

# Probleem met het brein geeft probleem met het bot

Er bestaan verbanden tussen neurologische aandoeningen en botbreuken. Gebruik van geneesmiddelen (met name psychofarmaca), verhoogd valrisico en verzwakte botten spelen daarbij een rol. Onderzoek bracht in kaart welke aandoeningen en geneesmiddelen de risico's verhogen en in welke mate.

Auteur **Sander Pouwels**

Patiënten met neurologische aandoeningen hebben mogelijk een verhoogd risico op een botbreuk. Hiervoor zijn verschillende oorzaken aan te wijzen, zoals een verhoogd risico op vallen, afgenomen mineraaldichtheid van het bot en verminderde kwaliteit van de micro-architectuur van het bot. Het risico op een botbreuk kan verhoogd zijn door de aandoening zelf, door gerelateerde aandoeningen, maar ook door geneesmiddelen. Het risico op een botbreuk was nog nooit onderzocht bij de neurologische aandoeningen myasthenia gravis (MG),

ziekte van Charcot-Marie-Tooth (CMT) en syndroom van Guillain-Barré (GBS). Er was slechts beperkt onderzoek gedaan naar het risico op een botbreuk bij patiënten na een beroerte, patiënten met de ziekte van Parkinson (PD) en patiënten met musculaire dystrofie (MD). Ook was niet of nauwelijks onderzoek verricht naar het risico op een botbreuk bij patiënten met neurologische aandoeningen die daarvoor geneesmiddelen gebruiken, zoals antidepressiva, antipsychotica, anticonvulsiva, anxiolytica/hypnotica, dopaminerg werkende

## Relatieve risico's van associaties tussen neurologische aandoeningen en botbreuken

blootstelling	uitkomst	adjusted odds/hazard ratio (BI95)
gebruik selectieve serotonineheropnameremmer	botbreuk van heup of dijbeen	2,35 [1,94-2,84]*
gebruik tricyclisch antidepressivum	botbreuk van heup of dijbeen	1,76 [1,45-2,15]*
gebruik antipsychoticum	botbreuk van heup of dijbeen	1,68 [1,43-1,99]*
gebruik protonpompremmer	botbreuk van heup of dijbeen	1,20 [1,04-1,40]*
na beroerte	botbreuk van heup of dijbeen	1,96 [1,65-2,33]*
diagnose myasthenia gravis	botbreuk (alle soorten)	1,11 [0,84-1,47]
diagnose ziekte van Charcot-Marie-Tooth	botbreuk (alle soorten)	1,31 [0,98-1,74]
	niet-osteoporotische botbreuken†	1,47 [1,01-2,14]*
diagnose syndroom van Guillain-Barré	botbreuk (alle soorten)	1,01 [0,77-1,33]
diagnose ziekte van Parkinson	botbreuk (alle soorten)	1,89 [1,67-2,14]*
diagnose musculaire dystrofie	botbreuk (alle soorten)	1,40 [1,14-1,71]*

BI95: 95%-betrouwbaarheidsinterval, \* significant, † alle soorten botbreuken anders dan ellepijp/spaakbeen, bovenarm, rib, heup/dijbeen, bekken, of wervels.



Foto 123RF

BIJ MENSEN MET EEN NEUROLOGISCHE AANDOENING KUNNEN ANTIDEPRESSIVA HET RISICO OP EEN BOTBREUK VERDER VERGROTEN.

geneesmiddelen, glucocorticoïden of protonpompremmers. Om deze redenen onderzochten wij het risico op een botbreuk bij:

- patiënten die antidepressiva, antipsychotica of protonpompremmers gebruiken;
- patiënten na een beroerte of met een diagnose MG, CMT, GBS, PD of MD;
- patiënten met een neurologische aandoening die glucocorticoïden, dopaminerg werkende geneesmiddelen, antidepressiva, antipsychotica, anxiolytica/hypnotica, anticonvulsiva of protonpompremmers gebruiken.

Wij gebruikten zowel de Nederlandse database PHARMO Record Linkage System als de Clinical Practice Research Datalink uit het Verenigd Koninkrijk om het risico op een botbreuk te vergelijken met het risico bij controlepatiënten uit de algehele populatie.

### Verhoogd risico

Patiënten met de neurologische diagnoses beroerte, CMT, PD, MD en patiënten die protonpompremmers, antidepressiva of antipsychotica gebruiken, hebben een

## NAARMATE DE TIJD NA EEN BEROERTE VERSTRIJKT, DAALT HET RISICO OP EEN BOTBREUK

verhoogd risico op een botbreuk. We zagen geen verband tussen een verhoogd risico op een botbreuk en een diagnose MG of GBS. Tabel 1 geeft een overzicht van de belangrijkste relatieve risico's.

Bij patiënten met neurologische aandoeningen kunnen antidepressiva het risico op een botbreuk verder vergroten. Bij deze patiënten dragen dopaminerg werkende geneesmiddelen, antipsychotica, anxiolytica/hypnotica en anticonvulsiva niet duidelijk bij aan een verdere toename van dit risico (mogelijk door te weinig statistische bewijskracht in onze analyses). Glucocorticoïden doen bij MD-patiënten het risico op een botbreuk verder toenemen. Dit is niet het geval voor MG-patiënten. Tabel 2 biedt een overzicht van de neurologische aandoeningen en de associaties die zijn gevonden in de verschillende studies. Gebruikers van protonpompremmers lopen het hoogste risico op een botbreuk kort na de start van het gebruik. Dit biedt geen steun aan de hypothese dat protonpompremmers een effect op botten hebben, aangezien zo'n effect maanden kan duren. Het impliceert

### Bisfosfonaten verlagen risico

Uit onze bevindingen kan geconcludeerd worden dat patiënten met de neurologische diagnoses beroerte, CMT, PD of MD en patiënten die antidepressiva, antipsychotica of protonpompremmers gebruiken, een verhoogd risico hebben op een botbreuk. Er werd geen verband gezien tussen een verhoogd risico op een botbreuk en een diagnose MG of GBS. Gelijktijdig gebruik van antidepressiva door patiënten met neurologische aandoeningen kan het risico op een botbreuk zelfs verder verhogen. Het gebruik van glucocorticoïden kan bij MD-patiënten het risico op een botbreuk ook verder doen toenemen.

Vallen en zwakke botten zijn belangrijke factoren voor een verhoogd risico op een botbreuk in deze groep patiënten. Daarom kunnen valpreventieprogramma's en bisfosfonaten om sterkere botten te krijgen, worden aangeraden aan deze patiënten met een verhoogd risico. Tevens zou het ontwikkelen van een specifieke risicoscore voor deze groep patiënten ertoe kunnen bijdragen om juist die patiënten te identificeren bij wie het risico op een botbreuk verhoogd is.

daarentegen wel een valgerelateerd effect. Omdat echter in de literatuur geen associatie tussen protonpompremmers en vallen is beschreven, lijkt het erop dat het verhoogde risico verklaard moet worden door een ongecontroleerd effect in het model, zoals selectiebias en/of resterende *confounding*.

Onze resultaten ondersteunen de hypothese dat gebruik van antidepressiva en antipsychotica leidt tot vaker vallen en zodoende tot een verhoogd risico op breuken van de heup en het dijbeen. Verder kan het gebruik van selectieve serotonineheropnameremmers of van antipsychotica met een hoge affiniteit voor de D<sub>2</sub>-receptor (die zodoende de prolactinespiegel verhogen) ook leiden tot zwakte van de botten, hetgeen ook weer een verhoogd risico geeft op breuken van heup en dijbeen.

### Parkinson

Bij PD-patiënten kunnen zowel de aandoening zelf als dopaminerg werkende geneesmiddelen een rol spelen bij een verhoogd risico op een botbreuk. Hierbij hebben zowel valrisico als zwakte van de botten een mogelijke rol. Een verhoogde kans op vallen kort na een beroerte, kan in de eerste drie maanden het hoge risico op een botbreuk verklaren. Een vermindering van de mineraaldichtheid van het bot in de maanden na de beroerte kan het verhoogde risico verder verklaren. Naarmate de tijd verstrijkt sinds de beroerte, daalt het risico op een botbreuk, maar het risico blijft verhoogd, waarschijnlijk door een blijvend verhoogd valrisico en een blijvende verzwakking van de botten. Bij CMT- en MD-patiënten kan het verhoogde risico op een botbreuk kort na diagnose verklaard worden door een verhoogd risico op vallen. Verbeterde controle van de

## MYASTHENIA GRAVIS EN GUIL-LAIN-BARRÉ GEVEN GEEN VERHOOGD RISICO OP BOTBREUK

symptomen van deze aandoeningen na diagnose is wellicht de reden dat het risico op een botbreuk daalt na verloop van tijd. Een blijvend verhoogd risico op vallen, alsmede een verhoogd risico op zwakkere botten, kan verklaren waarom meer dan een jaar na de diagnose MD het risico verhoogd blijft. CMT-patiënten hadden daarentegen een jaar na de diagnose geen verhoogd risico meer. Het risico bij CMT-patiënten was alleen verhoogd voor niet-osteoporotische fractures, welke met name optraden aan enkel, hand en voet. Een verhoogd risico op een botbreuk bij enkel, hand en voet is verklaarbaar doordat CMT met name deze ledematen aantast.

MG en GBS lieten geen associatie zien met een verhoogd risico op een botbreuk. ■

Dr. S. Pouwels is verbonden aan de Afdeling Farmaco-epidemiologie en Klinische Farmacologie, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences. Hij promoveerde op 27 januari 2014 te Utrecht op het proefschrift *Population-based studies on risk of fracture in patients with neurological disorders*.

Het proefschrift is gedeeltelijk gesponsord door The European Calcified Tissue Society. De Afdeling Farmaco-epidemiologie en Klinische Farmacologie ontvangt ondersteuning uit vele bronnen, waaronder overheden, farmaceutische bedrijven en fondsen.

### Sterkte van associaties tussen neurologische aandoeningen en botbreuken

neurologische aandoening	onderliggende aandoening	risico op korte termijn	risico op lange termijn	orale glucocorticoiden	antidepressiva	antipsychotica	anxiolytica / hypnotica	anticonvulsiva
beroerte	+++	+++	++	ND	ND	ND	ND	ND
myasthenia gravis	-	-	-	-	+++	-*	++	+++
ziekte van Charcot-Marie-Tooth	+	+	-	ND	++	+	+	ND
syndroom van Guillain-Barré	-	-	-	ND	+*§	ND	ND	-*
ziekte van Parkinson	+++	+++	+++	ND	++	-	+	ND
musculaire dystrofie	++	++	+	+++	-	-*	-	ND

+: zwakke associatie; ++: gemiddelde associatie; +++: sterke associatie; -: geen associatie; ND: niet bepaald  
 \* minder dan 10 patiënten in deze subanalyse  
 § alleen bepaald voor gebruikers van tricyclische antidepressiva