

Behandling av allergisk rinit

Huvudbudskap

- Allergisk rinit är ett IgE-betingat inflammatoriskt tillstånd som orsakas av immunologisk obalans.
- Förståelse av orsakerna till denna obalans (den allergiska reaktionskaskaden) är av betydelse för rationell profylax och behandling.
- Prevalensen av allergisk rinit förefaller att öka i vår del av världen.
- Livskvaliteten påverkas i betydlig grad hos många patienter och kostnaderna för samhället är stora.
- Sjukhistorien är fundamental vid utredning av allergisk rinit och avgörande för omfattningen av specifik allergidiagnostik.
- Det finns idag ingen god vetenskaplig grund för rekommendation om primärprevention av allergisk rinit.
- Reduktion av allergenexponeringen kan minska symtom vid allergisk rinit och reducera risken för astmautveckling.
- Vid mild form av kortvarig eller säsongsbunden allergisk rinit rekommenderas antihistaminer. Vid mera långvariga och allvarligare symtom rekommenderas nasala glukokortikoider
- Vid otillfredsställande behandlingseffekt kan nasala glukokortikoider och antihistaminer kombineras.
- Vid terapivikt kan systemiska glukokortikoider ges som kortvarig behandling (en till tre veckor).
- Allergivaccination (hyposensibilisering) bör övervägas när behandling enligt ovan inte ger önskad effekt.

Inledning

Allergisk rinit är ett inflammatoriskt tillstånd, framkallat av en immunreaktion i nässlemhinnan. Den allra vanligaste formen är en del av det atopiska sjukdomskomplexet och definieras som en typ1-hypersensitivitetsreaktion, framkallad av IgE-antikroppar. Tillståndet innebär, i många fall, nedsatt livskvalitet och karaktäriseras kliniskt av nysning, rinnsnuva, klåda i näsan och nästäppa. Nässymtomen förekommer ofta tillsammans med konjunktivit.

Studier har visat att livskvaliteten påverkas negativt avseende fysiska, psykologiska, sociala och mentala funktioner.

Björk- och gräspollen är de vanligaste förekommande allergenerna som framkallar säsongsrinit ("hösnuva", kortvarig rinit), medan t.ex. pälsdjur och kvalster orsakar helårsrinit (perenn rinit). Särskilt den sistnämnda formen associeras i hög frekvens med astma.

Epidemiologi

Prevalensen av allergisk rinit varierar mycket mellan olika länder och förefaller öka i vår del av världen. Orsakerna till variationerna mellan olika länder beror till viss grad av olika diagnostiska metoder (pricktest, egenrapportering), men kan säkert också tillskrivas miljöskillnader, såsom varierande grad av allergenexposition, infektionsbelastning (hygienhypotes) samt exponering för andra miljöfaktorer under tidiga år. Skillnaderna mellan de nordiska länderna är inte så stora (Tabell I).

Familjär förekomst är den största enskilda riskfaktorn för utvecklingen av allergisk rinit.

I vilken grad genetiska faktorer är orsaken är ännu oklart.

Tabell I.

Prevalens av allergisk rinit i de nordiska länderna. I båda studierna ingick cirka 3 000 personer från varje område.

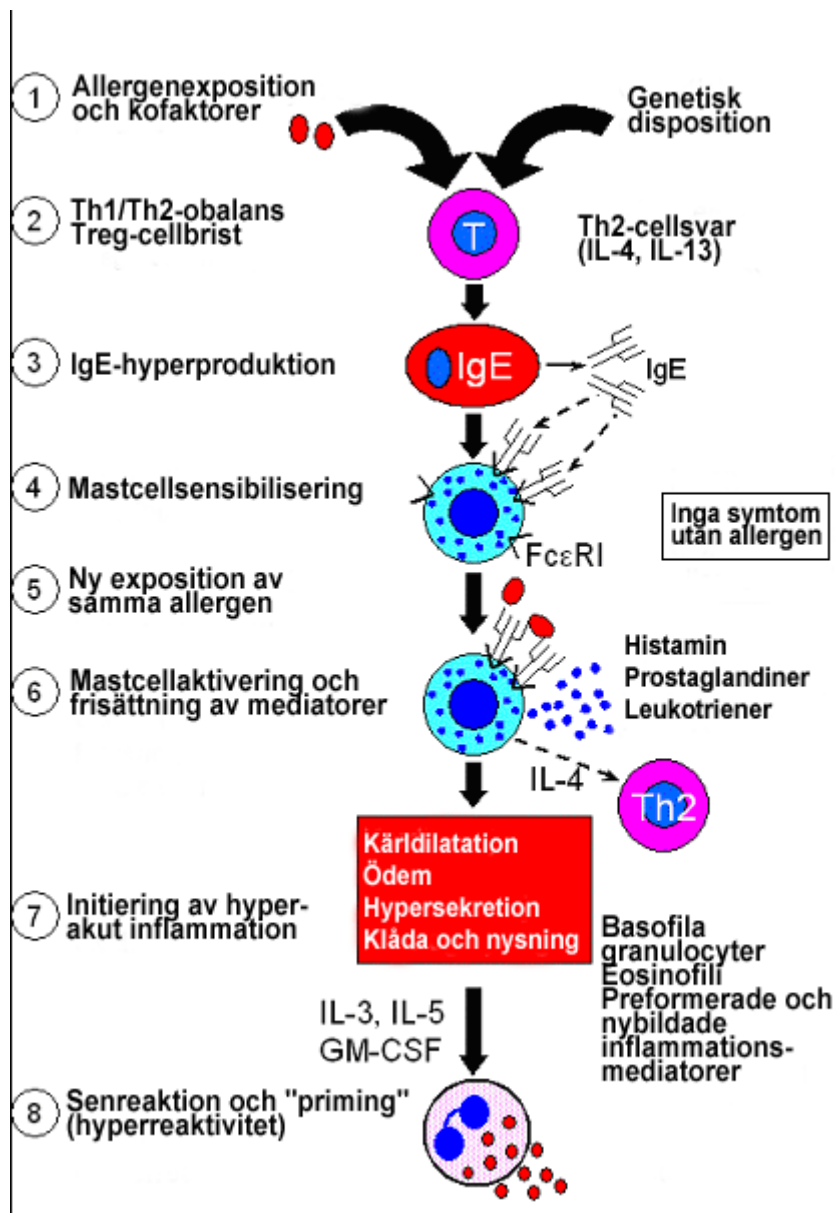
Studie	År	Ålder	Land	Område	Prevalens
ECRHS	1991	20-44	Sverige	Göteborg	22,2
				Uppsala	22,3
				Umeå	21,1
			Island	Reykjavik	17,8
			Norge	Bergen	19,5
ISAAC	1994	13-14	Sverige	Linköping	12,0
				Stockholm	12,4
				Finland	Helsingfors
				Åbo	14,7
				Kuopio	16,1
				Lappland	15,8
		6-7	Sverige	Stockholm/ Uppsala	6,0

Immunpatogenes

Immunsystemet kontrolleras av en balans mellan T-celler med olika funktioner. Th1-celler frisätter efter aktivering cytokiner såsom interferon gamma och TNF-alfa medan Th2-cellerna särskilt producerar interleukin (IL)-4, -5 och -13. De tre sistnämnda cytokinerna är helt nödvändiga för den allergiska reaktionen. IL-4 och IL-13 driver B-cellsystemet mot plasmaceller med produktion av IgE, medan IL-5 tillsammans med IL-3 och GM-CSF är nödvändiga för rekryteringen och aktivering av eosinofila granulocyter. Därför kan en obalans, där Th2-cellerna får övertaget, leda till atopisk sjukdom såsom allergisk rinit. Därutöver medverkar troligen också speciella regulatoriska T (Treg)-celler som utsöndrar IL-10 och TGF-beta. Dessa två cytokiner är suppresserande.

Schematiskt kan man identifiera åtta steg i den allergiska kaskaden (Figur 1). Ur en klinisk synvinkel kan primärprofylax riktas mot steg 1 och sekundärprofylax mot steg 5 (se avsnittet om profylax). När det gäller steg 2, finns det förhoppningar om att preventiva åtgärder såsom stimulering av immunsystemet med bakteriella produkter skulle kunna förändra Th1/Th2-balansen i positiv riktning. Allergivaccin har troligen också en effekt i detta steg.

Farmakologisk behandling riktas mot de andra stegen i kaskaden.



Figur 1. Allergisk rinit utvecklas som en biologisk kaskadreaktion med en komplex genetisk bakgrund. Följande steg kan schematiskt identifieras: 1. Initial allergenexposition tillsammans med möjliga kofaktorer från miljön som t.ex. adjuvanseffekt av dieselpartiklar; 2. Obalanserad Th2-cellrespons mot aktuella allergener, som kan bero på bristande aktivitet av regulatoriska T (Treg)-celler; 3. Th2-driven IgE-produktion mot samma allergener; 4. Mastcellsensibilisering med

specifika IgE-antikroppar; 5. Ny exposition av samma allergener som korsbinder specifik IgE; 6. Mastcellreakivering med frisättning av histamin och andra inflammationsmediatorer; 7. Initiering av hyperakut inflammation; 8. Senreaktion med ny mediatorfrisättning, produktion av cytokiner och "priming" av cellerna i vävnadsområdet som ger hyperreaktivitet (ökad sensitivitet för ny allergisk reaktion). IL, interleukin; FcεRI, högaffinitetsreceptor för IgE; GM-CSF, granulocyt-makrofagstimulerande faktor.

Hälsoekonomi

Dokumentationen rörande samhällskostnader för allergisk rinit är begränsad och de undersökningar som gjorts baseras i huvudsak på nordamerikanska material. Enligt svenska data (Socialdepartementet) från 1992 var de årliga kostnaderna för läkemedel och utredningar 240 miljoner svenska kronor och kostnaderna för sjukskrivning 300 miljoner svenska kronor. Totalkostnaderna samma år för allergisk rinokonjunktivit, astma och allergieksem var 5,6 miljarder svenska kronor. Dessa siffror överensstämmer med de nordamerikanska beräkningarna.

Diagnos

En omsorgsfull anamnes och klinisk undersökning är basen för diagnostik av allergisk rinit. Symtombilden vid persisterande allergisk och icke-allergisk rinit har stora likheter.

1. Anamnes: Aktuell sjukhistoria (nasala symtom, ögonsymtom, munandning, duration, utlösande agens, dygns- och årstidsvariationer, eventuella astmasymtom). Tidigare medikamentell behandling och eventuell nytta av denna. Allergi i familjen, tidigare allergiska symtom, miljö/bostadsförhållanden (hem, fritid), yrkes-/social vardag.
2. Klinisk undersökning: Sedvanlig klinisk undersökning (inkluderande lungundersökning), nasal inspektion (septumdeviation, polyper, slemhinnesvullnad, sekretion, annan patologi).
3. Eventuell allergologisk diagnostik (påvisande av IgE-antikroppar): Om det finns tvivel om riniten är allergiskt betingad är screening för cirkulerande IgE-antikroppar mot en panel av allergener av värde. Vid negativ screeningtest, är det föga sannolikt att tillståndet är allergiskt betingad. Vid positivt test är ytterligare allergiutredning vanligen indicerad. Påvisande av IgE på mastceller i hud (pricktest) och mätning in vitro (specifik IgE) är i princip likvärdiga. Båda metoderna kräver god allergenkunskap (Tabell II).

Tabell II. Jämförelse av fördelar av pricktest respektive mätning av specifik IgE i serum.

Pricktest	Bestämning av specifik IgE i serum
Snabb	Påverkas inte av medicinering
Pedagogisk	Påverkas inte av hudsjukdom
Billigare vid frekvent testning	Billigare vid testning av få patienter
	Bra urval av allergener
	Enkel screeningtest tillgänglig

Pricktest kräver teknisk skicklighet vid utförande samt erfarenhet vid bedömningen. Antihistaminer påverkar pricktesten och bör därför sättas ut minst sex dagar innan testning. Relevanta allergener för pricktest eller specifik IgE-bestämning i serum vid allergisk rinit: timotejpollen, björkpollen, katt, hund, kvalster. Det är tillräckligt att analysera timotejpollen eftersom alla gräsarter korsreagerar. Samma förhållanden gäller björk relativt lövträd. Andra allergener kan också vara aktuella vid specifik allergiutredning, såsom mögelsvampsporer (*Cladosporium* sp., *Alternaria* sp.), kackerlackor, kanin, hamster, häst och yrkesallergener. Pricktesten avläses efter 15 min och resultatet registreras. Vid utförandet av pricktest skall alltid anafylaxiberedskap föreligga.

Bestämning av total IgE och andra inflammatoriska markörer som serum-ECP, har ingen diagnostisk betydelse vid allergisk rinit. Mätning av NO och andra markörer i utandningsluft är fortfarande på forskningsstadiet.

4. Allergenprovokation: Vid specialiserad allergiutredning kan konjungtival eller nasal allergenprovokation vara aktuell.
5. Rinologisk diagnostik: Rinoskopi och endoskopi före och efter avsvällning är värdefullt för differentialdiagnostik. För ytterligare utredning av strukturella anomalier eller slemhinnsvullnad kan objektiva metoder för mätning av näspassage, såsom nasal peak flow, akustisk rinometri eller rinomanometri, vara av värde.

Profylax

Primärprofylax

Det är vanligt att ge råd om allergiprofylax, t.ex. att endast amma de första levnadsmånaderna, undvika tobaksrök, ha god ventilation och minska inomhusallergenerna. Det finns emellertid idag inget vetenskaplig grund för råd om primärprevention av allergisk rinit varken på individuell nivå eller generellt i befolkningen.

Sekundärprofylax

Sekundärprofylax syftar till att förebygga allergisymtom hos allergiskt sensibiliserade individer. Sekundärprofylax har också som syfte att förebygga utveckling av astma hos patienter med allergisk rinit. Reduktion av allergenexponering är av värde. Effektiv vädring av allergentäta madrasser och kuddöverdrag kan reducera kvalsternivån. Det är visat att minskning av tilläggfaktorer t.ex. tobaksrök, minskar symtomen vid allergisk astma, men motsvarande undersökningar saknas för allergisk rinit.

Skolungdom med allergisk rinit bör få rådgivning om yrkesval. Råd att inte röka är särskilt viktigt för dessa ungdomar.

Läkemedel

För varje grupp anges effekt, biverkningar och förhållanden rörande graviditet och amning.

Antihistaminer – systemiska och lokala

Effekt

Perorala: Medelgod effekt på nasal klåda, nysning, sekretion och ögonklåda. Liten effekt på nästäppa. Verkar inom loppet av en timme. Kan brukas vid behov eller dagligen.

Intranasala: Som perorala antihistaminer på nässymtom. Verkar inom få minuter.

Biverkningar

Perorala: Äldre antihistaminer (ofta kallade förstagenerations-antihistaminer) är sederande. Nyare (andragenerations-) antihistaminer har få biverkningar vid normal dosering men kan hos enskilda verka sederande på grund av individuell känslighet.

Intranasala: Systemiska biverkningar ses ytterst sällan.

Graviditet och amning

Perorala: Bör endast användas när fördelarna uppväger möjlig risk och man bör i så fall välja preparat där lång erfarenhet finns. För ytterligare information se SPC/FASS-text för de aktuella preparaten.

Intranasala: Klinisk erfarenhet är begränsad men medlen kan användas under graviditet och amning efter särskild bedömning av fördelar och risk. Ytterligare information se SPC/FASS-text för de aktuella preparaten.

Glukokortikoider, intranasala

Effekt

God effekt på nasal klåda, nysning, sekretion och nästäppa.

Biverkningar

Intermittent blodblandad sekretion (lätt näsblödning) och krustbildning, liksom septumperforation kan uppträda. Det föreligger en teoretisk risk för minskad längdtillväxt hos barn.

Graviditet och amning

Det finns inte vetenskaplig grund för terapirekommendation vid graviditet och amning.

Glukokortikoider, systemiska

Effekt

Uttalad effekt på nästäppa och måttlig effekt på sekretion och nysning. Det finns ingen dokumenterad skillnad i effekt på injicerad eller peroralt tillförd glukokortikoid.

Försiktighet

Diabetes, glaukom.

Biverkningar

Få generella biverkningar vid rekommenderad behandlingsperiod. Vid injektion kan atrofi på injektionsstället uppträda i sällsynta fall.

Graviditet, amning och barn

Bör inte ges vid graviditet och amning. Speciell försiktighet vid användning hos barn.

Natriumkromoglikat, intranasalt och ögondroppar

Effekt

Har en svag effekt på nässymtom och svag till måttlig effekt på ögonsymtom.

Biverkningar

Inga påtagliga eller uttalade biverkningar.

Graviditet och amning

Inga restriktioner.

Allergivaccination (hyposensibilisering, specifik immunterapi)

Effekt

Kan öka tröskeln för allergisk reaktion.

Biverkningar

Anafylaxi, akut anfall och senreaktion av astma, urtikaria, rinit, konjunktivit och lokala reaktioner på injektionsstället.

Kontraindikationer

Dåligt kontrollerad astma, patienter på betablockad, annan immunologisk sjukdom, sjukdomar som sätter ner allmäntillståndet och förväntat dålig följsamhet.

Graviditet och amning

Vanligen kan man inte inleda behandling under graviditet och vid graviditet måste risken och fördelarna med fortsatt behandling värderas.

Antileukotriener

Det finns idag inte tillräcklig dokumentation för användning av antileukotriener vid allergisk rinit.

Behandlingsrekommendationer vid allergisk rinit

Behandlingsmål

Frihet från organspecifika symtom och allmänsymtom, möjlighet att arbeta eller gå i skola samt bibehållen livskvalitet.

Patientinformation

Patienten bör ges en allmän information om allergiska sjukdomar och specifik information om hans/hennes allergi, inklusive information om aktuella läkemedelseffekter och biverkningar.

Behandlingsstrategi

Behandlingsstrategin innehåller två moment:

1. Livsstilsanpassning och relevant allergisanering.
2. Läkemedelsbehandling när reducerad allergenkontakt inte är tillräcklig för att nå behandlingsmålet.

Karaktäristik av allvarlighetsgraden vid allergisk rinit

Lätta besvär

- Normal sömn
- Ingen hämning av dagliga aktiviteter som arbete, skola, fritid och idrott
- Milda symtom

Måttliga till allvarliga besvär

Ett eller flera av följande symtom:

- Sömnproblem
- Hämmad effekt av dagliga aktiviteter som arbete, skola, fritid och idrott.
- Plågsamma symtom

Graden av symtom är avgörande för om tillståndet uppfattas som måttligt eller allvarligt.

Läkemedelsbehandling vid säsongsrinit eller kortvarig rinit hos barn och vuxna

Val av behandling

Vid kortvarig (några dagar) allergenexposition kan antihistaminer, särskilt använda som lokalbehandling, vara att föredra vid mild sjukdom på grund av snabbt insättande effekt (evidensgrad 1, rekommendationsgrad A). Natriumkromoglikat kan också övervägas vid lätta besvär och som profylax för allergenexposition (förhållandevis måttlig effekt har visats i randomiserade kliniska studier av äldre datum och av inte optimal kvalitet).

Vid mer långvariga besvär eller allvarliga symtom (särskilt vid nästäppa) är nasala glukokortikoider förstahandsval på grund av bättre effekt (evidensgrad 1, rekommendationsgrad A).

Terapisvikt

Innan man går till nästa steg i behandlingstrappan, bör möjliga orsaker till terapivikten undersökas och eventuellt förbättras.

- Bristande patientmedverkan – fråga patienten om orsaken
- Bristande teknik vid läkemedelsadministreringen – be patienten demonstrera
- Förändrat allergenmönster
- Extremt stor allergenexposition

Vid differentialdiagnostiska problem och komplicerande faktorer som samsjuklighet bör diagnosen omvärderas och utredningen utvidgas.

Vid otillräcklig effekt av första valet

Vid otillräcklig effekt av antihistamin ges nasala glukokortikoider.

Vid otillräcklig effekt av nasala glukokortikoider kan följande försökas:

1. Ge dubbel dos av nasala glukokortikoider (evidensgrad 4, rekommendationsgrad C)
2. Ge en kombination av ett antihistamin och en nasal glukokortikoid (evidensgrad 5, rekommendationsgrad D)
3. Ett alternativ är att ge systemiska glukokortikoider som kortvarig behandling (en till tre veckor). Ge glukokortikoider oralt i stöddos, 20-40 mg prednisolon (lägre dos hos barn) i

tre till fyra dagar med en nedtrappning styrt av symtomatologi över en till två veckor (evidensgrad 4, rekommendationsgrad C). Depotpreparat är ett alternativ men bör inte användas profylaktiskt vid inledning av förväntad allergisäsong eller som upprepad behandling (rekommendationsgrad B).

Otillräcklig effekt av läkemedelsbehandling

Vid otillfredsställande effekt av sanering och optimal symtomatisk behandling bör allergivaccinering övervägas vid identifierat allergen och tillgängligt extrakt. Vaccinering kan användas vid pollenallergi (begynnande astma styrker indikationen) (evidensgrad 1, rekommendationsgrad A), djurallergi (evidensgrad 1, rekommendationsgrad A för katt vid rinit med astma) och kvalsterallergi (evidensgrad 1, rekommendationsgrad A) med otillfredsställande effekt av saneringsåtgärd och optimal symtomatisk behandling.

Allergivaccinering är sällan aktuell för barn före skolåldern.

Läkemedelsbehandling vid helårsrinit hos barn och vuxna

Helårsrinit hos barn

Behandlingen startas som regel med antihistaminer (evidensgrad 1, rekommendationsgrad A). Vid bristande effekt blir nasala glukokortikoider aktuella (evidensgrad 1, rekommendationsgrad A) och i nästa steg kombinationsbehandling med antihistaminer och nasala glukokortikoider (evidensgrad 5, rekommendationsgrad D). Vid bristande effekt av annan behandling övervägs allergivaccinering hos barn i skolåldern (evidensgraden är avhängigt vilket allergen det gäller och varierar mellan 1 och 5, se också "otillräcklig effekt av läkemedelsbehandling" ovan).

Helårsrinit hos vuxna

Samma behandlingsupplägg som vid kortvarig rinit rekommenderas. Om enda återstående symptom är rinnande näsa (rinorré) trots kombinationsbehandling med antihistaminer och nasala glukokortikoider kan nasalt ipratropium prövas innan man tar ställning till eventuell allergivaccinering (evidensgraden är avhängigt vilket allergen det gäller och varierar mellan 1 och 5, se också "otillräcklig effekt av läkemedelsbehandling" ovan).

Kvalitetsgradering av evidens

(efter Oxford-Centre for Evidence Based Medicine, 2001;
http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp#levels)

1 a Systematisk analys av randomiserade kontrollerade studier med homogenitet

1 b Minst en stor randomiserad kontrollerad studie

1 c "Allt eller intet" uppfylls när alla patienter dog innan behandlingen blev tillgänglig men några överlever med behandlingen, eller – några överlevde utan behandling men med behandling överlever alla

2 a Systematisk analys av kohortstudier med homogenitet

2 b Individuella kohortstudier inklusive randomiserade kontrollerade studier med lågt bevisvärde (låg kvalitet, vida konfidensintervall, låg inklusion av vissa subgrupper i en studie etc.)

2 c "Utfallsstudier" ("Outcomes Research")

3 a Systematisk analys av fall-kontrollstudier med homogenitet

3 b Individuella fall-kontrollstudier

4 Fallserier med fall-kontrollstudier och kohortstudier med låg kvalitet

5 Expertsynpunkter utan kritiska analyser eller baserade på fysiologi etc.

Gradering av rekommendationer

A Baseras på evidensgrad 1a, b eller c

B Baseras på evidensgrad 2a, b och c samt 3a och b

C Baseras på evidensgrad 4

D Baseras på evidensgrad 5

Deltagarförteckning

- Behandling av allergisk rinit

Specialistläkare	Jane Ahlqvist Rastad	Läkemedelsverket Box 26 751 03 Uppsala
Docent	Morgan Andersson	ÖNH-kliniken Universitetssjukhuset 221 85 Lund
Professor	Björn Beermann	Läkemedelsverket Box 26 751 03 Uppsala
Docent	Mats Bende	Öronkliniken Skaraborgs sjukhus Kärnsjukhuset 541 85 Skövde
Professor	Bengt Björkstén	Centrum för allergiforskning Karolinska Institutet 171 77 Stockholm
Overlege/førsteamanuensis	Roald Bolle	Universitetssykehuset Nord-Norge Barneavd. 9038 Tromsø
Projektsamordnare	Christina Brandt	Läkemedelsverket Box 26 751 03 Uppsala

Professor	Per Brandtzæg	Liipat Institutt for Patologi Rikshospitalet 0021 Oslo
Seniorrådgiver	William Bredal	Statens legemiddelverk Sven Oftedalsvei 8 0950 Oslo
Docent	Lars-Olaf Cardell	ÖNH-kliniken Universitetssjukhuset MAS 205 02 Malmö
Professor	Kai-Håkon Carlsen	Voksentoppen Astmasenter Ulveien 14 0394 Oslo
Øre-nåse-hals spesialist	Arild Danielsen	Axess Spesialistklinikk Postboks 476 1327 Lysaker
Forskningssjef/praktiserende Øre-nåse-hals spesialist	Per Djupesland	Sentrum ØNH A/S Tullingsgt. 6 0166 Oslo

Forsker	Pernille Harg	Statens legemiddelverk Sven Oftedalsvei 8 0950 Oslo
Med dr, överläkare	Kenneth Holmberg	ÖNH-kliniken Sahlgrenska Universitetssjukhuset 431 80 Mölndal
Docent/klinikchef	Mats Holmström	Öronkliniken Akademiska sjukhuset 751 85 Uppsala
Assistentlege	Frode Jahnsen	Rikshospitalet Avd for Patologi 0027 Oslo
Lege	Per Lagerløv	Statens legemiddelverk Sven Oftedalsvei 8 0950 Oslo
Docent	Eva Millqvist	Allergimottagningen Sahlgrenska Universitetssjukhuset 413 45 Göteborg
Overlege	Niels Mygind	Lungeklinikken Medisinsk afdelning Vejle Sygehus 7100 Vejle Danmark

Konsulent	Heidi Reinnel	Statens legemiddelsverk Sven Oftedalsvei 8 0950 Oslo
Professor, dr.med, avdelningsleder	Sverre Steinsvåg	Vest-Agder Sentralsykehus Øre-näse-halsavd. Kristiansand S och Haukeland sykehus Øre-näse-halsavd. 5021 Bergen
Overlege/stipendiat	Torgeir Storaas	Haukeland sykehus Øre-näse-halsavd. 5021 Bergen
Docent	Anita Sydbom	Hälsocentralen Rörosvägen 35 840 95 Funäsdalen
Dr	Björn Tilling	Vårdcentralen Box 236 597 26 Åtvidaberg