

Orsakir langtímasykursteranotkunar á Íslandi og algengi forvarna gegn beinþynningu

Ágrip

Unnsteinn I. Júlíusson¹,

Friðrik Vagn Guðjónsson²,

Björn Guðbjörnsson^{1,3}

Inngangur: Ótímabær beingisnun er einn af aðal fylgikvillum langtímasykursterameðferðar. Með virkri forvörn er hægt að draga úr afleiðingum þessa fylgikvilla. Vaxandi þekking á þessu sviði vekur forvitni á því hvernig sykurstera eru notaðir og hvernig staðið er að forvörnum gegn beinþynningu tengdri langtímanotkun þeirra hér á landi.

Efniviður og aðferðir: Upplýsingar voru fengnar frá apótekum á Norð-Austurlandi um allar lyfjaávisanir á prednisólón á árunum 1995 og 1996. Sjúklingar sem fengu að minnsta kosti þriggja mánaða samfellda meðferð með prednisólóni á tímabilinu eða styttri meðferðarkúra, þar sem meðferðartíminn var samanlagður þrjú mánuðir á ári, voru teknir til rannsóknar. Upplýsingum var síðan safnað úr sjúkraskrá á Fjórðungssjúkrahúsinu á Akureyri og á viðeigandi heilsugæslustöð. Allir sjúklingar fengu spurningablað varðandi lyfjanotkun og neysluvenjur, meðal annars á kalki og D-vítamíni.

Niðurstöður: Eitt hundrað níutíu og einn einstaklingur uppfyllti inntökuskilyrði (0,72% af íbúum svæðisins), 106 konur (55%) og 85 karlar (45%).

Meðalaldur var 66 ár (17-93). Gigtar- og lungnasjúkdómar voru algengasta ábendingin fyrir meðferðinni. Samkvæmt sjúkraskrá voru 50 sjúklingar skráðir með beinþynningu (26%) og 39 einstaklingar höfðu hlotið beinbrot (20%), þar af höfðu 32 fengið samfall í hrygg. Alls neyttu 91% einstaklinganna reglulega mjólkurafurða, 52% tóku lýsi og 37% tóku reglulega kalktöflur. Tuttugu og fjórar konur voru á uppbotarhormónameðferð eða 21% þeirra kvenna er komnar voru á tíðahvörf. Sautján sjúklingar (9%) voru á meðferð með bífosfónötum, 16 þeirra voru taldir hafa beinþynningu og höfðu fengið beinbrot áður en bífosfónatmeðferðin var hafin.

Ályktanir: Fylgikvillar eru algengir meðal sjúklinga á langtímasykursterameðferð, þar með talin meint beinbrot vegna beinþynningar. Stór hluti sjúklinga á langtímasykursterameðferð tryggir sér kalk- og D-vítamíninntöku, en annarri forvarnarmeðferð gegn beinþynningu er ábótavant. Þeir sjúklingar er fá sérhæfða meðferð gegn beinþynningu hefja hana fyrst eftir að alvarlegir fylgikvillar hafa

ENGLISH SUMMARY

Júlíusson UI, Guðjónsson FV, Guðbjörnsson B

Community use of oral glucocorticosteroids in Iceland and prophylactic treatment for steroid-induced osteoporosis in daily clinical practice

Læknablaðið 2001; 87: 23-9

Objective: The use of oral corticosteroids is one of the most common causes of iatrogenic osteoporosis. Recently, therapeutic guidelines dealing with the skeletal complication of corticosteroids have been published. Therefore, it is of interest to evaluate indication for long-term therapy with corticosteroids and the frequency of active intervention against steroid induced osteoporosis in daily clinical practice.

Material and methods: After approval by the Committee on Medical Ethics and the Commission of Data Protection all recipes on corticosteroids in drugstores during two years period in the area of North-east Iceland (population 26,664) were gathered. Thereafter, information was collected from medical records at the Health Care Centres and the local Hospital. Patients who were taking corticosteroids for at least three months per year or in a repeated periods (totally three months annually) were included in the study. These patients also received a questionnaire concerning hormone replacement therapy and dietary consumption of calcium and D-vitamin.

Results: One hundred and ninety-one patients were included in the study or 0.7% of the population. The mean age was 66 years (17-93) and 55% were females. Rheumatic and pulmonary disorders were the most frequent indication of the corticosteroid treatment. Twenty percents of the patients had expired an osteoporosis related fractures and 26% of the patients had supposed corticosteroids induced osteoporosis. Fifty-two percents of the patients were on sublingual D-vitamin (fish liver oil) and 37% were taking calcium-tablets, while 91% of the patients were consuming milk products regularly. Nine percents of the patients were taking bisphosphonates and 21% of postmenopausal women were on hormone replacement therapy.

Conclusions: Relatively few patients on long term corticosteroids are on primary prevention against corticosteroids induced osteoporosis, although several patients are on D-vitamin and calcium sublingual. Specific treatment against osteoporosis was in most cases instituted secondary to osteoporotic complications. Thus, corticosteroids prescribing doctors are urged to apply the new therapy alternatives against corticosteroid-induced osteoporosis to their patients.

Keywords: corticosteroids, osteoporosis, prevention.

Correspondence: Björn Guðbjörnsson. E-mail: bjorngu@rsp.is

¹Lyflækningadeild Fjórðungssjúkrahúsins á Akureyri, ²Heilsugæslustöðin á Akureyri, ³Rannsóknarstofan í gigtarsjúkdómum, Landspítala Hringbraut. Fyrirspurnir, bréfaskipti: Björn Guðbjörnsson Rannsóknarstofunni í gigtarsjúkdómum, Landspítala Hringbraut, 101 Reykjavík. Sími: 560 2057; netfang: bjorngu@rsp.is

Lykilorð: sykurstera, beinþynning, forvarnir.

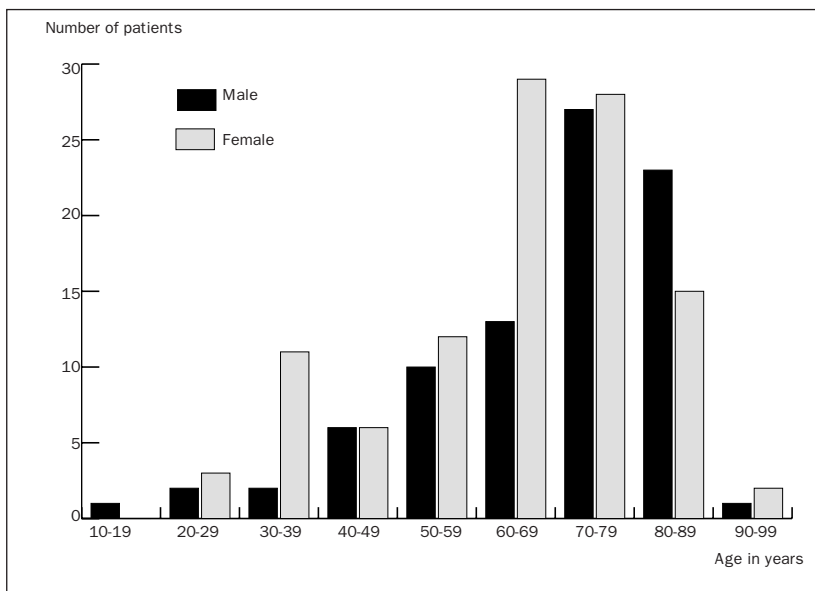


Figure 1. Age and sex distribution of 191 patients taking continuous oral corticosteroids for at least three months.

gert vart við sig. Höfundar vilja hvetja lækna til að nýta sér nýja meðferðarmöguleika gegn beinþynningu í tengslum við sykurstera meðferð. Með virkri forvarnarmeðferð strax í upphafi sykurstera meðferðar, einkum hjá áhættuhópum, mætti ef til vill draga úr þessum alvarlega fylgikvilla og fækka þannig ótímabærum beinbrotum.

Inngangur

Þann 21. september 1948 gaf bandaríski gigtlæknirinn Philip Showalter Hench einum iktsýkisjúklinga sinna efnasamband er samstarfsfélagi hans, efnifræðingnum Edward Calvin Kendall, hafði tekist að einangra úr berki nýrnahetna (1). Efni þetta nefndu þeir *Compound E*. Efnasambandið hafði undraverð áhrif á líðargigtareinkenni sjúklingsins samanborið við kólesterólblöndu, sem þeir notuðu sem lyfleysu. *Compound E* nefndu þeir síðar kortisón. Þeir félagar Hench og Kendall, ásamt svissneska efnifræðingnum Tadeus Reichstein, voru aðeins tveimur árum síðar heiðraðir með Nóbelsverðlaunum (2).

Hálfri öld síðar gegna sykurstera enn mikilvægu hlutverki í meðferð margra langvinnra bólgusjúkdóma og ýmissa bráðakvilla (3-5). Sykurstera virka bæði fljótt og vel sem bólgudempanði lyf, en þeim fylgja margir kvillar, sérstaklega hjá þeim er nota sykurstera til lengri tíma (4,6). Alvarlegastur þeirra er líklega ótímabær beinþynning. Sykurstera eru algengasta orsök beinþynningar af völdum læknismeðferðar, að minnsta kosti hjá yngri einstaklingum (7,8). Ennfremur eru gigtarsjúklingar á sykurstera meðferð í tvöfaldri hættu á beinbrotum fram yfir það sem beinþéttni þeirra segir til um (9,10).

Á árunum 1995 og 1996 voru seldar hér á landi rúmlega 2,3 milljónir taflna af prednisólóni (munnlegar upplýsingar: Björn Aðalsteinsson, Delta hf.) og tæplega 400 þúsund dexametasóntöflur (munnlegar upplýsingar: Daníel Gunnarsson,

Farmasíu ehf.). Ótalin eru þá önnur lyfjaform sykurstera, svo sem til inndælingar, innöndunar eða til útvortis nota. Notkun þessa lyfjaflokks er því umtalsverð hér á landi. Eingöngu tvær erlendar rannsóknir liggja fyrir á umfangi langtímanotkunar sykurstera innan heilsugæslunnar (11,12). Fyrri rannsóknin var framkvæmd á átta tölvuvæddum heilsugæslustöðvum í nágrenni Nottinghamshire í Bretlandi (11), en seinni rannsóknin (12) byggist á efniviði úr breska heilsugæslugagnagrunninum (The UK General Practice Research Database (13)). Rannsóknir þessar sýna að 0,5-0,9% Breta eru á langtímameðferð með sykurstera. Á sama tíma hafa aðrar rannsóknir sýnt að meðferðarmöguleikar til varnar beinþynningu hjá sjúklingum á langtíma-sykurstera meðferð eru vannýttir (6,14).

Á síðustu árum hafa sérfræðingafélög í Bretlandi (15,16) og Bandaríkjum Norður-Ameríku (17,18) lagt fram tillögur um hvernig staðið skuli að forvörnum gegn beinþynningu af völdum langtíma-sykurstera meðferðar. Hérlandis eru í undibúningi tillögur að hinu sama á vegum landlæknisembættisins (munnlegar upplýsingar: Sigurður Helgason, ritstjóri Klínískra leiðbeininga, landlæknisembættið). Við þessi tímamót er áhugavert að kanna þann hóp sjúklinga sem er í þörf fyrir langtíma-sykurstera meðferð á Íslandi.

Markmið þessarar rannsóknar er í fyrsta lagi að kanna fjölda einstaklinga hér á landi sem þarfnast langtíma-sykurstera meðferðar og í öðru lagi að kanna ábendingar fyrir meðferðinni. Ennfremur að gefa marktæka hugmynd um það til hvaða meðferðarráða er gripið til þess að fyrirbyggja beinþynningu af völdum langtíma-sykurstera meðferðar.

Efniviður og aðferðir

Að fengnu samþykki yfirlækna og héraðslækna Norðurlandshéraðs eystra voru upplýsingar fengnar frá öllum apótekum á Norð-Austurlandi um einstaklinga, sem fengið höfðu afgreidda sykurstera (prednisólón; H 02 A B 06) samkvæmt lyfseðli á 24 mánaða tímabili; 01.01.95-31.12.96. Þeim, sem fengið höfðu ávísað sykurstera oftast en einu sinni, var sent bréf síðla vetrar 1997 með upplýsingum um rannsóknina og samþykktaryfirlýsingu til undirritunar, þar sem sjúklingarnir gáfu leyfi til upplýsingasöfnunar úr sjúkraskrá. Einnig fylgdi umræddu bréfi spurningablað um neysluvenjur, sjá nánar að neðan. Þeir sem ekki svöruðu innan átta vikna fengu ítrekunarbref.

Á Norðurlandi eystra voru á rannsóknartímabilinu starfandi fimm sérfræðingar í lyflækningum og undirgreinum þeirra; tveir gigtlæknar, hjartalæknir, lungnalæknir og sérfræðingur í meltingarfærarsjúkdómum. Auk þess starfaði einn öldrunarlæknir á svæðinu og sérfræðingur í krabbameinslækningum kom í reglulegar vitjanir. Af 22 heilsugæslulæknum

voru þrjú með aðra sérgrein en heimilislækningar; einn hafði lyf- og lungnalækningar sem sérgrein, annar var sérfræðingur í húð- og kynsjúkdómum og sá þriðji var sérfræðingur í barnalækningum. Nærri öll þjónusta sérfræðilækna á Norðurlandi eystra er veitt á Fjórðungssjúkrahúsinu á Akureyri (FSA). Samtals starfa 48 læknar á Norðurlandi eystra, auk 10-12 aðstoðarlækna sem eru í starfsþjálfun á FSA.

Sjúklingar, sem voru að minnsta kosti í þrjú mánuði

samfelt á meðferð með sykursturum á tímabilinu, voru teknir til rannsóknar og einnig þeir sem fengu endurteknar meðferðarhrinur, sem samanlagt náðu þremur mánuðum á ári. Einstaklingar er ekki höfðu lögheimili á Norð-Austurlandi voru útilokaðir frá rannsókninni, svo og þeir er neituðu þátttöku.

Spurningablaðið sem fylgdi kynningarbréfinu til sjúklinganna samanstóð af fimm aðalspurningum varðandi neyslu mjólkurafurða, kalks, vítamína, lýsis, auk annarrar lyfjanotkunar en prednisólons, svo sem hormónalyfja, kalsítóníns eða bísfosfónata.

Upplýsingum var safnað á kerfisbundinn hátt úr sjúkraskrár varðandi eftirfarandi þætti: ábendingar fyrir meðferð, upphafs- og viðhaldsskammta prednisólons, meðferðarlengd og skráða fylgikvilla. Ennfremur var staðfest úr sjúkraskrár önnur lyfjanotkun á rannsóknartímabilinu. Að lokum voru skoðaðar meðferðarákvarðanir er beindust gegn beinþynningu. Upplýsingum var safnað í töflureikniforritið Excel-Pc á dulkóðuðu formi.

Rannsóknaráætlunin var samþykkt af siðanefnd læknaráðs Fjórðungssjúkrahúsins á Akureyri (21.04.97) og Tölvunefnd Dómsmálaráðuneytisins (16.04.97). Siðanefnd landlæknisembættisins fjallaði einnig um rannsóknaráætlunina (26.06.97).

Niðurstöður

Notkun sykurstera: Á rannsóknartímabilinu voru gefnir út 1.977 lyfseðlar á prednisólón til 748 einstaklinga. Þrjú hundruð fjórutíu og níu sjúklingar fengu ávísað prednisólóni oftast en einu sinni og af þeim uppfyllti 191 sjúklingur skilmerki rannsóknarinnar, það er að segja 0,72% af 26.664 íbúum Norð-Austurlands voru á langtímasykursterameðferð á rannsóknartímabilinu.

Meðalaldur sjúklinganna var 66 ár (17-93 ár): 64 ár fyrir konur og 68 ár fyrir karla. Konur voru heldur fleiri en karlar eða 106 (55%) á móti 85 körlum (45%). Kynjahlutfall eftir aldri kemur fram á mynd 1.

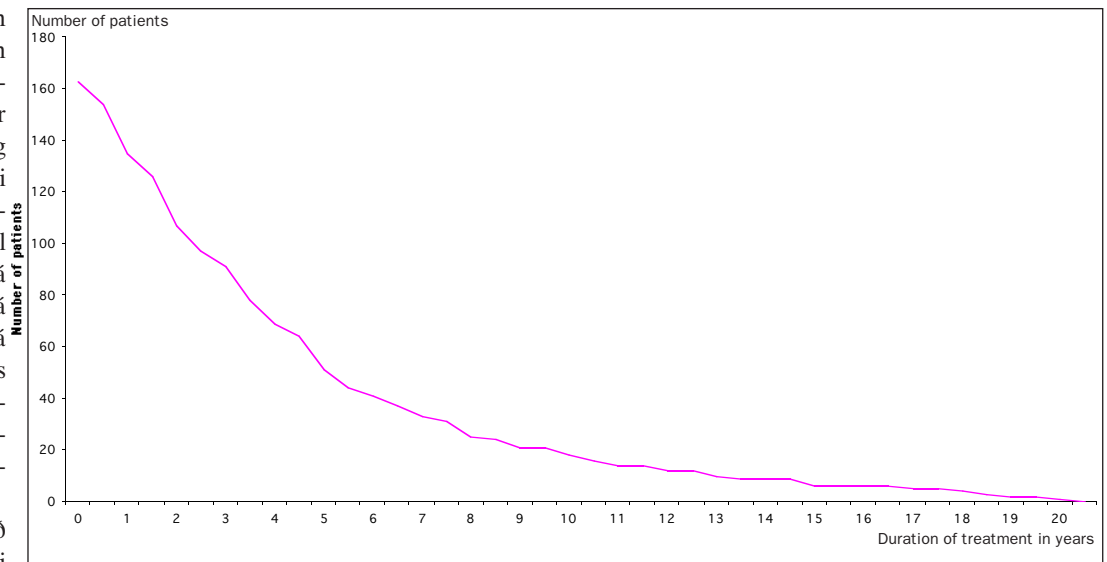


Figure 2. Duration in years of continuous oral corticosteroid treatment in 163 patients. The time length is calculated from the start of the treatment to the end of the treatment or to the data of the study.

Heildarmeðferðartímann var hægt að reikna út hjá 163 einstaklingum, þeir voru á sykursterameðferð að meðaltali fjögur ár og sjö mánuði (3-300 mánuðir) (mynd 2). Meðferðartími var reiknaður frá meðferðarbyrjun og fram að rannsóknardegi. Hjá þessum 163 sjúklingum var upphafsskammtur prednisólons að meðaltali 24 mg á dag (5-80 mg/dag), en viðhaldsskammtur var að meðaltali 6 mg á dag (2-15 mg/dag). Enginn munur var á kynjum með tilliti til lyfjaskammta eða meðferðarlengdar.

Meðferðarábendingar: Gigtarsjúkdómar (44%) og lungnasjúkdómar (33%) voru algengustu orsakir langtímasykursterameðferðar, sjá nánar meðferðarábendingar í töflu I.

Skráðar aukaverkanir: Eingöngu 33% sjúklinganna (n=63) höfðu samkvæmt sjúkraskrár engar skráðar aukaverkanir er tengja mætti sykurstera-meðferðinni. Hins vegar voru Cushingsútlit (26%), beingisnun eða beinþynning (26%) og beinbrot (20%) oft nefnd í sjúkraskrár sem fylgikvilli meðferðarinnar (tafla II).

Ekki var unnt að fá fram niðurstöður úr beinþéttimælingum er framkvæmdar voru með fram-

Table I. Medical disorders for which oral corticosteroids were prescribed in 191 patients on long term treatment with corticosteroids.

Disorder	No of patients	(%)
Chronic pulmonary disease	59	(30.9)
Polymyalgia rheumatica	54	(28.3)
Rheumatoid arthritis	20	(10.5)
Inflammatory bowel disease	15	(7.9)
Poststatus organ transplantation	8	(4.2)
Temporalis arteritis (biopsy proven)	6	(3.1)
Neoplasma	6	(3.1)
Dermatological disorders	5	(2.6)
Pulmonary fibrosis	4	(2.1)
Connective tissue diseases	4	(2.1)
Other disorders	10	(5.2)
Total	191	(100)

Table II. Complications, supposed due to long term treatment with corticosteroids, registered in 191 patients records. No complication which could be related to the corticosteroids therapy was recored in 63 out of 191 patients records (33.0%).

Complication	No of patients	(%)
Osteoporosis (assumed)	50	(26.2)
Cushingoid changes	49	(25.7)
Fractures (assumed osteoporosis related*)	39	(20.4)
Edema	37	(19.4)
Infections problems	24	(12.6)
Gastrointestinal complaints	20	(10.5)
Cataract / glaucoma	18	(9.4)
Hypertention	16	(8.4)
Hyperglycemia / diabetes mellitus	15	(7.9)
Dermal atrophy	14	(7.3)
Mental symptoms	11	(5.7)
Muscular atrophy	4	(2.1)
Thrombosis	4	(2.1)
Oral mucosal symptoms	1	(0.5)

* 32 compression fractures in columna vertebralis; three fractures of distal ulna and one fracture of colum femoris, subtrochanter, tibia and fibula.

handleggsmæli staðsettum á FSA, en mælirinn var óáreiðanlegur vegna tíðra bilana. Mælirinn var á rannsóknartímabilinu sendur utan til viðgerðar og urðu það síðar örlög hans að hverfa í hafið með strandi Vikartinds veturinn 1997. Tvær konur voru beinþéttimældir á rannsóknartímabilinu á Sjúkrahúsi Reykjavíkur (Dual X-ray Absorption aðferð). Önnur þeirra reyndist með beinþynningu, en hin hafði góðan beinhag.

Beinbrot: Þrjátíu og níu sjúklingar, 25 konur (64%) og 14 karlar (36%), höfðu beinbrotnað eftir að sykursterameðferðin hófst. Algengast voru samföll í hryggjarbolum eða 32, þar næst þrjú framhandleggsbrot. Einn sjúklingur hafði brotnað á lærlegghálsi og annar hafði brotnað við mjaðmarhnútuna, enn annar sjúklingur hafði ökklabrotað og sá fjórði fengið brot á dálk. Einn sjúklingur hafði bæði fengið samfall í hrygg og framhandleggsbrot og annar sjúklingurinn sem hafði lærleggsbrotnað hafði líka brotnað á mjaðmagrind. Meðalaldur þeirra sem höfðu sögu um beinbrot var 75 ár (62-90 ár) eða níu árum hærri en meðferðarhópsins í heild ($p > 0,0001$). Upphafs- og viðhaldsskammtur prednisólóns í þessum hópi var hinn sami og fyrir allan meðferðarhópinn (26 mg á móti 24 mg og 6,3 mg á móti 6,0 mg prednisólón) og mögulegt var að áætla meðferðarlengdina hjá 23 einstaklingum, en að meðaltali leið 31 mánuður (3-168) frá meðferðarbyrjun að beinbroti.

Dánarorsakir: Tuttugu og sjö sjúklingar létust á rannsóknartímabilinu, meðalaldur þeirra var 74 ár. Dánarorsakir þeirra voru eftirfarandi: 10 sjúklingar létust úr öndunarbílun og þrjár úr lungnabólgu, átta sjúklingar dóu vegna hjartasjúkdóma, fimm vegna illkynja sjúkdóma og einn sjúklingur dó vegna heila-blæðingar. Átta þessara einstaklinga (30%) höfðu fengið beinbrot.

Forvörn gegn beinþynningu: Samkvæmt sjúkraskrárum voru meðferðarráðstafanir gegn beinþyn-

ningu færðar til bókar hjá 61 sjúklingi (32%). Ef frá eru taldar 15 konur, sem héldu áfram hormónauppbótarmeðferð sinni við upphaf sykursterameðferðarinnar, fengu 46 sjúklingar ítarlegri meðferðarráðleggingar gegn beinþynningu samkvæmt sjúkraskrárum. Meðalaldur þessa hóps var 66 ár (23-93 ár) sem samanstóð af 46 konum og 15 körlum.

Eitt hundrað sextíu og fjórir einstaklingar voru á lífi er rannsóknin var framkvæmd veturinn 1997. Eitt hundrað þrjátíu og tveir (80,5%) þeirra útfylltu spurningablað um neysluvenjur. Niðurstöður þessara spurningablaða sýndu að 93% karla og kvenna neyttu reglulega mjólkurvara. Auk þess tóku 37% einnig kalktöflur daglega. Fimmtíu og tvö prósent hópsins tóku reglulega lýsi og tryggðu sér þannig dagsþörf af D-vítamíni. Þrjátíu og átta sjúklingar (29%) tóku bæði kalk og D-vítamín daglega.

Af 106 konum höfðu 86 eða 81% náð tíðahvörfum, meðalaldur þeirra var 64 ár. Aðeins 18 þeirra (21%) fengu hormónauppbótarmeðferð á rannsóknartímabilinu. Enginn karl fékk meðferð með karlkynshormónum sem vörn eða meðferð gegn beinþynningu.

Bísfosfónöt tóku 10 konur og sjö karlar eða 9% sjúklingahópsins. Fjórtán þessara sjúklinga höfðu sögu um beinbrot og tveir sjúklingar til viðbótar höfðu beinþynningu án beinbrota (annar þeirra hafði gengist undir beinþéttimælingu). Þannig tóku 16 sjúklingar bísfosfónöt sem meðferð gegn greindri beinþynningu, en einungis einn karl með sykursýki og nýgreinda fjölvöðvagigt fékk bísfosfónatameðferð í forvarnarskyni.

Tveir sjúklingar með beinþynningu og samfallsbrot í hrygg höfðu fengið kalsítónínkúra í stuttan tíma sem hluta af verkjastillandi meðferð meðan á sjúkrahúsdvöl stóð.

Beinbrot og beinþynningarmeðferð: Rúmlega þriðjungur hópsins (36%), sem höfðu fengið beinbrot, voru meðhöndlaðir með bísfosfónötum, sem samsvarar að 32% þeirra sjúklinga er taldir höfðu verið með beinþynningu samkvæmt sjúkraskrárum fengu meðferð með lyfi af þessum flokki. Tuttugu og níu sjúklingar (58%) er höfðu beinþynningu samkvæmt sjúkraskrárum höfðu hvorki fengið hormónauppbótarmeðferð né meðferð með bísfosfónötum. Hins vegar tóku 44% þeirra reglulega kalktöflur og 58% þeirra tryggðu sér D-vítamín inntöku með reglulegri neyslu lýsis.

Umræða

Rannsókn okkar nær til tæplega tíunda hluta íbúa landsins og lýsir ávisunarvenjum heilsugæslulækna og annarra sérfræðilækna á sykursterum yfir tveggja ára tímabil á öllu Norð-Austurlandi. Í ljósi þessa verður að telja að niðurstöðurnar séu marktækar og óhætt sé að varpa þeim yfir á landið í heild sinni. Rannsóknin sýnir að 0,72% íbúa Norðurlands eystra eru á

langtímasykursterameðferð, sem samsvarar því að um 2000 Íslendingar séu á langtímameðferð með sykursteraum á hverjum tíma og allt að 300 þeirra hafi fengið beinbrot, sem að einhverju leyti má rekja til meðferðarinnar. Fylgikvillar langtímasykursterameðferðar eru því stórt þjóðhagslegt heilbrigðisvandamál, sem kallar á aðgerðir af hendi heilbrigðisfyrivalda.

Á rannsóknartímabilinu fengu rúmlega 700 einstaklingar ávísað prednisólóni, í flestum tilvikum til skammtímanotkunar. Fjórdi hver einstaklingur þarfnast þó langtímameðferðar. Hlutfall þetta er svipað og í Bretlandi, þar sem 20% þeirra er fengu ávísað sykursteraum voru enn á meðferðinni að sex mánuðum liðnum (12). Ábendingar fyrir langtímasykursterameðferð hér á landi eru þær sömu og erlendis, þar sem bólgusjúkdómar í stoðkerfi og lungum eru algengastar. Iðrabólgusjúkdómar virðast vera algengari ábending hér á landi en í Bretlandi, eða 8% miðað við 1-3% (11,12). Ennfremur er meðalskammtur og meðferðartími hér á landi samþærilegur og í fyrirnefndum rannsóknum. Nýleg bandarísk rannsókn sýnir að lungnaleytnar og sérfræðingar í meltingarfærasjúkdómum nota hærri skammta af sykursteraum en gigtlækna (13,8 mg; 12,7 mg; 8,0 mg prednisólón), en sjúklingar gigtlækna eru lengur á meðferðinni eða að meðaltali 85 mánuði, samanborið við 41 og 61 mánuð hjá hinum sérfræðingunum (19).

Aukaverkanir af völdum langtímasykursterameðferðar eru oft nefndar í sjúkraskrá. Beinþynning var oftast nefnd eða í fjórðu hverri sjúkraskrá og sjötti hver sjúklingur hafði fengu einkenni um samfallsbrot í hrygg. Rannsókn okkar er á engan hátt tæmandi hvað aukaverkanir varðar, enda ekki skráð framskyggnt. Í framskyggnt rannsókn meðal 128 astmasjúklinga höfðu 11% þeirra er tóku reglulega sykurstera í töfluformi samfallsbrot, en enginn þeirra er ekki voru meðhöndlaðir með sykusteratöflum (20). Beinbrot eru hvað alvarlegastir fylgikvillar langtímasykursterameðferðar, bæði valda þau líkamlegum kvölum og hafa áhrif á lífshorfu þeirra er verða fyrir því óláni (21), sérstaklega hvað varðar karla (22). Ennfremur valda ótímabær beinbrot þjóðfélaginu miklum samfélagskostnaði (23).

Allt frá dögum Harvey Cushing hafa tengslin milli ofurmagns kortisóls og ótímabærrar beineyðingar verið þekkt (24) og getur beinþynning verið fyrsta einkenni sjúklinga með heilkenni Cushings (25). Fljótlega eftir að farið var að nota sykurstera gerðu menn sér grein fyrir þessum alvarlega fylgikvillum. Sykursterar draga bæði úr nýmyndun beins og auka beinniðurbrot. Hið fyrirnefnda er vegna beinna áhrifa á beinfrumur, en sykusterar draga úr myndunargetu þeirra á stoðefni beinsins, sem mæla má óbeint með magni osteókalíns í blóði (26). Sykusterar hafa einnig neikvæð áhrif á framleiðslu margra kyn-

hormóna og þannig geta þeir valdið enn frekari beinþynningu (27). Áhrif sykurstera á paratýrín voru talin vera ein af aðalorsökum beinþynningar tengdri sykursteraum, en á síðustu árum er hlutverk paratýríns talið vera óverulegt (15,26). Á hinn bóginn trufla sykusterar verkun D-vítamíns í þörmum og valda þannig röskun á kalsíumbúskap (28) með þeim afleiðingum að ofvirkni verður í kalkkirtlum. Þessi verkunarmáti hefur einnig verið talinn hafa óveruleg áhrif (15). Í þessu samhengi er rétt að benda á að kalk og D-vítamín hemur aðeins að litlu leyti það beintap sem sykusterar valda (15), sérstaklega ef litið er til lengri tíma og beinþéttinnar í mjóðm (29). Þótt engar rannsóknir hafi sýnt að hvorki D-vítamín né kalk komi í veg fyrir beinbrot sjúklinga á sykusterameðferð, er talið rétt að tryggja dagsþörf kalks og D-vítamíns hjá öllum þeim er meðhöndlaðir eru með sykursteraum, enda hvort tveggja ódýr forvörn (15-18,30).

Sykusterar valda fyrst og fremst beintapi í upphafi sykusterameðferðar (29). Fimmtán prósent þeirra sem fara á langtímameðferð geta gert ráð fyrir samfallsbroti þegar á fyrsta meðferðarárinu (31). Sykusterar valda ekki eingöngu beintapi, heldur breyta þeir einnig innri uppbyggingu beina og valda þannig aukinni brotaáhættu (9,10,32,33). Áhættan á beinbrotum hjá sjúklingum á langtímasykursterameðferð er tvisvar sinnum hærri miðað við sömu beinþéttningildi en hjá þeim er ekki hafa fengið sykurstera (10,32,33). Því hefur verið lagt til að sjúklingar á langtímasykursterameðferð skuli taldir hafa beinþynningu þegar beinþéttningildi þeirra er lægra en -1,5 staðalfrávik frá beinhag viðmiðunarahóps (9,10,32,33), en ekki -2,5 staðalfrávik eins og alþjóðleg greiningarskilmerki fyrir beinþynningu kveða á um (34). Í dag eru beinþéttningismælingar á Landspítala Fossvogi og Fjórðungssjúkrahúsinu á Akureyri. Einnig er unnt að framkvæma beinþéttningismælingar með tölvusneiðmyndatækjum og með ómtækni.

Meirihluti þátttakenda tryggði sér kalk- og D-vítamíninntöku. Hins vegar tryggðu eingöngu 21% kvenna, sem komnar voru yfir tíðahvörf, sér hormónameðferð, sem er þó helmingi herra hlutfall en meðal breskra kvenna á sykusterameðferð (11). Þriðjungur íslenskra kvenna á aldrinum 64-69 ára hafa notað hormónauppbótarmeðferð, en eingöngu tíunda hver kona á þessum aldri er kemur á Leitarstöð Krabbameinsfélags Íslands notfærir sér þetta meðferðarform (35). Hlutfall kvenna á sykusterameðferð er nýta sér hormónauppbótarmeðferð virðist því vera helmingi herra en meðal jafnaldra þeirra.

Einingis einn sjúklingur fékk meðferð með bífosfónötum í forvarnarskyni samhliða sykusterameðferðinni. Hins vegar var þriðjungur þeirra sjúklinga sem voru með þekkt beinþynningarbrot með-

höndlaður með lyfjum af þessum flokki. Notkun bísfosfónata í forvarnarskyni er einnig lítil í bresku rannsóknunum (0,6-2,4%). Ef miðað er við að okkar rannsókn er gerð á lyfseðlum útgefnum 1995-1996 og að bísfosfónöt til notkunar gegn beinþynningu voru fyrst skráð hér að landi í byrjun árs 1996, verður að telja að hlutfall sjúklinga sem meðhöndlaðir voru vegna meintra fylgikvilla beinþynningar sé ásættanlegt.

Samkvæmt erlendum meðferðarleiðbeiningum skal gera forvarnarráðstafanir þegar sykursterameðferð er ráðgerð í að minnsta kosti sex mánuði og þar sem skammtar verða stærri en 7,5 mg af prednisólóni. Staðfesti beinþéttimælingar hins vegar beinþynningu í upphafi meðferðarinnar skal að sjálfsögðu grípa til meðferðar við beinþynningu samkvæmt alþjóðlegum ráðleggingum (34). Í öðrum tilfellum þarf að tryggja kalk- og D-vítamíninntöku og taka afstöðu til hormónauppbótarmeðferðar hjá konum (36) og sömuleiðis þarf að íhuga gjöf andrógena hjá körlum með skerta kynhormónaframleiðslu (37). Ný kynslóð hormónalyfja, svokallaðir sértækir östrógenviðtaka móttrar, eiga eftir að sanna gildi sitt gegn sykursteraorsakaðri beinþynningu. Bísfosfónöt eru þau lyf sem reynst hafa best til varnar beintapi og til þess að bæta beinþynningu af völdum sykurstera (31,38-40). Ennfremur eru bísfosfónöt eini lyfjaflokkurinn sem sannanlega fækka mjaðmar- og samfallsbrotum hjá einstaklingum á langtíma-sykursterameðferð (38, 40).

Aldrei er of seint að grípa til forvarna eða meðferðar gegn beinþynningu af völdum sykurstera. Auk ofanefndra forvarnarmöguleika er ætíð nauðsynlegt að endurmeta ábendinguna fyrir sykursterameðferðinni og skammtastærð. Sykursteragjöf annan hvern dag dregur úr beintapi, en kemur ekki í veg fyrir beinþynningu (42). Einnig má í völdum tilfellum nota deflazacort í stað prednisólóns, en svo virðist sem það hafi ekki eins neikvæð áhrif á beinumsetningu en prednisólón (43,44).

Í hnotskurn sýnir rannsókn okkar að það má gera ráð fyrir því að um 2000 Íslendingar séu á samfelldri sykursterameðferð og margir þeirra hafa alvarlegar aukaverkanir, meðal annars beinbrot er tengja má meðferðinni. Ennfremur sýnir rannsókn okkar að fjölga þarf þeim einstaklingum sem fá virka meðferð gegn beinþynningu, en þó þarf fyrst og fremst að stóruka almennt forvarnarstarf. Heilbrigðisyrifvöld þurfa að stuðla að almennri fræðslu til allra heilbrigðisstarfsmanna er koma að umönnun sjúklinga á langtíma-sykursterameðferð og sömuleiðis þarf að tryggja að upplýsingarnar um forvarnir nái til sjúklinganna sjálfra. Að lokum þurfa lækna, er ávísá sykurstera, að nýta sér til fullnustu þá forvarnar- og meðferðarmöguleika sem fyrir hendi eru í dag. Einungis þannig má koma í veg fyrir alvarlega fylgikvilla langtíma-sykursterameðferðar.

Þakkir

Höfundar vilja þakka lækna riturum og skjalavörðum á lyflækningadeild FSA og heilsugæslustöðvum á Norðurlandi eystra fyrir veitta aðstoð. Einnig þökkum við héraðslækni Norðurlands eystra, öllum heilsugæslulæknum og öðrum sérfræðingum ásamt apótekum á svæðinu fyrir gott samstarf. Hagstofu Íslands er þakkað fyrir veittar upplýsingar um dánarorskakir. Rannsóknin var styrkt af vísindasjóði FSA.

Heimildir

- Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: Compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1949; 24: 181-97.
- Liljestrand G. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1950: „for their discoveries relating to the hormones of the adrenal cortex, their structure and biological effects“. The Official Web Site of The Nobel Foundation: <http://www.nobel.se/medicine/>
- Boumpas DT, Chrousos GP, Wilder RL, Cupps TR, Balow JE. Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates. *Ann Intern Med* 1993; 119: 1198-208.
- Holland EG, Taylor AT. Glucocorticoids in clinical practice. *J Fam Pract* 1991; 32: 512-9.
- Cupps TR, Fauci AS. Corticosteroid-mediated immunoregulation in man. *Immunol Rev* 1982; 65: 133-55.
- Hougaard DM, Peterson GM, Bleasel MD, Randall CT. Is enough attention being given to the adverse effects of corticosteroid therapy? *J Clin Pharm Ther* 2000; 25: 227-34.
- Khosla S, Lufkin EG, Hodgson SF, Fitzpatrick LA, Melton LJ. Epidemiology and clinical features of osteoporosis in young individuals. *Bone* 1994; 15: 551-5.
- Reid IR. Glucocorticosteroid-induced osteoporosis and other forms of secondary osteoporosis. In: Meurier PJ, ed. *Osteoporosis: diagnosis and management*. London: Mosby-Martin Dunitz; 1998: 233-50
- Cooper C, Coupland C, Mitchell M. Rheumatoid arthritis, corticosteroid therapy and hip fracture. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 49-52.
- Peel NF, Moore DJ, Barrington NA, Bax DE, Eastell R. Risk of vertebral fracture and relationship to bone mineral density in steroid treated rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 801-6.
- Walsh LJ, Wong CA, Pringle M, Tattersfield AE. Use of oral corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study. *BMJ* 1996; 313: 344-6.
- van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Begaud B, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *QJM* 2000; 93: 105-11.
- Walley T, Mantgani A. The UK General Practice Research Database. *Lancet* 1997; 350: 1097-9.
- Peat ID, Healy S, Reid DM, Ralston SH. Steroid induced osteoporosis: an opportunity for prevention? *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 66-8.
- Eastell R. Management of corticosteroid-induced osteoporosis. UK Consensus Group Meeting on Osteoporosis. *J Intern Med* 1995; 237: 439-47.
- Eastell R, Reid DM, Compston J, Cooper C, Fogelman I, Francis RM, et al. A UK Consensus Group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *J Intern Med* 1998; 244: 271-92.
- American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1791-801.
- Paget SA, Gall EP, Hochberg MC, et al. Prevention and treatment of glucocorticosteroid-induced osteoporosis. CME monograph. ACR, Atlanta, 1998; 1-16.
- Osiri M, Saag KG, Ford AM, Moreland LW. Practice pattern variation among internal medicine specialists in the prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Clin Rheumatol* 2000; 6: 117-22.
- Adinoff AD, Hollister JR. Steroid-induced fractures and bone loss in patients with asthma. *N Engl J Med* 1983; 309: 265-8.
- Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, O'Fallon WM, Melton LJ 3d. Population-based study of survival after osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 1001-5.

22. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 1999; 353: 878-82.
23. Dolan P, Torgerson DJ. The cost of treating osteoporotic fractures in the United Kingdom female population. *Osteoporos Int* 1998; 8: 611-7.
24. Chusing H. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1932; 50: 137-95.
25. Hough S, Teitelbaum SL, Bergfeld MA, Avioli LV. Isolated skeletal involvement in Cushing's syndrome: response to therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52: 1033-8.
26. Prummel MF, Wiersinga WM, Lips P, Sanders GT, Sauerwein HP. The course of biochemical parameters of bone turnover during treatment with corticosteroids. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 382-6.
27. Goulding A, Gold E. Effects of chronic prednisolone treatment on bone resorption and bone composition in intact and ovariectomized rats and in ovariectomized rats receiving beta-estradiol. *Endocrinology* 1988; 122: 482-7.
28. Hahn TJ. Drug-induced disorders of vitamin D and mineral metabolism. *Clin Endocrinol Metab* 1980; 9: 107-27.
29. Adachi JD, Bensen WC, Bianchi F, Cividino A, Pillersdorf S, Sebaldt RJ, et al. Vitamin D and calcium in the prevention of corticosteroid-induced osteoporosis: a 3-year follow-up. *J Rheumatol* 1996; 23: 995-1000.
30. Homik J, Suarez-Almazor ME, Shea B, Cranney A, Wells G, Tugwell P. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000952.
31. Adachi JD, Bensen WG, Brown J, Hanley D, Hodsman A, Josse R, et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 382-7.
32. McEvoy CE, Ensrud KE, Brender E, Genant HK, Yu W, Griffith JM, et al. Association between corticosteroid use and vertebral fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Resp Crit Care Med* 1998; 157: 704-9.
33. Verstraeten A, Dequeker J. Vertebral and peripheral bone mineral content and fracture incidence in postmenopausal patients with rheumatoid arthritis: effect of low dose corticosteroids. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 852-7.
34. Consensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 6: 646-50.
35. Elíasson JH, Tryggvadóttir L, Tulinius H, Guðmundsson JA. Hormónameðferð kvenna á Íslandi. *Læknablaðið* 1998; 84: 25-31.
36. Hall GM, Daniels M, Doyle D, Spector TD. Effect of hormone replacement therapy on bone mass in rheumatoid arthritis patients treated with and without steroids. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1499-1505.
37. Adami S, Fossaluzza V, Rossini M, Bertoldo F, Gatti D, Zamberlan N, et al. Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis with nandrolone decanoate. *Bone Min* 1991; 15: 73-81.
38. Roux C, Oriente P, Laan R, Hughes RA, Ittner J, Goemaere S, et al. Randomized trial of effect of cyclical etidronate in the prevention of corticosteroid-induced bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1128-33.
39. Saag K, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins SF, Goemaere S, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1998; 339: 292-9.
40. Poubelle P, Adachi JD, Hawkins F, et al. Alendronate for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis: Results of the multinational study [abstract]. *Arthritis Rheum* 1997; 40: S327.
41. Gluck OS, Murphy WA, Hahn TJ, Hahn B. Bone loss in adults receiving alternate day glucocorticoid therapy. A comparison with daily therapy. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 892-8.
42. Olgaard K, Storm T, van Wouern N, Dangaard H, Egffjord M, Lewin E, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis in the lumbar spine, forearm, and mandible of nephrotic patients: a double-blind study on the high-dose, long-term effects of prednisone versus deflazacort. *Calcif Tissue Int* 1992; 50: 490-7.
43. LoCascio V, Ballanti P, Milani S, Bertoldo F, LoCascio C, Zanolin EM, et al. A histomorphometric long-term longitudinal study of trabecular bone loss in glucocorticoid-treated patients: prednisone versus deflazacort. *Calcif Tissue Int* 1998; 62: 199-204.