

# Udredning for osteoporose hos patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom

Nina Järvelä Johansen<sup>1</sup>, Torben Harsløf<sup>2</sup>, Anne Pernille Hermann<sup>3</sup>, Charlotte Uggerhøj Andersen<sup>4,5</sup>, Ole Hilberg<sup>6</sup> & Anders Løkke<sup>7</sup>

## STATUSARTIKEL

- 1) Lægerne i Ørum
- 2) Medicinsk Endokrinologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
- 3) Endokrinologisk Afdeling, Odense Universitetshospital
- 4) Klinisk Farmakologisk, Aalborg og Aarhus Universitetshospital
- 5) Klinisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Aalborg Universitet
- 6) Medicinsk Afdeling, Sygehus Lillebælt, Vejle
- 7) Lungemedicinsk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger  
2018;180:V12170934

Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) er defineret ved nedsat luftskifte, som er progressivt og ikke fuldt reversibelt. Kronisk inflammation i lungerne forårsager forsnævring af de små luftveje, øget slimproduktion og et progressivt tab af alveoler og perifere luftveje, hvilket resulterer i emfysem. KOL er i 90-95% af tilfældene associeret til rygning. Det formodes, at op imod 300.000-400.000 danskere har KOL, og at KOL vil være den tredjehyppigste dødsårsag på verdensplan i 2030 [1, 2].

KOL betragtes primært som en luftvejssygdom, og behandlingsfokus er rettet imod de pulmonale symptomer. Lige så vigtige er komorbiditeter, som er med til at øge både morbiditet og mortalitet. Mange patienter med KOL har mere end én komorbiditet og de hyppigste kan ses i **Figur 1** [3, 4].

## OSTEOPOROSE HOS PATIENTER MED KRONISK OBSTRUKTIV LUNGESYGDOM

Osteoporose er den hyppigste – omend den ofte er underdiagnosticeret – metaboliske knoglesygdom i verden. Hos patienter med KOL er prævalensen af osteoporose 18-35% [5, 6] mod 5-15% hos raske kontrolpersoner [6]. Osteoporose er karakteriseret ved lav knoglemasse og destruktion af knoglernes mikroarkitektur, hvilket leder til reduceret knoglestyrke og øget risiko for frakturer. Knoglestyrken afhænger af knoglekvalitet og -tæthed (BMD). BMD måles ved *dual-energy X-ray absorptiometry* (DXA)-skanning og angives ved en T-score [7]. Osteoporose defineres som lavenergi-fraktur i ryg eller hofte eller T-score  $\leq -2,5$  i lænderegionen, lårbenshalsen og/eller totalhoften [8].

De hyppigste osteoporotiske frakturer er hofte-, ryghvirvel- og håndledsfrakturer. Hoftefrakturer medfører

øget mortalitet og morbiditet, idet patienten ofte bliver mindre mobil og/eller ikke længere er selvhjulpne [9]. Hos patienter med KOL og osteoporose er der en overhyppighed af ribbensfrakturer forårsaget af svær hoste [10] og ryghvirvelfrakturer på T7-T8- og T12-L1-niveau. Op imod 60-70% af ryghvirvelfrakturerne er asymptomatiske, og de bliver derfor let overset [11]. Ryghvirvelfrakturerne kan dog resultere i rygsmerter, væsentlig reduktion af højden, øget torakal kyfose og vejrtrækningsbesvær. I et studie har man påvist, at vitalkapaciteten reduceres med 9% for hver torakale ryghvirvelfraktur [12]. For at mindske morbiditet og mortalitet hos patienter med KOL er det derfor vigtigt at erkende og forebygge osteoporose.

## RISIKOFAKTORER

Kendte, generelle risikofaktorer for udvikling af osteoporose er rygning, lavt D-vitaminiveau, kvindeligt køn, stigende alder, lavt BMI, malnutrition og inaktivitet. Specifikt for KOL er desuden svær KOL (specielt Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) III og IV) og brug af orale kortikosteroider, der er associeret med tab af BMD [6].

## Systemisk inflammation

Mekanismen bag den øgede prævalens af osteoporose hos patienter med KOL er endnu ikke fuldt afklaret. Det er foreslået, at den systemiske inflammation forstyrrer balancen imellem knogleformation og knogleresorption, således at der sker øget resorption og dermed øget knogletab [13]. En af de foreslåede *pathways*, er RANK-RANKL-OPG. Osteoblaster udtrykker på deres overflade *receptor-activator of nuclear factor kappa-B ligand* (RANKL), som, når den binder til sin *receptor-activator of nuclear factor kappa-B* (RANK) på overfladen af umodne osteoklaster, aktiverer osteoklasten, så den modnes og aktiveres. Osteoblaster og stromale celler danner osteoprotegerin (OPG), som ligner RANK-receptoren i form og kan binde RANKL og derved inhibere den. Hos patienter med KOL er der fundet forhøjede niveauer af RANKL, en øget RANKL-OPG-ratio og øget mængde af proresorptive cytokiner som interleukin 6 og tumornekrosefaktor- $\alpha$ , som øger sekretionen af RANKL og dermed fremmer knogleresorptionen og mindsker knoglestyrken [7].

## HOVEDBUDSKABER

- ▶ Osteoporose er en hyppig og underdiagnosticeret komorbiditet hos patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL).
- ▶ Patienter, der har KOL og risikofaktorer, som f.eks. rygning og svær KOL eller er i systemisk glukokortikoidbehandling, bør udredes med *dual-energy X-ray absorptiometry*-skanning.
- ▶ Behandling af osteoporose hos patienter med KOL adskiller sig ikke fra behandlingen hos andre patientgrupper med osteoporose.

## Rygning

Rygning er den vigtigste risikofaktor for udviklingen af KOL. Samtidig medvirker rygning til øget svaghed af skeletmuskulaturen og har negativ effekt på knoglerne i form af reduceret BMD, øget frakturrisiko og forlænget knoglehelings. Risikoen for osteoporose øges med cigaretforbruget [1].

## D-vitaminmangel

Patienter med KOL har oftere D-vitaminmangel end raske rygere, og hyppigheden stiger med sværhedsgraden af KOL. I et studie fandt man, at prævalensen af D-vitaminmangel var 60% hos patienter i GOLD III-stadie og 77% i GOLD IV-stadie [14]. Et lavt D-vitaminiveau medfører nedsat calciumniveau i blodet, hvilket stimulerer øget sekretion af parathyroideahormon, der resulterer i sekundær hyperparatyroidisme. Herved øges bl.a. frigivelsen af calcium fra knoglerne, da RANK/RANKL-systemet aktiveres og resulterer i øget knogleresorption [2]. Lave D-vitaminiveauer er også associeret med muskelsvaghed og faldtendens, som yderligere øger risikoen for frakturer [15].

## Kakeksi og fysisk inaktivitet

Vægttab og malnutrition er hyppigt hos patienter med KOL, specielt ved svær sygdom, og er associeret med dårlig prognose. Lav kropsvægt øger risikoen for lav BMD og dermed osteoporose [12]. Mængden af daglig fysisk aktivitet er signifikant lavere hos patienter med KOL end hos raske, aldersmatchede kontrolpersoner. Fysisk inaktivitet medfører muskelsvaghed, øget faldtendens og nedsat mekanisk *load* på knoglerne [1].

## Glukokortikoidbehandling

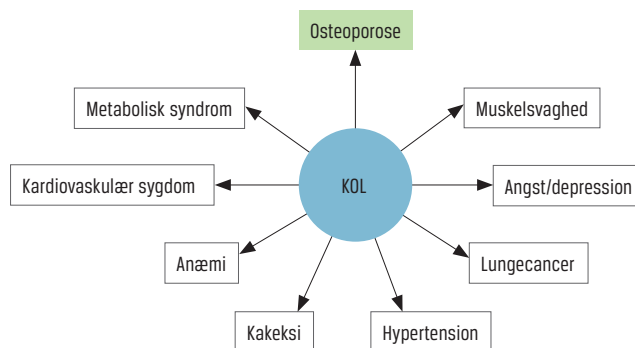
Patienter med KOL bliver ofte behandlet med glukokortikoider for at dæmpe inflammation og hyperreaktivitet i lungevævet. Det kan være som systemisk behandling, enten kontinuerligt eller ved eksacerbationer, eller som inhalationer.

### Systemisk behandling

Systemisk glukokortikoidbehandling øger osteoklastaktiviteten og inhiberer modningen af osteoblaster, hvorved knogleresorptionen øges, og knogleformationen hæmmes. Derfor har patienter, som har KOL og er i fast systemisk glukokortikoidbehandling, stor risiko for frakturer [16]. Risikoen stiger hurtigst inden for de første 3-6 måneders behandling med en fast, daglig dosis  $\geq 5$  mg prednisolon [17]. Derudover ved man, at den øgede frakturrisiko til dels er uafhængig af BMD [18]. Derimod er det mere tvivlsomt, om intermitterende brug af systemisk glukokortikoid er skadeligt [19]. Der er ikke lavet studier specifikt om dette hos patienter med KOL, men intermitterende højdosisbehandling hos patienter med reumatoid arthritis [20], inflammatorisk

**FIGUR 1**

Hyppige komorbiditeter hos patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL).



tarmsygdom [21] og Graves' orbitopati [22] synes ikke at nedsætte BMD.

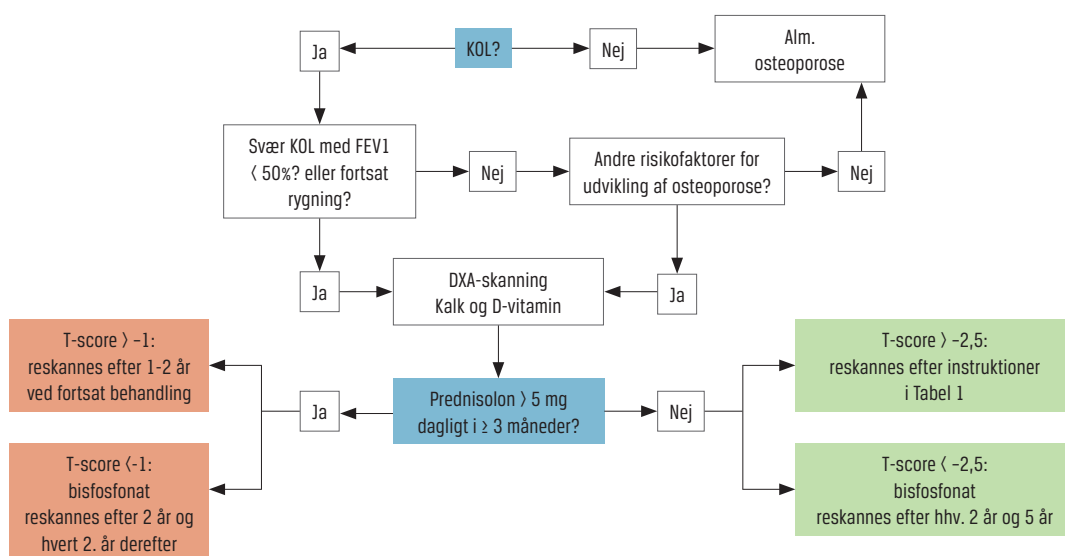
### Inhalationssteroid

Studier tyder på, at inhalationssteroid (ICS) givet dosisafhængigt påvirker den endogene kortisolproduktion og knoglemetabolismen målt på biomarkører. Sammenlignet med lavdosisprednisolon (5-7,5 mg dagligt) er effekten dog mindre [23, 24]. I en metaanalyse af randomiserede forsøg på op til tre års varighed fandt man en beskedent, men signifikant højere frakturrisiko hos patienter, der var i ICS-behandling, end hos patienter, der fik placebo [25]. Resultatet er dog svært at tolke, da effekten af orale glukokortikoidkure i studierne ikke er klar, og da studierne ikke var designet til undersøgelse af forekomsten af frakturer. I et stort dansk case-kontrol-studie fandt man ingen association mellem ICS og frakturer [26], og i det treårige placebo-kontrollerede studie, TORCH, fandt man heller ingen sammenhæng imellem fald i BMD eller knoglefrakturer og behandling med ICS [5]. Samlet set regnes ICS ikke som en selvstændig risikofaktor for osteoporose [8].

## HVEM SKAL UDREDES?

I de danske osteoporoseguidelines tilrådes det, at alle patienter med en eller flere risikofaktorer for osteoporose bør udredes ved menopausen/alders  $> 50$  år. Blandt disse risikofaktorer er svær KOL og rygning, hvilket i praksis betyder, at udredning skal overvejes hos en stor del af patienterne med erkendt KOL (Figur 2). Patienter, der er i behandling med fast systemisk glukokortikoid, er i øget risiko for at få lavenergifrakturer og bør ligeledes udredes ved planlagt systemisk glukokortikoidbehandling med mindst 5 mg prednisolon dagligt i tre måneder. Udredningen omfatter til en start anamnese og DXA-skanning. Røntgenoptagelse af columna foretages ved mistanke om kompressionsfrakturer [8]. Da kompressionsfrakturer ofte er asymptomatiske, og patienter med KOL har øget risiko, kan tab af

FIGUR 2



Udredning, behandling og opfølgning af patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), hvor man har mistanke om osteoporose.

FEV1 = forceret udånding i første sekund; DXA = *dual-energy X-ray absorptiometry*.

højde på mere end 4 cm siden 25-årsalderen være en vigtig information, da prævalensen af ryghvirvelfrakturer er påvist at stige med 2,8 gange pr. 4 cm højdetab [12].

## BEHANDLING

### Nonfarmakologisk

Nonfarmakologiske tiltag er rygestop, der øger BMD [27], og god ernæring. Motion, specielt vægtbærende træning, synes at kunne vedligeholde knoglestyrken [28].

### Farmakologisk

Med hensyn til farmakologisk behandling findes der kun ét mindre, kortvarigt studie, hvor man har undersøgt effekten af bisfosfonater specifikt hos patienter med KOL [29]. Resultatet heraf kunne tyde på en gavnlige effekt hos disse patienter, og i praksis adskiller behandling af osteoporose hos patienter med KOL sig ikke fra behandlingen hos andre patientgrupper.

Der bør sikres et sufficient indtag af kalcium og D-vitamin. Der anbefales 1.000-1.200 mg kalcium igennem kost og/eller tilskud samt 20-40 mikrogram D-vitamin dagligt.

Ved en T-score  $\leq -2,5$  eller diagnostisk lavenergi-fraktur har patienten osteoporose, og der er indikation for frakturforebyggende behandling. Denne behandling opdeles i antiresorptiv og anabol behandling. Førstevalg af antiresorptiv behandling er alendronat pga. prisen, men der er ligeværdig effekt af risedronat, zoledronsyre og denosumab. Ved svær osteoporose (ét sammenfald  $> 25\%$  og T-score  $< -3$  eller to sammenfald  $> 25\%$ )

kan anabol behandling med teriparatid overvejes. Anabol behandling er en specialistopgave [8].

### Glukokortikoidbehandling

Når en patient påbegynder systemisk glukokortikoidbehandling, skal der samtidig sikres et dagligt indtag af kalcium på 1.000-1.200 mg igennem kost og/eller tilskud samt D-vitamin 20-40 mikrogram.

Da systemisk glukokortikoidbehandling øger frakturrisikoen uafhængigt af BMD, er grænsen for påbegyndelse af frakturprofylakse lavere end hos andre patienter. Således skal der hos postmenopausale kvinder og mænd  $> 50$  år med en T-score  $< -1$  påbegyndes

TABEL 1

Anbefalet varighed mellem DXA-skanninger.

Resultat af DXA-skanning	Tidsinterval mellem skanninger, år
<i>T-score</i> $> -1,0^a$	
Alder $> 75$ år	10
Alder $< 75$ år	5
<i>T-score</i> $-1,0$ - $-2,0$	
Mænd	5
Kvinder med menopausealder $> 5$ år	5
Kvinder med menopausealder $< 5$ år	2-3
<i>T-score</i> $< -2$	
Uanset alder	2-3

DXA = *dual-energy X-ray absorptiometry*.

a) Nødvendigheden af reskanning af patienter i denne gruppe må bero på individuel vurdering.

forebyggelse i form af antiresorptiv behandling som beskrevet ovenfor. Hos præmenopausale kvinder og mænd < 50 år beror behandlingsindikationen i højere grad på en individuel vurdering og kan konfereres med en endokrinolog [30].

## OPFØLGNING

### Patienter i glukokortikoidbehandling

Ved påbegyndelse af farmakologisk frakturprofylakse hos patienter, der er i glukokortikoidbehandling på baggrund af T-score < -1, anbefales kontrol af BMD efter to år og herefter hvert andet år. Behandlingen bør opretholdes i 6-12 måneder efter endt glukokortikoidbehandling og kan da seponeres ved en T-score > -2,5, hvis der ikke har været osteoporotiske frakturer.

Ved fortsat glukokortikoidbehandling hos patienter med T-score  $\geq$  -1 anbefales kontrol af BMD efter 1-2 år og derefter efter individuel vurdering [30].

### Øvrige patienter

Patienter, der er i farmakologisk frakturprofylakse pga. egentlig osteoporose (diagnostisk lavenergifraktur eller T-score  $\leq$  -2,5), bør reskannes efter to år og derefter sædvanligvis efter yderligere tre år. Patienter, der ikke har osteoporose og ikke er i glukokortikoidbehandling, kan reskannes som vist i **Tabel 1** [8, 30].

## KONKLUSION

Osteoporose er en vigtig komorbiditet hos patienter med KOL.

Alle patienter med svær KOL, patienter med moderat KOL og andre risikofaktorer såsom rygning og patienter, der er i behandling med daglig systemisk glukokortikoid, bør udredes for osteoporose med DXA-skanning. Derudover bør patienter med KOL sikres et indtag af kalcium på 1.000-1.200 mg igennem kost og/eller tilskud samt 20-40 mikrogram D-vitamin dagligt.

Hos patienter, der er i behandling med peroralt givet glukokortikoid, bør T-score < -1 udløse frakturprofylakse med antiresorptiv behandling – hos de øvrige patienter er grænsen for behandling T-score  $\leq$  -2,5.

## SUMMARY

Nina Järvelä Johansen, Torben Harsløf, Anne Pernille Hermann, Charlotte Uggerhøj Andersen, Ole Hilberg & Anders Løkke: Examination for osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease  
Ugeskr Læger 2018;180:V12170934

Patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are at risk of developing osteoporosis, as the COPD in itself as well as continued smoking and treatment with systemic corticosteroid all increase the risk of developing osteoporosis. Other risk factors for osteoporosis are low vitamin-D levels, malnutrition and physical inactivity. All patients who have risk factors in the form of severe COPD

and all patients with COPD in active treatment with systemic corticosteroid and/or other risk factors should be examined with a DEXA-scan. Treatment of osteoporosis in patients with COPD does not differ from general recommendations.

**KORRESPONDANCE:** Anders Løkke. E-mail: aloekke@gmail.com

**ANTAGET:** 11. juli 2018

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 1. oktober 2018

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

## LITTERATUR

1. Cielen N, Maes K, Gayan-Ramirez G. Musculoskeletal disorders in chronic obstructive pulmonary disease. *Biomed Res Int* 2014;2014:965764.
2. Janssens W, Mathieu C, Boonen S et al. Vitamin D deficiency and chronic obstructive pulmonary disease: a vicious cycle. *Vitam Horm* 2011;86:379-99.
3. Evans RA, Morgan MD. The systemic nature of chronic lung disease. *Clin Chest Med* 2014;35:283-93.
4. Tkac J, Man SF, Sin DD. Systemic consequences of COPD. *Ther Adv Respir Dis* 2007;1:47-59.
5. Ferguson GT, Calverley PMA, Anderson JA et al. Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD. *Chest J* 2009;136:1456-65.
6. Graat-Verbom L, Wouters EF, Smeenk FW et al. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. *Eur Respir J* 2009;34:209-18.
7. Sarkar M, Bhardwaj R, Madabhavi I et al. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med* 2015;9:5-21.
8. Dansk Endokrinologisk Selskab. Osteoporose. <http://endocrinology.dk/index.php/3-calcium-og-knoglemetaboliske-sygdomme/3-osteoporose> (20. nov 2017).
9. Langhammer A, Forsmo S, Syversen U et al. Long-term therapy in COPD: any evidence of adverse effect on bone? *Int J COPD* 2009;4:365-80.
10. Corlateanu A, Covantev S, Mathioudakis AG et al. Prevalence and burden of comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Investig* 2016;54:387-96.
11. Cooper C, Melton LJ 3rd. Vertebral fractures: how large is the silent epidemic? *BMJ* 1992;304:793-4.
12. Inoue D, Watanabe R, Okazaki R. COPD and osteoporosis: links, risks, and treatment challenges. *Int J COPD* 2016;11:637-48.
13. Bon J. Does radiographic emphysema correlate with low bone mineral density? *Curr Opin Pulm Med* 2012;18:125-30.
14. Janssens W, Bouillon R, Claes B. Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the vitamin D-binding gene. *Thorax* 2010;65:215-20.
15. Kokturk N, Baha A, Oh YM et al. Vitamin D deficiency: what does it mean for chronic obstructive pulmonary disease (COPD)? *Clin Respir J* 2017;12:382-97.
16. Misof BM, Moreira CA, Klaushofer K et al. Skeletal implications of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Osteoporosis Rep* 2016;14:49-53.
17. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002;13:777-87.
18. van Staa TP, Laan RF, Barton IP et al. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2003;48:3224-9.
19. van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L et al. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology* 2000;39:1383-9.
20. Frediani B, Falsetti P, Bisogno S et al. Effects of high dose methylprednisolone pulse therapy on bone mass and biochemical markers of bone metabolism in patients with active rheumatoid arthritis: a 12-month randomized prospective controlled study. *J Rheumatol* 2004;31:1083-7.
21. Farkas K, Bálint A, Valkusz Z et al. Bolus administration of steroid therapy is more favorable than the conventional use in preventing decrease of bone density and the increase of body fat percentage in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014;8:992-7.
22. Marcocci C, Bartalena L, Tanda ML et al. Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Graves' ophthalmopathy: results of a prospective, single-blind, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3562-7.
23. Jennings BH, Andersson KE, Johansson SA. Assessment of systemic effects of inhaled glucocorticosteroids: comparison of the effects of inhaled budesonide and oral prednisolone on adrenal function and markers of bone turnover. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;40:77-82.

24. Casale TB, Nelson HS, Stricker WE et al. Suppression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity with inhaled flunisolide and fluticasone propionate in adult asthma patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:379-85.
25. Loke YK, Cavallazzi R, Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax* 2011;66:699-708.
26. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk in patients with chronic lung diseases treated with bronchodilator drugs and inhaled and oral corticosteroids. *Chest* 2007;132:1599-607.
27. Oncken C, Prestwood K, Kleppinger A et al. Impact of smoking cessation on bone mineral density in postmenopausal women. *Womens Health* 2006;15:1141-50.
28. Choudhury G, Rabinovich R, MacNee W. Comorbidities and systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2014;35:101-30.
29. Smith BJ, Laslett LL, Pile KD et al. Randomized controlled trial of alendronate in airways disease and low bone mineral density. *Chron Respir Dis* 2004;1:131-7.
30. Dansk Endokrinologisk Selskab. Glukokortikoid-induceret osteoporose. <http://endocrinology.dk/index.php/nbvhovedmenu/3-calcium-og-knoglemetaboliske-sygdomme/4-glukokortikoid-induceret-osteoporose> (23. nov 2017).