

EVIDENS FOR EFFEKT OG BIVIRKNINGER AF SYSTEMISKE GLUKOKORTIKOIDER VED ALLERGISK RHINITIS



Rikke Olesen og Sophie Friis Jensen

Forskningstræning for Almen Medicin

Efterår 2018, Hold 39

Vejleder: Morten Bondo Christensen

Indholdsfortegnelse

Indholdsfortegnelse	2
Baggrund	3
Formål.....	5
Metode.....	5
Resultater.....	7
Diskussion	12
Konklusion	14
Guideline	Fejl! Bogmærke er ikke defineret.
Kilder.....	15
Appendix	17

Baggrund

Sæsonbetinget allergisk rhinitis er en hyppig henvendelsesårsag i praksis i forårs- og sommermånederne. Tilstanden påvirker børn og voksne i så høj grad, at de kan have problemer med at følge med i skolen eller passe deres arbejde. Årlige medicinudgifter er betydelige, men de indirekte omkostninger forbundet med tabt arbejdsfortjeneste er større end tilsvarende for astma. (1) Der er derfor et stort behandlingsønske.

Allergisk rhinoconjunctivitis er den hyppigste allergiske lidelse. Sygdommen inddeles i sæsonbetinget rhinitis og helårshinitis. (2) I foråret, april-maj, er det træpollen, særligt birk, der dominerer (birk krydsreagerer ofte med el, elm og hassel, og sæsonen kan derfor begynde i februar). Om sommeren, juni-juli, er det græsarter. Græsallergi er den hyppigste form. I august er det gråbynke. (3)

I Danmark er 20-30% af befolkningen generet af tilstanden. (2) Børn og unge er hyppigst ramt. Globalt er det en af de hyppigste sygdomme, og i Europa forekommer allergisk rhinitis hos mellem 17 og 28,5% af voksenbefolkningen. Nyere studier har vist, at prævalensen er stigende, særligt i lande med initialt lav prævalens. (1)

Allergisk rhinitis er en type I IgE-medieret hypersensitivitetsreaktion udløst af allergener. Ved sæsonbetinget rhinitis drejer det sig om pollen partikler. Omkring halvdelen af patienter med allergisk rhinitis har pollenallergi.

Disponerende faktorer for allergisk rhinitis er arv, forældres rygevaner og muligvis luftforurening. (2) Allergisk rhinitis er associeret med astma, hvilket er fundet hos 15-38% af patienter med allergisk rhinitis. Risikoen for at udvikle helårs astma er øget 2-3 gange hos patienter med allergisk rhinitis ift baggrundsbefolkningen. Endvidere påvirker moderat til svær allergisk rhinitis aktiviteten af astma. (1)

Symptomerne ved allergisk rhinitis er kløe i næse, nyseture, vandig sekretion og næsetæthed. Øjensymptomer i form af kløe og irritation. Endvidere forekommer kløe i svælg og ører. Allergisk rhinitis kan også give almensymptomer som træthed, slaphed og hovedpine. Patienter med astma kan få astmasymptomer.

Diagnosen stilles ofte på grundlag af de klassiske symptomer eller ved priktest eller RAST test. Behandlingen af allergisk rhinitis varetages hovedsagelig i almen praksis, i mindre grad hos privat praktiserende øre næse halslæger og pædiatriske og medicinske ambulatorier der behandler astma.

I 2015 udgav Sundhedsstyrelsen en national klinisk retningslinje (NKR)

- Nasalsteroid frem for peroral antihistamin ved persisterende allergisk rhinit

- Antihistamin Øjendråber frem for peroral antihistamin ved øjensymptomer ved allergisk rhinoconjunctivitis
- Peroral non-sederende antihistamin fremfor leukotrien receptorantagonister ved allergisk rhinoconjunctivitis
- Hvis der ved svær allergisk rhinoconjunctivitis er behov for systemisk glukokortikoid, da glukokortikoid peroralt fremfor intramuskulært
- Intramuskulær glukokortikoid skal kun anvendes efter nøje overvejelse og hvis der ikke har været tilstrækkelig effekt af kombinationsbehandling med antihistamin og nasalsteroid. Dette da der ikke er evidens for virkningen er bedre og grundet potentielle skadevirkninger

ARIA (Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma)¹ udgav i 2016 en revision til deres guidelines (1). Disse anbefalinger er alle beskrevet som conditional recommendations i stedet for strong recommendation. Anbefalingerne alene for PAR (perennial allergic rhinitis) som oftest er forårsaget af indendørs allergener, er ikke taget med.

- Hos patienter med sæsonal allergisk rhinitis (SAR) foreslås kombination af intranasal corticosteroid (INCS) med oral H1-antihistamin (OAH) eller INCS alene (low certainty of evidence)
- Hos patienter med SAR foreslås enten en kombination af INCS med intranasal H1-antihistamin (INAH) eller INCS alene (moderate certainty of evidence)
- Hos patienter med SAR foreslås enten en kombination af INCS med INAH fremfor INAH alene (low certainty of evidence)
- Hos patienter med SAR foreslås enten leukotrien receptor antagonist (LTRA) eller OAH (moderate certainty of evidence)
- Hos patienter med SAR foreslås INCS i stedet for INAH (moderate certainty of evidence)
- Hos patienter med SAR foreslås enten INCS eller OAH (low certainty of evidence)

Når man ser på ovenstående retningslinjer, figurerer systemisk steroidbehandling slet ikke i de internationale retningslinjer og i de danske kun i sidste instans ved manglende effekt af den lokale behandling.

Der er flere bivirkninger forbundet med langvarig behandling af glukokortikoider. Via hæmning af hypothalamus-hypofyse-binyrebark akse hæmmes kroppens egenproduktion af glukokortikoider. En iatrogen hyperkorticisme kan blandt andet inducere osteoporose, cushingoid fedtfordeling og striae, forhøjet blodtryk, forhøjet glukosekoncentrationen i blodet og øget risiko for

¹ ARIA (Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma) er en uafhængig organisation der samarbejder med WHO via Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases (GARD)

at udvikle diabetes. Videre bivirkninger er psykiske symptomer som søvnløshed, rastløshed, nogle gange eufori og endda psykoser. Hos børn er der risiko for væksthæmning. Ved lokal behandling er der risiko for blandt andet hudatrofi. (5)

Vi har indtryk af at behandlingen stadig bruges i et vist omfang; at patienterne efterspørger den og nogle patienter nærmest forlanger den. Det har motiveret os til at lave dette litteraturstudie.

Formål

At undersøge, hvad evidensen for behandlingseffekten med systemiske glukokortikoider er ved allergisk rhinitis.

At sammenholde behandlingseffekten med bivirkningsprofilen.

At udvikle en konkret og overskuelig beslutningsalgoritme i praksis, der viser for hvilke patienter systemisk glukokortikoid behandling er indiceret, hvilke behandlinger skal være forsøgt forud, og om hvilke bivirkninger vi skal oplyse.

Metode

Denne forskningsopgave baseres på en litteraturgennemgang og en analyse af sundhedsregisteret.

Litteraturgennemgang

Vi har taget udgangspunkt i de gældende kliniske retningslinjer i behandling af allergisk rhinitis - Sundhedsstyrelsen's "Nationale Kliniske Retningslinjer (NKR) for behandling af høfeber (allergisk rhinoconjunctivitis)" samt de internationale guidelines (ARIA). (4), (1)

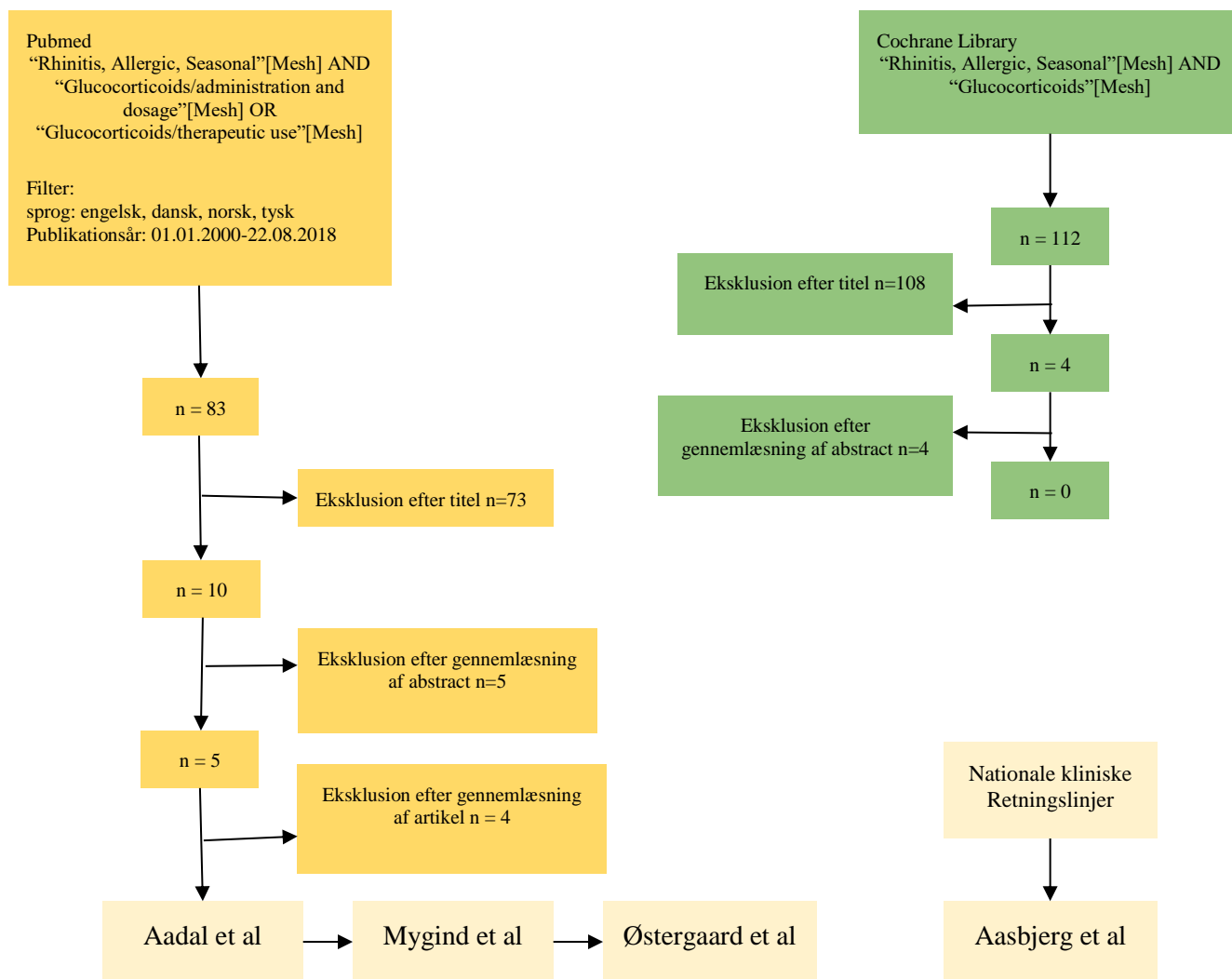
Til litteratursøgningen brugte vi databaserne PubMed og Cochrane Library. Desuden lavede vi en internetsøgning med Google på emnet. Litteratursøgningen er gennemført den 22.08.2018.

Til PubMed søgning brugte vi følgende søgeord: "Rhinitis, Allergic, Seasonal"[Mesh] AND "Glucocorticoids/administration and dosage"[Mesh] OR "Glucocorticoids/therapeutic use"[Mesh]. Søgningen viste 35 resultater, men ved første gennemgang kun enkelte af relevans, hvorfor vi udvidede vores søgefilter "artikel sprog" fra kun engelsk til engelsk, dansk, norsk og tysk samtidig med vi brugerdefinerede publikations tidspunktet fra den 01.01.2000 til søgedato. Denne søgning resulterede i 83 artikler. Her kunne vi ekskludere 73 artikler, fordi titlen ikke var dækkende til formålet. Og efter gennemlæsning af de resterende artiklers abstract blev yderligere 5 artikler ekskluderet. På denne måde fandt vi frem til 5 artikler, som vi begge gennemlæste, men kun 1 af dem syntes til sidst relevant til projektets formål.

Vil lavede derfor en tilsvarende litteratursøgning på Cochrane Library med følgende søgeord: "Rhinitis, Allergic, Seasonal"[Mesh] AND "Glucocorticoids"[Mesh]. Søgningen resulterede i 112 artikler, herunder ingen Cochrane Review. 108 artikler kunne ekskluderes, fordi titlen ikke var

dækkende til formålet. Efter gennemlæsning af de 4 resterende artiklernes abstracts kunne alle 4 studier ekskluderes da ingen dækkede vores forskningsemne.

Via kædesøgning baseret på de fundne artiklers litteraturreferencer, fandt vi yderligere 3 relevante artikler. Strategien for litteratursøgningen ses i figur 1.



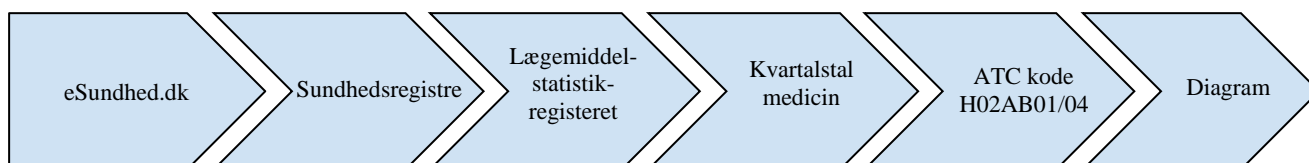
Figur 1: Oversigt over litteratursøgning

Analyse af sundhedsregisteret

Fordi vi interesserede os for spørgsmålet: hvor mange praktiserende læger aktuelt bruger systemiske glukokortikoider som behandling af allergisk rhinit eller har brugt det indenfor de sidste år? - foretog vi en søgning for kvartalstal for medicinforbruget i Danmark med henblik på depot injektionssteroider på Sundhedsdatastyrelsen`s frit tilgængelige hjemmeside <http://www.esundhed.dk> (6). Her kan man finde medicinforbruget i Danmark for de sidste 17

kvartaler både i tabel og diagramform. Med hjælp af præparaternes ATC kode² kunne vi finde medicinforbruget for glukokortikoiderne Betamethason (ATC-kode H02AB01) og Methylprednisolon (H02AB04).

Søgestrategien ses i figur 2.



Figur 2: Analyse af sundhedsregisteret

Vi valgte kun at undersøge registeret for denne applikationsform, da orale glukokortikoider i højere grad end glukokortikoider til injektion bliver brugt på mange forskellige indikationer, og en oversigt over det samlede forbrug ville derfor ikke afspejle medicinforbruget på indikationen allergisk rhinitis.

Resultater

Litteraturgennemgang

Litteraturen om emnet er meget sparsom. Gennem en litteratursøgning fandt vi frem til 4 artikler: 3 systematiske reviews og et registerstudie.

Artiklerne er blevet gennemgået systematisk og præsenteres nedenfor i tabelform (Tabel 1-4).

Forfatter	Østergaard MS et al. (7)
Titel/År	Hay fever and a single intramuscular injection of corticosteroid: a systematic review / 2004
Forskningsspørgsmål	At undersøge effekten og bivirkninger af en enkelt intramuskulær injektion med systemiske glukokortikoider (systemiske kortikosteroider (SKS)) ved allergisk rhinitis hos voksne
Studiedesign	Systematisk review af 18 studier: 9 double blinded RCT (5 af dem placebo-kontrollerede, 4 double blinded comparative trials), 2 single blinded RCT, 7 open trials
Population	1.362 patienter fra 1960-1988

² ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) -systemet er et system til klassifikation af lægemidler efter deres indholdsstof og virkeområde

Hovedresultater	Alle 5 placebo-kontrollerede dobbelblindede studier viste statistisk signifikant effekt af en enkelt intramuskulær injektion med SKS med virkningstid fra første dag op til 4 uger.
	Et studie viste samme symptomlindring ved i.m. behandling (80 mg Betamethason) med SKS sammenlignet med peroral behandling (7,5 mg Prednisolon) i 3 uger.
	Ved sammenligning af intranasal steroid med intramuskulær steroid viste 2 studier bedre effekt af intramuskulær behandling.
	Ingen af de dobbelblindede RCT viste signifikant flere bivirkninger ved intramuskulær behandling.
	De øvrige studier viste kun bivirkninger i mindre grad (smerter ved injektionsstedet, blå mærker, træthed, vævsatrofi)
	Biokemisk blev der fundet suppression af plasmakortisol under 3 uger.
Kommentar	Kritik: De fundne studier er alle studier med kun få patienter og er alle publiceret inden 1989. Kun 20 procent af patienterne er del af et RCT.
	Der er stor heterogenitet i behandling med glukokortikoider i forhold til præparater, dosis, behandlingsinterval og patientgruppen og behandling den sammenlignes med.

Tabel 1: Gennemgang systematisk review Østergaard MS et al

Forfatter	Mygind N et al. (8)
Titel/År	Systemic corticosteroid treatment for seasonal allergic rhinitis: a common but poorly documented therapy / 2000
Forskningsspørgsmål	Øger tillægget af systemiske glukokortikoider effekten af den primære (topiske) behandling af sæsonbetonet allergisk rhinitis?
Studiedesign	Systematisk review af placebo-kontrollerede studier og af åbne randomiserede præparatsammenlignende studier
Hovedresultater (Population)	Intramuskulær steroidinjektion giver suppression af plasmakortisol. Effekten er maksimal efter 3 dage og suppressionen forsvinder efter 2-4 uger. (n= min 124)
	Systemiske glukokortikoider er meget effektive ved tilstoppet næse. Effekten på nyse frekvensen og løbenæse er mindre udpræget. Ved oral behandling med 7,5 mg prednisolon marginal effekt på nasale symptomer, 30 mg prednisolon dagligt nødvendigt for signifikant effekt (n= min 93)
	Et enkelt studie viste ingen forskel på næse eller øjensymptomer ved behandling med enten injektion af betamethasondipropionat 5 mg plus betamethason phosphat 2 mg eller oral prednisolon 7,5 mg i 3 uger (n=36)
	Sammenligning af forskellige præparater til intramuskulær steroidbehandling viser, at ingen af præparaterne har en bedre virkning på

	symptomerne sammenlignet med de andre. (n=202)
	Et studie berettede 26 rapporterede bivirkninger ved estimeret 33.000 intramuskulære glukokortikoid behandlinger ved allergisk rhinitis i tidsrummet 1985-94. Bivirkningerne var reversible i 18 tilfælde, 8 havde lokale reaktioner ved injektionsstedet, 2 af dem var subkutan atrofi. Der er en sandsynlighed for underrapportering af bivirkninger. (n=33.000)
Kommentar	Der er ringe dokumentation for behandling med systemiske glukokortikoider ved allergisk rhinitis. Der er behov for flere placebo-kontrollerede studier. Oral behandling bør foretrækkes da behandlingen kan varieres efter pollental.

Tabel 2: Gennemgang systematisk review Mygind N et al

Forfatter	Aadal M et al. (9)
Titel/År	Glukokortikoidinjeksjoner i behandling av sesongallergi / 2014
Forskningsspørgsmål	At undersøge dokumentation for brug af glukokortikoider som injektion ved indikation sæsonal allergisk rhinitis
Studiedesign	Systematisk review baseret på 22 studier (9 randomiserede dobbeltblinde, 4 af disse placebo-kontrollerede. 2 studier enkelt blindede. 11 åbne kliniske studier)
Population	589 patienter fra 1960-1988
Hovedresultater	Alle placebo-kontrollerede studier viste symptomlindrende effekt indenfor 12 timer-3 dage. Den bedste effekt fandtes ved et studie, hvor man brugte 240 mg methylprednisolonacetat.
	Ingen signifikant forskel i infektioner eller sene rupturer sammenlignet med immunterapi gruppen.
	Et studie viste ingen forskel i effekt mellem intramuskulær og peroral behandling. Effekten indtræder efter 12 timer-3 dage og varer 3-4 uger.
Kommentar	Kritik: Få studier af ældre dato og kort varighed, få patienter. Kun 4 studier er randomiseret, placebokontrolleret og dobbeltblindet, hvoraf halvdelen af patienter fik methylprednisolon i doser, der i dag ville betragtes som for høje.
	På grund af mange studier ikke er blindet, har man ikke taget højde for placeboeffekten ved glukokortikoid injektion. Der er heller ikke differentieret mellem den ønskede immunsupprimerende virkning og glukokortikoidernes generelt "boostende" effekt.
	Der er ikke evidens for at administrationsvejen (peroral eller intramuskulær) har en betydning på effekten, dette baserer dog kun på et enkelt studie.

Tabel 3: Gennemgang systematisk review Aadal M et al

Forfatter	Aasbjerg K et al. (10)
Titel/År	Treating allergic rhinitis with depot-steroid injections increase risk of osteoporosis and diabetes / 2013
Forskningsspørgsmål	At undersøge om depotsteroid behandling af allergisk rhinitis i stedet for immunterapi øger risikoen for steroid relaterede sygdomme
Studiedesign	Retrospektiv registerstudie
Population	47.382 patienter fra 1995-2011
	Gruppe 1: behandling med specifik immunterapi græs og/eller birkepollen: 17.798
	Gruppe 2: behandling med mindst 1 glukokortikoid injektion i april-juli i 3 på hinanden følgende år: 26.428
	Gruppe 3: behandling med begge dele: 3.156
	Eksklusionskriterier: Immunterapi mod andet end græs og birk, KOL diagnose, reumatisk sygdom, mindre end 2 af følgende: oral eller intranasal antihistamin eller intranasal glukokortikoid, malign sygdom
Hovedresultater	I den 16-årige registreringsperiode har 29.584 patienter modtaget mindst 1 intramuskulær steroidinjektion i 3 på hinanden følgende år.
	Ingen signifikant forskel i infektioner eller sene rupturer sammenlignet med immunterapi gruppen.
	For steroid behandling findes der relativ risiko (RR) for diabetes på 1,5 (CI: 1,3-1,8) og en RR for osteoporose på 1,2 (CI: 1,0-1,4).
	For subgruppen 18-45-årige er RR diabetes på 1,4 (CI: 1,1-1,7) og RR osteoporose 1,6 (CI: 1,2-2,1)
Kommentar	Kritik: retrospektiv registerstudie baseret på udskrevet medicin frem for diagnosekoder. Landspatientregisteret indeholder kun data fra sygehusvæsenet, men allergisk rhinitis diagnosticeres og behandles hovedsageligt i primærsektoren. Potentiel bias ved gennemsnitsalderen i glukokortikoid gruppen på 40,5 år versus 30,0 år i immunterapi gruppen mhp sygdomsudvikling. Potentiel bias i form af mulig øget screeningstendens af lægerne for diabetes/osteoporose ved patienter i glukokortikoid gruppen.

Tabel 4: Gennemgang registerstudie Aasbjerg K et al

Lægemiddelstatistik

Analysen fra Sundhedsdatastyrelsens lægemiddelstatistik om Betamethason og Methylprednisolon frembragte følgende kurver over kvartalsalget af medicinen indenfor de sidste 17 kvartaler.

Diagram 1 fremstiller samlet salgsmængdetal, målt som defineret døgn dosis DDD³ for Betamethason i Danmark for 1.kvartal 2014 til 1.kvartal 2018. Der findes en graf på den samlede DDD for Betamethason samt grafer for de enkelte præparatnavne (Diprofos®, Diprofos Depot®, Diprospan®). Den samlede DDD på Betamethason svinger omkring 200.000 DDD. Der ses tydelige peaks i mængdesalget til hvert 2. årskvartal, hvor tallene stiger til mellem 300.000 og 500.000. Der ses tilsvarende peaks i 2. kvartal, når man kigger på de enkelte præparater Diprofos Depot® og Diprospan®.

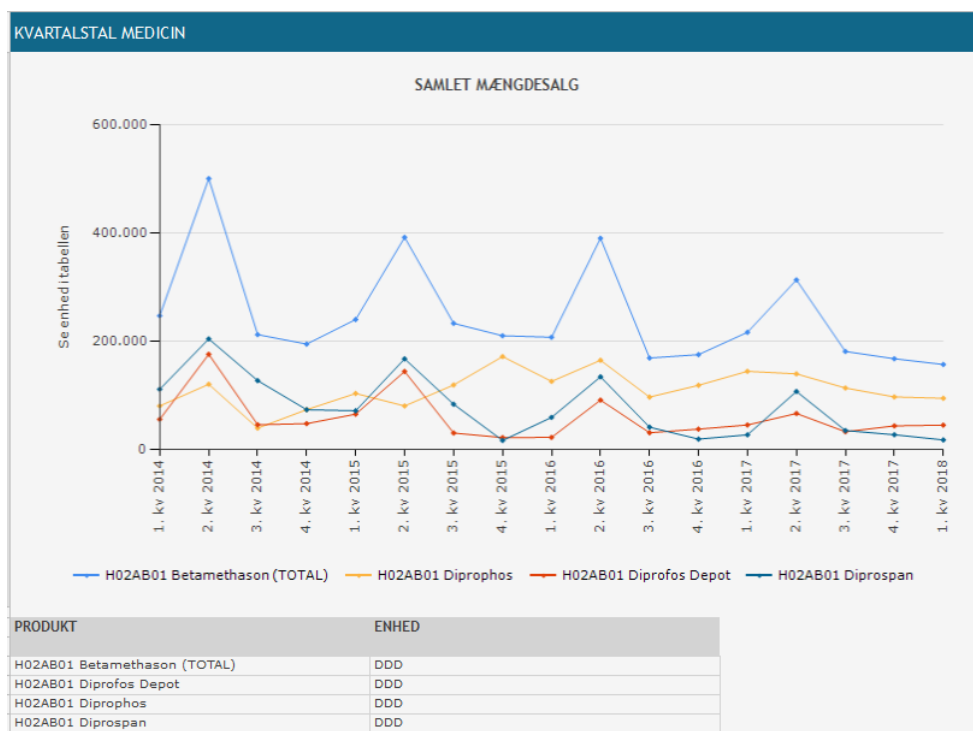


Diagram 1: Samlet mængde salg af lægemidler med ATC kode H02AB01 (Betamethason) per kvartal

Diagram 2 illustrerer salgsmængdetallet for Methylprednisolon fra 1. kvartal 2014 til 1.kvartal 2018. Der er endvidere grafer for de enkelte præparater, Depo-medrol®, Depo-Medro®, Medrol®, Solu-Medrol®. Når man ser på Methylprednisolon, svinger kurven omkring 2000.000-225.000 DDD. Der ses peaks i mængdesalget svgt 2. kvartal i de fremstillede år mellem 240.000-290.000 DDD. Svarende til Depo-medrol® ses et tydelig peak i 2. kvartal 2014 og peaks omend mindre udtalte i de efterfølgende 2. kvartal. Ved Depo-Medrol® ses diskrete peaks i 2.kvartal 2015 og 2016.

³ DDD Defineret Døgn Dosis, enhedsbetegnelse der benyttes ved sammenlignende opgørelser af forbruget af lægemidler, en statistisk måleenhed

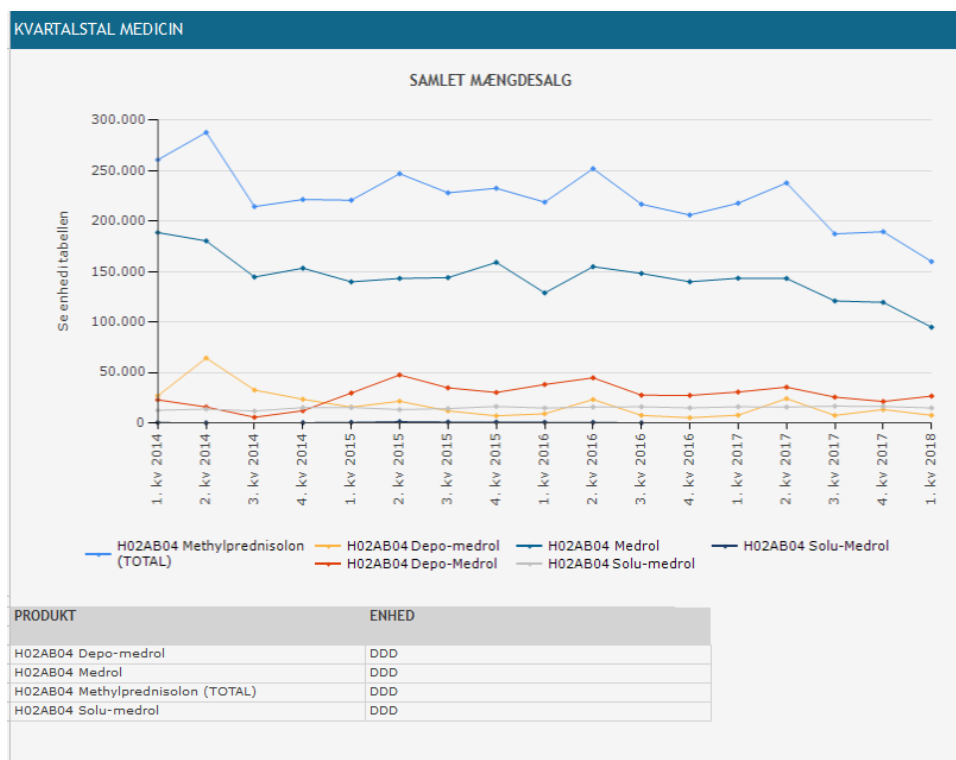


Diagram 2: Samlet mængdesalg af lægemidler med ATC kode H02AB04 (Methylprednisolon) per kvartal

Diskussion

Evidensgrundlaget for behandlingen af allergisk rhinitis med systemiske kortikosteroider er meget spinkelt. Vi har fundet 3 systematiske reviews, som er baseret på næsten de samme studier. Studiernes design er dog heterogene og er udelukkende af ældre dato strækkende sig fra 1960 til 1988. Det er ikke lykkedes os at finde nyere undersøgelser.

De studier, der tillægges størst vægt i evidens vurdering, er randomiserede, placebokontrollerede dobbelblindede forsøg. I de reviews, vi har fundet, drejer det sig kun om 5 ud af 18 studier sv.t. 257 patienter. Resultaterne af alle 5 placebo-kontrollerede dobbelblindede studier viser, at der er en signifikant effekt af behandling med intramuskulær SKS på de fleste symptomer af allergisk rhinitis. (7), (8), (9)

Studierne kan ikke uden videre sammenlignes, idet de studier, der indgår i reviews, er baseret på forskellige præparater (betamethason, methylprednisolon, triamcinolon og dexamethason). De fleste gives som ækvipotent enkeltdosis, andre gentages.

Et studie, Laursen LC et al. fra 1987, som indgår i alle 3 systematiske reviews, viste samme symptomlindring ved i.m. behandling med 80 mg betamethason sammenlignet med peroral behandling med prednisolon 7,5 mg dagligt i 3 uger. (11) At der ikke kunne påvises forskel i virkning mellem peroral og intramuskulær behandling, er i tråd med de seneste nationale kliniske retningslinjer NKR, hvor peroral behandling anbefales frem for intramuskulær behandling. (4)

Dette skyldes, at behandlingen kan styres efter pollenmængde, længde af pollensæson og symptomintensitet. En optimal peroral behandling (så meget som nødvendigt og så kort som muligt) kræver dog også, at patienten er velinformeret og compliant.

Et andet studie af Borum et al. fra 1987, som indgår i review'et af Mygind et al. (Mygind er medforfatter), finder, at peroral behandling med 7,5 mg prednisolon dagligt kun havde marginal effekt på nasale symptomer, og at 30 mg prednisolon dagligt var nødvendig for signifikant effekt. (12)

Institut for rationel farmakoterapi IRF⁴ anbefaler i sin vejledning en daglig dosis prednisolon på 25 mg i 3 dage (uden nedtrapning) for at eliminere nasalstenosen og de andre høfeber symptomer i løbet af få dage og derved give lokalbehandling med intranasal steroid og øjendråber mulighed for at virke. (13)

Bivirkninger til behandlingen er næsten udelukkende blevet undersøgt på kort sigt. Det drejer sig om påvirkninger som betegnes som "fysiologiske", altså ændring af hypothalamus-hypofyse-binyre-aksen (7) og lokale bivirkninger. De lokale bivirkninger der beskrives, er muskelatrofi og hudatrofi på indstikstedet.

I de ældre studier, der indgår i alle 3 review artikler, blev der stort set ikke lavet langtidsopfølgning. Opfølgningen på patienter strakte sig højst op til 6 uger hvor cortisol niveau blev målt i blod eller urin. Da binyrebarkhormons bivirkninger også er betydende på lang sigt, forekommer registreringen af bivirkninger som utilstrækkelig. Ved behandlingsindikation må man også ihukomme, at allergisk rhinitis trods de mange gener ikke er en alvorlig, irreversibel tilstand, og der findes anden effektiv behandling.

Kun et enkelte studie, Aasbjerg K et al., beskæftiger sig med langtidsbivirkninger i form af osteoporose, diabetes mellitus og infektionsrisiko. (10) Sammenlignet med patienterne i immunoterapi gruppen findes det, at de patienter med allergisk rhinitis, der har fået intramuskulær systemisk glukokortikoider, har en højere risiko for at blive diagnosticeret med diabetes og osteoporose. Da studiedesignet er et retrospektivt registerstudie, må man dog tage resultaterne med forbehold, da en kausal sammenhæng ikke kan konkluderes med samme sikkerhed som i et prospektivt studie.

På trods af studiets svagheder, har det dog vist en signifikant øget risiko for diabetes med RR 1,5 ($p < 0,05$) og en øget risiko for osteoporose med RR på 1,2 ($p > 0,05$). Der er ikke fundet øget risiko til infektion. Dette kunne skyldes, at en infektionsdiagnose i dette studiedesign forudsætter indlæggelse, og kun patienter med de mest alvorlige infektioner bliver indlagt på sygehus.

Aasbjerg et al. konkluderer, at man bør ophøre med intramuskulære injektioner og anbefaler i stedet allergivaccination. Ved kritisk gennemgang må man have i mente, at forfatterne tidligere har modtaget støtte fra ALK, som producerer allergivaccinationer.

De danske nationale guidelines anbefaler kun glukokortikoid injektion som behandling i sidste instans, og i internationale guidelines indgår behandlingen med glukokortikoid intramuskulært slet ikke. (4), (1)

⁴ Institut for Rationel Farmakoterapi har i 2017 ændret navn til Indsatser for Rationel Farmakoterapi

Ifølge pro.medicin.dk modsvarer 80 mg methylprednisolon 100 mg prednisolon såfremt det er per os eller intravenøs. Injektionspræparatet virker efter 4-24 timer og varer 2-6 uger. (5) Det er ikke muligt at fastsætte en daglig dosis af en oral administreret glukokortikoid der svarer en til intramuskulær dosis af et depotpræparat.

Det er ikke helt klart, hvem der sideløbende med glukokortikoidbehandlingen bør behandles med kalk og D-vitamintilskud og i givet fald hvor længe. I henhold til Dansk Endokrinologisk Selskab skal alle patienter, der modtager systemisk glukokortikoidbehandling, dagligt indtage (kost og tilskud) 800 mg kalk og 20-40 mikrogram D-vitamin. (5) Vi har dog ikke indtryk af, at det generelt bruges til de patienter, som behandles med kortvarige steroidkure eller med glukokortikoidinjektioner og dermed ikke til patienter med allergisk rhinitis.

Vi har set på kvartalstal fra Sundhedsdatastyrelsen over de sidste 17 kvartaler. Vi valgte at se på salget af betamethason og methylprednisolon med den applikationsform, der bruges til injektion. Det drejer sig kun om salgstal. Det er ikke muligt at søge på indikation for præparaterne, og derfor kommer salg af ATC betamethason og methylprednisolon med anden indikation, f.eks. til ledinjektion, også med. Resultaterne kan derfor kun tolkes som en formodet tendens. Man ser dog en periodisk stigning i salget af methylprednisolon (Se diagram 1) og endnu tydeligere af betamethason (Se diagram 2) svt 2. årskvartal, hvor man samtidig forventer begyndelsen af pollensæson.

Det ville også være relevant at se på tilsvarende kurver for perorale glukokortikoider som prednisolon, men her er indikationen endnu bredere (bl.a. exacerbations behandling af KOL, behandling af anafylaksi, polymyalgi). Siden det ikke er muligt at lave en konkret søgning på indikationen 'allergisk rhinitis' er salgstallene for eksempelvis prednisolon ikke valide til formålet.

Man kunne overveje, om der kunne laves nye studier, gerne randomiserede kontrollerede studier. Det giver dog ikke mening, da behandlingen ikke længere anbefales, og der findes anden effektiv behandling. Man vil derfor ikke finde det korrekt/etisk at allokere patienter til i hvert fald intramuskulær behandling med kortikosteroider. Omend behandlingen stadig benyttes, må man også formode, at det er et mindre antal, der modtager behandlingen og datamængden ville være begrænset.

For at undersøge bivirkningerne yderligere kunne der laves et endnu længerevarende registerstudie med henblik på langtidsbivirkningerne. Behandlingen foregår primært i almen praksis, men da det ikke er muligt at bruge datafangst i praksis, er det vanskeligt at indsamle de relevante data.

Konklusion

Baseret på de studier vi har fundet, er der ingen tvivl om, at intramuskulære og systemiske kortikosteroider generelt er effektive i behandlingen af allergisk rhinitis. Der er dog potentielle alvorlige bivirkninger til behandlingen. Behandling med intranasale kortikosteroider, lokale antihistaminer og systemiske antihistaminer er en effektiv og veldokumenteret behandling og skal bruges som first line terapi.

De danske nationale kliniske retningslinje for behandling af høfeber anbefaler, at intramuskulær glukokortikoid behandling kun bruges efter nøje overvejelse, og kun når der ikke er tilstrækkelig symptomlindring af antihistamin og nasalsteroid. IRF følger samme retningslinje og anbefaler, at såfremt der vurderes at være behov for systemisk behandling med glukokortikoid, skal peroral frem for intramuskulær behandling overvejes da denne kan bruges mere nøjagtig.

Intramuskulær glukokortikoid til behandling af allergisk rhinitis er efterspurgt af patienterne i praksis, da det for dem er en simpel og hurtig behandling. De fleste er dog ikke opmærksomme på, at det drejer sig om systemisk binyrebarkhormon som har bivirkninger - også på lang sigt. Såfremt det vurderes, at der i sidste instans er indikation for brug af glukokortikoid og særligt, at der er indikation for intramuskulær behandling, er det nødvendigt at lægen tager hensyn til patientens dispositioner for både osteoporose og diabetes samt informerer patienten om den øgede risiko, som behandlingen medfører.

Vi har udviklet et flowdiagram til brug i almen praksis som skal hjælpe med at huske på behandlingsalgoritmen ved allergisk rhinitis og med at beslutte om at systemiske glukokortikoider er indiceret ved den enkelte patient. Flowdiagrammet findes i Appendix.

Kilder

1. Allergic Rhinitis and its impact on Asthma (ARIA) guidelines - 2016 revision
J Allergy Clin Immunol. 2017 Oct;140(4):950-958.
2. Lægehåndbogen:
<https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/oere-naese-hals/tilstande-og-sygdomme/naese-og-bihuler/allergisk-rhinitis-hoefeber/>
3. Hansen NE, Haunsø S, Schaffalitzky de Muckadell OB, *Medicinsk kompendium*, 16. udgave (2004), Side 327-327
4. Sundhedsstyrelsen's Nationale kliniske retningslinjer:
https://www.sst.dk/da/udgivelser/2015/~/_media/7AFB35FE86114C49930ED4F1DB49488E.ashx
5. Pro.medicin:
<http://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/Grupper/171030>
6. Sundhedsdatastyrelsen's lægemiddelstatistik:
<http://esundhed.dk/sundhedsregistre/LSR/Sider/MEDQTR-Diagram.aspx>

7. Ostergaard MS, Ostrem A, Soderstrom M. Hay fever and a single intramuscular injection of corticosteroid: a systematic review. *Primary care respiratory journal: journal of the General Practice Airways Group* 2005;14(3): 124-130.
8. Mygind N, Laursen LC, Dahl M. Systemic corticosteroid treatment for seasonal allergic rhinitis: a common but poorly documented therapy. *Allergy*. 2000;55(1):11–5.
9. Aadal M, Slørdal L. Glucocorticoid injections in the treatment of seasonal allergies. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2014 Jan 28;134(2):186-8.
10. Aasbjerg K, Torp-Pedersen C, Vaag A, Backer V. Treating allergic rhinitis with depot-steroid injections increase risk of osteoporosis and diabetes. *Respiratory Medicine* 2013; 107:1852-58.
11. Laursen LC, Faurschou P, Pals H, et al. Intramuscular betamethasone dipropionate vs. oral prednisolone in hay fever patients. *Allergy* 1987;42(3):168– 72.
12. Borum P, Grønborg H, Mygind N. Seasonal allergic rhinitis and depot injection of corticosteroid. *Allergy* 1987; 42:26-32
13. IRF artikel: Akut behandling af allergisk rhinokonjunktivitis:
<https://www.sst.dk/da/rationel-farmakoterapi/maanedssbladet/2017/rationel-farmakoterapi-6,-2017/akut-behandling-af-allergisk-rhinokonjunktivitis>
14. Dansk Endokrinologisk Selskab: NBV Glukokortikoid-induceret Osteoporose:
<http://www.endocrinology.dk/index.php/3-calcium-og-knoglemetaboliske-sygdomme/4-glukokortikoid-induceret-osteoporose>

Appendix

Behandlingsalgoritme Allergisk Rhinitis

