

Mit dem Wissen um die entzündliche Komponente des Asthma bronchiale wurde auch in der Kinderheilkunde die Verwendung inhalativer Steroide rasch zum Standard. Während in internationalen Arbeitsgruppen lange um standardisierte Therapiempfehlungen und Stufenschemata gerungen wurde, war man sich über die Gefahr einer Wachstumsverzögerung auch durch inhalative Steroide rasch einig. Dass die Erkrankung selbst einen Einfluss auf das Längen-Wachstum haben kann, ist ebenso unbestritten, wird im Einzelfall aber schwierig zu beurteilen sein.

Verschiedene Studien belegen beim Einsatz hoher Steroiddosen den erwarteten Effekt: das Wachstum verzögert sich in unterschiedlichem Ausmass. Der nachfolgende Artikel beschreibt dies nochmals eindrücklich aus Sicht der Endo-

krinologen. Allerdings werden auch in der Schweiz die Kinder in der Regel nach den GINA-Richtlinien therapiert, so dass die in den Studien verwendeten Steroiddosen nur in äusserst seltenen Fällen eingesetzt oder gar gerechtfertigt wären.

Impliziert das beschriebene Fallbeispiel, dass uns für sämtliche eventuellen Verluste von 0,5 bis 3 cm Wachstum nach inhalativer Steroidtherapie nun Haftpflichtfälle drohen oder wir, aus Entgegenkommen, in Zukunft die Wachstumshormontherapien übernehmen werden?

Wir sind gespannt auf die Reaktionen aus der Leserschaft. Sicher wird sich auch der eine oder andere Pneumologe einen Kommentar nicht verkneifen können.

Die Redaktionskommission

Das Asthmakind und sein Kortison – Neueste Studien bestätigen: auch inhalative Steroide können Wachstum und Endgrösse massiv beeinflussen!

Nicht nur die perorale Behandlung, nein auch die inhalative Anwendung von Steroiden kann das kindliche Wachstum bremsen – und entgegen bisheriger Annahme wird ein solcher Rückstand auch in der Pubertät nicht wieder aufgeholt. Dies zeigt die Nachbeobachtung einer US-Studie, die im New England Journal of Medicine 2012 veröffentlicht wurde.

PROF. DR. MED. URS
EIHOLZER,
CHRISTIANE FRITZ,
DR. MED. UDO
MEINHARDT,
PÄDIATRISCH-ENDO-
KRINOLOGISCHES
ZENTRUM ZÜRICH PEZZ

Inhalative Steroide (IS) sind aus der Behandlung des kindlichen Asthmas nicht mehr wegzudenken. Seit ihrer Einführung in den frühen 1970er-Jahren hat sich kein anderes ebenso wirksames Medikament durchgesetzt. Asthma ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der Atemwege und Steroide gehören zu den effektivsten entzündungshemmenden Medikamenten die im Moment zur Verfügung stehen. Klinische Studien haben gezeigt, dass Steroide die Entzündung der Atemwege deutlich reduzieren, die Lungenfunktion verbessern, die Hyperreaktivität der Schleimhäute verringern, die Schwere der Symptome abschwächen und das Auftreten akuter Asthma-Exazerbationen wirksam dämpfen. Verschiedene Leitlinien für Asthma-Management empfehlen heute niedrig dosierte inhalative Steroide als Basistherapie bei leichtem persistierendem Asthma, welche dann nach Bedarf auf mittlere oder hohe Dosierungen gesteigert oder in Kombination mit anderen Mitteln (z. B. langwirksamen β_2 -Agonisten) verabreicht werden können.

Inhalative Steroide sind im Gegensatz zu oralen Steroiden nebenwirkungssicherer, da sie direkt an den entzündeten Schleimhäuten wirken. So wurden in früheren Untersuchungen von Kindern unter inhalativen Steroiden denn auch keine negativen Einflüsse auf das Wachstum gefunden. Neue randomisierte und kontrollierte Studien widersprechen diesen früheren Studien nun aber klar. Inhalative Steroide können nicht nur das Wachstum bremsen, sondern auch zu einer länger dauernden Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA) mit einem erhöhten Risiko einer Addison Krise führen, insbesondere wenn die empfohlenen therapeutischen Dosen überschritten werden. Ganz

prinzipiell gilt: Nicht nur peroral angewendete, sondern auch inhalative Steroide gehen ins Blut und auch inhalierbare Steroide bremsen das Wachstum und können die Endgrösse negativ beeinflussen. In dieser Arbeit wollen wir den Stand der aktuellen Studienlage beleuchten und praktikable Ansätze für Ärzte und Eltern bei der Behandlung des kindlichen Asthmas geben.

Wie wirken Wachstumshormone und Kortison auf die Regulierung des Wachstums?

Im Zentrum der hormonellen Steuerung steht der Hypothalamus. Er ist verantwortlich, dass die inneren Bedingungen des Körpers konstant gehalten werden. Er wirkt als Schaltstelle zwischen Nerven- und Hormonsystem und reguliert über sogenannte «releasing» und «inhibiting» Hormone, wann und welche Menge eines Hormons gebildet wird. Mit dem Growth Hormone Releasing Hormon (GHRH) stimuliert er die Freisetzung des Wachstumshormons (GH). Dabei befinden sich im Hypothalamus nur kleinste Mengen des Hormons und nur ein Bruchteil davon wird an die Hypophyse weitergeleitet. Das reicht aber, dass in den Zellen des Hypophysenvorderlappens ein Tausendfaches an GH produziert wird. GH ist essenziell für das Längenwachstum der Knochen, wirkt aber auch an allen anderen Organen im Organismus. Das Längenwachstum wird aber nicht nur durch GH selbst gesteuert, sondern noch vielmehr indirekt, indem das GH die Bildung von Insulin-like growth factor (IGF1) in der Leber stimuliert. IGF1 regt die Chondrozyten in den Epiphysenfugen sowie die Osteoblasten zu vermehrter Zellteilung an. Erhöhte Spiegel von Cortisol oder von anderen Steroiden hemmen nicht nur

24

die HPA-Achse, sondern auch das Wachstum über verschiedene direkte und indirekte Mechanismen. So wird beispielsweise zentral die Wachstumshormonsekretion über die Ausschüttung von Somatostatin gebremst und lokal wird die Bindungsfähigkeit der Rezeptoren auf der Ebene der Wachstumsfugen abgeschwächt.

Glukokortikoide werden in der Rinde der Nebennieren aus Cholesterin gebildet. Da die Nebennieren diese kaum speichern können, erfolgt die Synthese immer bei Bedarf. Der speziell für Stressreize zuständige Hypothalamuskern ist der Nucleus paraventricularis. Er schüttet bei einem Stress das Corticotropin-Releasing Hormon (CRH) aus. Das CRH gelangt in die benachbarte Hypophyse und veranlasst hier, dass das Adreno-Cortico-Tropin Hormon (ACTH) in den Blutkreislauf abgegeben wird. Von dort gelangt es an die Nebennierenrinde, wo es die Bildung und Ausschüttung von Glukokortikoiden verursacht.

Die Regulation des Cortisols erfolgt wie auch beim Wachstumshormon durch eine negative Rückkopplung: Steigt die Cortisol-Konzentration im Plasma, wird die Ausschüttung von CRH und ACTH gehemmt. Die tägliche Cortisolproduktion beträgt rund 6 mg/m² Körperoberfläche und folgt einem zirkadianen Rhythmus mit Spitzenwerten in der Früh (etwa 6–8 Uhr) und einem Minimum um Mitternacht. Die Ausschüttung des Cortisols hängt aber nicht nur vom ACTH ab, sondern lässt sich auch durch körperlichen und psychischen Stress stimulieren. Die Stimulation der HPA-Achse durch Stress kann innert Sekundenbruchteilen zu einer bis 10-fach gesteigerten Kortisolsekretion führen. Werden exogene Glucocorticoide zugeführt, erfolgt in der gleichen Weise wie beim endogenen Cortisol ein negativer Feedback, welcher die normale Funktion der HPA-Achse unterdrückt.

Mögliche Nebenwirkungen bei Langzeittherapie mit Steroiden

Damit die Behandlung mit Steroiden oder Glucocorticoiden (beide Begriffe bedeuten in diesem Kontext das gleiche) ihren gewünschten therapeutischen Effekt erreicht, wird durch die Medikamentengabe ein Hormonüberschuss geschaffen. Dieser künstlich verstärkte Cortisoleffekt bremst nicht nur das Wachstum, sondern kann unter anderem die Blutzucker- und Blutfettwerte erhöhen, Gewichtszunahme und Wassereinlagerungen im Gewebe fördern, aber auch zu Stimmungsveränderungen, Wundheilungsstörungen oder auch zu einer Verdünnung der Haut und Fragilität der Gefässe führen. Und zu beachten ist auch: Übergewicht, insbesondere eine Zunahme des Gewichtes in Bezug zur Grösse, ist kein Kriterium, ob die Dosis zu hoch ist oder nicht. Zu hohe Dosen von inhalativen Steroiden führen oft zu schweren Nebenwirkungen, auch ohne dass diese Kinder übergewichtig sind oder lange bevor sie übergewichtig werden.

Die Unterdrückung der HPA-Achse ist eine der am wenigsten vorhersehbaren Nebenwirkungen – da scheinbar keine Korrelation zwischen der Dosis oder Dauer der Therapie und der Funktion der HPA-Achse besteht. Nach kurzzeitiger und hochdosierter Gabe von Glukokortikoiden, ist bei 40% der Patienten die adrenale Cortisolproduktion während rund zwei Wochen supprimiert und in Stresssituationen besteht die Gefahr einer Addisonkrise [1]. Pathophysiologisch kommt es ausserdem zu einer Hemmung der Kalziumabsorption aus dem Darm. Zudem werden die für den Knochenaufbau wichtigen Zellen (Osteoblasten) gehemmt. Die HPA reagiert dynamisch, sie kann sich erholen wenn die Therapie gestoppt wird. Dabei erholen sich zuerst der Hypothalamus und die Hypophyse – die Nebenniere erfolgt erst Monate später.

Messungen der Funktion der HPA-Achse

Die Überprüfung der HPA-Achse ist wegen der ausgeprägten tageszeitlichen Schwankungen und ihrer grossen «Stressempfindlichkeit» sehr schwierig. Das Testprozedere muss nach dem zu prüfenden Aspekt der Achse ausgewählt werden: Falscher Test – falsche Aussage. Beim Studieren der verschiedenen Studienresultate rund um die Nebenwirkungen von inhalativen Steroiden könnte man manchmal denken, es sei bewusst der falsche Test ausgewählt worden, um eine falsche Sicherheit zu suggerieren.

Für die Beurteilung der Nebennierenrindenfunktion stehen die Messung der Plasma-Cortisol-Konzentration (morgens oder integriert), die Messung der Cortisolausscheidung im Urin, sowie der ACTH-Stimulationstest (High-Dosis/250 µg und Low-Dosis/0,5–1,0 µg) zur Verfügung. Die Messung von Blut-Cortisol an einem bestimmten Zeitpunkt kann bei einzelnen Patienten verwendet werden, solange man beachtet, dass es grosse Schwankungen in der zirkadianen Sekretion von Cortisol gibt. Wird der Blut-Cortisolspiegel während eines 24h-Zeitraumes gemessen, sind die interindividuellen Schwankungen des Tagesrhythmus ausgeglichen. Bei der Messung des Cortisols im 24h-Urin liegt der Vorteil darin, dass sie nicht invasiv ist und sehr sensibel für die Beurteilung einer dosisabhängigen Suppression der HPA-Achse. Allerdings müssen diese Messungen sorgfältig überwacht und für die Kreatinin-Ausscheidung hin korrigiert werden. Der konventionelle hochdosierte ACTH-Stimulation-Test ist hilfreich bei der Bestimmung einer schweren Nebennierenrindeninsuffizienz. Allerdings hat sich herausgestellt, dass dieser eine milde oder kurzfristige Nebennieren Suppression nur unzureichend erfasst. In niedriger Dosierung (0,5–1,0 µg) entspricht der ACTH-Stimulationstest etwa der normalen physiologischen Reaktion des Körpers auf Stress und ist empfindlicher als der herkömmliche hochdosierte Stimulationstest um Auffälligkeiten der Nebennieren-



Quelle: Internet



funktion zu erkennen. Diese Methode ist allen anderen Methoden überlegen, wenn es darum geht, eine Beeinflussung der Nebennierenrinde durch inhalative Steroide zu suchen. Dieser Test muss dann benutzt werden, wenn das Wachstum eines Kindes auffällig ist und es um die Frage geht, ob die IS die Wachstumsproblematik verursacht oder ob eventuell ein anderer Grund für die Wachstumsauffälligkeit besteht. Andere Methoden, wie z. B. der CRH-Stimulationstest, der Insulin-Toleranz-Test, der Metopiron-Test sowie Messungen von Cortisolmetaboliten und Cortisol im Urin, haben sich als nicht genügend sensible Tests erwiesen.

Studien über die Therapie mit inhalativen Steroiden

Die Wirkung von inhalativen Steroiden auf die Körpergröße ist in verschiedenen Altersgruppen, mit verschiedenen IS-Produkten, in verschiedenen Dosierungen und für verschiedene Laufzeiten untersucht worden. Ganz besonders bemerkenswert ist die Tatsache, dass unabhängig davon, ob in einer Studie ein Einfluss der inhalativen Steroide auf das Wachstum gefunden wird oder nicht, alle unisono am Schluss fordern, dass das Wachstum ganz genau halbjährlich kontrolliert werden muss! Die Regeln der FDA (American Food and Drug Administration), wonach auf jedem Beipackzettel von inhalativen Steroiden darauf hingewiesen werden muss, dass es zu einer möglichen Einschränkung des Längenwachstum kommen kann, bestätigen die Unsicherheiten.

Einen Grund für die unterschiedlichen und sich teilweise widersprechenden Studienergebnisse sehen Ying Fan und Lia Ma im Studiendesign. Um die Auswirkungen von inhalativen Steroiden auf die HPA-Achse zu testen, überprüften sie in 106 klinischen Studien den Einfluss des Studiendesigns bei acht zugelassenen inhalativen und intranasalen Steroiden (Beclomethasondipropionat, Budesonid, Ciclesonid, Flunisolid, Fluticasonfuroat, Fluticasone Propionat, Mometasonfuroat und Triamcinolonacetonid) und veröffentlichten ihre Ergebnisse im August 2013 im Journal of Pharmaceutical Sciences [3]. Faktoren mit Auswirkungen auf die Studienergebnisse waren die Art des Medikaments (pharmakokinetische / pharmakodynamische Eigenschaften), die Art der Verabreichung (Typ des Geräts und Aerosol-Formulierung), Art und Schwere der Erkrankung beim Kind, das gewählte Testverfahren, Höhe der Dosis, Studiendauer, Stichprobengröße, Behandlungskontrollen, statistische Analyseverfahren und die Compliance über den gesamten Studienverlauf. Nur eine konsequente Beachtung dieser Kriterien wird Schwankungen bei den Ergebnissen minimieren und die Interpretierbarkeit der Ergebnisse verbessern.

Einer strengen Überprüfung der Einschlusskriterien unterzogen P. Sharek und David Bergmann alle Studien, die sie in ihrer Metaanalyse im Jahre 2000 in PEDIA-

TRICS veröffentlichten [5]. Die Auswertung ergab, dass bereits eine moderate Dosis von Beclomethason und Fluticason die lineare Wachstumsgeschwindigkeit von Kindern mit leichtem bis mittelschwerem Asthma signifikant verringert. Die Wirkung von inhalativen Steroiden auf das Wachstum war in allen ausgesuchten Studien konsistent, trotz Unterschieden bezüglich des Alters, ethnischer Zugehörigkeit, der Inhalationssysteme und der Behandlungsdauer.

Bensch et al überprüften qualitativ hochstehende Studien, die die Wirkung von inhalativen Steroiden über einen Zeitraum von mindestens 7 Monaten bei Kindern mit Asthma untersuchten und präsentierten die Ergebnisse 2011 in einer Tabelle in «Annals of Allergy, Asthma and Immunology». Bei ausnahmslos allen inhalativen Steroiden (Beclomethason CFC, Budesonid, Flunisolid HFA, Fluticason CFC, Fluticason, Mometason und Triamcinolon CFC) zeigte sich eine signifikante Reduktion des Wachstums [6].

Über die letzten 15 Jahre hatten Querschnittsstudien die Hoffnung genährt, dass inhalative Steroide das Wachstum nur verzögern, die Kinder in der späten Pubertät jedoch noch ihre volle Körpergröße erreichen würden. Diese Ansicht muss heute definitiv revidiert werden. Die Studie des «National Heart, Lung and Blood Institute» zum Thema «Childhood Asthma Management Program» (CAMP), die 2012 veröffentlicht wurde, ist die grösste Studie, die bei Kindern mit leichtem bis mittelschwerem Asthma durchgeführt wurde [7]. Die 1041 Probanden dieser Studie hatten im Alter zwischen 5 und 13 Jahren randomisiert für 4 bis 6 Jahre entweder Budesonid (400 µg), Nedocromil oder ein Placebo erhalten. Obwohl die Untersuchung der erreichten Körpergröße nicht das primäre Ziel war, wurde die Höhe regelmässig gemessen. Budesonid erzielte damals die bessere Asthmakontrolle, doch waren die mit Budesonid behandelten Kinder durchschnittlich um 1,1 cm kleiner als in der Placebo-Gruppe. Das Wachstumsgeschwindigkeitsdefizit zeigte sich auch hier wiederum vor allem in den ersten 2 Jahren bei präpubertären Kindern. Viele Jahre später wurden bei 943 dieser Patienten die erreichte Körpergröße nachgemessen. Verglichen mit der Placebo-Gruppe waren die mit Budesonid behandelten Patienten im Gruppenmittel exakt 1,2 cm kleiner. Frauen waren stärker betroffen – sie büssten durchschnittlich 1,8 cm an Körpergröße ein. Insgesamt entsprachen die in der Budesonid-Gruppe dokumentierten Einbussen des Längenwachstums ziemlich genau dem, was man schon viel früher nach einer zweijährigen Steroidbehandlung gesehen hatte. Das bedeutet, dass die Kinder nicht weiter in Rückstand gerieten, aber eben auch nicht zu einem kompensatorischen Wachstumsspur ansetzten. Bei kleinen Asthmatikern mit höheren Steroiddosierungen wird es noch dramatischer: Hier beschreibt die CAMP-Studie ganz klar,

dass jedes Mikrogramm pro Kilogramm mehr, 0,1 cm Wachstumsverlust bedeutet.

Die negativen Auswirkungen von inhalativen Steroiden auf die Knochendichte und den Knochenstoffwechsel bei Kindern mit Asthma sind noch nicht genügend ausgeleuchtet, aber Effekte scheinen auch hier dosisabhängig zu sein. Bei einer 6-monatigen Behandlung mit hochdosiertem Fluticasonpropionat (FP) bei Kindern (5–19 Jahre) konnte keine signifikante Reduktion des Knochenstoffwechsels oder der Knochendichte nachgewiesen werden. Dies steht jedoch im Gegensatz zu den Ergebnissen einer früheren Studie, in der Kindern im Alter von 5–14 Jahren hohe Dosen von Budesonid oder Beclomethason (Dosisbereich 400–2000 g/Tag) über einen Zeitraum von einem Jahr verabreicht bekamen und einen verminderten Knochenstoffwechsel aufwiesen. Ebenso zeigte eine Step-Down-Studie bei Kindern im Alter von 6–10 Jahren, die mit FP (1000 g/Tag) für 2 Monate behandelt wurden, eine Reduktion im Knochenstoffwechsel sowie eine Unterdrückung der HPA-Achse. Alle nachteiligen Auswirkungen verschwanden aber nach Dosisreduktion.

Zusammenfassung der Studienresultate

Durch inhalative Steroide verlieren präpubertäre Kinder in den ersten Jahren der Therapie 0,5 bis 3,0 cm an Längenwachstum – danach normalisiert sich die Wachstumsgeschwindigkeit in der Regel wieder und der Rückstand kumuliert nicht, wird aber auch nicht aufgeholt. Dieser Effekt scheint in den ersten sechs Monaten am ausgeprägtesten zu sein.

Eine umfassende Erklärung für diese anfängliche Wachstumsverzögerung wurde noch nicht gefunden. Dieses Phänomen ist auch dadurch erschwerend zu erklären, da asthmapranke Kinder aufgrund der schlechteren Atmung häufig ohnehin eine verzögerte Knochenreifung und einen späteren Beginn der Pubertät aufweisen.

Die Konstellation in einer wissenschaftlichen Studie spiegelt aber nie den Anwendungs-Alltag der Patienten wieder. Dosierung, Applikation, Einnahmezeitpunkt werden von den Studienärzten den Patienten und ihren Eltern ganz genau und eingehend erklärt. Im weiteren Studienverlauf wird sehr engmaschig und rigoros kontrolliert und zwar wahrscheinlich nicht primär zum Wohl des Kindes, sondern zum Wohl der Studie, denn die Resultate sollen verwertbar und publizierbar werden. Deshalb kann man davon ausgehen, dass in einer Studie die meisten Kinder die vorgeschriebene Dosis auch wirklich einhalten. Dies ist in der täglichen Praxis jedoch ganz anders. Da gibt es viele Kinder, die deutlich zu wenig Steroide benutzen und andere deutlich zu viel. Letzteres als Folge der Ängstlichkeit und Unwissenheit der Eltern oder der mangelnden Kompetenz des verschreibenden Arztes: «Nein, dieses Medikament geht nur in die Lunge und nicht ins Blut ...» oder «Brauchen sie den Spray einfach dann, wenn das Kind Mühe beim Atmen hat ...».

Ein kurzes Wort zur Therapie des Asthmas

Für die Behandlung des kindlichen Asthmas existieren klare Richtlinien. Die medikamentöse Therapie erfolgt stufenweise, wobei nach Alter, Risikofaktoren und Phänotyp differenziert wird. Auf welcher der fünf Stufen ein Kind beginnt, orientiert sich jeweils an der vorherrschenden Symptomatik. Das Ziel der Therapie ist eine Asthma-Kontrolle mit einem Minimum an Nebenwirkungen zu erreichen. Das heisst, die Funktion der Lunge zu verbessern und die Symptome sowohl am Tag als auch in der Nacht so zu reduzieren, dass für das Kind ein möglichst normales Alltagsleben möglich ist.

Das entscheidende ist aber der Behandlungsplan, den der Arzt zusammen mit dem Patienten und seinen Eltern aufstellt. Das beinhaltet nicht nur die entsprechende Dosis und die Wahl des Inhalationsgerätes. Viel wichtiger ist, dass den Eltern und dem Patient klar ist, dass sie sich exakt an die Dosierung, die Applikation und den Einnahmezeitpunkt der Medikamente halten müssen. Die tägliche Anwendung gibt den meisten Patienten die subjektive Sicherheit, dass sie alles richtig machen. Das ist oft ein Trugschluss. Denn hauptsächlich entscheidet die Inhalationstechnik über den Behandlungserfolg und unnötige Nebenwirkungen. Wenn die Eltern die Dosis erhöhen, muss das schriftlich festgehalten werden. Auf keinen Fall darf eine Verschreibung auf Nachfrage erlaubt werden. Dann stehen der Überdosierung Tür und Tore offen.

Dem Arzt sollte auch bewusst sein, dass die zuverlässige Einnahme zusätzlich von der jeweiligen Familienstruktur, dem Angstniveau und dem Alter des Kindes abhängt. Ängstliche Eltern von kleinen Kindern machen eher genau das, was der Arzt sagt. In Familien mit grossem Angstniveau ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass sie ihren Kindern höhere Dosen geben. Bei älteren Kindern und in Familien, die nicht so medizingläubig sind, wird die Therapie eventuell zu lasch und nach Bedarf gehandhabt.

Wenn ein Kind auf einer entsprechenden Behandlungsstufe mehrere Monate (> 3 Monate) symptomfrei ist, kann die Behandlung auf einer Stufe tiefer fortgesetzt werden. Die Steroidgabe sollte dabei aber stets in kleinen Schritten (25–50% der Dosis) reduziert werden. Eltern von Asthmapatienten müssen darauf hingewiesen werden, dass jede Beendigung der Langzeittherapie mit inhalativen Steroiden eine Gefährdungssituation (Addison-Krise) darstellt.

Fazit

– Steroide (und auch die inhalativen Steroide) sind hochpotent – bei der Behandlung des Asthmas und anderen Entzündungen. Wegen ihrer hohen Potenz sind sie aber auch hochgefährlich, wenn es um Nebenwirkungen geht.

- In den letzten zwei Jahrzehnten gab es deutliche Fortschritte in der technischen Ausreifung der Inhalationsgeräte und der Abscheidung der Steroidmoleküle. Trotzdem bleibt die Tatsache bestehen: Auch inhalative Steroide gehen ins Blut und unerwünschte Nebenwirkungen nehmen mit der Länge der Therapiedauer und der Höhe der Dosis zu.
- Eltern und Kind müssen verstanden haben, dass sie sich exakt an die Dosierung, die Applikation und den Einnahmezeitpunkt der Medikamente halten müssen.
- Alle 6 Monate sollen Wachstumskontrollen mit genauer Messung der Grösse, die immer zur gleichen Tageszeit stattfinden unbedingt eingehalten werden. Bei Unklarheiten muss zusätzlich das Knochenalter bestimmt werden.
- Bei Wachstumsauffälligkeiten, insbesondere bei längerer Exposition von mittleren bis hohen Dosen, macht es Sinn, die Funktion der HPA-Achse mit einem Low-dose-ACTH-Test zu testen.

LITERATUR

- [1] Henzen, C. et al. Suppression and recovery of adrenal response after short-term, high-dose glucocorticoid treatment. *Lancet* 355, 542–545, doi:10.1016/S0140-6736(99)06290-X (2000).
- [2] Zollner, E. W. et al. Screening for hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression in asthmatic children remains problematic: a cross-sectional study. *BMJ Open* 3, doi:10.1136/bmjopen-2013-002935 (2013).
- [3] Fan, Y. et al. Impact of Study Design on the Evaluation of Inhaled and Intranasal Corticosteroids' Effect on Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Function, Part I: General Overview of HPA Axis Study Design. *J Pharm Sci* 102, 3513–3527, doi:10.1002/jps.23689 (2013).
- [4] Gradman, J. & Wolthers, O. D. A randomized trial of lower leg and height growth in children with asthma treated with inhaled budesonide from a new dry powder inhaler. *Pediatr Allergy Immunol* 21, e206–212, doi:10.1111/j.1399-3038.2009.00875.x (2010).
- [5] Sharek, P. J. & Bergman, D. A. The effect of inhaled steroids on the linear growth of children with asthma: a meta-analysis. *Pediatrics* 106, E8 (2000).
- [6] Bensch, G. W., Greos, L. S., Gawchik, S., Kpamegan, E. & Newman, K. B. Linear growth and bone maturation are unaffected by 1 year of therapy with inhaled flunisolide hydrofluoroalkane in prepubescent children with mild persistent asthma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 107, 323–329, doi:10.1016/j.anai.2011.07.017 (2011).
- [7] Kelly, H. W. et al. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. *The New England journal of medicine* 367, 904–912, doi:10.1056/NEJMoa1203229 (2012).
- [8] Wang, T. et al. [Effects of inhaled corticosteroids on bone age and growth in children with asthma]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 14, 359–361 (2012).

Anna

Wir haben in den letzten Jahren recht oft Kinder gesehen, deren Wachstum durch inhalative Steroide beeinträchtigt wurde. Das Irritierende daran ist, dass die meisten von ihnen gar keine Steroide nötig hatten oder auch mit viel kleineren Dosen symptomlos leben konnten. Die ultimative Ursache für die Überdosierung ist eigentlich immer die falsche Überzeugung des verschreibenden Arztes, dass inhalative Steroide nicht ins Blut gelangen. Wir zeigen hier stellvertretend für all diese Patientinnen und Patienten ein einziges, dafür extremes Fallbeispiel – Anna.

Anna wurde im Alter von 10,5 Jahren wegen ungenügendem Wachstum vom Kinderarzt zugewiesen. Sie klagte auch über vermehrte Müdigkeit, erhöhtes Schlafbedürfnis, nachmittägliche Kopfschmerzen sowie saures Aufstossen. Anna wurde wegen ihres Asthmas seit dem Alter von 6,5 Jahren mit verschiedenen Medikamenten behandelt. Zur Zeit ihrer Zuweisung erhielt sie Pulmicort Turbuhaler 400 µg morgens und abends. Singulair war gerade erst von 5 auf 10 mg pro Tag erhöht worden. Zirka vier- bis fünfmal jährlich musste die Inhalationstherapie wegen interkurrenten Infekten intensiviert werden. Die Mutter war ursprünglich wegen der inhalativen Steroide besorgt gewesen. Der behandelnde Arzt habe ihr aber gesagt, dass diese keine systemische Wirkung hätten.

Bei der körperlichen Untersuchung lag die Grösse auf der 3. Perzentile (Mutter 172 cm, Vater 174 cm). Gewicht pro Grösse war mit 0,9 SD (P. 70) etwas

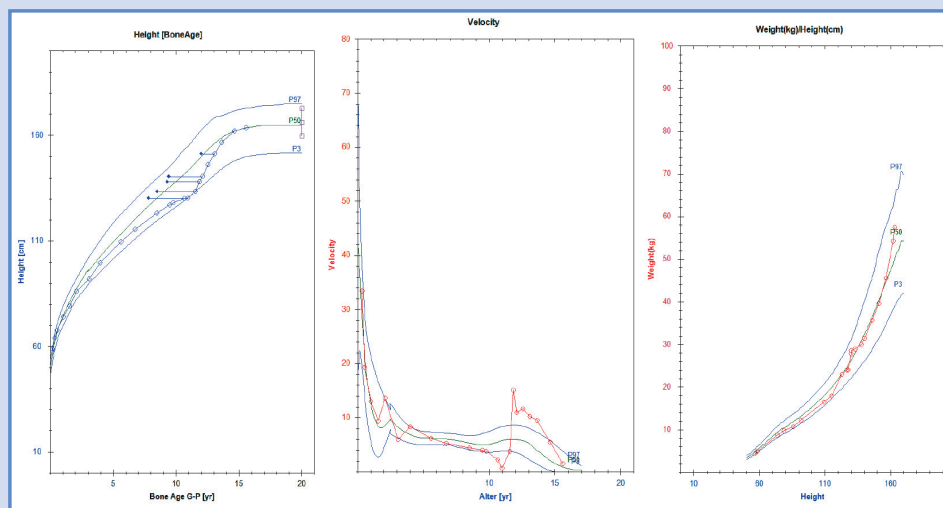
überdurchschnittlich. Im Gesicht fielen runde, etwas gerötete Backen auf. Die Knochenreife war deutlich um drei Jahre verzögert. Die Wachstumsgeschwindigkeit war eindeutig ungenügend. Auf Nachfrage hin sagte die Mutter, dass ihre Tochter früher sehr schlank gewesen sei und keine so rötliche Backen gehabt habe.

Mit der Vermutungsdiagnose «iatrogener Cushing» wurde ein ACTH-low-dose-Test durchgeführt. Dabei war das basale Cortisol deutlich erniedrigt und der Anstieg nach 20 Minuten eindeutig ungenügend. Die Messung der Knochendichte (auf dem Hologic Gerät) ergab eine Osteoporose mit einem Z-Score von -2,7 sd, welche auch grössenkorrigiert ungenügend war.

In der Folge wurde die Medikation mit topischen Steroiden komplett gestoppt unter Beibehaltung der Behandlung mit Singulair. Und – eine Erfahrung, die wir immer wieder machen – es traten trotzdem keine Asthmasymptome auf.

Leider zeigte sich aber auch nach dem Stopp der inhalativen Steroide kein genügendes Aufholwachstum und wir mussten annehmen, dass Anna durch die Steroid-Behandlung etwa 7 bis 10 cm Endgrösse verloren haben könnte.

Dank dem Entgegenkommen des behandelnden Arztes und seiner Haftpflichtversicherung konnte Anna bis zum Wachstumsabschluss mit Wachstumshormonen behandelt werden – und zwar mit durchschlagendem Erfolg, wie die unterstehenden Kurven zeigen. Anna wuchs denn auch in den familiären Zielgrössenbereich hinein. Es gab später Zeiten, in welchen sie intermittierend wieder inhalative Steroide brauchte, aber ganz selten mehr als 200 mcg pro Tag. Sie handelte dabei strikt nach dem Schema, einem 4 Stufenplan, des behandelnden Pneumologen.



Legende Wachstumskurve und Wachstumsgeschwindigkeitskurve:

- Wachstum vor Behandlung mit inhalativen Steroiden (Beginn mit 6,5 Jahren) in einem Perzentilenkanal zwischen P. 15 und P. 20
- Abfall des Wachstums unter der Behandlung mit inhalativen Steroiden (mit 6,5 Jahren) während 4 Jahren (bis 10,5 Jahre) bis auf P. 3.
- Wachstum auf P. 3 nach Absetzen der Steroide, aber kein Aufholwachstum
- Beeindruckendes Aufholwachstum unter Wachstumshormonen (Beginn mit 11,5 Jahren) in den elterlichen Zielgrössenbereich.
- Massive Knochenreifungsverzögerung, welche mit dem Aufholwachstum abnimmt.

Legende Kurve Gewicht pro Grösse

- Gewicht pro Grösse vor Behandlung mit inhalativen Steroiden (Beginn mit 6,5 Jahren) zwischen P. 10 und P. 15
- Unter Behandlung (6,5 Jahre bis 10,5 Jahre) relativ geringe Zunahme in den Normbereich auf etwa P. 50.