



RICHTLIJNEN

MEDICIJNEN: PREVENTIE EN BEHANDELING VAN GLUCOCORTICOSTEROÏD GEÏNDUCEERDE OSTEOPOROSE-GIOP

December 2002

De door de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie gepubliceerde richtlijnen en standpunten zijn met name bedoeld ter ondersteuning van de dagelijkse praktijk van reumatologen. Richtlijnen en standpunten hebben een functie bij het transparant maken van de zorg en het komen tot uniformiteit in diagnostiek en behandeling.

Op basis van goed hulpverlenerschap kan onder bepaalde omstandigheden van de richtlijnen en standpunten worden afgeweken. De Nederlandse Vereniging voor Reumatologie adviseert een ieder om per patiënt of situatie schriftelijk en met opgave van redenen vast te leggen waarom er wordt afgeweken van een richtlijn of standpunt.

De inhoud van de richtlijnen en de standpunten kan wijzigen in de loop van de tijd.

De Nederlandse Vereniging voor Reumatologie wijst er op dat aan de inhoud van deze uitgave geen rechten of plichten kunnen worden ontleend. Richtlijnen en standpunten zijn geen wettelijke voorschriften.

Samenstelling: Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
Uitgever: DC//HG, Haarlem

© Nederlandse Vereniging voor Reumatologie, Utrecht, 2003

Alle rechten voorbehouden.

De tekst van deze richtlijn mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie. Toestemming voor gebruik van deze richtlijn kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie aanvragen. De toestemming is niet vereist voor gewone leden van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie. Dit zijn artsen, die door de medisch specialisten registratie commissie van de Koninklijke Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst in het specialistenregister zijn ingeschreven als reumatoloog danwel als zodanig registreerbaar zijn en die als gewoon lid zijn toegelaten door de algemene ledenvergadering van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie.

Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
Postbus 20071, 3502 LB Utrecht
Lomanlaan 103, 3526 XD Utrecht
Telefoon (030) 28 23 818
Fax (030) 28 88 545
E-mail secrnvr@worldonline.nl

Nederlandse Vereniging voor Reumatologie

MEDICIJNEN: PREVENTIE EN BEHANDELING VAN GLUCOCORTICOSTEROÏD GEÏNDUCEERDE OSTEOPOROSE-GIOP

Inleiding

Naar aanleiding van de CBO-richtlijn osteoporose [1] en de aanpassing van de richtlijn over glucocorticoïd-geïnduceerde osteoporose (GIOP) van de American College of Rheumatology [2] werd het door de Werkgroep Osteoporose van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR) wenselijk geacht om tot een aanpassing van de NVR-richtlijn over GIOP uit 1997 te komen [3].

De tekst komt voor een belangrijk deel overeen met een artikel over preventie en behandeling van glucocorticoïd-geïnduceerde osteoporose (GIOP) in het Nederlands Tijdschrift voor Reumatologie [4], doch is aangepast aan de meningen van de leden van de Werkgroep Osteoporose. De richtlijn is ingediend door dr. W.F. Lems (voorzitter) en mevrouw dr. A.M. Huisman (secretaris). De richtlijn is in december 2002 vastgesteld door het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie.

Mechanismen GIOP

Pathofysiologie glucocorticoïd geïnduceerde osteoporose (GIOP)

De voornaamste mechanismen van het negatieve effect van glucocorticoïden (GC) op bot zijn [5,6]:

- afname van de functie en het aantal osteoblasten en osteocyten;
- toename van de levensduur van de osteoclasten;
- een negatieve calcium balans (verminderde absorptie uit darm en verminderde terugresorptie via nieren).

In het algemeen geldt dat het (inhiberende) effect van GC op de botaanmaak sterker is dan het effect van GC op de botafbraak.

Effect glucocorticoïden dosering op bot

Bij gebruik van GC is binnen enkele maanden reeds verlies van botmassa te verwachten [7].

Er bestaat een duidelijke dosiseffect relatie: hogere GC-doseringen zullen sneller tot verlies van botmassa leiden dan lagere doseringen [7]. Een belangrijke factor hierbij is de ziekteactiviteit van de onderliggende aandoening: hogere ziekteactiviteit zal leiden tot meer afgifte van ontstekingsmediatoren die verlies van botmassa kunnen veroorzaken. Ook zal een hogere ziekteactiviteit tot immobiliteit van de patiënt kunnen leiden dat wederom verlies van botmassa geeft. Samenhangend met bovenstaande factoren geldt dat het botverlies in het algemeen groter is bij patiënten die starten met GC dan bij patiënten met chronisch gebruik van GC.

Het negatieve effect van GC op het bot kan echter worden tegengegaan door de remming van de ziekteactiviteit van de onderliggende aandoening. Het netto effect op het bot door het gebruik van GC voor de behandeling van ontstekingsziekten is echter negatief [8].

Het effect van glucocorticoïden op botmassa en fracturen is in de literatuur gerelateerd aan de dagelijkse dosis, de cumulatieve dosering en de duur van de behandeling [7, 9]. In een grote retrospectieve cohortstudie bleek het fractuurrisico reeds bij gebruik van 5 mg prednison per dag of meer statistisch significant verhoogd [10]. Elke 1 mg toename van de dagelijkse GC-dosering verhoogt de kans op een wervelfractuur [11]. In diverse studies is aannemelijk gemaakt dat botmassa en fractuurrisico na het staken van prednisonbehandeling (gedeeltelijk) herstellen [8, 10].

Het effect van GC-stootkuren intraveneus op het bot is op korte termijn gering, door de snelle recuperatie van het bot [12]. Een cumulatief negatief effect op de botmassa, vooral bij meerdere stootkuren, valt niet uit te sluiten. Hoge doses inhalatie GC geven botverlies bij volwassenen [13]. Het verhoogd fractuurrisico wordt hierbij vooral bepaald door de onderliggende aandoening [14].

Risicofactoren voor osteoporose

De volgende factoren blijken een verhoogde kans op het ontwikkelen van osteoporose te geven en zijn van belang voor het inschatten van het risico van osteoporose in combinatie met het gebruik van GC. De aanwezigheid van meer risicofactoren geeft een grotere kans op het ontwikkelen van osteoporose. Er is onvoldoende wetenschappelijk onderzoek verricht naar deze risicofactoren in combinatie met GC gebruik. De gevoeligheid voor GIOP wordt mogelijk mede bepaald door genetische factoren, zoals polymorfismen van de GC-receptor. Indien GC-therapie gestaakt wordt is het van belang andere nog aanwezige risicofactoren te evalueren en mee te nemen in de beslissing om al of niet de therapie ter preventie van GIOP te continueren.



Het fractuurrisico neemt toe met de leeftijd en is bij vrouwen hoger dan bij mannen. In de CBO-consensus [1] zijn, naast leeftijd en geslacht en het gebruik van GC, verder de volgende risicofactoren voor fracturen geïdentificeerd:

- laag lichaamsgewicht;
- positieve familieanamnese (in het bijzonder heupfractuur bij moeder);
- fractuur na 50e levensjaar;
- bestaande wervelfractuur;
- ernstige immobiliteit.

Bijkomende risicofactoren, waarvan een relatie met botverlies, doch (nog) niet met fracturen is aangetoond, zijn onder andere:

- gebruik van medicatie geassocieerd met osteoporose (bijvoorbeeld hoge doses L-thyroxine, anticonvulsiva, cyclosporine A);
- lage calcium intake;
- vitamine D-deficiëntie;
- onderliggend lijden of co-morbiditeit (bijvoorbeeld anorexia nervosa, hyperthyreoïdie, hyperparathyreoïdie, reumatoïde artritis);
- hypogonadisme;
- roken, overmatig alcoholgebruik.

Het fractuurrisico is multifactorieel bepaald en een grondige anamnese is dus aangewezen (figuur 1 [15]). De bijdrage aan de voorspelling van het fractuurrisico door botmineraaldichtheidsmeting is beperkt.

Botmineraaldichtheidsmetingen

Meting van de botmineraaldichtheid is alleen aangewezen indien aan de uitslag gevolgen kunnen worden verbonden. De klinische situatie bepaalt de voorafkans op een fractuur.

Indien de kans op fracturen onafhankelijk van de hoogte van de botmassa reeds hoog is, bestaat geen indicatie voor een botmineraaldichtheidsmeting (BMD), zodat dus direct gestart kan worden met anti-osteoporosetherapie (bisfosfonaten).

Indien het klinisch risico op fracturen laag is kan een meting van de botmassa bijdragen tot het inschatten van het risico van fracturen, en kan afhankelijk van de BMD-meting besloten worden of anti-osteoporosetherapie (met bisfosfonaten) al dan niet zinvol is.

In het stroomdiagram (figuur 2) wordt aangegeven welke patiënten wel voor meting van de botmineraaldichtheid in aanmerking komen. Gekozen is om dit stroomdiagram zowel toe te passen voor patiënten die behandeld gaan worden met GC ('starters'), als zij die reeds langdurig GC gebruiken. Patiënten die behandeld (gaan) worden met een hoge dosis GC (meer dan 15 mg prednisonequivalent per dag) komen ook zonder voorafgaande meting van de botmassa in aanmerking voor behandeling met een bisfosfonaat. Hetzelfde geldt voor patiënten met een fractuur (na het 50e levensjaar) in de anamnese. Ook postmenopauzale vrouwen en oudere mannen (70 jaar of ouder) die behandeld (gaan) worden met een intermediaire dosis GC (tussen 7,5 en 15 mg prednisonequivalent per dag) kunnen direct met een bisfosfonaat behandeld worden.

Meting van de botmineraaldichtheid is wel aangewezen bij alle patiënten die met een lagere dosis GC (< 7,5 mg prednisonequivalent per dag) behandeld (gaan) worden en bij premenopauzale vrouwen en jongere mannen die een intermediaire dosis (gaan) gebruiken.

Indien op basis van de uitslag besloten wordt géén preventieve therapie met een bisfosfonaat te starten (categorie 'laag risico') kan de meting van de botmineraaldichtheid na 1 tot 3 jaar worden herhaald om die patiënten op te sporen die snel bot verliezen. Voor controle van het therapeutisch effect van de ingestelde medicatie is herhaalde BMD-meting niet zinvol. Wel wordt soms aangenomen dat follow-up metingen de compliance van de patiënt zou kunnen verhogen.

Monitoring compliance

Het meten van botmarkers (bijvoorbeeld in urine cross-linked N-telopeptides (als maat voor botresorptie)) kan wellicht in de toekomst bruikbaar zijn voor verbetering van de compliance van de patiënt en eventueel

Nederlandse Vereniging voor Reumatologie

voor optimalisering van de dosis van bisfosfonaten. Op dit moment zal het bepalen van botmarkers in de dagelijkse klinische praktijk niet altijd mogelijk zijn door het ontbreken van de benodigde laboratorium methoden.

Algemene maatregelen ter preventie van GIOP

Het is van groot belang dat artsen ernaar streven om GC zo kort mogelijk voor te schrijven en de laagst mogelijke dosering gebruiken. Indien GC onontbeerlijk zijn, zijn preventieve maatregelen ter preventie van botverlies en fracturen gewenst. Echter, uit onderzoek is gebleken is dat (medicamenteuze) maatregelen ter voorkoming van osteoporose bij GC gebruik weinig frequent worden toegepast [16]. Hier is nog veel winst te behalen!

Het is belangrijk patiënten die GC gebruiken te wijzen op het verhoogd risico van osteoporose. Daarbij is het van belang een aantal risicofactoren die te maken hebben met de levensstijl aan te passen, zoals stoppen met roken en reductie van alcoholinname. Het stimuleren van gewichtsdragende lichamelijke activiteit is belangrijk en daarnaast zullen maatregelen getroffen moeten worden om vallen te voorkomen.

Geadviseerd wordt om calcium te suppleren indien de inname met de voeding minder dan 1 gram per dag bedraagt. Hierbij is het zinvol om samen met de patiënt de calcium-inname via de voeding na te gaan. Daarnaast is het van belang in te schatten of de patiënt een normale vitamine D-spiegel zal hebben. De vitamine D-spiegel is grotendeels afhankelijk van blootstelling aan zonlicht. Vitamine D-deficiëntie kan vooral voorkomen bij ouderen woonachtig in verpleegtehuizen en bij allochtonen die met kleding hun lichaam vrijwel geheel bedekken. Daarnaast kan vitamine D-deficiëntie ook voorkomen bij patiënten die vanwege ziekte en immobiliteit weinig buiten komen.

In het algemeen wordt geadviseerd niet terughoudend te zijn met het voorschrijven van calcium/vitamine D bij GIOP. Wat betreft vitamine D, heeft een niet geactiveerd preparaat (bijvoorbeeld colecalciferol 1 dd 400 IU) de voorkeur.

Medicatie ter preventie en behandeling van GIOP

Een indicatie voor aanvullende medicamenteuze therapie bestaat in de volgende gevallen (zie ook het stroomdiagram):

- alle patiënten die een hoge dosis GC (15 mg prednisonequivaleent per dag of meer) gebruiken;
- alle patiënten die GC gebruiken en een fractuur (na het 50e levensjaar) hebben doorgemaakt;
- alle postmenopauzale vrouwen en alle oudere mannen (ouder dan 70 jaar) die behandeld worden met een intermediaire dosis GC (tussen 7,5 en 15 mg prednisonequivaleent per dag);
- alle overige patiënten die GC gebruiken indien zij een wervelfractuur hebben op een röntgenopname van de wervelkolom of een hoog fractuurrisico op basis van een DXA-meting;
- patiënten die snel bot verliezen tijdens gebruik van GC.

Helaas is er geen consensus welk afkappunt het meest geschikt is om te bepalen of anti-osteoporose therapie gewenst is:

- het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, adviseert patiënten met een Z-score <-1 of een T-score <-2,5 te behandelen met anti-osteoporose therapie [1];
- de 'UK-consensus group' kwam in 1998 tot een afkappunt van T=-1,5 [17];
- de Amerikaanse vereniging van reumatologen (ACR) hanteert een T-score van T<-1 [2];
- overeenkomstig de NVR-richtlijn CIOP 1997 [3].

Achtergrond van het gebrek aan overeenstemming is deels gelegen in de vraag of het risico op osteoporose al dan niet verhoogd is bij gebruik van GC in de laag-risicogroepen, of fracturen voorkomen kunnen worden in deze groep met anti-osteoporosetherapie, en of de drempel voor het optreden van fracturen anders is tijdens GC-gebruik. Voor het beantwoorden van deze vragen zijn geen 'evidence based medicine' gegevens beschikbaar.

Belangrijk is dat het voorstel van zowel het CBO als van de Werkgroep Osteoporose van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie niet de gehele groep van GIOP-patiënten betreft, maar slechts de subgroep van patiënten met intermediaire of laag risico (bij hoog risico patiënten is direct starten met anti-osteoporose medicatie gewenst, onafhankelijk van de BMD).

De meerderheid van de werkgroepsleden van de Werkgroep Osteoporose gaf tijdens haar bijeenkomst van 30 mei 2002 aan voorkeur te hebben voor T-score -1 als afkappunt.



Deze grenswaarden kunnen worden gebruikt bij patiënten die GC starten en bij patiënten die reeds langer met deze middelen behandeld worden (en waarbij de vraag of anti-osteoporose therapie gewenst is nooit aan bod geweest is). Echter, botverlies tijdens chronisch GC gebruik kan beperkt zijn: zo is in meerdere onderzoeken gebleken dat, indien adequate calcium en vitamine D-suppletie gegeven wordt, in de placebogroepen nauwelijks botverlies optreedt (tijdens 1 jaar prednisonbehandeling). Hierdoor kan voor deze groep eventueel een lagere grenswaarde worden gekozen.

Het stroomdiagram adviseert een herhaalde BMD-meting bij die patiënten die eerder in de categorie 'laag risico' werden geclassificeerd. Indien het botverlies bij de herhaalde meting aanzienlijk is, is alsnog medicatie ter preventie van GIOP geïndiceerd. Of botverlies significant is, hangt onder andere af van de grootte van het botverlies, het tijdsinterval en de precisie van de meting. Verondersteld wordt dat het verschil toch tenminste 4-7% moet bedragen.

Hormonale substitutie therapie

Patiënten die langdurig GC gebruiken kunnen hypogonadisme ontwikkelen doordat GC de secretie van LH en FSH onderdrukt. Daarnaast bestaat er een direct inhibitorisch effect van GC op secretie van oestrogenen en testosteron uit de gonaden. Het effect van hormonale substitutie therapie (HST) ter preventie van GIOP is onvoldoende onderzocht. Er bestaat geen indicatie voor gebruik ervan bij de preventie van GIOP. Het gebruik ervan kan wel zijn aangewezen bij vrouwen die GC gebruiken en waar om andere redenen HST geïndiceerd zouden zijn (postmenopauzale status, premenopauzale hypogonadale status). De plaats van testosteron substitutie ter preventie van GIOP bij hypogonadale mannen is onduidelijk. Slechts één gerandomiseerde cross-over trial met testosteron substitutie therapie bij mannen met astma behandelt met GC liet toename zien van de BMD in de lumbale wervelkolom [18].

Er bestaan geen wetenschappelijke gegevens over het gebruik van Selective Estrogen Receptor Modulators (SERM's) bij de preventie van GIOP. Momenteel bestaat er geen indicatie voor gebruik ervan bij de preventie van GIOP.

Bisfosfonaten

Het gebruik van bisfosfonaten bij de preventie van GIOP is uitgebreid onderzocht. Etidronaat, alendronaat en risedronaat voorkomen de daling van de BMD in de lumbale wervelkolom en de heup. Dit effect treedt zowel op bij patiënten die GC starten als bij hen die reeds langer GC gebruiken [19]. In studies met risedronaat is aannemelijk gemaakt dat ook het fractuurrisico, zelfs binnen een jaar, gunstig beïnvloed wordt [20]. Dit effect lijkt vooral op te treden bij postmenopauzale vrouwen en bij mannen. De effecten van alendronaat op het fractuurrisico zijn in een tweejarige studie nagegaan. Ook hier treedt fractuurreductie op bij postmenopauzale vrouwen, doch door de grote uitval van patiënten in het tweede jaar zijn de resultaten echter niet goed te interpreteren [21].

Op dit moment zijn er geen direct vergelijkbare studies tussen de bisfosfonaten beschikbaar.

Het verdient aanbeveling de behandeling met bisfosfonaten te continueren zolang als de behandeling met GC voortduurt. Na het stoppen van het GC gebruik kan ook de behandeling met bisfosfonaten worden gestaakt, tenzij er sprake is van aanwezigheid van andere risicofactoren die het noodzakelijk maakt het bisfosfonaat gebruik te continueren.

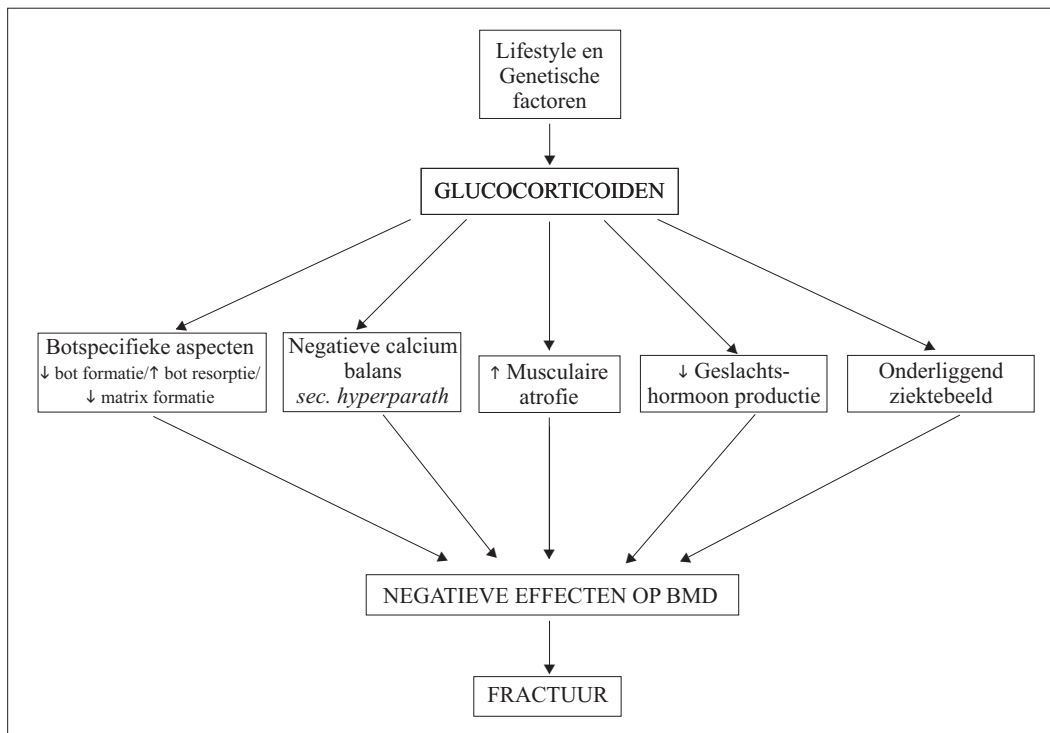
Er zijn geen studies primair gericht op de preventie van GIOP bij mannen. De effecten beschreven bij mannen zijn geëxtrapoleerd uit subgroepanalyses.

Calcitonine

Er bestaat geen overtuigend bewijs voor het gebruik van calcitonine ter preventie van GIOP. Mogelijk bestaat er gunstig effect op toename van de BMD in de lumbale wervelkolom, dit effect wordt niet terug gevonden in de heup [22]. Bij gebruik van calcitonine is reductie in wervelfracturen niet aangetoond [23]. Gebruik van calcitonine ter preventie van GIOP wordt niet geadviseerd.

Fluoride

Er bestaan te weinig gegevens over het gebruik van fluoride ter preventie van GIOP om een oordeel te geven voor de indicatie ervan. Mogelijk is een toename van de BMD van de lumbale wervelkolom te verwachten bij gebruik van fluoride bij patiënten die GC gebruiken. Dit effect is niet te verwachten in de heup [24, 25]. Gebruik van fluoride ter preventie van GIOP wordt niet geadviseerd.



Figuur 1: Directe en indirecte effecten van GC op botmineraaldichtheid en fractuurrisico [15]

Actief vitamine D

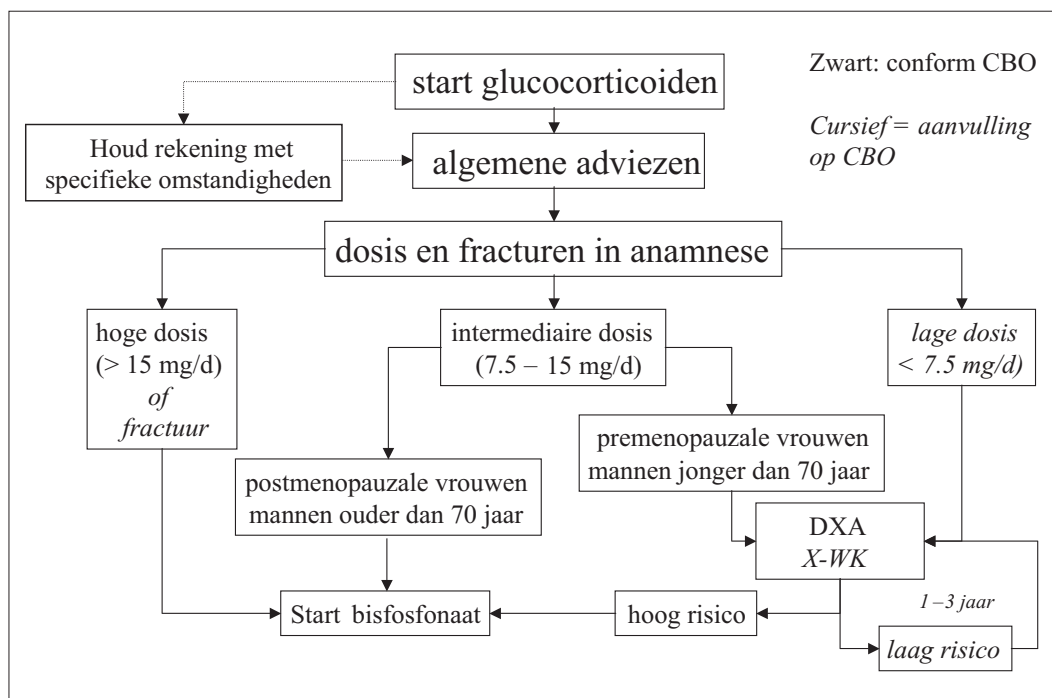
Het gebruik van actieve vormen van vitamine D is bestudeerd in een aantal gerandomiseerde dubbelblinde trials. Zowel calcitriol als alfacalcidol kunnen botverlies afremmen in de wervels, doch niet in de heup tijdens GC gebruik [26, 27]. Overtuigende data over preventie van fracturen ontbreken.

PTH

In een studie bij postmenopauzale vrouwen werd een toename van de BMD in de lumbale wervelkolom gezien bij het gebruik van PTH in combinatie met HST. Bij postmenopauzale vrouwen die HST kregen werd 1 jaar na het staken van PTH een toename van de BMD in de heup gevonden, terwijl de BMD in de lumbale wervelkolom stabiel was gebleven [28, 29]. Data over preventie van fracturen ontbreken. PTH is in Nederland nog niet geregistreerd.

Literatuurlijst

1. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Osteoporose: tweede herziene richtlijn. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications, 2002.
2. American College of Rheumatology ad hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. *Arthritis Rheum* 2001;44:1496-503.
3. Werkgroep Osteoporose van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie. Richtlijn corticosteroïd geïnduceerde osteoporose (CIOP) 1997. *Ned Tijdschr Health Professionals Reumatol* 1998;2(1):9-11.
4. Nijs RNJ de, Lems WF, Laan RFJM, Struijs A, Staa TP van, Geusens PPMM, Bijlsma JWJ. Ronde tafelenkomst: preventie en behandeling van glucocorticosteroïd geïnduceerde osteoporose. *Ned Tijdschr Reumatologie* 2002;5(1):12-9.
5. Canalis E, Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: summary of a workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5681-5.
6. Patschan D, Loddenkemper K, Buttgerit F. Molecular mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone* 2001;29:498-505.
7. Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 1990;112:352-64.



Stroomdiagram GIOP [4]

8. Laan RFJM, Riel PLCM van, Putte LBA van de, Erning LJ van, Hof MA van 't, Lemmens JA. Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, controlled study. *Ann Intern Med* 1993;119:963-8.
9. Staa TP van, Leufkens HG, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology* 2000;39:1383-9.
10. Staa TP van, Leufkens HG, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2000;15:993-1000.
11. Nijs RNJ de, Jacobs JWJ, Bijlsma JWJ, Lems WF, Laan RFJM, Houben HHML, et al. Prevalence of vertebral deformities and symptomatic vertebral fractures in corticosteroid treated patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2001;40:1375-83.
12. Lems WF, Gerrits MI, Jacobs JWJ, Vugt RM van, Rijn HJ van, Bijlsma JWJ. Changes in (markers of) bone metabolism during high dose corticosteroid pulse treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1996;55:288-93.
13. Wong CA, Walsh LJ, Smith CJ, Wisniewski AF, Lewis SA, Hubbard R, et al. Inhaled corticosteroid use and bone-mineral density in patients with asthma [comments]. *Lancet* 2000;355:1399-403.
14. Staa TP van, Leufkens HG, Cooper C. Use of inhaled corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2001;16:581-8.
15. Struijs A. Corticosteroid-induced osteoporosis in daily practice Rotterdam [dissertation]. Rotterdam: Erasmus University, 1999:30.
16. Struijs A. Corticosteroid-induced osteoporosis in daily practice Rotterdam [dissertation]. Rotterdam: Erasmus University, 1999:83.
17. Eastell R, Reid DM, Compston J, Cooper C, Fogelman I, Francis RM et al. A UK Consensus Group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *J Intern Med* 1998;244:271-92.
18. Reid IR, Wattie DJ, Evans MC, Stapleton JP. Testosterone therapy in glucocorticoid-treated men. *Arch Intern Med* 1996;156:1173-7.
19. Struijs A. *Br J Rheumatol* 1994;33:348-350, 13-17.
20. Wallach S, Cohen S, Reid DM, Hughes RA, Hosking DJ, Laan RFJM, Doherty SM. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fractures in patients with corticosteroidtherapy. *Calc Tissue Int* 2000; 67: 277-81.
21. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, Emkey RD, Seeman E, et al Two year effects of alendronate on bone mineral density in patients receiving glucocorticoids. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 202-11

Nederlandse Vereniging voor Reumatologie

22. Luengo M, Pons F, Martinez de Osaba MJ, Picado C. Prevention of further bone mass loss by nasal calcitonin in patients on long term glucocorticoid therapy for asthma: a two year follow up study. *Thorax*. 1994;49:1099-102.
23. Cranney A, Welch V, Adachi JD, Homik J, Shea B, Suarez-Almazor ME, et al. Calcitonin for the treatment and prevention of corticosteroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001983.
24. Lems WF, Jacobs JWG, Bijlsma JWJ, Croone A, Haanen HCM, Houben HHML, et al. Effect of sodium fluoride on the prevention of corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int*. 1997;7:575-82.
25. Lems WF, Jacobs JWG, Bijlsma JWJ, van Veen GJ, Houben HHML, Haanen HCM, et al. Is addition of sodium fluoride to cyclical etidronate beneficial in the treatment of corticosteroid induced osteoporosis? *Ann Rheum Dis* 1997;56:357-63.
26. Sambrook P, Birmingham J, Kelly P, Kempler S, Nguyen T, Pocock N, et al. Prevention of corticosteroid osteoporosis. A comparison of calcium, calcitriol, and calcitonin. *N Engl J Med* 1993;328:1747-52.
27. Ringe JD, Coster A, Meng T, Schacht E, Umbach R. Treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with alfacalcidol/calcium versus vitamin D/calcium. *Calcif Tissue Int* 1999;65:337-40.
28. Lane NE, Sanchez S, Modin GW, Genant HK, ini E, Arnaud CD. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled clinical trial. *J Clin Invest* 1998;102:1627-33.
29. Lane NE, Sanchez S, Modin GW, Genant HK, Pierini E, Arnaud CD. Bone mass continues to increase at the hip after parathyroid hormone treatment is discontinued in glucocorticoid-induced osteoporosis: results of a randomized controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 2000;15:944-51.0

