

Glucocorticoid-geïnduceerde osteoporose bij patiënten met een longaandoening

A.J. Verheul¹, D.A. van Kessel², A. Struijs³, R.F.J.M. Laan⁴, T.P. van Staa⁵, H.A.M. Kerstjens⁶, P.N.R. Dekhuijzen^{7*}

1) A.J. Verheul, arts-onderzoeker longziekten, UMC St. Radboud, Nijmegen; 2) D.A. van Kessel, longarts, St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein; 3) A. Struijs, internist-intensivist, afdeling Thoraxchirurgie, Erasmus MC, Rotterdam; 4) R.F.J.M. Laan, reumatoloog, UMC St. Radboud, Nijmegen; 5) T.P. van Staa, afdeling Farmaco-epidemiologie en Farmacotherapie, Universiteit Utrecht; 6) H.A.M. Kerstjens, longarts, AZ Groningen; 7) P.N.R. Dekhuijzen, longarts, UMC St. Radboud, Nijmegen (* correponderend auteur)

coiden is één van de belangrijkste risicofactoren voor het ontwikkelen van osteoporose en het krijgen van fracturen [8]. Zowel de huisarts in de eerste lijn, als de longarts in de tweede lijn, zien frequent patiënten met een longaandoening die worden behandeld met glucocorticoiden. Bij longpatiënten bestaan bovendien additionele risicofactoren die de kans op een osteoporotische fractuur verhogen. Doordat het probleem van osteoporose en het verhoogde fractuurrisico vaak niet worden herkend, blijven veel patiënten

onder-gediagnostiseerd tot de eerste osteoporotische fractuur zich manifesteert [9]. Eén op de 6 patiënten die behandeld wordt met glucocorticoiden zal binnen één jaar een wervelfractuur krijgen [10]. In dit artikel worden de risicofactoren besproken die bij patiënten met een longaandoening de kans op osteoporose en fracturen vergroten. Tevens worden diagnose- en behandelingsrichtlijnen geformuleerd zoals die door een longarts kunnen worden toegepast.

Introductie Algemeen

De behandeling van patiënten met systemische corticosteroiden is geassocieerd met een aantal belangrijke bijwerkingen, waaronder het verlies van botmassa en een verhoogd fractuurrisico. In Nederland zijn naar schatting 40.000 patiënten at risk om osteoporose te ontwikkelen omdat zij langdurig (>3 maanden) een hoge dosis (>7.5 mg/dag) corticosteroiden gebruiken [1].

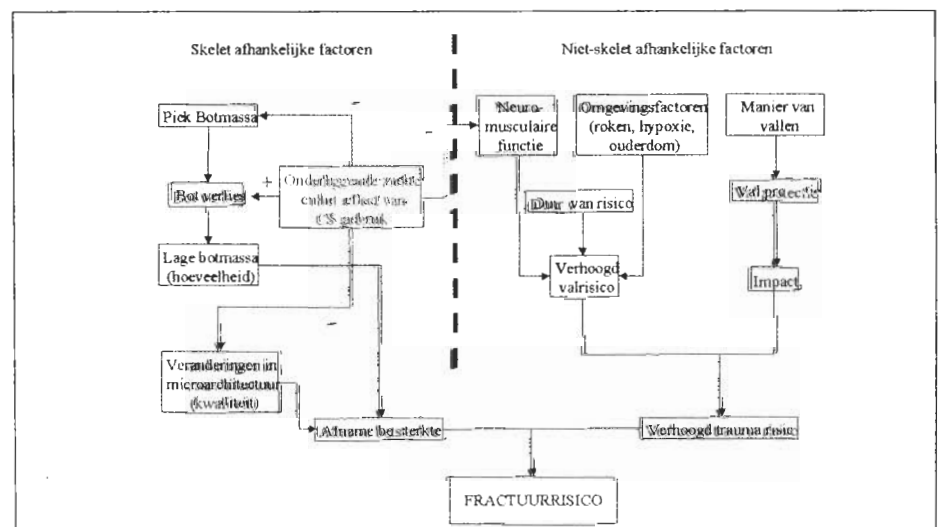
Traditioneel wordt osteoporose gedefinieerd als een systemische aandoening van het skelet die gekarakteriseerd wordt door een lage botmassa met een verslechtering van de botstructuur en een verhoogd fractuurrisico [2,3]. Echter recente inzichten suggereren dat osteoporose een aandoening van het skelet is die gekarakteriseerd wordt door een verminderde botsterkte [4].

Klinisch is osteoporose van belang omdat het zich manifesteert door het optreden van osteoporotische fracturen, waarbij heup-, wervel- en polsfracturen het meest voorkomen [5]. Heupfracturen, maar ook wervelfracturen gaan gepaard met een aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit [2,6]. Bovendien kan een thoracale wervelfractuur resulteren in een verlies van 10% van de FVC [7].

Tabel 1. Risicofactoren die het fractuurrisico verhogen [2].

Risico factor	Fractuurrisico
Fractuur na 50e levensjaar	x 2.0
Bestaande wervelfractuur	x 4.0
Overige risicofactoren	
Positieve familie anamnese (met name bij moeder)	x 1.5
Laag lichaamsgewicht (<67 kg)	x 1.5
Laag lichaamsgewicht (<60 kg)	x 2.0
Ernstige immobiliteit	x 2.0
Gebruik van corticosteroiden (>7.5 mg prednison equivalent per dag)	x 2.0

Figuur 1. Factoren die het fractuurrisico bij patiënten met COPD bepalen, bewerkt naar Struijs [1].



Focus op longpatiënten

Het gebruik van systemische glucocorti-

Mechanismen glucocorticoid-geïnduceerde osteoporose

Botremodellering is een dynamisch proces van botaanmaak en botafbraak. Na het bereiken van de piek botmassa rond de leeftijd van 25-30 jaar [11] neemt de botmineraaldichtheid (BMD) met 0.5% tot 1% per jaar af [12]. In de menopauze treedt een versneld botmassaverlies op, waarbij in die periode een groot deel van het botverlies optreedt, dat een vrouw gedurende haar hele leven verliest.

Glucocorticoiden hebben een belangrijke negatieve invloed op het botmetabolisme, waarbij met name het trabeculaire bot wordt aangetast. Algemeen wordt aangenomen dat glucocorticoiden een direct effect op het bot hebben via stimulatie van osteoclast-gemedieerde botresorptie en remming van osteoblast-gemedieerde botformatie. Bovendien hebben corticosteroiden een effect op de calciumhuishouding en op de regulatie van (geslachts-)hormonen.

Recente inzichten laten zien dat glucocorticoiden de apoptose van osteocyten stimuleren [13]. Osteocyten hebben een signalerende functie bij het optreden van microfracturen waarna vervolgens osteoclasten het bot resorberen. Vervolgens herstellen osteoblasten de botstructuur. Indien de osteocyt zijn functie verliest, worden microfracturen niet hersteld en neemt ondanks een zelfde botmassa de fractuurresistentie af. Het verhoogde fractuurrisico bij een normale of minimaal verlaagde botmassa kan hierdoor worden verklaard.

Of het mechanisme bij patiënten met een longaandoening anders verloopt, is niet bekend. Echter, osteoclasten zijn uit dezelfde cellijn afkomstig als de macrofagen en worden daarmee ook door dezelfde ontstekingsmediatoren geactiveerd. Een chronische inflammatoire status (zoals bij astma en COPD kan bestaan) kan de osteoclasten stimuleren tot bot-

resorptie, terwijl de osteoblast niet door deze factoren wordt beïnvloed.

Fractuurrisico

Vele factoren geven een verhoogde kans op osteoporose en fracturen en zijn van belang voor het inschatten van het risico van glucocorticoid-geïnduceerde osteoporose (tabel 1 en figuur 1). Enerzijds kunnen risicofactoren een direct nadelige invloed hebben op de BMD en de botstructuur, anderzijds kunnen ze deels onafhankelijk van de BMD het valrisico verhogen waardoor fracturen kunnen optreden [2,5]. Belangrijk is dat 50% van de fracturen optreedt bij patiënten met een normale BMD [2]. Het verdient dan ook de voorkeur te spreken van het fractuurrisico in plaats van de kans op osteoporose.

Leeftijd en geslacht zijn belangrijke risicofactoren die de kans op een fractuur verhogen. Met name post-menopauzale vrouwen lopen een sterk verhoogd risico door de versnelde botafbraak die in de menopauze optreedt. Algemeen wordt gesteld dat het fractuurrisico bij vrouwen drie keer zo groot is als bij mannen.

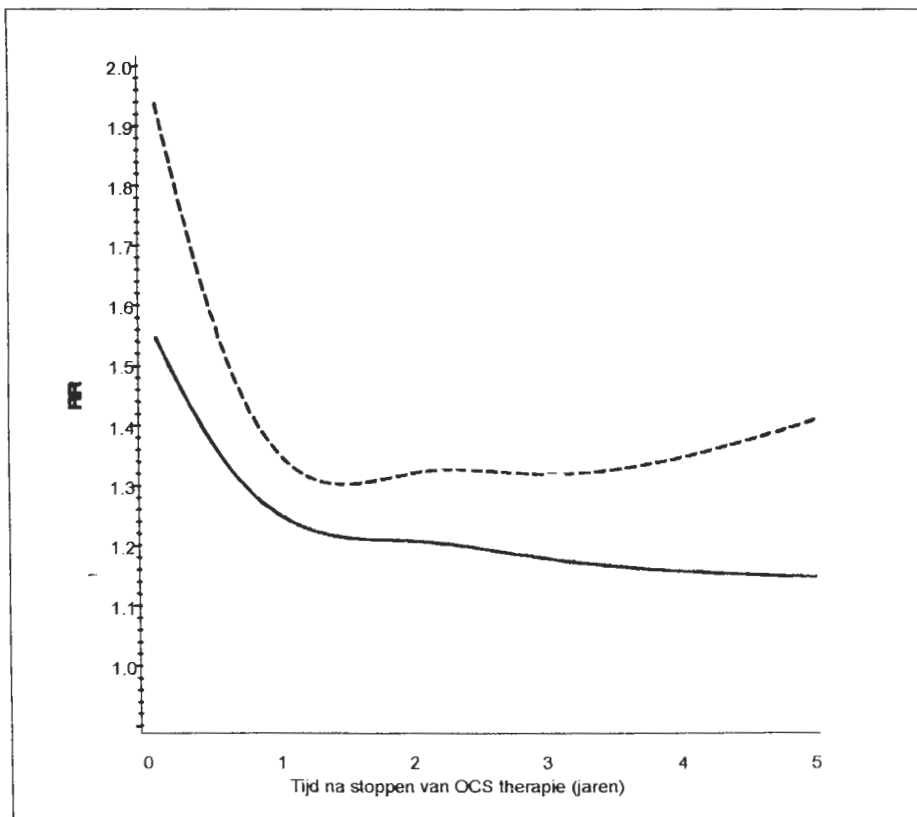
Naast het gebruik van orale corticosteroiden zijn immobiliteit, een laag lichaamsgewicht, een belaste (familie-)anamnese, of een vroegere fractuur (met name na de menopauze) factoren die het fractuurrisico verhogen [5,14].

Orale corticosteroiden

Het gebruik van orale corticosteroiden (OCS) gaat gepaard met een verlies van botmassa en geeft een verhoogd fractuurrisico [2,8]. De effecten van OCS zijn dosisafhankelijk, waarbij de fractuurkans toeneemt met een toenemende dosis. Er bestaat geen gedefinieerde 'veilige' dosis OCS waar beneden geen effect op het fractuurrisico bestaat. Bij doseringen van meer dan 5 mg prednison-equivalent per dag moeten (medicamenteuze) interventies worden gestart om het fractuurrisico te verkleinen [15,16].

Met name in de eerste maanden na starten van OCS treedt botverlies op [8,17]. Dit snelle optreden van de effecten van OCS wordt voornamelijk gezien bij wervel- en heupfracturen. Na staken van de behandeling met corticosteroiden treedt een herstel van de botmassa op, waarbij het fractuurrisico afneemt tot base-line waarden (figuur 2) [8].

Figuur 2. Gecorrigeerd relatief risico (en 95% confidence interval) bij niet-wervelfracturen na stoppen van OCS therapie (bewerkt naar Van Staa et al. [8], met toestemming).



Tabel 2. 10 jaars risicoschatting van fracturen bij patiënten met regelmatig ICS gebruik [16].

Fractuur type	ICS dosis	Vrouw	Man	Vrouw	Man	Vrouw	Man
		50 jaar	50 jaar	65 jaar	65 jaar	80 jaar	80 jaar
Osteoporotische fractuur	< 300 mg	6.4%	4.0%	12.5%	4.2%	22.3%	7.7%
	300-799 mg	7.1%	4.4%	13.9%	4.7%	24.7%	8.5%
	> 800 mg	9.3%	5.8%	18.2%	6.1%	32.3%	11.2%

Inhalatie corticosteroiden

Er zijn geen prospectief gerandomiseerde studies waarin is aangetoond dat gebruik van ICS het fractuurrisico verhoogt. Echter, ondanks het feit dat inhalatie corticosteroiden (ICS) minder systemische bijwerkingen hebben, bestaat bij behandeling met ICS onderdrukking van de hypofyse-bijnier-as [18,19]. Toenemende doses ICS gaan gepaard met een toenemend fractuurrisico [18,20] (tabel 2), waarbij met name doseringen > 800µg/dag geassocieerd zijn met een verlaagde BMD [21-24]. Naast de dagelijkse dosis blijkt ook de cumulatieve dosis ICS negatief gecorreleerd met de BMD [21,24]. Echter, een verhoogd fractuurrisico bestaat ook bij patiënten die worden behandeld met niet-corticosteroïde longmedicatie [18].

Het aantal wervelfracturen is sterk verhoogd bij COPD-patiënten die worden behandeld met OCS, maar ook bij patiënten die ICS gebruiken [25]. In een grote prospectieve studie werd geen effect van budesonide op de botdichtheid gevonden [26]. Echter in een andere studie bleek triamcinolon [27] wel een afname van de BMD te veroorzaken. Hierbij is het belangrijk dat in vrijwel alle studies naar inhalatiecorticosteroïden de resultaten worden verroebeld door stootkuren OCS. Er wordt verondersteld dat intermitterende stootkuren OCS een additief botverlies geven bij patiënten die reeds ICS gebruiken. Het geven van korte OCS kuren is niet minder schadelijk dan een zelfde cumulatieve onderhoudsdosering OCS [28].

Verschillende onderzoeken hebben laten zien dat ICS gebruikers een verhoogd fractuurrisico en verlaagde BMD hebben. Het is echter omstreven of deze negatieve effecten op het bot toegeschreven kunnen worden aan het ICS gebruik of aan de ernst van de onderliggende longziekte. Het is in ieder geval waarschijnlijk dat lagere ICS doseringen (< 800µg/dag) geen direct negatief effect hebben op het bot.

Corticosteroiden bij kinderen

Behandeling met dagelijkse OCS bij kinderen kan de botgroei vertragen. Verschillende studies hebben aangetoond dat kinderen die regelmatig OCS gebruiken gemiddeld een lagere BMD hebben vergeleken met gezonde leeftijdsgenoten. Bij kinderen die meer dan 4 orale stootkuren steroïden voorgeschreven kregen, was het fractuurrisico verhoogd [29].

Of ICS de groei ook vertragen is niet eenduidig aangetoond, waarbij de onderliggende (chronische) ziekte zelf ook een negatief effect op de groei heeft. Echter het voorschrijven van ICS bij kinderen moet vanwege de grote effectiviteit en het zelden optreden van groeivertraging, niet worden gemeden [30]. Het is bovendien niet bekend of ICS de uiteindelijke lichaamslengte beïnvloeden [31]. Echter, kinderen die op jonge leeftijd dagelijks ICS gebruiken, blijken gemiddeld een lagere BMD te hebben vergeleken met gezonde leeftijdsgenoten. Conform deze resultaten toonde een groot epidemiologisch onderzoek aan dat kinderen die ICS gebruikten een verhoogd risico hadden voor fracturen. Echter, een verhoogd fractuurrisico werd ook gevonden in kinderen die behandeld werden met andere astmamedicatie [32]. Dit suggereert dat het fractuurrisico een verband heeft met de ernst van het astma. Het is onduidelijk wat de mogelijke effecten zijn van langdurig ICS gebruik vanaf jongere leeftijd op het risico van osteoporose en fracturen op latere leeftijd.

Overige risicofactoren bij patiënten met een longaandoening

Het hebben van een longziekte is mogelijk een belangrijke onafhankelijke risicofactor voor botmassaverlies bij patiënten met een longaandoening [14]. Onderzoek in huisartsenpraktijken laat zien dat vrouwen met een verminderde longfunctie gemiddeld een duidelijk lage BMD hebben. Deze negatieve relatie tussen longfunctie en BMD is onafhankelijk van het OCS gebruik [33]. Bovendien bestaan naast het gebruik OCS van speci-

fieke longziekten-gerelateerde factoren die een verhoogd fractuurrisico geven.

Roken

Het effect van roken op het fractuurrisico is slechts in een klein aantal studies onderzocht. In een meta-analyse van Law bleek geen verhoogd risico te bestaan bij rokende pre-menopauzale vrouwen. Echter, bij post-menopauzale vrouwen bleek een extra afname van de BMD te bestaan van 2% per 10 jaar [34]. In deze studie werd 13% van alle heupfracturen toegeschreven aan roken. Voor mannen wordt een vergelijkbaar effect verondersteld. Ook in de studie van Cummings werd een associatie gevonden tussen roken en een verhoogd risico op heupfracturen, echter dit bleek statistisch niet significant [35].

Hypoxie/hypercapnie

Het is gesuggereerd dat het geven van zuurstoftherapie aan patiënten met ernstige COPD resulteert in een hogere BMD ten opzichte van patiënten die geen zuurstoftherapie ontvangen [36]. Echter, de resultaten kunnen beïnvloed zijn door talrijke modifiers waardoor deze voorzichtig moeten worden geïnterpreteerd. Mogelijk zijn de patiënten die zuurstofafhankelijk zijn in een slechtere algehele conditie. Een andere mogelijkheid is dat interleukinen die tijdens (acute) hypoxie en hypercapnie vrijkomen, een negatief effect hebben op het botmetabolisme. Bovendien is het aannemelijk dat op basis van hypoxie en hypercapnie de valkans van een patiënt verhoogt.

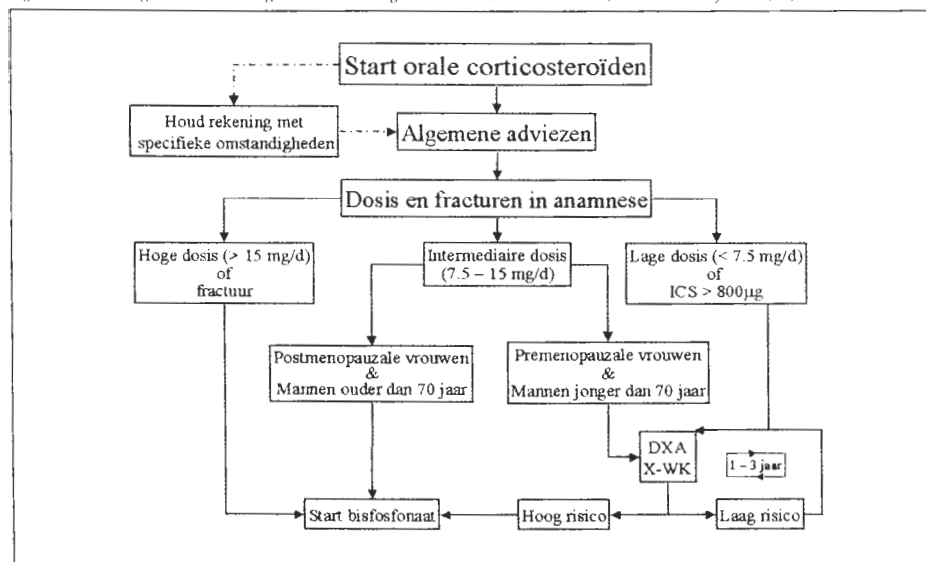
Myopathie/spierzwakte

Evenals immobiliteit, lijkt spierzwakte (myopathie) een verhoogd risico te geven op een osteoporotische fractuur. De verklaring hiervan kan gelegen zijn in de afwezigheid van normale belasting van spieren op het bot, waardoor botmassaverlies kan optreden. Hiernaast is de valkans vergroot bij een patiënt die zich door spierzwakte minder stabiel beweegt.

Onderliggend ziektebeeld

Patiënten met longziekte hebben verhoogd fractuurrisico (zowel bij ICS als andere inhalatiemedicatie) [18]. Het hebben van een chronische ziekte brengt op zich zelf een verhoogd risico op osteoporose met zich mee door inactiviteit van de patiënt [1]. Het aanwezig zijn van een chronische longziekte lijkt, al dan niet veroorzaakt door bijkomende factoren,

Figuur 3. Stroomdiagram met betrekking tot corticosteroid gebruik en eventuele interventies (bewerkt naar Nijts et al. [41]).



een risicofactor voor botmassaverlies [14].

Doordat lokale cytokinen (zoals IL-6 en TNF α) een rol spelen in de botremodelling [37-39] is het goed denkbaar dat verhoogde cytokinen concentraties in de circulatie (zoals die voor kunnen komen bij COPD en astma) een rol spelen bij een verhoogd fractuurrisico. Bij astma blijken naast macrofagen, ook osteoclasten actief. Indien bovenstaande redenatie juist blijkt te zijn, kan de behandeling van de onderliggende ziekte, en dus de hoeveelheid circulerende cytokinen, bijdragen aan het voorkomen van botmassaverlies [40].

Diagnostiek

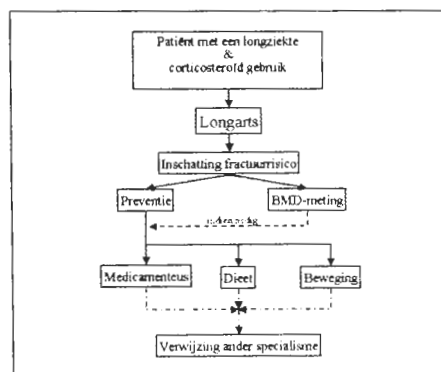
Om een schatting te maken van het fractuurrisico is naast anamnestic gesignaleerde factoren, het meten van de BMD van belang. De dual energy X-ray absorptiometry (DXA) is de meest gebruikte techniek voor het bepalen van de BMD. Middels een BMD meting, kan worden gedifferentieerd tussen een normale BMD, osteopenie (T-score tussen <-1 en >-2.5) of osteoporose (T-score <-2.5). Een DXA van de heup is bij patiënten ouder dan 70 jaar meer geschikt om het risico van osteoporose te voorspellen dan een DXA van de wervelkolom [2]. In de CBO richtlijn wordt afhankelijk van de leeftijd van de patiënt en de aanwezigheid van een of meer belangrijke risicofactoren geadviseerd een DXA te verrichten. Bij patiënten die oraal corticosteroiden gebruiken, gel-

den afzonderlijke adviezen (figuur 3). Bij patiënten met een longaandoening bestaan geen indicaties af te wijken van deze richtlijn.

Preventie en behandeling

Het doel van preventie en behandeling van osteoporose bestaat uit het voorkomen van fracturen, niet alleen uit het verhogen van de BMD op zichzelf. Uit diverse studies blijkt dat veel patiënten geen osteoporose profylaxe krijgen, terwijl zij langdurig worden behandeld met corticosteroiden [15,42]. De longarts heeft een centrale rol bij de inschatting van aanwezige risicofactoren en dient de patiënt te verwijzen naar andere disciplines indien dat nodig blijkt (Figuur 4).

Figuur 4. Rol van de longarts in herkennen van osteoporose en fractuurrisico.



Risicofactoren

Zowel orale als inhalatiecorticosteroiden dienen zo laag mogelijk worden gedoseerd. De invloed van de overige risicofactoren moeten worden afgewogen en daar waar mogelijk worden verminderd. Indien de (pulmonale) situatie van de patiënt het toelaat, moet de patiënt worden gemotiveerd te mobiliseren.

Heupprotectoren

Het gebruik van een heupprotector geeft een goed resultaat met het oog op fractuurreductie [43]. Echter, de meeste fracturen die ontstaan na een val, blijken op te treden in situaties waarin de heupprotector niet wordt gedragen. Een ander nadeel is dat incontinentie het gebruik bemoeilijkt, wat resulteert in een matige compliance en dus een matig resultaat.

Vitamine D en calcium

Een normaal dieet bevat ± 800 mg calcium, terwijl gestreefd moet worden naar een dagelijkse inname van 1000-1500 mg. Wanneer dan ook anamnestic blijkt dat de inname minder dan 1 gram per dag is, moet calciumsuppletie worden gestart. Hierbij is een adequate vitamine D spiegel van belang, waarbij indien nodig extra vitamine D kan worden gesuppleerd.

Bisfosfonaten

Het gebruik van bisfosfonaten bij preventie en behandeling van osteoporose is uitgebreid onderzocht. Een vermindering van de BMD in de wervelkolom en in de heup kan worden voorkomen door zowel etidronaat [44], alendronaat [45] als risedronaat [10]. Er bestaan geen vergelijkende studies waarin het effect van bisfosfonaten ten opzichte van elkaar wordt vergeleken. Met name bij mannen en post-menopauzale vrouwen is aangetoond dat behandeling met risedronaat een afname van het fractuurrisico wordt gezien binnen 1 jaar na starten van de therapie [10]. De behandeling met bisfosfonaten dient gecontinueerd te worden zolang patiënten orale corticosteroiden gebruiken.

De meest voorkomende bijwerkingen zijn gastro-intestinaal van aard, waarbij risedronaat het meest gunstige bijwerkingsprofiel lijkt te hebben [46,47] (tabel 3). Na staken van OCS kan ook de behandeling met bisfosfonaten worden gestopt, tenzij belangrijke risicofactoren aanwezig blijven.

Tabel 3. Dosering, contra-indicaties en bijwerkingen van in bisfosfonaten.

	Dosis	Frequentie	Contraindicaties	Bijwerkingen
etidronaat	1 dd 400 mg	Cyclisch (2 weken, hierna 11 weken Ca2+)	Hypercalcië nierinsufficiëntie	++ Gastro-intestinale klachten
alendronaat	1 dd 5-10 mg	Continu	Hypocalciëmie, nierinsufficiëntie	++ Gastro-intestinale klachten
risedronaat	1 dd 5 mg	Continu	Hypocalciëmie, nierinsufficiëntie	+/- Gastro-intestinale klachten

Oestrogenen

Ondanks het feit dat oestrogenen internationaal frequent worden opgenomen in richtlijnen en worden voorgeschreven aan post-menopauzale vrouwen ter preventie van osteoporose, is de effectiviteit ervan niet onomstotelijk is aangetoond. Het gebruik van oestrogenen kan wel aangegeven zijn bij vrouwen die deze om andere redenen voorgeschreven krijgen (hormonale substitutie therapie) [41]. Tevens bestaan voor het voorschrijven van calcitonine of fluoride geen indicaties bij het voorkomen en behandelen van glucocorticosteroid geïnduceerde osteoporose.

Conclusie

Orale en inhalatie corticosteroiden worden frequent voorgeschreven aan patiënten met een longaandoening. De behandeling met corticosteroiden kan een negatief effect hebben op de BMD en het fractuurrisico. Hiernaast lijken, ondanks het ontbreken van gerandomiseerde prospectieve studies, additionele factoren bij te dragen aan het verhoogde fractuurrisico bij patiënten met een longziekte. Het (h)erkennen van de risicofactoren en de kans op fracturen bij longpatiënten moet worden gevolgd door (medicamenteuze) interventies waardoor een reductie van morbiditeit en mortaliteit wordt bereikt.

Nawoord

Het tot stand komen van dit artikel is ondersteund door the Alliance for Better Bone Health.

Literatuurlijst:

- Struijs A. Corticosteroid-Induced Osteoporosis in Daily Practice. Proefschrift: Erasmus University Rotterdam, 2000.
- CBO. Osteoporose (Tweede Herzien Richtlijn). Utrecht: Van Zuiden Communications BV, 2002.
- Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94:646-50.
- Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001; 285:785-95.

- Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002; 359:1929-36.
- Cooper C. The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life. *Am J Med* 1997; 103:125-75.
- Leech JA, Dulberg C, Kellie S, Pattee L, Gay J. Relationship of lung function to severity of osteoporosis in women. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:68-71.
- Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000; 15:993-1000.
- Biskobing DM. COPD and osteoporosis. *Chest* 2002; 121:609-20.
- Wallach S, Cohen S, Reid DM, Hughes RA, Hosking DJ, Laan RF, Doherty SM, Maricic M, Rosen C, Brown J, Barton I, Chines AA. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2000; 67:277-85.
- Recker RR, Davies KM, Henders SM, Heaney RP, Stegman MR, Kimmel DB. Bone gain in young adult women. *JAMA* 1992; 268:2403-8.
- Goldstein MF, Fallon JJ, Jr., Harning R. Chronic glucocorticoid therapy-induced osteoporosis in patients with obstructive lung disease. *Chest* 1999; 116:1733-49.
- Manolagas SC, Weinstein RS. New developments in the pathogenesis and treatment of steroid-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1999; 14:1061-6.
- Iqbal F, Michaelson J, Thaler L, Rubin J, Roman J, Nanes MS. Declining bone mass in men with chronic pulmonary disease: contribution of glucocorticoid treatment, body mass index, and gonadal function. *Chest* 1999; 116:1616-24.
- 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.
- Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002; 13:777-87.
- Laan RF, van Riel PL, van de Putte LB, van Erning IJ, van't Hof MA, Lemmens JA. Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, controlled study. *Ann Intern Med* 1993; 119:963-8.
- Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. Use of inhaled corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2001; 16:581-8.
- Struijs A, Mulder H. The effects of inhaled glucocorticoids on bone mass and biochemical markers of bone homeostasis: a 1-year study of beclomethasone versus budesonide. *Neth J Med* 1997; 50:233-7.
- Hubbard RB, Smith CJ, Smeeth L, Harrison TW, Tattersfield AE. Inhaled corticosteroids and hip fracture: a population-based case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1563-6.
- Israel E, Banerjee TR, Fitzmaurice GM, Kotlov TV, LaHive K, LeBoff MS. Effects of inhaled glucocorticoids on bone density in premenopausal women. *N Engl J Med* 2001; 345:941-7.

- Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999; 159:941-55.
- Tattersfield AE, Town GI, Johnell O, Picado C, Auhier M, Braillon P, Karlstrom R. Bone mineral density in subjects with mild asthma randomised to treatment with inhaled corticosteroids or non-corticosteroid treatment for two years. *Thorax* 2001; 56:272-8.
- Wong CA, Walsh LJ, Smith CJ, Wisniewski AF, Lewis SA, Huhbard R, Cawte S, Green DJ, Pringle M, Tattersfield AE. Inhaled corticosteroid use and bone-mineral density in patients with asthma. *Lancet* 2000; 355:1399-403.
- McEvoy CE, Ensrud KE, Bender E, Genant HK, Yu W, Griffith JM, Niewoehner DE. Association between corticosteroid use and vertebral fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:704-9.
- Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB, Ohlsson SV. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 1999; 340:1948-53.
- The Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343:1902-9.
- Dubois EF, Roder E, Dekhuijzen PNR, Zwinderman AE, Schweitzer DH. Dual energy X-ray absorptiometry outcomes in male COPD patients after treatment with different glucocorticoid regimens. *Chest* 2002; 121:1456-63.
- Van Staa TP, Cooper C, Leufkens HG, Bishop N. Children and the risk of fractures due to oral corticosteroids. *J Bone Miner Res* 2003.
- Brand PL. Inhaled corticosteroids reduce growth. Or do they? *Eur Respir J* 2001; 17:287-94.
- Boot AM, de Jongste JC, Verberne AA, Pols HA, de Muinck Keizer-Schrama SM. Bone mineral density and bone metabolism of prepubertal children with asthma after long-term treatment with inhaled corticosteroids. *Pediatr Pulmonol* 1997; 24:379-84.
- Van Staa TP, Cooper C, Leufkens HG, Bishop N. The use of inhaled corticosteroids is not associated with an increase of fracture in children. *ASBMR* 2001.
- Lekamwasam S, Trivedi DP, Khaw KT. An association between respiratory function and bone mineral density in women from the general community: a cross sectional study. *Osteoporos Int* 2002; 13:710-5.
- Law MR, Hackshaw AK. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. *BMJ* 1997; 315:841-6.
- Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, Cauley J, Black D, Vogt TM. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995; 332:767-73.
- Fujimoto H, Fujimoto K, Ueda A, Ohata M. Hypoxemia is a risk factor for bone mass loss. *J Bone Miner Metab* 1999; 17:211-6.
- Angeli A, Dovio A, Sartori ML, Masera RG, Ccoloni B, Prolo P, Racca S, Chiappelli F. Interactions between glucocorticoids and cytokines in the bone microenvironment. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 966:97-107.
- Romas E, Gillespie MT, Martin TJ. Involvement of receptor activator of NF-kappaB ligand and tumor necrosis factor-alpha in bone destruction in rheumatoid arthritis. *Bone* 2002; 30:340-6.
- Aizawa T, Kon T, Einhorn TA, Gerstenfeld LC.

- Induction of apoptosis in chondrocytes by tumor necrosis factor-alpha. *J Orthop Res* 2001; 19:785-96.
40. Kroot EJ, Nieuwenhuizen MG, Waal Malefijt MC, van Riel PL, Pasker-de Jong PC, Laan RF. Change in bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis during the first decade of the disease. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1254-60.
41. Nijs RNJ, Lems WF, Laan RFJM, Struijs A, van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JWJ. Preventie en behandeling van glucocorticosteroid geïnduceerde osteoporose. *Ned Tijdschr Reumatol* 2002.
42. Walsh LJ, Wong CA, Pringle M, Tattersfield AE. Use of oral corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study. *BMJ* 1996; 313:344-6.
43. Kannus P, Parkkari J, Niemi S, Pasanen M, Palvanen M, Jarvinen M, Vuori I. Prevention of hip fracture in elderly people with use of a hip protector. *N Engl J Med* 2000; 343:1506-13.
44. Adachi JD, Bensen WG, Brown J, Hanley D, Hodsmann A, Josse R, Kendler DL, Lentle B, Olszynski W, Ste-Marie LG, Tenenhouse A, Chines AA. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997; 337:382-7.
45. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, Thamsborg G, Liberman UA, Delmas PD, Malice MP, Czachur M, Dai Fotis AG. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339:292-9.
46. Lanza FL, Hunt RH, Thomson AB, Provenza JM, Blank MA. Endoscopic comparison of esophageal and gastroduodenal effects of risedronate and alendronate in postmenopausal women. *Gastroenterology* 2000; 119:631-8.
47. Thomson AB, Marshall JK, Hunt RH, Provenza JM, Lanza FL, Royer MG, Li Z, Blank MA. 14 day endoscopy study comparing risedronate and alendronate in postmenopausal women stratified by *Helicobacter pylori* status. *J Rheumatol* 2002; 29:1965-74.