

Nebenwirkungen und Sicherheit von inhalativen Corticosteroiden bei Kindern mit Asthma

La version française de cet article suivra

Einführung

Corticosteroide haben nebst immunologischen Funktionen wichtige regulatorische Aufgaben im Glucose-Stoffwechsel, Knochenwachstum und Elektrolyt-Gleichgewicht. Exogen zugeführt können sie auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren(NN)-Achse wirken und Osteoporose und Immunsuppression verursachen. Ein erstmalig positiver Effekt von Steroiden auf die Atemwege wurde 1949 beobachtet. Inhalative Corticosteroide (ICS) für Asthmatiker sind aber erst seit 1973 verfügbar. Die ICS erlauben die Verbesserung von Asthmasymptomen, Lungenfunktion und Lebensqualität, sowie eine Verminderung der bronchialen Hyperreaktivität. Die therapeutische Wirkung von ICS bei Asthmatikern nimmt aber mit Erhöhung der Dosis nicht linear zu, sondern die Dosis-Anwort-Kurve von ICS zeigt im Bereiche von inhalierten Tagesdosen von 400–800 µg eine Abflachung. Das heisst, höhere Tagesdosen erzeugen nur noch geringen therapeutischen Nutzen, dafür mehr Nebenwirkungen, da die systemische Absorption steigt.

Im Folgenden geht es darum die Sicherheitsaspekte der inhalativen Corticosteroid-Therapie von Asthmatikern zu beleuchten. Eine Diskussion darüber ist notwendig, da diese Therapie in den letzten 2 Jahrzehnten im Zunehmen ist. Auch ist diese Fragestellung oft ein Thema in der Sprechstunde.

Sicherheitsaspekte zur Hypothalamus-Hypophysen-NN-Achse

Der Teil der ICS, der durch die Lunge absorbiert wird, ist für die systemischen

Nebenwirkungen verantwortlich. Der geschluckte Teil wird durch die Leber metabolisiert und dadurch unwirksam. Dies gilt aber nur für die neuen ICS mit tiefer Bioverfügbarkeit, wie Fluticasone und Budesonide. Je besser die Inhalationshilfen sind, welche eine gute Lungendeposition ermöglichen, desto grösser ist die absorbierte, verglichen mit der verabreichten Medikamentendosis. Studien über ICS mit gesunden Probanden zeigen bei diesen stärkere Nebenwirkungen im Vergleich zu Asthmatikern. Der Grund ist die bessere Lungendeposition bei Gesunden und daher grössere absorbierte ICS-Dosen. Werden nebst ICS auch nasale und dermale topische Corticosteroide verabreicht, so ist die Gefahr von systemischen Nebenwirkungen grösser.

Lineares Wachstum

Jede chronische Krankheit verursacht eine Wachstumsverzögerung. Die Ursache ist unklar. Bei chronischen Asthmatikern ohne ICS zeigt sich dies ebenfalls, v.a. gegen Ende der 1. Dekade. Damit geht ebenfalls eine Verzögerung der Knochenreife einher. Die Endgrösse wird bei dieser Population später erreicht und ist normal.

Kurzzeitstudien über 3–6 Monate zeigen bei höheren ICS-Dosen eine Wachstumsreduktion. Langzeitstudien von asthmatischen Kindern mit und ohne ICS über mehrere Jahre bestätigen diese Resultate nicht und zeigen keinen signifikanten Unterschied der Endgrössen.

Die meisten Studien betreffen asthmatische Kinder, welche ICS ab dem Schulal-

ter erhielten. Heute werden auch Säuglinge und Kleinkinder mit ICS behandelt. Wie sich diese Population im Langzeitverlauf bezüglich Längen-Wachstum verhält ist noch unklar. Studien darüber fehlen noch.

Knochendichte

Cortison bewirkt eine verstärkte Resorption und Verminderung des Knochenumbaus.

Bei Verwendung von tiefen bis normalen ICS-Dosen ist die Knochendichte von Asthmatikern gegenüber Gesunden gleich. Bei Tagesdosen über 800 µg kann eine Verminderung der Knochendichte festgestellt werden. Langzeitstudien darüber fehlen.

Andere Komplikationen wie Katarakte, lokale und systemische Infekte und Hautatrophie sind extrem selten.

Unterschied der heutigen gegenüber früheren Therapien

Die heutigen Inhalatoren sind wirksamer, da sie eine bessere Lungendeposition ermöglichen.

Heute werden milde, persistierende Asthmatiker mit ICS dauerbehandelt. Früher war die Indikation dazu nur abhängig von den bestehenden Symptomen.

Heute werden Säuglinge und Kleinkinder therapiert, wobei Langzeitstudien fehlen. Viele Studien sind noch mit Vorläufern von Fluticasone oder Budesonide, z.B. Beclomethasone, durchgeführt worden. Diese Vorläufer-Medikamente können wegen

höherer Bioverfügbarkeit bei gleicher Dosierung mehr Nebenwirkungen erzeugen. Aus diesem Grund sind Studien-Vergleiche mit neuen und früher verwendeten ICS nicht möglich und müssen vorsichtig interpretiert werden.

Zusammenfassung

Inhalative Corticosteroide in tiefen bis mittleren Dosen sind für die Langzeittherapie bei Kindern sicher.

Voraussetzung dafür sind: Einsatz von modernen ICS (Budesonide, Fluticasone) mit tiefer Bioverfügbarkeit, Verwendung des richtigen Inhalationsgerätes mit der richtigen Technik, Austitrierung der minimalst wirksamen Corticosteroiddosis, Verwendung von zusätzlich steroidsparenden Medikamenten.

Eine Langzeitbetreuung der Asthmatiker mit Augenmerk auf mögliche Nebenwirkungen ist wichtig, so dass die Betroffenen ein aktives und normales Leben führen können.

Literatur

- Alia Bazy-Asaad. Safety of inhaled corticosteroids in children with asthma. *Curr Opin Pediatr* 2001, 13: 523-27.
- David B. Allen. Safety of Inhaled Corticosteroids in Children. *Pediatr Pulmonol.* 2002; 33: 208-220.

H. Oswald, Winterthur

Adresse des Autors:

Dr. H. Oswald, Pneumologie
8401 Winterthur
E-Mail: helmut.oswald@hin.ch