

# Auka óþíóíðar, róandi lyf, svefnlyf og prótónupumpuhemlar hættu á beinbrotum?

Guðlaug Þórsdóttir<sup>1</sup> lækni, Elísabet Benedikz<sup>2</sup> lækni, Sigríður Á. Þorgeirsdóttir<sup>3</sup> lækni, Magnús Jóhannsson<sup>3</sup> lækni

## ÁGRIP

**Tilgangur:** Um er að ræða lyfjafaraldsfræðilega rannsókn sem var gerð til að kanna hugsanleg tengsl milli töku nokkurra lyfja og beinbrota.

**Efniviður/aðferðir:** Rannsóknarþýðið var einstaklingar 40 ára og eldri sem greindust með beinbrot á bráðamóttöku Landspítala á 10 ára tímabili (2002-2011). Einnig voru rannsakaðir einstaklingar sem samkvæmt Lyfjagagnagrunni landlæknis höfðu leyst út 90 dagsskammta eða meira af þeim lyfjum sem rannsóknin beindist að á höfuðborgarsvæðinu á rannsóknartímabilinu. Óþíöt og bensodíazepín (svefn- og róandi lyf) voru borin saman við HMG-CoA redúktasa-hemla (statín), gigtarlyf (NSAID) og beta-blokka. Prótonupumpu-hemlar (PPI) og H2-andhistamín voru einnig skoðuð. Tengsl lyfjanna við beinbrot voru könnuð með því að samkeyra upplýsingar úr Sögu, rafrænni sjúkraskrá, við Lyfjagagnagrunn landlæknis.

**Niðurstöður:** Alls greindust 29.056 brot hjá 22.891 einstaklingum.

Konur með beinbrot voru bæði marktækt eldri og fleiri en karlar í öllum lyfjaflokkum nema fyrir statín. Ekki var marktækur munur á hlutfallslegri áhættu gigtarlyfja, statína eða beta-blokka við beinbrot. Beta-blokkarnir höfðu hlutfallslega áhættu á milli gigtarlyfja og statína og því valdir til viðmiðunar fyrir óþíöt, svefn- og róandi lyf, PPI og H2-andhistamín. Hlutfallsleg áhætta á beinbrotum var næstum tvöfalt meiri eftir töku óþíata, 40% meiri eftir töku svefn- og róandi lyfja og 30% meiri eftir töku PPI. Notkun H2-andhistamína tengdist ekki hættu á beinbrotum.

**Ályktun:** Þessi rannsókn sýndi að tengsl eru milli töku óþíata eða svefn- og róandi lyfja og beinbrota. Einnig var aukin tíðni beinbrota hjá einstaklinga á PPI-meðferð sem er athyglisvert í ljósi mikillar notkunar þessara lyfja í samfélaginu.

## Inngangur

Tvo toppa má sjá í tíðni beinbrota hjá Vesturlandabúum, annars vegar hjá börnum og hins vegar hjá eldri einstaklingum. Tíðni beinbrota hjá fullorðnum fer hækkandi eftir 35 ára aldur, hækkar áfram með vaxandi aldri og tengist beingisnun og aukinni byltu-hættu. Beinbrot valda miklum heilbrigðiskostnaði og hafa veruleg hafa áhrif á lífsgæði og lífun aldraðra einstaklinga. Þannig eru mjaðmarbrot talin minnka lífslíkur um 10-20%, einnig hefur verið sýnt fram á að samfallsbrot í hrygg geta aukið dánarlíkur um 19%.<sup>1</sup> Í ljósi þess hve alvarlegar afleiðingar beinbrota geta verið fyrir einstaklinginn og samfélagið, er mikilvægt að greina áhættuþætti fyrir byltur og beinbrot svo forvarnir verði markvissari.

Lyfjanotkun eykst með hækkandi aldri. Margar rannsóknir hafa sýnt að fjölyfjanotkun er sjálfstæður áhættuþáttur fyrir byltur, einkum þegar um ræðir lyf með andkólvirka og/eða slævandi verkun.<sup>2,3</sup>

Undanfarin ár hefur notkun á óþíötum farið vaxandi í heiminum og margar rannsóknir hafa sýnt fram á aukna hættu á beinbrotum í tengslum við notkun þeirra.<sup>4</sup> Slæving og óstöðugleiki eru þekktar aukaverkanir af óþíötum og auka líkur á byltum. Einnig

hefur langtímanotkun óþíata verið tengd við beinþynningu sem enn eykur hættuna á beinbrotum.<sup>5</sup> Benzodíazepín (svefn- og róandi lyf) auka hættu á byltum og beinbrotum vegna slævandi áhrifa, en áhrif þeirra á efnaskipti beina eru lítið rannsökuð.<sup>6,7</sup>

Í þessari rannsókn höfum við skoðað hættuna á beinbrotum hjá sjúklingum sem tekið hafa óþíöt eða svefn- og róandi lyf í samburði við ýmis önnur algeng lyf. Lyfin sem skoðuð voru til samburðar voru H2-andhistamín, prótonupumpu-hemlar (PPI), HMG-CoA redúktasa-hemlar (statín), beta-blokkar og gigtarlyf (NSAID). Samanburðarlyfin hafa öll áður verið rannsökuð með tilliti til efnaskipta beina og/eða beinbrota. Hafa niðurstöður verið ósamhljóða en ekkert þeirra er þekkt að því að hafa slævandi áhrif líkt og óþíöt eða svefn- og róandi lyf.<sup>8-11</sup>

Rannsóknir og umræða um aukaverkanir óþíata og svefn- og róandi lyfja á erindi til íslenskra lækna þar sem notkun á þessum lyfjum er mun meiri hér á landi en á hinum norðurlöndunum sem við miðum okkur gjarnan við.<sup>12</sup>

## Aðferðir og efniviður

Í þessari lyfjafaraldsfræðilegu rannsókn voru tengsl milli beinbrota og notkunar á nokkrum algengum lyfjum skoðuð. Rannsóknarþýðið er allir sjúklingar, 40 ára og eldri, sem greindust með beinbrot á bráðadeild Landspítala á tímabilinu frá 1. janúar 2002 til og með 31. desember 2011. Til viðbótar voru skoðaðir allir einstaklingar, 40 ára og eldri, á höfuðborgarsvæðinu sem leystu út 90 dagsskammta (defined daily dose = DDD) eða meira af lyfjunum sem rannsóknin náði til.

<sup>1</sup>Óldrunardeild flæðisviðs, <sup>2</sup>skrifstofa framkvæmdastjóra hjúkrunar og lækninga Landspítala,

<sup>3</sup>læknadeild Háskóla Ísland.

Fyrirspurnum svarar Magnús Jóhannsson, [magjoh@hi.is](mailto:magjoh@hi.is)

Tafla I. Fjöldi og tegund brota miðað við aldur og kyn sjúklinganna.

ICD-10	Fjöldi brota	Aldur (meðaltal)	Karlar	Konur
S02.0-S02.9: Brot á höfuðkúpu og andlitsbeinum	1610	59	1003	607
S12.0-S12.9: Hálsbrot	165	61	110	55
S22.0-S22.9: Brot á rífi/rifjum, bringubeini og brjósthrygg	4939	61	3020	1919
S32.0-S32.9: Brot á lendahrygg og mjaðmargrind	1626	72	546	1080
S42.0-S42.9: Brot á öxl og upphandlegg	2860	66	1034	1826
S52.0-S52.9: Brot á framhandlegg	5784	64	1524	4260
S62.0-S62.9: Brot við úlnlið og hönd	3496	57	2083	1413
S72.0-S72.9: Brot á lærlegg	2994	79	968	2026
S82.0-S82.9: Brot á fótlegg, ökkli meðtalinn	3524	59	1376	2148
S92.0-S92.0: Brot á fæti, nema ökkla	2011	57	825	1186
T02.0-T02.9: Brot sem ná til margra líkamssvæða	10	69	4	6
T08: Hryggbrot, hæð ótilgreind	17	60	10	7
T10: Brot á efri útlím, hæð ótilgreind	7	71	2	5
T12: Brot á neðri útlím, hæð ótilgreind	9	70	5	4
T14.2: Brot á ótilgreindu líkamssvæði	4	85	0	4
Samtals:	29.056	62	12510	16546

Leitað var í rafrænni sjúkraskrá Landspítalans (Sögu) að einstaklingum með ICD-10 greiningum brota (tafla I). Á tímabilinu var 7,7% sjúkraskráa ólokið og því ekki með í rannsókninni. Upplýsingar um lyfjanotkun voru fengnar úr Lyfjagagnagrunni landlæknis en þar má finna upplýsingar um allar lyfjaávisanir sem leystar eru út utan sjúkrahúsa og hjúkrunarheimila frá 1. janúar 2002. Upplýsingar úr Sögu og Lyfjagagnagrunni voru samkeyrðar til að ná fram upplýsingum um tengsl beinbrota og lyfjanotkunar.

Framkvæmd rannsóknarinnar

Skoðað var hvort þeir sjúklingar, 40 ára og eldri, sem greindust með beinbrot á tímabilinu á bráðadeild Landspítala, hefðu leyst út 90 dagsskammta eða meira af ópíötum (ATC: N02A), PPI (ATC: A02BC), H2-andhistamínum (ATC: A02BA), gígtarlyfjum (ATC: M01A), beta-blokkum (ATC: C07A), statínunum (ATC: C10AA) eða svefn- og róandi lyfjum (ATC: N05B eða N05C), allt að 12 mánuðum fyrir beinbrot. Jafnframt voru skoðaðir allir einstaklingar (með eða án beinbrota) sem höfðu leyst út lyfjaávisanir fyrir 90 dagsskammta á einu ári af sömu lyfjum á höfuðborgarsvæðinu á rannsóknartímabilinu. Hópurinn var flokkaður eftir aldri og kyni. Beta-blokkar, gígtarlyf og statín voru notuð sem viðmiðunarlyf (kontról). Ástæðan fyrir að miðað var við 90 dagsskammta var

Tafla II. Fjöldi einstaklinga (n) með beinbrot.

	n	Aldur (meðaltal ± sd*)	t-próf (aldur)
Karlar	9820	58,44 ± 13,93	
Konur	13.071	66,80 ± 14,77	p<0,0005
Samtals	22.891	63,22 ± 15,00	

\*sd=standard deviation eða staðalfrávik

að meðferð sem stendur lengur en þrjá mánuði telst ekki vera tilfallandi lyfjanotkun. Gera má ráð fyrir að meðferðin hafi áhrif á heilsufar og standi oft á tíðum lengur en þrjá mánuði.

Með því að keyra saman ofangreind gagnasöfn var hægt að reikna sjúklingaár fyrir hvert lyf fyrir sig, með eða án beinbrota. Fyrir kom að sjúklingur brotnaði oftast en einu sinni á sama ári en þá var aðeins talið fyrsta brot. Ef lengri tími en eitt ár leið á milli brota, taldist það sitt hvort sjúklingaárið.

Tölfræðilegar aðferðir

Grunneining rannsóknarinnar er sjúklingaár. Að grunni til er um að ræða sjúklingaviðmiðarannsókn þar sem sjúklingar eru notendur lyfja með beinbrot og viðmið eru notendur lyfja sem ekki brotnuðu. Við samanburð á aldri hópanna var notað t-próf fyrir óháð úrtök. Notað var Kí-kvaðrat próf til greiningar á hlutfallslegri áhættu á beinbrotum (Odds Ratio=OR) með 95% vikmörkum (Confidence Intervals=CI). Þetta var gert í þörum til að skoða muninn á milli tveggja lyfja í senn. Eftir hreinsun gagna var gerð lógistísk aðhvarfsgreining (logistic regression analysis) þar sem háða breytan var beinbrot. Hreinsun gagna fólst í því að þeir einstaklingar sem tóku ýmist ekkert eða fleiri en eitt af lyfjunum voru teknir út úr rannsókninni. Áhrif aldurs og kyns voru höfð með í lógistísku aðhvarfsgreiningunni. Marktæknimörk voru alfa=0,05. Útreikningar voru gerðir með tölfræðiforritinu SPSS v.20.

Síðfræði

Rannsóknin var samþykkt af vísindasiðanefnd (VSN 12-012), Persónuvernd (PV 2012030442) og Embætti landlæknis.

**Tafla III.** Sjúklingaár (n) án brota.

	n	Aldur (meðaltal ± sd*)	t-próf (aldur)
Karlar	21.8463	59,97 ± 12,64	
Konur	26.7170	60,77 ± 13,40	p<0,0005
Samtals	48.5633	60,41 ± 13,04	

\*sd=standard deviation eða staðalfrávik

### Niðurstöður

Á 10 ára tímabili, frá 2002 til og með 2011, greindust 29.056 beinbrot hjá 22.891 einstaklingum samkvæmt gögnum úr Sögu. Aldur, kyn, tegund og fjöldi brota er sýndur í töflu I. Í töflu II má sjá að konur eru fleiri en karlar og að þær eru marktækt eldri. Hópnun sem tók lyfin án beinbrota er lýst í töflu III. Þar eru konur einnig í meirihluta og marktækt eldri þótt munurinn sé minni en í brota-hópnun. Hópurinn sem brotnaði var marktækt eldri (63 ± 15 ár) en þeir sem ekki brotnuðu (60 ± 13 ár). Tafla IV sýnir fjölda brota og hvernig þau flokkast miðað við hvert lyf og kyn sjúklinganna. Konur eru í flestum tilfellum mun fleiri en karlar, nema hvað varðar statín. Flest brotin tengjast töku svefn- og róandi lyfja. Fáir virðast brotna eftir töku H2-andhistamína en það gæti endurspeglad að notkun þeirra er lítil í samfélaginu.

Þrjú lyfjahópar voru, sem fyrr segir, valdir til viðmiðunar við ópiöt, svefn- og róandi lyf, PPI og H2-andhistamín en það voru gigtarlyf, beta-blokkar og statín. Ekki var tölfræðilega marktækur munur á hættu á brotum milli lyfjaflokkanna en beta-blokkar voru á milli statína og gigtarlyfja með tilliti til beinbrota og var því talið heppilegasta lyfið til viðmiðunar (tafla V). Í töflu V er sýnt OR fyrir beinbrot við töku lyfjanna sem eru til rannsóknar miðað við beta-blokka og kemur þá í ljós að ópiöt tvöfalda um það bil hættu á beinbrotum (100%) samanborið við beta-blokka. Svefn- og róandi lyf auka hættuna um 40% og PPI-lyf um 35%. Athygli vekur að H2-andhistamín auka hættuna lítillega en munurinn þó ekki marktækur nema borinn saman við statín.

Með því að beita aðhvarfsgreiningu fannst að hækkandi aldur tengist aukinni brotatíðni með Exp (B) nálægt 1,03 og karlar miðað við konur höfðu Exp (B) á bilinu 1,4-1,6. Báðar athuganirnar voru marktækar með p<0,0005. Exp (B) má hér túlka á sama hátt og OR (hlutfallsleg áhætta).

Þegar niðurstöður útreikninganna voru bornar saman með Kí-kvaðrati í töflu V við niðurstöður aðhvarfsgreininganna sem sýndar eru í töflu VI sést að niðurstöður eru samhljóða nema hvað aðhvarfsgreiningin sýnir heldur meiri hættu á beinbrotum fyrir

**Tafla IV.** Fjöldi beinbrota hjá körlum og konum í hverjum lyfjaflokki.

	Karlar	Konur	Alls
Ópiöt	395	829	1224
Róandi lyf	1706	4144	5850
PPI	1064	2263	3327
H2-andhistamín	60	122	182
Beta-blokkar	1227	2330	3557
NSAID	787	1748	2535
Statín	1353	1574	2927

Lyfjaflokkar (ATC codes): Ópiöt (N02A); Róandi lyf (N05B og/eða N05C); PPI (A02BC); H2-andhistamín (A02BA); NSAID (M01A); Beta blokki (C07A); Statín (C10AA).

**Tafla VI.** Aðhvarfsgreining gerð til að skoða tengsl brota við aldur, kyn og lyfjatöku.

	Exp (B)	95% CI fyrir Exp (B)	P
Ópiöt og beta-blokkar	2,217	2,053 – 2,398	<0,0005
Róandi lyf og beta-blokkar	1,653	1,565 – 1,745	<0,0005
PPI og beta blokkar	1,575	1,486 – 1,667	<0,0005
H2-andhistamín og beta-blokkar	1,114	0,930 – 1,335	0,241

Lyfjaflokkar (ATC codes): Ópiöt (N02A); Róandi lyf (N05B og/eða N05C); PPI (A02BC); H2-andhistamín (A02BA); NSAID (M01A); Beta-blokkar (C07A); Statín (C10AA). Exp (B) er lesið sem hlutfallsleg áhætta (odds ratio=OR). Í aðhvarfsgreiningunni voru aldur og kyn höfð með.

umrædd lyf. Aðferðirnar styðja því við hvor aðra þegar horft er til niðurstaðnanna.

Niðurstöðurnar benda því til þess að miðað við töku beta-blokka, veldur taka ópiata 96-120% aukinni áhættu á beinbrotum. Við töku svefn- og róandi lyfja eykst áhættan um 40-65% og 36-57% við töku PPI-lyfja.

### Umræður

Þessi rannsókn styður niðurstöður fyrri rannsókna á einstaklingum sem taka ópiöt eða svefn- og róandi lyf og bendir til þess að þessum hópi sé hættara við beinbrotum en þeim sem ekki taka þessi lyf.<sup>4,6</sup> Hér er ekki fullyrt að um orsakasamband sé að ræða en flest bendir til að svo sé. Athyglisvert er að fjöldi einstaklinga sem leitaði á bráðamóttöku Landspítala á rannsóknartímabilinu vegna beinbrota og tók PPI, er svipaður og fjöldi þeirra sem koma vegna beinbrota og töku svefn- og róandi lyf. Aukinni tíðni beinbrota

**Tafla V.** Taflan sýnir hlutfallslega áhættu (odds ratio=OR) á beinbrotum þegar lóðréttir og láréttir dálkar eru bornir saman. Kí-kvaðrat er notað til að áætla OR (vikmörk (CI)=95%).

	Ópiöt	Róandi lyf	PPI	H2-andhistamín
H2-andhistamín	1,71 (1,46-2,00)	1,22 (1,05-1,42)	1,18 (1,02-1,38)	
NSAID	1,92 (1,79-2,06)	1,38 (1,31-1,44)	1,33 (1,26-1,409)	1,12 (0,96-1,31)a
Beta-blokkar	1,96 (1,84-2,10)	1,41 (1,35-1,47)	1,36 (1,30-1,43)	1,15 (0,99-1,34)a
Statín	2,06 (1,92-2,20)	1,48 (1,41-1,54)	1,43 (1,36-1,50)	1,21 (1,04-1,40)

Lyfjaflokkar (ATC codes): Ópiöt (N02A); Róandi lyf (N05B og/eða N05C); PPI (A02BC); H2-andhistamín (A02BA); NSAID (M01A); Beta-blokkar (C07A); Statín (C10AA). Marktækur munur er á hlutfallslegri áhættu (OR) nema fyrir H2-andhistamín borið saman við NSAID eða beta-blokka (a). Samanburður á NSAID, beta-blokkum og statínunum sýna mun á lyfjunum en sá munur er þó ekki marktækur.

eftir töku PPI hefur áður verið lýst, en ekki í samanburði við töku á svefn- og róandi lyfjum eða ópíötum.<sup>9</sup>

Rannsóknarþýðið í þessari rannsókn eru einstaklingar á höfudborgarsvæðinu, 40 ára og eldri, sem greindust með beinbrot á rannsóknartímabilinu. Einstaklingarnir sem notuðu umrædd lyf og brotnuðu eru að meðaltali eldri en þeir sem notuðu umrædd lyf en brotnuðu ekki sem bendir til aukins hrumleika í eldri hópnum (tafla II og III). Þetta skiptir miklu máli því á meðan á rannsókninni stóð fjölgaði þeim einstaklingum í samfélaginu sem voru 40 ára og eldri um 16,8%. Í hópnum sem var 75 ára og eldri var fjölgunin enn meiri, eða 19,6%. Einstaklingum 80 ára og eldri fjölgaði þó hlutfallslega mest, eða um 25,9%.<sup>10</sup> Í yngri aldurshópnum eru karlar líklegri til að brotna sem endurspeglar ef til vill meiri áhættusækni í hegðun og/eða aðstæðum tengdum vinnu- umhverfi karla. Brot á lærleggshálsi eru algengustu brotin hjá báðum kynjum eldri en 75 ára og helmingi algengari hjá konum en körlum (tafla I). Kemur það ekki á óvart og er í samræmi við það sem hefur fundist í öðrum löndum.<sup>11</sup>

Allmörg lyf hafa verið rannsökuð vegna hættu á beinbrotum. Lyf með slævandi verkun hafa verið í brennidepli að þessu leyti.<sup>4,9</sup> Tilgangur þessarar rannsóknar var einmitt sá að greina áhættu beinbrota hjá einstaklingum sem taka ópíöt eða svefn- og róandi lyf. Einnig voru skoðuð PPI og H2-andhistamín þar sem í nýlegum rannsóknum hafa verið vísbendingar um að sýruhamlandi lyf geti aukið hættu á beinbrotum (tafla III).

Þegar viðmiðunarlyfin eru borin saman kemur í ljós að taka gigtarlyfja virðist auka lítillega hættu á beinbrotum. Minnst er hættan við töku statína (tafla V) en munurinn á lyfjaflokkunum er þó ekki marktækur.

Menn hafa samt haft áhyggjur af aukinni tíðni beinbrota við notkun gigtarlyfja. Þekkt er að þau hamla nýmyndun beins og tefja gróanda auk þess sem rannsóknir hafa bent til aukinnar tíðni beinbrota hjá einstaklingum sem taka gigtarlyf. Safngreining sýndi hins vegar engan mun á gróanda hjá einstaklingum hvort sem þeir fengu gigtarlyf eða ekki. Höfundar ályktuðu þó að þörf væri á fleiri tvíblindum samanburðarrannsóknum til að skera úr um málið.<sup>12,13</sup>

Talið er að statín geti haft þrenns konar áhrif á efnaskipti beina: örva nýmyndun beina, hamla stýrðum frumudaða (*apoptosis*) beinmyndunarfrumna og bæla myndun beinátufumna eftir ýmsum leiðum.<sup>11</sup> Áhrifin virðast þó vera væg og rannsóknir á skömmtum statína sem hæfilegir eru til að lækka blóðfitur virðast hvorki vera verndandi gegn beinbrotum né bæta beingróanda eftir brot.<sup>14,15</sup>

Nýlegar rannsóknir benda til að einstaklingar með háþrýsting séu almennt í aukinni brotahættu og að lyf sem lækka blóðþrýsting hafi áhrif á efnaskipti beina og dragi úr hættu á beinbrotum. Beinmyndunarfrumur hafa beta2-viðtaka í frumuhimnum og beta-blokkar hafa sýnt sig að auka beinmassa í músum. Menn hafa því sett fram þá tilgátu að beta-blokkar geti hamlað beinþynningu.<sup>16</sup> Við rannsókn komu í ljós svipuð áhrif á beinbrot af þremur mismunandi hjartalýfjum (beta-blokka, kalkgangaloka og ACE hemli) sem vekur upp þá spurningu hvort áhrifin á efnaskipti beina væru ef til vill ekki sértæk með tilliti til lyfjanna heldur óbein vegna áhrifa á blóðþrýsting, hjarta og æðakerfi.<sup>17</sup> Í þessari rannsókn hefur notkun beta-blokka ekki marktæk áhrif á brotatíðni, miðað við gigtarlyf eða statín (tafla V).

Tengsl milli sýrustigs í maga og frásogs kalks eru ekki að fullu þekkt en lengri tíma notkun sýrubælandi lyfja virðist stuðla að lakara frásogi kalks með afleiddu kalkvakaóhófi og beinþynningu.<sup>18</sup> Í stórri tilfella viðmiðaðri rannsókn kom í ljós að notkun á PPI í sjö ár eða meira er tengd marktækri aukningu á brotum vegna beinþynningar (OR=1,92). Einnig sást aukin tíðni mjaðmarbrota eftir 5 ára notkun eða meira (OR=1,62) sem jókst með tímanum og eftir 7 ára notkun var OR=4,55.<sup>19</sup> Aukinni hættu á beinbrotum hefur einnig verið lýst við notkun H2-andhistamína en þau áhrif virðast vera veikari en við notkun PPI.<sup>20</sup> Áhrif H2-andhistamína á efnaskipti beina eru óþekkt en vitað er að PPI hamla prótónpumpu á yfirborði beinátufumna. Í nýlegri rannsókn kom í ljós að pantoprazol tafði gróanda á beinbrotum í músum. Drógu höfundar þá ályktun að bæling á ýmsum beinvaxtarþáttum og starfsemi beinátufumna hamlaði niðurbroti og endurnýjun beina.<sup>21</sup>

Eins og sjá má í töflu V er hlutfallsleg hættu (OR) á beinbroti eftir töku PPI nálægt því sem sést eftir töku slævandi lyfja (ópiata og svefn- og róandi lyfja) sem kemur á óvart þar sem PPI er ekki talið hafa slævandi áhrif á miðtaugakerfi. Þetta veldur áhyggjum þegar haft er í huga hve mikil notkun þessara lyfja er í samfélaginu. Það að ekki var marktækur munur á hættu á beinbrotum milli þeirra sem tóku H2-andhistamín og þeirra sem tóku beta-blokka gæti bent til þess að H2-andhistamín séu öruggari lyf en PPI með tilliti til beinverndar.

Ópíöt hafa verið tengd við beinþynningu en slík tengsl hafa ekki fundist við svefn- og róandi lyf. Allnokkrar rannsóknir hafa sýnt að ópíöt hafa bælandi áhrif á framleiðslu kynhormóna og minnka beinþéttni hjá bæði körlum og konum.<sup>5,7,10</sup> Bæði ópíöt og svefn- og róandi lyf auka hins vegar hættu á byltum sem er alvarlegt vandamál, einkum hjá eldri einstaklingum.<sup>22,23</sup> Þó ópíöt auki hættu á beinbrotum er ekki víst að allir flokkar ópiata séu jafnslæmir að þessu leyti og getur verið mismunandi hversu slævandi lyfin eru og hver áhrif þeirra eru á framleiðslu kynhormóna.

Notendur benzodíazepína eru í aukinni hættu á beinbrotum. Rannsóknum ber ekki saman um hvort meiri hættu stafi af lyfjum með stuttan eða langan helmingunartíma. Hugsanlegar skýringar kunna að vera þær að meiri hættu sé á fráhrarfseinkennum eftir skammvirk lyf en á hinn bóginn er meiri hættu á uppsöfnun lyfja í líkamsvefi eftir töku langvirkra lyfja.<sup>6,24</sup> Hins vegar benda rannsóknir til þess að dagleg inntaka í lengri tíma auki hættu á beinbrotum óháð því hvaða tegund af benzodíazepínum er verið að taka.<sup>25</sup>

Af þeim lyfjum sem voru skoðuð í þessari rannsókn var hættu á beinbrotum (OR) mest eftir töku ópiata. Var sá munur marktækur miðað við einstaklinga sem tóku beta-blokka. Einstaklingar sem tóku svefn- og róandi lyf voru einnig í marktækt aukinni hættu á beinbrotum miðað við töku beta-blokka. Þar sem þýðið í þessari rannsókn hafði tekið að lágmarki 90 dagsskammta á 12 mánuðum á rannsóknartímabilinu, má telja að um langtímaneytendur sé að ræða. Þetta sýnir að þó að þol myndist gegn slævandi áhrifum ópiata og svefn- og róandi lyfja, er áfram aukin hættu á beinbrotum. Þetta gildir einnig um svefn- og róandi lyf þó ekki liggi fyrir rannsóknir sem benda til áhrifa svefn- og róandi lyfja á efnaskipti beina. Má því ætla að byltur séu meginástæða beinbrota í þessum lyfjaflokkum. Efniviður rannsóknarinnar var ekki nægjanlega stór til að hægt væri að skoða undirflokkar ópiata sem þó væri áhuga-

vert þar sem áhrif mismunandi flokka ópíata á efnaskipti beina og jafnvægi getur verið breytileg.<sup>27</sup>

Samantekið sýnir þessi rannsókn að einstaklingar sem taka ópíöt eða svefn- og róandi lyf eru í marktækt meiri hættu fyrir beinbrot en einstaklingar sem taka gigtarlyf, beta-blokka, statín eða H2-andhistamín. Einstaklingar sem taka PPI eru í marktækt

meiri hættu á beinbrotum en einstaklingar sem taka beta-blokka. Líkleg skýring á aukinni brotatiðni hjá einstaklingum sem taka ópíöt eða svefn- og róandi lyf er aukin byltuhætta vegna áhrifa á miðtaugakerfi. Að auki hafa ópíöt áhrif á efnaskipti beina sem sennilega á einnig við um PPI.

## Heimildir

- O'Neill TW, Roy DK. How many people develop fractures with what outcome? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19: 879-95.
- Kojima T, Akishita M, Nakamura T, Ogawa S, Iijima K, Eto M, et al. Polypharmacy as a risk for fall occurrence in geriatric outpatients. *Geriatr Gerontol Int* 2012; 12: 425-30.
- Wilson NM, Hilmer SN, March LM, Cameron ID, Lord SR, Siebel MJ et al. Associations between drug burden index and falls in older people in residential aged care. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59: 875-80.
- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with the use of morphine and opiates. *J Intern Med* 2006; 60: 76-87.
- Rhodin A, Stridsberg M, Gordh T. Opioid endocrinopathy: a clinical problem in patients with chronic pain and long-term oral opioid treatment. *Clin J Pain* 2010; 26: 374-80.
- Khong TP, de Vries F, Goldenberg JSB, Klungel OH, Robinson NJ, Ibáñez L, et al. Potential impact of benzodiazepine use on the rate of hip fractures in five large European countries and the United States. *Calcif Tissue Int* 2012; 91: 24-31.
- Kinjo M, Setoguchi S, Schneeweiss S, Solomon DH. Bone mineral density in subjects using central nervous system-active medications. *Am J Med* 2005; 118: e7-1414.
- Yu EW, Blackwell T, Ensrud KE, Hillier TA, Lane NE, Orwoll E et al. Acid-suppressive medications and risk of bone loss and fracture in older adults. *Calcif Tissue Int* 2008; 83: 251-9.
- Eom CS, Park SM, Myung SK, Yun JM, Ahn JS. Use of acid-suppressive drugs and risk of fracture: a meta-analysis of observational studies. *Ann Fam Med* 2011; 9: 257-67.
- Hagstofa Íslands. [px.hagstofa.is/pxis/pxweb/is/Ibuar/Ibuar\\_\\_mannfjoldi\\_\\_1\\_yfirlit\\_\\_Yfirlit\\_\\_mannfjolda/MAN00101.px/](http://px.hagstofa.is/pxis/pxweb/is/Ibuar/Ibuar__mannfjoldi__1_yfirlit__Yfirlit__mannfjolda/MAN00101.px/) - febrúar 2017.
- Donaldson LJ, Reckless IP, Scholes S, Mindell JS, Shelton NJ. The epidemiology of fractures in England. *J Epidemiol Community Health* 2008; 62: 174-80.
- Huang KC, Huang TW, Yang TY, Lee MS. Chronic NSAIDs use increases the risk of a second hip fracture in patients after hip fracture surgery: evidence from a STROBE-compliant population-based study. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94: e1566.
- Dodwell ER, Latorre JG, Parisini E, Zwettler E, Chandra D, Mulpuri K, et al. NSAID exposure and risk of nonunion: a meta-analysis of case-control and cohort studies. *Calcif Tissue Int* 2010; 87: 193-202.
- Yue J, Zhang X, Dong B, Yang M. Statins and bone health in postmenopausal women: a systematic review of randomized controlled trials. *Menopause* 2010; 17: 1071-9.
- Peña JM, Aspberg S, MacFadyen J, Glynn RJ, Solomon DH, Ridker PM. Statin Therapy and Risk of Fracture. Results From the JUPITER Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 171-7.
- Takeda S, Elefteriou F, Levasseur R, Liu X, Zhao L, Parker et al. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell* 2002; 111: 305-17.
- Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Treatment with beta-blockers, ACE inhibitors, and calcium channel blockers is associated with a reduced fracture risk: a nationwide case-control study. *J Hypertens* 2006; 24: 581-9.
- Sipponen P, Härkönen M. Hypochlorhydric stomach: a risk condition for calcium malabsorption and osteoporosis? *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 133-8.
- Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ* 2008; 179: 319-26.
- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int* 2006; 79: 76-83.
- Histing T, Stenger D, Scheuer C, Metzger W, Garcia P, Holstein JH, et al. Pantoprazole, a proton pump inhibitor, delays fracture healing in mice. *Calcif Tissue Int* 2012; 90: 507-14.
- Mets MA, Volkerts ER, Olivier B, Verster JC. Effect of hypnotic drugs on body balance and standing steadiness. *Sleep Med Rev* 2010; 14: 259-67.
- Söderberg KC, Laflamme L, Möller J. Newly initiated opioid treatment and the risk of fall-related injuries. *CNS Drugs* 2013; 27:155-61.
- Berdot S, Bertrand M, Dartigues JF, Fourrier A, Tavernier B, Ritchi K et al. Inappropriate medication use and risk of falls - a prospective study in a large community-dwelling elderly cohort. *BMC Geriatrics* 2009; 9: 30.
- van der Hoof CS, Jong GW, Dieleman JP, Verhamme KM, van der Kammen TJ, Stricker BH et al. Inappropriate benzodiazepine use in older adults and the risk of fracture: the updated 2002 Beers criteria - a population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 66:137-44.

## ENGLISH SUMMARY

### Do opioids, sedatives and proton-pump inhibitors increase the risk of fractures?

Guðlaug Þórsdóttir<sup>1</sup>, Elísabet Benedíkt<sup>2</sup>, Sigríður A. Þorgeirsdóttir<sup>3</sup>, Magnús Jóhannsson<sup>3</sup>

**Introduction:** A pharmacoepidemiological study was conducted to analyse the relationship between bone fracture and the use of certain drugs.

**Material/methods:** The study includes patients 40 years and older, diagnosed with bone fractures in the Emergency Department of Landspítali University Hospital in Reykjavík, Iceland, during a 10-year period (2002-2011). Also were included those who picked up from a pharmacy 90 DDD or more per year of the drugs included in the study in the capital region of Iceland during same period. Opiates, benzodiazepines/hypnotics (sedatives) were compared with HMG-CoA reductase inhibitors (statins), non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAID) and beta blockers. Proton-pump inhibitors (PPI) and histamine H2-antagonists were also examined. To examine the association between above drugs and fractures the data from electronic hospital database were

matched to the prescription database run by the Directorate of Health. **Results:** A total of 29,056 fractures in 22,891 individuals were identified. The females with fractures were significantly older and twice as many, compared to males. The odds ratio (OR) for fractures was not significantly different between the NSAID, statins and beta blockers. OR for opiates showed almost double increased risk of fractures, 40% increased risk for sedatives and 30% increased risk for PPIs compared to beta blockers. No increased fracture-risk was noted in patients taking H2 antagonists.

**Conclusion:** This study shows a relationship between the use of opiates, sedatives and bone fractures. The incidence of fractures was also increased in patients taking PPIs which is interesting in the light of the wide-spread use of PPIs in the community.

<sup>1</sup>Geriatric Clinic, <sup>2</sup>Department of Quality and Patient Safety, Landspítali University Hospital, Reykjavík, Iceland, <sup>3</sup>Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of medicine, University of Iceland, Reykjavík, Iceland

**Key words:** Opiates, sedatives, proton-pump inhibitors, fractures.

**Correspondence:** Magnús Jóhannsson, [magjoh@hi.is](mailto:magjoh@hi.is)