

# Forebygging og behandling av steroidindusert osteoporose - Hva er nytt?

Høstmøtet 2017

# Take home

- Glucocorticoid (GC) induisert osteoporose (GIOP)
  - Vanligste formen for sekundær osteoporose
  - Vanligste årsaken til osteoporose før 50
  - Vanligste årsaken til iatrogen osteoporose
- Den økte brudd-risiken gjenspeiles ikke fullstendig ved benmineraltetthets-måling (BMD)
- Forebygging og behandling bør vurderes hos alle som behandles med GC

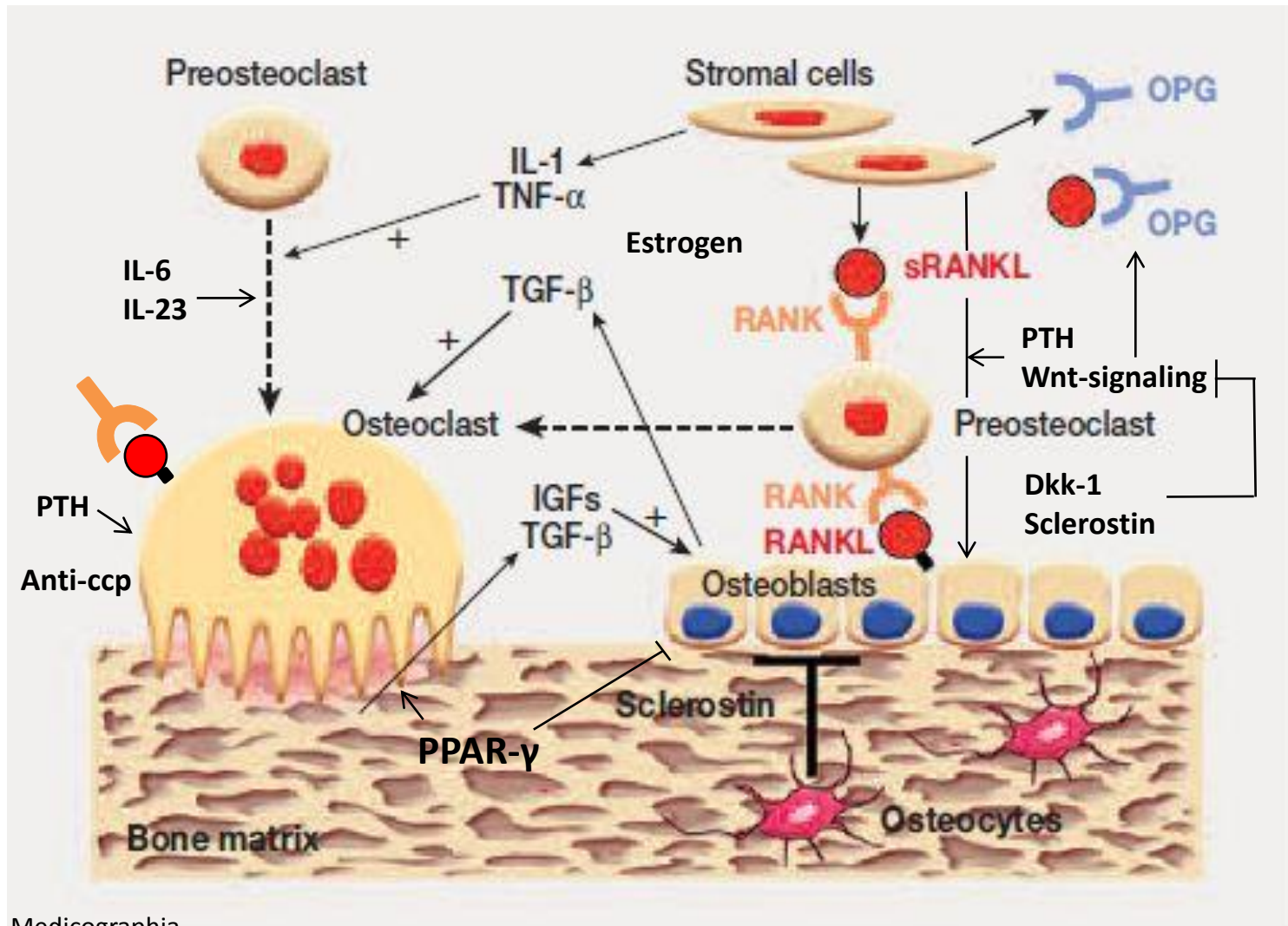
# Innhold

- Patogenese
  - Forebygging
  - Behandling
  - Hva er nytt?
- 
- Management of osteoporosis and the prevention of fragility fractures, A national clinical guideline (UK), 2015
  - American College of Rheumatology , Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis, 2017
  - Glucocorticoid-induced osteoporosis, Briot, RMDopen 2014

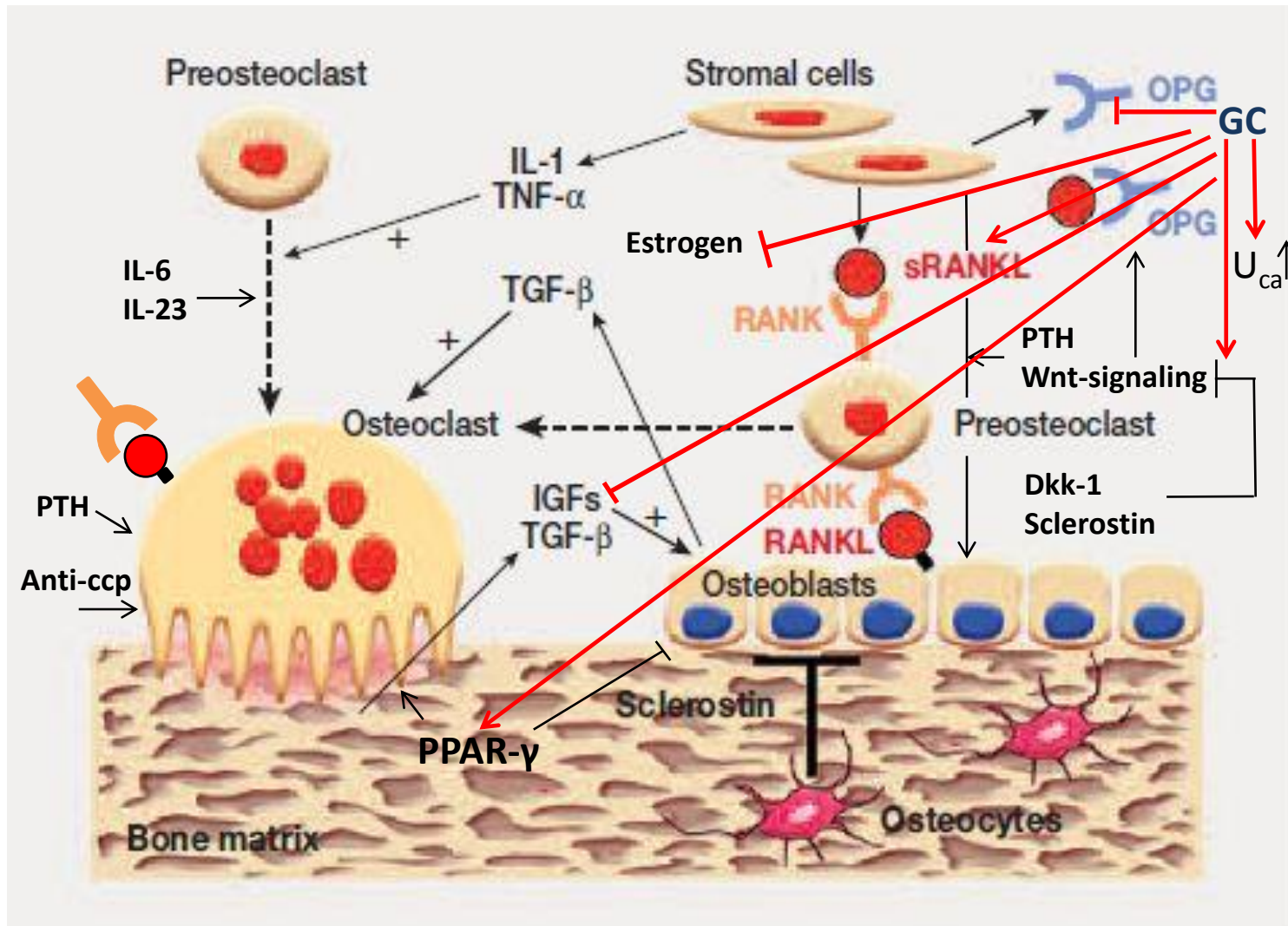
# Patogenese: Osteoporose og inflammasjon

- Lett forhøyet C reactive protein (CRP) er assosiert med øket bruddrisiko
- Revmatoid artritt (RA)
  - dobler risiko for kompresjonsbrudd, uavhengig av bruk av GC
  - sammenheng mellom sykdomsaktivitet og bentap
- KOLS, IBD

# Patogenese: Normal benremodellering



# Patogenese: GC-virkning på benremodellering



# Litt epidemiologi

- Risikoen for brudd er dobbelt så høy ved bruk av GCs
- Prevalens studie: 551 pasienter på langvarig GCs:
  - Vertebrale brudd 37%,
- Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW) inkluderer 60 393 postmenopausale kvinner fra 10 land
  - Av disse fikk 4.6% of 60 393 GCs ved baseline
- Paradoks fra farmakoepidemiologien:
  - Komorbiditeter og andre medikamenter, som i seg selv er en risiko for brudd, er sterkt fobundet med INGEN medikamentell forebygging av GIOP

# Forebygging: Vurderinger ved oppstart steroider

- **Tid**
  - Bruddrisiko øker allerede etter tre måneder.
- **Dose**
  - Risiko for brudd allerede økt ved 2.5–5 mg per dag.
  - Dose-avhengig økning av bruddrisiko
- **Tidligere versus nåværende GC-bruk**
  - Også tidligere bruk er forbundet med øket risiko for brudd
  - Nylige og langvarige kurer er sterkere risikofaktorer enn tidligere og korte
- **BMD tap**
  - Mer uttalt i trabekulært vev enn i kortikalt. 5–15% det første året
  - Sterkeste determinanten er kumulative dose
- **Høyde**
  - Viktig for å monitorere mtp vertebrale brudd
- **Benmarkører**
  - Har ingen plass



Risikovurdering: 2017 American College of Rheumatology  
Guideline for the Prevention and Treatment of  
Glucocorticoid-Induced Osteoporosis

Risiko for brudd	≥40 år	Voksne <40
Høy	Tidligere brudd FRAX: 20 % risiko for brudd neste 10 år FRAX: 3% risiko for hoftebrudd T-score < - 2,5	
Moderat	FRAX: 10 – 19 % risiko for brudd FRAX: 1 – 3 % risiko for hoftebrudd	BMD Z-score < -3 Bentap >10% i løpet av 1 år GC >7.5 mg/dag i >6 mnd
Lav	FRAX: <10 % risiko for brudd FRAX: <1 % risiko for hoftebrudd	Ingen andre risikofaktorer

# FRAX

Country: Norway

Name/ID:

[About the risk factors](#)

## Questionnaire:

1. Age (between 40 and 90 years) or Date of Birth

Age:

Date of Birth:

Y:

M:

D:

2. Sex

Male  Female

3. Weight (kg)

4. Height (cm)

5. Previous Fracture

No  Yes

6. Parent Fractured Hip

No  Yes

7. Current Smoking

No  Yes

8. Glucocorticoids

No  Yes

9. Rheumatoid arthritis

No  Yes

10. Secondary osteoporosis

No  Yes

11. Alcohol 3 or more units/day

No  Yes

12. Femoral neck BMD (g/cm<sup>2</sup>)

GE-Lunar



0.645

T-score: -2.8

Clear

Calculate

**BMI: 23.0**

The ten year probability of fracture (%)



**with BMD**

Major osteoporotic

**45**

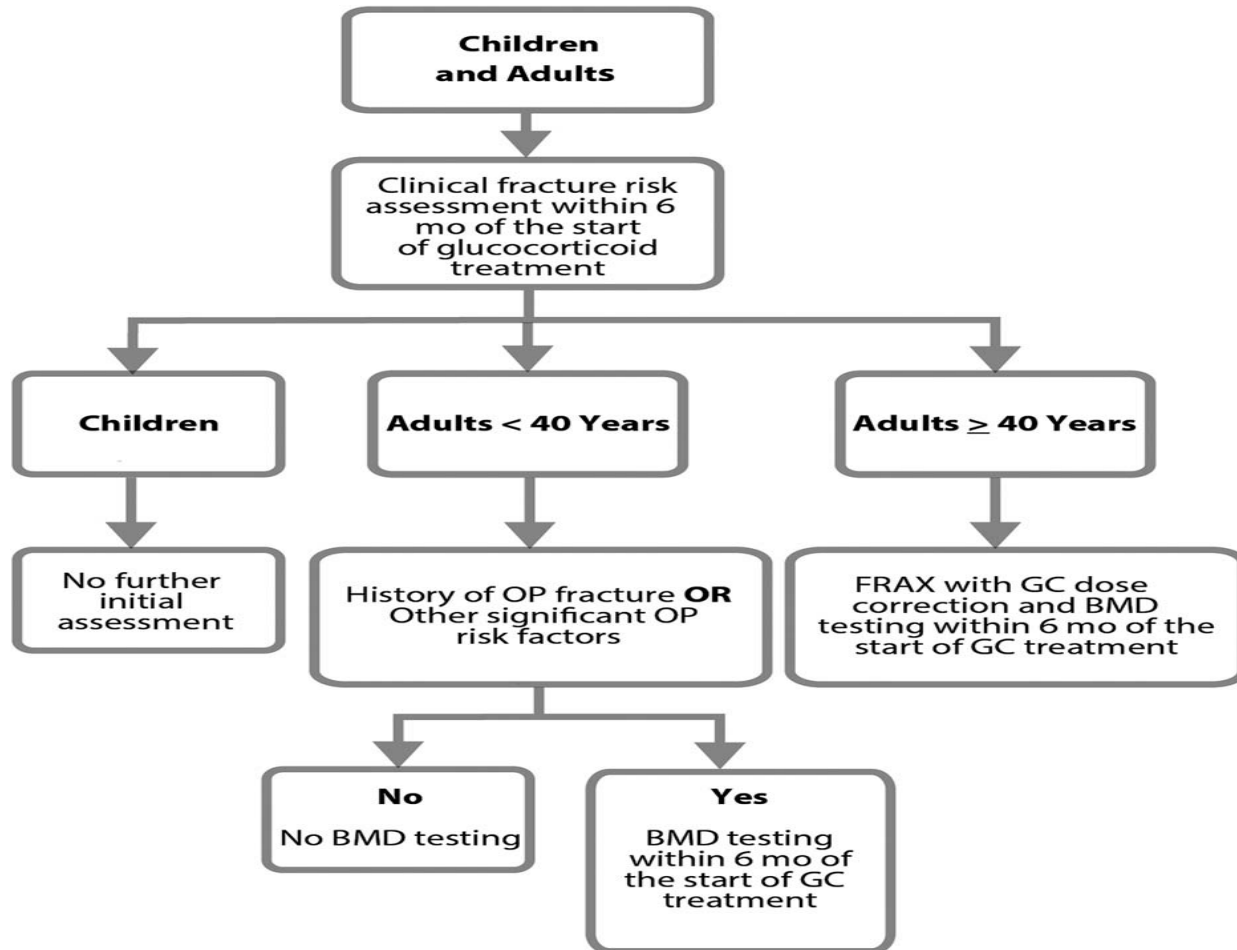
Hip Fracture

**31**

If you have a TBS value, click here:

Adjust with TBS

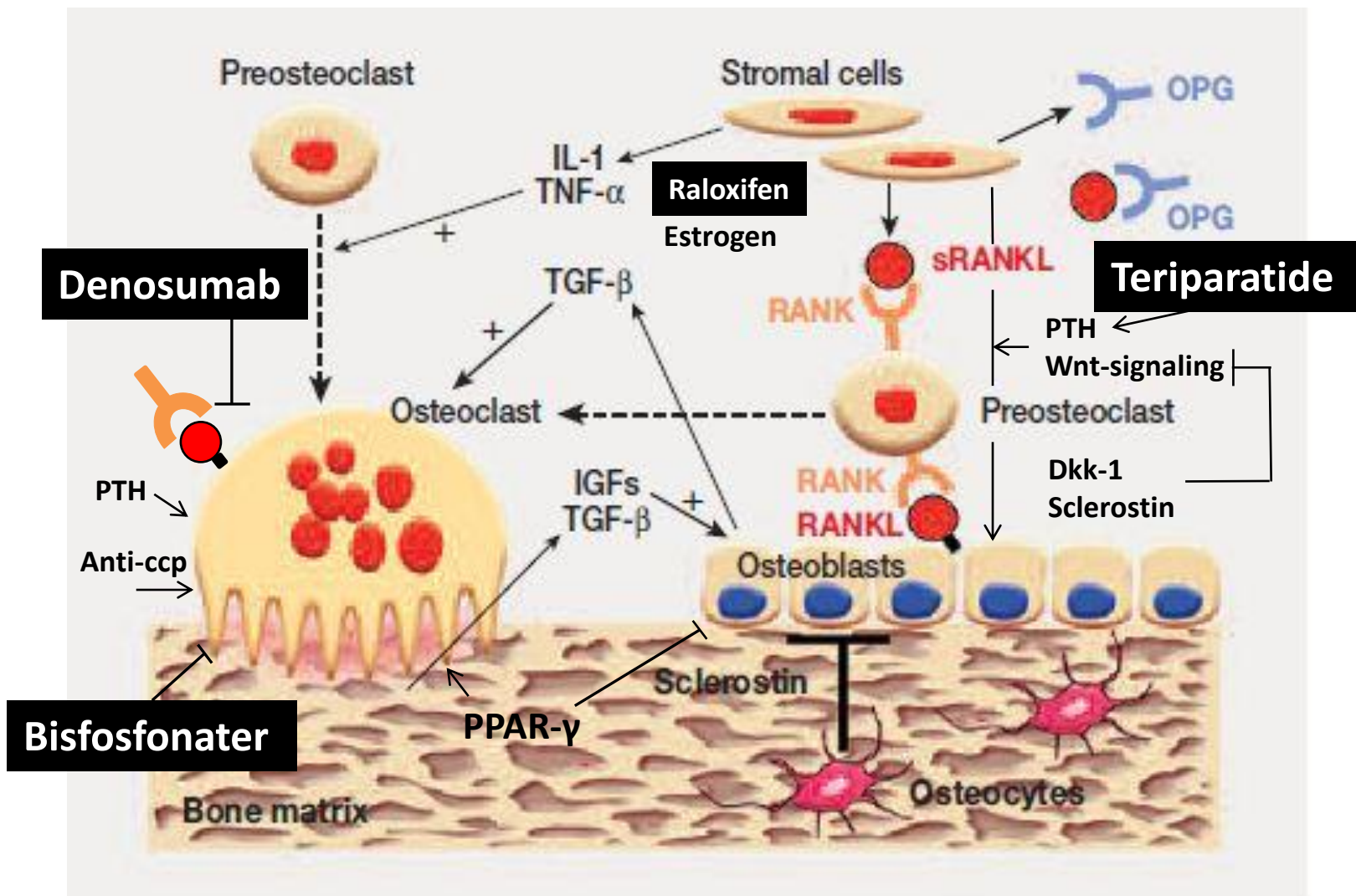
# 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis



# Forebygging/ ikke medikamentelle tiltak

- Så lav som mulig GC dose
- Alternativer til systemisk behandling
- Tiltak ved øket fallrisiko
- Fysisk aktivitet
- Tilstrekkelig næringsinntak.
- Calcium og vitamin D gis, men effekten er usikker
  - Viktig å unngå mangeltilstander

# Medikamenter som kan motvirke negative effekter av GCS



# Medikamenter mot osteoporose

- Alendronate, risedronate, zoledronate og denosumab
  - Forebygger vertebrale, ikke-vertebrale og hoftebrudd
- Teriparatide og strontium
  - Forebygger vertebrale og ikke-vertebrale brudd
- Raloxifene og ibandronate
  - Forebygger vertebrale brudd

# Hvilke medikamenter kan brukes ved GIOP?

- Alendronate og zoledronate
- Teriparatide
- Denosumab
- Raloxifen
- Ingen studier med brudd som primært endepunkt

## Behandling: 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis

Risiko for brudd	≥40 år	Voksne <40
Høy	Po bisfosfonat* fremfor iv bisfosfonat, teriparatide, denosumab eller raloxifene	Po bisfosfonat fremfor iv bisfosfonat, teriparatide, denosumab
Moderat	Po bisfosfonat fremfor iv bisfosfonat, teriparatide, denosumab eller raloxifene	pPo bisfosfonat fremfor iv bisfosfonat, teriparatide, denosumab
Lav	Optimalisere vitamin D og calcium-inntak*	



# Norsk revmatologisk forening

- Ved bruk av Prednisolon i doser  $\geq 7,5$  mg daglig er det en betydelig økt bruddrisiko, og det økte beintapet er mest uttalt de første månedene etter igangsatt behandling.
- Den økte bruddrisikoen er avhengig av andre faktorer enn BMD, bla økt fallrisiko.
- Ved bruk av glukokortikoider, i alle fall ved planlagt behandling over 3 måneder, skal det gis tilskudd av kalk og Vitamin D.
- Antiresorptiv behandling anbefales ved oppstart av glukokortikosteroider der forventet behandlingstid er over 3 måneder og dose over 7,5 mg daglig, og det er økt risiko for brudd (postmenopausale kvinner med T-score  $< -1$ ).
- Viser her til internasjonale retningslinjer, blant annet ACR: [www.guideline.gov/content.aspx?id=32422#Section420](http://www.guideline.gov/content.aspx?id=32422#Section420) og fra Storbritannia [www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/71/annex5.htm](http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/71/annex5.htm)

# Cochrane -review, Alendronat

- **Vertebrale brudd.** Inntil 24 måneder oppfølging. Samlet analyse (12 studier, 1343 deltagere)
  - I kontrollgruppen fikk 7,7 % et nytt brudd mot 4,4 % i behandlingsgruppen
  - RRR: 43%, ARR: 2%
  - NNT: 31
- **Ikke-vertebrale brudd.** (12 studier, 1245 deltagere)
  - Høy risiko for bias, fx egenrapporterte brudd
  - I kontrollgruppen fikk 5,5% fikk et nytt brudd mot 4,2 % i behandlingsgruppen
  - RRR: 21%, ARR: 1%
- **Bivirkninger.** (15 studier, 1703 deltagere)
  - 16,2 % I kontrollgruppen mot 14,7 % i behandlingsgruppen

# Kjevebensnekrose (ONJ)

- Sjelden tilstand
- Case-control-studie: 191 ONJ caser fra 119 tannlegepraksiser
- Funn OR [95%CI ]
  - Po bisfosfonater: 9.8 [5.3-18.1]
  - Iv bisfosfonater: 299.5 [70.0-1282.7]
  - Kjemoterapi: 25.7 [13.8-48.0]
  - Stråling: 7.6 [4.3-13.6]
  - Systemiske GC: 2.2 [1.6-3.2]

# Atypiske femurfrakturer

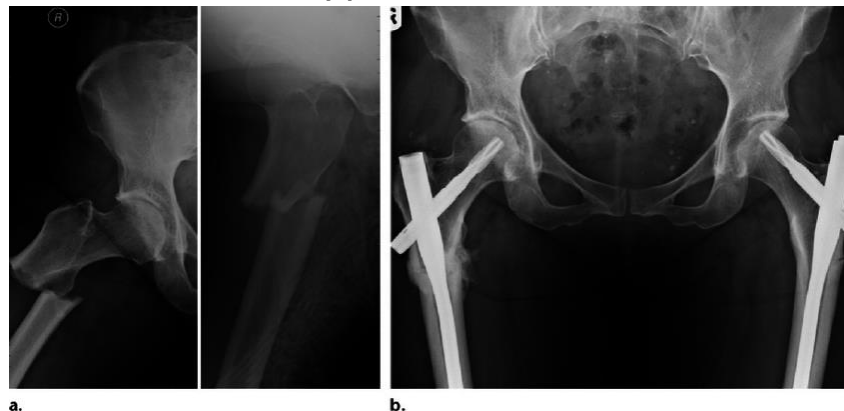
- Retrospektiv studie

- Insidens

- Uten atypiske kjennetegn: 18.2 per 100,000 person-years, 95% CI = 16.0–20.7
    - Atypiske: 5.9 per 100,000 person-years, 95% CI = 4.6–7.4

- Bisfosfonatbruk

- 9% blant dem uten atypiske kjennetegn
    - 24% blant dem med atypiske



Feldstein, JBMR, 2012  
Sidhu, 2012 · Radiographics

# Hva er nytt? Hva kommer?

Row	Saved	Status	Study Title	Conditions	Interventions	Locations
1	<input type="checkbox"/>	Recruiting	<a href="#">Effects of Genistein Aglycone in Glucocorticoid Induced Osteoporosis</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Osteoporosis, Steroid Induced</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dietary Supplement: Genistein aglycone</li> <li>• Drug: Alendronate Oral Tablet</li> <li>• Dietary Supplement: Calcium + vitamin D3 tablet</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• University of Messina Messina Italy</li> <li>• University Hospital Messina Italy</li> </ul>
2	<input type="checkbox"/>	Active, not recruiting	<a href="#">Adherence to Osteoporosis Treatment and Physicians' Perception Regarding Osteoporosis Medication</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Osteoporosis Postmenopausal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Drug: Teriparatide</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 251 Hellenic Air Force &amp; VA General Hospital Athens, Attiki Greece</li> </ul>
3	<input type="checkbox"/>	Terminated	<a href="#">Prevention of Steroid-Induced Osteoporosis in Children</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Osteoporosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Drug: Pamidronate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Washington University Medical School-St. Louis Children's Hospital St. Louis, Missouri United States</li> </ul>
4	<input type="checkbox"/>	Completed	<a href="#">Steroid Induced Osteoporosis in Patients With Systemic Lupus Erythematosus</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Systemic Lupus Erythematosus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Drug: Ibandronate+alfacalcidol+calcium</li> <li>• Drug: placebo ibandronate+alfacalcidol+calcium</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• School of Pharmacy CUHK Hong Kong China</li> </ul>
5	<input type="checkbox"/>	Completed	<a href="#">Steroid-Induced Osteoporosis in the Pediatric Population - Canadian Incidence Study</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acute Lymphoblastic Leukemia</li> <li>• Nephrotic Syndrome</li> <li>• Rheumatism</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alberta Children's Hospital Calgary, Alberta Canada</li> <li>• Stollery Children's Hospital Edmonton, Alberta</li> </ul>

clinicaltrials.gov

Study Title	Conditions	Interventions
<a href="#">Effects of Genistein Aglycone in Glucocorticoid Induced Osteoporosis</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Osteoporosis, Steroid Induced</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dietary Supplement: Genistein aglycone</li> <li>• Drug: Alendronate Oral Tablet</li> <li>• Dietary Supplement: Calcium + vitamin D3 tablet</li> </ul>

# Take home

- Steroider doubler bruddrisikoen
- Personer som behandles med GC har som regel øket risiko allerede før de starter
- Forebygging og behandling bør vurderes hos alle som behandles med GC
- Calcium, vitamin D, Alendronat



# Takk for oppmerksomheten!

