

Evidence-based bruk av antihistaminer ved allergisk rhinitt.

5.årsoppgave i stadium IV-medisinstudiet ved Universitetet i Tromsø

av

Anna Perregaard M. Jørgensen, Mk-06

Veileder:

Professor dr. Lasse R. Braathen.

Tromsø, 2011

Innholdsfortegnelse

Oppsummering	3
Introduksjon	3
Metode	4
Bakgrunn	5
<i>Allergisk rhinitt</i>	5
Definisjon og symptomer	5
Diagnose	7
Forekomst	7
Etiologi	8
Patofysiologi	8
<i>Terapi</i>	14
Profylakse	14
Antihistaminer	14
-Farmakologiske egenskaper og virkningsmekanisme	15
-Bivirkninger	16
<i>Kortikosteroider</i>	19
Nasale kortikosteroider	19
Intramuskulære kortikosteroider	19
<i>SIT (spesifikk -immunterapi)</i>	20
Andre terapiformer	21
<i>Helseøkonomi</i>	21
Resultater	22
Diskusjon	24
Konklusjon	25
Referanser	26
Vedlegg	35
1 Litteratur guidelines	
2 Terapialternativer ved allergisk	
3 Preparater på markedet i Norge mot allergisk rhinitt	
4 Kostnadsoversikt for antihistamin -og kortikosteroidforbruk ved behandling av AR	

Oppsummering

Denne artikkel er et studie basert på evidence-based litteratur om behandlingen av allergisk rhinitt (AR). Fokuset rettes mot bruken av antihistaminer og hvilke som ses mest kostnadseffektive.

Jeg fant ut at guidelines anbefaler andregenerasjons -antihistaminer fremfor første generasjons-antihistaminer. Nasale steroider ses imidlertid å være den mest effektive behandlingen ved AR. Til sammen utgjør de førstevalg av terapi der nyere antihistaminer brukes ved milde- moderate symptomer, og som tilleggsbehandling til nasale kortikosteroider når symptomene blir mer langvarige og alvorlige.

Det er innført et vedtak (1. mai 2006) om foretrukne antihistaminer (cetirizin og loratadin) av statens legemiddelverk. Ordningen omfatter alle forhåndsrefunderte annengenerasjons antihistaminer på det norske markedet, nærmere bestemt preparater med virkestoffene; cetirizin, loratadin, ebastin, feksofenadin og desloratadin. Bakgrunnen for innføringen av en foretrukket legemiddelordning (FLMO) i denne legemiddelgruppen var store prisforskjeller mellom de ulike virkestoffene. Man håpet å kunne redusere kostnadene assosiert til AR. Ordningen er oppe til revurdering hvert år. Det er fortsatt ikke funnet et svar på hva som vil være den mest kostnadseffektive løsningen for enkeltindivider så vel som for samfunnet som helhet.

Problemene med å oppnå en best mulig kostnadseffektiv terapi og livskvalitet hos pasientene ligger i at det foreligger forskjeller blant legemidlene så vel som at pasienter har ulike effekter av preparatene. I tillegg forekommer ofte komorbide tilstander (viktigst astma), noe som kan gi et uklart sykdomsbilde. Dessuten varierer oppfatningen av egen sykdom og forventningene til behandlingsresultatet individuelt.

Introduksjon

Allergisk rhinitt (AR) er den vanligste allergiske sykdommen og er et helseproblem verden over. Prevalens og insidens av sykdom har vist seg å variere mye fra sted til sted, noe som har ført til at det er gjort en del undersøkelser for å finne en forklaring på dette. Familiær disposisjon synes å være den største risikofaktoren for utvikling av allergi. Hvorvidt dette er

genetisk betinget er fortsatt usikkert. Miljømessige faktorer tenkes også å kunne forklare dette. Her er ”hygieneteorien” sentralt, men også denne er ikke tilstrekkelig dokumentert til å kunne trekke sikre konklusjoner.

Selv om AR ikke er en livstruende tilstand, er det blitt dokumentert signifikant innflytelse på livskvalitet, og den er assosiert med store kostnader. Studier har vist at livskvaliteten påvirkes negativt med hensyn til fysiske, psykologiske, sosiale og mentale funksjoner. God behandling er derfor viktig sett både i forhold til hver enkelt og samfunnet som helhet. Behandlingsmålet er å redusere sykdomspåvirkningen og oppnå best mulig livskvalitet. Dette innebærer pasient opplysning/informasjon, unngåelse av allergen og forurening (eks røyk), farmakologisk behandling og allergi-immunterapi (1-5).

Det finnes ulike typer allergisk rhinitt. Her er klassifiseringen av sykdommen avgjørende for en mest mulig optimal behandling. Mange terapimuligheter er tilgjengelig for AR, inkluderende antihistaminer, kortikosteroider, immunterapi (vaksinering), og nyere antileukotriener og mast-celle stabilisatorer. Orale antihistaminer og nasale kortikosteroider er anbefalt førstevalgs terapi ved AR, avhengig av varighet og alvorlighetsgrad av symptomene. Antihistaminer er den vanligste behandlingen og er meget effektiv til å kontrollere milde-moderate symptomer ved AR. Dette arbeidet beskriver AR og orale antihistaminer på markedet (i Norge) som en todelt terapeutisk gruppe (førstegenerasjons antihistaminer og de nyere antihistaminer) for denne lidelsen, med fokus på kostnadseffektivitet og bivirkninger.

Metode

Litteraturen brukt i denne artikkel er vurdert ut fra guidelines for evidence og anbefalingsnivå (se vedlegg 1). Grunnlagsmaterialet inkluderer kilder som er vurdert til å oppfylle disse krav.

Studie seleksjon:

Kriterier for vurdering av artikler med i dette litteraturstudie inkluderte 1) publiserte randomiserte kontrollerte studier, 2) singel-eller dobbelblinde studier og 3) innhold av følgende kliniske resultat; nasale og øyesymptomer, sosio-økonomi og globale symptomer evaluert med henblikk på livskvalitet og bivirkninger.

Bakgrunn

Allergi kommer av allos+ ergon= annerledes reaksjon (Clemens von Pirquet 1906). Allergi er en hypersensitivitetsreaksjon som fører til vevsskade; fremkalt av immunologiske mekanismer utløst mot ett eller flere antigener (allergener). Allergener er i utgangspunktet alle slags molekyler med evne til å stimulere immunsystemet; de mest aktuelle i denne sammenhengen er proteiner med molekylvekt på 10-40kDa (eks pollen, støvmidd eller kattehår) (1).

Allergisk rhinitt

Definisjon og symptomer

AR er definert som en inflammasjon av neseslimhinnen, utløst av allergen eksponering som etter sensibilisering starter en immunglobulin E (IgE) –mediert inflammasjons respons som kan resultere i kroniske eller tilbakevendende symptomer (1, 2, 4-9).

Utviklingen av AR forutsetter en atopisk disposisjon hos det aktuelle individ i tillegg til en antigen (allergen) eksponering. En atopisk disposisjon innebærer evnen til å produsere IgE antistoffer mot allergener som i utgangspunktet er helt harmløse (1; vedlegg 5, 10). Atopi ble opprinnelig introdusert av Coca og Cokke i 1923 for å karakterisere en ”merkelig” familiær tilstand. I dag defineres det som ”*en individuell eller familiær tendens til å produsere IgE-antistoffer som respons på lave doser, vanlige proteiner, og til å utvikle typiske symptomer som astma, rhinokonjunktivitt eller eksematøs dermatitt*” (1, 11).

AR kan også kalles en symptomatisk sykdom som klinisk er definert av dens karakteristiske symptomer som renning fra nese, nesetetthet, nasal kløe og nysing, ofte kombinert med øyeplager som kløe og tåreflod (1, 5). Hos mange er allergisk rhinokonjunktivitt en bedre betegnelse (6, 12). Sykdommen er dessuten i mange tilfeller ledsaget av allmennsymptomer som tretthet, slapphet, hodepine, uopplagthet og redusert konsentrasjonsevne, og innebærer nedsatt livskvalitet (QOL -*Quality of life*) (1, 6, 13-16). Tilstanden kan forekomme samtidig med astma (4, 7, 17, 18), eksem og kronisk sinusitt (6, 8, 11, 12).

Tradisjonelt er AR blitt klassifisert som sesong- (”høysnue”, kortvarig rhinitt) eller helårshinitt (persisterende rhinitt) avhengig av allergen ansvarlig for symptomene (18). Man har funnet ut at varigheten av allergen eksponeringen heller enn typen allergen er avgjørende for utviklingen av den allergiske inflammasjonen (19). Derfor har *The allergic rhinitis and its impact on asthma* (ARIA) dokument (20) utviklet en ny klassifikasjon basert på symptomer og varighet: intermittent (IAR) og persisterende (PER) rhinitt (2,3,7,19,21). Klassifiseringen introduserer også et system for å avgjøre alvorlighetsgraden basert på innvirkningen på livskvaliteten (mild, moderat eller alvorlig). Da ser man på grad av forverring av fire helse relaterte livskvaliteter (HRQL): søvn, daglige aktiviteter/idrett og hobby -virksomhet, arbeid -og skole prestasjon, og plagsomme symptomer (4, 21). (Se fig 1)

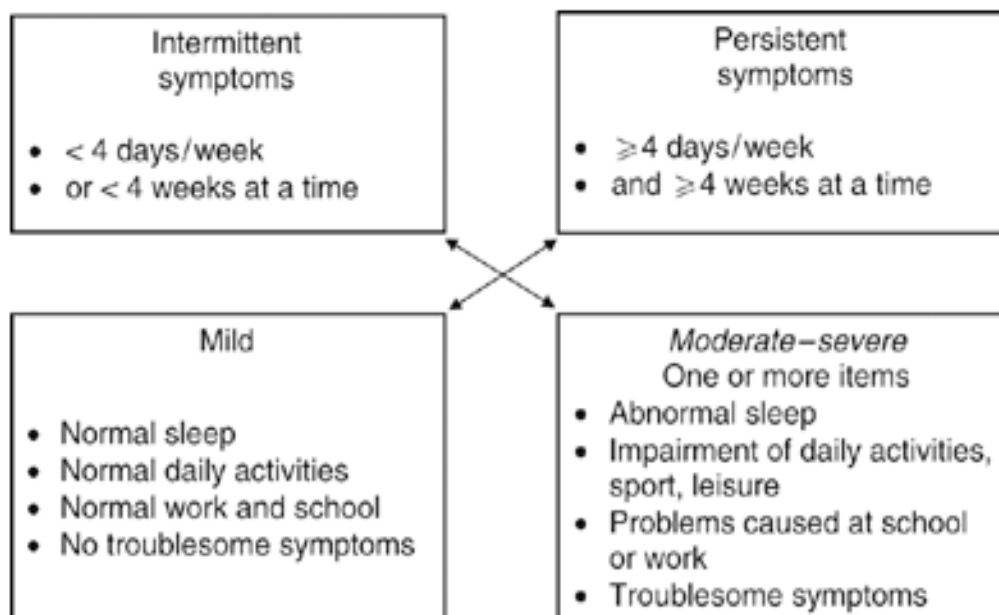


Fig 1 (3,5,7-9, 18) : Klassifisering av allergisk rhinitt.

Ifølge *ARIA workshop group* er AR mild når det ikke ses noen forverring av noen livskvaliteter, men moderat til alvorlig AR ses når en eller flere av disse kvalitetene er negativt påvirket (1, 21).

Klassifikasjonen av rhinitt bestemmer hvilken behandling som burde igangsettes. Både sykdoms-spesifikk og generelle spørreskjema er blitt utviklet for å vurdere QOL (3), nyligst ”*Rhinitis Quality of Life Questionnaire*” (RQLQ), som scorer det enkelte individs subjektive plager. Studier viser at disse verdiene stemmer godt overens med alvorlighetsgraden av AR og at endringer i sykdommen vil kunne fanges opp ved bruken av RQLQ (22,23).

Diagnose

Grunnlaget for diagnosen er samsvaret mellom en typisk sykehistorie med allergiske symptomer og diagnostiske tester (1, 2, 7). Selve diagnosen baseres på en nøyaktig anamnese, mens testene brukes for å bekrefte atopi hos den enkelte (7,10). De diagnostiske testene inkluderer blodprøver og prikktest der det testes for allergen-spesifikt IgE i henholdsvis blodet og huden (1,2).

Prikktest er hyppig brukt da det er en enkelt test å utføre og er tilgjengelig på de fleste spesialiserte klinikker. Det er viktig å huske at testresultatene varierer mye fra person til person. Testen burde derfor alltid inkludere en negativ kontroll (saltvanns løsning) og en positiv kontroll (histamin- 1 mg/mL) (8). Testen har høy sensitivitet og spesifisitet, og er den foretrukne metoden til å raskt identifisere allergitriggende allergen. Det kreves en slik test før immunoterapi (11).

Allergen-spesifikk IgE test også kjent som radioallergosorbent test (RAST), er et nyttig hjelpemiddel dersom ett bestemt antigen er mistenkt å være årsaken til allergi (6,11, 24). Det er en enkel og lite ubehagelig test for pasienten. Testen påvirkes ikke av legemiddelbruk, i motsetning til prikktesten der antihistaminer og steroider påvirker resultatet og må seponeres noen dager før testen (6). Testen er svært spesifikk, men ikke så sensitiv som hudtesting (6, 11).

Total IgE er av liten diagnostisk verdi og ses på som en unødvendig prøve i utredningen av AR. Den er en lite sensitiv og lite spesifikk test. Høye verdier kan være forårsaket av andre faktorer. Dessuten er det mange med AR der IgE nivå ligger innenfor normaleområdet (1,6,8).

Diagnosen er komplisert av det faktum at multiple former for AR kan forekomme hos samme pasient (25). Dessuten ses pasientene ofte med samtidig astma.

Forekomst

Ingen er født allergisk, men ulike individer er i mer eller mindre grad disponert for å utvikle allergi (1).

AR er den vanligst forekommende allergiske sykdommen i verden (1,8). Prevalensen varierer globalt fra 10-40% med høyest antall i Vest –Europa og Nord –Amerika (4,13,15,18, 24, 26-28), og synes stadig økende i vår del av verden (1, 28).

Prevalensen av AR er trolig underestimert da mange driver med selvbehandling uten å oppsøke lege, og er derfor heller ikke tatt med i offentlige studier. Dette skjer bla p.g.a. symptomene ofte feiloppfattes og relateres til tilbakevendende forkjølelser (4, 18).

Etiologi

Årsakene til disse variasjonene er fortsatt uklare (29,30), og mange teorier er blitt lansert. Det skyldes til en viss grad ulike diagnostiske metoder, men kan nok også tilskrives miljøforskjeller. Andre som kan tenkes er varierende grad av eksponering for allergener og infeksjonsbelastning. Man tror at høyere levestandard og redusert risiko for infeksjoner i den tiden immunforsvaret utvikles og opprustes de første leveårene kan påvirke T hjelpe (Th) – celler slik at det øker sjansen for å utvikle AR (”hygiene hypotesen”) (1, 6). Hypotesen er faglig interessant, men dokumentasjonen er langt fra tilstrekkelig (1,27, 31).

Familiær forekomst er den største enkelt-risikofaktoren for utvikling av AR. I hvilken grad genetikken er årsaken her er fortsatt uklar (1,30, 32).

Patofysiologi

Allergi i luftveiene er hovedsakelig IgE mediert. Det skjer som resultat av en lokal forsvarsmekanisme som prøver å hindre irritanter og allergener fra å komme ned i lungene (1; vedlegg 1, 11). Det er de samme mekanismer vårt spesifikke immunsystem bruker for å beskytte kroppen. Dersom immunforsvaret stimuleres til en feilaktig eller overdreven immunrespons mot slike ”ufarlige” allergener (ved AR feks. gresspollen, støvmidd eller kattehår,) kan det oppstå unødvendig vevsskade som klinisk oppfattes som sykdom. Dette kalles en hypersensitiv immunrespons (1; vedlegg 1, 27). Slike reaksjoner deles inn i fire grupper etter hvilken immunmekanisme som er den dominerende (først gjort av Gell og Coombs i 1963) (1,29,10).

Type I reaksjoner utløses når IgE –antistoffer reagerer og bindes sammen av ett spesifikt antigen (allergen) på mastcelleoverflaten. Reaksjonen er rask og kalles derfor også straks-

reaksjon. Fc-delen av IgE bindes sterkt til en såkalt Fcε-reseptorer på mastceller, og kryssbindingen av antigen og to IgE molekyler fører til en aktivering av cellene som responderer med å frisette store mengder ulike betennelsesmediatorer. Histamin er den viktigste av disse. Den gir vasodilatasjon, hevelse, rødme, kløe og slimsekresjon som er de karakteristiske symptomene AR er definert av (1,5,10,11,27).

Type II-reaksjoner ses når antistoff av klasse IgG eller IgM reagerer med antigener og starter en komplementmediert destruksjon eller oppløsning av målceller.

Type III-reaksjoner oppstår når sirkulerende immunkomplekser aktiverer komplementsystemet.

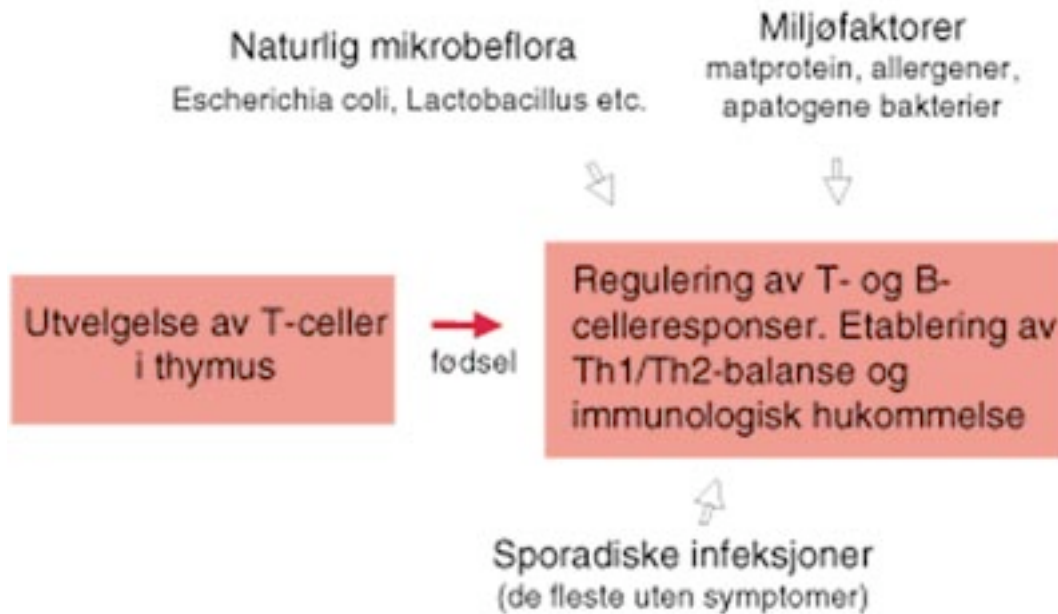
Type IV-reaksjoner er en T- cellemediert (forsinket) hypersensitivitet og reaksjon uavhengig av antistoffer (27).

Selv om det er en av disse reaksjonene som dominerer patogenetisk forekommer de sjeldent isolert fra hverandre i en enkelt sykdom. Type I- hypersensitivitet er den klart dominerende og best definerte patogenetiske mekanisme ved AR og forklarer at den klinisk arter seg som ”straksallergi”. Den klassiske presentasjonen kalles en atopisk sykdom da den forekommer i individer med atopi. Begrepet atopi er pr. definisjon blitt knyttet til en påvisbar IgE respons mot ett allergen og må derfor forbeholdes type I- reaksjoner. (1; vedlegg 1, 10).

Det spesifikke (adaptive) immunapparat består av APC (antigen presenterende celler) og T- og B celler. Disse cellene arbeider sammen om å beskytte kroppen.

Det skjer en seleksjon av T-celler i thymus allerede før fødselen. Her elimineres de T-celler som feilaktig reagerer på kroppsegne (selv) -antigener eller som ikke reagerer i det hele tatt. De T-celler som overlever denne ”thymusskolen” får tilgang til blod, lymfe og organer der de sirkulerer som vakter klar til å ta seg av inntrengere (1, 27). (Se fig 2)

Utdanning av immunsystemet



Figur 2 Utviklingen av et godt fungerende immunsystem avhenger av en rekke ytre faktorer (hvite piler) som er operative like etter fødselen. Endringer i en eller flere av disse variablene kan trolig påvirke immunsystemet på en fundamental måte med henblikk på immunologisk modning og Th1/Th2- cytokinprofiler (27).

De fleste av kroppens celler kan under visse forhold presentere antigene peptider/proteiner til T-celler, men makrofager og spesielt dendritiske celler er profesjonelle APC pga deres fremragende evne til å bearbeide fremmede antigener til fremvisning for T-cellene. Dersom det rette antigen (ikke selv) sammen med andre kostimulatoriske (samtidige) signaler er tilstede på APC vil T-cellene aktiveres og modnes som første trinn i den spesifikke immunmodningen. Aktivering av CD4+ T-hjelpeceller (Th-celler) er videre nødvendig for andre viktige immunologiske funksjoner som celle-mediert immunitet, cytotoksisitet (direkte ”dreping” av målceller) og stimulering av B-celler slik at de differensieres til antistoffproduserende plasmaceller. Videre utdanning og modifisering av cellene der de lærer når de skal (og like viktig når det ikke skal) starte en immunrespons skjer ved ulike påvirkning av ulike faktorer (se avsnitt, etiologi). T-cellene utvikler seg til hukommelsesceller fra å ha vært umodne (naive) celler som ikke tidligere har møtt noen antigener. Spesifikke IgE antistoffer som binder seg til reseptorer (Fcε-reseptorer) på overflaten av, hovedsakelig, mastceller og basofile granulocytter som ligger overfladisk i luftveisslimhinnen. Ved nestegangs eksponering for samme antigen vil det binde disse IgE molekylene og føre til en kaskadereaksjon der det ender med frigjøring av mediatorsubstanser som histamin,

leukotriener, prostaglandiner, cysteinyl leukotriener (CysLTs), cytokiner (interleukiner og chemokiner) og enzymer (1; vedlegg 5, 10,27).

Immunsystemet kontrolleres av en balanse mellom T-celler med ulike funksjoner. Noen aktiverte CD4+ T-celler har en overordnet funksjon ved å opprettholde balansen i immunsystemet. Disse kalles regulatoriske T (Treg)- celler og virker ved å påvirke andre T-celler direkte eller ved å skille ut suppresserende cytokiner (interleukin -10 og ”transforming growth factor”- β). CD4+ hukommelsesceller kan inndeles etter funksjon i Th1 og Th2- celler alt etter hvilke cytokiner de produserer etter stimulering (1). (Se fig 3)

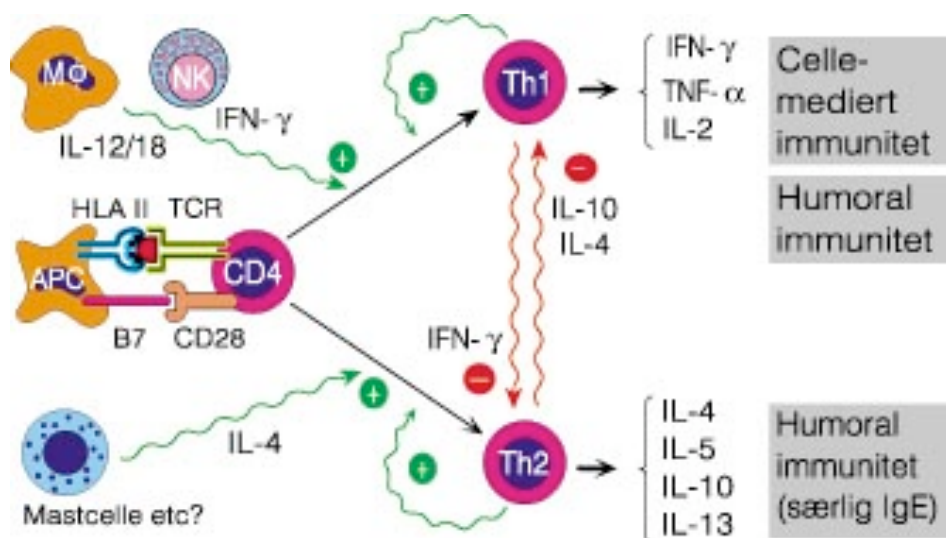


Fig 3 : Polarisering (modning) av T-cellecytokiner er betinget i en komplisert positiv immunologisk regulering og negativ kryssregulering som bl.a. avhenger av lokalt cytokinmiljø samt kostimulatoriske molekyler slik som B7 (CD80/CD86). Skjematisk modell for utviklingen av umodne, «naive» CD4-positive T-celler til differensierte T-hjelpeceller (Th1 eller Th2) med hukommelsesfunksjon og ulike cytokinprofiler. APC = antigenpresenterende celle, TCR = T-cellereseptor, Mo = makrofag, IFN = interferon, IL = interleukin, TNF = tumornekrosefaktor, HLA II – klasse-II-histokompatibilitetsantigen, + = stimulerende effekt, - = hemmende effekt (27).

Th1-celler vil etter aktivering frisette cytokiner som interferon gamma (INF- γ) og TNF-alfa (TNF- α), mens Th2-celler produserer særlig interleukin (IL)-4, -5 og-13. IL-4 og -13 driver B-cellesystemet mot plasmaceller med produksjon av Ig-E, mens IL-5 sammen med andre mediatorer (bla. IL-3 og GM-CSF) er nødvendige for rekruttering og aktivering av eosinofile granulocytter. En Th2 –cellefunksjons-overvekt vil føre til øket IgE produksjon og til atopisk sykdom som er tilfellet ved AR.

Det finnes også nyere funn etter en Th17 celle som en mulig del av allergen-responsen, men dens rolle er fortsatt uklar (33-36).

Fosterets og det nyfødte barns T-celler reagerer først og fremst med Th2-responser. De fleste barn nedregulerer sin Th2-profil og dermed tendensen til allergi i løpet av de første leveårene. Studier viser at T-cellenes kapasitet til produksjon av interferon- γ øker gradvis fra fødselen til fem års alder. Nedregulering av den neonatale Th2-profilen svikter øyensynlig hos barn med disposisjon for atopisk allergi. Slik manglende immundeviasjon er assosiert med redusert kapasitet for interferon- γ -produksjon og økt tendens til atopisk allergi (27).

AR utløses først av en IgE-mediert straks-reaksjon og er karakterisert av to faser, en tidlig-og en senfasereaksjon. Den tidlige fase skjer innen minutter etter møte med allergen som et resultat av substansene frigjort av sensitive mast celler og basofile granulocytter (1;vedlegg 5, 10,14) . Dette er stoffer som utøver effekt på neurale og vaskulære reseptorer i luftveisslimhinnen. Histamin er hovedaktøren i den tidlige fase, og er ansvarlig for de typiske symptomene som nysing, kløe og rennende nese (8,11,13,14,37,38). En del av stoffene har kjemotaktiske egenskaper og virker som attraktanter til andre inflammatoriske celler som derav akkumulerer i området og forsterker den lokale allergiske reaksjonen. Vasodilaterende prostaglandiner (PGD₂, PGE₂ og PGI₂) og CysLT er spesielt potente her (1;vedlegg 1, 10). Dette utgjør sen-fase reaksjonen. Den er karakterisert av en forsinket infiltrasjon i nes slimhinnen av leukocytter, hovedsakelig eosinofile granulocytter, som kjennetegner en allergisk inflammasjon. Dette viser seg klinisk i form av hovne slimhinner og nesetetthet (13,14, 37, 38).

Skjematisk kan man identifisere 8 trinn i den allergiske kaskaden (fig 4) (1).

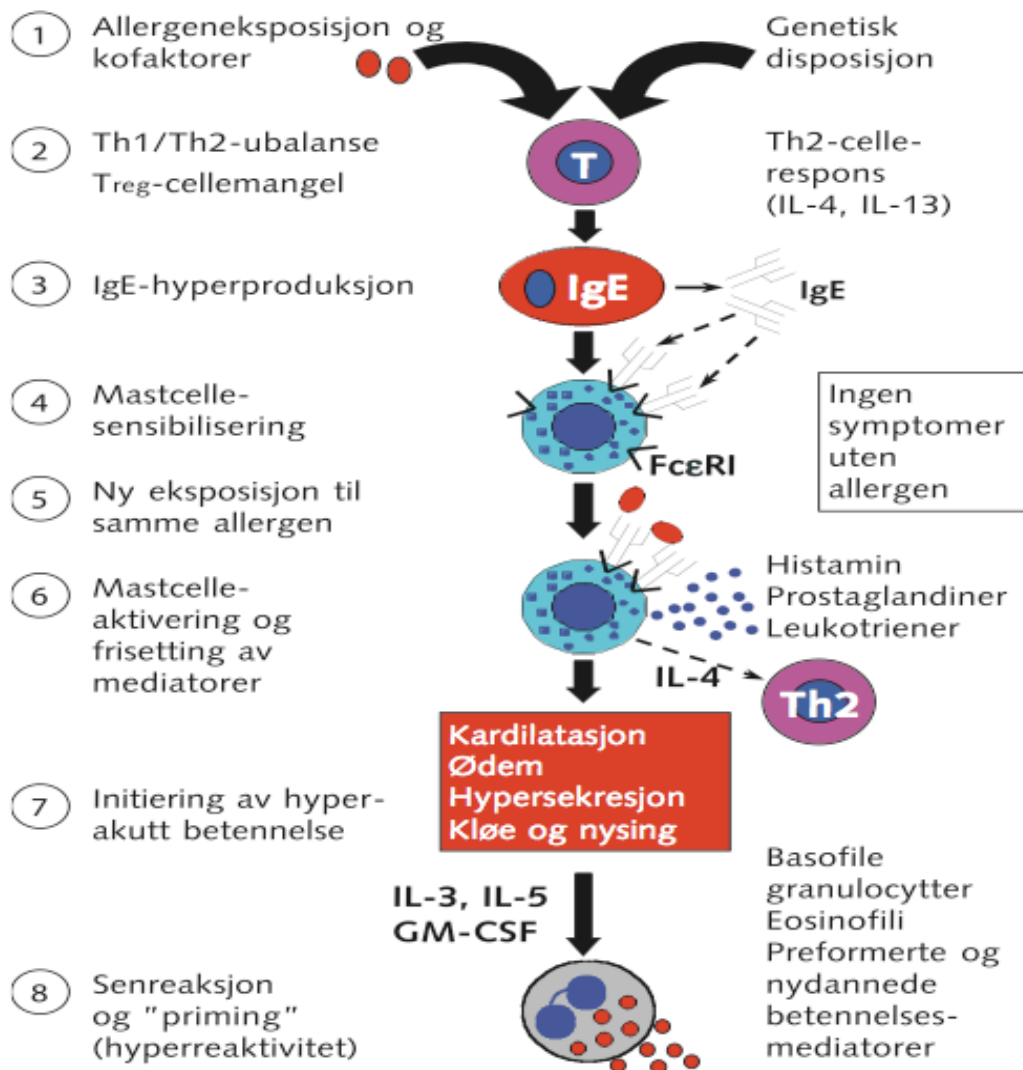


Fig 4: 1- Initial allergeneksposisjon sammen med mulige kofaktorer fra miljøet. 2- Ubalansert Th2-cellerespons mot aktuelle allergener. 3- Th2 drevet IgE-produksjon mot de samme allergener. Allergener driver Ig-klasseskifte mot IgE ved AR. 4- Mastcellesensibilisering med spesifikke IgE- antistoffer. Allergen spesifikk IgE, syntetisert i respons til allergener i nærmiljøet, blir fiksert til FcεRI-reseptor på , i hovedsak, mastcelle og basofile granulocytter. Dette resulterer i en allergisk disponert person. 5- Ny eksposisjon for de samme allergener som kryssbinder spesifikt IgE på mastcelleoverflaten. 6- Mastcelleaktivering med frisetting av histamin og andre betennelsesmediatorer. 7- Initierting av hyperakutt betennelse. = tidlig fase reaksjon. 8- Senreaksjon med mediatorfrisetting, produksjon av cytokiner og modning ("priming") av cellene i vevsområdet (økt sensitivitet for ny allergisk reaksjon som ledd i hyperreaktivitet). (1,2)

Terapi

Behandlingen av AR har 4 komponenter; pasient opplysning, allergen -karens, medisinsk behandling og spesifikk immunterapi (kalles også specific immunotherapy (SIT), tidligere kalt hyposensibilisering) (1-3,7,11). Målet med behandlingen er å oppnå best mulig symptomlindring og QOL. Her er klassifiseringen av sykdommen avgjørende da det er ulike terapianbefalinger deretter. Legemidler anbefales i henhold til ARIA guidelines med grunnlag i hyppighet og alvorligheten av symptomene (2,3,12,19,20).

Pasientene kan selv til en viss grad redusere plagene med livsstil tilpasning og relevant allergensanering (allergen eliminering eller reduksjon), men dette alene er sjeldent nok til å gi en akseptabel symptomlindring. Medisinsk behandling er derfor i de fleste tilfeller nødvendig for å oppnå tilfredsstillende resultater. Ved AR administreres de hovedsakelig intranasalt (lokalt) eller oralt (39).

Profylakse

Primærprofylakse (mot trinn 1 i Fig 4) innebærer å forhindre sensibilisering av immunapparatet og utvikling av allergi hos disponerte individer. Noen slike tiltak vil være å gi råd om f.eks. å unngå tobakkrøyk og redusere allergen eksposisjonen (husdyr, støvmidd). Det finnes imidlertid i dag ikke godt vitenskapelig grunnlag for råd om primærprevensjon av AR, verken på individuelt nivå eller generelt i befolkningen (1).

Sekundærprofylakse (mot trinn 5, Fig 4) forstås som å forbygge at et allergisk sensibilisert individ får symptomer av sin allergi eller at komorbide sykdommer utvikles (eks. astma). Reduksjon av allergeneksponering og tilleggsfaktorer står også sentral her (1).

Antihistaminer

Antihistaminer er den vanligste formen for behandling av AR (38). Tradisjonelt har denne gruppen legemiddel blitt inndelt i seks kjemiske grupper: ethanolaminer, ethylenediaminer, alkylaminer, piperaziner, piperidiner og fenothiaziner. I dag er den mest brukte klassifiseringen basert på deres funksjon og man kan skille mellom eldre (førstegenerasjons

(FGA) eller sedative) –antihistaminer og de nyere sekundære (andregenerasjons (SGA) eller lite sedative) –antihistaminer (40-42).

De første antihistaminer ble introdusert i behandlingen mot AR for over 50 år siden (8,17). Nyere antihistaminer har vært tilgjengelig siden starten av 1980-tallet (1,3,4,8,41,43). På markedet i Norge i dag finner vi preparater med virkemidlene; cetirizin, loratadin, feksofenadin, desloratadin, levocetirizin, ebastin (orale) og levocabastine (lokal).

Farmakologiske egenskaper og virkningsmekanisme

Med antihistaminer menes det her legemidler som hemmer histaminreseptorer av type 1 (H1-reseptorer) (40, 14). Histamin reseptorer kan deles inn i fire grupper (H1, H2, H3, H4) som skiller seg fra hverandre i deres lokalisering og funksjon (14, 42,8). Antihistaminene virker primært ved at de binder seg til H1-reseptorer og blokkerer disse for histamin som er frisatt som del av den allergiske reaksjonen. De klassifiseres nå også som inverse agonister istedetfor H1-reseptorantagonister da det bedre beskriver deres virkning på H1-reseptor nivå (3,8, 39). (Se fig 5)

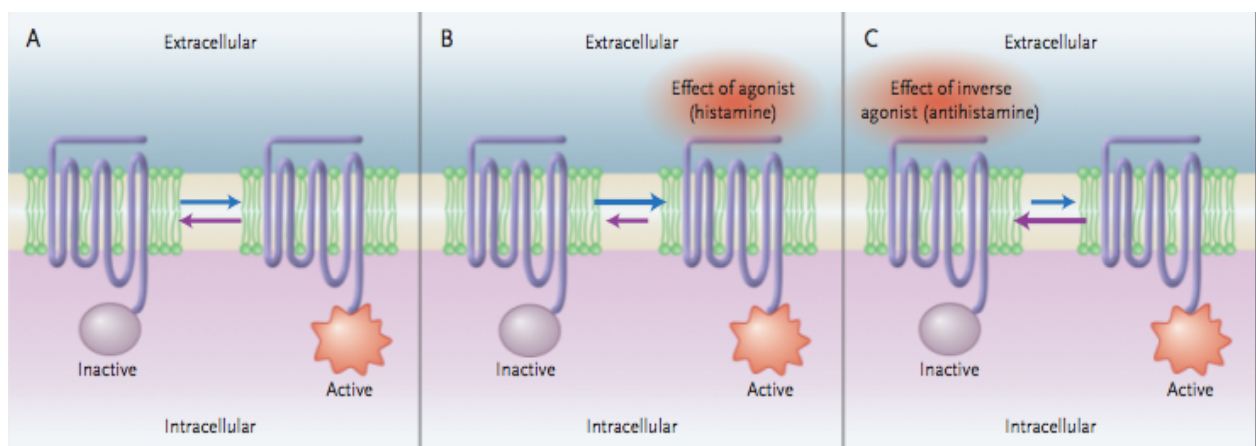


Fig 5 : På H1-reseptor nivå.

I bilde A ses histamin H1-reseptoren i balanse mellom den inaktive og aktive tilstand. I bilde B og C ser man henholdsvis histaminets aktiverende og antihistaminenes hemmende virkning på reseptoren. H1-antihistaminer virker som inverse agonister som binder og stabiliserer den inaktive delen av H1-reseptoren som forskyver likevekten mot en inaktiv form (39,42).

H1-antihistaminer lindrer effektivt milde- moderate symptomer ved AR, men har liten effekt ved nesetetthet (44,38). De finnes som tablett, nespray, mikstur, sirup og øyedråper.

FGA ble utviklet fra nevroleptika og er assosiert til en del ugunstige effekter som kan forverrer livskvaliteten (6). Behandling med disse eldre antihistaminene (eks. Polaramin®)

blir derfor i enkelte publikasjoner ikke anbefalt (7). SGA tolereres godt og har ikke slike bivirkninger.

Det terapeutisk vindu, eller terapeutiske indeks bør vurderes ved valg av antihistaminer. Det er definert som en sikker:effekt ratio eller risiko: fordel ratio hos preparatene.

Antihistaminenes terapeutiske vindu inkluderer både bivirkninger som sedering og uønskede effekter via andre reseptorer (enn H1-reseptorer) og ønskelige effekter som rask virkning, lang varighet, mange administrasjons muligheter og potensiale til å bedre QOL. Optimale antihistaminer er forventet å ha et bredt terapeutisk vindu. Det er mange faktorer som bestemmer dette spekteret. Konsentrasjonen av antihistaminer og deres aktive metabolitter varierer med absorpsjon, distribusjon, metabolisme og eliminasjon. I alle disse variablene forekommer det individuelle forskjeller både blant preparatene og ulike pasienter (4, 14, 39).

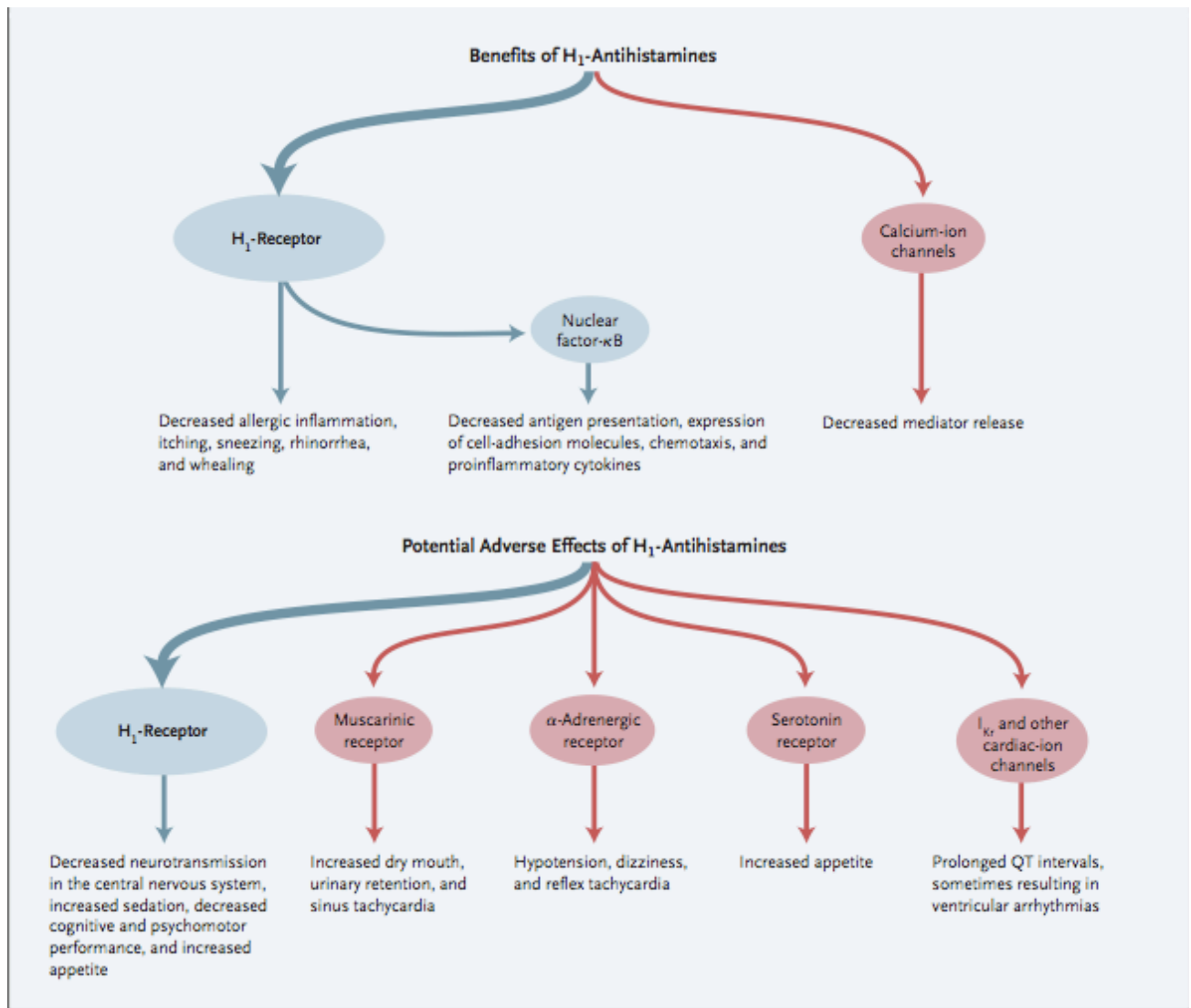
Bivirkninger

Mange av antihistaminenes bivirkninger skyldes den hemmende virkningen de har på ulike reseptorer (40) (Se figur 6). Forskjellen ligger i deres kjemiske oppbygning (8).

Førstegenerasjons antihistaminer er alle små lipofile molekyler og de krysser derfor lett blod-hjerne-barrieren (BBB). De er lite reseptor-selektive dvs. at de i tillegg til å fungere som antagonister (inverse agonister) på H1-reseptorene har betydelig effekt på kolinerge-, adrenerge -og serotoninerge reseptorer. Dette medfører en stor bivirkningsprofil (8, 14, 40, 41).

Andre generasjonspreparatene har en mer kompleks kjemisk struktur (større molekylvekt) og er mindre lipofile. Disse forholdene bidrar til at de i mindre grad enn førstegenerasjonspreparatene passerer BBB og at de har en høyere spesifikk affinitet til (virker mer selektivt på) perifere H1-reseptorene (14, 40,41). Klinisk ses færre CNS bivirkninger som sedasjon, døsighet og endret kognitiv funksjon (41, 14). SGA kan også hos enkelte gi en viss tretthet, men generelt er dette et mindre problem enn med førstegenerasjons preparatene (14). Bivirkninger ses dersom dosene overstiger anbefalt mengde (individuelle forskjeller) (17). Generelt er dagens nyere antihistaminer sett på som non- sedative. Disse inkluderer ; loratadine, desloratadine, fexofenadine og ebastine. (Se tabell 1)

Enkelte SGA (eks levocabastine) har også en antiinflammatorisk effekt. Dette skjer som resultat av at de kan nedregulere adhesjonsmolekyler og dermed begrense kjemotaksen av betennelsesceller (45).



Figur 6 : Virkningsmekanisme og mulige bivirkninger hos H1-reseptorantagonister.

H1-antihistaminer nedregulerer allergisk inflammasjon hovedsaklig via H1- reseptorer. De forårsaker potensielle bivirkninger ved påvirkning av andre reseptorer enn H1- reseptorene i sentralnervesystemet. Disse er bla muscrine, α-adrenerge, og serotonin reseptorer og hjerte ion kanaler. Blå piler viser til reaksjonene via H1 reseptorene og de røde til de øvrige reseptorer og ion kanaler. Ikr står for den hyppige komponent av forsinket innadgående K+ strømmen (42).

Nyere antihistaminer er alminnelig ansett å være bedre i behandlingen av AR enn første generasjons H1 –antagonister (2,7,8,46-48). Første generasjons antihistaminer gir gjerne mer uttalte symptomer ved lavere doser enn hos mer selektive preparater (SGA). Enkelte nyere antihistaminer har imidlertid vist seg å være mer hjertetoksiske enn FGA (40). Terfenadin var sammen med astemizol de første andre generasjons preparater på markedet. De viste seg å ha betydelige hjertetoksiske effekter (3, 42), trolig ved blokkering av kaliumkanaler som er sentrale for hjertecellenes funksjon (i repolariseringsfasen). QT-tiden forlenges, noe som kan føre til livstruende arrytmier (3,19,38,42). Disse preparater ble derfor trukket fra markedet i flere land inkludert Norge (40).

Feksofenadine (Telfast ®) har erstattet terfenadin. Det er en aktiv metabolitt av terfenadin og skal være uten modersubstansens farlige effekter på hjertet (7, 49). Studier har vist at preparatet tolereres godt og effektivt lindrer symptomer assosiert til AR (39, 50). Den har vist seg å ha en bedre kostnadseffektivitet (kostnad:effekt ratio) sett i forhold til loratadine og cetirizin (hyppigst brukte preparater) i tre studier (39, 51, 52).

Cetirizin (Zyrtec ®) er vist seg å ha sederende virkning ved anbefalte doser (i likhet med FGA) (4, 17,40). Den har en god sikkerhetsprofil (39) og har ingen farlige bivirkninger ved høyere doser (4, 7, 42).

Levocetirizin (Xyzal®) har vist å bedre livskvaliteten, og redusere kostnader og komorbiditet. Det regnes som en god behandling mot symptomene sett ved AR, inkludert nesetetthet (39, 53, 54).

Loratadin (Clarityn®) lindrer effektivt symptomer uten å gi bivirkninger ved anbefalte doser (5-10mg) (39), men har vist å ha sedativ effekt ved høyere doser. Ved doser opptil 180mg er det sett milde symptomer som trøtthet, utslett, brekninger, svimmelhet, hodepine og takykardi (40). Hovedmetabolitten desloratadine står for de fleste kliniske effektene.

Desloratadin (Aerius®) lindrer effektivt nesetetthet. Behandling ved PER resulterer i forbedret effektivitetsnivå og signifikant redusert utgifter hos de enkelte (7, 39, 53,55).

Ebastin (Kestine®) har en god effekt- og sikkerhetsprofil. Det er fremstilt en forbedret form som gir raskere effekt. Effekten og toleransen er som for de andre SGA (19).

Levocabastin (Livostin®) gis lokalt som nesespray. Effekten av lokalt administrerte preparater er som for orale antihistaminer. Det er en sikker og effektiv behandling for AR (56).

Alle de overstående preparatene regnes som sikre og tolereres godt. Ingen er assosiert med hjertetoksiske bivirkninger som deres forgjengere astemizol og terfenadin (4, 7,19,40,57). Se tabell 1 og 2 (vedlegg 2 og 3).

Kortikosteroider

Nasale kortikosteroider

Fra 1970-tallet med introduksjonen av *beclomethasone dipropionate*, har denne medisingruppen blitt brukt i behandlingen mot AR med god effekt. I dag brukes Avamys®, Nasonex®, Flutide nasal®, Becotide nasal® med flere (6, 8).

Effekten av nasale steroider ses som resultat av den antiinflammatoriske virkningen på slimhinnen. Dette lindrer effektivt nesetetthet, kløe, nysing og reduserer renning fra nesen (1,8).

Den vanligste bivirkningen er neseblødning (6, 17, 58). Skorpedannelse kan ses hos noen (1). Det foreligger en teoretisk risiko for redusert høydevekst (veksthemming) hos barn (1). Bortsett fra beklometason er ingen av de øvrige medikamentene forbundet med en slik systemisk effekt (6, 24).

Intramuskulære kortikosteroider

Ved alvorlige tilfeller av AR kreves det noen ganger kortvarig terapi med perorale kortikosteroider. Dersom dette viser seg problematisk (feks. pga gastrointestinale plager) er Kenacort® et velegnet alternativ. Preparatet er et syntetisk kortikosteroid som inneholder virkestoffet triamcinolon acetonide. Klinisk ses det en antiinflammatorisk og immunsuppressiv effekt, noe som utelukker enkelte pasientgrupper for denne type behandling.

Dette er en vedlikeholdsbehandling. Tidligere ble det injisert lokalt, men siden det har vært rapportert blindhet etter injeksjon av kortikosteroide suspensjoner i concha nasalis og etter intralesjonell injeksjon på hodet, kan disse administreringsmåtene ikke lengre anbefales. Legemidlet injiseres i dag i.m. (som ved AR, settes dypt intraglutealt) eller intraartikulært. Depoinjiseringsen repeteres når symptomene melder seg på nytt (ikke fast tidsskjema). Absorpsjonen skjer meget langsomt ved denne form for administrasjon da virkestoffet er tungt oppløselig og metaboliseres langsomt. Den terapeutiske effekten av 1 ml (40mg) varer ofte i 2-4 uker (58).

De vanligste bivirkningene er lokal irritasjon. Det kan også ses systemiske (binyrebarksuppresjon eller anafylaktiske reaksjoner) hos enkelte. Da det er en del interaksjoner med dette legemidlet og er kontraindisert for bruk ved ulike tilstander burde det kun vurderes og brukes av spesialist-personell (58).

SIT (spesifikk -immunterapi)

Dette er en kurativ (den eneste) og forebyggende behandlings form. Dvs. målet er å kurere individet for lidelsen og å hindre residiv, i motsetning til de andre terapiformene der målet er symptomlindring (7, 13). Immunterapi burde vurderes hos individer plaget med moderate til alvorlige symptomer tross behandling på lavere terapitrinn (som trenger systemiske steroider, som ikke har tilfredstillende respons på anbefalte doser av nasale steroider) eller som har samtidlige lidelser som sinusitt, astma eller begge deler (7,17).

En av de største hinder for suksess med denne type behandling er at pasientene ofte er allergisk overfor flere allergen (8). SIT ble først introdusert i 1911 som subkutane injeksjoner. Denne form for behandling har god dokumentasjon for effekt (ved gress eller bjørkpollen – allergi), men det er også sett alvorlige systemiske bivirkninger som følge. Den største risikoen ved denne form for behandling er anafylaksi. Denne sjeldne, men alvorlige bivirkning krever at behandlingen skjer under et nøye kontrollert regime. Andre bivirkninger observert er akutte anfall og senreaksjoner av astma, urticaria, rhinitt, konjunktivitt og lokale reaksjoner på injeksjonsstedet (1, 8, 59). Tatt dette i betraktning, så ses dette på som et sikkert behandlingialternativ når forholdsreglene følges.

En sikrere sublingual administrasjon (sublingual immunterapi, SLIT) har siden blitt utviklet mot gresspollen (Grazax ®) (6,7,17,60).

Andre terapiformer

Leukotriene-reseptor antagonist (feks. Montelukast®) og mastcelle stabilisatorer (Nasalcrom®) er to klasser av medisiner som er introdusert i behandlingen for AR. De er ikke anbefalt som en del av førstevalgsbehandlingen, men er en mulig god tilleggsbehandling (17).

Antileukotriener virker ved å blokkere cystein reseptorer (type 1) selektivt. De har vist seg å ha effekter lik antihistaminer og tolereres godt (3, 26, 39, 46, 61). Kliniske studier har vist at de alene (monoterapi) er lite effektive, men kan øke behandlingseffekten dersom de kombineres med SGA (eks levocetirizine) (3, 26, 39). Montelukast ses som et behandlings alternativ dersom den enkelte ikke responderer godt på verken antihistamin eller lokale kortikosteroider (3, 6-8, 13, 47, 58, 62)

Mast-celle stabilisatorer er en effektiv behandling ved AR hos 70-80% av pasientene. De virker ved å hindre at mastcellene skiller ut betennelsesmediatorer. Nasalcrom kan brukes med andre grupper medisiner og tolereres godt. De trengs imidlertid å administreres flere ganger daglig, noe som gir en redusert compliance (11). Dokumentasjon har vist seg å variere og effektene er beskjedne sett i forhold til andre behandlingsregimer.

Helseøkonomi

Dokumentasjon er begrenset med hensyn til samfunnskostnader for AR og de undersøkelsene som er gjort baserer seg hovedsakelig på nordamerikanske materialer (1, 63).

1. mai 2006 ble foretrukket legemiddelordning innført på terapiområdene allergi og elveblest, og ordningen inkluderte alle annengenerasjons antihistaminer i tablettform. Ordningen ble innført som en reaksjon på store forskjeller i pris, og samtidig små forskjeller i kliniske effekter mellom de ulike preparatene (64,65). Det har vist seg å spare inn penger, men om ordningen er den mest kostandseffektive er fortsatt ikke avklart.

Når man sammenligner med andre terapimulighetene er nasale steroider den mest kostnadseffektive (1, 13, 25) eller alternativt i.m. injeksjoner med kortikosteroider (Kenacort®) i spesielle tilfeller (58). Per oral immunterapi er kostbar (i Norge ca. kr 32 per tablet: kr 11.500 per år), men sammenlignet med injeksjonsbasert immunoterapi er behandlingen kostnadseffektiv (6) (Se Tab. 3 -vedlegg 4).

Resultater

AR er karakterisert av subjektive symptomer som kan være vanskelig å vurdere da ulike individer har forskjellig oppfatning av sin sykdom (2). For individer som ikke er plaget av AR kan det virke som en tålelig tilstand. Sykdommen kan imidlertid hos noen pasienter være assosiert med betydelig påvirkning av psykiske, emosjonelle og sosiale funksjoner. Konsekvensene som følge av AR (rennende nese, nesetetthet, nysing og kløe) er plagsomme nok i seg selv. Noen opplever i tillegg å ha hodepine, søvn problemer, og redusert kognitive og læringsmessig funksjoner (15,16, 66). AR er en vanlig sykdom med sosio-økonomiske konsekvenser (28) og påvirkning av livskvalitet (7, 21, 67). Da det er sett en sammenheng mellom astma og AR, støtter ARIA guidelines en kombinert tilnærming for å behandle begge tilstander (3, 68, 69, 20).

I ARIA-dokumentet (20) (*Management of allergic rhinitis and its impact on asthma*) anbefales nyere antihistaminer som førstevalg ved raskt forbigående og moderate plager og som supplement til lokale steroider når plagene blir mer alvorlige og langvarige (1, 2, 7, 17, 39). SGA motvirker effektivt kløe, renning og nysing, men har mindre effekt på nesetetthet (6, 17, 44, 39).

Følgende faktorer er tatt i betraktning ved utformingen av terapi guidelines for AR: (2,20)

- effekt
- sikkerhet
- kost-effektivitet av legemiddel
- pasient preferanse
- objektivt resultat av behandlingen
- sannsynlighet for oppfølging av anbefalt behandlingsregime

- alvorlighet og kontroll av sykdommen samt
- tilstedeværelse av komorbide (samtidige) lidelser.

Effekten ved de ulike terapiformene kan variere blant pasienter og behandlingen bør derfor individualiseres for optimalt resultat (1, 39, 70-73). For å få dette til i praksis er de tradisjonelle definisjonene *sesong -og helårs* AR blitt erstattet men "*intermittent*" (IAR) og "*persistent*" (PER) (2, 4,5,7, 19-21,24, 39, 54).

Første-linje behandling (2,3, 12, 20, 42)

Antihistaminer utgjør et viktig behandlingsalternativ for pasienter med AR. Faglige hensyn tilsier at nyere antihistaminer bør foretrekkes fremfor FGA (2,7,8,14,42,46-48, 67,74,75). Førstegenerasjons H1- antihistaminer har ikke blitt optimalt studert i noen allergisk sykdom. De fleste kliniske studier av disse eldre antihistaminer møter ikke dagens krav med tanke på studie design (kriterier for randomiserte, kontroller, varighet, antall deltagere, blinding osv.) I kontrast er bruken av andregenerasjons H1-antihistaminer for behandling av AR støttet av et stort antall godt dokumenterte (evidence-based) kliniske studier, randomiserte, dobbelt-blind, placebo-kontrollerte studier med varighet fra uker til måneder (1-4, 7, 17, 20, 39, 40, 42).

SGA (cetirizine, desloratadine, ebastine, feksofenadine, levocabastine, levocetirizine, loratadine) er anbefalt i guidelines for behandlingen av AR i alle steg da de tolereres godt, er enkle å bruke, og har god risiko:effekt ratio. Enkelte utøver også en anti-inflammatorisk effekt (2, 7, 14, 42, 46, 47, 53). Nyere (andregenerasjons) –antihistaminer har få bivirkninger ved normal dosering, men de kan hos enkelte virke sederende (p.g.a. individuell følsomhet) (1, 17).

Ingen av antihistaminene har langsiktige effekter. Derfor er det viktig at medisinene blir tatt regelmessig for å få optimalt utbytte av behandlingen. Det er større sannsynlighet for å oppnå dette hos antihistaminer som skal administreres en gang per dag i motsetning til annen medisinerer der det trengs flere doser daglig (17).

Antihistaminer bedrer livskvaliteten (QOL) hos pasientene p.g.a. deres effektive virkning mot symptomene mediert av histamin; inkludert kløe, nysing og sekresjon, men har generelt liten

effekt mot nesetetthet. (1-3, 6, 7, 17,20,39). Gitt okulært er de også effektive i å lindre allergiske øyesymptomer (7, 74, 76). Enkelte preparater (desloratadin, cetirizin, levocetirizin og feksofenadin) har vist å kunne lindre nesetetthet til en viss grad. Nasale glukokortikosteroider har vist seg å ha bedre effekt enn H1- antihistaminer ved AR (13,25, 37, 39,63,69,77,78).

Da antihistaminer og nasale kortikosteroider påvirker ulike patogene mekanismer er pasienter med moderat eller alvorlige symptomer vanligvis behandlet med begge deler (4,7,17,47,79). Intranasale kortikosteroider er den form for terapi som til nå har vist seg å være den mest effektive, og er bedre enn de andre terapialternativ ved moderat til alvorlig AR, spesielt hos de individer der nesetetthet er uttalt (1-4, 6-8, 11, 17-20, 25, 28, 37, 39,63,69,80).

Andre-linje behandling

Mens ikke-sederende antihistaminer og lokale nasale kortikosteroider forblir første-linje behandling for AR, er immunterapi anbefalt ved IgE-mediert sykdom der allergen unngåelse ikke er mulig og det er utilstrekkelig symptomlindring ved optimal behandling.

SIT kan øke terskelen for allergiske reaksjon, og ses å være meget effektiv i selekterte grupper (7).

Leukotriene-antagonister og mast- celle stabilisatorer er to andre grupper legemidler for behandlingen av AR. Sålangt har de ikke vist seg å øke effekten til et tilfredstillende klinisk nivå sammenlignet med SGA og nasale steroider. De kan være mulige alternativ i fremtiden dersom førstelinje behandlingen ikke strekker til (1, 7).

Diskusjon

Det er fortsatt mange aspekter av sykdommen allergisk rhinitt (AR) som trenger kartlegging for å komme frem til en optimal behandlingsstrategi. Alene uklarhetene rundt hva som forårsaker sykdommen gjør dette vanskelig. Er astma og AR samme sykdom? Er det tiltak som kan/bør gjøres profylaktisk?

Sett fra et farmakologisk perspektiv er det store variasjoner p.g.a. individuelle responsforskjeller, så vel som at preparatene i seg selv er ulike. Hva vil utgjøre det mest kostnadseffektive behandlingstilbud? Bør man alene tilpasse behandlingen etter individet eller skal det tas utgangspunkt i en standard anbefaling av foretrukne legemidler? Hva vil gi det

beste samlede resultat for pasienter med AR og samfunnet som helhet?

Hvis en behandling ikke virker optimalt, er det viktig å gjøre seg noen tanker innen man endrer preparat. Hva er årsaken til en behandling ikke virker? Tas medisinene som anbefalt? Er diagnosen riktig, har pasienten andre samtidige sykdommer? Tar pasienten andre medisiner?

Man har kommet langt på vei med å løse svarene på disse spørsmål. Nye klassifiseringer er innført, spørreskjema (RQLQ) er utviklet, og det finnes diagnostiske tester med god spesifisitet og sensitivitet. Alle er godt egnet til å veilede mot en mest mulig gunstig behandling. Vi må også passe på hvor vi setter målet. Som man sier "vil det alltid være noen som ikke er fornøyde". Ulike pasienter vil ha forskjellige oppfatninger av sin egen sykdom og ulike forventninger til effekten av en behandling. Her blir informasjon og opplæring av pasienter viktig. De får ansvar og mer medisinsk innsikt i egen sykdom som gir kunnskap til å kunne regulere egenadferd. På den måten blir de mer bevist hva de kan forvente seg og vil lettere kunne godta deres situasjon når de er godt informert.

Imidlertid er det alltid rom for forbedringer. Av interesse for fremtidig forskning er bla.:

- SLIT: dens sikkerhet, lang-tids effekter og evne til å redusere sykdomsutvikling/progresjon.
- Mastcelle stabilisatorer og leukotrien antagonister: deres sikkerhet, langtids effekter og evne til å redusere sykdomsutvikling/progresjon.
- Bruken av anti -IgE terapi iforhold til SIT
- Ordningen om foretrukne antihistaminer: dens påvirkning på helsekostnader og pasienters QOL. Finne ut om vedtaket fører til en mer kostnadseffektiv behandling.
- Flere head- head undersøkelser av SGA.
- Finne etiologiske faktorer som endres mot å redusere AR insidensen.
- Prospektive studier der det undersøkes om tidlig diagnostisering og effektiv behandling hos barn kan redusere sykdomsutvikling av komorbide lidelser (astma).
- Prospektive studier som ser på om effektiv behandling kan redusere forverring av komorbide lidelser og kostnader.

Konklusjon

Allergisk rhinitt (AR) er en høyprevalent sykdom og er assosiert med store plager og kostnader. De kliniske symptomene av AR kan redusere QOL ved å påvirke søvn, arbeids- og

skoleprestasjoner (4).

Det finnes mange behandlingsalternativ mot AR, der orale antihistaminer er den vanligste formen. Guidelines anbefaler nyere (andregenerasjons) antihistaminer fremfor første generasjons antihistaminer da de er så å si uten bivirkninger. Effekten ved de ulike terapiformene kan variere blant pasienter og behandlingen bør derfor individualiseres for optimalt resultat. De hemmer mer selektiv H1-reseptorer og kan i mindre grad passere BBB. Man ser derfor mindre bivirkninger og bedre toleranse.

SGA (cetirizin, levocetirizin, feksofenadin, loratadin, desloratadin, ebastin og levocabastin) utgjør for de fleste en tilstrekkelig symptomlindring som sammen med nasale steroider er førstevalgsbehandling (13). De anbefales som terapi ved milde og moderate former for AR og som tilleggsbehandling til nasale steroider når symptomene blir mer alvorlige og langvarige (1,2,7,17,20,39). Det er forsøkt å redusere kostnadene relatert til AR ved å innføre foretrukne antihistaminer (cetirizin og loratadin). Da de nyere preparatene utgjør et bredt spekter er det viktig å vurdere dem på grunnlag av deres terapeutiske vindu og kostnadseffektivitet.

Referanser

- 1) Wesenberg GR, Berge M, Drejer S, et al. Terapi anbefaling: Behandling av allergisk rhinitt. Statens legemiddelverk, publikasjon 2003:02. [21.03.11] Lokalisert på: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage___16337.aspx
- 2) Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the world health organization, GA(2)LEN and Allergen). Allergy 2008 Apr;63 (Suppl 86):8-160.
- 3) Price D, Bond C, Bouchard J, et al. International primary care respiratory group (IPCRG) Guidelines: management of allergic rhinitis. Prim Care Resp J 2006;15(1):58-70.
- 4) Meltzer EO. Evaluation of the optimal oral antihistamine for patients with allergic rhinitis. Mayo Clin Proc. 2005 Sep;80(9):1170-6.

- 5) Bousquet JP, van Cauwenberge, Khaltaev N ;Members of the Workshops. ARIA in the pharmacy: management of allergic rhinitis symptoms in the pharmacy. Allergic rhinitis and its impact on asthma. Allergy. 2004 Apr;59(4):373-87. [03.04.11]
Lokalisert på: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1398-9995.2003.00468.x/full>
- 6) Norsk elektronisk legehåndbok (NEL). [21.03.11] Lokalisert på:
<http://legehandboka.no/ore-nese-hals/tilstander-og-sykdommer/nese-og-bihuler/allergisk-rhinitt-hoysnue-3504.html>
Søk: [Allergisk rhinitt]
- 7) Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, et al. BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis. Clinical and Experimental Allergy 2008;38:19-42.
- 8) Ibiapina Cda C, Sarinho ES, Camargos PA, et al. Allergic rhinitis: epidemiological aspects, diagnosis and treatment. J Bras Pneumol. 2008 Apr;34(4):230-40.
- 9) Min YG. the pathophysiology, diagnosis and treatment of allergic rhinitis. Allergy Asthma Immunol Res. 2010 Apr; 2(2):65-76.
- 10) Nguyen QA. Allergic rhinitis in Otolaryngology and facial plastic surgery. J Investig Allergol Clin Immunol. 2009;19(2):110-6. [Medline] (updated Jan 4, 2011) [31.03.11] Lokalisert på: <http://emedicine.medscape.com/article/834281-overview>
- 11) Becker JM. Pediatric allergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol. Jan 2009;102(1):22-8. [Medline] (updated 2011). [31.03.11] Lokalisert på:
<http://emedicine.medscape.com/article/889259-overview>
- 12) Norsk legemiddelhandbok. [31.03.11] Lokalisert på :
<http://www.legemiddelhandboka.no/xml/>
Søk: [Allergi] → allergisk rhinitt → [Histamin H1-antagonister], [Glukokortikoider for lokal, nasal administrasjon] .

- 13) Quraishi SA, Davies MJ, Craig TJ. Inflammatory responses in allergic rhinitis: traditional approaches and novel treatment strategies. *J Am Osteopath Assoc*. 2004 May;104(5 Suppl 5): 7-15.
- 14) Steinsvåg SK. Antihistaminer -til nytte og besvær. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2006;126:2662-3. [22.03.11] Lokalisert på:
http://www.tidsskriftet.no/index.php?seks_id=1441525
- 15) Kremer B, den Hartog HM, Jolles J. Relationship between allergic rhinitis, disturbed cognitive functions and psychological well-being. *Clin Exp Allergy*. 2002 Sep;32(9):1310-5.
- 16) Leynaert B, Neukirch C, Liard R, et al. Quality of life in allergic rhinitis and asthma. A population-based study of young adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Oct;162(4 Pt 1):1391-6.
- 17) Plaut M, Valentine MD. Clinical practice. Allergic rhinitis. *N Engl J Med*. 2005 Nov 3;353(18):1934-44.
- 18) Turner PJ, Kemp AS. Allergic rhinitis in children. *J Paediatr Child Health*. 2010 jun 27. [Epub ahead of print]
- 19) Ciprandi G. Clinical utility and patient adherence with ebastine for allergic rhinitis. *Patient Prefer Adherence*. 2010 Oct14;4:389-3 95.
- 20) Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108 (Suppl. 5):147-334.
- 21) Valero A, Ferrer M, Baro E, et al. Discrimination between moderate and severe disease may be used i patient with either treated or untreated allergic rhinitis. *Allergy*. 2010 Dec;65(12):1609-13.
- 22) Juniper EF, Guyatt GH. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhiniconjunctivitis. *Clin Exp Allergy*. 1991 Jan; 21(1):77-83.

- 23) Jupiner EF, Thompson AK, Ferrie PJ, et al. Validation of the standardized version of the rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire. *J Allergy Clin Immunol.* 1999 Aug;104(2 Pt 1):364-9.
- 24) Al Sayyad JJ, Fedorowicz, Alhashimi D et al. Topical nasal steroids for intermittent and persistent allergic rhinitis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jan 24;(1):CD003163.
- 25) Nash DB, Sullivan SD, Mackowiak J. Optimizing quality of care and cost effectiveness in treating allergic rhinitis in a managed care setting. *Am J Manag Care.* 2000 Jan;6(1 Suppl):3-15.
- 26) Adsule SM, Misra D. Long term treatment with montelukast and levocetirizine combination in persistent allergic rhinitis: review of recent evidence. *J Indian Med Assoc.* 2010 Jun;108(6):381-2.
- 27) Berstad AE, Brandtzæg P. Bidrar vår reduserte mikrobielle belastning til økt forekomst av allergi? *Tidsskr Nor Lægeforen.* 2000 Mar 20;120(8):915-9. [22.03.11]
Lokalisert på: http://www.tidsskriftet.no/?seks_id=16189
- 28) Craig TJ, Sherkat A, Safaee S. Congestion and sleep impairment in allergic rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2010;10:113-121.
- 29) Sibbald B, Rink E. Epidemiology of seasonal and perennial rhinitis: clinical presentation and medical history. *Thorax.* 1991 Dec;46(12):895-901.
- 30) Dávila I, Mullol J, Ferrer M, et al. Genetic aspects of allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009;19(Suppl 1):25-31
- 31) Nafstad P. Atopirelaterte sykdommer. *Tidsskr Nor Lægeforen.* 2000 Mar 20;120(8):894. [31.03.11] Lokalisert på: <http://ww2.tidsskriftet.no/tsweb/200008/leder2.html>

- 32) Misiak RT, Wegienka G, Zoratti E. Are specific allergen sensitivities inherited? *Curr Allergy Asthma Rep.* 2010 Sep;10(5):336-9.
- 33) Ciprandi G, Filaci G, Battaglia F, et al. Peripheral Th-17 cells in allergic rhinitis: New evidence. *International Immunopharmacology.* 2010 Feb; 10(2):226-229.
- 34) Ciprandi G, Filaci G, Fenoglio D. Th17 cells and allergic rhinitis: Is there clinical relevance? *Otolaryngol head neck surg.* 2010 Oct; 143(4):604-605.
- 35) Ciprandi G, Castellazzi AM, Fenoglio D, et al. Peripheral Th-17 cells in children with allergic rhinitis: preliminary report. *Int J Immunopathol pharmacol.* 2010 Jan-Mar;23(1):379-82.
- 36) Giuseppe M, Colombo BM, Puppo F. The role of the Th17 lymphocytes in the autoimmune and chronic inflammatory diseases. *Intern Emerg Med.* 2011 Jan 22. [Epub ahead of print].
- 37) Okano M. Mechanisms and clinical implications of glucocorticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. *Clin Exp Immunol.* 2009 Nov;158(2):164-73.
- 38) Kumar P, Clark M. *Clinical medicine*, sixth edition, reprinted 06- 08: 895-898.
- 39) Bousquet J, van Cauwenberge P, Ait Khaled N et al. Pharmacologic and anti-IgE treatment of allergic rhinitis ARIA update (in collaboration with GA2LEN). *Allergy* 2006 Sep;61(9):1086-96.
- 40) Giftinformasjonen. Antihistaminer – behandlingsanbefaling ved forgiftninger. 2003 (Suppl 07) [21.03.11] Lokaliseres på:
<http://www.helsebiblioteket.no/Forgiftninger/Legemidler/Antihistaminer+-+behandlingsanbefaling+ved+forgiftning.7984.cms>
- 41) Simons FE, Simons KJ. The pharmacology and use of H1-receptor-antagonist drugs. *N Engl J Med.* 1994 Jun 9;330(23):1663-70.

- 42) Simons FE. Advances in H1-antihistamines. N Engl J Med. 2004 Nov 18;351(21):2203-17.
- 43) Krouse HJ, Davis JE, Krouse JH. Immune mediators in allergic rhinitis and sleep. Otolaryngol Head Neck Surg. 2002 Jun;126(6):607-13.
- 44) van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. Allergy. 2000 Feb;55(2):116-34. [23.03.11] Lokaliseres på:
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1034/j.1398-9995.2000.00526.x/full>
- 45) Bielory L, Lien K, Bigelsen S. Efficacy and tolerability of newer antihistamines in the treatment of allergic conjunctivitis. Drugs 2005; 65: 215-28.
- 46) Jáuregui I, Mullol J, Dávila I et al. Allergic rhinitis and school performance. J Investing Allergol Clin Immunol 2009; 19(suppl 1):32-39.
- 47) Tkachyk SJ. New treatment for allergic rhinitis. Can Fam Physician. 1999 May; 45:1255-60.
- 48) Sullivan PW, Follin SL, Nichol MB. Cost-benefit analysis of first generation antihistamines in the treatment of allergic rhinitis. Pharmacoeconomics. 2004;22(14):929-42.
- 49) Amichai B, Grundwal MH, Brenner L. Fexofenadine hydrochloride- a new anti.hisaminic drug. Isr Med Assoc J. 2001 Mar;3(3):207-9.
- 50) Schäper C, Gustavus B, Koch B et al. Effects of fexofenadine on inflammatory mediators in Nasal lavage Fluid in Intermittent allergic rhinitis. J Investing Allergol Clin Immunol. 2009;19(6):459-64.
- 51) Liao E, Leahy M, Cummins G. The costs of nonsedating antihistamine therapy for allergic hinitis in managed care: an updated analysis. Am J Manag Care. 2001 Oct;7(15 Suppl):459-468.

- 52) Lee J, Cummins G, Okamoto L. A descriptive analysis of the use and cost of new-generation antihistamines in the treatment of allergic rhinitis: a retrospective database analysis. *Am J Manag Care*. 2001 May;7(4Suppl):103-12.
- 53) Bachert C. A review of the efficacy of desloratadine, fexofenadine, and levocetirizine in the treatment of nasal congestion in patients with allergic rhinitis. *Clin Ther*. 2009 May;31(5):921-44.
- 54) Bousquet J, Demarteau N, Mullol J et al. Costs associated with persistent allergic rhinitis are reduced by levocetirizine. *Allergy*. 2005 Jun;60(6):788-94.
- 55) Sullivan PW, Navaratnam P, Lorber R et al. The cost-effectiveness of treatment with desloratadine in patients with persistent allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin*. 2010 Jun;26(6):1389-97.
- 56) Okubo K, Uchida E, Nogami S. Levocabastine nasal spray significantly improves perennial allergic rhinitis: A single-blind placebo-controlled study. *Auris Nasus Larynx*. 2010 Aug;37(4):436-42.
- 57) Phan H, Moeller ML, Nahata MC. Treatment of allergic rhinitis in infants and children: efficacy and safety of second-generation antihistamines and the leukotriene receptor antagonist montelukast. *Drugs*. 2009;69(18):2541-76.
- 58) Felleskatalogen. Lokaliseres på : <http://felleskatalogen.no/>
Søk: [Polaramin] ,[Zyrtec],[Xyal],[Clarityn],[Aerius],[Telfast],[Kestine], [Avamys], [Singular], [Kenacort].
- 59) Lockett RF, Nicoara-Kasti GL, Theodoropoulos DS, et al. Systemic reactions and fatalities associated with allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001 Jul;87(1 Suppl 1):47-55.
- 60) Cox LS, Larenas LD, Nolte H, et al. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 May;117(5):1021-35.

- 61) Nayak A, Langdon RB. Montelukast in the treatment of allergic rhinitis: an evidence-based review. *Drugs*. 2007;67(6):887-901.
- 62) Scadding GW, Scadding GK. Recent advances in antileukotriene therapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010 Aug;10(4):370-6.
- 63) Berlin JM, Golden SJ, Teets S et al. Efficacy of a steroid nasal spray compared with an antihistamine nasal spray in the treatment of perennial allergic rhinitis. *J Am Osteopath Assoc*. 2000 Jul; 100(7Suppl):8-13.
- 64) Sagdahl E. Notat i helseøkonomi. Forskjeller i forskrivning av legemidler under foretrukket legemiddelordning- en helseøkonomisk analyse av forskrivninger av annengenerasjons antihistaminer. Helseøkonomisk Forskningsprogram ved Universitetet i Oslo – HERO 2010 Nov; 8. [21.03.11] Lokalisert på:
http://www.hero.uio.no/publicat/2010/2010_8.pdf
- 65) Statens legemiddelverk. Rapport vedrørende revurdering av ikke-foretrukket legemidler innen allergiområdet. 2008 [27.04.11] Lokalisert på :
<http://www.legemiddelverket.no/upload/07-04164-5%20Rapport%20og%20anbefaling%20vedrørende%20ikke-foretrukne%20antihistaminer%20857969.pdf>
- 66) Craig TJ, Ferguson BJ, Krouse JH. Sleep impairment in allergic rhinitis, rhinosinusitis, and nasal polyposis. *Am J Otolaryngol*. 2008 May-Jun;29(3):209-17.
- 67) Jupiner EF, Ståhl E, Doty RL, et al. Clinical outcomes and adverse effect monitoring in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Mar;115(3 Suppl 1) :390-413.
- 68) Price D. Asthma and allergic rhinitis: linked in treatment and outcomes. *Ann Thorac Med*. 2010 Apr;5(2):63-4.
- 69) Price D, Kemp L, Sims E et al. Observational study comparing intranasal mometasone furoate with oral antihistamines for rhinitis and asthma. *Prim Care Respir J*. 2010 Sep;19(3):266-73.

- 70) Fredriksen A. Vil ikke ha foretrukne antihistaminer. Tidsskr Nor Lægeforen 2006;126:956. [21.03.11] Lokalisert på: http://tidsskriftet.no/?seks_id=1363705
- 71) Thorn F, Celius H, Odegaard T, et al. Assessment of efficacy and impact on work productivity and attendance after aswitch to generic second-generation antihistamines: results of a patient survey in Norway. Clin Mol Allergy. 2011 Feb 28;9:5.
- 72) Gengo FM. Reduction of the central nervous system adverse effects associated with antihistamines in the management of alergic disorders: strategies and progress. J Allergy Clin Immunol. 1996 Dec;98(6 Pt 3):319-25.
- 73) Steekelenburg JV, Clement PAR, Beel MHL. Comparison of five new antihistamines (H1-receptor antagonists) in patients with allergic rhinitis using nasal provocation studies and skin tests. Allergy 2002 Apr; 57(4): 346-50. [20.05.11] Lokalisert på: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1034/j.1398-9995.2002.1s3426.x/full>
- 74) del Cuvillo A, Sastre J, Montoro J, et al. Allergic conjunctivitis and H1 antihistamines. J Investing Allergol Clin Immunol 2009;19 (Suppl 1):11-18.
- 75) Carson S, Lee N, Thakurta S. Drug class review: Newer antihistamines: Final report update 2. Portland (OR): Oregon Health & science university; 2010 May. Lokalisert på: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK50558/>
- 76) Williams PB, Crandall E, Sheppard JD. Azelstine hydrochloride, a dual-acting anti-inflammatory ophthalmic solution, for treatment of allergic conjunctivitis. Clin Ophthalmol. 2010 Sep 7; 4:993-1001.
- 77) Stempel DA, Thomas M. Treatment of allergic rhinitis: an evidence-based evaluation of nasal corticosteroider versus nonsedating antihistamines. Am J Man Care 1998 Jan;4(1):89-96.

- 78) Nielsen LP, Dahl R. Comparison of intranasal corticosteroids and antihistamines in allergic rhinitis: a review of randomized, controlled trials. *Am J Respir Med*. 2003;2(1):55-65.
- 79) Berger WE, Fineman SM, Lieberman P, et al. Double-blind trials of azelastine nasal spray monotherapy versus combination therapy with loratadine tablets and beclomethasone nasal spray in patients with seasonal allergic rhinitis. Rhinitis study groups. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999 Jun;82(6):535-41.
- 80) Yáñez A, Rodrigo GJ. Intranasal corticosteroids versus topical H1receptor antagonists for the treatment of allergic rhinitis: a systemic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002 Nov;89(5):479-84.

Vedlegg

1) guidelines

GUIDELINES

The Hierarchy of Evidence

Rating	Quality of evidence
I	Evidence from at least one properly designed, randomized controlled trial
II-i	Evidence from well-designed controlled trials without randomization
II-ii	Evidence from well-designed cohort or case-control analytical studies, preferably from >1 centre or research group
II-iii	Evidence from multiple time series with or without the intervention. Dramatic results in uncontrolled experiments (such as the results of the introduction of penicillin treatment in the 1940s) could also be regarded as this type of evidence
III	Opinions of respected authorities based on clinical experience, descriptive studies or reports of expert committees
IV or	Evidence inadequate due to problems of methodology (e.g. sample size, length or comprehensiveness of follow-up, or conflicts in evidence)

Strength of Recommendations

A.	There is good evidence to support the use of the procedure
B.	There is fair evidence to support the use of the procedure
C.	There is poor evidence to support the use of the procedure
D.	There is fair evidence to support the rejection of the procedure
E.	There is good evidence to support the rejection of the Procedure

2) TABELL 1- Terapialternativer ved allergisk rhinitt* (2,3,17,40,42,58)

Gruppe	Virningsmekanisme	Indikasjon	Eksempler og anbef. dosering (voksne) pr dag (4,17,58)	Vanligste bivirkninger (>1/100 til >1/10)	Kommentar
1 Generasjons antihistaminer (FGA)	Blokkerer H1 reseptorer non-selektivt dvs også påvirkning av andre reseptorer (bla. muscarine, alfa-adrenerge og anticholinerge reseptorer samt kalium ion kanaler.	Ikke anbefalt behandling grunnet stor bivirkningsprofil (4,7,42).	Deksklorfeniramin (Polaramin®) 2mg x 3-4.	Sedasjon og antikolinerge bivirkninger	
2 Generasjons antihistaminer (SGA)	Blokkerer H1 reseptorer; hemmer frisetting av trasmittersubstanser.	Førstevalg ved mild og IAR. (6,8,20) Lindrer effektivt nysing, øye og nasofaryngeal kløe og sekresjon (rennende nese) (7,39) Per orale: liten/moderat effekt på nesetetthet (1,3,7)	Feksofenadin (Telfast®) 120 mg x1, Cetirizin (Zyrtec®) 10 mg x1, Levocetirizin (Xyzal®) 5mg x1, Loratadin (Clarityn®) 10mg x1, Desloratadin (Aerius®) 5 mg x1, Ebastin (kestine®) 10mg x1 (ved behov kan økes til 20 mg pr dag), .	Mild sedasjon og munntørighet. De fleste orale administrerte SGA er uten bivirkninger. Bivirkninger ses dersom dosene overstiger anbefalt mengde (individuelle forskjeller) (1, 17).	H1-antihistaminer finnes som tablett, nesenspray, mikstur, sirup og øyedråper. Nyere orale H1-antihistaminer er foretrukket pga deres fordelaktige effekt/sikkerhets ratio og farmakokinesi. De virker effektivt (innen 1 time) på nasale og okulære symptomer. Er lite effektiv på nesetetthet. (3) Antihistaminer administrert lokalt (intranasalt eller okkulært) har like god effekt som orale (11,14). De har raskere effekt (etter ca 20 min), men varer tilgjengjeld kortere. Trengs administrering 2 x pr dag. (vs 1 x pr dag ved orale antihistaminer).

Nasale kortikosteroider	Hemmer kjemotakse (immigrasjon) av inflammatoriske celler.	Anbefales som førstevalgsterapi ved moderat eller alvorlig AR, spesielt der nesetetthet er problematisk (1,8,20,39). Lindrer effektivt, nysing, øye og nasofaryngeal kløe, sekresjon og nesetetthet (3, 39)	Fluticasone furoate (Avamys®), nese spray 27,5 µg/ dose. Anbefalt startdose er 2 doser i hvert nesebor 1 gang daglig. Når tilstrekkelig symptomkontroll oppnås, kan dosereduksjon til 1 dose i hvert nesebor være effektivt som vedlikeholdsbehandling. Dosen bør titreres til laveste dose som gir vedvarende effektiv symptomkontroll. Andre: Mometasone furoate (Nasonex®), Flutide nasal®, Becotide nasal® med flere. (6)	Neseblødning; mild til moderat intensitet (6,17,58). Ingen av de oppistede medikamentene er forbundet med systemisk effekter (veksthemming) (6).	Er den beste farmakologiske behandling tilgjengelig for AR (2,3,6,7,11,28,39). God effekt på nesetetthet. Effekt etter 6-12 timer, maksimal effekt først etter et par dager-uker. (3,39) Ved moderat til alvorlig AR er nasale steroider et passende førstevalg (39). God sikkerhetsprofil, ingen bivirkninger relatert til langvarig bruk (3,75).
Intramuskulært kortikosteroid	Reduserer nese inflammasjon og hyperreaktivitet (3).	Særlig velegnet når perorale kortosteroidterapi er vanskelig å gjennomføre eller når tradisjonell behandling med SGA eller nasale steroider ikke har gitt ønsket resultat (58).	Triamcinolon acetonid (Kenacort®), 40 mg (1ml) depot injeksjon <i>pr måned</i> . (tilsvarer daglig peroral tilførsel av 5mg prednison eller prednisolon, 4mg triamcinolon eller metylprednisolon, 0,75 mg betametason eller deksametason (58).	Lokal irritasjon, kutan/subkutan atrofi. Systemiske effekter (3, 58).	Hvis mulig burde intranasale kortikosteroider erstatte orale eller i.m. legemidler. Det kan imidlertid være nødvendig med en kortvarig periode med slik medisinerings ved alvorlig AR (3).
Leukotriene-reseptor antagonist	Blokkerer CystLT reseptor (type 1 cysteine selektiv leukotriene -reseptor antagonist)	Ikke førstevalgs behandling ved AR, men er en mulig god tilleggsbehandling (47,62). Reduserer slimhinne inflammasjon (17).	Montelukast (Singulair®) 10 mg x1	Magesmerter, hodepine. (58)	Har nesten ingen antikolinerge bivirkninger. Tollereres godt. (3) Flere studier trengs for å klargjøre dens kliniske rolle (62).
Mast- celle stabilisator	Hindrer frisetting av histamin og andre betennelsesmediatorer (17). Reduserer rhinitt symptomer.	Nasale symptomer assosiert til AR	Cromolyn (Nasalacrom) 1 spary hver nesebor x4 per dag.	Nasal irritasjon	Dokumentasjon har vist seg å variere og effektene er beskjedne. Et mulig fremtidig behandlingsalternativ (17).
SIT (spesifikk-allergi immunoterapi)	Immunmodulerende effekt over for spesifikt allergen (7,17) Kan gis subcutant eller sublingualt .	Burde vurderes hos pasienter med moderat-alvorlig PER der symptomer ikke er blitt bedre med førstehåndspreparater (antihistamin og nasal steroid behandling). (7,8,17)	SIT-5-20 µg av hovedallergen per injeksjon (17) . SLIT-Grazax®, smelte tablett (doser er ikke standardisert)	Ses sjeldent, men ved injeksjon er systemiske reaksjoner en risiko, inkludert anafylaksi. Det er liten risiko for systemiske effekter ved sublingual administrasjon (17).	

*Har ikke listet opp flere av første-generasjons antihistaminene pga, selv om de er effektive, så er de mindre selektive og assosiert med betydelig sederende og anticholinerge bivirkninger. Ikke anbefalt behandling (5). Antihistaminer er generelt første linje behandling for milde symptomer. Orale former er tilgjengelig for alle de ulike typene listet opp.

3) TABELL 2 - Preparater på markedet i Norge mot allergisk rhinitt

Virkestoff (gruppe)	Preparat navn	Funk/virkningsmekanisme	Bivirk	Pris (etter anbefalte doser)	KILDE
FGA					
Deksklorfeniramin (Akyliner, substituerte)	Polaramin	uselektiv blokkerer av H1-resept på effektorcelle.	Interaksjon med MAO-hemmere & alkohol, TCA, barbiturater og andre legemidler som virker hemmende på CNS. Munntørret, døsigheit (4)	Tbl(2mg): -100 stk (blister) kr 112, 80.	4,6, 58
SGA					
Cetirizin	Zyrtec	Potent og selektiv histamin H1-reseptorantagonist; Hemmer senfaserekruttering av eosinofile celler i huden og conjunctiva hos atopiske personer som eksponeres for allergener. Har moderat effekt på nesetetthet (7).	Har vist sederende virkning ved anbefalte doser (i likehelt med FGA) (4,17,40) Ingen cardoitoxiske bivirkninger sett selv ved høyere doser (4,7,42) God sikkerhetsprofil (39).	Tbl (10mg): 100 stk blister: kr 395,40. (trinnpris 72,80)	4,6,58
Loratadin	Clarityn	Selektiv perifer H1-reseptor blokker, skjer i tidlig histaminindusert fase. Hovedmetabolitten desloratadin står for en god del av den kliniske effekten.	Vært observert sedativ effekt ved høyere doser. Ved doser opptil 180mg er det sett milde symptomer som trøtthet, utseltt, brekninger, svimmelhet, hodepine og takykardi.(40) Ingen cardoitoxiske bivirkninger sett selv ved høyere doser (4,7)	Tbl (10mg): 100 stk blister: kr 286,90.	4,6,53 58

Feksofenadin	Telfast	Selektiv ikke-sederende H1-reseptorantagonist .Lindrer nesetetthet assosiert til AR (4,7,53). Studier har vist mer effektiv lindring av symptomer og dermed livskvaliteten, enn loratadin og cetirizin (39, 50-52)	Uten sedativ effekt (4). Ingen cardoitoxiske bivirkninger sett selv ved høyere doser (4,7,42)	Tbl (120mg): 100 stk (blister) kr 162,50. Tbl(180mg): 100stk (blister) kr 224,50.	4,6,53, 58
Desloratadin	Aerius	Selektiv perifer H1-reseptor blokker. Lindrer nesetetthet.(7,53) Lindrer raskt og tilbyder den beste terapeutiske profil for symptomer ved PER.(39)	Vært observert sedativ effekt ved høyere doser (4) Ingen cardoitoxiske bivirkninger sett selv ved høyere doser (7).	Tbl (5mg): 10 stk. (blister) kr 58,00. 30 stk. (blister) kr 118,90. 100 stk. (blister) kr 312,40.	4,6, 53, 58
Levocetirizin	Xyzal	Selektiv perifer H1-reseptor blokker. Moderat effekt på nesetetthet(7,53). Bedrer livskvaliteten (39). Har optimal effekt/risiko ratio. Bedrer nese symptomer	Ingen cardoitoxiske bivirkninger sett selv ved høyere doser (7)	Tbl (5mg): -10 stk. (blister) kr 64,50. 90 stk. (blister) kr 358,80.	6,39,53, 54,58
Ebastin	Kestine	Selektiv perifer H1-reseptor blokker.	Ingen cardoitoxiske bivirkninger sett selv ved høyere doser (4,39)	Tbl (10mg): 30 stk. (blister) kr 133,20. 30 stk. 100 stk. (blister) kr 323,80. Tbl(20 mg): 30 stk. (blister) kr 237,50. 100 stk. (blister) kr 715,50.	4,19, 39,58

lokale SGA (nasale eller okulært)

Levocabastin	Livostin	Effektiv behandling mot symptomer ved persistent allergisk rhinitt. Har også antiinflammatorisk effekt (45).	God sikkerhetsprofil (56).		3,6,58
--------------	----------	--	----------------------------	--	--------

Steroider- nasale

Fluticasone furoate	Avamys	Effektiv mot AR symptomer, spesielt der nesetetthet er problematisk (41).		Nese spray (27,5µg/dose): 120 doser (flaske m/dosepumpe) kr 113,50.	3,58
- i.m.					
Triamcinolon acetonid	Kenacort			1ml (40mg) - hettegl. kr 73, 50.	3,58

Leuktriene-reseptor antagonist

	Montelukast	Blokkerer CystLT reseptor		Tbl: 10 mg, 28stk 353, 90/ 98 stk 1151,10.	47,58,61
--	-------------	---------------------------	--	--	----------

3) Tabell 3 -

	Normaldosering (x pr dag)	Pris	Forbrukskostnader pr måned (31dager)	Dagspris
Antihistaminer (Tbl)				
Deksklorfeniramin (Polaramin®)*	2mg x 3-4	2mg, 100 (blister) kr 112, 80	Kr 35,-	Kr 1,13
Cetirizin (Zyrtec®)	10 mg x1	10mg, 100 stk. kr 395,40	Kr 123,-	Kr 3, 95
Loratadin (Claritin®)	10 mg x1	10mg, 100 stk kr 286, 90	Kr 89,-	Kr 2, 87
Levocetirizine (Xyal®)	5 mg x1	5mg, 90 stk kr 358, 80	Kr 111,-	Kr 3, 59
Desloratadin (Aerius®)	5 mg x1	5mg, 100 stk kr 312, 40	Kr 97,-	Kr 3,12
Feksofenadin (Telfast®)	120-180 mg x1	120/180mg, 100 stk. kr 162,50/224,50	Kr 50,- / 70,-	Kr 1,63/2,25
Ebastine (Kestine®)	10 mg x1	10 mg, 100 stk kr 323, 80	Kr 100,-	Kr 3,24
Kortikosterotider (spary, injeksjon)				
Fluticasone fuorate, spary (Avamys®)	2 doser i hvert nesebro x1 (red. til 1 dose x1 etter oppnådd effekt)	120 doser (flaske m/dosepumpe) kr 113,50	ca. kr 68,- #	Kr 3, 87 (innen oppnådd effekt) Kr 1, 89 (vedlikeholdsbehandling)
Triamcinolone acetone, i.m. (Keracort -T®)	40 -100mg (1- 2,5ml) +	1ml (hettegl.) kr 73, 50	Kr 73, 50,-	Kr 2, 37

Tabell 3: **Kostnadsoversikt for antihistamin -og kortikosteroidforbruk ved behandling av AR (58).**

* FGA preparat

regnet som det tar 2 dager før oppnådd effekt.

+ Administreres i.m. som vedlikeholdsbehandling (OBS! ikke fast tidsskjema).