



Anselmus Colloquium

Broze botten en gevoelige gewrichten
farmacotherapie van skeletaandoeningen

Samenstellers
EMG van Bommel en C Oussoren

Anselmus

is de eerste apotheker in de Nederlanden wiens naam op schrift gevonden is. Hij kreeg in 1276 een werkruimte aangeboden van de toenmalige elect (een niet-gewijde bisschop) van Utrecht.

Bron: P van der Wielen. Pharm. Weekbl 71: 715-718 (1934)

De Stichting Organisatie Anselmus Colloquium

stelt zich tot doel het jaarlijks organiseren van een themadag over een farmaceutisch-technologisch onderwerp en dit te belichten vanuit een therapeutische invalshoek.

Het organisatiecomité voor de themadagen bestaat uit:

dr EMG van Bommel	GBP Consultancy bv
dr EJ van Hoogdalem	Clinical Reach Drug Development bv
drs KH Hoogendoorn	Centocor bv
dr C Oussoren	Universiteit Utrecht
drs AMI van Paassen	Centocor bv
dr JJ Tukker	Pharmedia

Broze botten en gevoelige gewrichten

farmacotherapie van skeletaandoeningen

Samenstellers: EMG van Bommel en C Oussoren

Houten: Stichting Organisatie Anselmus Colloquium (2012)

Met lit. opg.

ISBN/EAN 978-90-73520-23-2

Niets uit deze uitgave mag worden overgenomen op welke wijze dan ook, zonder voorafgaande toestemming van de auteursrechthouder
Houten, september 2012

Layout en druk Gildeprint Enschede

Omslagontwerp studio Care Graphics Utrecht

Hoewel bij het samenstellen van deze proceedings de uiterste zorgvuldigheid is betracht, kan de Stichting Organisatie Anselmus Colloquium geen aansprakelijkheid aanvaarden voor eventuele schade die zou kunnen voortvloeien uit enige drukfout of andere onjuistheid in deze uitgave.

INHOUDSOPGAVE

ANATOMIE EN (PATHO)FYSIOLOGIE VAN HET SKELET	
• prof. dr JPTM van Leeuwen	4
DE BEHANDELING VAN OSTEOPOROSE	
• dr MC Zillikens	18
DE BEHANDELING VAN OSTEO-ARTROSE	
• prof. dr WF Lems	30
BOTTEN IN DE ONCOLOGIE	
• dr MJJE van Driel	40
VAN BOTBEHANDELING TOT BOTVERVANGING	
• dr M Kruyt	52
NIEUWE ONTWIKKELINGEN IN DE REVALIDATIEGENEESKUNDE	
• dr W Wertheim	62
DE PATIËNT MET BOT- EN GEWRICHTSKLACHTEN IN UW DAGELIJKSE PRAKTIJK	
• dr BJF van den Bemt	72

PROF. DR JPTM VAN LEEUWEN



Hans van Leeuwen studeerde biologie aan de VU in Amsterdam. Hij promoveerde aan de Universiteit Leiden bij de afdeling Celbiologie op de activiteit van het parathyroïd hormoon. Hij is momenteel hoogleraar calcium- en botmetabolisme en hoofd van het onderzoeksprogramma 'Regulation of calcium and bone metabolism'. Daarnaast is hij hoofd van de laboratoria van Interne geneeskunde van het Erasmus MC Rotterdam.

Zijn onderzoek spitst zich toe op het begrijpen van calcium- en skeletziektes en op het identificeren van nieuwe behandelingen en risicofactoren voor skelet- en skeletgerelateerde afwijkingen.

Hij is oprichter van de biotechnologiebedrijven Therosteon BV (2008) and Arcarios BV (2010). Daarnaast is hij lid van het bestuur en commissies van *the European Calcified Tissue Society* en *American Society for Bone and Mineral Research*. Hij is auteur van meer dan 170 publicaties en meer dan 25 boekhoofdstukken.

JPTM vanLeeuwen

Introductie

Het skelet (Grieks: skeletos = ‘gedroogd lichaam’, ‘mummie’) heeft een essentiële ondersteunende functie voor het organisme. Er kunnen twee typen skelet geïdentificeerd worden, te weten een exo-skelet en een endo-skelet. Een exo-skelet is extern en is aanwezig bij vele ongewervelde dieren, zoals kreeften, krabben etc. Het moet eerst verwijderd worden voordat het organisme kan groeien. Een endo-skelet is intern zoals bij de mens, en vormt het onderscheid tussen de gewervelde en ongewervelde dieren. Het exo-skelet en het endo-skelet hebben echter een belangrijke functie gemeen: bescherming van de zachte weefsels en vitale organen. Dit overzicht zal gericht zijn op het endoskelet en zal verder als skelet worden aangeduid.

Het skelet heeft een aantal belangrijke functies:

Mechanisch:

- bescherming: het skelet vormt de bescherming van vitale organen. De schedel beschermt de hersenen en de ribben beschermen het hart en de longen. Maar ook de bloedstamcellen in het beenmerg worden beschermd door het omringende bot;
- structuur: het skelet bepaalt in grote mate de vorm van het organisme;
- beweging: het skelet vormt de aanhechtingsplaats voor pezen en spieren en maakt daarmee beweging van het organisme mogelijk;
- geluid: transductie van geluid in het oor.

Stofwisseling:

- opslag van mineralen: bot is het belangrijkste reservoir van calcium en fosfaat en speelt een essentiële rol in de calcium en fosfaat homeostase;
- opslag van groeifactoren: de botmatrix bevat belangrijke eiwitten zoals insulin-like growth factor en transforming growth factor die cel activiteit kunnen reguleren;
- endocrien: bot produceert het hormoon fibroblast growth factor-23 (FGF23) dat de fosfaatuitscheiding in de nier stimuleert. Recent onderzoek met muizen wijst er op dat het boteiwit osteocalcine de insulineproductie en -gevoeligheid stimuleert en de glucosehuishouding reguleert;
- zuur-basebalans: bot heeft een bufferende functie tegen grote pH-verandering;
- opslag van toxische stoffen: bijvoorbeeld aluminium en lood kunnen opgeslagen worden in de botmatrix.

Synthetisch:

- bloedvorming: bot speelt een regulerende rol bij de vorming van bloedcellen en cellen van het afweersysteem in het beenmerg.

Het skelet bestaat voornamelijk uit botweefsel. Bot wordt gekenmerkt door een gemineraliseerde (verkalkte) extracellulaire eiwitmatrix hetgeen bot zijn stevigheid geeft. Bot moet aan twee belangrijke criteria voldoen. Bot moet licht en tegelijkertijd sterk zijn. Een voorbeen van een paard moet bijvoorbeeld de krachten kunnen weerstaan als dit 500-600 kilogram zware dier met een snelheid van 40 kilometer per uur rent.

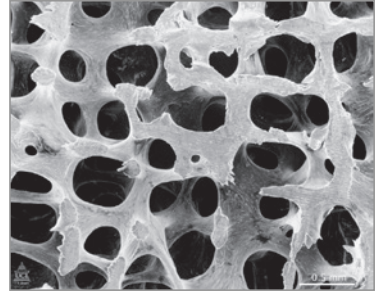
Een belangrijke karakteristiek van bot is dat het zich kan aanpassen aan de eisen die er aan gesteld worden. Reeds in 1892 publiceerde Julius Wolf zijn werk over 'bone transformation' dat leidde tot 'Wolf's law'. Dit houdt in dat bot zijn externe vorm en interne trabeculaire structuur aanpast in respons op de krachten die er op worden uitgeoefend. Duidelijke voorbeelden hiervan is de verhoogde botmassa in de dominante arm van een tennisspeler (vergelijk bijvoorbeeld de linker en rechterarm van Roger Federer) en het botmassaverlies bij langdurig bedlegerige patiënten en bij astronauten (bijvoorbeeld André Kuipers). Dit bewijst ook direct dat bot een weefsel is dat gereguleerd wordt door mechanische belasting, dat wil zeggen de mate en de richting van de krachten die er op worden uitgeoefend. Zie als voorbeeld de oriëntatie van de bottrabekels in de heupkop (figuur 1A). Bot is dus niet een statisch, maar een zeer dynamisch weefsel dat continu wordt vernieuwd. Vernieuwing van bot is het meest duidelijk bij het helen van botbreuken/fracturen. In het bot ontstaan echter door 'wear and tear' ook niet direct zichtbare schade en kleine fracturen (micro-cracks). Deze worden door de botcellen hersteld zodat het bot sterk en gezond blijft en er geen 'metaalmoehed' kan optreden.

Kraakbeen vormt een fysiek integraal onderdeel met bot. Kraakbeen bestaat ook voor een groot deel uit een extracellulaire eiwitmatrix maar in tegenstelling tot bot is deze matrix niet verkalkt. In pathologische condities zoals bij artrose kunnen er wel verkalkingen optreden. De extracellulaire kraakbeenmatrix is elastisch en tegelijkertijd stevig. Het kraakbeen bekleedt de uiteinden van het bot bij de gewrichten en heeft een stootkussenfunctie, en draagt bij aan het soepel functioneren van het gewricht. Kraakbeen en bot vormen niet alleen fysiek een eenheid maar zijn ook met elkaar verbonden wat betreft botvorming en ontstaan van skeletziekten zoals artrose (Botter *et al*, 2011).

A



B



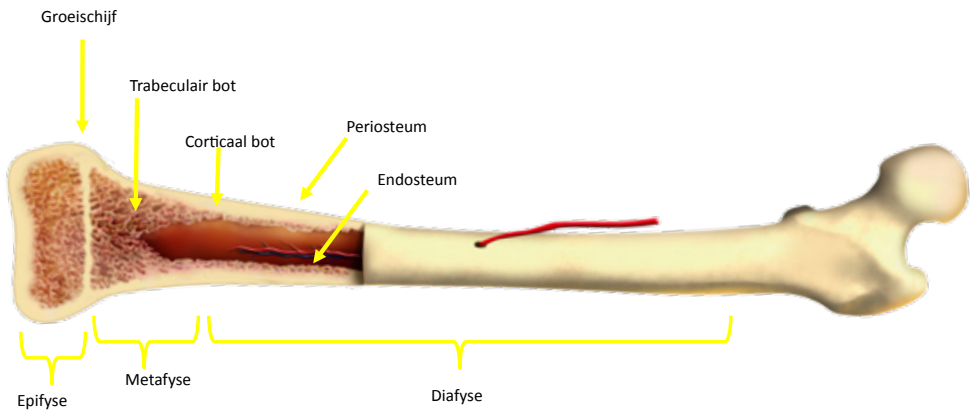
Figuur 1. Trabelucair bot

A) Heupkop met daarin zichtbaar de orientatie van dikke trabekels georiënteerd langs de lijnen van belasting. B) Trabeculair netwerk dat licht en sterk is en gelijkenissen vertoont met principes die in de architectuur worden gebruikt.

Botvorming

Twee typen botvorming kunnen worden onderscheiden. Ten eerste, enchondrale botvorming is botvorming vanuit een voorgaand kraakbeenstadium. Bijna alle botten worden op deze wijze gevormd. Tijdens de embryonale ontwikkeling treedt er een condensatie van mesenchymale cellen op en worden de pijpbeenderen eerst als kraakbeen aangelegd. Hierna start er in het centrum een ombouw en begint de verkalking (primaire ossificatiecentrum). Deze breidt zich verder uit naar de uiteinden van de pijpbeenderen. In het midden start een penetratie van bloedvaten en wordt een mergholte gevormd. De buitenzijde van het bot wordt bekleed door het periost (of periosteum) en de binnenzijde (mergholte) heet het endost (of endosteum) (figuur 2).

Tijdens de lengtegroei vindt nog steeds enchondrale botvorming plaats ter hoogte van de groeischijf (epifysair schijf). Hierbij gaan kraakbeencellen eerst over in hypertrofische kraakbeencellen en wordt de extracellulaire kraakbeenmatrix omgebouwd in een botmatrix die verkalkt.



Figuur 2. Macroscopische organisatie van bot: doorsnede van een femur als voorbeeld van de pijpbeenderen met daarin het trabeculaire en corticale bot, het periosteum en endosteum en de lokalisatie van de epifyse, groeischijf metafyse en diafyse.

Ten tweede, intramembraneuze botvorming is directe botvorming na mesenchymale condensatie zonder voorafgaande kraakbeenvorming. De craniale botten van de schedel en de sleutelbeenderen (claviculae) worden op deze wijze gevormd.

Botvorming vindt plaats tijdens de embryonale ontwikkeling en de neonatale groei tot in de puberteit wanneer de groeischijven sluiten. Deze fase van botvorming wordt 'modeling' genoemd. In het volwassen bot, na het sluiten van groeischijven, is botvorming onderdeel van het proces dat 'remodelling' (botombouw) wordt genoemd waarbij het bot vervangen wordt, eventuele schade hersteld wordt en botsterkte bewaard wordt.

Botarchitectuur

Er kunnen twee typen bot worden onderscheiden: het compacte corticale bot dat de buitenzijde van de botten vormt en het fijnmazige trabeculaire bot dat de binnenzijde van het bot vormt en onderdeel is van de beenmergholte. Beide typen bot zijn van belang voor de sterkte van het bot.

Het trabeculaire netwerk bevindt zich met name in de uiteinden van de gewicht-dragende botten (epifyse en metafyse (figuur 2)) en geeft op een efficiënte en lichte wijze sterkte aan het bot. In vergelijking denk daarbij bijvoorbeeld ook aan hoe bruggen zijn gebouwd (figuur 1B) Het zorgt voor een efficiënte verdeling van

belastingskrachten en geeft het bot sterkte en elasticiteit. Het trabeculaire bot bepaalt ongeveer 20% van de totale botmassa. Het is metabolisch zeer actief en draagt ook bij aan de calcium- en fosfaathomeostase.

Het corticale bot (figuur 2) is ongeveer 80% van de botmassa. Corticaal bot is van belang voor de sterkte van het bot, het vormt de aanhechtingsplaats voor pezen en spieren en vormt de beschermende huls voor het beenmerg met daarin de stamcellen van het immuunsysteem. Corticaal bot is georganiseerd in 'Havers systemen' bestaande uit concentrische lagen van bot met een centraal kanaal voor de bloedvaten, deze vormen een zogenaamd osteon. Vanuit een osteon kan 'osteoneale remodelling' optreden en wordt het corticale bot vervangen. De ombouwactiviteit in het corticale bot is echter veel lager dan in het dynamischere trabeculaire bot.

Cellen van het bot

Drie typen botcellen zijn van essentieel belang voor de botvorming, botombouw en het gezond en sterk houden van het bot. Ten eerste de botvormende cellen, de **osteoblasten**. De **osteoblasten** zijn afkomstig van de mesenchymale stamcellen en produceren eiwitten die de botmatrix vormen en de enzymen en eiwitten die een rol spelen bij de mineralisatie van de botmatrix. Voor de mineralisatie van de botmatrix scheiden osteoblasten matrixvesicles uit. Matrixvesicles zijn zeer specifieke organellen die aan de botmatrix binden en calcium en fosfaat accumuleren. Ze vormen de nucleus van de mineralisatie. Het mineraal in bot is hydroxyapatiet ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$).

De boteiwitmatrix bestaat voor 90% uit collageen type I. Daarnaast bevat de botmatrix een groot aantal niet-collagene eiwitten. Dit zijn groeifactoren die een duidelijk effect op botcellen en beenmergcellen hebben, maar er zijn ook zeer veel eiwitten waar de rol in botstofwisseling en/of regulatie van de beenmergcellen nog moet worden aangetoond. Recent hebben wij door middel van massaspectrometrische technieken circa 1000 verschillende eiwitten in bot kunnen aantonen (Alves *et al*, 2011). Interessant is dat sommige van deze eiwitten niet uit botcellen afkomstig zijn en mogelijk onderdeel zijn van de bovengenoemde opslagfunctie van bot van eiwitten elders uit het lichaam afkomstig. Een voorbeeld hiervan is het levereiwit fetuine-A dat in de botmatrix aanwezig is en een remmer is van hydroxyapatietgroei en -mineralisatie. **Osteocyten** zijn de meest frequent voorkomende cellen in het bot. Het zijn terminaal gedifferentieerde osteoblasten en bevinden zich in de gemineraliseerde botmatrix. Zij vormen een groot netwerk en kunnen worden beschouwd als het zenuwstelsel van het bot. Osteocyten zijn de sensoren van mechanische belasting en daarmee ook belangrijke regulatoren van botvorming en botombouw.

De **osteoclasten** zijn de botafbrekende (botresorberende) cellen. Zij zijn, evenals de bloedcellen, afkomstig van hematopoïetische stamcellen. Botresorberende osteoclasten zijn meerkernig en ontstaan door fusie van éénkernige voorlopers. Osteoclasten hechten zich aan het gemineraliseerde bot en vormen een zogenaamde resorptielacune die afgesloten is van de rest van het beenmerg. Door middel van speciale protonpompen kunnen ze de resorptielacune verzuren. Door de lage pH lost het calcium op en door middel van enzymen wordt de eiwitmatrix afgebroken. De botcellen werken niet onafhankelijk van elkaar. Voor een optimale botstofwisseling is het cruciaal dat osteoblasten/osteocyten en osteoclasten samenwerken en met elkaar 'praten'. Osteoblasten/osteocyten zijn niet alleen betrokken bij de botvorming maar zijn ook regulatoren van de osteoclastvorming en -activiteit. De eiwitten die hier een rol bij spelen zijn RANKL en zijn receptor RANK op de osteoclast. Het belang van nauwkeurige regulatie van de osteoclasten en de botresorptie wordt geïllustreerd door het feit dat er ook een zogenaamde 'decoy'-receptor van RANKL wordt geproduceerd die kan voorkómen dat RANKL aan RANK bindt en daardoor osteoclastvorming en -activiteit stimuleert (Boyce en Xing, 2008). Deze decoy-receptor is osteoprotegerin en dit principe van osteoclastregulatie is de basis voor de recente ontwikkeling van een botresorptieremmer (denosumab/Prolia®). Zoals de osteoblasten/osteocyten de osteoclasten kunnen reguleren komen er recent meer en meer gegevens beschikbaar dat ook de osteoclasten de osteoblastactiviteit kunnen reguleren. Op dit moment zijn echter de moleculaire mechanismen die daaraan ten grondslag liggen nog niet bekend zoals deze bekend is voor RANKL, RANK en osteoprotegerin. Het is duidelijk dat kennis hierover van belang kan zijn voor het ontwikkelen van nieuwe medicijnen ter stimulatie van botvorming.

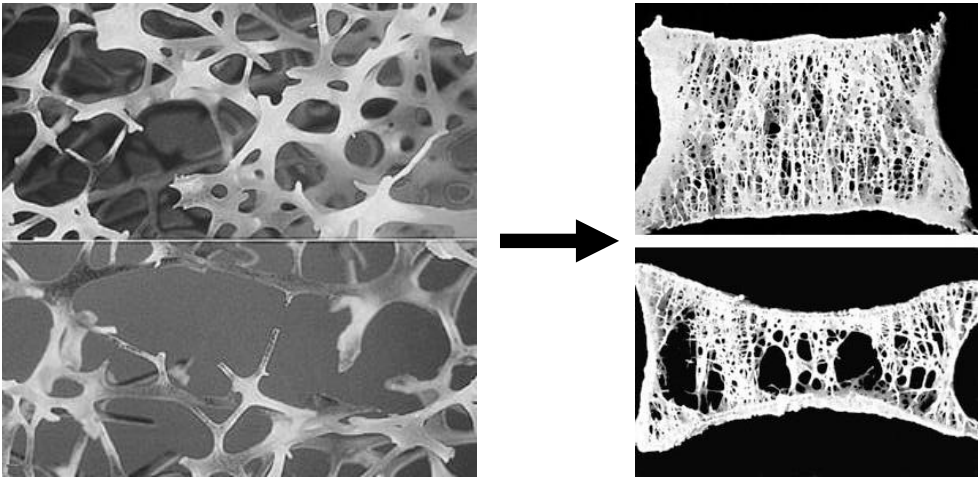
Naast osteoblast/osteocyt-osteoclastcommunicatie bestaat er ook communicatie tussen osteocyten en osteoblasten. Een eiwit dat hier een rol in speelt is sclerostine. Sclerostine is op basis van humane genetische studies geïdentificeerd. Circa 10 jaar geleden is gevonden dat het gen dat codeert voor sclerostine is gemuteerd in van Buchem-syndroom (Balemans *et al*, 2002) en het verwante sclerosteose (Brunkow *et al*, 2001). Sclerostine wordt geproduceerd door de osteocyten en remt de botvorming door osteoblasten. Wanneer dit eiwit gemuteerd is, dan treedt er geen remming op leidend tot excessieve botvorming. Hierbij kan bijvoorbeeld een schedel van een patiënt 3-4 keer zo zwaar worden als van een gezond persoon. Het mag duidelijk zijn dat de identificatie van sclerostine en het onderzoek naar de werking van dit eiwit ook heeft geleid tot de ontwikkeling nieuwe medicijnen. Op dit moment is een antilichaam in ontwikkeling dat de werking van sclerostine kan remmen en daarmee botvorming

kan stimuleren. Sclerostine remt het 'Wnt signaalpad'. Interessant in deze is dat in diezelfde periode op basis van humane genetica bij patiënten met een extreem hoge botmassa (Boyden *et al*, 2002) en patiënten met een extreem lage botmassa (Gong *et al*, 2001), Wnt signaling als een speler in de regulatie van botcelactiviteit en bot-ombouw is geïdentificeerd. De komende jaren zullen moeten uitwijzen of dit een succesvolle weg zal zijn en of dit in zijn weg naar de apotheek zal vinden (Baron en Rawadl, 2007).

Het is belangrijk voor het optimaal verversen van bot en het behouden van de sterkte van het bot dat tijdens de botombouw de osteoclastactiviteit en osteoblastactiviteit gekoppeld zijn. Met andere woorden, het bot dat ter vervanging is verwijderd, moet ook weer aangevuld worden. Dit is een belangrijk principe van de botstofwisseling en is bekend onder de term koppeling van botresorptie en botvorming. Een goede koppeling is essentieel om bot jong, gezond en sterk te houden. De botombouw en koppeling vindt plaats in tijdelijke discrete units in het bot. Dit zijn de 'basic multicellular units' (BMU) waarin osteoclasten en osteoblasten samen betrokken zijn bij de botombouw. De botombouw en koppeling wordt perfect geïllustreerd door het BMU-filmpje op de volgende website: <http://depts.washington.edu/bonebio/ASBMRed/growth.html>

Ontkoppeling van botvorming en botresorptie kan leiden tot een verlies van bot of een excessieve toename van bot. De piekbotmassa wordt bereikt op jong-volwassen leeftijd. Daarna is er een periode waarin botvorming en botresorptie goed gekoppeld zijn, maar met het ouder worden is er een verschuiving naar botresorptie ten opzichte van botvorming. Er wordt dus meer bot geresorbeerd dan dat er aangemaakt wordt en er ontstaat een negatieve botbalans. Het meest duidelijke en de meest extreme conditie waarin dit zichtbaar wordt is de menopauze. Het wegvallen van de menstruele cyclus en de veranderingen in hormonale status, i.e. de verlaging van de oestradiolspiegel, leidt tot een excessieve toename van botresorptie en een toename van de botombouw. De botvorming blijft echter achter bij de botresorptie, met als gevolg een afname in botmassa. Postmenopauzale osteoporose wordt naast een disbalans in botresorptie en botvorming gekenmerkt door een toename in het aantal BMUs. Dit alles kan leiden tot het volledig doorboren van trabekels waardoor het verband in het trabeculaire bot verloren gaat en daarmee de sterkte van het bot (figuur 3).

Gezond trabeculair bot

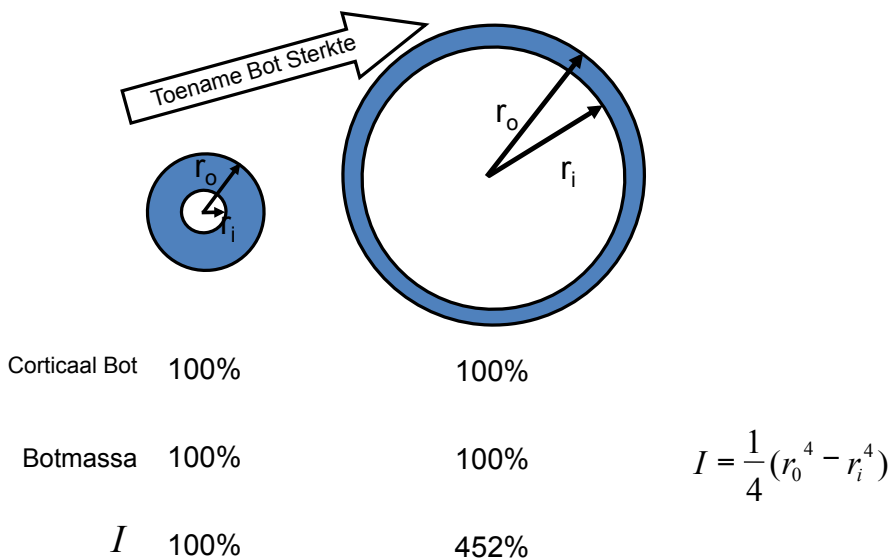


Osteoporotisch trabeculair bot

Figuur 3. Gezond en osteoporotisch trabeculair bot.

Gezond trabeculair bot wordt gekenmerkt door een intact netwerk van trabekels. De trabeculaire verbindingen zijn verbroken in het geval van osteoporose waarmee het netwerk en het bot zijn sterkte verliest. Dit leidt bij wervels tot wervelfracturen die zichtbaar zijn door het inzakken van de wervels.

Het ontstaan van een disbalans in botresorptie en botvorming en daarmee verlies in trabeculaire integriteit, is een belangrijke reden voor het verlies van botsterkte tijdens veroudering. Tijdens veroudering verdwijnt niet alleen trabeculair bot maar er vindt ook botresorptie aan de endostale kant van het corticale bot plaats. In een poging om voor dit botmassaverlies aan de binnenzijde te compenseren treedt er aan de buitenzijde in het periost botvorming op: de periostale appositie. Tijdens veroudering neemt de diameter van het bot toe. Een toename in de corticale diameter resulteert in een sterke toename van de mechanische sterkte. Met andere woorden, met minder botweefsel kan bij een grotere diameter dezelfde botsterkte bereikt worden. De impact van botdiameter op de sterkte is schematisch weer gegeven in figuur 4. Dit principe wordt ook toegepast bij het ontwerp van bijvoorbeeld auto's en fietsen om daarmee de carrosserie en het frame zo licht mogelijk en te tegelijkertijd zo sterk mogelijk te houden.



I = secondary moment of inertia (proxy voor botsterkte)

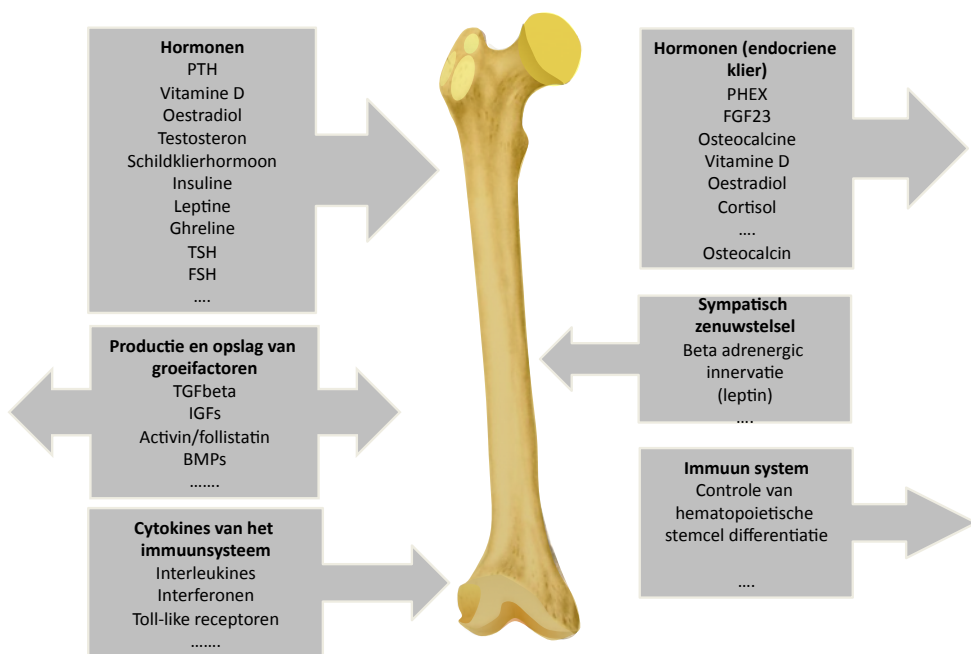
Figuur 4. Impact van botdiameter op de botsterkte.

Toename in diameter heeft een zeer grote impact op de sterkte van het bot zoals geïllustreerd in het linker deel van het figuur. In het rechterdeel de formule waaruit blijkt dat de straal van het bot tot de vierde macht bijdraagt aan de sterkte.

De periostale appositie kan tot op zekere hoogte het endostale botverlies compenseren maar op een gegeven moment blijft de periostale appositie achter en neemt dan ook de botsterkte af. Een ander aspect dat van belang is voor de afname van botsterkte tijdens veroudering is het ontstaan van corticale porositeit. Er ontstaan gaten in de cortex en daarmee een trabecularisatie van het compacte corticale bot en verlies van sterkte. De processen die hieraan ten grondslag liggen zijn onbekend. Kennis hierover kan mogelijk een aangrijpingspunt zijn voor de ontwikkeling van nieuwe medicijnen ter voorkoming van corticale porositeit en afname in botsterkte.

Het verschil in diameter van de botten is een belangrijke reden waarom botten van mannen sterker zijn dan die van vrouwen. Daarbij spelen hormonen zoals oestradiol en testosteron een rol. Deze geslachtshormonen spelen een belangrijke rol in de regulering van botstofwisseling (Vanderschueren *et al*, 2006). Oestradiol speelt niet alleen een rol in het vrouwelijke skelet. De veranderde botstofwisseling en botmassa bij een man met

een mutatie in het aromatase, het enzym dat testosteron omzet in oestradiol, toonde voor het eerst het belang van oestradiol voor het mannelijke skelet (Carani *et al*, 1997). Naast deze geslachtshormonen zijn vitamine D, bijschildklierhormoon en calcitonine de klassiek bekende hormonen die de botstofwisseling, onder andere in relatie tot de calcium- en fosfaathomeostase, reguleren. Deze hormonen zijn ook de basis voor verschillende medicijnen tegen verlies van botmassa die zijn ontwikkeld. Daarnaast heeft onderzoek aangetoond dat een brede set van hormonen en groeifactoren de botstofwisseling kunnen beïnvloeden. Het gaat te ver voor deze samenvatting om deze factoren allemaal apart te bespreken (zie voor schematisch overzicht figuur 5). Onderzoek gedurende de laatste jaren toonde dat bot zelf kan ook hormonen en factoren kan produceren die effect hebben elders in het lichaam, zoals in de nier of lokaal in het beenmerg in de stamcellen van het immuunsysteem. Daarmee voldoet het bot aan de klassieke definitie van een endocriene klier.



Figuur 5. Hormonen en factoren die botstofwisseling kunnen reguleren en factoren en processen die door bot geproduceerd en gereguleerd worden.

Bot is een weefsel dat door meerdere hormonen, cytokines, groeifactoren en het sympatisch zenuwstelsel wordt gereguleerd (pijlen richting het femur). Bot is een weefsel dat veel hormonen, cytokines en groeifactoren kan produceren en daarmee andere cellen en weefsels beïnvloeden.

Conclusie

In conclusie, bot is een zeer dynamisch weefsel dat een regeneratieve capaciteit heeft en tijdens het leven continu wordt vernieuwd waarbij de balans tussen botafbraak en botaanmaak essentieel is. Tijdens veroudering en in extreme mate na de menopauze is deze balans verstoord met als consequentie verlies van botmassa, afname in botsterkte en toegenomen kans op fracturen. Onderzoek gedurende het laatste decennium heeft nieuwe processen gekarakteriseerd die de activiteit van osteoblasten en osteoclasten en de botbouw reguleren. Dit heeft nieuwe aanknopingspunten opgeleverd voor farmaceutische interventie en ontwikkeling van nieuwe medicijnen. De aandacht zal hier met name moeten liggen op het ontwikkelen van medicijnen die de botvorming stimuleren. Er zijn reeds voldoende middelen (bijvoorbeeld bisfosfonaten en denosumab) die de botafbraak remmen en daarmee verdere een afname in botsterkte. De uitdaging is om middelen te vinden die kunnen herstellen hetgeen verloren is gegaan en daarmee de botsterkte doen toenemen.

Referenties

- Alves R, Demmers J, Bezstarosti K, van der Eerden B, Verhaar J, Eijken M, van Leeuwen J.** Unraveling the Human Bone Microenvironment beyond the Classical Extracellular Matrix Proteins: A Human Bone Protein Library. *J Prot Res* 2011; 10: 4725-4733.
- Balemans W, Patel N, Ebeling M, Van Hul E, Wuyts W, Lacza C, Dioszegi M, Dikkers FG, Hilderling P, Willems PJ, Verheij JB, Lindpaintner K, Vickery B, Foerzler D, Van Hul W.** Identification of a 52 kb deletion downstream of the SOST gene in patients with van Buchem disease. *J Med Genet* 2002, 39: 91-97.
- Baron R, Rawadi G.** Minireview: Targeting the Wnt/ β -Catenin Pathway to Regulate Bone Formation in the Adult Skeleton. *Endocrinology* 2007; 148: 2635-2643.
- Botter SM, van Osch GJ, Clockaerts S, Waarsing JH, Weinans H, van Leeuwen JP.** Osteoarthritis induction leads to early and temporal subchondral plate porosity in the tibial plateau of mice: an in vivo microfocal computed tomography study. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 2690-2699.
- Boyce BF, Xing L.** Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Arch Biochem Biophys* 2008; 473: 139-146.
- Boyden LM, Mao J, Belsky J, Mitzner L, Farhi A, Mitnick MA, Wu D, Insogna K, Lifton RP.** High bone density due to a mutation in LDL-receptor-related protein 5. *N Engl J Med* 2002; 346: 1513-1521.

Brunkow ME, Gardner JC, van Ness J, Paeper BW, Kovacevich BR, Proll S, Skonier JE, Zhao L, Sabo PJ, Fu Y, Alisch RS, Gillett L, Colbert T, Tacconi P, Galas D, Hamersma H, Beighton P, Mulligan. Bone dysplasia sclerosteosis results from loss of the SOST gene product, a novel cystine knot-containing protein. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 577-589.

Carani C, Kenan Q, Simoni M, Faustini-Fustini M, Serpente S, Boyd J, Korach KS, Simpson ER. Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency. *New Eng J Med* 1997; 337: 91-95.

Gong Y, Slee RB, Fukai N, Rawadi G, Roman-Roman S, et al. LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. *Cell* 2001; 07: 513–523.

Vanderschueren D, Venken K, Ophoff J, Bouillon R, Boonen S. Clinical review: Sex Steroids and the Periosteum— Reconsidering the Roles of Androgens and Estrogens in Periosteal Expansion. *J Clin Endo Metab* 2006; 91: 378-382.

DR MC ZILLIKENS



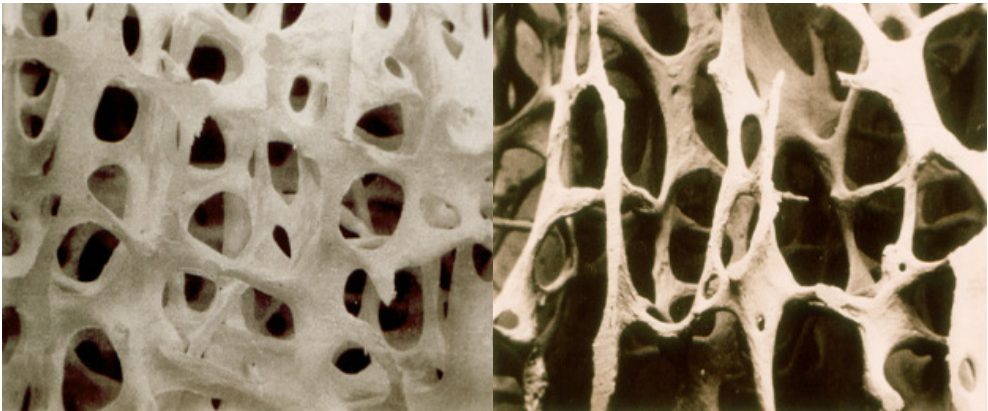
Carola Zillikens studeerde geneeskunde aan de Rijksuniversiteit Groningen, gevolgd door de specialisatie Interne Geneeskunde en Endocrinologie in het Erasmus MC Rotterdam waar zij sinds 2002 als staflid werkzaam is. Haar klinische interesse ligt met name op het gebied van de calcium- en botstofwisseling. Zij is actief betrokken bij het oprichten van het Botcentrum van het Erasmus MC, waar multidisciplinaire en uniforme behandeling van patiënten met botaandoeningen centraal staat. Haar researchinteresse ligt op het gebied van de oorzaak van complexe ziekten zoals osteoporose en obesitas met nadruk op de genetische achtergrond en interactie hiervan met leefstijlfactoren. Ook verricht zij onderzoek naar familiale osteoporose. Zij is PI van diverse klinische trials voor osteoporose en is betrokken bij de B-PROOF studie (B-vitamines voor de Preventie van Osteoporotische Fracturen). In 2009 is zij gepromoveerd op het proefschrift *'The Interplay of Genes and Diet in Metabolic Diseases and Aging'*. Zij is (co-)auteur van meer dan 80 publicaties en zij is reviewer voor diverse internationale wetenschappelijke tijdschriften en voor NWO. Sinds 2011 is zij voorzitter van de Nederlandse Vereniging voor Calcium- en Botstofwisseling (NVCB). Zij is getrouwd en heeft drie kinderen.

DE BEHANDELING VAN OSTEOPOROSE

MC Zillikens

Inleiding

Osteoporose, ook wel botontkalking genaamd, is een aandoening van het gehele skelet gekenmerkt door een verlaging van de botmassa en een verlies in de onderlinge samenhang van botbalkjes met als gevolg een verhoogd risico op fracturen (botbreuken). In figuur 1 is op microscopische schaal het verschil te zien tussen normaal en osteoporotisch bot.



Figuur 1. Links normaal bot, rechts osteoporotisch bot.

Osteoporose vormt een bedreiging voor de gezondheid van honderden miljoenen ouderen wereldwijd en de prevalentie neemt toe met de toenemende vergrijzing. In Nederland lijden naar schatting 800.000 mensen aan osteoporose met een man-vrouw verhouding van 1 : 4, maar de meeste mensen met osteoporose weten niet dat zij hieraan lijden. Osteoporose is een complexe aandoening die wordt veroorzaakt door een interactie tussen genetische en omgevingsfactoren. De erfelijkheid voor de botmineraaldichtheid (BMD), de meest gebruikte maat om osteoporose vast te stellen, ligt tussen de 50 en 85%. Belangrijke risicofactoren voor osteoporose zijn, behalve een hogere leeftijd en een vrouwelijk geslacht, een eerder doorgemaakte fractuur, een positieve familieanamnese, ondergewicht, gebruik van corticosteroiden en immobiliteit. Daarnaast spelen vele andere factoren een rol zoals roken en overmatig gebruik van alcohol en koffie, bepaalde ziekten zoals een hyper(para)thyreoïdie, rheuma, de ziekte van Cushing en Kahler, een vroege menopauze, hypogonadisme, bepaalde medicijnen (benzodiazepines, thiazolidinediones, anti-epileptica, anti-androgenen) en een gebrek aan calcium en vitamine D.

De meest voorkomende fracturen ten gevolgen van osteoporose zijn die van de pols, heup en wervels maar ook andere fracturen kunnen voorkomen zoals die van de bovenarm, bekken, en ribben. De ziektelast ten gevolge van fracturen is groot en fracturen gaan gepaard met een verhoogde mortaliteit. In het eerste jaar na een heupfractuur overlijdt ongeveer 25% van de patiënten.

Behandeling

De behandeling van osteoporose bestaat uit niet-medicamenteuze en medicamenteuze therapie.

Niet-medicamenteuze therapie

Hieronder vallen leefstijlmaatregelen zoals gezonde voeding, lichaamsbeweging, voldoende zonexpositie, het staken van roken en overmatig alcoholgebruik, en maatregelen die de valkans verminderen. Optimale voeding bevat voldoende calorieën om ondervoeding te voorkomen en voldoende calcium en vitamine D. Vitamine D wordt ook gevormd in de huid onder invloed van zonlicht (in Nederland van april tot oktober) maar deze productie is verminderd in een gepigmenteerde of oudere huid.

Calcium en Vitamine D

Vitamine D en calcium zijn van belang voor de conditie van spieren en skelet. Een langdurige ernstige vitamine-D-deficiëntie veroorzaakt spierzwakte, botpijnen, en mineralisatiestoornissen en kan leiden tot osteomalacie, gekenmerkt door verzwakt bot. In het geval van een hypocalciemie door een vitamine-D-deficiëntie worden de bijnieren gestimuleerd tot de productie van bijnierhormoon (PTH) met als gevolg verhoogde botafbraak en een verhoogde kans op osteoporose en fracturen. Suppletie van vitamine D aan ouderen vermindert, in combinatie met calcium, de kans op het optreden van niet-wervelfracturen met ongeveer 10-20%, waarbij de bewijzen voor 800 IE vitamine D per dag sterker zijn dan voor 400 IE (Avenell *et al*, 2009; Abrahamsen, 2010). De vitamine-D-status wordt bepaald aan de hand van de 25-hydroxyvitamine-D-serumspiegel. De Gezondheidsraadcommissie (2008) adviseert dat dagelijks 20 microgram (800 IE) vitamine D extra moet worden gebruikt door mensen met osteoporose of bewoners van verzorgings- of verpleeghuizen, tenzij uit bloedonderzoek blijkt dat de 25(OH)D-spiegel hoog genoeg is ('s winters hoger dan 50 nmol/l) (<http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/200815c.pdf>). Calciumsuppletie reduceert de kans op niet-wervelfracturen, maar het effect is

groter in combinatie met vitamine D (Tang *et al*, 2007; Bisschoff-Ferrari *et al*, 2007) en een reductie van de kans op heupfracturen is alleen aangetoond in combinatie met vitamine D (Boonen *et al*, 2007). In de richtlijn Osteoporose en fractuurpreventie, derde herziening 2011 van het CBO wordt aangeraden dat patiënten met osteoporose een calciumsupplement van 500 of 1000 mg per dag gebruiken wanneer de inname van calcium met de voeding lager is dan 1000-1200 mg per dag. De suppletiedosis van 1000 mg geldt vooral wanneer de patiënt helemaal geen zuivelproducten gebruikt. (<http://www.cbo.nl/downloads/1318/definitieve%20richtlijn%20osteoporose%2028-04-2011.pdf>).

Recent is onrust ontstaan over een mogelijk verhoogd cardiovasculair risico door calciumsupplementen. De uitkomsten van zowel studies die hiervoor aanwijzingen tonen als studies waarbij geen verhoogd risico werd gevonden zullen worden getoond. Vooral nog lijkt er geen eenduidig hard bewijs aanwezig voor een dergelijk verband, maar de les die eruit getrokken moet worden is dat calciumsuppletie niet is aangewezen wanneer het lukt om met de voeding voldoende calcium binnen te krijgen.

Medicamenteuze therapie

De afgelopen jaren zijn de medicamenteuze opties voor de behandeling van osteoporose fors uitgebreid waarbij we momenteel beschikken over enerzijds remmers van de botafbraak (antiresorptiva, waaronder oestrogenen (HRT), SERM's (selectieve oestrogeen receptor modificeerders: raloxifeen), bisfosfonaten en antilichamen tegen RANKL (denosumab)), en anderzijds stimulators van botaanmaak (anabolica, PTH-analoga) en tot slot middelen met een dubbele werking (zoals strontiumranelaat) (zie tabel 1).

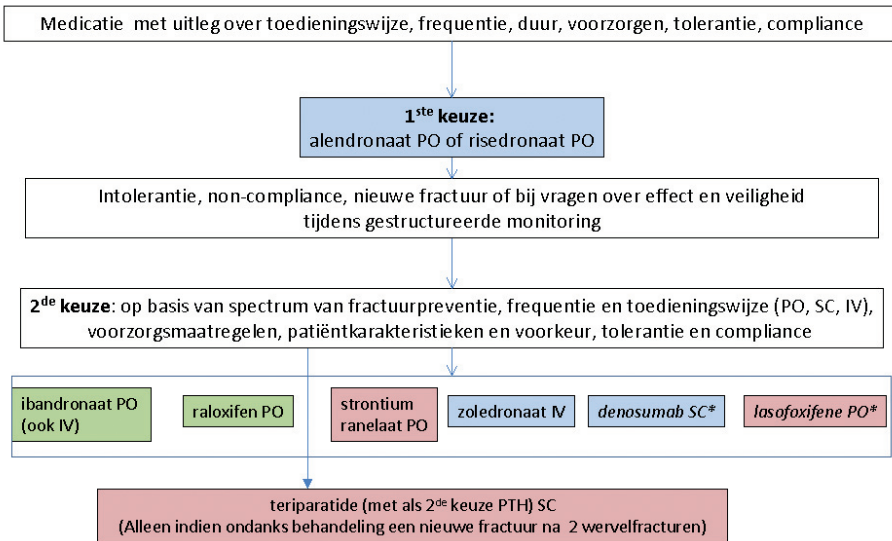
Voor de middelen alendronaat, risedronaat en zoldedronaat, en denosumab is met hoge mate van bewijs preventie voor alle drie typen fracturen aangetoond.

Op grond van aangetoonde fractuurpreventie, ervaringen, bijwerkingen en kostprijs is door de commissie van de CBO een stroomdiagram ontwikkeld voor de medicamenteuze behandeling van osteoporose ter preventie van fracturen (figuur 2).

	Aangetoonde fractuurpreventie met hoge bewijs			Gebruik
	Wervel	niet-wervel	heup	
Alendronaat	x	x	x	Tabletten dagelijks 10 mg of wekelijks 70 mg
Risedronaat	x	x	x	Tabletten dagelijks 5 mg of wekelijks 35 mg of maandelijks 2x75 mg
Ibandronaat	x			Maandelijks 150 mg tabletten of 3 maandelijks met 25 sec IV injectie
Zoledronaat	x	x	x	Jaarlijks 5 mg tijdens 15 min IV injectie
Raloxifeen	x			Dagelijks 60 mg tabletten
Teriparatide(rh PTH 1-84)	x	x		SC 1/d
PTH (1-84) (rh PTH 1-84)	x			SC 1/d
Strontium-ranelaat	x	x		2 g sachet per dag
Denosumab	x	x	x	SC 2x60 mg/jaar

SC = subcutaan; IV = intraveneus

Tabel 1: Overzicht van de kenmerken van de verschillende medicamenten met de aangetoonde fractuurpreventie voor de verschillende typen fracturen (wervel, niet-wervel en heup) volgens de richtlijn Osteoporose en fractuurpreventie 2011.



Aangetoonde fractuurpreventie in fractuurstudies:

Wervel, niet-Wervel en Heup
 Wervel, niet-Wervel
 Wervel
 * wanneer beschikbaar en vergoed

Figuur 2. Stroomdiagram voor de medicamenteuze behandeling van osteoporose ter preventie van fracturen (naar richtlijn Osteoporose en fractuurpreventie, zie onder tabel 1).

Bisfosfonaten

De orale bisfosfonaten alendronaat en risedronaat worden gezien als eerstekeuzemedicatie vanwege de lange gebruikservaring, de effectiviteit en de beperkte bijwerkingen alsmede de relatief lage kostprijs. Voorwaarden zijn wel een creatinineklaring >30 ml/min, juiste inname, goede tolerantie en afwezigheid van contra-indicaties voor orale bisfosfonaten.

Bisfosfonaten hechten zich aan bot en worden opgenomen door de osteoclasten en remmen het functioneren van deze cellen, en daarmee de botafbraak. Zij leiden tot een lichte stijging van de botmineraaldichtheid (BMD), een verbetering van de microarchitectuur en een brede fractuurpreventie. De belangrijkste bijwerkingen zijn klachten van maag en slokdarm. Inname dient te geschieden volgens specifiek voorschrift op de nuchtere maag. Bisfosfonaten blijven gedurende langere tijd in het bot aanwezig.

Recent is er veel aandacht geweest voor mogelijke zeldzame bijwerkingen. Deze betreffen osteonecrose van de kaak (ONJ) en atypische fracturen van het femur (onder de trochanteren of in de femurschacht).

Osteonecrose van de kaak komt frequent voor wanneer bisfosfonaten in hoge dosering intraveneus worden toegediend bij patiënten met kanker (incidentie 1: 10) maar de frequentie is laag bij orale toediening voor osteoporose (geschatte incidentie 1: 15.000 - 100.000). De EMA adviseert om vóór de start van bisfosfonaten voor osteoporose bij slechte tandstatus een gebitscontrole te laten uitvoeren en tijdens de behandeling met bisfosfonaten te zorgen voor goede tandhygiëne. Zie voor aanvullende informatie van het CBG over ONJ : <http://www.cbg-meb.nl/NR/rdonlyres/BA4911D6-B3C7-4A1E-BA1AFFA6B439FF08/>. Osteonecrose van de kaak is ook gemeld als bijwerking bij gebruik van denosumab, eveneens vooral na toediening van hogere doseringen vanwege kanker.

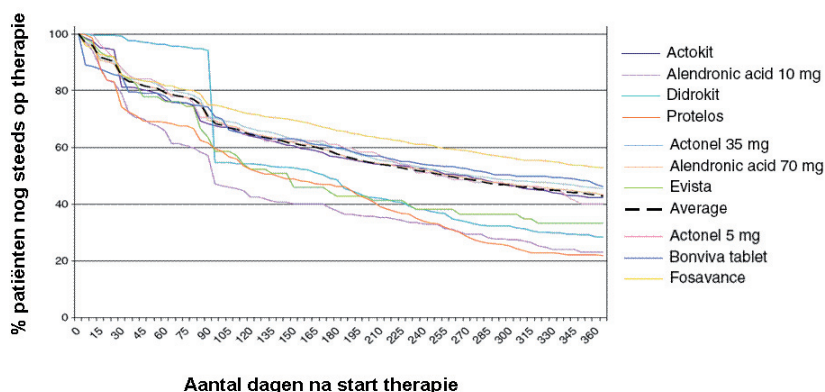
Ook atypische femurfracturen worden in verband gebracht met (meestal langdurig) gebruik van bisfosfonaten, maar deze fracturen worden ook gezien zonder gebruik van bisfosfonaten. Een causale relatie met het gebruik van bisfosfonaten is niet bewezen en deze mogelijke bijwerking is eveneens zeldzaam. Dergelijke fracturen worden dikwijls voorafgegaan door prodromale pijnklachten ter hoogte van de bovenbenen (Shane *et al*, 2010).

Bovengenoemde zeldzame bijwerkingen van bisfosfonaten moeten worden gezien in het licht van een groot therapeutisch effect en vormen geen reden deze middelen niet voor te schrijven. Desalniettemin vormt dit wel een reden om bisfosfonaten niet

langer voor te schrijven dan nodig is. Het is sterk aanbevolen om na vijf jaar therapie met botresorptieremmers na te gaan of de behandeling kan worden gestaakt dan wel moet worden voortgezet. De werkgroep CBO adviseert een herevaluatie van het fractuurrisico met DXA (botdichtheidmeting: Dualenergy X-ray Absorptiometrie), wervelfoto's en klinische risicofactoren.

Tweedekeuzemedicamenten

Behalve alendronaat en risedronaat staan er verschillende andere medicamenten ter beschikking voor fractuurpreventie, zoals zoledronaat i.v., strontiumranelaat p.o., ibandronaat p.o. of i.v., raloxifeen p.o. en denosumab s.c.. Deze medicatie kan worden overwogen bij contra-indicaties, intolerantie, non-compliance of inefficiëntie van alendronaat en risedronaat. Teriparatide (PTH 1-34) heeft een intermediair spectrum van fractuurpreventie en wordt in Nederland slechts vergoed bij postmenopauzale vrouwen die na 1 jaar therapie een derde fractuur oplopen waaronder twee prevalentie wervelfracturen, of als derde keuze, namelijk bij contra-indicatie en/of intolerantie voor andere anti-osteoporose middelen. PTH (1-84) heeft een smaller spectrum van fractuurpreventie en kan leiden tot hypercalciëmie. Na een behandeling van twee jaar met de anabole middelen teriparatide en PTH (1-84) wordt geadviseerd om direct aansluitend een behandeling met botafbraakremmers te starten. (richtlijn Osteoporose en fractuurpreventie, derde herziening 2011, zie eerder). Van belang is om zich te realiseren dat ook in Nederland de therapietrouw voor de behandeling met orale osteoporosemedicatie slecht is: de persistentie na 1 jaar voor alle orale medicamenten is minder dan 50% (zie figuur 2).



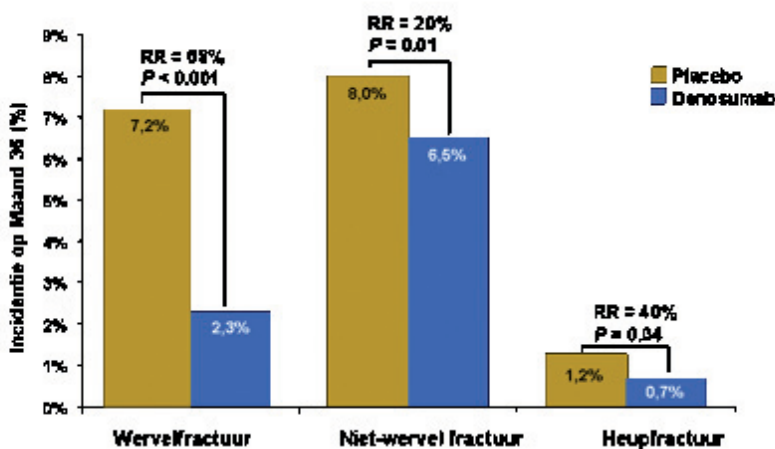
Figuur 3. Persistentie in het gebruik van bisfosfonaten na 1 jaar voor alle orale medicatie was gemiddeld 42.5% (naar Netelenbos et al, 2011).

Wat is er gebeurd met fluoride en hormoonsuppletie?

In mei 2002 werd de Women's Health Initiative (WHI) studie voortijdig gestaakt (Writing Group for the Women's Health Initiative, 2002). Deze studie was opgezet om placebogecontroleerd de voordelen en risico's van combinatie hormoontherapie (oestrogenen en progestagen) na de menopauze te onderzoeken. Bij een interimanalyse na een gemiddelde follow-up van 5.2 jaar werd een verhoogd risico gevonden op borstkanker, hartziekten, beroertes en longembolieën. Er werd wel een reductie gevonden in de incidentie van fracturen en darmkanker maar deze voordelen wogen niet op tegen de risico's. Sindsdien worden oestrogenen niet langer voorgeschreven voor de behandeling van osteoporose. Fluoride wordt evenmin nog langer gebruikt omdat het onder invloed van fluoride nieuwgevormde bot abnormaal is van structuur en geen preventie biedt tegen fracturen of zelfs de kans hierop kan doen toenemen.

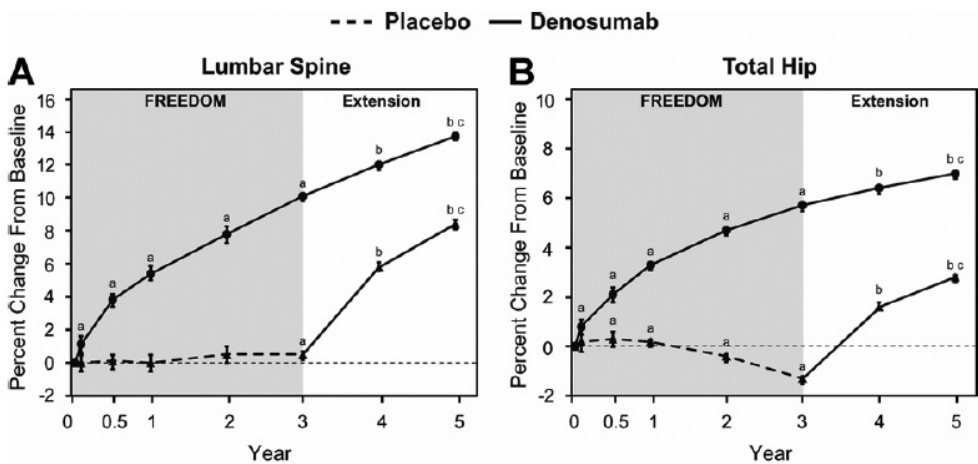
Wat zijn de ervaringen met denosomab?

Denosumab is een humaan monoklonaal antilichaam dat bindt aan RANKL en de botafbraak vermindert door de ontwikkeling en de activiteit van de osteoclasten te remmen. Het wordt toegediend als een subcutane injectie elke 6 maanden. In een grote multicentrische RCT gedurende 3 jaar (de FREEDOM trial) onder bijna 8000 postmenopausale vrouwen met osteoporose bleek denosumab zowel de kans op wervel- (-68%), als niet-wervel- (-20%) als heupfracturen (-40%) te verminderen (figuur 4, Cummings *et al*, 2009).



Figuur 4. Risicoreductie voor nieuwe fracturen na behandeling met denosumab in de FREEDOM-trial (Cummings *et al*, 2009). RR = relatieve risicoreductie.

Het middel werd over het algemeen goed verdragen en het totaal aantal ongewenste gebeurtenissen was vergelijkbaar tussen de denosumab- en de placebogroep. Wel trad iets vaker eczeem en cellulitis, inclusief erysipelas, op in de met denosumab behandelde groep maar de verhoogde kans op cellulitis en erysipelas werd niet teruggezien in de verlengingsstudie. De verlengingsstudie toonde aan dat behandeling met denosumab gedurende in totaal 5 jaar gepaard ging met een verdere toename van de botmineraaldichtheid (figuur 5), een onveranderde onderdrukking van de botombouw, een goede effectiviteit en een geruiststellend bijwerkingenprofiel. In de cross-over groep werden twee gevallen van osteonecrose van de kaak gezien. (Papapoulos *et al*, 2012). Het bijwerkingenprofiel zal zich verder uitkristalliseren in fase-4-studies.



Figuur 5. De voortgaande percentuele stijging van de botmineraaldichtheid van de lumbale wervels (A), en de totale heup (B) na behandeling met denosumab in de FREEDOM-trial en in de vervolgstudie. a: $p < 0.05$ vergeleken met FREEDOM-baseline, b: $p < 0.05$ vergeleken met FREEDOM-baseline en vervolgstudie-baseline, c: $p < 0.05$ vergeleken met jaar 4 (Papapoulos *et al*, 2012).

Nieuwe ontwikkelingen

Met een blik naar de toekomst zijn interessante nieuwe ontwikkelingen zoals, de cathepsine K-remmers en antilichamen tegen sclerostine, waarmee inmiddels fase-III-studies worden verricht.

Samenvatting

Osteoporose is een veelvoorkomende maar onder-geïdentificeerde en onderbehandelde aandoening met toenemende medische en socio-economische gevolgen.

Een verhoogde botombouw ligt vaak ten grondslag aan een verlaagde BMD en een verslechterde botarchitectuur. Voor de preventie en behandeling van osteoporose zijn leefstijlmaatregelen zoals gezonde voeding met voldoende calcium en vitamine D, lichaamsbeweging en staken van roken en overmatig alcoholgebruik van belang. Deze maatregelen zijn bij de aanwezigheid van osteoporose echter niet voldoende. Eerste keuze medicamenteuze behandeling in Nederland bestaat uit de orale bisfosfonaten alendronaat of risedronaat. Er zijn nieuwe potente medicamenten (ook i.v. of s.c.) met een sterk en breed anti-fractureffect (wervel, niet-wervel, heup) en goede tolerantie. Nieuwe en potentieel veelbelovende therapieën zoals, cathepsine K-remmers en antistoffen tegen sclerostine worden momenteel onderzocht in fase-III-onderzoeken. De therapietrouw voor de behandeling met orale osteoporosemedicatie is slecht; de persistentie na 1 jaar voor alle orale medicatie is ook in Nederland minder dan 50%. Botafbraakremmers geven mogelijk een verhoogd risico op zeer zeldzame maar vervelende bijwerkingen (osteonecrose van de kaak en atypische femurfracturen). Deze zeldzame bijwerkingen moeten worden gezien in licht van een groot therapeutisch effect. Het is derhalve van belang om deze medicamenten op goede indicatie voor te schrijven en het gebruik te herevalueren na 3 tot 5 jaar.

Referenties

Gezondheidsraad. Naar een toereikende inname van vitamine D. Den Haag: <http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/200815c.pdf>.

CBO. Richtlijn Osteoporose en fractuurpreventie, derde herziening: <http://www.cbo.nl/Downloads/1318/Definitieve%20richtlijn%20Osteoporose%2028-04-2011.pdf>.

Abrahamsen B and the DIPART Group. Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. The DIPART (vitamin D Individual Patient Analysis of Randomized Trials) Group. *BMJ* 2010; 340: b5463 doi:10.1136/bmj.b5463.

Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD et al. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. [update of Cochrane Database Syst Rev. 2005;(3):CD000227; PMID: 16034849]. [Review] [160 refs]. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD000227.

Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Baron JA *et al.* Calcium intake and hip fracture risk in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 1780-90.

Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, Mason B, Horne A, Ames R, Gamble GD, Grey A, Reid IR. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *BMJ* 2008; 336: 262-6.

Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D en Haentjes P. Need for Additional Calcium to Reduce the Risk of Hip fracture with Vitamin D Supplementation: Evidence from a Comparative Metaanalysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1415-1423.

Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A, Kutilek S, Adami S, Zanchetta J, Libanati C, Siddhanti S, Christiansen C. FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009; 361: 756-65. Epub 2009 Aug 11. Erratum in: *N Engl J Med.* 2009; 361: 1914.

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* 2011; 26: 35-41.

Netelenbos JC, Geussens PP, Ypma G en Buijs SJ. Adherence and profile of non-persistence in patients treated for osteoporosis--a large-scale, long-term retrospective study in The Netherlands. *Osteoporosis* 2011; 22: 1537-46.

Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, Brandi ML, Brown JP, Czerwiński E, Krieg MA, Man Z, Mellström D, Radominski SC, Reginster JY, Resch H, Román Ivorra JA, Roux C, Vittinghoff E, Austin M, Daizadeh N, Bradley MN, Grauer A, Cummings SR, Bone HG. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM extension. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 694-701.

Shane E, Burr D, Ebeling PR, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, Cosman F, Curtis JR, Dell R, Dempster D, Einhorn TA, Genant HK, Geusens P, Klaushofer K, Koval K, Lane JM, McKiernan F, McKinney R, Ng A, Nieves J, O'Keefe R, Papapoulos S, Sen HT, van der Meulen MC, Weinstein RS, Whyte M. 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: 2267-94. Erratum in: *J Bone Miner Res* 2011; 26: 1987.

Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in

people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 657-66.

Writing Group for the Women's Health Initiative. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-333.

PROF. DR WF LEMS



Willem Frederik Lems studeerde van 1975 -1983 geneeskunde aan Vrije Universiteit Amsterdam. Na militaire dienst, startte hij met de opleiding tot reumatoloog. In maart 1993 werd hij geregistreerd als reumatoloog, waarna hij van 1993 tot 1995 als wetenschappelijk medewerker van het Academisch Ziekenhuis Utrecht een (Reumafonds-) onderzoeksproject over corticosteroiden en osteoporose uitvoerde.

Vanaf april 1995 werd hij aangesteld als reumatoloog in Amsterdam, (aanvankelijk in JBI, later ook in Vrije Universiteit medisch centrum -VUmc).

Op 1 april 2008 volgde zijn benoeming tot hoogleraar 'metabole botveranderingen bij reumatische aandoeningen' (VUmc).

Zijn huidige taken omvatten:

- patiëntenzorg waaronder osteoporosepoli in VUmc, samen met dr IEM Bultink (reumatologe), mevr E Mackay-Menasse (osteoporoseverpleegkundige), en een reumatoloog in opleiding;
- onderwijs aan medisch studenten en artsen in opleiding tot reumatoloog;
- wetenschappelijk onderzoek naar osteoporose en naar 'metabole botveranderingen bij reumatische aandoeningen'. Tevens onderzoek naar osteoartrose, in Reade, samen met onder anderen prof J Dekker.

Aantal PubMed publicaties: 202 (maart 2012)

Daarnaast heeft hij een nevenfuncties en commissies:

- a) secretaris van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie, 2001-2007;
- b) hoofdredacteur Nederland Tijdschrift voor Reumatologie, sinds 1998, en hoofdredacteur Osteoporose Journaal sinds 2002;
- c) voorzitter van de Osteoporose werkgroep Nederlandse Vereniging voor Reumatologie, sinds 2001;
- d) secretaris van de IWO (Interdisciplinaire Werkgroep Osteoporose) sinds 1999;
- e) voorzitter multidisciplinaire CBO-richtlijn Osteoporose, sinds 2009, definitieve versie gereed in mei 2011.
- f) redacteur boek voor patiënten over Osteoporose en Fractuurpreventie, naar aanleiding van CBO-consensus, samen met Osteoporose Patiëntenvereniging en Stichting September (2011).

DE BEHANDELING VAN OSTEO-ARTROSE

WF Lems

Inleiding

Osteo-artrose (OA) is één van de meest voorkomende gewrichtsaandoeningen van het bewegingsapparaat en komt met name voor bij ouderen. De belangrijkste, objectief waarneembare kenmerken zijn verlies van gewrichtskraakbeen, lokale botwoekeringen (osteofyten), en peri-artculaire veranderingen: spierzwakte, toegenomen laxiteit. Dit leidt tot verlies van de normale verhoudingen in het gewricht, met als gevolg (pijn) klachten, ochtend- en startstijfheid en beperkingen in het bewegen (Dekker, 2011). Er is in dit artikel bewust gekozen voor 'osteo-artrose', en niet voor artrose, omdat niet alleen het kraakbeen, maar ook het bot is aangedaan.

Epidemiologie

Amerikaanse gegevens van bijvoorbeeld David Felson geven aan dat het huidige aantal patiënten met OA in de VS ongeveer 20 miljoen bedraagt, en in 2040 zijn gestegen tot 40 miljoen. Nederlandse gegevens zijn minder goed voorhanden, wat ook samenhangt met het feit dat nog niet duidelijk of de diagnose artrose moet worden gesteld op basis van klachten van de patiënt en/of op grond van radiologische afwijkingen. Als we afgaan op de radiologische afwijkingen, dan heeft de helft van alle Nederlanders ouder dan 65 jaar osteo-artrose in één of meerdere gewrichten, en geldt dat voor (vrijwel) iedereen die ouder is dan 75 jaar. Met de vergrijzing van de bevolking, en zeker met de dubbele vergrijzing, waarmee bedoeld wordt een verdere stijging van de prevalentie en incidentie van OA door een ongezonde leefstijl met overgewicht en weinig lichaamsbeweging, kunnen deze cijfers exponentieel groeien. Anders gezegd betekent dit verlies aan kwaliteit van leven voor veel ouderen, maar ook een forse impact op het jaarlijkse gezondheidszorgbudget. Bij OA in een laat stadium is een gewrichtsvervangende operatie vaak nodig. In Nederland worden in totaal per jaar naar schatting ongeveer 18.000 knieprothesen geplaatst. Een beduidend aantal wordt geplaatst in patiënten met OA. Dit brengt hoge kosten met zich mee, gedacht moet worden aan de kosten voor de operatie zelf, maar ook opname in het ziekenhuis, revalidatie, follow-up controles en dergelijke.

Naast de medische kosten zijn er ook maatschappelijke kosten. De klachten van OA, de operatie en de revalidatie zorgen dat de patiënt een periode verzuimt van zijn werk of zijn werk minder effectief kan uitoefenen, danwel meer (huishoudelijke) hulp nodig

heeft. Onderzoek naar vroege opsporing van OA kan bijdragen aan het terugdringen van deze kostenposten. Een probleem hierbij is dat, anders dan bij reumatoïde artritis, er geen scherpe criteria zijn wat onder vroege osteo-artritis wordt verstaan.

Een relatief nieuw gegeven daarbij is dat de mortaliteit bij OA hoger is dan bij gezonde controlepersonen, ook indien gecorrigeerd wordt voor de leeftijd (Arden, 2011): de gestandaardiseerde mortaliteit is 1.55 (95% betrouwbaarheidsinterval: 1.41-1.70) (Cooper en Arden, 2011). Dit heeft met name te maken met aanwezigheid van andere aandoeningen (comorbiditeit), welke meer voorkomen bij artrose in vergelijking met gezonde leeftijdsgenoten.

Pathogenese

Osteo-artrose kan op verschillende manieren ontstaan. Osteo-artrose is een multifactoriële aandoening: oorzaken van OA zijn systemisch van aard (genetisch, voeding, overgewicht, leeftijd), of zijn gelegen in intrinsieke kwetsbaarheid van het gewricht (slechte uitlijning, laxiteit, etc) of zijn extrinsiek van aard (traumatische beschadiging van het gewricht, bijvoorbeeld meniscus- en bandletsels). Het proces van aantasting van het kraakbeen is in de regel langzaam progressief, hetgeen de mogelijkheden tot interventie bemoeilijkt. Een ander punt is dat het niet alleen een kraakbeenaandoening is, maar dat er ook sprake is van kraakbeenaantasting en er soms episodisch van synovitis zijn, welke wellicht verschillend behandeld dienen te worden. Osteo-artrose kan overal in het lichaam voorkomen, maar de meest bekende vormen van deze aandoening betreffen de heup- en knie-osteo-artrose, OA van de hand en gegeneraliseerde OA.

Behandeling van osteo-artrose

De behandeldoelen van osteo-artrose zijn:

- symptomatisch (reductie van pijn en stijfheid);
- behoud van functie;
- uitstel van gewrichtsschade.

Niet-medicamenteuze behandeling

Uiteraard is informatie en voorlichting van belang. Aan de patiënt moet informatie worden verstrekt over het vaak wisselende beloop van de aandoening, en van de risicofactoren voor progressie van de aandoening. Onder de risicofactoren die een

rol spelen in de etiologie van artrose zijn er een aantal die in meerdere of mindere mate te modificeren zijn, zoals trauma, overgewicht, beroepsmatige en recreatieve overbelasting.

Het samen optreden van verschillende factoren geeft een sterk verhoogd risico op artrose en dit geeft mogelijkheden of noodzaak voor preventieve leefregels. Patiënten die ooit een knietrauma of meniscectomie hebben ondergaan, moeten voorkómen dat ze overgewicht krijgen of een beroep kiezen met lage fysieke belasting.

Recent is duidelijk geworden dat overgewicht niet alleen leidt tot mechanische (over)belasting van de knieën en de heupen, maar dat in het adipieuze vet ook cytokines voorkomen die een systemisch effect hebben op het ontstaan van progressieve osteo-artrose. Uit onderzoek is gebleken dat gewichtsreductie zowel tot lagere incidentie en progressie van OA als ook tot afname van gewrichtspijn kan leiden.

Wat betreft oefentherapie is vooral van quadricepsversterkende en cardiovasculaire oefeningen een positief effect op de pijn en op fysiek functioneren aangetoond bij patiënten met osteo-artrose van de knie en, in mindere mate van de heup.

Hulpmiddelen zoals een wandelstok of een rollator kan voor individuele patiënten erg nuttig zijn, maar er is weinig bewijs voor.

Genetische aanleg is vooralsnog een niet modificeerbare risicofactor. Ook het samen gaan van systemische en lokale factoren met genetische factoren lijkt een verhoogde kans op artrose te geven, derhalve is het ook belangrijk om patiënten met erfelijke aanleg voor artrose extra preventieve leefregels te geven.

Tegenwoordig staan voedingssupplementen zoals glucosamine (en chondroïtine) volop in de belangstelling. Aangezien eerdere onderzoeken met glucosaminen tegenstrijdige resultaten lieten zijn, eigenlijk zijn alleen die van de Italiaanse firma Rotta positief, was er rondom 2006 veel belangstelling voor de GAIT-trial, een gerandomiseerd onderzoek bij 1583 patiënten met osteo-artrose van de knie (Clegg *et al*, 2006). De primaire uitkomstmaat was een afname van 20% van de pijn in de knie tussen baseline en week 24 (WOMAC-score): hierin was geen statistisch significant verschil tussen de placebogroep (60% respons) en de glucosaminegroep (64%), de chondroïtinesulfaatgroep (65%) en de combinatiegroep (67%). De conclusie is duidelijk: dit onderzoek geeft geen steun voor de hypothese dat glucosaminen een positief effect hebben op de symptomen bij patiënten met gonartrose. Wel worden er een aantal kanttekeningen gemaakt, bijvoorbeeld over de opvallend goede placebo-respons, die ondersteunen dat nader onderzoek gewenst is. Later verscheen een Nederlandse publicatie, een RCT onder 222 patiënten met osteo-artrose van de heup (Rozendaal *et al*, 2008): glucosaminen hadden geen effect op de primaire uitkomstmaten pijn en functie,

en gewrichtsspleetversmalling. In hun editorial geven Lafeber en Bijlsma aan dat het hier een goed opgezette trial betreft met opvallend lage uitval, maar dat het negatieve resultaat wellicht samenhangt met het feit dat 60% geen radiologische OA had (Lafeber en Bijlsma, 2008).

Er zijn twee belangrijke redenen waarom voedingssupplementen frequent door patiënten worden gebruikt: enerzijds de gedachte dat natuurlijke voedingssupplementen veiliger zijn dan farmaceutische middelen, en anderzijds het feit dat medicatie in het algemeen weinig effectief is bij OA. Toch is er een potentieel risico aan het innemen van voedingssupplementen, dat mede samenhangt met het feit dat van geneesmiddelen de effectiviteit en veiligheid moet zijn aangetoond voordat een middel op de markt komt, maar dat geldt niet voor voedingssupplementen. Hierdoor kan de veiligheid van de patiënt in gevaar worden gebracht. Zo is er recent over flavocoxid een publicatie verschenen met vier patiënten met leverfunctiestoornissen: bij drie was dit 'erg waarschijnlijk', bij de vierde was het 'mogelijk' (Chalasani *et al*, 2012). De leverfunctiestoornissen, met transaminasestijgingen tot 1500 U/l, waren bij alle 4 patiënten reversibel na het staken van flavocoxid, een belangrijk argument om te veronderstellen dat de afwijkingen hiermee samenhangen. Ruwe schattingen geven aan bij 0.011% van de patiënten ernstige leverfunctiestoornissen optreden: dat is geen hoog percentage, maar waar het om gaat is om te benadrukken dat ook voedingssupplementen bijwerkingen kunnen hebben.

Medicamenteuze Behandeling

Symptomatisch:

Wat betreft medicatie bestaat er voor OA op dit moment alleen een symptomatische behandeling.

De eerste keus bij de behandeling van OA is paracetamol, zowel bij de NHG als bij internationale richtlijnen. Deze keuze komt vooral voort uit de effectiviteit in combinatie met de (gastro-intestinale) veiligheid van paracetamol. Verondersteld wordt dat langdurig gebruik van 2.5 tot 3 gram per dag veilig is. Overigens is de veiligheid van paracetamol relatief, bijvoorbeeld omdat:

- a) van hogere doseringen bekend is dat het kan leiden tot (fatale) levertoxiciteit;
- b) paracetamol een bloeddrukverhogend effect kan hebben in vergelijking met placebo, zoals vastgesteld in een recente gerandomiseerde studie (Sudano *et al*, 2010):

Voor die patiënten waar paracetamol onvoldoende effectief is (of waarbij

ontstekingsactiviteit een grote rol speelt), zijn ontstekingsremmende medicatie zoals NSAIDs en coxibs een optie. De derde stap op de medicatieladder is medicamenteuze therapie met opiaatachtigen, zoals tramadol en codeïne. Nadeel van de laatste categorie zijn de (voornamelijk gastro-intestinale) bijwerkingen, zoals obstipatie, hetgeen een belangrijk probleem kan zijn, vooral ook omdat ouderen met OA vaak immobiel zijn, en bovendien soms een verminderde dorstprikkel hebben. Daarnaast is er relatief weinig onderzoek verricht naar de effectiviteit van opiaatachtigen versus paracetamol bij patiënten met OA.

Veel meer onderzoek is verricht met NSAIDs en coxibs. Uit grote RCTs is gebleken dat de effectiviteit vergelijkbaar is, bijvoorbeeld tussen celecoxib en diclofenac (Emery *et al*, 1999), en tussen etoricoxib en diclofenac (Cannon *et al*, 2006). Laatstgenoemde studie omvatte 34.000 patiënten, groot genoeg om een analyse te doen op cardiovasculaire eindpunten: er bleek geen enkel verschil tussen etoricoxib en diclofenac. Dit is belangrijk, omdat NSAIDs en coxibs een verhoogd cardiovasculair risico hebben: een bewezen mycardinfarct of ander cardiovasculaire gebeurtenis zijn contra-indicaties. Een bekend bezwaar van NSAIDs is de NSAID-gastropathie: dyspepsie, maar vooral ook ulcera en de complicaties daarvan. De huidige richtlijn ter preventie van NSAID-gastropathie in Nederland is de CBO-consensus uit 2002, welke adviseert om profylaxe te geven aan hoog-risicopatiënten, met name patiënten van 70 jaar en ouder en/of met een ulcus in de voorgeschiedenis: het toevoegen van een protonpompremmer (ppi) of misoprostol, danwel een coxib in plaats van een NSAID. Er werd geen voorkeur uitgesproken welke strategie de voorkeur heeft, vooral omdat er destijds geen vergelijkend onderzoek was. Recent zijn er echter nieuwe gegevens die een voordeel suggereren van een coxib boven een NSAID/ppi: het CONDOR-onderzoek is een gerandomiseerd onderzoek bij ruim 4400 patiënten met osteoarthrose of reumatoïde artritis, met een verhoogd gastro-intestinaal risico, die gedurende 6 maanden dagelijks diclofenac 2x 75 mg plus omeprazol 20 mg, of 2x 200 mg celecoxib kregen (Chan *et al*, 2010). De primaire uitkomstmaat was een van te voren samengestelde uitkomstmaat, bestaande uit bloedingen uit het bovenste of onderste deel van de tractus digestivus, obstructie of perforatie, of klinisch manifeste anemie: een Hb-daling van 2 gr/dl (=1.24 mmol/l), of een afname van de haematocriet van tenminste 10%. Er was een duidelijk verschil in het aantal en percentage patiënten dat aan de primaire uitkomstmaat voldeed: 20 (0,9%) van de celecoxib-gebruikers, en 81 (3,8%) van de diclofenac/omeprazol-gebruikers: hazard ratio 4.3, (95% betrouwbaarheidsinterval 2.6-7.0, $p < 0.0001$). Dat verschil is vooral afkomstig van het verschil in het optreden van anemieën: bij 10 celecoxib-gebruikers en bij 53 diclofenac/omeprazol-gebruikers.

De hamvraag is natuurlijk de klinische relevantie van deze Hb-daling: deze zal onder andere afhankelijk zijn van de snelheid van de Hb-daling, de uitgangswaarde, de cardiovasculaire reserve, etc (Lems en Kuipers, 2011). Een andere vraag is of het specifiek een celecoxib-effect betreft, of ook geldt voor de andere coxibs.

De indruk bestaat dat paracetamol vaak in te lage dosering wordt voorgeschreven of ingenomen, hetgeen recent in twee Nederlandse studies is aangetoond: in Nijmegen werd aangetoond dat slechts bij 81% van de OA-patiënten die naar een centrum verwezen werden, adequate analgetische behandeling had plaatsgevonden (Snijders *et al*, 2011). Ook in onderzoek dat in Utrecht/Rotterdam werd uitgevoerd, kwam naar voren dat bij een substantieel deel van de OA-patiënten die op de wachtlijst stonden voor een gewrichtsprothese, nog mogelijkheden waren om de medicatie op te hogen/ te effectueren (de Boer *et al*, 2012): bij 172 patiënten op de wachtlijst voor een knieprothese-operatie, gebruikten 44 een NSAID, 47 paracetamol, en 81 (47%) geen medicatie of incidenteel paracetamol. Deze beide onderzoeken kunnen leiden tot interessante speculaties:

- a) hoe kan het zijn dat artsen (en patiënten) de richtlijnen niet volgen, met als gevolg mogelijk onnodig veel pijn bij patiënten met OA?
- b) de geleidelijke stijging aan arthroplastieken (gewrichts vervangingen) kan samenhangen met een toenemend aantal ernstige OA-patiënten, maar ook (deels) gerelateerd zijn aan suboptimale medicamenteuze (symptomatische) behandeling.

Het opmerkelijke is dat er weinig overlap is tussen de radiologische afwijkingen bij OA en het klachtenpatroon. Dit betekent dat er twee opties zijn om OA te behandelen, namelijk symptomatische behandelingen (vooral pijnstilling en eventueel ontstekingsremming), en strategieën die de progressie van de onderliggende aandoening tegengaan. Helaas is de laatste strategie nog niet erg succesvol, wat ook samenhangt met het feit dat OA een langzaam progressieve aandoening is, en dat interventiestudies meestal een relatief korte observatieduur kennen. Niettemin zijn er in 2008 enkele artikelen verschenen, waarin in post-hoc analyses naar voren kwam dat zowel alendronaat als strontium ranelaat progressie van spondylartrose leken tegen te gaan. Deze gegevens zijn afkomstig uit trials bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose, en behoeven nadere bevestiging/ analyse.

Steeds meer farmaceutische industrieën richten zich op symptomatische behandeling van OA, nieuwe onderzoeken zijn verricht met antidepressiva (duloxetine) en

opiaatachtige medicatie. Een andere belangrijke ontwikkeling is die van tanuzemab, waarbij monoclonale antistoffen worden ingespoten tegen nerve growth factor. Ondanks deze ontwikkelingen, blijven toekomstige studies naar medicatie gericht op behoud van gewrichtstructuur, zoals Disease Modifying OA Drugs, ook noodzakelijk.

Nieuwe ontwikkelingen : Disease Modyfing OA Drugs

Een nieuwe ontwikkeling is toedienen van gekarakteriseerde, levende autologe kraakbeencellen, ex vivo vermeerderd, met expressie van specifieke markereiwitten. Het is de eerst celtherapie welke door de EMEA als geneesmiddel is geregistreerd voor geneesmiddelen voor geavanceerde therapie (Saris *et al*, 2009). Er is een geregistreerde indicatie voor het herstel van enkelvoudige kraakbeendefecten van de femur condyle van de knie (graad 3 en 4) bij volwassenen.

De waarneming dat bij artrose afwijkingen in het bot optreden, is klinisch relevant, omdat het zou kunnen betekenen dat artrose wellicht te behandelen is met medicamenten waarvan de werkzaamheid bij osteoporose is aangetoond. In diermodellen zijn aanwijzingen gevonden voor de veronderstelling dat inbouw van bisfosfonaten in het bot de progressie van artrose tegengaat. Bisfosfonaten remmen de botresorptie en voorkomen zo de sclerosering van het bot. Deze gedachte leidde tot het KOSTAR-onderzoek, een acroniem voor 'Knee Osteoarthritis Structural Arthritis' (Bingham *et al*, 2006). KOSTAR was een grote studie bij 2.500 patiënten met artrose van de knie, die dubbelblind werden behandeld met placebo of drie verschillende doseringen risedronaat. Na twee jaar bleek de behandeling met risedronaat inderdaad geleid te hebben tot een dosisafhankelijke afname van de spiegel van een biochemische marker van de kraakbeenafbraak (C-terminaal crosslinking telopeptide van type 2-collageen). Deze marker wordt algemeen geaccepteerd als een indicator voor de progressie van artrose. Er werd echter geen effect van risedronaat waargenomen op de pijnklachten, en ook leidde het middel niet tot vertraging van de progressie van de radiologisch bepaalde afwijkingen in het kniegewricht.

Daarnaast zijn er twee onderzoekingen verricht waarbij de indruk gewekt wordt dat zowel alendronaat als strontiumrelaaf de radiologische progressie van spondylartrose tegengaan (Neogi *et al*, 2008; Bruyere *et al*, 2008). Wel is het belangrijk om te realiseren dat dit beide post-hoc analyses zijn, beide van een kleine subgroep van patiënten uit een grote fase-3-studie, opgezet om fractuurreductie aan te

tonen. In Bordeaux zijn tijdens de ECCEO (maart 2012) data getoond waarin bij gebruik van strontiumranelaat versus placebo een reductie in de toename van de gewrichtspleetversmalling optrad, en ook afname van pijnklachten. Deze data zijn nog niet gepubliceerd.

Wat valt hiervan te leren? Het is zeker niet de bedoeling om OA-patiënten anti-osteoporose medicatie voor te schrijven. Aan de andere kant zijn dit wel signalen die nader onderzocht moeten worden, zeker in een situatie waarin nog geen Disease Modifying OA drugs beschikbaar zijn.

Conclusie

- OA is een multifactoriële aandoening waarin meerdere structuren aangedaan zijn (niet alleen kraakbeen);
- de huidige behandeling is uitsluitend symptomatisch, door middel van niet-medicamenteuze (zoals voorlichting, oefentherapie en gewichtsreductie) en medicamenteuze (met paracetamol als 1e keus) interventies;
- er zijn nieuwe ontwikkelingen in DMOADs en in anti-osteoporose medicatie om gewrichtschade uit te stellen.

Referenties

Bingham CO, Buckland-Wright C, Garnero P *et al.* Risedronate decreases biochemical markers of cartilage degradation but does not decrease symptoms or slow radiographic progression in patients with medial compartment osteoarthritis of the knee. Results of the two-year multinational knee osteoarthritis structural arthritis study. *Arthr Rheum* 2006; 54: 3494-3507.

de Boer TN, Stukstette MJPM, Welsing PM, *et al.* Pharmacotherapy prior to total knee replacement in patients with osteoarthritis can still be optimized. 2012, Submitted.

Bruyere O, Delferriere D, Roux C, *et al.* Effects of strontium ranelate on spinal osteoarthritis progression. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 335-9.

Cannon CP, Curtis SP, Fitzgerald GA, *et al.* Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2006; 368: 1771-81.

Chan FKL, Lanas A, Scheiman J, *et al.* Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR). *Lancet* 2010; 376: 173-79.

Chalasanani N, Vuppalanchi R, Navarro V, et al. Acute liver injury due to a flavocoxid (Limbrel) a medical food for osteoarthritis. *Ann Int Med* 2012; 156: 857-860.

Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, et al. Glucosamine, Chondroitin sulphate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *New Engl J Med* 2006; 354: 795-808.

Cooper C, Arden NK. Excess mortality in osteoarthritis. *BMJ* 2011; Epub

Dekker J, Peter W, van der Leeden M, Lems WF. Over artrose. *Ned Tijdschr Geneeskunde* 2011; 155: 30-31, A 3462.

Emery P, Zeidler H, Kvien TK et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis : a randomised double-blind comparison. *Lancet* 1999; 354: 2106-2111.

Lafeber F, Bijlsma JWJ. Glucosamine Sulphate in osteoarthritis: the jury is still out. Editorial. *Ann Int Med* 2008; 148: 315-316.

Lems WF, Kuipers EJ. Preventie van NSAID-gastroopathie: het verschil tussen coxibs en PPI: *NTvG* 2011; 45: A 2663.

Neogi T, Nevitt MC, Ensrud KE, et al. The effect of alendronate on progression of spinal osteophytes and disc space narrowing. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1427-30.

Rozendaal RM, Koes BW, van Osch GJ, et al. Effect of glucosamine sulphate on osteoarthritis, a randomized trial. *Ann Int Med* 2008; 148: 268-277.

Saris DBF, vanLauwe J, Victor J, et al. Treatment of symptomatic cartilage defects of the knee. *Am J Sports Med* 2009; 37: 10 S.

Snijders GE, den Broeder AA, van Riel PL, et al. Evidence-based tailored conservative treatment of knee and hip osteoarthritis: between knowing and doing. *Scand J Rheumatol* 2011; 40: 225-31.

Sudano I, Flammer AJ, Penat D, et al. Acetaminophen increases blood pressure in patients with coronary artery diseases. *Circulation* 2010; 122: 1789-96.

DR MJJE VAN DRIEL



Marjolein van Driel (1968) studeerde Gezondheidswetenschappen (afstudeerrichting Biologische gezondheidkunde) aan de universiteit van Maastricht. Vervolgens deed zij promotie-onderzoek naar de rol van CD44-variantmoleculen als risicofactoren bij Multiple Myeloma op de afdeling Immunologie van het Utrechts Medisch Centrum (promotor prof. dr Hans Clevers). Sinds 1999 is zij werkzaam aan het Erasmus MC bij de afdeling Inwendige Geneeskunde (laboratorium voor calcium- en botstofwisseling, onder leiding van prof. dr Hans van Leeuwen). Daar bestudeert zij met behulp van in vitro modellen de cellulaire interactie tussen botcellen onderling, en botcellen en tumorcellen.

MJJE van Driel

Primaire maligniteiten van het bot

Kanker die in het bot ontstaat, is zeldzaam. Volgens de databank van het Integraal Kankercentrum was het aantal nieuwe gevallen van kanker van bot, gewrichten, en gewrichtskraakbeen in 2010 in Nederland 275 (www.iknl.nl). Wereldwijd vormt primaire botkanker 0.2% van de totale voorkomende kankersoorten en 6% van de maligniteiten bij kinderen (www.who.int/en/). Voor alle primaire bottumoren geldt dat ze agressief groeien en niet voldoende reageren op de huidige therapieën (chemotherapie en waar mogelijk operatief verwijderen van de tumor).

De meest voorkomende primaire botmaligniteiten zijn:

Osteosarcoom

Karakteristiek van deze tumor is dat de kankercellen osteoïd produceren. Deze mesenchymale tumoren zijn ontstaan uit osteoblast-progenitorcellen die een accumulatie van mutaties hebben ondergaan waardoor er excessieve proliferatie kan plaatsvinden en er geen normale osteoblastdifferentiatie optreedt. De tumor wordt vaak aangetroffen in de epifyse waar groei van het bot plaatsvindt, meestal in de knie en met name bij adolescenten, de leeftijdspiek ligt tussen de 10-25 jaar. Een tweede leeftijdspiek ligt na de 60 jaar, hierbij ontstaat het osteosarcoom vaak na aanwezigheid van de ziekte van Paget (niet-maligne botziekte) (Basu-Roy *et al*, 2012).

Slechts een beperkt aantal geneesmiddelen heeft een effect, en de huidige therapieën bestaan uit een combinatie van minstens twee van de volgende middelen: doxorubicine, cisplatine, methotrexaat en ifosfamide. Nog steeds sterven 30-40% van de patiënten en zijn nieuwe therapieën dringend nodig. Veelbelovend zijn onder andere therapieën met T-cellen (Fallarini *et al*, 2012) en de ontdekking van markers op de kankerstemcellen die mogelijk betrokken zijn bij de resistentie tegen geneesmiddelen (Honoki *et al*, 2010).

Nieuwe wegen worden ook ingeslagen door het gebruik van microRNA (miRNA)-profiling studies. Bij osteosarcomen zijn verschillende miRNA-genen met oncogene en tumorsuppressoreigenschappen geïdentificeerd. Met name de expressie van het oncogene miR-17-92-cluster is hoger bij osteosarcomen (Baumhoer *et al*, 2012).

Ewing's sarcoom

Net als de osteosarcoom komt deze bottumor vaak voor in de leeftijdsgroep van

10-25 jaar, in de middelste delen van het bot, vaak in de heup, ribben, bovenarm en dijbeen. De tumor wordt gekarakteriseerd door een uitgroei van ronde cellen en de aanwezigheid van een chromosomale translocatie (t(11;22)(q24;q12), fusie van EWS-gen met FLI-1 gen) (Riggi en Stamenkovic, 2007). Ook deze sarcomen zijn vaak agressief en resistent tegen de huidige therapieën, de ontdekking van mesenchymale kankerstemcellen in Ewing's sarcomen (Suvà *et al*, 2009), en de daarop volgende bevinding dat het EWS-FLI-1 fusie-gen miRNA145 en SOX2-expressie kan moduleren en zo de mesenchymale stamcel kan reprogrammeren tot een Ewing's sarcoom kankerstemcel biedt perspectieven voor effectievere therapieën (Riggi *et al*, 2010).

Chondrosarcoom

Chondrosarcoom is een maligne kraakbeenvormende tumor in het bot en komt vooral voor bij volwassenen ouder dan 50 jaar, meestel rond het bekken, de knie, schouder, of bovenste deel van het dijbeen (Bovee *et al*, 2005). Ook hier is nog geen afdoende behandelmethode gevonden voor met name de vergevorderde stadia van de ziekte. Nieuwe mogelijkheden worden onderzocht: de mTOR-inhibitor everolimus blokkeert celproliferatie en voorkomt tumorprogressie in een in vivo ratmodel. Een klinische trial hiervoor wordt opgezet (Perez *et al*, 2012).

Primaire botmaligniteiten die nog zeldzamer zijn dan bovengenoemde zijn: fibrosarcomen, giant-celtumoren, adamaninomen en chordomen.

Primaire maligniteiten van het beenmerg

Dit zijn de vormen van kanker die ontstaan in de cellen die in het beenmerg geproduceerd worden (zoals leukemie, lymfomen en multiple myeloma). Hiervan is multiple myeloma (ook wel ziekte van Kahler genoemd) degene die het meest het bot aantast.

Multiple myeloma

In 2010 was het aantal nieuwe gevallen van deze aandoening geregistreerd door het Integraal Kankercentrum in Nederland 1086 (www.iknl.nl). Wereldwijd is de leeftijd gecorrigeerde incidentie 4 per 100.000 personen, multiple myeloma vormt 10% van alle bloedmaligniteiten en komt meestal voor bij personen ouder dan 65 jaar (Rajkumar, 2011).

Multiple myeloma is een woekering van plasmacellen in het beenmerg (meer dan 10%), en wordt gekarakteriseerd door botafbraak, nierfalen, anemie, en

hypercalcemie (Kyle en Rajkumar, 2004). Bij multiple myeloma vindt een accumulatie van osteoclasten plaats in de gebieden grenzend aan de myeloma-plasmacellen, waardoor de botresorptie sterk stijgt. Tegelijkertijd wordt de osteoblastdifferentiatie geremd. Als de myelomacellen hechten aan stromale cellen in het beenmerg, wordt de productie van IL-6 (interleukine 6) sterk gestimuleerd. IL-6 stimuleert zowel de vorming van osteoclasten als de groei van de tumorcellen. Bij multiple myeloma is ook de productie van RANKL (nuclear factor kappa-B ligand) in de micro-omgeving van het bot gestegen, hetgeen ook de osteoclastvorming stimuleert. Bij 70% van de myelomapatiënten produceren de myelomacellen MIP1 (macrophage inflammatory protein 1alpha). Dit eiwit versterkt de werking van RANKL en IL-6 en versterkt bovendien de adhesieve interacties tussen stromale cellen en myelomacellen door de expressie van 1-integrinen op de myeloma cellen te verhogen.

De oorzaak van een verlaagde osteoblastrespons bij multiple myeloma is onbekend. Mogelijk speelt DKK1 (Dickkopf 1), een Wnt-signalling-antagonist, hierin een rol (Roodman, 2004).

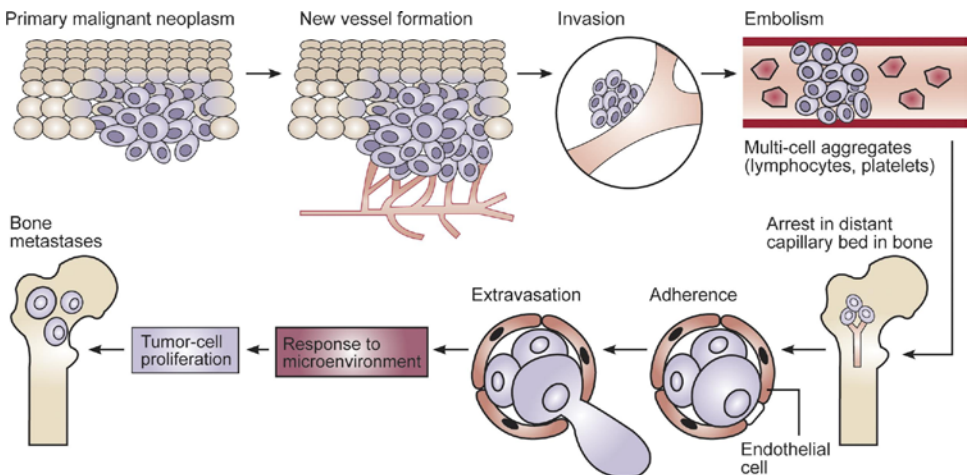
De behandeling van multiple myeloma is sterk veranderd in de laatste 10 jaar. Combinaties van 2 en 3 geneesmiddelen waaronder immunomodulerende middelen (thalidomide, lenalidomide) en/of bortezomib zijn de initiële therapie. Autologe stamceltransplantatie wordt ook toegepast en kan de overlevingsduur verlengen. De meest nieuwe therapieën zijn met pomalidomide, carfilzomib, elotuzumab, MLN9708, histon deacetylase remmers, PI3K remmers en heat shock protein 90 remmers (Rajkumar, 2011).

In het netwerk van interacties tussen multiple-myelomacellen en de beenmergmicro-omgeving spelen ook adhesiemoleculen een belangrijke rol en vormen belangrijke 'targets' voor therapeutische interventies. De SDF-1 / CXCR4 as is een belangrijke factor in de homing van multiple-myelomacellen naar het beenmerg. Integrinen en syndecan-1 / CD138 zijn belangrijke myelomareceptoren van extra cellulaire matrixcomponenten en stromale cellen. CD44 en RHAMM zijn de belangrijkste hyaluronzuurreceptoren (Katz, 2010). De met tumorgroei geassocieerde variant isovormen van CD44, met name CD44v6 en v9 zijn betrokken bij de binding van multiple-myelomacellen aan stromale beenmergcellen. CD44v9 gemedieerde tumorcelbinding veroorzaakt ook een significante stijging van de IL-6-productie door deze stromale beenmergcellen (Van Driel *et al*, 2002).

De overlevingsduur van multiple myeloma is de afgelopen 10 jaar sterk verbeterd. Naast de behandelmethoden hierboven genoemd zijn er ook verbeteringen in de meer ondersteunende therapieën, met name met bisfosfonaten (Rajkumar, 2011).

Botmetastasen

Kanker die elders in het lichaam is ontstaan maar uitzaait (metastaseert) naar het bot, komt veel vaker voor dan primaire botkanker. Elk type kanker kan naar het bot metastaseren, maar het vaakst gaat het om tumoren van prostaat en borst (70-90% van de patiënten). Botmetastasen ontstaan vaak in de heup, dijbeen, schouder en ruggengraat. De exacte incidentie is onbekend, maar in de USA sterven jaarlijks ongeveer 350.000 mensen aan botmetastasen. Wanneer tumoren naar bot metastaseren is er nauwelijks nog genezing mogelijk. De gevolgen van botmetastasen zijn vernietigend: ernstige pijn, pathologische fracturen, hypercalcemie, compressie van het ruggenmerg en andere zenuwcompressie-syndromen (Roodman, 2004).



Figuur 1. Het multistepproces van tumorcelmetastasering: van een primaire tumor naar het bot (uit Guise, 2010).

Metastasering naar het bot is een multistepproces (figuur 1). Eerst moeten tumorcellen zich losmaken van de primaire tumor en door de bloedvaten dringen. In de bloedbaan worden ze aangetrokken door het doelwitweefsel. Tumorcellen die uit de bloedbaan treden en het skelet bereiken hechten aan de endosteum laag in de binnenkant van het bot/beenmerg en groeien daar verder. De micro-omgeving van het bot bestaat uit osteoblasten, osteoclasten en osteocyten in de gemineraliseerde botmatrix. Maar ook hematopoiëtische cellen, immuuncellen, stromale cellen en endotheelcellen vormen een onderdeel van deze omgeving. Door de 'crosstalk' tussen tumorcellen en de botomgeving ontstaat een vicieuze cirkel van tumorgroei en botremodeling, in het

voordeel van de tumorcellen en in het nadeel van het bot (Casimiro *et al*, 2009). Door de invasie van tumorcellen ontstaat er een disbalans tussen botvorming en botresorptie. Dit resulteert in meer botlysis of meer botvorming afhankelijk van het origine van de kanker, waarbij in beide gevallen zowel osteoblasten als osteoclasten betrokken kunnen zijn (Ortiz en Lin, 2012). Patiënten kunnen zowel osteolytische als osteoblastische metastasen hebben of combinaties van beide. De meeste patiënten met borstkanker hebben osteolytische lesies, maar 15-20% hebben osteoblastische lesies. Patiënten met prostaatkanker hebben voornamelijk osteoblastische lesies, maar er is ook een verhoogde botresorptie (Roodman, 2004).

Tumormetastasering wordt bepaald door zeer specifieke interacties tussen metastaserende tumorcellen ('seed') en de micro-omgeving van het doelwitorgaan ('soil'). De huidige ideeën zijn dat botmetastasetumorcellen de 'homing' van hematopoïetische stamcellen naar het beenmerg kunnen nabootsen, door onder andere gebruik te maken van de zelfde chemokinerceptoren. Bovendien is aangetoond dat ze gebruik maken van dezelfde 'niche'. Ook aanwezige macrofagen spelen een rol: TAMs (tumor-associated macrophages) ofwel M2-macrofagen reguleren tumorprogressie. Botmetastasen brengen CCL2 tot expressie hetgeen monocyten naar plaatsen van tumorgroei rekruteert, die dan differentiëren naar TAMs en osteoclasten. TAMs produceren pro-angiogenesecytokinen zoals uPA (urokinase-type plasminogen activator), TNF (tumor necrosis factor-alpha), IL-1, VEGF en NO (stikstofmono-oxide). TAMs produceren ook groeifactoren en proteinasen zoals MMP-7 en 9, FGF (fibroblast growth factor), HGF (hepatocyte growth factor), EGF (epidermal growth factor) en PDGF (platelet-derived growth factor). Deze factoren hebben alle een pro-tumorigene werking.

In de beenmerg omgeving infiltreren ook immuuncellen in tumoren, waaronder MDSCs (myeloid-derived suppressor cells). Deze cellen dragen bij aan de immuun'escape' van de tumorcellen, ze stimuleren de angiogenese, brengen matrix metalloproteasen (MMP-9) tot expressie, en kunnen incorporeren in de endotheellaag. Een andere hematopoietische cel in de micro-omgeving van het beenmerg is de megakaryocyt. Waarschijnlijk zijn dit de eerste cellen die de metastaserende tumorcel ontmoet. Interessant is dat deze megakaryocyten tumorcelgroei remmen en apoptose induceren. Megakaryocyten stimuleren bovendien de osteoblastsynthese van collageen I, RANKL en OPG (osteoprotegerin), en hebben zo effect op de osteoblastdifferentiatie en regulatie van osteoclastogenese. De eindprodukten van megakaryocyten, bloedplaatjes, hebben tegenovergestelde effecten en stimuleren juist de groei van

botmetastasecellen. Moleculaire mechanismen en klinische data moeten de rol van megakaryocyten in de tumor die metastaseren naar het bot verder ophelderen (Park *et al*, 2011).

Botmetastasen afkomstig van borsttumoren

PTHrP (parathyroid hormone-related peptide) is waarschijnlijk de belangrijkste factor die door borstkankercellen in het bot (verhoogd) geproduceerd wordt. PTHrP stimuleert de vorming van osteoclasten. Dit gebeurt door een verhoging van de expressie van RANKL op stromale cellen in het beenmerg. Door de stimulatie van osteoclastvorming en daarmee de botresorptie wordt de productie van TGF (transforming growth factor-beta) vanuit de botmatrix gestimuleerd. TGF zelf zorgt weer voor verhoogde productie van PTHrP door de tumorcellen. In deze vicieuze cirkel van borstkankermetastasen veroorzaakt de botafbraak verhoogde calciumspiegels, wat weer de groei van de tumorcellen stimuleert en de productie van PTHrP.

Borstkankercellen produceren ook interleukine-6, prostaglandine E2, macrophage colony-stimulating factor, interleukine-1, en tumor necrosis factor, die ook een belangrijke rol kunnen spelen in de inductie van osteoclastvorming door borstkankermetastasen.

De factor ET-1 (endotheline-1) is betrokken bij de osteoblastische metastasen van borstkanker en stimuleert de botvorming en osteoblastproliferatie (Roodman, 2004).

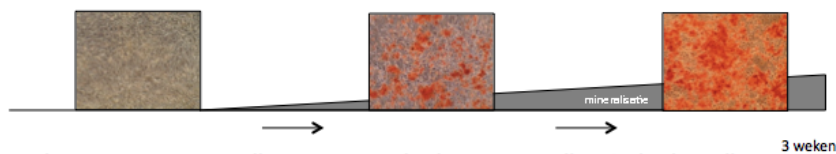
Botmetastasen afkomstig van prostaattumoren

De processen van prostaattumorcellen in botmetastasering zijn minder duidelijk dan bij borsttumoren. Verschillende factoren zijn hierbij betrokken, een ervan is het peptide ET-1 afkomstig van de tumorcellen. Hoewel het precieze mechanisme niet duidelijk is, lijkt het de osteoblastproliferatie te stimuleren via de ETAR (endotheline-A receptor), hetgeen leidt tot pathologische botvorming. ET-1 heeft veel doelwitgenen zoals IL-6, Wnt5a, CTGF (connective tissue growth factor) en RANKL. Bovendien onderdrukt ET-1 de negatieve regulator van de Wnt signalling pathway, DKK1. PTHrP wordt ook gevonden in prostaatkankerbotmetastasen. Dit wordt echter afgebroken door PSA (prostaatspecifiek antigeen), een kallikreine serine protease, zodat de osteolytische effecten geïnactiveerd worden.

Andere factoren die betrokken zijn bij de botmetastasen van prostaattumorcellen zijn TGF, FGF (fibroblast growth factor), BMPs (bone morphogenetic proteins), PDGF (platelet-derived growth factor), IGF-1 (insulin-like growth factor), adrenomedullin, en proteasen (Theriault en Theriault, 2011).

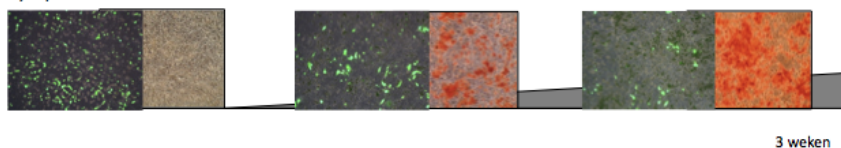
**Model om wederzijdse effecten van kankercellen en botcellen te bestuderen:
samenkweken van humane osteoblasten met humane prostaatkanker metastase cellen**

Osteoblasten: rode kleur is mineralisatie

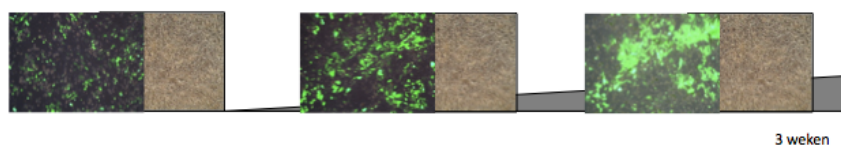


Co-cultuur met metastase cellen van prostaatkanker: groene cellen zijn kanker cellen

1. Lymph-metastasen



2. Bot-metastasen



Alleen de bot-metastase cellen tasten de botvorming aan (remmen de mineralisatie, panel 2) en groeien onverminderd door. De lymph-metastase cellen tasten het bot niet aan en worden door het gemineraliseerde bot geremd in hun groei (panel 1).

Figuur 2. Co-cultuur van osteoblasten en prostaatkankermetastasecellen (Van Driel, manuscript in voorbereiding).

De rol van de osteoblasten in de interactie met prostaatmetastasecellen wordt momenteel door onze groep onderzocht met behulp van een door ZonMw en de stichting Proefdiervrij gesubsidieerde in vitro-studie.

Wij ontwikkelen hiervoor een compleet humaan celmodel dat

1. de metastasering van kankercellen naar bot meet, en
2. de wederzijdse effecten van kankercellen en botcellen bestudeert.

Het in vitro-model in ontwikkeling (1) test de migratie van tumorcellen door een laagje gel naar botcellen. Het verschil in migratie geeft aan welke tumorcellen naar bot metastaseren en welke niet en zou mogelijk van voorspellende waarde kunnen zijn voor een kankerpatiënt. Bovendien zal het model de mogelijkheid bieden om therapeutica te testen die metastasen kunnen remmen. De mogelijkheid die het model ook biedt om direct de wederzijdse effecten van de tumorcellen op de botvorming te bestuderen, kan leiden tot de identificatie van nieuwe therapeutische 'targets'.

De wederzijdse effecten van prostaatmetastasecellen en osteoblasten (2) worden getest door middel van co-culturen tijdens verschillende stadia van osteoblastdifferentiatie.

Preliminare resultaten laten zien dat het stadium van osteoblastdifferentiatie erg belangrijk is voor groei van tumorcellen: vroege, onrijpe osteoblasten stimuleren tumorcelgroei, terwijl late, gedifferentieerde osteoblasten de tumorcelgroei remmen. Botmetastaseprostaatcellen houden de osteoblasten in een vroege, onrijpe fase en stimuleren zo de eigen groei. Controle lymphmetastaseprostaatcellen hebben geen effect op de osteoblasten (figuur 2).

Behandeling van botmetastasen

Tot nu toe zijn de behandelstrategieën van botmetastasen palliatief of gericht op de primaire tumor. Maar met de toenemende biologische inzichten in de mechanismen van de kankermetastasen wordt dit perspectief anders en heeft het al geleid tot de komst van botgerichte therapieën. Gezien het multistepproces van tumormetastasering zijn er verschillende aanknopingspunten voor therapeutische interventies.

Omdat osteolytische lesies meer voorkomen, zijn remmers van botresorptie logische kandidaten. Bisfosfonaten worden tegenwoordig gebruikt als lange-termijnbehandeling voor osteolytische botlesies. Alendronaat, risedronaat, en zoledronaat zijn stikstofbevattende bisfosfonaten die de apoptose van osteoclasten induceren. Clodronaat en etidronaat induceren ook de apoptose van osteoclasten maar zijn niet-stikstofbevattende bisfosfonaten en hebben een ander werkingsmechanisme. Ook het humane RANKL-antilichaam denosumab is een sterke remmer van de osteoclastogenese en onderdrukt de botresorptie (Guise, 2010).

Drie prominente klinische trials zijn uitgevoerd om de effectiviteit van denosumab in botmetastasen te testen. In twee van de drie werd gevonden dat denosumab de tijd tot de eerste botgerelateerde gebeurtenis significant meer vertraagde dan zoledronaat bij patiënten met borstkanker of prostaatkanker met botmetastasen. Uit de derde trial kwam dat denosumab niet beter was dan zoledronaat bij patiënten met metastasen van solide tumoren, anders dan borst- en prostaattumoren. De totale overleving en progressievrije overleving waren gelijk tussen zoledronaat en denosumab (Iranikhah *et al*, 2012).

Andere (mogelijke) therapieën zijn neutraliserende antilichamen tegen PTHrP, small-molecule remmers van TGF receptor 1 kinase, odanacatib (een cathepsine-K-remmer, anti-resorptie), PSK1404 (nonpeptide antagonist van alfa v beta 3 integrine), ETAR-agonisten die de ET-1 signalling pathway remmen, BHK880 (anti-DKK1 monoclonaal antilichaam), bortezomib (proteosomeremmer, inductie van osteoblastfunctie). Deze behandelmethoden moeten nog verder onderzocht worden, maar zijn bemoedigend voor de toekomst (Guise, 2010).

Slot

Botmetastasen zijn het grootste probleem voor de kankerpatiënt en hebben een slechte prognose. Meer kennis over de interactie tussen de tumorcellen en de botomgeving is van cruciaal belang voor de ontwikkeling van nieuwe (bot-gerichte) therapeutica.

Referenties

- Basu-Roy U, Basilico C, Mansukhani A.** Perspectives on cancer stem cells in osteosarcoma. *Cancer Lett* 2012; article in press.
- Baumhoer D, Zillmer S, Unger K, Rosemann M, Atkinson MJ, Irmeler M, Beckers J, Siggelkow H, von Luettichau I, Jundt G, Smida J, Natrath M.** MicroRNA profiling with correlation to gene expression revealed the oncogenic miR-17-92 cluster to be up-regulated in osteosarcoma. *Cancer Genet* 2012; 205: 212-9.
- Bovee JV, Cleton-Jansen AM, Taminiau AH, Hogendoorn PC.** Emerging pathways in the development of chondrosarcoma of bone and implications for targeted treatment. *Lancet Oncol.* 2005; 6: 599-607.
- Casimiro S, Guise TA, Chirgwin J.** The critical role of the bone microenvironment in cancer metastases. *Mol Cel Endocrinol* 2009; 310: 71-81.
- Fallarini S, Paoletti T, Orsi Battaglini N, Lombardi G.** iNKT cells increase drug-induced osteosarcoma cell death. *Br J Pharmacol.* 2012; article in press.
- Guise T.** Examining the metastatic niche: targeting the microenvironment. *Semin Oncol* 2010; 37: S2-S14.
- Honoki K, Fujii H, Kubo A, Kido A, Mori T, Tanaka Y, Tsujiuchi T.** Possible involvement of stem-like populations with elevated ALDH1 in sarcomas for chemotherapeutic drug resistance. *Oncol Rep* 2010; 24: 501-5.
- Iranikhah M, Wilborn TW, Wensel TM, Ferrell JB.** Denosumab for the prevention of skeletal-related events in patients with bone metastasis from solid tumor. *Pharmacotherapy* 2012; 32: 274-84.
- Katz BZ.** Adhesion molecules-The lifelines of multiple myeloma cells. *Seminars in cancer biology* 2010; 20: 186-195.
- Kyle RA, Rajkumar SV.** Multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2004; 351:1860-187.
- Ortiz A, Lin SH.** Osteolytic and osteoblastic bone metastases: two extremes of the same spectrum? *Recent Results Cancer Res* 2012; 192: 225-33.
- Park SI, Soki FN, McCauley LK.** Roles of bone marrow cells in skeletal metastases: no longer bystanders. *Cancer microenv* 2011; 4: 237-246.

Perez J, Decouvelaere AV, Pointecouteau T, Pissaloux D, Michot JP, Besse A, Blay JY, Dutour A. Inhibition of chondrosarcoma growth by mTOR inhibitor in an in vivo syngeneic rat model. *PLoS One* 2012; 7: e32458.

Rajkumar SV. Treatment of multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8: 479-491.

Riggi N, Stamenkovic I. The biology of Ewing sarcoma. *Cancer Lett* 2007; 254: 1-10.

Riggi N, Suvà ML, De Vito C, Provero P, Stehle JC, Baumer K, Cironi L, Janiszewska M, Petricevic T, Suvà D, Tercier S, Joseph JM, Guillou L, Stamenkovic I. EWS-FLI-1 modulates miRNA145 and SOX2 expression to initiate mesenchymal stem cell reprogramming toward Ewing sarcoma cancer stem cells. *Genes Dev* 2010; 24: 916-32.

Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004; 350: 1655-64.

Suvà ML, Riggi N, Stehle JC, Baumer K, Tercier S, Joseph JM, Suvà D, Clément V, Provero P, Cironi L, Osterheld MC, Guillou L, Stamenkovic I. Identification of cancer stem cells in Ewing's sarcoma. *Cancer Res* 2009; 69: 1776-81.

Theriault RL, Theriault RL. Biology of bone metastases. *Cancer Control* 2012; 19: 92-101.

Van Driel M, Günther U, van Kessel AC, Joling P, Stauder R, Lokhorst HM, Bloem AC. CD44 variant isoforms are involved in plasma cell adhesion to bone marrow stromal cells. *Leukemia* 2002; 16: 135-43.

DR MC KRUYT



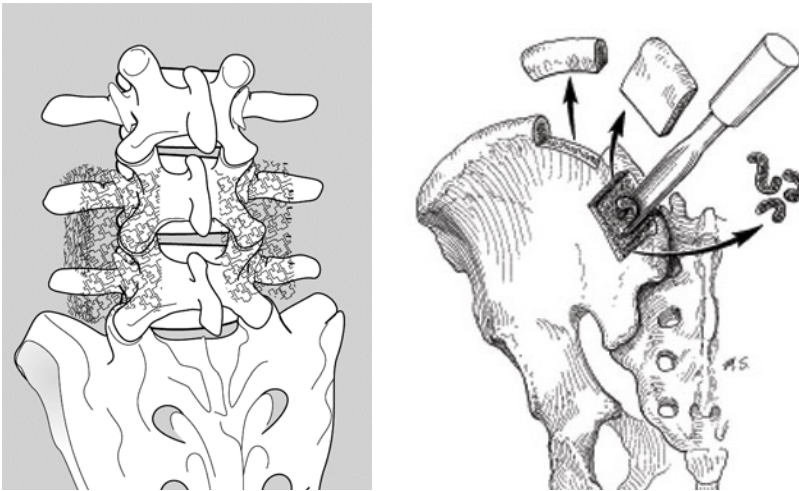
Moyo C Kruyt studeerde geneeskunde aan de Universiteit Utrecht. Daarna volgde hij een promotietraject op het gebied van bot tissue-engineering met als promotores prof. C van Blitterswijk en prof. W Dhert. Het onderzoeksproject was een toen nog nieuwe samenwerkingsconstructie tussen de academie en het bedrijfsleven (Isotis). Tijdens dit traject werd de basis gelegd voor verder onderzoek op dit gebied en de begeleiding van promovendi en studenten. Na zijn promotie volgde de opleiding tot orthopedisch chirurg en een fellowship spinale chirurgie bij prof. C Öner. Momenteel is hij als orthopeed verbonden aan het UMC Utrecht en het OLVG Amsterdam. In het UMC Utrecht is hij onderdeel van de researchstaf regeneratieve geneeskunde en betrokken bij tal van fundamentele en klinische studies op dit gebied.

VAN BOTBEHANDELING TOT BOTVERVANGING

MC Kruyt

Inleiding

Binnen de orthopaedie wordt op grote schaal gebruik gemaakt van lichaamseigen bot, ookwel autoloog botgraft of autograft genoemd. Dit wordt gebruikt om het genezingsproces van vaak gecompliceerde reparaties aan het bot te stimuleren. Een goed voorbeeld is de zogenaamde posterolaterale wervelfusie: hierbij wordt het lichaamseigen bot naast de wervellichamen gelegd. Nieuw bot dat vanuit de wervellichamen groeit kan het getransplanteerde bot als model/voorbeeld gebruiken en het in de loop van de tijd volledig vervangen, zo kunnen de twee wervellichamen met nieuw bot aan elkaar vast groeien (zie figuur 1, links).



Figuur 1. links: posterolaterale wervelfusie waarbij autograft tussen de wervels en processus transversus is gelegd om een benige brug te vormen; rechts: mogelijkheden om autograft uit het bekkenbot te winnen.

Door evolutionaire selectie heeft het menselijk lichaam zich gedurende minstens een miljoen jaar uiterst efficiënt ontwikkeld. Daarbij is geen rekening gehouden met de orthopaedische mogelijkheden van de laatste honderd jaar. Helaas is er dus geen (grote) voorraad reservebot aangemaakt. Het wegnemen van lichaamseigen bot (meestal uit de bekkenkam) is dus in principe een verminking die niet straffeloos kan plaatsvinden.

De nadelige gevolgen zijn veelomvattend en betreffen met name pijnklachten.

Een grote uitdaging is daarom een alternatief te ontwikkelen voor het lichaamseigen bot met wel alle voordelen, maar niet de nadelen. Daarvoor is het belangrijk de voordelen van het lichaamseigen bot te kennen en mee te nemen in de ontwikkeling van een alternatief: in de eerste plaats wordt het lichaamseigen bot niet als lichaamsvreemd ervaren en kan het probleemloos worden geïmplanteerd zonder afstotingsverschijnselen. Bij bot van andere (menselijke) donoren, dat veelvuldig als een alternatief wordt gebruikt, is acceptatie van het weefsel wel een probleem, naast het risico dat ziektekiemen kunnen worden overgebracht. Ook synthetische alternatieven worden lang niet altijd geaccepteerd door het lichaam, met name polymeren worden moeilijk in een botomgeving opgenomen.

In de tweede plaats is een belangrijk voordeel van met name het trabeculaire bot (uit de bekkenkam) dat dit een uitstekend voorbeeldmateriaal is voor het nieuwe reparatiebot. Een omstreken maar zeer opvallend verschil tussen het lichaamseigen bot en de huidige alternatieven, is dat het lichaamseigen bot vol met levende cellen zit op het moment van transplantatie. In hoeverre dit ook echt een voordeel is, is tot op heden onbekend. De belangrijkste reden om hieraan te twijfelen is dat de cellen gedurende de eerste periode na transplantatie afgesloten zijn van bloedvoorziening en daardoor moeilijk kunnen overleven. Vele onderzoekers stellen daarom dat alleen in het allerbuitenste deel (zo'n 300 μm), of in zeer kleine transplantaten (enige kubieke millimeters) cellen kunnen overleven, terwijl de gangbare grootte van een klinisch toegepast implantaat al gauw enige kubieke centimeters is (1000 x zo groot). De ontwikkeling van een alternatief is de laatste decennia in een stroomversnelling geraakt door het combineren van biologische kennis met technische materiaalkundige kennis. Deze wetenschap staat nu bekend als tissue engineering of regeneratieve geneeskunde.

De fundamenten voor een regeneratieve botvervanger

Dragermateriaal of scaffold

Vanuit de technische chemie werd in de jaren 70 ontdekt dat het mogelijk is calciumfosfaten zo te mengen en te bakken dat een poreus keramiek ontstaat. Dit materiaal bleek volledig door het lichaam te worden geaccepteerd en, beter nog, een uitstekende geleider voor nieuwe botvorming. Eigenlijk is dat ook niet zo verwonderlijk omdat het mineraal waaruit bot voor het grootste deel bestaat, chemisch gezien, van dezelfde compositie is. Inmiddels zijn er vele keramieken ontwikkeld en is het proces zodanig onder controle dat scaffolds met optimale porositeit en poriëngrootte op grote schaal kunnen worden gemaakt.

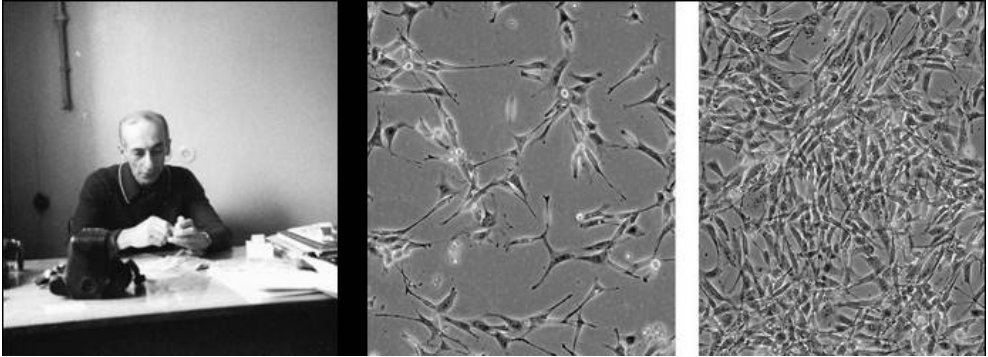


Figuur 2. Voorbeelden van poreus keramiek zoals die in de kliniek worden gebruikt. Dit zijn blokjes van ongeveer 1 cm . figuren graag zo plaatsen dat er geen klein regeltje boven staat zoals hier!

Momenteel is het tricalciumfosfaat(TCP)-scaffold het meest veelbelovend. Dit heeft als voordeel dat het uitstekend integreert in bot en op de langere termijn wordt afgebroken door het natuurlijke remodeleringsproces van bot.

Stamcellen

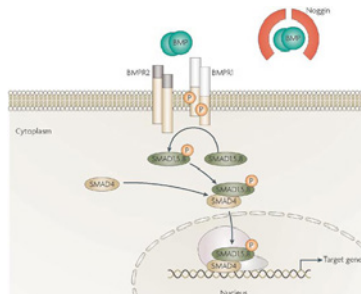
Vanuit de haematologie was in de jaren 60 ontdekt dat om bloedstamcellen, die werden gebruikt voor beenmergtransplantaties, buiten het lichaam te laten groeien, deze cellen op een matras van ondersteunende cellen gekweekt moesten worden. Deze cellen bleken in het beenmerg aanwezig en werden stromale cellen (Latijn voor matrascellen) genoemd. Lang bleven deze cellen alleen verdienstelijk voor het kweken van de haematologische cellen, tot werd ontdekt dat deze stromale cellen zich in allerlei richtingen konden ontwikkelen. Deze richtingen waren allemaal binnen een bepaalde embryonale kiemlaag, de zogenoemde mesenchymale laag, waaruit het steun- en bewegingsapparaat ontstaat, met onder andere bot- en kraakbeencellen. Een andere naam voor deze cellen is daarom ook wel mesenchymale stamcellen. Veruit de belangrijkste naam op dit gebied is die van Alexander Friedenstein verbonden aan het Gamalaya onderzoeksinstituut in Moskou, in die tijd vrijwel volledig geïsoleerd van de rest van de wereld. Ondanks alle beperkingen heeft hij toch een aantal essentiële onderzoeken weten te publiceren waardoor de hele wereld bekend werd met deze cellen (Friedenstein, Piatetzky-Shapiro en Petrakova, 1966). Ook was hij de eerste die liet zien dat door deze cellen te combineren met een drager in potentie oneindige hoeveelheden (regeneratief) bot kunnen worden verkregen (Friedenstein *et al*, 1982).



Figuur 3. Alexander Friedenstein in zijn werkkamer in het Gamalya instituut in Moskou (jaren 70) Fibroblastische stromale stamcellen in kweek met een toename van het aantal per cm² in de tijd.

Botinductie door groeifactoren

Een reeds in de jaren 60 eveneens door Friedenstein geobserveerd fenomeen is dat bepaalde weefsels en materialen zonder botvormende cellen toch bot konden laten groeien op plaatsen waar dit normaal niet voorkomt (Friedenstein, 1962). Dit fenomeen, waarbij lichaamseigen cellen worden overtuigd om bot te gaan vormen, heet osteoinductie. Het meest onderzochte weefsel is dood donorbot dat vrij voorspelbaar bot induceert in spierweefsel. Het was de orthopedisch chirurg Marchall Urist uit de VS die dit fenomeen wist te herleiden tot het bestaan van een familie van groeifactoren de zogeheten bone morphogenetic proteins (BMPs) (Urist, 1965; Urist *et al*, 1967). Inmiddels zijn BMPs verkregen uit donorbot en twee recombinante typen BMP2 en BMP7 commercieel verkrijgbaar, en beperkt goedgekeurd voor bepaalde toepassingen door de FDA. Een nadeel van deze vorm van regeneratieve botvorming is dat er relatief enorme hoeveelheden van deze eiwitten nodig zijn om relevante botvorming te induceren. Er is bijvoorbeeld zo'n 1000kg donorbot nodig om 1mg BMP uit te isoleren, wat een minimale hoeveelheid is voor therapeutische toepassing.



Figuur 4. Marchall Urist (jaren 79) en de schematische weergave van de factoren betrokken bij botinductie.

Toepassingen in de kliniek

Keramische scaffolds worden in de kliniek al decennia gebruikt als alternatief. Omdat ze het tot nu toe altijd aflegden tegen autoloog bot in klinische studies, worden ze vooral toegepast in wat kleinere defecten, in combinatie met autograft of wanneer er geen autograft meer beschikbaar is. Met de enorme aandacht voor het onderzoek in bot tissue engineering, waarbij een drager wordt gecombineerd met stamcellen, is er ook veel meer kennis over de keramieken gekomen. De optimale poriegrootte en porositeit zijn min of meer bekend en het blijkt dat microporositeit een uitermate belangrijke factor is. Met deze kennis zijn microporeuze keramieken ontwikkeld die veel meer bot genereren dan de conventionele. Een eigenschap van deze keramieken, die aanvankelijk op veel ongelof stuitte, is dat ze ook osteoinductief zijn (Yuan *et al*, 2010). Het werkingsmechanisme hiervan is nog onduidelijk (Yuan *et al*, 2011). Momenteel wordt in het UMC Utrecht een klinische studie hiernaar voorbereid. Een andere vinding is dat door het toevoegen van sporenelementen, zoals silicium, aan het keramiek dit ook voor osteoinductieve eigenschappen kan zorgen en een betere botingroei.

Tissue engineering door de combinatie van stamcellen met een dragermateriaal was een veelbelovend concept (Petite *et al*, 2000). De stap van de successen in proefdieren naar de mens bleek echter tegen te vallen. De meest waarschijnlijke oorzaak hiervan is dat in grote implantaten de getransplanteerde cellen geen schijn van kans hebben te overleven (Meijer *et al*, 2007; Kruyt *et al*, 2007). Na implantatie zullen deze immers eerst in een toxische omgeving met een hoog kaliumgehalte terecht komen op grote afstand van zuurstof en voedingsstoffen. Vervolgens zal er een inflammatoire respons plaatsvinden, wat een invasie met fagocyterende cellen betekent. Om deze reden is veel onderzoek gedaan gericht op het verbeteren van de doorbloeding of prevascularisatie van de implantaten. Ook wordt gekeken naar strategieën waarbij de cellen meer ten doel hebben lichaamseigen cellen aan te trekken en te instrueren tot botvorming. Een manier om die instruerende functie van het implantaat te verbeteren is het toevoegen van DNA-plasmiden of genetisch gemodificeerde cellen die tot lokale BMP-productie leiden (Wegman *et al*, 2011). Tot op heden heeft dit nog niet geleid tot een klinisch toepasbaar product.

Het gebruik van BMPs heeft in de VS een enorme vlucht genomen, ondanks de tegenvallende resultaten van allerlei klinische onderzoeken. BMP2, bekend onder de naam InFUSE™ Bone Graft van Medronic® is de grootste, met een miljardenomzet.



Figuur 5. De toepassing van BMP2 door impregnering van collageen-1-matjes welke in een titanium kooitje worden gebracht. Het kooitje wordt anterieur tussen twee wervels gezet voor een zogeheten anterior interbody fusion.

Officieel was er alleen FDA-goedkeuring voor gebruik in combinatie met een bepaalde cage voor anterieure wervelfusie. Daarbij moet een hoeveelheid van 6mg BMP worden gebruikt, wat overeen komt met de fysiologisch aanwezige hoeveelheid in > 6000 kg bot.

In een poging de werking van BMP2 voor posterieure wervelfusies te verbeteren, werd nog een megadosis van 40mg in combinatie met een keramiek onder de naam AMPLIFY™ klinisch onderzocht. Hoewel dit een fusiepercentage gelijk aan autograft liet zien, werden er meer gevallen van kanker geconstateerd in deze patiënten, waarop de FDA goedkeuring weigerde.

BMP7, bekend onder de naam Osteogenic Protein 1 of Ossigraft® van de firma Stryker, bleek het eigenlijk helemaal niet goed te doen in klinische studies. Desondanks kreeg het toch een humanitarian device exemption (HME) approval voor posterolaterale wervelfusies waar geen autograft meer beschikbaar is. Ondanks deze beperkte FDA-approval is met name het off-label gebruik in de VS de laatste 10 jaar exponentieel gestegen tot toepassing in meer dan 50% van alle wervelfusies. Daarbij speelde de suggestie dat het beter zou zijn dan autograft en het gebruiksgemak een grote rol. Gezien de enorme winsten die aan dit veelvuldig gebruik vast zaten, is het waarschijnlijk en in enkele gevallen bewezen dat de industrie heeft bijgedragen aan een aantal misvattingen. Recent heeft een groep wetenschappers en artsen zich, onder aanvoering van de orthopeed en editor van een belangrijk vakblad (E. Carragee), zeer kritisch uit gelaten over het gebruik van BMPs. Hierbij is aannemelijk gemaakt dat complicaties van gebruik wel degelijk aanwezig zijn en stelselmatig zijn verzwegen (Carragee *et al*, 2011 a/b).

Conclusies

Ondanks alle aandacht en investeringen is de belofte van regeneratieve botvorming na 10 jaar nog niet waargemaakt. Wel heeft het onderzoek geleid tot een enorme toename van kennis. Het lijkt er nu op dat klinisch succesvolle toepassing op de korte termijn zal komen van de nieuwe generaties keramieken. Deze zijn onder andere ontwikkeld met de kennis die is gegenereerd uit het stamcelonderzoek. De techniek gebaseerd op stamcellen gecombineerd met dragers alleen blijkt voor klinische toepassing eigenlijk niet geschikt en zal vooral als een conceptueel model belangrijk blijven voor verdere ontwikkelingen. Hoe het gebruik van BMPs in de kliniek verder zal gaan, is afhankelijk van een groot onderzoek naar de mogelijke bijwerkingen. Een grote uitdaging zal zijn om de dosis drastisch te kunnen reduceren door slimme controlled release technieken.

Referenties

- Carragee EJ, Ghanayem AJ, Weiner BK, Rothman DJ en Bono CM.** A challenge to integrity in spine publications: years of living dangerously with the promotion of bone growth factors. *Spine J* 2011a; 11: 463-8.
- Carragee EJ, Hurwitz EL en Weiner BK.** A critical review of recombinant human bone morphogenetic protein-2 trials in spinal surgery: emerging safety concerns and lessons learned. *Spine J* 2011b; 11: 471-91.
- Friedenstein AJ.** Humoral nature of osteogenic activity of transitional epithelium. *Nature* 1962; 194: 698-9.
- Friedenstein AJ, Piatetzky-Shapiro II en Petrakova KV.** Osteogenesis in transplants of bone marrow cells. *J Embryol Exp Morphol* 1966; 16: 381-90.
- Friedenstein AJ, Latzinik NW, Grosheva AG en Gorskaya UF.** Marrow microenvironment transfer by heterotopic transplantation of freshly isolated and cultured cells in porous sponges. *Exp Hematol* 1982; 10: 217-27.
- Kruyt MC, Dhert WJA, Oner FC, Van Blitterswijk CA, Verbout AJ en DE Bruijn JD.** Analysis of ectopic and orthotopic bone formation in cell-based tissue-engineered constructs in goats. *Biomaterials* 2007; 28: 1798-805.
- Meijer GJ, DE Bruijn JD, Koole R, Van Blitterswijk A.** Cell-Based Bone Tissue Engineering. *PLoS Med* 2007; 4: p. e9.
- Petite H, et al.** Tissue-engineered bone regeneration. *Nat Biotechnol* 2000; 18: 959-63.
- Urist MR.** Bone: formation by autoinduction. *Science* 1965; 150: 893-9.
- Urist MR, Silverman BF, Büring K, Dubuc FL en Rosenberg JM.** The bone induction principle. *Clin Orthop Relat Res* 1967; 53: 243-83.

Wegman F, Bijenhof A, Schuiff L, Oner FCm Dhert WJ en J Alblas. Osteogenic differentiation as a result of BMP-2 plasmid DNA based gene therapy in vitro and in vivo. *Eur Cell Mater* 2011; 21: 230-42; discussion 242.

Yuan H *et al.* Osteoinductive ceramics as a synthetic alternative to autologous bone grafting. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 13614-9.

Yuan H *et al.* 'Smart' biomaterials and osteoinductivity. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7: c1; author reply c2.

DR W WERTHEIM



Wim Wertheim (1954) is gepensioneerd kolonel van het Nederlandse leger. Hij studeerde van 1975- 1982 geneeskunde aan de Universiteit Amsterdam. Van 1982-1984 was hij medisch officier in Seedorf, West-Duitsland, gevolgd door een periode als senior medisch officier 'Dutchcoy' van de UNIFIL troepen in Libanon in 1984-1985. In de periode van 1985-1987 was hij senior medisch officier in Ermelo. Van 1987-1990 studeerde hij interne geneeskunde in het Academisch Ziekenhuis Leiden. In de periode hierna werd hij uitgezonden als (senior) medisch officier naar diverse gebieden, zoals Saudi Arabië, voormalig Joegoslavië en Rwanda/Zaire. Daarnaast had hij functies bij het leger in Nederland, waaronder de Afdeling preventieve Gezondheidszorg, en de Generale Operationele Staf in Den Haag.

Van 1997 tot 2001 was hij arts in opleiding tot revalidatiearts aan de Medische faculteit in Rotterdam, waarna hij als revalidatiearts verbonden was aan het Militair Revalidatiecentrum in Doorn; van 2003 tot 2011 was hij Hoofd Medische Dienst aan dit instituut.

Sinds 2011 is Wim Wertheim betrokken als Medisch Directeur bij CIRAN, Centrum voor Integrale Revalidatie en Arbeidsactivering Nederland, met jaarlijkse 3000 nieuwe patiënten. Daarnaast is hij adviseur voor het Centrum voor Reuma en Revalidatie te Rotterdam (RRR) en adviseur op het gebied van virtuele revalidatietechnieken.

Naast zijn activiteiten als revalidatiearts was hij vicevoorzitter van de KNV-EHBO, vice-president van de Vereniging van revalidatieartsen, bestuurslid van de Vereniging van Medisch Officieren. Momenteel is hij bestuurslid van de Commissie voor Gewonde Soldaten en de Commissie voor Gezondheidszorg voor Veteranen.

Wim Wertheim schreef meer dan 50 publicaties over operationele militaire medische zorg.

NIEUWE ONTWIKKELINGEN IN DE REVALIDATIEGENEESKUNDE

W Wertheim

Inleiding

Revalidatiegeneeskunde is een exponent van de beschaafde wereld. De mate van zorg en aandacht voor de mens die door een fysieke stoornis niet goed kan functioneren, lijkt een afspiegeling van de ontwikkeling en ethische standaarden van een sociaal-maatschappelijke structuur. Uiteraard geldt dit voor alle vormen van de gezondheidszorg, maar het beslag dat een revalidatieproces doet op het doorzettingsvermogen van zowel de revalidant als het behandelend team, is doorgaans groter dan gebruikelijk in de zorg. De bereidheid om dat doorzettingsvermogen te cultiveren en te honoreren, is ook in onze huidige maatschappij een groot goed. Het kenmerk van een revalidatietraject is het multidisciplinaire karakter van de behandeling met aandacht voor alle levensdomeinen van het individu. Die levensdomeinen variëren van werk en relaties, tot seksuologische issues. De context waarbinnen het leven van de revalidant zich afspeelt, is een belangrijk aandachtspunt gedurende het gehele behandeltraject.

De revalidatiegeneeskunde heeft zich in de laatste vijftig jaar ontwikkeld tot een volwaardig medisch specialisme dat in 26 revalidatiecentra in Nederland wordt uitgeoefend. Ook de meeste ziekenhuizen in Nederland hebben poliklinische revalidatieafdelingen.

In deze synopsis ga ik kort in op de opbouw van een revalidatieproces en op een aantal nieuwe ontwikkelingen in de revalidatiegeneeskunde in de afgelopen tien jaar.

Revalidatiegeneeskunde

De ontwikkeling van de revalidatiegeneeskunde is voor een niet-onbelangrijk deel gekoppeld aan de militaire geneeskunde. Zolang er strijd is, zijn er na oorlogen overlevenden die geneeskundige nazorg nodig hebben. Het overleven van een spoedamputatie 'te velde' was in het verleden geen sinecure.

Ambroise Parré, een Franse arts uit de 16de eeuw, gebruikte vernieuwende technieken bij het amputeren waardoor het aantal overlevenden van die ingreep toenam. Dit betekende dat er protheses gemaakt moesten worden waardoor een zekere ambulantie mogelijk werd. De periode waarin Parré leefde, wordt wel gezien als de bakermat van de prothesiologie. De prothesiologie is heden ten dage nog altijd één van de speerpunten binnen de revalidatie.

Na de tweede wereldoorlog heeft de revalidatiegeneeskunde zich ook in Nederland vooral vanuit de militaire geneeskunde ontwikkeld. Het Militair Revalidatiecentrum in Doorn is één van de oudste revalidatiecentra in Nederland en staat daarmee aan de wieg van vele (aanvankelijk dienstplichtige) revalidatieartsen. Het voert te ver om de gehele geschiedenis van de militaire revalidatiegeneeskunde te behandelen, toch kan ik de huidige ervaringen met de militaire slachtoffers niet geheel links laten liggen. Er zijn bij de missie van de Nederlandse krijgsmacht in Afghanistan 170 gewonden gevallen, waarvan er 60 zijn behandeld in het Militaire Revalidatiecentrum. Door de uitstekende (chirurgische) zorg in het inzetgebied (Gulland, 2008), overleven tegenwoordig gewonden die in twintig jaar geleden aan hun verwondingen zouden zijn overleden. Dit betekent dat de blijvende kwetsuren van deze militairen vaak aanzienlijk zijn. De meesten van deze gewonden hadden ernstige verwondingen van de onderste extremiteiten, veelal veroorzaakt door berymbommen. Gecomplieerde fracturen, amputaties en dubbele amputaties stellen patiënt en behandelaren voor niet-eenvoudige revalidatievraagstukken die van alle partijen het nodige eisen. Een goede (acute) gezondheidszorg leverde in de 16de eeuw een toenemende behoefte aan revalidatie op, nu is dat niet anders. Dat de huidige revalidatiegeneeskunde zich met meer dan amputaties bezig houdt, behoeft geen toelichting. Niet-aangeboren hersenletsel, traumazorg, pijnbehandelingen en kinderrevalidatie completeren het revalidatiepalet.

De revalidatiearts stelt een revalidatiediagnose, maakt een revalidatieplan op en stuurt het behandelteam aan.

Binnen de revalidatiegeneeskunde wordt onder andere de *International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF)* (via <http://www.who.int/classifications/icf/en/>) gebruikt om de functionele status vast te stellen. Dit levert ook een platform voor het stellen van behandeldoelen en uitkomstparameters.

Het toenemend gebruik van klinimetrische methodieken maakt de revalidatiezorg kwalitatief meetbaar en geeft wetenschappers mogelijkheden hun hypotheses te toetsen.

Pijnrevalidatie

Binnen het zwerk van de revalidatie is de pijnrevalidatie een gevoelig onderwerp. Deze gevoeligheid is gelegen in de vraag of de behandeling van deze patiënten door de revalidatiearts al dan niet medisch-specialistische revalidatie is. Pijnrevalidatie richt zich op het verbeteren van de functionele status (vaardigheidsniveau) zodat de

betrokken revalidant op meerdere levensdomeinen tot een grotere participatie komt, waarbij arbeid zeker niet de onbelangrijkste is.

Pijnrevalidatie is eigenlijk een verzamelnaam voor de revalidatie van individuen die beperkt worden door gepercipieerde pijnklachten. Voordat deze patiënten bij de revalidatiearts komen, hebben zij vaak een uitgebreide medische rondgang gemaakt, meestal met een beperkt resultaat of slechts geringe verbetering van klachten. Het ontbreekt bij een aantal pijnpatiënten aan een wezenlijk pathofysiologisch substraat, bij anderen is er een diagnose gesteld waarvan de legitimiteit door het medisch specialistisch spectrum niet altijd even breed gedragen wordt. Voorbeelden hiervan zijn fibromyalgie, bekkeninstabiliteit, *whiplash associated disorders* en tot voor kort RSI (*Repetitive Strain Injury*).

Bij RSI bleek dat er nogal wat ‘verscholen diagnoses’, zoals een carpaal tunnel syndroom of een cervicale hernia aan de orde zijn (Pascarelli *et al*, 2001). Bij goed onderzoek hadden deze gevonden kunnen worden.

De KANS-richtlijn (Klachten Arm Nek en Schouders) die zo’n tien jaar geleden is ontwikkeld, is er mede op gericht geweest om de differentiatie tussen specifieke en aspecifieke klachten wél te maken.

De prevalentie van RSI is afgenomen, mede door het goed volgen van deze richtlijn. De diagnose RSI werd soms te makkelijk gesteld zonder een goed (aanvullend) onderzoek uit te voeren. De patiënt met langdurige onbegrepen pijnklachten moet door iedere medisch specialist serieus genomen worden en verdient een goed onderzoek. Wanneer uiteindelijk geen oorzaak kan worden gevonden voor de klachten, kan er gesproken worden van een aspecifiek chronisch pijnbeeld. Het uitsluiten van onderliggend lijden bij dergelijke pijnbeelden kan op zich geruststellend en afdoende werken, mits dit goed wordt uitgelegd. Toch resteert er een aanzienlijk aantal patiënten die persisterende klachten blijven ervaren die hen beperken, en waar ze vanaf willen.

Naast deze patiënten met een aspecifiek chronisch pijnbeeld zijn er velen die op basis van chronische stoornissen van het houdings- en bewegingsapparaat dagelijks pijn ervaren. Ondanks interventies met pijnmedicatie of invasieve technieken kunnen blijvende klachten aan de orde zijn.

Zowel de patiënten met een aspecifiek chronisch pijnbeeld als de patiënten met een onbehandelbare pijnklacht kunnen baat hebben bij een multidisciplinair behandelprogramma, onder begeleiding van een revalidatiearts. Deze programma’s zijn gebaseerd op een cognitief gedragsmatige aanpak, waarbij er voor de psychologische begeleiding ruim tijd is ingepland. De fysieke component wordt vormgegeven door een programma met *graded activity*, waarbij de fysieke belasting

geleidelijk wordt verhoogd. Veelal wordt een bio-psychosociaal model voor ogen gehouden waarbij de oorzaak van de pijnklachten multifactorieel wordt beschouwd. Zoals eerder gesteld moet de (multidisciplinaire) intake grondig plaatsvinden zodat eventuele nog niet onderkende, dominante onderliggende fysieke of psychische problematiek gevonden kan worden. Mocht dit aan de orde zijn, dan zal er eerst beoordeeld worden of er op stoornisniveau behandelingsmogelijkheden zijn. Een niet eerder onderkende dominante depressieve stoornis verdient een verwijzing naar de tweedelijns geestelijke gezondheidszorg en niet in eerste instantie naar de revalidatiearts. Bij chronische specifieke pijnklachten is waakzaamheid geboden voor onderliggende psychiatrische problematiek zoals angststoornissen, persoonlijkheidsproblematiek en posttraumatische stressstoornissen.

Een cognitieve gedragsmatige aanpak is duur door de lange behandelingsduur en de vele betrokken disciplines. De behandelresultaten zijn bepaald niet eenduidig bewezen effectief, zeker niet op de langere termijn (Cochrane Summaries, 2009).

De cognitief gedragsmatige behandeling van langdurige pijnklachten is met name ontwikkeld binnen de revalidatie en mag als zodanig als innovatief worden beschouwd. Maar innovatie wordt gezien als een vernieuwende ontwikkeling die met succes is doorgevoerd en toegevoegde waarde oplevert. Dit laatste kunnen we niet met zekerheid zeggen over de behandeling van chronische pijnklachten met cognitief gedragsmatige behandeling. Het is dan ook niet onbegrijpelijk dat er binnen de beroepsgroep van revalidatieartsen (en de zorgverzekeringen) een levendige discussie gaande is over het nut van deze dure behandeling.

Het complex regionaal pijnsyndroom type I (CRPS, of Sudeckse dystrofie) kent een raakvlak met specifieke pijnklachten, maar onderscheidt zich door de evident zichtbare afwijkingen van onder andere de huid. Ik ga niet verder in op het CRPS type 1, het is ondoenlijk om in een kort bestek een overzicht van deze aandoening te geven.

Innovatie bij spasmebehandelingen

Spasme is een niet-functionele spierspanning die ontstaat door pathologische, ongecontroleerde blijvende spierrekkingsreflexen. Deze pathologische reflexen ontstaan bij letsel van het centrale motorneuron bij hersenletsel of door beschadigingen van het ruggenmerg.

Dit kan al bij de geboorte aanwezig zijn zoals bij een infantiele encefalopathie, maar ook gedurende het leven zijn ontstaan door beschadiging van het centrale zenuwstelsel. De oorzaak kan traumatisch zijn (post-contusioneel) of een gevolg zijn van een

cerebrovasculair accident of degeneratieve hersenaandoeningen. Ook mensen met een dwarslaesie hebben veelal last van spasmen van de ledematen. Vooral de extremiteiten worden door spasmen getroffen, met de nodige gevolgen voor de mobiliteit en ADL-handelingen (Algemene Dagelijkse Levensverrichtingen). Daarnaast kan een spastische extremiteit esthetische gevolgen hebben.

Spasmebehandeling is bij uitstek het gebied van de revalidatiearts. Van oudsher wordt spasme behandeld met spalken, versoepelen (rekken) van de spieren door fysiotherapie en in ernstige gevallen met een neurolyse. Bij een neurolyse (van bijvoorbeeld de n. tibialis posterior bij een enkelspasme) kan de reflexboog worden onderbroken. Dit kan door met een injectie met fenol ergens in het verloop van die zenuw een blijvende beschadiging van de zenuw te veroorzaken. Andere behandelingsopties zijn een tenolyse, waarbij een pees van de spastische spier wordt gekliefd of doorgesneden. Ook een systemische behandeling met spierrelexantia zoals baclofen kan een verbetering geven. Het nadeel van relexantia is de gegeneraliseerde werking, waardoor er diffuse spierzwakte kan ontstaan, waardoor de mobiliteit verder wordt beperkt.

Botuline neurotoxine is een van de meest potente biologische toxines die de natuur voortbrengt. Het blokkeert een presynaptische flow van acetylcholine in de neuromusculaire overgang in de spier. In één van de meest complete reviews over dit onderwerp een fraai overzicht van alle aspecten van botuline neurotoxine, inclusief de potentiële toepassing in een biologisch wapen (Dhaked *et al*, 2010).

Het gebruik van botulinetoxine is een innovatie die tot een enorme verbetering van de spasmebehandeling heeft geleid. Het injecteren in de spastische spieren gebeurt op geleide van elektrofysiologische monitoring of beeldvorming door echo. Het injecteren is in ervaren handen niet ingewikkeld en de bijwerkingen zijn gering. Een gangbeeldanalyse voorafgaande aan het toedienen van botulineneurotoxine geeft de behandelend arts een beeld van de spier die door het spasme een dominante rol speelt bij het verstoren van een normaal looppatroon. Hierdoor wordt de effectiviteit van botuline-injecties verder vergroot.

Bij sommige patiënten met een neurologisch lijden kan er sprake zijn van een spasme van de onderarmspieren, met als gevolg een extreme flexorstand in de hand en pols. Dit heeft de nodige gevolgen voor de verzorging van de betrokken patiënten en geeft nogal eens vervelende, slecht te behandelen wonden in de handpalm. Injecties met botulineneurotoxine in de vinger en polsflexoren is in dergelijke gevallen een uitkomst, zowel voor de patiënt als voor de verzorgenden.

Het indicatiegebied voor botulinetoxine is breed. Naast de publiekelijk bekende toepassingen in de cosmetische chirurgie, is het binnen de revalidatiegeneeskunde

een onmisbare behandelingsoptie geworden. Toepassing leidt niet tot een verbeterde functionaliteit van de geïnjecteerde spier, maar wel tot een vergrote vaardigheid van de door spasme aangedane mens en daarmee tot reductie van klachten.

Belangrijke overweging bij het eventuele toedienen van botulineneurotoxine zijn de aanzienlijke kosten van het middel. Het is een behandeling die bij herhaling moet worden toegepast en dus bij herhaling grote kosten met zich meebrengt. Een behandeling van spasme door neurolyse met fenol kost een paar tientjes, een ampul botulinetoxine kost vele honderden euro's.

Zonder enige twijfel is het beschikbaar komen van botulineneurotoxine de grootste innovatieve ontwikkeling binnen de revalidatiegeneeskunde in de afgelopen 15 jaar.

Virtuele revalidatie

Hoe ziet de virtuele toekomst voor de revalidatie eruit? Revalidatiepatiënten oefenen in een virtuele leefomgeving, begeleid door een fysiotherapeut en een technisch assistent. Er is voor hen een passende omgeving gecreëerd, die aansluit bij hun eigen belevingswereld en de werkelijke taken uit hun werk- en leefomgeving. Daarnaast wordt er een neurofeedbackloop gebruikt die het zogenaamde sensori-motore trainen naar alle waarschijnlijkheid versnelt (Adamovich *et al*, 2009).

Hoe dichtbij is deze toekomst? Wellicht veel dichterbij dan u denkt. Er bestaat een dergelijk systeem genaamd CAREN (Computer Assisted Rehabilitation Environment). In het Militair Revalidatiecentrum in Doorn wordt sinds drie jaar gewerkt met CAREN. Dit systeem wordt in meerdere landen gebruikt, zowel voor wetenschappelijk onderzoek als voor patiëntenzorg.

Het gebruik van een virtuele omgeving is niet nieuw in de revalidatiewereld. Tot recent bleek de praktische toepasbaarheid echter beperkt. De apparatuur werkte niet snel genoeg of was niet voldoende geavanceerd. Sinds een aantal jaren zijn computers sterk genoeg om de input te verwerken die nodig is om een persoon te positioneren in een virtuele (leef-)omgeving. Bij het realiseren van het CAREN-project is gebruik gemaakt van een aantal sterke computers, een projectiesysteem voor het maken van een virtuele omgeving en een platform dat in zes richtingen kan bewegen. Het CAREN-project kent in zijn huidige uitvoering vier elementen:

De **mens**, deze wordt door middel van markers op het lichaam gepositioneerd in een ruimte. Dit gebeurt met een aantal lichtbronnen die licht laten reflecteren op deze markers, waarna het gereflecteerde licht via sensoren wordt opgevangen. De gegevens uit deze sensoren worden met een computer omgezet in een zogenaamde Motion

Capture. Dit is een neerslag van de vorm van de betreffende persoon, in zijn geheel of een bepaald deel van zijn lichaam.

Een **platform**, dit is een ronde schijf die op een hydraulisch onderstel staat gemonteerd. Dit onderstel kan bewegingen in zes richtingen realiseren. Het lijkt nog het meest op een zogenaamde vluchtsimulator waarin geoefend wordt voor de luchtvaart. Door de bewegingsmogelijkheden in zes richtingen is het platform in staat om alle posities in de ruimte in te nemen, uiteraard binnen bepaalde grenzen.

Een **projectiescherm**, waarop een virtuele omgeving wordt geprojecteerd door één of meerdere projectoren. Als laatste is er een krachtig **computersysteem** dat ingaande en uitgaande informatiestromen van de eerder genoemde elementen integreert.

Het gehele systeem staat opgesteld in een ruime kamer, met aan het plafond de lichtbronnen en sensoren, aan de wand het projectiescherm en een deels in de vloer gewerkt platform. Het computersysteem wordt bediend door een operator en de patiënt wordt begeleid door een fysiotherapeut.

De behandeling is gebaseerd op een tweetal principes. Bij het eerste behandelingsprincipe volgt het platform de activiteiten van de patiënt, waarbij de mate van correctie door het platform kan worden ingesteld. Hierdoor kan het gevoel van stabiliteit door de patiënt worden versterkt. Wanneer een patiënt met een onderbeenprothese op het platform oefent, kan het platform de valbeweging van de patiënt corrigeren. Het platform maakt een contraire beweging en de patiënt valt niet. Door de mate van correctie te veranderen, wordt de moeilijkheidsgraad van het oefenen beïnvloed. De virtuele omgeving op het projectiescherm wordt gebruikt om de patiënt interactief met een dubbeltaak te belasten. Meestal wordt dit in de één of andere spelvorm gegoten, waarbij de patiënt een activiteit verricht met een bepaald effect in de virtuele omgeving.

Het tweede principe werkt precies andersom, de primaire bewegingen van het platform beïnvloeden de balans van de patiënt. De patiënt moet corrigeren om niet te vallen. Ook nu gaat dit gepaard met een dubbeltaak door tegelijkertijd te interacteren met de virtuele omgeving. Uiteraard is dit tweede behandelingsprincipe vooral weggelegd voor patiënten met een redelijk goede balans en statuur.

Ook bij dit principe kan er een moeilijkheidsgraad worden ingesteld en wordt er van de virtuele omgeving gebruik gemaakt door een spelvorm te introduceren.

Bij het eerste behandelingsprincipe komt de primaire input van de patiënt. Zijn of haar bewegingen sturen de bewegingen van het platform. In dat geval zijn er markers nodig die positie en bewegingen van de patiënt vastleggen. Het kan bijvoorbeeld gaan om alleen een been dat de input verzorgd. Dit is afhankelijk van de plaatsen waar de

markers zijn bevestigd. Om een rompbalans te oefenen zijn minimaal markers nodig op de schouders en heupen, en om de coördinatie van een been te verbeteren zijn markers op de enkel, de knie en de heup voldoende. In dat geval wordt het platform aangestuurd door de onderste extremiteiten. De input zou ook kunnen komen van een EMG-sigitaal (electromyogram) dat van een spier of een bepaalde spiergroep wordt afgeleid. Tenslotte is het mogelijk om de informatie van *ground reaction plates* te gebruiken als input device, uiteraard aangestuurd door gewichtsverdeling van de beide benen van de patiënt.

Bij het tweede behandelingsprincipe zijn markers nodig om te interacteren met de virtuele omgeving. Wanneer er markers op de handen zijn aangebracht, kan een spelelement wordt ingebracht waarbij de handen in de ruimte bewegen en daarmee ballen worden geraakt op het projectiescherm.

Naast vele niet genoemde toepassingen, wil ik u de volgende niet onthouden. In een proefopstelling wordt een patiënt voorzien van tientallen markers. Door te bewegen met al zijn gewrichten wordt er via het computersysteem een lichaamsmodel vastgesteld. Dit individuele lichaamsmodel kan later worden geïncorporeerd in een virtuele figuur die real-time op het projectiescherm verschijnt. Wanneer de patiënt gaat bewegen, ziet hij of zij zichzelf terug op het projectiescherm in de vorm van een piraat op een bootje. Iedere beweging die hij maakt wordt real-time uitgevoerd door de piraat. De patiënt moet door met het lichaam te bewegen een bootje op het scherm een bepaald traject laten afleggen. Naast een spelelement wordt hiermee ook humor geïntroduceerd. Dit blijkt vaak de eerste keer dat patiënten om zichzelf kunnen lachen als zij de piraat allerhande vreemde bewegingen ziet maken op het scherm. Bij patiënten met een amputatie is de piraat voorzien van een houten been.

De kern van de behandeling is gelegen in het verbeteren van balans en coördinatie door het oefenen van de *proprioscepsis** en spiercoördinatie. Deze verbetering kan de hele lichaamshouding betreffen of een extremiteit.

Daarnaast kan kracht worden getraind. Het inbrengen van de virtuele omgeving geeft de mogelijkheid om gebruik te maken van dubbeltaken, wat een positief effect heeft op het resultaat. Vooral het gebruik van een spelelement werkt inspirerend en zal de patiënt uitdagen om de therapieën vol te houden. De doelgroep voor een behandeling

*voetnoot: * proprioscepsis is het systeem waardoor men zich bewust wordt van de stand, en standsveranderingen van het lichaam*

met CAREN is groot. De volgende diagnosegroepen kunnen via CAREN worden behandeld: amputaties van de onderste extremiteiten, niet-aangeboren hersenletsel met daarbij balansproblemen door een hemibeeld door een CVA of neurotrauma, de ziekte van Parkinson, MS en andere neurologische aandoeningen met gevolgen voor de mobiliteit. Bij al deze aandoeningen is er doorgaans sprake van een balansprobleem en is baat te verwachten van het oefenen van de proprioscepsis.

Naast de genoemde toepassingen zijn er mogelijkheden voor snelle gangbeeldanalyses en het creëren van een zogenaamd human body model. Dit laatste laat een patiënt terugkomen als een spierfiguur waarin de afzonderlijke spieren bij aanspanning een ander kleurpatroon laten zien. Hierdoor zijn bewegingspatronen te herkennen en is een real time feedbacksysteem mogelijk waarin zeer specifiek spiergroepen kunnen worden getraind.

Innovatie door revalideren in een virtuele, interactieve omgeving is nog maar net klinisch toepasbaar geworden. De gebruikte middelen variëren tussen dure systemen als een CAREN en meer alledaagse middelen als een Wii. Deze ontwikkeling opent de weg naar een therapiesysteem waarbij in de (poli-)kliniek gestarte revalidatie naadloos kan overgaan in een revalidatieprogramma thuis. Deze vorm van revalideren is stimulerend, op maat gesneden en waarschijnlijk effectiever dan de conservatieve therapievormen.

Referenties

Adamovich SV, Fluet GG, Tunik E en Merians AS. Sensorimotor Training in Virtual Reality: A Review. *NeuroRehabilitation*. 2009; 25: 29-44.

Cochrane Summaries. Multidisciplinary rehabilitation for fibromyalgia and musculoskeletal pain in working age adults. January 21, 2009.

Dhaked RK, Singh MK, Singh P en Gupta P. Botulinum toxin: Bioweapon & magic drug. *Indian J Med Res*. 2010; 132: 489-503.

Gulland A. Lessons from the battlefield. *BMJ* 2008; 336: 1098-1100.

Pascarelli EF, Hsu YP, en Karjalainen KA. Understanding work-related upper extremity disorders: clinical findings in 485 computer users, musicians, and others. *J Occup Rehabil*. 2001; 11: 1-21.

DR BJF VAN DEN BEMT



Bart van den Bemt heeft van 1990-1996 farmacie gestudeerd in Utrecht. Na het behalen van zijn apothekersbul in 1996 doorliep hij zijn registratiefase tot openbaar apotheker in Ter Aar. De behoefte om op een wat meer landelijk en organisatorisch niveau te gaan werken, gecombineerd met de affiniteit voor de formule Service Apotheek, deed hem besluiten om als fulltime organisatiemanager voor de Nederlandse Service

Apotheek Beheer te gaan werken. In dit kader was hij onder andere verantwoordelijk voor de inhoud en de ontwikkeling van de zorgmodules van Service Apotheek en de opleidingen die hieruit voortvloeiden. Hierbij was continue, aantoonbare farmaceutische patiëntenzorg een van zijn speerpunten.

Sinds 2003 werkt hij als apotheker en klinisch onderzoeker bij de afdeling Farmacie van de Sint Maartenskliniek. De Sint Maartenskliniek is een ziekenhuis dat volledig gespecialiseerd is in houding en beweging. Het is dan ook niet verwonderlijk dat hij zich als apotheker volledig gespecialiseerd heeft in geneesmiddelen die worden gebruikt bij aandoeningen van het bewegingsapparaat. Zijn interesses gaan vooral uit naar DMARD's, biologicals, pijnstilling, therapietrouw en (specialistische/ poliklinische) farmaceutische patiëntenzorg.

Naast zijn werkzaamheden in de apotheek, is wetenschappelijk onderzoek thans een van zijn belangrijkste taakgebieden. In 2009 is hij gepromoveerd op het proefschrift '*Optimizing Pharmacotherapy in Patients with Rheumatoid Arthritis: an individualized approach*'.

Naast zijn activiteiten binnen de Sint Maartenskliniek zat en zit hij in verschillende wetenschappelijk/ inhoudelijke commissies en besturen. In 2003 heeft hij de HBO-opleiding Farmaceutisch Consulente mede-opgericht. Deze opleiding geeft apothekersassistenten meer kennis over geneesmiddelen en de psychologie van de mens. Ook schrijft hij maandelijks een rubriek over geneesmiddelen in de 'In Beweging', het maandblad van de reumabond.

DE PATIËNT MET BOT- EN GEWRICHTSKLACHTEN IN UW DAGELIJKSE PRAKTIJK

BJF van den Bemt

Bewegingsaandoeningen: hoog frequent en veel (risico-)farmacotherapie

In Nederland hebben 2.3 miljoen mensen aandoeningen aan het bewegingsapparaat. Deze aandoeningen zijn grofweg in te delen in drie verschillende vormen:

- *degeneratieve reumatische aandoeningen*

Hiertoe behoort onder andere artrose. Naar schatting 1.8 Nederlanders hebben last van deze aandoening. Hiermee is artrose de meest voorkomende skeletaandoening in Nederland. Daarnaast hebben ongeveer 150.000 Nederlanders osteoporose.

- *inflammatoire reumatische aandoeningen*

Chronische gewrichtsontstekingen komen voor bij circa 400.000 Nederlanders. De bekendste vormen zijn reumatoïde artritis, jicht, artritis psoriatica en de ziekte van Bechterew.

- *weke-delenreuma*

Weke-delenreuma, zoals fibromyalgie, komt voor bij ongeveer 500.000 mensen.

Kortom, aandoeningen van het bewegingsapparaat komen ontzettend veel voor.

Bij bewegingsaandoeningen wordt veelvuldig farmacotherapie toegepast. Enerzijds om de klachten van de ziekte te verminderen (pijnstillers), soms om het ziekteproces te verminderen of te stoppen (DMARDs/bisfosfonaten) en zeker ook voor de behandeling van comorbiditeit. Het is dan ook geen wonder dat medicatieveiligheid bij mensen met een bewegingsaandoening een belangrijke rol speelt.

De domeinen rondom de medicatieveiligheid worden vaak beschreven in de vorm van de drie P's: Patiënt, Pil en Proces. Deze drie P's (en dan met name Patiënt en Pil) spelen bij ook bewegingsaandoeningen een belangrijke rol.

Patiënt:

Bij veel bewegingsaandoeningen is er sprake van een hoge mate van comorbiditeit. Zo heeft 68-85% van de mensen met artrose comorbiditeit (Van Dijk *et al*, 2008; De Rooij *et al*, 2010): hartvaatziekten en diabetes mellitus komen in respectievelijk 14% en 13% van de mensen met artrose voor (Hoeymans *et al*, 2008). Bij reumatoïde artritis komen hartvaatziekten, infecties en maagdarmsziekten meer frequent voor (Michaud en Wolfe, 2007). Omdat zowel de aandoening zelf als de comorbiditeit redenen zijn voor farmacotherapie, komt polyfarmacie veelvuldig voor in deze groep patiënten.

Zo gebruikt de gemiddelde patiënt met reumatoïde artritis 5,8 geneesmiddelen (Van den Bemt *et al*, 2009). Patiënten met artrose en osteoporose die de specialist bezoeken gebruiken gemiddeld 4 geneesmiddelen. Naast (of door) multimorbiditeit en polyfarmacie is therapietrouw een belangrijk probleem. Zo is een derde van de patiënten met reumatoïde artritis therapietrouw (Van den Bemt *et al*, 2009). Ook de persistentie met bisfosfonaten laat te wensen over. Zo was de persistentie in een Nederlandse studie na 1 jaar met ibandronaat (46%), niet significant verschillend van wekelijks alendronaat (53%) of wekelijks risedronaat (45%) (Netelenbos *et al*, 2011).

Product

Mensen met aandoeningen aan het bewegingsapparaat gebruiken veel pijnstillers, zoals paracetamol, NSAIDs, opiaten en corticosteroiden. Zoals hiervoor beschreven bij 'Patiënt' is de prevalentie van co-morbiditeit hoog in deze patiëntengroep, waardoor er frequent bloeddrukverlagers, trombocytenaggregatieremmers en bloedglucoseverlagende geneesmiddelen gebruikt worden. Stuk voor stuk middelen die hoog scoren als hoog-risicomiddelen voor geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopnames in de HARM-studie (Leendertse *et al*, 2011).

Proces

Bij de behandeling van bewegingsaandoeningen zijn vaak meerdere artsen betrokken, zowel in eerste als tweede lijn. Adequate overdracht van medicatiegegevens is bij deze patiënten (en alle andere patiënten met meerdere zorgverleners) van eminent belang.

Kortom, de farmacotherapie van mensen met bewegingaandoeningen is zeker nog te verbeteren. Borging van de medicatieveiligheid door goede farmaceutische zorg is nodig. Mede door de vergrijzing, de komst van specialistische (veelal biotechnologische) dure geneesmiddelen, het feit dat er meer aandacht is voor medicatieveiligheid en doelmatigheid en verdere individualisering van de behandeling, ligt hier enorme kans voor de apotheker: zowel in de eerste, als in de tweede lijn.

Farmaceutische zorg bij skeletaandoeningen op basis van zorgpad

Om structuur te geven aan de farmaceutische zorgmogelijkheden bij mensen met bewegingaandoeningen, wordt in dit artikel gebruik gemaakt van het zorgpad farmaceutische patiëntenzorg (zie tabel 1, Van den Bemt, 2011). Ofschoon dit model oorspronkelijk is ontwikkeld voor de tweede lijn, is het ook goed toe te passen

in de eerste lijn. In het zorgpad staan, mede op basis van de gang van de patiënt en het behandelplan van de arts, alle activiteiten die nodig zijn om doeltreffende, doelmatige, veilige en patiëntgerichte zorg vanuit de apotheek te leveren. In totaal gaat het hier om 29 farmaceutische zorgactiviteiten. Deze activiteiten zijn functioneel beschreven. Dit houdt in dat er alleen wordt beschreven wat er moet gebeuren en niet door wie. De 29 componenten van het zorgpad zijn in feite de 29 producten van de apotheek. Deze producten maken (mits adequaat vastgelegd) inzichtelijk wat er in een apotheek kan gebeuren en gebeurt aan activiteiten, wat deze activiteiten minimaal inhouden (minimale kwaliteit van het product) en welke in- en verkoopprijs ze vertegenwoordigen. Het zorgpad staat weergegeven in tabel 1.

Sommige zorgactiviteiten zijn weliswaar belangrijk, maar eerder algemeen dan specifiek van toepassing voor mensen met bewegingsaandoeningen. Op deze zaken wordt in dit hoofdstuk daarom niet nader ingegaan, ondanks het feit dat ze wel degelijk belangrijk zijn voor mensen met een bewegingsaandoening. Dit betreft de volgende zorgactiviteiten:

- medicatieoverdracht (zorgactiviteiten 1, 2, 27)
- dispensereren, individuele bereidingen/VTGM en toedienen (zorgactiviteiten 10, 15, 16, 17, 18, 19)
- algemene geneesmiddeladvisering (zorgactiviteiten 3, 11)
- algemene voorlichting en zelfmanagement (zorgactiviteiten 12 en 13)
- medicatiebewaking en begeleiding monitoring (zorgactiviteiten 14 en 25)
- Planning controle en vervolg (zowel in kliniek als thuis) (zorgactiviteit 26)
- genotypering en TDM (deze vormen van individualisering zijn bij bewegingsaandoeningen (voorlopig) nog niet van toepassing) (zorgactiviteiten 8 en 9)

VTGM = Voor Toediening Gereed Maken

TDM = Therapeutic Drug Monitoring

Activiteit arts (volgens 6-staps behandelplan)	Zorgactiviteit apotheker	Vertaling naar farmaceutische zorg voor patiënten met bewegingsaandoeningen
1a klacht van de patiënt: werkdagnose	1) medicatieverificatie bij opname 2) medicatieverificatie bij bezoek arts/ apotheek	medicatieverificatie bij start farmaceutische zorg
1b evaluatie bestaande therapie	3) advies m.b.t. rol medicatie in differentiaaldiagnose 4) medicatieriview (inclusief clinical rules) 5) interventies bij risicopatiënten (inclusief clinical rules)	geen specifieke farmaceutische zorgmogelijkheden Zie 3.1 Zie 3.1
2 doel behandeling (curatief, symptomatisch, preventief, palliatief)		
3 behandel mogelijkheden (Medicamenteus / niet medicamenteus)	6) geneesmiddelenbeleid (formularium) 7) behandelprotocollen	Zie 3.1 en 3.2
4 selectie geschikte behandeling gericht op patiënt	8) individualisatie middels genotypering 9) individualisatie via TDM 10) individualisatie formulering 11) individueel geneesmiddeldadvies (dosis, contra-indicaties /co-medicatie)	nog niet relevant bij bewegingsaandoeningen nog niet relevant bij bewegingsaandoeningen niet specifiek bij bewegingsaandoeningen, maar talrijke mogelijkheden zoals bijvoorbeeld bij kinderen en mensen met slikproblemen niet specifiek bij bewegingsaandoeningen, maar talrijke mogelijkheden zeker gezien de hoge mate van co-morbiditeit en co-medicatie.
5a. definitieve behandeling en patiënteninformatie: niet medicamenteus	12) voorlichting 13) zelfmanagement	niet specifiek bij bewegingsaandoeningen, maar talrijke mogelijkheden m.b.t. voorlichting over preventie (bewegen, vitamine D, afvallen etc)

<p>5b. definitieve behandeling en patiënteninformatie: medicamenteus</p>	<p>14) medicatiebewaking</p> <p>15) bereiden /VTGM</p> <p>16) toedienings- en doseerschema's</p> <p>17) geneesmiddeldistributie op maat</p> <p>18) terhandstelling</p> <p>19) toedienen</p>	<p>niet specifiek bij bewegingsaandoeningen, maar talrijke mogelijkheden zeker gezien de hoge mate van co-morbiditeit en co-medicatie.</p> <p>niet specifiek bij bewegingsaandoeningen, maar talrijke mogelijkheden zoals bijvoorbeeld bij kinderen en mensen met slikproblemen</p> <p>niet specifiek bij bewegingsaandoeningen, maar talrijke mogelijkheden zoals bijvoorbeeld het gebruik van bisfosfonaten en afbouwschema's prednisolon.</p> <p>niet specifiek bij bewegingsaandoeningen</p> <p>niet specifiek bij bewegingsaandoeningen, maar talrijke mogelijkheden rondom verpakkingen, doseeradviezen, bewaaradviezen</p> <p>niet specifiek bij bewegingsaandoeningen</p>
<p>5c. informeer patiënt</p>	<p>20) voorlichting (individueel) (uitgifte-informatie: inclusief hulpmiddelstructuur)</p> <p>21) voorlichting (in groepen)</p>	<p>zie 3.4</p> <p>zie 3.4</p>
<p>6a plan controle en vervolg (controleren: werking, bijwerkingen, therapietrouw)</p>	<p>22) dosis /effect begeleiding</p> <p>23) begeleiding bijwerkingen /interacties/ contra-indicaties</p> <p>24) begeleiding therapietrouw</p> <p>25) begeleiding monitoring</p>	<p>zie 3.3</p> <p>zie 3.5</p> <p>zie 3.6</p> <p>niet specifiek bij bewegingsaandoeningen, maar talrijke mogelijkheden rondom ASAT /ALAT, bloedbeeld en nierfunctiebepalingen.</p>
<p>6b plan controle en vervolg (termijn controle)</p>	<p>26) planning controle en vervolg (zowel in kliniek als thuis)</p> <p>27) overdracht naar volgende zorgverlener</p> <p>28) distributie thuis</p> <p>29) toediening thuis</p>	<p>niet specifiek bij bewegingsaandoeningen</p> <p>communicatie naar andere zorgverleners in keten</p> <p>zie 3.7</p>

Tabel 1. Weergave van het Zorgpad Farmaceutische Patiëntenzorg.

Specifieke zorgactiviteiten voor mensen met bewegingsaandoeningen

Naast algemene zorginterventies zijn er talrijke voorbeelden te bedenken van zorginterventies bij patiënten met bewegingsaandoeningen. In het vervolg van dit hoofdstuk worden suggesties gedaan om deze zorg vorm en inhoud te geven. Onderstaande zorgmogelijkheden zijn slechts voorbeelden.

1) interventies bij risicopatiënten (inclusief clinical rules) en medicatiebeoordeling

(zorgactiviteiten 4 en 5, tabel 1)

Bij patiënten met bewegingsaandoeningen zijn verschillende clinical rules denkbaar, zoals bijvoorbeeld (1) gastroprotectie bij NSAID gebruik, (2) GIOP-preventie (Glucocorticoïd geïnduceerde Osteoporose), (3) het gebruik van wekelijks methotrexaat gecombineerd met foliumzuur, (4) bewaking van het geneesmiddelgebruik bij een verminderde nierfunctie, (5) afwijkend gebruik van biologicals en (6) een adequate dosering van vitamine D.

(1) gastroprotectie bij NSAID-gebruik

Mensen met aandoeningen aan het bewegingsapparaat gebruiken veelvuldig NSAIDs. Bij niet-inflammatoire aandoeningen is paracetamol (adequaat gedoseerd 3-4 x daags 1 gram) de hoeksteen van de behandeling. Echter, wanneer paracetamol onvoldoende effectief is (zoals bij inflammatoire pijn) zijn NSAIDs aangewezen. Echter, ondanks het goede anti-inflammatoire effect van NSAIDs treden veelvuldig bijwerkingen op. Met name PUBs (Perforaties, obstructie door fibrose, Bloedingen) kunnen levensbedreigend zijn. PUBs komen voor bij 1-2 op de 1000 NSAID-gebruikers.

De belangrijkste risicofactoren op het krijgen van PUBs zijn (CBO, 2003):

- o leeftijd >70 jaar
- o voorgeschiedenis van een ulcus of complicaties hiervan
- o onbehandelde infectie met *Helicobacter pylori* in het kader van peptisch ulcuslijden

Factoren met een enigszins verhoogd risico op maagschade

- o leeftijd 60-70 jaar
- o gelijktijdig gebruik van anticoagulantia of acetylsalicylzuur
- o ernstig invaliderende reumatoïde artritis
- o hartfalen of diabetes mellitus
- o hoge dosering van een NSAID

- o gelijktijdig gebruik van corticosteroiden
- o gelijktijdig gebruik van selectieve serotonineheropnameremmers (SSRIs)

Toevoeging van protonpompremmers aan traditionele NSAIDs kan ook de kans op een PUB halveren. Ook het gebruik van selectieve NSAIDs halveert de kans op een PUB. Wanneer iemand een van de voorgenoemde risicofactoren heeft, adviseert de CBO-consensus NSAID-gebruik en het voorkómen van maagschade door preventieve maagbeschermende maatregelen te nemen.

(2) GIOP-preventie,

Het gebruik van corticosteroiden verhoogt de kans op osteoporose en mede daardoor de kans op fracturen. Dit wordt vooral veroorzaakt door directe remming van de botaanmaak en in mindere mate door het stimuleren van de botafbraak. Daarnaast verminderen corticosteroiden indirect de calciumabsorptie in de darm en zorgen ze voor toename van de calciumexcretie in de urine. Daarnaast hebben glucocorticoïden invloed op de spieren: door verminderde spierkracht kan er een verhoogd valrisico bestaan. Glucocorticoïden dienen daarom in een zo laag mogelijke dosis en zo kort mogelijk voorgeschreven te worden.

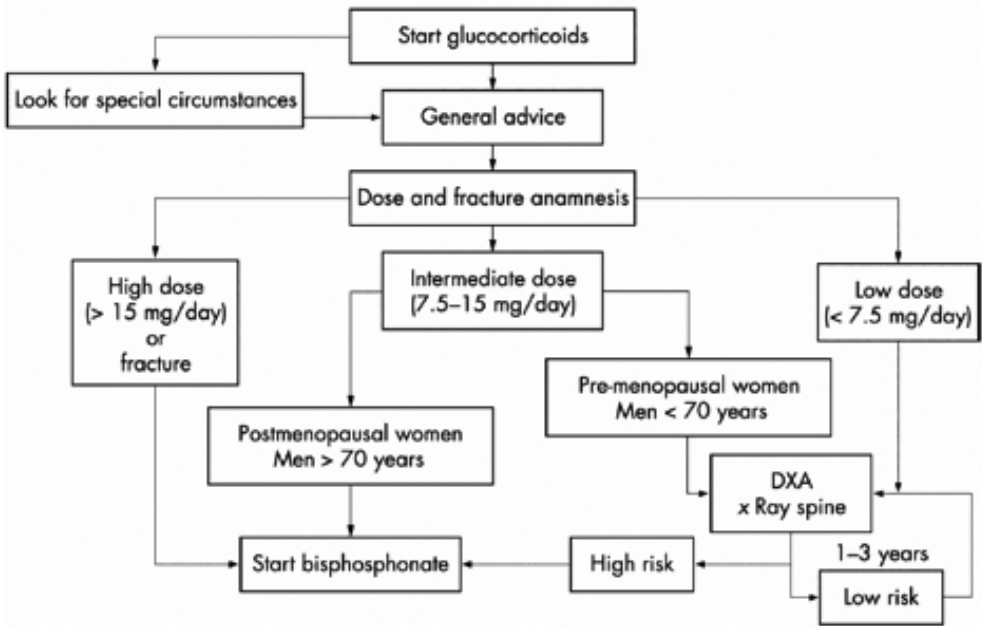
Wanneer mensen langer dan drie maanden meer dan 7.5 mg corticosteroiden of equivalenten daarvan per dag (gaan) gebruiken, dient osteoporoseprofylaxe te worden overwogen (zie ook figuur 1) (CBO, 2011; Geussens *et al*, 2004):

1) bij een glucocorticoïdendosis tussen 7.5 en 15 mg (prednisonequivalenten):

- o bij premenopauzale vrouwen, en mannen < 70 jaar dient een botdichtheidsmeting te worden verricht, en afhankelijk van de uitslag therapie te worden voorgeschreven,
- o bij postmenopauzale vrouwen, en mannen > 70 jaar. Geen botdichtheidsmeting, direct starten met osteoporoseprofylaxe, gezien het sterk verhoogde risico op osteoporotische fracturen op basis van leeftijd en geslacht.

2) bij een glucocorticoïdendosis > 15 mg/dag (prednisonequivalenten):

- o geen botdichtheidsmeting, er bestaat al direct een indicatie voor osteoporosebehandeling bij een prednisondosering > 15 mg per dag en/of de aanwezigheid van een prevalentie fractuur.



Figuur 1. Stroomdiagram dat aangeeft welke preventieve maatregelen genomen dienen te worden bij corticosteroidgebruik (naar Geussens et al, 2004).

Bij patiënten ouder dan 70 jaar, die prednison gebruiken (>7.5 mg per dag) wordt zonder meer aanbevolen om te zorgen voor:

- voldoende calcium (1000-1500 mg per dag);
- voldoende vitamine D;
- voldoende lichaamsbeweging;
- valpreventie.

(3) het gebruik van wekelijks methotrexaat gecombineerd met foliumzuur

Methotrexaat (MTX) wordt doorgaans gebruikt als 'eerste keuze' DMARD. Het remt de DNA- en RNA-synthese door het antagoneren van foliumzuurafhankelijke enzymen.

De meest frequente bijwerkingen zijn: misselijkheid, stomatitis, hematologische reacties (anemie, leukopenie, trombocytopenie) en kunnen de leverenzymconcentraties stijgen Om bijwerkingen (voornamelijk leverenzymverhogingen, maar mogelijk ook gastro-intestinale bijwerkingen) te voorkomen moet MTX-gebruik altijd worden gecombineerd met foliumzuur (1 mg/dag of 5 mg 1-2/week: niet op de dag van MTX-toediening). Het is dus verstandig dat structureel gecontroleerd wordt dat mensen met

MTX foliumzuur gebruiken. Daarnaast is adequate controle essentieel dat mensen de MTX daadwerkelijk wekelijks gebruiken, gezien het feit dat er in de afgelopen jaren nog steeds incidenten met dagelijks gebruik van MTX plaatsvinden.

(4) bewaking van het geneesmiddelgebruik bij een verminderde nierfunctie

Een verminderde nierfunctie heeft invloed op de kinetiek van veel geneesmiddelen. Vaak moet de dosis of zelfs de keuze van het geneesmiddel worden aangepast om te voorkomen dat de effectiviteit afneemt of toxiciteit optreedt. Ook bij bewegingsaandoeningen ligt het voor de hand dat de apotheker controleert of het geneesmiddelengebruik van een patiënt in overeenstemming is met zijn nierfunctie. Enkele geneesmiddelen bij bewegingsaandoeningen die extra aandacht behoeven bij verminderde nierfunctie zijn allopurinol, aurothiobarnsteenzuur, benzbromaron, bisfosfonaten, chloroquine, colchicine, hydroxychloroquine, morfine, NSAIDs, parathyroïd hormoon, probenecide raloxifeen, strontiumranelaat, teriparatide en tramadol.

(5) afwijkend gebruik van biologicals

Biologicals zijn bij reumatoïde artritis, artritis psoriatica en de ziekte van Bechterew een waardevolle aanvulling van het therapeutisch arsenaal. In de praktijk wordt de dosering van de biological bij onvoldoende respons, nogal eens verhoogd. Echter, wanneer wordt gekeken naar de literatuur is het effect van dosisverhoging van adalimumab en infliximab boven de standaard dosis van eens per 2 weken 40 mg of respectievelijk eens per 8 weken 3 mg/kg infliximab nauwelijks effectiever. Doseringsverhoging van etanercept naar meer dan 50 mg/week is op populatienivo niet effectiever dan de standaarddosis van 50 mg/week (NVR, 2011). De kosten van deze middelen zijn hoog. Daarnaast kunnen dosisafhankelijke bijwerkingen optreden. Daarom is het raadzaam om het afwijkend doseren (ophogen) van anti-TNF-middelen allen gepaard te leten gaan met intensieve controle van de ziekte-activiteit. Door intensief te controleren wordt het effect van ophogen zichtbaar, en kan na verloop van tijd bij stabiele ziekte eventueel weer lager worden gedoseerd.

(6) adequate dosering vitamine D.

Vitamine D3 (colecalfierol) is nodig om osteoporose te voorkomen. Daarnaast versterkt vitamine D het aangeboren immuunsysteem en moduleert het adaptieve immuunsysteem, en vertoont daarmee antibacteriële, anti-inflammatoire en mogelijk antivirale eigenschappen. Voor een klein deel halen we colecalfierol uit ons voedsel,

het merendeel wordt onder invloed van UV-B-zonlicht in de huid gemaakt uit 7-dehydrocholesterol. In Noordwest Europa bevat het zonlicht echter veel minder UV-B-straling dan we nodig hebben, van oktober tot februari-maart zelfs zo weinig dat het onmogelijk is daarmee een adequate vitamine D-status te handhaven (Webb, 2006). Verder beperken kleding, veelal verblijf binnenshuis, en het gebruik van zonnebrandcrème de blootstelling van de huid aan UV-B. Dit alles leidt ertoe dat veel mensen in Noordwest-Europa vitamine D-deficiëntie hebben. In Duitsland betreft dat 57% van de bevolking van 18-79 jaar en 75% van de vrouwen tussen 65 en 79 jaar (Hintzpeter *et al*, 2008).

De Gezondheidsraadcommissie (2008) adviseert daarom in ieder geval extra vitamine D (dagelijks 10 microgram (400 IE) vitamine) aan (Gezondheidsraad, 2008):

- o kinderen tot 4 jaar;
- o personen van 4 tot 50 jaar (vrouwen) of 70 (mannen) jaar die een donkere huidskleur hebben, of onvoldoende buiten komen;
- o vrouwen tot 50 jaar die een sluier dragen;
- o vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven;
- o personen vanaf 50 jaar (vrouwen) of 70 (mannen) jaar die een lichte huidskleur hebben en voldoende buiten komen.

Daarnaast wordt aan sommige hoog-risico groepen een hogere dosis (dagelijks 20 microgram (800 IE) vitamine D) geadviseerd:

- o personen die osteoporose hebben of in een verzorgings- of verpleeghuis wonen;
- o personen vanaf 50 jaar (vrouwen) of 70 (mannen) jaar die een donkere huidskleur hebben, onvoldoende buiten komen en vrouwen vanaf 50 jaar die een sluier dragen.

Het is niet ondenkbaar dat deze doseeradviezen in de toekomst verder omhoog worden geschroefd, omdat er steeds meer evidence is dat vitamine D alleen bij doseringen boven de 700 IE daadwerkelijk de kans op fracturen vermindert (Bischoff-Ferrari *et al*, 2012).

De literatuur geeft geen duidelijk antwoord op de vraag of vitamine D-suppletie bij gebruik van een bisfosfonaat nodig is. Volgens de bijsluiter moet de vitamine D₃-status echter goed zijn als men een bisfosfonaat gaat gebruiken. Dat stelt ook de osteoporoserichtlijn van het Nutrition Information Center van oktober 2008. Bedenk wel dat deze vitamine D₃-status gedurende het hele jaar in orde moet zijn.

Met een bisfosfonaat neemt de botdichtheid het meest toe als de parathyroïdhormoonspiegel laag en de calcidiolspiegel hoog is. Bij sommige personen blijft de botdichtheid zelfs afnemen met alléén een bisfosfonaat. De botmassa neemt dan wél toe als vitamine D wordt toegevoegd. Daarom moeten alle patiënten met een bisfosfonaat vitamine D-suppletie krijgen als men de calcidiolspiegel niet wil meten, of als de calcidiolspiegel op het eind van de winter lager is dan 75 nmol/l (Vollaart *et al*, 2009).

De apotheker kan een belangrijke rol spelen in de voorlichting (zowel algemeen als individueel) rondom het gebruik van vitamine D en daarnaast actief screenen op het gebruik van vitamine D bij bisfosfonaat gebruik.

(7) medicatiebeoordeling algemeen

Naast bovenstaande specifieke punten zijn er tal van aangrijpingspunten voor een medicatiebeoordeling bij deze groep patiënten. Juist door de hoge mate van comorbiditeit, polyfarmacie en het type geneesmiddelen en aandoeningen hebben mensen met bewegingsaandoeningen vaak een hoog risico op geneesmiddel gerelateerde problemen. Enkele aandachtspunten voor een medicatiereview in deze patiëntengroep staan in tabel 2.

Domein	Specifieke aangrijpingspunten voor medicatiebeoordeling
doseringsfouten	vitamine D, paracetamol, methotrexaat
over- en onderbehandeling	protonpompremmers, vitamine D, foliumzuur
effectiviteit	pijnstilling
allergieën	NSAIDs, allopurinol, opiaten
bijwerkingen	methotrexaat, biologicals, bisfosfonaten
interacties / contra-indicaties	methotrexaat, NSAIDs
verpakking	reumaverpakkingen
verkeerd geneesmiddelgebruik	methotrexaat, inname moment van calcium, wijze innemen bisfosfonaten
doelmatigheid	substitutie, adequaat doseren en evalueren (dure) geneesmiddelen
therapie-ontrouw	DMARDs, bisfosfonaten
onvoldoende labmonitoring	ASAT, ALAT, creatinine, kalium, leukocyten
administratieve problemen	

Tabel 2. Aangrijpingspunten voor een medicatiebeoordeling bij mensen met aandoeningen aan het skelet.

Geneesmiddelenbeleid (formularium)

(zorgactiviteiten 6 en 7, tabel 1)

Een andere belangrijke rol die de apotheker in de farmaceutische zorg kan hebben is het tot stand laten komen van een geneesmiddelbeleid dat in samenspraak tussen artsen en apotheker is opgesteld. Zeker middelen waarvan meerdere preparaten in de handel zijn, die uitwisselbaar zijn qua effectiviteit en bijwerkingen lenen zich goed voor afspraken voor een eenduidig doeltreffend en doelmatig geneesmiddelenbeleid. Zo kan er beleid worden gemaakt rondom bisfosfonaten, vitamine D, calciumpreparaten, NSAIDs, inzet van COX-selectieve NSAIDs en biologicals. Beleid bij biologicals kan alleen voor de eerste verstrekking. Zodra een patiënt op een biological gezet is, is er op dit moment onvoldoende evidence om patiënten te switchen naar een ander middel. Factoren die een belangrijke tol spelen bij het tot stand komen van het geneesmiddelenbeleid zijn:

- (1) Effectiviteit
- (2) Veiligheid
- (3) Bijwerkingen
- (4) Gebruiksgemak
- (5) Ervaring
- (6) Indicaties
- (7) Maatschappelijke kosten
- (8) Kosten/opbrengsten voor apotheek/zorgverlener/ziekenhuis

Behandelprotocollen en dosis-/effectbegeleiding

(zorgactiviteiten 5 en 22, tabel 1)

Bij verschillende bewegingsaandoeningen blijkt het werken volgens zorgpaden/ behandelprotocollen het effect van de behandeling te vergroten. Zo laat een studie van Snijders *et al* zien dat 81% van de mensen met knieartrose geen adequate conservatieve behandeling heeft ontvangen (Snijders *et al*, 2011). Echter, door een geprotocolleerd traject in te zetten kon 47% van de knie-artrosepatienten die was doorverwezen uit de eerste lijn alsnog een effectieve behandeling gegeven worden.

Ook bij de behandeling van reumatoïde artritis is aangetoond dat geprotocolleerd behandelen op basis van geobjectiverde uitkomsten zorgt voor een lagere ziekteactiviteit, minder gewrichtsschade en beter functioneren (Verstappen *et al*, 2007; Gigor *et al*, 2004; Bakker *et al*, 2007). De farmacotherapie van bewegingsaandoeningen

laat echter nog wel ruimte open om de dosis/ effect begeleiding van de farmacotherapie te verbeteren. Zo lijkt een gestructureerde inzet van farmacotherapie met geprotocolleerde effectmetingen, de kans op effectieve artrosebehandeling te vergroten. Aan de andere kant kan het gestructureerd meten van de ziekteactiviteit ook zorg dragen voor een doelmatigere farmacotherapie door bij mensen met langdurig lage ziekteactiviteit bij reumatische artritis de dosis ant-TNF af te bouwen. Recent onderzoek laat zien dat bijvoorbeeld infliximab bij respectievelijk 45% en 16% van de patiënten met een langdurige lage ziekteactiviteit af te bouwen respectievelijk te stoppen is (Van der Maas *et al*, 2012). Door het afbouwen neemt enerzijds de kans op bijwerkingen af en wordt anderzijds de doelmatigheid van de farmacotherapie verhoogd.

3.4 Voorlichting (zowel individueel als groepsvoorlichting)

(zorgactiviteiten 12 en 13, tabel 1)

Onderzoek laat zien dat kennis van patiënten rondom hun geneesmiddelen nog onvoldoende is en dat er soms misvattingen bestaan rondom de geneesmiddelen bij bewegingsaandoeningen (Milder *et al*, 2011; Ombjerg *et al*, 2008). Meer kennis bij patiënten over de geneesmiddelen, het te verwachten effect en de mogelijk bijwerkingen lijken de medicatieveiligheid en waarschijnlijk ook de therapietrouw te kunnen vergroten. Zo hebben veel patiënten twijfels over de effectiviteit van paracetamol, is bij veel mensen de adequate dosering van paracetamol niet bekend, kennen niet alle patiënten het verschil tussen pijnstillers en DMARDs bij reumatoïde artritis en is er ook vaak onvoldoende kennis over de nut en noodzaak van langdurig bisfosfonaat gebruik. Daarnaast is adequate informatie noodzakelijk over het gebruik van anti-TNF-middelen bij inflammatoire reumatische aandoeningen en het krijgen van infecties. Kortom, goede voorlichting afgestemd met andere spelers in het zorgveld is essentieel voor veiligere en betere farmacotherapie.

3.5 Begeleiding bijwerkingen/interacties/contra-indicaties

(zorgactiviteit 23, tabel 1)

Verschillende interventies vanuit de apotheek om bijwerkingen van geneesmiddelen bij bewegingsaandoeningen te voorkomen, zijn al besproken bij clinical rules: (1) gastroprotectie bij NSAID-gebruik, (2) preventie van corticosteroïde geïnduceerde osteoporose en (3) het gebruik van foliumzuur. Los daarvan zijn er nog tal van andere

mogelijke DRPs (Drug Related Problems: geneesmiddelgerelateerde problemen). Niet te vinden bij mensen met bewegingsaandoeningen, waarbij de apotheker een belangrijke rol kan hebben om de kans op deze geneesmiddelgerelateerde problemen te verminderen. Zo worden opiaten steeds vaker voorgeschreven bij artrose. Preventie van obstipatie en misselijkheid en het adequaat gebruik van snel- en langwerkende opiaten zijn derhalve belangrijke items bij farmaceutische begeleiding. Ook bij andere veelvuldig voorgeschreven geneesmiddelen bij bewegingsaandoeningen zijn talrijke zorgadviezen/ interventies denkbaar, zoals bijvoorbeeld: NSAIDs (tips om maagklachten te verminderen, contra-indicatie bij hartfalen), bisfosfonaten (wijze/ moment van inname/ interactie met zouten), methotrexaat (interactie met trimetoprim),

Verder is het verstandig om bij mensen met (een risico op) osteoporose, te kijken of de comedatie een negatief effect kan hebben op de osteoporose. Zo kunnen thiazolidinedionen bij vrouwen met diabetes mellitus type II de kans op fracturen verhogen. Bij mannen is dit echter niet aangetoond. Ook barbituraten, benzodiazepines, antipsychotica, aromataseremmers en androgeenderivatietherapie lijken de kans op fracturen te verhogen, dit verband is bij de andere anti-epileptica echter nooit aangetoond. Ondanks het feit dat protonpompremmers en antidepressiva in verband zijn gebracht met een verhoogde kans op fracturen, is dit verband onvoldoende aangetoond (CBO, 2011).

3.6 Begeleiding therapietrouw

(zorgactiviteit 24, tabel 1)

Middel ter preventie van osteoporose zijn alleen effectief in het verminderen van fracturen wanneer de medicatie adequaat wordt ingenomen. Uit recente Nederlandse gegevens blijkt echter dat na één jaar ongeveer de helft met de anti-osteoporose-medicatie, meestal orale bisfosfonaten, gestopt is: in een onderzoek naar de therapietrouw van alle tien beschikbare orale antiosteoporosemedicatie bij driekwart van alle apotheken was de 'medication possession rate' hoog (91%) maar de persistentie laag (43%). Bij follow-up tijdens 18 maanden na het stoppen van medicatie bleek 78% nog steeds geen medicatie te hebben ingenomen (Netelenbos *et al*, 2011). Om verschillende redenen stoppen patiënten echter met de behandeling, ook al in het eerste gebruiksjaar (Herings *et al*, 2002). Problemen met het innemen op de nuchtere maag en bijwerkingen zoals maagklachten worden als redenen genoemd om het gebruik niet te continueren (Penning-van Beest *et al*, 2006). Verbetering van de therapietrouw leidt tot

vermindering van het aantal botbreuken: patiënten die hun medicatie 1 jaar gebruikten, hadden 26% minder kans een fractuur te krijgen (Van den Boogard *et al*, 2006).

De apotheker kan een belangrijke rol hebben in het bevorderen van de therapietrouw. Van verschillende interventies door de apotheker is immers bekend dat ze de therapietrouw kunnen bevorderen, zoals schriftelijke en mondelinge informatie geven bij het eerste recept, een evaluatie bij het tweede recept (Blom *et al*, 2007), monitoring van het daadwerkelijke geneesmiddelengebruik (Stuurman-Bieze, 2004) en interveniëren bij patiënten die het gebruik zonder duidelijke reden niet continueren (Bouvy *et al*, 2003).

Zo blijkt de combinatie van informatieverstrekking, actieve opsporing van suboptimale farmacotherapie en interveniëren bij afwijkend gebruik door de apotheek de persistentie te verhogen. In een studie met bisfosfonaten was in de nulmeting (standaardzorg) de persistentie 68%. Echter door informatieverstrekking, opsporing van suboptimale farmacotherapie en interventies bij afwijkend gebruik stijgt de persistentie met 16% naar 84%. Aanvullende gerandomiseerd onderzoek is nodig om deze positieve invloed van de interventie daadwerkelijk in kaart te brengen (Stuurman-Bieze en Hiddink, 2010)

3.7 Distributie en toediening thuis

(zorgactiviteiten 28 en 29, tabel 1)

De zorgketen verandert. Enerzijds schuift tweedelijnszorg steeds meer op naar de eerste of ‘anderhalfde’ lijn. Aan de andere kant treedt er ook steeds meer specialisatie op van hoog gespecialiseerde zorgactiviteiten. Dit verandert ook de rol van de apotheker en de plaats waar de apotheker zijn taken invulling geeft. Dit proces wordt mede versneld door de overheveling van dure geneesmiddelen van het extramurale naar het intramurale budget. Dit gegeven en de toename van medisch specialistische zorg thuis (thuisoediening van specialistische middelen) vergt steeds vaker distributie en toediening thuis. In dit veld kan de apotheker een belangrijke rol krijgen en moet de apotheker als geneesmiddeldeskundige zichzelf een plek geven. Echter, waar de patiënt zich ook bevindt en hoe de financiering ook is, alle partijen (met de patiënt voorop) hebben de meeste winst bij één belangrijk ding: samenwerken in eerste en tweede lijn tussen huisartsen/specialisten/openbaar apothekers en apotheker van het ziekenhuis.

Referenties

Bakker ME, Jacobs JW, Verstappen SM, Bijlsma JW. Tight control in the treatment of rheumatoid arthritis: efficacy and feasibility. *Ann Rheum Dis* 2007; 66 Suppl 3: iii56-60.

Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA, Flicker L, Wark J, Jackson RD, Cauley JA, Meyer HE, Pfeifer M, Sanders KM, Stähelin HB, Theiler R, Dawson-Hughes B. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med* 2012; 367: 40-9.

Blom ATG, Hugtenburg JG, Post CP. Begeleiding tweede uitgifte nuttig voor de patiënt. *PW WP* 2007;1: 156-9.

Bouvy ML, Heerdink ER, Urquhart J, et al. Begeleiding verbetert therapietrouw. Apotheker stimuleert correct gebruik lisdiuretica bij patiënten met hartfalen. *Pharm Weekbl* 2003;138 : 1432-9.

CBO. Richtlijn NSAID-gebruik en preventie van maagschade. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO, 2003.

CBO. Richtlijn Osteoporose en Fractuurpreventie derde herziening. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO, 2011.

De Rooij M, Steultjens MPM, Van der Leeden M, Maas T, Roorda LD, Dekker J. Oefentherapie en comorbiditeit bij patiënten met heup- en/of knieatrofie: ontwikkeling en evaluatie van een oefenprotocol. *Ned Tijdschr Fysiother* 2010; 120: 16-24.

Geusens PP, de Nijs RN, Lems WF, Laan RF, Struijs A, van Staa TP, Bijlsma JW. Prevention of glucocorticoid osteoporosis: a consensus document of the Dutch Society for Rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 324-5.

Gezondheidsraad. Naar een toereikende inname van vitamine D. Den Haag 2008. www.gr.nl/pdf.php?ID=1752&p=1. Geraadpleegd augustus 2012.

Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2004; 364: 263-9.

Herings RMC, Leufkens HGM, Heerdink ER, et al. Chronische farmacotherapie voortgezet. Een onderzoek naar de omvang, determinanten en mogelijke economische consequenties van het vroegtijdig afbreken van chronische farmacotherapie. Utrecht: Pharmo Instituut; 2002.

Hintzpeter B, Mensink GBM, Thierfelder W, et al. Vitamin D status and health correlates among German adults. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 1079-89.

Hoeymans N, Schellevis FC, Wolters I. Comorbiditeit bij 15 veelvoorkomende aandoeningen in de huisartspraktijk. In: *Volksgezondheid Toekomst Verkenning*,

Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, <<http://www.nationaalkompas.nl>> Nationaal Kompas Volksgezondheid\Gezondheid en ziekte\Ziekten en aandoeningen\Chronische ziekten en multimorbiditeit, 11 december 2008.

Leendertse AJ, Egberts AC, Stoker LJ, van den Bemt PM. HARM Study Group. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1890-6.

Michaud K, Wolfe F. Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21: 885-906.

Milder TY, Lipworth WL, Williams KM, Ritchie JE, Day RO. "It looks after me": how older patients make decisions about analgesics for osteoarthritis. *Arthritis Care Res.* 2011; 63: 1280-6. doi: 10.1002/acr.20514. PubMed PMID: 21671423.

Netelenbos JC, Geusens PP, Ypma G, Buijs SJ. Adherence and profile of non-persistence in patients treated for osteoporosis--a large-scale, long-term retrospective study in The Netherlands. *Osteoporos Int* 2011; 22: 1537-46.

NVR. Richtlijn doelmatig gebruik van biologicals bij reumatoïde artritis, axiale spondylartropathie en artritis psoriatica. 2011 update Nederlandse Vereniging voor Reumatologie.

Ornbjerg LM, Andersen HB, Kryger P, Cleal B, Hetland ML. What do patients in rheumatologic care know about the risks of NSAIDs? *J Clin Rheumatol.* 2008; 14: 69-73.

Penning-van Beest FJA, Goettsch WG, Erkens JA, et al. Determinants of persistence with bisphosphonates. A study in women with postmenopausal osteoporosis. *Clin Ther* 2006; 28: 236-42.

Snijders GF, den Broeder AA, van Riel PL, Straten VH, de Man FH, van den Hoogen FH, van den Ende CH. NOAC Study Group. Evidence-based tailored conservative treatment of knee and hip osteoarthritis: between knowing and doing. *Scand J Rheumatol* 2011; 40: 225-31.

Stuurman-Bieze AGG. Interventions on the principle of pulmonary medication profiles. A strategy in pharmaceutical care [proefschrift]. Groningen: Rijksuniversiteit Groningen; 2004.

Stuurman-Bieze AGG, Hiddink EG. Apotheekteam verbetert therapietrouw osteoporosemedicatie door gestructureerde medicatiebegeleiding en geautomatiseerde opsporing van suboptimale farmacotherapie. *PW WP* 2010; 4: 128-135.

Van den Bemt BJF. An integrated pharmaceutical care framework. *Eur J Hosp Pharm Pract* 2011; 17: 26-27.

Van den Bemt BJ, van den Hoogen FH, Benraad B, Hekster YA, van Riel PL, van

Lankveld W. Adherence rates and associations with nonadherence in patients with rheumatoid arthritis using disease modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol* 2009 ; 36: 2164-70.

Van den Boogaard CHA, Breekveldt-Postma NP, Borggreve SE, et al. Persistent bisphosphonate use and the risk of osteoporotic fractures in clinical practice: a database analysis study. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 1757-64.

Van Dijk GM, Veenhof C, Schellevis F, Hulsmans H, Bakker JP, Arwert H, Dekker JH, Lankhorst GJ, Dekker J. Comorbidity, limitations in activities and pain in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *BMC Musculoskelet Disord* 2008; 26: 95.

Van der Maas A, Kievit W, van den Bemt BJ, van den Hoogen FH, van Riel PL, den Broeder AA. Down-titration and discontinuation of infliximab in rheumatoid arthritis patients with stable low disease activity and stable treatment: an observational cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2012. [Epub ahead of print]

Verstappen SM, Jacobs JW, van der Veen MJ, Heurkens AH, Schenk Y, ter Borg EJ, et al. Utrecht Rheumatoid Arthritis Cohort study group. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1443-9.

Vollaard EJ, de Metz M, Kramers C en van den Bemt BJF. Extra vitamine D voor iedereen. Osteoporose door gebrek aan zonlicht. *Pharmaceutisch Weekblad* 2009; 2: 24-27.

Webb AR. Who, what, where and when influences on cutaneous vitamin D synthesis. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 17-25.

