

- with diabetes mellitus: results of the HOPE Study and MICRO-HOPE Sub-study. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000;355:253-9.
34. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2000;106:453-8.
35. Kuboki K, Jiang ZY, Takahara N et al. Regulation of endothelial constitutive nitric oxide synthase gene expression in endothelial cells and in vivo: a specific vascular action of insulin. *Circulation* 2000;101:676-81.
36. Golovchenko I, Goalstone ML, Watson P et al. Hyperinsulinemia enhances transcriptional activity of nuclear factor-kappaB induced by angiotensin II, hyperglycemia, and advanced glycosylation end products in vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 2000;87:746-52.
37. Ledet T. Growth hormone stimulating the growth of arterial medial cells in vitro. *Diabetes* 1976;25:1011-7.
38. Lundbaek K, Jensen VA, Olsen TS et al. Growth hormone and diabetic angiopathy. *Lancet* 1970;2:472.
39. Bettmann MA, Stemerman MB, Ransil BJ. The Effect of hypophysectomy on experimental endothelial cell regrowth and intimal thickening in the rat. *Circ Res* 1981;48:907-12.
40. Ledet T, Heickendorff L. The effect of human growth hormone on the carbohydrate units in arterial basement membrane-like material. *Eur J Endocrinol* 2000;142:631-5.

Ingen risiko for osteoporose og væksthæmning ved inhalationssteroidbehandling af astma hos børn

Forskningsprofessor Søren Erik Pedersen,
professor Hans Bisgaard & professor Peter Oluf Schiøtz

Dansk Børneastmacerter, Gentofte

Behandlingen af astma hos børn er forbedret betydeligt gennem de seneste ti år. På grundlag af resultaterne af talrige undersøgelser af patienter med astma anbefales det i alle internationale og nationale vejledninger verden over nu (modsat tidligere) at behandle alle patienter med kronisk astma med inhalationssteroider. Denne ændring af behandlingen har betydet mere for astmapatienternes daglige liv end noget andet tiltag, der har været iværksat over for denne sygdom. Behandling med inhalationssteroid reducerer antallet af astmaanfald med op til 80%, behovet for indlæggelser eller lægebesøg på grund af akutte astmaanfald mindskes, antallet af symptomfrie dage øges betydeligt, og mange af de daglige restriktioner i patienternes liv som følge af kronisk sygdom forsvinder med en bedre livskvalitet til følge. Størrelsen af disse ændringer er ofte så betydelige, at den ændrede behandlingsstrategi af og til betegnes som et gennembrud i astmabehandlingen.

Behandling med inhalationssteroid kan trods den store effektivitet dog ikke kurere astma. Det betyder, at patienterne kun har det godt, så længe behandlingen vedligeholdes. Mange patienter er derfor nødt til at fortsætte med behandlingen i mange år. Det skaber en stor frygt for bivirkninger af behandlingen – både hos patienter og kolleger. Især er man bange for bivirkninger hos børn – ikke på grund af videnskabelige data, men mere af følelsesmæssige årsager. Således ses i forskellige medier ofte udsagn fra kolleger om, at »man skal passe særligt på med behandlingen af børn, som er ekstra følsomme«. Det giver indtryk af, at behandling af børn med inhalationssteroid kan være forbundet med alvorlige bivirkninger. Sådanne udsagn giver altid anledning til megen be-

kymring hos forældrene til de mange tusinde børn, der i Danmark er i behandling med inhalationssteroid. I nogle tilfælde kan bekymringerne afhjælpes med en ekstra indsats og samtaler med børnenes sædvanlige behandlere, i andre skaber det en mistillid til behandleren fra forældrenes side, fordi mange betragter udsagn i aviser og blade som ubetinget sande og derfor føler, at den behandlende læges viden ikke er tilstrækkelig. Endelig ophører et antal med at give deres barn medicinen af frygt for bivirkninger. Resultatet er dårligere astmakontrol, akutte anfald og eventuelt indlæggelse af barnet.

Da man inden for det seneste år i både Helse, dagbladet Politiken og senest Familiens lægeblad har kunnet læse advarsler mod brug af inhalationssteroid til børn under henvisning til øget risiko for knogleskørhed, når de blev voksne, vil vi kort resumere de data, der findes om dette. Vi vil kort omtale virkningen af inhalationssteroider på knogler og vækst, da det synes at være disse to emner, der har den størst interesse i medierne.

Knogler

Det er vigtigt at huske, at børn ikke kan betragtes som små voksne. Børns knogler ændres i et meget højere tempo end voksnes. Knoglemassen hos børn tiltager med tiden, hvor den hos voksne aftager med tiden. Dette betyder, at børn har en meget større evne til at reparere skader på knogler, end voksne har. Der er hos børn beskrevet udvikling af knogleskørhed, brud og sammenfald af hvirvler i rygsøjlen som følge af inaktivitet/lammelse eller behandling i forbindelse med en kronisk sygdom. Hvis den kroniske sygdommen kureres tidligt i barndommen, kan knoglerne hos disse børn normaliseres og bruddene eller sammenfaldene af ryghvirvlerne heles i et sådant omfang, at man nogle år senere ikke kan se, at de nogensinde har eksisteret. En sådan reparation af knogler ses ikke hos voksne. Man kan derfor ikke bruge data fra studier

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

med voksne til at sige noget sikkert om virkningen af en behandling hos børn. I stedet må man holde sig til de studier, der er foretaget med børn. Disse resumeres nedenfor:

1. Langvarig behandling med inhalationssteroid af børn er aldrig fundet at give anledning til øget risiko for knoglebrud. I to store studier er risikoen for knoglebrud hos børn i behandling med inhalationssteroid blevet vurderet [1, 2]. Undersøgelserne var lidt forskellige i design, men tilsammen omfattede de mere end 100.000 børn i behandling med inhalationssteroid. Som sammenligning anvendtes 71.000 børn, der havde astma og ikke blev behandlet med inhalationssteroid, og omkring 350.000 børn i en referencegruppe. Konklusionen af begge undersøgelser var, at brug af inhalationssteroid til børn med astma ikke medfører øget risiko for knoglebrud. Dette er i overensstemmelse med resultaterne fra undersøgelser, hvori man har vurderet knogledensiteten (knoglestyrken) (BMD) hos børn i behandling med inhalationssteroid.
2. BMD er det bedste mål, vi har for, om en behandling medfører forandringer i knoglerne, hvilket på langt sigt kan tænkes at ville medføre en øget risiko for knoglebrud. I store undersøgelser, hvori man har fulgt mere end 500 børn i mere end fire år, er det samstemmende fundet, at langvarig behandling med inhalationssteroid i daglige doser på 400 µg eller mindre ikke påvirker BMD hos børnene. I flere mindre undersøgelser og data fra endnu ikke publicerede abstrakter er man nået frem til samme konklusion. Der er ikke i nogen undersøgelser fundet en negativ effekt af inhalationssteroid på BMD hos astmabørn [3-7].

For at sætte ovennævnte fund i relief skal det anføres, at 200 µg inhalationssteroid pr. dag er mere effektiv end andre astmabehandlinger hos flertallet af børn, og at man med 400 µg inhalationssteroid pr. dag kontrollerer astmasygdommen hos mere end 90% af alle børn med astma.

3. Brug af inhalationssteroid mindsker behovet for steroidtabletter med ca. 60% i de fleste studier med børn. Steroidtabletter vides at have en negativ effekt på knoglerne og hyppig anvendelse øger risikoen for knoglebrud, så enhver behandling, der mindsker forbruget af tabletterne, er et gode for astmapatienterne.

Vækst

Der foreligger mere end 100 studier af væksten hos børn med astma, der behandles med inhalationssteroid eller anden astmamedicin. Samstemmende er det fundet, at daglige doser af inhalationssteroid på op til 200 µg ikke påvirker barnets vækst. Højere doser kan give anledning til, at væksten i en periode lige efter påbegyndelse af behandlingen forbigående mindskes. Graden af denne reduktion afhænger af dosis af inhalationssteroidet, og reduktionen er forbigående. Det er i

flere undersøgelser vurderet, om den forbigående sænkning af væksthastigheden har nogen langsigtet betydning. Alle har samstemmende fundet, at børnenes højde, når de bliver voksne, er helt normal – selv efter behandling i mere end ti år med inhalationssteroid. Det er ikke i nogen undersøgelser påvist, at voksehøjden påvirkes af langvarig inhalationssteroidbehandling [8-10].

Konklusion

Som det fremgår af ovenstående, er der foretaget mange undersøgelser af virkningen på knogler og vækst af langvarig behandling med inhalationssteroid. Resultaterne er alle beroligende. Der er ikke fundet betydende negative effekter på vækst eller knogler – selv i mange år varende undersøgelser med et stort antal børn. Det er blandt andet disse undersøgelser, som har gjort, at det i alle internationale astmabehandlingsvejledninger i dag anbefales at bruge inhalationssteroid som den foretrukne behandling af børn med astma. Dette ville næppe være tilfældet, hvis der var data, der tydede på, at en sådan behandling var forbundet med en betydelig risiko for bivirkninger.

Dette indlæggs forfattere repræsenterer Dansk Børneastma-center (DBAC), som er et nyetableret tværnationalt videnscenter for astma hos børn.

Korrespondance: Søren Pedersen, Pædiatrisk Forskningsafsnit, Børneafdelingen, Kolding Sygehus, DK-6000 Kolding. E-mail: spconsult@post1.tele.dk

Antaget: 9. november 2004

Interessekonflikter: Hans Bisgaard har modtaget forskningsmidler, herunder bidrag til aflønning af medarbejdere, og har modtaget honorar for foredrag og konsulentvirksomhed fra AstraZeneca, GlaxoSmithKline og Merck. Hans Bisgaards professorat støttes af AstraZeneca, GlaxoSmithKline og Merck. Peter Oluf Schiøtz: Alk-Abello finansierer en lægemedarbejder i forskningslaboratoriet i tre år, og har desuden bidraget med 150.000 kr. til drift. Søren Pedersen har modtaget forskningsmidler og honorar for foredrag og konsulentvirksomhed fra AstraZeneca, GlaxoSmithKline og Merck. Søren Pedersens professorat støttes af 3M Pharma.

Litteratur

1. Van Staa TP, Bishop N, Leufkens HG et al. Are inhaled corticosteroids associated with an increased risk of fracture in children? *Osteoporos Int* 2004; 15:785-91.
2. Schlienger RG, Jick SS, Meier CR. Inhaled corticosteroids and the risk of fractures in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114:469-73.
3. Agertoft L, Pedersen S. Bone mineral density in children with asthma receiving long-term treatment with inhaled Budesonide. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1-6.
4. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *New Engl J Med* 2000; 343:1054-63.
5. Bahceciler NN, Sezgin G, Nursoy MA et al. Inhaled corticosteroids and bone density of children with asthma. *J Asthma* 2002; 39:151-7.
6. 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:e706-e713.
7. Griffiths AL, Sim D, Strauss B et al. Effect of high-dose fluticasone propionate on bone density and metabolism in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2004; 37:116-21.
8. Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med* 2000; 343:1064-9.
9. Pedersen S. Do inhaled corticosteroids inhibit growth in children? *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:521-35.
10. Doull IJ. The effect of asthma and its treatment on growth. *Arch Dis Child* 2004; 89:60-3.