

Vertaling door J.J. Bos en anderen van EPCEL-Ne van enige artikelen van Stephen Strum M.D., uit PCRInsights, periodieke nieuwsbrief, uitgegeven door The Prostate Cancer Research Institute, Marina del Rey, USA inzake osteoporose in relatie tot prostaatkanker, genaamd

Bone Integrity Affects the Natural History of Prostate Cancer

*Het onderstaand artikel is uitsluitend bedoeld als informatie en **niet** als medisch advies*

Bedreiging van de gezonde botmassa: osteoporose een kritische zaak bij de behandeling van prostaatkanker

(januari 2003)

Doelstelling van dit artikel

De helft van alle vrouwen en één op de acht mannen, ouder dan 50 jaar, hebben of krijgen botbreuken ten gevolge van osteoporose. Normaliter is de belangrijkste oorzaak hiervan de postmenopauze, gevolg van natuurlijke vermindering van oestrogeen bij vrouwen en androgeen bij mannen.

In plaats van een geleidelijk proces van vermindering van oestrogeen, dan wel androgeen, waarbij sprake is in de menopauze, kan vermindering ook abrupt plaats vinden. Dat kan het geval zijn bij operatieve castratie of door medicatie in geval van gevorderde prostaatkanker. Door medicatie kan acute verslechtering van de botkwaliteit, osteoporose ontstaan. Dit kan botbreuken, inzakken van bot ten gevolge hebben. Ook zal uitzaaiing van kankercellen naar de botten eerder plaats vinden bij een verlaagde botkwaliteit.

Een dergelijke negatieve ontwikkeling kan worden voorkomen, respectievelijk sterk worden gereduceerd als ervoor wordt zorggedragen dat tijdig - zo nodig preventief - de juiste medicatie tegen osteoporose wordt gegeven.

Het doel van dit artikel is hierover inzicht te verschaffen.

In de bijlage is een overzicht van verklaringen van termen en afkortingen opgenomen.

Ontwikkeling, risicofactoren

Proces van botvorming en botresorptie

De botten vormen het structurele kader van ons lichaam. Derhalve is de betrouwbaarheid ervan essentieel voor onze gezondheid. Gedurende ons gehele leven zijn de botten in een constante staat van ontwikkeling; het vormen en resorberen van bot is een ononderbroken proces. Tot ongeveer het 25^e jaar is de botvorming groter dan de afbraak (resorptie); rond die leeftijd wordt een piek bereikt in de botdichtheid, die tot ongeveer het 35^e jaar constant blijft. Daarna komt het verouderingsproces op gang.

Risicofactoren

Het risico van ontwikkeling van osteoporose op latere leeftijd hangt vooral af van de hoogte van de hiervoor aangegeven piek in de botdichtheid (het niveau en de kwaliteit van de botmassa) en voorts van bepaalde ziekten, waaronder prostaatkanker en het gebruik van bepaalde geneesmiddelen. Ook de levenswijze - al of niet veel beweging, alsmede eet- en drinkgewoonten, bijvoorbeeld de aanlevering van al of niet voldoende calcium, actieve vitamine D, boron en silica, ook wel genoemd silicon dioxide, spelen een belangrijke rol. Aan de orde is reeds het geslacht gekomen, maar ook genetische effecten, erfelijkheid, een lichaamsbouw met een fragiele skeletstructuur, hebben gemiddeld meer kans op osteoporose.

Maar hoe dan ook, in dat voortdurende proces van botvorming en -resorberen, slaat de balans vanaf ongeveer het 35^e levensjaar over naar een saldo van botverlies; derhalve neemt de botdichtheid af.

Essentieel: oestrogeen resp. androgeen

Van essentieel belang voor de opbouw en het in stand houden van bot is de rol van de endocriene klier. Waar oestrogeen bij vrouwen de botgroei bevordert, geldt dit bij mannen voor androgeen. De postmenopauze heeft derhalve een sterk negatieve invloed op het proces van botontwikkeling.

In feite zou dit voor mensen - vrouwen en mannen - rond de menopauze een aandachtspunt moeten zijn en blijven, vooral omdat daar in preventief opzicht zoveel aan te doen is.

Bij prostaatkanker met kans op metastasen, is uitzaaiing naar de botten een reële mogelijkheid, daar het botweefsel een favoriete plaats is voor aanhechting en verspreiding van kankercellen. Botmetastasen vormen een belangrijk aandeel in de morbiditeit van gevorderde prostaatkanker, resulterend in botpijn, bloedarmoede en als gevolg van de betrokkenheid van het beenmerg, fracturen en samendrukken van zenuwwortels.

Daarom is bij (dreigende) botmetastasen tijdige medicatie noodzakelijk. Dat kan zijn behandeling met de androgen deprivation therapy (ADT) ter vermindering van androgeen, zoals het geval is bij een operatieve castratie en het gebruik van een LHRH agonist, zoals Lucrin of Zoladex (HB) of gecombineerde hormoonblokkade (CHB), waarbij gebruik wordt gemaakt van (een LHRH agonist plus) een anti-androgeen (Casodex, Eulexin of Nilandron) met (eventuele toevoeging van) een 5 alpha reductase inhibitor (remmer), zoals Proscar.

Bij mannen, die ADT ondergaan, begint de botvermindering onmiddellijk. Dat geldt eveneens voor castratie, dus door één oorzaak, namelijk een geaccelereerde, samengebundelde en intensieve menopauze, in tegenstelling tot de natuurlijke menopauze, waar sprake is van een graadueel verlies van androgeen over een langere tijdsperiode.

Vóór de aanvang van behandeling met ADT zou reeds behandeling tegen osteoporose van start moeten gaan.

Orchiectomie veroorzaakt meer botverlies dan LHRH Agonists

Vergeleken met orchiectomie (incisie van de testis), is er meer behoud van botmineralisatie en minder verlies van osteoïd (gelijkend bot; nog niet verkalkt jong beenweefsel) door het gebruik van LHRH (Luteinizing Hormone-Releasing Hormone) agonists. Als orchiectomie wordt uitgevoerd, reageert het lichaam als gevolg van het verlies van testosteron, met te stimuleren, dat de hypofyse LH (Luteinizing hormon) en FSH (follicle stimulating hormone) produceert. De hoge niveaus van FSH en LH gaan vergezeld van toegenomen niveaus van ACTH (adrenocorticotrophic hormon), die eveneens worden geproduceerd door de hypofyse met als gevolg stijgende cortisol (hydrocortisone) niveaus. Het zijn de stijgende cortisolniveaus die de osteoblast onderdrukken; de osteoblast is de cel die osteoïd, aanzet tot het op gang brengen van nieuwe botvorming. Deze veranderingen komen niet voor bij LHRH agonist therapie, of bij behandeling met oestrogeen. De LH en FSH productie neemt door deze middelen af en er is geen reflex die de hypofyse klier stimuleert.

De osteoclast is de “bemiddelaar” bij botresorbering

De botarchitectuur of -matrix (samenstelling/structuur) is in essentie een traliwerk van collageen vezels, die gemineraliseerd zijn. In het lichaam is voortdurend sprake van een proces, enerzijds van botgroei door botvormend bindweefsel, de zogenaamde vorming van osteoblastische celgroei door fluoride, anderzijds van vernietiging van cellen door osteoclastische activiteiten.

Botresorbering (afbraak) is het ontregelen van de matrix door verlies van mineralen en verbrokkeling van het collageen. Toenemende botresorptie is het resultaat van activiteiten van osteoclasten. Osteoclasten zijn cellen die het vermogen bezitten om de botstructuur door het afscheiden van zuren en digestieve enzymen te vernietigen. Oestrogeen dan wel androgeen stabiliseert of belemmert osteoclasten respectievelijk stimuleert de botvormende cellen, de osteoblasten. Afname of stopzetting van één van deze hormonen heeft excessieve osteoclastistische activiteiten tot gevolg, met als resultaat botresorbering. Osteoclastistische resorbering van bot is karakteristiek voor de ontwikkeling van holten of lacunes (“meertjes”) in de botten.

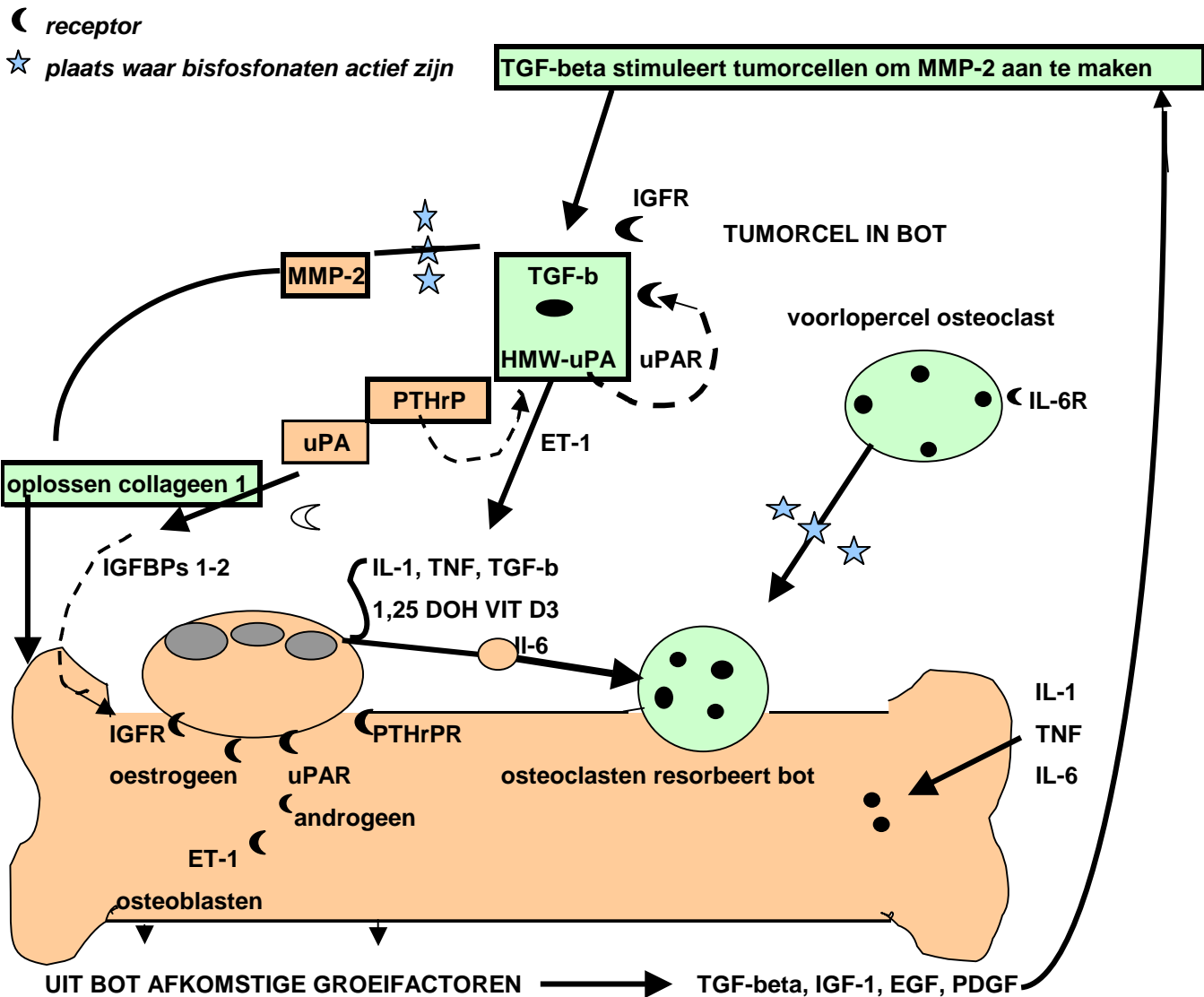
In tegenstelling tot de botaantastende osteoclasten, zijn osteoblasten botvormende cellen. Osteoblasten ontstaan uit voorlopercellen in het bloed. De osteoblasten trekken naar plaatsen, waar botten zijn aangetast door osteoclasten en brengen daar collageen en mineralen in de ontstane holten of lacunes.

Het bot ondergaat voortdurend omvorming door activiteiten van osteoclasten, onmiddellijk daarna gevolgd door activiteiten van osteoblasten. Er is een nauw systeem van signalering tussen deze twee celpopulaties, zowel in normale situaties, als bij mensen waarbij sprake is van botmetastasen. De rol van androgeen en oestrogeen in dit proces begint zich af te tekenen; ook van de verscheidene groeifactoren of cytokines. Deze omvatten transforming growth factor beta (TGF- β), insulin growth

factor 1 (IGF-1), parathyroid-hormone related protein (PTHrP), interleukin-1 (IL-1) en interleukin-6 (IL-6), prostaglandines, calcium, vitamine D en analogen van vitamine D.

Hoe deze bemiddelaars op elkaar inwerken en op de tumorcel, de botstructuur, de osteoclasten en de osteoblasten, is weergegeven in het navolgende schema:

schema: de vicieuze cirkel van botverlies en groei van prostaatkanker



Samenvatting schema: de osteoclastische activiteit maakt de uit bot afkomstige groeifactoren aan, o.m. TGF-beta en IGF-1 (zie onderste regel in het schema), Deze stimuleren de groei van de tumorcellen en

het afgeven van PTHrP en uPA door de tumorcel (zie rechts lange pijl naar boven naar de tekst “TGF-beta stimuleert enz”, en vervolgens het proces - pijltjes naar links beneden).

De uPA splitst de IFGb's in IFG-1 en IFG-2, die met uPA en interleukine-1 (IL-1) de osteoblasten stimuleren om interleukine-6 (IL-6) te produceren, dat op zijn beurt de activiteit van de osteoclasten en de voorlopercellen ervan stimuleert. Tegelijkertijd produceert de tumorcel, gestimuleerd door TGF-b, het MMP-2, dat collageen-1 oplost. In het schema worden de receptoren van de verschillende stoffen gemarkeerd met een “maantje” en de plaatsen, waar bisfosfonaten actief zijn, met “sterretjes”. Het schema geeft aan, dat de vicieuze cirkel van botverlies en het verminderen van daarvan afgeleide factoren, die de botgroei bevorderen, van toepassing blijken te zijn bij prostaatkanker. Groeifactoren als TGF-b, IGF-1 en EGF gaan gepaard met meer agressieve en uitgebreide prostaatkanker. Het gebruik van bisfosfonaten daarentegen stopt botresorptie en beperkt het niveau van de PSA. (zie in het schema het tegenspel van bisfosfonaten, aangegeven door sterretjes)

Tumorcellen trachten te overleven door celproducten te produceren, die de groei van de cel zelf stimuleren (de zgn. autocriene cirkel) of door het bewerken van proteïnen of enzymen, die omringende cellen beïnvloeden (de zgn. paracriene cirkel). Bijvoorbeeld uPA (urokinase plasminogen activator), een kern substantie, die door de tumorcel wordt afgescheiden, is in staat om zelf zowel de tumorcel (autocriene cirkel) als de nabij gelegen osteoblast (paracriene cirkel) te stimuleren. PTHrP, (parathyroid hormone related protein) bewerkt door neuro-endocriene cellen, die CGA (chromogranin A) aanmaken, is met uPA(urokinase plasminogen activator) betrokken bij gelijksoortige activiteiten.

De uPA (urokinase plasminogen activator) splitst eveneens IGFbPs (insulin growth factor binding proteins) af, om IGFs (insulin growth factors) vrij te maken, die niet alleen de groei van osteoblasten stimuleren, die op zijn beurt meer IGF-1 (insulin growth factor1) gaan aanmaken, maar staat ook de IGF-1 toe de productie van uPA binnen de tumorcel aan te zwengelen (autocriene cirkel).

Andere interacties worden behandeld in het volgende mogelijke scenario:

Osteoblasten gebruiken bij hun groei calcium en veroorzaken daardoor daling van het (bloed)serum calcium. Dat stimuleert weer osteoclastische botresorptie om als het ware bot op te lossen (osteolyse), teneinde het (bloed)serum calcium op peil te houden. Dit gaat vergezeld van stijging van parathormoon (PTH) en vitamine D niveaus, die ook trachten het calcium homeostase (evenwicht, balans) te handhaven.

De osteoclastistische activiteit maakt uit bot afkomstige groeifactoren vrij, zoals insulin growfactor-1 (IGF-1) en transforming growth factor beta (TGF-beta). Deze op hun beurt stimuleren de aanwezige tumorcellen te groeien en PTHrP en uPA af te scheiden. De uPA splitst de insuline growth factor binding proteïns 1 & 2 (IGF BPs !-2) om IGF-1 en IGF-2 vrij te maken. Zowel de uPA en de IGFs als interleukine 1 (IL-1) zetten de osteoblasten aan om interleukine-6 (IL-6) aan te maken. IL-6 stimuleert de activiteiten van zowel volgroeide osteoclasten als van de osteoclastische voorlopercellen, die IL-6 receptoren (IL-6R) hebben.

De tumorcellen in het bot produceren ook TGF-b, dat stimuleert PTHrP en metalloprotease 2 (MMP-2) vrij te maken, waarvan het laatste collageen (bindweefsel) oplost.

MMP-2 splitst ook een minder actieve vorm van uPA (HMW-uPA) in een meer actieve vorm (ATF), die op zijn beurt de groei van osteoblasten stimuleert. De tumorcel heeft ook receptoren voor IGF-1 die vervolgens, zoals genoemd, de productie van uPA stimuleert.

Behandeling

Enige specifieke medicamenten en onderzoeken

Het overlevingsmechanisme van de tumorcellen is ingewikkeld. Het beter doorgronden en begrijpen van deze mechanismen geeft ons nieuwe mogelijkheden om de activiteiten van cytokines, proteïnes en enzymen te blokkeren. Agouron 3340 bijvoorbeeld is een middel, dat wordt onderzocht om MMP-2 (evenals MMP-3, 9 en 13) te blokkeren.

Er zijn andere autocriene cirkels en paracriene cirkels, die in het voorgaande schema, door gebrek aan ruimte, niet zijn weergegeven. Prostaatkankercel-verbindingen creëren cytokine factoren en hun receptoren voor GM-CSF, M-CSF, SCF en G-Csf (autocriene cirkel). Deze factoren worden gewoonlijk ook aangetroffen in het beenmerg (paracriene cirkel). Wellicht zal het onderzoeken van het beenmerg van patiënten met een hoog risico met behulp van een werkwijze, gebaseerd op micro metastase-analyse ons de weg kunnen wijzen de tumorgroei te beïnvloeden, evenals om ons te waarschuwen voor het gebruik van verschillende groeifactoren in geval van bepaalde patiëntencategorieën. Micro metastase-analyse wordt onder meer uitgevoerd bij laboratoria van IMPATH Inc. evenals evaluatie van positieve analyses, door ze te kweken met de verschillende groeifactoren,

Wetenschappelijk onderzoek heeft uitgewezen dat alle onderzochte prostaatkankercelpopulaties het peptide endotheline type I (ET I) produceren, dat vernauwing van de bloedvaten kan veroorzaken. Het onderzoek heeft ook uitgewezen dat endotheline type I de groei van de osteoblasten stimuleert. Bij prostaatkankerpatiënten kan overmatige stimulatie van osteoblasten leiden tot de compacte botlaesies die zo karakteristiek zijn voor gevorderde prostaatkanker.

De rol van bisfosfonaten

Te grote stimulering van de populatie van osteoclastcellen, door welke oorzaak dan ook, leidt tot netto botresorptie. Met bisfosfonaten (BPs) is een groep medicijnen beschikbaar die dit probleem oplost en nog extra's te bieden heeft. BPs bevatten allen een P-C-P (phosphorus-carbon-phosphorus) grondslag, die structureel gelijk is aan het natuurlijke voorkomende pyrofosfaat P-O-P (O is eerder een oxigeen molecuul dan een carbon molecuul).

Met andere woorden BPs bootsen pyrofosfaat na en hechten zich aan de hydroxyapatite kristallen in de botstructuur. In deze mineraal gebonden vorm weerhouden ze hechting van de osteoclasten aan de botstructuur en voorkomen de signalering aan de osteoclastische cel voorlopers, die ze zouden leiden naar een punt van aanhechting aan de botstructuur. De beoogde cellulaire activiteiten van BPs (1e generatie) en de amino bisfosfonaten (ABPs), de 2^e en 3^e generatie BPs, zijn door een drietal sterren weergegeven in het voorgaande schema. BP.s komen ook direct in actie tegen de osteoclasten door het veroorzaken van geprogrammeerde celdood (apoptosis).

Aangetoond is, dat BPs tussen beide komen (interfereren) bij osteoclastische activiteiten bij osteoblasten (zie schema). Het eigenlijke mechanisme van deze interactie behoeft meer verduidelijking en is daarom niet weergegeven als een aspect van een BP-blokkade in het voorgaande schema.

Het bewijs, dat amino bisfosfonaten (ABPs) ook meteen effect sorteren op tumorcellen en apoptosissen veroorzaken en ook, afhankelijk van de dosering, de aanhechting van tumorcellen aan het bot belemmeren, heeft recentelijk nogal wat opzien gebaard.

Het cellulair mechanisme van de BPs kan als volgt worden samengevat:

- veroorzaakt apoptosissen (celdood) van de osteoclasten;
- belemmert de signalering naar osteoclastische cel voorlopers zich aan de botstructuur te hechten;
- belemmert osteoclastische hechting aan de botstructuur middels hydroxyapatite (een essentieel mineraal van normaal bot);
- voorkomt osteoclastische activiteit gestimuleerd door osteoblasten;
- apoptosissen van de tumorcel;
- belemmert aanhechting van tumorcellen aan de botstructuur (alleen door amino BPs).

Kortom, (A)BPs blijken belangrijke groepen van medicijnen te zijn, die we kunnen toepassen om botmetastasen te voorkomen en om door behandeling van of bij bestaande botmetastasen, verdere uitzaaiingen te voorkomen, evenals om tumorcellen te doden.

Gebieden, waarop BPs klinisch van belang zijn, kunnen als volgt worden weergegeven:

- preventie op het gebied van osteoporose; vermindering van fracturen, verhoging van de botdichtheid of compressie ofwel "inzakken" van bot zoals bijv van rugwervels;
- vermindering van botpijn door osteoporose of door prostaatkanker aangetast bot;
- vermindering van botmetastasen;
- behandeling van hypercalciëmie (overmatig calciumgehalte van het bloed);
- bevordering van opname van calcium in de botten.

Voorkomen van overmatige botresorptie

Calcium supplementen helpen botten gezond te maken en afbraak te stoppen. Actieve vitamine D draag er zorg voor de calciumopname vanuit het gastro-intestinal (maag-darm) traject te verbeteren. Bisfosfonaten (BPs) drijven vervolgens calcium vanuit het bloed de botten in. Als geen calcium supplementen worden gegeven of als calcium gedurende die tijd niet aanwezig is, ontstaat hypocalcemia tekort aan calcium in het bloed en wordt slechte kwaliteit bot gevormd. Als BPs moeten worden gebruikt, is daarom raadzaam eerst te starten met calcium supplementen, een dag of twee vóór het initiëren van een BP therapie. Het gebruik van calcium citraat heeft een betere absorbering tot gevolg. Calcium op zich reduceert botverlies. Dat is met name het geval als calcium 's avonds wordt ingenomen, bij voorkeur voor het slapen. Als gevolg van de grote maat van calcium supplementen, kan 500 mg bij het avondeten en 500 mg bij het slapen gaan worden ingenomen

Diagnose, levenswijze, medicamenten

Uiteraard is het gewenst deze bevindingen en navolgende suggesties met de behandelend arts te bespreken.

- Bepaling van de botstatus door een bot mineraal dichtheidsmeting (BMD);
- Laten meten van alkalische fosfatase; te hoge waarden duiden op botafbraak, excessieve resorptie kan het resultaat zijn van onder meer ADT, prostaatkanker in de botten en het gebruik van steroïden;
- Trachten zoveel mogelijk zittend leven te voorkomen en veel beweging te nemen.

- Gebruiken van Rocaltrol; (handelsnaam voor calcitriol). Vitamine D3 = cholecalciferol is de voorloper van calcitriol en moet derhalve in het lichaam (via lever en nieren) nog worden omgevormd naar calcitriol (=1,25 dihydroxycholecalciferol), hetgeen de actieve vorm van vitamine D is. Dat proces van omvorming laat sterk te wensen over bij mensen boven de 50 jaar en zeker bij prostaatankerpatiënten. Aanmerkelijk effectiever is dus direct Rocaltrol te nemen. Alleen als sprake is van een hoog niveau van het bloedcalcium, aangeduid als hypercalciëmie, mag geen Rocaltrol worden gebruikt;
- Gebruiken van een bisfosfonaatcomplex; hierbij te denken aan bijv. Fosamax. De werking hiervan is in het voorgaande voldoende duidelijk weergegeven;
- Gebruiken van calciumcitraat. Calcium-supplementen helpen gezonde botten te maken en botafbraak te stoppen. BP's drijven calcium de botten in. Het gebruik van calciumcitraat is voor een betere absorbering;
- Gebruiken van vitamine K, teneinde de botkwaliteit te verbeteren.

Concrete toepassing voor botonderhoud

Calcium + Rocaltrol + Bisfosfonaat (nooit het één zonder het ander!)

Bisfosfonaat	's Morgens vóór het ontbijt met minimaal twee glazen water, daarna een uur niets eten, niet bukken, dus ook niet liggen; het beste is te wandelen. Dat is beweging, die ook nodig is.
Calcium	Calciumcitraat. In het stadium, dat sprake is van overmatige resorptie kan een dosering nodig zijn van 2 of 3 x 500 mg. In citraatvorm ter voorkoming van nierstenen. Ook toevoeging van magnesium voorkomt nierstenen. 's avonds direct voor het slapen gaan met vruchtensap, bijv. rode druivensap, resp. 500 mg na het avondeten en 500 mg 's avonds bij het slapen gaan.
Rocaltrol	's avonds innemen met het calcium. Per avond 2 x 0,25 microgram
Vitamine K	éénmaal per dag 10 à 15 ml.(bijv. een fles van 750 ml EDEN, te verkrijgen bij een natuurvoedingssupermarkt). Als het te vies smaakt, meng het dan met een vruchtensap
Beweging	Veel beweging nemen. Dat bevordert botvorming.
Controle	Het is nuttig periodiek (bijv. jaarlijks) een botmeting te laten doen.

De exacte dosering kan uiteraard het beste met de behandelend arts worden gezien, die ook de beschikking heeft over actuele bloedmonsters. Vooral in de beginperiode is het frequent, te denken aan éénmaal per kwartaal, bijhouden van bloedwaarden voor calcium en (actieve) vitamine D van belang, teneinde een correct afgestemde dosering van calcium en Rocaltrol dan wel vitamine D3 te realiseren.

Bijlage:

VERKLARING VAN TERMEN EN AFKORTINGEN

AB3	3-voudige androgeenblokkade, hetzelfde als HB3.		
absorptie	(letterlijk: opzuigen) aantrekken of binden van botstof; botvorming of botformatie; het vergroten van botdichtheid.		
ACTH	andrenocorticotrophic hormone.		
ADT	Androgen deprivation therapy is een behandeling, die de beschikbaarheid van mannelijke hormonen (androgeen) vermindert naar de populatie prostaatkankercellen. Dit gebeurt door het verminderen van Testosteron (T), door het operatief verwijderen van de testikels (teelballen) (orchietomy), of door het gebruik van LHRH agonists, zoals Lupron, Zoladex of Triptorelin. Het kan ook worden gedaan door het gebruik van Eulexin, Casodex of Anandron, afzonderlijk of in combinatie met een LHRH-agonist of Proscar.		
ADT3	Androgeen Deprivatie Therapie, hetzelfde als HB3.		
agonist	<ol style="list-style-type: none"> 1. een spier die door een contractie een bepaalde beweging kan veroorzaken, die teniet kan worden gedaan door een spier (de antagonist) met een tegengesteld bewegingseffect. 2. een stimulerende stof, die via de erbij behorende receptor, leidt tot een biologisch effect. 		
alkalische fosfatase	enzym dat vooral in de lever en in osteoblasten wordt verwerkt; toeneming van de activiteit ervan in het serum wijst dus op stuwingsicterus of op toegenomen osteoblastenactiviteit. Een meting boven de gangbare waarden duidt op botafbraak.		
anti-angiogenetisch	het verhinderen van de aanmaak van bloedvaatjes, die tumoren nodig hebben als ze willen groeien.		
APD (=Aredia)	3-wekelijkse infusen van pamidronaat, een bisfosfonaat; 1e keer 30 mg, na 3 weken 60 mg en weer na 3 weken 90 mg per infuus. Daarna elke 3 weken 90 mg. Dit gedurende 5 maanden. Elk infuus duurt 2 uur. Pamidronaat gaat botresorptie tegen, die ontstaat als gevolg van de tumoren in de botten en heeft bovendien een antikankerwerking.		
apoptosis	geprogrammeerde celdood ofwel het fysiologisch uiteenvallen van cellen en opruimen van de fragmenten, die door de fagocyten worden opgenomen en daarin door lysis of door lysosomale enzymwerking worden afgebroken.		
ATF	animo terminal fragment (hoog actief deel van uPA molecuul).		
Bisfosfonaten (hoe lager de sterkte, hoe meer milligram ingenomen) (Clodronate en Etidronate zijn BP's van de 1e generatie, de andere zijn aminobisfosfonaten, ABP's)	<i>werkstofnaam</i>	<i>handelsnaam</i>	<i>rel.sterkte: oraal (or) of infuus (inf)</i>
	Etidronate	Didrokit, Didronel,	1 (or)
	Clodronate	Ostac, Bonafos	10 (or)
	Pamidronate	Aredia (APD)	100 (inf)
	Alendronate	Fosamax	1000 (or)
	Ibandronate	Bondronat	5000 (or)
	Risedronate sodium	Actonel	5000 (or)
Zoledronate	Zometa	10000 (inf)	

boron	een metaalachtig element, dat alleen in de natuur wordt gevonden. Het zit ook in gedroogde pruimen en is goed voor de botten.
collageen	letterlijk: lijmvormend; eiwitachtige stof in bindweefsel, vaak in vezelvorm.
collageen bindweefsel	bindweefsel, waarin collageen vezels overheersen.
cortisol	Hydrocortisone.
cytokines	een klasse plaatselijk actief regulerende glycoproteïnen; dat zijn verbindingen, bestaande uit suiker met eiwit met een hormoonachtige werking.
DES	Diethylstilbestrol.
DHB	zie HB3.
digestieve enzymen	spijsverterende enzymen.
EGF	epidermal growth factor (opperhuid groei factor).
endocriene klier	klier met inwendige secretie = afscheiding.
fibrosis	de vorming van littekenbindweefsel.
fluoride	een combinatie van elementen, die een fluoride kern/molecuul bevatten; in zijn elementaire vorm een vaal, geel, sterk giftig, agressief gas. Fluoriden zijn cumulatieve toxines, die zich in het lichaam "opstapelen". Daarom is opname ervan aan een maximum gebonden.
FSH	follicle stimulating hormone (oopenhoping van stimulerende hormonen). Zet de testes aan tot het produceren van sperma.
HB	Hormoon Blokkade.
HB3	hormoonblokkade met 3 medicamenten, te weten een LHRH-agonist, een anti-androgeen en Proscar. De duur ervan is o.a. afhankelijk van het klinisch stadium, 13 maanden tot meerdere jaren. Toepassen als er uitzaaiingen zijn, dus TxN+ Mx of wanneer andere therapieën niet mogelijk of wenselijk zijn.
HMW-uPA	high molecuulair gewicht uPA
hydroxyapatite	1. een essentieel mineraal van normaal bot. 2. een fosfaat samenstelling van calcium $Ca_5(PO_4)_3OH$, dat voorkomt als een mineraal en het voornaamste structurele element is van gewervelde botten. 3. het is het belangrijkste hoofdcomponent en een essentieel ingrediënt van normaal bot; het vormt het botmineraal en de structuur.
hydroxyapatite crystals	hydroxyapatite moleculen kunnen gezamenlijk groeperen (kristalliseren) om microscopische klontjes te vormen, genoemd hydroxyapatite crystals.
hypercalciëmie	te veel calcium in het bloed..
hypocalciëmie	te weinig calcium in het bloed.
IGF-1	insulin growth factor 1.
IGFBPs	insulin growth factor binding proteins.
IHB	intermitterende hormoonblokkade.
IL-1	interleukin 1.
IL1R en IL6R	receptors for IL-1 en IL-6.
IL-6	interleukin 6.
IMPATH Inc.	IMPATH, IMPH, USA, verschaft faciliteiten op het gebied van patiëntspecifieke kankerdiagnose-informatie met ervaring op het gebied van moeilijk vast te stellen tumoren.
integriteit bot (kwaliteit)	betrouwbaar, geheel, volledig, ongeschonden voor wat betreft omvang, samenstelling en structuur.

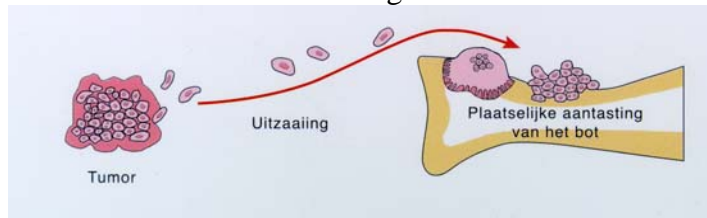
LH	leuteinizing hormone (Gonadotopine, afgescheiden door de hypofysevoorkwab, stimuleert de testes om testosteron aan te maken.
LHRH	leuteinizing hormone - releasing hormone. Dit hormoon, afgescheiden door de hypothalamus zet de hypofysevoorkwab aan tot het afgeven van LH en FSH.
mineraal/mineralen	1. samenvattende term voor alle in de natuur voorkomende anorganische stoffen (gesteente, zouten), bij uitbreiding ook gebruikt voor organische stoffen zoals steenkool, aardolie. 2. in de geneeskunde gebruikt als synoniem voor metaalionen die voor het leven belangrijk zijn, bijv. vocht- en mineralenbalans.
mineralisatie	1. afbraak in organische stoffen in hun anorganische (minerale) bestanddelen 2. toediening van minerale stoffen aan het organisme.
MMP-2	matrix metalloprotease 2.
necrosis	het voortschrijdend afsterven van cellen.
orchi ectomie	of orchidectomie (incisie van de testis dan wel chirurgische castratie).
osteoblast	osteoblastische celgroei letterlijk: osteon = been; blastos = kiem; botvormende cellen. In het voortdurend proces van botvorming en botafbraak zijn de osteoblasten vooral betrokken bij de botvorming; de osteoclasten bij de botafbraak botvormend bindweefsel-celgroei door osteoblasten.
osteoclast	osteoclastische activiteiten grote, veelkernige cel, die beenweefsel afbreekt en resorbeert; cellen die het vermogen bezitten om de bot-structuur door het afscheiden van zuren en digestieve enzymen te vernietigen.
osteoclastische activiteiten	vernietiging van botcellen (botresorbering).
osteoid	gelijkend bot, dan wel botstructuur, speciaal vóór verkalking.
osteolyse	letterlijk: osteos = been; lyses=oplossing; 1. resorptie van beenweefsel door osteoclasten 2. het verdwijnen van kalk uit beenweefsel.
PDGF	platelet derived growth factor letterlijk: osteos = been; lyses=oplossing; 1. resorptie van beenweefsel door osteoclasten 2. het verdwijnen van kalk uit beenweefsel.
Proscar	werkzame stof: finasteride; Proscar behoort tot de groep 5-alpha-reductase remmers. Het finasteride bindt zich aan het enzym 5 alfa-reductase, waardoor de vorming van de stof die een rol speelt bij de prostaatvergroting wordt tegengegaan. Bij gebruik op langere termijn wordt de vergrote prostaat meestal kleiner. In het algemeen zal een 5-alpha-reductaseremmer als finasteride (Proscar) het PSA-gehalte met 50 procent omlaag brengen, maar in feite ziet men afwijkingen van 30 tot 80 procent.
prostaglandines	hormonachtige substantie, afkomstig uit de vesiculae seminales en de uterus mucosa.
PTHrP	parathormone related protein.
Resorptie	letterlijk: weer opzuigen, bijvoorbeeld het “weer opnemen” of “oplossen” van botstof of weefsel uit het bot (osteolyse) om het (bloed)serum calcium op peil te houden; vermindering botmassa of -dichtheid.
RH	releasing hormone.
SAB	sequential androgen blockade (achteropeenvolgende blokkade van androgeen). Een combinatie van medicijnen, die zowel onthouding van androgenen door blokkade van de androgeenreceptoren als de omzetting van testosteron naar DHT

	veroorzaakt. Een combinatie van flutamide (Eulexin) of Casodex met Proscar is een voorbeeld van SAB. Het wordt door veel patiënten toegepast omdat hierdoor hoge testosteron serumspiegels kunnen blijven bestaan en de sexuele potentie bij 50% van de mannelijke patiënten blijft gehandhaafd.
silica, silicon dioxide	de dioxide van silicon SiO ₂ , voorkomend bij kristallen bij vormeloze en onzuivere vormen, zoals in quartz, opal en respectievelijk zand.
Taxotere	als enkelvoudig chemo-medicament is Taxotere beter dan elk ander chemo-medicament, ook bij prostaatkanker. In combinatie met een ander chemomed is er een synergetische werking (1+1=3). Taxotere slaat bij 40% van de patiënten aan . Dit percentage kan sterk worden verhoogd als er een tweede medicament aan wordt toegevoegd, bijv. Emcyt.
TGF-b	transforming growth factor beta (transformerende groei factor bèta).
TNF-a	tumor necrosis factor-alpha.
uPA	urokinase plasminogen activator; een sleutelsubstantie gemaakt door de tumorcel, die in staat is tot zelf stimulerende tumorcellen (autocriene cirkel) en de in de buurt zijnde osteoblast (paracriene cirkel).
vitamine K	De dagelijks benodigde hoeveelheid t.b.v.het pakket van behandeling tegen osteoporose bedraagt 70 microgram. Dat zit o.m. in 5 gram zuurkool. [Elke avond een glaasje met 10-15 ml (gram) zuurkoolsap] . Zuurkool (=witte kool) bevat tevens een aantal antikankerstoffen. Eén daarvan is glucosinolaat. In het fermentatieproces van witte kool naar zuurkool breekt glucosinolaat af in isothiocynates en andere samenstellingen, die een antikanker werking hebben. Uit onderzoek is gebleken, dat isothiocynates voorlopers van kankercellen aanzet in het spijsverteringssysteem tot zelfdestructie , een proces bekend als apoptosis.

Nieuwe informatie over botafbraak-remmers bij prostaatkanker - 2/8/2002

Bisfosfonaten (botafbraak-remmers)

Door de uitzaaiing van kanker naar de botten wordt het bot vaak afgebroken (osteolyse). Hierdoor wordt het bot broos en breekbaar en de patiënt kan veel pijn krijgen. Bisfosfonaten remmen de afbraak van het bot. Hierdoor is er vaak minder pijn en minder kans op breken van het bot. Door de verhoogde afbraak van botweefsel kan er bovendien een teveel aan kalk in het bloed komen. Dit kan weer aanleiding zijn voor allerlei onaangename effecten, zoals vermoeidheid, gebrek aan eetlust, braakneigingen, verstoppingen, abnormale dorst en verwarring. Bisfosfonaten verminderen de hoeveelheid kalk in het bloed.



Bisfosfonaten hebben de volgende gunstige effecten:

1. Verminderde botafbraak door tumoren
2. Daling van het te hoge kalkgehalte in het bloed
3. Minder botpijn
4. Verminderd risico op wervelfracturen en/of wervelvervormingen
5. Botbeschermend effect bij vroegtijdige behandeling
6. Voorkomen van nieuwe plekken van botafbraak

Wanneer er teveel kalk (calcium) in het bloed aanwezig is, zoals bij uitgebreide botuitzaaiingen, is behandeling met bisfosfonaten aangewezen. Op dit moment wordt onderzocht of het vroegtijdig geven van bisfosfonaten zinvol is. Bisfosfonaten zijn er in tabletvorm en in de vorm van een infuus. Uw arts kan beoordelen wat voor u het beste is.

Als tablet ---

Ostac 520 (clodronaat) Dosering meestal twee tabletten per dag. Uw arts kan in bepaalde gevallen ook besluiten de dosering te verhogen tot 4 tabletten per dag. De dagelijkse dosering kan in zijn geheel ingenomen worden, bijvoorbeeld voor het slapen gaan. Dat moet dan wel meer dan twee uur na het avondeten zijn.

Als u de tabletten liever 's ochtends inneemt op een lege maag, dan mag u tot een uur daarna niet eten. Als u de inname van de tabletten in één keer niet goed verdraagt, mag u ze ook verdeeld over de dag innemen. U dient er wel steeds op te letten dat u tot twee uur voor en één uur na inname niets mag eten. Ostac mag niet met melk of andere zuivelproducten worden ingenomen. Het beste is met water en anders met vruchtensap.

U kunt na inname van de tabletten wel gewoon naar bed gaan of op de bank gaan liggen. Vertel uw dokter altijd of u nog andere geneesmiddelen gebruikt. Dat kunnen ook geneesmiddelen zijn die u zonder recept bij de drogist of apotheek gekocht hebt, zoals bepaalde maagzuurremmende middelen.

Bonefos (clodronaat)

Bonefos heeft dezelfde werkzame stof als Ostac 520

Als infuus ---

Aredia/APD (pamidronaat).

Infuus gedurende 2 uur. Pamidronaat wordt al meer dan 20 jaar gebruikt. Om een goed resultaat te verkrijgen moet pamidronaat vaak meerdere dagen achtereen worden toegediend. Het infuus mag niet

korter duren dan 2 uur omdat anders bijwerkingen kunnen ontstaan zoals griepachtige verschijnselen, ontstekingsachtige verschijnselen en stoornissen van de nierfunctie.

Zometa (zoledronaat).

Als infuus gedurende 15 minuten. Zoledronaat werkt veel krachtiger dan pamidronaat en heeft als voordeel dat het slechts in vijftien minuten per infuus kan worden toegediend en dat een eenmalige toediening bij meer dan 80% van de gevallen het kalkgehalte van het bloed tot normale proporties terugbrengt. Bij zoledronaat moet de inlooptijd niet minder zijn dan 15 minuten omdat zich anders vrijwel dezelfde bijverschijnselen kunnen voordoen als bij pamidronaat. Wanneer het kalkgehalte van het bloed door de behandeling met één van de genoemde produkten tot normale waarden is teruggebracht moet het kalkgehalte in het bloed regelmatig gecontroleerd worden. Als de kwaadaardige ziekte niet wordt behandeld of de behandeling is niet (meer) succesvol, dan bestaat er een grote kans dat na enige tijd na het staken van de behandeling het kalk gehalte in het bloed weer gaat stijgen en een nieuwe behandeling nodig is. Op den duur kan het voorkomen dat ook de behandeling met bisfophonaten niet meer succesvol is. eestal is dit een teken dat de kwaadaardige ziekte zich sterk ontwikkelt

Experimentele behandeling

Er zijn stoffen ontwikkeld die de aanmaak van bloedvaatjes naar een gezwel remmen, zodat het gezwel niet verder kan groeien of zelfs kan afsterven. Dit zijn de zgn. angiogenese-remmers. Ook Gen-therapie behoort hiertoe; hierbij wordt geprobeerd een afwijkend gen (dat is een stukje met erfelijk materiaal) te vervangen, bijv. de mutant p53.

Er zal nog veel onderzoek nodig zijn om effectieve geneesmiddelen voor patiënten met uitgebreide kankers te ontwikkelen. Onder controle blijven!!

Nadat een behandeling gestart is zal de uroloog u blijven controleren. Tijdens deze controles zal u worden gevraagd naar het plassen en naar eventuele pijn in de botten. Ook wordt er bloed afgenomen als controle op de behandeling (de [PSA-bepaling](#)).

