

# Fractuurrisico bij patiënten met COPD die intermitterend hooggedoseerde glucocorticoïden gebruiken

Kimberly N. Shudofsky<sup>ab</sup>, Andrea Burden<sup>a</sup>,  
Peter Vestergaard<sup>c</sup> en Frank de Vries<sup>adef\*</sup>

<sup>a</sup> Afdeling Klinische Farmacie en Toxicologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht.

<sup>b</sup> Afdeling Klinische Farmacie, Zuyderland Medisch Centrum, Heerlen en Sittard-Geleen.

<sup>c</sup> Department of Endocrinology, Aalborg University, Aalborg, Denemarken.

<sup>d</sup> Afdeling Farmacoepidemiologie en Klinische Farmacologie, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Universiteit Utrecht, Utrecht.

<sup>e</sup> Care and Public Health Research Institute (CAPHRI), Universiteit Maastricht, Maastricht.

<sup>f</sup> MRC Lifecourse Epidemiology Unit, Southampton General Hospital, Southampton, Verenigd Koninkrijk.

\* Correspondentie: frank.de.vries@mumc.nl.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van Kimberly N. Shudofsky.  
Geen belangenverstrengeling gemeld.

Citeer als: Shudofsky KN, Burden A, Vestergaard P, de Vries F. Fractuurrisico bij patiënten met COPD die intermitterend hooggedoseerde glucocorticoïden gebruiken. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2017;2:a1639.

## Kernpunten

- Er is geen associatie tussen hooggedoseerd intermitterend gebruik van glucocorticoïden en het risico op osteoporotische fracturen bij patiënten met COPD, ongeacht de ernst van de longziekte.
- Chronisch gebruik van hoge doseringen glucocorticoïden leidt wel tot een verhoogd fractuurrisico.
- Profylactische behandeling van fracturen lijkt niet nodig te zijn bij COPD-patiënten die worden behandeld met enkele stootkuren.

## Inleiding

COPD is een chronische, progressieve aandoening met een geschatte prevalentie van 7% en een hoge mortaliteit (18 per 100.000) in West-Europa [1]. Bij exacerbaties worden korte kuren van systemisch toegediende corticosteroiden voorgeschreven. Hoewel niet geadvi-

## ABSTRACT

*Use of high-dose intermittent glucocorticoids and the risk of fracture in patients with COPD*

### OBJECTIVE

To investigate the effects of high-dose intermittent glucocorticoid (GC) use on fracture risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

### DESIGN

Population-based retrospective case-control study.

### METHODS

We conducted this study using data from the Danish National Databases. Cases were subjects  $\geq 45$  years with COPD, who sustained an osteoporotic fracture during the study period (1996-2011). To each case, a control without a fracture was matched by gender and year of birth. Also oral glucocorticoid use was evaluated before the index date. Associations between glucocorticoid use and fracture risk were determined using conditional logistic regression. Adjustments were made for comorbidities, drug use and disease severity.

### RESULTS

Fracture risk in COPD patients currently using high-dose intermittent glucocorticoids was not increased (corrected odds ratio [OR<sub>corr</sub>] 0.70; 95% confidence interval [CI95] 0.49-0.99). GC users with average daily dose  $\geq 15$  mg and cumulative dose  $\geq 1$  g did have a significantly increased fracture risk (OR<sub>corr</sub> 1.34, CI95 1.09-1.64). Stratification of current GC use to average daily dose did not show a clear dose-effect relationship (< 7.5 mg: OR<sub>corr</sub> 1.08, CI95 0.99-1.17; 7.5-14.9 mg: OR<sub>corr</sub> 1.20, CI95 1.07-1.34;  $\geq 15$  mg: OR<sub>corr</sub> 1.15, CI95 0.96-1.37). For cumulative dose a trend was seen (cumulative dose  $\geq 5$  g: OR<sub>corr</sub> 1.15, CI95 1.02-1.31).

### CONCLUSION

COPD patients using high-dose intermittent glucocorticoids do not have an increased risk of osteoporotic fractures, regardless of disease severity. On the contrary, long-term heavy users have a clear fracture risk which is in line with guideline recommendations on fracture prevention.

seerd in internationale richtlijnen, wordt een klein aantal patiënten daarnaast behandeld met een zo laag mogelijke onderhoudsdosering orale glucocorticoïden [2].

Het is bekend dat orale glucocorticoïden het fractuurrisico verhogen [3]. Farmaco-epidemiologisch onderzoek naar de relatie tussen de dagdosis van glucocorticoïden en het risico op fracturen, vormt de basis voor medische richtlijnen voor de preventie van glucocorticoïdegeïnduceerde fracturen, zoals de Nederlandse CBO-richtlijn [4]. Dit onderzoek is echter altijd uitgegaan van een gemiddelde dosis glucocorticoïden, waardoor adviezen over intermitterend gebruik zoals stootkuren ontbreken. Eerder onderzoek liet slechts een kleine toename zien in factuurrisico bij COPD-patiënten die intermitterend hooggedoseerde glucocorticoïdekuren gebruiken. Het ging hierbij om een cumulatieve dosis lager dan 1 g prednisolonequivalent, wat overeenkomt met ongeveer 3 stootkuren [3,5].

Naast glucocorticoïdegebruik is een verminderde longfunctie een onafhankelijke risicofactor voor een lage botdichtheid en fracturen [6,7]. Het verhoogde fractuurrisico wordt mogelijk veroorzaakt door factoren die samenhangen met de ernst van ziekte, zoals roken, een laag lichaamsgewicht en verhoogde inflammatieparameters [8,9]. Er is tot nu toe echter nog geen onderzoek gedaan naar de associatie tussen hooggedoseerd intermitterend systemisch glucocorticoïdegebruik en fractuurrisico, waarbij rekening is gehouden met de ernst van onderliggende COPD.

Het doel van deze studie was om te onderzoeken wat het gezamenlijk effect is van de ernst van de COPD en intermitterend hooggedoseerd corticosteroïdegebruik op het risico op osteoporotische fracturen.

## Methoden

Dit patiënt-controleonderzoek werd uitgevoerd met de Deense Nationale Databases. In Denemarken wordt informatie over ziekenhuisopnames en polikliniekbezoeken sinds respectievelijk 1977 en 1995 geregistreerd in de nationale *patient registry*. Diagnoses worden gecodeerd middels de *International Classification of Diseases and Related Health Problems* (ICD-10). De Deense *Medicines Agency* beheert het landelijke medicatievoorschriftensysteem met informatie over de voorgeschreven medicatie middels ATC-code, en de datum van uitgifte. Al deze systemen zijn gekoppeld via het Deense Burgerservicenummer [10].

'Cases' waren alle personen van 45 jaar en ouder met een doorgemaakte osteoporotische fractuur tussen 1 januari 1996 en 31 december 2011. Controles waren patiënten zonder fractuur en werden gematcht op geboortjaar en geslacht. De datum van de eerste fractuur werd als indexdatum gebruikt voor een case en zijn controle. Een osteoporotische fractuur werd gedefinieerd als een heup- (ICD10-codes S72.0-S72.2), radius/ulna- (S52), wervel- (S12, S22.0-S22.1, S32.0-S32.2, S32.7, S32.8, T08) of humerusfractuur (S42.2-S42.4) volgens de definitie van de Wereldgezondheidsorganisatie [11].

COPD-patiënten werden gedefinieerd als personen van 45 jaar of ouder met een ICD-10-code voor COPD of longemfyseem (J43-44). Indicatoren van de ernst van de ziekte waren het gebruik van inhalatiemedicatie in de zes maanden voorafgaand aan de indexdatum, of een of meer ziekenhuisopnames of bezoeken aan spoedeisende hulp (SEH) gerelateerd aan COPD in de twaalf maanden voorafgaand aan de indexdatum [8].

Patiënten werden wat betreft glucocorticoïdegebruik op basis van de tijd sinds het recentste geregistreerde voorschrift voor de indexdatum ingedeeld in vier groepen: huidige gebruikers (1-91 dagen), recente gebruikers (92-182 dagen), voormalige gebruikers (183-364 dagen) en gebruikers die het in een ver verleden (meer dan 364 dagen geleden) hebben gebruikt. Voor elke huidige glucocorticoïdegebruiker werd zowel de gemiddelde dagelijkse dosis als de cumulatieve dosis geschat. De gemiddelde dagelijkse dosis is berekend door de cumulatieve dosis te delen door de behandelduur (tijd vanaf eerste glucocorticoïdeaflevering tot de indexdatum). De cumulatieve dosis is berekend door alle glucocorticoïdeafleveringen op te tellen via het systeem van *defined daily dosages* [12]. Blootstelling aan glucocorticoïden werd getoond als prednisolonequivalenten. De categorie 'hooggedoseerd intermitterend gebruik' was gedefinieerd als een gemiddelde dagelijkse dosis van ten minste 15 mg en een cumulatieve blootstelling van minder dan 1,0 g prednisolonequivalenten. In deze categorie vallen bijvoorbeeld patiënten die driemaal een stootkuur van dagelijks 30 mg prednisolon gedurende 10 dagen hebben gehad (cumulatieve dosis is 0,9 g). Patiënten die chronisch 15 mg prednisolon per dag gebruiken, gedurende bijvoorbeeld drie maanden, vallen in de categorie 'langdurige grootgebruikers'.

Het fractuurrisico in de verschillende groepen werd geschat door conditionele logistische regressie met behulp van SAS 9.3. Alle resultaten zijn weergegeven als *odds ratio's* (OR) met 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI95). Met behulp van univariate analyse werd onderzocht welke potentiële *confounders* de bèta-coëfficiënt van de OR meer dan 5 procent veranderden. Tevens werden *confounders* toegevoegd op basis van literatuur.

## Resultaten

Er werden 635.536 personen met een osteoporotische fractuur geïnccludeerd en net zoveel controlepersonen. In beide groepen was de gemiddelde leeftijd 68 jaar en het percentage vrouwen 35,3%. Er waren 38.013 (6,0%) fractuurpatiënten en 28.490 (4,5%) controles met COPD. 113.553 (17,9%) fractuurpatiënten hadden in de 6 maanden voor de indexdatum glucocorticoïden gebruikt, tegenover 97.460 (15,3%) personen in de controlegroep.

Tabel 1 laat zien dat huidige glucocorticoïdegebruikers met COPD die intermitterend hooggedoseerde glucocorticoïden gebruikten, geen significant verhoogd risico hadden op een osteoporotische fractuur (OR 1,04; BI95 0,75-

**Tabel 1** Risico op een osteoporotische fractuur bij COPD- versus niet-COPD-patiënten, gestratificeerd naar GC-blootstelling

(n)	Cases (n = 635.536)	Controles (n = 635.536)	OR	BI95	OR <sub>cor</sub> *	BI95
Geen COPD	287.916	292.973	referentie	–	referentie	–
COPD	21.185	16.128	1,34	1,31-1,37	1,03	1,00-1,06
Geen GC-gebruik	10.383	8.601	1,28	1,24-1,33	1,03	0,99-1,07
Ooit GC gebruikt	10.802	7.527	1,48	1,43-1,53	1,06	1,02-1,10
• Ver verleden	4.372	3.221	1,38	1,32-1,44	1,07	1,02-1,13
• Verleden	1.055	833	1,29	1,17-1,41	0,88	0,79-0,97
• Recent	951	696	1,39	1,26-1,53	0,94	0,84-1,05
• Huidig	3.565	2.122	1,70	1,61-1,80	1,12	1,05-1,20
◦ Gemiddelde dagdosering						
< 7,5 mg	1.973	1.284	1,56	1,45-1,67	1,08	0,99-1,17
7,5-14,9 mg	1.162	602	1,96	1,78-2,16	1,20	1,07-1,34
≥ 15 mg	430	236	1,84	1,57-2,15	1,15	0,96-1,37
◦ Cumulatieve blootstelling						
< 1 g	419	310	1,37	1,18-1,59	1,01	0,86-1,18
1-4,9 g	1.154	701	1,67	1,52-1,83	1,09	0,98-1,22
5-9,9 g	786	455	1,75	1,56-1,97	1,15	1,02-1,31
≥ 10 g	1.206	656	1,87	1,70-2,06	1,18	1,06-1,31
◦ Dag- en cumulatieve dosering						
– DD < 7,5 mg						
CD < 1 g	263	188	1,42	1,18-1,71	1,09	0,89-1,34
CD 1-4,9 g	754	476	1,61	1,43-1,80	1,09	0,96-1,24
CD 5-9,9 g	477	291	1,67	1,44-1,93	1,13	0,96-1,33
CD ≥ 10 g	479	329	1,48	1,29-1,71	1,01	0,87-1,18
– DD 7,5-14,9 mg						
CD < 1 g	83	51	1,65	1,16-2,34	1,15	0,79-1,67
CD 1-4,9 g	253	157	1,63	1,34-1,99	0,97	0,78-1,20
CD 5-9,9 g	230	130	1,79	1,44-2,22	1,14	0,90-1,45
CD ≥ 10 g	596	264	2,30	1,99-2,66	1,36	1,16-1,60
– DD ≥ 15 mg						
CD < 1 g	73	71	1,04	0,75-1,44	0,70	0,49-0,99
CD 1-4,9 g	147	68	2,18	1,63-2,90	1,46	1,07-2,00
CD 5-9,9 g	79	34	2,34	1,57-3,51	1,40	0,91-2,16
CD ≥ 10 g	131	63	2,09	1,55-2,83	1,19	0,85-1,65

OR: odds ratio; BI95: 95%-betrouwbaarheidsinterval; GC: glucocorticoïde; DD: gemiddelde dagelijkse dosering in prednisolonequivalenten; CD: cumulatieve blootstelling in prednisolonequivalenten.

\* Gecorrigeerd voor: eerdere fractuur, pneumonie, inhalatiecorticosteroïden, inhalatiebronchodilatoren, antidepressiva, hypnotica, anxiolytica, protonpompremmers, SEH-bezoek voor COPD, ziekenhuisopname voor COPD.

1,44). Na correctie voor indicatoren voor ernst van ziekte werd er geen verhoogd risico op fracturen gevonden (OR 0,66; BI95 0,51-0,84). Het resultaat bleef gelijk wanneer tevens voor overige confounders werd gecorrigeerd (gecorrigeerde OR [OR<sub>cor</sub>] 0,70; BI95 0,49-0,99). Bij de 'langdurige grootgebruikers' (patiënten met een dagdosering van ≥ 15 mg en een cumulatieve blootstelling ≥ 1 g) was het fractuurrisico wel verhoogd (OR<sub>cor</sub> 1,34; BI95 1,09-1,64).

Stratificatie van het huidige glucocorticoïdegebruik naar gemiddelde dagdosering liet geen duidelijke dosis-responsrelatie zien tussen de drie oplopende doseringscategorieën (< 7,5 mg: OR<sub>cor</sub> 1,08; BI95 0,99-1,17; 7,5-14,9 mg: OR<sub>cor</sub> 1,20; BI95 1,07-1,34; ≥ 15 mg: OR<sub>cor</sub> 1,15; BI95 0,96-1,37). Dat gold wel voor de cumulatieve blootstelling: bij een cumulatieve dosis vanaf 5 g nam het fractuurrisico namelijk toe met 15 tot 18%.

## Beschouwing

Het intermitterend gebruik van hoge doses glucocorticoïden bij COPD-patiënten leidde niet tot een verhoogd fractuurrisico, terwijl bij langdurig hooggedoseerd glucocorticoïdegebruik wel een associatie werd gevonden. Deze bevindingen komen overeen met andere studies naar effect van dagelijkse en cumulatieve dosis op fractuurrisico [3,5].

Het feit dat we geen duidelijke dosis-responsrelatie vonden tussen de gemiddelde dagdosering en het fractuurrisico komt niet overeen met de resultaten van Van Staa e.a. [13] die een sterke associatie lieten zien tussen oplopende dagelijkse dosis en fractuurrisico. Deze discrepantie kan verklaard worden door verschil in gebruikte fractuurtypen als eindpunt, namelijk niet-wervelfracturen versus osteoporotische fracturen. Bovendien was dat onderzoek niet beperkt tot COPD-patiënten, in tegenstelling tot ons onderzoek. Met name andere auto-immuunziekten die met glucocorticoïden worden behandeld, zoals inflammatoire darmziekten en reumatoïde artritis, zijn belangrijke risicofactoren voor een verhoogd fractuurrisico.

De hypothese dat de ernst van COPD als onafhankelijk risicofactor een deel van het verhoogd fractuurrisico zou verklaren, werd in deze studie ontkracht. De verwachting was daarnaast dat een langer bestaande longaandoening vanwege het progressieve karakter een maat is voor ernst van ziekte en dus een hoger fractuurrisico zou geven. Dit hebben we echter niet kunnen aantonen, wat niet overeenkomt met de resultaten uit twee andere studies [8,14] waaruit bleek dat de ernst van longziekte een belangrijke determinant was voor het fractuurrisico. Mogelijk ligt de oorzaak in een misclassificatie van de ernst van longziekte. In de huidige studie is de definitie beperkt tot gebruik van inhalatiemiddelen, ziekenhuisopname en SEH-bezoek voor COPD, en is een benadering van het aantal exacerbaties niet meegenomen.

Sterke punten van deze studie zijn de grootte van de steekproef, het feit dat de bronpopulatie de totale Deense populatie omvat en dat we beschikking hadden over gedetailleerde longitudinale voorschriftinformatie over een lange periode.

Er zijn ook een aantal beperkingen. Causale interpretatie is beperkt en *confounding* en vertekening van de resultaten door onbekende oorzaken kunnen niet worden uitgesloten wegens de observationele opzet van de studie. Roken, alcoholgebruik en BMI zouden de resultaten kunnen beïnvloeden, maar gegevens hierover waren niet beschikbaar. Tot slot is er een zekere mate van onderregistratie van COPD [15] waardoor een selectie kan zijn opgetreden van COPD-patiënten die relatief vaak het ziekenhuis bezoeken doordat ze ernstiger ziek zijn.

Concluderend heeft dit onderzoek laten zien dat er geen associatie is tussen hooggedoseerd intermitterend gebruik van glucocorticoïden en het risico op osteoporotische fracturen bij patiënten met COPD, ongeacht de ernst van ziekte. Dit resultaat bevestigt eerder onderzoek

dat profylactische behandeling van fracturen mogelijk niet nodig is bij COPD-patiënten die worden behandeld met enkele stootkuren, terwijl dit bij ‘langdurige grootgebruikers’ wel overwogen kan worden. ■

## Literatuur

- 1 Raheison C, Girodet PO. Eur Respir Rev. 2009 Dec;18(114):213-21.
- 2 Franssen FME, Spruit MA, Wouters EFM. Determinants of polypharmacy and compliance with GOLD guidelines in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2011;6:493-501.
- 3 Majumdar SR, Morin SN, Lix LM, Leslie WD. Influence of recency and duration of glucocorticoid use on BMD and risk of fractures: population-based cohort study. Osteoporos Int. 2013 Sep;24(9):2493-8.
- 4 Richtlijn Osteoporose en Fractuurpreventie, derde herziening. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO; 2011.
- 5 De Vries F, Bracke M, Leufkens HG, Lammers JW, Cooper C, Van Staa TP. Fracture risk with intermittent high-dose oral glucocorticoid therapy. Arthritis Rheum. 2007 Jan;56(1):208-14.
- 6 Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk in patients with chronic lung diseases treated with bronchodilator drugs and inhaled and oral corticosteroids. Chest. 2007 Nov;132(5):1599-607.
- 7 Graat-Verboom L, van den Borne BE, Smeenk FW, Spruit MA, Wouters EF. Osteoporosis in COPD outpatients based on bone mineral density and vertebral fractures. J Bone Miner Res. 2011 Mar;26(3):561-8.
- 8 de Vries F, van Staa TP, Bracke MS, Cooper C, Leufkens HG, Lammers JW. Severity of obstructive airway disease and risk of osteoporotic fracture. Eur Respir J. 2005 May;25(5):879-84.
- 9 van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. Use of inhaled corticosteroids and risk of fracture. J Bone Miner Res. 2001 Mar;16(3):581-8.
- 10 Andersen TF, Madsen M, Jørgensen J, et al. The Danish National Hospital Register. Dan Med Bull. 1999;46:263-8.
- 11 Kanis JA, on behalf of the World Health Organisation Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health care level. Technical report [internet]. United Kingdom: WHO Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases; 2007 [geraadpleegd 2016 dec]. [http://www.shef.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO\\_Technical\\_Report.pdf](http://www.shef.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO_Technical_Report.pdf)
- 12 ATC/DDD Index [internet]. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Norwegian Institute of Public Health; 2017 [geraadpleegd 2016 dec]. [www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)
- 13 van Staa TP, Leufkens HGM, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. Rheumatology (Oxford). 2000 Dec;39(12):1383-9.
- 14 de Vries F, Pouwels S, Lammers JW, et al. Use of inhaled and oral glucocorticoids, severity of inflammatory disease and risk of hip/femur fracture: a population-based case-control study. J Intern Med. 2007 Feb;261(2):170-7.
- 15 Gibson GJ, Lodenkemper R, Lundbäck B, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: Respiratory health and disease in Europe: the new European Lung White Book. Sheffield: European Respiratory Society; 2013.