

Glucocorticoid induceret osteoporose

Peter Vestergaard (1), Peter Schwarz (2)

(1) Medicinsk Endokrinologisk afdeling C, Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Tage Hansens Gade 2, Århus

(2) Forskningscenter for aldring og osteoporose, Geriatrisk/reumatologisk afdeling B, Glostrup Hospital

Korrespondance:

Peter Vestergaard

Osteoporoseklinikken

Århus Sygehus

Tage Hansens Gade 2

8000 Århus C

Tlf. 89 49 76 81

Fax 89 49 76 84

E-mail: p-vest@post4.tele.dk

Glucocorticoider (GC) har en række effekter på calciumhomeostasen [1]. Fysiologiske koncentrationer af GC er nødvendige for normal udvikling af osteoblaster og osteoklaster. I højere koncentrationer har GC en række negative virkninger [1;2]:

- 1) På celleniveau hæmmes osteoplasternes proliferation og aktivitet (f.eks. kollagen produktionen) og apoptosen øges. Dette skyldes bl.a., at GC reducerer osteoplasternes syntese af IGF-I og II og IGF-bindingsprotein-3, -4 og -5 [1], TGF- β og andre cytokiner [1]. WNT og OPG/RANKL er ligeledes involveret i patogenesen. Effekterne på osteoklasterne er kompliceret. Lave koncentrationer stimulerer direkte de tidlige trin i osteoklasternes differentiering, medens høje koncentrationer hæmmer de modne cellers aktivitet. Osteoclast overlevelsen er markant øget. Knoglemarvs-celledifferentieringen er ændret til fordel for øget lipiddannelse og nedsat differentiering af osteoblaster.
- 2) Nedsat absorption af calcium fra tarmen og øget renal udskillelse af calcium, hvilket fører til en negativ calciumbalance og sekundær hyperparathyreoidisme
- 3) Øget følsomhed for PTH [2]
- 4) GC i suprafysiologiske koncentrationer supprimerer ACTH-sekretionen og dermed produktionen af binyre-androgener og østrogen, men også FSH og LH-sekretionen og dermed gonadernes hormonproduktion. Desuden hæmmes sekretionen af testosteron og østrogenproduktionen fra gonaderne formentlig direkte

Ovennævnte mekanismer medfører øget knogletab, som er størst initialt. Flere markørstudier har vist nedsat nydannelse af knoglevæv og samtidig øget osteoclastaktivitet. Desuden reduceres muskelmassen. Det hurtige og store initiale BMD tab gør, at patienter i risiko skal undersøges hurtigt.

Mineraltæthed

Nedsat knoglemineraltæthed (BMD) og dermed øget fraktur-risiko er rapporteret ved brug af orale GC [3]. Ved inhalerede GC skal der relativt høje kumulerede doser til (1.500 – 2.000 µg dagligt 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 [4], medens andre studier ikke har kunnet vise nedsat frakturtærskel ved brug af GC [5], dvs. at knoglevævet har samme styrke som ved tilsvarende mineraltæthedsværdier som hos normale.

Frakturer

Systemisk GC:

En meta-analyse har påvist en øget forekomst af alle typer af frakturer, af hoftebrud, spinale frakturer, og underarmsbrud ved brug af orale GC [3]. Der er påvist en tydelig dosis respons sammenhæng. For hoftefrakturer er RR=0,99 (95% CI: 0,82-1,20) ved brug af <2,5 mg prednison/prednisolon per dag, RR = 1,77 (95% CI: 1,55-2,02) ved brug af 2,5-7,5 mg prednison/prednisolon per dag og RR = 2,27 (95% CI: 1,94-2,66) ved brug af mere end 7,5 mg oral prednison/prednisolon per dag.

En samlet dosis på over ca. 800 mg oral prednisolon/prednison per år var forbundet med en øget fraktur-risiko [6]. Brug af mere end én ”steroid kur” på f.eks. 37,5 mg prednison/prednisolon per dag i 10 dage per år bør således føre til skærpet opmærksomhed på risikoen for fraktur, f.eks. via henvisning til en DXA scanning, hvis patienten ikke tidligere er DXA scannet og hvis der ikke foreligger lavenergibrud.

Det synes kun at være prednison/prednisolon, der er forbundet med en øget fraktur-risiko, medens budesonid peroralt i doser på 3 mg per dag og peroral hydrokortison i substitutionsdoser ikke synes at være forbundet med en øget fraktur-risiko [6].

Selv om de relative risici ved brug af GC kan synes begrænsede, er effekten på frakturforekomsten dog anseelig ved brug af orale GC [7]. Blandt brugere af 2,5 – 7,5 mg oralt prednison dagligt skyldes ca. 43% af alle hoftebrud brugen af prednison, medens det samme gælder 56% af alle hoftebrud blandt brugere af mere end 7,5 mg oralt prednison per dag [7]. For vertebrale frakturer er andelen, der skyldes GC endnu større (61% ved brug af 2,5-7,5 mg oralt per dag og 81% ved brug af >7,5 mg oralt per dag) [7]. Effekten af peroral prednison/ prednison på fraktur-risikoen så først ud til at forsvinde mere end ét år efter ophør med indtagelse [6].

Inhaleret og anden lokal GC:

Topisk applikation af GC på huden, i øjne og ører, lokalt i munden og rektalt synes ikke forbundet med en øget fraktur-risiko [8]. Ved inhalerede GC kan meget høje doser (>1.800 mikrogram budesonid per dag) være forbundet med en øget fraktur-risiko [8]. De fleste patienter bruger dog lavere doser, som ikke var forbundet med nogen øgning i antal frakturer [8].

GC forbrug

I 2002 var 178.602 danskere i behandling med systemiske corticosteroider (3,3% af befolkningen), 575.249 brugte steroidholdige hudmidler (10,7%), 189.538 (3,5%) brugte inhalerede steroider, 4.262 (0,1%) brugte lokalsteroid i mave-tarmkanalen, og 9.066 (0,2%) brugte lokalsteroid i mundhulen (Lægemiddelstyrelsen <http://www.produktresume.dk/docushare/dscgi/ds.py/View/Collection-282> hentet 12/2 2004).

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 3 måneder. Forbruget steg med alder, 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 predinon [9].

Til trods for den udbredte brug af GC er kun få danske patienter udredt for, eller i forebyggende behandling mod osteoporose [10].

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) non-farmakologisk behandling (modifikation af livsstil f.eks. rygeophør, fysisk aktivitet etc.), 4) symptomatisk behandling (smertebehandling), samt 5) medicinsk behandling med antiosteoporotisk medicin.

Ingen studier af farmakologisk behandling af GC-induceret osteoporose har haft frakturer som primært endemål. Den fysiske træning i forbindelse med rehabilitering har vist betydeligt bedre effekt på næsten samtlige sygdomsparametre og samtidig påvirker knoglestrukturen positivt hos normale kontroller (GOLD guidelines: <http://www.goldcopd.com>).

Imidlertid vil undersøgelser med BMD som endemål som regel være tilstrækkelige, hvis en anti-fraktur effekt er fastslået ved placebo-kontrollerede undersøgelser hos patienter med post-menopausal osteoporose. Brugen af antiosteoporotisk medicin omfatter:

- 1) Calcium plus D-vitamin (cholecalciferol): Dette bør være standard behandling til alle i behandling med systemisk steroid og hos voksne inhalationssteroid ≥ 800 $\mu\text{g}/\text{dag}$. For patienter i behandling med systemisk steroid foreligger der metaanalyse evidens for en øgning i BMD, medens der ikke findes evidens for effekt på frakturniveau [11;12]. Hos ældre ≥ 65 år, der ikke var i behandling med GC, foreligger der dokumentation for en fraktur-reducerende effekt ved brug af calcium plus vitamin D som primær profylakse, dvs. ved brug hos individer, som ikke er i speciel risiko for frakturer. Rekommandationen om brug af calcium plus D-vitamin ved brug af ≥ 800 μg inhalationssteroid per dag baserer sig

på fundet af en øget fraktur-risiko ved brug af disse samt den viste effekt af calcium plus D-vitamin på mineraltæthed og frakturer.

- 2) Aktiveret D-vitamin: Der foreligger mindre randomiserede studier, der 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.
- 3) Bisfosfonater (alendronat, etidronat, ibandronat, clodronat og risedronat til p.o. brug og pamidronat, ibandronat og zoledronat til i.v. brug): Der foreligger meta-analyse evidens for en positiv effekt på knoglemineraltæthed hos GC behandlede patienter ved brug af bisphosphonater [13] og flere randomiserede kontrollerede studier har peget på en reduktion i antal vertebrale frakturer. Der foreligger således evidens fra randomiserede kontrollerede studier hos GC behandlede for en reduktion i antal vertebrale frakturer ved brug af alendronat, etidronat og risedronat.
- 4) Selektive østrogen receptor modulatorer: 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, medens der ikke er effekt på forekomsten af hoftebrud eller underarmsbrud.
- 5) Strontium ranelat: Der foreligger ikke studier med dette ved prednisoninduceret osteoporose. Som for evista foreligger der store randomiserede kontrollerede studier, der har vist effekt på vertebrale og non-vertebrale brud hos postmenopausale kvinder med osteoporose.
- 6) Calcitonin: En nylig meta-analyse konkluderede, at nasal calcitonin forebygger faldet i BMD under GC-behandling, medens der ikke er vist nogen signifikant effekt på

frakturforekomst [14]. Ved postmenopausal osteoporose er calcitonin vist at øge knoglemineraltætheden, medens der var inkonsistens i effekten på frakturforekomst. Ved brug af 400 IE nasal calcitonin/dag var der ikke reduktion i forekomsten af vertebrale brud, medens der var en grænsesignifikant effekt af 200 IE/dag. Pga. den usikre effekt ved postmenopausal osteoporose, kan calcitonin ikke anbefales som førstevalgsbehandling.

- 7) 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 knoglemineraltætheden og reducere frakturforekomsten ved brug mod postmenopausal osteoporose. PTH er vist at øge BMD mere i ryg og hofte end alendronat og at reducere forekomsten af nye vertebrale brud sammenlignet med alendronat, medens forekomsten af nye vertebrale brud ikke afveg mellem alendronat og PTH [15].
- 8) Kønshormoner: Substitution med østrogen er vist at være effektiv i forhold til knoglemineraltæthed i mindre studier ved f.eks. delvist GC behandlede patienter reumatoid artrit eller med Crohn's 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 5 år hos postmenopausale kvinder bør brugen af østrogen efter menopausen begrænses.
- 9) Denosumab: Et endnu ikke registreret behandlingsprincip i form af RANKL antistof (Denosumab) har vist positiv effekt ved steroid induceret osteoporose [16].

Sammenligning af ovenstående behandlinger vanskeliggøres af forskelle med hensyn til grundsygdom, GC-dosis, samt behandlings og observationsperiode. En meta-analyse tyder dog på, at bisfosfonater er de mest effektive målt på stigning i knoglemineraltæthed [12].

Bisfosfonater plus vitamin D er mere effektive end bisfosfonater. Calcitonin plus vitamin D var mere effektiv end placebo/calcium men mindre effektiv end bisfosfonater [12].

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 5 års behandling med inhaleret GC ≥ 800 $\mu\text{g}/\text{dag}$ bør DXA scanning overvejes. Alle patienter, der påbegynder behandling med systemisk GC og hos voksne inhaleret GC ≥ 800 $\mu\text{g}/\text{dag}$, bør tilbydes tilskud med calcium og D-vitamin (børn kræver individuel vurdering). Alle patienter med T-score < -1 bør tilbydes behandling med bisfosfonat eller anden virksom behandling mod osteoporose, og hos patienter med manifest osteoporose (sammenfald i columna og T-score $< -2,5$) bør behandling med PTH overvejes. Hos patienter i behandling med ≥ 5 mg prednison per dag i over 3 måneder og med T-score < -1 , der ikke kan tolerere peroralt bisfosfonat, kan overvejes i.v. bisfosfonat eller peroral behandling med aktiveret vitamin D (calcidiol eller calcitriol) eller anden virksom behandling mod osteoporose. Der foreligger ikke direkte sammenligninger af i.v. bisfosfonat og aktiveret vitamin D ved GC induceret osteoporose, men et studie har vist større BMD stigning med alendronat end med aktiveret vitamin D [12], hvorfor i.v. bisfosfonat nok bør være førstevalg, når peroral bisfosfonat ikke tolereres.

Substitution med kønshormoner bør overvejes hos hypogonade mænd og hypogonade præmenopausale kvinder. Patienter med en T-score over -1 bør tilbydes ny DXA-scanning efter 1-2 år, og måske endda tidligere ved høje doser peroral GC på grund af det hurtige BMD tab.

Det er ikke klart hvor længe efter ophør af GC behandling, antiosteoporotisk behandling bør fortsætte, og evidensniveauet er begrænset. Studier har peget på, at der går mindst ét år efter ophør med peroral prednison/prednisolon behandling før fraktur-risikoen nærmer sig

baggrundsbefolkningens risiko [6]. Antiosteoporotisk behandling bør derfor nok fortsætte minimum ét år efter seponering af peroral prednison/prednisolon behandling (selv ved varighed ned til ½ år). Øvrige risikofaktorer bør også være elimineret, og BMD bør være vist at være stigende og ikke længere i det osteoporotiske område (T-score > -2,5). Hvis der har været osteoporotiske brud, bør behandling muligvis fortsætte livslangt.

Reference List

1. Canalis E (1996) Mechanisms of glucocorticoid action in bone: implications to glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 81:3441-3446
2. Patschan D, Loddenkemper K, Buttgerit F (2001) Molecular mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone* 29:498-505
3. van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C (2002) The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporosis Int* 13:777-787
4. van Staa TP, Laan RF, Barton IP, Cohen S, Reid DM, Cooper C (2003) Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 48:3224-3229
5. Selby PL, Halsey JP, Adams KRH, Klimiuk P, Knight SM, Pal B, Stewart IM, Swinson DR (2000) Corticosteroids do not alter the threshold for vertebral fracture. *J Bone Miner Res* 15:952-956
6. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L (2008) Fracture risk associated with different types of oral corticosteroids and effect of termination of corticosteroids on the risk of fractures. *Calcif Tissue Int* 82:249-257
7. van Staa TP, Abenhaim L, Cooper C, Zhang B, Leufkens HGM (2001) Public health impact of adverse bone effects of oral corticosteroids. *Br J Clin Pharmacol* 51:601-607
8. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L (2005) Fracture risk associated with systemic and topical corticosteroids. *J Intern Med* 257:374-384
9. Christensen, P. M., Kristensen, I. S., Brøsen, K., Brixen, K., Abrahamsen, B., and Andersen, M. The use of prednisolone and concurrent pharmacological prophylaxis against osteoporosis - a population based study using a drug prescription database. *J Bone Mineral Res* 14 (Suppl 1), S524. 1999.

Ref Type: Abstract

10. Jørgensen NR, Schwarz P (2007) Management of risk of glucocorticoid induced osteoporosis due to systemic glucocorticoid in Denmark. *Eur J General Pract* 13:168-171

11. Homik J, Suarez-Almazor ME, Shea B, Cranney A, Wells G, Tugwell P (2000) Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev*CD000952
12. Amin S, Lavalley MP, Simms RW, Felson DT (2002) The Comparative Efficacy of Drug Therapies Used for the Management of Corticosteroid-Induced Osteoporosis: A Meta-Regression. *J Bone Miner Res* 17:1512-1526
13. Homik J, Cranney A, Shea B, Tugwell P, Wells G, Adachi R, Suarez-Almazor M (2000) Bisphosphonates for steroid induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev*CD001347
14. Cranney A, Welch V, Adachi JD, Homik J, Shea B, Suarez-Almazor ME, Tugwell P, Wells G (2000) Calcitonin for the treatment and prevention of corticosteroid- induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev*CD001983
15. Saag KG, Shane E, Boonen S, Marin F, Donley DW, Taylor KA, Dalsky GP, Marcus R (2007) Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N.Engl.J Med* 357:2028-2039
16. Dore RK, Cohen SB, Lane NE, Palmer WR, Shergy W, Zhou L, Wang H, Tsuji W, Newmark R (2009) Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in patients with rheumatoid arthritis receiving concurrent glucocorticoids or bisphosphonates. *Ann Rheum Dis* [Epub ahead of print]: