telefoon (070) 340 66 40
E-mail: wa.van.veen@gr.nl

Postadres
Postbus 16052
2500 BB Den Haag
Telefax (070) 340 75 23
www.gr.nl

Wet bevolkingsonderzoek: getrapte screening op fractuurrisico

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr. 2009/05WBO, Den Haag, 15 december 2009

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement ‘voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids(zorg)onderzoek’ (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport; Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening & Milieubeheer; Sociale Zaken & Werkgelegenheid, Landbouw, Natuur & Voedselkwaliteit en Onderwijs, Cultuur & Wetenschap. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.



De Gezondheidsraad is lid van het European Science Advisory Network for Health (EuSANH), een Europees netwerk van wetenschappelijke adviesorganen.



INAHTA

De Gezondheidsraad is lid van het International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), een internationaal samenwerkingsverband van organisaties die zich bezig houden met *health technology assessment*.

U kunt het advies downloaden van www.gr.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: getrapte screening op fractuurrisico. Den Haag: Gezondheidsraad, 2009; publicatienr. 2009/05WBO.

auteursrecht voorbehouden

ISBN: 978-90-5549-766-9

Inhoud

1	Inleiding	6
1.1	Context van het projectvoorstel	6
1.2	Vergunningaanvraag	7
1.3	Wet op het bevolkingsonderzoek	8

2	Toetsing van de vergunningaanvraag	11
2.1	Wetenschappelijke deugdelijkheid	11
2.2	Overeenstemming met de wettelijke regels voor medisch handelen	18
2.3	Nut en risico	20
2.4	Het belang van de volksgezondheid	23

3	Conclusie	24
---	-----------	----

	Literatuur	25
--	------------	----

	Bijlagen	29
A	De commissie	30
B	Stroomdiagram onderzoeksdesign	32
C	Behandelindicatie in de NHG-Standaard en het projectvoorstel	34

Inleiding

Osteoporose is een skeletaandoening gekenmerkt door lage botmassa en verslechtering van de microarchitectuur, met als gevolg een vergrote kans op fracturen. Osteoporose zelf veroorzaakt geen klachten. Fracturen vormen een omvangrijk probleem met een grote ziektelast: in Nederland breken jaarlijks ongeveer 84 000 mensen boven de 55 jaar een bot (heup, wervel, pols). De behandelingskosten in verband met osteoporotische fracturen worden geraamd op 500 miljoen euro per jaar.^{1 2,3} De mogelijkheden van preventie zijn al lange tijd onderwerp van discussie.

Dit advies betreft een vergunningaanvraag voor een wetenschappelijk onderzoek in de eerste lijn naar getrapte screening op fractuurrisico.

1.1 Context van het projectvoorstel

Ondanks beschikbaarheid van apparatuur om de botmineraaldichtheid te meten en de beschikbaarheid van werkzame therapie, lukt het niet goed het aantal osteoporotische fracturen in de bevolking te verminderen.

Een belangrijke hindernis voor preventie is dat de langetermijnkans op een fractuur niet goed te voorspellen is. De sensitiviteit van de standaardbotdichtheidsmeting is laag, minder dan 50 procent.⁴ De frequentieverdeling van botdichtheid bij vrouwen *met* een heupfractuur overlapt die van vrouwen *zonder* heupfractuur grotendeels; het verschil in botdichtheid is klein (gemiddeld een halve standaarddeviatie). Gewoonlijk wordt, mede daarom, pas van osteoporose

gesproken als de botdichtheid – gemeten in een zogenaamde T-score – minimaal 2 keer de standaarddeviatie (2 SD) lager is dan gemiddeld. Bij screening rond de menopauzeleeftijd is het onderscheidend vermogen van de meting nog kleiner, doordat het dan nog 25 jaar duurt voordat de meeste fracturen ontstaan. De botdichtheidsmeting is dan ook niet geschikt als eigenstandige screeningstest.

Een tweede hindernis voor preventie is de lage therapietrouw. Binnen een jaar stopt de helft van de vrouwen die preventietherapie kregen voorgeschreven, de medicatie.⁵⁻⁷ Bij wekelijkse dosering van de preventiemedicatie (bisfosfonaten) is de therapietrouw wat groter, maar nog steeds in de helft van de gevallen binnen een jaar onvoldoende.^{8,9} Het is onduidelijk welk percentage vrouwen compleet therapietrouw is, oftewel hoeveel van de vrouwen die na een jaar nog wel de preventiemedicatie gebruiken, dit exact en altijd volgens voorschrift doen (binnen de grenzen van redelijkheid). Therapietrouw is dan ook een groot probleem, omdat volgens de richtlijnen behandeling vijf jaar moet worden voortgezet voor een langdurend effect.

In de praktijk komt er weinig terecht van tertiaire preventie, dat wil zeggen de aanbeveling om bij ouderen na een fractuur een botdichtheidsmeting te doen en behandeling te overwegen.^{10,11} In Nederlands onderzoek tussen 1998 en 2000 onder vrouwen – merendeels ouder dan 75 jaar – die in het ziekenhuis waren opgenomen wegens een fractuur, kreeg slechts 15 procent medicatie voor osteoporose in het jaar na ontslag uit het ziekenhuis.¹² Hier is sprake van onderbehandeling, omdat bij dergelijke vrouwen de kans op aanwezigheid van osteoporose 60-70 procent is ^{10,11,13} en de kans op een nieuwe fractuur duidelijk vergroot.¹⁴⁻¹⁷ Om onderbehandeling te verminderen worden de laatste jaren Fractuur- en Osteoporosepoliklinieken geopend, waar personen ouder dan 50 jaar met een recente fractuur kunnen worden gezien.^{10,11,13} Het is overigens aannemelijk dat het doelmatiger is dit via ketenzorg in de eerste lijn te organiseren.

1.2 Vergunningaanvraag

Op 16 december 2008 vroeg de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport – in het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) – advies over een vergunningaanvraag van het instituut voor Extramuraal Geneeskundig Onderzoek (EMGO) van het VU medisch centrum te Amsterdam. Na een hoorzitting met de aanvrager is het onderzoeksvoorstel aangepast. Het voorliggende advies gaat over de aangepaste aanvraag.

De doelgroep van de aanvraag zijn vrouwen van 65 jaar of ouder met een verhoogd fractuurrisico, in de eerste lijn. Het Nederlands Huisartsen Genoot-

schap (NHG) ontwikkelt op medisch-inhoudelijk gebied de zogenaamde NHG-Standaarden, ofwel richtlijnen voor de eerste lijn. Volgens de NHG-Standaard komt ongeveer drie procent van de vrouwen boven de 65 jaar in aanmerking voor preventieve behandeling met bisfosfonaten. In de aanvraag is verhoogd fractuurrisico ruimer gedefinieerd dan in de NHG-Standaard, namelijk volgens de FRAX-richtlijn.¹⁸ Volgens de FRAX-richtlijn (*Fracture Risk Assessment Tool* van de WHO, www.shef.ac.uk/FRAX) komt 28 procent van de vrouwen boven de 65 jaar in aanmerking voor behandeling. Het uiteindelijke doel is niet een landelijk bevolkingsonderzoek naar fractuurrisico, maar om, op basis van wetenschappelijk bewijs, een meer doelmatige zorg te bewerkstelligen in de eerste lijn.

Deelnemende huisartsen zullen alle vrouwen van 65 jaar of ouder – zonder exclusiecriteria – een informatiebrochure, vragenlijst en toestemmingsformulier toesturen. Indien uit deze vragenlijst geen exclusieredenen naar voren komen en de toestemmingsverklaring getekend is ontvangen, worden de vrouwen gerandomiseerd over een interventie- en een controlegroep. Daarna wordt met de informatie uit de vragenlijst het fractuurrisico bepaald. De vrouwen in de interventiegroep die volgens de FRAX-richtlijn (die ruimer is dan de NHG-Standaard) een verhoogd fractuurrisico hebben, zullen via het regionaal huisartsenlaboratorium (SALT) uitgenodigd worden voor een botdichtheidsmeting, wervelmorfometrie en bloedonderzoek. De vrouwen in de controlegroep die op basis van de risicoschatting uit de vragenlijst volgens de NHG-Standaard een verhoogd fractuurrisico hebben, worden hierover geïnformeerd en kunnen contact opnemen met hun huisarts. Indien de botdichtheidsmeting of de wervelmorfometrie afwijkend is, wordt preventieve behandeling met bisfosfonaten aangeboden.

Alle deelnemers krijgen tijdens de observatieperiode drie keer (elk anderhalf jaar) een vragenlijst voorgelegd, onder andere over mobiliteit, vallen, fracturen en medicatie. De primaire evaluatie is gericht op de incidentie van fracturen gedurende de eerste drie jaar. Daarna loopt de observatieperiode nog anderhalf jaar door. In totaal duurt het onderzoek vier en een half jaar.

Na drie jaar observatie zullen de resultaten van het onderzoek worden geanalyseerd. Men zal dan bepalen of het fractuurrisico is gedaald in de interventiegroep. Alleen dan, zullen de vrouwen in de controlegroep die nog geen botdichtheidsmeting hebben ondergaan en daar volgens de FRAX-richtlijn voor in aanmerking komen, alsnog hiervoor een uitnodiging krijgen.

1.3 Wet op het bevolkingsonderzoek

De WBO trad op 1 juli 1996 in werking.¹⁹ De wet is bedoeld om mensen te beschermen tegen bevolkingsonderzoeken die een gevaar kunnen vormen voor

de gezondheid, en voorziet daarom in een vergunningstelsel. Dit betekent dat bepaalde categorieën bevolkingsonderzoek verboden zijn zonder vergunning van de minister (artikel 3, eerste lid, WBO). De minister moet de Gezondheidsraad horen alvorens te beslissen over vergunningverlening (artikel 6 en artikel 9, derde lid). Daartoe stelde de voorzitter van de Gezondheidsraad de Commissie WBO in (bijlage A), hierna te noemen: de commissie.

De WBO is alleen van toepassing op ‘*bevolkingsonderzoek*’, in de wet (artikel 1, onder c) gedefinieerd als:

Geneeskundig onderzoek van personen dat wordt verricht ter uitvoering van een aan de gehele bevolking of aan een categorie daarvan gedaan aanbod dat gericht is op het ten behoeve of mede ten behoeve van de te onderzoeken personen opsporen van ziekten van een bepaalde aard of van bepaalde risico-indicatoren.

De WBO heeft pas gevolgen als het gaat om *vergunningplichtig* bevolkingsonderzoek, in de wet (artikel 2, eerste lid, WBO) gedefinieerd als:

Bevolkingsonderzoek waarbij gebruik wordt gemaakt van ioniserende straling, bevolkingsonderzoek naar kanker en bevolkingsonderzoek naar ernstige ziekten of afwijkingen waarvoor geen behandeling mogelijk is.

Een vergunning wordt geweigerd (artikel 7, eerste en tweede lid, WBO) als:

- het bevolkingsonderzoek naar wetenschappelijke maatstaven ondeugdelijk is;
- het bevolkingsonderzoek niet in overeenstemming is met wettelijke regels voor medisch handelen;
- het te verwachten nut van het bevolkingsonderzoek niet opweegt tegen de risico’s voor de gezondheid van de te onderzoeken personen.

Bij bevolkingsonderzoek dat tevens wetenschappelijk onderzoek is (artikel 3, derde lid, WBO), kan bovendien een vergunning worden geweigerd indien het belang van de volksgezondheid een dergelijk onderzoek niet vordert.

Het in de vergunningaanvraag beschreven project moet volgens de commissie worden getypeerd als bevolkingsonderzoek in de zin van de WBO. In de eerste plaats is er sprake van ‘aanbod’ zoals bedoeld in artikel 1, onder c: vrouwen van 65 jaar of ouder zonder bekende klachten of symptomen krijgen een vragenlijst om hun fractuurrisico te bepalen en, bij verhoogd risico, aanvullend onderzoek. Dit onderzoek is ‘mede ten behoeve van de te onderzoeken personen’, want de

deelnemers krijgen onderzoeksresultaten en adviezen te horen en zo nodig volgt preventieve behandeling.

Dit bevolkingsonderzoek is vergunningplichtig, want er komt ioniserende straling aan te pas bij de botdichheidsmeting. Dit vergunningplichtig bevolkingsonderzoek is tevens wetenschappelijk onderzoek zoals bedoeld in de WBO (artikel 3, derde lid). Er is sprake van een zogenoemde gerandomiseerde interventiestudie.

In hoofdstuk 2 toetst de commissie het onderzoeksvoorstel aan de wettelijke criteria; hoofdstuk 3 bevat het advies aan de minister.

Toetsing van de vergunningaanvraag

2.1 Wetenschappelijke deugdelijkheid

2.1.1 *Uitgangspunt*

De aanvrager schat dat bij vrouwen met een verhoogd risico die in aanmerking komen voor medicamenteuze behandeling met bisfosfonaten de interventie zal zorgen voor een relatieve daling van het fractuurrisico met 35 procent: met als resultaat dat na drie jaar observatie 5,4 procent van de vrouwen in de interventiegroep een fractuur zal hebben gehad ten opzichte van 8,3 procent in de controlegroep. Deze behandelbare subgroep betreft volgens de definitie van de aanvrager (FRAX-richtlijn) naar schatting 28 procent van de totale doelgroep (zie ook paragraaf 2.1.8), terwijl drie procent van het totaal aantal deelnemende vrouwen ook volgens de NHG-Standaard in aanmerking zou komen voor behandeling.

2.1.2 *Doelgroep*

Het onderzoek betreft vrouwen van 65 jaar of ouder met primaire of secundaire osteoporose. Als exclusiecriteria gelden:

- huidig gebruik van botsparende medicatie: bisfosfonaten, strontiumranelaat, raloxifene of teriparatide;
 - in de afgelopen vijf jaar strontiumranelaat, raloxifene of teriparatide gebruikt;
-

- in de afgelopen vijf jaar bisfosfonaten gebruikt gedurende twee jaar of langer;
- gebruik van corticosteroïden in een dagdosering van 7,5 mg prednisonequivalent of meer;
- terminale of andere slopende ziekte (richtlijn: levensverwachting minder dan twee jaar);
- sterk vermoeden dat de vrouw het onderzoeksprotocol niet zal kunnen volbrengen (bijvoorbeeld psychologische of psychiatrische problematiek die *informed consent*, therapietrouw dan wel observatieperiode zouden hinderen);
- lichaamsgewicht >135kg: lichaamsvet stoort de botdichtheidsmeting; zoals bij deze metingen in de praktijk gebruikelijk is, wordt het afkappunt van de producent van de DXA\VFA apparatuur gehanteerd (135 kg).

Een deel van de vrouwen boven 65 jaar zal geen uitnodiging ontvangen, omdat de huisarts al direct heeft geoordeeld dat een exclusiereden (bijvoorbeeld als gevolg van een terminale ziekte) van toepassing is. Ook nadat een vrouw is uitgenodigd en wil deelnemen, kunnen de gegevens in de vragenlijst aanleiding geven tot exclusie. Omdat exclusieredenen nogal uiteen kunnen lopen, zal de huisarts worden gevraagd exclusieredenen te registreren. Het eindoordeel voor geschiktheid ligt bij de betrokken huisarts.

2.1.3 Onderzoeksontwerp

Dit bevolkingsonderzoek heeft een zogenoemd ‘getrapt’ *design*, waarbij eerst met een vragenlijst risicostratificatie wordt uitgevoerd (zie het stroomdiagram, bijlage B). Daarna wordt alleen aan deelnemers in de interventiegroep met een verhoogd fractuurrisico volgens de FRAX-richtlijn vervolgonderzoek aangeboden en, afhankelijk van de uitslag, medicamenteuze behandeling. Verder is het een pragmatische studie; de vrouwen in de studie worden behandeld zoals dat in de praktijk gebruikelijk is, met als uitbreiding dat klachten niet worden afgewacht (er is sprake van bevolkingsonderzoek) en dat de indicatiestelling ruimer is (FRAX in plaats van alleen NHG-Standaard) dan in de huisartspraktijk gebruikelijk is.

Alle vrouwen

Vóór de uitnodiging wordt de medische geschiedenis van iedere vrouw van 65 jaar of ouder gecontroleerd op redenen voor exclusie op basis van gegevens van

de huisarts. Dan worden de uitnodiging, de toestemmingsverklaring en de eerste vragenlijst verstuurd. Vóór randomisatie wordt eerst nog beoordeeld of de gegevens uit de eerste vragenlijst nog aanleiding geven voor exclusie. Uiteindelijk ligt het laatste oordeel wat dit betreft bij de huisarts.

Vrouwen die niet uitgesloten worden (zie paragraaf 2.1.2) en die de toestemmingsverklaring hebben getekend, worden willekeurig toebedeeld aan de interventie- dan wel controlegroep. Ongeacht de indeling krijgen alle vrouwen gedurende de observatieperiode van vierenhalf jaar nog drie keer (na 18, 36, 54 maanden) een vragenlijst toegestuurd en wordt van hen verwacht veranderingen – vooral botbreuken, verhuizing of verandering van huisarts – te melden via een speciaal formulier.

Interventiegroep

Wanneer een vrouw in de interventiegroep op basis van de vragenlijst een verhoogd fractuurrisico heeft, wordt zij uitgenodigd voor botdichtheidsmeting. Naar schatting gaat het hier om 28 procent volgens de FRAX-richtlijn (in combinatie met de botdichtheidsmeting), waarvan 3 procent ook volgens de NHG-Standaard (zie ook paragraaf 2.1.8 en bijlage C). Daarnaast wordt ook bloedonderzoek uitgevoerd. De vrouwen met een positieve botdichtheidsmeting (BMD+) wordt behandeling met bisfosfonaten aangeboden. Bij afwijkende bloedwaarden kan aanvullende interventie geïndiceerd zijn. Bij vrouwen met een recente fractuur komt vitamine D-insufficiëntie relatief vaak voor.²⁰⁻²² Vitamine D-insufficiëntie kan leiden tot osteoporose en tot fracturen.²³ In eerder onderzoek met bisfosfonaten werd altijd vitamine D-suppletie toegepast. Vrouwen met vitamine D-insufficiëntie wordt vitamine D-suppletie (en calcium) geadviseerd.

Controlegroep

Vrouwen in de controlegroep worden gedurende vierenhalf jaar alleen gevolgd, met uitzondering van naar schatting drie procent van de vrouwen die – alleen op basis van de vragenlijst – ook volgens de NHG-Standaard in aanmerking zouden komen voor behandeling (zie 2.1.8 en bijlage C). Na drie jaar observatieperiode wordt aan alle vrouwen in de controlegroep met een verhoogd fractuurrisico volgens de FRAX-Richtlijn alsnog botdichtheidsmeting en bloedonderzoek aangeboden en, indien geïndiceerd, alsnog bisfosfonaten. Door de controlegroep na drie jaar observatie de botdichtheidsmeting en bloedonderzoek aan te bieden, mits voordeel van de preventiestrategie aannemelijk is, wordt voorkomen dat de controlegroep onderzoeksresultaten en daaruit voortvloeiende behandeling wor-

den onthouden. Eveneens wordt daarmee naar verwachting ook (grotendeels) voorkomen dat contaminatie van de controlegroep optreedt. Afgezien van de indicatiestelling op basis van fractuurrisico in plaats van daadwerkelijk een fractuur of een andere klacht, worden de vrouwen in de controlegroep in dit onderzoek zoveel mogelijk volgens de gebruikelijke zorg, zoals gedefinieerd in de NHG-Standaard, behandeld.

De commissie vindt deze opzet correct, de controlegroep wordt geen behandeling volgens de NHG-Standaard onthouden en de belasting van de vragenlijst is minimaal. Aan het einde van de observatieperiode krijgen vrouwen in de controlegroep met een verhoogd risico alsnog de mogelijkheid om nader onderzoek en behandeling te krijgen. Dit zal echter alleen het geval zijn wanneer het voordeel van een dergelijke behandeling voor deze vrouwen aannemelijk is gemaakt met de resultaten van dit onderzoek (zie ook paragraaf 2.2.2).

Randomisatie, blinding en contaminatie

De vrouwen worden door hun huisarts uitgenodigd voor het onderzoek. Samen met de uitnodiging ontvangen zij informatie, een vragenlijst en een toestemmingsverklaring. Alleen vrouwen die de vragenlijst ingevuld terugsturen samen met de ondertekende toestemmingsverklaring, worden gerandomiseerd.

De randomisatie is voor de huisarts 'blind'. Vrouwen uit de interventiegroep die een verhoogd risico hebben volgens de FRAX-richtlijn (inclusief de NHG-Standaard), worden verwezen naar de huisarts onder vermelding van het geschatte absolute tienjaarsrisico en de behandelindicatie volgens het protocol. Wanneer het fractuurrisico overeenkomt met de NHG-Standaard, worden vrouwen uit de controlegroep hierover geïnformeerd en geadviseerd om contact op te nemen met de huisarts. Dit betreft drie procent van de 4375 gerandomiseerde vrouwen, ofwel 131 vrouwen. Aangezien er volgens de aanvraag meer dan 100 huisartsen zullen deelnemen aan dit onderzoek, betreft dit per praktijk een of twee vrouwen. Hiermee wordt zo veel mogelijk voorkomen dat de huisarts door aanvullende informatie wordt beïnvloed om van de gebruikelijke zorg – volgens de NHG-Standaard – af te wijken (contaminatie van de studie). Het ligt niet voor de hand dat een huisarts zelf zonder verzoek van een patiënt onderzoek en behandeling op dit gebied zou initiëren, ook niet als gevolg van dit onderzoek. Het ligt eveneens niet voor de hand dat vrouwen in de controlegroep de huisarts zullen verzoeken om behandeling; zij worden alleen geïnformeerd over een conform de NHG-Standaard verhoogd risico (bijlage C).

De commissie gaat dan ook akkoord met de onderzoeksopzet maar beveelt de aanvrager aan contaminatie actief te registreren, door van alle deelnemende

vrouwen, zowel in de interventie- als in de controlegroep, te monitoren en te registreren of een botdichtheidsmeting en eventueel behandeling met bisfosfonaten plaatsheeft. Indien dit zonder indicatie, zoals het optreden van een fractuur, gebeurt moet dit geregistreerd worden als contaminatie. Indien er toch sprake mocht zijn van substantiële contaminatie, dan verwacht de commissie dat dit door de aanvrager wordt gerapporteerd, ook aan de Commissie WBO.

2.1.4 *Risicoschatting met vragenlijst*

Met de eerste vragenlijst wordt een risicoschatting gemaakt. Er wordt onder andere gevraagd naar zuivelconsumptie, inname van kalk en vitamine D, botbreuken na het vijftigste levensjaar, vallen en eerdere botdichtheidsmetingen. Deze vragenlijst wordt eveneens gebruikt als het eerste deel van de interventie, omdat een deel van de antwoorden gebruikt wordt voor de risicostratificatie, wie wel en wie niet een verhoogd fractuurrisico heeft volgens de FRAX-richtlijn (interventiegroep) dan wel alleen volgens de NHG-Standaard (controlegroep). Alleen vrouwen die op basis van deze vragenlijst een verhoogd risico hebben op een fractuur worden uitgenodigd voor nadere diagnostiek. In de controlegroep geldt dit alleen voor het kleine percentage vrouwen die op basis van de antwoorden in deze vragenlijst volgens de NHG-Standaard in aanmerking komen voor nader onderzoek.

In de pilotstudie bleek drie procent van de vrouwen van 65 jaar of ouder in aanmerking te komen voor behandeling met bisfosfonaten volgens de NHG-Standaard, terwijl dat met de FRAX-richtlijn uitkwam op 28 procent. Dit verschil berust voornamelijk op een verschil in acceptatie van risicofactoren die samenhangen met een verhoogd fractuurrisico. Het NHG volgt daarin een restrictieve benadering. In de aanvraag wordt de FRAX-richtlijn gevolgd. De FRAX-richtlijn is in het buitenland veel gebruikelijker en de commissie vindt onderzoek in Nederland met deze richtlijn gerechtvaardigd.²⁴⁻²⁷

2.1.5 *Diagnostiek*

Botdichtheidsmeting

De botdichtheidsmeting (BMD) bestaat in de aanvraag uit twee metingen: de standaardbotdichtheidsmeting – DXA (*dual-energy X-ray absorptiometry*) – en wervelmorfometrie (*Vertebral Fracture Assessment*, VFA). Bij DXA ligt de focus op botdichtheid. Bij VFA op subklinisch verlopen wervelfracturen. DXA en VFA hebben tegelijk plaats, waardoor het aanvullende onderzoek nauwelijks

extra belastend is. De biologische redenering achter de betrekkelijk nieuwe techniek VFA is duidelijk en begrijpelijk: het doel van de meting is fracturen te voorkomen en het ligt voor de hand dat iemand die fracturen heeft doorgemaakt een grotere kans heeft op nieuwe botbreuken. Het probleem is dat er geen consensus is wanneer er sprake is van een wervelfractuur en wat de beste beoordelingsmethode is. De accuratesse van de VFA is niet over de gehele wervelkolom gelijk. In de regio waar de meeste osteoporotische fracturen plaatsvinden (T7- L3) is de sensitiviteit – afhankelijk van de toegepaste methode (semikwantitatieve methode van Genant) en van de graad van misvorming (graad 2 of 3) – 87 tot 98 procent.²⁸

Belangrijk om bij screening overdiagnostiek en overbehandeling te minimaliseren is een hoge specificiteit. Deze is matig: volgens dezelfde criteria 83 tot 94 procent. Overigens komen deze data uit een beperkt aantal studies met een beperkte omvang. VFA is echter waarschijnlijk zeker zo accuraat als DXA en lijkt in ieder geval toegevoegde waarde te hebben.²⁸⁻³⁵ De commissie gaat ervan uit dat de aanvrager zal registreren welke vrouwen zijn geïdentificeerd met DXA en/of met VFA, om hiermee in de evaluatie rekening te kunnen houden.

2.1.6 *Therapie*

Algemeen wordt geadviseerd bisfosfonaten vijf jaar lang te gebruiken.^{36,37} Volgens recente overzichtsliteratuur is het bewijs en de omvang van het effect op de reductie van fracturen niet voor alle bisfosfonaten even sterk.³⁸⁻⁴⁰ In deze pragmatische studie, zal de huisartsen worden aanbevolen de NHG-Standaard te volgen wat betreft de behandeling. De commissie vindt dit bij een dergelijke studie een terechte werkwijze.

Indien de botdichtheidsmeting aanleiding geeft tot behandeling is ook bepaling van de vitamine D-status geïndiceerd. Eind 2008 adviseerde de Gezondheidsraad om vrouwen met osteoporose vitamine D-suppletie aan te bevelen.²³ Volgens de literatuur is het gebruikelijk dat naast bisfosfonaten vitamine D-suppletie (al dan niet met calcium) wordt voorgeschreven bij een lage botdichtheid dan wel osteoporotische (subklinische wervel)fracturen. In dit onderzoek krijgen vrouwen met vitamine D-insufficiëntie die behandeld worden met bisfosfonaten, vitamine D-suppletie aangeboden.

2.1.7 *Observatieperiode*

Medicatie

Bisfosfonaattherapie wordt gewoonlijk vijf jaar lang voortgezet. Recent wetenschappelijk onderzoek maakt aannemelijk dat langer dan vijf jaar behandelen geen toevoegende waarde heeft^{36,43}; de botdichtheid neemt niet verder toe en het fractuurrisico neemt ook niet verder af. Anderzijds is er in de volgende vijf jaar nauwelijks sprake van een toename van het aantal en het soort bijwerkingen.³⁶ Staken van de medicatie na vijf jaar veroorzaakt wederom een afname in botdichtheid, die echter vrij langzaam is en geen zogenaamde inhaalslag lijkt te behelzen. Omdat de toevoegende waarde van de medicatie na vijf jaar laag is en het innemen ervan een belasting is (ook zonder bijwerkingen), is het verstandig na vijf jaar te stoppen.

Effectmaat

Behandeling heeft al binnen zes tot twaalf maanden effect op de fractuurkans.^{41,42} Daarna neemt het effect nog wel iets toe. Behandeling wordt vooral voortgezet, omdat eerder stoppen relatief sneller opnieuw zou leiden tot afname van de botdichtheid. Het effect van bisfosfonaten op de fractuurincidentie is makkelijker te meten naarmate er meer tijd verstrijkt; hoe meer tijd verstrijkt hoe meer kans een vrouw heeft een fractuur te krijgen.⁴⁴ Met dit tijdseffect is in de berekening van de steekproefomvang rekening gehouden. De commissie verwacht dan ook dat drie jaar voldoende is om het beoogde effect te meten.

2.1.8 *Verwacht effect en steekproefomvang*

Primaire effectmaat

De aanvrager schat het benodigde aantal uit te nodigen vrouwen voor dit onderzoek op basis van het verschil in het aantal fracturen aan het eind van drie jaar observatie. Zij verwacht dat na drie jaar 5,4 procent van de vrouwen in de interventiegroep een fractuur zal hebben gehad en 8,3 procent van de vrouwen in de controlegroep. Dat betekent een absoluut verschil van 2,9 procent (8,3 - 5,4) en een relatieve risicoreductie van 35 procent ($1 - (5,4 / 8,3)$).

Aannames

De aanvrager baseert de aannames op een pilotstudie waarin 3 824 vrouwen gevraagd werd naar risicofactoren voor osteoporose. Hieruit bleek dat maar weinig vrouwen beneden de 65 jaar in aanmerking zouden komen voor behandeling. Van de oudere vrouwen kwam drie procent in aanmerking voor behandeling met bisfosfonaten volgens de NHG-Standaard en 28 procent volgens de FRAX-richtlijn. In de aanvraag wordt de FRAX-richtlijn gevolgd (zie ook paragraaf 2.1.4). In de pilotstudie was de deelnamebereidheid van de vrouwen van 65 jaar en ouder 84 procent. Bij de berekening van de benodigde steekproefomvang gaat de aanvrager uit van 60 procent deelname en van een uitvalspercentage van 30.

De commissie vindt het aannemelijk dat 84 procent opkomst niet gehaald zal worden, omdat in het projectvoorstel meer wordt verlangd dan in de pilotstudie; 60 procent lijkt een redelijke aanname. Het uitvalspercentage van 30 is hoger dan gebruikelijk (vaak wordt 10 procent verondersteld). Therapietrouw voor bisfosfonaten valt echter vaak tegen.⁴⁴⁻⁴⁶ Na vijf jaar gebruikt soms niet meer dan 30 procent nog steeds bisfosfonaten. Daarom is het hoge uitvalspercentage waarschijnlijk geen overschatting.

De aanvrager schat dat met de behandeling een relatieve reductie van het fractuurrisico reductie van 35 procent moet kunnen worden bereikt. De literatuur vermeldt relatieve risicoreducties tussen de 20 en 50 procent.^{39,40,47-49} De commissie vindt de schatting van de aanvrager realistisch.

Haalbaarheid

De aanvrager heeft een netwerk van huisartsen met ruim voldoende patiënten om 20 000 vrouwen van 65 jaar en ouder uit te kunnen nodigen.

2.1.9 Conclusie

De commissie vindt op grond van deze toetsing dat het projectvoorstel voldoet aan de wettelijke eis van 'wetenschappelijke deugdelijkheid'.

2.2 Overeenstemming met de wettelijke regels voor medisch handelen

Het vereiste dat in deze paragraaf aan de orde komt (artikel 7, eerste lid) heeft betrekking op regels die in diverse wetten te vinden zijn. De commissie concentreert zich op het Besluit bevolkingsonderzoek, dat eveneens van toepassing is op het beoogde project.⁵⁰ Het besluit stelt concrete eisen ter bescherming van proef-

personen: de schriftelijke informatie moet onder meer betrekking hebben op het doel, de aard en de duur van het onderzoek. Deze informatie moet zo verstrekt worden dat redelijkerwijs zeker is, dat de betrokkene deze heeft begrepen. Het kunnen geven van weloverwogen toestemming vraagt verder om bedenktijd. Zonder schriftelijke toestemming is deelname aan wetenschappelijk onderzoek verboden.

2.2.1 *Einde observatieperiode en eventueel onderzoek van de controlegroep*

Op indicatie (bijvoorbeeld een fractuur) zal tijdens de observatieperiode aan vrouwen in de controlegroep alsnog nader onderzoek worden aangeboden. Na drie jaar observatie zal aan de vrouwen in de controlegroep met een verhoogd fractuurrisico alsnog een botdichtheidsmeting en bloedonderzoek worden aangeboden. Dit dient twee doelen. Ten eerste, omdat dan ook voor de controlegroep gegevens beschikbaar zijn over wie volgens de FRAX-richtlijn (en de NHG-Standaard) een verhoogd fractuurrisico had, zodat vergeleken kan worden welke subgroepen eventueel geprofiteerd hebben van de behandeling. Ten tweede krijgen de vrouwen in de controlegroep alsnog de kans om de eventuele voordelen die de interventie kan opleveren te benutten. Dit aanbod aan de controlegroep is echter alleen van toepassing, indien redelijkerwijs vaststaat dat de personen in de controlegroep voordeel van het onderzoek mogen verwachten. Anders heeft een dergelijk onderzoek voor de vrouwen in de controlegroep geen nut. Ook als de conclusie van het onderzoek is dat preventieonderzoek en -behandeling geen voordelen opleveren, zullen de vrouwen daarvan op de hoogte gebracht moeten worden. Overigens geldt voor alle deelnemende vrouwen, ongeacht de groepsindeling en het ingeschatte fractuurrisico, dat zij recht hebben op informatie over de uitkomst van de studie.

2.2.2 *Informatiebrochure en toestemmingsformulier*

De huisarts maakt op zijn eigen briefpapier duidelijk dat hij meewerkt aan dit onderzoek en dat voor dit onderzoek de aangeschreven vrouw in aanmerking komt. Zij ontvangt:

- een brief van de huisarts met een korte beschrijving van het onderzoek en wat er van de vrouw verwacht wordt;
- een informatiebrochure waarin beschreven wordt wat osteoporose is, wat het doel en de opzet van het onderzoek zijn en wat er van de vrouw verwacht wordt;

- een vragenlijst waarmee achtergrondinformatie voor het onderzoek wordt verzameld en die ook gebruikt wordt om het fractuurrisico van de vrouw te bepalen;
- een toestemmingsformulier; de eerste toestemming is algemeen voor het onderzoek waaraan alle vrouwen die worden aangeschreven mee kunnen doen; de tweede toestemming is alleen voor vrouwen die in aanmerking komen voor het vervolgonderzoek en eventueel preventie medicatie (28 procent van de interventiegroep volgens de FRAX-richtlijn en drie procent van de controlegroep alleen volgens de NHG-Standaard).

2.2.3 *Privacy*

Het huisartsenlaboratorium SALT is de uitvoerende organisatie voor botdichtheidsmeting en bloedonderzoek. Dit is een door huisartsen opgezet laboratorium; alle huisartsen in de regio maken er volgens de aanvrager gebruik van. Nagenoeg alle vrouwen in zorg bij een huisarts – zeker in de betreffende leeftijdscategorie – zullen al opgenomen zijn in de administratie van SALT. SALT zal alleen de gegevens bewaren en beheren in verband met de diagnostiek, maar niet de gegevens in verband met het projectvoorstel. De anonimiteit in verband met het projectvoorstel zal bewaakt worden door onderzoeksgegevens die tot een deelnemer te herleiden zijn, gecodeerd en gescheiden te bewaren.

2.2.4 *Conclusie*

Volgens de commissie voldoet het (aangepaste) onderzoeksvoorstel aan de eis van ‘overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen’.

2.3 **Nut en risico**

2.3.1 *Wetenschappelijk nut*

Dit onderzoeksvoorstel heeft primair tot doel het vergaren van nieuwe kennis in de eerste lijn over het voorkomen van een verhoogd fractuurrisico, al dan niet in combinatie met osteoporose, en over de mogelijkheid van preventie van fracturen. Het potentiële nut moet vooral gezocht worden op het niveau van het algemeen belang, waarbij ouderen kunnen profiteren van de onderzoeksresultaten en overdiagnostiek en overbehandeling van osteoporose in de eerste lijn worden voorkomen. De deelnemende vrouwen behoren zelf ook tot die groep en hebben daarom ook dit voordeel.

2.3.2 *Nut voor de vrouwen*

Deelnemers met een verhoogd risico kunnen direct voordeel van het onderzoek hebben als medicamenteuze behandeling de fractuurkans verlaagt. Veel van het onderzoek naar medicamenteuze behandeling is gebaseerd op risicogroepen. Er is enig gerandomiseerd onderzoek waaruit blijkt dat ook vrouwen met minder hoog risico profijt kunnen hebben van bisfosfonaten.³⁸⁻⁴⁰ Ook dan betreft dit vrouwen met een betrekkelijk hoog risico.

Indirect voordeel is mogelijk doordat de vrouwen bewuster worden gemaakt van het fractuurrisico op oudere leeftijd. Het is niet ondenkbaar dat er een beperkte preventieve werking is van de onderzoeksinformatie en de vragenlijsten die de uitgenodigde vrouwen krijgen.

2.3.3 *Risico voor de vrouwen*

Een vrouw die te horen krijgt een verhoogd fractuurrisico te hebben, kan zich tijdelijk zorgen maken. Er zijn echter geen ernstige risico's voor de deelnemers. Het merendeel krijgt alleen een verzoek een vragenlijst in te vullen. Betrekkelijk weinig vrouwen ondergaan uiteindelijk een botdichtheidsmeting en een bloedonderzoek. Nog minder vrouwen komen in aanmerking voor preventie medicatie.

De hoeveelheid straling die nodig is voor de gecombineerde botdichtheidsmeting is maximaal 0,01 milliSievert; veel minder dan de jaarlijkse blootstelling aan achtergrondstraling in Nederland (2 à 3 mSv). Herhalen van een botdichtheidsmeting is onnodig, omdat dit het beleid niet verandert. Een botdichtheidsmeting zal het risico op het ontstaan van kanker door stralingsbelasting niet of verwaarloosbaar verhogen, ook al gezien de leeftijd van de deelnemers.

Indien botdichtheidsmeting afwijkingen aan het licht brengt in de vorm van osteoporose of (subklinische) wervelfracturen, wordt behandeling met bisfosfonaten voorgesteld. In principe is hierbij sprake van overbehandeling, omdat preventieve medicamenteuze behandeling van osteoporose, zonder voorafgaande fractuur of andere duidelijke klachten, in Nederland geen beleid is. Het is echter aannemelijk dat een belangrijk deel van deze vrouwen zal kunnen profiteren van vermindering van het fractuurrisico die gewoonlijk het gevolg is van een dergelijke behandeling.

Bisfosfonaten

Bijwerkingen van bisfosfonaten – vooral maag- en darmbezwaren – kunnen beperkt blijven met duidelijk gebruiksinstructies: geruime tijd voor de maaltijd innemen en rechtop blijven om eventuele slokdarmschade te voorkomen. Voor interacties met andere medicatie moet worden gewaarschuwd. Met de inname van calciumhoudende preparaten en orale geneesmiddelen dient minimaal een half uur te worden gewacht, omdat ze de resorptie van bisfosfonaten kunnen verminderen (www.fk.cvz.nl). Het toegenomen risico van trombo-embolische aandoeningen is vergelijkbaar met dat van oestrogensuppletie.

Hoewel gebrekkige therapietrouw geen direct gevaar oplevert, vergroot dit het risico in relatieve zin. Immers, als het effect door gebrekkige therapietrouw afneemt, blijven de (acute) bijwerkingen over. Daarom raadt de commissie aan het inneembeleid en therapietrouw nadruk te geven, aangezien de therapietrouw voor deze middelen doorgaans zeer laag is. Zij raadt de aanvrager ook aan de therapietrouw goed te monitoren, omdat dit de uitkomstmaat in de interventiegroep in belangrijk mate kan beïnvloeden. Het gaat hierbij niet alleen om de totale therapietrouw, ofwel of de vrouw de medicatie nog gebruikt, maar ook om de relatieve therapietrouw, ofwel hoe volledig is het gebruik nog en wordt de medicatie nog op de juiste wijze en het juiste tijdstip ingenomen?

Vitamine D-suppletie (en calcium)

Bij fysiologische dosering treden meestal geen bijwerkingen op, maar overgevoeligheid is mogelijk (www.fk.cvz.nl). Bij hogere dosering kan hypercalciëmie optreden. Er zijn interacties beschreven met fenytoïne, fenobarbital, thiazidediuratica en digoxine. Voor een optimale werkzaamheid van vitamine D is een calciuminname van 800 - 1000 mg noodzakelijk. Volgens de NHG-Standaard moet een huisarts hier aandacht aan besteden.

Bij orale toediening kunnen alle calciumzouten obstipatie veroorzaken (www.fk.cvz.nl). Daarnaast kan calciumcarbonaat hinderlijke oprispingen geven. Aangezien het deel van het gesuppleerde calcium dat niet direct voor botopbouw wordt gebruikt, met de urine wordt uitgescheiden, dient men bij te royale suppletie bedacht te zijn op hypercalciurie. Dit kan in zeldzame gevallen op de lange duur leiden tot nierstenen of nefrocalcinose. Oraal toegediende calciumzouten verminderen de resorptie van tetracyclinen (niet van doxycycline en minocycline), chinolonen, fluoriden, bisfosfonaten en estramustine. De huisarts zal volgens de NHG-Standaard bij voorkomende gevallen (het nut en de risico's) van het – extra – gebruik van calcium bespreken.

2.3.4 *Conclusie*

De commissie vindt de risico's en belasting voor de deelnemers aanvaardbaar, gelet op het wetenschappelijke belang van het projectvoorstel en de mogelijke voordelen voor de deelnemers zelf.

De commissie stelt vast dat de aanvrager de deelnemende huisartsen nog eens extra kennis zal laten nemen van de NHG-Standaard in verband met deze totale behandeling (bisfosfonaten, vitamine D en calcium) en hierbij ook aandacht zal geven aan de toedieningswijze van bisfosfonaten en de therapietrouw.

2.4 **Het belang van de volksgezondheid**

In hoofdstuk 1 stelde de commissie vast dat het in de aanvraag beschreven project een combinatie betreft van wetenschappelijk onderzoek en vergunningplichtig bevolkingsonderzoek. Voor deze combinatie geldt dat vergunning kan worden geweigerd als het belang van de volksgezondheid een dergelijk onderzoek 'niet vordert'.

Van deze omstandigheid is naar het oordeel van de commissie geen sprake. Het project is gericht op een serieus volksgezondheidsprobleem.

Conclusie

In dit advies aan de minister van VWS heeft de Commissie Wet bevolkingsonderzoek (WBO) een vergunningaanvraag beoordeeld van het instituut voor Extramuraal Geneeskundig Onderzoek (EMGO) van het VU medisch centrum te Amsterdam. Het betreft getrapte screening in huisartspraktijken op een verhoogd fractuurrisico en vervolgens osteoporose met aansluitend in voorkomende gevallen medicamenteuze behandeling.

De commissie stelt vast dat het in de aanvraag beschreven onderzoeksvorstel een combinatie betreft van bevolkingsonderzoek en wetenschappelijk onderzoek (paragraaf 1.3). Zij oordeelt dat het voorstel voldoet aan de wettelijk eisen van ‘wetenschappelijke deugdelijkheid’ (paragraaf 2.1) en van ‘overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen’ (paragraaf 2.2). Zij vindt dat ook voldaan wordt aan het uitgangspunt dat het nut zich gunstig verhoudt tot de risico’s voor de deelnemers (paragraaf 2.3) en aan de eis van ‘het belang van de volksgezondheid’ (paragraaf 2.4).

Op basis van deze toetsing adviseert de commissie de minister de gevraagde vergunning te verlenen voor de duur van het onderzoek, te weten een termijn van vijf jaar (een half jaar voor insluiting van de onderzoekspopulatie, vier en een half jaar observatieperiode).

Literatuur

- 1 Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Osteoporose Tweede Herziene Richtlijn. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications BV; 2002.
 - 2 Slobbe LCJ, Kommer GJ, Smit JM, Groen J, Meering WJ, Polder JJ. Kosten van Ziekten in Nederland 2003. Zorg voor euro's - 1. RIVM; 2006: 270751010.
 - 3 Laet CE de, van Hout BA, Hofman A, Pols HA. [Costs due to osteoporosis-induced fractures in The Netherlands; possibilities for cost control]. Ned Tijdschr Geneesk 1996; 140(33): 1684-1688.
 - 4 Law MR, Wald NJ, Meade TW. Strategies for prevention of osteoporosis and hip fracture. BMJ 1991; 303(6800): 453-459.
 - 5 Huybrechts KF, Ishak KJ, Caro JJ. Assessment of compliance with osteoporosis treatment and its consequences in a managed care population. Bone 2006; 38(6): 922-928.
 - 6 Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, Barr CE, Arvesen JN, Abbott TA e.a. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. Mayo Clin Proc 2006; 81(8): 1013-1022.
 - 7 Solomon DH, Avorn J, Katz JN, Finkelstein JS, Arnold M, Polinski JM e.a. Compliance with osteoporosis medications. Arch Intern Med 2005; 165(20): 2414-2419.
 - 8 Recker RR, Gallagher R, MacCosbe PE. Effect of dosing frequency on bisphosphonate medication adherence in a large longitudinal cohort of women. Mayo Clin Proc 2005; 80(7): 856-861.
 - 9 Ettinger MP, Gallagher R, MacCosbe PE. Medication persistence with weekly versus daily doses of orally administered bisphosphonates. Endocr Pract 2006; 12(5): 522-528.
 - 10 McLellan AR, Gallacher SJ, Fraser M, McQuillan C. The fracture liaison service: success of a program for the evaluation and management of patients with osteoporotic fracture. Osteoporos Int 2003; 14(12): 1028-1034.
-

- 11 Langridge CR, McQuillan C, Watson WS, Walker B, Mitchell L, Gallacher SJ. Refracture following fracture liaison service assessment illustrates the requirement for integrated falls and fracture services. *Calcif Tissue Int* 2007; 81(2): 85-91.
- 12 Panneman MJ, Lips P, Sen SS, Herings RM. Undertreatment with anti-osteoporotic drugs after hospitalization for fracture. *Osteoporos Int* 2004; 15(2): 120-124.
- 13 Hegeman JH, Willemsen G, van NJ, Kreeftenberg HG, van d, V, Slaets JP e.a. Doeltreffende opsporing van osteoporose in de Fractuur- en osteoporosepolikliniek in Groningen; analyse na de eerste 100 patiënten. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004; 148(44): 2180-2185.
- 14 Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA, III, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 2000; 15(4): 721-739.
- 15 Haentjens P, Autier P, Collins J, Velkeniers B, Vanderschueren D, Boonen S. Colles fracture, spine fracture, and subsequent risk of hip fracture in men and women. A meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am* 2003; 85-A(10): 1936-1943.
- 16 Schousboe JT, Fink HA, Lui LY, Taylor BC, Ensrud KE. Association between prior non-spine non-hip fractures or prevalent radiographic vertebral deformities known to be at least 10 years old and incident hip fracture. *J Bone Miner Res* 2006; 21(10): 1557-1564.
- 17 Schousboe JT, Fink HA, Taylor BC, Stone KL, Hillier TA, Nevitt MC e.a. Association between self-reported prior wrist fractures and risk of subsequent hip and radiographic vertebral fractures in older women: a prospective study. *J Bone Miner Res* 2005; 20(1): 100-106.
- 18 Elders PJM, Leusink GLG, Graafmans WC, Bolhuis AP, van der Spoel OP, van Keimpema JC e.a. NHG-Standaard Osteoporose. *Huisarts Wet* 2005; 48(11): 559-570.
- 19 Besluit van 5 juni 1996 tot vaststelling van het tijdstip van inwerkingtreding van de Wet op het bevolkingsonderzoek alsmede van het Besluit bevolkingsonderzoek. *Staatsblad* 1996; nr 335, Den Haag: SDU Uitgeverij.
- 20 Bhattoa HP, Bettembuk P, Ganacharya S, Balogh A. Prevalence and seasonal variation of hypovitaminosis D and its relationship to bone metabolism in community dwelling postmenopausal Hungarian women. *Osteoporos Int* 2004; 15(6): 447-451.
- 21 Cerda GD, Peris P, Monegal A, Albaladejo C, Martinez MA, Muxi A e.a. Search for hidden secondary causes in postmenopausal women with osteoporosis. *Menopause* 2009;
- 22 Sahota O, Munday MK, San P, Godber IM, Lawson N, Hosking DJ. The relationship between vitamin D and parathyroid hormone: calcium homeostasis, bone turnover, and bone mineral density in postmenopausal women with established osteoporosis. *Bone* 2004; 35(1): 312-319.
- 23 Gezondheidsraad. Naar een toereikende inname van vitamine D. Den Haag: Gezondheidsraad; 2008: publicatienr. 2008/15.
- 24 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): 385-397.
-

- 25 Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Strom O, Borgstrom F, Oden A. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX--assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int* 2008; 19(10): 1395-1408.
- 26 Franek E, Wichrowska H, Gozdowski D, Puzianowska-Kuznicka M. WHO fracture risk calculator (FRAX) in the assessment of obese patients with osteoporosis. *Endokrynol Pol* 2009; 60(2): 82-87.
- 27 Roux C, Thomas T. Optimal use of FRAX. *Joint Bone Spine* 2009; 76(1): 1-3.
- 28 Schousboe JT, Vokes T, Broy SB, Ferrar L, McKiernan F, Roux C e.a. Vertebral Fracture Assessment: the 2007 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom* 2008; 11(1): 92-108.
- 29 Vokes T, Bachman D, Baim S, Binkley N, Broy S, Ferrar L e.a. Vertebral fracture assessment: the 2005 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom* 2006; 9(1): 37-46.
- 30 Chapurlat RD, Duboeuf F, Marion-Audibert HO, Kalpakcioglu B, Mitlak BH, Delmas PD. Effectiveness of instant vertebral assessment to detect prevalent vertebral fracture. *Osteoporos Int* 2006; 17(8): 1189-1195.
- 31 Damiano J, Kolta S, Porcher R, Tourmoux C, Dougados M, Roux C. Diagnosis of vertebral fractures by vertebral fracture assessment. *J Clin Densitom* 2006; 9(1): 66-71.
- 32 Fuerst T, Wu C, Genant HK, von IG, Chen Y, Johnston C e.a. Evaluation of vertebral fracture assessment by dual X-ray absorptiometry in a multicenter setting. *Osteoporos Int* 2009; 20(7): 1199-1205.
- 33 Hospers IC, van der Laan JG, Zeebregts CJ, Nieboer P, Wolffenbuttel BH, Dierckx RA e.a. Vertebral fracture assessment in supine position: comparison by using conventional semiquantitative radiography and visual radiography. *Radiology* 2009; 251(3): 822-828.
- 34 Lewiecki EM, Laster AJ. Clinical review: Clinical applications of vertebral fracture assessment by dual-energy x-ray absorptiometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(11): 4215-4222.
- 35 Koolhaas W, Prak A, Stiekema HM, Kreeftenberg HG, Wolffenbuttel BH, Jager PL. [Efficient and improved diagnosis of osteoporosis by simultaneous bone density measurement and spinal morphometry]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008; 152(16): 938-943.
- 36 Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA e.a. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 2006; 296(24): 2927-2938.
- 37 Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F e.a. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008; 19(4): 399-428.
- 38 Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V e.a. Etidronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1): CD003376.
- 39 Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V e.a. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1): CD001155.
-

- 40 Wells G, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V e.a. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1): CD004523.
- 41 Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC e.a. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(11): 4118-4124.
- 42 Harrington JT, Ste-Marie LG, Brandi ML, Civitelli R, Fardellone P, Grauer A e.a. Risedronate rapidly reduces the risk for nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004; 74(2): 129-135.
- 43 Sorensen OH, Crawford GM, Mulder H, Hosking DJ, Gennari C, Mellstrom D e.a. Long-term efficacy of risedronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience. *Bone* 2003; 32(2): 120-126.
- 44 Gallagher AM, Rietbrock S, Olson M, van Staa TP. Fracture outcomes related to persistence and compliance with oral bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 2008; 23(10): 1569-1575.
- 45 Sunyecz JA, Mucha L, Baser O, Barr CE, Amonkar MM. Impact of compliance and persistence with bisphosphonate therapy on health care costs and utilization. *Osteoporos Int* 2008; 19(10): 1421-1429.
- 46 Mountjoy CR, Shrader SP, Ragucci KR. Compliance with Osteoporosis Treatment Guidelines in Postmenopausal Women. *Ann Pharmacother* 2009; 43(2): 242-250.
- 47 Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC e.a. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996; 348(9041): 1535-1541.
- 48 Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M e.a. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999; 282(14): 1344-1352.
- 49 McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C e.a. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001; 344(5): 333-340.
- 50 Besluit van 5 juni 1996 tot vaststelling van het tijdstip van inwerkingtreding van de Wet op het bevolkingsonderzoek alsmede van het Besluit bevolkingsonderzoek. *Staatsblad* 1996; nr 335, Den Haag: SDU Uitgeverij.
-

-
- A De commissie
 - B Stroomdiagram onderzoeksdesign
 - C Behandelindicatie in de NHG-Standaard en het projectvoorstel

Bijlagen

De commissie

-
- prof. dr. J.J.M. van Delden, *voorzitter*
hoogleraar medische ethiek, Universitair Medisch Centrum Utrecht
 - mr. dr. J.C.J. Dute
gezondheidsjurist, Universiteit van Amsterdam
 - prof. dr. J. Gussekloo
hoogleraar huisartsgeneeskunde, Leids Universitair Medisch Centrum
 - prof. dr. L.P. ten Kate
emeritus hoogleraar klinische genetica, VU medisch centrum, Amsterdam
 - H.H.P. Meijer, *adviseur*
Inspectie voor de Gezondheidszorg, Amsterdam
 - prof. dr. M.H. Prins
hoogleraar klinische epidemiologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum
 - dr. E.M.A. Smets
psycholoog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
 - prof. dr. F. Sturmans
emeritus hoogleraar epidemiologie, Geertruidenberg
 - W.A. van Veen, arts, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag
 - dr. L.G.M. van Rossum, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag
-

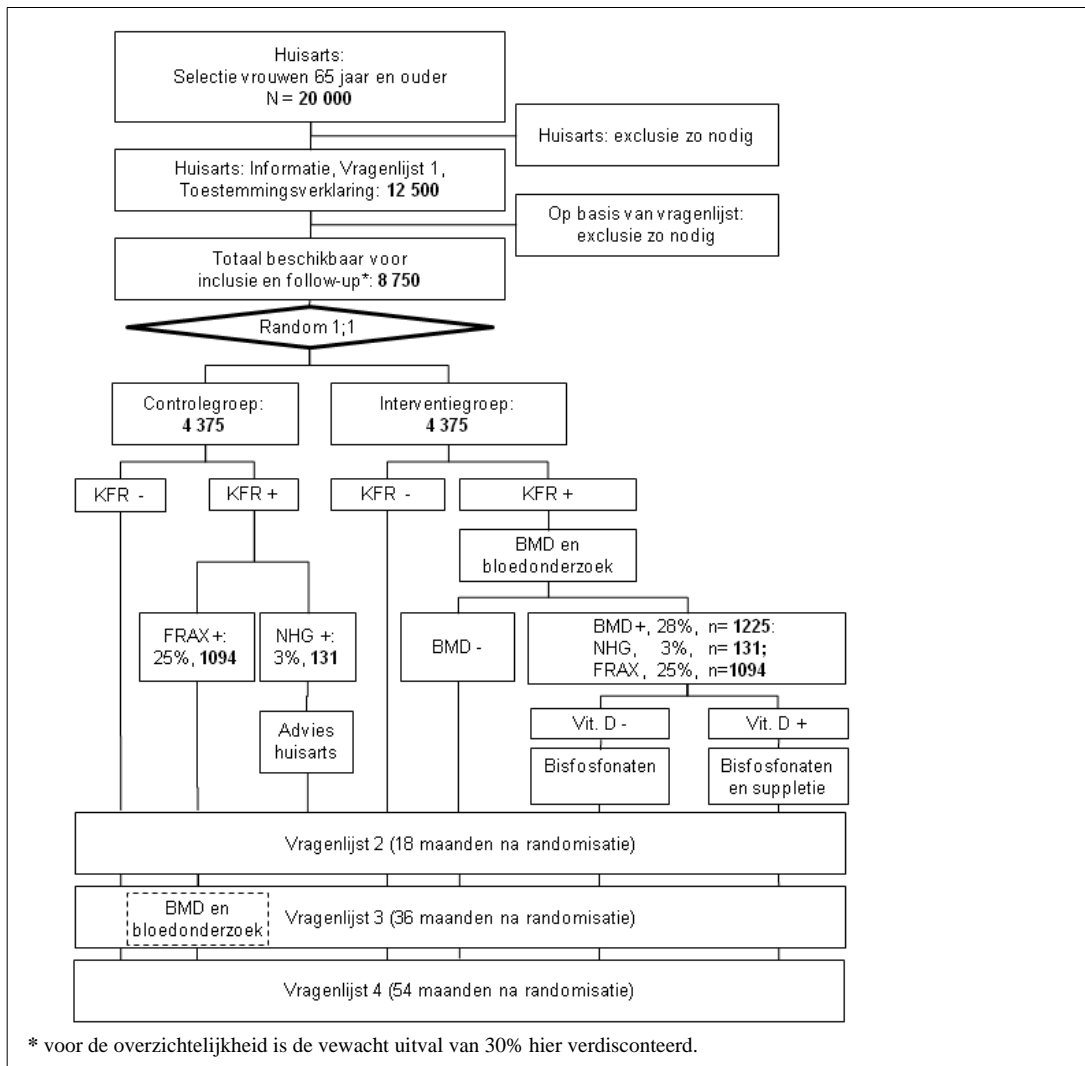
De Gezondheidsraad en belangen

Leden van Gezondheidsraadcommissies – waaronder sinds 1 februari 2008 ook de leden van de RGO – worden benoemd op persoonlijke titel, wegens hun bijzondere expertise inzake de te behandelen adviesvraag. Zij kunnen echter, dikwijls juist vanwege die expertise, ook belangen hebben. Dat behoeft op zich geen bezwaar te zijn voor het lidmaatschap van een Gezondheidsraadcommissie.

Openheid over mogelijke belangenconflicten is echter belangrijk, zowel naar de voorzitter en de overige leden van de commissie, als naar de voorzitter van de Gezondheidsraad. Bij de uitnodiging om tot de commissie toe te treden wordt daarom aan commissieleden gevraagd door middel van het invullen van een formulier inzicht te geven in de functies die zij bekleden, en andere materiële en niet-materiële belangen die relevant kunnen zijn voor het werk van de commissie. Het is aan de voorzitter van de raad te oordelen of gemelde belangen reden zijn iemand niet te benoemen. Soms zal een adviseurschap het dan mogelijk maken van de expertise van de betrokken deskundige gebruik te maken. Tijdens de installatievergadering vindt een bespreking plaats van de verklaringen die zijn verstrekt, opdat alle commissieleden van elkaars eventuele belangen op de hoogte zijn.

Stroomdiagram onderzoeksdesign

Figuur Stroomschema van de opzet van het projectvoorstel.



Legenda:

- KFR - = geen verhoogd fractuurrisico
- BMD = botdichtheidsmeting
- KFR+ = verhoogd fractuurrisico, volgens
- NHG+ = in aanmerking voor behandeling volgens NHG-Standaard
- FRAX+ = in aanmerking voor behandeling volgens FRAX-Richtlijn exclusief de NHG-Standaard
- Vit. D = vitamine D (Vit. D+ = vitamine D-insufficiëntie)
- Suppletie = vitamine D-suppletie

Behandelindicatie in de NHG-Standaard en het projectvoorstel

Tabel Indicaties voor preventietherapie volgens de NHG-Standaard en in het projectvoorstel.

	NHG	Projectvoorstel
Uitgangspunt	Hulpvraag	Screening
Indicatie BMD	(Som) risicoscore(s) (RS) >3	Leeftijdsafhankelijk absoluut 10 jaars fractuurrisico (KFR): <ul style="list-style-type: none"> - 65-70 jaar: 15 procent - 70-75 jaar: 18 procent - 75-80 jaar: 24 procent - 80-85 jaar: 28 procent - >85 jaar: 32 procent
Risicofactoren	Mannen en vrouwen: <ul style="list-style-type: none"> - Wervelfractuur - RS4 - Corticosteroiden >7.5mg/dag, > 3 maand - RS4 Vrouwen : <ul style="list-style-type: none"> - Fractuur, >50 jaar - RS4 - Leeftijd >70 - RS2 - Leeftijd >60 - RS1 - Heupfractuur eerstegraads familielid - RS1 - Gewicht <60kg - RS1 - Ernstig immobiel - RS1 	KFR berekend uit onderstaande risicofactoren van het FRAX model: <ul style="list-style-type: none"> - Geslacht - Leeftijd - Fractuur, >50 jaar - Vader of moeder met heupfractuur - BMI < 19kgm⁻² - Glucocorticoïden >3 maand - Roken (actueel) - Alcohol, actueel >3 eenheden per dag - Ziekten of aandoeningen met meer kans op osteoporose: <ul style="list-style-type: none"> - Rheumatoïde artritis - Hypogonadisme - Status na orgaantransplantatie - Diabetes type I - Immobiel - langdurig - Hyperthyreoïdie - langdurig onbehandeld - Malabsorptiesyndromen - Leverziekten - chronisch - COPD

Behandelindicatie	<ul style="list-style-type: none"> - >1 wervelfracturen - Corticosteroiden >15mg/dag, > 3 maand - <70 jaar: T-score LWK of heup < -2.5 - \pm70 jaar: Z-score LWK of heup < -1 	<p>Altijd, dus onafhankelijk van KFR</p> <p>>1 wervelfractuur (bekend of VFA)</p> <p>Corticosteroiden >7.5mg/dag, > 3 maand</p> <p><i>Leeftijdsafhankelijk KFR</i></p> <p>DXA LWK/heup T-score < -2</p> <p>VFA positief</p>
Percentage met behandelindicatie	3 procent	28 procent
