
Sekundär osteoporos vid reumatiska sjukdomar

DAN NORDSTRÖM

Patienter med reumatiska sjukdomar löper en uttalat ökad risk för osteoporos och därmed frakturer. Man har visat att risken för lårbensbrott är dubbelt så stor hos reumatiker och att upp till 50 procent av patienter med långvarig kortisonbehandling drabbas av frakturer. Osteoporosen i dessa fall går att sköta men bör inte behandlas i blindo. Innan behandling sätts in bör riskgrupperna identifieras och bentätheten bedömas med hjälp av DEXA. Bedömningen av behandlingens effekt görs med upprepad DEXA-undersökning inom 1–2 år.

Patienter med reumatoid artrit uppvisar en ökad frakturbenägenhet, de löper bl.a. en dubbelt så stor risk att få lårbensfrakturer [1]. Det har dokumenterats att denna patientgrupp uppvisar en generaliserad osteoporos som relaterats till den nedsatta rörelseförmågan, sjukdomsaktiviteten och speciellt till behandlingen med kortikosteroider. Folkpensionsanstaltens receptdatabas visar att av de 71 000 patienter vars mediciner ersätts enligt diagnosen reumatiska ledsjukdomar (diagnosgrupp 202,2) använder 21 000 patienter systemiska kortikosteroider. Kortikosteroiderna utgör de mest använda preparaten i behandlingen av reumatiska ledsjukdomar följda av de antireumatiska medlen sulfasalazin, metotrexat, hydroxiklorokin samt aurotiomalat. Mot denna bakgrund är det skäl att notera att det är allmänt accepterat att en hög eller moderat dos av kortikosteroider är förknippad med osteopeni/osteoporos samt en ökad risk för frakturer. Kortikosteroidernas skeletala effekt är beroende av såväl dos som behandlingsduration; en dos som överstiger 5–7,5 mg prednisonequivivalent anses vara tillräcklig för att på längre sikt förorsaka osteoporos [3, 4]. Den kumulativa kortison dosen påverkar graden av osteoporos, men effekten anses vara störst under de första sex månaderna av kortisonbehandling. Man anser att prevalensen av kortisonförorsakade frakturer

ligger mellan 25 och 50 procent hos patienter med långvarig kortisonbehandling [5, 6] och att trabekulärt ben drabbas värre än kortikalt ben. De mest utsatta frakturställena är ryggraden, lårbenen, revbenen, vristerna samt fotbenen. Då vi dessutom vet att två kvinnor av fem och var sjunde man i åldersgruppen över 50 år, med eller utan kortisonterapi, kommer att drabbas av en betydande fraktur under sin livstid [7], hör det till vår skyldighet att beakta dessa siffror då vi beslutar om långvarig kortikosteroidbehandling. Eftersom vi i dag dessutom har utmärkta redskap att ställa diagnosen osteoporos samt även goda terapeutiska möjligheter, har vi all orsak att vara aktiva på denna punkt.

DIAGNOSTIK – FÖR VEM?

Den officiella diagnostiken baserar sig på WHO:s specialistgrupps definition som utgår från uppmätt bentäthet (BMD) med använ-

FÖRFATTAREN

Docent Dan Nordström är biträdande lärare i invärtes medicin vid Helsingfors universitetscentralsjukhus.

TABELL I. Riskgrupper med tanke på osteoporos

Postmenopausala kvinnor, som inte behandlas med östrogen, speciellt de som är magra, immobila, rökare och de som har släktanamnes med osteoporos
Amenorrhé, hypoöstrogenism eller hypotestosteronism hos fertila personer
Kortisonterapi som varar över ett år, även vid inledning av behandling, om den väntas fortgå över ett år
Kroniska sjukdomar i gastrointestinalkanalen såsom celiaki, laktosintolerans, inflammatoriska tarmsjukdomar
Kroniska hepatobiliära leversjukdomar, maligniteter
Hyperparatyreos, D-vitaminbrist
Lågenergiska frakturer, kotfrakturer

dandet av dualenergiröntgenabsorptiometri (DEXA) [8]. De diagnostiska kriterierna baserar sig på en jämförelse av patientens bentäthet med bentätheten hos friska kvinnor i åldern 20–40 år. De absoluta mätningsresultaten varierar från apparat till apparat varför man har funnit sig tvungen att tillgripa standarddeviationer (SD) som enhet för mätningarna. Om bentätheten reducerats till $\leq -2,5$ SD (s.k. T-score, mätt med standardiserad metodik från lumbalkotorna L2–L4 och lårbenshalsen) föreligger osteoporos; om värdet ligger mellan ≤ -1 och $-2,5$ SD föreligger osteopeni. Motsvarande värden för män har ännu inte fastställts, i praktiken kan man dock använda sig av samma gränser även hos manliga patienter. Innan vårdbesluten görs bör orsakssammanhangen och riskfaktorerna bakom fyndet utredas (Tabell I).

Definitionen tar inte hänsyn till de riskfaktorer åldersaspekten för med sig, en åldrig patient med låg bentäthet bryter under sin livstid mer sällan något ben i förhållande till en yngre person med samma bentäthet. Då man tolkar resultaten bör man därför iakttä försiktighet speciellt hos äldre patienter. Om vårdbeslutet bygger enbart på att bentätheten understiger $-2,5$ SD hos en 80-åring, är man tvungen att sköta ca. 70–80 procent av alla 80-åringar. I dessa fall har man nytta av den åldersrelaterade bentätheten som bör understiga 1 SD (s.k. Z-score). Dessutom bör man kartlägga andra riskfaktorer som nämns i Tabell I.

Bentäthetsmätningen är den bästa metod vi för tillfället har, och man vet bl.a. att varje reduktion i bentäthet med en SD ökar frakturrisken åtminstone hos kvinnor 1,5–2,5-faldigt [9]. Det viktigaste problemet med denna undersökningsmetod för tillfället är tillgängligheten, alla universitetscentralsjukhus förutom Tammerfors har apparaturen. I Helsingfors finns dessutom en apparat på Barnmorskeinstitutet med vilken patienter remitterade från hälsocentralerna undersöks, dessutom finns ett fåtal apparater på de privata läkarstationerna runt om i landet. Det uppenbara målet vore en apparat på varje centralsjukhus.

Vilka patienter bör undersökas med DEXA med tanke på nedsatt bentäthet? De bör tillhöra någon av riskgrupperna (Tabell I), och resultatet bör inverka på kommande vårdbeslut. Om patienten dessutom antas använda kortikosteroider i månader eller år (t.ex. vid fall av polymyalgi, svårare reumatoid artrit) är en bentäthetsundersökning klart av nöden. Patienter för vilka man misstänker osteoporos vid slätröntgen bör även undersökas (Tabell II). Också vid uppföljning är bentäthetsmätning den bästa metoden och bör då inte göras oftare än med 1–2 års mellanrum, eftersom progressionen årligen rör sig mellan 1 och 5 procent. Felmarginalen för upprepade mätningarnas ligger mellan 0,5 och 2 procent. En annan användbar metod att följa effekten av mediciner är att mäta urinutsöndringen av typ I-kollagenets aminoterminala telopeptid (U-NTx). Vid resorptiva bentillstånd ökar utsöndringen av denna markör och värdena normaliseras vanligen på tre månader, förutsatt att effektiv mediciner sätts in [10].

PATOGENES MED BETONING AV KORTISONETS EFFEKTER

Man känner till att patienter med reumatoid artrit uppvisar s.k. juxtaartikulär osteoporos vilket anses bero på den lokala inflammationen och på de osteoklastogena cytokinerna interleukin-1, interleukin-6 och TNF- α (tumor necrosis factor α), som finns i leden. [11]. Man vet även att en aktiv sjukdom med höga inflammationsvärden samt nedsatt funktionsförmåga är förknippad med en lägre bentäthet både när det gäller det axiala skelettet och extremiteterna [12, 13]. Studier visar även att nedsatt rörelseförmåga vid reumatoid artrit ökar risken för osteoporos, varför dessa patienter löper en fördubblad risk att få lårbensfrakturer oberoende av kor-

TABELL II. Laboratorieprov som bör kontrolleras eller övervägas vid misstanke om osteoporos

I primärvården:
blodbild, sänka (maligniteter), ALAT, AFOS (leversjukdomar, D-vitaminbrist), kreatinin (njursvikt), kalcium (hyperparatyreos), kalcium i dygnsurin (D-vitaminbrist, hyperkalciuri)
I specialistsjukvården enligt misstanke:
25-hydroxi-D-vitamin, proteinelektrofores, PTH, TSH, testosteron, endomysiumantikroppar, dexta-metasontest, utsöndringen av den aminoterminala telopeptiden i typ I-kollagen (U-NTx) i urin

tisonbehandling [1]. Oavsiktlig översubstitution av tyreoidhormon vid hypotyreos till följd av autoimmun tyreoidit, otillräcklig tarmabsorption till följd av sekundär amyloidos och även kortisonframkallad myopati med därtillhörande immobilisation, är andra möjliga osteoporosframkallande mekanismer som bör hållas i minnet vid reumatiska sjukdomar (Tabell II).

Kortisonbehandling inverkar ogynnsamt på bentätheten via ett flertal mekanismer och denna bieffekt är beroende av dosen. Kortikosteroider minskar absorptionen av såväl kalcium som fosfat [14]. Utsöndringen av kalcium ökar pga. en nedsatt tubulär reabsorption hos patienter som får steroidbehandling. Denna minskade tarmabsorption och ökade utsöndring av kalcium anses sedan medverka till sekundär hyperparatyreos vilket i sin tur leder till resorption av ben samt därmed osteoporos. Dessutom vet man att kortisonterapi minskar androgen/östrogensyntesen via pituitära mekanismer samt även utsöndringen av gonadhormonerna vilket ger en antianabol effekt som resulterar i osteoporos [15, 16]. Därutöver anses kortikosteroidbehandling direkt inhibera proliferationen av osteoblaster och osteoblastadhesionen vid benmatrix samt minska produktionen av bl.a. kollagen I (via en inhibition av mRNA) som produceras av osteoblaster [17].

BEHANDLINGSFORMER

Läkemedelsterapin går för det första ut på att motarbeta benresorptionen. Här används två olika behandlingsprinciper: preparat som motarbetar sekundär hyperparatyreos (kal-

cium, D-vitamin, tiaziddiureter) eller preparat som har direkt inverkan på benvävnaden (östrogener, bisfosfonater, kalcitonin, raloxifen). För det andra kan man stimulera osteoblasternas funktion med hjälp av testosteronets anabola verkan vid bristtillstånd.

Det allmänt accepterade dagliga kalciumbehovet rör sig om 800 mg för friska vuxna, 900 mg för 15–20 åringar och gravida samt 1 200 mg vid amning. Det finns studier som tyder på att enbart kalcium kan inhibera benresorption vid kortisonbehandling [18]. Rekommendationerna av D-vitamin rör sig om 400–800 internationella enheter D3-vitamin [19].

Östrogen (kombinerat med progestin) rekommenderas allmänt åt patienter med postmenopausal osteoporos och man anser att patienter med en glukokortikoidinducerad hypogonadism bör få en östrogensubstitution om inga kontraindikationer föreligger (bröstcancer). Det finns även belägg för att östrogenbehandling ökar det axiella skelettets bentäthet hos patienter med reumatoid artrit som fått kortisonbehandling jämfört med patienter som fått placebo [20]. Postmenopausala patienter med bröstcancer i släkten kunde i framtiden tänkas ha nytta av raloxifen som hör till preparatgruppen selektiva östrogenreceptormodulatorer (SERM).

Två ofta refererade undersökningar om bisfosfonaternas effekt på kortisoninducerad osteoporos (i patientmaterialen förekom främst reumatiska sjukdomar) är värda att nämnas. Etidronat visade sig öka bentätheten i både lumbalrygg och trochanterområdet hos både män och kvinnor (N = 141) som använde kortison i ett år. Man såg en signifikant reduktion av främst kotfrakturer både hos postmenopausala kvinnor men även en minskning av nonvertebrala frakturer i förhållande till kontrollgruppen som fick placebo i stället för etidronat [21]. Alendronat uppvisade liknande siffror i ett patientmaterial med både kvinnor och män (N = 477) som använde kortison ($\geq 7,5$ mg prednisonkvivalent i 48 veckor [22]. Patienterna uppvisade en bentäthetsökning på i medeltal 2,9 procent i lumbalryggen och 1,2 procent i lårbenshalsen. Placebopatienternas bentäthet minskade mellan 0,1 och 1,2 procent. Det är anmärkningsvärt att man i den sistnämnda studien tillät östrogensubstitution hos kvinnor i både behandlings- och kontrollgruppen. Trots det såg man en reduktion i antalet nya kotfrakturer i förhållande till kontrollgruppen. Båge studierna utgick även från att patienterna använde

TABELL III. Behandlingsschema för patienter med reumatiska sjukdomar och osteoporos

Allmänt

Minimering av dosen av kortikosteroider, behandling av andra eventuella sekundära orsaker

Vid osteoporotisk fraktur

Kalcium och D-vitaminsubstitution (1 000 mg + 400–800 IU)

Postmenopausala kvinnor: bifosfonat och östrogen/progestin (eller SERM)

Män: bifosfonat och testosteron om värdet är lågt

Kalcitonin enbart vid smärtsamma tillstånd

Vid osteoporos

Alternativ 1

Kalcium och D-vitaminsubstitution
Östrogen/progestin (eller SERM) hos postmenopausal kvinna
Testosteron om värdet är lågt hos män

Alternativ 2

Bifosfonater
(Kalcitonin)

Vid långvarig kortikosteroidterapi (> 5–75 mg/dag) samt åtminstone tecken på osteopeni (T score ≤ -1 SD)

Alternativ 1

Kalcium + D-vitaminsubstitution
Östrogen/progestin (eller SERM) hos postmenopausal kvinna
Testosteron om värdet lågt hos män

Alternativ 2

Bifosfonater
(Kalcitonin)

kalcium (500 mg samt 800–1 000 mg) samt D-vitamin i den senare studien (500 IE D3-vitamin). Konklusionen av studierna var att etindronat och alendronat hindrar benresorption och rentav ökar bentätheten hos patienter som får kortisonbehandling. Den mest utpräglade nyttan sågs hos postmenopausala kvinnor.

Man vet även att kalcitonin i en dos på 200 IE motverkar kortisoninducerad osteoporos hos patienter med reumatiska sjukdomar främst i lumbalområdet jämfört med kontrollgrupper [23]. En specialindikation för kalcitonin har ansetts vara smärtsamma kompressionsfrakturer i och med att kalcitonin besitter en analgetisk effekt, troligen

medierad via hjärnans kalcitoninreceptorer.

Den anabola osteoblaststimulerande effekten av testosteron har visats av Reid och medarbetare [24] i ett placebokontrollerat material av kortisonbehandlade astmapatienter med primärt lågt testosteron. Bentätheten i lumbalområdet men inte i lårbenet ökade signifikant efter ett års testosteroninjektioner. Hos reumatiska män med etablerad osteoporos eller långvarig kortisonbehandling är det därför av stor vikt att mäta testosteronnivån (Tabell II).

PREVENTION OCH BEHANDLING – FÖR VEM?

Vilka patienter bör behandlas? Det finns klara belegg för att man bör behandla patienter som har en osteoporotisk fraktur och som med bentäthetsbestämning visats ha osteoporos. Vi har dessutom bevis för att patienter som antas få en långvarig kortisonbehandling i samband med osteopeni eller osteoporos bör skötas (Tabell III) samt att speciellt postmenopausala patienter har den största nyttan av behandling. Vi bör även komma ihåg att merparten av patienterna med reumatoid artrit är kvinnor som närmar sig eller befinner sig i menopausen.

I praktiken verkar det helt klart att patienter med etablerad sekundär eller kortisoninducerad osteoporos vid reumatiska sjukdomar har nytta av de två beskrivna behandlingsformerna (Tabell III). För det första substitution med kalcium, D-vitamin och östrogen hos kvinnor eller testosteron hos män. För det andra bifosfonater, som förutom att de motverkar osteoporos erbjuder de dessutom en moderat ökning av bentätheten i både det axiala och perifera skelettet. Därmed är dessa för tillfället de kanske mest effektiva preparaten vid behandling av osteoporos. Primärpreventionen inbegriper förutom kalcium och D-vitaminsubstitution även östrogen- och testosteronsubstitution. Patienter som inte kan få hormonsubstitution bör erbjudas bifosfonater eller kalcitonin.

Postmenopausal osteoporos är en officiell indikation för preparaten alendronat, etindronat, östrogen, och raloxifen medan indikationen för kalcitonin är osteoporos i allmänhet. Dessutom har alendronat från och med i år som officiell indikation behandling och prevention av kortisoninducerad osteoporos hos postmenopausal kvinna som ej använder östrogen. Testosteronets indikationsområde omfattar även osteoporos förorsakad av

hypoandrogenism. Då vi utvärderar behandling eller prevention av osteoporos vid reumatiska sjukdomar där de patogenetiska mekanismerna ofta är mångfasetterade, finner vi oss tvungna att tumma på de officiella indikationsdirektiven. Detta leder ofta till att behandlingen blir rätt dyr för patienten som ofta frågar om den är berättigad. Ett sätt att se på saken är att försöka kalkylera NNT-värdet (numbers needed to treat), dvs. att bestämma hur många patienter som måste skötas för att en fraktur skall förhindras. NNT-värdet för bifosfonaterna vid behandling av etablerad kortisoninducerad osteoporos rör sig mellan 6 och 15 patienter enligt studierna i referenserna 21 och 22. Då vi dessutom beaktar att upp till 50 procent av patienterna med långvarig kortisonbehandling lider av frakturer torde de flesta vara övertygade om att behandlingen är av nöden och även ekonomiskt lönsam för såväl patienten som samhället. Om vi däremot behandlar ett diffusare material är NNT-värdena klart högre och t.ex. 71 patienter i alendronatstudien [22] av hela materialet med varierande benthäthet. Det är därför av yttersta vikt att utvärdera hurvida patienten har nytta av behandlingen i varje enskilt fall. Därmed ökar betydelsen av benthäthetsmätningarna (DEXA) både vid diagnostik av osteoporos/osteopeni samt vid uppföljning av terapirespons.

DAN NORDSTRÖM
 HELSINGFORS UNIVERSITETSCENTRALSJUKHUS
 HAARTMANSGATAN 4
 000290 HUCS

REFERENSER

- Cooper C, Coupland C, Mitchell M. Rheumatoid arthritis, corticosteroid therapy and hip fracture. *Ann Rheum Dis* 1995;54:49-52.
- Klaukka T, Rajaniemi S. Reuman lääkekustannukset vaihtelivat alueittain suuresti. *Lääkeinformaatiota lääkelaitokselta (TABU)* 1998;5:30-33.
- Dykman TR, Gluck OS, Murphy WA, Hahn TJ, Hahn BH. Evaluation of factors associated with glukokortikoid-induced osteopenia in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1985;28:361-368.
- Saag KG, Koehnke JA, Furst DE. Low-dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse effects. *Am J Med* 1994;96:115-123.
- Adinoff AD, Hollister JR. Steroid-induced fractures and bone loss in patients with asthma. *N Engl J Med* 1983;309:265-268.
- Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 1990;112:352-364.
- Riggs BL, Melton LJ. Preface. Osteoporosis. Etiology, diagnosis and management. BL Riggs, LJ Melton, redaktörer. Philadelphia, Pennsylvania USA;Lippincott-Raven Publishers, 1995. Sid 15.
- Miller PD, Bonnick SL, Rosen CJ. For the Society for Clinical Densitometry: Clinical utility of bone mass measurement in adults: consensus of an international panel. *Semin Arthritis Rheum* 1996;25:361-372.
- Cummings SR, Black DM, Nevitt MC et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. *Lancet* 1991;341:72-75.
- Garnero P, Shih WJ, Gineys E, Karpf DB, Delmas PD. Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1693-1700.
- Nordström D, Santavirta S, Aho A, Heikkilä J, Teppo A-M, Konttinen YT. Immune responses to osteoarticular allografts of the knee-cytokine studies. *Arch Orthop Trauma Surg* 1999;119:195-198.
- Lane NE, Pressman AR, Star VL et al. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group: Rheumatoid arthritis and bone mineral density in elderly women. *J Bone Miner Res* 1995;10:257-263.
- Sambrook PN, Spector TD, Seeman E et al. Osteoporosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:806-809.
- Klein RG, Arnaud SB, Gallagher JC, Deluga HF, Riggs BL. Intestinal calcium absorption in exogenous hypercortisolism: role of 25-hydroxyvitamin D and corticosteroid dose. *J Clin Invest* 1977;64:655-665.
- Hsueh AJ, Erickson GF. Glucocorticoid inhibition of FSH-induced Estrogen production in cultured rat granulosa cells. *Steroids* 1978;32:639-648.
- MacAdams MR, White RH, Chipps BE. Reduction in serum testosterone levels during chronic glucocorticoid therapy. *Ann Intern Med* 1986;104:648-651.
- Dempster DW, Arlot MA, Meunier PI. Mean wall thickness and formation periods of trabecular bone packets in corticosteroid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1983;35:410-417.
- Reid IR, Ibbertson HK. Calcium supplements in the prevention of steroid-induced osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 1986;44:287-290.
- American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum* 1996;11:1791-1801.
- Hall GM, Daniels M, Doyle DV, Spector TD. Effects of hormone replacement therapy on bone mass in rheumatoid arthritis patients treated with and without steroids. *Arthritis Rheum* 1994;37:1499-1505.
- Adachi JD, Bensen WG, Brown J et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997;337:382-387.
- Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1998;339:292-298.
- Healey J, Paget S, Williams-Russo P et al. Randomized trial of salmon calcitonin to prevent bone loss in corticosteroid-treated temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. *Calcif Tissue Int* 1996;58:73-80.
- Reid IR, Wattie DJ, Evans MC, Stapelton JP. Testosterone therapy in glucocorticoid-treated men. *Arch Intern Med* 1996;156:1173-1177.
- Välimäki M, Haukkamaa M, Helve T et al. Miten osteoporosin tutkimus ja hoito on järjestetty Helsingissä? *Finlands Läkartidning* 1999;54:1073-1077.