

Wachstum und Kortisontherapien

Dosis, Dauer und Applikationswege bestimmen das Risiko

Nach wie vor stellen für viele chronische Erkrankungen Kortikosteroide die Therapie der Wahl dar. Deshalb möchten wir in diesem Artikel ein Update über den Einfluss der Langzeitanwendung von topischen Kortikosteroiden auf das Wachstum bei häufigen pädiatrischen Erkrankungen geben. Exemplarisch wird an einer seltenen pädiatrischen Erkrankung zusätzlich aufgezeigt, was eine jahrelange systemische Steroidtherapie bezüglich des Wachstums bedeutet.

Von Matthias Zürcher und Marco Janner

Bei Kindern ist eine ernst zu nehmende Nebenwirkung systemischer Steroidtherapien die Hemmung des Längenwachstums. Allerdings zeigen verschiedene Studien, dass sich die schlechte therapeutische Kontrolle einer ganzen Reihe von chronisch entzündlichen Krankheiten, wie zum Beispiel eines Asthma bronchiale (1) oder einer chronischen entzündlichen Darmerkrankung (2) per se nachteilig auf das Wachstum auswirken.

Glücklicherweise werden Kortikosteroide in der Pädiatrie nunmehr viel seltener über lange Zeit systemisch eingesetzt. Für einige häufige pädiatrische Erkrankungen, beispielsweise Asthma bronchiale (3), konnte in klinischen Studien gezeigt werden, dass die topische im Vergleich zur systemischen Anwendung eine gleichwertige Kontrolle der Krankheitsaktivität bringt und mit deutlich weniger Nebenwirkungen einhergeht.

Hier sind die Pädiater gefragt: Aufgrund der Häufigkeit topischer Steroidanwendungen im Kindesalter in der pädiatrischen Praxis ist ihr Wissen, wie sich diese Substanzen auf das Wachstum auswirken, von grösster Bedeutung, damit Wachstumsstörungen rechtzeitig erfasst werden können.

Die wachstumshemmende Wirkung der Kortikosteroide

Damit ein gesundes Kind sein volles Wachstumspotenzial ausschöpfen kann, müssen viele Bedingungen erfüllt sein: Die Aufnahme von Energieträgern und Bausteinen (z. B. Eiweisse und Mineralien) über die Ernährung muss in ausreichender Menge gewährleistet sein. Deren Verwendung zum Aufbau des Körpers wird durch zahlreiche Regulationsmechanismen orchestriert. Darunter spielen die Hormone eine zentrale Rolle (4). Glukokortikoide beeinflussen viele dieser Regulationsmechanismen über den Glukokortikoidrezeptor (GCR), der in allen Organen und Geweben exprimiert wird. Der Komplex aus Glukokortikoid und GCR bindet im Zellkern an spezifische DNA-Sequenzen (hormone responsive elements [HRE]) und reguliert so die Transkription verschiedener nachgelagerter Gene.

Wirkung auf die Wachstumshormonachse

Betrachtet man die Wachstumshormonachse, lässt sich feststellen, dass Kortikosteroide auf verschiedenen Ebenen dieser Achse hemmend wirken (4) (Abbildung). Hypothalamo-hypophysär wird direkt die Sekretion des Wachstumshormons (growth hormone [GH]) vermindert. Zusätzlich wird die Freisetzung von Somatostatin gefördert, das die Sekretion von GH hemmt. Neuere Erkenntnisse weisen darauf hin, dass der gesteigerten Sekretion des Somatostatins die grösste Bedeutung in der Hemmung der GH-Achse zukommt (5). Weiter in der Peripherie wird die Expression und die Sensitivität der GH- und IGF-1-Rezeptoren vermindert. Das erklärt zumindest teilweise, warum Patienten, die eine Langzeitsteroidtherapie erhalten, nur ungenügend auf eine Wachstumshormontherapie ansprechen.

Doch die Wechselwirkungen zwischen GH- und Cortisol-

Topische Steroide: Segen oder Fluch?

Cushing-Syndrom durch Augentropfen

Der termingeborene Junge kam nach einer komplikationslosen Zwillingschwangerschaft (dizygote Zwillinge) mit einer beidseitigen, isolierten kongenitalen Katarakt zur Welt. Nach der Operation im Alter von 6 Wochen erhielt er dexamethasonhaltige Augentropfen (0,1%-Lösung), zu Beginn 2-stündlich für 2 Wochen (Hydrocortisonäquivalent 94 mg/m²/d); danach wurden die Tropfen schrittweise reduziert. Nach 3 Monaten erhielt der Junge noch 2-mal am Tag 1 Tropfen je Auge (Hydrocortisonäquivalent 16 mg/m²/d). In den folgenden Wochen verschlechterte sich nach Umstellung auf Pulvermilch das Trinkverhalten und im Alter von 5 Monaten wurde der Junge wegen einer Gastroenteritis im Kinderspital Zürich hospitalisiert. Die vom Kinderarzt ermittelten Wachstumskurven zeigten eine Abnahme des Längenwachstums bei längenkorrigiert normalem Gewicht. Darüber hinaus fiel in der klinischen Untersuchung eine cushingoide Fazies auf («Vollmondgesicht»). Der morgendliche Cortisolspiegel (5 nmol/l, Norm > 64 nmol/l) und der ACTH-Spiegel (10 pg/ml, Norm 10–55 pg/ml) waren beide sehr tief, was die Verdachtsdiagnose eines iatrogenen Cushing-Syndroms bestätigte. In der Folge wurden die Augentropfen rasch ausgeschlichen, und der Junge wies bis zum Alter von 12 Monaten ein erfreuliches Aufholwachstum auf (11).

Das klinische Vollbild eines Cushing-Syndroms, das durch eine topische Steroidtherapie verursacht wird, ist sicher eine Rarität – man sollte aber dennoch daran denken.

achse sind noch komplexer (5). So sind physiologische Cortisol Dosen für die normale Entwicklung der hypophysären Zellen, die das GH produzieren, essenziell. Und auch die Freisetzung von GH wird durch Cortisol zum Teil gefördert. Kinder mit einem angeborenem ACTH-Mangel und deshalb tiefem Cortisolspiegel haben eine abgeschwächte GH-Ausschüttung. Diese normalisiert sich nach Substitution mit Cortisol in physiologischer Dosierung.

Dosis und Dauer der Steroidexposition

Der Effekt der Kortikosteroide ist dosis- und zeitabhängig (2, 4, 5). Bereits für systemische Hydrokortison Dosen von 1,5 mg/kg/d und für Prednisolon von 0,16 mg/kg/d wurden wachstumshemmende Effekte beschrieben. Allerdings ist es schwierig, bei kranken Kindern zu wissen, ob dies alleine auf die Steroide zurückzuführen ist, da auch der Ernährungszustand und die Krankheitsaktivität das Wachstum beeinträchtigen können.

Zu Beginn einer Steroidtherapie in supraphysiologischer Dosierung lässt sich ein triphasischer Verlauf beobachten (5): Zunächst stellt sich nach 1 Stunde eine starke Unterdrückung der GH-Sekretion ein, gefolgt von einer verstärkten GH-Ausschüttung. Diese nimmt nach etwa 12 Stunden rasch wieder ab und wird durch eine lang anhaltende Unterdrückung der GH-Ausschüttung abgelöst. Man geht ausserdem davon aus, dass der wachstumshemmende Effekt in den ersten Monaten der Therapie am ausgeprägtesten ist (2, 4).

Schliesslich spielt es eine Rolle, in welchem Alter die supraphysiologische Steroidtherapie durchgeführt wird. Im Kleinkindesalter ist die Wachstumsgeschwindigkeit höher als unmittelbar präpubertär. Dementsprechend wirkt sich im Kleinkindesalter eine systemische Steroidtherapie dramatischer auf das Wachstum aus.

Wirkung auf den Knochen

Kortikosteroide entfalten ihre Wirkung auch direkt an der Wachstumsfuge. Die Steroide wirken sich hemmend auf die Proliferation der Chondrozyten aus, wie auch auf deren weitere Differenzierung, und sie fördern die Apoptose dieser Zellen. Darüber hinaus unterdrücken sie die Kollagenproduktion und die Vaskularisierung der Knochenfugen.

Zu guter Letzt sei noch kurz die Wirkung der Kortikosteroide auf den Kalzium- und Knochenstoffwechsel erwähnt. Steroide vermindern die intestinale Kalziumabsorption und hemmen die Aktivität der Osteoblasten, was zu einer Verminderung der Mineralisation des Osteoids führt. Zudem aktivieren sie die Osteoklasten, was eine verstärkte Knochenresorption zur Folge hat. Zusammengefasst führen diese Prozesse zur glukokortikoidinduzierten Osteoporose.

Im Folgenden werden einige typische, praxisrelevante Indikationen für die topische Langzeitanwendung von Steroiden erläutert.

Asthma bronchiale

Asthma bronchiale ist mit einer Prävalenz von 10 Prozent wohl eine der häufigsten steroidabhängigen Erkrankungen, die in der pädiatrischen Praxis anzutreffen sind. Systemische Langzeitanwendungen gehören zum Glück der Vergangenheit an; sie haben nur noch als Stosstherapien bei Exazerbationen ihren Platz (3). Zudem gilt die Emp-

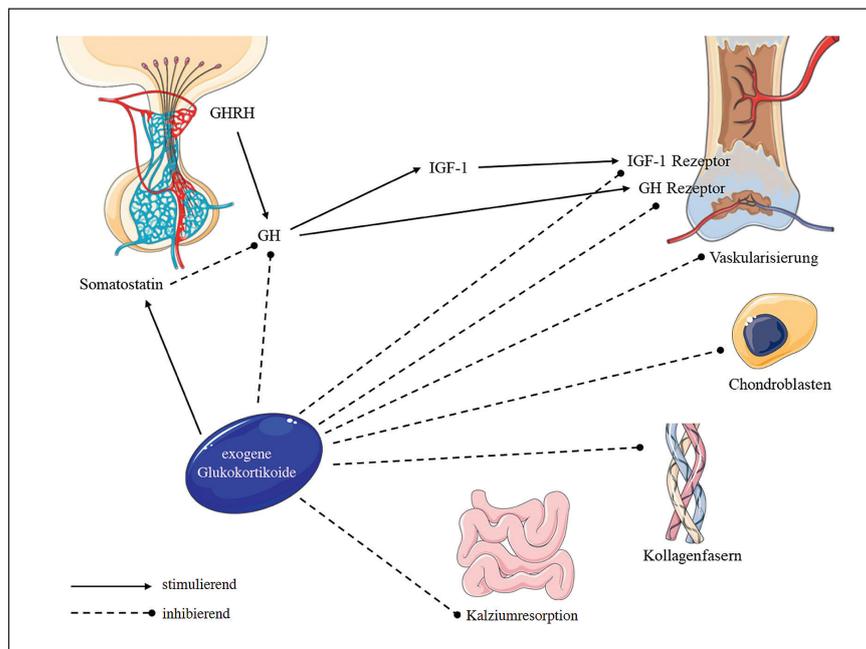


Abbildung: Schematische Darstellung des Mechanismus der wachstumshemmenden Wirkung von Glukokortikoiden; GH: growth hormone, GHRH: growth hormone releasing hormone; IGF-1: insulin like growth factor 1 (Grafik erstellt mit Abbildungen von Smart-Servier Medical Art: <https://smart.servier.com/>)

fehlung, wann immer möglich ein «step-down» in der Dosierung vorzunehmen oder die inhalativen Steroide sogar abzusetzen, sobald die Asthmakontrolle dies erlaubt. Hier gilt das Prinzip «so viel wie nötig aber so wenig wie möglich», denn ein nicht optimal kontrolliertes Asthma gilt seinerseits als wachstumshemmender Faktor. Zum Thema Wachstum bei Asthma bronchiale wurden in den vergangenen Jahrzehnten bereits zahlreiche Studien publiziert (1), wobei deren Interpretation gewisse Probleme aufwirft. Erstens ist es schwierig, den wachstumshemmenden Effekt unter all den möglichen Störfaktoren (z. B. Ernährung, Asthmaschweregrad) allein auf die inhalativen Steroide zurückzuführen. Zweitens sind die vorliegenden Daten, die das Wachstum über einen langen Zeitraum betreffen, mithin die adulte Endlänge als Endpunkt beinhalten, schwierig zu interpretieren. Viele dieser wissenschaftlichen Arbeiten weisen Mängel in der Methodik auf. So fehlen etwa unbehandelte Kontrollgruppen, die Berücksichtigung der Dosisabhängigkeit und Vergleiche mit Placebo. Untersuchungen zur Compliance in diesen Studien zeigten, dass im Schnitt nur etwa 50 Prozent der vorgesehenen Inhalationen tatsächlich durchgeführt wurden. Somit konnte einzig die Abweichung von der prognostizierten Endlänge (anhand des Knochenalters) oder das Erreichen des familiären Zielbereichs beurteilt werden.

Die Messung der Wachstumsgeschwindigkeit über Zeiträume von 6 bis 12 Monaten lässt sich deutlich einfacher durchführen, jedoch kann daraus keine Aussage zur Endlänge abgeleitet werden. Solche Studien haben gezeigt, dass sich unter inhalativer Steroidtherapie bei Asthmatikern eine Verminderung der Wachstumsgeschwindigkeit einstellt. Gross angelegte Cochrane-Reviews (6, 7), die in den Jahren 2019 und 2014 publiziert wurden, haben verschiedene Dosierungen, Wirkstoffe und Applikationsarten verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass tiefe (50–100 µg/d) und mittlere Dosierungen (200–400 µg/d)

keine beziehungsweise geringe Auswirkungen haben. Hohe Dosierungen (400–800 µg/d) können jedoch zu einer Verminderung der Wachstumsgeschwindigkeit von bis zu 50 Prozent führen. Zudem scheint ein Unterschied zwischen den verschiedenen Wirkstoffen zu bestehen. Die geringste Wachstumsverlangsamung wurde unter Fluticason beobachtet, stärker ausgeprägt ist dieser Effekt bei Budesonid und Beclomethason. Ciclesonid ist ein neuerer Wirkstoff, der in der Schweiz seit 2006 zugelassen ist (Alvesco®), in den zitierten Cochrane-Reviews aber nicht berücksichtigt wurde. Für diese Substanz wird ein geringeres systemisches Nebenwirkungsprofil angenommen. Weiter spielt auch die Inhalationsmethode eine Rolle. Eine Trockenpulverinhalation vermag bis zu der 2-fachen Menge an Wirkstoff in tiefe Lungenabschnitte zu transportieren, in denen die Kortikosteroide absorbiert werden und damit eine systemische Wirkung entfalten können. In den Reviews konnte gezeigt werden, dass sich bei dieser Inhalationsmethode eine stärkere Verlangsamung des Wachstums einstellt.

Nasal applizierte Steroide

Nasal applizierte Steroide sind eine weitere, bei manchen Kindern wiederholt über mehrere Wochen bis Monate angewendete topische Form der Langzeitsteroidanwendung. Die gängigen Wirkstoffe sind Fluticason und Mometason. Die häufigsten Indikationen sind chronische Paukenergüsse, die Adenoidhyperplasie und die allergische Rhinitis. Wie oben beschrieben ist der wachstumsverlangsamende Effekt der Steroide in den ersten Monaten am stärksten. Somit ist anzunehmen, dass auch wiederholt für wenige Monate verabreichte nasale Steroide einen Effekt auf das Wachstum haben können, zumal nasal applizierte Wirkstoffe sehr effizient resorbiert werden.

Eine Metaanalyse mit knemometrischen Messungen (8) ergab Hinweise darauf, dass während einer Beobachtungszeit von 4 Monaten kurzzeitig eine Wachstumsverlangsamung eintritt. Bei der Knemometrie wird beim sitzenden Kind der Abstand zwischen Ferse und Knie gemessen. Dabei wird der Fuss in einer definierten Position auf einer Unterlage platziert und anschliessend eine Messplatte auf den höchsten Punkt des angewinkelten Knies heruntergelassen. Die Messungen müssen immer zur gleichen Uhrzeit erfolgen, um tageszeitliche Schwankungen zu eliminieren. Diese Methode weist einen sehr geringen Messfehler auf (um 0,1 mm) und ist deshalb zur Beobachtung von kurzfristigen Abweichungen des Längenwachstums geeignet. Stadiometrische (stehende Körpergrösse) Messungen mit Beobachtungszeiten über 12 Monate ergaben keine Unterschiede in den Wachstumsgeschwindigkeiten im Vergleich zu den Placebogruppen.

Anwendung auf der Haut

Eine weitere Erkrankung, ebenfalls aus dem atopischen Formenkreis, ist die atopische Dermatitis. Einige Kinder sind über Monate bis Jahre zumindest intermittierend auf topische Steroide angewiesen, zum Teil in grossflächiger Anwendung. Die systemische Resorption dürfte aber deutlich geringer sein als beispielsweise bei nasaler Anwendung. Die Studienlage zu dieser Fragestellung ist allerdings äusserst dünn. In einer der wenigen Arbeiten

(9) wurde bei 35 Erwachsenen, die seit ihrer Kindheit eine atopische Dermatitis hatten und mit topischen Steroiden behandelt wurden, die Endlänge mit 35 Erwachsenen verglichen, die erst nach abgeschlossenem Wachstum atopische Ekzeme entwickelt hatten. In dieser Studie konnten keine relevanten Unterschiede bezüglich der Endlänge festgestellt werden. Anhand der wenigen vorliegenden Studien lässt sich die Frage, ob sich topische Steroidanwendungen auf der Haut negativ auf das Wachstum auswirken, nicht beantworten.

Kinder, die ohne systemische Steroide nicht auskommen

Nach wie vor gibt es immer noch in einigen pädiatrischen Spezialgebieten Kinder, für die es keine Alternativen zur systemischen Langzeitanwendung von Steroiden gibt. Dank neuerer Medikamente, die nicht auf Steroiden basieren, kann aber oft zumindest eine Dosisreduktion erreicht werden. Auch hier gilt, dass die Krankheit selbst und deren Komorbiditäten im Gesamtkontext berücksichtigt werden müssen.

Ein bekanntes Beispiel dafür ist Muskeldystrophie Duchenne. Die systemische Steroidtherapie ermöglicht eine signifikante Verlängerung der Gehfähigkeit, was einen sehr bedeutenden Gewinn an Lebensqualität für die betroffenen Patienten darstellt. Die Erhaltung der Gehfähigkeit wird jedoch durch bedeutende Nebenwirkungen im Sinne eines iatrogenen Cushingssyndroms erkauft. Grosse Hoffnungen werden deshalb auf das neuartige synthetische Steroid Vamorolon gesetzt, das stark entzündungshemmende Eigenschaften besitzt und sich positiv auf die Gehfähigkeit von Patienten mit Muskeldystrophie Duchenne auswirkt, jedoch deutlich geringere negative Effekte auf die Knochengesundheit und das Wachstum hat (10).

Fazit

1. Die Wahrscheinlichkeit ist gering, dass die topische Langzeitanwendung von Glukokortikoiden zu einer relevanten Wachstumseinschränkung führt sofern das Prinzip «so wenig wie möglich, aber so viel wie nötig» beachtet wird.
2. Gerade bei diesen Kindern sollte die Wachstumskurve lückenlos geführt und das Wachstum, immer unter Berücksichtigung der Wachstumsgeschwindigkeit, regelmässig kontrolliert werden. Merke: Wenn die Wachstumsgeschwindigkeit 2-mal hintereinander in 6-monatigen Messintervallen unter der 25. Perzentile liegt, wird das Längenwachstum einen Perzentilensprung nach unten zeigen!
3. Bei Verdacht auf ein beginnendes iatrogenes Cushing-Syndrom ist die Überweisung in eine spezialisierte kinderendokrinologische Sprechstunde empfehlenswert.
4. Ob eine vorübergehende Wachstumsverlangsamung aufgrund einer zeitlich begrenzten Steroidtherapie aufgeholt werden kann, ist letztlich nicht geklärt. Es muss im Einzelfall abgewogen werden, ob die Therapie mit topischen Steroiden gerechtfertigt ist.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Matthias Zürcher
Kinderklinik
Pädiatrische Endokrinologie
und Diabetologie
Inselspital, Universitätsspital Bern
Freiburgstrasse
3010 Bern
E-Mail:
matthias.zuercher@insel.ch

Interessenlage: Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Artikel bestehen.

Literatur in der Onlineversion des Beitrags unter www.ch-paediatriche.ch

Literatur:

1. Wolthers OD: Growth problems in children with asthma. *Horm Res.* 2002;57 Suppl 2:83-87.
2. Mushtaq T, Ahmed S: The impact of corticosteroids on growth and bone health. *Arch Dis Child.* 2002;87(2):93-96.
3. Bisgaard H et al.: Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma. *Chest* 2006;130(6):1733-1743.
4. Hochberg Z: Mechanisms of Steroid Impairment of Growth. *Horm Res* 2002; 58(suppl 1):33-38.
5. Mazziotti G, Giustina A: Glukokortikoids and the regulation of growth hormone secretion. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2013;9:265-276.
6. Axelsson I et al.: Inhaled corticosteroid in children with persistent asthma: effects of different drugs and delivery devices on growth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 6. Art. No.: CD010126.
7. Pruteanu AI et al.: Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: dose-response effects on growth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 7. Art. No.: CD009878.
8. David JM et al.: Topical intranasal corticosteroids and growth velocity in children: a meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015;5(2):95-103.
9. Patel L et al.: Adult height in patients with childhood onset atopic dermatitis. *Archives of Disease in Childhood* 1997;76.
10. Jean KM et al.: Efficacy and Safety of Vamorolone in Duchenne Muscular Dystrophy. *JAMA Netw Open.* 2022;5(1):e2144178.
11. Scherrer KS et al.: Cushing Syndrom after bilateral lensectomy. *Eur J Pediatr* 2015; 174:399-401.