

DE PRAKTIJK

Medische preventie van osteoporotische breuken bij patiënten behandeld met glucocorticoïden

S. BOONEN^{1, 2, 6}, F. LUYTEN^{2, 3}, D. VANDERSCHUEREN^{2, 4}, E. GIELEN^{1, 2}, H. BORGHES², S. GOEMAERE⁵

Samenvatting

Glucocorticoïdtherapie wordt breed toegepast en glucocorticoïden hebben een sterke weerslag op het botmetabolisme. Vooral een verminderde botaanmaak is goed beschreven. Het gevolg is dat glucocorticoïdgeïnduceerde osteoporose, na de ouderdomsgebonden vorm, de belangrijkste oorzaak vormt van fracturen. Patiënten onder behandeling met glucocorticoïden hebben dan ook recht op bescherming tegen osteoporotische breuken. In de eerste plaats wordt gestreefd naar een minimale dosis en toedieningsduur. Ook moet bij het instellen van een behandeling met glucocorticoïden het fractuurrisico van de patiënt in kaart worden gebracht. Klinische en andere risicofactoren voor breuken worden actief opgespoord en waar mogelijk verbeterd. Typische voorbeelden zijn een verhoogde valkans of een negatieve calciumbalans. De meeste patiënten die behandeld worden met glucocorticoïden, komen in aanmerking voor substitutietherapie met calcium en vitamine D. Bij hoogrisicopatiënten voor fracturen volstaan calcium en vitamine D echter niet en moet een behandeling met bisfosfonaten worden overwogen.

Inleiding

Omdat glucocorticoïdtherapie algemeen wordt toegepast in de medische praktijk en glucocorticoïden een sterke weerslag hebben op het botmetabolisme, vertegenwoordigt glucocorticoïdgeïnduceerde osteoporose, na de ouderdomsgebonden vorm, de belangrijkste oorzaak van breuken. In dit artikel wordt ingegaan op die weerslag en wordt bekeken in welke mate een medische behandeling breuken kan vermijden bij patiënten die behandeld worden met glucocorticoïden. Over glucocorticoïdgeïnduceerde osteoporose zijn de voorbije jaren verscheidene publicaties verschenen, met talloze referenties en diepgaande analyses (1-7). Ook een richtlijn van de nationale osteoporosevereniging ging uitgebreid in op het onderwerp (8). Dit artikel beperkt zich dan ook bewust tot een bondig en praktijkgericht overzicht.

Bespreking

Glucocorticoïdtherapie en botmetabolisme

Dat glucocorticoïdgeïnduceerde osteoporose zo vaak voorkomt, heeft te maken met de invloed van glucocorticoïden op het botmetabolisme (9). Vooral een verminderde botaanmaak is goed beschreven onder glucocorticoïdtherapie (10-13). Dit versterkt de negatieve botbalans (het onevenwicht tussen botaanmaak en -afbraak binnen individuele botombouweenheden) en ondermijnt de botkwaliteit (fig. 1). Bij het instellen van een therapie met glucocorticoïden is er dan ook meteen sprake van meetbaar botverlies (fig. 2) en is een daling van de botdichtheid (botmineraaldensiteit (BMD)) met 4% tot 8% (gemeten via „dual-energy-X-ray”-absorptiometrie (DXA)) binnen de zes tot twaalf maanden niet uitzonderlijk (14). Bepalend voor de grootte van het verlies is vooral de cumulatieve glucocorticoïddosis gedurende die periode. Na deze aanvankelijk snelle daling vertraagt het ritme van de botafbraak geleidelijk. Typisch voor glucocorticoïdgeïnduceerde osteoporose is dat vrijwel alle patiënten worden getroffen en dat zowel premenopauzale als postmenopauzale vrouwen, evenals mannen een min of meer vergelijkbare botafbraak tonen (8). Gemiddeld wordt trabekelrijk bot (zoals wervellichamen) meer getroffen dan corticaal bot (zoals de dijbeenhals). Toch is dat onderscheid slechts relatief: heel het skelet wordt beschadigd, met zowel axiaal (de wervelzuil) als perifeer

¹ Dienst IG geriatrie, UZ Leuven campus Gasthuisberg.

² Centrum voor metabole botziekten, UZ Leuven campus Gasthuisberg.

³ Dienst IG reumatologie, UZ Leuven campus Gasthuisberg.

⁴ Dienst IG endocrinologie, UZ Leuven campus Gasthuisberg.

⁵ Eenheid voor osteoporose en metabole botziekten, diensten endocrinologie en reumatologie, UZ Gent.

⁶ Correspondentieadres: prof. dr. S. Boonen, dienst IG geriatrie, UZ Leuven campus Gasthuisberg, Herestraat 49, 3000 Leuven; e-mail: steven.boonen@uzleuven.be

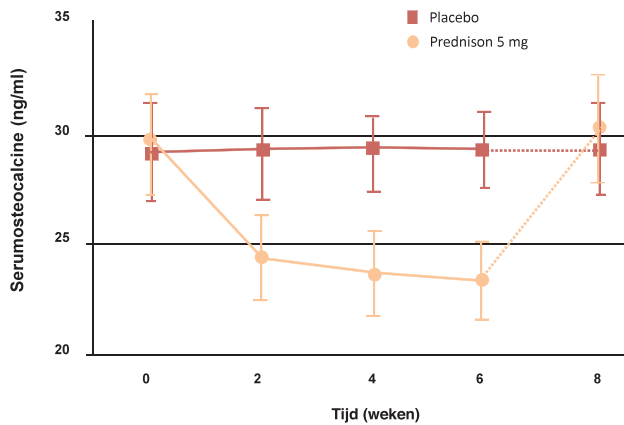


Fig. 1: Een verminderde botaanmaak is goed gedocumenteerd tijdens een behandeling met glucocorticoiden, zoals in deze placebogecontroleerde studie, met tijdens laaggedoseerde prednisonbehandeling een daling van het serumosteocalcine, een osteoblasteiwit dat de mate van botvorming weerspiegelt (12). Dit effect is omkeerbaar, met een hernemen van de osteoblastactiviteit bij het staken van de glucocorticoidinname.

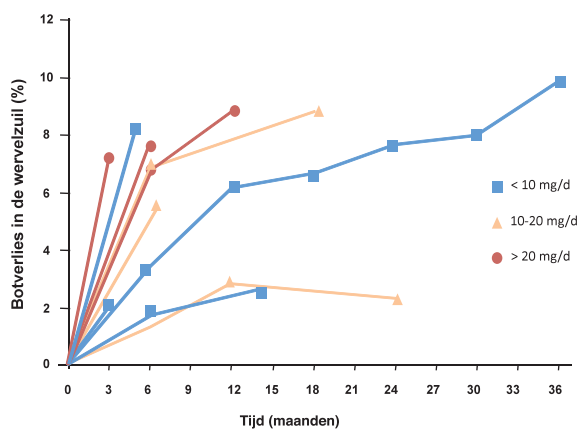


Fig. 2: Bij het instellen van glucocorticoidtherapie is er meteen sprake van meetbaar botverlies (14). De figuur toont geen toename in botdichtheid, maar de mate van botverlies. Bepalend voor de ernst van de daling van de botmineraaldensiteit is vooral de cumulatieve dosis glucocorticoiden over die periode. Na een aanvankelijk snelle daling vertraagt het ritme van de botafbraak geleidelijk.

(de heup) een meetbaar botverlies en een verhoogd fractuurrisico.

Aan de basis van deze skeletschade ligt, zoals aangegeven, een daling van de botaanmaak (10-12). Voor die botaanmaak is de osteoblast verantwoordelijk. De blootstelling aan glucocorticoiden heeft tot gevolg dat er minder osteoblasten worden gevormd (door een verminderde differentiatie van stromale voorlopercellen) en dat de overleving van individuele osteoblasten wordt verkort (door toegenomen apoptose of celdood). Bovendien gaan de aanwezige osteoblasten functioneel

achteruit. Toch is een gedaalde botaanmaak niet de enige factor: glucocorticoidtherapie verhoogt tegelijkertijd de botafbraak door de expressie te stimuleren van bepaalde cytokinen (zoals M-CSF of RANK-ligand) die inwerken op de osteoclast en botresorptie uitlokken (15). Die toegenomen resorptie wordt nog versterkt door het feit dat glucocorticoiden de intestinale calciumopname onderdrukken (16). Het gevolg is een negatieve calciumbalans die een reactieve secretie uitlokt van parathormoon (PTH) met PTH-gebonden botafbraak (10). Bovendien onderdrukken glucocorticoiden de hypothalamus-hypofyse-as, waardoor de productie van oestrogenen, testosteron en bijnierandrogenen (hormonen die tussenkomen in het botbehoud) vermindert (8).

Het is dan ook de combinatie van een gedaalde botaanmaak en een versterkte botafbraak die maakt dat in de individuele botbouw-eenheden het botvolume krimpt, waardoor het skelet kwalitatief achteruitgaat en de kans op breuken toeneemt. Daarnaast gaat glucocorticoidgebruik ook gepaard met een verminderde spierkracht – de zogenaamde glucocorticoidmyopathie – waardoor het valrisico verhoogt (8). Tot slot is vaak de onderliggende aandoening waarvoor de glucocorticoidbehandeling werd opgestart zelf ook een risicofactor voor osteoporose, onafhankelijk van het glucocorticoidgebruik (17). Reumatoïde artritis (RA) en chronische bronchitis zijn typische voorbeelden. Fracturen bij patiënten tijdens een behandeling met glucocorticoiden vinden hun oorsprong dan ook in een complexe pathogenese, waarbij zowel skeletale als niet-skeletale elementen een rol spelen.

Glucocorticoidtherapie en glucocorticoidgebonden fracturen

Epidemiologisch is de kernbevinding dat glucocorticoiden de kans op osteoporotische breuken sterk verhogen en dat die toename dosisgebonden is (fig. 3): hoe hoger de cumulatieve blootstelling, hoe meer kans op fracturen (18). Zowel wervelinzakkingen als perifere breuken (zoals heupfracturen) kunnen worden uitgelokt door een behandeling met glucocorticoiden (14, 18). Vaak wordt er verwezen naar een drempeldosis van 7,5 mg prednison-equivalent per dag als zijnde schadelijk voor het bot. Ondertussen is echter overtuigend aangetoond dat ook laaggedoseerde glucocorticoidtherapie (een dosis van 2,5-7,5 mg/d) het fractuurrisico verhoogt (18). In de praktijk komen dan ook alle patiënten onder perorale glucocorticoidbehandeling, ongeacht de dagdosis, in aanmerking voor fractuurpreventie. Wel is het zo dat na het beëindigen van de glucocorticoidtherapie het fractuurrisico ook snel weer daalt naar het basisrisico van onbehandelde patiënten (18, 19). Medische fractuurpreventie is dan ook vooral *tijdens* de blootstelling aan glucocorticoiden een prioriteit.

Diagnostische benadering van patiënten bij het instellen van een behandeling met glucocorticoiden

Bij het instellen van een glucocorticoidbehandeling is een klinische en biochemische evaluatie aangewezen

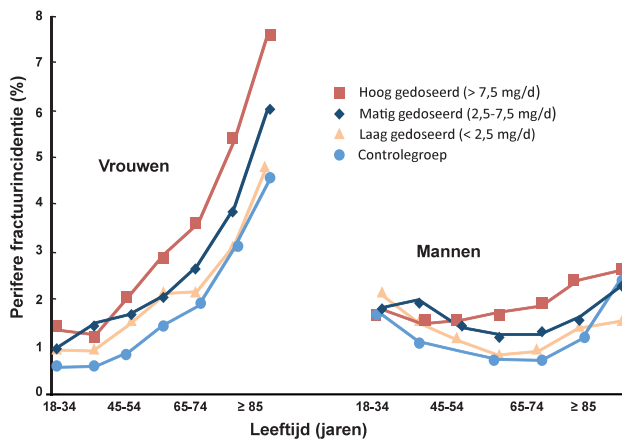


Fig. 3: Glucocorticoïden verhogen de kans op osteoporotische breuken sterk en die toename is dosisgebonden: hoe hoger de cumulatieve blootstelling, hoe meer kans op fracturen (18).

Zowel wervelinzakkingen als perifere breuken (zoals hier weergegeven) kunnen worden uitgelokt door glucocorticoïdbehandeling.

(8). Doorgemaakte fracturen worden anamnestic nagegaan. Het gewicht, de lengte en de spanlengte worden gemeten en de BMI wordt berekend. Bij hoogrisicopatiënten voor herhaaldelijk vallen (zoals ouderen die meermaals gevallen zijn tijdens het afgelopen jaar) is aanvullend onderzoek (o.m. een „timed up and go”-test) aangewezen (20). De meting van 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D) gebeurt bij alle patiënten, eventueel (bij afwijkingen in het serumcalcium, -fosfor of -25(OH)D) aangevuld met een bepaling van het intacte PTH. Hyperthyreoïdie wordt uitgesloten door meting van het thyreoïdstimulerend hormoon (TSH). Ook moet bij mannelijke patiënten een androgeentekort systematisch worden uitgesloten via een bepaling van het circulerende testosteron en het sekshormoonbindend globuline (SHBG). Bij een gedaalde testosteronspiegel worden het luteïniserend hormoon (LH) en het prolactine gemeten. Ook is chronische glucocorticoïdtherapie een strikte indicatie voor een BMD-meting, zowel in de wervelzuil als in de heup. Bovendien worden bij het starten van een langdurige glucocorticoïdbehandeling eventuele bestaande wervelindeukingen radiologisch of met DXA (via „vertebral fracture assessment” (VFA)) opgespoord (4).

Inschatten van het fractuurrisico onder glucocorticoïdtherapie

Tot het fractuurrisico bij patiënten behandeld met glucocorticoïden dragen, naast de glucocorticoïdinname zelf, dezelfde risicofactoren bij als bij niet-glucocorticoïdbehandelde patiënten: onder meer de leeftijd, de vroegere fracturen en de via DXA gemeten BMD leggen veel gewicht in de schaal (8). Met een risicoscore van de „World Health Organisation” (WHO) kunnen deze en andere factoren in rekening worden gebracht om de kans

op breuken in te schatten (21). Door de WHO werden inderdaad algoritmen ontwikkeld die toelaten om het absolute fractuurrisico te berekenen onder de vorm van de zogenaamde FRAX™ WHO Fracture Risk Assessment Tool (FRAX). Zowel de BMD als de klinische risicofactoren worden betrokken bij die berekening. Deze FRAX-algoritmen zijn online beschikbaar (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>) en geven het gemiddelde tienjaarrisico weer op een heup- of een klinische (vertebrale of niet-vertebrale) fractuur. Om dit gemiddelde risico te vertalen naar het individu, moet men rekening houden met de specifieke individuele context. Zo is een van de beperkingen van FRAX dat, hoewel glucocorticoïdinname kan worden ingebracht als een risicofactor, de algoritmen geen rekening houden met de individuele glucocorticoïddosis. Recent werden conversiefactoren gepubliceerd die corrigeren voor de posologie en zo het fractuurrisico onder glucocorticoïden nauwkeuriger berekenen (22). Voor een gemiddelde dagdosis (2,5-7,5 mg prednisonequivalent) kunnen de oorspronkelijke FRAX-algoritmen worden toegepast. Bij laag- of hooggedoseerde therapie (<2,5 mg/d, respectievelijk >7,5 mg/d) moeten de risicoschattingen echter bijgesteld worden (respectievelijk naar onder en naar boven).

DXA-gemeten BMD bij patiënten onder glucocorticoïdtherapie

Net zoals bij niet-glucocorticoïdbehandelde patiënten is de bepaling van de BMD belangrijk om het fractuurrisico onder glucocorticoïdbehandeling te beoordelen. De BMD-fractuurrelatie bij glucocorticoïdbehandelde patiënten verschilt echter van die bij niet-glucocorticoïdbehandelde patiënten. Grootschalig epidemiologisch onderzoek toonde namelijk dat onder glucocorticoïdtherapie de fractuurkans hoger is dan op basis van de BMD-waarden verwacht zou worden (14, 23, 24). Patiënten tijdens een behandeling met glucocorticoïden breken sneller iets omdat glucocorticoïden ook niet-BMD-gebonden effecten hebben op de botkwaliteit, zoals een aantasting van de microarchitectuur van het skelet, die door de DXA-meting niet of althans niet volledig wordt gecapteerd. Bovendien verhogen glucocorticoïden de breukkans ook via niet-skeletale mechanismen. Het gaat dan vooral om een toegenomen valrisico (8). Om die redenen worden bij patiënten behandeld met glucocorticoïden minder strikte DXA-criteria toegepast als terugbetalingsvoorwaarden dan bij ouderdomsgebonden osteoporose. Ook *zonder* DXA-bewezen osteoporose (een T-score hoger dan -2,5) kunnen patiënten tijdens een behandeling met glucocorticoïden baat hebben bij medische fractuurpreventie en recht hebben op terugbetaling.

Medische fractuurpreventie bij patiënten tijdens een behandeling met glucocorticoïden

De medische preventie van breuken bij patiënten behandeld met glucocorticoïden steunt op de combinatie van

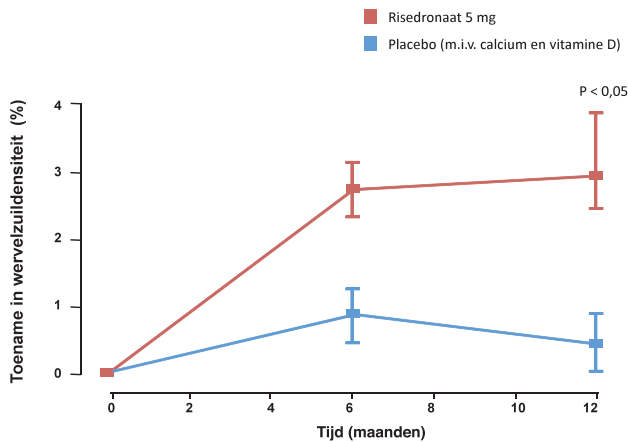


Fig. 4: Dat substitutie met calcium en vitamine D botverlies tegengaat, bleek vooral uit een aantal interventiestudies in glucocorticoidosteoporose waarin patiënten behandeld met een placebo, calcium en vitamine D kregen en de verwachte daling van de botmineraaldensiteit niet werd gezien. Zelfs bij een dagelijkse dosis van 10 mg prednisonequivaleent, zoals in dit onderzoek, bleken combinatiesupplementen in staat botverlies te vermijden (26). Om winst te bereiken op het gebied van de botmineraaldensiteit, volstaan calcium en vitamine D echter niet en moet er een bisfosfonaat toegevoegd worden aan de behandeling (in deze studie risedronaat).

calcium, vitamine D en osteoporosemedicijnen. Vooral bisfosfonaten zijn uitgegroeid tot referentiepreparaten om glucocorticoidgebonden fracturen te voorkomen. Bij patiënten met gevorderde osteoporose kan teriparatide, een anabool geneesmiddel, worden overwogen.

Calcium en vitamine D

Zoals aangegeven, draagt een negatieve calciumbalans in belangrijke mate bij tot glucocorticoidgeïnduceerde botafbraak en osteoporose. Om die reden wordt substitutie met calcium en vitamine D vrijwel algemeen aanbevolen bij patiënten onder therapie met glucocorticoiden (1-6). Dat substitutie inderdaad botverlies tegengaat, bleek vooral uit een aantal interventiestudies in glucocorticoidosteoporose waarin placebobehandelde patiënten calcium en vitamine D kregen en de verwachte BMD-daling niet werd gezien (25, 26). Zelfs bij een dagelijkse dosis van 10 mg prednisonequivaleent bleken supplementen in staat botverlies te vermijden, althans wanneer calcium en vitamine D samen worden gegeven (fig. 4). Calcium zonder vitamine D volstaat niet (27-29). Ook een correcte dagdosis is belangrijk, hetgeen voor de meeste patiënten onder behandeling met glucocorticoiden betekent dat 1.000 mg calcium wordt gecombineerd met 800 IE vitamine D (30). Ten opzichte van 25(OH)D₃ hebben vitamine D-metaboliëten (zoals 1 α -hydroxyvitamine D (1 α (OH)D₃)) geen aantoonbare meerwaarde (31, 32). Bovendien vraagt de toediening

van 1 α (OH)D₃ – in tegenstelling tot de conventionele substitutie met 25(OH)D₃ – om regelmatige controle van de calciëmie.

Zoals onlangs besproken in een overzicht in dit tijdschrift, heeft een meta-analyse gewezen op een mogelijk verhoogde kans op myocardinfarct bij de inname van calciumsupplementen (33). Dit heeft geleid tot vragen over de plaats van deze supplementen in de preventie en de behandeling van (glucocorticoidgeïnduceerde) osteoporose. Deze gegevens moeten echter met enige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd. Zo waren de resultaten slechts borderline significant en verhoogden calciumsupplementen het risico op een beroerte of plots overlijden niet. Bovendien ging het om calciumsupplementen in monotherapie en bestaan er talrijke studies die aantonen dat de gecombineerde behandeling met calcium en vitamine D, maar ook calciumsupplementen in monotherapie, het risico op cardiovasculaire events niet verhogen (34-37).

Bisfosfonaatbehandeling

Bisfosfonaten zijn stabiele analogen van anorganisch pyrofosfaat met een sterke affiniteit voor hydroxyapatietkristallen, hetgeen een snelle binding toelaat aan de botoppervlakte. Bij botresorptie komen de mineraalgebonden bisfosfonaten vrij en worden ze opgenomen in de osteoclast door een proces van endocytose. Daar verstoren ze (althans de stikstofhoudende bisfosfonaten zoals alendronaat, risedronaat of zoledronaat) de osteoclastactiviteit via interferentie met farnesylpyrofosfaat-synthase, een enzym dat tussenkomt in de botafbraak (38). In de medische fractuurpreventie bij patiënten onder behandeling met glucocorticoiden vormen bisfosfonaten een hoeksteen van de behandeling. De registratie van verschillende bisfosfonaten ter preventie van glucocorticoidgeïnduceerde breuken steunt in essentie op BMD-studies en -extrapolatie en niet op groot-schalige fractuurstudies, zoals bij ouderdomsgebonden osteoporose.

In dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken werd tijdens een behandeling met *perorale bisfosfonaten* (zowel alendronaat aan 10 mg per dag als risedronaat aan 5 mg per dag) een gevoelige toename van de BMD-waarden gezien die in de lijn lag van de gekende effecten bij ouderdomsgebonden osteoporose, zowel in de wervelzuil als in de heup (26, 27, 39-43). De therapierespons was bovendien vergelijkbaar bij pre- en postmenopauzale patiënten tijdens een behandeling met glucocorticoiden. Ook werd bevestigd dat bij het staken van de bisfosfonaatinname, maar aanhouden van de glucocorticoidtherapie het botverlies zich snel herneemt, een pleidooi dus voor een voortgezette bisfosfonaatbehandeling zolang de blootstelling aan glucocorticoiden verder duurt (44). Hoewel prospectieve fractuurstudies ontbreken, zijn „post hoc”-analyses en meta-analyses suggestief voor een vermindering van het risico op wervelinzakkingen, zowel voor alendronaat als risedronaat, althans bij postmenopauzale patiënten (de glucocorticoidbehandelde groep met het hoogste absolute fractuurrisico) (2). Of en in welke

mate bisfosfonaten ook perifere breuken onder glucocorticoïden vermijden en of ook premenopauzale vrouwen en mannen tegen fracturen worden beschermd, kon in de beschikbare gegevens niet met voldoende statistische kracht worden nagegaan. Toch lijkt het nauwelijks twijfel dat de doeltreffendheid van een bisfosfonaatbehandeling bij ouderdomsgebonden en glucocorticoïdgeïnduceerde osteoporose vergelijkbaar is en op die aanname steunt ook de specifieke registratie van alendronaat en risedronaat in dit land.

Meer recent werd intraveneus zoledronaat (onder de vorm van een infuus van 5 mg om de twaalf maanden) bestudeerd bij patiënten behandeld met glucocorticoïden, in een rechtstreekse dubbelblinde vergelijking met peroraal risedronaat (aan een dagdosis van 5 mg). In het onderzoek werd, net zoals bij ouderdomsgebonden osteoporose, bevestigd dat zoledronaat de botombouw krachtiger onderdrukt dan risedronaat, met een grotere toename van de botdichtheid (45, 46). Over een verloop van twaalf maanden bereikte de lumbale BMD-toename, het centrale eindpunt van de studie, onder zoledronaat 4,1% en onder risedronaat 2,7% ($P < 0,001$). Ook bij patiënten bij wie recent (sinds minder dan drie maanden) een behandeling met glucocorticoïden was opgestart, bleek het verschil statistisch significant (2,6% versus 0,6%) ($P < 0,001$).

Bisfosfonaten vormen dus een essentieel onderdeel van de preventie en de behandeling van glucocorticoïdgeïnduceerde osteoporose. Toch worden recent vragen gesteld betreffende de veiligheid van het langdurige gebruik van bisfosfonaten (47). Een langdurige behandeling met bisfosfonaten lijkt immers geassocieerd te zijn met atypische femurfracturen. Er bestaan nog geen studies over het langdurige gebruik van bisfosfonaten bij patiënten tijdens chronische therapie met glucocorticoïden, maar het is mogelijk dat, terwijl een kortdurende behandeling (één tot twee jaar) met bisfosfonaten het risico op (typische) fracturen tijdens een behandeling met glucocorticoïden vermindert, de langdurige combinatie het risico op (atypische) fracturen verhoogt. Een groot aantal van de patiënten behandeld met bisfosfonaten en met atypische femurfracturen blijkt immers ook behandeld te zijn met glucocorticoïden (48). Daarnaast is er de voorbije jaren ook toenemende evidentie ontstaan voor een verband tussen het langdurige gebruik van bisfosfonaat en kaakbeen-necrose, zoals recent besproken in dit tijdschrift (49). Bij osteoporosepatiënten behandeld met bisfosfonaten komt kaakbeen-necrose uitzonderlijk voor, met een geschatte incidentie van 1 à 10 per 100.000 patiënten per jaar. Dit risico zou echter licht stijgen door het gecombineerde gebruik van bisfosfonaten en glucocorticoïden (50). In een retrospectieve studie rond het vóórkomen van kaakbeen-necrose bij het intraveneuze gebruik van bisfosfonaten bleek meer dan 85% onder concomitante behandeling met glucocorticoïden te staan (51). Ondanks deze mogelijke bijwerkingen van het langdurige gebruik van bisfosfonaten beveelt de „American College of Rheumatology” (ACR) nog steeds

aan om patiënten die langdurig behandeld worden met glucocorticoïden en op DXA gedocumenteerde osteoporose en/of osteoporotische breuken hebben te behandelen met bisfosfonaten, in combinatie met calcium- en vitamine D-supplementen (1).

Wat de terugbetaling van bisfosfonaten betreft, sluiten de geldende criteria voor postmenopauzale vrouwen glucocorticoïdbehandelde patiënten uiteraard niet uit. Net zoals niet-glucocorticoïdbehandelde patiënten hebben ook postmenopauzale vrouwen tijdens een therapie met glucocorticoïden recht op terugbetaling bij gedocumenteerde osteoporose. Net zoals voor andere resorptieremmers moet osteoporose radiologisch of via een DXA-botmeting worden aangetoond. Als radiologisch criterium geldt een aanwezige wervelindeuking, gedefinieerd als een vermindering van de (ventrale, centrale of dorsale) wervelhoogte met minimaal 25% en 4 mm. Als DXA-criterium is een T-score $< -2,5$ vereist in de lumbale wervelzuil of de heup. De terugbetaling wordt toegekend voor een periode van maximaal twaalf maanden, maar kan hernieuwd worden.

Tijdens de glucocorticoïdbehandeling komen voor de terugbetaling van een behandeling met bisfosfonaten niet alleen vrouwen in aanmerking die al osteoporose hebben, maar ook *preventief* hebben vrouwen gedurende een behandeling met glucocorticoïden recht op (bepaalde) bisfosfonaten mits zij aan een aantal criteria beantwoorden (tabel 1). Postmenopauzale patiënten komen preventief in aanmerking voor zowel alendronaat (Fosamax™) als risedronaat (Actonel™) en premenopauzale

TABEL 1

Voor de preventieve toediening van bisfosfonaten aan vrouwen behandeld met glucocorticoïden zijn specifieke terugbetalingscriteria voorzien. Postmenopauzale patiënten komen preventief in aanmerking voor zowel alendronaat als risedronaat en premenopauzale patiënten enkel voor alendronaat.

Criteria voor de terugbetaling van bisfosfonaten ter preventie van glucocorticoïdosteoporose

1. Actonel™ of Fosamax™ bij postmenopauzale patiënten – beide criteria te documenteren
 - Postmenopauzaal en niet onder hormoontherapie: geattesteerd door de aanvragende arts
 - en
 - Orale glucocorticoïdtherapie aan minimaal 7,5 mg prednison-equivalent per dag gedurende minimaal drie maanden: geattesteerd door de aanvragende arts
2. Fosamax™ bij premenopauzale patiënten - beide criteria te documenteren
 - Premenopauzaal en onder orale glucocorticoïdtherapie aan minimaal 7,5 mg prednison-equivalent per dag gedurende minimaal drie maanden: geattesteerd door de aanvragende arts
 - en
 - Een T-score $< -1,5$ in de lumbale wervelzuil (L1-L4 of L2-L4) of de heup (de totale heup of de femurhals): DXA-protocol („dual-energy-X-ray”-absorptiometrie) toegevoegd

vrouwen enkel voor alendronaat. Voor andere bisfosfonaten, ook zoledronaat (Aclasta™), zijn er voor patiënten tijdens een behandeling met glucocorticoiden in dit land geen specifieke terugbetalingscriteria voorzien.

Mannen hebben tijdens een behandeling met glucocorticoiden geen recht op terugbetaling, tenzij ze in aanmerking komen voor de criteria die ook een terugbetaling bij ouderdomsgebonden osteoporose wettigen. In dit land is voor mannen de terugbetaling van bisfosfonaten beperkt tot alendronaat en zoledronaat en moet osteoporose radiologisch of via een DXA-botmeting bevestigd zijn. Als radiologisch criterium (criterium 1) geldt een aanwezige wervelindeuking (minimaal 25% en 4 mm hoogteverlies). Als DXA-criteria gelden (criterium 2) een (ten opzichte van een mannelijke referentiegroep berekende) T-score < -2,5 in de wervelzuil of (criterium 3) een T-score < -1 in de heup. Om voor terugbetaling in aanmerking te komen, moet de betrokkene aan ten minste twee van de drie criteria beantwoorden. Mannen tijdens een behandeling met glucocorticoiden komen dus niet in aanmerking voor een preventieve bisfosfonaatbehandeling.

Teriparatide

Bij patiënten tijdens een glucocorticoidbehandeling en met gevorderde osteoporose kan een behandeling worden overwogen met teriparatide (Forsteo™), een anabool PTH-fragment dat de botvorming stimuleert (52). Een vergelijkend dubbelblind onderzoek bij (overwegend postmenopauzale) vrouwen met gedocumenteerde glucocorticoidgeïnduceerde osteoporose toonde een sterkere toename van de densiteit van de wervelzuil en de heup onder teriparatide in vergelijking met alendronaat, hetgeen andermaal in de lijn van de verwachtingen ligt (52, 53). Na achttien maanden was de wervelzuildensiteit onder teriparatide toegenomen met 7,3% tegenover 3,4% onder alendronaat ($P < 0,001$). Ook in de heup was het verschil significant (3,8% versus 2,4%) ($P = 0,005$). Bovendien traden onder teriparatide wervelindeukingen op bij nauwelijks 0,6% van de vrouwen, tegenover 6,1% van de patiënten die behandeld werden met alendronaat ($P = 0,004$). Voor perifere fracturen was er geen verschil aantoonbaar.

Voor teriparatide zijn in dit land geen specifieke terugbetalingscriteria voorzien voor glucocorticoidgeïnduceerde osteoporose. De terugbetaling blijft dus, net zoals voor niet-glucocorticoidbehandelde patiënten, beperkt tot postmenopauzale vrouwen met ernstige osteoporose (meerdere wervelindeukingen) en gedocumenteerde fractuurrecidieven tijdens een behandeling met een resorptieremmer. Voor de terugbetaling moet het bestaan van gevorderde osteoporose radiologisch en via een DXA-botmeting worden aangetoond. Als radiologisch criterium geldt de aanwezigheid van minstens twee wervelindeukingen (op basis van de typische minima van 25% en 4 mm). Als DXA-criterium is een T-score < -2,5 vereist in de wervelzuil of de heup. De terugbetalingsaanvraag moet worden ondertekend door een specialist erkend in de reumatologie, de fysiotherapie of de

inwendige geneeskunde, de voorschrijver moet attesteren dat minstens een van de aanwezige wervelindeukingen is opgetreden nadat de patiënte gedurende minstens twaalf maanden was behandeld met een resorptieremmer én de terugbetaling wordt toegekend voor een periode van maximaal negen maanden. Een eenmalige verlenging kan worden aangevraagd voor een periode van hooguit negen maanden. De totale behandelingsduur met teriparatide is dus beperkt tot achttien maanden, ook bij patiënten tijdens een chronische glucocorticoidbehandeling.

Vertaling naar de praktijk

De beschikbare gegevens laten zich vertalen naar praktijkaanbevelingen om patiënten te beschermen tegen de nadelige effecten van glucocorticoidtherapie (4, 8, 50). Zo formuleerde de „European League Against Rheumatism” (EULAR) recent tien aanbevelingen rond het gebruik van glucocorticoiden bij reumatische aandoeningen, waaronder verschillende om patiënten te beschermen tegen osteoporotische breuken (6). Aangezien ook dosissen onder de 7,5 mg/d het fractuurrisico verhogen, komen alle patiënten tijdens een perorale glucocorticoidbehandeling in aanmerking voor die aanbevelingen, ongeacht de dagdosis (tabel 2).

Het spreekt voor zich zelf dat er bij perorale glucocorticoidtherapie in de eerste plaats gestreefd moet worden naar een zo laag mogelijk toegediende dosis. De toedieningsduur wordt bovendien beperkt tot het

TABEL 2

Praktijkaanbevelingen bij patiënten behandeld met glucocorticoiden. Aangezien ook dosissen onder de 7,5 mg per dag het fractuurrisico verhogen, komen alle patiënten onder perorale glucocorticoidbehandeling hiervoor in aanmerking, ongeacht de dagdosis.

- Streven naar een minimale glucocorticoiddosis en toedieningsduur.
- Prioriteit geven aan medische fractuurpreventie *tijdens* de blootstelling aan glucocorticoiden.
- Fractuurrisicoprofiel van de patiënt in kaart brengen bij het instellen van de glucocorticoidbehandeling:
 - meten van de botdichtheid (via “dual-energy-X-ray”-absorptiometrie (DXA));
 - opsporen van asymptomatische wervelindeukingen (via “vertebral fracture assessment” (VFA) of standaardradiografie);
 - inschatten van de globale breukrisico (via de “Fracture Risk Assessment Tool” (FRAX) met correctie voor de glucocorticoiddosis).
- Actief nagaan en waar mogelijk corrigeren van de klinische en de andere risicofactoren voor fracturen.
- Zorgen voor een globale calciumname van 1.500 mg per dag en voor 25(OH)D-serumwaarden (25-hydroxyvitamine D) van minimaal 50 nmol/l.
- Overwegen van een bisfosfonaatbehandeling op geleide van de terugbetalingscriteria bij hoogrisicopatiënten voor fracturen met een geplande therapieduur van meer dan drie maanden.

hoognodige minimum. Toch moet worden opgemerkt dat glucocorticoïden nog steeds een plaats hebben, bijvoorbeeld in de behandeling van beginnende RA. Glucocorticoïden werken immers niet alleen anti-inflammatoir en immuunsuppressief en verminderen daardoor de ziekteactiviteit en de symptomen, maar ze remmen ook de progressie van gewrichtsschade af (6). Vooral in combinatie met andere ziektemodificerende middelen („disease-modifying antirheumatic drugs” (DMARDs)) blijken glucocorticoïden een dergelijk ziektemodificerend effect te hebben (54). De combinatie van klassieke antireumatische geneesmiddelen zoals methotrexaat (MTX) met glucocorticoïden blijkt klinisch evenwaardig aan de combinatie met tumornecrosisfactor-alfablokkers (TNF-alfablokkers), al beschermt de eerste strategie mogelijk minder goed tegen progressieve gewrichtsbeschadiging. Deze resultaten suggereren dat glucocorticoïden, die in tegenstelling tot TNF-alfablokkers goedkoop en vrij verkrijgbaar zijn, een rol hebben in de behandeling van vroegtijdige RA mits de voordelen van deze therapie worden afgewogen tegen de mogelijke bijwerkingen ervan (55, 56).

Daarom moet, bij het instellen van een behandeling met glucocorticoïden, het fractuurrisicoprofiel van de patiënt in kaart worden gebracht. Chronische glucocorticoïdtherapie is dan ook een indicatie voor een DXA-meting om de botdichtheid te kennen, maar ook om, indien beschikbaar, via VFA asymptomatische wervelindeukingen op te sporen (4). Een alternatief voor VFA is uiteraard standaardradiografie onder de vorm van een profielopname van de wervelzuil. De stralingsdosis en de kostprijzen liggen echter hoger dan voor VFA. Vervolgens verdient het aanbeveling om de globale breukkans in te schatten via FRAX (21). Daarbij wordt bij voorkeur rekening gehouden met de hele individuele klinische context, o.m. de glucocorticoïddosis (22).

Klinische en andere risicofactoren voor fracturen moeten actief opgespoord en waar mogelijk verbeterd worden. Typische voorbeelden zijn een verhoogd valrisico of een negatieve calciumbalans. Er wordt gestreefd naar een globale calciuminname van 1.500 mg per dag en 25(OH)D-serumwaarden van 50 tot 75 nmol/l (20 tot 30 ng/ml) (4, 57). Voor de meeste patiënten die behandeld worden, volstaan daarbij de typische dagdossissen van 1.000 mg calcium en 800 IE vitamine D (33). Bij individuele patiënten kunnen hogere substitutieschema's nodig zijn omdat glucocorticoïden de absorptie van vitamine D onderdrukken (58). Aangezien het verhoogde fractuurrisico geleidelijk wijkt na het staken van de glucocorticoïdinname, is medische fractuurpreventie vooral tijdens de blootstelling aan glucocorticoïden een prioriteit.

Bij hoogrisicopatiënten voor fracturen en een geplande therapieduur van meer dan drie maanden volstaan calcium en vitamine D niet en moet een behandeling met bisfosfonaten worden overwogen. Om kandidaten te selecteren voor bisfosfonaten, steunen richtlijnen zich meer en meer op het gebruik van FRAX, zo ook de recente aanbevelingen van de ACR (4). Die benadering

is wetenschappelijk verdedigbaar, maar op dit ogenblik onbruikbaar in de praktijk. De terugbetaling van osteoporosemedicijnen steunt in dit land immers niet op FRAX-criteria, maar blijft in de eerste plaats een DXA-gecentreerd systeem (59). Ondanks die beperking laten de huidige terugbetalingscriteria toe om de meeste hoogrisicopatiënten tijdens een behandeling met glucocorticoïden te behandelen met bisfosfonaten. Voor de terugbetaling komen immers niet alleen patiënten in aanmerking die al osteoporose hebben. Zoals aangegeven, hebben (vrouwelijke) patiënten tijdens een behandeling met glucocorticoïden ook preventief recht op (bepaalde) bisfosfonaten mits zij aan specifieke criteria beantwoorden (tabel 1). Teriparatide wordt, net zoals voor niet-glucocorticoïdbehandelde patiënten, voorbehouden voor postmenopauzale vrouwen met gevorderde osteoporose en meerdere wervelindeukingen.

Besluit

De gevolgen van de inname van glucocorticoïden worden vaak nog onderschat en vragen om een zorgvuldige diagnostiek en preventieve maatregelen, zoals calcium-, vitamine D- en eventueel bisfosfonaattherapie. Patiënten onder glucocorticoïden hebben recht op bescherming tegen osteoporotische breuken.

Mededeling

Geen belangenconflict en geen financiële ondersteuning gemeld.

S. Boonen is fundamenteel klinisch onderzoeker van het Fonds Wetenschappelijk Onderzoek (FWO – Vlaanderen) en houder van de leerstoel in gerontologie en geriatrie.

Abstract

Preventing osteoporotic fractures in patients on glucocorticoid treatment

Oral glucocorticoids are widely used and exert profound effects on the bone metabolism, primarily through a reduction in bone formation. Imperative evidence indicates that glucocorticoid treatment contributes significantly to bone loss and fracture risk. Epidemiological studies revealed that the increase in fracture risk in oral glucocorticoid users is dose-dependent and occurs within months after starting a glucocorticoid therapy. Daily doses as low as 2,5-7,5 mg prednisone equivalent have been associated with increases in fracture risk. When the glucocorticoid treatment has been interrupted, the fracture risk gradually decreases towards baseline levels. Patients on oral glucocorticoid therapy should receive calcium as well as vitamin D supplementation and high-risk individuals should be considered for additional bisphosphonate treatment.

Literatuur

- American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1496-1503.
- VAN STAA TP. The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2006; 79: 129-137.
- CANALIS E, MAZZIOTTI G, GIUSTINA A, BILEZIKIAN JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int* 2007; 18: 1319-1328.
- GROSSMAN JM, GORDON R, RANGANATH VK, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res* 2010; 62: 1515-1526.
- ABADIE EC, DEVOGELAER JP, RINGE JD, et al. Recommendations for the registration of agents to be used in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: updated recommendations from the Group for the Respect of Ethics and Excellence in Science. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35: 1-4.
- HOES JN, JACOBS JW, BOERS M, et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1560-1567.
- VAN DER GOES MC, JACOBS JW, BUIJSMA JW. Toward safer treatment with glucocorticoids: via patient and rheumatologist perspectives to recommendations on monitoring for adverse events. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29: S116-S120.
- DEVOGELAER JP, GOEMAERE S, BOONEN S, et al. Evidence-based guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int* 2006; 17: 8-19.
- PRUMMEL MF, WIERSINGA WM, LIPS P, SANDERS GT, SAUERWEIN HP. The course of biochemical parameters of bone turnover during treatment with corticosteroids. *J Clin Endocrinol Metabol* 1991; 72: 382-386.
- BRESSOT C, MEUNIER P, CHAPUY M, LEJEUNE E, EDOUARD C, DARBY A. Histomorphometric profile, pathophysiology and reversibility of corticosteroid-induced osteoporosis. *Metab Bone Dis Relat Res* 1979; 1: 303-311.
- WEINSTEIN RS, JILKA RL, PARFITT AM, MANOLAGAS SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest* 1998; 102: 274-282.
- TON FN, GUNAWARDENE SC, LEE H, NEER RM. Effects of low-dose prednisone on bone metabolism. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 464-470.
- PEARCE G, TABENSKY DA, DELMAS PD, BAKER HW, SEEMAN E. Corticosteroid-induced bone loss in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 801-806.
- VAN STAA TP, LEUFKENS HG, COOPER C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002; 13: 777-787.
- HOFBAUER LC, GORI F, RIGGS BL, et al. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology* 1999; 140: 4382-4389.
- MORRIS HA, NEED AG, O'LOUGHLIN PD, HOROWITZ M, BRIDGES A, NORDIN BE. Malabsorption of calcium in corticosteroid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1990; 46: 305-308.
- REID IR, EVANS MC, WATTIE DJ, AMES R, CUNDY TF. Bone mineral density of the proximal femur and lumbar spine in glucocorticoid-treated asthmatic patients. *Osteoporos Int* 1992; 2: 103-105.
- VAN STAA TP, LEUFKENS HG, ABENHAIM L, ZHANG B, COOPER C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 993-1000.
- LAAN RF, VAN RIEL PL, VAN DE PUTTE LB, VAN ERNING LJ, VAN'T HOF MA, LEMMENS JA. Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, controlled study. *Ann Intern Med* 1993; 119: 963-968.
- DEJAEGER E, MILISEN K, COUSSEMENT J, BOONEN S. Vallen en ouden: diagnostische en therapeutische aanpak. *Tijdschr Geneesk* 2010; 66: 669-673.
- KANIS JA, MCCLOSKEY EV, JOHANSSON H, STROM O, BORGSTROM F, ODEN A. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX--assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int* 2008; 19: 1395-1408.
- KANIS JA, JOHANSSON H, ODEN A, MCCLOSKEY EV. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int* 2011; 22: 809-816.
- VAN STAA TP, LAAN RF, BARTON IP, COHEN S, REID DM, COOPER C. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3224-3229.
- KANIS JA, JOHANSSON H, ODEN A, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 893-899.
- SAMBROOK PN. Corticosteroid osteoporosis: practical implications of recent trials. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1645-1649.
- REID DM, HUGHES RA, LAAN RF, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. *European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study*. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1006-1013.
- COHEN S, LEVY RM, KELLER M, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2309-2318.
- BOUTSEN Y, JAMART J, ESSELINCKX W, DEVOGELAER JP. Primary prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis with intravenous pamidronate and calcium: a prospective controlled 1-year study comparing a single infusion, an infusion given once every 3 months, and calcium alone. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 104-112.
- SAMBROOK P, BIRMINGHAM J, KELLY P, et al. Prevention of corticosteroid osteoporosis. A comparison of calcium, calcitriol, and calcitonin. *N Engl J Med* 1993; 328: 1747-1752.
- BOONEN S, VANDERSCHUEREN D, HAENTJENS P, LIPS P. Calcium and vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis - a clinical update. *J Intern Med* 2006; 259: 539-552.
- RICHY F, ETHGEN O, BRUYERE O, REGINSTER JY. Efficacy of alfacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate. *Osteoporos Int* 2004; 15: 301-310.
- RICHY F, SCHACHT E, BRUYERE O, ETHGEN O, GOURLAY M, REGINSTER JY. Vitamin D analogs versus native vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis-related fractures: a comparative meta-analysis. *Calcif Tissue Int* 2005; 76: 176-186.
- VERBRUGGE FH, BOONEN S. Calcium en vitamine D onder de vorm van supplementen in de preventie en behandeling van osteoporose: indicatiegebied, efficiëntie en veiligheid. *Tijdschr Geneesk* 2010; 66: 1161-1168.
- JACKSON RD, LACROIX AZ, GASS M, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; 354: 669-683.
- CHAPUY MC, ARLOT ME, DUBOEUF F, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327: 1637-1642.
- LEWIS JR, CALVER J, ZHU K, FLICKER L, PRINCE RL. Calcium supplementation and the risks of atherosclerotic vascular disease in older women: results of a 5-year RCT and a 4.5-year follow-up. *J Bone Miner Res* 2010; 26: 35-41.
- AL-DELAIMY WK, RIMM E, WILLET WC, STAMPFER MJ, HU FB. A prospective study of calcium intake from diet and supplements and risk of ischemic heart disease among men. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 814-818.
- RUSSELL RG, ROGERS MJ, FRITH JC, et al. The pharmacology of bisphosphonates and new insights into their mechanisms of action. *J Bone Miner Res* 1999; 14 (Suppl. 2): 53-65.
- SAAG KG, EMKEY R, SCHNITZER TJ, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group*. *N Engl J Med* 1998; 339: 292-299.
- ADACHI JD, SAAG KG, DELMAS PD, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 202-211.

41. EASTELL R, DEVOGELAER JP, PEEL NF, et al. Prevention of bone loss with risedronate in glucocorticoid-treated rheumatoid arthritis patients. *Osteoporos Int* 2000; 11: 331-337.
42. WALLACH S, COHEN S, REID DM, et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2000; 67: 277-285.
43. REID DM, ADAMI S, DEVOGELAER JP, CHINES AA. Risedronate increases bone density and reduces vertebral fracture risk within one year in men on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2001; 69: 242-247.
44. EMKEY R, DELMAS PD, GOEMAERE S, et al. Changes in bone mineral density following discontinuation or continuation of alendronate therapy in glucocorticoid-treated patients: a retrospective, observational study. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1102-1108.
45. BOONEN S, LUYTEN F, BORGHIS H. Zoledronaatinfusie ter preventie van osteoporotische fracturen en fractuurrecidieven in de behandeling van patiënten met ouderdomsgebonden osteoporose. *Tijdschr Geneesk* 2011; 67: 215-222.
46. REID DM, DEVOGELAER JP, SAAG K, et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1253-1263.
47. TEITELBAUM SL, SETON MP, SAAG KG. Should bisphosphonates be used for long-term treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis? *Arthritis Rheum* 2011; 63: 325-328.
48. SHANE E, BURR D, EBELING PR, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 2267-2294.
49. BOONEN S, SCHOENAERS J, BOUILLON R, et al. Kaakbeenecrose bij met bisfosfonaten behandelde osteoporotische of oncologische patiënten. *Tijdschr Geneesk* 2008; 64: 1177-1184.
50. WEINSTEIN RS. Clinical practice. Glucocorticoid-induced bone disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 62-70.
51. O'RYAN FS, KHOURY S, LIAO W, et al. Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: bone scintigraphy as an early indicator. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67: 1363-1372.
52. PEETERS E, MATTHYSSEN P, VAN HAMME G, DEJAEGER M, GIELEN E, BOONEN S. Behandeling van gevorderde osteoporose met teriparatide [recombinant humaan parathormoonfragment PTH(1-34)]. *Tijdschr Geneesk* 2011; 67: 155-160.
53. SAAG KG, SHANE E, BOONEN S, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2028-2039.
54. KIRWAN JR, BIJLSMA JW, BOERS M, SHEA BJ. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD006356.
55. DUREZ P, MALGHEM J, NZEUSSEU TOUKAP A, et al. Treatment of early rheumatoid arthritis: a randomized magnetic resonance imaging study comparing the effects of methotrexate alone, methotrexate in combination with infliximab, and methotrexate in combination with intravenous pulse methylprednisolone. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3919-3927.
56. VERSCHUEREN P. De aanpak van beginnende reumatoïde artritis. *Tijdschr Geneesk* 2009; 65: 204-206.
57. LIPS P, BOUILLON R, VAN SCHOOR NM, et al. Reducing fracture risk with calcium and vitamin D. *Clin Endocrinol* 2010; 73: 277-285.
58. HOLICK MF. Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis. *Drugs Aging* 2007; 24: 1017-1029.
59. BOONEN S, KAUFMAN JM, REGINSTER JY, DEVOGELAER JP. Patient assessment using standardized bone mineral density values and a national reference database: implementing uniform thresholds for the reimbursement of osteoporosis treatments in Belgium. *Osteoporos Int* 2003; 14: 110-115.