

Syllabus

PAOKC-cursus Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde

Botmetabolisme en botmarkers

Nederlandse Vereniging
voor Klinische Chemie
en Laboratoriumgeneeskunde

Dinsdag 20 september 200
Leids Universitair Medisch Centrum
Leiden

Programma

9:20 **Ontvangst en koffie**

9:50 **Opening**
Dr.ir. B.E.P.B. Ballieux

OCHTENDPROGRAMMA

Fysiologie van het bot
Voorzitter: Dr.ir. B.E.P.B. Ballieux

10:00 **Introductie: Bone Quality, meer dan BMD alleen**
Prof.dr. S.E. Papapoulos

10:40 **Moleculaire inzichten in het botmetabolisme**
Dr. C. Löwik

11:20 **Diagnostiek rondom het botmetabolisme: Biochemie en analyse**
Dr. N.R. Hoyle

12:00 **Lunch**

MIDDAGPROGRAMMA

Pathofysiologie van het bot en laboratoriumdiagnostiek
Voorzitter: Dr. J. van Pelt

13:30 **Osteoporose**
Dr. E. van der Veer

14:00 **Bot en maligniteiten**
Prof.dr. M.A. Blankenstein

14:30 **Stoornissen in “bone remodelling”**
Dr. N.A.T. Hamdy

15:00 **Botmarkers in reumatische aandoeningen**
Prof.dr. P. Geusens

15:30 **Theepauze**

16:15 **Forumdiscussie: Wanneer welke botmakers en waarom?**
Prof.dr. S.E. Papapoulos

17:00 **Afsluiting en borrel**

Sprekers

Prof.dr. M.A. Blankenstein

Afdeling Klinische Chemie
VU Medisch Centrum, Amsterdam

Prof.dr. P. Geusens

Afdeling Interne Geneeskunde/Reumatologie
Academisch Ziekenhuis Maastricht, Maastricht

Dr. N.A.T. Hamdy

Afdeling Endocrinologie
Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Dr. N.R. Hoyle

Research and Development
Roche Diagnostics GmbH, Penzberg
Duitsland

Dr. C. Löwik

Afdeling Endocrinologie
Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Prof.dr. S.E. Papapoulos

Afdeling Endocrinologie
Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Dr. E. van der Veer

Afdeling Pathologie en Laboratoriumgeneeskunde
Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

Organisatie

Cursuscommissie

Dr.ir. B.E.P.B. Ballieux	Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
Dr. N.A.T. Hamdy	Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
Dr. P.H.M. Kuijper	Máxima Medisch Centrum, Eindhoven/Veldhoven
Dr. J. van Pelt	Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
Dr. A.J. van der Slot Verhoeven	Ziekenhuis Bronovo, Den Haag

Inhoud

	Pagina
Bone properties and determinants of bone strength <i>SE Papapoulos</i>	1
Moleculair and cellular mechanisms of bone remodelling <i>C Löwik</i>	4
Diagnostiek rondom het botmetabolisme: Biochemie en analyse <i>NR Hoyle</i>	6
Osteoporose en laboratoriumdiagnostiek <i>E van der Veer</i>	7
Botmetabolisme en maligniteiten <i>MA Blankenstein</i>	19
Disturbances in bone remodelling and skeletal disease <i>NAT Hamdy</i>	24
Botmakers bij reumatische ziekten <i>P Geusens</i>	27

BONE PROPERTIES AND DETERMINANTS OF BONE STRENGTH

*S.E. Papapoulos, Department of Endocrinology,
Leiden University Medical Center, Leiden.*

Osteoporosis is conceptually defined as a disease characterized by low bone mass and deterioration of bone microarchitecture, leading to increased bone fragility and fracture risk. The significance of this definition lies in the fact that it recognizes that bone mass is not the only determinant of bone fragility and that fracture is the main clinical consequence of the disease. Osteoporosis is operationally defined by measurements of bone mineral density (BMD) by Dual X-ray Absorptiometry (DXA). A BMD value more than 2.5 standard deviations (SD) below the mean value of premenopausal women (T-score <-2.5) is used to diagnose the disease in clinical practice. BMD measured by DXA correlates well with whole bone strength and for every SD decrease in BMD there is a two- to three-fold increase in fracture risk.

The incidence of fractures increases with age. However, for the same level of BMD the fracture risk is considerably higher in older women. Age, therefore captures a number of risk factors which determine bone fragility independently of BMD. These include previous fractures, increase in bone resorption assessed by biochemical markers, maternal history of fracture and risk of falls. Such independent risk factors for fractures help to identify patients at risk in clinical practice. It is not, however, entirely clear how bone strength can be compromised leading to structural failure. In simple biomechanical terms a bone will fracture if the load on bone exceeds its strength. It is important to understand, define and, if possible, measure determinants of bone strength which sometimes are collectively described as bone quality. Bone quality is simply an umbrella term to describe a set of characteristics that influence bone strength. Some of these determinants are either inaccessible in daily practice with current methodologies or are of theoretical nature creating considerable confusion among clinicians about their significance.

In general, the strength of bone, as of other structures, is determined by its structural and material properties. Bone, however, is distinguished from other structures because of its ability to be continuously renewed throughout life. The balance between bone formation and resorption and the rate of bone remodeling are, therefore, of primary importance for bone strength and can affect both the structure and the material properties of it. The main structural properties of bone include its size, shape, trabecular architecture and thickness and porosity of the cortex. Material properties include the amount of mineral, the crystal size and the collagen composition. Our knowledge of the contribution of components of bone structure to its strength has improved in recent years through technological improvements. For example, micro CT analysis of bone biopsies has provided important information about the changes in bone micro-architecture with aging or by therapeutic interventions. In addition, new non-invasive imaging techniques that can help to evaluate some of these components in a clinical setting are currently at an experimental stage. Our knowledge of the contribution of material properties of bone to its fragility is still incomplete.

Thus, compared to only a few years ago, significant progress in recognizing patients at risk for osteoporosis-related fractures in daily practice has been made. We can identify these patients, we can diagnose the disease by BMD and for additional risk assessment we can measure BMD and markers of bone turnover. Further research can help in the better identification of those at risk and in the selection of patients who can benefit most from specific therapeutic interventions.

AANTEKENINGEN

MOLECULAR AND CELLULAR MECHANISMS OF BONE REMODELLING

*C. Löwik, Department of Endocrinology,
Leiden University Medical Center, Leiden*

Bone is a dynamic tissue that is remodeled continuously through a balanced process of bone resorption by osteoclasts and bone formation by osteoblasts. An imbalance in this process can lead to a spectrum of bone diseases for which development of new therapies is vital. The socio-economic impact of the most common skeletal disorder, osteoporosis, is high, and will increase further due to the size of the aging population. To date, treatment of osteoporosis is mainly symptomatic by inhibiting bone resorption, thereby only preventing further bone loss. These therapies will not lead to a restoration of the bone that is already lost. Therefore, new therapeutic approaches based on stimulating new bone formation are needed.

Biochemical and genetic studies in vertebrate models have revealed that bone morphogenetic proteins (BMPs) are critically important for bone formation. BMPs stimulate the differentiation of mesenchymal stem cells (found in bone marrow, fat and muscle) into osteoblasts. Importantly, suppression of expression or mutations in certain genes have been linked to rare human diseases, like sclerosteosis, osteoporosis pseudoglioma (OPPG) syndrome and high bone mass syndrome (HBM). Among these genes are SOST, which encodes for sclerostin, a DAN family member of BMP antagonists, and LRP5, a Wnt co-receptor. The diseases are characterized by bone overgrowth due to increased osteoblast activity leading to an overall increase in bone formation and high bone mass.

In this seminar an overview will be given of the newest insights in the molecular and cellular mechanisms involved in bone remodelling. Apart from the new discoveries in the mechanisms involved in bone formation, new discoveries in bone resorption will also be discussed and the possible implications of these new findings for new treatment strategies for osteoporosis.

AANTEKENINGEN

AANTEKENINGEN N.R. HOYLE

OSTEOPOROSE EN LABORATORIUMDIAGNOSTIEK

*E. van der Veer, Afdeling Pathologie en Laboratoriumgeneeskunde,
Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen.*

Zijn biochemische botparameters informatief voor de klinische praktijk bij het vervolgen van het therapeutisch handelen voor de individuele patiënt met osteoporose? Is de respons van de bottenomzet op de behandeling van osteoporose vrijwel direct na start meetbaar en kan dit de compliance van de patiënt bevorderen en tevens de individuen identificeren die geen effectieve respons vertonen? Wat is de invloed van een recent doorgemaakte fractuur op de botparameters?

De verschillende botparameters reflecteren verschillende stappen in de botaanmaak en -afbraak: het zijn enzymactiviteiten, syntheseproducten, dan wel fragmenten die bij de aanmaak en afbraak van de botmatrix vrijkomen. Welke botparameters kunnen we het beste meten bij (een risico op of behandeling van) osteoporose en met welke frequentie? Deze vragen vormen de leidraad.

Osteoporose is een moeilijk onderwerp voor de arts omdat het als multifactoriële aandoening nauwelijks klachten geeft voordat de eerste fractuur optreedt. En zelfs na een fractuur blijft osteoporose vaak onopgemerkt. Een fractuur, veroorzaakt door laag energetisch trauma na het 50ste levensjaar, verhoogt de kans op een volgende fractuur. Een snelle en effectieve behandeling van osteoporose met fractuurreductie als doel, levert een vermindering van de ziektelast op. Algemene maatregelen voor preventie zijn lichaamsbeweging en goede voeding, naast valreductie op oudere leeftijd. Therapeutische behandeling van osteoporose bestaat tegenwoordig uit bisfosfonaten, Specific Estrogen Receptor Modulation (SERM's) of bijschildklierhormoon (PTH).

Bone Turnover Markers

Bone Formation

Osteocalcin	OC
Bone-specific alkaline phosphatase	BALP
N- & C-propeptide of procollageen type I	PINP, PICP,

Bone resorption

Collagen crosslinks*		
free:	pyridinoline & deoxypyridinoline	PYD, DPD
peptide bound:	N- telopeptides collagen type I	NTx, 1NTP
	C- telopeptides collagen type I	CTx, 1CTP, Crosslaps
Alpha - Helical peptide collageen type I		
Hydroxyproline		OHP
Galactosyl hydroxylysine		gal-OHL
Glucosyl galactosyl hydroxylysine		glc.gal-OHL
Tartrate-resistant acid phosphatase (type 5b)		TRAP, TRACP5b

Tabel 1

Er zijn inmiddels een flink aantal botparameters in gebruik die informatie geven over de botturnover (zie tabel 1). De osteoblasten synthetiseren osteocalcine, botspecifiek alkalische fosfatase en collageen. Bij de synthese van collageen splitsen de propeptiden aan beide uiteinden af: PINP en PICP. In osteoclasten komt het tartraatresistente zure fosfatase tot expressie. De botparameters die de collageenafbraak monitoren zijn: de ‘collageencrosslinks’ pyridinoline en deoxypyridinoline, de crosslinks-bevattende amino- en carboxy-terminale telopeptides, alfa-helix-peptide, hydroxyproline en de galactosyl-hydroxylysines.

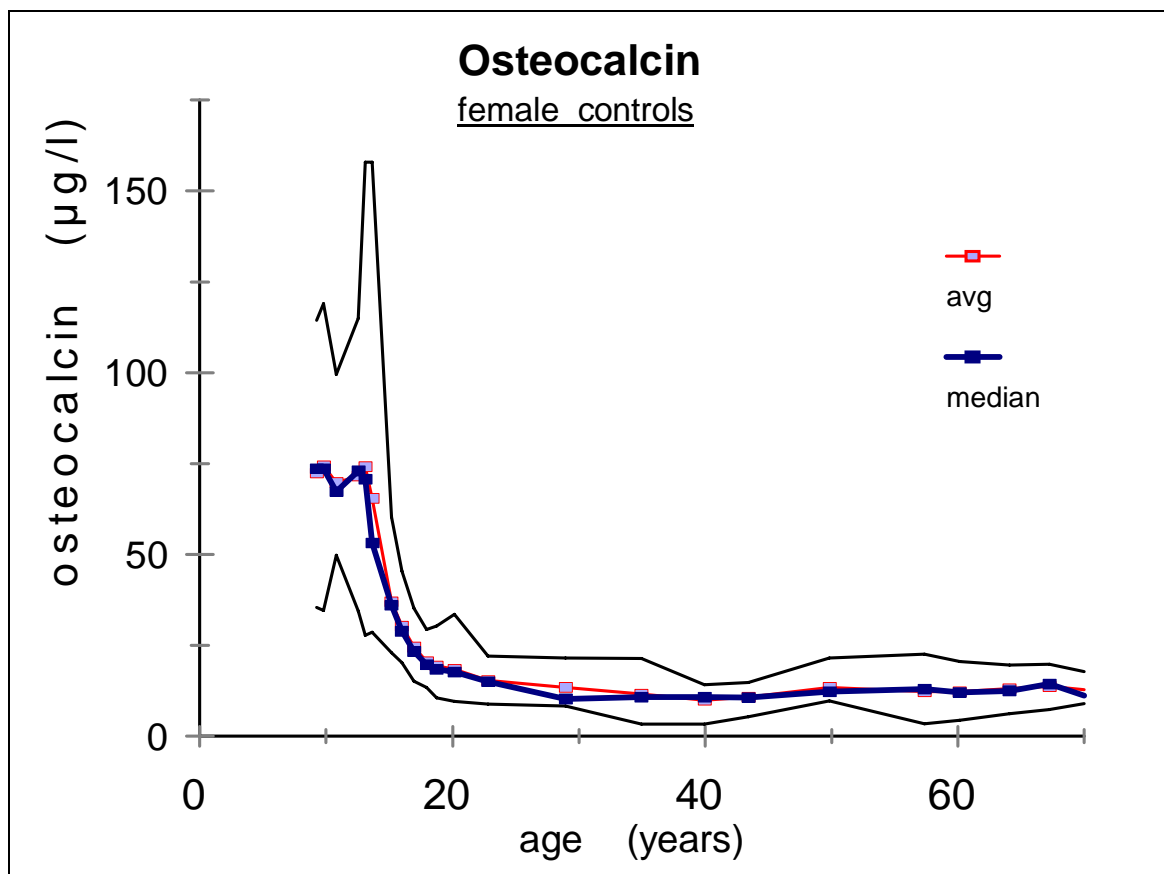
Sources of Biological Bone Marker Variability

- Fractures
 - Medications
 - Bisphosphonates
 - Glucocorticosteroids
 - Oral anticoagulants
 - Hormones
 - Lifestyle
 - Smoking
 - Alcohol
 - Exercise
 - Nutrients
 - Ca PO₄, Na
 - fasting
-
- Age
 - Growth
 - Gender
 - Menopause
 - Race
- Z-score**
-
- Circadian rythm
 - Seasonal variability
 - Immobilization
 - Bone diseases
- Standardize
Blood withdrawal**

Tabel 2

De biochemische botparameters geven een goede reflectie van de botturnover. Ze zijn, net als de snelheid van botverlies, geassocieerd met een toegenomen risico op heup- en andere osteoporotische fracturen (1-5) Vrouwen met een hoge botturnover hebben een hoog risico op osteoporose (6, 7). Echter, het klinisch nut van het meten van de botparameters voor de individuele patiënt bleef lange tijd controversieel. De biochemische markers zijn pas de laatste jaren in de belangstelling gekomen voor behandeling en management van osteoporose bij de individuele patiënt (8, 9). De hoofdreden voor dit, tot nu toe, beperkte gebruik in de kliniek was de grote biologische variatie. De snelheid van de botturnover hangt af van o.a. de leeftijd, het geslacht, de genetische kenmerken, de conditie en het dieet. Dit had als gevolg dat alleen bij grote verschillen tussen patiënt- en controlewaarden de metingen te gebruiken waren voor de diagnostiek. Ook was een zeer grote respons op behandeling nodig om het effect van behandeling te meten. Niettemin, door het verbeterde inzicht in het botmetabolisme en de voortgang in de technologie, is het mogelijk deze nieuwe methodologie ook voor de

individuele patiënt te gebruiken, mits rekening wordt gehouden met bovenstaande variaties en er wordt gewerkt onder standaardcondities. De interpretatie van de absolute waarde van de botparameter wordt zeker vergemakkelijkt als deze daarnaast wordt vergeleken met de premenopauzale botparameterwaarden (T-score) of met leeftijd- en geslachtsafhankelijke referentiewaarden (Z-score).



Figuur 1

Als voorbeeld is het verloop van osteocalcine van een groep gezonde vrouwen per leeftijdsgroep weergegeven. De andere botparameters vertonen een overeenkomstig patroon. Een fractuur in het recente verleden (half jaar) en lactatie kunnen een verhoogde botturnover geven en zijn om die reden uitgesloten van de referentiegroep. De botdichtheid van alle vrouwen boven de 50 jaar zijn gemeten en alleen de vrouwen met een T-score hoger dan $-2,0$ SD zijn in de referentiegroep opgenomen.

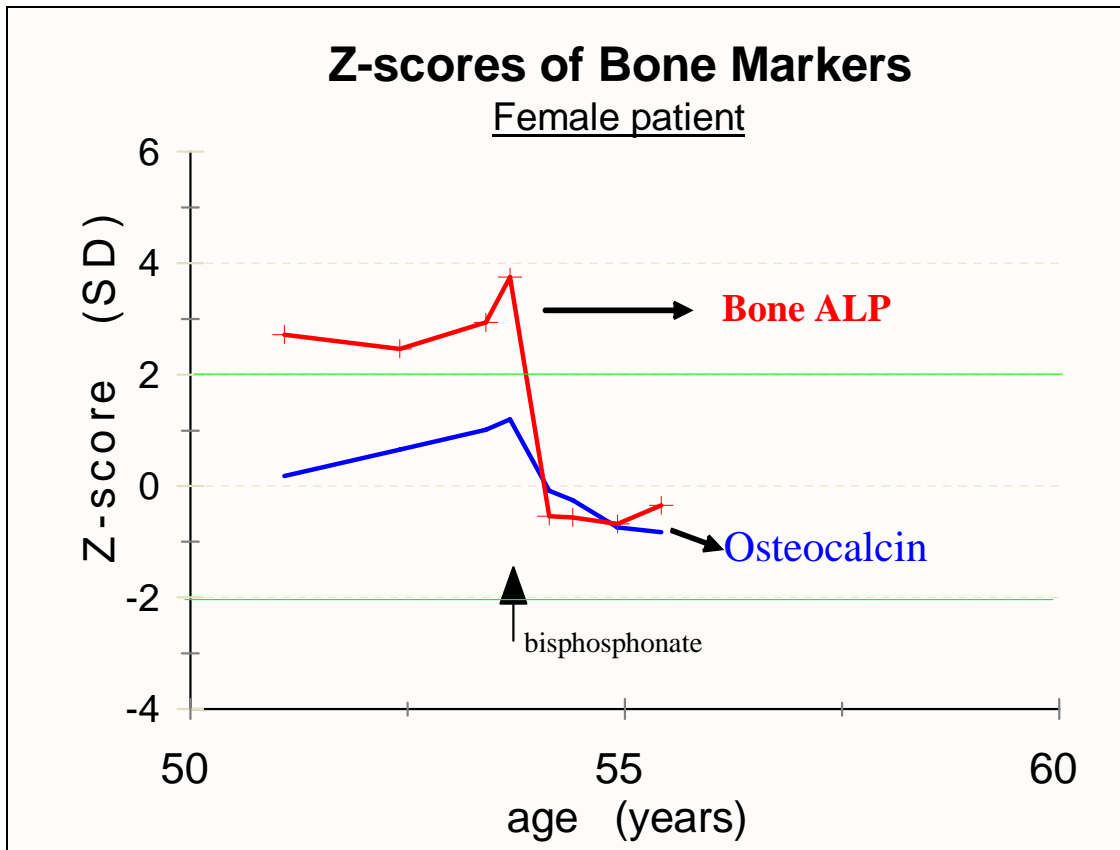
In de praktijk is de diagnose osteoporose gedefinieerd m.b.v. de botdichtheid als de T-score -2.5 SD naar beneden wordt overschreden. Een losstaande meting van de botturnoverparameters kan niet gebruikt worden voor het stellen van de diagnose osteoporose, mede door de analytische en intra-individuele variaties (10 – 12). Monitoren van een patiënt met risico op osteoporose heeft wel zin als de veranderingen zodanig groot zijn dat de grens waarbij de veranderde waarde niet meer op grond van de voorkomende variaties kan worden verklaard, de zgn Least Significant Change (LSC), wordt overschreden. De LSC ligt voor een aantal botparameters in ons lab zo rond de 30% na standaardisering van de afnamecondities. Daarnaast leidt 2 keer of 3 keer meten tot een reductie in de LSC (13). Bij patiënten met een verhoogd risico op osteoporose kan jaarlijks één van de botaanmaak- en/of botafbraakparameters gemeten worden; bij een oplopende Z-score zijn er aanwijzingen voor een toegenomen botturnover.

Bisfosfonaten

De bisfosfonaten hebben zich bewezen als een effectieve en veilige fractuurreducerende therapie, voor zowel mannen als vrouwen. Bisfosfonaten zijn structuuranalogen van pyrofosfaat en bevatten daarnaast nog twee zijketens R1 en R2. Evenals pyrofosfaat hebben de bisfosfonaten een zeer hoge affiniteit voor calciumionen, waardoor ze sterk aan hydroxyapatiet hechten en bij botresorptie in de osteoclast worden opgenomen. De R2-keten kan wel of niet een stikstofmolecuul bevatten. Etidronaat, clodronaat en tiludronaat behoren tot de niet-stikstofbevattende bisfosfonaten en hebben een relatief lage botresorptieremmende capaciteit. In de osteoclasten worden ze omgezet in cytotoxische ATP-metabolieten met als gevolg apoptose (14). Pamidronaat (APD), alendronaat, risedronaat, zolendronaat en ibandronaat zijn stikstofbevattende bisfosfonaten en hebben een hoge botresorptieremmende capaciteit. Deze bisfosfonaten hebben een remmend effect op de mevalonaatbiosyntheseroute. Daardoor verliezen osteoclasten hun cytoskeletaire organisatie en de ‘ruffled border’ om vervolgens inactief te worden en in apoptose te gaan (15-17).

Bij osteoporose worden alendronaat en risedronaat het meest gebruikt. Van beide is in meerdere trials bewezen dat het relatieve risico op wervel en heupfracturen globaal met de helft vermindert. Dit effect treedt het eerste jaar al op, vermoedelijk door preservatie

en versterking van de microarchitectuur van met name de dwarsbalkjes in het trabeculaire bot (18 – 21).



Figuur 2

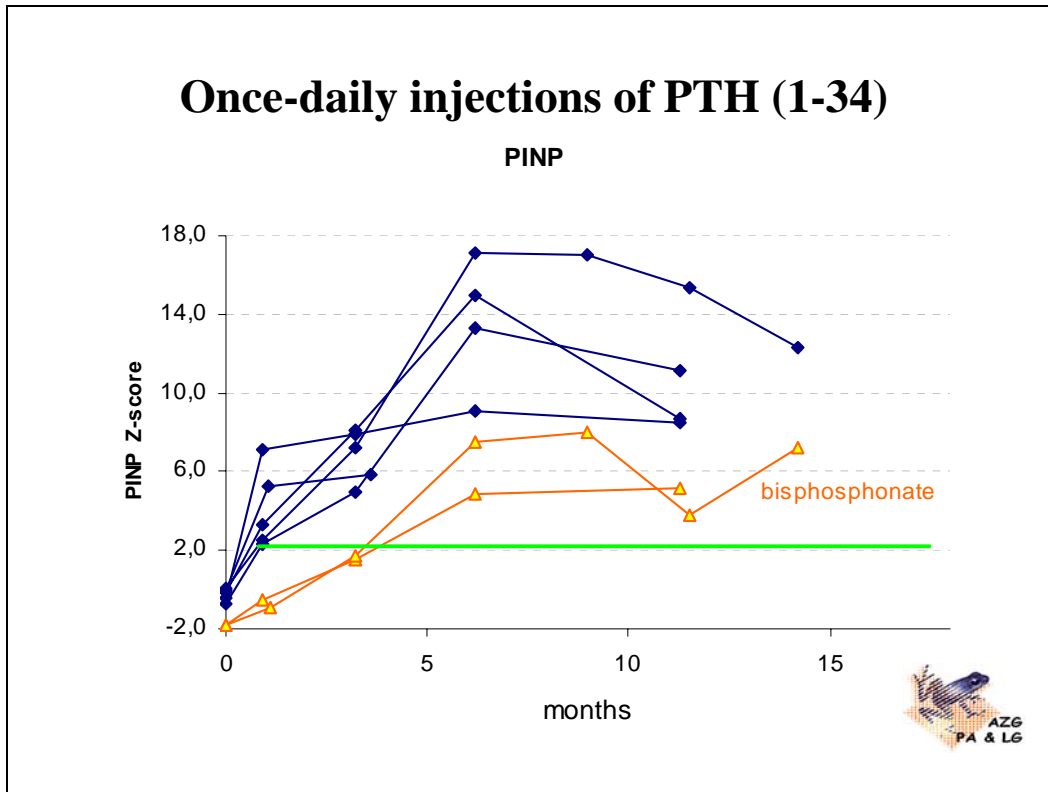
Figuur 2 laat zien dat osteocalcine oploopt bij de eerste drie metingen en dat bot-specifieke alkalische fosfatase boven de referentiewaarden ligt. De BMD werd aangevraagd en bevestigde de diagnose van osteoporose. Na het geven van een bisfosfonaat vertonen de beide botparameters een daling die veel groter is dan de LSC. De collageen-aanmaak en -afbraak parameters PINP respectievelijk DPD geven eveneens een vergelijkbare daling na start van de behandeling. De follow-up van de botturnovermarkers is zinvol voor de individuele patiënt en vrijwel alle botturnoverparameters geven duidelijke daling bij gebruik van bisfosfonaat. De respons op therapie is veel eerder en duidelijker dan bij de BMD-metingen, die vaak pas na twee, drie jaar informatief zijn. De vroege respons van de botturnover op de behandeling kan de compliance van de patiënt bevorderen en tevens die individuen

identificeren die geen effectieve respons vertonen. Bij het monitoren van een behandeling is het van belang dat de relatie met het primaire klinische einddoel, het verminderen van fracturen, duidelijk moet zijn en dat het ook effectief is voor de individuele patiënt. De botmarkers zijn in staat het fractuurrisico bij onbehandelende patiëntengroepen te voorspellen (1, 2, 22 – 24). Het percentage afname van de botparameters blijkt voorspellend te zijn voor de fractuurreductie bij de patiënten die anti-resorptief behandeld werden (25, 26). Opmerkelijk is de bevinding van Eastell e.a. (26) dat er een maximum aan de afname van de botparameters NTx en CTx gevonden werd bij de behandeling met bisfosfonaten, waarbij er geen verdere afname van de fractuur risico reductie plaats vond. Dit plafond kan het resultaat zijn van de relatie tussen botturnover en botsterkte: deze heeft een omgekeerde U-vorm. Een toegenomen botturnover verhoogt de fragiliteit van het bot als gevolg van:

1. degradatie van de bot architectuur met name van de botbalkjes (27),
2. osteoïd toename,
3. afname van de secundaire mineralisatie,
4. het achterblijven van de botaanmaak ten opzichte van de botresorptie.

Echter, een te lage botturnover is ook slecht, omdat er een minimale turnover noodzakelijk is voor het herstel van microfracturen en slijtageschade (28). Bij zeer hoge doses bisfosfonaten gegeven aan honden werden een toegenomen aantal microfracturen gevonden en een afname van de botsterkte (29). Het is voorstelbaar dat de botturnover ook bij de mens te veel wordt geremd door zeer hoge doses bisfosfonaat, dan wel door langdurig gebruik, met als gevolg accumulatie. Monitoren van de botturnover bij de vaak jaren durende behandeling wordt daarom aanbevolen.

Recombinant humaan bij schildklierhormoon (rhPTH, 1-34 en 1-84)



Figuur 3

Sinds 1 februari 2005 wordt ook rhPTH(1 –34) in Nederland vergoed als nieuwe therapeutische mogelijkheid bij ernstige osteoporose. Continue hoge PTH spiegels leiden weliswaar tot aanmaak van RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa B Ligand) en daarmee stimulatie van de botresorptie, maar als het intermitterend dagelijks wordt toegediend ontstaat een fase van verhoogde botopbouw. Teriparatide, een recombinantpreparaat met de eerste 34 aminozuren van PTH, blijkt bij intermitterende toediening van 20 microgram subcutaan per dag een botopbouwend effect te hebben. Op deze wijze gedurende 18 maanden toegediend heeft het bewezen het fractuurrisico bij osteoporose sterk te verminderen en de botmassa te doen toenemen en pijn te verminderen (30).

Onze ervaring tot nu toe is dat de PINP waarden van patiënten met PTH-therapie direct stijgen en na 1 maand een Z-score hebben van 2.0 SD of hoger, tenzij er bisfosfonaten in het recente verleden zijn gebruikt (figuur 3). De nog aanwezige bisfosfonaten in het bot vertraagt en verlaagt de PTH-stimulering van de botturnover. De resultaten van deze

kleine groep (n = 10) komen overeen met de studie waarin de waarin bij 59 vrouwen de PTH-stimulering na alendronaat of na raloxifene gebruik werd vergeleken (31).

Samenvattend

Biochemische botparameters zijn een aanwinst voor de klinische praktijk bij het vervolgen van het therapeutisch handelen. De respons van de botturnover op de behandeling is vrijwel direct na start meetbaar bij de individuele patiënt. Dit kan de compliance van de patiënt bevorderen en tevens die individuen identificeren die geen effectieve respons vertonen.

Bij gebruik van bisfosfonaat vertonen de parameters een duidelijke daling. Terwijl bij de PTH-therapie een zeer sterke toename wordt gezien. Door één botaanmaak- en één botafbraakparameter te meten kan de respons op de behandeling in kaart gebracht worden. Standarisering van afname- en laboratoriumprocedures en het gebruik van Z-scores naast de absolute waarde van de botparameter beperken de invloed van de analytische en de biologische variaties. Recent doorgemaakte fracturen interfereren met de botturnover en zijn mogelijke confounders. Onderzoek naar de reactie van de botparameters op fractuurherstel met en zonder osteoporose en de bijbehorende behandeling is in gang gezet.

Literatuur

1. Van Daele PLA, Seibel MJ, Burger H, Hofman A, Grobbee DE, Van Leeuwen JPTM, Birkenhager JC, Pols HAP. Case-control analysis of the bone resorption markers, disability, and hip fractures risk: The Rotterdam study. *Br Med J* 1996; 312: 482-483.
2. Garnero P, Hauscher E, Chapuy MC, Marcelli C, Grandjean H, Cormier C, Breat G, Meunier PJ, Delmas PD. Markers of bone resorption predict hip fracture in the elderly women: The EPIDOS prospective study. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1531-1538.
3. Szulc P, Chapuy M-C, Delmas PD. Serum undercarboxylated osteocalcin is a marker of the risk of hip fracture: A three year follow-up study. *Bone* 1996; 18: 487-488.
4. Akesson K, Ljunghall S, Jonsson B, Sernbo I, Johnell O, Gardsell P, Obrant KJ. Assessment of biochemical markers of bone metabolism in relation to the occurrence of fracture: A retrospective and prospective population-based study of women. *J Bone Miner Res.* 1995 Nov;10(11):1823-1829.
5. Riis BJ, Hansen MA, Jensen AM, Overgaard K, Christiansen C. Low bone mass and fast rate of bone loss at menopause: Equal risk factors for future fracture: A 15-year follow-up study. *Bone* 1996; 19: 9-12.

6. Ross PD, Knowlton W. Rapid bone loss is associated with increased levels of biochemical markers. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 297-302.
7. De Leo V, Ditto A, La Marca A, Lanzetta D, Massafra C, Morgante G. Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in peri- and postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 2000; 66: 263-267.
8. Delmas PD, Eastell R, Ganero P, Seibel MJ, Stefan J. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos. Int.* 2000; 11(suppl 6): S2-S17.
9. Looker Ac, Bauer DC, Chestnut CH III, Gundberg CM, Hochberg MC, Klee G, Kleerekoper M, Watts NB, Bell NH. Clinical use of biochemical markers of bone remodeling: Current status and future directions. *Osteoporos Int.* 2000; 11: 467-480.
10. Eastell R, Blumsohn A. The value of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *J Rheumatol.* 1997; 24: 1215-1217.
11. Miller PD, Baran DT, Bilezikian JP, Greenspan SL, Lindsay R, Riggs BL, Watts NB. Practical clinical application of biochemical markers of bone turnover: consensus of an expert panel. *J Clin Densitom.* 1999; 2: 323-242.
12. Riggs BL. Are biochemical markers for bone turnover clinically useful for monitoring therapy in individual osteoporotic patients? *Bone* 2000; 26: 551-552.
13. Fraser CG. Biological variation: From principles to practice. 2001. AACC Press Washington DC
14. Lehenkari PP, Kellinsalmi M, Napankangas JP, Ylitalo KV, Monkkonen J, Rogers MJ, Azhayeve A, Vaananen HK, Hassinen IE. Further insight into mechanism of action of clodronate: inhibition of mitochondrial ADP/ATP translocase by a nonhydrolyzable, adenine-containing metabolite. *Mol Pharmacol* 2002; 61: 1255-1262.
15. Luckman SP, Hughes DE, Coxon FP, Graham R, Russell G, Rogers MJ. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 581-589
16. Hughes DE, Wright KR, Uy HL, Sasaki A, Yoneda T, Roodman GD, Mundy GR, Boyce BF. Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1478-1487.
17. Stewler GD. Decimal point – osteoporosis therapy at the 10-year mark. *N Engl J Med* 2004; 350: 1172-1174.
18. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fractures in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348: 1535-1541
19. Cummings SR, Black DM, Thompson DE Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, Palermo L, Prineas R, Rubin SM, Scott JC, Vogt T, Wallace R, Yates AJ, LaCroix AZ. Effect of alendronate on risk of fractures in women with low bone density but without vertebral fractures. Results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998; 280: 2077-2082.
20. Ensrud KE, Barrett-Connor EL, Schwartz A, Santora AC, Bauer DC, Suryawanshi S, Feldstein A, Haskell WL, Hochberg MC, Torner JC, Lombardi A, Black DM; Fracture Intervention Trial Long-Term Extension Research Group Randomized trial of effect of alendronate continuation versus discontinuation in women with low BMD: results from the Fracture Intervention Trial Long-Term Extension. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1259-1269.

21. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, Chesnut CH 3rd, Brown J, Eriksen EF, Hoseney MS, Axelrod DW, Miller PD. Effects of risedronate on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomised controlled trial. *Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA* 1999; 282: 1344-1352.
22. Ross PD, Kress BC, Parson RE, Wasnich RD, Armour KA, Mizrahi IA. Serum bone alkaline phosphatase and calcaneus bone density predict fractures: A prospective study. *Osteoporos Int.* 2000; 11: 76-82.
23. Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: The OFELY study. *J Bone Miner Res.* 2000; 15: 1526-1536.
24. Gerdhem P, Ivaska KK, Alatalo SL, Halleen JM, Hellman J, Isakson A, Petterson K, Väänänen HK, Åkesson K, Obrant KJ. Biochemical Markers of bone metabolism and prediction of fracture in Elderly women. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 386-393.
25. Sarkar S, Reginster JY, Crans GC, Diez-Perez A, Pinette KV, Delmas PD. Relationship between changes in biochemical markers of bone turnover and BMD to predict vertebral fracture risk. *J Bone Miner Res.* 2004; 19: 394-401.
26. Eastell R, Barton I, Hannon RA, Chines A, Garnero p Delmas PD. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1051-1056.
27. Borah B, Dufresne TE, Chielewski PA, Johnson TD, Chines A, Manhart MD. Redronate preserves bone architecture in postmenopausal women with osteoporosis as measured by three-dimensional microcomputed tomography. *Bone* 2004; 34: 736-746
28. Weinstein RS. True strength, a perspective. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 621-625.
29. Mashiba T, Hirano T, Turner CH, Forwood MR, Johnston CC, Burr DB. Suppressed bone turnover by bisphosphonates increases microdamage accumulation and reduces some biomechanical properties in dog rib. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 613-620.
30. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsman AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1434-1441.
31. Ettinger B, Martin JS, Crans G, Pavo I. Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 745-751

AANTEKENINGEN

BOTMETABOLISME EN MALIGNITEITEN

*M.A. Blankenstein, Afdeling Klinische Chemie,
VU Medisch Centrum, Amsterdam*

Het ontstaan van botcomplicaties bij kankerpatiënten kan het gevolg zijn van door de maligniteit gemedieerde botafbraak, maar ook door bijwerkingen van de behandeling.

Primaire botkanker ontstaat in het bot zelf, veel vaker echter zijn botproblemen het gevolg van metastasering van andere primaire tumoren. Botmetastasen komen bij veel primaire tumoren voor. Zo wordt de incidentie bij borst- en prostaatkanker op 65-75% geschat, terwijl bij 30-40% van patiënten met longcarcinoom botmetastasen worden geconstateerd (1). Dit heeft geleid tot de schatting dat jaarlijks in de VS, Europa en Japan gezamenlijk tussen de 750.000 en 1.000.000 patiënten met botmetastasen overlijden (2). Botmetastasen kunnen osteolytisch (botoplossend) of osteoblastisch (botvormend) zijn, maar ook mengvormen zijn mogelijk. Cytotoxische of antihormonale therapie die leidt tot een depletie van geslachtshormonen leidt tot botverlies. Normaal botmetabolisme wordt gekenmerkt door evenwicht, zowel qua locatie als in kwantiteit, tussen botaanmaak en botafbraak. Er is dan sprake van koppeling (van plaats) en balans (in kwantiteit). Bij kankerpatiënten kunnen zowel de koppeling als de balans afzonderlijk of gecombineerd verstoord zijn. Het type laesie dat ontstaat, is afhankelijk van de resultante van de beide effecten. Bij prostaatkanker komt vaak osteoblastische metastasering voor, waarbij botaanmaak op andere plaatsen dan botafbraak plaatsvindt en in kwantiteit per saldo de botafbraak overtreft.

Het ontstaan van botmetastases wordt gedacht te beginnen via vascularisatie vanuit de tumor, waardoor tumorcellen tot in de capillairen in het bot kunnen komen. Daar vormen zich aggregaten van tumorcellen die zich aan vasculaire epitheelcellen hechten en uit het vaatbed kunnen ontsnappen. In het bot stimuleren de tumorcellen het micromilieu tot het creëren van condities die de tumorgroei bevorderen (2). Osteolytische metastasen kunnen onder andere ontstaan wanneer tumorcellen, via productie van PTHrP (PTH related peptide) de osteoblasten stimuleren tot het produceren van RANKL (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand) en het downreguleren van OPG (osteoprotegerine). Hierdoor worden osteoclast precursors geactiveerd, met osteolyse tot gevolg. Groeifactoren uit het bot, waaronder TGF- β

(transforming growth factor β) en IGF-1 komen dan vrij en de extracellulaire calciumspiegel stijgt. Als groeifactoren aan hun receptoren op de tumorcelmembranen binden vindt signaaltransductie via autophosphorylering en door cytoplasmatische mediators van TGF- β signalen en mitogen-activated protein kinase (MAPK) plaats. Extracellulair calcium bindt aan en activeert daarmee een calciumpomp. De genoemde signaaltransductie leidt tot (verdere) proliferatie van tumorcellen en productie van PTHrP. Andere cytokines, zoals interleukine (IL-) 1, 6, 11, en 18 kunnen ook nog een rol spelen (2).

Osteoblastische metastasen kunnen ontstaan ten gevolge van de werking van door de tumorcellen geproduceerde groeifactoren, zoals FGF (fibroblast groeifactoren), BMP (bone morphogenic proteins), PDGF (platelet derived growth factor) en TGF- β . Deze factoren kunnen osteoblasten stimuleren en daarmee de botproductie. Diverse proteases, waaronder PSA (Prostaat Specifiek Antigen), worden geïnduceerd door activatoren zoals uPA (urokinase type plasminogen activator). De proteases op hun beurt kunnen extra groeifactoren mobiliseren, zoals latent TGF- β en IGF-1 dissociëren van zijn bindende eiwitten, waarmee de effectieve concentratie van de groeifactoren toeneemt.

Botmetastases dragen aanzienlijk bij aan de morbiditeit, o.a. door pijn, verminderde mobiliteit, symptomen van hypercalciëmie, fracturen, compressie van het ruggenmerg. Het onderkennen van botmetastases is echter niet eenvoudig. Het optreden van botpijn is vaak het eerste signaal dat het skelet is aangedaan is (3). De diagnose van botmetastases vindt veelal met beeldvorming plaats, waarbij de gevoeligheid (Röntgen) soms te wensen over laat. Laboratoriumtests (Ca^{2+} , alkalische fosfatase) zijn goedkoper, maar a-specifiek en geven geen anatomische informatie. PTHrP wordt niet vaak toegepast en wordt daarom ook niet frequent gedaan (2-12x per jaar (NVKC wie-doe-wat database)).

Bepaling van botmarkers lijkt momenteel vooral te worden toegepast voor de diagnose van botmetastases en bij de follow-up van de behandeling ervan. Chao et al (4) zijn erg enthousiast over tartraatresistente zure fosfatase 5b (TRACP5b) bij mammacarcinoom. TRACP 5b spiegels waren significant verhoogd bij patiënten met botmetastases ten opzichte van patiënten zonder metastasen en controles. Ook bij prostaatkanker zijn botmarkers significant verhoogd bij patiënten met metastasen. Jung et al (5) vergeleken 10 serum markers en kwamen tot de conclusie dat OPG en TRACP 5b gezamenlijk in

93% van de gevallen de aanwezigheid van metastasen goed voorspelden. OPG en BSP (bone sialoprotein) waren in die studie het meest waardevol als prognostische factoren voor de overleving. Ali et al (6) toonden aan dat borstkankerpatiënten met botmetastasen en verhoogde serum NTx (N-telopeptide) spiegels een significant slechtere prognose hadden.

De voornaamste behandelingsvorm van botmetastasen zijn de bisfosfonaten, waarbij Zoledronate de hoogste bioactiviteit zowel in dierproeven als in klinische toepassingen heeft (7). Botmarkers worden toegepast in de follow-up van behandeling met bisfosfonaten. Brown en Coleman concludeerden in hun review (8) dat vooral markers van botresorptie, zoals NTx, CTx, PYD (pyridium rings) en DPD (deoxypyridinoline crosslinks) goede en snelle beoordeling van het effect van behandeling van botmetastasen bij mammacarcinoom mogelijk maakten. Zeer recent werd dit nog bevestigd in een grote studie van Coleman et al (9) met 1824 patiënten met verschillende tumoren, die met bisfosfonaten werden behandeld. NTx in de urine bleek zelfs beter dan serum BAP (bone alkaline phosphatase). Dit leidde Roodman tot de conclusie dat markers van botresorptie, in het bijzonder NTx, bij patiënten met botmetastasen routinematig en op gezette intervallen gemeten zouden moeten worden (10). Het feit dat dezelfde auteur een jaar geleden nog veel minder enthousiast was (11) geeft aan dat de ontwikkelingen in dit gebied erg snel gaan.

Epiloog. Toepassing van seriële metingen van botmarkers bij de follow-up van oncologische patiënten is nog geen gemeengoed geworden. Het is, gezien het grote aanbod van markers, en de druk waaronder de budgetten momenteel staan ook niet eenvoudig hiervoor een scenario te ontwerpen. Op het moment dat de reguliere markers als CA15.3 en PSA aangeven dat er progressie is, zou bepaling van botmarkers in het diagnostisch arsenaal kunnen worden opgenomen. Dit zou zeker moeten als er antihormonale therapie wordt gegeven of chemotherapie die leidt tot ovariële uitval. Uit praktische overweging zou de meting dan wel bij voorkeur in hetzelfde materiaal (serum) als de overige markers uitgevoerd moeten kunnen worden. Het is niet bekend of markers van botturnover eerder stijgen dan de tumorspecifieke markers en onderzoek daarnaar zal moeten uitwijzen of opname van botmarkers vanaf het begin van de

follow-up zinvol is. Ook over standaardisatie, gevoeligheid, specificiteit, overeenkomsten en verschillen van de verschillende bepalingen zijn nog de nodige vragen te formuleren. Er zijn, kortom, nog teveel vragen onbeantwoord om zonder meer te stellen dat bepaling van botmarkers in de follow-up van kankerpatiënten niet mag ontbreken. Waar het zeker niet aan mag ontbreken is aan nader onderzoek naar de toegevoegde waarde van de toepassing ervan.

Referenties

1. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 2001; 27:165-176
2. Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer* 2002; 2:584-593
3. Coleman RE. Management of bone metastases. *Oncologist* 2000; 5:463-470
4. Chao TY, Ho CL, Lee SH, Chen MMJ, Janckila A, Yam LT. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b as a serum marker of bone metastasis in breast cancer patients. *J Biomed Sci* 2004; 11:511-516
5. Jung K, Lein M, Stephan C, Von Hösslin K, Semjonow A, Sinha, P, Loening SA, Schnorr D. Comparison of 10 serum bone turnover markers in prostate carcinoma patients with bone metastatic spread: diagnostic and prognostic implications. *Int J Cancer* 2004; 111:783-791
6. Ali SM, Demers LM, Litzel K, Harvey HA, Clemens D, Mallinak, Engle L, Chincilli V, Costa L, Brady C, Seaman J, Lipton A. Baseline serum NTx levels are prognostic in metastatic breast cancer patients with bone only metastasis. *Ann Oncol* 2004; 15:455-459
7. Saba N, Khuri F. The role of bisphosphonates in the management of advanced cancer with a focus on non-small-cell lung cancer. *Oncology* 2005; 68:10-17
8. Brown JE, Coleman RE. Assessment of the effect of breast cancer on bone and the response to therapy. *Breast* 2002; 11:375-385
9. Coleman RE, Major P, Lipton A, Brown JE, Lee KA, Smith M, Saad F, Zheng M, Hei YJ, Seaman J, Cook R. Predictive value of bone resorption and formation markers in cancer patients with bone metastases receiving the bisphosphonate zoledronic acid. *J Clin Oncol* 2005; 23:4925-4935
10. Roodman GD. High bone turnover markers predict poor outcome in patients with bone metastasis. *J Clin Oncol* 2005; 23:4821-4822
11. Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004; 350:1655-1664

AANTEKENINGEN

DISTURBANCES IN BONE REMODELLING AND SKELETAL DISEASE

*N.A.T. Hamdy, Department of Endocrinology,
Leiden University Medical Center, Leiden.*

The adult skeleton is in a dynamic state, being continually broken down and reformed by the coordinated actions of osteoclasts (bone-resorbing cells) and osteoblasts (bone-forming cells). Osteoclasts are large multinucleated cells of haematopoietic origin, with a lifespan of about 2 weeks. These cells are responsible for the dissolution of bone matrix, during the process of which, calcium, degradation products of collagen such as hydroxyproline and collagen cross-links are released in the circulation and excreted in the urine where they can be measured. Osteoblasts differentiate from mesenchymal cells in response to growth and differentiation factors and are responsible for the elaboration of bone matrix. Osteoblasts synthesize and produce large amounts of type I collagen and the amino-terminal propeptide of type I procollagen (PINP) is a peptide formed by these cells during type I collagen synthesis. Non-collagenous matrix proteins found in bone such as bone sialoprotein, osteopontin, osteonectin, osteocalcin and others are also formed by osteoblasts. Osteocalcin is the most bone-specific protein, important for the adsorption of mineral to bone matrix and thus more abundantly present in the later stages of bone formation. Matrix mineralization follows 10 days after the bone matrix is deposited. The enzyme alkaline phosphatase is essential for the process of bone formation and mineralisation. Bone-specific alkaline phosphatase differs in its glycosylation pattern from that of the liver- and kidney-enzymes and is widely used as a marker of bone formation. Although mineralization starts rapidly, it takes about 3 months for the osteoid to become fully mineralized. When synthesis of matrix is complete, the morphology of the osteoblast changes. The cells become flattened and the bone surface involved in the remodeling process enters a quiescent or resting phase of about 40 months. Over the last decade, substantial progress has been achieved towards unraveling the complex signaling pathways by which the processes of bone resorption and bone formation are coupled in the delicately balanced and tightly regulated process of bone remodeling. RANKL and its two known receptors RANK and OPG represent the key regulators of osteoclastic-mediated bone resorption and thus bone turnover. Characterization of the RANKL/RANK/OPG signaling pathway and identification of its

role in the exquisitely regulated process of bone remodeling has provided insight into the various molecular and cellular mechanisms underlying a number of skeletal disorders including osteoporosis. The pathogenesis of a wide variety of these disorders thus stems from abnormalities in the fine-tuned remodeling sequence. This includes generalized accelerated bone turnover due to increased levels of circulating factors such as that observed in hyperparathyroidism, hyperthyroidism or malignancy, or the localized increases in turnover observed in Paget's disease of bone, giant cell tumours or bone marrow mastocytosis due to intrinsic or extrinsic localized increases in osteoclast activity. Low turnover states are associated with glucocorticoids use, alcohol consumption and the therapeutic use of anti-resorptive agents. Imbalances between bone resorption and formation are associated with bone loss if in favour of bone resorption, which can be subtle as in osteoporosis or more dramatic as in osteolytic bone metastases and the lytic lesions associated with multiple myeloma. On the other hand, an imbalance in favour of bone formation will result in excessive bone formation such as that seen in genetic abnormalities in the bone remodeling process in osteopetrosis, characterized by failure of osteoclasts to resorb bone or in sclerosteosis or van Buchem's disease due to absence of inhibiting signaling for osteoblasts to stop laying down bone. An imbalance in bone remodeling in favour of bone formation is also seen in malignancies associated with predominantly osteoblastic bone metastases such as prostate or breast carcinoma. Therapeutic use of anabolic agents such as PTH also results in an imbalance in bone remodeling in favour of bone formation, thus increasing bone mass and improving bone quality. Delays in mineralization of bone give rise to osteomalacia. This is most commonly due to vitamin D deficiency but may also be due to hypophosphataemic states such as those associated with X-linked hypophosphataemic rickets or oncogenic osteomalacia. In hypophosphatasia, the absence of the enzyme alkaline phosphatase results in failure of mineralisation and severe rickets.

Bone remodeling is a fine-tuned process insuring the maintenance of skeletal mass and integrity. The disorders described above represent some examples of the consequences of disturbances in this physiologically complex but carefully coordinated process on skeletal integrity.

AANTEKENINGEN

BOTMARKERS BIJ REUMATISCHE ZIEKTEN

P. Geusens, Afdeling Interne Geneeskunde, Academisch Ziekenhuis Maastricht, Maastricht / Biomedisch Onderzoekscentrum, Universiteit Hasselt, Hasselt, België.

Bot- en kraakbeen aantasting zijn prominent bij diverse reumatische ziekten, zowel bij inflammatoire (bvb. reumatoïde artritis (RA), ankyloserende spondylitis (AS)) als bij degeneratieve gewrichtsaandoeningen zoals artrose (OA) (zie Tabel).

De klinische gevolgen van botaantasting omvatten een verhoogde incidentie van fracturen (t.g.v. osteoporose bij RA en AS en, bij OA, vooral t.g.v. een verhoogd valrisico met normale of zelfs verhoogde botmineraal dichtheid (BMD)) en verlies van functionele mogelijkheden van de gewrichten (t.g.v. erosies (RA, AS, primaire polyOA)), syndesmofyten (AS) en osteofyten (OA)).

De botaantasting kan lokaal (in en rond het gewricht) en/of veralgemeend voorkomen. Bij AS is daarenboven de aantasting van de enthesis (aanhechtingsplaats van pezen en spieren op het bot) een typische presentatie, met erosieve aantasting, al dan niet met lokaal verhoogde botaanmaak (enthesopathie).

Botaantasting wordt gekenmerkt door destructie van botweefsel (erosies bij RA en AS), toename van botmassa (subchondrale sclerose en osteofyten bij OA) of een mengbeeld van beide (erosies, met sclerose en syndesmofyten bij AS, of met osteofyten bij polyOA).

Ectopische botformatie is klinisch een potentieel belangrijke verwikkeling, zoals osteofyten bij OA (bvb. spinaalstenose), AS (syndesmofyten met ankylose van de wervelkolom) en RA (verhoogde mortaliteit t.g.v. verhoogde incidentie van atherosclerose met plaques die botweefsel kunnen bevatten).

Ook de behandeling van reumatische ziekten kan het bot aantasten, zoals glucocorticoïden (onderdrukking van botaanmaak) en cyclosporine (toegenomen botombouw).

Tabel. Botaantasting bij RA, AS en OA

	Resorptie			Formatie		
	Articulair		Extra-articulair	Articulair		Extra-articulair
	Erosies	Periartic.		Periartic.	Enthesis	
RA	+	+	+	0	0	+ (atherosclerosis)
AS	+	+	+	+	+	+ (syndesmofyten)
OA	0	+	0	+	0	+ (osteofyten)
PolyOA	+	+	0	+	0	+ (osteofyten)

Rheumatoïde artritis: een prototype van botdestructie

Botresorptiemarkers zijn sinds kort intensief bestudeerd bij RA. Ze wijzen op een verhoogde botafbraak bij actieve RA. Ze zijn gerelateerd aan toekomstige gewrichtsdestructie bij chronische RA over 1 jaar en bij actieve onbehandelde beginnend RA over 5 jaar. Opstoten van artritis, ook indien slechts tijdelijk van aard, zijn gerelateerd aan botverlies.

Hoewel ontsteking en botdestructie meestal aan elkaar gekoppeld zijn, kan in experimentele diermodellen de botdestructie door erosies losgekoppeld worden van ontsteking, bijvoorbeeld door het uitschakelen van de receptor-activator van de nucleaire factor kappaB ligand (RANKL) of overproductie van haar 'lokaasreceptor' osteoprotegerine (OPG).

Medicaties zoals glucocorticoïden en sulfasalazine verminderen bij beginnende actieve RA de verhoogde botresorptie en de onderdrukking ervan is gerelateerd aan toekomstige progressie van erosies. Een onderdrukking van botresorptie werd ook aangetoond met anti-TNF behandeling, zoals adalimumab.

Artrose: een voorbeeld van ectopische botvorming

Artrose wordt in het botweefsel gekenmerkt door verhoogde subchondrale sclerose ten gevolge van verhoogd botombouw. Daarnaast is er ectopische nieuwvorming van botweefsel t.h.v. de osteofyten. Spijts deze prominente botafwijkingen zijn onvoldoende gegevens bekend over de rol van botmarkers bij OA.

Behandeling met glucocorticoïden

Glucocorticoïden vormen een hoeksteen voor tal van reumatische ziekten. Hun invloed op het botmetabolisme is complex en omvat verhoogde botafbraak (ten gevolge van een negatieve calciumbalans, tijdelijke initiële verhoging van PTH en verminderde productie van seksuele hormonen door interferentie met de hypofyse, verhoogde productie van RANKL, verminderde expressie van OPG) in combinatie met een katabool effect op de osteoblasten.

Chronisch gebruik van glucocorticoïden leidt tot een verhoogd risico van fracturen, maar onderdrukt anderzijds de ontsteking, met inhibitie van erosievorming bij RA.

Het effect van glucocorticoïden op markers van botafbraak is dus dual: bij ernstige artritis remmen hoge doses glucocorticoïden de botafbraak in de gewrichten door onderdrukking van de ontsteking terwijl een het fractuurrisico ten gevolge van veralgemeende osteoporose verhoogd blijft.

Het effect van glucocorticoïden op de BMD is reversibel, met recuperatie van de BMD en normalisatie van het fractuurrisico na het staken van de behandeling.

Besluit

Studies met botmarkers bij patiëntengroepen met reumatische ziekten hebben in belangrijke mate bijgedragen tot inzichten betreffende pathofysiologie van de verschillende vormen van botaantasting en het effect van behandeling. In hoeverre deze gegevens zullen leiden tot praktische toepasbaarheid in de dagelijkse klinische praktijk is het voorwerp van diverse onderzoeken.

AANTEKENINGEN