

Hvilken plads har intramuskulær corticosteroid i behandlingen af sæsonbetinget allergisk rhinitis?

Almen medicinsk forskningstræning 2013 ÅN 19

Speciallægeuddannelsen i Almen Medicin

Lisbeth Sigaard Søsted

Jeanette Korsgaard Haarup

Rune Gade Maagensen

Vejleder: Bo Christensen

INDHOLDSFORTEGNELSE

| | |
|---|----|
| BAGGRUND..... | 3 |
| BEHANDLING AF SÆSONBETINGET ALLERGISK RHINITIS..... | 5 |
| FORMÅL MED FORSKNINGSOPGAVEN..... | 7 |
| MATERIALE OG METODER..... | 8 |
| DISKUSSION..... | 13 |
| KONKLUSION..... | 14 |
| FORKORTELSER..... | 15 |
| LITTERATURLISTE..... | 16 |

BAGGRUND

Sæsonbetinget allergisk rhinit, SAR er den hyppigste kroniske sygdom i den vestlige verden. Det estimeres, at ca. 1 million danskere lider eller har lidt af SAR(10). Lidelsen forekommer oftest i alderen 5-40 år- hyppigst blandt større børn, teenagere og unge voksne. Hos nogle patienter klinger sygdommen af efter 30 års alderen.(13)

Symptomerne ved SAR er typisk:

1. Øjensymptomer i form af rødmen, kløe og irritation.
2. Næsesymptomer i form af kløe, sekretion, nyseture samt varierende grad af nasalstenose.

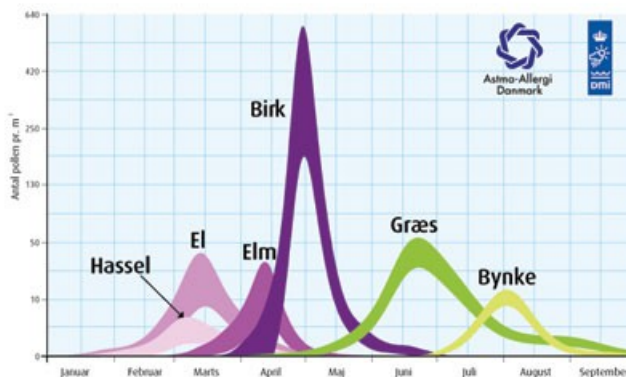
SAR er forårsaget af allergi overfor pollen, hvorfor patienterne oplever symptomer på forskellige årstider.

Forår: Hassel-, elle- og elmepollen i det tidlige forår samt birkepollen i maj.

Sommer: Græspollen (juni/ juli)

Sensommer: Gråbynke (juli/ august) (20)

Pollenkalender De vigtigste allergifremkaldende pollen i Danmark

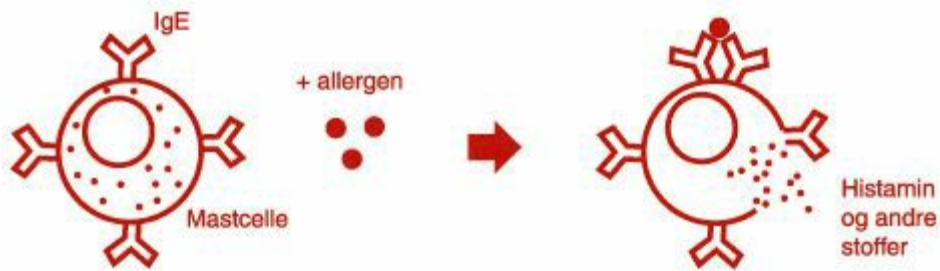


Pollenkalenderen er udarbejdet af Astma-Allergi Danmark og Danmarks Meteorologiske Institut.
Pollenkalenderen er tegnet på baggrund af gennemsnitsværdier fra målestationen i København for perioden 1985-2009.

Graf 1. Pollenkalender fra astma og allergiforbundets hjemmeside

Ved en allergisk reaktion optages allergenerne (ved SAR: pollen) af makrofager. Makrofagerne aktiverer lymfocytterne, som efterfølgende begynder at producere IgE-antistof, der betegnes som sensibilisering.

IgE-antistoffet binder til mastcellerne, som findes i stort antal i slimhinderne. Bliver allergenet fanget af 2 antistof-molekyler samtidig, frigiver mastcellen histamin og andre aktive stoffer. Frigivelsen af disse stoffer udløser de allergiske symptomer.



Figur 1 <http://allergi.astma-allergi.dk/harduallergi/typeetallergi?doAsUserId=gPHHAwt0+ko%253D>

Man kan teste for pollenallergi enten ved hudprøvetest eller ved blodprøve med måling af specifikt IgE overfor inhalationsallergenerne (phadiatop). Både priktest og blodprøve kan give falsk positive og negative resultater. Kun direkte conjunctival- eller nasalslimhinde provokation med mistænkt allergen kan udelukke specifik allergi. Det er dog forbundet med stort ressourceforbrug og ikke mindst en risiko for patienten for anafylaktisk shock. (22,24)

Allergic Rhinitis and its Impact on Astma (ARIA)

Patofysiologisk er der store ligheder mellem allergisk rhinitis og astma; og allergisk rhinitis er associeret med astma. Op til 80% af astmapatienter har rhinitsymptomer med eller uden påvist allergi - og af varierende sæsonbetoning. 20-40% af patienter med allergisk rhinit har astma.

Med baggrund i ovenstående, udarbejdede en international arbejdsgruppe under WHO i 2001 en ny inddeling af SAR; Allergic Rhinitis and its Impact on Astma. Den harmonerer med GINA klassifikationen (15) for astma, ved at klassifikationen er baseret på varigheden af symptomer og symptomernes påvirkning af patientens hverdag.

Inddeling:

| | |
|--|--|
| Intermitterende rhinitis: Symptomer < 4 dage om ugen eller < 4 uger pr år | Persisterende rhinitis: Symptomer >4 dage om ugen eller > 4 uger pr år |
| Milde: normal søvnrytme, normale daglige gøremål, normalt arbejds/skoleliv, ingen generende symptomer. | Moderate/svære: unormal søvnrytme, forhindringer i daglige gøremål, problemer med arbejds/skoleliv, generende symptomer. |

BEHANDLING AF SÆSONBETINGET ALLERGISK RHINITIS

Det er vigtigt at behandlingsindsatsen er systematiseret og inkluderer patient edukation, allergensanering samt farmakologisk behandling.

IRF behandlingsstrategi

Behandlingsstrategien lægger sig op ad ARIA rapporten. Med baggrund i ARIA inddelingen grupperes patienterne som havende intermitterende eller persisterende symptomer. Herefter grupperes de igen i to grupper afhængigt af om symptomerne er milde eller moderate/svære.

Man kan herefter følge nedenstående:

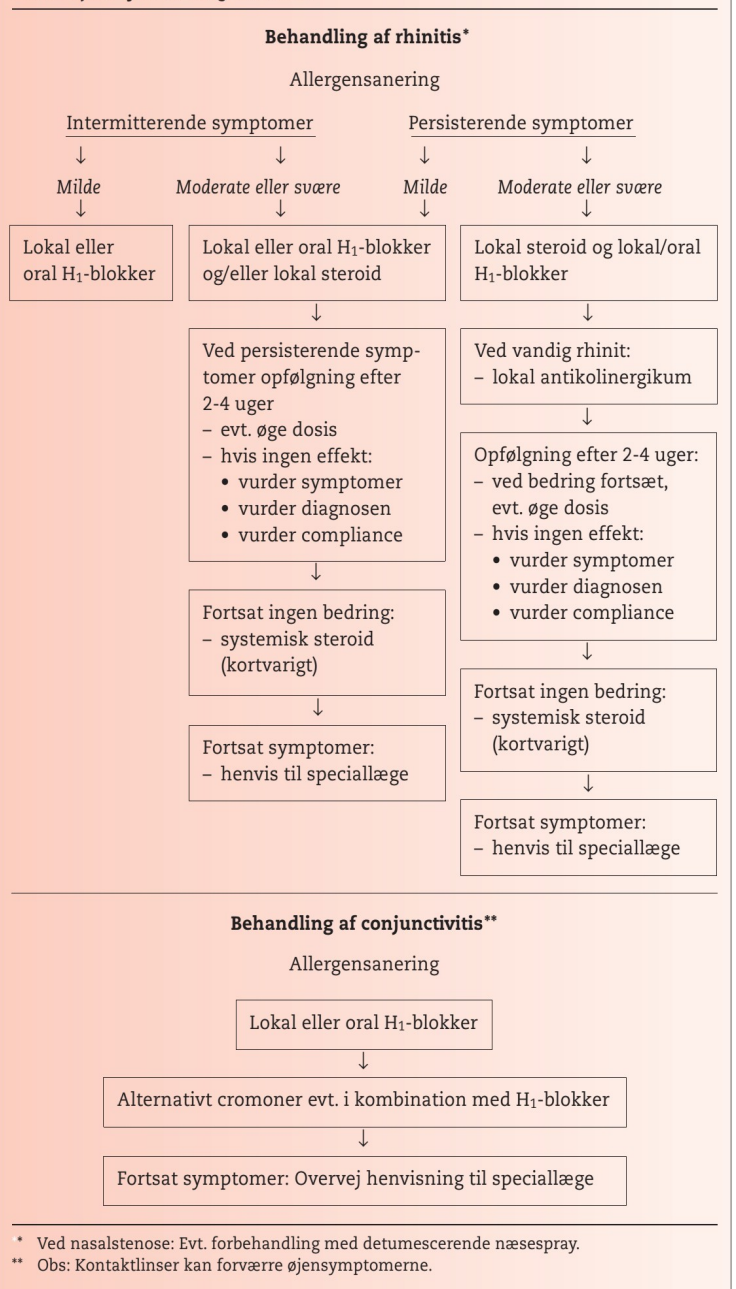
Allergensanering

Luftbårne allergener er umulige helt at fjerne uden det medfører u hensigtsmæssige indskrænkninger i livsførelsen. Ved en reduktion i allergen mængden vil mange opnå midlertidig symptomlindring og mulig reduktion af den farmakologiske behandling. Almene råd der nedsætter ekspositionen er fx. at holde vinduer/døre lukkede midt på dagen - hvor der er flest pollen i luften, tage bad om aftenen for at afvaske pollen, undlade at tørre tøj udendørs og installere pollenfiltre i ventilationsanlæg (biler, huse). Patienter opfordres også til at følge med i pollentallene som opgøres i sæsonen.

Patienterne skal endvidere være opmærksomme på krydsallergi, hvor kroppen ikke kan kende forskel på forskellige allergener. Derfor kan en specifik allergi over for et luftbårent allergen også give allergiske reaktioner ved visse fødevarer. Birkepollenallergi kan således give reaktioner fra både hasselnød, jordnød, abrikos, kirsebær mv.

(19)

Figur 2. Behandling af rhinitis og conjunctivitis. Omarbejdet efter ARIA guidelines.



Allergen specifik immunoterapi (allergivaccination)

Behandlingen består i at eksponere stigende mængde af allergen subcutant (SCIT = subcutan immunoterapi) eller per oralt (SLIT = sublingual immunoterapi).

Behandlingsvarigheden er 3-5 år.

Det er den eneste behandling der er potentielt kurativ. 80% af vaccinerede opnår reducerede symptomer og medicinbehov, men kun sjældent ses fuld symptomfrihed.

Ulemperne ved allergen specifik immunoterapi er at behandlingen er forbundet med potentiel risiko for varierende grader af anafylaktiske reaktioner. Vaccinationerne skal derfor foregå under anafylaksi beredskab. Det kræver uddannet personale og læger, udstyr og lokaler. Desuden er selve lægemidlet der vaccineres med dyrt. Samlet set bliver vaccinationerne dyre og bivirkningerne potentielt meget alvorlige. (21,23)

Symptomatisk behandling

Antihistamin (H1)

I dag anvendes næsten udelukkende H1-receptor antagonist. De ældre sederende præparater anses for obsolete.

Antihistaminerne udmærker sig ved at virke på nys, øjensymptomer og sekretion, men i mindre grad på nasalstenosen.

Anslagstiden er 30 minutter ved lokalbehandling (øjne-/næsedråber) og 30-60 minutter ved systemisk behandling (tablet). Virkningen vedholder ca. 1 døgn. Da virkningen indtræder hurtigt kan patienter med få symptomer bruge tabletterne ved behov, hvor mere påvirkede patienter kan have behov for fast behandling i pollensæsonen. Nogle patienter lider af allergi over for fx husstøvmider, som findes året rundt, hvorfor behandlingen også behøves året rundt. Der er ikke klinisk evidens for at foretrække nogle (dyre) præparater frem for andre (7).

Fordelene ved at behandle med antihistaminer i tablet og dråbeform (næse- og øjne) er at behandlingen er billig, bivirkningerne er meget få og præparaterne kan købes i håndkøb.

Det er desværre ikke alle som kan klare sig udelukkende med antihistaminer.

Intranasal steroidbehandling (INSC)

INCS er en effektiv behandling af specielt nasalstenosen. Behandlingen skal være fast gennem sæsonen, da virkningen indtræder efter 2-4 dage (dog hurtigere ved de nyere præparater), men først er maksimal efter 2-4 uger. Det er derfor vigtigt, at behandlingen påbegyndes nogle uger før forventet symptomdebut. Man kan evt. forberede næseslimhinden med detumescerende næsespray de første 7-10 dage.

Præparaterne er tilnærmet ækvipotente, men varierer med hensyn til pris, graden af systemisk optagelse og tidspunkt for effektens indtræden. Vi har ikke fundet anbefalinger der fremhæver nogle lægemidler frem for andre (7, 13,14)

Bivirkningerne er lokale (epistaxis, ulcerationer) . I rekommanderede doser er der ingen systemisk påvirkning (7,13).

Systemisk steroid (SCS)

Ved anvendelse af SCS opnår man en potent antiinflammatorisk effekt - blandt andet ved en hæmning af IL-2 og TNF. Virkningen pr. vægtenhed varierer betydeligt præparaterne mellem, mens de metaboliske virkninger og virkninger på hypothalamus og hypofysen er næsten ens.

Mineralocorticoid effekten er generelt reduceret. (12)

Den fysiologiske daglige cortisol produktion er på 20-25 mg, hvilket svarer til 4-5 mg prednisolon (16). For bivirkninger gælder generelt, at de er afhængige af dosis og behandlingsvarighed. Der er en markant bivirkningsprofil - og her er nævnt en række væsentlige:

Risiko for at hæmme den endogene cortisol produktion/binyrebark insufficiens, Cushings syndrom, hyperglykæmi, osteoporose, øget modtagelighed for infektioner, hudpåvirkninger (striae, acne og ved IMSCS subcutan fedtnekrose) og psykiske påvirkninger (rastløshed, eufori og depression).(12)

Peroral behandling (OSCS)

Der er god og let absorption af tablet Prednisolon via mave-tarmkanalen med anslagstid på 1 time.

Prednisolon bør foretrakkes frem for Prednison der først skal omdannes til Prednisolon i leveren.

Per oral behandling giver mulighed for let at justeres den daglige steroid dosis, men den totale dosis er ofte højere end intramuskulær injektion.(10,12)

Intramuskulær injektion (IMSCS)

Depotpræparater er ofte en kombination af en hurtigt optagelig vandopløselig komponent og en langsomt optagelig komponent (fx. acetat). Dette for at sikre et hurtigt anslag samt en protraheret virkning. De fleste har en anslagstid på få timer, mens virkningen varer 4-6 uger.

Andre præparater

Natriumcromoglicat (Lomudal) hæmmer frigørelsen af inflammatoriske mediatorer - og kan derfor virke forebyggende, men ikke anfaldskuperende.(26)

Antikolinergika (Ipratropium) blokerer næseslimhindens receptorer for acetylcholin, førende til en udtalt antisekretorisk effekt (kirtlerne i næsen innerveres udelukkende fra parasympaticus). (27)

Leukotrien-receptorantagonister (Montelukast) hæmmer leukotriener som er inflammatoriske mediatorer og tillader en reduktion i steroid brug. Evidensen er stærkest ved astma, men der findes en vis dokumentation ved SAR (18).

FORMÅL MED FORSKNINGSGOPGAVEN

Vores primære formål er at afklare hvilken plads intramuskulær corticosteroid har i behandlingen af sæsonbetinget allergisk rhinitis. Specielt er vi interesserede i hvordan primært virkning og bivirkningsprofil og sekundært pris samt compliance stiller IMSCS i forhold til andre behandlinger, specielt INCS.

Vi oplever at mange patienter synes, at IMSCS er en effektiv og nem behandling. Vores indtryk er at mange læger (os selv inklusive) har en modvilje mod systemisk steroid behandling, hvis problemet kan afhjælpes lokalt. Nogle patienter giver udtryk for at nasalsteroid x 2 dagligt er mere besværligt end injektion 1 x månedligt i 1-2 måneder, fx 1 ml Diprospan (5 mg betamethason, 65 kr/måned)? Overfor står fx nasal Flixonase 100-200 µg (fluticasonpropionat) (65kr/måned).

Er den begrænsede steroid dosis sikker at give enkelte år? Er det sikkert at give 1-2 IMSCS behandlinger årligt i 10 år med god effekt for patienten, som med den nemme administration får rigtig god compliance? Er der forskelle i effekt og bivirkninger mellem IMSCS og INCS som begrundet at INCS har plads foran IMSCS?

MATERIALE OG METODER

Opgaven er baseret på et litteraturstudie. Vi søgte på Pubmed efter videnskabelige artikler om IMSCS og SAR med henblik på at lave et litteraturstudie.

Søgeord på pubmed:

“Intramuscular injection, corticosteroid, hay fever, side effects 2 - 11 artikler

“Intramuscular injection, corticosteroid, hay fever” - 33 artikler

Med det meget få antal artikler har vi efterfølgende lavet manuel søgning, primært ved at vælge “related citations” på Pubmed på de artikler vi fandt interessante, samt kigge på litteraturlisten i de relevante artikler.

En søgning på MESH terms blev enten for smal med kun meget få artikler vi allerede havde fundet, eller for bred med alt for mange artikler uden at de relevante artikler kom først.

I alt endte vi med 9 artikler som alle, mere eller mindre, refererer til hinanden internt.

Pga. den begrænsede mængde litteratur, har vi har ikke fravalgt ældre artikler. Herudover har vi lavet en google søgning på danske ord: allergi, høfeber, rhinit. Her har vi udvalgt de resultater som kommer fra anerkendte faglige institutioner: irf.dk, lægehåndbogen.dk, pro.medicin.dk og medibox.dk. Disse sider benyttes meget i almen praksis, vi mener at de er valide. Desuden har vi brugt den populære lægmands side netdoktor.dk, for at få et overblik over hvad patienterne vil få af oplysninger.

Vi har medtaget IRF's behandlingsvejledninger, da IRF er meget anerkendte i Danmark. IRF er uafhængige af medicinalfirmaer, laver udelukkende vejledninger ud fra god evidens og underlægger sig ikke dogmer eller aktuel kultur. De ser udelukkende på evidensen. I skismaet mellem OCS og IMSCS, påpeger IRF som eneste institution/forfatter at der ikke findes videnskabelige argumenter til fordel for OCS.

De videnskabelige artikler har vi stillet op i et skema (skema 1) med fokus på: design, effektmål og kriterier, resultater og konklusion, anbefaling, bivirkninger. Vi har ikke systematisk vurderet evidensgraden af artiklerne, da de alle klart peger i samme retning.

RESULTATER

Skema 1

| Nr. | År/Forfatter | Design | Effekt mål og kriterier | Resultater og konklusion | Anbefaling | Bivirkninger |
|-----|--------------------------|--|--|--|--|--|
| 1 | 1987 Borum et al. | Double-blind, placebo controlled, group comparative design. 24 patienter: - 12 i behandlingsgruppe - 12 i placebogruppe 1. "Early medication": 80 mg methylprednisolon eller identisk placebo gives i starten af pollensæsonen. 2. "late medication": Som 1. blot givet ved pollen sæson peak. Deltagelse af samme pt. i 1. og 2. i to uafhængige græspollensæsoner | Effekt måles på symptomer og brug af "rescue medication" (antihistamin øjendr. og -tabletter). Eksklusionskriterier: graviditet, pos. priktest overfor andet end græs, astma, rhinoskopi med større anatomiske abnormiteter. | Markant effekt af 80 mg methylprednisolon im. på nasalstenose. Varighed > 4 uger. Placebo behandlede pt. anvendte mere antihistamin end steroidbeh. pt. | Anbefaler at give im. steroid i første halvdel af pollensæsonen. Kun når "first line" therapy (antihistamin og lokal steroid) ikke er sufficient. | Artiklen nævner ingen bivirkninger ved im. steroid. behandling. |
| 2 | 2000 Mygind, Laursen. | Review over offentliggjorte placebo kontrollerede forsøg med anvendelse af SCS for SAR og åbne, randomiserede drug-comparative studier | Effekt mål belyser den systemiske aktivitet (5 studier), den antirhinitiske effekt (3 studier), sammenligner OSCS og IMSCS administration (1 studie) samt den antirhinitisk effekt af de forskellige formularer (hurtigt/langsomt optagelige) af IMSCS (3 studier). Sammenligner SCS og INCS (2 studier). Vurderer graden af bivirkninger. | Systemisk aktivitet: 1 inj. m. IMSCS medfører supprimering af HPA m. max effekt efter 3 dage og helt ophørt efter 3 uger. Ingen tegn på blivende supprimering. Antirhinitisk effekt: Særdeles god effekt på nasalstenose, mindre på nys og sekretion. Sammenligning af OSCS contra IMSCS administration: Ingen forskel i symptomlindring. Antirhinitisk effekt af forskellige IMSCS formularer: Ingen forskel i anslagstid og varighed. Sammenligning af SCS og INCS: Studierne er tvetydige og viser dels at INCS ikke er bedre end | Anbefaler 1. linie behandling med INCS. Beskriver overraskende dårlig dokumentation for behandling med SCS oralt/i.m. Behov for placebo kontrollerede studier, specielt i relation til dosis-respons ved OSCS, effekt af at kombinere 1. linie behandling m. SCS. Teoretisk anbefales OSCS frem for IMSCS, da det giver | De nævnte vedr. HPA. Over 10 år indrapporteret 26 bivirkninger til Lægemiddelstyrelsens abivirkningsregister (subcutanatrofi, lokal reaktion, ændret pigmentering). Estimeret årligt salg af IMSCS inj. er 33000 sv.t erkendt bivirkning i 1 /11.785 tydende på højt terapeutisk index. |

| Nr. | År/Forfatter | Design | Effektmål og kriterier | Resultater og konklusion | Anbefaling | Bivirkninger |
|-----|--------------------------|--|---|---|---|---|
| | | | | placebo - og at de er ækvivalente til at behandle stenose, men INCS behandler nys og sekretion bedre. | mulighed for at variere dosis afhængigt af pollen exposition. (Men vanskelig compliance). | |
| 3 | 2005 Østergaard et al | Systematisk review af 18 artikler udgivet 1960-1988. 2 RCT, 5 placebo studier, 9 sammenlignende studier, 1 åbnet studie, | Effekt måles som klinisk effekt, defineret som fx: generel tilfredshed eller specifikke problemer (øjensymptomer/næsekløe, nasalstenose). Bivirkninger blev målt både som kliniske og fysiologiske, fx HPA akse. Kriterier: voksne med SAR behandlet med en eller flere doser im SCS. | IMSCS var bedre end nasal beclomethason og ligeværdig effektiv med 400 µg nasal budesonid. Effekten af IMSCS begyndte efter få dage og varede 3-5 uger. Oral prednisolon (7.5 mg/dag) havde ækvivalent effekt med 80 mg betamethason. Der var ikke nævneværdig forskel i effekt af forskellige stoffer eller doser (8-16 mg dexamethason). Større dosis havde dog længere varighed. | SCS anbefales som behandlingsregime forudsat der ikke er kontraindikationer (diabetes, tuberkulose, osteoporose eller keratitis). IMSCS er bedre end INCS. Der bliver ikke angivet hvilken prioritet IMSCS har i forhold til fx INSC eller antihistamin behandling. IMSCS bør gives i gluteal muskulaturen for at undgå atrofi. | Ingen alvorlige bivirkninger blev rapporteret ud af 949 injektioner. 14 subkutane irritationer med let atrofi i regio deltoideo som genfyldtes over tid. Fysiologisk blev der målt nedsat plasma cortisol i dage efter IMSCS, men normaliserede niveauer efter 3 uger. Ingen påvirkning af blodtryk eller vægt. Ubetydelig stigning i blodsukker er set. De brugte doser giver ikke mistanke om øget risiko for fx osteoporose. |
| 4 | 1998 Dahl, Laursen | Litteraturgennemgang, opgørelse af bivirkninger fra centrale danske databaser | Litteraturgennemgang samt opgørelse over anmeldte bivirkninger. | God effekt af IMSCS | IMSCS kun hvis lokalbehandling ikke har effekt. | Få bivirkninger, ingen alvorlige bivirkninger. Eneste kendte senfølger er atrofi i subcutis. Alle sene bivirkninger er tilskrevet kvinder |

| Nr. | År/Forfatter | Design | Effektmål og kriterier | Resultater og konklusion | Anbefaling | Bivirkninger |
|-----|--------------------------------------|--|---|---|---|--|
| 5 | 2006 Wikström- Jonsson, Vitols | Spørgsmål/svar. Regionala läkemedelsinformations- centralerna (LIC) | Effektmål er klinisk effekt af OSCS contra IMSCS behandling samt INCS contra IMSCS behandling ved SAR. Endvidere bivirkninger ved primært IMSCS behandling. Kort gennemgang af enkelte studier og anbefalinger | OSCS behandling med Prednisolon 7,5 mg x 1 har god effekt på nasalstenose, men ikke på nys og sekretion. Prednisolon 30 mg x 1 har god effekt på alle symptomer. IMSCS behandling med 80 mg Depo-medrol har god effekt på nasalstenose og nogen effekt på øjensymptomer. Effekt varighed minimum 4 uger. Ingen effekt på nys el. sekretion. Samme dosis Depo- medrol har ligeværdig effekt på nasalstenose med Budesonid 200 µg x 2. | SCS anbefales når anden behandling ikke hjælper. Grundet muligheder for at stoppe/hurtig tilpasse behandlingen (pollental), jvf. ARIA anbefales OSCS. Bestemt dosis ikke anbefalet. Der nævnes, at man bør overveje ikke at udsætte kroppen for større stress (fx. kirurgi) i ugerne efter. | Ved IMSCS ses signifikant sænkede endogene cortisol niveauer i op til 3 uger. Allergiske reaktioner ses ved <1/1000. Lokale reaktioner ses ved ca. 1/11000 (subcutan atrofi). |
| 6 | 2000 IRF | Behandlingsstrategi | Litteraturgennemgang. Der er ikke beskrevet hverken effektmål eller kriterier | God effekt af både INCS og IMSCS. Den da gældende WHO rapport anbefaler OSCS fremfor IMSCS uden hverken argumentation, eller dokumentation | Trinvis opbygget behandlingsstrategi, 4 trin. Kun 4. trin indbefatter SCS. Kontraindikationer: diabetes, herpes keratit og glaukom, børn og gravide. | Få bivirkninger af INCS og SCS. SCS bør ikke gives hver måned da det kan give Cushing symptomer. |
| 7 | 2006 IRF | Behandlingsstrategi | Nye kriterier for inddeling af rhinitis ud fra varighed, symptomer samt påvirkning af dagligdagen. Bearbejdet efter ARIA guidelines (intermitterende eller konstant rhinitis, milde eller moderate/svære symptomer). | SCS fjerner de allerfleste symptomer (statement). | Trinvist opbygget behandlingsstrategi: Allergensanering-> lokal el. oral H1- blokker og/eller INCS-> kortvarig SCS behandling. OSCS: Prednisolon 12,5-25 mg x 1 dgl. IMSCS : Højt skattet behandling - givet 1- 2 x i sæsonen. | For OSCS og IMSCS beskrives kun sjældne bivirkninger. Hyppigst øget sultfølelse og mere energi, enkelte kan få depression. For IMSCS endvidere lokal fedtnekrose |

| Nr. | År/Forfatter | Design | Effekt mål og kriterier | Resultater og konklusion | Anbefaling | Bivirkninger |
|-----|------------------------|--|--|--|---|--|
| 8 | 1988 Laursen et al. | RCT, Dansk. Double-blind/double-dummy. 30 birkepollenallergikere randomiseres til: - IMSCS, diprospan 2 ml (n=10) - INCS, beclomethason 100µg x2 daglig i 4 uger (n=9) - Placebo (n=11) | Effekt måles på symptomer og forbrug af antihistamin. Behandling initieres ved birkepollensæson start. Eksklusionskriterier: hyposensibilisering, steroidbehandling indenfor 3 måneder, DM, arteriel hypertension, sygdomme i lever/thyroidea, gravide. | I.m diprospan behandling havde størst effekt på rhinoconjunctivale symptomer. Mindre, men signifikant effekt af lokalbehandling. | Anbefaler IMSCS behandling. -let administration. -hurtig symptomlindring. | Ingen alvorlige bivirkninger. To patienter med kløende udslæt. Kortvarig, men reversibel suppression af HPA-aksen (3 uger) |
| 9 | 1988 Pichler et al. | RCT, double-blind. 30 patienter med høfeber randomiseres til -INCS, budesonid 400 µg (n=16) -IMSCS, methylprednisolon 80 mg (n=14). -placebo injektion/spray | Effekt måles på symptomer. Tager højde for variation i pollental. I behandlingsperioden må der tages antihistamin; registrering af dosis. Artiklen tager ikke højde for antihistamin brug i resultatet. Eksklusionskriterier: alder, graviditet, ulcus ventriculi, DM, nasal polypper, kronisk resp. sygdom, systemisk- el. infektionssygdom, hyposensibilisering indenfor 1 år, medicin som kan påvirke resultatet. | INCS og IMSCS giver reduktion i allergiske symptomer. "Næse-relaterede" symptomer er mest følsomme for INCS. Øjensymptomer og nasalstenose behandles lige effektivt. | Ligeværdige behandlinger. Akutte næsesymptomer synes behandlet bedst med INCS. | IMSCS medfører signifikant depression af cortisol efter 1 uge. |

DISKUSSION

Vores litteraturstudie viser at svær SAR kan behandles effektivt med IMSCS, at effekten er ligeværdig med INCS og at korttidsvirkningerne er få og minimale såfremt man holder injektionsstedet til glutealmuskulaturen - og ikke injicerer i m. deltoideus, hvor der er større risiko for subkutan atrofi (4,5).

Det er en relativ kontraindikation med diabetes, da steroid øger blodsukkeret. For raske patienter synes en blodsukkerstigning i få døgn efter IMSCS ubetydelig (2,3). Der er ikke beskrevet strategier til anvendelse IMSCS hos diabetes patienter. IMSCS bør derfor undgås hos diabetespatienter, men kan overvejes ved tungtvejende grunde og med hyppig kontrol og behandling af blodsukkeret.

Der er ikke undersøgt for langtidsvirkninger af IMSCS. Flere forfattere (3) nævner osteoporose som en risiko, men den må anses som værende minimal. Risikoen for osteoporose beskrives ved doser over 5 mg prednisolon dagligt gennem 3 måneder (450 mg prednisolon) (25). 1 ml diprospan (7 mg betamethason) svarer til 40 mg methylprednisolon. Det er desværre vanskeligt at sammenligne glukokortikoiders styrke når de indgives i forskellige formuleringer. (Selv lunge deponering med 2 forskellige devices kan ikke sammenlignes (17)).

I forlængelse heraf vil det være ønskeligt om der var undersøgelser der belyser fx. risikoen for osteoporose ved 1-2 injektioner IMSCS årligt gennem 10 år. Et prospektivt studie som belyser dette kan dog være svært at få gennemført, da risiko for dropout vil være stor. Patienterne er ofte unge og raske, hvorfor de sjældent har kontakt til sundhedsvæsenet. Der kan være år hvor de ikke har behov for IMSCS. De behandles i almen praksis og den enkelte læge får formodentlig ikke opkoncentreret patienter nok til at få rutine i at indberette. Dermed vil den enkelte læge over mange år skulle indberette få patienter. Der vil være risiko for ændringer i læge-patient forholdet, enten flytter patienten til en læge der ikke er med i projektet, eller at lægen ophører i projektet.

Herudover vil opfølgningstiden være lang (perioden fra SCS-eksponering i 20-30 års alderen, til etableret osteoporose >50års alderen, vil være årtier). En mulighed ville være et retrospektivt studie, hvor man med baggrund i receptdatabasen, ser brug af IMSCS medicin og oplysninger om osteoporose, diabetes og depressions medicin. Evt kan man, i et case control studie, identificere enkelte patienter med stort brug af IMSCS og undersøge deres frekvens af osteoporose, depression og diabetes.

Tidspunktet for optimal effekt af IMSCS belyses af Borum (1). I dette studie gives IMSCS i starten af pollensæsonen eller ved pollen“peak”. Artiklen konkluderer, at der opnås størst effekt, når IMSCS gives i første halvdel af pollensæsonen- mest optimalt efter 2-3 uger med stigende pollental/ tiltagende symptomer. Årsagen til denne anbefaling begrundes med, at man da er sikker på at have høje pollental nogle uger fremadrettet og derfor har brug for steroid effekten. Endvidere har der forinden været mulighed for at afvente effekt af første og anden linie behandling (antihistamin, INCS). Vi er enige i denne betragtning, da det giver det laveste steroid forbrug. Såfremt patienterne blindt bliver tilbudt IMSCS ved start af pollen sæsonen, risikerer man at patienterne overbehandles: 1)

'Behandlingsvinduet' rammer for tidligt og der bliver behov for et yderligere vindue. 2) Der kan være år hvor man ikke har behov for behandling. Eftersom effekten begynder efter få timer/dage, kan patienten blot henvende sig når problemet opstår.

Formuleringerne af de forskellige IMSCS præparater vurderes af Mygind, Laursen og Dahl (2). På baggrund af 3 artikler vurderes efficacy målt som anslag, varighed og effekt. Man sammenligner rent langsomt opløselige formuleringer med kombinationer af hurtigt - og langsomt opløselige. Konklusivt findes ingen åbenlyse fordele ved at foretrække nogle formuleringer frem for andre. Det bemærkes dog at langsomt optagelige har et relativt hurtigt anslag på 3-5 timer, (som helt modsvarer kombinationerne).

Når SCS er indiceret, synes der at være konsensus artiklerne imellem (2,5,7) om en anbefaling af OSCS frem for IMSCS. Vi finder dog mangel på evidens til at understøtte en sådan anbefaling - og den afleder flere spørgsmål.

Der fremføres følgende fordele for OSCS: Muliggør restriktivt brug af steroid, hvilket er muligt da daglig dosis kan justeres efter pollental/symptomatologi. Muligt hurtigt at afslutte behandlingen når pollensæsonen slutter. Kræver ikke injektion ved lægelig konsultation.

Vi ser dog flere problemer ved denne anbefaling.

Der er studier med daglige prednisolon doser varierende mellem 7,5 mg (som behandler nasalstenosen) og 30 mg (behandler alle symptomerne). Hvad er den optimale dosis - og hvor meget skal man justere den daglig dosis op/ned ved ændring i pollental/ symptomatologi? Skal der for eksempel være tærskelværdier i pollenskalaen som udløser en ekstra tablet?

Risikoen for dårlig compliance er øget ved OSCS (patienterne skal huske medicinen, tage den i rette - gerne mindst mulige - dosis). Det vil kræve en grundig lægelig introduktion/eksklusion til brug og styring, med risiko for at patienterne overbehandler sig selv for at sikre symptomfrihed. Peroral behandling vil muligvis opstartes tidligere i sæsonen -når 1. linie behandling kunne være sufficient - fordi tilgængeligheden til en recept er lettere end til en konsultation.

Spørgsmålet er også om man opnår et samlet set mindre steroid forbrug når 1 injektion methylprednisolon 80 mg er ækvivalent med 20 prednisolon tabletter a 5 mg. (2).

Lægemiddelhåndbogen.dk angiver dog at ved intramuskulær administration af steroid er præparaternes styrke ændret betydeligt og en sammenligning med per oral ikke mulig (12).

KONKLUSION

Artiklerne er generelt samstemmende om at SCS er en god og effektiv behandling, som dog først er indiceret når 1.linie behandling med lokal/systemisk antihistamin og INCS er afprøvet. Anbefalingerne går i retning af at bruge OSCS frem for IMSCS, da det - i teorien - muliggør et mere restriktivt steroid forbrug. Vi mangler dog evidens for at det reelt set forholder sig sådan.

Ingen artikler fraråder behandling med SCS og ingen artikler beskriver alvorlige bivirkninger ved brug af SCS.

Der mangler dog viden om langtidsbivirkningerne ved et gentagende brug af SCS for SAR. Akkumuleres der risici ved 1-2 injektioner om året i 10-20 måske 30 år? Det kunne være interessant at få belyst. Den manglende forskning i emnet SCS og SAR undrer os. En mulig forklaring kan være at disse patienter primært behandles i almen praksis, hvor forskningsaktiviteten først de seneste år er kommet på højde med sygehusspecialerne. Mange patienter ville nok være glade for 1-2 årlige behandlinger med IMSCS frem for daglig behandling med INSC, men indtil langtidsbivirkninger er belyst er vi enige i IRF's behandlingsstrategi (figur 2)(7).

FORKORTELSER

IMSCS: Intramuskulær systemisk corticosteroid

SCS: Systemisk corticosteroid

INCS: Intranasal corticosteroid

OSCS: Oral systemisk corticosteroid

SAR: Seasonal allergic rhinitis

DM: Diabetes mellitus

HPA akse: Hypothalamisk-pituitær-adrenal akse

ARIA: Allergic Rhinitis and its Impact on Astma

LITTERATURLISTE

1. Borum P, Grønborg H, Mygind N. Seasonal allergic rhinitis and depot injection of a corticosteroid. Evaluation of the efficacy of medication early and late in the season based on detailed symptom recording. *Allergy*. 1987 Jan;42(1):26-32.
2. Mygind N, Laursen LC, Dahl M. Systemic corticosteroid treatment for seasonal allergic rhinitis: a common but poorly documented therapy. *Allergy*. 2000 Jan;55(1):11-5.
3. Østergaard MS, Østrem A, Söderström M. Hay fever and a single intramuscular injection of corticosteroid: a systematic review. *Prim Care Respir J*. 2005 Jun;14(3):124-30.
4. Dahl M, Laursen LC. Allergisk rhinoconjunctivitis behandlet med intramuskulært injiceret glukokortikoid. *Ugeskrift for læger* 1998 Jul 6;160(28):4231-3
5. Wikström-Jonsson E, Vitols S. Systemisk steroidbehandling vid allergisk rinit. *Läkartidningen* 2004;103; 661
6. N Mygind. Høfeber/rhinitis Lokal versus depotsteroid. *Rationel Farmakoterapi* 3, Maj 2000. [Institut for rationel farmakoterapi, Lægemiddelstyrelsen]
7. L Frølund. Farmakologisk behandling af allergiske lidelser i øjne og næse. *Rationel Farmakoterapi* 6, Juni 2006 [Institut for rationel farmakoterapi, Lægemiddelstyrelsen]
8. Laursen LC, Faurschou P, Munch EP. Intramuscular betamethasone dipropionate vs. topical beclomethasone dipropionate and placebo in hay fever. *Allergy*. 1988 Aug;43(6):420-4.
9. Pichler WJ, Klint T, Blaser M, Graf W, Sauter K, Weiss S, Witschi K. Clinical comparison of systemic methylprednisolone acetate versus topical budesonide in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy*. 1988 Feb;43(2):87-92.
10. Høfeber - Netdoktor.dk [Internet] <http://www.netdoktor.dk/sygdomme/fakta/hoefeber.htm> [citeret 29.maj.2013]
11. Langdahl B. Nye behandlingsmuligheder ved osteoporose. IRF.dk [Internet]http://www.irf.dk/dk/publikationer/rationel_farmakoterapi/maanedsbld/2009/nye_behandlingsmuligheder_ved_osteoporose.htm[citeret 29.5.2013]
12. Rasmussen ÅK. Glukokortikoider. *Medicinhåndbogen.dk* [Internet] <http://www.medicinhaandbogen.dk/Laegemiddelgrupper/Grupper/171030#IndledningLK> [citeret 29.5.2013]
13. Allergisk rhinit (høfeber) - Sundhed.dk. [Internet] <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/oere-naese-hals/tilstande-og-sygdomme/naese-og-bihuler/allergisk-rhinit-hoefeber/> [Citeret 3.6.2013]
14. Glukokortikoider (sygdomme i næse og bihuler) - pro.medicin.dk. [Internet] <http://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/Grupper/259040> [Citeret 3.6.2013]
15. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2012. [Internet] <http://www.ginasthma.org/> [Citeret 3.6.2013]
16. Stengaard-Pedersen K. 6.1.4.2 Glukokortikoid - oversigt. [Internet] http://e-dok.rm.dk/e-dok/e_700305.nsf/UI2/3FED29E8D14CE060C1257440003A45C1?OpenDocument [Citeret 3.6.2013]

17. Szeffler S. Equivalence between oral prednisone and fluticasone in terms of systemic activity. [Internet]<http://www.aaaai.org/ask-the-expert/equivalence-oral-prednisone-and-fluticasone.aspx>[Citeret 3.6.2013]
18. Leukotrien-receptorantagonister - Sundhed.dk. [Internet] <http://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/grupper/263075> [Citeret 3.6.2013]
19. Krydsallergimønstre - Sundhed.dk [Internet] <https://www.sundhed.dk/borger/sygdomme-aa/aa/hud/sygdomme/diverse/krydsallergimoenstre/> [Citeret 3.6.2013]
20. Pollen kalender for læger - Astma Allergiforbundet. [Internet] <http://hoefeber.astma-allergi.dk/pollenkalenderen/pollenkalenderforlaeger?doAsUserId=w%252Fw4ESIsa1A%253D> [Citeret 3.6.2013]
21. Sæsonbetinget allergisk rhinitis - Medibox.dk. [Internet] Medibox.dk [Citeret 3.6.2013]
22. Allergitest - Sundhed.dk [Internet] <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/undersogelser-og-proever/undersogelser/oevrige-undersogelser/allergitest/> [citeret 3.6.2013]
23. Allergivaccination - Sundhed.dk [Internet] <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/allergi/tilstande-og-sygdomme/behandling/allergivaccination/> [Citeret 3.6.2013]
24. RAST - sundhed.dk. [Internet] <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/undersogelser-og-proever/klinisk-biokemi/blodproever/rast/> [Citeret 3.6.2013]
25. Nye behandlingsmuligheder ved osteporose - Institut for rationel farmakoterapi. [Internet] http://www.irf.dk/dk/publikationer/rationel_farmakoterapi/maanedsbld/2009/nye_behandlingsmuligheder_ved_osteporose.htm [Citeret 3.6.2013]
26. Antiallergika ekskl. glukokortikoider - pro.medicin.dk. [Internet] <http://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/Grupper/259030> [Citeret 3.6.2013]
27. Antikolinergika (sygdomme i næse og bihuler) - pro.medicin.dk. [Internet] <http://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/grupper/259065> [Citeret 3.6.2013]