

## **Update over botgezondheid: het Witboek 2021 van de International Menopause Society.**

T. J. de Villiers<sup>a</sup> en S.R. Goldstein<sup>b</sup>

voormalig voorzitter van de International Menopause Society and Consultant, Department of Gynecology, Stellenbosch University and Mediclinic Panorama, Kaapstad, Zuid-Afrika; <sup>b</sup>Voorzitter van de International Menopause Society en hoogleraar verloskunde en gynaecologie, New York University, Grossman School of Medicine, New York, USA

### **CONTACTPERSOON**

T. J. de Villiers, Stellenbosch University, Room 118, Mediclinic Panorama, Parow 7500, Zuid-Afrika;  
Tobie@iafrica.com

**TREFWOORDEN:** Osteoporose; sarcopenie; fragiliteit, breuken; fractuur risico; interventiedrempels; osteosarcopenie

## **SAMENVATTING**

Osteoporose en bijbehorende fracturen vormen een grote uitdaging bij het verbeteren van de wereldwijde gezondheidsresultaten. Belangrijke klinische aspecten zijn de definitie van osteoporose en bijbehorende fracturen, voorspelling van het fractuurrisico, stratificatie van het risico op fracturen, interventiedrempels en de meest geschikte interventie op basis van integratie van bovengenoemde. Een juist begrip en toepassing van deze concepten is essentieel om het toenemende tij van fragiele breuken in verband met een vergrijzende bevolking te stoppen. De rol van spierkracht en functie, sarcopenie en het nieuw opkomende concept van osteosarcopenie bij het behoud van de botgezondheid worden in detail besproken.

## **Introductie**

Het bestuur van de International Menopause Society (IMS) heeft besloten zich te richten op botgezondheid voor Wereld Menopauze Dag 2021. Osteoporose en bijbehorende fracturen zijn de meest voorkomende chronische metabolische botziekte, en vormen een groot mondiaal gezondheidsprobleem, wat bijdraagt tot 8,9 miljoen fracturen wereldwijd op jaarbasis [1]. Wereldwijd zijn er duidelijke variaties in de percentages heupfracturen en ernstige osteoporotische fracturen [2]. Fracturen geassocieerd met osteoporose veroorzaken niet alleen verhoogde morbiditeit, maar ook een verhoogde mortaliteit [3]. Een speciaal nummer van *Climacteric* dat uitgebreid in gaat op alle aspecten van de botgezondheid zal later dit jaar verschijnen. Het eerste deel van dit artikel behandelt de mystificerende belangrijke klinische aspecten van osteoporose, namelijk definitie, voorspelling van het fractuurrisico, stratificatie van risico's, interventiedrempels en de integratie van deze factoren in de klinische praktijk. Het tweede deel van het artikel gaat over de opkomende erkenning van de rol van spierkracht en functie bij het behoud van de gezondheid van de botten.

## **Definitie van osteoporose**

In het begin van de jaren negentig werd osteoporose gedefinieerd als een systemische skeletziekte die wordt gekenmerkt door een lage botmassa en verslechtering van de microarchitectuur, wat resulteert in een toename van de kwetsbaarheid van het bot en een verhoogde gevoeligheid voor fracturen [4]. Deze definitie lag ten grondslag aan de spilconcepten fracturen en botmineraaldichtheid (BMD).

## **Breekbaarheidsfracturen**

Breekbaarheidsfracturen zijn het gevolg van mechanische krachten die normaal gesproken niet tot een breuk zouden leiden [5]. De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) heeft dit verder gekwantificeerd als krachten die gelijkwaardig zijn aan een val van een staande hoogte of minder.

De aanwezigheid van een breekbare fractuur van de wervelkolom, heup, onderarm of bekken wordt algemeen aanvaard als diagnostische diagnose van osteoporose en een indicatie voor behandeling, hoewel bewijs voor andere botlokaties in het lichaam ontbreekt.

Het risico op een volgende osteoporotische fractuur is het hoogst onmiddellijk na de indexfractuur en neemt geleidelijk af met de tijd [6]. Dit risico is vooral hoog in de eerste 2 jaar na de indexfractuur [7]. Het risico op een volgende breuk is ook verhoogd bij aanwezigheid van meerdere fracturen.

In het geval van asymptomatische morfometrische fracturen van de wervelkolom correleert de graad van de fractuur (mild, matig of ernstig) hoogstwaarschijnlijk ook met het risico op een volgende breuk [8]. Dit kan worden bepaald door wervelfractuurbeoordeling (VFA), een functie van de meeste

moderne dual-energy x-ray absorptiometrie (DEXA) apparaten, of door conventionele röntgenfoto's. Hoewel de International Society of Clinical Densitometry verschillende indicaties voor VFA [9] (Tabel 1) vermeldt, kan worden gesteld dat VFA, indien beschikbaar, waardevolle informatie toevoegt aan de interpretatie van elke DEXA-studie.

**Tabel 1.** Indicaties voor de beoordeling van wervelfracturen (International Society of Clinical Densitometry, 2019 [9]).

---

Laterale wervelkolombeeldvorming met standaardradiografie of densitometrische wervelfractuurbeoordeling is geïndiceerd:

Wanneer  $T$ -score  $< -1,0$  standaarddeviaties en een of meer van de volgende is aanwezig.

- Vrouwen van  $\geq 70$  jaar of mannen  $\geq 80$  jaar
  - Historisch hoogteverlies  $> 4$  cm ( $>1,5$  inch)
  - Zelfgerapporteerde maar ongedocumenteerde eerdere wervelfractuur
  - Glucocorticoïdtherapie gelijk aan  $\geq 5$  mg prednison of equivalent per dag gedurende  $\geq 3$  maanden
- 

Op basis van de fractuurgeschiedenis stratificeren de klinische praktijkrichtlijnen van het American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology (AACE/ACE) patiënten met een zeer hoog risico op fracturen als patiënten met een recente fractuur (in de afgelopen 12 maanden), patiënten met fracturen tijdens goedgekeurde osteoporosetherapie, meerdere fracturen of fracturen terwijl ze geneesmiddelen gebruiken die skeletschade veroorzaken (zoals langdurige glucocorticoïden) [10]. De Amerikaanse Endocrine Society voegt nog een ernstige breuk toe aan deze lijst [11].

### **Botmineraaldichtheid**

Schatten van de BMD werd een realiteit met de komst van DEXA-cannons in de late jaren 1980. Een WHO-studiegroep definieerde osteoporose in 1994 als een BMD van 2,5 of meer standaardafwijkingen (SD's) onder de gemiddelde waarde van jonge gezonde blanke vrouwen. Deze instelling van een  $T$ -score drempel van  $\leq -2,5$  SD was een epidemiologische classificatie. Echter, gerandomiseerde gecontroleerde studies om de werkzaamheid van nieuwe geneesmiddelen tegen breuken te bewijzen, gebruikten een  $T$ -score van  $\leq -2,5$  SD als een inclusie criterium [12]. Aangezien de werkzaamheid bij deze patiënten is bewezen, werd het algemeen aanvaard als interventiedrempel en blijft het in de meeste richtlijnen zo. AACE/ACE klinische praktijkrichtlijnen beschouwen een zeer lage  $T$ -score van  $< -3,0$  als indicatie voor een zeer hoog risico op fracturen.

### **Voorspelling van het fractuurrisico in de loop van de tijd**

Terwijl de meeste richtlijnen de diagnostische criteria over de aanwezigheid van een fragiliteitsfractuur of  $T$ -score  $\leq -2,5$  SDs als indicatie voor behandeling accepteren, sluit dit patiënten met osteopenie uit ( $T$ -score  $< -1,0$   $> -2,5$  SDs). De meeste fracturen komen daadwerkelijk voor in de osteopenische groep, wat wijst op een hoge specificiteit maar een lage gevoeligheid voor het gebruik van  $T$ -score als een enkele risicofactor.

De noodzaak van behandeling in deze groep kan beter worden gedefinieerd door de kans op breukrisico in de loop van de tijd. Dit kan worden bereikt door DEXA-gebaseerde femurhals BMD te combineren met bekende risicofactoren zoals lage body mass index (BMI), een familiegeschiedenis van

heupfractuur, de aanwezigheid van reumatoïde artritis, type 1 diabetes, vroege menopauze, roken, misbruik van alcohol of een sedentaire levensstijl. Veel modellen zijn ontworpen om deze risicofactoren te integreren in een voorspellend breukrisico over een periode zoals FRAX<sup>®</sup> [13] en Garvan ([www.garvan.org.au](http://www.garvan.org.au)). Voor de toepassing van dit document zal alleen het FRAX-model worden besproken. Het FRAX-model is gebaseerd op fracturen die zijn geregistreerd in large cohorten, waaronder de placebo-armen van vele moderne gerandomiseerde gecontroleerde studies die worden gebruikt om de werkzaamheid van nieuwe botspecifieke geneesmiddelen vast te stellen. Het FRAX-model is een internetgebaseerdetool ([www.shef.ac.uk/FRAX](http://www.shef.ac.uk/FRAX)) die de 10-jarige kans op een heupfractuur of een ernstige osteoporotische fractuur (MOF) berekent; wervelkolom, heup, onderarm of een humerus). FRAX is extern gevalideerd in onafhankelijke cohorten [14] en gekalibreerd naar de epidemiologie van breuk en mortaliteit in verschillende landen [15]. Hoewel FRAX zonder DEXA kan worden gebruikt wanneer het niet beschikbaar is, zijn voor dit artikel alle verwijzingen naar FRAX-voorspellingen gebaseerd op FRAX waarin de BMD voor de femurhals is opgenomen, zoals bepaald door centrale DEXA. Softwaretoevoegingen aan DEXA maken het nu ook mogelijk om de trabeculaire botscore (TBS) te berekenen die de botsterkte weerspiegelt [16]. Indien beschikbaar, wordt aanbevolen om de FRAX-voorspelling aan te passen door de TBS. Er wordt erkend dat FRAX tekortkomingen heeft zoals het niet opnemen van gelijktijdige BMD van de wervelkolom, risico op vallen, type 2 diabetes en kwantificering van glucocorticoïde behandeling. Sommige rekenkundige aanpassingen zijn voorgesteld als compensatie [17,18].

### **Interventiedrempels**

Het is erg belangrijk om te begrijpen dat FRAX alleen het toekomstige risico op fracturen voorspelt en u als zodanig niet vertelt wanneer u moet behandelen. Interventiedrempels op basis van FRAX-voorspellingen moeten idealiter voor elk land worden berekend om de lokale epidemiologie en de kosten van beschikbare medicatie weer te geven om te bepalen wanneer het geschikt wordt om te worden behandeld.

Interventiedrempels op basis van FRAX-voorspellingen kunnen worden berekend als vaste waarden, leeftijdsgecorrigeerde waarden of een hybrid-model met behulp van vaste en leeftijdsgecorrigeerde waarden.

Het meest populaire voorbeeld van vaste waarden is de Amerikaanse interventiedrempel gedefinieerd als een risico op MOF over 10 jaar van meer dan 20% of een heupfractuurrisico van meer dan 3%. Dit model is gebaseerd op economische factoren uit 2005, maar wordt momenteel nog steeds geadviseerd [19]. Deze vaste waarden zijn door veel landen blindelings gekopieerd zonder rekening te houden met de lokale gezondheidseconomie. AACE/ACE klinische praktijkrichtlijnen definiëren een zeer hoog risico als MOF-risico en heupfractuurrisico, berekend doorFRAX, als meer dan 30% en 4,5%, respectievelijk over 10 jaar.

De leeftijdsgecorrigeerde interventiedrempel wordt vastgesteld op een risico dat gelijkwaardig is aan dat van een eerdere breuk bij een vrouw van dezelfde leeftijd met een gemiddelde BMI. De National Osteoporosis Guideline Group van het Verenigd Koninkrijk heeft leeftijdsafhankelijke interventiedrempels ontwikkeld waarvan is bewezen dat ze kosteneffectief zijn in het VK wanneer generiek Alendronaat wordt gebruikt [20]. Deze waarden zijn landspecifiek als gevolg van verschillen in kosten en basisrisico voor breuken en moeten afzonderlijk worden berekend.

Hybride modellen compenseren mogelijke ongelijkheden in de behandeling, waarbij jongere personen waarschijnlijk overbehandeld worden en oudere personen zonder breukgeschiedenis worden onderbehandeld. In het Verenigd Koninkrijk wordt een leeftijdsafhankelijke interventiedrempel gebruikt tot de leeftijd van 70 jaar en wordt daarna een vaste drempel vastgesteld [21].

De International Osteoporosis Foundation en de European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis adviseren dat een hoog risico wordt gedefinieerd als een fractuur die overschrijdt-specifieke drempel voor interventie, en een zeer hoog risico als een fractuurkans die na een FRAX-beoordeling boven de bovenste beoordelingsdrempel ligt [22].

### **Stratificatie van risico's**

Recente aanbevelingen definiëren het fractuurrisico verder als laag, hoog of zeer hoog om de therapie te individualiseren [9,10,22]. Antiresorptiemiddelen zoals de bisfosfonaten worden al lang beschouwd als eerstelijns therapie. Recent studies hebben aangetoond dat anabole drugs superieure resultaten tonen ten opzichte van antiresorptieve drugs als eerstelijns therapie bij patiënten met een zeer hoog risico op fracturen (later te bespreken). Gezien de veel hogere kosten in verband met anabole geneesmiddelen, is de juiste identificatie van patiënten met een zeer hoog risico op fracturen een prioriteit [23]. Zoals uit de vorige discussies blijkt, is er geen duidelijke algemeen aanvaarde definitie van de stratificatie van het fractuurrisico.

Tabel 2 vat de bovengenoemde discussie samen als een klinische leidraad, maar moet nog steeds voor elk land worden geïndividualiseerd. Er zij op gewezen dat de vaste interventiedrempels, zoals geïllustreerd in tabel 2, gebaseerd zijn op aanbevelingen van de VS. Alle landen moeten ernaar streven landspecifiekwaarden te ontwikkelen.

### **Strategieën ter voorkoming van fracturen**

De sleutel tot het beheren van de gezondheid van de botten is het belang van het vermijden van fracturen, en strategieën om fracturen te voorkomen moeten voorrang krijgen. Deze worden hieronder besproken. Meer informatie over verschillende interventies is te vinden in de referenties en lezers moeten ook zelf rekening houden met landspecifieke kenmerken. Meer specifieke details zullen volgen in een volgend nummer over botgezondheid in *Climacteric*.

### **Veranderingen in levensstijl**

Alle postmenopauzale vrouwen, niet alleen degenen die het risico lopen iets te breken, moeten worden opgeleid in een botvriendelijke levensstijl. Dit omvat optimalisatie van de calcium- en vitamine D-status, passende lichaamsbeweging, stopzetting van het roken van tabak en het misbruik van alcohol, en het vermijden van bottoxische medicatie. Er moet aandacht worden besteed aan activiteiten die gericht zijn op het verbeteren van het evenwicht, aan een herziening van medicijnen die het risico op vallen kunnen verhogen, zoals kalmerende middelen en anxiolytica, en aan lokaal beschikbare programma's zoals breukverbindingdiensten.

## Antiresorptie behandeling

In de meeste richtlijnen wordt algemeen geadviseerd dat antiresorptietherapie moet worden beschouwd als monotherapie bij alle patiënten met enig risico op fracturen.

**Tabel 2.** Een gids voor stratificatie van fracturen.

---

### Laag risico op breuk (alles moet aanwezig zijn)

- Geen breekbaarheidsfracturen
- DEXA-afgeleide T-score < -1 en > -2,5 standaardafwijkingen
- FRAX 10-jaars kans op breuk (aangepast voor trabeculaire botscore):
  - Elke ernstige osteoporotische fractuur: < 20%
  - Heupfractuur: < 3%
  - Of minder dan de landspecifieke drempel voor interventie

### Hoog risico op fracturen (een van de volgende)

- Aanwezigheid van breekbaarheidsfractuur
- DEXA-afgeleide T-score  $\leq$  -2,5 standaardafwijkingen
- FRAX 10-jaars kans op breuk (aangepast voor trabeculaire botscore):
  - Elke ernstige osteoporotische fractuur: > 20%
  - Heupfractuur: > 3%
    - Of overschrijding van de landspecifieke interventiedrempel

### Zeer hoog risico op breuk (een van de volgende)

- Recente breuk
  - Meerdere breuken
  - Ernstige breuk
  - Breuk tijdens de behandeling
  - Breuk tijdens het gebruik van bottoxische geneesmiddelen zoals corticosteroiden
  - T-score  $\leq$  -3,0 standaardafwijkingen
  - FRAX 10-jaars kans op breuk (aangepast voor trabeculaire botscore):
    - Elke ernstige osteoporotische fractuur: > 30%
      - Heupfractuur: > 4,5%
      - Of overschrijding van de landspecifieke bovengrens voor hoogrisico
      - Andere factoren zoals een extreem hoog valrisico.
- 

## Bisfosfonaten

De meest voorgeschreven antiresorptietherapie blijft die van de bisfosfonaten. Beschikbare bisfosfonaten zijn oraal alendronaat, risedronaat en ibandronaat, evenals intraveneus ibandronaat en zoledroninezuur. De algehele baten/risicoverhouding van de bisfosfonaten blijft gunstig ondanks zorgen over osteonecrose van de kaak en atypische femurfracturen [24]. Het wordt aanbevolen om de voortzetting van de behandeling te heroverwegen na 5 jaar orale alendronaattherapie of 3 jaar intraveneuze therapie, afhankelijk van de respons op de therapie en het resterende risico op fracturen.

## Menopauze hormoontherapie

Het IMS beveelt aan dat menopauzehormoontherapie (MHT) wordt overwogen bij vrouwen met een risico op fracturen vóór de leeftijd van 60 jaar of binnen 10 jaar na de menopauze [25]. Deze

aanbeveling is gebaseerd op de risicoreductie die wordt gezien bij alle fractures in de women's health initiative studie en een gunstige baten/risicoverhouding bij de jongere vrouw [26].

De Amerikaanse Endocrine Society is het hier in principe mee eens, maar voegt de volgende andere overwegingen toe: degenen met een laag risico op diepe veneuze trombose; degenen bij wie bisfosfonaten of denosumab niet geschikt zijn; en degenen met hinderlijke vasomotorische symptomen [11]. Eenmaal gestart voor behandeling, is er geen vaste beperking op de duur van het gebruik van MHT zolang de indicatie blijft.

### **Selectieve oestrogenreceptormodulatoren**

Selective oestrogenreceptormodulatoren zoals raloxifene en bazedoxifen worden geadviseerd bij vrouwen met een risico op wervelfractuur en borstkanker [27].

### **Denosumab**

Denosumab is een alternatief voor de bisfosfonaten. Het is een humaan monoklonaal antilichaam tegen RANKL en voorkomt koppeling met osteoclasten en zijn precursoren, wat resulteert in remming van resorptie en resulterende conservering van botmassa [28]. Bisfosfonaten veroorzaken een toename van BMD, maar dit is beperkt tot de eerste 3 jaar van de behandeling. Denosumab daarentegen blijft BMD na de eerste 3 jaar verhogen. In 10 jaar follow-up bleef het beschermende effect op het risico op fractures in de loop van de tijd [29]. In tegenstelling tot de bisfosfonaten wordt denosumab niet uitgescheiden door de nieren en wordt er geen beperking vastgesteld door een slechte nierfunctie. Stopzetting van Denosumab wordt geassocieerd met een reboundverlies bij BMD, met een toename van wervelfracturen, tenzij de behandeling snel wordt overgezet naar een alternatief antiresorptief geneesmiddel [30]. Dit kan het best worden verdedigd door het feit dat de door bloedovergedragen monoklonale antilichamen na 6 maanden snel afnemen, terwijl botgebonden bisfosfonaten veel langer als metabolische bondgenoot actief kunnen zijn. Denosumab wordt toegediend als 60 mg subcutane injectie 6-maandelijks.

### **Bot anabole behandeling**

Anabole therapie (stimulatie van nieuwe botvorming) werd eerder beschouwd als tweedelijns therapie en voornamelijk gereserveerd voor gevallen van falen van de behandeling op antiresorptietherapie. Dit werd deels veroorzaakt door de hoge kosten die gepaard gaan met teriparatide en de angst voor osteosarcoom op basis van rattenmodellen, maar dit kwam in de praktijk nooit voor als het beperkt was tot 24 maanden behandeling [31]. Twee recente proeven suggereerden een agressievere benadering van anabole therapie als eerstelijnsbehandeling. In de VERtebral Fracture Treatment Comparisons in Osteoporotic Women (VERO) studie, postmenopauzale vrouwen met ernstige osteoporose kregen de anabole agent teriparatide (bijschildklierhormoon analoog) of risedronaat [32]. Na 24 maanden hadden met teriparatide behandelde vrouwen een significant verminderd risico op wervels en klinische fractures, met een niet-significante trend in de vermindering van niet-wervelfracturen. In de Active-Controlled Fracture Study bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose met een hoog risico (ARCH) kregen postmenopauzale vrouwen met ernstige osteoporose 12 maanden romosozumab (een nieuw gemenseerd monoklonaal antilichaam dat sclerostin remt), gevolgd door 12 maanden alendronaat en deze groep werd vergeleken met degenen die 24 maanden alendronaattherapie kregen. De met romosozumab behandelde vrouwen vertoonden een significante

vermindering van wervel-, heup-, niet-wervel- en klinische fracturen [33]. Een andere anabole agent, abaloparatide (bij schildklier hormoon-gerelateerde eiwit analoog) is niet onderzocht head-to-head met een antiresorptief. Er bestaat consensus tussen de aanbevelingen van de International Osteoporosis Foundation/European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (IOF/ESCEO) [22] en die van de Amerikaanse Endocrine Society [11] dat bij postmenopauzale vrouwen met een zeer hoog risico op fracturen het gebruik van een anabole agent gevolgd door het gebruik van een remmer van botresorptie moet worden overwogen. Dit omvat 12 maanden romosozumab of 24 maanden teriparatide of abaloparatide gevolgd door een antiresorptiebehandeling.

### **Samenvatting**

Een passende strategie om osteoporosegerelateerde fracturen te verminderen vereist kennis van de definitie van osteoporose, voorspelling van het fractuurrisico, stratificatie van het risico, interventiedrempels en de meest geschikte interventies (tabel 3). Alle landen worden aangemoedigd om interventiedrempels te ontwikkelen op basis van lokale factoren en niet blindelings vaste waarden te accepteren zoals die in andere landen zijn ontwikkeld.

**Tabel 3.** Samenvatting van een voorgestelde behandelrichtlijn op basis van fractuurrisico.

---

#### **Laag fractuurrisico**

Optimaliseer de calcium- en vitamine D-status  
Botvriendelijke levensstijl

#### **Hoog fractuurrisico**

Optimaliseer de calcium- en vitamine D-status  
Botvriendelijke levensstijl  
Valpreventie  
Start de juiste antiresorptietherapie

#### **Zeer hoog fractuurrisico**

Optimaliseer de calcium- en vitamine D-status  
Botvriendelijke levensstijl  
Valpreventie  
Overweeg een geschikte anabole behandeling voor 12-18 maanden gevolgd door antiresorptietherapie.

---

### **Wat is de rol van spieren in de gezondheid van botten?**

Osteoporose en osteopenie zijn goed gedefinieerde aandoeningen, zoals in het eerste deel van dit artikel wordt beschreven, met bekende risico's verbonden aan fracturen. Een recent overzicht van Pubmed vond dat het eerste artikel gepubliceerd met het trefwoord 'osteoporose' plaatsvond in 1894; in mei 2020 waren er in totaal 93.335 artikelen die dat trefwoord gebruikten. Het werd bedacht door een Franse patholoog, Jean Lobstein, in het jaar 1820, in de context van osteitis (ontsteking van het bot). Het is afgeleid van het Griekse osteon (bot), waaraan hij poros (klein gaatje) toevoegde. Osteoporose betekent dus 'poreus bot', een aandoening die door Lobstein werd waargenomen bij patiënten [34].

Sarcopenie is een aandoening die wordt gekenmerkt door het verlies van skeletspiermassa en -functie [35]. De Griekse herkomst voor het woord zijn *sarx* voor vlees en *penia* voor verlies en het werd



bedacht door Rosenberg in 1989 [36]. Dezelfde recensie van Pubmed met 'sarcopenie' als het trefwoord onthulde het eerste artikel in 1993, met een totaal tot mei 2020 van 12.068.

Sarcopenie is een syndroom dat wordt gekenmerkt door progressief en gealdaliseerd verlies van skeletspiermassa en kracht, met een risico op nadelige resultaten zoals lichamelijke beperkingen, morbiditeit en zelfs mortaliteit [37]. Spieren zijn goed voor 60% van het lichaamseiwit. Spiermassa neemt af met de leeftijd, hoewel jongere patiënten met ondervoeding, cachexie of ontstekingsziekten ook gevoelig zijn [38]. In tegenstelling tot osteoporose, met een algemeen aanvaarde definitie op basis van DEXA-metingen, is er echter geen algemeen aanvaarde definitie van sarcopenie, consensus diagnose criteria of behandelingsrichtlijnen. In 2016, in de ICD-10-CM, werd sarcopenie eindelijk erkend als een ziekte-entiteit [39]. Om deze entiteit beter te begrijpen, kan het waardevol zijn om te kijken naar de bevindingen van diverse consensusgroepen:

- Oorspronkelijk definieerde de European Society for Clinical Nutrition and Metabolism Special Interest Groups sarcopenie als de aanwezigheid van lage skeletmassa en spierkracht en adviseerde dat het kon worden beoordeeld door loopsnelheid [40].
- De International Working Group on Sarcopenia was het daarmee eens, maar voegde eraan toe dat sarcopenie alleen of in combinatie met verhoogde vetmassa geassocieerd wordt met spiermassaverlies [41].
- De Europese werkgroep voor sarcopenie bij ouderen (EWGSOP) scheidde spierkracht en spierprestaties (tabel 4). Bovendien bestempelden ze pre-sarcopenie als lage spiermassa zonder invloed op spierkracht of prestaties, sarcopenie als lage spiermassa met ofwel lage spierkracht of lage fysieke prestaties, en ernstige sarcopenie als alle drie de criteria die aanwezig zijn [42].

**Tabel 4.** Definitie en diagnose van sarcopenie (Europese werkgroep voor sarcopenie bij ouderen [42]).

<i>Classificatie</i>	<i>Spiermassa</i>	<i>Spierkracht</i>	<i>Spierprestaties</i>
Pre-sarcopenie	Laag	Binnen normale grenzen	Binnen normale grenzen
Sarcopenie	Laag	Een van deze twee criteria gecategoriseerd als laag	
Ernstige sarcopenie	Laag	Laag	Laag

Het is de moeite waard op te merken dat broosheid (een entiteit buiten het bereik van deze beoordeling) een aanzienlijke overlap heeft met sarcopenie, maar wordt gekenmerkt door tekorten in meerdere orgaansystemen zoals psychologische, cognitieve en of sociale functies naast fysieke beperkingen [43].

In 2019 heeft het EWGSOP zijn consensus herzien [44]. Daarin bevelen ze nu aan dat lage spierkracht de primaire parameter van sarcopenie is en de meest betrouwbare maat voor spierfunctie. De operationele definitie van sarcopenie wordt dus als 'waarschijnlijk' beschouwd als er een lage spierkracht is; het wordt bevestigd door een lage spierkwaliteit of -kwantiteit. Als lage fysieke prestaties aanwezig zijn met de eerste twee criteria, dan wordt de sarcopenie als ernstig beschouwd.

## Klinische praktische tools voor de beoordeling van sarcopenie

Er is geen algemeen erkende methodologie voor spierkracht, spiermassa of fysieke prestaties. Een diepgaande beoordeling valt buiten het bereik van dit artikel, maar enkele eenvoudige maar effectieve tools zijn:

- Handgreepsterkte, die eenvoudig en goedkoop te meten is. Wanneer laag, is het een krachtige voorspeller van de onderste extremiteit spierkracht. Het wordt gedaan met een handbediende dynamometer en is aangepast voor geslacht en BMI. Voor vrouwen met een BMI  $\leq 23$ , 23,1–26, 26,1–29 of  $> 29$  kg/m<sup>2</sup> zijn de afkapwaarden in kilogram waaronder de gripsterkte als abnormaal wordt beschouwd respectievelijk  $\leq 17$ ,  $\leq 17,3$ ,  $\leq 18$  en  $\leq 21$  kg [44].
- Loopsnelheid is waarschijnlijk de eenvoudigste maat voor fysieke prestaties en wordt meestal getimed lopen over 4-6 m. Een loopsnelheid  $\leq 0,8$  m/s wordt als abnormaal beschouwd [44].
- Spiermassa is klinisch niet zo eenvoudig te meten. Alhoewel magnetische resonantie beeldvorming en computertomografie worden beschouwd als de gouden standaard, deze worden niet gemakkelijk klinisch gebruikt. Speciale software toegevoegd aan DEXA is iets breder beschikbaar. Bioelectrical impedantieanalyse is meer betaalbaar en toepasbaar, maar meer studies, vooral gezien de discrepanties op basis van leeftijd, etniciteit en zelfs hydratatie, zijn noodzakelijk [44]. Spiermassa correleert echter met de lichaamsgrootte. Er is geen consensus of antropometrische metingen kunnen worden gebruikt als surrogaat voor spiermassa. Het is aangetoond dat de omtrek van de kuit de prestaties en overleving bij oudere patiënten voorspelt (afgesneden  $< 31$  cm) [44]. Het EWGSOP is dus van mening dat kuitomtrekmetingen als proxy kunnen worden gebruikt bij oudere patiënten bij wie andere methoden voor het meten van spiermassa niet beschikbaar zijn [44].

## Osteosarcopenie

Osteosarcopenie wordt gedefinieerd als de gelijktijdige aanwezigheid van osteoporose of osteopenie in combinatie met sarcopenie [45]. Dit nieuwe syndroom wordt geassocieerd met een hogere invaliditeit en fractuurpercentages en daalt bij oudere mensen in vergelijking met een van beide entiteiten (de botcomponent of de sarcopeniecomponent) alleen [46]. Er is steeds meer bewijs van kruisreacties tussen spier en bot [47]. Een recensie van Pubmed met het trefwoord 'osteosarcopenie' vond zijn eerste vermelding in 2014 en, vanaf mei 2021, slechts een totaal van 126 artikelen.

De klinische significantie van een combinatie van osteoporose/osteopenie met sarcopenie wordt goed geïllustreerd in een cross-sectionele analyse van 253 deelnemers [48]. Hiervan was 77% vrouw, met een gemiddelde leeftijd van 78 jaar, die zich presenteerde voor een 'val en breuken' risicobeoordeling. *T-scores* werden gemeten middels DEXA. Daarnaast werden componenten van sarcopenie gemeten. Dalingen in het voorgaande jaar werden zelf gerapporteerd, waarbij 42% eenmalig was gedaald en 54% meer dan eens was gedaald. Die vrouwen met osteosarcopenie hadden een statistisch significant verhoogd aantal valpartijen van ongeveer drie keer en een verhoogd aantal fracturen dat ongeveer verviervoudigde in vergelijking met die vrouwen met osteopenie of osteoporose alleen. Een ander belangrijk aspect was dat, ondanks het verband tussen osteoporose, fracturen en slechte klinische resultaten, er geen verschillen waren in fractuurpercentages in osteopenie in vergelijking met osteoporotische classificaties. Andere studies hebben discrepanties in fracturen en BMD gemeld, waarbij osteopenische oudere volwassenen fractuurpercentages ervaren die vergelijkbaar zijn met, en

in sommige gevallen, groter zijn dan die gediagnosticeerd met osteoporose [49]. Het lijkt er dus op dat het gebruik van T-scores die osteopenische en osteoporotische categorieën combineren in een osteosarcopenie categorie voldoende kunnen zijn om degenen met het grootste risico op fracturen vast te leggen.

Osteosarcopenie kan naar verwachting toenemen in klinisch belang in leeftijdsgebonden en ziektegerelateerde toestanden als gevolg van immunosenescentie die samenvalt met een toename van sedentaire levensstijl, obesitas en vetinfiltratie van spieren en botten [50].

### **Samenvatting**

Artsen moeten het verhoogde fractuurrisico erkennen dat gepaard gaat met osteosarcopenie. Naast het meten van BMD, moeten ze ook andere waarden beschouwen als nuttige hulpmiddelen, zoals DEXA-afgeleide meting van spiermassa, bioelectrische impedantie analyse, de meting van de kuitomtrek, beoordeling van spierkracht door grip kracht, evenals schatting van functionele capaciteit met behulp van loopsnelheid. Artsen moeten een uitgebreidere geriatrische beoordeling uitvoeren, inclusief medische voorgeschiedenis, beoordeling van risicofactoren voor vallen en een beoordeling van gerelateerde medicatie. De behandeling kan progressieve weerstands- en evenwichtsoefeningen omvatten. Voedingsaanbevelingen, zoals eiwitten, vitamin D en calcium zijn noodzakelijk. In termen van antifractuurmedicatie moet er rekening mee worden gehouden dat, in aanwezigheid van sarcopenie, de classificatie van een laag risico op fracturen kan worden geëxtrapoleerd tot een hoog risico op fracturen of van een hoog risico op fracturen tot een zeer hoog risico op fracturen. De diagnose en behandeling van osteosarcopenie moet deel gaan uitmaken van de routinematige gezondheidszorg.

**Potentieel belangenconflict** T. J. de Villiers trad op als spreker of consultant voor Abbott, Amgen, Bayer, Cipla Medpro, Eli Lilly en MSD. S. R. Goldstein heeft geen openbaarmaking of belangenverstremgeling te verklaren.

**Financieringsbron** Nil.

### **Verwijzingen**

1. Johnell O, Kanis JA. Een schatting van de wereldwijde prevalentie en invaliditeit geassocieerd met osteoporotische fracturen. *Osteoporose Int.* 2006;17:1726–1733.
2. Kanis, J.A, Odén A, McCloskey EV, et al. Een systematische review van heupfractuur incidentie en kans op fracturen wereldwijd. *Osteoporose Int.* 2012;23:2239–2256.
3. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, et al. Sterfterisico geassocieerd met osteoporotische fractuur met laag trauma en daaropvolgende fractuur bij mannen en vrouwen. *Jama.* 2009;301:513–521.
4. Consensus ontwikkelingsconferentie: Profylaxe en behandeling van osteoporose. *Jama.* 1991;90:107–110.
5. Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al. De last van osteoporotische fracturen: een methode om interventiedrempels vast te stellen. *Osteoporose Int.* 2001;12:417–427.
6. Balasubramanian A, Zhang J, Chen L, et al. Risico op daaropvolgende fractuur na eerdere fractuur bij oudere vrouwen. *Osteoporose Int.* 2019;30:79–92.

7. Kanis JA, Johansson H, Odén A, et al. Kenmerken van terugkerende fractures. *Osteoporose Int.* 2018;29:1747–1757.
8. Johansson L, Sundh D, Magnusson P, et al. Graad 1 wervelfracturen geïdentificeerd door densitometrische laterale wervelkolom beeldvorming voorspellen incidentele ernstige osteoporotische fractuur onafhankelijk van klinische risicofactoren en botmineraaldichtheid bij oudere vrouwen. *J Bot mijnwerker Res.* 2020;35:1942–1951.
9. Officiële posities voor volwassenen van de ISCD zoals bijgewerkt in 2019. [www.iscd.org](http://www.iscd.org). Laatst beoordeeld in juli 2021.
10. Camacho P, Petak SM, Brinkley N, et al. American Association of Clinical Endocrinologists /American College of Endocrinology klinische praktijkrichtlijnen voor de diagnose en behandeling van postmenopauzale osteoporose - update 2020. *Endocr Pract.* 2020;26(Suppl 1).
11. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, et al. Farmacologische behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen: Een endocrine society klinische praktijkrichtlijn. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:1595–1622.
12. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect van alendronaat op het risico op fractures bij vrouwen met een lage botdichtheid maar zonder wervelfracturen: resultaten van de Fracture Intervention Trial. *Jama.* 1998;280:2077–2082.
13. Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, et al. Een korte geschiedenis van FRAX. *Boog Osteoporose.* 2018;13(1):118.
14. Kanis JA, Harvey NC, Cooper C, et al. Advisory Board van de National Osteoporosis Guideline Group. Een systematische herziening van interventiedrempels op basis van FRAX. *Boog Osteoporose.* 2016;11:25.
15. Clark P, Denova-Gutiérrez E, Zerbini C, et al. FRAX-gebaseerde interventie- en beoordelingsdrempels in verschillende Latijns-Amerikaanse landen. *Osteoporose Int.* 2018;29:707–715.
16. Silva B, Leslie W. Trabecular bone score: Een nieuwe DXA-derived measurement voor FRAX risk assessment. *Endocrinol Metab Clin Noord Am.* 2017;46:153–180.
17. Masud T, Binkley N, Boonen S, et al. Officiële posities voor FRAX<sup>(R)</sup> klinisch met betrekking tot vallen en broosheid: kunnen vallen en broosheid worden gebruikt in FRAX<sup>(R)</sup>? Vanuit gezamenlijke officiële posities Ontwikkelingsconferentie van de International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX<sup>(R)</sup>. *J Clin Densitom.* 2011;14:194–204.
18. Leslie WD, Johansson H, McCloskey EV, et al. Vergelijking van methoden voor het verbeteren van de risicobeoordeling van fractures bij diabetes: het Manitoba BMD-register. *J Bot mijnwerker Res.* 2018;33:1923–1930.
19. NATAP. Clinicusgids voor preventie en behandeling van osteoporose (Richtlijnen van de National Osteoporosis Foundation). Beschikbaar op: [www.natap.org/2008/HIV/070708\\_01.htm](http://www.natap.org/2008/HIV/070708_01.htm) [Internet]. Geraadpleegd in mei 2021.
20. Kanis JA, Johansson H, Strom O, et al. De Nationale Osteoporose Richtlijn Groep. Case finding voor de behandeling van osteoporose met FRAX<sup>®</sup> – beoordelings- en interventiedrempels voor het VK. *Osteoporose Int.* 2008;19:1395–1408.

21. McCloskey E, Kanis JA, Johansson H, et al. FRAX-gebaseerde beoordelings- en interventiedrempels - een verkenning van drempels bij vrouwen van 50 jaar en ouder in het Vk. *Osteoporose Int.* 2015;26:2091–2099.
22. Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, et al. Algoritme voor de behandeling van patiënten met een laag, hoog en zeer hoog risico op osteoporotische fracturen. *Osteoporose Int.* 2020;31:1–12.
23. Comston JE, Drake MT. Definiëren very high fracture risk: isFRAX fit for purpose? *J Bot mijnwerker Res.* 2020;35:1399–1403.
24. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, et al. Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) en de Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). Europese richtlijnen voor de diagnose en behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen. *Osteoporose Int.* 2019;30:3–44.
25. Baber RJ, Panay N, Fenton A en de IMS Writing Group. 2016 IMS Aanbevelingen over de gezondheid van vrouwen in het midden van het leven en menopauze hormoontherapie. *Climacterisch.* 2016;19:109–150.
26. De Villiers TJ. De rol van menopauze hormoontherapie bij de behandeling van osteoporose. *Climacterisch.* 2015;18:19–21.
27. De Villiers TJ, Chines AA, Palacios S, et al. Veiligheid en verdraagbaarheid van bazedoxifen bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose: resultaten van een 5-jarige, gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase 3 studie. *Osteoporose Int.* 2011;22:567–576.
28. Pang KL, Lage NY, Chin KY. Een overzicht van de rol van denosumab bij fractuurpreventie. *Drug Des Devel Ther.* 2020;14:4029–4051.
29. Bone HG, Wagman RG, Brandi ML, et al. 10 jaar denosumab behandeling bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose: resultaten van de fase 3 gerandomiseerde FREEDOM studie en open-label extensie. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:513–523.
30. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, et al. Wervelfracturen na stopzetting van denosumab: een post-hoc analyse van de gerandomiseerde placebogecontroleerde FREEDOM trial en its extensie. *J Bot mijnwerker Res.* 2018;33:190–198.
31. Zwarte DM, Rosen CJ. Postmenopauzale osteoporose. *N Engl J Med.* 2016;374:254–262.
32. Kendler DL, Marin F, Zerbini CAF, et al. Effecten van teriparatide en risedronaat op nieuwe fracturen bij postmenopauzale vrouwen met ernstige osteoporose (VERO); een multicentre dubbelblinde, dubbel dummygerandomiseerde gecontroleerde proef. *Lancet.* 2018;391:230–240.
33. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, et al. Romosozumab of alendronaat voor fractuurpreventie bij vrouwen met osteoporose. *N Engl J Med.* 2017;377:1417–1427.
34. Schapira D, Schapira C. Osteoporose: De evolutie van een wetenschappelijke termijn. *Osteoporose Int.* 1992;2:164–167.
35. Santilli V, Bernetti A, Mangone M, et al. Klinische definitie van sarcopenie. *Clin Gevallen Mijnwerker Bot Metab.* 2014;11:177–180.
36. Rosenberg I. Samenvattende opmerkingen: Epidemiologische en methodologische problemen bij het bepalen van de voedingstoestand van ouderen. *Ik ben J Clin Nutr.* 1989;50:1231–1233.

37. Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, et al. Het verlies van skeletspierkracht, massa en kwaliteit bij oudere volwassenen: De studie van gezondheid, veroudering en lichaamssamenstelling. *J Gerontol Een Biol Sci Med Sci*. 2006;61:1059–1064.
38. Schneider SM, Al-Jaouni R, Filippi J, et al. Sarcopenie komt veel voor bij patiënten met de ziekte van Crohn in klinische remissie. *Inflamm Darm Dis*. 2008;14:1562–1568.
39. Anker SD, Morley JE, von Haehling S, et al. Welkom bij de ICD-10 code voor sarcopenie. *J Cachexia Sarcopenia Spier*. 2026;7(5):512–514.
40. Muscaritoli M, Anker SD, Argiles J, et al. Consensusdefinitie van sarcopenie, cachexie en pre-cachexie: Gezamenlijk document uitgewerkt door speciale belangengroepen (SIG) 'cachexia-anorexia bij chronische verspillingsziekten' en 'voeding in degeriatrie'. *Clin Nutr*. 2010;29:154–159.
41. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, et al. Sarcopenia: Een niet-gediagnosteandoening bij oudere volwassenen--Huidige consensusdefinitie: Prevalentie, etiologie en gevolgen. Internationale Werkgroep Sarcopenië. *J Am Med Dir Assoc*. 2011;12:249–256.
42. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: Europese consensus over definitie en diagnose--verslag van de Europese Werkgroep voor Sarcopenie bij ouderen. *Leeftijd Veroudering*. 2010;39:412–423.
43. Rizzoli R, Reginster JY, Arnal JF, et al. Kwaliteit van leven in sarcopenie en broosheid. *Calcif Weefsel Int*. 2013;93:101–120.
44. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Schrijfgroep voor de Europese werkgroep voor sarcopenie bij ouderen 2 (EWGSOP2) en de uitgebreide groep voor EWGSOP2. Sarcopenie: Herziene Europese consensus over definitie en diagnose. *Leeftijd Veroudering*. 2019;48:16–31.
45. Brinkley N, Buehring B. Beyond FRAX: Het is tijd om 'sarco-osteopenie' te overwegen. *J Clin Densitom*. 2009;12:413–416.
46. Drey M, Sieber CC, Bertsch T, et al; FiAT Interventie Groep. Osteosarcopenie is meer dan sarcopenie en osteopenie alleen. *Aging Clin Exp Res*. 2016;28:895–899.
47. Hassan EB, Duque G. Osteosarcopenia: Een nieuw geriatrisch syndroom. *Aust Fam Arts*. 2017;46:849–853.
48. Sepúlveda-Loyola W, Phu S, Bani Hassan E, et al. Het optreden van osteoporose en sarcopenie (osteosarcopenie): Definities en kenmerken. *J Am Med Dir Assoc*. 2020;21:220–225.
49. Kopperdahl DL, Aspelund T, Hoffmann PF, et al. Beoordeling van incidente wervelkolom- en heupfracturen bij vrouwen en mannen met behulp van eindige-elementenanalyse van CT-scans. *J Bot mijnwerker Res*. 2014;29:570–580.
50. Kirk B, Miller S, Zanker J, et al. Een klinische gids voor de pathofysiologie, diagnose en behandeling van osteosarcopenie. *Maturita's*. 2020;140:27–33.