

# VU Research Portal

## **Osteoporosis: risk factors and diagnostic approach**

Kuchuk-Synyavskyy, N.O.

2010

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

### **citation for published version (APA)**

Kuchuk-Synyavskyy, N. O. (2010). *Osteoporosis: risk factors and diagnostic approach*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

### **Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

### **E-mail address:**

[vuresearchportal.ub@vu.nl](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

## Samenvatting

De onderwerpen van dit proefschrift zijn risicofactoren voor osteoporose, de diagnostische aanpak van osteoporose, en aanbevelingen voor case-finding (het opsporingsprogramma) en follow-up. Er wordt een geïntegreerd algoritme voor case-finding voorgesteld, gebaseerd op de Nederlandse Osteoporose Richtlijn (Appendix).

**Hoofdstuk 1** is een inleiding tot het onderzoek dat in dit proefschrift wordt beschreven. Er wordt aandacht besteed aan de definitie van osteoporose en pathogenese van osteoporose en fractures. De relatie tussen de bloedspiegels van geslachtshormonen, de vitamine D status en verschillende bot parameters zijn beschreven in de hoofdstukken 2-4.

In **hoofdstuk 2** hebben we onderzocht of er een verband is tussen serum estradiol en testosteron enerzijds, en de botdichtheid gemeten met ultrageluid (QUS, quantitative ultrasound), botmineraaldichtheid (BMD), de markers van bot turnover en fractuurincidentie anderzijds. De studie werd uitgevoerd binnen de Longitudinal Aging Study Amsterdam (LASA), een sinds 1992 lopend cohortonderzoek bij 623 mannen en 634 vrouwen van 65 tot 88 jaar oud. In dit onderzoek hadden mannen in het laagste kwartiel (Q1) van biologisch beschikbaar oestradiol (bioE2), een hogere bot turnover en een lagere BMD en QUS dan mannen in het hoogste kwartiel (Q4). Dit gold ook voor Q1 van biologisch beschikbaar testosteron (bioT). Vrouwen in Q1 van bioE2 hadden hogere bot turnover en een lagere BMD en QUS dan vrouwen in Q4. Bij mannen en vrouwen, waren niveaus van bioE2 onder de mediaan geassocieerd met een verhoogd risico op osteoporotische fractures na correctie voor confounding. We concludeerden dat lage niveaus van bioE2 en bioT geassocieerd waren met een hoge botturnover, lage QUS en BMD en een hoog risico op osteoporotische fractures zowel bij mannen als vrouwen.

**Hoofdstuk 3** beschrijft de wereldwijde vitamine D-status bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose op basis van breedtegraad en economische status, in relatie tot functie van de bij schildklieren, de markers van bot turnover en botmineraaldichtheid (BMD). De studie werd uitgevoerd bij 7441 postmenopauzale vrouwen uit 29 landen, die deelnamen aan een klinische studie over het effect van bazedoxifeen (SERM), bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose. Bij deze vrouwen, was de gemiddelde serum 25(OH)D spiegel  $61,2 \pm 22,4$  nmol/L. Er was een hoge prevalentie van een lage 25(OH)D bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose. Met de oplopende 25(OH)D categorieën van <25, 25-50, 50-75 en > 75 nmol/L, was de bij schildklierfunctie lager evenals de bot turnover, terwijl de BMD in de wervelkolom, de heup en het hele skelet toenam. Er bestond een negatieve correlatie tussen serum 25(OH)D en

de breedtegraad. Samen met de breedtegraad, lijkt welvaart een belangrijke factor te zijn voor serum 25(OH)D status, met name in Europa, waar welvaart sterk gecorreleerd is met de breedtegraad. De botmineraaldichtheid nam toe met een betere vitamine D status tot een serum 25(OH)D niveau van 50 nmol/L. In **hoofdstuk 4** beschrijven we een studie over de drempelwaarden van serum 25(OH)D met betrekking tot serum PTH, de markers van bot turnover, botmineraaldichtheid, bot ultrageluidsparameters en fysieke prestaties in de Longitudinal Aging Study Amsterdam. Een laag serum 25(OH)D gehalte komt vaak voor bij de ouderen. De gemiddelde serum PTH daalde geleidelijk van 5,1 pmol/L, bij het serum 25(OH)D <25 nmol/L tot 3,1 pmol/L bij het serum 25(OH)D > 75 nmol/L, zonder het bereiken van een plateau. Alle BMD waardes waren hoger in de hogere serum 25(OH)D groepen, hoewel alleen significant voor de totale heup, trochanter en het hele skelet. Een serum 25(OH)D drempel van ongeveer 40 nmol/L werd waargenomen voor bot turnover, 50 nmol/L voor BMD en 60 nmol/L voor fysieke prestatie. De conclusie was dat gezondheid van het bot en fysieke prestatie bij oudere personen beter zijn wanneer het serum 25(OH)D hoger is dan 50-60 nmol/L.

Een praktische studie naar de implementatie van case-finding voor osteoporose met follow-up is beschreven in de hoofdstukken 5 en 6. **Hoofdstuk 5** beschrijft de resultaten van de implementatie van een case-finding strategie bij patiënten met een recente fractuur, zoals aanbevolen door de Nederlandse Richtlijn voor Osteoporose. De studie onderzoekt de toegevoegde waarde van Vertebral Fracture Assessment (VFA), waarbij de wervels lateraal worden afgebeeld bij de BMD meting. Hierbij werden 1435 patiënten van 50 jaar en ouder met een recente fractuur uitgenodigd om deel te nemen. Zij ontvingen een vragenlijst over risicofactoren voor fracturen en ondergingen vervolgens een BMD meting. Een subgroep van 372 patiënten werd bovendien uitgenodigd voor een VFA. Een behandelingsadvies was gebaseerd op absolute 10-jaars risico op botbreuken en BMD resultaten. Het onderzoek werd afgerond door 554 patiënten. Van alle deelnemers, hadden 22,3% van de mannen (n = 27) en 30,3% van de vrouwen (n = 131) osteoporose (T-score  $\leq$  -2,5). De meest voorkomende risicofactoren van botbreuken bij mannen en vrouwen waren laag lichaamsgewicht, eerdere fracturen, en het gebruik van een loophulpmiddel. Prevalente wervelfracturen werden gediagnosticeerd door VFA in 40 van de 149 patiënten (27%). Van deze, hadden er 23 een T-score > -2,5 en zouden de wervelfracturen niet goed gediagnosticeerd zijn zonder VFA. Volgens de richtlijnen is een wervelfractuur een belangrijke behandelindicatie. We concludeerden dat de case-finding aanpak met succes is toegepast en dat VFA een belangrijk instrument bleek te zijn in het

diagnosticeren van prevalentie wervelfracturen. Het is een cruciale stap in de case-finding, wat tot een belangrijke toename leidt van het opsporen van wervelfracturen.

De evaluatie van de acceptatie van bovengenoemde strategie door zowel de patiënten en hun huisartsen wordt besproken in **hoofdstuk 6**, dat informatie geeft over de therapietrouw (de adherentie en de persistentie) van de patiënten, en instemming (concordantie) van de huisartsen met ons advies. Patiënten die aan een case-finding studie voor osteoporose hebben deelgenomen, ontvingen een aanbevelingsbrief met een behandelingsadvies, gebaseerd op absolute 10-jaars risico op botbreuken en BMD resultaten. Een, twee en drie jaar later, ontvingen zij de follow-up vragenlijsten om informatie te verzamelen over hun adherentie en persistentie, concordantie van de huisartsen met ons advies, en nieuwe fracturen. Follow-up werd voltooid door 504 (91%) patiënten na het 1ste jaar, 458 (83%) na de 2de jaar, en 355 (64%) na het 3de jaar. In totaal, kregen 229 van 504 patiënten een behandelingsadvies met medicamenten die de botafbraak remmen. Na het 1e jaar, was de adherentie van de patiënten tot nieuw behandelingsadvies 89% (203 van 229), instemming van de huisarts met ons advies was 72% (146 van 203), de persistentie van degenen die met medicatie zijn begonnen na ons advies, was 87% (123 van 142). In het algemeen, resulteerde dit in 58% van de patiënten op antiresorptieve behandeling als gevolg van ons advies aan het eind van het 1ste jaar van de follow-up, van 229 patiënten die antiresorptieve behandeling werden geadviseerd. Met hulp van herinneringen, steeg dit percentage tot 69% na het 2de jaar, en bleef 67% na het 3e jaar van de follow-up. In het algemeen, werden er bij 51 patiënten (10%) 61 fracturen gerapporteerd: 20 (4%), 22 (4,8%), en 19 (5,4%) in het 1ste, 2de en 3de jaar van de follow-up, respectievelijk. De incidentie van nieuwe fracturen bij patiënten die een hoog 10-jaar risico voor heup-, pols- of wervelfractuur hadden bij aanvang van de studie, was al hoger in het 1e jaar van de follow-up dan bij patiënten met een laag risico (8,2% vs 2,4%,  $p = 0,003$ ) bij aanvang van de studie, en bleef hoger na 3 jaar follow-up (14,9% vs 8,4%,  $p = 0,031$ ). Patiënten met een nieuwe heupfractuur hadden een hoog 10-jaars risico op een heupfractuur bij baseline, terwijl patiënten die geen nieuwe heupfractuur kregen gedurende de follow-up, een laag risico op een heupfractuur hadden bij de baseline ( $14,0 \pm 9,0\%$  vs  $6,1 \pm 6,1\%$ , respectievelijk,  $p < 0,01$ ). We concludeerden dat het eerste jaar van de follow-up belangrijk is voor het vervolgen van van patiënten. De follow-up in het eerste jaar moet tot de dienstverlening van een fractuur-en-osteoporose (FO) klinieken behoren of goed met de huisarts worden kortgesloten. Interventies in deze periode verhogen zowel de adherentie als de persistentie van de patiënten, evenals de instemming van de huisarts.

Aan de Vrije Universiteit Medisch Centrum, is er een fractuurpolikliniek gestart, gebaseerd op de ervaringen met de laatste twee studies, met het gebruik van de risicofactoren op fracturen, en zowel BMD meting als VFA (algoritme, Appendix).

Een speciale database combineert de informatie over klinische risicofactoren en de resultaten van aanvullende onderzoeken, draagt bij tot het aanmaken van een gestandaardiseerde aanbevelingsbrief voor de huisarts, en bevat waardevolle informatie voor toekomstig onderzoek.

Om de acceptatie door de patiënten te verbeteren, worden ze allemaal gezien door een gespecialiseerde nurse practitioner, die wordt begeleid door een arts. Het onderzoek naar de toegevoegde waarde van deze verbeteringen en hun invloed op de therapietrouw van de patiënt zal nader worden onderzocht. Het gebruik van het algoritme (Appendix) in de klinische praktijk wordt aanbevolen. Om de acceptatie van de case-finding (het opsporingsprogramma) voor osteoporose door de patiënten en hun artsen te verhogen, moet er na het behandelingsadvies, een 1ste jaar follow-up worden uitgevoerd door de nurse practitioner of de huisarts.