

Se upp för kortisonmissbruk!

Glukokortikoider är rätt hanterade mycket användbara och potenta läkemedel. Emellertid kan, vilket framgår av följande fallbeskrivning, en del patienter överkonsumera och missbruka läkemedlet. Med tanke på långtidsbiverkningar vill vi uppmärksamma denna läkemedelsgrupps missbrukspotential, särskilt vid förskrivning till patienter som också har depressiva besvär eller missbruksanamnes.

Glukokortikoider har väldokumenterade stämningmodulerande effekter i såväl euforisk som depressiv riktning [1]. Frågan är om den tidvis uppträdande euforiserande effekten innebär risk för utveckling av beroende och missbruk. Trots att denna fråga väcktes av Kimball redan 1971, syns den sparsamt diskuterad, undersökt och dokumenterad under efterföljande år [2].

Sjukpensionerad före detta missbrukare

Vår fallbeskrivning handlar om en 42-årig sammanboende man, som är sjukpensionerad på grund av ryggbesvär. Sedan ungdomsåren har patienten missbrukat lugnande tabletter, alkohol, cannabis och amfetamin. 1990 upphörde han med allt intravenöst missbruk, och frånsett korta återfall i etylöverkonsumtion har han bedömts vara missbruksfri sedan 1992.

Författare

MAGNUS LÖNDAHL
underläkare

PER TORÅKER
överläkare, beroendeenheten; båda psykiatriska kliniken

PER KATZMAN
docent, överläkare, medicinska kliniken; samtliga Helsingborgs lasarett.

Hans missbruk krävde av och till vård, då han låg på sjukhus på grund av missbruksrelaterad pankreatit och gastrit. Patienten har genom åren haft regelbunden kontakt med psykiatrin, och medicinerade i december 1996 med Buspar, Cipramil och Stesolid, då han återföll i sitt alkoholmissbruk och i samband med detta utvecklade ytterligare ett pankreatitkov.

Genom åren har patienten varit stor-rökare, och på grund av kronisk obstruktiv lungsjukdom ordinerades han strax före jul 1996 för första gången peroral behandling med kortison av sin husläkare. I samband med glukokortikoidintag upplevde han en känsla av upprymdhet och tillfredsställelse. Han beskrev senare effekten som ett amfeta-

ning, varför han försökte avbryta nedtrappningen. Då han inte hade tillgång till glukokortikoider i tablettform åt och drack han sin sons psoriasisläkemedelsteroidkrämer i grupp IV och hårlösningar innehållande steroider.

I början av maj 1997 sökte patienten ånyo sjukhus. Han hade då symtom i form av ökad törst, trötthet, darrighet och lätt hyperglykemi och lades sedermera, i början av juni 1997, in på psykiatrisk klinik för avgiftning. Han hade då sedan januari 1997 utvecklat markerade drag, som vid Cushings syndrom, i form av månansikte, uttalad bålffetma, smala extremiteter och spridda hudpetekier. Laboratorieundersökningar inkluderande Hb, infektionsparametrar, kreatinin och elektrolyter var normala.



När patienten inte hade tillgång till perorala steroider konsumerade han glukokortikoider avsedda för externt bruk genom att dricka hårlösningar och äta glukokortikoidkräm på knäckebröd.

minus utan störd nattsömn. Patienten uppsökte nu flera läkare i regionen för att erhålla läkemedel, ökade sin dagsdos och konsumerade i mitten av januari 1997 cirka 60 tabletter Betapred (30 mg) dagligen.

I slutet av januari 1997 sökte patienten akut på medicinsk klinik, bland annat på grund av kräkningar, illamående och oro. Besvären tolkades som sannolikt glukokortikoidrelaterade, och poliklinisk nedtrappning av Betapred-dosen initierades. Detta medförde att han fick besvär med störd nattsömn, muskelvärk, oro, takykardi och kallsvett-

Patienten erhöll, liggande på sjukhus, initialt 80 mg Prednisolon, som under en period på tre veckor reducerades till 10 mg per dygn. Efter fyra veckors poliklinisk behandling var patienten kortisonfri. Hans »Cushingdrag» avklingade under den följande månaden. Patienten återföll efter två veckor utan glukokortikoidmedicinering i ett gravt alkohol-, amfetamin- och haschmissbruk.

Uppfyller diagnosen fysiskt substansberoende

I fallbeskrivningen redogörs för en patient som avgiftats inom slutna vård

Tabell I. Fallbeskrivningar med glukokortikoidberoende. Glukokortikoidindikation, tidigare missbruk, förekomst av depressiva besvär, kliniska tecken på hyperkortisism samt hur länge de presenterade patienterna konsumerat glukokortikoider anges. Av tabellen framgår att majoriteten av patienterna haft depressiva besvär och att individer med missbruksanamnes är överrepresenterade. Tveksamma behandlingsindikationer markeras med »?». Den sista patienten är samma som i fallbeskrivningen i artikeln.

| Bakgrundssjukdom | Tidigare eller pågående alkohol-, narkotika- eller tablettmissbruk | Depression | Klinisk hyperkortisism | Period av glukokortikoidtag | Referens |
|---|--|------------|------------------------|-----------------------------|----------|
| Astma? | Nej | Ja | Nej | 18 månader | 2 |
| Reumatoid artrit | Nej | Ja | Nej | 5 år | 2 |
| Astma? | Nej | Ja | Nej | 6 år | 4 |
| Astma | Nej | Ja | Nej | 7 år | 4 |
| Reumatoid artrit | Nej | Ja | Nej | ? | 4 |
| Astma? | Nej | ? | Ja | 6 månader | 5 |
| Pleural smärta | Nej | Nej | Ja | 19 månader | 7 |
| Astma | Ja | Ja | Nej | 16 år | 7 |
| Atypisk migrän | Ja | Ja | Ja | 27 månader | 8 |
| Kronisk obstruktiv lungsjukdom | Ja | Nej | Ja | ? | 9 |
| Crohns sjukdom | Nej | Ja | Ja | ? | 9 |
| Systemisk lupus erythematosus/fibromyalgi | Nej | Ja | Nej | 17 år | 11 |
| Kronisk obstruktiv lungsjukdom | Ja | Ja | Ja | 7 månader | |

efter grav glukokortikoidöverkonsumtion. Av sju kriterier för fysiskt substansberoende 3, enligt DSM-IV, uppfyllde patienten sex: toleransutveckling mot läkemedlets euforiska effekt; karakteristiska abstinenssymtom vid seponeringsförsök; fortsatt missbruk trots kännedom om den fysiska skaderisk som förelåg; mycket tid och ansträngning ägnades åt att få tag på preparatet; preparatet användes under längre tid och i större dos än avsett; misslyckade försök att begränsa sin konsumtion. Detta kvalificerar väl för diagnosen. Det sjunde kriteriet innebär att viktiga sociala eller yrkesrelaterade aktiviteter överges, vilket inte kunde verifieras i detta fall. Differentialdiagnostiskt måste pseudocushingsyndrom övervägas hos »cushingoid» etylmissbrukande patient [1].

Vid sökning på databasen Medline hittas endast tolv fallbeskrivningar (för åren 1966–1998) som uppfyller DSM-IV-kriterierna för kortisonberoende [2, 4–11]. Det föreligger ett flertal gemensamma nämnare mellan de olika fallrapporterna, vilket framgår av Tabell I. Individer med tidigare missbruksanamnes är överrepresenterade i materialet.

De senaste åren har man visat att förhöjd glukokortikoidsekretion eller högre känslighet för hormonet leder till ökad benägenhet till drogmissbruk genom att det, hos råttor, utvecklats ökad aktivitet i mesencefala dopaminerga neuron [12–14]. Detta kan vara en möjlig förklaring till läkemedelsgruppens beroendepotential.

Jämförelse mellan de olika behandlingarna är svår att genomföra då fallrapporterna spänner över mer än 25 år, och då behandlingsmetoderna förändrats. Dock beskriver fem rapporter

misslyckanden eftersom patienterna vägrat att avsluta glukokortikoidtag på grund av utsättningssymtom, framför allt nedstämdhet, och därför avbrutit samarbetet för att därvid initiera en ny läkarkontakt [2, 5, 7, 9, 11]. Tio av tolv patienter upplevde stämningshöjande effekt av glukokortikoider eller nedstämdhet vid seponering. I tre fall har med viss framgång tricykliska antidepressiva använts för att underlätta glukokortikoidutsättningen [11].

I vårt fall fortsatte patienten sin ordinarie medicinering med preparat ur gruppen selektiva serotoninåterupptagshämmare under nedtrappningen. Vid svåra depressioner är aktiviteten i hypotalamus–hypofys–binjurebarkkedjan förhöjd. Barden och medarbetare har visat att antidepressiva läkemedel ökar antalet glukokortikoidreceptorer i hippocampus-området och därigenom normaliserar glukokortikoiders återkopplingsmekanism [15, 16]. Denna effekt kan möjligen vara av godo vid glukokortikoidnedtrappning.

Gradvis utsättning under lång tid

Vid utsättning av förlängd glukokortikoidbehandling utvecklar patienten vanligen övergående besvär i form av huvudvärk, illamående, yrsel, matleda, svaghet, depressivitet, trötthet och tidvis feber. Besvärerna kan mera beskrivas som obehagliga än som livshotande. Hämmad endogen kortisolproduktion kan föreligga under lång tid efter behandling med glukokortikoider i höga doser. Här föreligger en betydande individuell känslighet. Gradvis seponering måste därför ske under lång tid och med kontinuerlig kontroll av bland annat kroppstemperatur, blodtryck och elekt-

rolyter [1]. Vidare bör patienten informeras om risk för binjurebarksinsufficiens vid svårare infektioner, trauma samt kirurgi efter längre tids steroidbehandling, och möjligheten av behov av extra steroidskydd i samband med detta alltid beaktas.

Sammantaget måste, då misstanke om glukokortikoidmissbruk föreligger, situationen diskuteras ingående mellan patient och läkare för att i möjligaste mån säkerställa att långsam seponering kan ske. Risk finns annars för att patienten uppsöker annan läkare för att er-hålla nya recept, vilket skett i fem av de tolv refererade fallen.

Glukokortikoider är rätt hanterat ett mycket användbart och potent läkemedel. Som visats här, i tidigare fallbeskrivningar och genom klinisk erfarenhet, tenderar en del individer att överkonsumera och missbruka läkemedlet. Med tanke på långtidsbiverkningar som till exempel osteoporos, myopati, ökad infektionskänslighet, hypertension och hyperlipidemi med efterföljande risk för hjärt-kärlsjukdom är detta av klinisk relevans [1]. Varje läkare bör därför känna till och notera läkemedelsgruppens missbrukspotential, möjligen särskilt vid förskrivning till individer med depressiva besvär eller missbruksanamnes.

Referenser

1. Corticotrophins and corticosteroids. In: Duker MNG, ed. Meyler's side effects of drugs. 12th ed: Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1992: 977–94.
2. Kimball CP. Psychological dependency on steroids? *Ann Intern Med* 1971; 75: 111–3.
3. Mini-D IV. Diagnostiska kriterier enligt DSM-IV. American Psychiatric Association. Washington DC: Pilgrim Press, 1997. ▶

ANNONS

4. McCawley A. Cortisone habituation – a clinical Note. *N Engl J Med* 1965; 273: 976.
5. Morgan HG, Boulnois J, Burns-Cox C. Addiction to Prednisone. *BMJ* 1973; 2: 93-4.
6. Bryan GT. Use and abuse of adrenocortical steroid hormones in clinical practice. *Tex Med* 1976; 72: 60-9
7. Dixon RB, Christy NP. On the various forms of corticosteroid withdrawal syndrome. *Am J Med* 1980; 68: 224-30.
8. Flavin FK, Fredrickson PA, Richardson JW, Meritt TC. Corticosteroid abuse – an unusual manifestation of drug dependence. *Mayo Clin Proc* 1983; 58: 764-6.
9. Goldberg RL, Wise TN. Corticosteroid abuse revisited. *Int J Psychiatry Med* 1986; 16: 145-8.
10. Oehling A, Resano A, Ferrer M, Pajaron MJ. Abuse of therapy with corticosteroids in the asthmatic patient and the deficient control of suprarenal function. Indication of therapy with ACTH. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1996; 6: 349-55.
11. Piazza PV, Deroche V, Deminiete JM, Maccari S, Moal M, Simon H. Corticosterone in the range of stress-induced levels possesses reinforcing properties: Implications for sensation-seeking behaviors. *Proc Natl Acad Sci* 1993; 90: 11738-42.
12. Brown ES. Chemical dependence involving glucocorticoids. *Ann Clin Psychiatry* 1997; 9: 185-7.
13. Piazza PV, LeMoal M. Pathophysiological basis of vulnerability to drug abuse: Role of an interaction between stress, glucocorticoids, and dopaminergic neurons. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1996; 3: 359-78.
14. Piazza PV, Marinelli M, Roug-Pont F, Deroche V, Maccari S, Simon H et al. Stress, glucocorticoids and mesencephalic dopaminergic neurons: A pathophysiological chain determining vulnerability to psychostimulant abuse. *NIDA Res Monogr* 1996; 163: 277-99.
15. Barden N, Reul JM, Holboer F. Do antidepressants stabilize mood through actions on the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system? *Trends Neurosci* 1995; 18(1): 6-11
16. Barden N. Regulation of corticosteroid receptor gene expression in depression and antidepressant action. *J Psychiatry Neurosci* 1999; 24(1): 25-39.

Nya initiativ stärker kliniska forskningen

Den kliniska forskningens problem oroar ledande forskningsorgan i USA. Vid en konferens nyligen bildades av detta skäl en Association for Patient Oriented Research (APOR). Den svaga rekryteringen av kliniska forskare och de bristande ekonomiska förutsättningarna för patofysiologisk forskning med utgångspunkt i patientobservationer ansågs vara viktiga problem att lösa. National Institutes of Health (NIH) har nu av kongressen beviljats anslag som inom en begränsad period kommer att fördubbla resurserna. Kraftfulla tekniska framsteg möjliggör såväl ökad förståelse av vanliga sjukdomar som förbättrad terapi.

Den kliniska forskningen i USA upplever nu stora problem av delvis olika orsaker, där vi känner igen några i Sverige. Dessa problem föranledde en diskussion i Atlantic City 30 april–2 maj i samband med ett vetenskapligt symposium. Det sistnämnda arrangerades av Association for Patient Oriented Research (APOR), en nybildad vetenskaplig organisation för att stimulera och tillvarata klinisk forsknings intressen. Initiativtagare var en grupp av seniora, framstående kliniska forskare i USA och ett fåtal européer. Ordförande är David Robinson från Vanderbilt University och sekreterare Jules Hirsch från Rockefeller University. Symposiet omfattade ett 30-tal föredrag, och lika många postrar, som spände över vitt skilda områden. Presentationerna var genomgående av hög kvalitet och började med en kort orientering om bakgrunden och betydelsen för att underlätta för åhörare av vitt skilda specialiteter. Några exempel: olika typer av dieselavgasens påverkan på bronkialslemhinnans celler, den multipla genetiken vid hyperkolesterolemi, den hypotalamiska bakgrunden till det metabola syndromet, osteoporos, koloncancer, hematologi. Alla arbeten utgick från observa-

Författare

PER BJÖRNTORP

professor, hjärt- och lunginstituttionen, Göteborgs universitet, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Sahlgrenska, Göteborg.

tioner på patienter enligt den definition av klinisk forskning som framgår nedan.

Att denna typ av blandad klinisk forskning dels framställdes så att den blev begriplig för hela auditoriet, dels väckte intresse framgick av en livlig diskussion, där man kunde höra lipid-specialister diskutera astma, kardiologer diskutera diabetesproblem hos indianer etc. Detta ger hopp om att denna typ av möten kan ha en framtid utanför diverse specialföreningar, även om tidigare försök inte varit så framgångsrika, till exempel European Society for Clinical Investigation, »the young Turks of Europe», grundad på 1960-talet, och dess tidigare motsvarighet i USA.

Kliniska forskningens problem

Problemen med klinisk forskning och möjliga åtgärder diskuterades under två halva dagar av en panel bestående bland annat av dekanus från Columbia University, representanter från National Institutes of Health (NIH) och ordförande för flera vetenskapliga sällskap i USA. Av de synpunkter som framfördes följer här ett axplock, som kan vara av intresse.

Klinisk forskning definierades som den forskning som vill klagöra patogenes och skapa behandlingsformer för mänsklig sjukdom. Forskningen utgår alltså i princip från observationer på patienter. Den kliniske forskaren väljer sedan de metoder som är adekvata för att lösa problemen. Detta kan vara allt från psykologiska via epidemiologiska, fysiologiska, biokemiska till cellulära och molekylära metoder. Man var oroad över att det som nu ofta kallas klinisk forskning startar i fel ända, dvs med molekylärbiologi. I själva verket stannar forskningen ofta på denna nivå, då kompetens och förmåga till översikt