

Farmakoterapi ved allergisk sygdom

Overlæge Lars Peter Nielsen & overlæge Flemming Frank Madsen

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus,
Klinisk Farmakologisk Afdeling, og
Allergi og Lungeklinikken, Helsingør

Farmakologisk behandling af allergisk sygdom er ofte den eneste behandling, som kan accepteres af patienterne, idet undgåelse af allergen eksposition kan være uacceptabel på grund af ledsagende social isolation og fysisk inaktivitet. Den farmakologiske behandling har derfor en central rolle i behandlingen af rinokonjunktivitis, astma og dermatitis og beskrives her sammen med muligheder for symptombehandling. Immunterapi behandles særskilt. Behandling af mindre hyppige allergiske lidelser såsom anafylaktisk shock, alvorlig lægemiddelallergi og erhvervsallergi omtales ikke.

Ved allergisk udløste symptomer vil det ofte være muligt at intensivere behandlingen før og under ekspositionen for de relevante allergener og reducere eller seponere, når ekspositionen er ophørt. Allergenekspositionens kvalitet, intensitet, duration, fluktuation samt nogle allergeners forudsigelighed og andres mangel på samme betyder, at principperne for farmakologisk behandling af allergiske sygdomme skal tilpasses både allergeneksposition, organsystem, individuelle patientforhold og specielt lægemidlernes bivirkningsprofil.

»Den gode farmakologiske behandling« af allergi er for de fleste patienter enkel og hviler som ved andre kroniske sygdomme på en sikker diagnostik. Allergi kan omfatte mange organsystemer, men i modsætning til de fleste andre kroniske sygdomme kan der indgå mange faktorer i patientens miljø. Disse kan være uoplyste, fortrængte eller skjulte for læge og patient og derfor kræve intensiv udredning og monitorering på et højt specialiseret niveau.

Optimal farmakologisk behandling af allergi er derfor en behandling, der bygger på basale rationelle farmakoterapeutiske principper. Den er skræddersyet til den individuelle patient, hvad angår behandlingsperioder, dosering og plan for intensivering og reduktion af behandlingsprincipper. Dette kræver ud over sikker viden om lægemidlerne en detaljeret information af patienten som den partner, der nødvendigvis må regulere behandlingen, dels på grund af symptomernes intermitterende natur, dels fordi der er tale om folkesygdomme. Der mangler data om disse områder, men adgang til nye medicindatabaser, instrumenter til måling af specifik helbredsrelateret livskvalitet og international konsensus giver mulighed for at optimere behandlingen [1, 2].

Internationale anbefalinger for behandling af allergisk rinitis og astma er udarbejdet i samarbejde med WHO og

findes tilgængelige på internettet for allergisk rinitis og for astma [1, 2].

Antihistaminer

Antihistaminer (AH) er lægemidler, hvis primære virkning er at blokere histamin H1-receptoren. Førstegenerations-AH er udviklet fra neuroleptika, og ud over den antihistaminerge effekt har disse stoffer i varierende grad tillige antikolinerge, antiserotoninerge og antidopaminerge virkninger tillige med en dosisafhængig, sederende virkning. Andengenerations-AH er selektivt anti-H1-histaminerge og kun i beskeden grad sederende. AH til lokal applikation har udpræget selektiv affinitet til lokale H1-receptorer og har ingen systemiske virkninger. Medmindre en sederende virkning er ønskelig, anvendes der udelukkende andengenerations-AH og lokalt virkende AH.

H1-AH kan anvendes som monoterapi ved lette intermitterende tilfælde af allergisk rinitis [3]. Behandlingen er symptomatisk, og effektparameteren er derfor baseret på patientens vurdering, en vurdering som efter behov kan systematiseres ved hjælp af sygdomsspecifikke spørgeskemaer angående helbredsrelateret livskvalitet. AH har ingen plads i behandlingen af astma.

De markedsførte AH adskiller sig fra hinanden, hvad angår interaktioner og risiko for udvikling af kardielle arytmier. For de andengenerations-AH, som metaboliseres via leverens CYP450-system (terfenadin, ebastin og mizolastin), kan der være interaktion med andre lægemidler, som hæmmer denne metaboliseringsvej, f.eks. erytromycin, ketoconazol og cimetidin. Disse lægemidler bør ikke anvendes sammen pga. forøgelsen af AH's plasmakoncentration og den deraf følgende risiko for bivirkninger.

Selektive β_2 -adrenerge agonister

Behandling med β_2 -agonister og glukokortikoid er basisbehandlingen af astma, hvad enten den er allergisk eller ikke-allergisk betinget. Selv om β_2 -agonister har en mastcelllestabiliserende effekt er den primære virkning ikke anti-allergisk, men en stimulering af den β_2 -adrenerge receptor, og β_2 -agonisterne klassificeres primært som bronkodilatorer og falder derfor uden for denne publikations ramme.

Cromoner

Cromonerne lodoxamid, natriumcromoglicat og natriumnedocromil antages at hæmme degranulering af mastceller. Hermed hæmmes den antigeninducerede frigørelse af histamin fra mastcellerne. Stofferne kan anvendes til behandling af allergisk rinitis, konjunktivitis og astma. Behandling med cromoner er ikke førstevalg på grund af de bedre alternativer,

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Behandling af allergi er oftest en kombination af profylakse og anfaldsbehandling.

Allergisymptomer kommer ofte uvarslet, og behandlingen kan derfor med fordel styres af patienten.

Farmakoterapi bør skræddersys til hver enkelt patient, selv om de fleste kan behandles ved hjælp af enkle farmakologiske principper. Partnerskab mellem læge og patient er vigtig af hensyn til optimal dosering ved behandling af allergisk sygdom.

men en effektiv behandling af allergisk rinitis og konjunktivitis kan opretholdes, og behandlingen kan også forsøges ved utilstrækkelig effekt af systemisk og lokal antihistamin samt nasal glukokortikoid [3].

Natriumcromoglicat og natriumnedocromil har i øjeblikket en meget beskedent plads i astmabehandlingen og bruges kun ved uacceptable bivirkninger af steroid og uovervindelig steroidaversion [4]. Stofferne kan i et vist omfang forebygge anstrengelsesudløst astma på ukendt måde. Stofferne har ingen virkning på et igangværende astmaanfald.

Glukokortikoider

Glukokortikoider (GK) er de lægemidler, der har størst effekt ved allergisk inflammation. De forefindes til såvel systemisk som til lokal behandling. Langt den overvejende del af de allergiske lidelser lader sig behandle med lokale midler, hvorfor de systemiske GK bør forbeholdes akutte svære allergiske lidelser, f.eks. akut svær allergisk astma eller svær sygdom, som ikke kan behandles tilstrækkeligt med lokale GK eller andre antiallergiske lægemidler [3, 4].

GK udøver deres virkning gennem en kobling til en intracellulær receptor, hvorved der dannes et kompleks. Dette kompleks interfererer med DNA-transkription og påvirker således de novo-syntese af eksempelvis inflammatoriske mediatorer. Dette forklarer den relativt forsinkede kliniske effekt af GK, som typisk først indsætter flere timer efter indgift og når sit maksimum efter ugers behandling. GK til lokal behandling af allergiske hudmanifestationer, kontaktallergi og atopisk dermatitis inddeles traditionelt i fire grupper efter styrke. Dette beror dels på de pågældende præparaters potent, dels på vehikel og applikationsform. Inden for de enkelte grupper er der ikke forskel på den terapeutiske gevinst af de enkelte præparater [5]. De forskellige GK til lokal behandling af allergiske luftvejslidelser, såvel intranasalt som pulmonalt, frembyder ingen dokumenterede forskelle med hensyn til mulig maksimal effekt eller bivirkningsprofil.

Øjensymptomer bør ikke behandles lokalt med GK. De mulige bivirkninger ved lokal GK-behandling er altovervejende lokale. Ved behandling af hud kan der ses udtynding af huden,

striae og tendens til akne. Især hos ældre kan der ses ekkymoser og telangiektasier. Ved pludselig seponering efter længere tids behandling med stærke eller middelstærke GK vil der kunne forekomme en sviende rødme, et såkaldt *rebound*-fænomen, hvilket kan imødegås ved aftrapning med svagere midler.

Ved inhalationsbehandling kan der forekomme svampeangreb i mundhule og svælg, hvilket kan forebygges ved god mundhygiejne.

Alle patienter bør derfor instrueres i skylning af mund og svælg efter indtagelse af inhalationssteroider. Anderledes problematisk er forekomst af hæshed. I sådanne tilfælde må et præparatskifte, f.eks. fra spray til pulverinhalator eller anvendelse af spacer forsøges. Ved intranasal behandling er blodtingering af næsesekret relativt hyppigt forekommende, hvilket patienterne bør forberedes på.

Systemiske bivirkninger ved lokal behandling med GK ses normalt kun efter længere tids behandling i høj dosering. De optræder yderst sjældent ved de svageste hudmidler og efter intranasal applikation i anbefalet dosering.

Bivirkninger som følge af lokalbehandling med GK kan påvirke patientkomplians. Det er derfor væsentligt, at individualisere behandlingen i videst muligt omfang. Applikationsform og hyppighed bør således være vigtige parametre ved valg af behandling.

Leukotrienantagonister

Cysteinylleukotrienerne er vigtige inflammatoriske mediatorer i den allergiske reaktion, idet de stimulerer eosinofil kemo-taksi. Herudover er de særdeles potente bronkokonstriktorer, hvilket har betydning ved behandling af astma.

Leukotrienantagonisterne udgøres af 5-lipoxygenase-hæmmeren zileuton, der ikke er markedsført i Danmark og derfor ikke omtales yderligere, og af cysteinylleukotrien-1-receptorantagonisterne (LTRA), af hvilke kun montelukast markedsføres i Danmark. Kvalitative forskelle er ikke dokumenterede for LTRA, hverken for effekt eller bivirkninger.

Klinisk effekt af LTRA er bedst dokumenteret ved astma, med bedre effekt end placebo på symptomer, forværringer, lungefunktion og livskvalitet [6]. Der er tillige beskrevet effekt ved allergisk rinitis på niveau med effekten af antihistaminer, men ringere end effekten af nasale steroider [7]. En forholdsvis beskedent dokumentation synes at indikere virkning ved allergiske hudmanifestationer. Bivirkninger er relativt sjældne og beskedne, hyppigst ses hoste, influenzalignende symptomer og dyspepsi. Montelukast doseres peroralt en gang daglig.

Behandling med LTRA bør forsøges ved moderat persisterende astma, som ikke kan kontrolleres tilstrækkeligt med en moderat dosis inhalationssteroid, dvs. 500-800 µg/døgn og inhaleret langtidsvirkende β_2 -agonist. Såfremt der ikke er effekt af behandling efter 2-4 uger, bør den seponeres. LTRA har indtil videre ingen plads i standardbehandlingen af allergisk rinitis og allergisk hudsygdom.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Anti-immunglobulin E

Omalizumab er et rekombinant, monoklonalt anti-immunglobulin E (IgE)-antistof. Omalizumab blev godkendt i juni 2003 af Food and Drug Administration (FDA) og er efterfølgende blevet markedsført i USA til behandling af allergisk astma [8].

I hidtidige undersøgelser af astma har behandling med omalizumab vist sig at kunne reducere det samtidige behov for inhalationssteroider, mindske astmasymptomerne og bedre livskvaliteten i forhold til placebobehandling. Behandlingen har ligeledes kunnet halvere forekomsten af forværringer hos patienter med svær astma, som skyldes allergi [9]. Omalizumab har ligeledes i enkelte studier vist sig at være mere effektivt end placebo til behandling af såvel sæsonbetinget som persisterende, allergisk rinitis. Den aktuelle dokumentation af behandlingen synes at indikere en let øget forekomst af canceranfald i forhold til ved placebobehandling (hhv. 0,5% og 0,2%). Hvorvidt dette fund har en reel betydning, må dog afvente langtidssdata. I øvrigt synes forekomst af bivirkninger generelt at være lav og for de flestes vedkommende på placebo-niveau. Urticaria er beskrevet hyppigst, hvorimod der kun forligger enkelte meddelelser om anafylaktiske reaktioner, som er forekommet sent, dvs. 90-120 minutter efter indgift af omalizumab. Behandlingen gives i form af en subkutan injektion hver fjerde uge. Behandlingsprisen i USA er 10.000 USD årlig. Omalizumabs placering i det terapeutiske spektrum synes med den eksisterende dokumentation at være til behandling af svær astma, der ikke kan behandles sufficient med konventionelle, dvs. bronkodilaterende og anti-inflammatoriske midler.

Fremtid

Den største udfordring for optimering af den farmakologiske behandling af allergi kan vise sig at være medicinkomplians og de krav, som »fremtidens patient« stiller til behandlere og behandling. Fremtidens patient er bedre informeret og har et højere forventningsniveau, men er formentligt stadig også »den syge« med deraf følgende irrationel adfærd set med behandlerøjne [10]. En af de største udfordringer i allergi-behandlingen bliver at udbygge partnerskabet mellem patient og behandler, således at irrationel medicinaversion overvindes. Behandlerne skal også lære at acceptere og udnytte deres viden om patienternes vrede over sygdom og behandling samt undervurdering af sværhedsgraden og medinddrage kulturelle aspekter, stigmatisering og holdninger. Måske vi kan vinde lige så meget ved at udvide og udnytte den viden, vi har om complians, som vi kan ved at udvikle nye lægemidler. Kombinationen af dette med nye lægemidler og administrationsformer vil med stor sikkerhed føre til en bedre behandling af allergi.

Antaget: 6. januar 2005

Interessekonflikter: *Lars Peter Nielsen* har inden for de seneste fem år modtaget undervisningshonorar eller tilskud til kongresrejser fra AstraZeneca, GSK, Novartis, ScheringPlough og UCB. *Flemming Madsen* har modtaget honorar for undervisning og udarbejdelse af materiale samt tilskud til kongresrejser fra AstraZeneca, GSK, Boehringer Ingelheim og Pfizer inden for de seneste fem år.

Litteratur

1. www.whiar.com /april 2004.
2. www.ginasthma.com /april 2004.
3. Van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *Allergy* 2000;55:116-34.
4. NHLBI/WHO Workshop Report: Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2002. NIH Publication No 02-3659. Bethesda, Maryland: National Institutes of Health.
5. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess* 2000;4:1-191.
6. Creticos PS. Treatment options for initial maintenance therapy of persistent asthma: a review of inhaled corticosteroids and leukotriene receptor antagonists. *Drugs* 2003;63(suppl 2):1-20.
7. Wilson AM, O'Byrne PM, Parameswaran K. Leukotriene receptor antagonists for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2004; 116:338-44.
8. www.fda.gov /dec 2003.
9. Walker S, Monteil M, Phelan K et al. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children (Cochrane review). I: The Cochrane Library, issue 2, 2004. Oxford: Update Software.
10. Singh V, Sinha HV, Gupta R. Barriers in the management of asthma and attitudes towards complementary medicine. *Respir Med* 2002;96:835-40.