

**PROSJEKTOPPGAVE
11. SEMESTER 2009**

**LANGSIKTIGE BIVIRKNINGER AV
GLUKOKORTIKOIDER BRUKT PÅ
BARN OVER LANG TID MED SPESIELL
VEKT PÅ LAV BENMINERALTETTHET
OG HEMMET VEKST.**

Janne Strand Hermansen, KULL v04

INNHALDSFORTEGNELSE:

Abstract.....	3
1.1. Innledning historikk.....	4
1.2.1 Definisjoner og begreper.....	4
1.2.2 Klassifikasjon, undergrupper og forekomst.....	5
1.2.3 Etiologi og patogenese.....	5
1.2.4 Diagnostikk.....	6
1.2.5 Terapi.....	6
1.2.6 Behandlingsanbefalninger.....	9
1.2.7 Forløp, komplikasjoner og prognose.....	9
1.3. Hva er glukokortikoider?.....	10
1.3.1 Definisjoner og begreper, terapeutisk bruk og toksisitet.....	10
1.3.2 De vanligste typer glukokortikoider i farmakologisk bruk.....	12
2 Problemstilling.....	14
3 Metode.....	14
4 Resultater og Diskusjon.....	15
5 Konklusjoner.....	19
6 Litteraturhenvisninger.....	20

ABSTRACT

Context

Musculoskeletal symptoms occur in up to 30 % of children. Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) is one of the most common reasons for these symptoms. Glucocorticoids, wh have various side effects, since they influence multiple organ systems. In children, these adverse effects have an extra impact in that they can significantly impair growth when used before ch are used in JIA. Bone mineralization is also affected by glucocorticoids, which may significantly impair peak bone mass if used as long-term therapy before the age of 30.

Objective

For these reasons I have chosen to review literature on long-term adverse effects of glucocorticoids when used in children with Juvenile Idiopathic Arthritis before puberty.

Data Sources

English, Norwegian, German, French, Swedish and Danish-language articles regarding JIA and adverse effects of corticosteroids, with special regards to bone mineralization, growth retardation, and psychic adverse effects, were searched using Medline, EMBASE, Pub Med, The Cochrane database, and NEL. Abstracts and articles in full text were chosen from composed searches.

Data Synthesis and Conclusions

Taken together, the data reported in the literature show that the administration schedule, dosage, and duration of medication determine the frequency, extent and seriousness of the adverse effects have.

Several studies showed discrepant results as to whether alendronate counteracts the reduction in bone mineral content. There seems to be a general consensus, however, that the use of growth hormone can help reduce growth retardation

Most of the literature is in consensus in that glucocorticoid therapy is the best alternative for Juvenile Idiopathic Arthritis, especially for the systemic subtype. The dispute is over the dosage, pulse therapy or not, and ways to reduce the magnitude of the adverse effects.

1. INNLEDNING

Muskelskjelettlidelser er den nest mest vanlige plage blant barn og unge etter akne. Opp til 30 % av alle barn opplever slike symptomer. Revmatiske lidelser er en av de vanligste årsaker til kronisk invaliditet i barndom. Til tross for dette er det sparsomt med kunnskap om dette emnet blant de fleste leger og nesten ingen undervisning i barne revmatologi ved de medisinske fakulteter. Behandlingen av disse lidelsene er også kompleks og krever ofte utstrakt tverrfaglig samarbeid.

Juvenil Revmatoid Artritt er bare en av ca 100 revmatiske lidelser en finner hos barn og unge. Jeg har likevel valgt å konsentrere min oppgave omkring dette ene paraplybegrepet for revmatiske sykdommer hos barn og unge da en finner flere store undergrupper av de revmatiske lidelsene herunder. Jeg har særlig vært interessert i å undersøke litteraturen for å skaffe mer opplysninger om mulige bivirkninger ved bruk av kortikosteroider i behandlingen av denne pasientgruppen.

1.1 Historikk Juvenil revmatoid artritt og glukokortikoidterapi

Den første kjente medisinske beskrivelse av kronisk leddsykdom hos barn finnes i en engelsk pediatribok fra 1945 ” The Book of Children ”. Kunnskap om barnerevmatologi har utviklet seg fra voksen revmatologi. Fra dette fagfeltet vokste det etter hvert frem en mengde kunnskap om revmatiske sykdommer hos barn og det ble etter hvert mer og mer tydelig at det var ett behov for en egen pediatrik revmatisk spesialitet.

Barnerevmatologien ble utviklet som egen subspecialitet i England, Taplow etter 2. verdenskrig. Lignende enheter ble siden startet opp i resten av Europa, ofte organisert under voksen revmatiske avdelinger. Initialt var det de sykeste barn med utvikling av flest og mest invalidiserende komplikasjoner som ble tatt hånd om på disse avdelinger. Dette gjenspeiles i forskningen på feltet. Publikasjoner fra før 1970 tallet viser at så mye som 25 – 30 % av barna utviklet alvorlige komplikasjoner. Etter 1970tallet ble publikasjonene mer populasjonsbaserte og mindre selekterte og en større del av sykdomsspekteret finnes i denne forskningen. Grunnen til denne utviklingen finnes i at en ble enige om klassifikasjonskriterier for de revmatiske sykdommene samt økt fokus på at barn også har revmatiske lidelser. Samtidig kom økte muligheter for tidlig diagnostikk. (1)

En vanskelighet i forbindelse med utvikling av klassifikasjonskriterier er at det ikke finnes noen kjent etiologi og at det mangler definerte biokjemiske markører for diagnostikk. (2) Det ble således i 1977 enighet om delvis ulike klassifikasjonskriterier in Europa og USA. Dette gjenspeiltes også i forskningslitteraturen på området. I de senere år har en gjennom International League og Associations og Rheumatology (ILAR) blitt enige om felles kriterier og felles terminologi. De felles kriteriene er samlet under paraplybegrepet Juvenil Idiopatisk Artritt (JIA). Forskningslitteratur kan nå sammenstilles og ny kunnskap utvikles på området.

De siste 10 år har revmatologer tatt en mer aggressiv tilnærming til farmakologisk behandling av JIA. (3). Bredere og tidligere bruk av medikamenter kan aksepteres når en kjenner sikkerheten av disse bedre. Men fortsatt gjelder tradisjonelle anbefalinger om å starte med NSAID's og ende med ulike DMARD's.

1.2 Hva er Juvenil Idiopatisk Artritt

1.2.1 Definisjoner og begreper

Tidligere bruktes begrepet Juvenil Kronisk Artritt mer. I engelsk og amerikansk litteratur brukes begrepet ” Stills disease ” synonymt med Juvenil Idiopatisk Artritt.

Kort kan sykdommen defineres som:

” Vedvarende artritt i ett eller flere ledd i mer enn 6 uker, som debuterer før fylte 16 år og der andre årsaker er ekskludert ” (4)

Tidligere ble sykdommen som nevnt ovenfor sett på som en variant av voksen type artritt.(5) Det er derimot nå kjent at i tillegg til revmatoid artritt utvikler mange av barna etter hvert ankyloserende spondylitt, psoriasis artritt eller andre bindevevssykdommer.

1.2.2 Klassifikasjon, undergrupper og forekomst

En grov inndeling deler inn i 7 undergrupper som følger (3):

- 1) *Systemisk type*. Utgjør 4 – 10 % av tilfellene. Starter som regel med høy feber og utslett.
- 2) *Oligoartikulær type (fåleddstype / pauciartikulær type)*. Utgjør 40 – 60 % av tilfellene. En ser affeksjon av ett til fire ledd de første måneder. Det videre forløp er som regel en persisterende oligoartritt eller ett utvidet polyartikulært forløp.
- 3) *Polyartikulær og revmatoid faktor negativ*. Utgjør 20 – 35 % av tilfellene. Her ser en fem eller flere ledd affisert de første 6 måneder.
- 4) *Polyartikulær og revmatoid faktor positiv*. Utgjør 4 – 10 % av tilfellene.
- 5) *Entesitt-relatert artritt*. Det er uklart hvor stor andel av tilfellene denne subtypen Undergruppen ble tidligere kalt spondyloartritt.
- 6) *Psoriasisartritt*. Utgjør 5 % av tilfellene.
- 7) *Andre*. Herunder subgrupper som ikke passer inn under noen av de overstående typer.

Reumatoid faktor (RF) er antistoffer mot Fc-fragmentet på IgG-molekyler. De er vanligvis av type IgM men kan være IgG eller IgA. Det finnes kommersielle teser for påvisning. Testen brukes i utredning og som hjelp til differensialdiagnostikk og for prognosestilling hos pasienter med artritt, både i den voksne pasientgruppe og ved barnerevmatisme.. Positiv RF test forekommer imidlertid ved en rekke andre revmatiske sykdommer og også ved enkelte infeksjoner. (6) Pasienter med reumatoid artritt som har høye konsentrasjoner av RF har større risiko for utvikling av alvorlig sykdom og komplikasjoner og testen kan være viktig for prognose for pasienter som får stilt diagnosen Juvenil Idiopatisk Artritt.

Insidens i Norge er ca 140 nye sykdomstilfeller årlig (4). Prevalensen er 85-148/100 000. Sykdommen sees sjelden før 6 mnd alder og dobbelt så mange jenter som gutter affiseres.

1.2.3 Etiologi og patogenese

Etiologi og patogenese for Juvenil Idiopatisk Artritt er lite kjent. (4). Det finnes en del teorier på området. Jeg går her kun kort igjennom de ledende teorier da oppgavens begrensning gjør at en grundigere gjennomgang vil falle utenfor denne oppgavens rammer.

En mulig årsak er at sykdommen har en immunologisk bakgrunn. Det er her undersøkt mulige autoantistoffer og defekter i cellulær immunitet.

Arvelig disposisjon (En har sett assosiasjon med HLA D4, HLA-DR5, HLA-DRw6, HLA-DRw8 eller HLA B27 haplotype) har også vært undersøkt som en mulig årsaksfaktor.

Den siste ledende teorien er at sykdommen skyldes påvirkning fra miljøfaktorer. En av disse har vært å se etter en infeksjons årsak. En har ikke funnet virus eller bakterier som støtter denne teorien men strukturer lignende virus er sett i tidlig forløp av sykdommen. (5) De fleste pasienter med RA utvikler etter hvert antistoff mot ett nukleært antigen i B-celler infisert med Epstein-Barr Virus. Antigenet kalles RA-assosiert nukleært antigen (RANA)

Lokale faktorer i ledd har også vært undersøkt og en har funnet redusert respons på glukokortikoider og økt produksjon av hyaluronate i synovialceller dyrket fra revmatiske ledd. (5).

1.2.4 Diagnostikk

I følge Norsk Elektronisk Legehåndbok er de norske diagnostiske kriterier for Juvenil Idiopatisk Artritt: (4)

- Tilstedeværelse av artritt i ett eller flere ledd som debuterer før fylte 16 år og varer i mer enn 6 uker
- Andre sykdommer skal være utelukket
- Med artritt forstås leddhevelse og/ eller minst to av følgende tre tegn:
 - 1) Bevegelsesinnskrenkning
 - 2) Varme (calor over leddet)
 - 3) Smerte/ømheth ved passiv bevegelse i leddet

På bakgrunn av disse kriteriene vil de fleste pasienter bli henvist til en spesialist for videre utredning. Kunnskapene om JIA i primærhelsetjenesten er sparsomme og disse diagnostiske kriteriene kan brukes som en grov screening for å finne de pasienter som er i behov av en spesialistutredning.

I en spesialistutredning brukes derimot andre kriterier. Inkludert i spesialistutredningen er røntgen. Her kommer eventuelle funn oftest sent men tidlige funn kan være periartikulær bløtdelsvulst og osteoporose, forstørrelse av epifyseskiver og forstørrelse av ossifikasjonssentre. Sene røntgenfunn er leddspalteavsmalning, usurer, deformiteter, feilstillinger, prematur lukking av epifyseskiver, vekstretardasjon og benet ankylose.(2) Videre kan det gjøres MR for å vise tidlige leddforandringer.. Leddvæskeundersøkelse for å utelukke purulent artritt og traumer og øyeundersøkelse for å se etter uveitt gjøres også. Enkelte ganger gjøres også benmargstryk med tanke på å utelukke levkemi. Diagnoser som må utelukkes er avhengig av undergruppe Juvenil Artritt som skal diagnostiseres. Anders Fasth, forfatter av boken Barn-Reumatologi, kapitlet diagnostikk, nevner som ” noen differensialdiagnoser ved leddsmerte ” 41 ulike spesifikke eller generelle sykdommer som må utelukkes som årsak til ledd og muskelsmerter. (2). Det følger av dette at diagnostikken er en spesialistoppgave men at Juvenil Idiopatisk Artritt er en viktig differensialdiagnose ved en rekke diagnoser hos barn og bør haes i mente under diagnostikk av ledd og muskelsmerter.

Den typiske sykehistorien er langsom eller rask utvikling av symptomer, allmennsymptomer (slapphet, feber og utslett), morgenstivhet og halting men lite uttalte smerter (4). Bevegelsesinnskrenkning og kontrakturer utvikles raskere enn hos voksne. Kjeveleddsartritt kan gi bevegelsesinnskrenkning og eller kjeveldssperre og eller kjevedevasjon ved gaping. Nakkestivhet kan sees og uveitt forekommer hos 10 – 30 %.

Ved klinisk undersøkelse avhenger metoden igjen av undergruppe. Ved den systemiske subtypen ser en ofte medtatte barn med svingende feber, flyktig eksantem, glandelsvulst, hepatosplenomegali, perikarditt og myokarditt kan sees. Artralgi og eller artritt kan være tilstede ofte med betydelige smerter. Ved Fåleddstype sees hovne, varme ledd med nedsatt bevegelse, smerte er ofte lite uttalt, allmennsymptomer er sjeldne og kronisk iridocyklitt er vanlig. Ved den polyartikulære typen er ofte fem eller flere ledd angrepet, typisk med symmetrisk fingerleddsafeksjon. En kan se subfebrilia og vekttap og kronisk iridocyklitt forekommer.

Tilleggsundersøkelser inkluderer CRP og SR, hvite og trombocytter, ANA og RF og en spesialistutredning må gjøres.

1.2.5 Terapi

Jeg kommer her kun til å nevne den farmakologiske delen av behandlingen. Det skal likevel sies at annen terapi som fysioterapi og ernæring også er viktig men oppgavens begrensninger gjør at jeg velger å utelate dette.

”Rasjonale for dagens behandling:

Hos de fleste pasienter med systemisk artritt og polyartritt vil det oppstå radiologisk leddskade innen 2 år og ved oligoartritt innen 5 år. Tidlig bruskskade påvises ved MR. Antagelsen om at juvenil idiopatisk artritt vil gå tilbake av seg selv innen ungdomstiden, er feil – mellom 50 – 70 % av dem med systemisk artritt eller polyartritt og mellom 40-50 % av dem med oligoartritt fortsetter å ha aktiv sykdom inn i ungdomstiden. 30-40 % vil få nedsatt funksjonsevne, inklusive uførhet, og mellom 25 – 50 % vil trenge kirurgi, inklusive utskiftning av ledd. Pasienter med oligoartritt vil ofte utvikle beinlengdeforskjeller og periartikulær muskelatrofi.

Barneleddgikt har en mortalitetsrate på 0,4 – 2 %, hovedsakelig pasienter med systemisk artritt, med amyloidose og makrofag-aktiverings-syndrom som hovedårsaker.” (4)

” ca 35 % har moderate til alvorlig vedvarende plager i voksen alder ” (3)

Behandlingsmålet er at pasienten skal oppnå best mulig funksjonsnivå. Den farmakologiske behandlingen består av en kombinasjon av antiinflammatoriske og immunmodulerende midler. Jeg vil her ta en kort gjennomgang av aktuelle medikamentgrupper.

NSAIDS(3):

Effekt:

25 – 30 % (hovedsakelig de med oligoartritt eller polyartritt) har effekt av behandling med NSAID's alene. NSAID's brukes også til behandling av smerter, stivhet og feber ved systemisk type. Intet enkeltstående preparat har vist seg mer effektivt enn andre. Aktuelle preparater er:

- Ibuprofen
- Naproksyn dosert etter vekt

Bivirkninger:

Opp til 28 % rapporterer om mageplager, sjelden alvorlige komplikasjoner. Ut over dette sees kun sjelden bivirkninger.

KORTIKOSTEROIDER (3):

På grunn av sine ugunstige effekter er det strenge indikasjoner for når kortikosteroider skal brukes til barn med JIA. Blant annet har systemisk bruk spesielt negative effekter på ben og vekst. Det er heller ingen evidens for at steroider er sykdoms modifierende. Indikasjoner for bruk inkluderer:

- Alvorlig feber og serositt
- Makrofag aktiveringssyndrom med systemisk artritt
- Som overgangsbehandling inntil andre medikamenter gir effekt.

Intraartikulære injeksjoner:

Effekt:

Bedre dokumentert, særlig ved oligoartritt. Opp til 70 % får ingen reaktivering av sykdom i det injeserte leddet innenfor 1 år. Røntgen og MR viser markant reduksjon i synovialvolum uten skader på brusken.

Det langtidsvirkende triamcinolon hexacetonid er i en studie funnet mer effektivt og mer langtvirkende enn andre former injeserbare kortikosteroider.

Bivirkninger:

Periartikulær atrofi kan sees. Dette kan imidlertid reduseres ved injeksjon av små mengder saltvann i leddet og bruk av trykk etter injeksjon.

SYKDOMSMODULERENDE MIDLER (METOTREKSAT)(3):

Dette er hovedmedikament for de fleste med polyartritt. Metotreksat er en antimetabolitt mer spesifikt ett antifolat som binder seg til og hemmer enzymet dihydrofolat reduktase. Dette er enzymet som omdanner folat til den aktive formen tetrahydrofolat intracellulært. Høy konsentrasjon av metotreksat leder til hemmet DNA syntese og celledød.

Effekt:

Best effekt er sett hos pasienter med uttalt oligoartritt mens effekt synes å mangle hos pasienter med systemisk artritt. Har en sykdomsmodulerende effekt men varigheten av denne er ikke godt kjent. Det er også uklart hvor lenge behandling bør foregå. Det er i 2 studier funnet at så mange som 60 % opplever oppblussing av sykdom ved stans i behandling.(8,9)

Bivirkninger:

Kvalme og andre mage plager er hyppige. Beinmargssuppresjon med leukopeni og eventuelt også trombocytopeni er også vanlig og nøye monitorering må gjøres. I tillegg kan både NSAIDS og metotreksat svekke nyrefunksjon og denne må derfor monitoreres. Kan også potensielt virke levertoksisk og samtidig bruk av andre medikamenter med denne virkningen må gjøres med stor forsiktighet, samtidig som leverfunksjon må overvåkes.

Barn bør også varicella vaksineres før oppstart, unngå levende vaksiner under behandling og årlige influensavaksiner anbefales.

Andre preparater i denne gruppen med dårligere eller mer sprikende dokumentasjon er: hydroksyklorokin, oralt gull, D-penicillinam, sulfasalazin, leflunomid, cyklosporin A og thalidomid. (3, 7)

BIOLOGISK MODIFISERENDE MIDLER (TNF-hemmere, Interleukin-1-reseptor antagonist og intravenøst immunoglobulin) (3):

TNF- hemmeren etanercept har vist effekt men mange trenger tillegg av metotreksat eller kortison.

Infliximab og adalimumab har effekt og gir remisjon så lenge behandlingen pågår.

Interleukin-1-reseptor antagonist anakinra har vist lovende resultater ved behandling av den systemiske artritten men fullstendig dokumentasjon mangler.

For intravenøst immunoglobulin finnes det ikke god dokumentasjon på effekt.(3)

1.2.6 Behandlingsanbefalninger

Anbefaling for behandling gis avhengig av hvilken undergruppe sykdom som skal behandles. (3)

Oligoartritt:

Starte med NSAID behandling, ca 30 % vil respondere på denne behandlingen. Hvis ønsket effekt ikke foreligger etter 4-6 uker foreslås det at man prøver intraartikulære kortikosteroidinjeksjoner. Pasienter som ikke responderer på injeksjoner eller som har omfattende oligoartritt eller manifestering i småledd bør behandles som polyartritt.

Polyartritt. Revmatoid faktor negativ:

Tidlig oppstart med metotreksat anbefales, først i doser på 10 mg/mm², som ved manglende effekt kan økes til 15 mg/mm² gitt parenteralt. Intraartikulære kortikosteroidinjeksjoner kan brukes som støtte behandling av et eller flere ledd. Systemiske steroider kan være nødvendig i en overgangsfase i sykdomsforløpet inntil andre medikamenter får effekt. NSAID's hjelper ofte ikke og bør ikke brukes alene etter prøvebehandling over flere uker. NSAID's brukes kun som symptomatisk behandling.

Polyartritt. Revmatoid faktor positiv:

Slike pasienter har dårlig prognose og bør behandles aggressivt etter algoritmer som gjelder for voksne. Tidlig i behandlingsforløpet bør man bruke metotreksat og ved dårlig effekt tillegg av anti-TNF-medikamenter.

Systemisk artritt:

Det mangler dokumentasjon på nyttige behandlingsopplegg for denne undergruppen.

NSAID's og systemiske kortikosteroider behøves ofte for symptomkontroll.

Intraartikulære kortikosteroidinjeksjoner, metotreksat og anti-TNF-medikamenter synes å være mindre nyttige ved denne tilstanden.

Ukontrollerte studier kan tyde på effekt av anti-IL-6 reseptor antistoffer, anakinra og thalidomid.

Behandling av makrofag aktiveringssyndrom inkluderer høydose-behandling med kortikosteroider intravenøst, og dersom det ikke gir rask effekt, bør cyclosporin gis i tillegg.

1.2.7. Forløp, komplikasjoner og prognose

Svingende forløp er vanlig. (4) Pasientene opplever gjerne gode perioder og siden dårligere perioder med remisjon og eksaserbasjoner. Prognosen varierer med undergruppe sykdom men ca 35 % rapporteres å ha moderate til alvorlige plager i voksen alder.

De undergruppene med dårligst prognose er polyartritt og systemisk type.

Men totalt sett vil altså hele 65 % av pasienter med JIA være symptomfrie i voksen alder.

De vanligste komplikasjoner er kontrakturer, vekstforstyrrelser (lokale eller generelle), bruskestruksjoner, synsnedsettelse eller til og med tap av syn på grunn av synekier, keratitt, katarakt og sekundært glaukom. Amyloidose er også en sen komplikasjon hos en liten andel av pasientene, som regel de med den systemiske undergruppen av sykdommen.

1.3 Hva er glukokortikoider?

Kortikosteroider defineres i oxford medical dictionary som ett hvert steroidhormon som syntetiseres av binyrebarken i respons på ACTH stimulering fra hypofysen eller angiotensin 2 stimulering, ekskludert kjønnshormoner. De deles inn i to hovedgrupper, glukokortikoider og mineralokortikoider. Glukokortikoider (kortisol, kortison og kortikosteron) er essensielle i karbohydrat, fett og proteinmetabolisme. Naturlige og syntetiske kortikosteroider har kraftige anti inflammatoriske egenskaper. Mineralokortikoidene (aldosteron) er nødvendig i reguleringen av salt og vann balanse.

1.3.1 Definisjoner og begreper, terapeutisk bruk og toksisitet. (10, 11)

Generelt om glukokortikoider

I mennesket er kortisol det viktigste glukokortikoidet. Biosyntesen reguleres av ACTH. Konsentrasjon av sirkulerende mengde kortisol varierer gjennom døgnet, med høyest konsentrasjon ca kl 8.00 om morgenen. Daglig produsert mengde kortisol naturlig har vært beregnet til ca 10 mg/dag.

Fysiologisk har glukokortikoider bred og variert virkning. De virker inn på karbohydrat metabolisme, bevaring av kardiovaskulær funksjon, påvirker immunsystemet, nyrene, muskel og skjelettsystemet, det endokrine system og nervesystemet. Virkningene av kortikosteroider kan diskuteres som fysiologiske, som refererer til doser tilsvarende naturlig daglig produksjon, eller farmakologiske som referer til doser høyere enn dette.

Enkelte nyere studier har vist resultater som kan tyde på at den immunosuppressive og antiinflammatoriske virkningen av glukokortikoider – en av de viktigste farmakologiske bruksområder – også er i virksomhet og har en beskyttende funksjon gjennom den naturlige produksjonen.

Ulike derivater av glukokortikoider brukes farmakologisk. De farmakologiske stoffene har ofte bivirkninger parallelt til den farmakologiske virkningen. Hydrokortison(kortisol) er det viktigste fysiologiske glukokortikoidet. Ved ulik substitusjon i steroidmolekylet kan den glukokortikoide effekt økes og den mineralokortikoide virkning så god som elimineres.

Kortikosteroider grupperes etter deres relative effektivitet på Na⁺ retensjon, effekt på karbohydratmetabolismen og antiinflammatoriske effekter.

De mest potente steroidene har også en mer protraheert effekt med lengre plasmahalvveringstid og høyere affinitet til steroidreseptorene.

De virker på spesifikke reseptorer i målorganet ved å regulere ekspresjonen av kortikosteroid responsive gener, og dermed endre syntese av en rekke proteiner i målorganet.

De fleste glukokortikoid virkningene skjer ved økt transkripsjon av mål genen men enkelte også ved redusert transkripsjon. Noen få av virkningene kan komme umiddelbart på grunn av membranbundne proteiner.

Som en konsekvens av at virkningen kommer ved regulering av genekspressjon og proteinsyntese kommer likevel de fleste virkninger av kortikosteroider brukt farmakologisk ikke umiddelbart men etter flere timer.

Glukokortikoider brukes ved ett bredt spekter av lidelser blant annet revmatologiske lidelser men også ved andre lidelser som nyresykdommer, bronkial astma og andre lungesykdommer, infeksjonssykdommer, øyesykdommer, hudlidelser, gastrointestinale lidelser, leversykdom, malignitet og cerebralt ødem..

Glukokortikoiders effekt på ulike organsystemer

Jeg har i det følgende valgt å se bivirkningene av kortikosteroidene i lys av deres naturlige virkninger på ulike vev. Alle glukokortikoider gir ved eksogen tilførsel en suppresjon av hypofysens ACTH-produksjon.

De induserer dannelse av beta adrenerge reseptorer i lungene og stimulerer syreproduksjon i ventrikkelen.

På karbohydrat og proteinmetabolismen virker de ved å stimulere leveren til produksjon av glukose fra aminosyrer og glykogen og til å lagre glukose som lever glykogen. Glukoseforbruket i perifere vev reduseres. Proteinnedbrytning økes og lipolyse aktiveres. Dette gir aminosyrer og glyserol til glukoneogenesen. Netto resultat er økt blod glukose.

På fettmetabolismen er virkningene en dramatisk redistribusjon av kroppsfett (Cushing's syndrom) med redistribusjon til nakke og ansikt og supraclavikulært og tap av fettvev i ekstremiteter. Det skjer også en fasilitering av lipolytisk effekt av andre stoffer som veksthormon og beta adrenerge reseptor agonister noe som resulterer i økning av frie fettsyrer etter administrasjon av glukokortikoider.

Glukokortikoidene påvirker også nyrefunksjon ved å påvirke tubulær funksjon og opprettholdelse av glomerulær funksjon. De fører også til økt utskillelse av fritt vann i tubuli.

Glukokortikoidene har også multiple virkninger på Ca^{2+} metabolismen. Glukokortikoidene forstyrrer Ca^{2+} opptaket i tarm og øker utskillelsen i nyrene. Dette fører til sammen til tap av kroppens Ca^{2+} lagre.

Glukokortikoidene påvirker det kardiovaskulære systemet ved å påvirke følsomhet for andre stoffer i vaskulære vegger. Høyt glukokortikoid nivå kan medføre hypertensjon.

Store mengder glukokortikoider hemmer skjelettmuskel funksjon. Over tid medfører dette atrofi av muskelmasse. Dette kalles steroid myopati.

Glukokortikoider har en liten virkning på hemoglobin og erytrocyttinnholdet i blodet. Dette eksemplifiseres tydelig hos pasienter med autoimmun, hemolytisk anemi. Der den immunsuppressive effekt av glukokortikoider kan redusere selvdstruksjon av erytrocytter. Ved høye doser glukokortikoider eller Cushing's syndrom kan en finne polycytemi.

Ved Cushing's syndrom kan en også finne lymfocytopeni og redusert mengde lymfoid vev. Farmakologisk bruk av glukokortikoider fører til redusert mengde sirkulerende lymfocytter, eosinofile, monocytter og basofile. Glukokortikoid bruk øker derimot sirkulerende antall polymorfofukleære celler som ett resultat av redusert frigjøring fra beinmargen og redusert reabsorpsjon fra sirkulasjonssystemet. Den kataboliske og hemmende effekter av glukokortikoider er særlig uttalt på T-lymfocytter, makrofager og eosinofile granulocytter men kan også være uttalt på fibroblaster, knokler og brusk, bindevev og muskler.

De antiinflammatoriske og immunsuppressive virkningene av glukokortikoider har med deres virkning på lymfocytter å gjøre. En har ikke klart å skille disse effektene, slik at disse henger sammen i de syntetiske formene brukt til farmakologisk behandling.

Glukokortikoidene kan forhindre eller undertrykke inflammasjon i respons på multiple ulike betennelsesfremmende stimuli som for eksempel stråling, mekanisk stimuli, kjemisk stimuli, infeksjose stimuli og immunologiske stimuli.

Generelt kan en si at glukokortikoidene påvirker metabolisme i en katabol retning. Kortsiktige behov som for eksempel opprettholdelse av blodsukker er viktig og ivaretas på bekostning av vevsoppbygning.

De toksiske effektene er mange ved lang tids suprafysiologisk, systemisk bruk av glukokortikoider. Disse inkluderer blant annet hypertensjon, hyperglykemi, økt mottakelighet for infeksjon, osteoporose, myopati, atferdsendringer, katarakt, vekst stopp og fett redistribusjon, striae og ekkymose. Ved bruk på barn er særlig demineralisering av benvev med lav bentetthet og glukokortikoid induert osteoporose av stor betydning når det gjelder bivirkninger. Også veksthemming og evt. Vekst stopp vil ha en særlig dehabiliterende effekt

på barn. Utvikling av atferdsendringer og andre psykiske bivirkninger i ung alder vil også få store konsekvenser for senere livskvalitet, yrkesvalg og lignende.

Grad av bivirkninger ser ut til å være korrelert med varighet av suprafysiologiske, farmakologiske konsentrasjoner i blodet. For å unngå utvikling av bivirkninger kan en forsøke dosering i såkalt intervallsterapi. Dette innebærer at en gir en dosering annenhver morgen. Dette må innføres gradvis og fullstendig omvendning kan ta 1 -2 måneder. Mange får imidlertid ofte store vansker den dagen de ikke får steroidene.

Pulsterapi er en annen variant der en gir meget høye doser med kortere eller lengre intervaller. Denne behandlingen er under utprøving.

De vanligste bivirkningene skyldes vevskatabole effekter med tendens til atrofier av ulike slag, immunsuppressive virkninger og hemmende effekt på hypofyse-binyrebark. Følsomhet for og risiko for bivirkninger varierer individuelt. De kan i stor grad reduseres eller unngås ved viktige forholdsregler under bruken.

De fleste bivirkningene er doseavhengige og risiko øker med behandlingstiden. Derfor har en som mål å ha lavest mulig dose og så kort behandlingstid som mulig. En dose på 10 – 15 mg prednisolon daglig i mer enn 14 dager regnes som en grenseverdi til høy dose og dermed økt risiko for bivirkninger. En må være oppmerksom på at enkelte bivirkninger kan utvikles relativt raskt, dette gjelder spesielt de psykiske bivirkningene.

1.3.2 De vanligste typer glukokortikoider i farmakologisk bruk (12, 13)

Substans	Glukokortikoid (og antiinflam- matorisk) potens	Mineral- kortikoid effekt	Biologisk virkningstid (varighet i timer)	Preparat til:		
				Per- oral bruk	I.v inj.	I.m/ lokal inj

Kortidsvirkende

Hydrokor- tison (kortisol)	1	++	8-12		+	
Kortison	0,8	++	8-12	+		

Middels langtidsvirkende

Prednisolon	4	+	15-48	+		
Metylpredni- solon	5	0	15-48	+	+	+
Triamcinolon	5	0	15-48			+

Langtidsvirkende

Betametason	25-30	0	36-72			+
Deksametason	25-30	0	36-72	+	+	+

Vanligst til systemisk bruk hos barn med JIA er prednisolon tabletter. Triamcinolon har blitt brukt mye til lokale injeksjoner.

2 PROBLEMSTILLING

Etter den generelle oversikt foran har jeg valgt å skrive om glukokortikoider og deres langsiktige bivirkninger når de brukes på barn før puberteten. Glukokortikoider var tidligere i større utstrekning enn i dag brukt på disse barna. Jamfør terapianbefalingene over anbefales steroidterapi nå kun til de barn med den systemiske typen JIA der en ikke har noe godt alternativ, eller i en liten utstrekning som en har ved de andre undergruppene av sykdommen. For å representere disse barna har jeg valgt å se på disse preparatene brukt på barn med JIA som etter overstående definisjon er barn med sykdomsdebut før 16 års alder. Jeg har også sammenlignet med studier der en har sett på bivirkninger av kortikosteroider brukt på barn i samme alder med andre sykdommer og på voksne.

Jeg har gjennom litteratursøk forsøkt å finne svar på om bivirkningene er så ille som en har fryktet eller om sykdommen selv kan ha påvirket til en del av problemene som det er ment skyldes steroidbruk. Jeg har valgt å i hovedsak se på bivirkningene lav benmineraltetthet og utvikling av osteoporose og vekst stans/ reduksjon. Jeg har også sett på utvikling av psykiske bivirkninger

Jeg har også forsøkt å se om steroidbruk er så effektivt at det forsværer bruk til tross for alvorlige bivirkninger og om det finnes andre medikamenter som er mer effektive. Jeg har også forsøkt å finne svar på om det har noe å si for bivirkninger på lang sikt hvor høye doser som brukes, hvordan medikamentene administreres og om puls terapi med steroider gir mindre av disse bivirkningene.

Jeg har også forsøkt å se på om andre medikamenter gitt samtidig som steroidterapien pågår kan redusere eller forebygge disse bivirkningene.

Jeg har dessuten valgt å se på nyere typer steroider og om disse kan føre til færre bivirkninger på lang sikt.

3 METODE

Jeg har brukt medisinsk bibliotek på Rikshospitalet i tillegg til å søke i medisinske databaser for å finne ny, evidence-based kunnskap på området jeg har valgt å undersøke. Jeg har brukt metoder funnet i boken Forskningsmetode I Medisin og Biofag (14)

Jeg har brukt databasene PubMed, MEDLINE, Cochrane library EMBase og NEL.

Her har jeg brukt ulike kombinasjoner av søkeordene:

Juvenile Reumatoid Arthritis
Juvenile Idiopathic Arthritis
Juvenile Chronic Arthritis
Children

Kortikosteroids
Glucocorticosteroids
Cortisone
Prednisone

Side effects
Adverse effects
Growth Retardation
Low bone mineral density
Osteoporosis

Disse emneordene har blitt kombinert med operatorene AND og OR og NOT. Til slutt har jeg gjort ett fokusert søk ved å samle alle tidligere søk. Dette er gjort i alle databasene unntatt NEL.

Ut fra søkeresultatene har jeg valgt ut abstracter, oversiktsartikler, systematiske oversikter, case/control studier og kohortstudier som jeg har gått nærmere inn på. Systematisk søking og vurdering av de publiserte studier jeg har funnet med denne metoden ligger til grunn for prosjektoppgaven. Konklusjoner og vurderinger er gjort på bakgrunn av disse.

Jeg har måttet ha en streng avgrensning av oppgaven da dette er ett såpass stort tema og tidsbegrensninger er lagt. Jeg har valgt å utelukke artikler som ikke kan finnes på skandinaviske språk, tysk, engelsk eller fransk.

Jeg har ellers sett igjennom de artikler som har kommet frem gjennom systematiske søk, brukt kun abstracts fra noen og hele systematiske oversikter fra andre avhengig av relevans for min problemstilling.

Jeg har valgt å se på lav benmineraltetthet og utvikling av glukokortikoid induisert osteoporose og veksthemming som de viktigste bivirkninger men har også sett innom andre bivirkninger som kan oppstå for eksempel psykiske.

4. RESULTATER OG DISKUSJON

Terapeutisk effekt av kortikosteroider

I de studier jeg har tatt for meg menes med høydose steroidterapi doser på eller over 15 mg / døgn. De fleste studier der en har fokusert på å få frem bivirkninger har behandlingstiden i gjennomsnitt vært ca ett år. Grensen mellom hva som er kortvarig og langvarig terapi kommer derimot ikke klart frem i disse studiene.

Det har fra ca 1985 til og frem til i dag vært debatt om hvorvidt kortikosteroider i det hele tatt fungerer effektivt i behandlingen av barn med juvenil reumatoid artritt (15) En studie(15) fant at høydose langtids steroidterapi til den systemiske undergruppen av sykdommen ikke burde være førstelinjevalg.

I denne studien ble resultatene at prednisolon ikke førte til redusert innsidens av bivirkninger. Det ble funnet at 100 % av de undersøkte fikk suppresjon av hypofyse-binyrebark aksene og ble hormonavhengige. 97 % utviklet Cushing's syndrom, 85 % nanisme, hele 64 % av de undersøkte utviklet osteoporose, 58 % fikk sekundære infeksjoner og 52 % utviklet aseptisk caput femoris nekrose. Forfatterne konkluderer med at prednisolon alene av denne grunn ikke er effektivt nok som førstelinjeterapi men bør brukes sammen med immunsuppressiva.

Dette var imidlertid en studie fra 2001. En systematisk oversikt fra 2005(16) har sammenlignet prednisolon med andre mulige medikamenter og konkluderer med at prednisolon ER effektivt som førstelinjeterapi og at det nå ikke er behov for videre studier på dette området.

Kortikosteroider sammenlignet med andre medikamenter

Flere studier har sammenlignet effekt av prednisolon med andre tilgjengelige medikamenter (16) (17) (3) og (18). Andre medikamenter som har blitt brukt til sammenligning er aspirin, chloroquine, andre DMARS. Det er i alle disse studiene funnet at

prednisolon er likeså eller mer effektivt enn andre medikamenter og placebo, noe som mot sier studien fra 2001 (17)

Dosering av kortikosteroider i relasjon til bivirkninger

Det er også mange studier tilgjengelig på hvordan dosering av glukokortikoidene kan redusere (evt. øke) bivirkninger fra kortikosteroider. I en studie fra 1983(19) viser de til at en morgendose i stedet for oppdelte doser utover dagen gir minst risiko for bivirkninger. De har her funnet at det ideelle er en morgendose annenhver dag. Dette begrunnes med at det er denne doseringen som har minst effekt på hypofyse- binyrebark aksene og minst påvirkning av vekst hos pasienten.

En studie publisert i 2000 (20) undersøkte sikkerhet og effektivitet ved høydose, annenhver dag prednisolon dosering for systemisk juvenil revmatoid artritt. De fant gode resultater, kun en pasient utviklet alvorlig bivirkning (katarakt), høyde målt etter vekstkurver med standardavvik forble normal unntatt for to pasienter. Sykdomskontroll var god målt med blodprøver og symptomer. Denne studien undersøkte imidlertid bare 20 pasienter og oppfølgingstiden var kun ett år. Funnene ble imidlertid de samme i en annen studie (21), her ble det brukt høydose pulsterapi med glukokortikoider og metotreksat. Lignende resultater er også funnet for pasienter med andre sykdommer enn JIA for eksempel nyrelidelser (22)

Glukokortikoid induisert redusert lengdevekst

Hvis en da ut fra disse studiene kan slå fast at glukokortikoider ER effektivt i behandling av JIA, at det gir god nok sykdomskontroll hvordan blir da kostnad – nytte effekten av denne behandlingen? Gir bivirkningene mer skade enn virkingen gir nytte?

Det er også kjent at kronisk inflammasjon medvirker til redusert lengdevekst i seg selv. Kan kortikosteroidene ha fått skylden for redusert høyde der årsaken er en kombinert effekt av medikamentet og sykdommen?

En studie fra 2007 (23) fant lav prevalens av osteoporose og normal vekst hos barn med JIA behandlet med lavdose glukokortikoid. I sin studie fra 2001 hevder derimot Simon D, Lucidarme N, Prieur AM Ruiz JC og Czerichow P at de fant signifikant redusert vekst, over 2 standardavvik i løpet av det første år med sykdom og at dette korrelerte positivt med varigheten av prednisolon terapi. (24).

Men denne studien kommer også med ett interessant funn: 70 % av de undersøkte fikk en ”catch – up” vekst etter remisjon av sykdommen. For disse var altså veksthemmingen bare midlertidig og gjennomsnittlig slutt høyde korrelerte med høyde ved behandlingsslutt for de som ikke fikk en slik ”catch – up” vekst. Forfatterne anbefaler studier av bruk av veksthormon for å oppheve virkingen av steroidene og oppnå normal sluthøyde.

En annen studie fant at barn som behandles for steroid – sensitiv nefrotisk syndrom med samme høydose steroider får tilnærmet normal voksen høyde. (25) Deres resultater viser gjennomsnittlig høyde – 0,08 standardavvik sammenlignet med frisk befolkning. Avvik i høyde blant disse pasientene var positivt korrelert til avvik i BMI.

En studie fra 2000 (26) har undersøkt risiko for persisterende vekst hemming etter intervall behandling med prednisolon hos cystisk fibrose pasienter. Disse hevder i utgangspunktet at grad av vekst retardasjon er korrelert til administrasjonsmetode, varighet av behandling og dose. De fant i studien at gutter som fikk steroider var kortere og veide mindre ved 18 års alder enn de i placebogruppen. Både lavdose og høydose hadde redusert vekst ved 18 års alder. Jenter ble delt opp i de samme gruppene og her nådde begge intervensjonsgruppene (lavdose og høydose) samme høyde ved 18 års alder som de som var i placebo gruppen. Studien fant altså at det er en mulig kjønnsforskjell på reduksjon av høyde som bivirkning av glukokortikoider Det henvises også til at lignende kjønnsforskjeller er

funnet i studier av vekst hos barn behandlet med inhalasjonssteroider. Forfatterne peker på at dette kan skyldes en normal deselerasjon i vekst før puberteten, som kommer senere hos gutter enn hos jenter, noe som gjør at gutter vil være mer utsatt for å få denne bivirkningen. At jentene var mindre mottakelige for denne bivirkningen foreslås å skyldes høyere utskillelse av veksthormon hos jenter i prepubertale og pubertale år. Samme studie hevder også at de har sett en sammenheng mellom når behandling startes opp og slutt voksen høyde. Jo tidligere i livet behandlingen startes jo mer hemmes veksten. Behandling av gutter som har nådd puberteten får mindre virkning på voksen høyde, vekst er mer motstandsdyktig mot den hemmende effekten av glukokortikoidene.

Det er usikkert om resultatene fra studier på andre sykdommer kan overføres til pasienter med JIA men teoriene om hvor pasienten er i vekstforløpet når behandling innledes har betydning for forløpet og grad av veksthemming ser i alle fall ut til å stemme overens i litteraturen.

Reduksjon av bivirkninger ved administrasjon av medikamenter

Det er gjort flere studier på om behandling med veksthormon kan hindre at pasienter som behandles med glukokortikoider får sin vekst hemmet.

I en studie (24) ble det funnet at veksthormonbehandling markert økte veksthastighet i de behandlede pasienter men hadde minimal effekt på slutt høyden, slik at disse pasientene vil forbli korte som voksne. Det hevdes her at tidlig start med veksthormonbehandling er det viktige. En annen studie foreslår at dersom en ikke har mulighet til å komme i gang med tidlig veksthormon behandling bør en behandle med dette i remisjoner (27)

En studie har undersøkt effekten av ukentlig administrasjon av alendronat for å redusere ben demineralisering hos barn som undergår glukokortikoid behandling (28). Her ble ben størrelse, bentetthet og resorpsjon brukt som effektmål. Konklusjoner funnet her var at alendronat er godt tolerert, undertrykker benresorpsjon og kan muligens forbedre volumetrisk ben tetthet for barn som trenger glukokortikoid terapi. Det ble ikke funnet effekt på ben vekst. Forfatterne sier imidlertid at det er behov for større kontroll studier på dette temaet.

En originalartikkel fra 2005 hadde ett større pasientmateriale (163 pasienter), inkludert placebogruppe (42 %). Det ble her funnet en trend mot noe høyere innsidens av kompresjonsfrakturer hos intervensjonsgruppen. De to studiene har altså ulike konklusjoner.

Glukokortikoidindusert osteoporose

I litteraturen er bivirkningen osteoporose nøye studert ved glukokortikosteroid behandling. Cohran V.C et. al (29) så man på bentettheten i lumbale columna hos barn i sammenheng med glukokortikoider og samtidig inntak av vitamin d og kalsium. Alle forsøks personene fikk 5 mg prednisolon pr dag i mer enn 6 mnd. Resultatet var en liten reduksjon i bentettheten i lumbal columna. Forfatterne konkluderer med at screening ikke er nødvendig hos alle barn som er under behandling med glukokortikoider.

I en annen studie fra 2000 (30) konkluderer forfatterne at barn med revmatoid artritt som blir behandlet med steroider kan ha en høyere risiko for osteoporose ved diagnosetidspunktet og det første året.

En artikkel fra 2005(31) så forfatterne på oppfølging og standard av pasienter med risiko for steroid indusert osteoporose. I studien kom det fram at flesteparten av pasientene som fikk langtids behandling med steroider ikke fikk utført bentetthetsmålinger, eller preventiv behandling for osteoporose.

En studie fra Finland (1993)(32) der man tok 43 jenter med juvenil polyartritt som ble behandlet med systemiske steroider, og så på bentettheten.

Konklusjonene i studien er at axial benmineral tetthet er klart redusert i alvorlig juvenil polyartritt og dette vises både ved nedsatt ben volumetrisk tetthet og redusert vekst.

I en systematisk oversiktsartikkel (33) kom man frem til at benmassetetthet, justert for størrelse, bør bli vurdert som det primære resultatet i studier der man ser på bentettheten hos barn med juvenil idiopatisk artritt. Voksne med juvenil idiopatisk artritt kan ha persisterende lav benmineral tetthet sammenlignet med en frisk populasjon og sammen med en økt risiko for frakturer.

Kortikosteroider og psykiske bivirkninger

I en studie fra oktober 2006 (34) så forfatterne på psykiske bivirkninger ved systemisk kortikosteroid terapi. To store meta-analyser fant at alvorlige bivirkninger oppsto hos nesten 6 % av pasientene. Milde til moderate reaksjoner var til stede hos nesten 28 % av pasientene. De meste vanlige bivirkninger ved korttids kortikosteroid terapi er eufori og hypomani. Langtids behandling med kortikosteroider tenderer til å gi depresjons symptomer.

Høy dosering er i direkte sammenheng med insidensen av bivirkninger. Symptomene på bivirkninger kommer hyppig i starten av behandlingen og symptomene avblekner ved å justere ned dosen eller seponerer steroidene.

I alvorlige tilfeller eller i situasjoner der man ikke kan justere ned dosen, kan man gi antipsykotika eller stemnings stabiliserende.

Stuart F.A et. al 2005 (35) kom fram til at psykiske bivirkninger kan oppstå når som helst i ett behandlings forløp, inkludert nedtrappingsperiode. De kom også frem til at man ikke kan gi reliable estimater for insidens og prevalens for psykiske bivirkninger eller klare risiko faktorer. Noe evidens er det for at man kan foreslå at oral dexamethason behandling kan gi en høyere risiko for psykiske bivirkninger.

Nyere kortikosteroider og bivirkninger

Deflazakort er ett derivat av prednisolon men antiinflammatorisk og immunsuppressiv aktivitet. Studier (36) har vist lik effektivitet sammenlignet med prednisolon eller metylprednisolon på pasienter med revmatoid artritt. Hos barn fant en minst lik effektivitet som prednisolon. Konklusjonen om denne "nye" steroidtypen ble i en studie (36) at det bør reserveres for bruk til de som er disponert for å utvikle utolerable, metabolske bivirkninger. Konklusjonen for barn derimot ble at deflazakort bør ansees som ett mulig førstevalg ved behandling av barn i behov for kortikosteroidterapi. Begrunnelsen er at bivirkninger som deflazakort ble ansett å gi mindre av er mer dehabiliterende for barn.

G. Saviola et. al. (37) publiserte i 2007 en studie der de sammenlignet klinisk effekt på benmetabolisme ved lavdose deflazakort og metylprednisolon. De fant her en ekvivalensratio for deflazakort: metylprednisolon på 0:875 og deflazakort: prednisolon 1.5: 1.

En studie fra 1993 hevder å ha funnet at deflazakort gir en mindre bendemineralsisering og vekst hemming(38)

5. KONKLUSJONER

Debatten om hvorvidt prednisolon er effektivt i behandling av JIA eller ikke ser ut til å kunne endes med en konklusjon der det meste av den nyere litteraturen er enige i dette. Også i studier der en har sammenlignet effekt av prednisolon med andre tilgjengelige medikamenter kommer det klart frem at prednisolon har best effekt og bør være førstelinjeterapi ved behov. En oversiktsstudie konkluderer med at det ikke er behov for videre studier omkring dette temaet(16)

Men alvorlige bivirkninger sees likevel ved bruk av glukokortikoider. Veksthemming er en av disse. Flere studier har vist at doseringsintervall, dose og muligens også kjønn og alder har betydning for utvikling av sterkt redusert vekst og også reduksjon i benmineraltetthet. For hemmet vekst har de studiene jeg har gått gjennom tydet på at en stor del av pasientene, uvisst hvilken andel får en kompensatorisk økning i vekst etter seponering og ender på normal voksehøyde. Således kan jeg ikke konkludere med at bruk av kortikosteroider til barn før puberteten fører til redusert lengdevekst i voksen alder. Det har også vært enighet i litteratur jeg har funnet om at behandling med veksthormon kan forhindre redusert lengdevekst. Imidlertid ble det også funnet at en stor andel pasienter som fikk sin lengdevekst redusert på grunn av kortikosteroidterapi også fikk en kompensatorisk økning i vekst etter seponering så nødvendigheten av denne behandlingen er diskutabel.

Studier av kortikosteroidindusert osteoporose som jeg har gått gjennom har vist sprikende resultater. Som for bivirkningen redusert lengdevekst ser det ut til at det er enighet i litteraturen om at kontinuerlig høydose steroidbruk gir en kortikosteroidindusert osteoporose. Uenighetene ligger i spørsmålet om hvilke doseringer og doseringsregimer som gir økt risiko for denne bivirkningen. Det er også en del sprikende resultater når det gjelder hvordan en standardisert måling av dette skal gjøres, om det skal anbefales screening og preventiv terapi for å redusere insidens av dette og om sykdommen JIA i seg selv gir tendens til osteoporose utvikling.

Psykiske bivirkninger av kortikosteroid bruk er det sprikende resultat om i litteraturen og de ser ut til å være mer uforutsigbare enn de andre typene bivirkninger. At barn når som helst i ett behandlingsforløp med kortikosteroider kan oppleve psykiske bivirkninger som f. eks atferdsendringer er imidlertid klart

Deflazakort er ett derivat av prednisolon som har vist lovende effekter i forhold til redusert alvorlighet av bivirkninger og som i enkelte studier har blitt anbefalt brukt som førstelinjeterapi til barn. Dette er ett område der det fortsatt behøves mer kunnskap. Studiene jeg har funnet har vist at dette gir færre og mindre dehabiliterende virkninger enn kortikosteroider når det brukes på barn.

6. LITTERATURHENVISINGER:

- 1 Szer I.S, Kimura Y, Malleson P.N, Southwood T.R. Arthritis in children and adolescents. First edition. 2006. Oxford New York .Oxford University Press
- 2 Hagelberg S, Andersson-Gære B, Fasth A, Månsson B, Enman Y. Barn-Reumatologi. Upplaga 1. 2008. Studentlitteratur
- 3 Hashkes P.J.; Laxer R. M: Medical Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. JAMA 2005; 294 (13): 1671 – 1684 (doi 10.1001/jama 294.13.1671)
- 4 Nordal E,Rygg M,Løge I: Barneleddgikt. Norsk Elektronisk Legehåndbok, publisert 27.02.2009
- 5 Rubin E, Gorstein F, Rubin R, Schwarting R, Strayer D. Rubin`s Pathology. Clinicopathologic Foundations of Medicine. Third Edition, 2001. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. Page 1367-1371
- 6 Jacob A. Stakkestad, Arne Åsberg: Brukerhåndbok i klinisk kjemi. Norsk forening for medisinsk biokjemi, Akademiske forlag AS 2006 s. 501-502
- 7 Brooks CD. Sulfazalazine for the management of juvenile rheumatoid arthrititis. J Rheumatol 2001; 28:845-53
- 8 Foell D, Frosch M, Schulze zur Weisch A, Vogl T, Sorg C, Roth J. Methotrexate treatmet in juvenile idiopathic arthritis: when is the right time to stop? Ann Rheum Dis 2004; 63: 206-8.
- 9 Gottlieb BS, Keenan GF, Lu T, Ilowite NT. Discontinuation of methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. Pediatrics 1997 100: 994-7
- 10 Rang H.P, Dale M.M, Ritter J.M, Moore P.K. Pharmacology. Fifth edition. London. 2004. Churchill Livingstone. Page 417.
- 11 Brunton L.L, Lazo J.S, Park K.L. Goodman & Gilman`s The Pharmacological Basis of Therapeutics. Eleventh edition. 2006. McGraw Hill. Page: 1587,1593-1610
- 12 Norsk Elektronisk Legehåndbok – Legemidler – H02A og H02B Kortikosteroider til systemisk bruk.
- 13 www.legemiddelhandboka.no, T18.1.1 Immunsuppressiv behandling med glukokortikoider, L3.7.1 Glukokortikoider for systemisk effekt og lokal injeksjon
- 14 Benestad H.B, Laake P. Forskningsmetode I medisin og biofag. 1.utgave. Oslo 2004. Gyldendal.
- 15 Alekseev, E I. Shakhbazian, I E. Ulybina, O V. Khudoleeva, E Iu.: Effectiveness and side-effects of long-term treatment with glucocorticoids in patients with juvenile rheumatoid arthritis. Klinicheskaiia Meditsina. 79(3):33-8, 2001.
- 16 Gøtzsche P C, Johansen H K: Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 1, 2009 (Status in this issue: *Edited*)
Copyright © 2009 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.
DOI: 10.1002/14651858.CD000189.pub2
This version first published online: 24 January 2005 in Issue 1, 2005. Re-published online with edits: 21 January 2009 in Issue 1, 2009. Last assessed as up-to-date: 4 November 2007
- 17 Prieur AM.: The place of corticosteroid therapy in juvenile chronic arthritis in 1992. J Rheumatol Suppl. 1993 Apr;37:32-4
- 18 Criswell L, Saag K,Sems K M, Welch V,Shea B,Wells G A,Suarez-Almazor M E: Moderate-term, low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 1, 2009 (Status in this issue: *Edited*)
Copyright © 2009 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.
DOI: 10.1002/14651858.CD001158

- 19 Byron MA, Jackson J, Ansell BM.: Effect of different corticosteroid regimens on hypothalamic-pituitary-adrenal axis and growth in juvenile chronic arthritis. *J R Soc Med.* 1983 Jun;76(6):452-7.
- 20 Kimura Y, Fieldston E, Devries-Vandervlugt B, Li S, Imundo L. High dose, alternate day corticosteroids for systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. [Journal Article] *Journal of Rheumatology.* 27(8):2018-24, 2000 Aug.
- 21 Shaikov AV, Maximov AA, Speransky AI, Lovell DJ, Giannini EH, Solovyev SK.: Repetitive use of pulse therapy with methylprednisolone and cyclophosphamide in addition to oral methotrexate in children with systemic juvenile rheumatoid arthritis--preliminary results of a longterm study. *J Rheumatol.* 1992 Apr;19(4):612-6.
- 22 Shinha A and Bagga A: Symposium of Steroid Therapy: Pulse steroid Therapy. *Indian J Pediatr* 2008; 75 (10): 1057 – 1066]
- 23 Rose CD, Doughty RA.: Pharmacological management of juvenile rheumatoid arthritis. *Drugs.* 1992 Jun;43(6):849-63.
- 24 Simon D., Lucidarme N, Prieur AM, Ruiz JC, Czernichow P.: Linear growth in children suffering from juvenile idiopathic arthritis requiring steroid therapy: natural history and effects of growth hormone treatment on linear growth.. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001;14 Suppl 6:1483-6.
- 25 Foster B.J, Shults J, Zemel B.S, Leonard M.B. Interactions between growth and body composition in children treated with high-dose chronic glucocorticoids. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1334-41
- 26 Lai H-C, Fitz Simmons S.C, Allen D.B, Kosorok M.R, et al. Risk of persistent growth impairment after alternate-day prednisone treatment in children with cystic fibrosis. *The New England Journal of Medicine.* Boston: Mar, 2000. Vol. 343, Iss 12
- 27 Simon D, Fernando C, Czernichow P, Prieur AM: Linear growth and final height in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with longterm glucocorticoids. *J Rheumatol.* 2002 Jun;29(6):1296-300
- 28 Rudge S, Hailwood S, Horne A, Lucas J, Wu F and Cundy T: Effects of once-weekly oral alendronate on bone in children on glucocorticoid treatment. *Rheumatology* 2005; 44:813 – 818 Advance Access publication 3 February 2005
- 29 Cohran VC, Griffiths M and Heubi J E: Bone mineral density in children exposed to chronic glucocorticoid Therapy. *Clin Pediatr (Phila)* 2008; 47; 469
- 30 Perez MD, Abrams SA, Loddeke L, Shypailo R, Ellis KJ.: Effects of rheumatic disease and corticosteroid treatment on calcium metabolism and bone density in children assessed one year after diagnosis, using stable isotopes and dual energy x-ray absorptiometry. *J Rheumatol Suppl.* 2000 Apr;58:38-43.
- 31 Bechthold S, Ripperger P, Dalla Pozza R, Schmidt H, Häfner R, Schwartz H. P.: Muskuloskeletal and functional muscle-bone analysis in children with rheumatic disease using peripheral quantitative computed tomography
- 32 Kotaniemi A, Savolainen A, Kautiainen H, Kröger H.: Estimation of central osteopenia in children with chronic polyarthritis treated with glucocorticoids. *Pediatrics.* 1993 Jun;91(6):1127-30.
- 33 Feldstein A C, Elmer P J, Nichols G A, Herson M. Practice patterns in patients at risk for glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporosis int (2005)* 16: 2168 – 2174
- 34 Warrington T.P, Bostwick J.M. Psychiatric Adverse effects of Corticosteroids. *Mayo Clinic Proceedings.* Rochester: Oct 2006. Vol. 81, Iss 10
- 35 Stuart F.A, Segal T.Y, Keady S. Adverse psychological effects of corticosteroids in children and adolescents. *Arch Dis Child* 2005;90:500-506.

- 36 Bryson M A HM. Deflazacort. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. [Review] [68 refs] [Journal Article. Review] *Drugs*. 50(2):317-33, 1995 Aug.
- 37 Saviola G, Abdi L. A, Shams S . E., Coppini A, Cavalieri F, Campostrini L, Sacco S, Bucci M, Cirino G and Rossini M: Compared clinical efficacy and bone metabolic effects of low-dose deflazacort and methyl prednisolone in male inflammatory arthropathies: a 12-month open randomized pilot study. *Rheumatology* 2007;46:994–998
doi:10.1093/rheumatology/kem030
Advance Access publication 23 March 2007
- 38 Emery HM.: Treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 1993 Sep;5(5):629-33

Generellt grundlag for vurderinger:

- Guilbert T.W, Morgan W.J, Zeiger R.S, Mauger D.T, et al. Long-Term Inhaled Corticosteroids in Preschool Children at High Risk for Asthma. *The New England Journal of Medicine*. Boston: May 11, 2006. Vol. 354, Iss 19
- Wolthers O.L, Pedersen S. Controlled Study of Linear Growth in Asthmatic Children During Treatment With Inhaled Glucocorticosteroids. *Pediatrics*. Vol.89 No. 5 May 1992.
- .Deshmukh C. Minimizing side effects of systematic corticosteroids in children. *Indian Journal of Dermatology, Venerology an Leprology*. Vellore: Jul/Aug 2007. Vol.73, Iss.4
- Hokken-Koelega A.C.S, Stijnen.T, Muinck Keizer-Scheema S.M.P.F, Blum W.F, Drop S.L.S. Level of Growth Hormone, Insulin-Like Growth Factor-1 (IGF-I) and-II, IGF-Binding Protein-1 and -3, and Cortisol in Prednisone-Treated Children with Growth Retardatin after Renal Transplantation. *Journal of Clinical Endocrine Society*. 1993. Vol.77. No.4
- Lee C, Almagor O, Dunlop D.D, Manzi S, Spies S, Chadha A.B, Ramsey-Goldman R. Disease damage and low bone mineral density: an analysis of women with systemic lupus erythematosus ever and never receiving corticosteroids. *Rheumatology* 2006;45:53-60
- Casez J-P, Lippuner K, Horber F.F, Montandon A, Jaeger P. Changes in bone mineral density over 18 months following kidney transplantation: the respective roles of prednisone and parathyroid hormone. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2002;17:1318-1326
- Schroth M, Plank C, Rauh M, Dørr H-G, Rascher W, Døtch J. Pediatric renal allograft transplantation does not normalize the increased cortisol/cortisone ratios of chronic renal failure. *European Journal of Endocrinology*. 2006;154:555-561.
- Lems W.F, Lodder M.C, Lips P, Bijlsma J.W.J, Geusens P, Schramerijer N, van de Ven C.M, Dijkmans B.A.C. Positive effect of alendronate on bone mineral density and markers of bone turnover in patients with low-dose prednisone: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Osteoporos Int*. 2006; 17: 716-723.
- Ishikawa S, Mima T, Aoki C, Yoshio-Hoshino N, Adachi Y, Imagawa T, Mon M, Tomiita M, Iwata N, Murata T, Miyoshi M, Takei S, Aihara Y, Yokota S,

Matsubara K, Nishimoto N. Abnormal expression of the genes involved in cytokine networks and mitochondrial function in systematic juvenile idiopathic arthritis identified by DNA microarray analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009;68:264-272.

- Smolders-de Haas H, Neuvel J, Schmand B, Treffers E, Koppe J.G, Hoeks J. Physical Development and Medical History of Children Who Were Treated Antenatally With Corticosteroids to Prevent Respiratory Distress Syndrome: A 10-to 12- Year Follow-up. *Pediatrics* Vol.86 No.1 July 1990,pp.65.70.
- Touati G, Prieur A M, Ruiz J.C, Noel M, Czernichow P: Beneficial effects of one year growth hormone administration to children with juvenile chronic arthritis on chronic steroid therapy. Effects on growth velocity and Body Composition. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* vol 83 no 2 403-409
- Valta H, Lahdenne P, Jalanko H, Aalto K, Mäkitie O.: Bone health and growth in glucocorticoid-treated patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2007 Apr;34(4):831-6. Epub 2007 Feb 15.
- Kanis JA, Stevenson M, McCloskey E V, Davis S and Lloyd-Jones M : Glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and cost–utility analysis. *Health Technology Assessment* 2007; Vol 11: number 7