



AALBORG UNIVERSITY
DENMARK

Aalborg Universitet

Rationel anvendelse af systemisk kortikosteroid i behandling af KOL, astma og allergisk rinitis

Weinreich, Ulla Møller; Ulrik, Charlotte Suppli

Published in:
Ugeskrift for læger

Creative Commons License
CC BY-NC-ND 4.0

Publication date:
2022

Document Version
Også kaldet Forlagets PDF

[Link to publication from Aalborg University](#)

Citation for published version (APA):

Weinreich, U. M., & Ulrik, C. S. (2022). Rationel anvendelse af systemisk kortikosteroid i behandling af KOL, astma og allergisk rinitis. *Ugeskrift for læger*, 184(11), 1041-1045. Artikel V09210680.
<https://ugeskriftet.dk/videnskab/rationel-anvendelse-af-systemisk-kortikosteroid-i-behandling-af-kol-astma-og-allergisk>

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal -

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at vbn@aub.aau.dk providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V09210680

Rationel anvendelse af systemisk kortikosteroid i behandling af KOL, astma og allergisk rinitis

Ulla Møller Weinreich^{1, 2} & Charlotte Suppli Ulrik^{3, 4}

1) Lungemedicinsk Afdeling, Aalborg Universitetshospital, 2) Det Kliniske Institut, Aalborg Universitet, 3) Lungemedicinsk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Hvidovre Hospital, 4) Institut for Klinisk Medicin, Københavns Universitet

Ugeskr Læger 2022;184:V09210680

HOVEDBUDSKABER

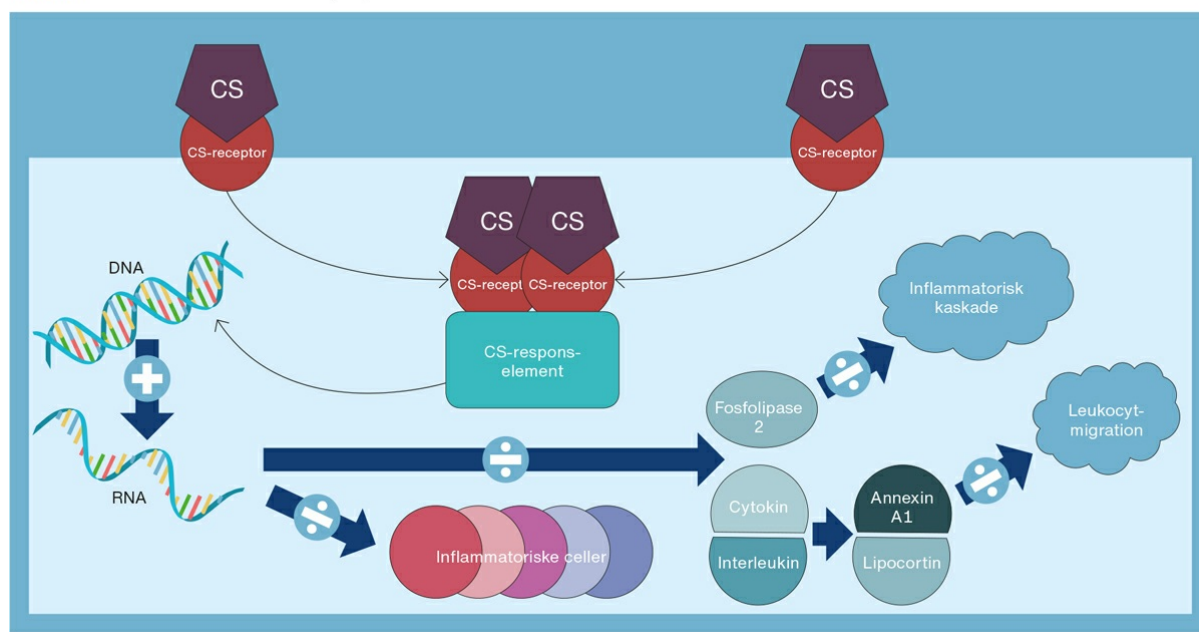
- Selv kortvarig brug af oralt kortikosteroid har u hensigtsmæssig fysiologisk effekt.
- Adhærens til lokal behandling er et fokusområde.
- Der er stort set altid alternativer til oral kortikosteroidbehandling ved stabil obstruktiv lungesygdom og allergisk rinitis.

Den antiinflammatoriske effekt af kortikosteroid (CS) er velkendt og benyttes inden for lungemedicinen til behandling af bl.a. astma, KOL og allergisk rinitis. Det er velbeskrevet, at systemisk CS-behandling er associeret med en lang række af, også mere alvorlige, bivirkninger. I denne artikel vil vi derfor gennemgå rationale for brug af systemisk CS i behandlingen af astma, kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) og allergisk rinitis, inklusive potentielle risici ved behandlingen.

KORTIKOSTEROID

CS har effekt på utallige trin i den inflammatoriske proces. Molekylet binder sig til glukokortikoidreceptoren og komplekset af molekylet, og receptoren aktiveres. Komplekset passerer over cellemembranen til nucleus. Processerne, som glukokortikoid respons-elementet initierer, ses i **Figur 1**. Effekten af CS persisterer, længe efter det ikke længere kan detekteres i blodet på grund af den intracellulære virkningsmekanisme [1].

FIGUR 1 Effekten af kortikosteroid (CS) i cellens nucleus.



DE IKKEØNSKEDE EFFEKTER AF KORTIKOSTEROID

At systemisk behandling med CS medfører en lang række uensigtsmæssige fysiske manifestationer, er velkendt. Ud over den antiinflammatoriske effekt påvirkes også kulhydrat-, protein-, lipid-, knogle- og calciummetabolisme. Derudover påvirkes den kardiovaskulære homøostase, og det adrenerge respons supprimeres, ligesom CS-behandlingen påvirker stort set alle endokrine systemer [2]. Desuden ses effekt på væske- og elektrolytbalancen, da CS også har en vis mineralo-kortikoid effekt [1]. Cerebralt har CS effekt på hippocampusfunktionen [3]. Den systemiske påvirkning resulterer i en lang række uensigtsmæssige helbredseffekter hos patienten: hyperglykæmi grundet glukoneogenese; fysiske forandringer grundet ændringer i fedtdeponering og kroppens væv; kutane og oftalmologiske ændringer grundet ændringer i proteinmetabolismen og afkalkning af knogler grundet ændringer i calciummetabolismen [2]. Endokrinologisk ses ofte vægtøgning, manifest diabetes mellitus og hyperlipidæmi [4]. Cerebralt påvirkes søvn, humør og hukommelse [4]. I tilgift øges infektionstendens og sårheling nedsættes grundet påvirkningen af det inflammatoriske respons [1].

ORAL KORTIKOSTEROIDBEHANDLING AF PATIENTER MED ASTMA I STABIL FASE

Tillæg af lavdosis oral CS-behandling (OCS) ($\leq 7,5$ mg prednisolon pr. dag) i Global Initiative for Asthma (GINA) trin 5-behandling anføres i flere guidelines som en mulighed til patienter med svær astma [5], men der foreligger ikke kontrollerede studier, der dokumenterer effekten (evidens D), hvorimod associationen med betydende bivirkninger er veldokumenteret [6]. Vedligeholdelsesbehandling med OCS til patienter med svær astma er derfor ikke anbefalet behandling [7], da patienter med svær astma, der må forventes at have effekt af OCS, er patienter med type 2-astma (astma drevet af eosinofil inflammation og/eller allergi), der har veldokumenteret effekt af biologisk behandling. Patienter med mulig svær astma, dvs. dårlig symptomkontrol og/eller hyppige eksacerbationer, trods god inhalationsteknik og adhærens til anbefalet behandling, og patienter i fast OCS bør derfor henvises til videre udredning og behandling hos en astmaspecialist. Ved fortsat dårlig sygdomskontrol efter udelukkelse af forværende faktorer og forsøg med anden tillægsbehandling, inkl. biologisk behandling,

kan lavdosis-OCS overvejes, men en grundig vurdering i det enkelte tilfælde er vigtig, da denne gruppe af patienter ikke kan forventes at opnå bedre astmakontrol på behandlingen. Patienterne skal informeres om potentielle bivirkninger. Ved forventet behandlingsvarighed ≥ 3 måneder skal patienterne vurderes og monitoreres for binyrebarkinsufficiens og osteoporose og om nødvendigt sættes i behandling.

SYSTEMISK KORTIKOSTEROIDBEHANDLING AF PATIENTER MED ASTMA MED AKUT EKSACERBATION

Eksacerbationer repræsenterer en akut eller sub-akut forværring i symptomer og lungefunktion i forhold til patientens vanlige status, men ses også som debut af astma. Den kliniske effekt af systemisk CS er veldokumenteret hos patienter med akut eksacerbation i astma. I henhold til GINA-guidelines anbefales OCS iværksat, når der ikke i forbindelse med moderat forværring er opnået effekt af øget mængde inhalationssteroid i løbet af få dage, eller hvis patienten får pludselig, svær eksacerbation [7]. Behandling af eksacerbation med korttidsvirkende beta-2-agonist anbefales ikke [7]. Den anbefalede daglige dosis til voksne er 1-2 mg/kg OCS, dog maks. 50 mg, i 5-10 dage [8]. Patienterne skal informeres om hyppigt forekommende bivirkninger, inkl. søvnforstyrrelser, øget appetit, reflux og humørsvingninger, og bør have en skriftlig vejledning om håndtering af astmaeksacerbationer [8].

ORAL KORTIKOSTEROIDBEHANDLING AF PATIENTER MED KOL I STABIL FASE

Før udvikling og implementering af inhalationsmedicin til behandling af KOL var OCS-behandling en væsentlig del af behandlingstilbuddet til denne gruppe patienter. OCS viste da også en statistisk signifikant effekt på patienternes lungefunktion, med et number needed to treat på 7 [9]. I et Cochranereview fra 2005 påvistes det, at der var tale om en gennemsnitlig forbedring i lungefunktion på 53 ml, mens den minimale klinisk signifikante forskel er 100 ml [10]. Desuden forbedredes patienternes gangdistance gennemsnitligt med 29 m/12 min, den minimale klinisk signifikante forskel var 15-30 m/6 min [11]. Man så i de inkluderede studier en oddsratio på 7,8 for utilsigtet effekt af behandling med OCS. Der er ingen evidens for langvarig positiv effekt af OCS-behandling på lungefunktion, gangdistance eller dyspnø hos stabile KOL-patienter [12]. Et enkelt studie med langtidsofølgning af matchede, stabile patienter med KOL viste endog en overdødelighed hos patienter, som behandlede med fast OCS [13].

ORAL KORTIKOSTEROIDBEHANDLING AF PATIENTER MED KOL MED AKUT EKSACERBATION

OCS er en anerkendt behandling af akut forværring af KOL [12]. Den systemiske behandling viste i de initiale studier på området at mindske dyspnø og reducere varigheden af hospitalsindlæggelser [14]. Over de seneste mere end 40 år er behandlingsalgoritmerne gået fra langvarig intravenøs behandling, som skulle aftrappes over tid [15] til de nuværende anbefalinger med 5-7 dages behandling uden aftrapping [16]. I et nyere studie indikeres det, at behandlingsvarigheden kan individualiseres med baggrund i patientens niveau af blodeosinofile [17]. Endvidere er det fundet i et studie, at patienter med indlæggelseskrævende KOL-eksacerbation, der har modtaget 2-5 dages prednisolonbehandling, har signifikant kortere indlæggelsestid og signifikant længere levetid efter indlæggelse – sammenholdt med patienter med indlæggelseskrævende KOL-eksacerbation, der har modtaget 14 dages OCS-behandling [18].

SYSTEMISK KORTIKOSTEROID BEHANDLING AF ALLERGISK RINITIS

Førstelinjebehandling til allergisk rinitis er intranasalt steroid, systemisk/nasalt antihistamin, kromoglykat og leukotrienantagonist. Andenlinjebehandling med systemisk CS er meget hyppigt brugt, men ringe underbygget

behandling af sæsonbetinget allergisk rinitis [19]. Der foreligger ganske få placebokontrollerede studier, som indikerer, at behandlingen med injiceret depot-CS er effektiv over for høfebersymptomer, som ikke kan behandles sufficient med lokal CS-behandling [19]. Langtidsfølger af behandlingen er beskrevet i et enkelt dansk epidemiologisk studie, som viser en øget risiko for udvikling af diabetes og osteoporose, sammenholdt med patienter behandlet med lokal CS-behandling og evt. samtidig immunterapi [20].

I et ældre studie har man undersøgt effekten af enkeltadministration af systemisk CS til behandling af allergisk rinitis og indikerer, at en enkelt dosis CS kun har effekt på rinitissymptomer, hvis den administreres før pollensæsonens begyndelse [19].

Behandling af allergisk rinitis med injektion af depot-CS anbefales ikke, bl.a. på baggrund af betydende risiko for bivirkninger betinget af langvarig systemisk effekt. Ved manglende symptomatisk effekt af førstelinjebehandling må allergenimmunterapi (AIT) overvejes, administreret enten sublingvalt eller subkutant. AIT til patienter med allergisk rinitis reducerer samtidig risikoen for udvikling af nye allergier og astma [21]. Der foreligger ikke studier, der dokumenterer effekten af kortvarig behandling med OCS ved allergisk rinitis.



Kortikosteroid.

BIVIRKNINGER I FORBINDELSE MED KORTVARIG SYSTEMISK KORTIKOSTEROIDBEHANDLING

Bivirkninger ses også ved OCS-behandling af kortere varighed. Systemisk CS-behandling i sammenlagt fire prednisolonkure øger risikoen for bl.a. osteoporose, katarakt, type 2-diabetes, vægtøgning og angst/depression [22]. Hos patienter, der har modtaget < 30-dages OCS-behandling over en treårig periode, sås øget risiko for sepsis (incidensrateratio (IRR) 5,3), dyb venetrombose (IRR 3,3) og knoglebrud (IRR 1,7), særligt inden for de første tre måneder efter behandling, også i den subgruppe, der havde modtaget < 20 mg OCS/dag [23]. Derudover

er der vist øget forekomst af mavesår, hypertension og psykiske bivirkninger, selv efter kortvarig behandling [24] og en dosis-respons-sammenhæng mellem mængden af indtaget OCS og risiko for udvikling af osteoporose [25]. *Sivapalan et al* påviste signifikant forskel i blodglukoseniveau hos patienter, som havde KOL, og reducerede OCS-dosis med 60%, sammenholdt med vanlige fem dages OCS-behandling [17] og en signifikant højere knogleomsætning af kollagen type 1 hos de patienter, der blev behandlet med fem dages OCS-behandling [26].

KORTIKOSTEROIDAFHÆNGIGHED OG -MISBRUG

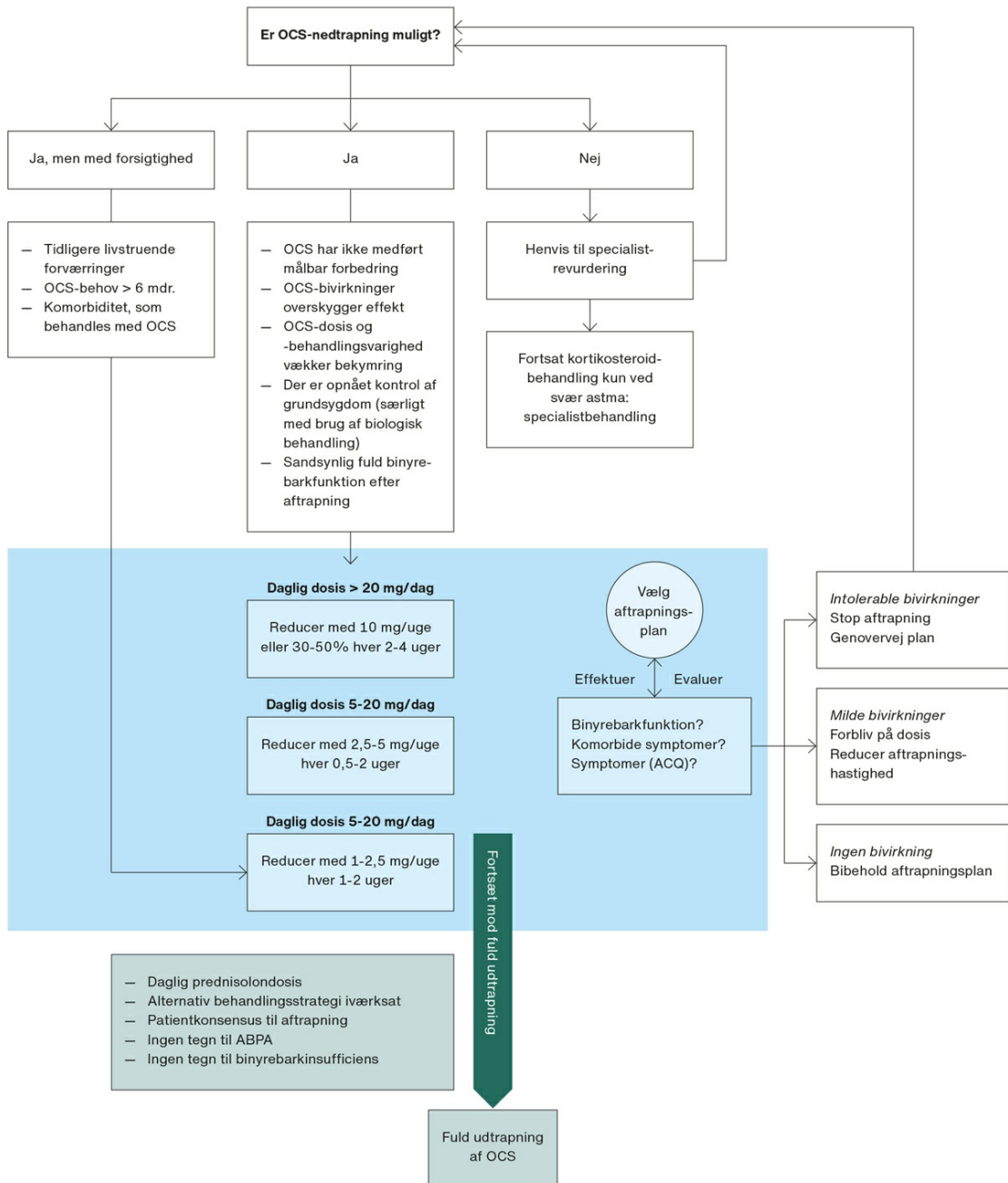
Der er CS-receptorer i hele hjernen, særligt i hippocampus. I modsætning til hjernens mineralokortikoidreceptorer ændrer CS-receptorerne sig elektrofysiologisk i forbindelse med behandling med suprafysiologiske doser [27]. Denne ændring kan persistere trods nedtrapning af dosis, og der kan dermed udvikles CS-afhængighed og -misbrug. Dette er primært beskrevet kasuistisk og særligt hos patienter med forudgående psykiatriske problemstillinger, men problematikken er givetvis væsentligt underrapporteret [27].

AFTRAPNING AF KORTIKOSTEROIDBEHANDLING

Mulighed for aftrapning af længerevarende CS-behandling bør altid overvejes. At det er muligt at aftrappe patienter med astma fra langvarig OCS-behandling, viser et nyligt studie, hvor to tredjedele af patienterne, under dække af biologisk behandling med interleukin 5-receptor-antagonist, blev udtrappet af OCS, og 80% nåede en dosis < 5 mg OCS/dag [28]. Ydermere havde 60% af patienterne initialt helt eller delvis binyrebarkinsufficiens, men efter 2-3 måneder var dette reduceret til 38% [28]. Tilsvarende resultater er tidligere rapporteret fra et placebokontrolleret studie af patienter, som havde astma og var i fast OCS-behandling, hvor patienterne i de to aktive arme blev randomiseret til hhv. høj og meget høj dosis af inhalationssteroidet ciclesonid [29].

Det første, man som behandler, før udtrapning bør sikre sig, er en i øvrigt optimal behandling af patientens grundsygdom. Dette inkluderer en vurdering af mulig behandlings- og inhalationsteknisk optimering, adhærens til den forebyggende behandling, og om patienten kan være kandidat til biologisk eller AIT-behandling. Dernæst er det vigtigt at iværksætte en aftrappingsplan, som tager patientens faste dosering af OCS, aktivitet i grundsygdom og eventuelle komorbiditeter i betragtning [30]. Et forslag til en aftrappingsalgoritme kan ses i **Figur 2**.

FIGUR 2 Forslag til algoritme for aftrapning af langvarig kortikosteroidbehandling hos patienter med astma og KOL. Frit efter [30].



ABPA = Allergisk bronkopulmonal aspergillose; ACQ = asthma control questionnaire; OCS = oral kortikosteroidbehandling.

Der findes ingen studier, hvor man har undersøgt aftrapning af OCS hos patienter med KOL. Det vil være forfatternes bedste bud, at aftrapning kan ske efter samme overvejelser og algoritme som hos patienter med astma.

Ved tegn til binyrebarkinsufficiens bør forsøg på aftrapning stoppe. Hyppige symptomer er tab af energi og muskelstyrke, myalgi, ledsmerter, elektrolytforstyrrelser. Patienten kan evt. videre udtrappes, men dette bør ske i samråd med specialist.

Kronisk obstruktiv lungesygdom

OCS bør ikke være en del af den faste behandling af patienterne med KOL, men bør reserveres til behandling af KOL-eksacerbation. Medmindre patienten er i absolut terminal fase, bør fast OCS forsøges aftrappet, under hensyntagen til eventuel komorbiditet.

Astma

Vedligeholdelsesbehandling med OCS har ikke plads i behandlingen af astma, men systemisk CS-behandling har veldokumenteret effekt ved behandlingen af akutte eksacerbationer.

Allergisk rinitis

Ved allergisk rinitis, der ikke kan behandles tilfredsstillende med førstelinjebehandling, bør allergenimmunoterapi overvejes. Depot-CS har ikke plads i behandlingen af allergisk rinitis.

Korrespondance *Ulla Møller Weinreich*. E-mail: ulw@rn.dk

Antaget 18. oktober 2021

Publiceret på ugeskriftet.dk 10. januar 2022

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterernes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2022;184:V09210680

SUMMARY

Rational use of systemic corticosteroid in the treatment of obstructive lung disease, asthma, and allergic rhinitis

Ulla Møller Weinreich & Charlotte Suppli Ulrik

Ugeskr Læger 2022;184:V09210680

The anti-inflammatory effect of systemic corticosteroid (CS) on obstructive lung diseases and seasonal allergic rhinitis is well known. So are the physiological side-effects of CS. A major development in inhalation and biologic treatment as well as hyposensibilisation has taken place in recent years and evidence of personalized use of CS in acute exacerbations increases. We review the side effects of CS and the rationale for use of systemic CS in treatment of obstructive lung diseases as asthma and COPD, as well as seasonal allergic rhinitis.

REFERENCER

1. Williams DM. Clinical Pharmacology of Corticosteroids. *Respir Care*. 2018;63(6):655-70.
2. Poetker DM, Reh DD. A comprehensive review of the adverse effects of systemic corticosteroids. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010;43(4):753-68.
3. Lupien SJ, McEwen BS. The acute effects of corticosteroids on cognition: integration of animal and human model studies. *Brain Res Brain Res Rev*. 1997;24(1):1-27.
4. Warrington TP, Bostwick JM. Psychiatric adverse effects of corticosteroids. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(10):1361-7.
5. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343-73.
6. Lefebvre P, Duh MS, Lafeuille MH et al. Acute and chronic systemic corticosteroid-related complications in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(6):1488-95.
7. Reddel HK, Boulet L-P et al. Global Initiative for Asthma (GINA) Strategy 2021 – executive summary and rationale for key

- changes. *Eur Respir J.* 2021;2102730
8. Jones AM, Munavvar M, Vail A et al. Prospective, placebo-controlled trial of 5 vs 10 days of oral prednisolone in acute adult asthma. *Respir Med.* 2002;96(11):950-4.
 9. Wood-Baker R, Walters J, Walters EH. Systemic corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: an overview of Cochrane systematic reviews. *Respir Med.* 2007;101(3):371-7.
 10. Jones PW, Beeh KM, Chapman KR et al. Minimal clinically important differences in pharmacological trials. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(3):250-5.
 11. Walters JA, Walters EH, Wood-Baker R. Oral corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(3):CD005374.
 12. Falk JA, Minai OA, Mosenifar Z. Inhaled and systemic corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(4):506-12.
 13. Horita N, Miyazawa N, Morita S et al. Evidence suggesting that oral corticosteroids increase mortality in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res.* 2014;15(1):37.
 14. Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet.* 1999;354(9177):456-60.
 15. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 1999;340(25):1941-7.
 16. Augusti A, Beasley R, Celli BR et al. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD, 2020. <http://www.goldcopd.org>. (16. sep 2021).
 17. Sivapalan P, Lapperre TS, Janner J et al. Eosinophil-guided corticosteroid therapy in patients admitted to hospital with COPD exacerbation (CORTICO-COP): a multicentre, randomised, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Respir Med.* 2019;7(8):699-709.
 18. Sivapalan P, Rutishauser J, Ulrik CS et al. Effect of different corticosteroid regimes for hospitalised patients with exacerbated COPD: pooled analysis of individual participant data from the REDUCE and CORTICO-COP trials. *Respir Res.* 2021;22(1):155.
 19. 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.
 20. Aasbjerg K, Torp-Pedersen C, Vaag A et al. Treating allergic rhinitis with depot-steroid injections increase risk of osteoporosis and diabetes. *Respir Med.* 2013;107(12):1852-8.
 21. Zielen S, Devillier P, Heinrich J et al. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: a retrospective, real-world database analysis. *Allergy.* 2018;73(1):165-77.
 22. Price DB, Trudo F, Voorham J et al. Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: long-term observational study. *J Asthma Allergy.* 2018;11:193-204.
 23. Waljee AK, Rogers MAM, Lin P et al. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ.* 2017;357:j1415.
 24. Price D, Castro M, Bourdin A et al. Short-course systemic corticosteroids in asthma: Striking the balance between efficacy and safety. *Eur Respir Rev.* 2020;29(155):190151.
 25. Chalitsios CV, Shaw DE, McKeever TM. Risk of osteoporosis and fragility fractures in asthma due to oral and inhaled corticosteroids: two population-based nested case-control studies. *Thorax.* 2021;76(1):21-8.
 26. Sivapalan P, Jørgensen NR, Mathioudakis AG et al. Bone turnover biomarkers in COPD patients randomized to either a regular or shortened course of corticosteroids: a substudy of the randomized controlled CORTICO-COP trial. *Respir Res.* 2020;21(1):263.
 27. Joëls M. Corticosteroid actions in the hippocampus. *J Neuroendocrinol.* 2001;13(8):657-69.
 28. Menzies-Gow A, Gurnell M, Heaney L et al. Elimination of oral corticosteroids (OCS) with benralizumab treatment in OCS-dependent asthmatics using a rapid, personalized algorithm: the PONENTE trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(2):AB249.
 29. Bateman E, Karpel J, Casale T et al. Ciclesonide reduces the need for oral steroid use in adult patients with severe, persistent asthma. *Chest.* 2006;129(5):1176-87.
 30. Suehs CM, Menzies-Gow A, Price D et al. Expert consensus on the tapering of oral corticosteroids for the treatment of asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(7):871-81.

