K.B.B. ve BBC Dergisi, (9) : 63-67, 2001

MEVSİMSEL ALLERJİK RİNİTTE BUDESONİD VE SETİRİZİN-BUDESONİD KOMBİNASYONUNUN ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI+

COMPARISON OF EFFICACIES OF BUDESONIDE AND CETIRIZINE-BUDESONIDE COMBINATION IN SEASONAL ALLERGIC RHINITIS

Dr. Müge ÖZCAN* Dr. K.Murat ÖZCAN Dr. Işıl OLCAY*****
Dr.Halil UZUNER* Dr. Betül ATAMAN*

ÖZET

Allerjik rinit sık rastlanan, fiziksel olduğu kadar ruhsal sorunlara da yol açabilen bir hastalıktır. Allerjik rinit tedavisinde kullanılan ilaçların etkinlikleri ve birbirlerine karşı üstünlükleri hakkında birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen, ülkemizde sıklıkla kullanılan ilaç kombinasyonları üstünde yapılmış çok az sayıda çalışma vardır. Çalışmamızda mevsimsel allerjik riniti olan 312 hasta üzerinde tek başına budesonid ile budesonid-setirizin kombinasyonunun etkinliği karşılaştırılmıştır. 154 hastaya sadece budesonid, 161 hastaya da budesonid-setirizin kombinasyonu verilmiş, tedavi öncesi ve tedavi sonrası nazal ve oküler semptom skorları karşılaştırılmıştır. Her iki grupta da nazal semptomlar ve göz semptomları açısından, tedavi öncesi ve sonrası semptom skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Nazal ve göz tedavi sonrası semptom skorları açısından iki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Budesonidin tek başına göz semptomları da dahil olmak üzere, tüm allerjik rinit semptomları üzerinde budesonid-setirizin kombinasyonu kadar etkin olduğu saptanmıştır.

Anahtar Sözcükler : Mevsimsel allerjik rinit, budesonid, setirizin

SUMMARY

Allergic rhinitis is a frequent disorder which results in psychological problems as well as the physical ones. Although there are a number of studies on efficacy of pharmaceutical agents over each other, only a few studies have been performed on combination of different medications, which is a common practice in our country. The efficacy of budesonide alone and in combination with cetirizine was investigated on 312 patients with seasonal allergic rhinitis in our study. Only budesonide was administered to 154 patients whereas budesonide+cetirizine was administered to 161 patients. A statistically significant difference was observed between nasal and ophtalmic pre-treatment and post-treatment symptom scores in both groups. There was no significant difference between nasal and ophtalmic post-treatment symptom scores between two groups. It was concluded that budesonide alone as efficient as its combination with cetirizine to control all symptoms of allergic rhinits including the ophtalmic ones.

Key words: Seasonal allergic rhinitis, budesonide, cetirizine.

*Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1.KBB Kliniği - ANKARA
** Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Keçiören Semt Polikliniği
***Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları ve Allerji Ünitesi
+ Bu çalışmanın ilk sonuçları 25. Ulusal Otorinolarengoloji ve Baş-Boyun Cerrahisi Kongresinde sunulmuştur (İzmir, 1999).
Çalışmanın Yapıldığı Klinik(ler) : Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi KBB Kliniği
Çalışmanın Dergiye Ulaştığı Tarih : 02.06.2001
Çalışmanın Basıma Kabul Edildiği Tarih : 25.08.2001
Yazışma Adresi : Dr. Müge ÖZCAN, Yücetepe sitesi. A blok. 59/6 06580 Anıttepe/ANKARA
e-posta: mugeozcan@yahoo.com

GİRİŞ

Allerjik rinit, kronik allerjik solunum yolu hastalıklarının en sık görülenidir ve popülasyonun yaklaşık %20-25'ini etkiler (11). Allerjik rinitte görülen ana semptomlar burunda kaşıntı ve irritasyon, hapşırma, burun akıntısı ve burun tıkanıklığıdır. Ayrıca boğazda, göz ve kulakta kaşıntı, göz çevresinde ödem görülebilir. Bu semptomlara sıklıkla baş ağrısı, halsizlik, konsantrasyon bozukluğu, uyku bozukluğu problemleri de eklenir (5).

Allerjik rinitler, semptomların mevsimlerle ilişkili ya da yıl boyu ortaya çıkmasına bağlı olarak mevsimsel allerjik rinit ve perenial allerjik rinit olarak iki gruba ayrılır. Mevsimsel allerjik rinitten havayla taşınan allerjenler (genellikle polenler) sorumludur.

Kişide allerjenle teması takiben mast hücrelerinin IgE aracılıklı stimülasyonu ile allerji mediatörleri salınır. Allerji mediatörleri vasküler permeabiliteyi artırır, müköz sekresyon ve neural refleks stimülasyonuna neden olurlar. Geç faz inflamatuar reaksiyon ile mukoza içine eozinofiller, bazofiller, mast hücreleri, nötrofiller ve lenfositler infiltre olur. Bu olayların sonucunda allerjik rinitin karakteristik nazal semptomları ortaya çıkar (10).

Mevsimsel allerjik rinit farmakoterapisi semptomatiktir (2). Antihistaminikler, sistemik ve nazal dekonjestanlar, sistemik ve nazal kortikosteroidler, antikolinerjikler ve mast hücre stabilizatörleri tedavide kullanılmaktadır (8). Ülkemizde tüm bu ilaçların değişik formları, değişik kombinasyonlarla sıklıkla kullanılmaktadır. Bunlardan en yaygın kullanılanlar antihistaminikler ve nazal kortikosteroidlerdir. Yeni jenerasyon antihistaminikler günde tek doz kullanımları, düşük yan etki insidansları ve uzun süre kullanılabilmeleri nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedirler (7). İlk geçiş metabolizmalarının hızlı olması nedeniyle sistemik etkileri çok az olan nazal budesonid ve fluticason da son yıllarda sıklıkla kullanılmaktadır (6).

Allerjik rinit tedavisinde sıklıkla kullanılan kombinasyon tedavileri ile ilgili karşılaştırmalı çalışma çok az sayıdadır (9,10). Çalışmamızda, mevsimsel allerjik rinitli hastalarda budesonid ve budesonid-setirizin kombinasyon tedavisinin klinik etkinliği karşılaştırılmıştır.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışma 01.03.1998-31.07.2000 tarihleri arasında, Mart-Temmuz arasındaki 3 polen mevsiminde, 312 hasta üzerinde yapıldı.

Hastalardan ayrıntılı hikaye alındı, KBB Muayenesi yapıldı. Water's grafisi çektirildi. Muayenesinde akut otitis media, pürülan nazal ve/veya postnazal akıntı olan hastalarla, Water's grafisinde sinüsleri kapalı olan hastalar çalışmaya alınmadı. Semptomları mevsimsel özellik gösteren, Water's grafisi normal olan, KBB muayenesi allerjik rinitle uyumlu olan hastalar serum spesifik IgE tayini için laboratuara gönderildiler. Ankara'da polenlerin büyük bir çoğunluğunu ağaç polenleri oluşturduğu için (4), hastalarda Pinus strobus, Acer negundo, Betula verrucosa, ve Populus deltoides için "coated microtiter enzyme immunoassay" metodu ve Dr.Fooke kitleri kullanılarak serum spesifik IgE tayini yapıldı. Class 2 ve üzeri pozitif kabul edildi. Bilinen mevsimsel allerjik riniti olsa da, hastalar polen mevsimi dışında çalışmaya alınmadılar.

Hastalar hapşırma, burun akıntısı, burun tıkanıklığı, geniz akıntısı, burun/boğaz kaşıntısı ve göz yaşarması/yanması açısından sorgulandılar. Şikayetleri şiddetli ise, her bir semptom için 3, orta şiddette ise 2, hafifse 1, yoksa 0 puan verilerek, tedavi öncesi semptom skorları belirlendi. Tedavi öncesi semptom skorları toplanarak, tedavi öncesi toplam semptom skoru hesaplandı. Bütün hastalardan veya kanuni velilerinden çalışma için izin alındı.

Hastalar ilk hasta budesonid grubuna, ikinci hasta kombinasyon grubuna, üçüncü hasta budesonid grubuna olacak şekilde rastlantısal olarak 2 gruba ayrıldı. 165 hastaya 21 gün süreyle budesonid aqueous nazal sprey (Rhinocort Aqua ® Sprey) günde iki kez burun deliklerine ikişer kez olmak üzere toplam günlük doz 400 mg olacak şekilde uygulandı. Bu gruba "budesonid grubu" adı verildi. 165 hastaya ise 21 gün süreyle budesonid sprey günlük toplam 400 mg ve setirizin 10 mg tablet günde bir kez uygulandı. Bu gruba da "kombinasyon grubu" adı verildi. Hastalar 21 gün sonra kontrole çağırıldı. Budesonid grubundan 9, kombinasyon grubundan 4 hasta kontrole gelmediği için çalışma dışı bırakıldı ve böylece çalışmayı budesonid grubunda 156, kombinasyon grubunda da 161 hasta tamamladı.

Kontrolde semptomlar aynı şekilde sorgulandı ve skorlandı. Puanlar toplanarak, tedavi sonrası toplam semptom skoru belirlendi. Her iki grup için de ilaç prospektüslerinde yer alan olası yan etkiler sorgulanarak, varsa kaydedildi.

İstatistiksel analizde tedavi öncesi ve tedavi sonrası semptom skorlarının grup içerisindeki farklılığını araştırmak için, her iki grupta da Wilcoxon testleri yapıldı. İki grup arasında tedavi sonrası skorların farklılığının belirlenmesi içinse, Mann-Whitney U testi yapıldı. $p<0.05$ ise, sonuç istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

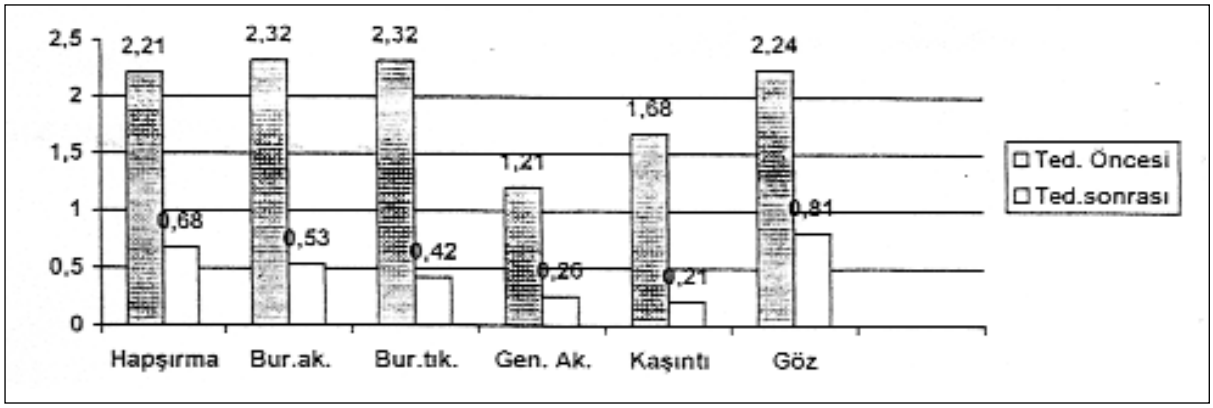
Sadece budesonid kullanan 152 hasta ile budesonid ve setirizin kombinasyonu kullanan 161 hastanın sonuçları karşılaştırıldı. Sadece budesonid kullanan hastalarda ortalama tedavi öncesi toplam semptom skoru 12.7; tedavi sonrası ortalama toplam semptom skoru ise 2.5 idi. Budesonid ve setirizin kombinasyonu kullanan hastalarda ise ortalama tedavi

öncesi toplam semptom skoru 12.4, tedavi sonrası ortalama toplam semptom skoru ise 2.6 olarak bulundu. Her iki grupta da tedavi sonrası ortalama toplam semptom skorları, tedavi öncesi ortalama semptom skorlarına göre anlamlı derecede azalmıştı (p<0.05). Ancak iki grubun tedavi sonrası ortalama toplam semptom skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p>0.05).

Çalışmada sorgulanan hapşırma, burun akıntısı, burun tıkanıklığı, geniz akıntısı, burun/boğaz kaşıntısı ve göz yaşarması/yanması semptomlarının tümünde hem budesonid hem de kombinasyon grubunda anlamlı azalma tespit edildi (p<0.05) (Şekil 1 ve Şekil 2). İki grubun tedavi sonrası skorlarının karşılaştırılmasında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmadı (p>0.05) (Şekil 3).

Yan etkiler sorgulandığında budesonid grubunda 3 hastada burunda kuruluk, 4 hastada burunda kanama olduğu öğrenildi (7 hasta, %4.61). Budesonid ve setirizin kullanan grupta 2 hastada burunda kuruluk, 3 hastada somnolans tespit edildi (5 hasta, %3.11). Tespit edilen yan etkilerin hepsi hafif derecedeydi ve tedavinin bırakılmasına gerek olmadı.

Her iki grupta da hiçbir hasta nazal semptomları için ek bir tedaviye gerek duymadılar. Budesonid grubunda 12 (%7.9), ve kombinasyon grubunda 9 hastanın (%5.6) göz semptomları yeterli olarak kontrol altına alınamadı. Bu hastalara Azelastin göz damlası (Allergoftal,) verildi.

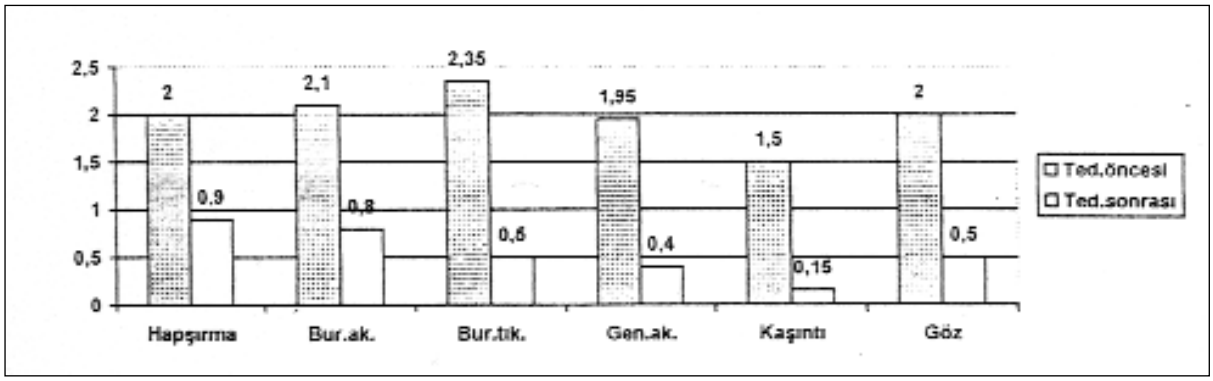


ŞEKİL 1 : Budesonid grubunda tedavi öncesi ve sonrası ortalama semptom skorları. Tüm skorlar için, p<0.05. (Bur.ak.:Burun akıntısı; Bur.tık.: Burun tıkanıklığı, Gen.ak.: Geniz akıntısı; Göz:Göz semptomları)

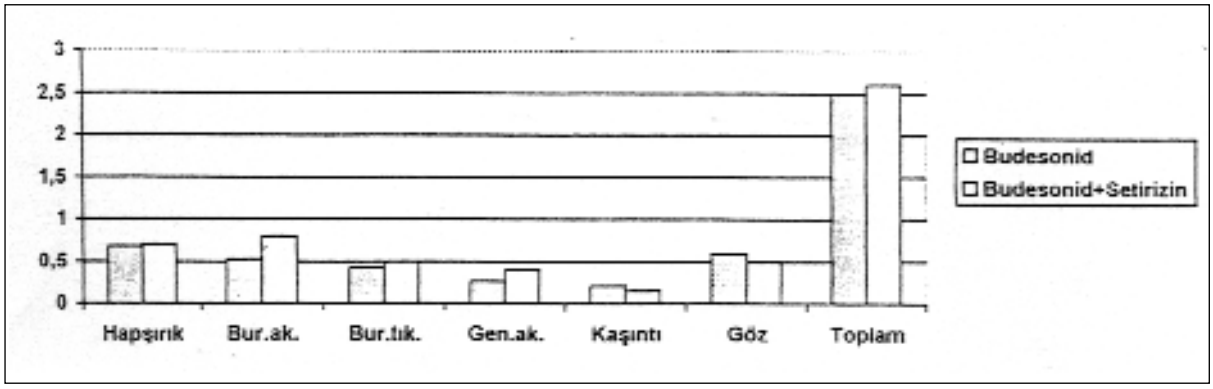
TARTIŞMA

Allerjik rinitte farmakoterapinin amacı, yan etkilere neden olmadan, allerji semptomlarını kontrol altına almaktır (2). İdeal ilaç, tüm semptomları kontrol altına alan, etkisi kısa sürede başlayan, yan etkisi ve diğer ilaçlarla etkileşimi olmayan, ve ucuz olan bir ajan olmalıdır . Ne yazık ki henüz böyle bir ilaç bulunmamaktadır. Tedavi maliyetini artırmak pahasına, birçok hekim maksimum semptom kontrolü sağlamak amacıyla ilaç kombinasyonları kullanmaktadır.

Bugüne kadar en sık kullanılan iki ajan antihistaminikler ve kortikosteroidlerdir (13). Birinci jenerasyon antihistaminiklerin santral sinir sistemine penetrasyonu nedeniyle oluşan sedasyon gibi yan etkileri ve ağız kuruluğu gibi antikolinerjik yan etkilerinden dolayı, araştırmalar yoğunlaştırılmış ve yeni jenerasyon antihistaminikler geliştirilmiştir. Setirizin, feksofenadin, astemizol ve loratadin yeni jenerasyon



ŞEKİL 2 : Kombinasyon grubunda tedavi öncesi ve sonrası ortalama semptom skorları. Tüm skorlar için, p<0.05. (Bur.ak.:Burun akıntısı; Bur.tık.: Burun tıkanıklığı, Gen.ak.: Geniz akıntısı; Göz:Göz semptomları)



ŞEKİL 3 : Budesonid ve kombinasyon gruplarında tedavi sonrası ortalama semptom skorları. Hiçbir parametre için iki grup arasında anlamlı farklılık yoktur (p>0.05). (Bur.ak.:Burun akıntısı; Bur.tık.: Burun tıkanıklığı, Gen.ak.: Geniz akıntısı; Göz:Göz semptomları)

antihistaminiklerdendir. Setrizin selektif H1 reseptör antagonistidir ve geç faz inflamatuar reaksiyonda modülatör etkisi vardır (1). Nazal kortikosteroidler de güvenli ve etkili şekilde kullanılmaktadır. Nazal kortikosteroidler hem geç faz hem de akut faz reaksiyonuna etkilidirler. Vazokonstrüksiyon, membran permeabilitesinin süpresyonu ve mediatör inhibisyonu ile inflamasyonu kontrol ederler. Fluticason ve budesonid ilk geçiş metabolizması hızlı olduğundan yan etkileri az olan, etkili ve sık kullanılan preparatlardır (6).

Allerjik rinit tedavisi hala önemli bir problemdir. Antihistaminik ve nazal steroidlerle yapılan in vitro çalışmalar sonucunda, bu ilaçların birbirini tamamlayıcı bir etkisi olduğu düşünülebilir: Örneğin, hem mast hücresi hem de bazofil degranülasyonunun önlenmesi, hücresel aktivasyon ve eozinofil rekrütmanının inhibe edilmesi gibi. Bu bulgulara dayanılarak da, bu ilaçların birlikte kullanımının artmış bir klinik etkinlikle sonuçlanması beklenebilir (3). Nazal steroid ve antihistaminik kombinasyonu ciddi mevsimsel allerjik riniti olan hastalarda, ve semptomları nazal steroidle kontrol altına alınamayan, orta derecede mevsimsel allerjik rinitli hastalarda önerilmiştir (12). Aslında nazal steroid ve antihistaminiklerin birlikte kullanımlarının klinik etkinliğini araştıran çok az sayıda çalışma vardır.

Simpson tarafından 106 allerjik rinitli hasta üzerinde yapılan çalışmada, budesonid ve terfenadin tek tek ve kombinasyon halinde kullanılarak etkinlikleri karşılaştırılmıştır (10). Sadece budesonidin, terfenadin ve budesonid kombinasyonu ile benzer etkili olduğu, fakat sadece terfenadin kullanan gruptan daha etkili olduğu bulunmuştur. Terfenadin+budesonid kullanan grupta ortalama hapşırma skoru sadece budesonid kullanan gruba göre anlamlı derecede daha düşük olarak tespit edilmiştir ($p<0.05$). Diğer semptomlar açısından kombinasyon ve budesonid grupları arasında anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir.

Ratner ve ark. mevsimsel allerjik rinittli 114 hastada fluticason nazal sprey ve loratadin'in tek ve kombine kullanımlarının sonuçlarını karşılaştırmışlardır (9). Fluticason ve fluticason+loratadin kullanan gruplarda, sadece loratadin kullanılan grup ve plasebo grubuna göre semptom skorlarının anlamlı derecede daha fazla azaldığını tespit etmişlerdir. Fluticason+loratadin kombinasyonunun, allerjik rinit semptomları üzerinde sadece fluticasona göre daha etkin olmadığı sonucuna varılmıştır.

Bizim çalışmamızda setirizin ve budesonid nazal sprey kombinasyonu ile sadece budesonid nazal sprey kullanımının uzun süreli sonuçlarını karşılaştırıldı. Çalışma, hastaların semptomatik olduğu polen mevsiminde yapıldı. Tedavi 3 hafta uygulanarak, maksimum etkinliğin ortaya çıkmasını beklendi. Budesonid nazal sprey'in tek başına kullanımının, 3 haftalık kullanımda, setrizin ile kombine kullanımı kadar etkili olduğu tespit edildi. Budesonidin tek başına kullanımı ile mevsimsel allerjik rinitli hastaların tüm nazal semptomları kontrol altına alınabildi. Budesonid grubunda 12 (%7.9), ve kombinasyon grubunda 9 (%5.6) hastada göz semptomları yeterli derecede kontrol altına alınamadı ve ek bir ajana ihtiyaç duyuldu. Setirizin ile kombine kullanılan budesonidin mevsimsel allerjik rinitin nazal veya oküler semptomlarını kontrol altına almada, budesonidin tek başına kullanımından daha etkili olmadığı sonucuna varıldı.

Mevsimsel allerjik rinitli hastaların tedavisine nazal kortikosteroid ile başlamak, ve kontrol altına alınamayan semptom olursa, buna göre ek bir tedavi düzenlemenin akılcı bir yaklaşım olabileceği düşünüldü.

KAYNAKLAR

1. BARNES CL, McKENZIE CA, WEBSTER KD, POINSET-HOLMES K. Cetirizine: A new, nonsedating antihistamine. Ann Pharmacother, 1993; 27: 464-70.
2. FERGUSON BJ. Cost effective pharmacotherapy for allergic rhinitis. Otolaryngol Clin North Am, 1998; 31(1): 91-110.
3. HOWARTH PH. A comparison of the anti-inflamatory properties of intranasal corticosteroids and antihistamines in allergic rhinitis. Allergy, 2000; 62: 6-11.
4. İNCEO¼LU Ö, PINAR NM, ŞAKIYAN N, SORKUN K. Airborne pollen concentration in Ankara, Turkey 1990-1993. Grana, 1994; 33: 158-161.
5. LUND VJ, and INTERNETIONAL RHINITIS MANAGEMENT WORKING GROUP. International consensus report on the diagnosis and management of rhinitis. Allergy, 1994; 49 Suppl: 10-12.
6. MABRY RL. Intranasal corticosteroids and cromolyn. American Journal of Otolaryngology, 1993; 14: 295-300.
7. MANSMANN HC, ALTMAN RA, BERMAN BA, BUCHMAN E, DOCKHORN RJ, LEESE PT, LOVE SJ, MIDDLETON EJr. Efficacy and safety of cetirizine therapy in perennial allergic rhinitis. Annals of Allergy, 1992; 68: 348-51.
8. NOBLE SL, FORBES RC, WOODBRIDGE HB. Allergic rhinitis. American Family Physician, 1995; 51: 837-46.
9. RATNER PH, VANBAVEL JH, MARTIN BG HAMPEL FC JR, HOWLAND WC 3RD, ROGENES PR, WESTLUND RE, BOWERS BW, COOK CK. A comparison of the efficacy of fluticasone propionate aqueous nasal spray and loratadine, alone and in combination, for the treatment of seasonal allergic rhinitis.. J Fam Pract,1998; 47: 118-25.
10. SIMPSON RJ. Budesonide and terfenadine, separately and in combination, in the treatment of hay fever. Annals of Allergy, 1994; 73: 497-502.
11. SPECTOR SL. Overview of comorbid associations of allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol, 1997; 99: 773-80.
12. van CAUWENBERGE P, BACHERT C, PASSALACQUA G, BOUSQUET J, CANONİCA GW, DURHAM SR, FOKKENS WJ, HOWARTH PH, LUND V, MALLİNG HJ, MYGIND N, PASSALI D, SCADDING GK, WANG DY. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. Allergy, 2000; 55: 1-19.
13. WANG D, SMITZ J, WAELE MD. Effect of topical applications of budesonide and azelastine on nasal symptoms. Int Arch Allergy Immunol, 1997; 114: 185-92.