

Prosjektoppgave profesjonsstudiet medisin  
Det medisinske fakultet, UiO

---

# Inhalasjonssteroider og systemiske bivirkninger ved behandling av barn og unge med astma



---

Carl Fredrik B. Hamre, kull V-03

Veiledet av

Prof. Thoralf Christoffersen, Farmakologisk institutt Rikshospitalet

Prof. Kai-Håkon Carlsen, Voksentoppen senter for astma og allergi

Innlevert mars 2008

## Innholdsfortegnelse

Abstract	03
1. Innledning	04
Bakgrunn	04
Utvikling av inhalasjonssteroider	04
2. Tema, formål og problemstilling	05
3. Metode	06
4. Glukokortikoiders farmakologi	06
Syntese og funksjon	06
Molekylær virkningsmekanisme	07
Hovedvirkninger av glukokortikoider	08
Hva skjer med kortikosteroidene når de inhaleres?	09
Lokale bivirkninger	10
Systemiske bivirkninger	10
Aktuelle preparater	10
Farmakokinetikk	11
5. Metoder til kartlegging av binyrefunksjon og høydevekst	12
6. Resultater i gjennomgått litteratur	13
a) Binyrefunksjon	13
b) Lengdevekst	15
c) Skjelettmetabolisme	17
7. Diskusjon	19
Binyrefunksjon	19
Lengdevekst	20
Skjelettmetabolisme	20
Oppsummering	21
Sikker bruk av kortikosteroider – hva bør vektlegges?	22
8. Konklusjon	22
9. Referanser	23

## Abstract

**Title.** Inhaled corticosteroids and systemic adverse effects in asthmatic children and adolescents.

**Background.** Inhaled corticosteroids (ICS) are well established as first-line maintenance therapy for persistent asthma. Compared to oral corticosteroids, ICS are considered as safe therapeutic agents with a low risk of adverse drug reactions. However, studies have emphasized the possibility of adrenal suppression, growth retardation and effects on bone metabolism in asthmatic children and adolescents treated with ICS.

**Methods.** A systematic search was performed using Pubmed and Embase.

**Results.** Clinical significant adrenal suppression and adrenal crisis have been described at doses above 400µg a day, particularly with fluticasone. Studies have found a reduction in growth velocity associated with 300-400 µg a day and higher doses. This growth retardation is transient and there is no effect on final adult height. Exposure to ICS does not increase the fracture risk in children or adolescents. More studies on effects of high dose ICS treatment on bone are needed to further address this issue.

**Conclusions.** The benefits of ICS are well established and far exceed any systemic adverse effects. It is however important to be aware of the potential risks associated with high dose ICS treatment, and clinical safety guidelines should be followed carefully.

# 1. Innledning

## Bakgrunn

Astma er et globalt økende problem. Det er estimert at omlag 300 millioner mennesker i verden i dag er rammet av astma, og at dette tallet vil stige til 400 millioner innen 2025 (1).

Verdens Helseorganisasjon (WHO) definerer astma som ”en tilstand preget av diffust utbredt forsnevring av bronkialtreet, der graden av forsnevring varierer i løpet av kort tid, enten spontant eller som følge av behandling” (2). Den økte luftveismotstanden skyldes bronkokonstriksjon, ødem og opphopning av betennelsesceller i bronkialveggen, økt sekretproduksjon og sekretstagnasjon samt en bronkial hyperreaktivitet (3). Disse patologiske forandringene fører til karakteristiske kliniske symptomer som hoste, tetthet i brystet, pipelyder og dyspne (4).

Inhalasjonssteroider utgjør en meget viktig del av dagens astmabehandling, og er førstehåndspreparat ved persisterende astma (5). Medikamentene virker lokalt antiinflammatorisk i bronkialtreet, - betennelsesprosessen i luftveiene dempes dermed effektivt med redusert risiko for systemiske bivirkninger (6). Resultatet blir en forbedret lungefunksjon med mindre ømfintlige luftveier og redusert akutt luftstrømobstruksjon (7). Pasientene oppnår bedre sykdomskontroll (8). Det var fryktet at inhalasjonskortikoidene kunne gi økt infeksjonsfare i lungene, men erfaringer har vist at dette ikke er et problem. Derimot forekommer relativt hyppig candidainfeksjoner og enkelte andre plager fra svelget. Alt i alt anses behandlingen i dag å være trygg.

Samtidig med den ekspanderende bruken av inhalasjonssteroider, har det blitt rettet søkelys mot mulige systemiske bivirkninger som påvirkning av lengdevekst og suppresjon av binyrer (9). Ikke sjelden er foreldre til barn med astma skeptiske, når legen skriver ut inhalasjonssteroider. Dette er forståelig, men mange har nok en relativt ubegrunnet frykt for disse medisinene. I en oversiktsartikkel fra 2006 av den danske legen Søren Pedersen (10), blir det konkludert med at inhalasjonssteroider i anbefalte doser kan administreres til barn for langtidskontroll av astma, med minimal risiko for påvirkning av vekst, bentetthet og kortisolnivå. Hvordan stemmer dette med øvrig publisert litteratur på området?

## Utvikling av inhalasjonssteroider (11)

Kortison, tidligere kjent som ”compound E”, ble for første gang ekstrahert fra binyrebarken av den amerikanske kjemikeren Edward C. Kendall (1886-1972) ved Mayo klinikken i 1936. I 1950 ble kortison rapportert å være et effektivt medikament til behandling av astma (12), noe som ble bekreftet ved en kontrollert klinisk studie i 1956 (13). Samme året ble den første pMDI (pressurised metered-dose inhaler) introdusert, noe som skulle vise seg å revolusjonere inhalasjonsbehandlingen av astma. I løpet av noen år ble prednisolon og hydrokortison syntetisert og tatt i bruk i klinisk praksis. Imidlertid ble det raskt klart at systemisk langtidsbehandling med steroider kunne ha alvorlige bivirkninger som bl.a. hypertensjon, osteoporose, diabetes, overvekt/fedme, akneutvikling og hudatrofi. Videre forskning førte til

utvikling av inhalasjonssteroidet beklometason dipropionat i starten av 1970-årene. Effekten ble tidlig bekreftet ved placebokontrollerte forsøk (14-16).

I de første kliniske studiene med beklometason og andre inhalasjonssteroider, ble det benyttet et behandlingsregime med inhalasjon fire ganger daglig. Konsekvensen av dette behandlingsopplegget på sikt var imidlertid dårlig compliance. Av den grunn forsøkte man i stedet med behandling 3 eller 2 ganger daglig, noe pasientene hadde mye lettere for å følge opp. Etter hvert ble det klinisk bevist at administrasjon av budesonid 2 ganger daglig var like effektivt som beklometason 4 ganger daglig (17). Dette er bakgrunnen for den standardbehandlingen med inhalasjon 2 ganger daglig, som vi har i dag.

Videre fant man ut at 400µg daglig ikke var tilstrekkelig for å oppnå sykdomskontroll hos de med alvorlig astma. En studie fra 1975 (18) viste at 400µg beklometason hadde tilsvarende effekt som 7 til 8 mg prednisolon, når det gjaldt symptomkontroll hos astmatikere. Man konkluderte med at pasienter som trengte 10 mg prednisolon daglig, ikke kunne erstatte den systemiske behandlingen med 400µg beklometason. Resultatet var at høyere doser inhalasjonskortikoider ble brukt, og man anså risikoen for bivirkninger som liten i forhold til perorale steroider. I en studie fra 1983 (19) ble det imidlertid funnet tegn på binyresuppresjon hos pasienter etter langtidsbruk med beklometason i doser over 1,5mg daglig. Behandling med høydose inhalasjonssteroid var vanlig praksis mot slutten av 1980-årene og begynnelsen av 1990-årene. Dette til tross for at beklometason i doser over 400µg daglig hadde liten eller ingen økt klinisk gevinst (20, 21). Dagens holdning til høydosebehandling er mer restriktiv, og det anbefales tillegg med ikke-steroidbasert medikasjon før man eventuelt øker kortikoid-dosen over et visst nivå (22).

## **2. Tema, formål og problemstilling**

Jeg ønsker i denne prosjektoppgaven å lage en oppsummering av litteraturen rundt temaet systemiske bivirkninger ved bruk av inhalasjonssteroider til behandling av barn og unge med astma. Fokuset i oppgaven vil være på kortikosteroiders virkning på lengdevekst, binyrefunksjon samt skjelettmetabolisme. Som tidligere nevnt, er astma et økende problem, og bruken av astmamedisiner vil følgelig også øke. Det er da vesentlig at behandlere har kunnskap om bivirkninger, for å kunne sikre en trygg og effektiv behandling.

Fremgangsmåten vil være en litteraturstudie på tilgjengelig materiale i Pubmed og Embase, med hovedvekt på litteratur fra de siste 5 årene. Enkelte eldre artikler vil det også være naturlig å inkludere i studien.

### 3. Metode

Litteratursøk ble foretatt i Pubmed og Embase, via UiO-nettet og X-port, med følgende søkeord: Inhaled corticosteroids, inhaled glucocorticosteroids, beclomethasone dipropionate, fluticasone propionate, budesonide, asthma, children, adolescents, asthmatic children, paediatric asthma, systemic side effects, systemic adverse effects, adrenal insufficiency, adrenal suppression, adrenal crisis, growth suppression, height growth, final height, fracture risk, bone density.

Søkene ble begrenset til barn og unge fra 0 til 18 år. I utgangspunktet fokuserte jeg på litteratur publisert de siste 5 årene, men jeg valgte etterhvert å gå utover dette tidsaspektet. Kun artikler publisert på engelsk, dansk, svensk eller norsk, og som var tilgjengelige i fulltekst elektronisk, ble inkludert.

I tillegg ble det søkt på spesifikke forfatternavn, som jeg fikk anbefalt av professor Kai-Håkon Carlsen. Disse inkluderte Priftis K, Crowley S, Doull IJM, Tinkelman DG, Drake AJ, Pedersen S, Wolthers OD og Agertoft L. Forfatternavnene ble koblet opp mot de aktuelle søkeordene.

Både oversiktsartikler og originalartikler er benyttet i oppgaven. Enkelte originalartikler er identifisert via referanselister i større oversiktsartikler.

Jeg har forøvrig brukt følgende bøker:

Rang HP, Dale MM, Ritter JM(eds): Pharmacology. Churchill Livingstone, UK 2003 (23, 24)

Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell 2007 (7)

Petter Giæver: Lungesykdommer. Universitetsforlaget, Oslo 2002 (2-4)

Haslett C, Chilvers ER, Boon NA, Colledge NR (eds): Davidson's principles and practice of medicine. Churchill Livingstone 2002 (32)

### 4. Glukokortikoiders farmakologi

For å kunne forstå potensielle bivirkninger av inhalasjonssteroider, er det nødvendig med noe generell bakgrunnskunnskap om glukokortikoiders produksjon, funksjon og virkninger (23, 24).

#### Syntese og funksjon

Binyrebarken skiller hovedsaklig ut mineralkortikoider, glukokortikoider og noe androgener. Mineralkortikoider virker på vannbalanse og elektrolytter, og effekten utøves av hormonet aldosteron. Glukokortikoider virker på karbohydrat- og proteinmetabolismen og effekten utøves hovedsaklig av hydrokortison og kortikosteron. Enkelte glukokortikoider påvirker imidlertid også vann- og elektrolyttbalansen.

Glukokortikoider har i tillegg en antiinflammatorisk og immunosuppressiv effekt, og det er først og fremst på bakgrunn av denne effekten at kortikosteroider brukes terapeutisk.

Ved produksjon av syntetiske steroider har man klart å fremstille steroider som kun inneholder glukokortikoide eller mineralkortikoide virkninger. Det har forlopig ikke vært mulig å separere den antiinflammatoriske virkningen i glukokortikoider fra de andre glukokortikoideffektene,- dette medfører at når disse steroidene brukes terapeutisk som antiinflammatorika el immunosuppressiva, er bivirkningene en sum av alle de andre effektene, som vanskelig lar seg fjerne.

To karakteristiske kliniske tilstander oppstår ved henholdsvis lave eller forhøyede nivåer av glukokortikoider; Addisons sykdom skyldes manglende produksjon av kortikosteroider. Muskelsvakhet, hypotensjon, vekttap og hypoglykemi er karakteristisk. Etiologien er ikke fullstendig klarlagt, men autoimmun destruksjon av cellene i binyrebarken eller kroniske inflammatoriske tilstander (f.eks. TBC) er sannsynlige årsaker. Redusert produksjon av endogene kortikoider kan også oppstå ved seponering av glukokortikoider etter langtidsbruk. Når konsentrasjonen av glukokortikoider i kroppen blir for høy, oppstår et karakteristisk klinisk bilde som kalles Cushings syndrom. Dette kan skyldes hypersekresjon fra binyrene eller langtidsbruk av glukokortikoider (iatrogent Cushings syndrom). Typisk utvikles bl.a. atrofi av hud og muskulatur (særlig svekket muskulatur i ekstremitetene), fedme lokalisert til mage og nakke, rødt og rundt ansikt (måneansikt) og redusert sårtilheling.

Glukokortikoider syntetiseres og frigjøres under påvirkning av ACTH (adrenocorticotrophic hormone) fra hypofysens forlapp. Sekresjonen av ACTH reguleres delvis av CRF (corticotrophin releasing factor) fra hypotalamus og delvis av glukokortikoidkonsentrasjonen i blodet. Frigjøringen av CRF inhiberes av glukokortikoidkonsentrasjonen i blodet, og påvirkes av impulser fra sentralnervesystemet. Man har altså en negativ tilbakekoplingsmekanisme. ACTH-sekresjonen viser tydelige døgnvariasjoner med høyest sekresjon på slutten av natten og tidlig på morgenen, lavest sekresjon sent på kvelden. Det er hypotalamus som varierer produksjonen av CRF, og som derfor er ansvarlig for døgnvariasjonen. Psykiske forhold, kulde, varme, traume eller infeksjoner kan påvirke frigjøringen av CRF,-systemet aktiveres som respons på ytre truende faktorer.

### **Molekylær virkningsmekanisme**

Glukokortikoidene virker gjennom kobling til en intracellulær reseptor. Det dannes et kompleks, som påvirker DNA-transkripsjon og dermed syntesen av bl.a. inflammatoriske mediatorer. Virkningen av glukokortikoidtilførsel vil derfor ha en viss latenstid, og det varierer fra noen få timer til flere døgn før de kliniske effektene manifesteres.

Når kortikosteroidet bindes til den spesifikke reseptoren, aktiveres denne, dvs at den gjennomgår en konformasjonsendring. Steroidreseptorkomplekset danner en dimer (et par), beveger seg til nucleus i cellen, og binder seg til steroidresponselementer i cellens DNA. Effekten blir enten induksjon (induction) eller inhibisjon (repression) av transkripsjon, og dermed fremmes eller hemmes spesifikke gener. Enkelte av de

antiinflammatoriske virkningene skyldes inhibisjon av transkripsjon, og denne mekanismen kan muligens forklare noen av de uønskede glukokortikoideffektene (25); Genet for osteocalcin (et protein som skilles ut fra osteoblaster) hemmes, noe som kanskje kan forklare utvikling av osteoporose assosiert med glukokortikoidbruk. Binyresuppresjon kan bl.a. være en følge av at genet for adrenokortikotrofin inhiberes.

Glukokortikoidreseptoren formidler altså både de ønskede og uønskede virkningene av kortikosteroidene. På bakgrunn av dette, er det vanskelig å designe medikamenter som kun har antiastmatiske effekter (26).

### **Hovedvirkninger av glukokortikoider**

- a) Generelle metabolske og systemiske effekter av glukokortikoider:
- redusert opptak og forbruk av glukose, samtidig økt glukoneogenese
  - redusert proteinsyntese og økt proteinnedbrytning
  - redistribusjon av fett
  - redusert kalsiumabsorpsjon i tarmen, økt utskillelse av kalsium gjennom nyrene

Metabolismen styres altså mot katabolisme.

b) Negativ feedback på adenohipofysen og hypotalamus  
Både endogent og eksogent glukokortikoid har negativ feedback på sekresjon av CRF og ACTH. Når kortikoider tilføres terapeutisk, inhiberes derfor frigjøringen av endogent glukokortikoid (hovedsaklig kortisol), noe som resulterer i atrofi av binyrebarken. Ved langvarig behandling, kan det gå flere måneder fra steroidene seponeres til binyrene er normalisert. På bakgrunn av dette er det vesentlig med gradvis nedtrapping, når steroidbehandlingen skal seponeres.

c) Antiinflammatoriske og immunosuppressive effekter  
Her har jeg valgt å omtale det som er relevant for astmabehandling:  
En meget viktig effekt er at glukokortikoidene reduserer produksjonen av cytokiner. Dette gjelder spesielt Th2-cytokinene, som rekrutterer og aktiverer eosinofile granulocytter, og som fremmer produksjonen av IgE samt ekspresjon av IgE-reseptorer. Videre hemmes dannelsen av vasodilatorene PGE2 og PGI2 ved inhibisjon av cyclooxygenase 2.

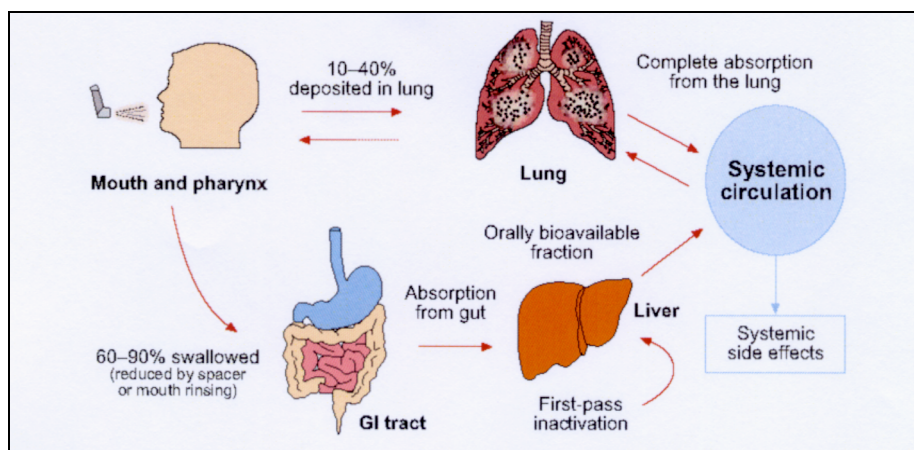
Oppsummert innebærer den kliniske virkningsmekanismen ved inhalasjon av glukokortikoider en lokal antiinflammatorisk effekt. Betennelsesreaksjonen i luftveiene undertrykkes, bronkialsekretet blir mindre viskøst, karpermeabiliteten reduseres, hypersensitiviteten i bronkialtreet dempes, og det skjer en sensibilisering av adrenerge reseptorer,- den bronkodilaterende effekten av beta-2-agonister øker.



## Hva skjer med kortikosteroidene når de inhaleres? (26, 27)

Når et kortikosteroid inhaleres, deponeres kun 10-40% av dosen i lungene, - resten havner i munnen og svelges. Deretter absorberes steroidet i GI-traktus. Mesteparten av det som svelges inaktiveres heldigvis ved passasje gjennom leveren. Det som ikke inaktiveres, den biotilgjengelige fraksjonen, går over i systemkretsløpet. Deler av den biotilgjengelige fraksjonen vil til slutt nå lungene, og utøve tilsvarende effekt der som den inhalerte steroidmengden. Det er på denne måten perorale kortikosteroider virker. Etter hvert vil den inhalerte steroidmengden absorberes fra lungene, og også nå systemkretsløpet.

Fig.1 Omsetning av inhalasjonskortikoider (27)



Hva slags type inhalator som benyttes, betyr mye for mengden av inhalasjonssteroidet som absorberes systemisk (28). Alle inhalatorer deponerer størsteparten av dosen i orofarynx. Metered dose inhalers (MDI) til inhalasjonsaerosoler deponerer mindre enn 10% av dosen i lungene, - den øvrige delen av dosen havner i munnen og orofarynx. Dette kan imidlertid forbedres ved hjelp av et inhalasjonskammer (24). De fleste pulverinhalatorer og forstøverapparater deponerer 70-90% av dosen i orofarynx. Turbohaler (astrazeneca) er rapportert å kunne ha en mer effektiv deponering av kortikoid i lungene (28, 29). Hvordan inhalasjonssteroidet administreres til pasienten, kan med andre ord påvirke risikoen for systemiske bivirkninger. Jeg vil ikke gå noe nærmere inn på de ulike inhalatortypene i denne oppgaven, annet enn å konstatere at valg av inhalator har konsekvenser for systemiske effekter.

Til tross for at størstedelen av den inhalerte kortikoiddosen svelges, er inhalert steroid fra lungene hovedkilden til systemisk absorpsjon (27). Årsaken er den høye førstepassasjemetabolismen. Absorpsjonen fra lungene foregår først og fremst i alveolene. Studier har vist at redusert lungefunksjon påvirker absorpsjonsgraden av inhalerte kortikosteroider (27), - absorpsjonen er høyere hos normale individer sammenliknet med astmatikere med luftveisobstruksjon. Videre har enkelte studier vist at når astmatikere, som behandles med flutikason, får bedre sykdomskontroll, øker den systemiske absorpsjonen av flutikason. Hos astmatikere med trange luftveier, vil størsteparten av steroidet havne i bronkiene, og ikke i alveolene. Absorpsjonen i alveolene er betydelig større enn i bronkiene, og derfor vil større mengder av steroidet absorberes til systemkretsløpet i friske velfungerende lunger.

Forskjellen i absorpsjonsgrad mellom friske og astmatikere er mindre uttalt for budesonid og ciclesonide. Denne sammenhengen taler sterkt for at inhalasjonsdosen bør trappes ned, når pasientene oppnår bedre astmakontroll, spesielt dersom lungekapasiteten er tilnærmet normal.

### **Lokale bivirkninger (27)**

Oral candidiasis, hoste ved inhalasjon av preparatet, heshet og dysfoni utgjør de hyppigste lokale bivirkninger av inhalasjonssteroider. Hoste skyldes lokal irritasjon i luftveiene, noe som kan forhindres ved f.eks. å bruke et inhalasjonskammer. Candida i munnhulen er doserelatert, og vil vanligvis ikke oppstå dersom pasienten er nøye med å skylle munnen etter inhalasjon av medisinen. I enkelte tilfeller kan det være aktuelt med lokal fungistatisk behandling.

De mest kompliserte lokale bivirkningene utgjøres av heshet og dysfoni, og er et resultat av at steroidet deponeres på stemmebåndene, og dermed forårsaker myopati av arytenoidmuskulaturen. Dette problemet kan dessverre ikke forhindres ved omhyggelig munnskylling. Det er noe evidens for at ciclesonide har mindre tendens til å skape øvre luftveislager, fordi det er et prodrug, som ikke omdannes til den aktive metabolitten i øvre luftveier i stor nok grad til å forårsake myopati.

### **Systemiske bivirkninger (27)**

Potensielle systemiske bivirkninger av kortikosteroider inkluderer suppresjon av binyrebarkens sekresjon, hudatrofi, økt risiko for osteoporose og frakturer, vektøkning, katarakt, glaukom, diabetes mellitus, økt forekomst av luftveisinfeksjoner og vekstretardasjon hos barn. Påvirkning av binyrer er antagelig den best kartlagte bivirkningen av de nevnte.

### **Aktuelle preparater**

Det finnes i dag syv ulike inhalasjonssteroider til klinisk bruk (6). De generiske navn er som følger: Triamcinolone, budesonide, flunisolide, beclomethasone, fluticasone propionate, mometasone og ciclesonide. Mometasone og ciclesonide er relativt nye medikamenter. Hvilke av disse preparatene som er tilgjengelige på markedet, vil variere noe fra land til land.

Inhalasjonsglukokortikoider som finnes i Norge (7):

- Beklometason (BDP)
- Budesonid (BUD)
- Flutikason (FP)
- Flunisolid

Kombinasjonspreparater med beta-2-agonist:

- Flutikason-salmeterol
- Budesonid-formoterol

## Farmakokinetikk

Det er ikke intensjonen med denne oppgaven å gi en systematisk sammenlikning av egenskapene og bivirkningspotensialet til de ulike inhalasjonssteroidene. Jeg mener likevel det er relevant med noe kunnskap om de viktigste forskjellene mellom inhalasjonssteroidene.

Flutikason, budesonid, og mometason er aktive medikamenter, mens beklometason og ciclesonid er såkalte prodrugs, som omdannes til aktive metabolitter (27).

Undersøkelser er blitt foretatt for å vurdere hvor potente de ulike kortikoidene er i forhold til hverandre (27). Beklometason og budesonid er funnet å være tilnærmet like potente, mens flutikason er dobbelt så potent. Når det gjelder de nyere preparatene, er dette mer usikkert.

Glukokortikoider er proteinbundet og bare den frie fraksjonen interagerer med glukokortikoidreseptoren (25). Høy proteinbinding er fordelaktig, da det er mindre steroid tilgjengelig for interaksjon med systemiske glukokortikoidreseptorer, når inhalasjonssteroidet absorberes fra lungene. Beklometason, budesonid og flutikason har alle en fri fraksjon på ca 10%. For ciclesonid er angivelig over 99% av steroidet proteinbundet, slik at mindre enn 1% kan gi opphav til systemiske bivirkninger (26).

Oral biotilgjengelighet avhenger av førstepassasjemetabolisme. Flutikason, ciclesonid og mometason metaboliseres nærmest komplett ved første passasje gjennom leveren (27). Systemiske bivirkninger kommer derfor nesten utelukkende via absorpsjon fra lungene. Beklometason har en noe lavere førstepassasjemetabolisme.

Beklometason, budesonid og flutikason er de tre mest omtalte inhalasjonssteroidene i litteraturen. Nedenfor følger en oppsummering av farmakokinetikken til disse (7, 30):

*Beklometason:* Finnes som inhalasjonsaerosol og inhalasjonspulver. 25-60% av inhalert dose når lungene og absorberes. Metaboliseres der raskt ved hydrolyse til en aktiv metabolitt. Absorpsjonen fra GI-traktus er liten pga førstepassasjemetabolisme. Utskilles hovedsaklig i feces.

*Budesonid:* Finnes som inhalasjonsaerosol, inhalasjonsvæske og inhalasjonspulver. Absorpsjonsgraden avhenger av administrasjonsmåten; Bruk av inhalasjonsaerosol sammen med inhalasjonskammer øker graden av lungedeponering, samtidig som deponering i svelg og hals reduseres. Ved bruk av inhalasjonspulver (Turbohaler) deponeres 25-30% av tilført dose i lungene og absorberes derfra. Ca 90% av dosen som når det systemiske kretsløpet, inaktiveres i leveren ved førstepassasjemetabolisme. Metabolittene har glukokortikoid aktivitet < 1% sammenliknet med budesonid. Utskilles hovedsaklig via nyrene.

*Flutikason:* Finnes som inhalasjonsaerosol og inhalasjonspulver. Nedsvelget legemiddel absorberes ufullstendig fra GI-traktus, og inaktiveres ved første passasje gjennom lever. Utskilles hovedsaklig i feces.

På bakgrunn av den gjennomgatte farmakokinetikken, kan man gjøre seg noen tanker om det ideelle inhalasjonssteroidet. I følge Allen et al (26) må det ideelle

inhalasjonssteroidet ha høy lokal aktivitet i lungene med minimale systemiske effekter. Dette innebærer en lang oppholdstid for stoffet i lungene, noe som kan oppnås f.eks. ved lav diffusjonskapasitet. Videre er det nødvendig med høy proteinbinding og høy systemisk clearance, for dermed å redusere effekten av kortikosteroidet, når det diffunderer ut av lungene. Lav oral biotilgjengelighet, for å minske virkningen av steroidmengden som svelges, er vesentlig. Et prodrug, som aktiveres lokalt i lungene, gir mindre risiko for orofaryngeale bivirkninger (faryngitt, candidiasis). Det er noe evidens for at det nye preparatet ciclesonid gir mindre lokale bivirkninger (27). Om det også gir mindre systemiske bivirkninger er foreløpig uklart. Langtidsstudier er nødvendige for å kunne si noe mer om dette.

I følge britiske retningslinjer (22) kan behandling av barn i alderen 5-12 år med beklometason/budesonid  $\geq 400\mu\text{g}/\text{dag}$  (tilsvarende flutikason  $\geq 200\mu\text{g}/\text{dag}$ ) være assosiert med systemiske bivirkninger. Tilleggsbehandling med langtidsvirkende beta-2-agonist skal være forsøkt, før man øker steroiddosen over henholdsvis  $400\mu\text{g}$  for beklometason/budesonid og  $200\mu\text{g}$  for flutikason. Det understrekes at behandling med beklometason/budesonid  $>1000\mu\text{g}$  daglig eller flutikason  $>500\mu\text{g}$  daglig, kun bør skje unntaksvis og under streng kontroll.

Norsk legemiddelhåndbok (7) oppgir at følgende døgndosering til behandling av barn leder til systemiske konsentrasjoner, som kan medføre signifikant binyrebark-suppresjon og potensiale for bivirkninger: Beklometason eller budesonid  $500\mu\text{g}$ , flutikason  $250\mu\text{g}$ , flunisolid  $1000\mu\text{g}$  (datagrunnlaget for flunisolid er sparsomt). Det forutsettes regelmessig bruk.

## **5. Metoder til kartlegging av binyrefunksjon og høydevekst**

### *Kartlegging av binyrebarkfunksjon*

Dette kan gjøres på flere måter, bl.a. ved å måle serum kortisol om morgenen og 24-timers ekskresjon av kortisol og kortisolmetabolitter i urin (31). Binyrerespons på en akutt stressituasjon kan kartlegges med insulin-toleranse-test (ITT) eller ACTH-stimuleringstest (synachten stimuleringstest/SST) (15). ITT er gullstandard ved kartlegging av binyrefunksjon, da hele hypotalamus-hypofyse-binyre-aksen testes. Denne testen kan imidlertid være farlig (insulinindusert hypoglykemi), og den bør kun brukes av spesialister (25). Prinsippet ved synachten-testen er at eksogent tilført ACTH vil gi en forventet økning i kortisolnivået hos friske personer. Hos pasienter med suppresjon av binyrebarken, f.eks. etter bruk av glukokortikoider, vil ikke kortisolkonsentrasjonen øke som forventet (32). SST er vanligste undersøkelsen ved kartlegging av binyrefunksjon. Testen har imidlertid vist seg å gi unøyaktige resultater, og kan undervurdere alvorlighetsgraden av binyre-insuffisiens (25).

De siste årene er det blitt vanlig å benytte lavdose synachten-test (LDST) for å vurdere binyresuppresjon. Prinsippet for LDST er det samme som for standard synachten-test, men den tilførte ACTH-dosen er lavere ( $0,5\mu\text{g}/1,73\text{m}^2$  kroppsoverflate). Denne testen er mer sensitiv (25, 31), og den kan kombineres med 24-timers urinmåling av kortisol/ kortisolmetabolitter.

### *Knemometri (33)*

Knemometeret er et måleapparat i form av en målestol, som brukes til noninvasiv måling av underbenets lengde. Barnet/pasienten sitter i stolen og avstanden fra overflaten av kneet, som er flektert, til undersiden av fotsålen måles. Knemometri har vist seg å være et meget nyttig verktøy til å avdekke inhalerte steroiders veksthemmende potensial. En stor del av dagens kunnskap om inhalerte steroiders effekt på korttidsvekst, er basert på studier med knemometri.

*Fig.2 Knemometer (33)*



### *Stadiometer*

Høydemåleapparat brukt i bl.a. langtidsstudier av inhalasjonssteroider (8, 34).

## **6. Resultater i gjennomgått litteratur**

### *a) Binyrebarkfunksjon*

Det har blitt rapportert flere tilfeller av binyrebarksuppresjon ved bruk av moderate til høye doser inhalasjonssteroider hos barn med astma (31, 35, 36) Den kliniske betydningen av dette har imidlertid vært usikker. I følge Søren Pedersen er det vesentlig å skille kliniske symptomer og tegn på binyresuppresjon fra målbare systemiske effekter, når studier om dette temaet skal vurderes (10).

Kliniske manifestasjoner på binyreinsuffisiens er bl.a. oppkast, diare, svimmelhet, ortostatisk hypotensjon, hypoglykemi, koma, kramper, hyponatremi, normocytær anemi, samt lymfo- og granulocytose. Redusert lengdeveksthastighet og vekttap kan utvikles over lengre tid. De fleste av disse symptomene og tegnene kommer snikende, og oppdages derfor ikke så lett (25). I ytterste konsekvens kan det oppstå en såkalt ”binyrekrise”, som er blitt beskrevet både nasjonalt (37) og internasjonalt (38, 39, 40).

Kannisto et al (36) vurderte prevalens av binyresuppresjon og vekstretardasjon hos 75 astmatiske barn behandlet med moderate doser budesonid eller flutikason i 6 måneder. Lavdose synachten-test avslørte en mild suppresjon hos en fjerdedel av pasientene. Ingen av studiedeltakerne hadde kliniske symptomer på binyresuppresjon.

Høyde ble registrert med stadiometer. 200µg flutikason per dag medførte mindre grad av suppresjon og vekstretardasjon enn budesonid 400µg per dag. Lavdose synachten-test ble bekreftet å være en sensitiv metode til å fange opp binyresuppresjon.

Visser et al (35) foretok en dobbelblind prospektiv studie over 2 år for å se på langtidseffekter og bivirkninger av flutikason. Flutikason 200µg daglig ble sammenliknet med flutikason 1000µg daglig under nedtrapping (reduksjon i dosen hver andre måned til 500, 200 og 100 µg daglig). 24-timers utskillelse av kortisol-metabolitter i urin var signifikant lavere under behandling med 1000µg og 500µg daglig, i forhold til 200µg flutikason daglig. Flutikason-doser på 200µg eller lavere har ingen signifikant virkning på kortisolsekresjonen, og er tilsynelatende en trygg langtidsbehandling av astma hos barn, i følge forfatterne av denne studien.

Tinkelman et al foretok en dobbelblind randomisert studie over 12 måneder av teofyllin versus beklometason (84µg 4 ganger daglig) til langtidskontroll av mild til moderat astma hos barn (41). Binyrefunksjon, vurdert ved synachten-stimuleringstest, var normal i begge grupper. Tilsvarende resultat ble funnet av Bacharier et al (42). Virkning av budesonidbehandling i 36 måneder og HPA-akse-funksjon ble undersøkt hos barn med mild til moderat astma. 63 barn, som var inkludert i CAMP-studien (8), fikk kartlagt HPA-akse-funksjon ved studiestart, etter 12 og etter 36 måneder. S-kortisol ble målt 30 og 60min etter 0,25mg ACTH (SST). I tillegg ble det foretatt 24-timers måling av kortisolutskillelse i urin. Barna ble behandlet med budesonid 400µg/daglig, nedocromil 16mg/daglig eller placebo. Det ble ikke funnet noen effekt av budesonidbehandling på binyrefunksjon.

I flere av artiklene jeg har lest, som omhandler inhalasjonssteroider og binyrefunksjon, drøftes det om man kan forutse binyresuppresjon ut i fra vekstretardasjon. En tverrsnittsstudie fra 2006 (31) tok for seg dette spørsmålet. Studien inkluderte 72 astmatiske barn under langtidsbehandling (medianverdi 18 måneder) med lav til moderat dose budesonid (medianverdi 363 µg), sammenliknet med 30 kontroller. Binyrefunksjon ble vurdert ved hjelp av lavdose synachten-test. 20,4% av de astmatiske barna fikk påvist en mild binyresuppresjon, som ikke var relatert til dose eller behandlingsvarighet. Det ble ikke funnet noen korrelasjon mellom redusert kortisolnivå og redusert vekstrate ved langtidsbruk av budesonid.

Cushings syndrom hos astmatiske barn behandlet med inhalasjonssteroider er sjelden (6). I en artikkel av Priftis et al (43) presenteres et kasus, der en astmatisk gutt utviklet et cushing-preget utseende med tegn på binyrebarksvikt og veksthemming under behandling med lavdose inhalasjonssteroider (maks 400 µg i døgnet). Forfatterne fastslår at enkelte individer sannsynligvis er ekstra sensitive overfor inhalasjonssteroider, og at selv mindre doser er tilstrekkelig til å fremkalle systemiske bivirkninger blant disse personene.

Som nevnt er binyrekrise den alvorligste konsekvensen av binyresuppresjon. Hellerud et al har følgende beskrivelse av tilstanden (37): ” det kan synes som enkelte barn med astma, som blir stående på moderate til høye doser inhalasjonssteroider (flutikason 500 µg/dag eller budesonid 600-800 µg/dag), kommer i en situasjon, hvor de tilførte steroidene delvis erstatter den endogene produksjonen, men likevel uten at pasientene får Cushing-pregede symptomer. Snarere er det en tendens til at de blir

avmagret, muligens som uttrykk for en relativ kortisolmangel. I denne situasjonen kan de få manifest kortisolmangel og hypoglykemi i stressituasjoner som øker kortisolbehovet. Det samme kan skje dersom pasienten i en periode får tilført for lite steroider pga leilighetsvis svikt i inhalasjonsbehandlingen". Pasienten i den norske artikkelen (37), en tre år gammel gutt med astma, hadde vært behandlet med flutikason 750-1000µg/dag det siste året før den beskrevne innleggelsen med hypoglykemi. Han hadde også økt stressnivå grunnet en pågående infeksjon, og ikke fått den faste flutikasondosen dagen før innleggelsen.

Den mest omfattende rapporten om binyrekrise i den utvalgte litteraturen ble utført av Todd et al (38), som tok for seg 28 pediatiske tilfeller fra Storbritannia. For å bekrefte diagnosen binyrekrise, måtte følgende 2 kriterier være oppfylt: 1) Minst et av følgende symptomer/tegn: Slapphet, kvalme, oppkast, diare, hypotensjon, abdominale smerter, hypoglykemi uten kjent årsak, kramper. 2) Indikasjon på abnorm HPA-akse-funksjon, definert f.eks. ved serum-kortisol under 500 nmol/L som respons på akutt alvorlig sykdom eller toppkonsentrasjon av kortisol etter SST under 500 nmol/L. 23 av barna utviklet akutt hypoglykemi. Inhalasjonssteroider ble brukt i doser fra 500-2000 µg pr dag , og 26 av tilfellene var relatert til høye doser flutikason propionat. Forfatterne mente dette ikke kunne relateres til forskrivningspraksis, da flutikason kun utgjorde 13% av alle resepter på inhalasjonssteroider i Storbritannia på dette tidspunktet. Prevalensen av akutt binyrekrise var mye høyere enn antatt. Det ble konkludert med at behandling av astmatiske barn med flutikason over 400µg daglig ikke bør forekomme, uten tett oppfølging av en erfaren lege.

Drake et al (39) rapporterte 4 tilfeller av akutt hypoglykemi hos astmatiske barn behandlet med høydose flutikason (500-1500µg daglig). Tilsvarende sykdomsbilde med hypoglykemi etter bruk av bl.a. høydose flutikason ble også rapportert hos 3 australske barn av Macdessi et al (40). Publiserte rapporter om binyrekrise relatert til inhalasjonssteroider har en del typiske likhetstrekk, i følge David B. Allen (28); Behandling med flutikason i langt høyere doser enn anbefalt, manglende oppfølgings-timer hos lege for å vurdere sykdomskontroll og eventuelt redusere dosen med inhalasjonssteroid, samt at spesialisthelsetjenesten er lite involvert i oppfølgingen.

Ut i fra de nevnte artiklene, kan man konkludere med følgende: Det er ikke påvist noen signifikant effekt på binyrebarkfunksjon ved bruk av  $\leq 400\mu\text{g}/\text{dag}$  eller ekvipotente doser (flutikason  $\leq 200\mu\text{g}/\text{dag}$ ). Langtidsbruk av høyere doser, og da særlig flutikason  $\geq 500\mu\text{g}/\text{dag}$ , er assosiert med utvikling av alvorlig binyre-suppresjon.

#### *b) Lengdevekst*

Hypotesen om at inhalasjonssteroider kunne ha en negativ effekt på vekst ble første gang lansert med en rapport i 1988 (44, 45). Det har siden blitt forsket mye på den mulige hemmende virkningen av kortikosteroider på lengdevekst hos barn. Risiko for veksthemming vekker bekymring både hos behandlere og foreldre til barn med astma. Korttidsstudier har konkludert med at dette er sannsynlig ved bruk av budesonid i doser over 400 µg/dag (46). Langtidsstudier er vanskelige å vurdere, da astma som kronisk sykdom i seg selv kan ha en negativ effekt på vekst og utvikling, kanskje særlig ved dårlig sykdomskontroll (27). Enkelte langtidsstudier over flere år har vist

en liten veksthemmende effekt initialt det første året med behandling, men dette normaliseres etter hvert (8, 34).

I følge en oversiktsartikkel av Gradman og Wolthers (33), er risikoen for lengdeveksthemming avhengig av dose, administrasjonsregime, inhalasjonsform samt det spesifikke steroid. En Cochrane-review (47), som Gradman og Wolthers viser til, konkluderer med at 7-12 måneders behandling med beklometason 400 $\mu$ g daglig fra en pulverinhalator, reduserer høydeveksthastigheten med gjennomsnittlig 1,54 cm over et år. Dette tilsvarer en reduksjon i veksthastigheten på ca 25%. Forfatterne refererer videre til CAMP-studien (Childhood asthma management program, 8), som sammenliknet behandling med nedocromil (cromone/ mastcelle-stabilisator), placebo og budesonide. 1041 barn i alderen 5-12 år med mild til moderat astma ble randomisert til de tre nevnte gruppene, og fulgt i 4 til 6 år. Budesonid 400 $\mu$ g daglig gitt med en pulverinhalator ble funnet å være assosiert med nedsatt veksthastighet på ca 20% første året. Gjennomsnittlig økning i høyde i budesonidgruppen var 1,1 cm mindre enn i placebogruppen (22,7 vs 23,8cm, P=0,005). Mot to års behandlingsvarighet normaliserte imidlertid veksten seg, og det ble ikke funnet effekt på høyden etter fire års behandling. Daglige doser med budesonid eller flutikason under 400 $\mu$ g medfører ikke veksthemming, i følge Gradman og Wolthers.

Parallelt til den nevnte Cochrane-artikkelen, kom Doull et al (48) frem til at beklometason i doser fra 300-400 $\mu$ g, gitt som aerosolspray, kunne hemme veksthastigheten.

Wolthers og Pedersen gjorde en dobbel blind, randomisert overkrysningsstudie for å vurdere hvorvidt inhalert budesonid påvirket korttidshøydevekst hos barn med mild astma (49). Studiepopulasjonen bestod av 15 barn fra 6 til 13 år med normalt vekstmønster foregående år, ingen tegn på pubertet og ingen bruk av systemiske eller topikale steroider de to siste månedene før studien. Det var to aktive perioder med budesonidbehandling på hhv 200 $\mu$ g og 800 $\mu$ g. Leggbenet ble målt med knemometri to ganger i uken. Behandling med 800 $\mu$ g ble funnet å være assosiert med en signifikant doserelatert suppresjon av korttidshøydeveksten; Gjennomsnittlig reduksjon i veksthastighet var 0,11 mm/uke med 200 $\mu$ g daglig (95% KI-0,15 til 0,37), og 0,36 mm/uke med 800 $\mu$ g daglig (95% KI 0,13 til 0,59).

David B. Allen konkluderer (28) med at suppresjon av korttidsvekst hos barn kan oppstå (vekst i løpet av 1 år), når inhalasjonssteroider med lav førstepassasjemetabolisme gis i doser på 400 $\mu$ g eller høyere pr dag. Denne effekten reduseres ved bruk av klinisk likeverdige kortikosteroider med høyere førstepassasjemetabolisme. Inhalasjonssteroider alene er ikke assosiert med noen effekt på slutthøyde hos voksne.

Søren Pedersen undersøkte 14 randomiserte, kontrollerte studier (10) om høydevekst og langtidsbruk av inhalasjonssteroider hos barn med astma. De aktuelle studiene varte i 12 måneder eller mer. Daglige doser av inhalasjonssteroider  $\leq$  200 $\mu$ g ble ikke funnet å være relatert til noen effekt på høydevekst. Daglige doser  $\geq$  400 $\mu$ g er rapportert å ha en viss effekt, spesielt i begynnelsen av behandlingen hos barn under 12 år med mild astma. Randomiserte, prospektive studier som omfatter behandling av astmatiske barn og oppnådd høyde hos voksne, er opplagt vanskelig å utføre. Frafallet av studiedeltakere kan fort bli høyt i studier som går over så lang tid. 6 studier ble



identifisert, inkludert en prospektiv studie nærmere beskrevet i neste avsnitt. Samtlige av studiene konkluderte med at langtidsbehandling med inhalasjonssteroider ikke påvirker sluthøyde.

Agertoft og Pedersen foretok en prospektiv studie av barn med astma, for å undersøke effekt av langtidsbehandling med inhalert budesonid på oppnådd høyde som voksne (34). Studien inkluderte 142 barn med astma under behandling med budesonid, 18 kontrollpasienter med astma, som aldri hadde brukt inhalasjonssteroider, og 51 friske søsken av barna i budesonid-gruppen. De kortikoidbehandlede barna oppnådde endelig sluthøyde etter 9,2 år med budesonidbruk, gjennomsnittlig 412µg/dag. Gjennomsnittlig differanse mellom estimert og målt sluthøyde var +0,3 cm for de budesonidbehandlede barna (95% KI -0,6 til +1,2), -0,2 cm for kontrollbarna med astma (95% KI -2,4 til +2,1) og +0,9 cm for friske søsken (95% KI -0,4 til +2,2). Sluthøyde som voksen var signifikant avhengig ( $p < 0,001$ ) av barnets høyde før budesonidbehandling. Det ble konkludert med at astmabarna behandlet med budesonid oppnådde normal høyde som voksne. Budesonidbehandling ble imidlertid vist å påvirke vekstraten de første årene.

En omfattende systematisk review i Chest fra 2003 (50) tok for seg flere viktige spørsmål om inhalasjonssteroider og potensielle bivirkninger, blant dem redusert lengdevekst hos barn med astma. Det ble i studien konkludert med at inhalasjonssteroider er assosiert med en reduksjon i korttidsvekstrate hos barn. Dekningen for denne konklusjonen var meget god (basert på minst to gjennomarbeidede blinde RCT). Det er imidlertid usikkert om nedgangen i vekstrate fortsetter ved langtidsbehandling. Et annet spørsmål som ble behandlet var om steroidbehandling påvirker endelig sluthøyde hos barn med astma. Etter gjennomgang av tilgjengelig litteratur, ble det ikke funnet noen forskjell i oppnådd høyde som voksen mellom barn med astma og friske barn.

Oppsummert kan følgende momenter fremheves: Beklometason kan ha en negativ virkning på lengdeveksthastighet i doser fra 300-400µg daglig. Tilsvarende gjelder for budesonid  $\geq 400\mu\text{g}/\text{dag}$ . Det er naturlig å tenke seg at flutikason, som et mer potent preparat, ville ha veksthemmende effekt ved lavere doser. Ut i fra den refererte litteraturen, er det ikke holdepunkter for signifikant redusert lengdeveksthastighet ved behandling med flutikason  $< 400\mu\text{g}/\text{dag}$ . Ingen av de gjennomgåtte studiene kunne dokumentere noen forskjell i sluthøyde, når astmatiske barn behandlet med inhalasjonssteroider ble sammenliknet med kontroller.

### *c) Skjelettmetabolisme*

Forhøyede nivåer av glukokortikoider påvirker skjelettmetabolismen på mange forskjellige måter (28); Kalsiumhomeostasen forstyrres og benresorpsjonen øker. Utskillelsen av kalsium i urin øker og absorpsjonen av kalsium fra tarmen hemmes, - det oppstår med andre ord en sekundær hyperparatyroidisme.

Klinisk sett er økt risiko for frakturer den mest relevante konsekvensen av inhalasjonssteroiders virkning på skjelettet (10). To tverrsnittsstudier har tatt for seg inhalasjonssteroider og risiko for brudd. Schlienger et al (51) vurderte risiko for frakturer mellom barn/unge behandlet med inhalasjonssteroider og ikke-eksponerte individer. Data ble innhentet fra The United Kingdom General Practice Research

Database. Barn og ungdom i alderen 5-17 år med en frakturdiagnose ble identifisert, og man kartla deretter bruk av inhalasjonssteroider og per orale kortikosteroider blant disse. De aktuelle kasus ble sammenliknet med alder- og kjønnsjusterte kontroller. Odds ratio (OR) for pasienter behandlet med inhalasjonssteroider i forhold til kontroller var 1,15 (95% KI 0,89-1,48). De pasientene som i tillegg til inhalasjonssteroider var eksponert for per orale steroider hadde en OR for fraktur sammenliknet med kontroller på 1,21 (95% KI 0,99-1,49). Forfatterne kom frem til at det ikke var noen økt risiko for brudd ved bruk av inhalasjonssteroider blant 3744 kasus sammenliknet med 21757 kontroller.

Den andre tverrsnittstudien er også basert på en populasjon fra General Practice Research Database (52). Insidensen av frakturer ble vurdert blant barn med astma behandlet med inhalasjonssteroider (n= 97387), blant de som kun brukte bronkodilaterende medisiner (n= 70984) og i kontrollgruppen (n= 345758). Majoriteten av de kortikoidbehandlede barna brukte beklometason 400µg/dag eller mindre. Frakturinsidensen var økt både i gruppen med inhalasjonssteroider og i gruppen med bronkodilaterende behandling. Frakturrisiko blant kortikosteroid-brukere relativt til ikke-brukere; 200µg eller lavere per dag: RR=1,10 (95% KI 0,96-1,26), 201-400µg: RR=1,23 (1,08-1,39), over 400µg: RR=1,36 (1,11-1,67). Etter at man justerte for alvorlighetsgrad av astma, ble den økte risikoen imidlertid utjevnet. Forfatterne mente at det er den underliggende sykdommen som gir den forhøyede insidensen av brudd, - den kan ikke tilskrives kortikosteroidene alene.

I motsetning til det betryggende resultatet i de to nevnte studiene, er det vist at per orale kortikosteroider gir en statistisk signifikant og doseavhengig økning i frakturrisiko blant barn (53).

Få kontrollerte, prospektive studier har tatt for seg virkninger av inhalasjonssteroider på bentetthet (bone mineral density). En 24-måneders studie (54) sammenliknet flutikason med nedocromil. Barn i alderen 6 til 14 år med persisterende astma ble randomisert til behandling med flutikason 200µg daglig eller nedocromil 8mg daglig. Bentetthet av lumbalcolumna og caput femoris ble kartlagt blindt ved studiestart, 6 måneder, 12 måneder og ved 24 måneder. Forfatterne fant ingen signifikant forskjell i bentetthet mellom de to gruppene. Det ble imidlertid funnet visse holdepunkter for økt bentetthet blant barna behandlet med flutikason.

I CAMP-studien (8) ble det ikke funnet noen signifikant forskjell i bentetthet mellom gruppene, men langtidsbehandling med budesonid kan som nevnt gi en forbigående reduksjon i veksthastighet. Forfatterne konkluderer med at behandling med inhalasjonssteroider i doser på 400µg daglig over lengre tid er trygt og effektivt.

Lite litteratur er publisert om effekt av høydose inhalasjonssteroider (over 400µg daglig) på bentetthet hos barn. Søren Pedersen (10) refererer til tre studier som har tatt for seg dette. To tverrsnittstudier, som omfattet henholdsvis 76 og 110 barn, kom frem til at høydose inhalasjonssteroid var assosiert med en signifikant lavere bentetthet. Den tredje refererte studien tok for seg 157 barn behandlet i 5 år med en gjennomsnittlig daglig budesoniddose på 500µg, sammenliknet med 111 astmatiske barn som ikke ble behandlet med inhalasjonssteroider. Det var ingen reduksjon i bentetthet i gruppe 1 sammenliknet med gruppe 2.

Konklusjonen i oversiktsartikkelen i Chest (50), er at inhalasjonssteroider ikke er assosiert med redusert bentetthet hos barn med astma.

Følgende slutninger kan trekkes på bakgrunn av de beskrevne studiene: Beklometason/budesonid 400µg/dag eller flutikason 200µg/dag fremstår som en trygg behandling, uten reduksjon av bentetthet og økt frakturrisiko. Flere studier er nødvendige før man kan si noe om konsekvenser av høydosebehandling.

## 7. Diskusjon

På bakgrunn av litteraturen i denne oppgaven, fremstår risikoen for bivirkninger ved bruk av inhalasjonssteroider i anbefalte doser som liten. Ved høydosebehandling kan midlene gi systemiske effekter med bivirkninger, og ved meget høy dosering kan det oppstå alvorlig binyrebarksuppresjon.

En faktor som kan bidra til usikkerhet ved vurdering av effekt på binyrer, er de ulike måtene å kartlegge binyrefunksjon på (10). I de nevnte studiene er dette blitt foretatt på flere forskjellige måter, noe man må ta høyde for. Det er indikasjoner for at lavdose synachten-test er en mer sensitiv undersøkelse for å fange opp mild binyresuppresjon (25, 31).

Ved korttidsbehandling er flutikason 200µg/daglig assosiert med mindre grad av suppresjon enn budesonid 400µg per dag (36). Dette samsvarer med Søren Pedersens konklusjon (10), nemlig at korttidsstudier har vist en klar doseavhengig effekt på binyrefunksjonen. Langtidsstudier over 12 måneder eller lengre (41, 42) har ikke funnet noen effekt på binyrefunksjon ved bruk av budesonid eller beklometason i moderate doser (400µg el mindre daglig). I de to nevnte studiene ble det benyttet standard synachten-test, noe som kan bidra til å gjøre konklusjonene mindre sikre. Høydosebehandling med flutikason over lengre tid, viste en signifikant effekt på binyrer, men flutikasondoser på 200µg eller lavere fremstår som en trygg langtidsbehandling av astma hos barn (35). I studien som tok for seg effekt både på binyrer og høydevekst, ble det ikke funnet noen korrelasjon mellom de to faktorene (31). Tilsvarende resultat fremgår i en oversiktsartikkel (10).

Publisert litteratur om binyrekrise ved behandling med høye doser inhalasjonssteroider er urovekkende. Flutikason går igjen i de fleste av rapportene, noe som har resultert i klare advarsler om forsiktighet ved bruk av flutikason i doser over 400µg daglig (38). Rapporten av Todd et al (38) kan imidlertid være forbundet med en konfounder; Flutikason utgjorde nemlig 84% av alle resepter på inhalasjonssteroider til barn under 16 år i Storbritannia på det aktuelle tidspunktet (10). Det er sannsynlig at klinikere i større grad skriver ut flutikason i høye doser til behandling av alvorlig astma enn høye doser av budesonid eller beklometason (25, 27). Dette vil også kunne påvirke resultatene i de beskrevne rapportene. Det er nødvendig med flere studier rundt bruk av høydose inhalasjonssteroider og binyrefunksjon, før sikre konklusjoner kan trekkes. Binyrekrise har foreløpig ikke forekommet ved klinisk utprøving av inhalerte kortikosteroider hos barn (10). Generelt er det meget viktig at klinikere er oppmerksom på dette fenomenet. Crowley (25) anbefaler at alle pasienter med

symptomer som kan tilskrives binyresuppresjon, bør få testet HPA-aksefunksjon. Pasienter med symptomatisk binyreinsuffisiens bør behandles med hydrokortison. I følge Hellerud et al (37), kan det i stressituasjoner med økt kortisolbehov være aktuelt å doble dosen inhalasjonssteroider hos pasienter med binyrebarksuppresjon. Dersom barn under behandling med moderate til høye doser inhalasjonssteroider blir akutt dårlige med tegn på binyrebarkkrise, bør det være lav terskel for bruk av systemiske steroider.

Cushings syndrom som følge av inhalasjonssteroider er blitt beskrevet (43), men forekommer sjelden. Tilstanden har imidlertid et svært karakteristisk klinisk bilde, noe som gjør at det lettere oppdages. Dermed kan nødvendige tiltak iverksettes tidlig.

Fysiologisk betinget sen pubertet og derav nedsatt veksthastighet forekommer hyppig hos barn med astma i alderen 8-10 år og frem til puberteten (33, 44). Dette kan muligens skyldes en insuffisient produksjon av androgener i binyrene (55). Sent innsettene pubertet og vekstspurt er derfor en viktig differensialdiagnose til glukokortikoidindusert veksthemming hos barn med astma.

Langtidsstudier om inhalasjonssteroider hos barn og sluthøyde kan være forbundet med metodologiske problemer, som redusert compliance. En studie publisert i 2000 av Jonasson, Carlsen og Mowinckel (56) undersøkte compliance hos barn med astma, og kom frem til at den kun var 40-50% etter 6-12 måneders behandling. På bakgrunn av dette er det sannsynlig at normaliseringen av høyden ved langtidsbruk av inhalasjonssteroider kan være uttrykk for redusert compliance. To beskrevne studier (8, 34) inkluderte mål for compliance. I studien til Agertoft og Pedersen (34) var gjennomsnittlig compliance med budesonidbehandling 68%, mens compliance i CAMP-studien (8) var tilnærmet lik for budesonidbehandling og placebo (hhv 73,7% og 76,2%). Disse resultatene taler for at sluthøyden er innenfor normalområdet med relativt god compliance, og styrker konklusjonen i studiene, nemlig at påvirkning av lengdeveksthastighet er forbigående. Ved fortolkning av fremtidige studier er det vesentlig å kontrollere mål for compliance (26, 33).

Vekst hos barn er ikke konstant, men foregår i ulike faser. I følge Søren Pedersen (10) snakker man om tre faser:

1. Vekst de første 2-3 årene av livet, hovedsaklig basert på ernæring.
2. Prepubertal vekst fra 3-11 års alder, påvirkes spesielt av veksthormon.
3. Pubertal vekst, avhenger av veksthormon og kjønns hormoner.

En stor del av studiene om inhalasjonssteroiders virkning på høydevekst, har fokusert på barn i den prepubertale vekstfasen. Barn er mest sensitive overfor veksthemmende effekter av inhalasjonssteroider 2-3 år før puberteten (26). Å generalisere funn i slike studier til å gjelde astmatiske barn under behandling i alle aldersgrupper, blir derfor vanskelig.

Konklusjonene vedrørende virkning på skjelettet stemmer i meget stor grad overens med hverandre,- det er ikke påvist noen signifikant effekt på bentetthet ved langtidsbruk av inhalasjonssteroider i anbefalte doser. CAMP-studien veier tungt i denne sammenhengen. Et interessant resultat er at bruk av flutikason tenderte til økt bentetthet (54). En mulig forklaring kunne være bedre sykdomskontroll og dermed

økt fysisk aktivitet, som igjen styrker skjelettet. Dessuten reduseres behovet for perorale steroidkurer (28).

General Practice Research Database, som to av de nevnte studiene (51, 52) er basert på, inneholder ikke informasjon om fysisk aktivitet i studiepopulasjonen. Fysisk aktivitet kan være en konfounder, som både er relatert til astma/ kortikosteroider, og risiko for frakturer. Sportsaktiviteter hos prepubertale barn er assosiert med økt bentetthet (51). Astma gir redusert fysisk yteevne og dermed lavere aktivitetsnivå. Dette vil igjen medføre at skjelettet får mindre stimuli, og dermed svekkes. På en annen side, kan fysisk aktivitet og sportsdeltakelse gi økt frakturrisiko hos barn. Studien til Schlienger et al (51) resulterte i et relativt bredt konfidensintervall. Forfatterne påpeker derfor at de ikke med full sikkerhet kan utelukke at langtidsbehandling med inhalasjonssteroider muligens er assosiert med en økt frakturrisiko. Da kun et fåtall av deltakerne i studien til van Staa et al (52) brukte over 400µg/dag, kunne effekt av høyere doser på skjelettet ikke utelukkes. Risikoen blant de ca 7% behandlet med doser over 400µg/dag, var imidlertid tilnærmet lik risikoen for ikke-brukere av inhalasjonssteroider, etter at man justerte for alvorlighetsgrad av sykdommen.

Det er forløpig for lite litteratur om effekt av høydose inhalasjonssteroider på bentetthet hos barn til å kunne si noe sikkert om dette,- tverrsnittstudier har både bekreftet og avkreftet at det er en negativ effekt (10). Flere studier er nødvendige før sikre konklusjoner kan trekkes.

## **Oppsummering**

Det er ikke påvist noen klinisk relevant effekt på binyrebarken ved bruk av kortikosteroider i doser opp til 400µg/dag (eller ekvipotente doser). Signifikant binyrebarksuppresjon og binyrekrise ved bruk av høye doser er beskrevet, og flutikason er overrepresentert blant disse tilfellene.

Det er funnet effekt på høydeveksthastighet ved doser på 300-400µg/dag eller høyere, men virkningen er forbigående. Dette gjelder fortrinnsvis beklometason og budesonid. Flutikason under 400µg/dag er ikke vist å ha noen signifikant hemmende effekt på lengdeveksthastighet, til tross for at dette medikamentet er mer potent. Det er behov for flere studier om effekter av flutikason på lengdevekst. Ingen av de gjennomgåtte studiene kunne dokumentere noen forskjell i slutthøyde, når astmatiske barn behandlet med inhalasjonssteroider ble sammenliknet med kontroller.

Med hensyn til effekter på skjelettmetabolisme, fremstår doser opp til 400µg/dag (eller ekvipotente doser) som en trygg behandling, uten reduksjon av bentetthet og økt frakturrisiko. Flere studier er nødvendige før man kan si noe om konsekvenser av høydosebehandling.

## Sikker bruk av kortikosteroider – hva bør vektlegges?

Som hovedprinsipp bør man alltid bruke laveste dose med tilstrekkelig effekt (22, 25). Budesonid eller flutikason dosert en gang daglig om morgenen, til fordel for to doser daglig (morgen og kveld), er muligens bedre med hensyn til å forebygge systemiske bivirkninger (25). Kveldsmedisinering er derimot svært nyttig for mange med nattlige astmaplager, så her må man veie fordeler opp mot ulemper. Videre anbefales det å skylle munnen omhyggelig etter inhalasjon samt vurdere bruk av inhalasjonskammer, for å forebygge deponering av steroid i munn og svelg. Regelmessig kontroll av høyde hos barn under behandling med inhalasjonssteroider, kan være et aktuelt tiltak for lettere å fange opp en systemisk effekt (25, 26, 33, 44). Ved avvik fra et normalt vekstmønster, bør pasienten henvises til spesialistutredning (33). Enkelte foreslår at kontroll av også binyrefunksjon og bentetthet kan være aktuelt, ved langtidsbruk av inhalasjonssteroider i høye doser (28, 37), men datagrunnlaget for dette er foreløpig usikkert. HPA-aksefunksjon må undersøkes hos pasienter med mistenk binyrebarkkrise etter kortikosteroidbehandling (25, 39). Pasienter som står fast på kortikoider i høyere doser enn anbefalt, kan utstyres med et informasjonskort myntet på helsepersonell, der det opplyses om risikoen for binyrebarkkrise (23, 25, 39). Behandlere må være oppmerksomme ved samtidig bruk av inhalasjonssteroider og intranasale eller andre topikale steroider (28). Dette vil kunne gi økt risiko for systemiske bivirkninger.

## 8. Konklusjon

Astma er en sykdom med høy morbiditet og mortalitet. Fordelene ved behandling med inhalasjonssteroider er veldokumenterte, og overgår klart risikoen for bivirkninger (26).

Litteraturen indikerer at effekten av inhalasjonssteroider når et platå ved lave til moderate doser, og at høyere doser ikke gir noen økt effekt. I motsetning til dette, virker det som systemiske bivirkninger er doserelaterte, og at risikoen stiger med høyere doser. Av hensyn til dette, bør man titrere seg inn på en lav dose, men som gir og opprettholder en god terapeutisk effekt. Dersom moderate steroiddoser ikke er tilstrekkelige til å opprettholde sykdomskontroll, bør man vurdere tillegg med ikke-steroidbasert medikasjon (f.eks. langtidsvirkende beta-2-agonist, leukotrienreseptor-antagonist) før man eventuelt øker steroiddosen (22, 26).

Flere studier har vist at inhalasjonssteroider reduserer behovet for per orale steroider (10). Per orale glukokortikoider er assosiert med veksthemming og en doseavhengig økning i frakturrisiko (23, 53). Risikoen for bivirkninger ved bruk av inhalasjonssteroider må veies opp mot dårlig astmakontroll, og hyppigere bruk av tablettkurer med glukokortikoider.

## 9. Referanser

1. Masoli M, Fabia D, Holt S, et al. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004; 59: 469-78
2. Astma In: Petter Giæver: Lungesykdommer. ISBN 82-518-4006-6, Universitetsforlaget, Oslo 2002, pp 69
3. Astma In: Petter Giæver: Lungesykdommer. ISBN 82-518-4006-6, Universitetsforlaget, Oslo 2002, pp 70
4. Astma In: Petter Giæver: Lungesykdommer. ISBN 82-518-4006-6, Universitetsforlaget, Oslo 2002, pp 74
5. National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel report: guidelines for the diagnosis and management of asthma update on selected topics: 2002. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110 (5 suppl.): S141-219
6. Gulliver et al. Inhaled corticosteroids in children with asthma: Pharmacologic determinants of safety and efficacy and other clinical considerations. *Pediatric drugs*, volume 9(3):2007: 185-194
7. Christoffersen T: Glukokortikoider. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell 2007, Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok, Oslo 2007, pp 763-774
8. Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Eng J Med* 2000; 343: 1054-1063
9. Carlsen KH, Gerritsen J. Inhaled steroids in children: adrenal suppression and growth impairment. *Eur Respir J* 2002; 19: 985-988
10. Pedersen S: Clinical safety of inhaled corticosteroids for asthma in children: An update of long-term trials. *Drug safety* 2006, vol 29(7), 599-612
11. Crompton G. A brief history of inhaled asthma therapy over the last fifty years. *Primary Care Respiratory Journal* (2006); 15, 326-331
12. Carryer HM. The effect of cortisone on bronchial asthma and hay fever occurring in subjects insensitive to ragweed pollen. *J Allergy* 1950; 21: 282
13. Report to the medical Research Council by the Subcommittee on Clinical Trials in Asthma. Controlled trial of the effects of cortisone acetate in chronic asthma. *Lancet* 1956; 1: 798
14. Cameron SJ, Cooper J, Crompton GK, Hoare MV, Grant IWB. Substitution of beclomethasone aerosol for oral prednisolone in the treatment of chronic asthma. *Br Med J* 1973; 4: 205

15. Hodson ME, Batten JC, Clarke SW, Gregg I. Beclomethasone dipropionate aerosol in asthma. Transfer of steroid-dependant asthmatic patients from oral prednisolone to beclomethasone dipropionate aerosol. *Am Rev Respir Dis* 1974; 110: 403
16. Vilsvik JS, Schanning J. Beclomethasone dipropionate aerosol in adult steroid-dependant obstructive lung disease. *Scand J Resp Dis* 1974; 55: 169
17. Willey RF, Godden DJ, Carmichael J, Preston P, Frame M, Crompton GK. Comparison of twice daily administration of a new corticosteroid budesonide with beclomethasone dipropionate four times daily in the treatment of chronic asthma. *Brit J Dis Chest* 1982; 76:61
18. British Thoracic and Tuberculosis Association. Inhaled corticosteroids compared with oral prednisolone in patients starting long-term corticosteroid therapy for asthma. *Lancet* 1975; 2: 7933
19. Smith MJ, Hodson ME. Effects of long term inhaled high dose beclomethasone dipropionate on adrenal function. *Thorax* 1983; 38(9):676-81
20. Gaddie J, Petrie GR, Reid JW, Sinclair JDM, Palmer RNV. Aerosol beclomethasone dipropionate: a dose-response study in bronchial asthma. *Lancet* 1973; ii:280-281
21. Boe J, Rosenhall L, Alson M, et al. Comparison of dose-response effects of inhaled beclomethasone dipropionate and budesonide in the management of asthma. *Allergy* 1989; 44: 349-355
22. British guidelines on the management of asthma. *Thorax* 2003; 58 (suppl 1): i1-94
23. The pituitary and adrenal cortex In: Rang HP, Dale MM, Ritter JM(eds): *Pharmacology*. Churchill Livingstone, UK 2003, pp 411-417
24. The respiratory system In: Rang HP, Dale MM, Ritter JM(eds): *Pharmacology*. Churchill Livingstone, UK 2003, pp 348-349
25. Crowley S. Inhaled glucocorticosteroids and adrenal function: an update. *Pediatric respiratory reviews* 2003; 4: 153-161
26. Allen DB, Bielory L, Derendorf H, Dluhy R, Colice GL, Szeffler SJ. Inhaled corticosteroids: Past lessons and future issues. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: S1-40
27. Barnes NC. The properties of inhaled corticosteroids: similarities and differences. *Primary Care Respiratory Journal* (2007); 16(3): 149-154
28. Allen DB. Systemic effects of inhaled corticosteroids in children. *Curr Opin Pediatr* 2004; 16: 440-444



29. Thorsson L, Edsbacker S, Conradsen TB. Lung deposition of budesonide from turbuhaler is twice that from a pressured metered-dose inhaler P-MDI. *Eur Resp J* 1994; 7: 1839-1844
30. [www.legehandboka.no/asp/document.asp?id=2095](http://www.legehandboka.no/asp/document.asp?id=2095)
31. Priftis et al. The effect of inhaled budesonide on adrenal and growth suppression in asthmatic children. *Eur Respir J* 2006; 27: 316-320
32. Walker BR, Toft AD: Endocrine disease, the adrenal glands. In: Haslett C, Chilvers ER, Boon NA, Colledge NR (eds): *Davidson's principles and practice of medicine*. ISBN 0-443-07035-0, Churchill Livingstone 2002, pp 727
33. Gradman J, Wolthers OD. Længdevekst hos børn, der har astma og er i behandling med inhalerede glukokortikoider. *Ugeskrift for læger* (2006); 168 (9): 885-889
34. Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med* 2000; 343: 1064-1069
35. Visser MJ, van der Veer E, Postma DS, et al. Side-effects of fluticasone in asthmatic children: no effects after dose reduction. *Eur Respir J* 2004; 24: 420-425
36. Kannisto et al. Adrenal suppression, evaluated by a low-dose ACTH-test, and growth in asthmatic children treated with inhaled steroids. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 652-657
37. Hellerud BC, Kittang OB, Vesterhus P. Tre år gammel gutt med hypoglykemi og astma. *Tidsskrift for den norske lægeforening* 2005; 125: 2031-2032
38. Todd GR, Acerini CL, Ross-Russell R et al. Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom. *Arch Dis Child* 2002; 87: 457-61
39. Drake AJ, Howells RJ, Shield JPH, Prendiville A, Ward PS, Crowne EC. Symptomatic adrenal insufficiency presenting with hypoglycaemia in children with asthma receiving high dose inhaled fluticasone. *BMJ* 2002; 3245: 1081-1082
40. Macdessi JS, Randell TL, Donaghue KC, Ambler GR, van Asperen PP, Mellis CM. Adrenal crisis in children treated with high-dose inhaled corticosteroids for asthma. *MJA* 2003; 178: 214-216
41. Tinkelman DG, Reed CE, Nelson HS, Offord KP. Aerosol beclomethasone dipropionate compared with theophylline as primary treatment of chronic, mild to moderately severe asthma in children. *Pediatrics* 1993; 92: 64-77
42. Bacharier et al. Long-term effect of budesonide on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in children with mild to moderate asthma. *Pediatrics* 2004; 113: 1693-1699.

43. Priftis K, Everard ML, Milner AD. Unexpected side effects of inhaled steroids: a case report. *Eur J Pediatr* 1991; 150: 448-449
44. Doull IJM. The effect of asthma and its treatment on growth. *Archives of disease in childhood* 2004; 89: 60-63
45. Littlewood JM, Johnson AW, Edwards PA, et al. Growth retardation in asthmatic children treated with inhaled beclomethasone dipropionate. *Lancet* 1988; i: 116-117
46. Agertoft L, Pedersen S. Short-term knemometry and urine cortisol excretion in children treated with fluticasone propionate and budesonide: a dose response study. *Eur Respir J* 1997; 10: 1507-1512
47. Sharek PJ, Bergman DA, Ducharme F. Beclomethasone for asthma in children: effects on linear growth. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999 Issue 3. Art. No.: CD001282
48. Doull IJ, Freezer NJ, Holgte ST. Growth of prepubertal children with mild asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate. *Am J Crit Care Med* 1995; 151: 1715-1719.
49. Wolthers OD, Pedersen S. Growth of asthmatic children during treatment with budesonide: a double blind trial. *BMJ* 1991; 303: 163-165
50. Leone FT, Fish JE, Szeffler SJ, West SL. Systematic review of the evidence regarding potential complications of inhaled corticosteroids in asthma. *Chest* 2003, 124: 2329-2340
51. Schlienger RG, Jick SS, Meier CR. Inhaled corticosteroids and the risk of fractures in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 469-473
52. van Staa TP, Bishop N, Leufkens HG, et al. Are inhaled corticosteroids associated with an increased risk of fracture in children. *Osteoporos Int* 2004; 15: 785-791
53. van Staa TP, Cooper C, Leufkens HG, et al. Children and the risk of fractures caused by oral corticosteroids. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 913-918
54. Roux C, Kolta S, Desfougeres JL, et al. Long-term safety of fluticasone propionate and nedocromil sodium on bone in children with asthma. *Pediatrics* 2003; 111: 706-713
55. Priftis K, Milner AD, Conway E, et al. Adrenal function in asthma. *Arch Dis Child* 1990; 65: 838-840
56. Jonasson G, Carlsen KH, Mowinckel P. Asthma drug adherence in a long term clinical *Arch Dis Child* 2000; 83: 330-333