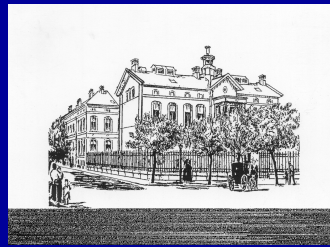


# Tartós inhalációs szteroid terápia és a növekedés

- Dr Mezei Györgyi
- Semmelweis  
Egyetem  
I.Gyermecklinika
- Budapest
- 2002.05.18.



## Inhalált szteroid bevezetését javasolják gyermek korban

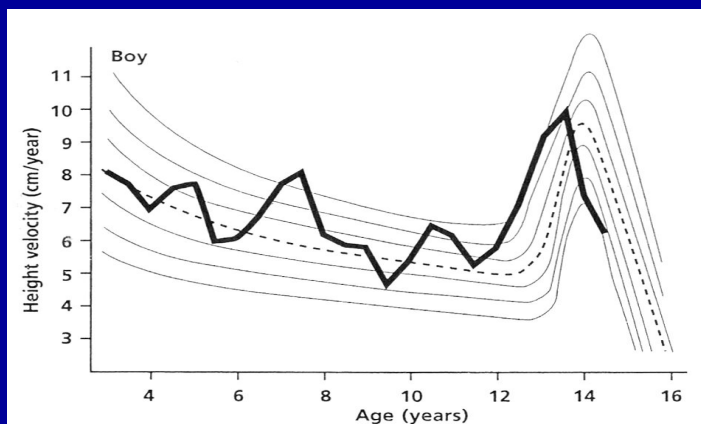
a kezelési ajánlások ha:

- heti 1x-2x jelentkezik tünet,
- roham havi 2-nél többször
- életveszélyes roham után
- rohamok között abnormális légzésfunctió
- a normális életvitelt zavaró tünetek

## Növekedés korfüggő komponensei

- 1. Gyors, majd gyorsan csökkenő növekedés 2-3évesek - táplálkozás szerepe nagy
- 2. Gyermekkor 3-11év -endokrin
- 3. Pubertás - növekedési hormon és nemi szteroidok

Hogyan nő az egészséges ?



## ICS - NÖVEKEDÉS

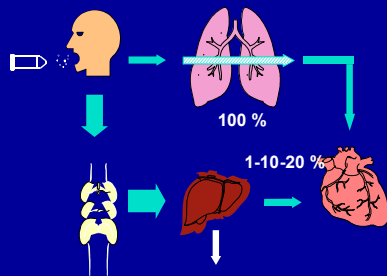
- Általános hatások
- Bioelérhetőség
- Dózis-válasz viszony szisztémás hatásokban
- Hogy nő az asztmás, ha nem kap kezelést?
- Hogyan nő az asztmás ha szisztémás szteroidot kap?
- Hogy nő az asztmás, ha ICS-ot kap?
  - Retrospektív vizsgálatok
  - Prospektív kontrollált
    - Rövid távú (hetek)
    - Közepes távú (hónapok)
    - Hosszú távú (végleges magasság)

## Mitől függ az inhalált szteroidok szisztémás aktivitása?

- A bejutott dózis (additív hatások: nazális, externa)
- A szer hatásossága
- Farmakokinetikai sorsa (first-pass májmetabolizmus)
- A lerakódás helye (gyomor-bélrendszer és tüdő)
- Individuális szteroid válaszok

## Beléglegzést elősegítő segédeszköz

### Az inhalációs szteroidok sorsa a szervezetben



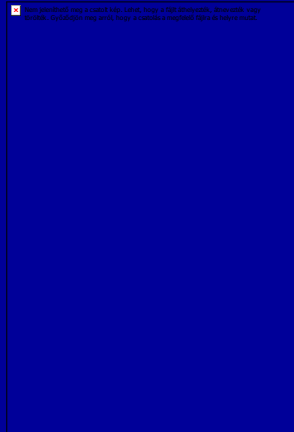
Magas  
gastrointestinális  
elérhetőség növeli a  
nemkívánatos  
szisztémás hatást,  
3x terápiás index  
különbség lehet  
Belégző  
megválasztás

## Hogy nőnek az asztmás gyermekek ha nem kapnak kezelést?

- Nyáron gyorsabb növekedés
- az egymás után közvetkező években nem azonos a növekedés sebessége
- a végső magasságért 34-38%-ban felel 3-4 éves periódus
- Krónikus betegség - késlelteti a növekedést
- Késik a rosszul kezeltnél is
- A pubertás késhet a jól kezelteknél is
- Catch-up növekedés később (szexuális hormonok), de csaknem a normális magasságot eléri

Murray 1976 Lancet, Balfour-Lynn  
ADCh.1986, Norjavaara J Pediatr.2000

## Milyen hatása van a szisztémás glukokortikoszteroidoknak a növekedésre



- Különböző betegségekben a szisztémás szteroid csökkenti a növekedést, akár 10 cm-rel is, de nőhetnek normálisan is a gyermekek.

## Szisztémás szteroid Testmagasság

- 4 prednisolont szedőből, 3 lassan nő
- Nagy adag, 750-1500 BDP, 19 hónap: csökkent a percentil 6/50 gyermeknek. (Delacourt 1991)

## Inhalációs szteroidok

- 1973-tól mérsékelt súlyos gyermekkori asztmában
  - Asztmás tünetek csökkennek
  - Exacerbációk száma csökken
  - Légzésfunkció -
  - Életminőség javul (Price)

- Asztmás halálozás csökkenése: évente 6% az 5-14 éves gyermekek körében Angliában Walesben
- Profilaxis,
- és kórházi kezelésnek köszönhetően

## Nagyhatású inhalált szteroidok

- Indikáció szélesedés:
- Enyhébb formák
- Fiatalabb gyermekek

Abban a reményben, hogy

- A légzésfunkció romlást,
- Légúti remodellálást kivédjük

## Inhalációs szteroidok az asztma terápiájában

### Hatásaik:

- Gyulladásos mediátorok termelése csökken
- Gyulladásos sejtek proliferációja, differenciálódása csökken
- Légúti hiperreaktivitás csökken
- $\beta_2$ -agonisták iránti érzékenység növekszik

## Növekedés megítélése

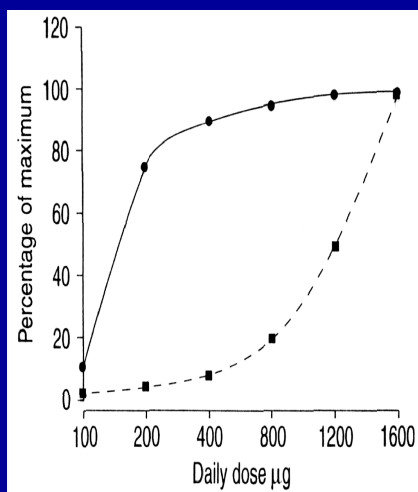
- Rövidtávú - knemometria (alszár hossz)
- Álló magasság: SD szkórok (SDS)
- Növekedés sebessége (cm/év)
- Csontkor
- Végleges magasság: várható magasság
- Biokémiai növekedési markerek

## Növekedési markerek

- I. és III. tip. collagén forgalmát az alacsony dózisú p.o. prednisolon és magas dózisú BUD gátolja
- BUD nem érinti a növekedési hormon elválasztást vagy az inzulinszerű növekedési faktor I- vagy az azt kötő fehérje termelődést ( *Wolthers 1997* )



## Gyulladás elleni és szisztémás hatás dóziszfüggő



- Pulmonális hatás kis dózisonál eléri a maximumát
- Szisztémás hatás nagynál éri el
- Egyéni érzékenységi különbségek, genetikai polymorphismus

## Hogyan nőnek az asztmások, ha kapnak ICS-t? RETROSPEKTÍV

- Meta-analízis: 810 gyerek, 21 vizsgálat. ICS hatás a növekedésre nem szignifikáns hatású
- Nem volt összefüggés a terápia, a növekedés károsodása, nagyobb adagú szteroid terápia és hosszabb kezelési tartam között. ICS-os betegek normális magasságot értek el

(Alleen 1994, J. Allergy Clin Immunol)

## Hogyan nőnek az asztmások ICS kezelésén?

Prospektív kontrollált vizsgálatok

Rövid távú kezelés

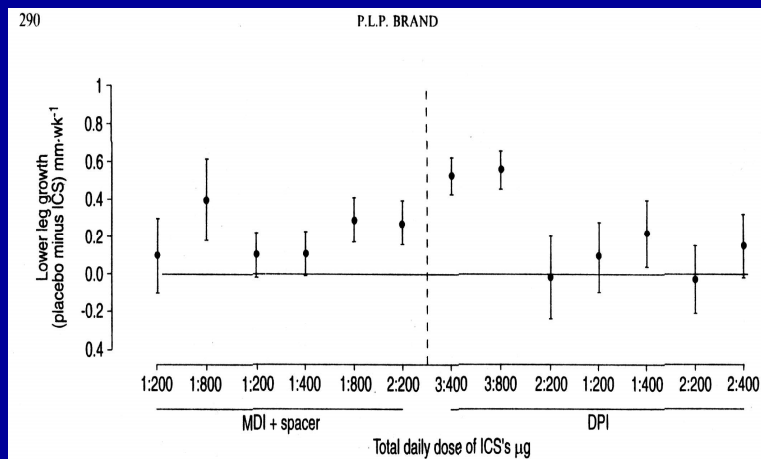
© 2000 P.L.P. BRAND. Minden jog fenntartva. A képek a P.L.P. BRAND tulajdonságai.

- **KNEMOMETRIA**
- Csak rövid táv
- Dózis függően csökken az alszár növekedése (BDP-nál legkifejezettebb)
- napi 1x jobb adni

## Knemometriás (2-8 hetes) vizsgálatok

Zéró feletti érték: csökkent az alszár növekedése.

1=BUD, 2=FL, 3=BDP (Brand 2000)



Hogyan nőnek az asztmások?

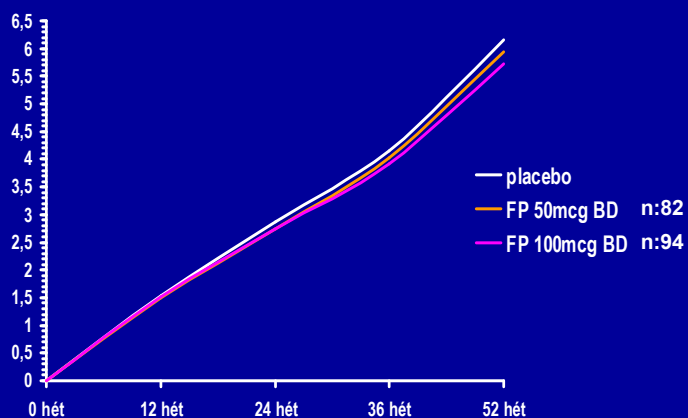
## közép távú vizsgálatok

- **BDP 400 $\mu$ g/nap** : szign. lassabb növekedés (-1,8cm/év) (4 vizsgálat)
- **BUD**:  $\emptyset$  hatás (2 vizsgálat)
- **BUD Inhalált Suspensio**: kis redukció (Skoner)
- **BUD első éve**: - 1.1. cm, mely nem perzisztál 4-6 év múlva (Childhood Asthma management Pr 2000)
- **FP 100** cromolinnal és placeboval szemben: nem csökken a növekedés szign.. (Price 1997, Allen 1998)
- **FP 200**: -0,42cm/év (Allen 2000, Sharek 2000)

## Növekedési sebesség

- **A növekedési ráta különbsége :**
- -0,7cm/év, asthmás- placebo ( 80 egészséges kontroll )
- 0,4cm/év, 600microgr BUD - egészséges,
- **BUD nem érintette a növekedést**  
( 2 éves periódus ) (Merkus 1993)

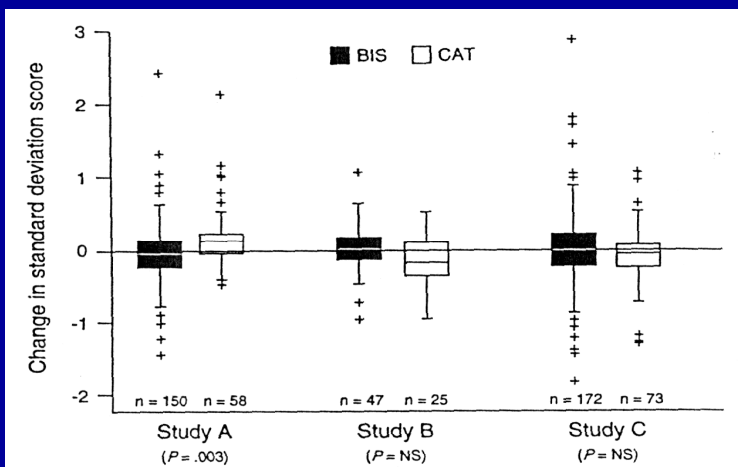
## Átlagos testmagasság változás egy évig tartó fluticason kezelés után



König Eur Respir J 1996;9 S23:294s

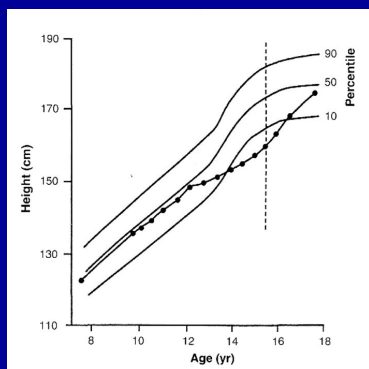
## Magasság változás 1 év alatt -

BUD inhalációs suspensió (n:447, BIS) /convencionális asthma kezelés(n:223, CAT), 6hó- 8év, (A csoport:korábban nem kapott ICS-t) Skoner 2001 J All.Clin Immunol.



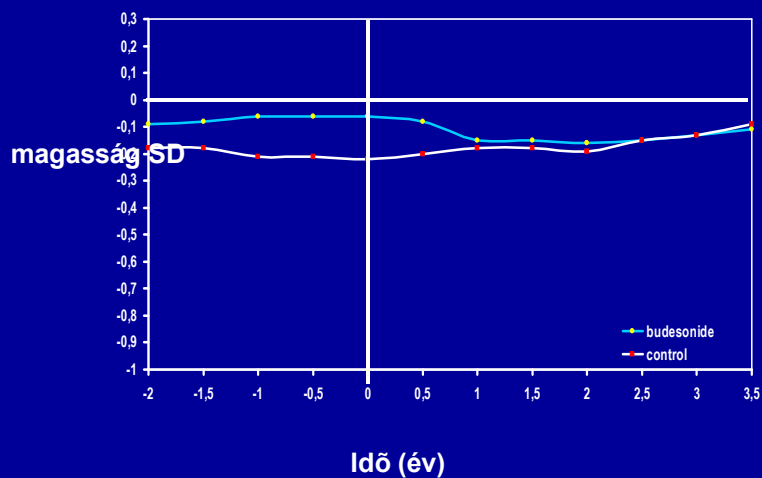
Hogyan nőnek az asztmások a hosszú távú vizsgálatokban -

## Végleges testmagasság vizsgálati problémák



- Retrospektív
- Kontroll, aki nem használ ICS - enyhébb beteg
- Várható magasság

## Inhalációs szteroid hatása gyermekek hosszútávú növekedésére



Agertoft, Pedersen *Respir Med* 1994;88:373-81.

## Várható magasság számítás (Luo)

- Fiú:  $45.99+0.78x+0.7$
- Lány:  $37.85+0.75x+1.0$
- $X = \text{apa} + \text{anyamagasság cm} / 2$
- Végleges hossz: 15 é koron felül,  
ha két éven át 0,5cm/év-nél nem nő többet

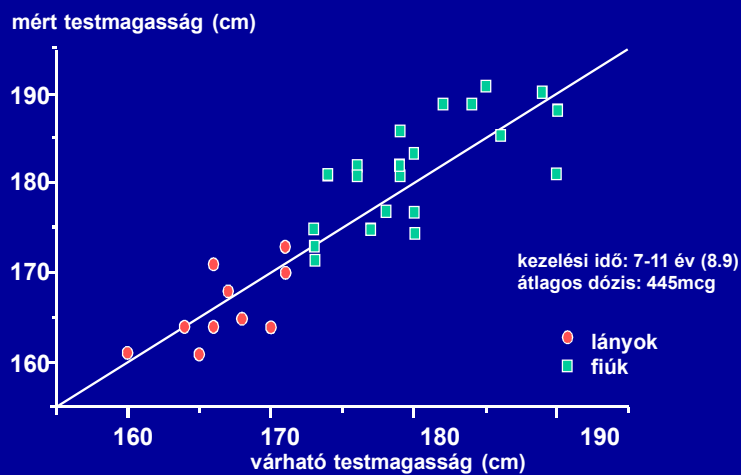
## Végleges hossz BDP

Név	N.	Kor az ICS kezdetén	Dózis	Végleges magasság
Balfour-Lynn	26	4-10 év	400-600 $\mu$ g	Nem érintett
vanBever	42	5-18	BDP dózis?	Végleges hossz = kontroll, azonban a kontrol csoport jobban meghaladta a várható magasságot
Inoue	61	6-17	300-800	Nem érintett

## Végleges hossz: BUD és FP

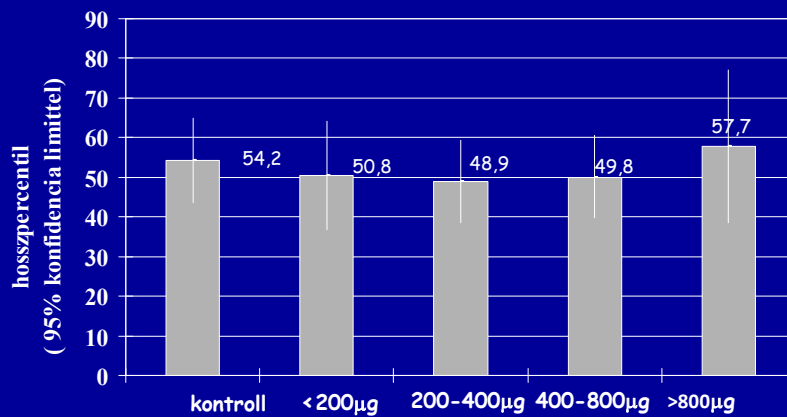
Név	N:	Kor az ICS kezdetén (év)	Dózis $\mu\text{g}$	Végleges hossz
Agertoft (2000)	142	3-14	110-877 BUD	Nem érintett (végleges hossz-várható: 0,31cm)
Norjavaara (2000)	97	8-20	BDP, BUD, FP 100-400	Nem érintett (Végleges hossz-várható hossz: ICS: 2,6 cm kontroll: 2,5cm)

## Pulmicortot használó asztmás gyermekek végleges felnőttkori testmagassága



Agertoft, Pedersen *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(3): A 711

## Hosszpercentil átlagok



Mezei, Cserepes, és mtsai 2002

### Hogyan nőnek az asztmások? Végleges magasság

- ha lassul is a növekedés rövid távon - ez csak időleges
- **NEM IGAZOLHATÓ** a végleges testmagasság károsodása mérsékelt-súlyos (Silverstein Balfour, Agertoft, van Bever, Inoue,)
- **enyhe asztmásoknál** (Barnes, Brutsche)



## A mellékhatások - növekedés- megítélése

- Adverz hatások
- Mérhető szisztémás hatások
- Klinikai jelentőségük megítélendő

## Inhalált szteroidok asztmában<sup>(NIH 1997)</sup>

- A rosszul kezelt asztma maga is növekedési elmaradást okoz.
- Az inhalált szteroidok növekedésre kifejtett lehetséges de kicsiny rizikóját hatásosságuk jól kiegyensúlyozza.
- 400 microgram/nap alatti inhalált szteroid (BUD, FP) általában nem társul növekedés elmaradással.
- Az adverz hatások dóziszfüggők.

## Inhalált szteroidok és növekedés (NIH 1997)

- Magasabb dózisonál, szenzitív módszerrel mért, kis változások klinikai relevanciája nem ismert.
- A magas dózisú inhalált szteroid veszélytelenebb, mint az alternatív orális szteroid

### Ajánlás:

- az állapotnak megfelelő dózis-beállítás,
- növekedés ellenőrzés (fél-1 évente)

## Gyakorlati következtetések I

- 200 µg/nap alatti dózisonál - Ø
- A rövid távú hatások dóziszfüggők
  - Ha nincs jól kisdagnál:
    - compliance,
    - inhalációs technika,
    - alternatív dg.

## Gyakorlati következtetések II

- A rövid és kp. távú (főleg BDP) kezelésnél mért növekedési szuppresszió átmeneti
  - (első év:1cm/év)
- Általában klinikai relevancia nélküli (<400µg/nap)
- Magasságmérés:
  - Első hat hónapban -egy évben
  - 0.25 SDS-nál nagyobb csökkenésnél vizsgálni: csontkort+pubertást

## Klinikai szempontok

- A legalacsonyabb hatásos dózist
- Jól megválasztott belégző eszköz-szteroid kombinációban
- Ha nem elég a kisadag, mellé adni valamit.
- Igazi növekedési szuppressziónál sincs ok a szteroid elhagyásra,
- a félelem nem lehet ok, hogy kihagyjuk a nagyhatású kezelést

Brand 2001: