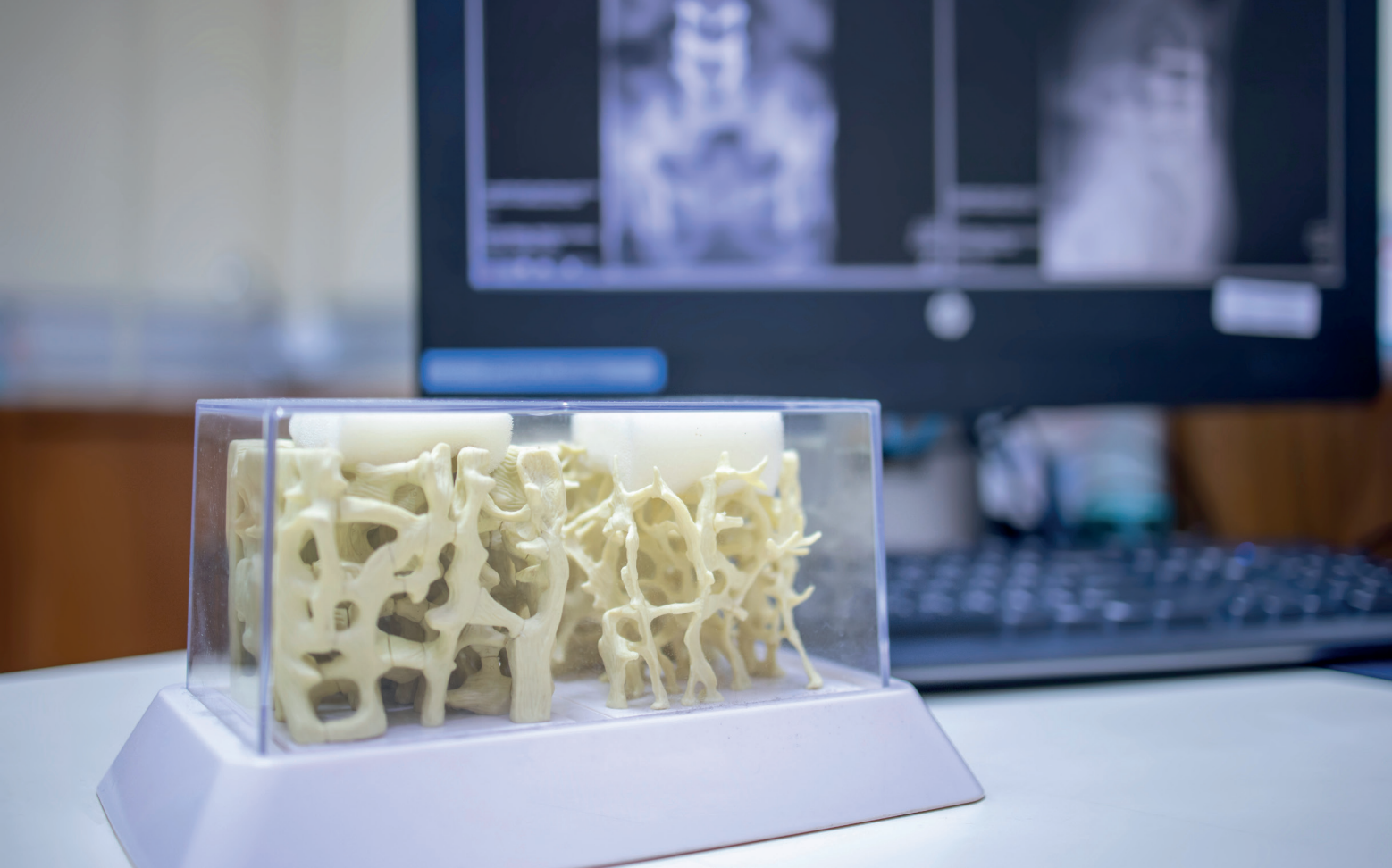




Update over de diagnose en behandeling van postmenopauzale osteoporose

H. Nijs¹, J. Dupont^{1,2,3}, M. Dejaeger^{1,2,3}, K. De Vlam^{3,4,5}, M.R. Laurent^{3,6}, E. Gielen^{1,2,3,7}

Osteoporose wordt gekenmerkt door een lage botmassa en verstoorde micro-architectuur van het bot, waardoor er een verhoogd risico is op spontane of laag-energetische fracturen. Deze osteoporotische fracturen hebben een significante impact op morbiditeit en mortaliteit.

Dit artikel geeft een overzicht van de meest recente richtlijnen van de Belgian Bone Club over de screening, diagnose, behandeling en opvolging van postmenopauzale osteoporose. Er wordt geadviseerd om bij alle vrouwen ≥ 50 jaar, of eerder indien de menopauze vroeger optreedt, een screening uit te voeren op osteoporose. Na een positieve screening volgt een evaluatie van eventuele eerdere osteoporotische fracturen, bepaling van de botmassa met een DXA-meting en berekening van het fractuurrisico met specifiek hiervoor ontworpen instrumenten. Op basis van deze 3 criteria wordt besloten tot een laag, hoog of zeer hoog fractuurrisico. Levensstijlmaatregelen en voldoende inname van calcium en vitamine D zijn in alle groepen aangewezen. In de hoog fractuurrisicogroep

is het daarnaast aanbevolen om te starten met antiresorptieve therapie o.v.v. selectieve oestrogeen receptor modulatoren, bisfosfonaten of het anti-RANKL antilichaam denosumab. Bij patiënten met een zeer hoog fractuurrisico heeft opstart van anabole therapie o.v.v. teriparatide of romosozumab de voorkeur. Anabole therapie dient steeds gevolgd te worden door antiresorptieve therapie. Regelmatige opvolging van effectiviteit en tolerantie van therapie is aangewezen, met onder meer een controle-DXA-meting elke 2-5 jaar.

Inleiding

Osteoporose is een veralgemeende skelet-aandoening die gekenmerkt wordt door een lage botmassa en een verstoorde micro-architectuur van het bot. Hierdoor ontstaat een verhoogd risico op spontane of laag-energetische breuken, zoals na een val van staande hoogte (1). In 2019 had in Europa 22,1% van de vrouwen en 6,6% van de mannen ouder dan 50 jaar osteoporose, waarbij de prevalentie stijgt met de leeftijd (2). Osteoporotische fracturen hebben een significante impact op de morbiditeit en mortaliteit. Eén jaar na een heupfractuur kan 40% van de patiënten nog niet zelfstandig wandelen, is 33% opgenomen in een verzorgingsinstelling of volledig zorgafhankelijk, en bedraagt de mortaliteit ongeveer 20% bij vrouwen en 30% bij mannen (3,4). Deze oversterfte blijft bovendien niet beperkt tot het eerste jaar na de breuk, maar blijft ook in de volgende jaren

impact. Met een leeftijdsgecorrigeerde incidentie van 2.05 op 1000 mannen en 4.41 op 1000 vrouwen ouder dan 50 jaar waren er in België in 2021 meer dan 16.600 hospitalisaties voor heupfracturen, waarbij de kost in het eerste jaar zo'n 28.000-34.500 euro per heupfractuur bedraagt (9,10). Niettemin blijft osteoporose grotendeels ondergediagnosticeerd en onderbehandeld. Een jaar na het optreden van een eerste majeure osteoporotische fractuur (MOF) is bij 85% van de vrouwen nog geen osteoporosebehandeling gestart ondanks de beschikbaarheid van verschillende effectieve therapeutische opties, zoals bisfosfonaten, denosumab, teriparatide en recentelijk ook romosozumab (11,12). In 2020 publiceerde de Belgian Bone Club (BBC) richtlijnen over de screening, diagnose, behandeling en opvolging van osteoporose bij postmenopauze vrouwen (fig. 1) (3). In dit artikel geven we een praktisch overzicht van deze richtlijnen.

“Osteoporotische fracturen hebben een significante impact op de morbiditeit en mortaliteit.”

bestaan vanwege de onderliggende comorbiditeit en kwetsbaarheid van fractuurpatiënten (bv. hoge leeftijd, sarcopenie, dementie of cardiovasculaire ziekte) (5-8). De kosten verbonden aan hospitalisatie en morbiditeit/mortaliteit van osteoporotische fracturen hebben een significante economische

Bespreking

Screening naar osteoporose

De BBC stelt voor om bij alle vrouwen ≥ 50 jaar, of eerder indien de menopauze vroeger optreedt,

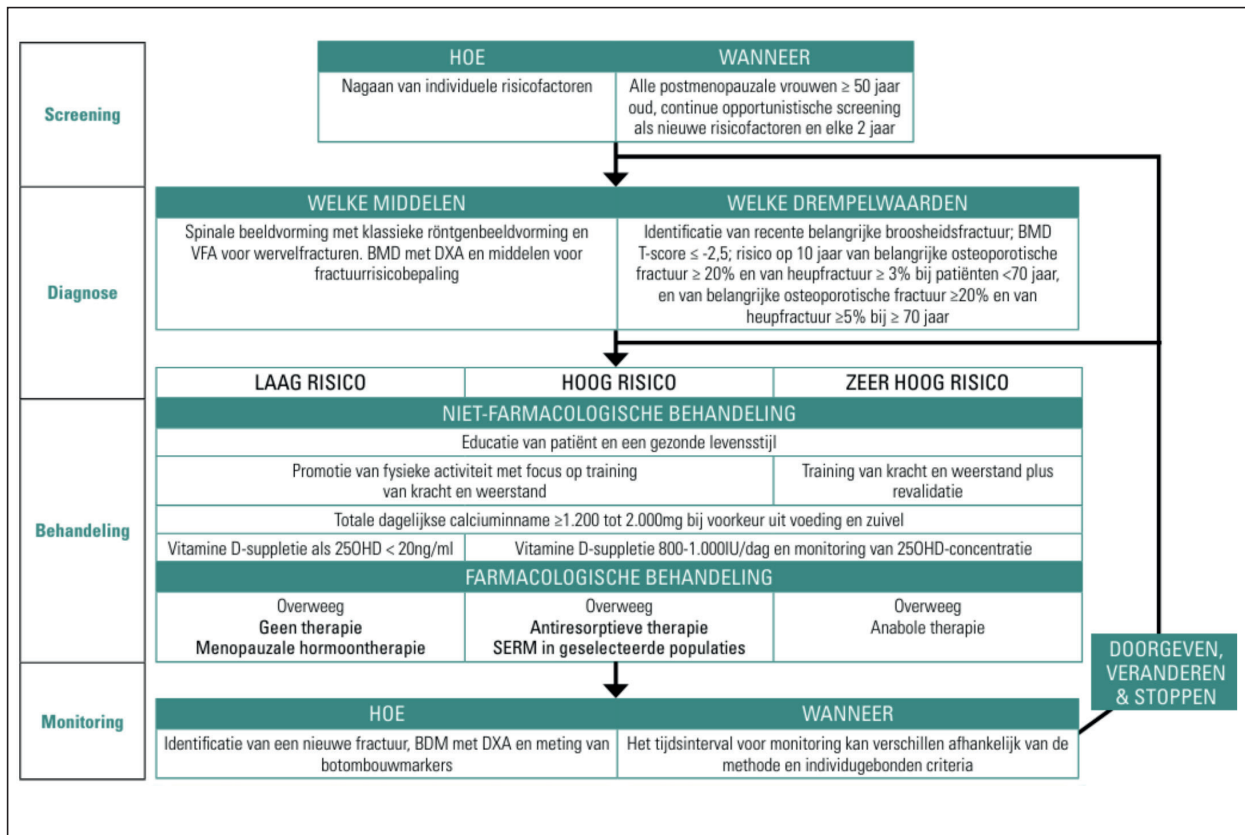


Fig. 1 | Stappenplan voor oppuntstelling diagnose osteoporose en opstart therapie. Overgenomen, met toestemming, uit: (3,73). Bij aanwezigheid van risicofactoren voor osteoporose is evaluatie van het fractuurrisico aangewezen a.d.h.v. eventuele voorgeschiedenis van fracturen, DXA-meting en FRAX-score. Op basis hiervan kunnen patiënten ingedeeld worden in een laag-, hoog- of zeer hoogrisicogroep. Afhankelijk van deze risicogroep wordt een behandeling ingesteld.

Tabel 1 | risicofactoren voor osteoporose. Overgenomen, met toestemming, uit: (3,74). Tabel 1 geeft een overzicht van de belangrijke en bijkomende risicofactoren voor de ontwikkeling van osteoporose.

Belangrijke risicofactoren	Bijkomende risicofactoren
- Leeftijd ≥ 65 jaar - Body mass index $< 20 \text{ kg/m}^2$ - Eerdere osteoporotische fracturen - Heupfractuur bij een eerstegraadsverwant - $\geq 1/\text{jaar}$ vallen - Gemeten lengteverlies $\geq 4 \text{ cm}$ - Secundaire osteoporose - Menopauze < 45 jaar - Diabetes mellitus - Therapie met glucocorticosteroïden - Inflammatoire reumatische ziekten - ≥ 3 eenheden alcohol per dag - Actief tabagisme	- Familiale voorgeschiedenis van osteoporose - Geen gezond en evenwichtig dieet - Ziekten met invloed op klinische nutritie en metabolisme - Ziekten van schildklier en bijschildklieren - Eetstoornissen en psychiatrische aandoeningen - Geneesmiddelen: antidepressiva, anti-epileptica, benzodiazepines, lisdiuretica, opioïden, protonpompinhibitoren, zolpidem etc.

een screening naar osteoporose uit te voeren door het nagaan van risicofactoren (tabel 1) (3). Deze screening dient iedere 2 jaar herhaald te worden, of eerder indien zich nieuwe risicofactoren voordoen, bv. indien intussen een breuk optreedt.

Diagnose van osteoporose en evaluatie van het fractuurrisico

Bij aanwezigheid van ≥ 1 belangrijke risicofactor of ≥ 2 bijkomende risicofactoren adviseert de BBC om een DXA (Dual-energy X-ray absorptiometry) uit te voeren, vroegere osteoporotische fracturen op te sporen en het fractuurrisico te berekenen.

Een **DXA** meet de botdensiteit van de lumbale wervelzuil (L1-L4), femurhals en totale heup. Indien de botdensiteit op minstens één van deze locaties lager is dan 2.5 standaarddeviaties t.o.v. het gemiddelde van een jonge, gezonde referentiepopulatie spreken we over osteoporose (m.a.w. T-score ≤ -2.5) (13). Per standaarddeviatiedaling onder het gemiddelde wordt het fractuurrisico 1.5 à 2 maal groter (14,15).

wervelzuil, pelvis, heup, femur, humerus of - bij een persoon van ≥ 75 jaar - de voorarm) en andere osteoporotische fracturen, zoals fracturen van de ribben en tibia/fibula. Na een voorgaande osteoporotische fractuur is het risico op een nieuwe fractuur ongeveer tweemaal groter, waarbij het risico het hoogst is in de eerste 2 jaren na de fractuur ("imminent fracture risk") en daalt over verloop van de tijd (18-22). Het is dus aangewezen om de patiënt te bevragen over voorgaande spontane of laag-energetische fracturen, en te screenen naar (al dan niet asymptomatische) indeukingsfracturen d.m.v. een profiel-RX van de dorsolumbale wervelzuil. Een alternatieve methode is de vertebral fracture assesment (VFA), wat een iets lagere beeldkwaliteit heeft, maar ook een lagere bestralingsbelasting en simultaan kan gebeuren met een DXA-meting (3). VFA is op heden niet terugbetaald in België.

Tenslotte dient het **fractuurrisico berekend te worden met specifiek hiervoor ontworpen instrumenten**, zoals bv. FRAX®. FRAX® geeft het risico weer op heupfracturen en MOF binnen de komende 10 jaar (23). FRAX hanteert een minder

“Op basis van de DXA T-score, de aan- of afwezigheid van een MOF in de voorbije 2 jaar en de FRAX®-score, maakt de BBC-richtlijn een onderscheid tussen een laag, hoog of zeer hoog fractuurrisico.”

Hoewel een DXA een hoge specificiteit heeft voor de diagnose van osteoporose, heeft het een lage sensitiviteit en treden de meeste **osteoporotische fracturen** op bij patiënten met een T-score > -2.5 (7,16,17). Het is daarom belangrijk om, bij het inschatten van het fractuurrisico, ook een voorgeschiedenis van osteoporotische fracturen in rekening te brengen. Daarbij wordt een onderscheid gemaakt tussen MOF (door de BBC gedefinieerd als een fractuur van de

brede definitie van MOF t.o.v. de BBC-richtlijn. Het gaat hier namelijk enkel over fracturen van de heup, distale onderarm, proximale humerus en wervels. Voor FRAX® bestaan de meeste onafhankelijke en extern gevalideerde studies. FRAX® houdt echter geen rekening met een voorgeschiedenis van vallen, hetgeen nochtans een duidelijke risicofactor is voor toekomstige fracturen, en dit onafhankelijk van de BMD en de andere risicofactoren opgenomen in FRAX®. De

International Society for Clinical Densitometry/ International Osteoporosis Foundation Task Force stelt daarom voor om de FRAX®-score per valincident met 1.3 te vermenigvuldigen en dit voor maximaal 5 valincidenten in het voorbije jaar (4). Doordat in FRAX® vooral dichotome risicofactoren (ja/nee) gebruikt worden, wordt het toekomstig fractuurrisico bij bepaalde patiënten bovendien onderschat, bv. in geval van een recente fractuur of inname van een hoge dosis glucocorticoïden. Hiervoor werden correctiefactoren ontwikkeld die sinds mei 2023 in FRAXplus® (in bètaversie) beschikbaar zijn, en waarmee het toekomstig

fractuurrisico kan worden aangepast aan o.a. de recentheid van een eerdere fractuur, een hogere dosis glucocorticoïden, de duur van diabetes mellitus type 2 of een recente valgeschiedenis (24-26).

Op basis van de DXA T-score, de aan- of afwezigheid van een MOF in de voorbije 2 jaar en de FRAX®-score, maakt de BBC-richtlijn een onderscheid tussen een laag, hoog of zeer hoog fractuurrisico (fig. 2) (3). De indicatie tot opstart van therapie en de keuze van therapie is afhankelijk van deze risico-inschatting.

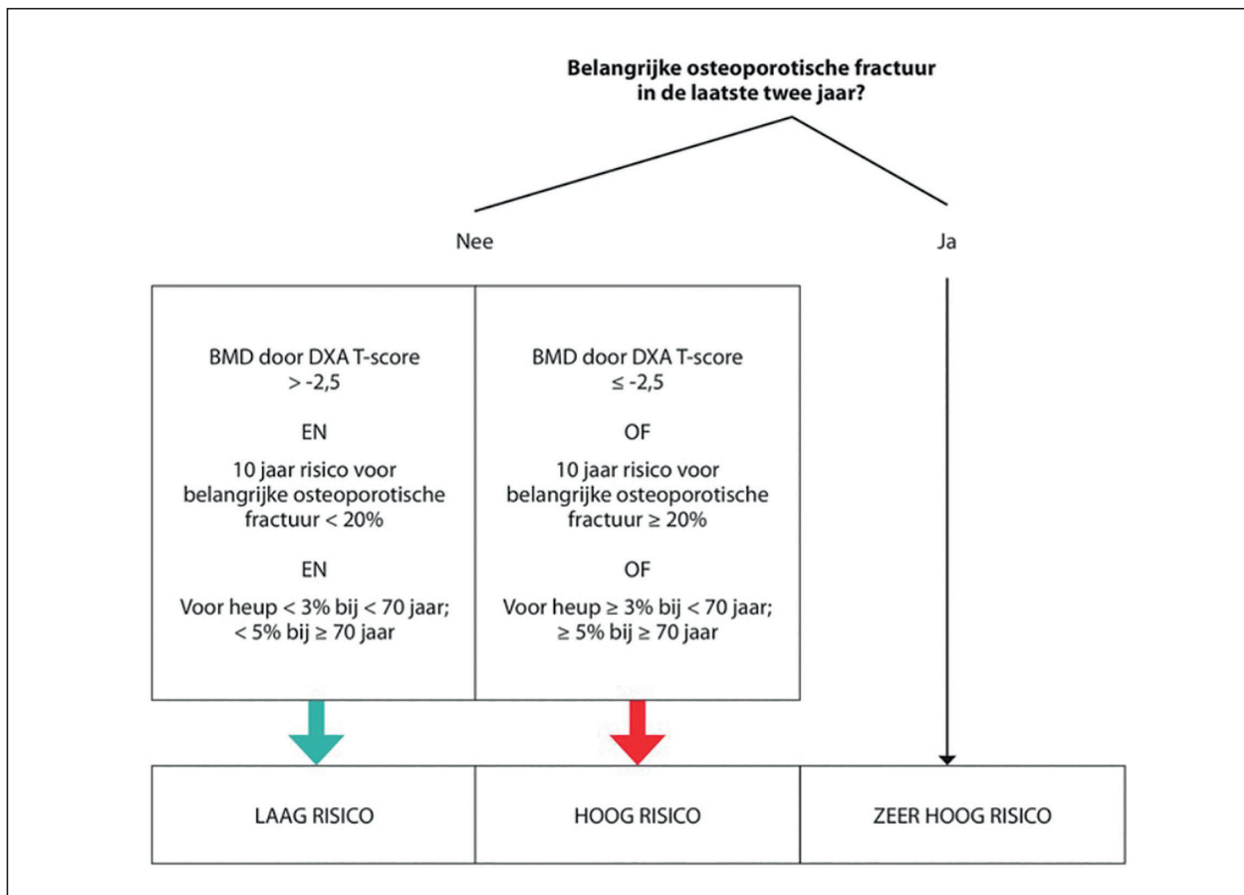


Fig. 2 | risicoclassificatie voor osteoporotische fracturen. Overgenomen, met toestemming, uit: (3,74). Op basis van de FRAX® score, de aan- of afwezigheid van majeure osteoporotische fracturen in de voorbije 2 jaar en de T-score op DXA, maakt de BBC-richtlijn bij postmenopauzale vrouwen een onderscheid tussen een laag, hoog of zeer hoog fractuurrisico.

Uitsluiten van secundaire oorzaken van osteoporose

Na het stellen van de diagnose is het belangrijk om **onderliggende secundaire oorzaken van osteoporose** uit te sluiten. Bij zo'n 30% van de postmenopauzale vrouwen met osteoporose is er namelijk een onderliggende ziekte of oorzakelijk medicamenteus middel aantoonbaar, zoals endocrinologische problematiek (bv. hyperparathyroïdie, syndroom van Cushing, hyperthyroïdie, diabetes mellitus), chronische nierinsufficiëntie, chronische inflammatoire ziekten (bv. reumatoïde artritis, inflammatoire darmziekten), multipole myeloma, glucocorticosteroïd geïnduceerde osteoporose, ... (27). Het is daarom aangewezen om steeds een basisevaluatie uit te voeren met een bloedname ter bepaling van CRP, albumine-gecorrigeerd calcium, fosfaat, alkalische fosfasen, creatinine, 25-OH-vitamine D, serum eiwit elektroforese, TSH en parathyroïd hormoon (3). Bijkomend nazicht dient te gebeuren in functie van de kliniek en risicofactoren. Specifieke redenen om een secundaire vorm van osteoporose verder te exploreren zijn o.a. een jonge leeftijd (< 50 jaar), een zeer lage botmassa (z-score ≤ -2) en onvoldoende respons op therapie (27).

Behandeling van osteoporose

De aanpak van osteoporose bestaat uit niet-farmacologische en farmacologische maatregelen. De niet-farmacologische adviezen zijn zowel in de laag-, hoog- als zeer hoog-risicogroep van toepassing. Een belangrijke component is **voldoende lichaamsbeweging**, waarbij vooral gewichtdragende en weerstandsoefeningen zorgen voor een stijging van de botmassa, en evenwichtsoefeningen (zoals bv. Tai-Chi) zinvol zijn om de coördinatie en bijgevolg het aantal valincidenten te verminderen (6,28). Daarnaast is een dagelijkse **calciuminname** van 1200 mg

aangewezen. Inname via de voeding geniet de voorkeur, maar bij mannen en vrouwen ouder dan 50 jaar in België ligt de gemiddelde inname van calcium via de voeding ver onder deze aanbevolen hoeveelheid (p50 bij mannen en vrouwen respectievelijk 748 en 676 mg) (29). Bij onvoldoende eigen inname kan gestart worden met supplementen o.v.v. calciumcarbonaat of calciumcitraat (30). Calciumcarbonaat is de meestgebruikte en goedkoopste vorm. Het bevat een hoog percentage elementair calcium (42%; 1000 mg elementair calcium is equivalent aan 2500 mg calciumcarbonaat) (31). Voor een goede opname is voldoende maagzuur vereist, waardoor calciumcarbonaat best wordt ingenomen bij de maaltijd, en om dezelfde reden minder geschikt is voor patiënten behandeld met maagzuurremmers. Het geeft frequent gastro-intestinale nevenwerken zoals een opgeblazen gevoel, flatulentie en constipatie. Calciumcitraat daarentegen bevat minder elementair calcium (21%) waardoor een hogere dosis nodig is (1000 mg elementair calcium is equivalent aan 4750 mg calciumcitraat) (31). De absorptie van calciumcitraat is onafhankelijk van de hoeveelheid maagzuur. Daardoor kan calciumcitraat zowel met als los van de maaltijd worden ingenomen en is het ook bijzonder geschikt voor personen met achloorhydrie, voorkomend bij zo'n 5-18% van de ouderen (32,33). Calciumcitraat geeft bovendien minder gastro-intestinale nevenwerkingen dan calciumcarbonaat. **Vitamine D**-suppletie is aanbevolen voor alle patiënten behandeld met antiresorptieve of anabole therapie en voor alle anderen indien de vitamine D-spiegel lager is dan 20 ng/ml (streefspiegel 20-50 ng/ml) (3). Een dagelijkse dosis van 800-1000 IU vitamine D geniet de voorkeur, maar om therapietrouw te verbeteren is een maandelijkse inname van 25.000 IU een aanvaardbaar alternatief (34). Overige niet-farmacologische adviezen zijn gebaseerd op een gezonde levensstijl met o.a. een **evenwichtige voeding, het vermijden van alcohol en roken,**

en het optimaliseren van omgevingsfactoren om het valrisico te vermijden.

Naast deze niet-farmacologische maatregelen is in de groep met een hoog fractuurrisico het opstarten van antiresorptieve therapie aanbevolen. In de zeer hoog fractuurrisicogroep is anabole therapie aanbevolen. Enkel bij een levensverwachting korter dan de tijd die nodig is om voordelen te halen uit osteoporosebehandeling (≤ 1 jaar) is het opstarten van **farmacologische therapie** niet zinvol (35).

reductie van wervelfracturen van 30-50%, maar geeft geen significante reductie van niet-wervelfracturen of heupfracturen (36). Bisfosfonaten verminderen het risico op vertebrale fracturen in hogere mate dan SERM (50-70%), met daarnaast ook een reductie van niet-vertebrale fracturen (20-30%) en heupfracturen (40%) (37). Bij een eGFR (Cockcroft-Gault) < 35 ml/min en < 30 ml/min zijn respectievelijk intraveneuze en perorale bisfosfonaten gecontra-indiceerd. Afhankelijk van de voorkeuren van de patiënt, terugbetalingscriteria en eventuele contra-

“Naast deze niet-farmacologische maatregelen is in de groep met een hoog fractuurrisico het opstarten van antiresorptieve therapie aanbevolen. In de zeer hoog fractuurrisicogroep is anabole therapie aanbevolen.”

Laag fractuurrisico

In de laag fractuurrisicogroep is er geen indicatie voor medicamenteuze osteoporosebehandeling, tenzij eventueel hormonale substitutietherapie (HST) bij vrouwen jonger dan 65 jaar met menopauzale klachten. In voldoende hoge dosis (vanaf 0.25 mg oestradiol oraal) heeft HST ook een beschermend effect op het bot (fig. 2).

Hoog fractuurrisico

Bij patiënten met een hoog fractuurrisico is het aangewezen te starten met antiresorptieve therapie (fig. 2). Selectieve oestrogeen receptor modulators (SERM, vnl. raloxifen) zijn een optie bij vrouwen in de vroege menopauze (≤ 65 jaar) met louter een verhoogd risico op wervelfracturen en zonder contra-indicaties voor SERM (m.a.w. niet-rokers zonder veneuze trombo-embolische gebeurtenissen in de voorgeschiedenis) of bij vrouwen met een contra-indicatie voor andere antiresorptieve therapie. Een SERM geeft een

indicaties (bv. gastro-intestinale intolerantie) kan geopteerd worden voor perorale, dan wel parenterale therapie.

Mogelijke nevenwerkingen van langdurig gebruik van bisfosfonaten zijn een verhoogd risico op atypische femurfracturen en osteonecrose van de kaak. De incidentie hiervan is echter veel lager dan het fractuurrisico van een persoon in de hoog fractuurrisicogroep (atypische femurfractuur: 1.8/100.000/jaar na 2 behandeljaren tot 113/100.000/jaar na 8 tot 10 jaar; osteonecrose van de kaak: 1/10.000 tot $< 1/100.000$ per patiëntbehandeljaren) (38-40). Bepaalde bisfosfonaten (zoledronaat, alendronaat) hebben een lang biologisch half-leven waardoor ook na stop nog een gunstige onderdrukking van botafbraak aantoonbaar is (41,42). Dit leidt tot het concept van een drug holiday, een therapiepauze met als doel risicoreductie van de genoemde langetermijnnevenwerkingen, maar anderzijds wel een behouden gunstig effect. Bij patiënten zonder nieuwe osteoporotische fracturen tijdens behandeling, zonder verhoogd

risico op wervelfracturen en een T-score van de heup > -2.5 kan na een therapieduur van 5 jaar (peroraal alendronaat) of 3 jaar (intraveneus zoledronaat) een therapiepaauze overwogen worden gedurende 3 (zoledronaat) tot 5 jaar (alendronaat), waarna een herevaluatie van het fractuurrisico dient te gebeuren (3). In alle andere gevallen is het aangewezen om alendronaat te continueren tot 10 jaar therapie of intraveneus zoledronaat tot 6 jaar, aangezien dit leidt tot een verdere risicoreductie van wervelfracturen (cf. respectievelijk FLEX en HORIZON-PFT Extension studies) (43-45). Een bijkomende verlenging van 6 naar 9 jaarlijkse toedieningen van zoledronaat toonde daarentegen geen bijkomende fractuurreductie (45).

Een alternatief voor bisfosfonaten is denosumab (Prolia®). Denosumab vermindert het risico op vertebrale (68%), niet-vertebrale (20%) en heupfracturen (40%) (46). Denosumab wordt toegediend aan een dosis van 60 mg subcutaan om de 6 maanden. Na stop treedt een verhoogde botafbraak op, zelfs meer dan baseline, waardoor een snelle daling van de BMD en een verhoogd risico op (multiple) indeukingsfracturen optreedt 6-18 maanden na de laatste toediening van denosumab (= rebound effect) (47). Het is daarom belangrijk om het doseerinterval van 6 maanden strikt te respecteren; een drug holiday is dan ook geen optie. Een switch van denosumab naar bisfosfonaten is wel mogelijk, maar er bestaat nog onduidelijkheid over het moment waarop het bisfosfonaat gestart moet worden en hoelang dit moet worden gegeven. Aldus is, in ieder geval bij oudere patiënten, het levenslang verderzetten van denosumab, vaak een betere keuze. Denosumab kan toegediend worden aan mensen met ernstige nierinsufficiëntie, maar in deze groep is er een verhoogd risico op diepe en moeilijk corrigeerbare hypocalciëmie.

Sinds 1 mei 2024 zijn de terugbetalingscriteria voor denosumab en zoledronaat in België

gelijkgesteld voor mannen en voor vrouwen. Deze medicatie is terugbetaald bij een wervelfractuur (reductie van de wervelhoogte $\geq 25\%$ en ≥ 4 mm), bij een T-score axiaal of van de heup ≤ -2.5 en, voor zoledronaat, bij een voorgeschiedenis van een heupfractuur. Voor denosumab geldt bovendien dat de DXA minder dan 6 maanden oud mag zijn en de patiënt dient voorafgaandelijk behandeld te zijn geweest met een bifosfonaat of een contra-indicatie te hebben voor een bifosfonaat.

Zeet hoog fractuurrisico

Patiënten met een zeer hoog fractuurrisico zijn patiënten met een MOF in de voorbije 2 jaar (3). Bij deze patiënten is opstart van anabole therapie aangewezen, gevolgd door antiresorptieve therapie. Ook patiënten met een T-score ≤ -3.5 hebben volgens de BBC-richtlijn een zeer hoog fractuurrisico, maar hebben, in afwezigheid van een MOF, geen recht op terugbetaling van anabole therapie (3). In België zijn 2 soorten anabole therapieën op de markt: teriparatide (Forsteo®) en romosozumab (Evenity®) (tabel 2). Meta-analyses tonen dat beide therapieën het globale fractuurrisico sterker reduceren dan bisfosfonaten of denosumab (48).

Teriparatide is een humaan parathyroïdhormoon dat de botaanmaak door osteoblasten stimuleert. Het vermindert het risico op wervelfracturen met 65% en niet-wervelfracturen met 53% (5). Er is geen overtuigende evidentie dat teriparatide het risico op heupfracturen vermindert - hoewel dit ook louter op een gebrek aan evidentie zou kunnen berusten, eerder dan op een afwezigheid van effectiviteit (6). De aanbevolen dosis teriparatide is 20 µg per dag subcutaan, gedurende 18 maanden. Teriparatide is in België terugbetaald bij mannen en postmenopauzale vrouwen met osteoporose én 2 wervelfracturen (reductie van $\geq 25\%$ en ≥ 4 mm van de wervelhoogte), waarvan één optrad na minstens één jaar behandeling

Tabel 2 | vergelijking van de in België beschikbare anabole therapie.

	Romosozumab	Teriparatide
Indicatie	Behandeling van ernstige osteoporose bij postmenopauzale vrouwen met een hoog fractuurrisico	- Behandeling van ernstige osteoporose bij postmenopauzale vrouwen en mannen met een hoog fractuurrisico - Behandeling van osteoporose onder chronische therapie met corticosteroiden bij vrouwen en mannen met een verhoogd fractuurrisico
Contra-indicatie	- Voorgeschiedenis van myocardinfarct of TIA/CVA - Hypocalciëmie	- Hypercalciëmie - Ernstige nierinsufficiëntie - Metabole botziekten (inclusief hyperparathyroïdie en ziekte van Paget) - Onverklaarde stijging van alkalische fosfasen - Vroegere radiotherapie van het skelet - Botmaligniteit/metastasen
Dosis	210 mg éénmaal per maand SC	20 µg éénmaal per dag SC
Duur	12 maanden	9 maanden + 9 maanden (bij stijging van T-score na eerste 9 maanden)
Eerste lijn therapie	Ja	Nee
Tweede lijn therapie	Ja (na eerdere behandeling met bisfosfonaten, denosumab of SERM)	Ja (na eerdere therapie met bisfosfonaten of SERM voor minstens 12 maanden)
Terugbetalingscriteria	1) Een MOF (gedefinieerd door de BBC) in de laatste 24 maanden EN 2) Een T-score < -2.5 of een antecedent van een wervelfractuur	1) T-score < -2.5 EN 2) Minstens 2 wervelfracturen waarvan minstens 1 onder therapie met bisfosfonaten of SERM
Voorschrift door	Reumatoloog, arts fysische geneeskunde of internist (inclusief geriater)	Reumatoloog, arts fysische geneeskunde of internist (inclusief geriater)
Consolidatietherapie	Bisfosfonaten of denosumab	Bisfosfonaten of denosumab

met een bisfosfonaat of SERM. Als gevolg van deze strikte terugbetalingscriteria is het gebruik van teriparatide in België zeer beperkt (49). Teriparatide kan niet gestart worden (en is in België ook niet terugbetaald) bij patiënten die reeds onder therapie staan met denosumab, aangezien de switch van denosumab naar teriparatide leidt tot een transiënte daling van de botmassa t.h.v. de wervelzuil en de heup, en een progressieve daling van de botmassa t.h.v. de radius (DATA-Switch Study) (50). Het gebruik van teriparatide is bovendien beperkt tot 18 maanden

in België (elders 24 maanden; het zogenaamde anabool venster). Dit aangezien het niet alleen de botaanmaak, maar ook de botafbraak stimuleert. Bovendien werd in diermodellen een verhoogd risico vastgesteld op de ontwikkeling van osteosarcomen bij langdurig gebruik (51). Langdurig post-marketing onderzoek bij mensen kon echter geen verhoogd risico op osteosarcomen aantonen (52). Na stop van teriparatide dient steeds een consolidatiefase te volgen met bisfosfonaten of denosumab om het bekomen effect te behouden.

In België is sinds 2021 **romosozumab** beschikbaar, een monoclonaal antilichaam dat sclerostin inhibeert (51). Sclerostin is een eiwit dat wordt geproduceerd door osteocyten, en botformatie inhibeert. Romosozumab heeft een uniek werkingsmechanisme aangezien het zorgt voor zowel een stimulatie van de botaanmaak als een inhibitie van de botafbraak. Twee fase 3-studies bij vrouwen met postmenopauzale osteoporose en voorgaande fracturen tonen dat romosozumab superieur is in vergelijking met teriparatide en alendronaat (53,54). De STRUCTURE-studie (Study to Evaluate the Effect of Treatment With Romosozumab or Teriparatide in Postmenopausal Women) vergeleek romosozumab (12 maanden) en teriparatide (12 maanden) bij vrouwen met postmenopauzale osteoporose met een voorgaande fractuur die reeds gedurende minstens 3 jaar behandeld werden met een oraal bisfosfonaat (53). Op maand 6 en maand 12 was de BMD van de wervelzuil, totale heup en femurhals significant meer gestegen bij romosozumab dan bij teriparatide. Het is opmerkelijk dat op maand 6 ook de BMD in de heup significant steeg onder romosozumab, terwijl deze onder teriparatide daalde bij patiënten die vooraf behandeld werden met bisfosfonaten (55).

Bij behandelingsnaïeve vrouwen met een voorgaande fractuur toonde de ARCH-studie (Active-Controlled Fracture Study in Postmenopausal Women with Osteoporosis at High Risk) een 48%, 27%, 19% en 38% lager risico op respectievelijk wervelfracturen, klinische fracturen, niet-wervelfracturen en heupfracturen onder romosozumab (12 maanden) gevolgd door alendronaat (12 maanden) in vergelijking met alendronaat alleen (24 maanden) (54).

Het risico op vertebrale en klinische fracturen was bovendien reeds na 12 maanden significant lager met romosozumab dan met alendronaat (met een number needed to treat (NNT) van 67 na één jaar),

en onder romosozumab werd, in vergelijking met alendronaat, reeds na 6 maanden een significant grotere toename van de BMD van de wervelzuil, totale heup en femurhals vastgesteld (54,56). Werd de hele studieperiode in rekening genomen (gemiddeld 33 maanden), dan daalde de NNT om één klinische fractuur te voorkomen tot 30 (56). Indien een patiënt een fractuur ontwikkelt onder therapie met een bisfosfonaat, is het dus aangewezen om omschakeling naar romosozumab te overwegen om deze snelle en krachtige stijging van de BMD en reductie van het fractuurrisico te bekomen. Minder duidelijkheid is er omtrent het omschakelen van denosumab naar romosozumab indien onder denosumab een nieuwe fractuur optreedt. Een kleine posthoc analyse toont een behouden stijging van BMD van de proximale femur en een verdere stijging van BMD van de lumbale wervelzuil bij patiënten die gedurende 12 maanden behandeld werden met romosozumab na een initiële behandeling met denosumab gedurende 12 maanden (57). Dit in tegenstelling tot de hierboven beschreven bevindingen in de DATA-Switch Study, waar een significante daling van BMD van de heup wordt waargenomen in de eerste 12 maanden na de omschakeling van denosumab naar teriparatide (50). Er is echter nog onduidelijkheid wat betreft het omschakelen van langdurige therapie met denosumab (> 2.5-3 jaar) naar romosozumab (57). Sommige real life studies doen namelijk vermoeden dat therapie met romosozumab het reboundeffect dat ontstaat na stop van (langdurige) therapie met denosumab niet volledig kan voorkomen (58). Verder onderzoek hieromtrent is dan ook aangewezen, evenals naar de strategie om romosozumab en denosumab te combineren bij patiënten met een nieuwe fractuur onder langdurige behandeling met denosumab (59).

Romosozumab is in België terugbetaald bij postmenopauzale vrouwen (niet bij mannen) met een MOF (volgens de BBC-definitie) in de

afgelopen 2 jaar én een T-score ≤ -2.5 of een antecedent van een wervelfractuur van minstens 25%. Romosozumab is terugbetaald bij zeer hoog fractuurrisicopatiënten met of zonder voorafgaande osteoporosetherapie (bisfosfonaten of denosumab), al wordt een grotere BMD stijging bekomen bij behandelingsnaïeve patiënten t.o.v. patiënten die vooraf behandeld werden met antiresorptieve therapie (60). De aanbevolen dosis is 210 mg (2 subcutane injecties van 105mg) éénmaal per maand gedurende 12 maanden. Dit eenvoudig doseringsinterval zou mogelijk kunnen bijdragen tot een betere therapietrouw in vergelijking met orale bisfosfonaten (éénmaal per week) en teriparatide (éénmaal per dag subcutaan). De behandeling met romosozumab is beperkt tot 12 maanden, aangezien in deze periode het grootste effect op de BMD wordt bekomen (61). Ook bij romosozumab dient een consolidatiefase met een antiresorptivum (bisfosfonaat of denosumab) te volgen om het langetermijneffect te behouden (62). Romosozumab gevolgd door denosumab lijkt de grootste kans te geven om de BMD binnen de 3 jaar te verbeteren tot een T-score ≥ -2.5 , zeker bij patiënten met bij aanvang een zeer lage T-score (63,64). Bovendien heeft romosozumab gevolgd door denosumab bij patiënten die vooraf behandeld werden met een bisfosfonaat een gunstiger effect op de BMD dan romosozumab gevolgd door zoledronaat (63,64).

Een recente Belgische analyse toont aan dat romosozumab gevolgd door alendronaat kosteneffectief is t.o.v. alendronaat in monotherapie én t.o.v. teriparatide gevolgd door alendronaat (9). Romosozumab gevolgd door alendronaat leidt namelijk tot 0.12 extra QALYs (quality-adjusted life years) t.o.v. alendronaat in monotherapie, en dit voor een additionele kost van 2.314 euro, wat resulteert in een ICER (incremental cost-effectiveness ratio; de kost voor één bijkomende QALY) van 19.978 euro. Uitgaande van een “willingness to pay” (dit is

het bedrag dat de maatschappij bereidt is te betalen voor één bijkomende QALY) van 35.000 euro is romosozumab gevolgd door alendronaat kosteneffectief t.o.v. alendronaat in monotherapie en t.o.v. teriparatide gevolgd door alendronaat (9).

Een contra-indicatie voor de opstart van romosozumab is een voorgeschiedenis van een myocardinfarct of beroerte, omdat de ARCH-studie in het eerste jaar na opstart van therapie meer ernstige cardiovasculaire events observeerde bij romosozumab (2.5%) t.o.v. alendronaat (1.9%), waaronder meer cardiaal ischemische events (romosozumab: 0.8% t.o.v. alendronaat: 0.3%) (54). De placebogecontroleerde FRAME-studie toonde daarentegen geen verhoogd cardiovasculair risico bij patiënten die behandeld werden met romosozumab (65). Er is uitgebreid onderzoek verricht naar een mogelijke verklaring hiervoor. Zo wordt sclerostine ook buiten het bot tot expressie gebracht, o.a. in het hart en de aorta, en is upregulatie van sclerostine aangetoond in zones van vasculaire en valvulaire calcificatie (66). Uitgebreid preklinisch onderzoek kon echter geen verband aantonen tussen sclerostine-inhibitie en ongewenste cardiovasculaire effecten. Een andere mogelijke verklaring is dat niet romosozumab het cardiovasculair risico verhoogt, maar dat alendronaat dit risico verlaagt. Meta-analyses konden echter geen cardioprotectief effect aantonen van alendronaat (67). Samenvattend is geen sluitende verklaring gevonden voor het vastgestelde onevenwicht in cardiovasculaire events. Als gevolg hiervan stelde de CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) dat een voorgeschiedenis van myocardinfarct of beroerte een contra-indicatie is voor het gebruik van romosozumab. Van de patiënten in de ARCH-studie die een cardiovasculair event doormaakten, had immers ongeveer 90% een cardiovasculaire voorgeschiedenis of één of meer cardiovasculaire risicofactoren. Aldus dient de bewezen superieure fractuurreductie met romosozumab individueel

afgewogen te worden t.o.v. het mogelijk verhoogd cardiovasculair risico.

Opvolging van osteoporosebehandeling

Het is belangrijk om osteoporosebehandeling te monitoren met opvolging van effectiviteit, compliantie en eventuele nevenwerkingen. De BBC adviseert een controle-DXA elke 2-5 jaar (met als streefdoel een behouden of gestegen BMD) en beeldvorming van de dorsale en lumbale wervelzuil op geleide van anamnese en klinisch onderzoek (bv. bij nieuw ontstane rugpijn of lengteverlies) (6,68). Om de therapietrouw na te gaan kunnen bij de start van de behandeling met orale bisfosfonaten en 3 maanden later de botombouwmarkers worden gemeten, namelijk serum procollagen type I N-propeptide (s-PINP) (een merker van botaanmaak) en serum C-terminal cross-linking telopeptide of collagen (s-CTX) (een merker van botafbraak). Een daling van $\geq 31\%$ voor s-CTX en $\geq 20\%$ voor PINP wijst op goede compliantie (69). Therapiefalen wordt gedefinieerd als het ontstaan van 2 of meer nieuwe osteoporotische fracturen, een verdere daling van de botdensiteit of onvoldoende onderdrukking van botombouwmarkers, ondanks compliante therapie gedurende minstens 1 jaar (70). Bij therapiefalen wordt in de klinische praktijk frequent omgeschakeld van een bisfosfonaat naar denosumab, maar hoewel dit resulteert in een toename van de BMD is er in rechtstreeks vergelijkend onderzoek geen evidentie dat deze strategie ook het fractuurrisico vermindert (70,71). In het geval van therapiefalen is het wél zinvol om opnieuw een eventueel nog niet gediagnosticeerde vorm van secundaire osteoporose te overwegen en om therapiecompliantie na te gaan. Zeker wat betreft inname van perorale bisfosfonaten en calcium- en vitamine D-supplementen is er een hoge mate van therapie-ontrouw en/of incorrect gebruik (bv. inname van alendronaat met voeding

of inname van calciumcarbonaat zonder voeding waardoor absorptie en bijgevolg de effectiviteit vermindert) (30,72). Voldoende educatie voor patiënten en zorgverleners (bv. in woonzorgcentra) is belangrijk om de therapietrouw te optimaliseren. Zo nodig kan een therapieswitch overwogen worden, bv. omschakelen van calciumcarbonaat naar calciumcitraat of van een peroraal bisfosfonaat naar parenterale therapie bij onvoldoende therapietrouw o.w.v. gastro-intestinale of gastro-oesofageale nevenwerkingen.

Besluit

Osteoporose heeft een hoge prevalentie en een significante impact op morbiditeit en mortaliteit, maar blijft ondergediagnosticeerd en dus onderbehandeld. Tijdige screening en diagnose is dan ook van belang. Inschatting van het fractuurrisico gebeurt door de combinatie van een DXA, evaluatie van voorgaande osteoporotische fracturen en een berekening van het fractuurrisico met bv. FRAX®. Bij patiënten met een hoog fractuurrisico is het aangewezen om te starten met antiresorptieve therapie. O.w.v. de krachtigere en snellere werking geniet anabole therapie de voorkeur bij de zeer hoog fractuurrisicopopulatie zoals patiënten met een recente osteoporotische fractuur.

Mededelingen

Belangenconflict

EG en MRL zijn lid van het bestuur van de Belgian Bone Club. EG heeft honoraria voor consultancy en lezingen ontvangen van Amgen, Orifarm, Takeda, UCB en Will-Pharma, die geen rechtstreeks verband houden met het schrijven van dit artikel. MRL heeft honoraria voor consultancy en lezingen ontvangen van Alexion, Amgen, Galapagos, Kyowa Kirin, Menarini, Orifarm, Pharmanovia,

Takeda, UCB en Will-Pharma, die geen rechtstreeks verband houden met het schrijven van dit artikel. De overige auteurs vermelden geen belangenconflict.

Financiële ondersteuning

Er werd geen financiële ondersteuning ontvangen voor dit manuscript.

Aansprakelijkheid en copyright

Hierbij verklaren alle auteurs akkoord te gaan met de opgelegde regels in verband met aansprakelijkheid en copyright.

Affiliaties

- ¹ Department of Geriatric Medicine, UZ Leuven.
- ² Geriatrics & Gerontology, Department of Public Health and Primary Care, KU Leuven.
- ³ Centre for Metabolic Bone Diseases, UZ Leuven.
- ⁴ Department of Rheumatology, UZ Leuven.
- ⁵ Skeletal Biology and Engineering Research Center, Department of Development and Regeneration, KU Leuven.
- ⁶ Geriatrics Department, Imelda Hospital.
- ⁷ Correspondentieadres: E. Gielen, dienst geriatrie, UZ Leuven, Herestraat 49, 3000 Leuven; e-mail: evelien.gielen@uzleuven.be

Literatuur

1. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014 Oct;25(10):2359-81.
2. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos.* 2013;8(1):136.
3. 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 Sep;139:69-89.
4. Masud T, Binkley N, Boonen S, Hannan MT, Hans DB, Cooper C, et al. Official Positions for FRAX® clinical regarding falls and frailty: can falls and frailty be used in FRAX®? From Joint Official Positions Development Conference of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX®. *J Clin Densitom.* 2011;14(3):194-204.
5. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001 May 10;344(19):1434-41.
6. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2013 Jan;24(1):23-57.
7. Mai HT, Tran TS, Ho-Le TP, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Two-Thirds of All Fractures Are Not Attributable to Osteoporosis and Advancing Age: Implications for Fracture Prevention. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Aug 1;104(8):3514-20.
8. Xu BY, Yan S, Low LL, Vasanwala FF, Low SG. Predictors of poor functional outcomes and mortality in patients with hip fracture: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2019 Nov 27;20(1):568.
9. Gielen E, Aldvén M, Kanis JA, Borgström F, Senior E, Willems D. Cost-effectiveness of romosozumab for the treatment of postmenopausal women with osteoporosis at high risk of fracture in Belgium. *Osteoporos Int.* 2024 Jul;35(7):1173-83.
10. Janssens S, Gielen E, Laurent MR, Sermon A, Herteleer M, Dejaeger M. Hospitalizations for hip and non-hip osteoporotic fractures in Belgium: nationwide trends between 2010 and 2021. *Arch Osteoporos.* 2024 Jul 22;19(1):62.
11. Iconaru L, Smeys C, Baleanu F, Kinnard V, Moreau M, Cappelle S, et al. Osteoporosis treatment gap in a prospective cohort of volunteer women. *Osteoporos Int.* 2020 Jul;31(7):1377-82.
12. EMA. Samenvatting van de productkenmerken. Beschikbaar op: https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/evenity-epar-product-information_nl.pdf
13. Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. *Lancet.* 2019 Jan 26;393(10169):364-76.
14. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ.* 1996 May 18;312(7041):1254-9.
15. 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 Jul;20(7):1185-94.
16. Cranney A, Jamal SA, Tsang JF, Josse RG, Leslie WD. Low bone mineral density and fracture burden in postmenopausal women. *CMAJ.* 2007 Sep 11;177(6):575-80.
17. Wainwright SA, Marshall LM, Ensrud KE, Cauley JA, Black DM, Hillier TA, et al. Hip fracture in women without osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 May;90(5):2787-93.

18. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA*. 2001 Jan 17;285(3):320-3.
19. Lindsay R, Pack S, Li Z. Longitudinal progression of fracture prevalence through a population of postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2005 Mar;16(3):306-12.
20. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA, 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 Apr;15(4):721-39.
21. Balasubramanian A, Zhang J, Chen L, Wenkert D, Daigle SG, Grauer A, et al. Risk of subsequent fracture after prior fracture among older women. *Osteoporos Int*. 2019 Jan;30(1):79-92.
22. Johansson H, Siggeirsdóttir K, Harvey NC, Odén A, Gudnason V, McCloskey E, et al. Imminent risk of fracture after fracture. *Osteoporos Int*. 2017 Mar;28(3):775-80.
23. Siris ES, Adler R, Bilezikian J, Bolognese M, Dawson-Hughes B, Favus MJ, et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporos Int*. 2014 May;25(5):1439-43.
24. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int*. 2011 Mar;22(3):809-16.
25. Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, Gudnason V, Sigurdsson G, Siggeirsdóttir K, et al. Adjusting conventional FRAX estimates of fracture probability according to the recency of sentinel fractures. *Osteoporos Int*. 2020 Oct;31(10):1817-28.
26. 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 Dec;34(12):2027-45.
27. Ebeling PR, Nguyen HH, Aleksova J, Vincent AJ, Wong P, Milat F. Secondary Osteoporosis. *Endocr Rev*. 2022 Mar 9;43(2):240-313.
28. Gómez-Cabello A, Ara I, González-Agüero A, Casajús JA, Vicente-Rodríguez G. Effects of training on bone mass in older adults: a systematic review. *Sports Med*. 2012 Apr 1;42(4):301-25.
29. Amorim Cruz JA, Moreiras O, Brzozowska A. Longitudinal changes in the intake of vitamins and minerals of elderly Europeans. *SENECA Investigators. Eur J Clin Nutr*. 1996 Jul;50 Suppl 2:S77-85.
30. Harvey NC, Biver E, Kaufman JM, Bauer J, Branco J, Brandi ML, et al. The role of calcium supplementation in healthy musculoskeletal ageing : An expert consensus meeting of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) and the International Foundation for Osteoporosis (IOF). *Osteoporos Int*. 2017 Feb;28(2):447-62.
31. Naciu AM, Tabacco G, Bilezikian JP, Santonati A, Bosco D, Incognito GG, et al. Calcium Citrate Versus Calcium Carbonate in the Management of Chronic Hypoparathyroidism: A Randomized, Double-Blind, Crossover Clinical Trial. *J Bone Miner Res*. 2022 Jul;37(7):1251-9.
32. Christiansen PM. The incidence of achlorhydria and hypochlorhydria in healthy subjects and patients with gastrointestinal diseases. *Scand J Gastroenterol*. 1968;3(5):497-508.
33. Neumann WL, Coss E, Rugge M, Genta RM. Autoimmune atrophic gastritis--pathogenesis, pathology and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013 Sep;10(9):529-41.
34. Chevalley T, Brandi ML, Cashman KD, Cavalier E, Harvey NC, Maggi S, et al. Role of vitamin D supplementation in the management of musculoskeletal diseases: update from an European Society of Clinical and Economical Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) working group. *Aging Clin Exp Res*. 2022 Nov;34(11):2603-23.
35. Deardorff WJ, Cenzer I, Nguyen B, Lee SJ. Time to Benefit of Bisphosphonate Therapy for the Prevention of Fractures Among Postmenopausal Women With Osteoporosis: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med*. 2022 Jan 1;182(1):33-41.
36. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA*. 1999 Aug 18;282(7):637-45.
37. Reid IR, Billington EO. Drug therapy for osteoporosis in older adults. *Lancet*. 2022 Mar 12;399(10329):1080-92.
38. Ayers C, Kansagara D, Lazur B, Fu R, Kwon A, Harrod C. Effectiveness and Safety of Treatments to Prevent Fractures in People With Low Bone Mass or Primary Osteoporosis: A Living Systematic Review and Network Meta-analysis for the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2023 Feb;176(2):182-95.
39. Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, Camacho PM, Clarke BL, Clines GA, et al. Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2016 Jan;31(1):16-35.
40. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2007 Oct;22(10):1479-91.
41. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc*. 2008 Sep;83(9):1032-45.
42. Ensrud KE, Barrett-Connor EL, Schwartz A, Santora AC, Bauer DC, Suryawanshi S, et al. Randomized trial of effect of alendronate continuation versus discontinuation in women with low BMD: results from the Fracture Intervention Trial long-term extension. *J Bone Miner Res*. 2004 Aug;19(8):1259-69.
43. Schwartz AV, Bauer DC, Cummings SR, Cauley JA, Ensrud KE, Palermo L, et al. Efficacy of continued alendronate for fractures in women with and without prevalent

- vertebral fracture: the FLEX trial. *J Bone Miner Res.* 2010 May;25(5):976-82.
44. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA.* 2006 Dec 27;296(24):2927-38.
 45. Black DM, Reid IR, Cauley JA, Cosman F, Leung PC, Lakatos P, et al. The effect of 6 versus 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized second extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res.* 2015 May;30(5):934-44.
 46. Cummings SR, Martin JS, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009;361(8):756-65. doi:10.1056/NEJMOA0809493
 47. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009 Aug 20;361(8):756-65.
 48. Händel MN, Cardoso I, von Bülow C, Rohde JF, Ussing A, Nielsen SM, et al. Fracture risk reduction and safety by osteoporosis treatment compared with placebo or active comparator in postmenopausal women: systematic review, network meta-analysis, and meta-regression analysis of randomised clinical trials. *BMJ.* 2023 May 2;381:e068033.
 49. Pharmacological prevention of fragility fractures in Belgium KCE reports 159C.
 50. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, Wallace PM, Lee H, Neer RM, et al. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015 Sep 19;386(9999):1147-55.
 51. Reid IR, Billington EO. Drug therapy for osteoporosis in older adults. *Lancet.* 2022 Mar 12;399(10329):1080-92.
 52. Gilsenan A, Midkiff K, Harris D, Kellier-Steele N, McSorley D, Andrews EB. Teriparatide Did Not Increase Adult Osteosarcoma Incidence in a 15-Year US Postmarketing Surveillance Study. *J Bone Miner Res.* 2021 Feb;36(2):244-51.
 53. Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB, Bolognese MA, Brown JP, Daizadeh NS, et al. Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2017 Sep 30;390(10102):1585-94.
 54. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2017 Oct 12;377(15):1417-27.
 55. Obermayer-Pietsch BM, Marin F, McCloskey EV, Hadji P, Farrerons J, Boonen S, et al. Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment. *J Bone Miner Res.* 2008 Oct;23(10):1591-600.
 56. Di Monaco M, Castiglioni C, Bardesono F. Letter to the editor: consideration on: 'What is the risk of cardiovascular events in osteoporotic patients treated with romosozumab?' by Reid IR. *Expert Opin Drug Saf.* 2023 Jan;22(1):103-4.
 57. McClung MR, Bolognese MA, Brown JP, Reginster JY, Langdahl BL, Shi Y, et al. Skeletal responses to romosozumab after 12 months of denosumab. *JBM Plus.* 2021 Jul;5(7):e10512.
 58. Tominaga A, Wada K, Okazaki K, Nishi H, Terayama Y, Kodama Y, et al. Effect of the duration of previous osteoporosis treatment on the effect of romosozumab treatment. *Osteoporos Int.* 2022 Jun;33(6):1265-73.
 59. Adami G, Pedrollo E, Rossini M, Fassio A, Braga V, Pasetto E, et al. Romosozumab added to ongoing denosumab in postmenopausal osteoporosis, a prospective observational study. *JBM Plus.* 2024 Apr;8(4):ziae016.
 60. Cosman F, Kendler DL, Langdahl BL, Leder BZ, Lewiecki EM, Miyauchi A, et al. Romosozumab and antiresorptive treatment: the importance of treatment sequence. *Osteoporos Int.* 2022 Jun;33(6):1243-56.
 61. McClung MR, Brown JP, Diez-Perez A, Resch H, Caminis J, Meisner P, et al. Effects of 24 Months of Treatment With Romosozumab Followed by 12 Months of Denosumab or Placebo in Postmenopausal Women With Low Bone Mineral Density: A Randomized, Double-Blind, Phase 2, Parallel Group Study. *J Bone Miner Res.* 2018 Aug;33(8):1397-406.
 62. Leder BZ. Optimizing Sequential and Combined Anabolic and Antiresorptive Osteoporosis Therapy. *JBM Plus.* 2018 Mar;2(2):62-8.
 63. Cosman F, Libanati C, Deignan C, Yu Z, Wang Z, Ferrari S, et al. Romosozumab Followed by Antiresorptive Treatment Increases the Probability of Achieving Bone Mineral Density Treatment Goals. *JBM Plus.* 2021 Nov;5(11):e10546.
 64. Oue T, Shimizu T, Asano T, Shimodan S, Ishizu H, Arita K, et al. Comparison of the Efficacy of Zoledronate Acid or Denosumab After Switching from Romosozumab in Japanese Postmenopausal Patients. *Calcif Tissue Int.* 2023 Jun;112(6):683-90.
 65. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2016 Oct 20;375(16):1532-43.
 66. Sølling ASK, Harsløf T, Langdahl B. The clinical potential of romosozumab for the prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2018 Jun;10(5-6):105-15.
 67. Kim DH, Rogers JR, Fulchino LA, Kim CA, Solomon DH, Kim SC. Bisphosphonates and risk of cardiovascular events: a meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(4):e0122646.
 68. Watts NB, Camacho PM, Lewiecki EM, Petak SM. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis-2020 Update. *Endocr Pract.* 2021 Apr;27(4):379-80.

69. Cavalier E, Lukas P, Bottani M, Aarsand AK, Ceriotti F, Coşkun A, et al. European Biological Variation Study (EuBIVAS): within- and between-subject biological variation estimates of β -isomerized C-terminal telopeptide of type I collagen (β -CTX), N-terminal propeptide of type I collagen (PINP), osteocalcin, intact fibroblast growth factor 23 and uncarboxylated-unphosphorylated matrix-Gla protein-a cooperation between the EFLM Working Group on Biological Variation and the International Osteoporosis Foundation-International Federation of Clinical Chemistry Committee on Bone Metabolism. *Osteoporos Int.* 2020 Aug;31(8):1461-70.
70. Diez-Perez A, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian JP, Compston JE, Cummings SR, et al. Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2012 Dec;23(12):2769-74.
71. Kamimura M, Nakamura Y, Ikegami S, Uchiyama S, Kato H, Taguchi A. Significant improvement of bone mineral density and bone turnover markers by denosumab therapy in bisphosphonate-unresponsive patients. *Osteoporos Int.* 2017 Feb;28(2):559-66.
72. Carr AJ, Thompson PW, Cooper C. Factors associated with adherence and persistence to bisphosphonate therapy in osteoporosis: a cross-sectional survey. *Osteoporos Int.* 2006;17(11):1638-44.
73. Van Nieuwenhove A. Nieuwe richtlijnen van de Belgian Bone Club voor de behandeling van postmenopauzale osteoporose (deel 2). *Ortho-Rheumato.* 2020;18(2):10-6.
74. Van Nieuwenhove A. Nieuwe richtlijnen van de Belgian Bone Club voor de behandeling van postmenopauzale osteoporose (deel 1) - Ortho-Rheumato. *Ortho-Rheumato.* 2020;18(1):16-20.



Citeer dit artikel als: Nijs H, Dupont J, Dejaeger M, De Vlam K, Laurent MR, Gielen E. Update over de diagnose en behandeling van postmenopauzale osteoporose. Tijdschr Geneesk 2025; 81: 105-120.

ABSTRACT

Update on the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis

Osteoporosis is characterized by a low bone mass and microarchitectural deterioration of bone tissue, with a consequent increase in spontaneous or low-impact fractures. These fractures are associated with a significant impact on morbidity and mortality. This article provides a literature overview of the most recent guidelines of the Belgian Bone Club with regard to screening, diagnosis, treatment and follow-up of postmenopausal osteoporosis.

The Belgian Bone Club recommends screening for osteoporosis in all women ≥ 50 years, or at the age of menopause if this occurs earlier. After a positive screening, the guidelines recommend an evaluation of previous fragility fractures, a measurement of bone mass by DXA and a calculation of the fracture risk with computer-based algorithms. Based on these three criteria, we categorize the fracture risk as low, high or very high. Lifestyle measures and sufficient calcium and vitamin D intake are recommended in all categories. Antiresorptive treatment should be considered for high-risk patients (selective estrogen receptor modulators, bisphosphonates or the anti-RANK antibody denosumab). For patients at very high-risk, anabolic therapy, such as teriparatide or romosozumab, is preferred. All anabolic therapy should be followed by antiresorptive therapy. It is recommended to regularly monitor the effectiveness and tolerance of therapy, including a DXA measurement every 2 to 5 years.