

## Inhalationssteroider og risiko for osteoporose

Inhalationssteroider er hyppigt anvendte lægemidler især til behandling af obstruktive lungesygdomme, og fokus har i denne forbindelse været rettet mod eventuelle bivirkninger. Muligheden for, at inhalationssteroider vil kunne medføre eller forværre osteoporose, har således været genstand for betydelig interesse. Artiklen gennemgår foreliggende dokumentation vedrørende emnet. Tillige gives en opdatering vedrørende forbrug af og indikation for inhalationsteroid samt disse lægemidlers indvirkning på knoglerne.

### Indikationen for behandling med inhalationssteroider

Inhalerede steroider er hovedbehandlingen af astma bronchiale, og brugen er beskrevet i guidelines (<http://www.ginasthma.com>) på basis af solide, kontrollerede studier. Patienter med astma og behov for hurtigt virkende  $\beta_2$ -agonist mere end 1-2 gange ugentligt bør behandles med inhalationssteroid. Der er en forholdsvis flad dosis-response kurve i højere terapeutiske doser ved behandling af astma med inhalerede steroider, dvs. at man opnår en forholdsvis lille øgning i behandlingseffekt ved at øge dosis i den øvre ende af det terapeutiske område.

Indikation for behandling af kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) med inhalationssteroid er mere kontroversiel. Der foreligger resultater af fem store undersøgelser, hvor man har undersøgt effekten af inhalationssteroider: Copen-

hagen City Heart Study, Lung Health Study, ISOLDE, EUROSCOP og TRISTAN. Tre af de nævnte studier viste ingen sygdomsmodificerende effekter. I de resterende to studier inkluderede man KOL-patienter med svær sygdom og kunne – foruden en vis forbedring af livskvaliteten – vise en reduktion i antal forværringer på ca. 25 %, men ikke nogen sygdomsmodificerende effekt (i form af bedre lungefunktion). Fysisk rehabilitering, der også gavner knoglestrukturen, har vist sig at reducere forekomst af forværringer med 25-30 %, mens rygeophør vil medføre en reduktion på 70-80 %! Det bør også nævnes, at behandlingseffekt kan ses med langtidsvirkende  $\beta_2$ -agonister, tiotropium og N-acetylcystein. Det er uklart, hvorvidt disse effekter er additive.

De internationale GOLD-guidelines (<http://www.goldcopd.com>) anbefaler, at kun patienter med grad III og IV sygdom ( $FEV_1 < 1,25$  l eller  $< 50$  % af forventet) og mere end én årlig forværring bør behandles med inhalationssteroid.

### Forbruget af inhalationssteroider

Aktuelt er der i Danmark registreret inhalationssteroider i ATC-grupperne R03BA (= glukokortikoider til inhalation) og R03AK (=  $\beta_2$ -agonist og glukokortikoid i kombination). Hvis forbruget opgøres som DDD (Definerede Døgn-Doser)/1.000 indbyggere/døgn (andel af befolkningen, der anvender 1 DDD dagligt) fordobledes denne gennem 1990'erne til 2,1 % i 1998.

August 2004

**Inhalationssteroider og risiko for osteoporose side 1**

**Tibolon - enkelttilskud begrænses til 2 års behandling side 4**

Udgivet af  
Institut for Rationel Farmakoterapi

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
DK-2300 København S

Tlf: 44 88 91 21  
Man-tor 8.30-16.00  
Fre 8.30-15.30  
Fax: 44 88 91 22  
E-mail: [IRF@dkma.dk](mailto:IRF@dkma.dk)  
<http://www.irf.dk>

Redaktion:  
Institut for Rationel Farmakoterapi  
Jens P. Kampmann (ansvarshavende)

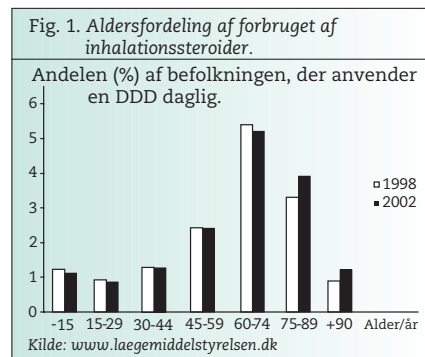
Redaktionskomité:  
Lars Bjerrum  
Hanne Rolighed Christensen  
Michael Dupont  
Preben Holme Jørgensen

Sats og layout:  
Lægeforeningens forlag  
Tryk:  
Scanprint, Viby J.  
ISSN 1600-2555

De seneste fem år er der sket et mindre fald i ATC-gruppe R03BA, men medregnes kombinationspræparaterne i R03AK er udviklingen stagnerende til svagt stigende til 2,2 % i 2002.

Flest kvinder anvender inhalationssteroider, i gennemsnit 53 %. Dette accentueres i aldersgruppen > 40 år, hvor 60 % af de behandlede er kvinder.

Aldersfordelingen i de seneste 5 år (Fig. 1) viser, at det højeste forbrug findes i aldersgruppen > 60 år, og at der er sket en stigning i forbruget for aldersklassen > 75 år, mens forbruget i yngre aldersklasser er stagneret eller faldet. I kraft af den stigende forekomst af astma kan det undre, at der ses et fald i forbruget i aldersklassen < 45 år. Ydermere er forbruget i denne gruppe kun ca. 1 %, hvilket svarer til, at kun én ud af 3-4 astmapatienter modtager denne form for behandling.

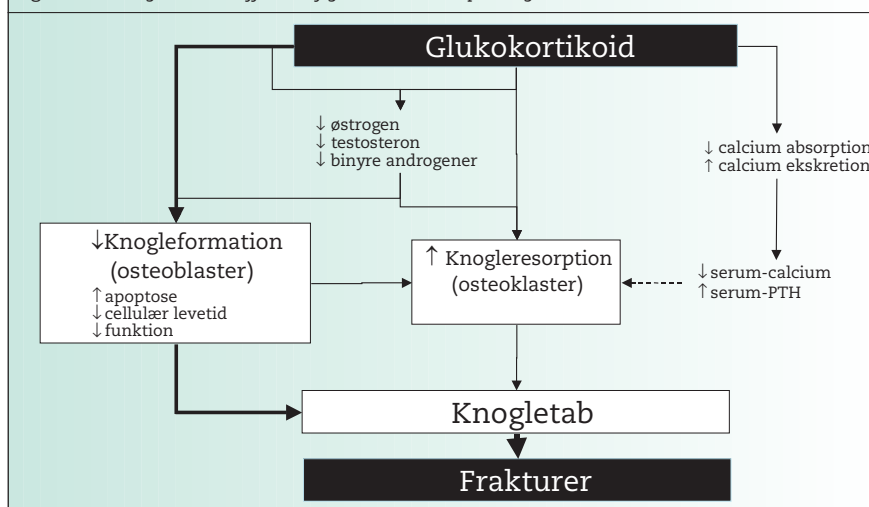


### Glukokortikoiders påvirkning af calciumhomeostasen og knogleremodelleringen

Glukokortikoider medfører tab af både kortikalt og trabekulært knoglevæv og dermed øget forekomst af frakturer hos patienter med Cushings sygdom og hos patienter i systemisk glukokortikoidbehandling (Fig. 2).

Fysiologiske koncentrationer af glukokortikoider er nødvendige for normal udvikling af osteoblaster og osteoklaster. I højere koncentrationer reducerer glukokortikoider imidlertid osteoblasternes proliferation og aktivitet og øger disse cellers apoptose. Effekten på osteokla-

Fig. 2. Direkte og indirekte effekter af glukokortikoider på knoglevævet.



sterne er kompliceret. Lave koncentrationer stimulerer direkte de tidlige trin i osteoklasternes differentiering, mens høje koncentrationer hæmmer de modne cellers aktivitet. Imidlertid stimulerer glukokortikoiderne også osteoblasternes produktion af en række osteoklast-stimulerende cytokiner og reducerer disse cellers produktion af osteoklast-hæmmende cytokiner og medfører derved indirekte øget osteoklastantal og -aktivitet.

Nye studier tyder på, at pre-receptor metabolisme af glukokortikoiderne kan have betydning for deres effekt på målvæv deriblandt knoglerne. Enzymet 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type-1 (11-β-HSD-1) udtrykkes bl.a. i knoglevæv og katalyserer omdannelsen af det inaktive cortison til det aktive cortisol. Osteoblasternes ekspression af 11-β-HSD-1 øges med alderen, og 11-β-HSD-1 aktiviteten prædikerer tilsyneladende effekten af prednisolon på knogleturnover hos normale forsøgspersoner og antyder dermed, at 11-β-HSD-1 har betydning for udviklingen af glukokortikoid-inducet osteoporose.

Systemisk behandling med glukokortikoider i suprafysiologiske doser suppresserer ACTH-sekretionen og dermed produktion af binyre-androgener og -østrogener, men også FSH og LH-sekretionen – og dermed gonadernes hormonproduktion – hæmmes. Desuden

hæmmes sekretionen af henholdsvis testosteron og østrogen fra gonaderne formentlig direkte. Endelig hæmmer glukokortikoiderne absorptionen af calcium, hvilket kan medføre sekundær hyperparatyroidisme hos nogle, men ikke alle patienter. Ovennævnte mekanismer medfører øget knogleturnover og dermed øget knogletab, som er størst initialt.

### Inhalationssteroider og knoglepåvirkning: Litteraturgennemgang

I et studie fra 1983 kunne Adinoff og Hollister såvel retrospektivt som prospektivt vise en positiv korrelation mellem kronisk anvendelse af højdosis peroral glukokortikoider og risiko for knoglebrud i 2 patientpopulationer med astma. Glukokortikoid dosis > 15 mg/døgn i mere end 1 år var associeret med signifikant øget risiko for fraktur under behandlingen. Flere undersøgelser har efterfølgende kunnet bekræfte observationerne og påvise dosisafhængighed. Disse første studier, der ikke blot dokumenterede den øgede risiko for fraktur ved tabletbehandling, men også indicerede, at den kumulerede glukokortikoiddosis kunne være en væsentlig risikofaktor for udvikling af tab af BMD (Bone Mineral Density), gav anledning til en øget fokusering på mulige knoglepåvirkninger som følge af brugen af inhalationssteroider. Indtil dette tidspunkt var det almindeligt antaget,

at risikoen for BMD-tab ved anvendelsen af inhalationssteroider var minimal. Det første publicerede tilfælde vedrørende inhalationssteroider og osteoporose kom i 1997, hvor en 65-årig mand med KOL efter 7 års anvendelse af højdosis inhalationssteroid havde udviklet et signifikant BMD-tab, og kompressionsfraktur i T8 og L5.

Inhalationssteroider og mulig knogleaffektion er siden undersøgt i en lang række studier, men ofte er undersøgelserne invalideret af interferens mellem peroral glukokortikoidbehandling og inhalationssteroider, mangel på validerede metoder for BMD-måling eller randomiseringsproblemer.

En række undersøgelser peger imidlertid på, at også lang tids anvendelse af inhalationssteroider kan give anledning til et signifikant BMD-tab, formentlig baseret på den samlede kumulerede inhalationssteroiddosis. En undersøgelse af 196 voksne astmapatienter, der kun i ganske begrænset omfang havde været i peroral glukokortikoidbehandling, fandt en sammenhæng mellem kumuleret glukokortikoiddosis, indtaget ved inhalation, og tab af BMD. Undersøgelsens astmapatienter var 20-40 år gamle, havde en median behandlingstid med inhalationssteroider på 6 år (½-24 år) og havde indtaget i gennemsnit 876 mg glukokortikoid (median) (87-4.380 mg), hvilket svarer til en behandling med knap 400 µg dagligt. Undersøgelsen viste en negativ korrelation mellem kumuleret glukokortikoiddosis og BMD såvel spinalt som i collum femoris, før som efter korrektion for alder og køn. Ved analysen blev fundet, at en fordobling af inhalationssteroid var forbundet med et yderligere BMD-fald på 0,16 SD. En grov beregning af denne undersøgelses resultat peger således på, at et indtag af inhalationssteroider på 800 µg/døgn i ca. 33 år vil medføre osteoporose hos en astmapatient, der som udgangspunkt har en normal gennemsnits BMD før behandling. En meta-analyse af inhalationssteroiders effekt på BMD, bio-

kemiske knoglemarkører og frakturer ved diagnoserne astma og KOL kunne med baggrund i 23 evaluerede studier, hvor 11 opfyldte undersøgelseskriterierne (randomisering og kontrolgruppe), vise signifikant BMD-fald i såvel hofte som ryg, ved median dosis af inhalationssteroid på 700-1000 µg/døgn.

Et Cochrane review har ikke vist holdepunkter for fald i BMD eller osteoporose ved behandling i indtil 3 år med inhalationssteroider i konventionelle doser, dvs. < 1000 µg/døgn. Ligeledes har flere undersøgelser med inhalationssteroider i dette niveau ikke kunnet påvise sammenhæng mellem inhalationssteroid og fald i BMD. Hos børn har der heller ikke kunnet påvises sammenhæng mellem inhalationssteroid-behandling og BMD.

Et nyligt populationsbaseret case-control studie har undersøgt risikoen for hoftefraktur. Ved en databaseundersøgelse af 16.341 tilfælde af hoftefraktur over for 29.889 køn- og aldersmatchede individer fandt man, at risikoen for hoftefraktur var associeret med brugen af inhalationssteroider med en odds ratio på 1,26, altså 26 % forøget (95 % CI 1,17-1,36) uden korrektion for systemisk glukokortikoid. Korrigeret for anvendelsen af systemisk glukokortikoid var risikoen 1,19, altså 19 % forøget (95 % CI 1,10-1,28).

Dette er ligeledes fundet i et andet studie, der fandt risikoen korreleret til kumuleret inhalationssteroiddosis, hvilket også synes at

være den afgørende parameter for påvirkning af BMD.

Alt i alt synes de væsentligste faktorer for inhalationssteroid-påvirkning af knoglesystemet således at være alder og kumuleret inhalationssteroiddosis.

### Kliniske anbefalinger

Med baggrund i den nuværende almen viden om inhalationssteroiders mulige bivirkninger på calciumhomeostasen og knogleremodelleringen vil forfatterne anbefale følgende :

*Inhalationssteroider til børn:*

- Rådgivning til forældre og barn om motion og samlet dagligt calcium kostindtag på minimum det for aldersgruppen anbefalede, evt. som kosttilskud.

*Inhalationssteroider til voksne:*

- Rådgivning om motion og sufficient indtag af calcium og vitamin D (1.000 mg og 800 IE, henholdsvis), evt. som kosttilskud.
- Inhalationssteroiddosis over 800 µg/døgn i mere end 5 år bør medføre overvejelse om DXA-skanning (Dual Energy X-ray Absorptiometry) af hofte og ryg.

Peter Schwarz, Forskningsenheden for osteoporose og calciummetabolisk sygdom, Klinisk Biokemisk afdeling, Hvidovre Hospital.

Kim Brixen, Medicinsk Endokrinologisk afdeling M, Odense Universitetssygehus.

Lars Christian Laursen, Lungemedicinsk afdeling Y, KAS Gentofte.

Lars Peter Nielsen, Klinisk Farmakologisk afdeling, Århus Universitetshospital.

Litteraturreferencer fås ved henvendelse til Institutet eller på [www.irf.dk](http://www.irf.dk).

*Dine patienter kan læse mere om  
inhalationssteroider og risiko for  
osteoporose på  
[www.medicinmedfornuft.dk](http://www.medicinmedfornuft.dk)*

# Tibolon – enkelttilskud begrænses til 2 års behandling

Fra februar 2004 blev perioden for tildeling af enkelttilskud ved behandling med tibolon (Livial) begrænset til 24 måneder. Ved genansøgning skal lægen angive begrundelse for fortsat tibolonbehandling.

Tidligere har enkelttilskud til behandling med tibolon været tidsubegrænset og har kunnet imødekommes hos klimakterielle kvinder med behov for østrogensubstitution, hvor sekvensbehandling er uønsket, og hvor billigere kombinationsbehandling efter mindst 3 måneders behandlingsforsøg ikke har kunnet anvendes pga. fx pletblødning. Baggrunden for, at tibolon ikke har generelt tilskud, er præparatets høje pris i forhold til øvrige kombinerede kønshormoner til behandling af klimakterielle gener.

Grundlaget for ændringen er baseret på de seneste anbefalinger om anvendelse af postmenopausal hormonbehandling med udgangspunkt i »Womens Health Initiative Study« og »Million Women Study«. Her fandt man, at hormonbehandling øger risikoen for brystcancer, og at risikoen tilsyneladende er størst for kombineret hormonbehandling, lidt mindre for østrogenbehandling alene og relateret til behandlingsvarigheden. Endvidere øger kombineret hormonbehandling risikoen for hjerte-karsygdom, hvor risikoen er størst inden for det første behandlingsår. Af disse grunde er hormonbehandling ikke længere førstevalgsbehandling ved osteoporose. Hormonbehandling er dog fortsat relevant til behandling af klimakterielle gener, som påvirker livskvaliteten. Behandlingen bør være så kort som mulig og med lavest mulig hormondosis.

Tibolon er et lægemiddel med østrogen, gestagen og androgen effekt, og 2,5 mg er registreret daglig dosis. På nogle væv og organer er effekten af tibolon sammenlignelig med østrogen (Tabel). Således afhjælper 2,5 mg tibolon klimakterielle gener, og effekten svarer til effekten af 1-2 mg østradiol. På knoglerne øger tibolon 2,5 mg knoglemassen på samme måde som 1-2 mg østradiol, men 1,25 mg tibolon har tilsvarende effekt. For tiden udføres et studie med 1,25 mg tibolon mhp. at vurdere effekten af tibolon til forebyggelse af vertebrale frakturer. I det observationelle »Million Women Study« indgik tibolon i opgørelsen. Her øgede tibolon risikoen for brystcancer på samme måde som østrogenbehandling alene, men marginalt mindre end kombineret hormonbehandling.

På lipiderne har tibolon tilsyneladende en gestagen virkning, og effekten kan sammenlignes med en kombinationsbehandling med en høj gestagen/østrogen ratio (Tabel 1). Effekten af tibolon på lipiderne er altså forskellig fra en ren østrogenbehandling. Den kliniske betydning af lipideffekten er dog tvivlsom og bør ikke tillægges for stor betydning. I endometriet er tibolon meget gestagent og har en blødningsprofil, som måske er lidt bedre end kontinuerlig kombineret østrogen og gestagen, idet der ser ud til at være mindre pletblødningstendens inden for det første år af behandling med tibolon end med kontinuerligt kombineret østrogen/gestagen. Ved behandling ud over et år ser der dog ikke ud til at være forskel.

I sammenligning med hormonbehandling er der kun få data om

tibolon i forbindelse med livskvalitet. Det er muligt – men spekulativt – at den androgene effekt kan have betydning for libido.

Der er således argumenter for at sidestille tibolon med østrogen, når det gælder brystcancer, som er en væsentlig årsag til de skærpede retningslinjer for anvendelse af hormonbehandling. Endvidere er tibolons effekt på knoglerne ikke dokumenteret i samme grad som for hormonbehandling. Dette er baggrunden for at lade skærpelsen for hormonbehandling omfatte tibolon. Da det anbefales at re-evaluere behandling med hormoner hvert eller hvert andet år, er enkelttilskuddet til tibolon begrænset til 2 år.

Nina Hannover Bjarnason  
Jens Peter Kampmann  
Institut for Rationel Farmakoterapi

Litteraturreferencer fås ved henvendelse til Institutet eller på [www.irf.dk](http://www.irf.dk).

Tabel. Kvalitativ sammenligning af tibolon og østrogen.

|                               | Tibolon | Østrogen |
|-------------------------------|---------|----------|
| Klimakterielle symptomer      | ↓       | ↓        |
| Osteoporose BMD               | ↑       | ↑        |
| Fraktur                       | ?*      | ↓        |
| Brystkræft                    | ↑**     | ↑        |
| Aterosklerose                 |         |          |
| AMI m.m.                      | ?       | ↑        |
| HDL-kolesterol                | ↓       | ↑        |
| LDL-kolesterol                | →       | ↓        |
| Triglycerid                   | ↓       | ↑        |
| Venetrombose                  | ?       | ↑        |
| Endometrie (blødningstendens) | →       | ↑        |
| Livskvalitet                  | ?       | →        |

\*: Frakturstudie er i gang – data forventes i løbet af 1-2 år.

\*\* : Observationelle data.