

Astma, inhalationssteroider och tillväxt hos barn

Längdpåverkan ovanlig men motiverar tillväxtkontroll

Astma är huvudsakligen en inflammatorisk sjukdom i luftvägarna, och det finns idag skäl att använda regelbunden behandling med inhalationssteroider vid måttlig och svår astma i alla åldersgrupper. Sedan behandling med inhalationssteroider introducerades har det dock funnits oro för biverkningar, framför allt avseende längdtillväxt hos barn. Det finns en individuell variation när det gäller steroidkänslighet, och sannolikt varierar därmed risken för att systemeffekter medför påverkan på längdtillväxten.

Under de senaste 20 åren har kunskapen om mekanismerna vid astma ökat kontinuerligt. Det är nu på många sätt klarlagt att astma är en inflammatorisk sjukdom i luftvägarna [1]. Två viktiga orsaker till inflammation ses hos barn och vuxna: virusinfektioner och allergi. Den allergiska inflammationen ökar i betydelse från småbarnsåren upp i skolåldern allteftersom det allergiska inslaget i sjukdomsbilden blir mer dominerande. Idag har ca 8 procent av alla barn i Sverige astma [2]. Av skolbarnen med astma har 60 procent pälsdjursallergi [3]. Alla barn med pälsdjursallergi exponeras för pälsdjursallergen dagligen på daghem, i skolan och hos kompisar även om hemmen är pälsdjursfria [4]. I provokationsstudier har även lågdosexponering för allergen medfört ökad bronkiell hyperreaktivitet som ett

tecken på inflammation i luftvägsslemhinnan. Det innebär att många skolbarn med astma löper stor risk att utveckla kronisk inflammation i luftvägarna [5]. Behandling med inhalationssteroider motverkar effektivt inflammation i luftvägarna vid allergisk astma [6]. Effekten ökar kontinuerligt också vid långtidsbehandling under mer än ett års tid. Minskande bronkiell hyperreaktivitet sågs exempelvis under två års behandling i en placebokontrollerad studie [7]. Det har också på senare år rapporterats positiva effekter på lungfunktion och prognos om behandlingen sätts in på ett tidigt stadium i sjukdomsforloppet [8]. Behandling med inhalationssteroider har även vid infektionsutlöst astma hos små barn gett god effekt, både vid periodisk och längre tids daglig behandling [9]. Det finns sålunda idag skäl att använda inhalationssteroider i alla åldersgrupper på vida indikationer vid måttlig och svår astma och periodiskt vid lindrig och/eller episodisk astma. Så ser behandlingsstrategin ut enligt de senaste rekommendationerna från Läkemedelsverket och Barnläkarförningens sektion för barn- och ungdomsallergologi (Figur 1).

Glukokortikoider påverkar tillväxten

Sedan behandling med inhalationssteroider introducerades har det funnits oro för systemeffekter och biverkningar, framför allt tillväxtretardation, eftersom det sedan länge varit känt att glukokortikoider i höga doser påverkar tillväxten. Mekanismerna är dock fortfarande delvis oklara.

Det är klarlagt att glukokortikoider har en mängd direkta effekter på tillväxtbrosket. Lokal syntes av IGF-1 hämmas liksom nydifferentiering av osteoblaster [10]. Det är dock sannolikt att glukokortikoider även kan ha andra effekter på tillväxten. Insöndring av tillväxthormon har exempelvis i vissa sammanhang visat sig minska [11], men detta är inte visat hos patienter som behandlas med inhalationssteroider [12].

Sannolikt kan också glukokortikoider minska känsligheten för tillväxthormon genom att minska dess bindning

till sin receptor [13]. Det kvantitativt dominerande bindarproteinet för IGF-1, IGF-bp3, har i några studier visat sig stiga [14], vilket medför att den fria fraktionen av IGF-1 minskar med försämrad tillväxt som följd. Olika målorgan kan sannolikt uppvisa varierande känslighet för glukokortikoider. Även om det inte finns bra studier som visat detta är det vår uppfattning att vissa individer kan få en påverkan på sin tillväxt utan att uppvisa andra tecken på biverkning av glukokortikoider såsom viktuppgång, insulinresistens, hudpåverkan etc.

Effekten svår att säkerställa

Sammantaget medför detta att det blir utomordentligt svårt att finna en enskild markör för att säkerställa effekter på tillväxt av behandling med glukokortikoider i låga doser. Minskad endogen kortisolproduktion liksom påverkan på osteokalcinnivåer kan vara indicier på systembiverkningar när ett barn som står på inhalationssteroider inte växer. Samtidigt bör man dock hålla i minnet att en påvisbar biokemisk effekt inte nödvändigtvis är detsamma som en biverkning. Exempelvis kan en sänkning av endogen kortisolproduktion snarare betraktas som en adaptation när exogen glukokortikoid tillförs. Balansen mellan terapeutisk effekt och biverkning av inhalationssteroider påverkas naturligtvis också av steroidens biotillgänglighet, av inhalationsteknik och av individuella variationer i upptag från lungorna.

Astmasjukdomen i sig försenar puberteten

Den stora komplexiteten i reglering av tillväxt, kroppssammansättning och tillväxthormonfrisättning gör det också svårt att bevisa negativa effekter av inhalationssteroider på längdtillväxt. En typisk biverkning av glukokortikoider är viktuppgång kombinerad med tillväxtretardation. Men en brist på tillväxthormon kan ge en likartad bild. Obesitas medför dessutom – helt oberoende av genesen – en kraftig sänkning av tillväxthormonnivåerna utan att tillväxttakten minskar. Astmasjukdomen i sig resulterar dessutom ofta i en

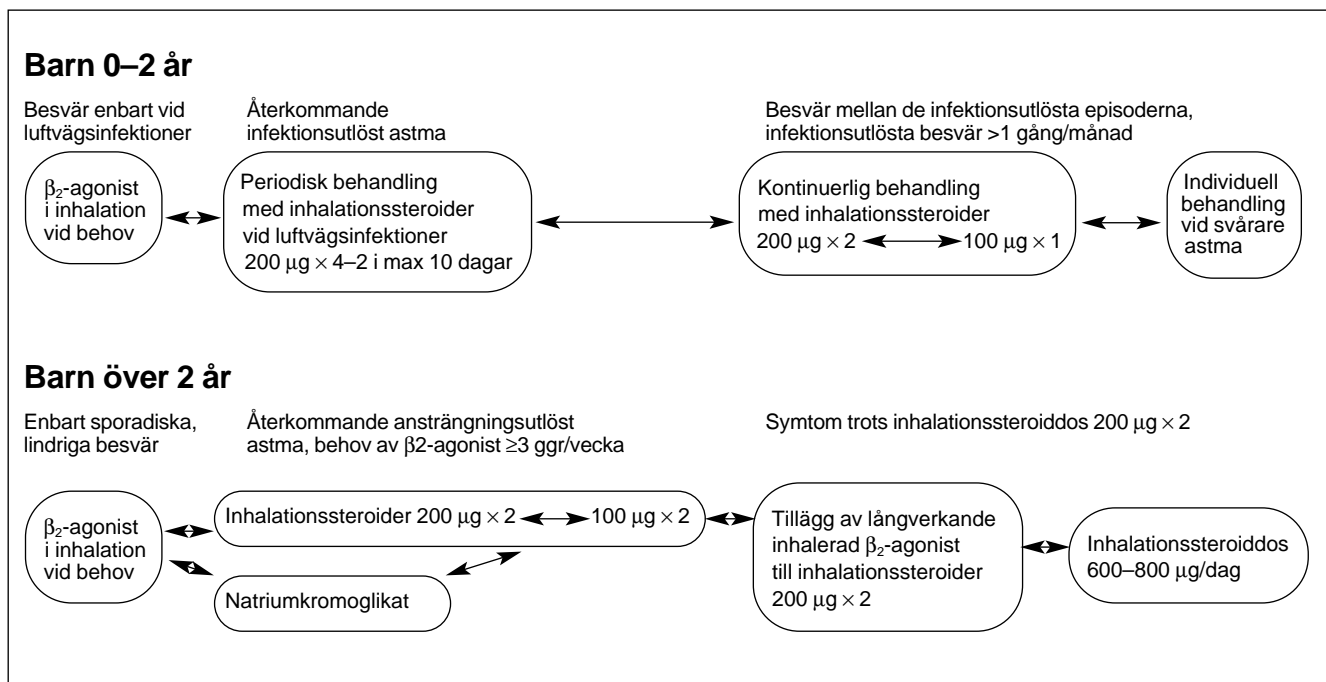
Författare

CLAUDE MARCUS

universitetslektor, chef för sektionen för endokrinologi, diabetes och metabolism, barnkliniken, Hudinge sjukhus

GUNILLA HEDLIN

docent, överläkare, chef för sektionen allergologi, Astrid Lindgrens barnklinik, Karolinska sjukhuset, Stockholm.



Figur 1. Underhållsbehandling av barn med astma.

försenad pubertet med minskad tillväxttakt som följd. Har man således en 13-årig obes, astmasjuk pojke som behandlas med inhalationssteroider och som utvecklar tillväxtretardation är orsaken till hans problem hart när omöjlig att fastslå utan några dygns fasta (vilket ökar tillväxthormoninsöndringen om det inte föreligger en endogen »äkta» tillväxthormonbrist) och/eller utsättande av inhalationssteroiderna, vilket kan hota att allvarligt påverka hälsan.

Motsägelsefulla rapporter

Det har publicerats fallbeskrivningar med tillväxtretardation under behandling med beklometason eller budesonid också i måttliga dygnsdoser ($400-800 \mu\text{g}$ [9]) och även med flutikason i högre doser [15]. Vid sänkning av dosen eller utsättande av kortikosteroidbehandlingen har en acceleration av tillväxten som delvis kompenserar den tidigare sänkta tillväxthastigheten, s k catch up-tillväxt, setts. I en placebokontrollerad studie har en tillväxtpåverkan visats under den initiala behandlingstiden utan att följas av någon catch up-tillväxt [16], och i en retrospektiv undersökning noterades att en minskad tillväxttakt förelåg under det första behandlingsåret med inhalationssteroider jämfört med friska kontrollbarn [17]. I andra studier har dock inte någon tillväxthämning påvisats [18].

Ett problem som bidrar till de motsägelsefulla rapporterna är, som ovan nämnts, att cirka hälften av pojkar med astma har sen pubertet, vilket kan fel-tolkas som tillväxtretardation sekundärt till behandling med inhalationssteroi-

der [18]. En annan orsak kan vara att det generellt förefaller att vara en stor individuell variation i behovet av och känslighet för cirkulerande glukokortikoider. Skillnaderna i S-kortisolnivåer hos friska barn varierar påtagligt. Trots det finns dock inget samband mellan BMI, pubertetsstadium, kön eller längd och kortisolnivå [19]. Detta talar för att det föreligger mycket stora skillnader mellan olika individers känslighet för glukokortikoideffekter.

Tidigare rapporter om långtidstillsväxt och/eller slutlängd har inte visat signifikanta skillnader mellan barn med flerårig behandling med inhalationssteroider och referensdata för friska barn [8]. En nyligen publicerad studie där över 3 000 barn med astma följdes under fyra år visade dock att även om de flesta barnen med astma växte normalt så var barnen som behandlades med inhalationssteroider signifikant kortare [20].

Variabiliteten i den normala tillväxten i kombination med en varierande känslighet för glukokortikoider inom normalpopulationen gör att det krävs synnerligen omfattande studier för att säkerställa att inhalationssteroider endast har marginella effekter på tillväxten. Om vi, som ett räknexempel, har hypotesen att 10 procent av barn med astma som behandlas med inhalationssteroider i dosen $800 \mu\text{g/dygn}$ tappar två centimeter per år så ger det en påtaglig slutlängdsförlust för en icke oväsentlig del av de patienter som behandlas med inhalationssteroider. Detta motsvarar dock en genomsnittlig längdförlust för astmabarn som behandlas med denna dos av inhalationssteroid på endast 2 mm per år. De studier som

finns publicerade är knappast designade att identifiera sådana skillnader och skulle således inte kunna ge svar på om ovanstående hypotes vore korrekt eller ej.

Säker dos kan inte fastställas

Man har tidigare försökt dela upp effekterna av glukokortikoider i livsuppehållande fysiologiska och i farmakologiska effekter som erhålls först när höga doser tillförs, dvs att ett tröskelvärde måste uppnås innan en farmakologisk effekt kan noteras. Mycket talar dock för att det i stället är ett kontinuum där effekterna på bl a benomsättning, glukohomeostas och inflammatoriskt svar kan påvisas inom den fysiologiska dygnsvariationen [21-23]. Det blir således – ur teoretisk synvinkel – inte korrekt att tala om en från tillväxtpunkt säker inhalationssteroiddos.

Ur ett praktiskt perspektiv kan dock sägas att det inte finns några rapporter där man påvisat dålig längdtillväxt som biverkning av inhalationssteroider när doser kring $200 \mu\text{g}$ av exempelvis budesonid eller beklometason har använts, och detta stämmer även väl med vår egen erfarenhet. Detta gäller naturligtvis endast under förutsättning att inhalationssteroider har använts ensamt och inte i kombination med exempelvis nasala steroider, som förefaller kunna ge påtagliga systemiska effekter [24].

Vikt- och längdkontroller anpassas efter behandlingen

Behandlingen bör optimeras till lägsta dos som ger symtomkontroll. Detta gäller naturligtvis inte minst vid behandlingsstart. Vid behov av daglig behandling under mer än tre månader är

FAKTARUTA

Tillväxtkontroller av barn med inhalationssteroider

Vid behandlingsstart:	Längd- och viktmätning var tredje månad under första behandlingsåret.
Vid intermitterent behandling: <400 µg budesonid/ flutikason per dag:	Längd- och viktmätning en gång per år.
400–600 µg budesonid/ flutikason per dag:	Längd- och viktmätning en gång per år.
400–600 µg budesonid/flutikason per dag i kombination med annan glukokortikoidbehandling (t ex nasala steroider):	Längd- och viktmätning två gånger per år.
800 µg budesonid/ flutikason per dag eller mer:	Längd- och viktmätning var tredje månad.

det rimligt att under det första behandlingsåret kontrollera patienten var tredje månad för eventuell dosjustering och då även göra omsorgsfulla längd- och viktkontroller. (Faktaruta)

För patienter som står på intermitterent behandling eller på doser <400 µg/dag av budesonid eller beklometason räcker det sannolikt – från tillväxtpunkt – att kontrollera patienten en gång per år därefter. Patienter med högre doser bör kontrolleras oftare, men det förefaller vara mer sällan som doser över 400 µg budesonid eller beklometason behövs för barn med moderat astma [25]. Föreligger ett behov av behandling med doser på 800 µg/dag och däröver bör patienterna kontrolleras med vikt- och längdmätning var tredje månad. Någon annan form av rutinprovtagning förefaller inte vara nödvändig eftersom ingen specifik markör för steroidinducerad tillväxthämning finns för närvarande.

Längdmätningar till grund för dosrevision

Längdmätningarna blir dock meningslösa om de inte utförs med omsorg av intresserad personal och även utvärderas. Längden bör relateras till föräldralängd, ålder, pubertetsstadium och inte utvärderas under kortare tidsintervall än sex månader eftersom bl a tillväxtens årstidsvariation gör bedömning med kortare tidsintervall alltför osäker. Längdtillväxt <4 cm per år eller tillväxtretardation överstigande 0,5 SD på ett år eller total avsaknad av längdtillväxt under sex månader bör för dessa – liksom för alla andra barn – föranleda förnyad kontrollmätning och nytt ställningstagande till initial utredning. Även en långsam tillväxtretardation på 1 SD eller mer som sträcker sig över flera år bör ge anledning till tätare återbesök och eventuell utredning. Därutöver bör försök göras att sänka steroiddosen

och naturligtvis även kontrollera att patienten eller dennes vårdnadshavare inte överdoserar.

En faktor att uppmärksamma är att inte sällan läkare vid olika kliniker skriver ut inhalationssteroider, nasala steroider respektive orala steroider (vid akutbesök) till en och samma patient, vilket kan resultera i att det totala exogena glukokortikoidtrycket på patienten blir ofullständigt dokumenterat.

Uttalad tillväxtrubbning kräver akut utredning

En fullständig utredning av tillväxtretardation är principiellt inte annorlunda för dessa barn, och det leder för långt att i detta sammanhang diskutera dess utformning. En initial bedömning och utredning, vilken bör göras av barnläkare, skall främst vara inriktad på uteslutande av andra bakomliggande sjukdomar. Infektions- och astmaanamnes, där den totala mängden glukokortikoider som patienten erhållit värderas, samt pubertetsbedömning och neurologstatus, tyreoidabedömning, utredning av eventuella urinvägs- och mag-tarmbesvär bör ingå. Även om ett normalt s-IGF-1 inte utesluter en GH-brist kan det dock, tillsammans med en bedömning av skelettmognaden, komplettera den initiala screeningundersökningen. En mer uttalad tillväxtrubbning bör naturligtvis medföra mer akut och omfattande utredning. Övriga kliniska tecken på Cushings syndrom med viktuppgång, striae, insulinresistens, hudförändringar etc ökar naturligtvis misstankarna på en glukokortikoidinducerad tillväxthämning, men detta är enligt vår erfarenhet utomordentligt sällsynt om rimliga doser inhalationssteroider används.

Dosen minimeras under klinisk kontroll

I de fall där en tillväxthämning misstänks bero på inhalationssteroider skall i första hand steroiddosen minimeras under noggrann klinisk kontroll. Det kräver betydligt tätare läkarbesök för uppföljning än vid optimering av dosen, då risken ökar för smygande försämring. Initialt bör inte steroiderna tas bort helt. Den allergiska astman är en mångårig sjukdom, och försök att sätta ut steroidbehandlingen resulterar i ökande bronkiell hyperaktivitet hos många [26]. Många barn med astma kan inte kontrollera sjukdomen utan inhalationssteroider och har i praktiken inget val utan att riskera liv och hälsa på grund av underbehandling.

I sista hand kan eventuellt en kombination av behandling med inhalationssteroider och GH-behandling bli aktuell för att minska riskerna för akut och kronisk försämring på grund av undermedicinering. Denna typ av behandling är dock inte vetenskapligt prövad, och tillväxthämning vid glukokortikoidbehandling utgör för närvarande inte någon indikation för tillväxthormonbehandling. **Referenser**

1. Djukanovic R, Roche WR, Wilson JW, Beasley CR, Twentyman OP, Howarth RH et al. Mucosal inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1990; 142: 434-57.
2. Wennergren G, Nordvall NL, Hedlin G, Möller C, Wille S, Åsbrink-Nilsson E. Nebulized budesonide for the treatment of moderate to severe asthma in infants and toddlers. *Acta Paediatr* 1996; 85: 183-9.
3. Kjellman B, Hesselmar B. Prognosis of asthma in children: a cohort study into adulthood. *Acta Paediatr* 1994; 83: 854-61.
4. Munir AKM, Einarsson R, Schou C, Dreborg SKG. Allergens in school dust. I. The amount of major cat (Fel d 1) and dog (Can f 1) allergen in dust from Swedish schools is high enough to probably cause perennial symptoms in most children with asthma who are sensitised to cat and dog. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 1067-74.
5. Ihre E, Zetterström O. Increase in nonspecific bronchial hyperresponsiveness after repeated inhalation of low doses of allergen. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 298-305.
6. Djukanovic R, Wilson JW, Britten KM, Wilson SJ, Walls AF, Roche WR et al. Effect of an inhaled corticosteroid on airway inflammation and symptoms in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1992; 145: 669-74.
7. Van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, Waalkens HJ, Duiverman EJ, Pocock SJ, Kerrebijn KF. Effects of 22 months of treatment with inhaled corticosteroids and/or beta-2 agonists on lung function, airway responsiveness and symptoms in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1992; 146: 547-54.
8. Barnes PJ, Pedersen S. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1993; 148: S1-S26.
9. Agertoft L, Pedersen S. Effects of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children. *Respir Med* 1994; 88: 373-81.
10. LoCascio V, Bonucci E, Imbimbo B, Ballanti P, Adami S. Bone loss in response to long-term glucocorticoid therapy. *Bone & Mineral* 1990; 8: 39-51.
11. Kaufmann S, Jones KL, Wehrenberg WB,

- Culler FL. Inhibition by prednisone of growth hormone (GH) response to GH-releasing hormone in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 1258-61.
12. Crowley S, Hindmarsh PC, Matthews DR, Brook CG. Growth and the growth hormone axis in prepubertal children with asthma. *J Pediatr* 1995; 126: 297-303.
 13. Gabrielsson BG, Carmignac DF, Flavell DM, Robinson IC. Steroid regulation of growth hormone (GH) receptor and GH binding protein messenger ribonucleic acids in the rat. *Endocrinology* 1995; 136: 209-17.
 14. Sarna S, Sipila I, Vihervuori E, Koistinen R, Holmberg C. Growth delay after liver transplantation in childhood: studies of underlying mechanisms. *Pediatr Res* 1995; 38: 366-72.
 15. Todd G, Dunlop K, McNaboe J, Ryan MF, Carson D, Shields MD. Growth and adrenal suppression in asthmatic children treated with high-dose fluticasone propionate. *Lancet* 1996; 348: 27-9.
 16. Doull JM, Freezer NJ, Holgate ST. Growth of prepubertal children with mild asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1715-9.
 17. Saha MT, Laippala P, Lenko HL. Growth of asthmatic children is slower during than before treatment with inhaled glucocorticoids. *Acta Paediatr* 1997; 86: 138-42.
 18. Merkus PJFM, van Essen-Zandvliet EEM, Duiverman EJ, van Houwelingen HC, Kerrebijn KF, Quanjer PH. Long-term effect of inhaled corticosteroids on growth rate in adolescents with asthma. *Pediatrics* 1993; 91: 1121-6.
 19. Knutsson U, Dahlgren J, Marcus C, Rosberg S, Bronnegard M, Stierna P et al. Circadian cortisol rhythms in relation to age, growth, body composition and pubertal development in healthy boys and girls. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 536-40.
 20. McCowan C, Neville RG, Thomas GE, Crombie IK, Clark RA, Ricketts IW et al. Effect of asthma and its treatment on growth: four year follow-up of cohort of children from general practices in Tayside, Scotland. *BMJ* 1998; 316: 668-72.
 21. Nielsen HK, Brixen K, Kassem M, Charles P, Mosekilde L. Inhibition of the morning cortisol peak abolishes the expected morning decrease in serum osteocalcin in normal males: evidence of a controlling effect of serum cortisol on the circadian rhythm in serum osteocalcin. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 1410-4.
 22. Van Cauter E, Blackman JD, Roland D, Spire JP, Refetoff S, Polonsky KS. Modulation of glucose regulation and insulin secretion by circadian rhythmicity and sleep. *J Clin Invest* 1991; 88: 934-42.
 23. Herrscher RF, Kasper C, Sullivan TJ. Endogenous cortisol regulates E-dependent late phase reactions. *J Clin Invest* 1992; 90: 596-603.
 24. Knutsson U, Stierna P, Marcus C, Carlstedt Duke J, Carlström K, Brönnegård M. Effects of intranasal glucocorticoids on endogenous glucocorticoid peripheral and central function. *J Endocrinol* 1995; 144: 301-10.
 25. Verberne AA, Frost C, Duiverman EJ, Grol MH, Kerrebijn KF. Addition of salmeterol versus doubling the dose of beclomethasone in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 213-9.
 26. Waalkens HJ, van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, Gerritsen I, Duiverman EJ, Knol K et al. Cessation of long-term treatment with inhaled corticosteroids in children with asthma results in deterioration. *Am J Respir Crit Care Med* 1993; 148: 1252-7.

Utvärdering av Smittskyddslagen:

Tvångsisolering kan minska HIV-smittades högriskbeteende

Tvångsisolering får enbart komma ifråga då den som för smitta av en samhällsfarlig sjukdom inte frivilligt medverkar till de åtgärder som behövs för att hindra smittspridning. Sedan den nya Smittskyddslagen antogs hade till och med november 1997 44 HIV-infekterade personer i Stockholms län isolerats för smittfarligt beteende efter beslut i länsrätten.

Besluten har av vissa kritiserats men ofta utan stöd av faktaunderlag. En utvärdering har därför gjorts för att klargöra hur isoleringsomhändertagandet påverkat det smittsamma beteendet hos den enskilda individen och hur lång tid denna effekt har kvarstått.

Det visar sig att även om frivilliga ansträngningar att ändra ett högriskbeteende är resultatlöst hos ett fåtal individer kan en intervention med denna målsättning under tvångsisolering vara framgångsrik.

Det har nu gått 16 år sedan det första kliniska fallet av HIV diagnostiserades i Sverige [1]. HIV-epidemin har i vårt

land inte utvecklats så som man antog i början, då man förutspådde att epidemin skulle anta stora proportioner och att alla samhällsgrupper löpte samma risk att smittas. Hittills har i Sverige ca 4 000 HIV-smittade personer rapporterats till Smittskyddsinstytutet, varav omkring 3 000 i Stockholms län.

Liksom i många andra delar av världen rör det sig inte om *en* epidemi utan om flera skilda epidemier som utvecklats oberoende av varandra. I Sverige har vi tre epidemier som berör olika populationer med skilda smittvägar och virusstammar.

De tre grupperna är: 1) män som har sex med män; 2) injicerande narkotikamissbrukare (iv-missbrukare) och deras sexualpartner 3) personer från skilda högendemiska områden, för Sveriges del huvudsakligen från länder i Afrika söder om Sahara [2].

I Stockholms län har under de senaste åren antalet nyanmälda HIV-fall varit tämligen konstant, ungefär 160 per år, lika fördelade mellan homosexuella män och heterosexuellt smittade immigranter som befunnits HIV-positiva vid testning i Sverige. Bland missbrukarna har smittspridningen varit låg, och efter 1990 har endast omkring 15–20 fall årligen diagnostiserats.

Beräkningar från epidemiologiska enheten, Smittskyddsinstytutet, talar för att smittspridningen bland missbrukare och homosexuella män orsakas av små kärngrupper med uttalat riskbeteende [3].

Den svenska lagstiftningen – Smittskyddslagen – förlitar sig i stor utsträckning på att den enskilde medborgaren tar sitt solidariska ansvar för att begränsa spridningen av smittsamma sjukdomar i samhället. Denna tilltro bygger mycket på provtagning och på tron att vetskapen om att vara smittad förändrar beteendet.

Om så inte sker och om en person uppträder smittfarligt ställer samhället stora resurser till förfogande för att en förändring skall åstadkommas på frivillig väg. Som en sista utväg för att för-

Författare

STAFFAN SYLVAN

överläkare, biträdande smittskyddsläkare

MATS GUSTAVSSON

jurist

BRITH CHRISTENSON

docent, överläkare, biträdande smittskyddsläkare; samtliga vid smittskyddsinstytutet, Karolinska sjukhuset, Stockholm.