

Medikamentell profylakse og behandling av steroidindusert osteoporose

Sammendrag

Bakgrunn. Glukokortikoider benyttes som immunsupprimerende og antiinflammatoriske legemidler, og langtidsbehandling med moderate til høye doser fører hyppig til osteoporose.

Materiale og metode. Randomiserte profylakse- og behandlingsstudier av minst ett års varighet samt Cochrane-rapporter som omhandler bruk av kalsium, vitamin-D, bisfosfonater og hormoner mot steroidindusert osteoporose ble vurdert, og hovedresultatene formidles. I tillegg ble nasjonale og enkelte internasjonale terapianbefalinger gjennomgått for å kunne gi en kortfattet behandlingsveiledning. Studiene ble valgt ut etter søk i Medline.

Resultater og fortolkning. Beintapet i ryggen og hoftene forsinkes ved bruk av kalsium og vitamin D hos pasienter som behandles med lave til moderate doser med glukokortikoider, mens bisfosfonater vedlikeholder eller øker beinmineralitettheten. Det er ikke funnet sikker effekt på forekomsten av brudd i ryggen og hoftene. Bisfosfonater samt kombinasjonen av kalsium og vitamin D er effektivt i forebyggingen og behandlingen av glukokortikoidindusert osteoporose.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Erik Rødevand

erik.rodevand@stolav.no
Klinikk for ortopedi og revmatologi
Revmatologisk avdeling
St. Olavs Hospital
7006 Trondheim

Knut Mikkelsen

Revmatismesykehuset A/S
Lillehammer

Bjørn-Yngvar Nordvåg

Skogli helse- og rehabiliteringssenter as
Lillehammer

Hans-Jacob Haga*

Øystein Førre
Revmatologisk avdeling
Rikshospitalet

Villy Johnsen

Revmatologisk avdeling
Sørlandet sykehus
Kristiansand

Tore Kristian Kvien

Revmatologisk avdeling
Diakonhjemmet Sykehus

* Nåværende adresse
Reumatologisk avdeling
Sydvestjysk Sygehus
Østergade 80
DK-6700 Esbjerg

Bruk av glukokortikoider fører til nedsatt beinmineralitetthet og utvikling av osteoporose, som disponerer for beinbrudd bl.a. i ryggen og hoftene. Årsaken til glukokortikoidindusert osteoporose er sammensatt og ikke fullstendig kartlagt, men nedsatt beinnydning synes å være av betydning. Osteoporose gir i seg selv ingen plager, men er den viktigste risikofaktor for brudd og er derfor viktig å forebygge. Kunnskap om glukokortikoidenes doseavhengige negative virkninger på beinmetabolismen og nyere legemidlers forebyggende effekt bør utnyttes for bedre profylakse av brudd ved glukokortikosteroidindusert osteoporose (1, 2). På bakgrunn av søk i Medline samt gjennomgang av aktuelle Cochrane-rapporter og terapianbefalinger gir vi en veiledning i forebygging og behandling av steroidindusert osteoporose.

Osteoporose kan påvises ved måling av beinmineralitetthet. WHO definerer osteoporose som beinmineralitetthet 2,5 standardavvik eller mer under beinmineralitetthetsgjennomsnittet til friske unge kvinner (T-skåre $\leq 2,5$) (3).

Forekomst og risiko

Beinmineralitettheten reduseres med alderen. Omtrent 30 % av alle kvinner vil ved 70

års alder ha osteoporose etter WHO's definisjon. I eldre aldersgrupper vil enda færre ha normal beinmineralitetthet (2–4). Glukokortikoider gir beintap uavhengig av hvilken sykdom som behandles, og enkelte sykdommer, f.eks. revmatoid artritt, kan også i seg selv gi osteoporose. Ved revmatoid artritt vil glukokortikoidenes antiinflammatoriske effekt likevel bidra til redusert osteoporoseutvikling. Sykdommen, glukokortikoider og beinmineralitetthet er uavhengige risikofaktorer for utvikling av osteoporose hos pasienter med revmatoid artritt (5, 6). Prospektive undersøkelser viser at en reduksjon i beinmineralitetthet på ett standardavvik medfører omtrent 50 % økning i risikoen for alle typer brudd, men risikoen er høyest for hoftebrudd. Blant langtidsbrukere av glukokortikoider vil nærmere halvparten utvikle osteoporose eller osteoporotiske brudd (4).

Risikofaktorer

De generelle risikofaktorene for osteoporose, som kjønn, alder over 50 år, fysisk inaktivitet, røyking, alkoholisme og lavt inntak av kalk og vitamin D, bidrar også ved glukokortikoidindusert osteoporose (2). Risikoen øker ved gjennomsnittlig daglig glukokortikoiddose, men i mindre grad med kumulativ dose. Noe sikkert dosenivå er ikke fastlagt (7).

Forebygging og behandling

Tiltak mot glukokortikoidindusert osteoporose bør i hovedsak være forebyggende. Felles egenskaper ved flere av de tilgjengelige legemidlene er at de hemmer osteoklastene og virker antiresorptivt.



Hovedbudskap

- Kombinasjonen av kalsium, vitamin D og bisfosfonater gir bevart eller økt beinmineralitetthet ved glukokortikoiddoser svarende til 15 mg prednisolon daglig
- Basisbehandling med kalsium og vitamin D bør startes hos alle uansett dose av glukokortikoider
- Bisfosfonater bør startes når behandling av lengre varighet enn tre måneder planlegges og steroiddosen er høyere enn den som svarer til 5–7,5 mg prednisolon daglig

Tabell 1 Resultater fra randomiserte placebokontrollerte studier med bisfosfonater over 1 år

| Legemiddel ¹ | Studietype ² | Endring i beintetthet i ryggen mellom behandlingsgruppene (%) | Behandlingseffekt – beintetthet | Reduksjon i bruddrisiko |
|-------------------------|-------------------------|---|---------------------------------|-------------------------|
| Etidronat | Primærforebygging | 3,7 | Signifikant | Ikke-signifikant |
| Risedronat 5 mg | Primærforebygging | 3,4 | Signifikant | Ikke-signifikant |
| Alendronat 10 mg | Sekundærforebygging | 3,3 | Signifikant | Ikke-signifikant |
| Risedronat 5 mg | Sekundærforebygging | 2,5 | Signifikant | Ikke-signifikant |

¹ Både behandlingsgruppene og placebogruppene fikk tilskudd av kalsium og vitamin D
² Primærforebygging betyr behandlingsstart innen 3 måneder, sekundærforebygging mer enn 3 måneder etter oppstart med glukokortikoider

Pasienter inkludert i randomiserte kliniske studier har som regel brukt glukokortikoider på grunn av revmatiske sykdommer, lungesykdommer, inflammatoriske tarm-sykdommer eller organtransplantasjoner. I de fleste studiene er beinmineraltetthet endepunkt, men enkelte inkluderer brudddata. Beinmineraltetthetsmålingene er som regel utført i ryggen, hoftene og underarmen. Noen studier er begrenset til pasienter som nylig har startet med glukokortikoider (primærprofylakse), i andre er pasienter som har benyttet glukokortikoider i lengre tid eller allerede har etablert osteoporose inkludert (sekundærprofylakse).

Livsstilsråd og ikke-medikamentelle tiltak

Livsstilsfaktorer som kan ha negativ innvirkning på beinmineraltettheten bør endres. Effekten av slike tiltak er imidlertid ufullstendig undersøkt (2). Fallforebyggende tiltak, mindre bruk av sedative legemidler, forebygging av hypotensjonstendens, bruk av hjelpemidler og hoftebeskyttere er særlig viktig hos pasienter med osteoporose.

Medikamentelle tiltak
Kalsium og D-vitamin

Ulike doseringer av glukokortikoider og kalsiumpreparater samt ulike former for D-vitamin er studert. De forskjellige studiene er derfor vanskelige å sammenlikne.

En prospektiv randomisert studie viste redusert hastighet av beintap i ryggen ved bruk av kalcitriol kombinert med 1 000 mg kal-

sium daglig hos pasienter som brukte glukokortikoider tilsvarende 13,5 mg prednisolon daglig i gjennomsnitt (8). Tillegg av kalsitonin reduserte ikke beintapet ytterligere. Beintapet i lårhalsen ble ikke påvirket. Bruddraten var lik i de to gruppene, men antall brudd var for lavt til at sikre konklusjoner kunne trekkes (8).

En Cochrane-rapport inkluderer fem dobbeltblinde, placebokontrollerte studier der man sammenliknet placebo, kalsium og kombinasjonen av kalsium og vitamin D. Pasientene hadde i hovedsak revmatologiske lidelser. Den gjennomsnittlige glukokortikoiddosen tilsvarte 5,6–18,9 mg prednisolon daglig. Effektmålet var forskjell i beinmineraltetthet. Alle studiene viste mindre tap i beinmineraltetthet i behandlingsgruppene. Samlet var effekten moderat, men den var statistisk signifikant kun i kombinasjonsgruppen. Langtidsdata som kan gi mer kunnskap om den bruddforebyggende effekten foreligger ikke (9).

Bisfosfonater

Den mest omfattende dokumentasjonen på effekt av forebygging og behandling av glukokortikoidindusert osteoporose foreligger for bisfosfonatene etidronat, alendronat og risedronat (10–14). De randomiserte placebokontrollerte studiene omfatter kvinner og menn med forskjellige immunologiske tilstander. I alle studiene har både bisfosfonatgruppen og placebogruppen fått tilskudd av kalsium og vitamin D. Alle studiene har vært av ett års varighet.

For etidronat og risedronat foreligger primærprofylaktiske studier som viser økt beinmineraltetthet i ryggen i behandlingsgruppen og beintap i placebogruppen. Forskjellene var mindre i hoftene og distale radius. Hos kvinner fant man kun effekt etter menopausen. Pasientene brukte ved avslutning av studien i gjennomsnitt 11 mg prednisolon. En ikke-signifikant reduksjon av nye vertebrale brudd ble også registrert (10, 12).

For alendronat og risedronat foreligger det også sekundærprofylaktiske studier. Beinmineraltettheten i ryggen økte for begge tilgjengelige doseringer av preparatene. I hoftene ble det funnet en mindre uttalt økning i beinmassen. I placebogruppen var det en liten reduksjon i beinmineraltettheten. Effekten var statistisk signifikant for alendronat i dosene 5 mg og 10 mg per døgn når det gjaldt rygg og hofter i forhold til placebo, men kun for høyeste dose (5 mg) risedronat. Det var ingen signifikant effektforskjell mellom de ulike doseringene. I begge studiene brukte pasientene i gjennomsnitt ca.10 mg prednisolon daglig (11, 13). De viktigste resultatene er sammenfattet i tabell 1.

Disse studiene viser at bisfosfonater er mer effektivt enn placebo, at bisfosfonatbruk begrenser beinmineraltetthetstapet eller fører til en moderat økning i beinmineraltettheten i rygg og hofter hos pasienter som behandles med glukokortikoider i lave til moderate doser, svarende til prednisolon 15 mg daglig eller lavere. En Cochrane-rapport konkluderer med at bisfosfonater er effektivt i forebygging og behandling av glukokortikoidindusert beintap, men påpeker at dokumentasjonen er mangelfull når det gjelder bruddfrekvens (14).

I en randomisert primærprofylaktisk ett-års studie hos hjertetransplanterte var det ingen signifikant effektforskjell mellom alendronat og kalcitriol. For begge gruppene var det et lite tap i beinmineraltetthet både i ryggen og hoftene. Begge behandlingene gav statistisk signifikant mindre beintap enn placebo (15).

Hormonbehandling
Kalsitonin

De fleste studiene med kalsitonin ved glukokortikoidindusert osteoporose er små, av varierende kvalitet og av kort varighet. En vurdering av kalsitoninets effekt i forbygging

Tabell 2 Forslag til farmakologisk forebygging, behandling og beintetthetsmåling ved osteopeni og osteoporose under glukokortikosteroidbehandling. Utarbeidet med bakgrunn i klinisk randomiserte studier, nasjonale og internasjonale retningslinjer

| | Osteopeni | | Osteoporose |
|--------------------------|---------------------------------|--|-----------------------------------|
| | Behandlingsvarighet < 3 måneder | Behandlingsvarighet > 3 måneder | Uansett behandlingsvarighet |
| Prednisolondose < 7,5 mg | Kalk + vitamin D ¹ | Kalk + vitamin D Bisfosfonater ² | Kalk + vitamin D Bisfosfonater |
| Prednisolondose > 7,5 mg | Kalk + vitamin D | Kalk + vitamin D Bisfosfonater | Kalk + vitamin D Bisfosfonater |
| Beintetthetsmåling | Ikke nødvendig | Anbefales | Anbefales |
| Oppfølgingsintervall | – | 12 måneder | 12 måneder |

¹ Basisbehandling for alle ved ukjent beinmineraltetthet, osteopeni og osteoporose

² Forsiktighet bør utvises hos premenopausale kvinner

og behandling er sammenfattet i en Cochran-oversikt (16). Kalsitonin synes å forhindre beintap i ryggen, men ikke i hoften. Effekten er liten til moderat, og data utover ett års behandling foreligger ikke. Det er ingen dose-respons-effekt, og effekten er størst hos pasienter som har brukt glukokortikoider i mer enn tre måneder. Data som viser bruddforebyggende effekt foreligger ikke (16). Legemidlet er ikke godkjent på indikasjonen glukokortikoidindusert osteoporose i Norge.

Østrogen, testosteron og østrogenmodulerende midler

Det foreligger kun sparsomt dokumentasjon når det gjelder effekt av østrogenbehandling ved glukokortikoidindusert osteoporose. Subgruppeanalyser av studier har vist en økning i beinmineraltettheten kun i ryggen og ikke i hoften hos postmenopausale kvinner som brukte en gjennomsnittlig daglig dose prednisolon på 7,5 mg. Brudddata foreligger ikke ved denne behandlingsformen (17). To nye studier med østrogen, HERS (Heart and Estrogen/progestin replacement study) og WHI (Women Health Initiative), har vist at østrogentilskudd øker risikoen for kardiovaskulær og tromboembolisk sykdom og brystkreft (18, 19). Forebygging eller behandling av osteoporose bør derfor ikke alene være indikasjon for bruk av østrogen (20).

Både hos menn og hos kvinner fører bruken av glukokortikoider til funksjonell hypogonadisme på grunn av glukokortikoidenes suppressjon av hypothalamus–hypofyse–binyrebarkaksen. Menn med lavt testosteronnivå anbefales behandling med testosteron. Anbefalingen bygger på én studie som viste økning i beinmineraltettheten i ryggen, men ikke i hoften (21).

Den selektive østrogenreseptormodulatoren raloxifen gir økt beinmineraltetthet og en reduksjon i risikoen for ryggbrudd ved postmenopausal osteoporose (22). Det er ikke utført studier med raloxifen ved glukokortikoidindusert osteoporose.

Parathyreoideahormon

Et nytt behandlingsprinsipp ved osteoporose er bruk av humant parathyreoideahormon. Preparatet gir, i kombinasjon med østrogen, en dokumentert økning av beinmineraltettheten hos postmenopausale kvinner som bruker glukokortikoider. Etter ett års behandling vedvarte den økte beinmineraltettheten i ryggen i ytterligere 12 måneder etter seponering. I hoften og underarmen var det ingen signifikant økning. Brudddata foreligger ikke (23, 24).

Beinmineraltetthetsmåling og terapianbefalinger

Beinmineraltetthetsmåling er det viktigste hjelpemidlet for å diagnostisere osteoporose, og beinmineraltettheten er den viktigste prediktoren for brudd. Målt beinmineraltetthet, daglig dose glukokortikoider, varighet av steroidbehandling og andre påviste

risikofaktorer bør veilede behandlingsvalget. Beinmineraltetthet bør måles dersom man planlegger behandling lenger enn 3–6 måneder, deretter er årlig måling av beinmineraltettheten tilstrekkelig.

Tilskudd av inntil 1 000 mg kalsium og 800 IU vitamin D er basis i behandlingen av glukokortikoidindusert osteoporose og osteopeni og bør gis til alle som behandles med glukokortikoider, uavhengig av dose og varighet. For øvrig vil bisfosfonater være førstevalget hos menn og postmenopausale kvinner. Både forebygging og behandling bør starte selv ved lave doser av glukokortikoider når behandlingen antas å vare lenger enn ca. tre måneder. Hos premenopausale kvinner er effekten av bisfosfonater dårligere dokumentert, men kan være et alternativ. For optimal effekt er det enighet om at bisfosfonater bør kombineres med tilskudd av kalsium og vitamin D. I tillegg til medikamentelle tiltak må uheldige livsstilsfaktorer forsøkes endret. Tabell 2 viser våre anbefalinger for farmakologisk forebygging, behandling og beinmineraltetthetsmåling ved glukokortikoidindusert osteoporose og osteopeni. Ved kontraindikasjoner, bivirkninger eller utilstrekkelig effekt av bisfosfonater må alternativ behandling med østrogen, testosteron, kalsitonin, østrogenmodulerende midler eller parathyreoideahormon vurderes (25, 26).

Oppgitte interessekonflikter: Alle forfatterne har ved utarbeiding av manuskriptet deltatt i en arbeidsgruppe som har mottatt reisestøtte fra MSD. Alle har i tillegg mottatt honorar for foredrag og/eller utført betalte konsulentoppdrag og/eller mottatt reisetilskudd fra ett eller flere andre farmasøytiske firmaer.

Litteratur

- Yeap SS, Hosking DJ. Management of corticosteroid-induced osteoporosis. *Rheumatology* 2002; 41: 1088–94.
- Terapianbefaling. Behandling av osteoporose. Oslo: Statens legemiddelverk, 2001.
- World Health Organisation. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series 843, 1994. Genève: WHO, 1994.
- Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996; 312: 1254–9.
- Ørstavik RE, Haugeberg G, Mowinckel P et al. Vertebral deformities in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 2004; 164: 420–5.
- Haugeberg G, Ørstavik RE, Uhlig T et al. Bone loss in patients with rheumatoid arthritis. Results from a population-based cohort of 366 patients followed up for two years. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1720–8.
- Staa van 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.
- Sambrook P, Birmingham J, Kelly P et al. Prevention of corticosteroid osteoporoses. A comparison of calcium, calcitriol and calcitonin. *N Engl J Med* 1993; 328: 1747–52.
- Homik J, Suarez-Almazor ME, Shea B et al. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporoses (Cochrane Review). I: The Cochrane Library, Issue 4, 2002. Oxford: Update Software, 2002.

- Adachi JD, Bensen W, Brown J et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 382–7.
- Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1998; 339: 292–9.
- Cohen S, Levy RM, Keller M et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2309–18.
- Wallach S, Cohen S, Reid DM et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2000; 67: 277–85.
- Homik J, Cranney A, Shea et al. Bisphosphonates for steroid induced osteoporoses (Cochrane Review). I: The Cochrane Library, Issue 4, 2002. Oxford: Update Software, 2002.
- Shane E, Addebo V, Namerow PB et al. Alendronate versus calcitriol for the prevention of bone loss after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 2004; 350: 767–76.
- Cranney A, Welch V, Adachi JD et al. Calcitonin for the treatment and prevention of corticosteroid-induced osteoporoses (Cochrane Review). I: The Cochrane Library, Issue 4, 2002. Oxford: Update Software, 2002.
- Hall GH, Daniels M, Doyle DV et al. Effect of hormone replacement therapy on bone mass in rheumatoid arthritis patients treated with and without steroids. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1499–505.
- Hulley S, Grady D, Bush T et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605–13.
- Risk and benefits from the Women's Health Initiative randomised controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321–33.
- Syversen U, Halse JI. Medikamentell behandling av osteoporose. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 113: 2263–4.
- Reid IR, Wattle DJ, Evans MC et al. Testosterone therapy in glucocorticoid-treated men. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1173–7.
- Ettinger B, Black DM, Mitlak BH et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. *JAMA* 1999; 282: 637–45.
- Lane NE, Sanchez S, Modin GW et al. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled trial. *J Clin Invest* 1998; 8: 1627–33.
- Lane NE, Sanchez S, Modin GW et al. Bone mass continues to increase at the hip after parathyroid hormone treatment is discontinued in glucocorticoid-induced osteoporosis: results of a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2000; 5: 944–51.
- American College of Rheumatology ad hoc committee on glucocorticoid-induced osteoporosis. Recommendation for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced for osteoporosis: 2001 update. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1496–503.
- Behandling av osteoporose för att förebygga frakturer. Behandlingsrekommendation. Information från Läkemiddelsverket 2004; 2: 11–21.