

Forvarnir og meðferð beinþynningar af völdum sykurstera

Klínískar leiðbeiningar

Aðalsteinn
Guðmundsson^{1,2},

Sigurður Helgason^{2,3},

Björn
Guðbjörnsson⁴

Beinþynning er algeng og alvarleg hjáverkun langtíameðferðar með sykurstera. Með virkri forvörn og/eða sértækri meðferð gegn beinþynningu er unnt að draga úr þeim heilsufarsvanda og samfélagskostnaði sem hlýst af beinþynningu af völdum sykurstera-meðferðar. Leiðbeiningar þessar eru settar fram samkvæmt góðri og skynsamlegri ákvarðanatöku (evidence based) og eru ætlaðar læknum sem bera ábyrgð á meðferð sjúklinga á langtíma sykurstera-meðferð. Í daglegu starfi getur verið erfitt að fylgja þessum leiðbeiningum, til dæmis eru beinþéttimælingar eingöngu framkvæmdar í Reykjavík og á Akureyri.

Inngangur

Sykursterar eru algeng meðferð við mörgum bólg- og bandvefssjúkdómum og þeir eru einnig notaðir til ónæmisbælingar, til dæmis eftir líffæraigræðslur. Samkvæmt nýlegri íslenskrri rannsókn má gera ráð fyrir því að rúmlega 2000 einstaklingar séu á samfelldri sykusterameðferð hér á landi á hverjum tíma. Helstu ábendingar eru langvinnir gigtarsjúkdómur (43%), lungnasjúkdómar (33%) eða bólgusjúkdómar í gorn (8%) (1).

Sykursterar eru algengasti lyfjaflokkurinn sem orsakar beinþynningu, að minnsta kosti meðal yngra fólks (2). Afleiðingar beinþynningar á heilsufar og lífsgæði einstaklinga sem nota sykurstera eru umtalsverðar. Fimmtán prósent þeirra sem fá langtíameðferð með sykurstera verða fyrir samfallsbroti í hrygg á fyrsta meðferðarárinu og þriðjungur beinbrotnar á fyrstu fimm árum meðferðar (3). Þótt ekki sé að fullu ljóst hvernig sykursterar valda beinþynningu er um að ræða samverkan af hægari beinþynningu og aukinni beineyðingu meðan á meðferð stendur (4).

Langflestir þeirra sem nota sykurstera til lengri tíma tapa umtalsverðri beinþéttni sem síðan veldur aukinni hættu á beinbrotum. Beintap þetta er hlutfallslega hraðast fyrstu meðferðarmánuðina. Faraldsfræðilegar rannsóknir hafa sýnt að hætta á beinbrotum, þá sérstaklega í hrygg og mjöðm, eykst í réttu hlutfalli við skammtastærð og tímalengd meðferðarinnar (5).

Kannanir hérlendis og erlendis hafa sýnt að mjög stór hluti þeirra sjúklinga sem nota sykurstera fær ófullnægjandi forvörn gegn beinþynningu (1, 6-8).

ENGLISH SUMMARY

Guðmundsson A, Helgason S, Guðbjörnsson B

Prevention and treatment of corticosteroid induced osteoporosis. Clinical Guidelines

Læknaþlaðið 2002; 88: 101-7

Osteoporosis is a common and serious side effect of long-term corticosteroid therapy. The risk of osteoporosis resulting from corticosteroid use can be reduced if appropriate preventive and therapeutic steps are taken. These guidelines are evidence based and are intended for clinicians who are responsible for the treatment of patients on long-term corticosteroid therapy. Many clinicians may have to modify their adherence to these guidelines, for example due to lack of access to bone densitometry.

Key words: bisphosphonates, bone density, calcium, estrogen, glucocorticoids osteoporosis, vitamin D, testosterone.

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

Tafla I. Beinþynning af völdum sykurstera.

- Meira beintap í frauðbeini (hrygg) en beinskel (mjöðm).
- Mest beintap fyrstu þrjá til sex mánuði meðferðar.
- Áhætta á samfallsbrotum í hrygg er þre- til fimmföld.
- Áhætta á mjaðmarbrotum er tvö- til þreföld.
- Aðrir áhættuþættir geta verið samverkandi, til dæmis tíðahvörf.

Þessar rannsóknir sýna að einstaklingar sem hafa þekktu beinþynningu (jafnvel með beinbrotum) í upphafi sykusterameðferðar njóta ekki þeirrar meðferðar sem völ er á í dag. Á undanförunum árum hafa opnast nýir möguleikar til greiningar beinþynningu og ekki síður varðandi forvörn og meðferð við beinþynningu af völdum sykurstera. Sérgreinafélög í nokkrum löndum hafa gefið út leiðbeiningar um forvarnir og meðferð við sykusteratengdri beinþynningu (9-11).

Í leiðbeiningum sem hér verða kynntar var stuðst við þessar erlendu leiðbeiningar, þær aðlagðar íslenskum aðstæðum og endurskoðaðar í ljósi nýrrar vitneskju. Leiðbeiningarnar eru tillögur að forvörn

¹Öldrunarsvið, ²Landspítali – Hrafnistu, ³Landlæknisembættið, ⁴Rannsóknarstofa í gigtssjúkdómum. Fyrirspurnir: Björn Guðbjörnsson; netfang: bjorngu@landspitali.is

Grein þessi er afrakstur starfshóps um klínískar leiðbeiningar á vegum Landlæknisembættisins.

Lykilord: sykursterar; beinþéttni; beinþynning; bisfosfónöt, D-vítamín, kalk, karlhormón, kvenhormón.

Tafla II. Almennir áhættuþættir fyrir beinþynningu.

Hár aldur.	Reykingar.
Konur eru í þrefalt meiri áhættu.	Hreyfingarleysi.
Saga um beinbrot á fullorðinsárum.	Dettni/byltur (auka brotaáhættu).
Ættarsaga um beinþynningu (foreldrar).	Kalk- og D-vítamínskortur.
Grannholda (BMI* < 20).	Minnkuð líkamshæð (> 4cm).

* BMI = Body Mass Index – Þyngdarstuðull

Tafla III. Dæmi um önnur lyf og sjúkdómaflokkar er geta orsakað beinþynningu.

- Flogaveikilyf.
- Ofskömmtun á skjaldkirtilshormóni (einnig ofstarfsemi í skjaldkirtili).
- Endurtekin háskammta sterapúlsmeðferð.
- Illkynja sjúkdómur í beinum.
- Iktsýki og aðrir gigtarsjúkdómur, til dæmis fjölvöðvagigt (PMR).
- Langvinnir lungnateppusjúkdómur.
- Langvinnir meltingarfæra- eða lífrarsjúkdómur.
- Sarcoidosis.
- Langvinnir taugasjúkdómur, til dæmis MS.
- Líffæraigræðslur.

Tafla IV. Ábendingar fyrir beinþéttimælingu.

- Allir sem byrja sykursterameðferð þar sem skammturinn verður hærri en 7,5mg prednisólón og áætluð meðferð lengri en þrjú mánuðir ættu að gangast undir DEXA-beinþéttimælingu í upphafi sykursterameðferðar.
- Mælinguna mætti endurtaka innan eins árs eftir að sykursterameðferð er hafin, hvort sem sjúklingurinn hefur fengið sértæka lyfjameðferð eða eingöngu almenna forvörn.
- Sjúklingar sem þegar eru á sykursterameðferð og hafa einhvern annan þekktan áhættuþátt (sbr. töflu II og III) eða sögu um beinþynningarbrot.

og meðhöndlun beinþynningar hjá sjúklingum sem þurfa langtíma sykursterameðferð, og eru byggðar á gagnrýndum rannsóknarniðurstöðum og bestu þekkingu sem völ er á í dag (evidence based medicine). Heimildaleit var gerð í Medline frá 1997 og Cinahl frá 1982 til janúar 2001. Sérstaklega var leitað í Cochrane, DARE, EBM og Best Evidence, auk helstu staða sem vinna leiðbeiningar með gagnreyndum aðferðum (evidence based medicine). Meðferðartillögur þessar verða endurskoðaðar reglulega og nýjum upplýsingum komið á framfæri á heimasíðu landlæknis (www.landlaeknir.is).

Meingerð

Neikvæð áhrif sykurstera á bein eru háð skammtastærð og lengd meðferðarinnar (12). Til viðbótar neikvæðum áhrifum sykurstera á beinhag hafa þeir einstaklingar sem þurfa langtíma sykursterameðferð oft undirliggjandi sjúkdóma sem einnig valda beintapi.

Það er ekki fullljóst í dag hvernig sykurstera valda beinþynningu, en ætla má að verkun þeirra sé margþætt (4). Helstu þættir sem eru taldir liggja að baki meingerð sykursteratengdrar beinþynningar eru:

- bein áhrif á virkni beinfruma með því að minnka framleiðslu þeirra á stofefni beinsins og þar af

leiðandi verður minni nýmyndun/uppbygging á beini

- minnkað frásog kalks vegna minni verkunar D-vítamíns í þörmum
- aukinn útskilnaður á kalki í gegnum nýru
- áhrif á hormónabúskapinn með minnkuðu seyti kynhormóna sem óbeint veldur aukinni beineyðingu

Auk þess að valda umtalsverðu beintapi hafa sykurstera neikvæð áhrif á innri uppbyggingu beinsins þannig að hættan á beinbrotum er meiri en beinþéttni segir til um – sjá síðar (13, 14). Langtíma sykursteranotkun getur auk þess valdið vöðvarýrnun og minnkuðum vöðvakrafti sem hægir á beinnymyndun og eykur hættuna á byltum og beinbrotum.

Enginn sykursteraskammtur er hættalaus með tilliti til beinþynningar og geta jafnvel sterar í innúðaformi valdið beintapi (15). Því er ráðlagt að beita forvörnum og eftirliti hjá þeim einstaklingum sem eru á langtíma innöndunarmeðferð. Þá er nauðsynlegt að taka tillit til þeirra ráðlegginga sem hér fara á eftir þegar endurtekin dreypismeðferð með sykursteram er notuð.

Skilgreiningar

Það er unnt að mæla beinþéttni með tölvusneidmyndatækni, ómtækni og DEXA-aðferð (dual-energy x-ray absorptiometry) (16, 17). Síðastnefnda aðferðin er sú áreiðanlegasta miðað við kostnað og gagnlegust í eftirliti. DEXA beinþéttimælar eru til staðar á Landspítala í Fossvogi og Fjórðungssjúkrahúsinu á Akureyri.

Samkvæmt skilgreiningu Alþjóða heilbrigðismálastofnunarinnar (WHO) er um beinþynningu að ræða (osteoporosis) þegar mæld beinþéttni með DEXA er 2,5 staðalfrávik neðan við meðal beinþéttni ungra einstaklinga af sama kyni (T-gildi < -2,5). Beinrýrnun (osteopenia) er skilgreind sem T-gildi á bilinu ÷1,0 til ÷2,5. Við tiltekið T-gildi eru tvöfalt meiri líkur á að einstaklingar á langtíma sykursterameðferð beinbrotni en þeir sem ekki hafa notað sykurstera. Því er samkomulag um að ráðleggja meðferð einstaklinga á langtíma sykursterameðferð sem um beinþynningu væri að ræða ef beinþéttistuðull (T-gildi) er lægri en ÷1,5 (18).

Meðferð

Ráðlagt er að mæla beinþéttni og meta aðra áhættuþætti í upphafi langtíma sykursterameðferðar eða áður en hún hefst ef mögulegt er. Þá er mikilvægt að kynna sjúklingi forvarnarleiðir. Einstaklingar sem eru í aukinni áhættu, þeir sem eru með lága beinþéttni (T-gildi < ÷1,5) eða eiga sögu um beinþynningarbrot, þurfa sértæka lyfjameðferð í upphafi sykursterameðferðar. Í þessu sambandi er rétt að benda á að einungis þriðja hvert samfallsbrot í hrygg er greint klínískt og er því oft ástæða til að kanna sérstaklega

hvort viðkomandi hafi fengið samfallsbrot í hrygg með DEXA eða annarri myndgreiningu.

I. Almenn ráð:

- nota minnsta mögulegan skammt sykurstera og í sem skemmstan tíma
- staðbundnar steragjafir, til dæmis í liði, geta komið í stað langtíma töflumeðferðar
- tryggja daglega inntöku D-vítamíns; 600-800 a.e. (tvær fjölvítamíntöflur, eina barnaskeið þorskalýsis eða eina teskeið ufsalýsis). Gæta þarf þó varkárni í neyslu lýsis vegna hættu á ofskömmtun á A-vítamíni.
- tryggja daglega kalkinntöku (1000-1500 mg), til dæmis með neyslu mjólkurafurða eða með kalktöflum
- stunda reglulega líkamspjálfun
- gera ráðstafanir til þess að fyrirbyggja byltur, utan dyra sem innan
- rétt líkamsbeiting, forðast til dæmis að lyfta þungum hlutum
- forðast reykingar og neyta áfengis aðeins í hófi
- konur íhugi eða haldi áfram hormónauppbótarméðferð eftir tíðahvörf

Rannsóknir hafa einungis sýnt jákvæð áhrif D-vítamíns og kalks, ef hvort tveggja er notað samtímis og þá fyrst og fremst hjá þeim einstaklingum sem hafa þegar verið á sykusterameðferð um nokkurn tíma. Hins vegar kemur D-vítamín og kalk ekki í veg fyrir beintapið í upphafi sykusterameðferðarinnar og óljóst er hvort þessi ódyra forvörn kemur í veg fyrir samfallsbrot hjá þeim er nota sykurstera til lengri tíma (19). Þá hafa afleiður af D-vítamíni, það er alfa-kalsídíól ($1\alpha(\text{OH})_2\text{-D}_3$) og kalsitríól ($1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$) í skömmtunum 1 $\mu\text{g}/\text{dag}$ og 0,5-1,0 $\mu\text{g}/\text{dag}$, hindrað beintap samfara sykusterameðferð. Ef hin virku form D-vítamíns eru notuð er nauðsynlegt að fylgjast vel með blóðgildum kalsíums með tilliti til hækkunar (20).

II. Sértek lyfjameðferð:

Allir sjúklingar sem þurfa langtíma sykusterameðferð (7,5 mg eða meira af prednisólón á dag) eiga að njóta fullrar beinverndar, samanber almenn ráð hér að framan. Þeir einstaklingar sem eru í þörf fyrir háskammtameðferð til lengri tíma (> 15 mg prednisólón á dag) eru í mestri hættu og þurfa sérteka lyfjameðferð í upphafi sykusterameðferðar.

Bisfosfónöt

Bisfosfónöt eru best rannsökuð lyfja í meðferð sykusteraorsakaðrar beinþynningar. Þessi lyf hafa mest áhrif á beinhag ef þau eru gefin í upphafi sykusterameðferðar. Íhuga ætti bisfosfónatgjöf hjá öllum sem hefja sykusterameðferð þar sem ætla má að skammtar verði hærri en 7,5 mg prednisólóns og að

meðferðin taki að minnsta kosti þrjá mánuði. Ef bisfosfónöt eru notuð hjá konum á barneignaraldri er nauðsynlegt að tryggja örugga getnaðarvörn. Fjölmargar rannsóknir hafa sýnt fram á gagnsemi bisfosfónatlyfja, svo sem alendrónat, etidrónat og risedrónat, sem forvörn og meðferð gegn staðfestri beinþynningu (21-23). Rannsóknir hafa einnig sýnt að hægt er að gefa bisfosfónatið pamidrónat í innrennslisformi með sambærilegum árangri, en lyfið er ekki skráð hér á landi með þessa ábendingu í huga (24).

Í kerfisbundnu yfirliti á vegum Cochrane samtakanna (25) eru teknar fyrir 13 rannsóknir sem könnuðu áhrif bisfosfónata í forvörn og meðferð sykusteraorsakaðrar beinþynningar. Í 12 af 13 rannsóknum fannst marktæk aukning á beinþéttni í hrygg (bisfosfónat í samanburði við lyfleysu) og í fjórum af átta á beinþéttni í mjöðm. Vegin meðaltalsaukning á beinþéttni eftir 12 mánuði var 4,3% (95% öryggismörk 2,7 til 5,9) í hrygg og 2,1% (95% öryggismörk 0,01 til 4,3) í lærleggshálsi. Aðeins fjórar rannsóknir mátu nýgengi samfallsbrota í hrygg og í þremur kom fram marktæk lækun hjá þeim sem tóku bisfosfónöt. Rétt er að benda á að þessi meðferðarárangur er óháður kyni, aldri eða hvort konur voru komnar yfir tíðahvörf.

Í nýlegri rannsókn þar sem sjúklingar á langtíma sykusterameðferð voru meðhöndlaðir með risedrónat lækkaði marktækt bein tíðni samfallsbrota í hrygg úr 16,2% í 5,4-6,2% þegar annars vegar eru bornir saman þeir sem fengu lyfleysu og þeir sem fengu 2,5 mg eða 5 mg risedrónat hins vegar. Þrátt fyrir að rannsókn þessi hafi ýmsar takmarkanir má áætla þann fjölda sem þarf að meðhöndla í eitt ár (NNT) til að koma í veg fyrir eitt samfallsbrot greint með myndgreiningu. NNT var 10 (95% öryggisbil 6 til 42) fyrir risedrónat 2,5 mg, en 9 fyrir 5 mg (95% öryggisbil 5 til 36). Notkun hormónauppbótarméðferðar var útilokunaratriði í þessari rannsókn þannig að niðurstöður ná aðeins til karla og kvenna eftir tíðahvörf sem ekki fá hormónameðferð (26).

Önnur tveggja ára rannsókn þar sem alendrónat var notað sýndi einnig marktæka fækkun samfallsbrota í hrygg (nýgengi 0,7% í meðferðarhópnum, en 6,8% í samanburðarhópnum), en brotin voru fá eða fjögur brot í lyfleysuhóp og eitt í meðferðarhóp. Þannig þarf ekki að fækka brotum nema um eitt til að ekki sé um tölfræðilega marktækar niðurstöður að ræða. Þrátt fyrir þetta má reikna með að ekki þurfi að meðhöndla nema 16 sjúklinga í tvö ár til að forða einum frá samfallsbroti og er það í samræmi við niðurstöður rannsóknarinnar hér að ofan. Enginn sjúklinganna sem meðhöndlaður var með alendrónat fékk nýtt samfallsbrot seinna meðferðarárið, en grunntíðni samfallsbrota var óvenju lág (27).

Af báðum þessum rannsóknum má draga þær ályktanir að beinþéttni eykst við bisfosfónatmeðferð og að þrátt fyrir aðferðafræðilega takmarkanir er

Tafla V. Athugasemdir varðandi notkun bisfosfónata.

Lyf	Skammtastærðir	Athugasemdir
alendrónat	10 mg daglega eða 70 mg tafla einn dag í viku (34)	Tekið á fastandi maga að morgni að minnsta kosti ½ klst. fyrir morgunmat og nokkrar klst. þurfa að líða þar til kalktöflur eru gefnar.
etidrónat	400 mg daglega í tvær vikur, endurtekið á 13 vikna fresti	Tekið að minnsta kosti einni klst. fyrir eða tveimur klst. eftir mat og nokkrar klst. þurfa að líða þar til kalktöflur eru gefnar.
pamidrónat*	30 mg sem innrennslið á þriggja mánaða fresti	Aðeins mælt með að nota í sérstökum tilvikum þegar ekki er hægt að gefa bisfosfónat í töfluformi og um staðfesta beinþynningu og beinbrot er að ræða.
risedrónat	5 mg daglega	Tekið á fastandi maga að minnsta kosti ½ klst. fyrir morgunmat eða milli máltíða og nokkrar klst. þurfa að líða þar til kalktöflur eru gefnar.

* Lyfið ekki skráð á Íslandi með ábendinguna sykursterabeinþynning.

sýnt fram á fækkun samfallsbrota í hrygg hjá körlum (26) og konum eftir tíðahvörf og þá einkum þeim sem ekki njóta hormónamedferðar (26, 27). Rétt er að benda á að tíðni annarra brota en í hrygg var óbreytt í fyrri rannsókninni (26) og fækkaði seinna meðferðarárið í síðarnefndu rannsókninni (27), en náði þó ekki marktæknum mun.

Með hliðsjón af ofansögðu má ráðleggja meðferð með bisfosfónötum ásamt kalki og D-vítamíni við eftirfarandi kringumstæður:

1. Sjúklingar sem hefja meðferð með sykursterum þar sem skammturinn verður meiri en 7,5 mg af prednisólón á dag næstu þrjá mánuði.
2. Sjúklingar sem þegar eru á langtíma meðferð með sykursterum, en hafa mælst með beinþéttistuðul (T-gildi) lægri en $\pm 1,5$ samkvæmt DEXA-mælingu eða eiga sögu um beinþynningarbrot.
3. Sjúklingar á langtíma sykursterameðferð sem hafa fengið beinþynningarbrot þrátt fyrir hormónauppbótarmeðferð (eða þar sem henni hefur verið hætt vegna aukaverkana eða frábindingar).

Östrógen

Fáar rannsóknir eru til um östrogenmeðferð gegn sykusteratengdri beinþynningu (28, 29). Auk tíðahvarfa sem eru einn stærsti áhættuþáttur í beinþynningu verður hlutfallslegur skortur östrógens við gjöf sykurstera. Östrógenmeðferð kemur því sterklega til greina sem fyrsta meðferð eða forvörn gegn beinþynningu hjá konum eftir tíðahvörf er þurfa á lágum eða meðalstórum skömmtum af sykursterum að halda.

Rannsóknir liggja ekki fyrir um það hvort meðferð með östrógeni komi í veg fyrir beintap hjá kon-

um á langtíma sykursterameðferð fyrir tíðahvörf, en íhuga má kaflaskipta samsetta hormónamedferð hjá konum með blæðingatrufnanir.

Raloxifen og tíbólón

Bæði raloxifen og tíbólón draga úr beinþynningarbrotum hjá konum eftir tíðahvörf. Hins vegar hafa ekki verið birtar rannsóknir sem gera kleift að draga ályktun um gagnsemi þessara lyfja gegn beinþynningu af völdum sykurstera. Íhuga má notkun þessara lyfja hjá konum á sykursterameðferð sem eingöngu eru í þörf fyrir forvörn gegn beinþynningu og geta eða vilja ekki nota hefðbundna hormónauppbótarmeðferð.

Testósterón

Beinþynning meðal karla hefur lítið verið rannsökuð. Skortur á kynhormónum er einn af áhættuþáttum beinþynningar meðal karla og auk þess er vel þekkt að sykursterameðferð getur dregið úr framleiðslu kynhormóna. Einstaka rannsóknir hafa sýnt að testósteróngjöf getur dregið úr beinþynningu hjá karlmönnum sem hafa lækkað frítt testósterón í blóði. Ein rannsókn á körlum á langtíma sykursterameðferð sýndi jákvæð áhrif testósteróns meðferðar á beinþéttni (30).

Algengast er að gefa testósterón í sprautuformi, en á síðustu árum hefur færst í vöxt að gefa það í formi plásturs eða hlaups. Testósterón kemur til greina sem fyrsta meðferð eða forvörn beinþynningar í langtíma sykusteranotkun, sérstaklega þegar um einkenni andrógenskorts er að ræða eða frítt testósterón gildi mælist lækkað í blóði.

Kalsítónín

Rannsóknir hafa sýnt að kalsítónín dregur úr beintapi í hrygg samfara sykusteranotkun. Hins vegar eru áhrif kalsítóníns minni en bisfosfónata og virðist kalsítónín ekki hafa áhrif á beinþéttni í mjöðm eða nýgengi brota. Ekki hefur verið sýnt fram á fækkun samfallsbrota við kalsítónínmeðferð hjá þessum einstaklingum.

Í nýlegu kerfisbundnu yfirliti á vegum Cochrane samtakanna (31) eru teknar fyrir 9 tvíblindar slembaðar rannsóknir á áhrif kalsítóníns í meðferð (fimm rannsóknir) og forvörn (fjórar rannsóknir) sykursteraorsakaðrar beinþynningar. Vegin meðalaukning á beinþéttni við 12 mánuði var 3,2% (95% öryggismörk 0,3 til 6,1) í hrygg. Ekki fannst tölfraðilega marktækur munur á beinþéttni í lærleggshálsi (kalsítónín í samanburði við lyfleysu) við 6, 12 eða 24 mánuði. Í fimm rannsóknum var samfallsbrot í hrygg athugað. Í þeim öllum var nýgengi brota lægra í meðferðarhópnum, en náði ekki tölfraðilega marktækum mun; hlutfallsleg minnkun áhættu reyndist vera 0,71 (95% öryggismörk 0,26 til 1,89). Í fjórum rannsóknum voru önnur brot athuguð og ekki fannst tölfraðilega marktæk fækkun brota í meðferðarhóp-

unum. Þá liggja ekki fyrir upplýsingar um hvort kalsíónín komi í veg fyrir beintapið í upphafi sykurstera meðferðarinnar.

Tíazið þvagræsilyf

Faraldsfræðilegar og stýrðar rannsóknir hafa sýnt að tíazið lyf auka beinþéttni (32). Sennilega skýrist þetta annars vegar af beinum áhrifum lyfsins á beinfrumur, en hins vegar er líklegra að áhrif lyfsins á nýru, það er lyfið veldur minni útskilnaði af kalki, dragi úr neikvæðum áhrifum sykurstera á kalkbúskapinn. Tíazið lyf er góður valkostur sem viðbótarmeðferð þegar einstaklingar á sykurstera eða þeir sem hafa beinþynningu eru með háþrýsting eða bjúgsöfnun sem þarf að meðhöndla.

Nýjar meðferðarleiðir

Nýlega hafa komið fram upplýsingar um það að paratýrín (PTH₁₋₃₄) hefur ásamt hormónauppbótarmeðferð aukið beinþéttni í hrygg um allt að 11% á ári hjá konum sem komnar eru yfir tíðahvörf og eru á langtíma sykusterameðferð (33). Enn liggur þó ekki fyrir hvort þessi beinuki komi í veg fyrir samfallsbrot í þessum konum og beinþynningu hjá karlmönnum.

Fáar rannsóknir hafa birst þar sem fleiru en einu lyfi er beitt, ef frá er talið D-vítamín og kalk. Margt bendir til að fjölyfjameðferð verði meira rannsókuð og beitt gegn beinþynningu af völdum sykurstera í framtíðinni.

Samantekt

Neikvæð áhrif sykurstera á bein eru háð skammtastærð og eru mest í upphafi meðferðar. Tryggja þarf því forvörn og/eða meðferð beinþynningar frá því að sykusterameðferðin hefst. Þegar sykusterameðferðinni lýkur gilda almenn tilmæli varðandi greiningu og meðferð beinþynningar.

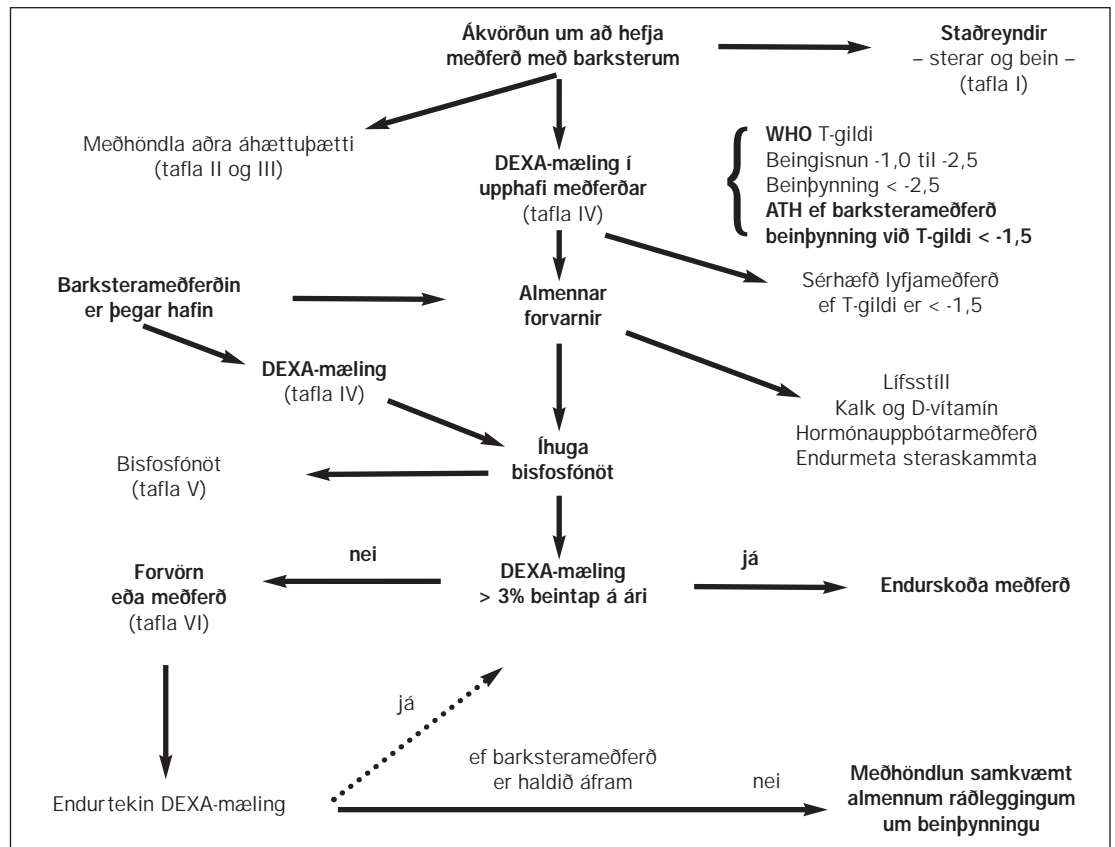
Öllum einstaklingum sem eru á eða eru að hefja sykusterameðferð á að tryggja ráðlagt magn kalks og D-vítamíns. Þá er rétt að ráðleggja konum hormónauppbótarmeðferð eftir tíðahvörf ef ekkert mælir gegn þeirri meðferð. Á sama hátt er körlum sem hafa einkenni kynhormónaskorts og mælast með lækkað testósterón boðin testósterónmeðferð vegna jákvæðra áhrifa á bein, auk annarra ávinninga slíkrar meðferðar fyrir heilsufar og lífsgæði. Á síðastliðnum árum hafa komið fram umfangsmiklar rannsóknarniðurstöður sem staðfesta gagnsemi bisfosfónata hjá þeim sem nota sykurstera reglulega. Mikilvægt er að taka virka afstöðu til lyfja úr þessum flokki hjá öllum körlum og konum sem komnar eru yfir tíðahvörf og eru að hefja meðferð með sykurstera eða hafa nýlega hafið meðferðina. Þá á að bjóða þeim einstaklingum beinþéttnimælingu sem eru að hefja eða hafa verið á sykusterameðferð til lengri tíma. Einstaklingar á sykusterameðferð eru taldir hafa beinþynningu ef T-gildi mælist vera lægra en $\pm 1,5$.

Tafla VI. Samantekt um meðferðarákvarðanir til varnar og meðferðar á beinþynningu þegar sykusterum er ávísað.

- Nánast allir sem nota sykurstera sem samsvarar 7,5 mg prednisólón á dag tapa beini.
- Hætta á beinbrotum tengist heildarnotkun sykurstera, beinþéttni og öðrum þekktum áhættuþáttum beinþynningar.
- Beinþynning af völdum sykurstera er að hluta til afturkræf. Mikilvægt er að nota minnsta mögulegan skammt sykurstera í sem skemmstan tíma.
- Nauðsynlegt er að mæla beinþéttni sem fyrst eftir að ákvörðun um sykusterameðferð er tekin.
- Alla einstaklinga með T-gildi $< \pm 1,5$ og á sykusterameðferð á að meðhöndla sem um beinþynningu sé að ræða.
- Fyrri saga um beinþynningarbrot er sjálfstæður áhættuþáttur fyrir enn frekari beinbrotum og er því ástæða til að hefja sértæka meðferð gegn beinþynningu hjá þessum einstaklingum.
- Bisfosfónöt koma í veg fyrir og bæta beintap af völdum sykurstera, auk þess sem þau fækka beinbrotum er rekja má til sykusterabeinþynningar.
- Kynhormónameðferð er áhrifarík forvörn gegn beinþynningu af völdum sykurstera.
- Allir sem nota sykurstera eiga að taka 800 alþjóðlegar einingar (10 til 20 mg) af D-vítamíni.
- Tryggja að heildarinntaka kalks sé 1000-1500 mg á sólarhring.
- Mæla með reglulegri líkamspjálfun, hætta reykingum og gera ráðstafanir til að draga úr byltnum.

Heimildir

1. Júlíusson UI, Guðjónsson FV, Guðbjörnsson B. Orsakir langtíma sykusteranotkunar á Íslandi og algengi forvarna gegn beinþynningu. *Læknablaðið* 2001; 87: 23-29.
2. Khosla S, Lufkin EG, Hodgson SF, Fitzpatrick LA, Melton LJ. Epidemiology and clinical features of osteoporosis in young individuals. *Bone* 1994; 15: 551-5.
3. Manolagas SC. Corticosteroids and fractures: a close encounter of the third cell kind. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1001-5.
4. Manolagas SC, Weinstein RS. New developments in the pathogenesis and treatment of steroid-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1061-6.
5. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 993-1000.
6. Hougardy 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.
7. 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.
8. Peat ID, Healy S, Reid DM, Ralston SH. Steroid induced osteoporosis: an opportunity for prevention? *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 66-8.
9. 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: 271-9.
10. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1791-1801.
11. Recommendations for prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. 2001 Update. ACR ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheum* 2001; 4: 1496-1503.
12. van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology* 2000; 39: 1383-9.
13. Consensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 6: 646-50.
14. 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.
15. Van Staa TP, Leufkens H, Cooper C. Inhaled corticosteroids and risk of fractures. *Osteoporos Int* 2000; 11 (suppl 2): S113.
16. Sigurðsson G. Greining á beinþynningu meðal aldraðra. Yfirlitsgrein. *Læknablaðið* 2001; 87: 15-20.
17. Levis S, Altman R. Bone densitometry. Clinical considerations. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 577-87.



18. Consensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1992; 6: 852-7.
19. Homik J, Suarez-Almazor ME, Shea B, Cranney A, Wells G, et al. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 3, 2001. Oxford: Update Software
20. Sambrook P, Birmingham J, Kelly P, Kempler S, Nguyen T, Pocock N, et al. Prevention of corticosteroid osteoporosis: A comparison of calcium, calcitriol and calcitonin. *N Engl J Med* 1993; 328: 1747-52.
21. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 292-9.
22. Adachi JD, Bensen WG, Brown J, Hanley D, Hodzman A, Josse R, et al. Intermittent cyclical etidronate therapy in the prevention of corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 382-7.
23. Cohen S, Levy RM, Keller M, Boling E, Emkey RD, Greenwald M, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2309-18.
24. Boutsen Y, Jamart J, Esselinckx W, Stoffel M, Devogelaer J. Primary prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis with intermittent intravenous pamidronate: A randomized trial. *Calcif Tissue Int* 1997; 61: 266-71.
25. Homik J, Cranney A, Shea B, Tugwell P, Wells G, Adachi R, et al. Bisphosphonates for steroid induced osteoporosis. [systematic review] *Cochrane Musculoskeletal Group*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001; 3.
26. Wallach S, Cohen S, Reid DM, Hughes RA, Hosking DJ, Laan RF, et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif tissue Int* 2000; 67: 277-85.
27. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, Emkey RD, Seeman E, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticosteroids: A randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 202-11.
28. Lukert BP, Johnson BE, Robinson RG. Estrogen and progesterone replacement therapy reduces glucocorticoid-induced bone loss. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 1063-9.
29. Hall GM, Daniels M, Doyle DV, Spector TD. Effect of hormone replacement therapy on bone mass in rheumatoid arthritis patients treated with and without steroids. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1499-505.
30. Reid IR, Wattie DJ, Evans MC, Stapleton JP. Testosterone therapy in glucocorticoid – treated men. *Arch Int Med* 1996; 156: 1173-7.
31. Cranney A, Welch V, Adachi JD, Homik J, Shea B, Suarez-Almazor ME, et al. Calcitonin for preventing and treating corticosteroid-induced osteoporosis (Cochrane Review). *The Cochrane Library* 2001; 3.
32. LaCroix AZ, Ott SM, Ichikawa L, Scholes D, Barlow WE. Low-dose hydrochlorothiazide and preservation of bone mineral density in older adults. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 133: 516-26.
33. Lane NE, Roe B, Genant HK, Arnaud C. Parathyroid hormone treatment reverses glucocorticoid-induced osteoporosis: results of a randomized controlled trial. *J Clin Invest* 1998; 102: 1627-33.
34. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, Adami S, McClung M, Kiel D, et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Alendronate Once-Weekly Study Group. *Aging (Milano)*. 2000; 12: 1-12.

Beinþyning af völdum sykurstera

Ráðleggingar um forvarnir og meðferð

Flestir sem taka sykurstera í lengri tíma tapa umtalsverðri beinþéttni og það veldur aukinni hættu á beinbrotum. Beintap er háð lengd meðferðar og skammtastærð og er hlutfallslega hraðast fyrstu mánuði meðferðar. Auk þess hafa sykurstera neikvæð áhrif á innri uppbyggingu beina, þannig að hættan á beinbrotum er meiri en beinþéttni segir til um.

Skilgreining Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO) á beinþyningu:

Beingisnun (osteopenia):	T-gildi -1,0 - -2,5 *
Beinþyning (osteoporosis):	T-gildi < -2,5 *
Sykursteratengd beinþyning:	T-gildi < -1,5 *

Við tiltekið T-gildi eru tvöfalt meiri líkur á beinbrotum hjá einstaklingum í langtíma sykursterameðferð en hjá þeim sem ekki hafa notað sykurstera. Ráðlagt er að meðhöndla einstaklinga í langtíma sykursterameðferð eins og um beinþyningu væri að ræða, ef beinþéttnistuðull (T-gildi) er lægri en $+1,5$.

* T-gildi er staðalfrávik og miðast við hámarks beinþéttni ungra einstaklinga

Ábendingar fyrir beinþéttmælingu

- Í upphafi meðferðar þar sem skammturinn verður $> 7,5$ mg prednisólón og áætluð meðferð $>$ þrjá mánuði.
- Sjúklingar sem þegar eru á sykurstera og hafa annan þekktan áhættuþátt eða sögu um beinþyningarbrot.
- Endurteknar mælingar (eftir 1-3 ár eða jafnvel 1/2 til 1 ár) eru nauðsynlegar í völdum tilvikum.
- Ef endurtekin beinþéttmæling sýnir $> 3\%$ beintap á ári þarf að endurmeta meðferð.

Beinþyning af völdum sykurstera – almenn ráð til allra sem nota sykurstera:

Notið minnsta mögulegan skammt sykurstera í sem skemmstan tíma og íhugið staðbundna steragjöf (t.d. í liði eða innúðalyf). Tryggja inntöku D-vítamíns; 800 a.e. daglega (tvær fjölvítamíntöflur eða ein barnaskeið þorskalýsis eða ein teskeið ufsalýsis). Tryggja daglega inntöku kalks, t.d. með neyslu mjólkurafurða eða með kalktöflum (1000-1500 mg á sólarhring). Stunda reglulega líkamsþjálfun.

Rétt líkamsbeiting.

Forðast byltur.

Forðast reykingar og neyta áfengis aðeins í hófi.

Sértæk lyfjameðferð:

Bisfosfónöt eru best rannsökuðu lyfin bæði sem meðferð og forvörn gegn sykursteraorsakaðri beinþyningu. Þau hafa jákvæð áhrif á beinþéttni og sýnt hefur verið fram á að þau draga úr nýgengi samfallsbrota í hrygg.

Hormónameðferð (estrógen, testósterón).

Östrógen meðferð kemur sterlega til greina sem fyrsta meðferð eða forvörn gegn beinþyningu hjá konum eftir tíðahvörf, er þurfa á lágum eða meðalstórum skömmtum af sykurstera að halda.

Á sama hátt kemur **testósterón** til greina hjá körlum sem fyrsta meðferð eða forvörn gegn beinþyningu í langtíma sykursteranotkun, sérstaklega þegar um einkenni andrógenskorts er að ræða eða frítt testósteróngildi mælist lækkað í blóði.

Raloxifen og **tibólón** draga úr beinþyningarbrotum hjá konum eftir tíðahvörf. Hins vegar eru ekki til rannsóknir sem sýna fram á gagnsemi þeirra gegn beinþyningu af völdum sykurstera. Faraldsfræðilegar og stýrðar rannsóknir hafa sýnt að **tiazíð** auka beinþéttni og eru góður valkostur sem viðbótarmeðferð þegar einstaklingar eru á sykurstera eða þeir sem hafa beinþyningu eru með háþrýsting eða bjúgsöfnun sem þarf að meðhöndla.

Kalsítónín dregur úr beintapi í hrygg samfara sykursteranotkun en áhrifin eru minni en bisfosfónata. Kalsítónín virðist ekki hafa áhrif á beinþéttni í mjöðm og dregur ekki úr nýgengi brota.

Ábendingar fyrir bisfosfónat – sértæk lyfjameðferð:

- Allir sem þurfa langtíma sykursterameðferð (7,5 mg eða meira af prednisólón á dag) eiga að njóta fullrar beinverndar, sbr. almenn ráð hér að framan og íhuga ætti sértæka lyfjameðferð.
- Þeir sem þurfa háskammtameðferð (> 15 mg prednisólón á dag) þurfa einnig sértæka lyfjameðferð í upphafi sykursterameðferðar.
- Sjúklingar sem þegar eru á langtímameðferð með sykurstera, en hafa mælt með beinþéttnistuðul (T-gildi) lægri en $+1,5$ samkvæmt DEXA-mælingu eða hafa sögu um beinþyningarbrot.