

Rationel FARMAKOTERAPI

Antihistaminer

Antihistaminer er en fællesbetegnelse for lægemidler, hvis primære virkning er at blokere histamin H₁-receptoren. Der er tale om en kemisk og farmakokinetisk meget inhomogen gruppe, som dog har de farmakodynamiske og kliniske egenskaber til fælles. Stofferne kan opdeles i 1. og 2. generations antihistaminer samt lokalt virkende antihistaminer.

1. generations antihistaminer er udviklet fra antipsykotika (neuroleptika), og udover den antihistaminerge effekt har disse stoffer også antikolinerge, antiserotonerge og antidopaminerge virkninger tillige med en dosisafhængig, sederende virkning. De heri involverede cerebrale receptorer er ikke kendt. Visse af stofferne påvirker tillige det vestibulære apparat i øret, men heller ikke her er receptoren kendt.

2. generations antihistaminer er i høj grad selektivt anti-H₁-histaminerge og kun i ringe grad sederende.

Antihistaminer til lokalapplikation har udpræget selektiv affinitet til lokale H₁-receptorer og ingen systemiske virkninger.

Indikationer

1. generations antihistaminer kan anvendes ved tilstande, hvor sedation er ønskelig fx ved atopisk dermatit og ved andre kløende dermatoser. Desuden har visse af stofferne effekt på transportsyge (cyklizin, meclozin, promethazin, cinnarizin og klorcyklizin).

Indikationerne for 2. generations – eller non-sederende – anti-

histaminer er allergisk rhinokonjunktivitet, urticaria, angioødem samt insektstiksreaktioner. Stofferne har ingen plads i behandlingen af astma eller atopisk dermatit.

Antihistaminer til lokalapplikation (azelastin, ketotifen og levocabastin) anvendes i øjne og næse ved allergisk rhinokonjunktivitet.

Bivirkninger

For 1. generations antihistaminer begrænses anvendelsen af sedation, som ofte er udtalt, og af antikolinerge bivirkninger. Disse stoffer er mærket som trafikfarlig medicin med en rød advarselstrekanter. Patienterne føler under fortsat anvendelse subjektiv toleransudvikling over for den sederende effekt, men ved psykomotoriske performance-målinger er præstationsevnen fortsat påvirket ved længerevarende terapi.

For 2. generations antihistaminer er sedationsgraden på niveau med placebo (ca. 8% af patienterne føler sig sederede). Der er for ingen af antihistaminerne beskrevet toleransudvikling (nedsat effekt ved længerevarende behandling). Terfenadin, ebastin og mizolastin har en dosisafhængig virkning på hjertet. Ved høje koncentrationer i plasma kan disse lægemidler bevirke forlænget QT-interval, der kan føre til ventrikulære arytmier (torsade de pointes), synkope og hjertestop. Der er en teoretisk risiko for, at det kan dreje sig om en mulig klasseeffekt, altså at alle 2. generations antihistaminer har en



APRIL 2001

Antihistaminer 1

Singulair 3

Ny redaktionsproces 4

Udgivet af
Institut for
Rationel Farmakoterapi

Lægemiddelstyrelsen
Frederikssundsvej 378
DK-2700 Brønshøj

Tlf: 44 88 91 21
Man-tor 8.30-16.00
Fre 8.30-15.30
Fax: 44 88 91 22
E-mail: IRF@dkma.dk
<http://www.irf.dk>

Redaktion:
Institut for Rationel Farmakoterapi
Jens P. Kampmann (ansvarshavende)

Redaktionskomité:
Lars Bjerrum
Hanne Rolighed Christensen
Uwe Jansen
Preben Holme Jørgensen

Sats og layout:
Lægeforeningens forlag
Tryk:
Scanprint, Viby J.
ISSN 1600-2555

potentielt risiko for udvikling af proarytmier. Der er dog for de øvrige stoffer gennemført større undersøgelser, hvor man specifikt har vurderet dette problem uden at kunne verificere mistanken.

Lokalt applicerede antihistaminer har sjældent bivirkninger udover let svie ved applikation hos nogle få. De kan dog ikke anvendes sammen med kontaktlinser i øjet pga. risiko for misfarvninger og dermed uklarhed af kontaktlinsen. Der er påvirkning af ciliefunktionen i næsen pga. indholdet af konserveringsmidler (benzalkonklorid). Nogle patienter er endvidere generet af den bitre smag.

Interaktioner

1. generations antihistaminerne udviser interaktion med andre stoffer med sederende effekt, fx visse psykofarmaka og alkohol. Der ses også interaktioner pga. de antikolinerge egenskaber.

For de af 2. generations antihistaminerne, som metaboliseres via leverens CYP3A4 system (terfenadin, ebastin og mizolastin), er der interaktion med andre lægemidler, som hæmmer denne metaboliseringsvej, fx erytromycin, ketokonazol og cimetidin. Disse lægemid-

ler bør ikke anvendes sammen pga. forøgelsen af antihistaminernes plasmakoncentration og den deraf følgende risiko for udvikling af proarytmier.

Acrivastin udviser interaktion med alkohol med forstærkning af den sederende effekt; dette gælder ikke for de øvrige stoffer.

Klinisk anvendelse

Allergisk rhinokonjunktivit
Øjensymptomer, nasalkløe, nyseture samt (i lidt mindre grad) den vandige sekretion responderer godt på 2. generations antihistaminer, hvorimod nasalstenose kun i ringe grad er påvirkelig af antihistaminer. Der er ingen forskel mellem de enkelte 2. generations antihistaminer ved maksimalt opnåelig effekt. Lokalt applicerede antihistaminer giver samme maksimaleffekt, men virkningsvarigheden er kortere.

Der kan opnås højere maksimal effekt på samtlige nasalsymptomer – og specielt en effekt på nasalstenose – ved anvendelse af lokalsteroider i næsen. Lokalsteroider må dog ikke anvendes til øjensymptomer pga. risiko for katarakt.

Antihistamin i kombination med vasokonstriktor (loratadin eller acrivastin sammen med L(+)-pseu-

doefedrin) bør kun anvendes kortvarigt og kun hos patienter med betydelig nasalstenose. Det er her mere rationelt at anvende lokalsteroider, som dels kan anvendes gennem længere tid og dels også forebygger den tiltagende hyperreaktivitet, som udvikles i næsen i løbet af en pollensæson. Kombinationspræparaterne har således kun en ganske beskedne plads i terapien.

Urticaria

Både ved akut og kronisk urticaria er 2. generations antihistaminer førstevalgspræparater. Ved de mere specielle former for kronisk urticaria (trykurticaria, autoimmun urticaria, urtikariel vaskulit, kolinerget urticaria og angioødem) er behandlingseffekten generelt ringere. Man kan forsøge at øge dosis af antihistaminet udover det rekommanderede (20 mg loratadin eller cetirizin eller 360 mg fexofenadin). For de to førstnævnte vedkommende vil det dog medføre forøget sedation. Dette synes ikke at være tilfældet for fexofenadin.

Såfremt der ikke kan opnås tilstrækkelig effekt ved 2. generations antihistaminer alene, kan man forsøge at kombinere behandlingen med en H₂-antagonist (dog ikke med cimetidin af hensyn til risikoen for interaktion), eller man kan addere et 1. generations antihistamin til natten. Dokumentationen for 1. generations antihistaminernes effekt over for de forskellige kløende hudsygdomme er dog i de fleste tilfælde sparsom. Desuden er der risiko for sedation, som fx vil kunne påvirke evnen til at føre motorkøretøj.

En tredje mulighed er at anvende hydroxyzin, der for 40%’s vedkommende omdannes til cetirizin. Ved administration om aftenen udnyttes den sederende effekt af hy-

Tabel 1. Billigste præparat i ca. 100 stk. pakninger for hver 2. generations antihistamin. Priser per 16.04.2001

Lægemiddel	Handelsnavn	Døgndosis	Døgnpris	Udlevering
Acrivastin	Benadryl 8 mg, 96 stk.	16-24 mg	3,65-5,45 kr.	HK ¹
Cetirizin	Zyrtec 10 mg, 90 stk.	10 mg	3,15 kr.	HK ¹
Desloratadin	Aerius 5 mg, 100 stk.	5 mg	4,05 kr.	Recept ²
Ebastin	Kestine 10 mg, 100 stk.	10-20 mg	3,45-6,90 kr.	Recept ²
Fexofenadin ³	Telfast 120 mg, 100 stk.	120 mg	4,00 kr.	Recept ²
	Telfast 180 mg, 100 stk.	180 mg	5,20 kr.	Recept ²
Loratadin	Clarityn 10 mg, 105 stk.	10 mg	3,05 kr.	HK ¹
Mizolastin	Mizollen 10 mg, 30 stk.	10 mg	5,00 kr.	Recept ²
Terfenadin	Tenadin/Terfin 60 mg, 100 stk.	60-120 mg	1,85-3,65 kr.	Recept ²

1. Præparatet er tilskudsberettiget til pensionister eller patienter med varige lidelser.

2. Præparatet er tilskudsberettiget.

3. Der gives 120 mg dgl. mod allergisk rinit og 180 mg dgl. mod urticaria.

droxyzin og den antihistaminerge effekt efter omdannelse til cetirizin. Man kan således reducere behandlingsomkostningerne for patienten ved fx at anvende 25-50 mg hydroxyzin til natten i stedet for dobbelt dosis cetirizin.

Andre indikationer

Ved andre kløende dermatoser, fx psoriasis, hudkløe ved lever- og nyresygdomme og alderdomshudkløe kan man anvende 1. generations antihistaminer pga. den sløvende virkning, men altså ikke pga. den antihistaminerge effekt.

Specielt ved atopisk dermatit kan det være nødvendigt at anvende 1. generations antihistaminer til natten som adjuverende terapi til den mere kausale behandling med fx lokalsteroider, tjære og lignende. Også her er hydroxyzin meget anvendt til voksne, mens der oftest administreres prometazin som mikstur til børn.

Ved anafylaksi er behandling med antihistaminer kun et adjuvans til adrenalin.

Børn

Der er ingen forskelle i indikationer mellem børn og voksne. Loratadin og cetirizin er godkendt til børn fra 2 år og anvendes også til småbørn. Flere af de sederende antihistaminer er godkendt til børn fra 1 års alderen. Prometazin bør ikke bruges til børn under 1 år pga. mistanke om sammenhæng med pludselig spædbarnsdød.

Graviditet

Der er ikke beskrevet misdannelser for 1. generations antihistaminerne. For 2. generations antihistaminerne er dokumentationen sparsom, men loratadin, cetirizin og terfenadin har været på markedet længe (mere end 12 år), uden at der har været rapporteret teratogene effekter. Disse lægemidler synes

derfor at være uden risiko og kan benyttes til gravide.

Er der forskel på 2. generations antihistaminerne?

På nuværende tidspunkt er der markedsført 8 forskellige 2. generations antihistaminer. Som det fremgår af følgende gennemgang, vil cetirizin, loratadin og fexofenadin være at foretrække som førstevalgspræparater (fexofenadin dog dyrest). De aktuelle priser er vist i Tabel 1.

Acrivastin (Benadryl) har som den eneste inden for gruppen interaktion med den sederende effekt af alkohol. Virkningsvarigheden er kortere end for de øvrige (ca. 12 timer), og lægemidlet skal således anvendes flere gange dagligt for at opnå døgndækning. Acrivastin har ikke en hurtigere indvirkende effekt end de øvrige 2. generations antihistaminer.

Cetirizin (Zyrtec) er et gennem-

Singulair (montelukast) tyggetabletter 4 mg

Mandag 5. marts 2001 blev der markedsført en ny styrke af leukotrien-antagonisten Singulair (montelukast). Den nye tyggetablet er på 4 mg og godkendt til børn i alderen 2-5 år.

Samme aften blev de nye tabletter omtalt i TV-Avisen (DR1). Journalisten fortalte om den nye »astma-pille«, som vil gøre livet lettere for både børn og forældre, der har svært ved at anvende de forskellige inhalatorer til børnenes astmamedicin. Disse udtalelser kan af forældre til børn med astma desværre opfattes som, at inhalationskortikosteroidernes tid er ved at være forbi. Institutet vil derfor gerne understrege de indikationer,

som er godkendt af Lægemiddelstyrelsen, og til hvilke lægemidlet har vist at have effekt i kontrollerede, kliniske undersøgelser:

- Singulair er indiceret til behandling af mild til moderat, vedvarende astma.
Dvs. det er ikke vist, om børn med astmatisk bronkitis (fx forårsaget af øvre luftvejsinfektioner) kan have gavn af behandlingen.
- Singulair er indiceret som tillæg til behandlingen hos patienter, hvor der ikke er opnået tilstrækkelig astmakontrol med inhalationskortikosteroider og beta₂-agonister p.n.
Singulair må altså ikke erstatte anden astmabehandling.

- Singulair kan også anvendes specielt til de børn, der lider af anstrengelsesudløst astma.
Singulair anvendes profylaktisk til denne gruppe.
- Singulair bør aldrig anvendes ved akutte astmaanfald.
Her anvendes korttidsvirkende beta₂-agonister.

Singulair er den eneste leukotrien-antagonist, der er markedsført i Danmark. Præparatet findes i tre styrker 4 mg, 5 mg og 10 mg til hhv. 2-5-årige, 6-15-årige og voksne. Prisen for de tre styrker er ens: 400,85 kr. for 28 stk. (pris per 16. april 2001).

Karin Friis Bach
Institut for Rationel Farmakoterapi

prøvet antihistamin, hvis anvendelse dog begrænses af en lidt øget frekvens af bivirkninger i form af subjektiv sedation.

Desloratadin (Aerius) er netop markedsført i Danmark. *Desloratadin* er den aktive metabolit af *loratadin* og har en virkningsprofil, der ligner dette lægemiddel.

Ebastin (Kestine) er et forholdsvis nyt produkt på markedet, hvis anvendelse begrænses af risikoen for interaktion med CYP3A4 aktive lægemidler (på samme måde som *terfenadin* og *mizolastin*).

Fexofenadin (Telfast), som er den aktive metabolit af *terfenadin*, har samme maksimaleffekt som de øvrige 2. generations antihistaminer, men stoffet synes at adskille sig fra de øvrige ved ikke at være sederende selv i doser på 3-4 gange normaldosering. Der er gennemført objektive psykomotoriske undersøgelser med op til 4 gange den rekommanderede dosis ved *urticaria* (180 mg×4 i døgnet) uden påvirkning af de kognitive funktioner. *Fexofenadin* må anvendes af trafikpiloter.

Loratadin (Clarityn, Versal) er sammen med *cetirizin* og *terfenadin* det 2. generations antihistamin, som der er længst erfaring med. Der er ikke beskrevet sedation udover placebo-niveau ved indtagelse af 10 mg dgl., og stoffet må indtages af trafikpiloter. *Loratadin* er sederende i doser over 10 mg.

Mizolastin (Mizollen, Mistamine) er også et forholdsvis nyt produkt på markedet, hvis anvendelse begrænses af risikoen for QT-forlængelse ved interaktion med CYP3A4 hæmmende lægemidler.

Terfenadin (Tenadin, Teldanex, Terfin) var blandt de første 2. generations antihistaminer og resulterede i et væsentligt fremskridt i be-

handlingen af rhinokonjunktivit og *urticaria*. I sjældne tilfælde er der dog beskrevet kardielle bivirkninger i form af langt QT-syndrom og torsade de pointes, og der er i litteraturen beskrevet dødsfald – dog ikke i Danmark. Eftersom der i dag findes 2. generations antihistaminer med samme effektive virkning som *terfenadin* og uden risikoen for kardielle bivirkninger, bør lægemidlet kun sjældent anvendes.

Fremtiden

Der tales i disse år meget om 3. generations antihistaminer, som man forsøger at definere som antihistaminer, som er fuldstændigt uden sederende effekt. Udover deres antihistaminerge virkning har de også andre antiallergiske egenskaber, altså andre effekter på celler og mediatorer i den allergiske inflammation. Visse af 2. generations antihistaminerne (fx *cetirizin* og *loratadin*) har i eksperimentelle undersøgelser virkning på forskellige mediatorer og receptorer, som er involveret i den allergiske inflammation, men disse virkninger er ikke vist at have klinisk betydning.

Carsten Bindlev-Jensen
Dermatologisk afdeling
Odense Universitetshospital

Referenceliste kan fås ved henvendelse til Instituttet eller via hjemmesiden www.irf.dk

Kurser – Du kan stadig nå det!

Institut for Rationel Farmakoterapi arrangerer gratis endagskurser i

Antibiotika - god klinisk anvendelse i almen praksis

Kardiovaskulær farmakologi

Yderligere information: www.irf.dk

Ny redaktionsproces

Bladet »Rationel Farmakoterapi« har nu eksisteret i et år. Hver måned bringes artikler om rationel farmakoterapi med konkrete anvisninger på den mest hensigtsmæssige medikamentelle behandling. Rådgivningen skal som al god lægemiddelinformation være sammenlignende og alle kriterier gennemsigtige. Disse forhold indgår også i værdigrundlaget for Institut for Rationel Farmakoterapi, hvorfor der er sket nogle ændringer i den redaktionelle proces. Der er udnævnt en redaktionskomité, der kommer med forslag til nye emner samt påser, at bladets linie fortsat er stringent, komparativ, udtømmende og uafhængig med vægt på terapiinformation og ikke administrative fortolkninger. Redaktionskomiteens medlemmer fremgår af kolofonen på forsiden. Samtidig er udnævnt et panel af alment praktiserende læger, der som hovedopgave skal sørge for, at bladets indhold er praksisrelevant.

Hjemmesiden med anmeldelser af nye lægemidler er en vigtig del af Institutts arbejde. Der er nu indført den procedure, at pågældende præparats producent nogle dage inden offentliggørelsen får mulighed for at kommentere den påtænkte anmeldelse. Dette samarbejde har indtil videre fungeret fint. Det drejer sig ikke om forhåndsgodkendelse, men der er mulighed for at diskutere data og rette eventuelle faktuelle fejl. Instituttet har fortsat det fulde ansvar for indholdet.

Disse tiltag skal fortsat sikre institutinformationernes troværdighed, uafhængighed og relevans.

Jens P. Kampmann
Institut for Rationel Farmakoterapi