

Glukokortikoidinduceret osteoporose

Forekomst, profylakse og behandling

1. reservelæge Peter Vestergaard, afdelingslæge Lars C. Laursen, overlæge Peter Schwarz & overlæge Kim Brixen

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Medicinsk Endokrinologisk Afdeling C, Amtssygehuset i Gentofte, Lungemedicinsk Afdeling Y, H:S Hvidovre Hospital, Klinisk Biokemisk Afdeling, og Odense Universitetshospital, Endokrinologisk Afdeling M

Patofysiologi

Glukokortikoider (GC) har en række effekter på kalcium-homøostasen [1]. Fysiologiske koncentrationer af GC er nødvendige for normal udvikling af osteoblaster og osteoklaster. I højere koncentrationer har GC en række negative virkninger (Figur 1) [1]:

1. På celleniveau hæmmes osteoblasternes proliferation og aktivitet (f.eks. kollagenproduktionen) og apoptosen øges. Dette skyldes bl.a., at GC reducerer osteoblasternes syntese af *insulin-like growth factor* (IGF)-I og -II og IGF-bindingsprotein-3, -4 og -5 [1], *transforming growth factor* (TGF)- β og andre cytokiner [1]. Effekterne på osteoklasterne er kompliceret. Lave koncentrationer stimulerer direkte de tidlige trin i osteoklasternes differentiering, mens høje koncentrationer hæmmer de modne cellers aktivitet.
2. Der sker nedsat absorption af kalcium fra tarmen og øget renal udskillelse af kalcium, hvilket fører til en negativ kalciumbalance og sekundær hyperparatyroidisme
3. Følsomheden for parathyroideahormon (PTH) øges.
4. GC i suprafysiologiske koncentrationer supprimerer adrenokortikotrop hormon (ACTH)-sekretionen og dermed

produktionen af binyreandrogener og østrogen, men også follikelstimulerende hormon (FSH)- og luteiniserende hormon (LH)-sekretionen og dermed gonadernes hormonproduktion. Desuden hæmmes sekretionen af testosteron og østrogenproduktionen fra gonaderne formentlig direkte.

Ovennævnte mekanismer medfører øget knogleomsætning og dermed øget knogletab, som er størst initialt.

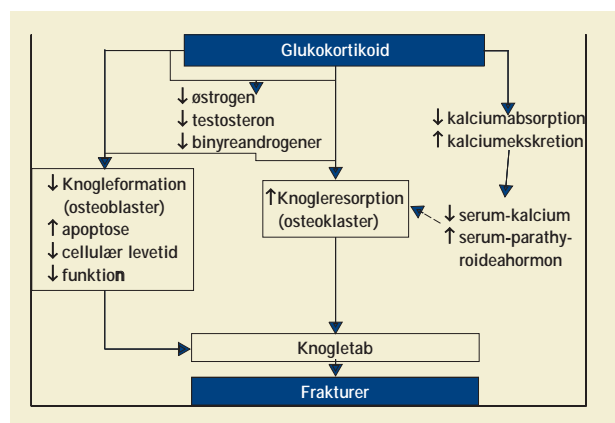
Mineraltæthed

Der er rapporteret om nedsat knoglemineraltæthed (BMD) og dermed øget frakturrisiko ved brug af orale GC [2]. Ved inhalerede GC skal der relativt høje kumulerede doser til (1.500-2.000 μ g daglig i 5-6 år), før der ses en beskedne nedsættelse af BMD. Nogle studier kunne tyde på, at der er en diskrepans mellem knoglemineraltæthed og frakturrisiko ved brug af GC, mens der i andre studier ikke har kunnet vises nedsat frakturrisiko ved brug af GC, dvs. at knoglevævet har samme styrke som ved tilsvarende mineraltæthedsværdier hos raske.

Frakturer

I en nyere metaanalyse er der påvist en øget forekomst af alle typer af frakturer, hoftebrud, spinale frakturer og underarmsbrud ved brug af orale GC [2]. Der er påvist en tydelig dosis-respons-sammenhæng. For hoftefrakturer er relativ risiko (RR) = 0,99 (95% konfidensinterval (CI): 0,82-1,20) ved brug af <2,5 mg prednison pr. dag, RR = 1,77 (95% CI: 1,55-2,02) ved brug af 2,5-7,5 mg prednison pr. dag og RR = 2,27 (95% CI: 1,94-2,66) ved brug af mere end 7,5 mg oral prednison pr. dag.

Ved topisk applikation af GC, f.eks. inhalation ved astma og kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) kan man ofte reducere dosis og dermed den systemiske virkning. Patienter behandlet med GC som inhalation har øget frakturrisiko [3], men tilsvarende øget frakturrisiko er også påvist hos patienter, der kun brugte bronkodilatorer [3]. Dette tyder på, at grundsygdommen og ikke inhalations-GC er årsag til den øgede frakturrisiko. Der er påvist en øget frakturrisiko ved brug af mere end 700 μ g inhaleret beclometason pr. dag (svarende til 2,8 mg prednison pr. dag) [3]. I et nyere dansk studie har man vist den samme øgning i risikoen for hoftebrud ved samme doser af topisk og systemisk steroid. Dette tyder på, at selve administrationsmåden ikke påvirker effekten af GC [4]. Man bør derfor overveje, om den relativt beskedne effekt på indlæggelsesfrekvensen, der ses ved langtidsdosisbehandling



Figur 1. Virkningsmekanismer for glukokortikoider.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

med inhalerede GC hos patienter med svær KOL, opvejer den øgede risiko for frakturer hos denne i forvejen svækkede gruppe patienter. Den fysiske træning i forbindelse med rehabilitering har vist betydelig bedre effekt på næsten samtlige sygdomsparametre, og samtidig påvirkes knoglestrukturen positivt hos raske kontrolpersoner.

Selv om de relative risici ved brug af GC kan synes at være begrænsede, er effekten på frakturforekomsten dog anseelig ved brug af orale GC [5]. Blandt brugere af 2,5-7,5 mg oralt prednison daglig skyldes ca. 43% af alle hoftebrud brugen af prednison, mens det gælder 56% af alle hoftebrud blandt brugere af mere end 7,5 mg oralt prednison pr. dag [5]. For vertebrale frakturer er andelen, der skyldes GC endnu større (61% ved brug af 2,5-7,5 mg oralt pr. dag og 81% ved brug af >7,5 mg oralt pr. dag) [5].

GC-forbrug

I 2002 var 178.602 danskere i behandling med systemiske kortikosteroider (3,3% af befolkningen), 575.249 (10,7%) brugte steroidholdige hudmidler, 189.538 (3,5%) brugte inhalerede steroider, 4.262 (0,1%) brugte lokalsteroid i mave-tarm-kanalen, og 9.066 (0,2%) brugte lokalsteroid i munden.

Engelske data fra almen praksis viste, at 0,5% af hele befolkningen på et givet tidspunkt var i behandling med oral GC og havde taget dette i mindst tre måneder. Forbruget steg med alderen, så 1,4% af befolkningen over 55 år var i GC-behandling. I Fyns Amt var 0,7% af alle mænd og 0,9% af alle kvinder i 1997 i behandling med prednison [6].

Til trods for den udbredte brug er kun få patienter i forebyggende behandling. Det er observeret, at kun 4,0-5,5% af de engelske patienter i oral GC-behandling brugte forebyggende medicin. Tilsvarende tal er rapporteret for Danmark, hvor 2% af mændene og 4% af kvinderne i prednisonbehandling samtidig tog et bisfosfonat, mens 8-33% af kvinderne brugte østrogenholdige præparater.

Behandling og forebyggelse

Forebyggelse og behandling af GC-induceret osteoporose kan principielt omfatte: 1) minimering af GC-dosis og behandlingsvarighed, 2) topisk frem for systemisk administration (idet dosis herved ofte kan reduceres), 3) nonfarmakologisk behandling (modifikation af livsstil f.eks. rygeophør, fysisk aktivitet etc.), 4) symptomatisk behandling (smertebehandling) og 5) medicinsk behandling med antiosteoporotisk medicin.

Ingen studier af farmakologisk behandling af GC-induceret osteoporose har haft frakturer som primært endemål. Imidlertid vil undersøgelser med BMD som endemål som regel være tilstrækkelige, hvis en antifraktur-effekt er fastslået ved placebokontrollerede undersøgelser hos patienter med postmenopausal osteoporose. Brugen af antiosteoporotisk medicin omfatter:

1. Kalcium plus D-vitamin (kolekalciferol): Dette bør være standardbehandling til alle, der er i behandling med peroral steroid. Det bør endvidere bruges hos voksne, der er i behandling med inhalationssteroid i en dosis på ≥ 800 μg pr. dag. For patienter i behandling med systemisk steroid foreligger der metaanalysevidens for en øgning i BMD, mens der ikke findes evidens for effekt på fraktur-niveau [7, 8]. Hos ældre ≥ 65 år, der ikke var i behandling med GC, foreligger der dokumentation for en fraktur-reducerende effekt ved brug af kalcium plus vitamin D som primær profylakse, dvs. ved brug hos personer, som ikke er i speciel risiko for at få frakturer. Rekommandationen om brug af kalcium plus D-vitamin ved brug af ≥ 800 μg inhalationssteroid pr. dag er baseret på fundet af en øget frakturrisiko ved brug af disse samt den viste effekt af kalcium plus D-vitamin på mineraltæthed og frakturer.
2. Aktiveret D-vitamin: Der foreligger mindre, randomiserede studier, hvori man har vist effekt på knoglemineraltæthed ved brug af et alfa-hydroxyleret D-vitamin (calcidiol) og 1,25-dihydroxy-vitamin D (calcitriol) hos GC-behandlede patienter. Der er ikke udført større studier med frakturer som endepunkt hos GC-behandlede patienter.
3. Bisfosfonater (alendronat, etidronat, clodronat og risedronat til peroralt brug og pamidronat til intravenøst brug): Der foreligger metaanalysevidens for en positiv effekt på knoglemineraltæthed hos GC-behandlede patienter ved brug af bisfosfonater [9], og i flere randomiserede, kontrollerede studier er der peget på en reduktion i antal vertebrale frakturer. Der foreligger således evidens fra randomiserede, kontrollerede studier med GC-behandlede patienter for en reduktion i antal vertebrale frakturer ved brug af alendronat, etidronat og risedronat.
4. Selektive østrogenreceptormodulatorer: Effekten af raloxifen som profylakse eller behandling ved GC-induceret osteoporose er ikke undersøgt. Hos kvinder med postmenopausal osteoporose er raloxifen vist at øge knoglemineraltætheden i ryg, hofte og underarm og reducere forekomsten af vertebrale brud, mens der ikke er effekt på forekomsten af hoftebrud eller underarmsbrud.
5. Calcitonin: I en nyere metaanalyse konkluderes det, at nasal calcitonin forebygger faldet i BMD under GC-behandling, mens der ikke er fundet nogen signifikant effekt på frakturforekomst [10]. Ved postmenopausal osteoporose er calcitonin vist at øge knoglemineraltætheden, mens der var inkonsistens i effekten på frakturforekomst. Ved brug af 400 IE nasal calcitonin pr. dag var der ikke reduktion i forekomsten af vertebrale brud, mens der var en grænsesignifikant effekt af 200 IE pr. dag. På grund af den usikre effekt ved postmenopausal osteoporose kan calcitonin ikke anbefales som førstevalgsbehandling.
6. Biosyntetisk PTH (teriparatide) i udvalgte tilfælde. Der er påvist effekt på BMD ved brug af PTH som supplement til østrogen hos kvinder i GC-behandling. PTH er vist at øge

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

knoglemineraltætheden og reducere frakturforekomsten ved brug mod postmenopausal osteoporose.

7. Kønshormoner: Substitution med østrogen er vist at være effektiv i forhold til knoglemineraltæthed i mindre studier med f.eks. delvist GC-behandlede patienter, patienter med reumatoid artrit eller med Crohns sygdom, men der foreligger ikke frakturdata. Østrogensubstitution er indiceret hos præmenopausale kvinder med GC-indiceret hypogonadisme. Hos postmenopausale kvinder med osteoporose, der ikke var i GC-behandling, er østrogensubstitution vist at øge knoglemineraltætheden og reducere frakturforekomsten. På grund af risikoen for brystkræft og tromboembolisk sygdom ved brug af østrogen i mere end fem år hos postmenopausale kvinder bør brugen af østrogen efter menopausen begrænses.

Sammenligning af ovenstående behandlinger vanskeliggøres af forskelle med hensyn til grundsygdom, GC-dosis samt behandlings- og observationsperiode. Resultaterne af en nyere metaanalyse tyder dog på, at bisfosfonater var de mest effektive målt på stigning i knoglemineraltæthed [8]. Bisfosfonater plus vitamin D var mere effektive end bisfosfonater alene. Calcitonin plus vitamin D var mere effektiv end placebo/kalcium, men mindre effektiv end bisfosfonater [8]. I **Figur 2** vises tilskudsregler for de forskellige behandlinger.

Konklusioner

Information af patienten om risikoen for osteoporose, muligheden for monitorering ved hjælp af knoglemineralmåling (DXA) og farmakologisk profylakse bør være obligatorisk ved længerevarende systemisk behandling med GC. Ved mere end fem års behandling med inhaleret GC ≥ 800 μg pr. dag bør DXA-skanning overvejes. Alle patienter, der påbegynder behandling med systemisk GC og hos voksne inhaleret GC ≥ 800 μg pr. dag, bør tilbydes tilskud af kalcium og D-vitamin (børn behøver individuel vurdering). Alle patienter med T-score < -1 bør tilbydes behandling med bisfosfonat, og hos patienter med manifest osteoporose (sammenfald i columna

og T-score $< -2,5$) bør behandling med PTH overvejes. Hos patienter i behandling med $\geq 7,5$ mg prednison pr. dag i over seks måneder og med T-score < -1 , der ikke kan tåle peroral bisfosfonat, kan overvejes intravenøst givet bisfosfonat eller peroral behandling med aktiveret vitamin D (calcidiol eller calcitriol). Substitution med kønshormoner bør overvejes hos hypogonade mænd og hypogonade præmenopausale kvinder. Patienter med en T-score på mellem 0 og -1 bør tilbydes en ny DXA-skanning efter 1-2 år.

Korrespondance: Peter Vestergaard, Osteoporoseklinikken, Århus Sygehus, Århus Universitetshospital, DK-8000 Århus C. E-mail: p-vest@post4.tele.dk

Antaget: 28. juni 2004

Interessekonflikter: Kim Brixen har modtaget forskningsstøtte og konsulent-honorar fra Eli Lilly og Merck Sharp & Dohme.

Ovenstående artikel bygger på en større litteraturgennemgang end litteraturlistens ti numre. En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

Litteratur

1. Canalis E. Mechanisms of glucocorticoid action in bone: implications to glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3441-6.
2. Van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002;13:777-87.
3. Van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. Use of inhaled corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Mineral Res* 2001;16:581-8.
4. Vestergaard P, Olsen ML, Johnsen SP et al. Corticosteroid use and risk of hip fracture: a population-based case-control study in Denmark. *J Int Med* 2003;254:486-93.
5. Van Staa TP, Abenham L, Cooper C et al. Public health impact of adverse bone effects of oral corticosteroids. *Br J Clin Pharmacol* 2001;51:601-7.
6. Christensen PM, Kristensen IS, Brøsen K et al. The use of prednisolone and concurrent pharmacological prophylaxis against osteoporosis – a population based study using a drug prescription database. *J Bone Mineral Res* 1999;14:S524.
7. Homik J, Suarez-Almazor ME, Shea B et al. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis. (Cochrane Review). I: The Cochrane Library, Issue 2, 2000. Oxford: Update Software.
8. Amin S, Lavalley MP, Simms RW et al. The comparative efficacy of drug therapies used for the management of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-regression. *J Bone Miner Res* 2002;17:1512-26.
9. Cranney A, Cranney A, Shea B et al. Bisphosphonates for steroid induced osteoporosis. (Cochrane Review). I: The Cochrane Library, Issue 2, 2000. Oxford: Update Software.
10. Cranney A, Welch V, Adachi JD et al. Calcitonin for the treatment and prevention of corticosteroid-induced osteoporosis. (Cochrane Review). I: The Cochrane Library, Issue 2, 2000. Oxford: Update Software.

Der kan opnås medicintilskud til behandling med bisfosfonat eller raloxifen, såfremt:

1. Patienten forventes behandlet i mere end seks måneder med en daglig prednison dosis på 7,5 mg eller mere, hvis
2. en DXA-skanning (knoglemineralmåling) har vist en T-score på -1 eller derunder i lænderyg eller hofte.

Der kan opnås individuelt tilskud til behandling med teriparatid, såfremt diagnosen er stillet af en speciallæge i endokrinologi, reumatologi eller geriatri, og:

1. en DXA-skanning har vist T-score $< -2,5$, og der er mindst et vertebralt sammenfald (hvirvelhøjden reduceret med mindst 25%) eller
2. patienten har mindst to vertebrale sammenfald (hvirvelhøjden reduceret med mindst 25%).

Figur 2. Medicintilskudsregler ved glukokortikoidbehandling.