



VU Research Portal

Op weg naar sterker bot

Lems, W.F.

2008

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Lems, W. F. (2008). *Op weg naar sterker bot*.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl



Op weg naar sterker bot

Prof. dr. W.F. Lems



PROF. DR. W.F. LEMS

“OP WEG NAAR STERKER BOT”

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar
metabole botveranderingen bij reumatische ziekten, aan de Faculteit
Geneeskunde van de Vrije Universiteit Amsterdam/Vu Medisch Centrum,
12 november 2008.



MIJNHEER DE RECTOR, ZEER GEACHTE TOEHOORDERS,

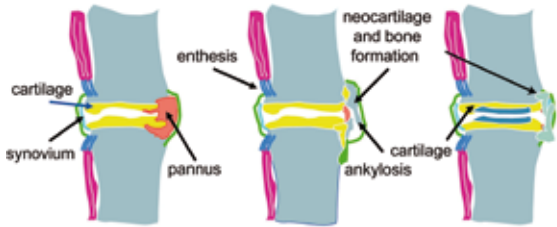
Het is een bijzonder genoegen voor mij om vandaag in uw aanwezigheid mijn inaugurele rede, getiteld “op weg naar sterker bot”, uit te spreken.

HET BEGIN

Eén van de doelstellingen van deze lezing is om zo helder mogelijk voor het voetlicht te brengen wat de leerstoel *metabole botveranderingen bij reumatische ziekten* inhoudt.

Het begint in 1989, toen ik werd uitgenodigd door prof. dr. Hans Bijlsma om in Utrecht te komen praten over de mogelijkheden voor wetenschappelijk onderzoek. Hoewel het nog een jaar zou duren voordat ik met de vervolopleiding reumatologie zou beginnen, werd ik gevraagd om na te denken over mogelijkheden tot wetenschappelijk onderzoek, onder het motto: “je kunt er niet vroeg genoeg mee beginnen”. Nadat eerst aan mij de vraag was voorgelegd wat mijn eigen ideeën of voorkeuren waren, waarop ik aangaf te willen aansluiten bij bestaande onderzoekslijnen, herinner ik mij dat ik kon kiezen tussen osteoporose of immunologie. Ik koos voor osteoporose en er kwam een grote grijns op het gezicht tevoorschijn bij Hans Bijlsma: waarschijnlijk voorzag hij dat de onderzoekslijn met zijn proefschrift *Hormones and Bone* in 1988, zou worden voortgezet. Hij deed het rechterlaatje open van zijn bureau, waaruit een reeks onderzoeksvoorstellen naar voren kwam rondom glucocorticoiden (GC) en osteoporose, en hij adviseerde mij “vast één en ander door te lezen”. Hoewel ik het nooit gevraagd heb, denk ik dat als ik op dat moment immunologie gezegd had, er een soortgelijke grijns te voorschijn was gekomen, en er waarschijnlijk uit het laatje aan de linkerzijde ook een pakketje literatuur te voorschijn was gekomen, ter voorbereiding op immunologisch onderzoek.

Ik heb dit moment uit 1989 hier in de schijnwerpers willen plaatsen, om aan te geven dat de roots voor de Amsterdamse onderzoekslijn *metabole botveranderingen bij patiënten met reumatische ziekten* in Utrecht liggen. Inmiddels blijkt dat het destijds gemaakte onderscheid tussen osteoporose en immunologie achterhaald is, omdat de combinatie van beide, de osteo-immunologie, welke zich richt op de interactie tussen immunologie en metabole botziekten, thans een boeiend onderzoeksveld is. Binnen de reumatologie richt de osteo-immunologie zich op het ontrafelen van de metabole botveranderingen bij belangrijke reumatologische ziektebeelden: reumatoïde artritis (RA), spondylartropathieën, en osteoartrose.



rheumatoid arthritis spondyloarthritis osteoarthritis

Lories et al, Cytokines Growth

Factor Rev 2005; 287-98.

Metabole veranderingen bij reumatische ziekten

REUMATOLOGIE IN VUMC

Het belangrijkste onderscheid tussen de werkzaamheden van de academisch werkende medisch specialist en de perifeer werkende medisch specialist is dat behalve patiëntenzorg, ook wetenschappelijk onderzoek en onderwijs tot de kerntaken van de academisch werkende specialist behoren. Eén van de sterke punten van de afdeling reumatologie van het VUmc is het door het afdelingshoofd prof. dr. Ben Dijkmans gehuldigde standpunt dat “patiëntenzorg en onderzoek hand in hand” dienen te gaan. Onder zijn leiding is de afdeling reumatologie in ruim tien jaar uitgegroeid van een hoogleraar plus drie parttime reumatologen en een secretaresse (in 1996), tot een formatie van zes reumatologen, twee basale wetenschappers, zes tot acht AIOS, en dertig promovendi (met ondersteuning van secretaresses, verpleging en reumaconsulenten) die gezamenlijk werken aan patiëntenzorg, en daaraan gekoppeld wetenschappelijk onderzoek (plus onderwijs).



Afdeling Reumatologie VUmc, 1996. (v.l.n.r.) dr. A. Prins, mw. M. Sluiter, dr. D. van Schaardenburg, prof. dr. B.A.C. Dijkmans, dr. W.F. Lems.

Ik wil u meenemen naar mijn spreekuur, en een vijftal patiënten aan u voorstellen, om u inzicht te geven in deze koppeling tussen patiëntenzorg en wetenschappelijk onderzoek. Het is wellicht goed om toe te voegen dat dit, mede vanwege privacyregels, (grotendeels) fictieve patiënten zijn, maar het wel gebaseerd is op ervaringen uit de dagelijkse praktijk.

PREDNISON EN OSTEOPOROSE

De eerste patiënte is een 64-jarige vrouw, die verwezen is vanwege mogelijke polymyalgia rheumatica, ook wel PMR of “spierreuma” genoemd, een aandoening die doorgaans goed reageert op prednison, een middel dat nogal wat bijwerkingen kent, waaronder osteoporose. Patiënte is behandeld met 10 mg prednison per dag, wat enig effect heeft gehad op de klachten, maar, mede op aandringen van patiënte, is de prednisonmedicatie na een paar weken afgebouwd, waarna vervolgens toename van de klachten ontstond. Wat nu, heeft de huisarts patiënte suboptimaal behandeld? Welnee, want PMR kan goed reageren op lage dosis prednison, en zelfs op NSAIDs, in anti-inflammatoire doseringen. In de praktijk worden dus vooral de patiënten die niet goed reageren op de initiële anti-inflammatoire therapie doorgestuurd naar de tweede lijn. Als ik patiënte zie, denk ook ik dat er sprake is van PMR, op grond van haar klachten, de bevindingen bij lichamelijk onderzoek, in combinatie met de verhoogde bloedbezinking. Ik leg patiënte uit dat PMR een goed te behandelen aandoening is, maar vaak een hardnekkig beloop kent, en dat de klachten kunnen recidiveren bij het te snel afbouwen van de prednisonmedicatie. Ik schrijf haar een hogere dosering prednison voor, (20 mg per dag), en start snel met methotrexaat, een medicament dat vanwege zijn immunosuppressieve werkzaamheid sneller afbouwen van prednison mogelijk maakt.

Volgens de richtlijnen ter preventie van osteoporose tijdens de behandeling met GC, behoort de behandelend arts die een patiënt 7,5 mg prednison per dag of meer voorschrijft, gedurende minimaal drie maanden, dit onderwerp aan te kaarten, maar in de dagelijkse praktijk komen veel patiënten ook zelf met deze vraag. Welke maatregelen dienen te worden genomen? Om te beginnen “leefregels”: voldoende calcium, tenminste 1000 tot 1500 mg per dag, voldoende vitamine D, oefentherapie en valpreventie.

Om de vraag te beantwoorden of er aanvullende anti-osteoporosemedicatie nodig is, wordt vaak een meting van de botmineraaldichtheid (BMD) gedaan. Stel dit levert een T-score van de heup op van -2.2, en van de wervelkolom van -1.2, hoe dit te interpreteren? De T-score is een vergelijking in standaarddeviaties met de gemiddelde piekbotmassa, de hoogste waarde van de BMD die bij

jong volwassenen meestal op 30–35-jarige leeftijd wordt bereikt. Voor postmenopauzale vrouwen wordt een T-score van -2,5 als afkappunt gebruikt, waaronder anti-osteoporosetherapie dient te worden voorgeschreven, en bij gebruik van GC ligt die grens hoger, bij -1 of -1,5, maar hierover is discussie bij de experts.

Hoe groot het risico op een osteoporotische fractuur is, is op grond van de gegevens, 64-jarige vrouw met PMR, prednisongebruik en een T-score van -2,2 moeilijk aan te geven. Dit is echter een essentiële vraag, want alleen bij een hoog absoluut fractuurrisico is het voorschrijven van anti-osteoporosemedicatie aangetoond en dus verantwoord.

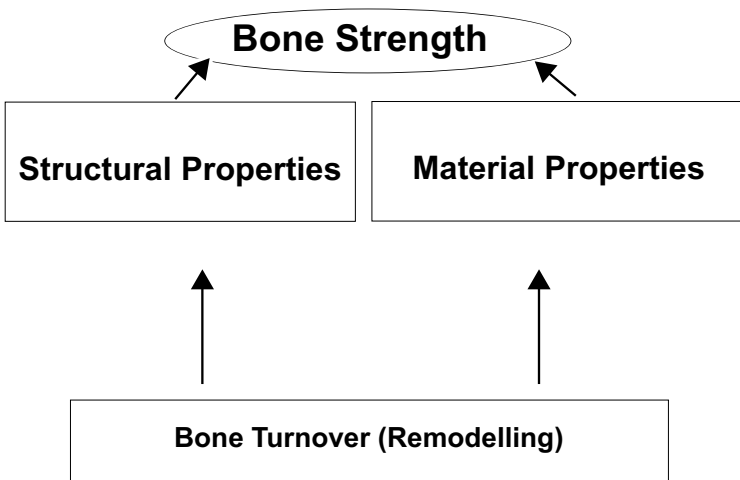
De berekening van het absolute fractuurrisico kan behulpzaam zijn bij het beantwoorden van de vraag of medicatie geïndiceerd is, maar ook om patiënten beter te motiveren om hun anti-osteoporosemedicatie langdurig te gebruiken. Laten we een voorbeeld noemen, waarbij ik benieuwd ben naar uw mening: stel een 64-jarige vrouw met een lengte van 1.68, gewicht 68 kg, die vanwege PMR start met prednison. Hoe groot is haar 10 jaarsrisico als zij zelf een eerdere perifere fractuur heeft doorgemaakt, een prevalentie wervelfractuur heeft, haar moeder een heupfractuur heeft gehad, zij zelf aan RA lijdt en immobiel is, en zij rookt en regelmatig alcohol drinkt, terwijl haar T-score van de heup -2,2 is: het 10 jaarsrisico op een wervelfractuur is dan (volgens het CBO) 32%, en, volgens FRAX, op een heupfractuur 30%. Stel dat met medicatie het risico op een wervelbreuk kan worden teruggebracht van 32% naar 16%, en van een heupfractuur van 30 naar 20%, wie van de aanwezigen zou dan medicatie willen nemen, ervan uitgaande dat de medicatie veilig is en goed wordt verdragen?

Maar stel nu eens dat diezelfde patiënte nooit eerder een botbreuk heeft doorgemaakt, geen osteoporose in haar familie heeft, en geen andere risicofactoren voor osteoporose heeft? Dan is haar 10 jaarsrisico op een wervelbreuk 8% met en 4% zonder medicatie; voor een heupfractuur is het risico dan 2,8% met en ongeveer 2% zonder medicatie: dit lijkt niet op te wegen tegen het ongemak en de kosten van medicatie, en de, weliswaar kleine, gezondheidsrisico's van het innemen van medicijnen.

Er zijn verschillende modellen om het absolute 5 of 10 jaarsrisico tijdens gebruik van GC op fracturen te bepalen, elk met hun eigen voor- en nadelen. Een gemeenschappelijk voordeel van alle modellen is dat het niet alleen de arts maar ook de patiënt meer inzicht geeft in het risico wat hij of zij loopt. Met het gezamenlijk doorspreken van het fractuurrisico en de te verwachten afname daarvan bij gebruik van medicatie, ontstaat een model van shared decision making, waarvan verwacht mag worden dat dit een positieve invloed zal hebben op de therapietrouw.

BEHANDELING BIJ GIOP

Al ruim vijftien jaar is bekend, vooral op grond van onderzoeken met botbipten, dat het gebruik van GC een remmend effect heeft op de botaanmaak, en leidt tot een (absolute of relatieve) stimulatie van botafbraak; deze combinatie kan leiden tot botverlies, en een verhoogde kans op botbreuken (Lems e.a., 1992). Omdat GC de kwaliteit van het bot aantasten, vooral door een remmend effect op de botaanmaak, ligt het voorschrijven van medicatie die vooral de botaanmaak stimuleert, voor de hand (Lems, 2007).



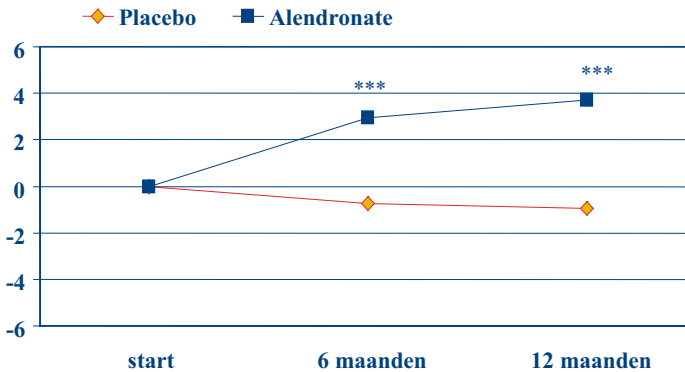
Lems WF, Arthritis Rheum, Editorial, October 2007.

Tegenwoordig hebben we de beschikking over medicamenten die primair de botaanmaak stimuleren, PTH 1–34 en PTH 1–84. Beide middelen moeten dagelijks toegediend worden, per subcutane injectie, en ze zijn beide aanzienlijk duurder dan de bisfosfonaten. Van alendronaat en risedronaat zijn gegevens beschikbaar dat tijdens gebruik van hoge dosis GC de BMD toeneemt, en de kans op fracturen afneemt; voor risedronaat is dat ook aangetoond bij mannen. Voor de medicus practicus blijven een aantal vragen over:

- Is het voorschrijven van bisfosfonaten ook geïndiceerd tijdens het gebruik van lage doseringen prednison, hetgeen frequent voorkomt, bijvoorbeeld bij patiënten met RA of PMR?
- Is actief vitamine D even effectief als een bisfosfonaat? Een belangrijke vraag, omdat vitamine D een stimulerend effect heeft op de calciumopname in de darm, op de botaanmaak en op de spierkracht, en omdat de kostprijs van actief vitamine D lager is dan van bisfosfonaten.

c) Is behandeling met PTH superieur aan behandeling met bisfosfonaten?

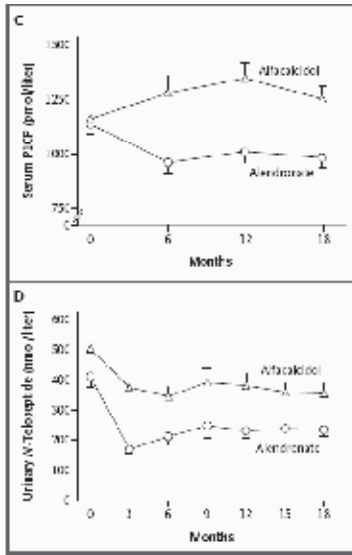
Voor de beantwoording van de eerste vraagstelling onderzochten wij 163 RA-patiënten, die behandeld werden met lage dosis prednison, 10 mg per dag of minder (Lems e.a., 2006). Het onderzoek werd verricht door 15 reumatologen, allen lid van de Werkgroep Osteoporose van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR). Het onderzoek was gerandomiseerd, placebogecontroleerd en dubbelblind, dat wil zeggen, de patiënten kregen na loting of een bisfosfonaat of placebo, en noch de patiënt noch de arts-onderzoeker wisten welk medicament de patiënt kreeg. Na 1 jaar was er een toename van de BMD van de wervelkolom van 3,7 %, versus een afname van 1% in de placebogroep. Tevens vond adequate remming (-46%) van de botresorptie plaats, conform de te verwachten werkzaamheid van bisfosfonaten. Dit onderzoek laat zien dat ook bij patiënten met lage dosis GC, bisfosfonaten zinvol zijn.



***: $p < 0.0001$

Lems WF, et al, Ost Int 2006

% veranderingen in BMD van lumbale wervelkolom bij RA-patiënten, tijdens onderhoudsbehandeling met lage dosis prednison (< 10 mg/dag)



Effect of Alendronate or Alfacalcidol on Serum P1CP and Urinary N-Telopeptide in GIOP Patients

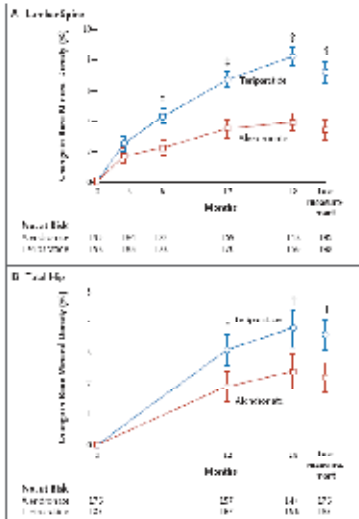
Alendronate or Alfacalcidol in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis

van der Pluijm G, et al. *N Engl J Med*. 2006;354:821-828.

Veranderingen in P1CP (botformatie) en NTX (botresorptie) in GIOP-patiënten (2006)

Door dezelfde onderzoekers, maar met Utrechtse reumatologen als penvoerder, werd een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 201 patiënten, allen startend met (hoge)doseringen prednison. Na 18 maanden was er meer toename van de BMD in de alendronaatgroep dan in de actief vitamine D-groep, zowel in de wervelkolom, als in de heup. Dit onderzoek heeft geleid tot een publicatie in het gezaghebbende tijdschrift *the New England Journal of Medicine* (de Nijs e.a, 2006). Voor de beantwoording van de vraag waarom vitamine D niet voldoende werkzaam is, zijn de botmarkers behulpzaam: in de alfacalcidolgroep is er een beperkte toename van 20–30% van de botaanmaak, terwijl bij PTH stijging in markers van botaanmaak zijn waargenomen van 100% of meer (in andere onderzoeken). De remming van botafbraak, gemeten aan de uitscheiding van NTX in de urine, is veel sterker bij gebruik van alendronaat dan bij alfacalcidol.

Vorig jaar is aangetoond dat achttien maanden behandeling met PTH 1–34, oftewel teriparatide, leidt tot een toename van de BMD in wervelkolom en heup, en zelfs afname van wervelfracturen, in vergelijking met alendronaat (Saag et al, *New Engl J Med* 2007). Inmiddels zijn ook gegevens beschikbaar van de 18 maanden follow-up-studie, met een verdere toename van de BMD in de PTH-groep.



Saag et al,
New Engl J Med 2007

Veranderingen in BMD, teriparatide versus alendronaat, in GIOP-patiënten

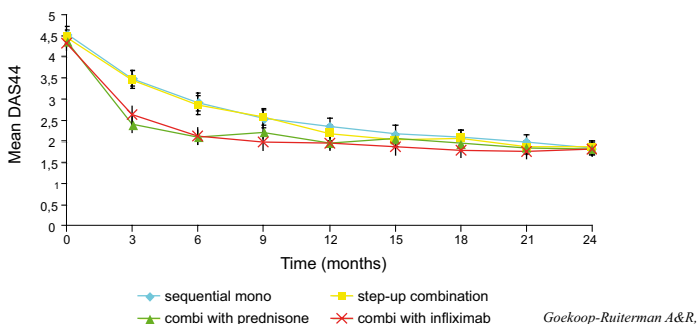
Op dit moment kan PTH 1–34 nog niet worden voorgeschreven aan patiënten met GC, hoewel daar goede argumenten voor zijn: remming van botaanmaak speelt een centrale rol bij de pathogenese van GIOP, PTH stimuleert de botaanmaak krachtig, en er is bewezen superioriteit van PTH versus bisfosfonaten. Er is terughoudendheid bij overheid en ziektekostenverzekeraars, immers PTH-injecties zijn duur, en de prevalentie van GC-gebruik is hoog: 0,5% van de bevolking gebruikt chronisch GC. Niettemin, de huidige situatie, waarin PTH 1–34 en PTH 1–84 slechts aan postmenopauzale vrouwen met ernstige osteoporose, en niet aan mannen of GIOP-patiënten met ernstige osteoporose kan worden voorgeschreven, is onwenselijk.

Het zou beter zijn om een tot compromis te komen, waarbij aan de GIOP-patiënten met het hoogste risico voor toekomstige fracturen deze behandeling kan worden voorgeschreven (en vergoed). Is dit een illusie? Volgens mij niet. In 2005 is, na onderhandelingen tussen overheid en ziektekostenverzekeraars en een drietal vertegenwoordigers van medisch specialisten, afgesproken om PTH (1–34) alleen voor te schrijven aan postmenopauzale vrouwen met twee prevalentie wervelfracturen die, tijdens behandeling met bisfosfonaten of strontiumranelaat, een derde wervelfractuur krijgen (Lems e.a., 2006). Inmiddels is gebleken dat PTH wordt voorgeschreven aan postmenopauzale vrouwen met ernstige osteoporose (Razjbaum G, et al, 2008); bij deze vrouwen leidt deze therapie tot een substantiële afname aan rugklachten, zonder explosie van kosten.

REUMATOÏDE ARTRITIS EN OSTEOPOROSE

De tweede patiënte is een 55-jarige vrouw, met sinds drie weken bestaande pijnlijke en gezwollen vingers en stijfheidsklachten, vooral 's ochtends. Bij het lichamelijk onderzoek valt op dat er synoviale zwelling is van een tweetal kleine handgewrichten, de MCP-gewrichten, en van de polsen, en op vermoeden van beginnende reumatoïde artritis (RA) wordt direct gestart met een krachtige antireumatische therapie, zoals methotrexaat of met het zogenaamde COBRA-schema, een effectief en veilig combinatieschema van hoge dosis prednison, sulfasalazine en methotrexaat, dat opvallend genoeg maar weinig gebruikt wordt in de dagelijkse praktijk (v Tuyl, 2007), en waarvoor in het VUmc een implementatieprogramma is opgestart, samen met prof. dr. Maarten Boers. Wat valt hierbij op: om te beginnen dat het anno 2008 voor reumatologen mogelijk is om de diagnose RA ook zonder hightech apparatuur zoals CT-scan, MRI, PET-scan etc. te stellen, maar alleen gebaseerd op anamnese en lichamelijk onderzoek. Wat ook opvalt, is dat bij deze patiënte een behandeling met langwerkende antireumatica wordt gestart, terwijl ze nog niet voldoet aan de classificatiecriteria voor RA: de klachten bestaan slechts drie weken, en er zijn gelukkig slechts een beperkt aantal gewrichten aangedaan. Dit heeft alles te maken met gegevens uit recente onderzoeken, waarin is gebleken dat vroegtijdige behandeling van RA zinvol is, de zogenaamde “window of opportunity”. Andere hoekstenen van moderne therapie bij RA zijn het gebruik van combinatietherapieën, biologicals en adequate monitoring van de ziekteactiviteit.

Wat is de eerste keus bij behandeling van vroege RA? Ik wil hiertoe het inmiddels wereldberoemde BeST-onderzoek (Leiden, Amsterdam) bespreken. Bij dit onderzoek werden vier behandelstrategieën vergeleken: monotherapie, step-up-therapie, combinatietherapie met prednison, methotrexaat en sulfasalazine, oftewel COBRA, en methotrexaat met infliximab (TNF- α).



Veranderingen in Ziekteactiviteit (DAS-44) in BeST-onderzoek. (2005)

In de grafiek ziet u de verandering in ziekteactiviteit, gemeten met de DAS-28-score: bij het begin was de ziekteactiviteit vergelijkbaar in alle vier groepen, na drie maanden vooral een daling in de COBRA- en infliximab plus MTX-groep, na twaalf maanden was de daling in alle vier groepen vergelijkbaar, onder andere omdat bij falen in alle groepen het volgende medicament in de behandelstrategie aan de orde was. Dit is één van mijn favoriete dia's om met studenten te bespreken: wat is de beste eerste keus voor RA, hoe belangrijk is de winst na drie maanden in de COBRA- en infliximab plus MTX-groep? Wat zijn de voordelen van de wat kostprijs betreft duurere TNF- α -medicatie? Wat zijn de bijwerkingen? Is het gegeneraliseerde botverlies in wervelkolom en heupen bij de prednisongroep groter?

Reumatoïde artritis is een chronisch progressieve gewrichtsaandoening, welke soms ook gecompliceerd kan worden door extra-articulaire verschijnselen, zoals aantasting van longen, hart- en bloedvaten, beenmerg en botten. Enige jaren geleden hadden wij vanuit Amsterdam de gelegenheid om samen met prof. Woolf (uit de UK) en prof. Kvien (uit Noorwegen), beiden hier aanwezig, een studie te doen in drie landen naar het voorkomen van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose: uit elk van de drie landen werden van vijftig postmenopauzale vrouwen met tenminste vijf jaar RA gegevens verzameld. Uit het onderzoek bleek de aanwezigheid van een viertal factoren, ook wel determinanten genoemd, samen te hangen met osteoporose: hogere leeftijd, een laag lichaamsgewicht en het gebruik van prednison, alsmede de schade op röntgenfoto's aan de gewrichten van handen en voeten.

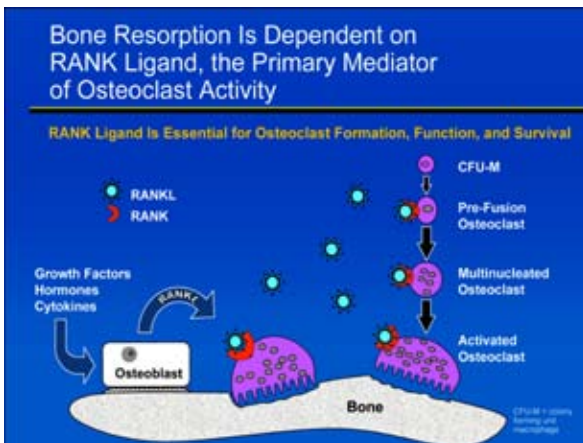


The OSTR-group before the White House.

Deze eerste drie determinanten waren al bekend, maar deze onderzoeksgroep toonde als eerste dat radiologische schade aan de gewrichten ook samenhangt met osteoporose (Lodder et al, 2003). Aangezien radiologische schade aan de gewrichten kan worden beschouwd als een maat van de cumulatieve ziekteactiviteit, is hiermee aangetoond dat langdurige ziekteactiviteit bij RA gerelateerd is aan gegeneraliseerd botverlies. Omdat al bekend was dat persisterende gewrichtsontsteking ook gerelateerd is aan lokaal botverlies, gaat de gedachte uit naar een *final common pathway*, wat zowel tot lokaal als gegeneraliseerd botverlies leidt. Hierbij lijken cytokines als TNF- α , IL-1, IL-6 en IL-17 een rol te spelen, hetgeen leidt tot verhoogde expressie van RANKL door osteoblasten, waardoor osteoclasten en de voorlopers worden geactiveerd, met als resultaat verhoogde botafbraak.

OSTEO-IMMUNOLOGIE

De interactie tussen immunologische processen en het bot wordt bestudeerd binnen het nieuwe onderzoeksgebied osteo-immunologie. In de humane situatie kan RANKL worden geblokkeerd door OPG; momenteel is een nieuw medicament, een monoklonale antistof tegen RANKL, denosumab, in ontwikkeling, waarvan is aangetoond dat het bij postmenopauzale vrouwen leidt tot een reductie van wervelfracturen (-70%), van niet-wervelfracturen (-20%), en zelfs van heupfracturen (-40%). Denosumab hoeft slechts twee maal per jaar te worden toegediend door middel van subcutane injecties; recent onderzoek heeft gesuggereerd dat 75% van de patiënten de voorkeur gaf aan deze behandeling boven een wekelijkse dosering bisfosfonaten. Hoewel de plaatsbepaling

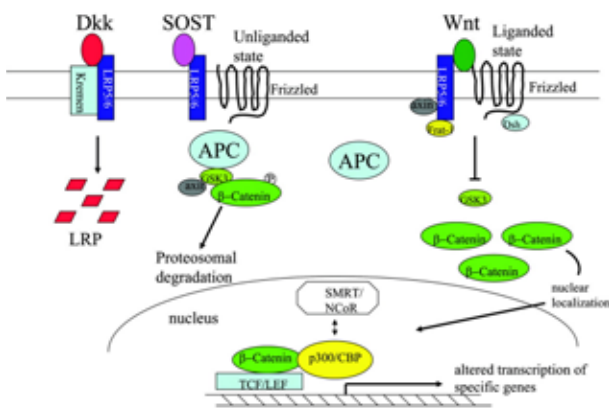


Botresorptie is afhankelijk van RANKL, de primaire mediator van osteoclastactiviteit.

van dit middel mede bepaald zal worden door de kostprijs, is dit één van de voorbeelden van innoverende middelen bij osteoporose, die ontstaan zijn uit nieuwe inzichten in de pathofysiologie van metabole botziekten, en gefabriceerd worden met moderne, hoogwaardige technieken.

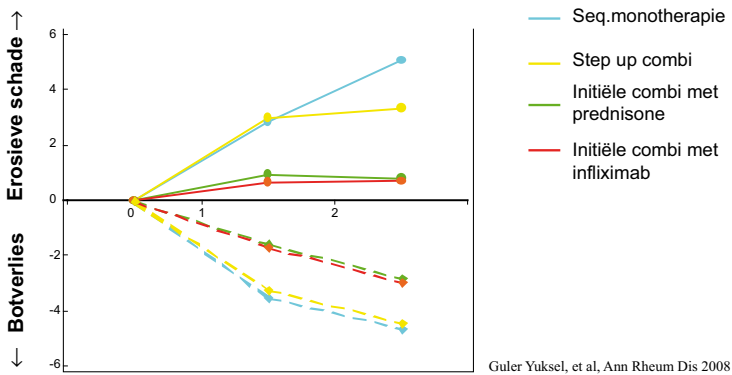
Andere voorbeelden, waarvan de introductie wellicht nog enige jaren op zich laat wachten, zijn cathepsine-K-remmers, met mogelijke selectieve remming van botafbraak zonder een effect op botaanmaak, en een monoklonale anistof tegen sclerostine, dat door interactie met de *Wnt-signaling pathway* kan leiden tot forse toename van botaanmaak. Fascinerend is de gedachte dat met deze nieuwe middelen niet alleen het gegeneraliseerde botverlies bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose en bij RA-patiënten kan worden tegengegaan, maar wellicht ook het lokale botverlies rondom de gewrichten bij RA, “op weg naar sterker bot”.

Ervan uitgaande dat botverlies en osteoporose bij RA vooral gerelateerd is aan gewrichtsontstekingen, immobiliteit en gebruik van GC, bovenop ook in de algemene bevolking voorkomende risicofactoren zoals laag lichaamsgewicht, familiale osteoporose, en een verhoogd valrisico, mag verondersteld worden dat agressieve behandeling van RA botverlies tegengaat. Voor de beantwoording van een dergelijke vraagstelling zou idealiter een onderzoek moeten plaatsvinden waar bij patiënten na loting hetzij agressieve, moderne antireumata zouden krijgen, versus geen of conservatieve behandeling. Uiteraard is een dergelijk onderzoek op grond van ethische bezwaren anno 2008 niet meer uitvoerbaar. Om toch tot een antwoord op deze vraag te komen, is observati-



Shoback, D.J *Clin Endocrinol Metab* 2007;92:747-753

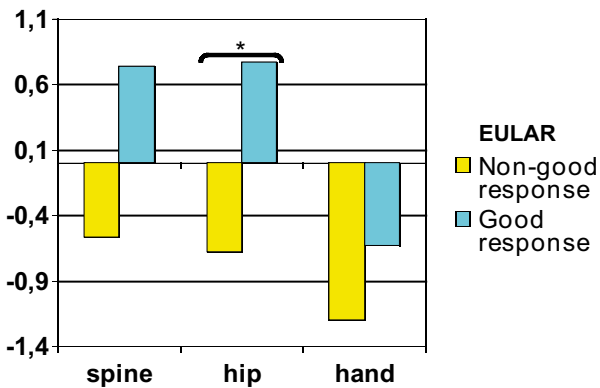
Wnt signaling pathway en botaanmaak



Guler Yuksel, et al, Ann Rheum Dis 2008

Lokaal botverlies handen (DXR) en erosieve schade bij vroege RA

oneel onderzoek verricht bij RA-patiënten tijdens het gebruik van TNF- α -blokkers: wij onderzochten de effecten van 1 jaar behandeling met infliximab op de BMD van de lumbale wervelkolom en de heup: de BMD van de heup was min of meer stabiel (-0,2%), terwijl die in de wervelkolom zelfs enigszins steeg (+0,2%). In de groep responders was er duidelijke toename aan BMD, in de kleinere groep non- of moderate responders trad botverlies op.



Vis M et al, Annals Rheum Dis 2006

* $p < 0.05$

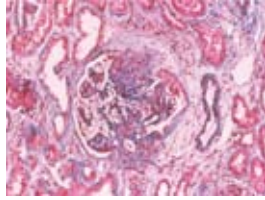
% verandering in BMD na 1 jaar behandeling met infliximab

Het lijkt er dus op dat agressieve behandeling met infliximab het normaliter optredende botverlies bij RA tegengaat, hetgeen overeenkomt met het eerder genoemde BeST-onderzoek, waar het botverlies in de COBRA-groep vergelijkbaar was met dat van de andere drie groepen. Uit datzelfde onderzoek is inmiddels ook gebleken dat in de groepen drie en vier (COBRA en infliximab/MTX) minder radiologische schade optrad, en tevens minder lokaal botverlies in de handen (Güler-Yüksel M et al, 2007, en Güler-Yüksel M et al, in press) .

SLE EN OSTEOPOROSE

De derde patiënte is een 41-jarige vrouw, ze is onder behandeling vanwege een zeldzame reumatische aandoening, SLE. Deze aandoening debuteert vaak op jongvolwassen leeftijd, en komt naar schatting negenmaal vaker voor bij vrouwen dan bij mannen. Tot voor kort had deze aandoening vaak een fataal beloop, maar dankzij snellere herkenning van het ziektebeeld, en betere therapeutische opties, is de levensverwachting aanzienlijk verbeterd. Deze patiënte heeft sinds twaalf jaar SLE, met als manifestaties moeheid, gewrichtsklachten, zonlichtovergevoeligheid en een raynaudfenomeen. Drie jaar geleden bleek uit het laboratoriumonderzoek dat de nieren waren aangedaan, met een opgelopen serum creatinine en sedimentsafwijkingen, parallel aan een stijging van de titer van anti-dsDNA: het nierbiopt toonde aantasting van de nieren (lupusnephritis klasse IV). Patiënte werd behandeld volgens het Euro-Lupus-schema, waarop de nierfunctie vrijwel normaliseerde. Nu kwam ze op het spreekuur, omdat ze sinds een week pijn in de rug had, tussen de schouderbladen. De pijn was ontstaan tijdens het tillen van zware boodschappen, en was minder heftig bij stilliggen. Hoewel ze pas over twee maanden weer een poliklinische controle afspraak had, had ze gebeld of ze eerder op de poli mocht komen. Hierop werd uiteraard positief geantwoord, immers tot het takenpakket van topklinische patiëntenzorg van een academisch ziekenhuis behoort ook het reageren op onverwachte en onverhoopte klachten, die mogelijk samenhangen met de desbetreffende aandoening en een speciale work-up vereisen qua diagnostiek en behandeling, ofwel berusten op alledaagse klachten, waarvan het efficiënter is om die direct terugverwijzen naar de huisarts.

Terug naar de patiënte, wat is hier de meest voorkomende oorzaak van de rugklachten? Myogene klachten, statische klachten? Of osteoporose, of is ze daar te jong voor? De prevalentie van wervelbreuken is sterk leeftijdsafhankelijk: deze bedraagt in de algemene bevolking in Rotterdam bij vrouwen tussen 60 en 65 jaar ongeveer 15%, en loopt geleidelijk op tot meer dan 40% bij 80-plussers. Dus, de a priori-kans dat de rugklachten bij iemand van dezelfde leeftijd als onze patiënte op een wervelbreuk berusten, is laag.



SLE en osteoporose.

Hoe is dat bij patiënten met SLE? In Amsterdam werd in samenwerking met dr. Irene Bultink en dr. Alexandre Voskuyl een uniek onderzoek verricht bij 105 patiënten met SLE (Bultink et al, 2005): uniek, omdat SLE een zeldzame aandoening is, en bij alle patiënten nauwkeurig de wervelkolom werd gescoord volgens de gouden standaard, de methode van Genant. Hierbij werd elke wervel door prof. dr. Ben Dijkmans en mijzelf beoordeeld, indien er hoogteverlies was van 20% of meer werd een fractuur gescoord. In ons onderzoek bleek dat bij 20% van de SLE-patiënten, met een gemiddelde leeftijd van 41 jaar, een wervelinzakking aanwezig was, een percentage wat overeenkomt met het percentage wervelfracturen bij 65–70-jarige vrouwen in de algemene bevolking. Mede omdat wij dit als eersten semikwantitatief onderzochten, konden wij dit als eersten publiceren in het Amerikaanse *Arthritis & Rheumatism*, destijds op afstand het meest prestigieuze reumatologische tijdschrift, doch dat thans deze eerste plaats moet bevechten in een nek aan nek race met the *Annals of Rheumatic Diseases*, het tijdschrift van EULAR, dat zo groot kon groeien dankzij de visionaire leiding van Leo van der Putte. Continuering van deze topositie lijkt gewaarborgd met het aantrekken van Tore Kvien, thans hier aanwezig, als de nieuwe editor. Is dit een geïsoleerde waarneming uit Amsterdam, of kunnen deze gegevens elders gereproduceerd worden? Aan het eind van 2005 verscheen een vergelijkbaar onderzoek vanuit Brazilië bij een vergelijkbare groep SLE-patiënten: hier werd bij 21% een wervelinzakking vastgesteld, een bevestiging van onze resultaten (Borba et al, *Lupus* 2005).

WAAROM WORDEN WERVELFRACTUREN ZO VAAK GEMIST?

Eén van de redenen waarom wervelinzakkingen zo vaak worden gemist, is dat ze minder makkelijk te herkennen zijn dan perifere fracturen (Lems, 2006). Perifere fracturen, botbreuken van bijvoorbeeld pols, bovenarm, heup etc., treden vrijwel altijd op na een val, er is plotseling zeer heftige pijn, en meestal een standsverandering en een zwelling van het aangedane lichaamsdeel. Wervelfracturen kunnen daarentegen ontstaan tijdens normale dagelijkse bezigheden, zoals traplopen, het tillen van zware boodschappen etc. Radiologen hebben moeite met het herkennen van wervelinzakkingen: in een onderzoek bij 932 patiënten van gemiddeld 60 jaar en ouder werd door een ervaren radioloog bij 49% van de patiënten een wervelinzakking vastgesteld, en door de lokale radioloog slechts bij 19%. Andere redenen waarom wervelfracturen zo vaak zijn gemist, is dat de diagnose wervelfractuur kan worden “overruled” door andere oorzaken, bijvoorbeeld als een wervelinzakking zichtbaar is op een thoraxfoto die werd aangevraagd met als vraagstelling metastasen of pneumonie.

Nieuw is de introductie van de IVA, een methode waarbij in aansluiting op de BMD-meting een snelle digitale opname van de wervelkolom gemaakt wordt, en de wervelhoogten worden vastgelegd. Wat is de toegevoegde waarde van een dergelijke methodiek? Bij een oudere patiënt met een T-score <-2,5 in de wervelkolom en/of de heup, heeft het vaststellen van een wervelinzakking weinig of geen consequenties, immers er bestaat een indicatie voor anti-osteoporosebehandeling. Echter, de meeste botbreuken komen niet voor bij de patiënten met sterk verlaagde BMD, osteoporose, maar bij de groep patiënten met licht verlaagde BMD, osteopenie. Deze paradox wordt

Why are Vertebral Fractures often not recognized?

- Diagnosing vertebral fractures is more difficult than nonvertebral fractures
- Vertebral fractures are often overlooked at radiographs
- The diagnosis vertebral fracture can be overruled by another diagnosis
- Missing the clinical relevance of diagnosing vertebral fractures



Lems WF. Annals Rheum Dis, Editorial, 2007



Osteoporotische wervelinzakkingen kunnen de kwaliteit van leven beïnvloeden.

verklaard door het feit dat het aantal patiënten met osteopenie veel groter is dan het aantal patiënten met osteoporose. In een onderzoek in een groep van ruim 600 patiënten, afkomstig uit een aantal huisartsenpraktijken, bleek dat bij 21% van de patiënten met BMD-metingen in de normale range of die van de osteopenie, er tenminste 1 wervelinzakking aanwezig was, en (dus) een indicatie voor anti-osteoporosetherapie (Netelenbos 2008, submitted). Het ligt voor de hand om bij de introductie van nieuwe richtlijnen, zoals die van CBO en wellicht ook NHG, het routinematig verrichten van aanvullend onderzoek van de wervelkolom aan te bevelen voor patiënten waar op grond van risicofactoren een indicatie is gesteld voor een BMD-meting.

Terug naar onze SLE-patiënte: hoewel er bij lichamelijk onderzoek geen specifieke bevindingen waren, werd een röntgenfoto gemaakt van de wervelkolom, waarop een wervelinzakking zichtbaar was. Patiënte kreeg adequate pijnstilling voorgeschreven, en haar werd uitgelegd dat het natuurlijk beloop van een wervelinzakking is dat de pijnklachten meestal in de loop van enige weken afnemen. Mede omdat de aanwezigheid van een wervelinzakking gepaard gaat met een viermaal verhoogde kans op een nieuwe wervelinzakking en een tweemaal verhoogde kans op een heupfractuur, werd ook medicatie voorgeschreven ter preventie van een nieuwe fractuur. Deze casus is een voorbeeld waaruit blijkt dat voor reumatologen het niet-missen van wervelfracturen een speciale uitdaging is, bijvoorbeeld omdat wervelfracturen bij SLE op jonge leeftijd kunnen optreden.

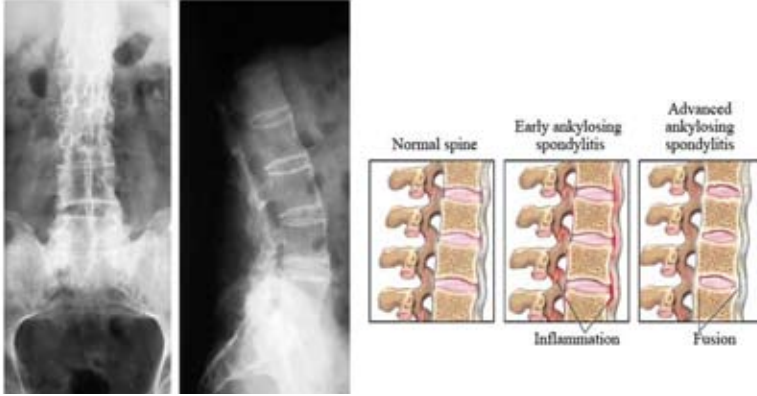
DE ZIEKTE VAN BECHTEREW EN OSTEOPOROSE

De vierde patiënt betreft een 27-jarige fiscalist, die sinds ruim 1 jaar bekend is met de ziekte van Bechterew. Dit is een ziekte die vaker bij mannen dan bij vrouwen optreedt. Er zijn schattingen dat deze aandoening voorkomt bij 1% van de bevolking. De aandoening kenmerkt zich door chronische pijn en stijfheidsklachten, vooral 's ochtends in de onderrug. Hierdoor kan het moeilijk zijn onderscheid te maken tussen rugklachten vanwege een toename van de klachten behorende bij de ziekte van Bechterew, dan wel een andere oorzaak, bijvoorbeeld een wervelfractuur vanwege osteoporose. Het is belangrijk om zich te realiseren dat hierbij neurologische prikkelings- of uitvalsverschijnselen kunnen optreden, wat in contrast staat tegen de wervelinzakkingen in het verticale vlak bij osteoporose, waarbij geen neurologische verschijnselen optreden. Een röntgenfoto kan uitsluitel geven, maar bij sterke verdenking op een wervelfractuur moeten dit worden aangevuld met een MRI of een CT-scanonderzoek. Terug naar de patiënt: hij is via de zoekmachine Google bij het kenniscentrum Bechterew van het VUmc terechtgekomen, en heeft een aantal vragen.

- 1) Bij lang bestaande ziekte kan botverlies optreden in de heupen, maar in de wervelkolom worden zowel verlaagde en verhoogde waarden van de BMD beschreven, hoe kan dat?
- 2) Is bij patiënt zelf het risico op osteoporose verhoogd?
- 3) Hoe het proces van botnieuwvorming in de wervelkolom tegen te gaan?
- 4) Kunnen wij de door hem op cd-rom meegenomen röntgenfoto's bespreken?

Helaas blijkt regelmatig dat een cd-rom van het ene ziekenhuis niet (direct) compatibel is met de apparatuur in het andere ziekenhuis. Gelukkig gaat het ditmaal goed en kunnen patiënt en arts digitaal naar de foto's kijken: het tijdens het spreekuur samen bekijken en bespreken van dergelijke opnamen geeft beiden meer inzicht in de ontstane schade aan bot en gewrichten. Zo heeft een beginnende artrose ("slijtage") op de röntgenfoto van de heup een totaal andere betekenis als de patiënt daar geen klachten van heeft, dan wanneer deze aangeeft de laatste tijd bij het lopen daar toch veel last van te hebben, vooral bij het opstaan.

Terwijl bij RA-patiënten met hoge ontstekingsactiviteit botverlies optreedt, zowel lokaal als generaliseerd, is er bij de ziekte van Bechterew iets bijzonders aan de hand: ook hier treedt lokaal botverlies op, hetgeen zich in de beginfase van de ziekte kan uiten in een afgenomen hoeveelheid bot in zowel de wervelkolom als de heup. Bij langer bestaan van de aandoening kan ook botnieuwvorming optreden, de zogenaamde vorming van syndesmofyten. Indien de BMD wordt gemeten in de wervelkolom kan deze verhoogd zijn vanwege de aanwezigheid van syndesmofyten, doch wanneer selectief het trabeculaire bot van de wervelkolom gemeten kan worden met bijvoorbeeld



Spinal involvement: osteopenia and bridging in patients with ankylosing spondylitis.

QCT, wordt een verlaagde (trabeculaire) botmassa gevonden. Een merkwaardige paradox, zowel toegenomen botverlies als toegenomen botvorming bij dezelfde patiënten. Een ware uitdaging, waarvan de kans op succesvolle ontrafeling het hoogste is als onderzoekers van verschillende disciplines elkaar de hand reiken. In het VUmc zijn we hiermee begonnen door een onderzoek te doen bij patiënten met vroege spondylartropathieën (early SpA), waarvan in het VUmc onder leiding van dr. Irene van der Horst een groot cohort is ontstaan. Wij onderzochten 126 patiënten met korte ziekte duur, gemiddeld 6 maanden (na het stellen van de diagnose). Het bleek dat een lage BMD vaker optrad bij mannen dan bij vrouwen, en bij patiënten met een hoge BASMI (Van der Weijden et al, submitted). Een uniek onderzoek, omdat een groot aantal patiënten met early SpA zijn verzameld, en omdat de uitkomst aangeeft dat ook bij beginnende SpA de ernst van de ziekteactiviteit invloed heeft op de BMD. Opvallend is dat, anders dan in andere onderzoeken, het mannelijk geslacht een risicofactor is voor osteoporose: dit zou kunnen worden verklaard indien de aandoening een heftiger beloop zou hebben bij mannen dan bij vrouwen, maar hierover is nog geen communis opinio bij de experts op het gebied van deze aandoening.

Tenslotte hoe de lokale botnieuwvorming tegen te gaan? Hoewel met de moderne behandeling met TNF- α -blokkers een spectaculaire remming van het ontstekingsproces plaatsvindt, is (nog) niet bewezen dat hiermee het lokale proces van botnieuwvorming kan worden tegengegaan. Opvallend genoeg zijn er aanwijzingen dat dit met chronisch gebruik van NSAIDs/COXIBs wel het geval is. Hieraan te werken is één van de grote uitdagingen voor de komende jaren!

DE OUDERE PATIËNT NA EEN FRACTUUR

De vijfde patiënt betreft een 68-jarige vrouw die na een val haar pols gebroken heeft. Om uit te maken of haar botbreuk samenhangt met osteoporose dient een BMD-meting te worden verricht: indien de uitslag normaal is, gaan we ervan uit dat zij normale botsterkte heeft en kennelijk een flinke val heeft gemaakt, en de eerder genoemde leefregels voldoende zijn. Indien de BMD-meting echter een te lage waarde aangeeft, gaan we ervan uit dat zij aan osteoporose lijdt, en dat medicatie nodig is. Helaas zijn er schattingen dat in Nederland jaarlijks bij 80.000 mensen van 50 jaar en ouder een botbreuk optreedt, maar dat bij minder dan 10% volgens de richtlijnen van CBO (2002) en NHG (2005) wordt gehandeld en een BMD-meting in aansluiting op de botbreuk wordt verricht!

De uitdaging voor de komende jaren is om dat aanzienlijk te verbeteren, maar daaraan voorafgaand is een analyse noodzakelijk waarom dit deel van de richtlijn zo slecht is geïmplementeerd. Wat zijn de barrières die goede implementatie tegengaan? (Grol R, Lancet 2003). Ligt het aan de medicatie, of het ontbreken daarvan? Dat lijkt niet het geval te zijn, we beschikken al jaren over krachtige anti-osteoporosemedicatie, bisfosfonaten, die globaal het risico op een wervelfractuur halveren, en het risico op een niet-wervelfractuur met 25% doen afnemen. Daarnaast zijn nieuwe medicijnen op de markt gekomen, met een ander werkingsmechanisme, zoals strontiumranelaat, met bewezen effectiviteit bij de 74-plussers, en de anabole middelen (PTH). (Geusens, 2008).

Wat zijn dan de barrières voor implementatie van de richtlijnen? Wat kan meespelen is dat de behandeling van osteoporose door verschillende artsen wordt gedaan: in sommige van de ons omringende landen valt de behandeling van osteoporose onder de verantwoordelijkheid van de reumatoloog, maar in andere landen is dat de internist, de endocrinoloog, of soms de geriater. Daarnaast speelt uiteraard de huisarts een belangrijke rol, en sinds kort ook de traumatoloog en/of de orthopedisch chirurg.

Het lijkt dat drukbezette huisartsen en specialisten onvoldoende tijd en mogelijkheden hebben om dit deel van de richtlijn uit te voeren. De introductie van een fracture nurse (of praktijkverpleegkundige) lijkt hier een grote stap voorwaarts.

Goede onderlinge afspraken tussen alle disciplines, waarbij een model gevonden wordt waar de drie betrokken partijen, huisartsen, snijdende en beschouwende specialismen elk aan bod komen lijkt het meest kansrijk. Een goede optie is dat, na de behandeling van de fractuur, de snijdende specialist betrokken is bij het aanbieden van een BMD-meting aan de patiënt. Afhankelijk van de uitslag vindt bij een normale BMD verwijzing naar de huisarts plaats, of naar een

beschouwend specialist, indien er sprake is van een verhoogd risico op een tweede fractuur, bij patiënten met een lage T-score, bijvoorbeeld in de range van osteoporose dan wel osteopenie, of bij een verhoogd absoluut fractuurrisico. De beschouwende specialismen zijn bij uitstek goed in staat om een goede en efficiënte screening te doen naar een eventueel verhoogd valrisico en naar een eventuele onderliggende secundaire osteoporose, hetgeen niet zeldzaam is: in het fraaie onderzoek van Van Helden en Geusens uit Maastricht, bleek dat bij 100 patiënten van 50 jaar en ouder met een fractuur en een T-score in de osteoporotische range, er bij 50% sprake was secundaire osteoporose, meestal door een tekort aan vitamine D, maar ook door andere, behandelbare oorzaken, zoals primaire hyperparathyreoïdie, hyperthyreoïdie, en lactasedeficiëntie (Van Helden, BMC Musculoskeletal Disorders, 2008). De lijst met oorzaken van secundaire osteoporose is lang: het is bijvoorbeeld niet verwonderlijk dat wij in het VUmc bij het screenen op eventuele secundaire osteoporose ook laagdrempelig zijn met het testen op de eventuele aanwezigheid van coeliakie.

ARTROSE

Ten slotte artrose. Ik begon met u een dia te tonen waarin onderscheid werd gemaakt tussen drie modellen: bot- en kraakbeenverlies bij RA, botverlies en lokale nieuwvorming bij de spondylarthropathieën, en ten slotte artrose, dat gekenmerkt wordt door kraakbeenverlies, sclerosering van het omgevende bot en osteofytvorming. Hoewel regelmatig patiënten met artrose naar reumatologen worden verwezen, stel ik in deze lezing bewust geen artrosepatiënt aan u voor, omdat we hier (nog) vrijwel geen eigen onderzoek naar doen. Dat zal overigens niet lang het geval meer zijn, want in het Jan van Breemen Instituut zal, in samenwerking met het VUmc, zeer binnenkort gestart worden met zowel een gerandomiseerd onderzoek naar verschillende fysiotherapeutische interventies, als met een eigen cohort, waarbij patiënten met artrose van heup en/of knie uitgebreid in kaart worden gebracht, en worden vervolgd. In de samenwerking met prof. dr. Joost Dekker, dr. Leo Roorda, dr. Martijn Steultjens en dr. Martin van de Esch is een team ontstaan waarin behalve veel kennis ook veel inspiratie aanwezig is, om in een goede sfeer iets moois op te bouwen.

ONDERWIJS

Onderwijs vindt plaats op verschillende niveaus:

- a) medisch studenten: het moderne onderwijs aan medisch studenten is sterk aan het veranderen, van de klassieke hoorcolleges naar werkgroepen en individuele begeleiding. Elk jaar organiseren wij in het VUmc tijdens het focusonderwijs van MOVE een week met daarin volop aandacht voor osteoporose, reumatoïde artritis en artrose. Dit focusonderwijs wordt gevolgd door een groep van zo'n 20–30 studenten, die zelf voor dit keuzeonderwijs gekozen hebben. Deze studenten zijn vaak goed gemotiveerd, en het lesgeven kan heel inspirerend zijn. De onderwijssessies zijn vooral geslaagd als het ook lukt om, na een goede inleiding, met de, overigens pas derdejaars studenten, te discussiëren over belangrijke items, als:
 - wat is de optimale therapie voor early RA, het “goedkope, maar effectieve COBRA-schema”, MTX-monotherapie, of MTX met anti-TNF?
 - hoe kunnen we de therapietrouw bij patiënten met osteoporose verbeteren?
 - wat is de waarde van botmarkerbepalingen bij de follow-up van patiënten met osteoporose, tijdens behandeling met bisfosfonaten?
- b) AIOS reumatologie binnen VUmc/JBI: het is een eer en genoegen jonge mensen te begeleiden om zichzelf zodanig te ontwikkelen dat zij zelfstandig het vak reumatologie kunnen uitoefenen. Wat betreft osteoporose: verschillende arts-assistenten hebben voor of tijdens hun opleiding meegewerkt aan, al dan niet als eerste auteur, wetenschappelijke artikelen over osteoporose bij verschillende reumatische aandoeningen, bij Mariëtte Lodder zelfs leidend tot een fraai proefschrift, met als titel Osteoporosis in Rheumatoid Arthritis. Een deel van de AIOS heeft ook een stage op de osteoporosepoli gelopen, onder leiding van dr. Irene Bultink en ondergetekende. Het streven is er om een dergelijke stage aan alle AIOS reumatologie in het VUmc/JBI aan te bieden.
- c) buiten VUmc/JBI: vorige maand heb ik samen met prof. dr. Piet Geusens voor de tweede maal aan de EULAR Postgraduate Course meegewerkt, een nascholingscursus van een week voor AIOS uit geheel Europa, waarbij een tiental belangrijke reumatologische onderwerpen aan bod komen, waaronder osteoporose. Samen met prof. Geusens en Marleen van Brussel (AIOS in VUmc) is deze zomer hard gewerkt aan het hoofdstuk osteoporose van de EULAR-Online cursus, een digitaal nascholingsprogramma van EULAR, gericht op AIOS.
- d) huisartsen en specialisten: de afgelopen jaren is ook veel energie besteed aan onderwijs aan huisartsen. Bij de nascholing aan huisartsen zijn de grote stappen voorwaarts de noodzaak tot accreditering vooraf, en de formule van een duo-voorzitterschap van huisarts en specialist.

Bij nascholing aan specialisten is de IWO (Interdisciplinaire Werkgroep Osteoporose) ontstaan, een onafhankelijke organisatie die al een aantal jaren goed bezette nascholingsactiviteiten organiseert, tweemaal per jaar op een avond in Utrecht, en eenmaal een weekend. De doelgroepen zijn specialisten en lokale opinion leaders op het gebied van osteoporose; dus nascholing voor en door medisch specialisten. Het is bijzonder dat een vijftal druk bezette medisch specialisten, en een goede secretaresse, er jaar in jaar uit in slagen om in een nascholingsbehoefte te voorzien, waaraan wetenschappelijke verenigingen of farmaceutische industrie niet willen of kunnen voldoen.

- e) fracture nurses: hoewel in steeds meer ziekenhuizen een (parttime) fracture nurse werkzaam is, is er twijfel of de capaciteit voldoende is om alle patiënten van vijftig jaar en ouder met een fractuur op te sporen. Deze fracture nurses worden vaak opgeleid door de eigen specialist, maar een onafhankelijke nascholing omtrent osteoporose door een cursus, af te sluiten met een examen als bewijs van aanwezigheid en verkregen kennis en vaardigheden, lijkt gewenst.

DE RESEARCHAGENDA

Wat staat hoog op de agenda voor de komende 5 jaar?

- I. Bij patiënten die glucocorticoïden gebruiken:
 - van groot belang is dat de ingezette trend wordt uitgebouwd, zodat bij een groter percentage van de GIOP-patiënten gestart wordt met anti-osteoporosemedicatie dan tot nu toe het geval is;
 - naar verwachting zal de introductie van het berekenen van het absoluut fractuurrisico bij het starten van de therapie met GC, alsmede het beter toepassen van het “shared care principe” de therapietrouw verder verbeteren. De Nederlandse Vereniging voor Reumatologie speelt hierop in, door het adequaat voorschrijven van anti-osteoporosemedicatie tijdens behandeling met GC te benoemen als prestatie-indicator;
- II. Bij patiënten met RA:
 - bij deze patiënten kan het gegeneraliseerde botverlies worden tegengegaan met effectieve antireumatica en zal ook gestreefd worden naar het verder tegengaan van het lokale botverlies. Dit laatste is bij veel patiënten haalbaar met moderne medicatie, waaronder de effectieve, maar qua kostprijs dure TNF- α -blokkers; wellicht is eenzelfde resultaat haalbaar met hoge dosis MTX in combinatie met denosumab, een cathepsine-K-remmer, of een middel dat invloed heeft op de Wnt-signaling pathway;

III. Bij patiënten met SLE:

- ons zojuist genoemde cross-sectionele onderzoek zal gevolgd worden door de afronding van een tweetal longitudinale, observationele onderzoeken, met als uitkomstmaten de veranderingen in BMD van wervelkolom en heupen, en het optreden van wervel- en niet-wervelfracturen;

IV. Bij patiënten met de ziekte van Bechterew: één van de grote uitdagingen voor de komende jaren is het doen van kwalitatief hoogwaardig onderzoek naar medicatie die de lokale botnieuwvorming tegengaan; hierin lijkt een krachtenbundeling van kennis en ervaring van gelouterde onderzoeksgroepen zoals de Osteoporose Werkgroep van de NVR en/of de BeST-onderzoeksgroep, met ervaren onderzoekers op het gebied van de ziekte van Bechterew, het meest kansrijk;

V. Zeer recent is van ZonMW subsidie verkregen voor de derde herziening van de richtlijn osteoporose. Om voor een dergelijke subsidie in aanmerking te komen, moet aan een aantal eisen worden voldaan: onder andere de afspraak binnen achttien maanden de richtlijn te hebben afgerond, inclusief een implementatieprogramma, en om slechts in te gaan op de relevante knelpunten in de zorg bij osteoporose. De belangrijkste knelpunten zijn:

- het implementeren van de richtlijn waarin bij een patiënt van vijftig jaar en ouder met een recente fractuur en een verlaagde BMD, snelle en efficiënte diagnostiek plaatsvindt, en gestart wordt met therapie op maat; Vernieuwend is dat deze consensus twee versies zal krijgen: één voor medici en paramedici, en een patiëntenversie;
- de integratie van het valrisico met botgerelateerde risicofactoren bij de work-up van een patiënt met een fractuur;
- het diagnostiseren van wervelinzakkingen bij patiënten met mogelijke osteoporose;
- de plaatsbepaling van nieuwe geneesmiddelen zoals strontiumrelaet en PTH;

VI. Hoewel het osteoartroseonderzoek nog in de kinderschoenen staat, is deze aandoening een grote uitdaging voor de komende jaren, omdat wetenschappelijke vooruitgang wordt verwacht, voor een, tengevolge van de dubbele vergrijzing, steeds groter wordende patiëntengroep.

DANKWOORD

Allereerst dank ik het College van Bestuur van de Vrije Universiteit, de Raad van Bestuur van het VUmc, en het hoofd van de afdeling Reumatologie van het VUmc voor het in mij gestelde vertrouwen. Ik beschouw het als een eer en een bijzonder genoegen om juist vanuit deze universiteit de gelegenheid te krijgen om te werken aan het zojuist genoemde 5 jarenprogramma *op weg naar sterker bot*, als hoogleraar *metabole botveranderingen bij reumatische ziekten*.

Veel dank ben ik verschuldigd aan de drie mensen die de eerste 30–40 jaar van mijn leven zo belangrijk waren, mijn ouders en Yolande. Alle drie hier niet meer aanwezig, maar de troost zit in de goede herinneringen, en dat zijn er vele.

De tijd van de geïsoleerd werkende briljante wetenschappers is voorbij; wetenschap is teamsport geworden. Dat is tegelijkertijd één van de charmes van de moderne wetenschap: er zijn weinig dingen zo leuk als het gezamenlijk bouwen aan een nieuw onderzoeksprotocol, het luisteren naar en wegen van elkaars argumenten, om zo geleidelijk het ruwe protocol fijn te slijpen tot een prachtig bouwwerk.

Ik wil hier een aantal collega's in het bijzonder bedanken:

- Om te beginnen dr. Renée van Soesbergen, dr. Richard van Vugt, en dr. Irene Bultink. Beste Renée, het was een genoegen om met jou te mogen samenwerken, ik bewonder je gedrevenheid, en dank je dat ik onder jouw leiding waarschijnlijk als eerste in Nederland kon starten met een osteoporosepoli, en later jou mocht opvolgen als opleider en afdelingshoofd; Richard en Irene, in mijn herinnering vormden we een goed team, waarin met veel plezier hard werd gewerkt, en ik wil jullie op deze plaats nogmaals bedanken voor het waarnemen, als ik weer eens op reis was;
- Dr. Dirkjan van Schaardenburg, dr. Mike Nurmohamed, dr. Gertjan Wolbink en dr. Pit Kerstens. Ik werk al vanaf 1995 met plezier in het JBI, maar de laatste jaren blijken er ook fascinerende mogelijkheden te zijn voor gezamenlijk onderzoek JBI-VUmc, waarvan mijn inschatting is, zeker ook gezien recente bestuurlijke ontwikkelingen, dat dit alleen maar kan groeien;
- Prof. dr. Paul Lips. Beste Paul, toen in 2007 de afdeling reumatologie van het Slotervaartziekenhuis in zijn geheel overkwam naar het VUmc, was het van essentieel belang om tot een goede afstemming te komen op het gebied van osteoporose tussen endocrinologie en reumatologie. Tijdens indringende gesprekken, mede op initiatief van prof. dr. Mark Kramer, is een unieke

- samenwerking tot stand gekomen tussen endocrinologie en reumatologie, op drie gebieden: patiëntenzorg, onderwijs en onderzoek. Dank je wel voor je bereidwilligheid en vertrouwen;
- Prof. dr. Hans Bijlsma. Beste Hans, onze samenwerking begon in 1989, toen ik werd aangenomen voor de opleiding reumatologie, en ik de mogelijkheid kreeg om onderzoek te gaan doen naar osteoporose. Ik heb veel van je geleerd op het gebied van patiëntenzorg, onderwijs, onderzoek, en niet te vergeten, management. Natuurlijk zal ik nooit vergeten dat jij en alle medewerkers van de Utrechtse afdeling reumatologie zo'n bijzondere steun waren in de jaren '92 tot '94, toen dat zo welkom was. Gelukkig zijn er daarna ook vele succesvolle momenten en leuke ontmoetingen geweest, ik hoop dat we ook de komende tijd nog op vele fronten kunnen blijven samenwerken;
 - Prof. dr. Piet Geusens. Beste Piet, bij welk congres we ook zijn, waar ook ter wereld, er is altijd wel een aangename gelegenheid waar we samen kunnen bijpraten en brainstormen. Dit heeft tot een groot aantal gezamenlijke publicaties geleid, en betrokkenheid bij allerlei werkgroepen, zowel nationaal en internationaal. Ik ben altijd onder de indruk van jouw vermogen om bij de bespreking van nieuwe data bij congressen direct nieuwe baanbrekende mogelijkheden te zien voor onderzoek en onderwijs.
 - Prof. Tony Woolf and prof. Tore Kvien, it is a great honour that you are here today. We are working together in the OSTRALIA-group, a successful international collaboration between Oslo and Truro (UK). Our group consists of extremely busy rheumatologists, nevertheless I think the power of our group is the combination of inspiration by doing collaborative scientific work and good friendship; in other words, the combination of scientific meetings in the white house followed by elegant dinners in Oslo is "really great". Thank you for all.
 - Prof. Ben Dijkmans. Beste Ben, al vanaf 1996 beschouw ik het als een enorm voorrecht om met jou te mogen samenwerken; heel regelmatig wandelen we even naar een plekje binnen het VUmc, naar een plek waar we denken dat de koffie het lekkerst is, nemen even de mogelijke torpedo's en grappen van de vorige dag door, en bouwen weer verder aan de uitbouw van de reumatologie aan het VUmc. Jouw combinatie van doorzettingsvermogen en onafhankelijk denken, hebben geleid tot unieke onderzoekingen, steeds vanuit het principe dat onderzoek en patiëntenzorg hand in hand dienen te gaan. Heel bijzonder vond ik jouw zelfverzekerdheid en vertrouwen op de weg naar mijn hoogleraarschap.
 - Zijn er nog meer die ik wil bedanken? Jazeker, ik beschouw het als een voorrecht om te mogen werken in het VUmc. Voor de reumatologie geldt dat de voorheen in het Slotervaartziekenhuis werkzame reumatologen en de voorheen in het VUmc werkzame reumatologen verder naar

elkaar toe groeien. Naar verwachting zal de kracht van een professioneel team verdere ontwikkeling en profilering brengen binnen patiëntenzorg, onderzoek en onderwijs. Hierbij kan de samenwerking met het JBI tot een win-winsituatie leiden, en de uitdaging is om de eerste stappen van samenwerking met het AMC voort te zetten.

Ik ben aan het einde van het verhaal, en wil de cirkel rond maken. Ik prijs me gelukkig dat van mijn eigen familie mijn beide zusters erbij zijn, alsmede de verdere familie en schoonfamilie, variërend van relatief jong, de neven, tot al ouder: heel bijzonder is de aanwezigheid van de moeder van Corine, vlak na een heupoperatie als gevolg van een late complicatie van osteoporose, en Wim Schouten, 89 jaar en naar mijn inschatting de oudste aanwezige hier.

Er zijn er nog drie waarvoor ik een speciale plek in mijn hart heb: mijn levenspartner Corine en onze kinderen Bas en Mariëlle: jullie vormen het thuisfront, de onvoorwaardelijke basis, met jullie op (levens)reis is het allermooiste wat er is!!!

Ik heb gezegd.



Dank voor uw aandacht.

LITERATUUR:

- Lems WF, Jacobs JW, Raymakers JA, Bijlsma JWJ. Botontkalking door corticosteroiden. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1992;136(33):1595-9.
- Lodder MC, Haugeberg G, Lems WF, Uhlig T, Orstavik RE, Kostense PJ, Dijkmans BA, Kvien TK, Woolf AD; Oslo-Truro-Amsterdam (OSTRA) Collaborative Study. Radiographic damage associated with low bone mineral density and vertebral deformities in rheumatoid arthritis: the Oslo-Truro-Amsterdam (OSTRA) collaborative study. *Arthritis Rheum.* 2003 Apr 15;49(2):209-15.
- Bultink IE, Lems WF, Kostense PJ, Dijkmans BA, Voskuyl AE. Prevalence of and risk factors for low bone mineral density and vertebral fractures in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2005 Jul;52(7):2044-50.
- Goekoop-Ruiterman YP, de Vries Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, Zwinderman AH, Ronday HK, Han KH, Westedt ML, Gerards AH, Groenendael JH, Lems WF, van Krugten MV, Breedveld FC, Dijkmans BAC. Clinical and radiological outcomes of four different treatment strategies in patients with early RA (the BESTstudy): *Arthritis Rheum* 2005 Nov;52(11):3381-90.
- Lems WF, Lodder MC, Lips P, Bijlsma JW, Geusens P, Schrameijer N, van de Ven CM, Dijkmans BA. Positive effect of alendronate on bone mineral density and markers of bone turnover in patients with rheumatoid arthritis on chronic treatment with low-dose prednisone: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Osteoporosis Int.* 2006 May;17(5):716-23.
- Geusens PP, Landewe RB, Garnero P, Chen D, Dunstan CR, Lems WF, Stinissen P, van der Heijde DM, van der Linden S, Boers M. The ratio of circulating osteoprotegerin to RANKL in early rheumatoid arthritis predicts later joint destruction. *Arthritis Rheum.* 2006 Jun;54(6):1772-7.
- de Nijs RN, Jacobs JW, Lems WF, Laan RF, Algra A, Huisman AM, Buskens E, de Laet CE, Oostveen AC, Geusens PP, Bruyn GA, Dijkmans BA, Bijlsma JW; STOP investigators. Alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis. *New Engl J Med.* 2006 Aug 17; 355 (7): 675-84.
- Vis M, Haavardsholm EA, Haugeberg G, Uhlig T, Voskuyl AE, van de Stadt RJ, Dijkmans BA, Woolf AD, Kvien TK, Lems WF. Evaluation of bone mineral density, bone metabolism, osteoprotegerin and RANKL serum levels during treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006 Nov; 65(11):1495-9.
- Lems WF, Hamdy NA, Netelenbos JC. Teriparatide: een anabool geneesmiddel voor de behandeling van patiënten met osteoporose. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2006 Jan 21;150(3):132-7.
- Lems WF. Clinical relevance of vertebral fractures. Editorial. *Ann Rheum Dis.* 2007 Jan; 66(1):2-4
- Lems WF. Bisphosphonates and glucocorticoids: effects on bone quality. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3518-22.

- Tuyl LH, Plass AM, Lems WF, Voskuyl AE, Dijkmans BA, Boers M. *Why are Dutch rheumatologists reluctant to use the COBRA-treatment strategy in early rheumatoid arthritis?* *Ann Rheum Dis* 66(7); 2007: 974-6.
- Güler-Yüksel M, Bijsterbosch J, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Hulsmans HM, de Beus WM, Han KH, Dijkmans BA, Allaart CF, Lems WF. *Changes in bone mineral density in patients with recent onset, active rheumatoid arthritis.*; *Ann Rheum Dis.* 2008 Jun;67(6):823-8. .
- Razjbaum G, Jakob F, Karras D, Ljunggren O, Lems WF, Langdahl BL, Fahrleitner-Panner A, Walsh JB, Gibson A, Tynan AJ, Marin F. *Characterization of patients in the European Forsteo Observational Study (EFOS): postmenopausal women entering teriparatide treatment in a community setting.* *Curr Med Res Opinion* 2008; 24: 377-84.
- Guler-Yuksel M, Allaart CF, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, vanGroenendael JH, Mallee C, De Bois MH, Breedveld FC, Dijkmans BAC, Lems WF. *Changes in hand and generalized bone mineral density in patients with recent-onset rheumatoid arthritis.* *Ann Rheum Dis.* 2008 Jul 14. [Epub ahead of print]
- Geusens PP, Roux CH, Reid DM, Lems WF, Adami S, Sambrook PN, Saag KG, et al. *Drug insight: choosing a drug strategy for women with osteoporosis -an evidence based clinical perspective.* *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008; 240-8

