

Legemidler i praksis

Antihistaminer – til nytte og besvær

Antihistaminer står sentralt i behandlingen av IgE-mediert allergisk sykdom. Det finnes en rekke ulike antihistaminer med til dels betydelige forskjeller i virknings- og bivirkningsprofil. I artikkelen gis en oversikt over farmakologiske egenskaper, kliniske effekter og mulige bivirkninger forbundet med medikamentgruppen.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Se også kunnskapssprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Sverre K. Steinsvåg

sverre.steinsvag@sshf.no
Øre-nese-hals-avdelingen
Sørlandet Sykehus
4604 Kristiansand
og
Øre-nese-hals-avdelingen
Haukeland Universitetssjukehus

Histamin frisettes fra mastceller og basofile granulocytter ved akutt IgE-mediert inflammasjon. Histaminet aktiverer histaminreseptorer på nerver, kjertler, blodkar og glatt muskulatur. Dette gir vasodilasjon, stimulering av nociseptive nerver og kontraksjon av glatt muskulatur. De kliniske konsekvensene er hovne slimhinner, trangere luftveier, mer luftveissekret, kløe i nese, øyne og hals, nysing og rennende øyne samt tåkesyn. I huden ser man rødme og kløende vabler. Histaminet spiller også en rolle i den allergiske senreaksjonen. Det stimulerer tilstrømming av andre betennesceller, f.eks. eosinofile granulocytter, og danning av andre inflammatoriske substanser, som leukotriener og interleukiner. Videre er histaminet sentralt i produksjonen av magesyre via interaksjon med H2-reseptorer. Dessuten spiller det en rolle i sentralnervesystemet, via H3-reseptorer.

Så langt er fire histaminreseptorer identifisert (1), men i dag er det kun H1-reseptorantagonister som brukes i antiallergisk behandling. Til daglig omtales de som antihistaminer, og det er vanlig å skille mellom første- og annengenerasjonsantihistaminer. Skillet går dels på når medikamentene ble introdusert,

dels på farmakologiske egenskaper. I en del av litteraturen er også tredjegenerasjonsantihistaminer omtalt. Utgangspunktet for disse var en erkjennelse av at det er aktive metabolitter av annengenerasjonsantihistaminene som hovedsakelig ligger til grunn for den kliniske effekten. Som følge av dette ble de aktive metabolittene renfremstilt og er nå i salg.

Farmakologiske egenskaper

Antihistaminer virker primært ved at de binder seg til H1-reseptorer og blokkerer disse for histamin som er frisatt som ledd i den allergiske reaksjonen. De finnes som tabletter, neseppray, mikstur, sirup og øyedråper (tab 1). Konsentrasjonen av antihistaminer og deres aktive metabolitter varierer med absorpsjon, distribusjon, metabolisme og eliminasjon. Alle disse variablene kjenetegnes av at det forekommer individuelle forskjeller. Førstegenerasjonsantihistaminer er ikke spesielt reseptorselektive. De binder seg også til og blokkerer muskarinreseptorer, serotoninreseptorer og alfaadrenerge reseptorer. De er lipofile og krysser dermed blod-hjerne-barrieren.

Annengenerasjonsantihistaminene har en høyere spesifikk affinitet til perifere H1-reseptorer enn førstegenerasjonspreparatene (2). De er lipofobe, og molekylene er større. De reagerer med en P-glykoproteinpumpe på overflaten av endotelcellene som utgjør blodhjerne-barrieren. Disse forholdene bidrar til at de i mindre grad enn førstegenerasjonspreparatene passerer denne barrieren. Den antiinflammatoriske effekten består i at de kan nedregulere adhesjonsmolekyler og dermed begrense kjemotaksen av betennesceller (3).

Annengenerasjonsantihistaminene hemmer også aktivering av betennesceller samt danning og frigjøring av betennelsesfremkallende substanser gjennom interaksjon med epitelceller, endotelceller, makrofager, eosinofile celler og T-lymfocytter (4). Disse egenskapene ser ut til å være uavhengige av den H1-reseptorblokkerende aktiviteten. Endret ionetransport over cellemembranen er én mulig virkningsmekanisme. Den kliniske betydningen av disse antiinflammatoriske egenskapene diskuteres (5). Tredjegenerasjonsantihistaminene har en høyere affinitet og binder seg lenger til H1-reseptorene enn modersubstansene. De hindrer histaminindusert kalsiuminnstrømming i celler og demper inflammasjon mer effektivt (6). Den kliniske betydningen av forskjellene på annen- og tredjegenerasjonsantihistaminene er omdiskutert (7).

Kliniske effekter

Generelt har antihistaminer en raskt innsettende effekt. Hos de fleste er det symptomlindring innen 1–2 timer. Effekten av en enkelt dose varer mellom 12 og 24 timer.

Allergisk rhinitt

I ARIA-dokumentet (*Management of allergic rhinitis and its impact on asthma*) anbefales antihistaminer som førstevalg ved raskt forbigående og moderate plager og som supplement til lokale steroider når plagene blir mer alvorlige og langvarige (fig 1) (8). De motvirker effektivt kløe, renning og nysing, men har mindre effekt på nesetetthet (9). Videre forbedrer de læringspotensialet hos barn med allergisk rhinitt som på grunn av tilstanden kan ha redusert kognitiv kapasitet (10).

Annen- eller tredjegenerasjonspreparatene bør foretrekkes på grunn av at de har få bivirkninger. Lokale og systemiske antihistaminer er like effektive mot nesesyndromene. Effekten av førstnevnte inntreer imidlertid noe raskere, men varer til gjengjeld noe kortere.

Allergisk konjunktivitt

Ved isolerte øyeplager er det grunn til å foretrekke lokale antihistaminer. De har ofte en raskere innsettende, bedre symptomlindrende og mer varig effekt enn systemiske (3). Det er en fordel å behandle et lokalt problem med lokaltvirkende midler. Ved omfattende plager kan lokale og systemiske antihistaminer med fordel kombineres. De kan også gis i kombinasjon med lokale mastcellestabiliserende substanser, ikke-steroid antiinflammatoriske midler og kortikosteroider.

Urticaria

Antihistaminer er sentralt i behandlingen av urticaria (1). Annen- og tredjegenerasjonspreparatene bør foretrekkes på grunn av utmerket klinisk effekt og gunstig bivirkningsprofil. Ved søvnforstyrrende kløe kan man bruke førstegenerasjonsantihistaminer for å utnytte deres sederende effekt.

! Hovedbudskap

- Antihistaminer utgjør et viktig behandlingsalternativ for pasienter med allergisk rhinokonjunktivitt og urticaria
- Faglige og økonomiske hensyn tilsier at annen- og tredjegenerasjonspreparater bør foretrekkes

Astma

Det er holdepunkter for å hevde at annengenerasjonsantihistaminene har en fordelaktig effekt på lungefunksjonen ved lett til moderat allergisk astma (11). Det kan virke som det trengs noe høyere doser enn det som er anbefalt ved allergisk rhinitt for å oppnå denne effekten. Det kan se ut som man oppnår en spesielt gunstig effekt på astmasymptomene ved å kombinere annengenerasjonsantihistaminer med leukotrienantagonister (11). Ellers er det grunn til å understreke at antihistaminer ikke hører med blant de medikamentene som primært anbefales i behandlingen av astma.

Forkjølelse

En del leger anbefaler antihistaminer ved forkjølelse, dels for å redusere plagene, dels for å forkorte sykdomsforløpet. En gjennomgang av tilgjengelig litteratur og dokumentasjon viser imidlertid at antihistaminer verken gir redusert nesetetthet, neserennning eller nysing eller har innvirkning på pasientens egen opplevelse av sykdomsforløpet (12).

Bivirkninger

Førstegenerasjonsantihistaminer påvirker histaminreseptorer i hjernen og har antikolinerge, antialfaadrenerge og atropinliknende effekter. Disse kan gi opphav til tretthet, spesielt hos barn. Negative kognitive og læringsmessige konsekvenser av dette er vel dokumentert (10). I denne sammenheng er det viktig å erkjenne at allergisk rhinitt i seg selv kan gi tretthet, med de negative konsekvensene som følger av det (13). Nesetetthet ser ut til å være den viktigste søvnforstyrrende faktoren. Allergiske mediatorsubstanser ser også ut til å spille en rolle for å utløse søvnløshet (13). Videre er negativ psykomotorisk påvirkning hos eldre beskrevet. Dette gjør at medikamentene skal brukes med varsomhet. Det gjelder spesielt hos eldre, der problemet med polyfarmasi og uheldige legemiddelinteraksjoner er aktuelt (2). I forhold til kjøreferdigheter kommer førstegenerasjonspreparatene negativt ut i betydelig grad (14).

Annengenerasjonsantihistaminer kan også hos enkelte gi en viss tretthet, men generelt er dette et mindre problem enn med førstegenerasjonspreparatene (15). En liten andel av brukerne kan også oppleve at den kognitive funksjonsevnen påvirkes negativt. Annengenerasjonspreparater kan også ha en negativ effekt på kjøreferdigheten (14).

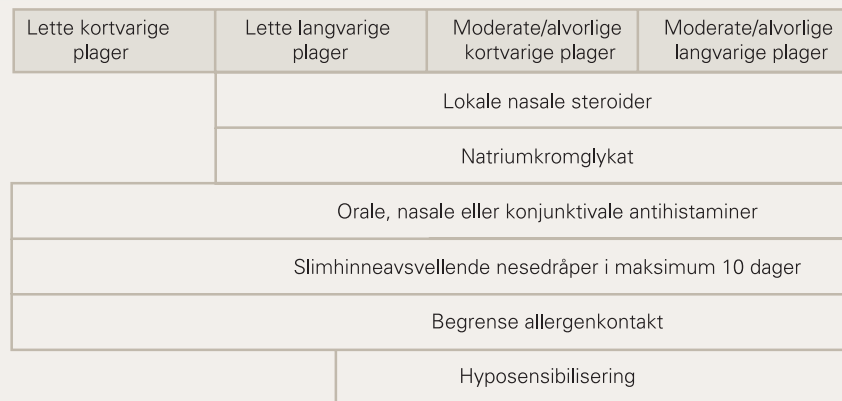
Det virker ikke som om tredjegenerasjonsantihistaminer påvirker våkenhet og konsentrasjonsevne i forbindelse med bilkjøring og håndtering av maskiner. Det ser heller ikke ut til at de svekker den kognitive funksjonsevnen (14).

Ved svangerskap har det lenge vært tradisjon for å velge et førstegenerasjonsantihistamin. Det er imidlertid lite vitenskapelig belegg for å mene at disse er mer fordelaktig med tanke på fosteret enn annengenerasjonspreparatene (16).

Tabell 1 Antihistaminer til bruk ved allergiske sykdommer

		Generisk navn	Preparatnavn		
Antihistaminer til systemisk bruk	Førstegenerasjonsantihistaminer	Dekskloriramin	Phenamin		
			Polaramin		
		Prometazin	Phenargan		
			Cetirizin	Cetirizin	
			Reactine	Zytec	
			Ebastin	Kestine	
	Annengenerasjonsantihistaminer		Fexofenadin	Telfast	
			Loratadin	Clarityn	
				Loratadin	
				Versal	
				Xycal	
				Aerius	
Antihistaminer til lokalt bruk		Levokabastin	Livostin	Bruksområde	
		Azelastin	Lastin	Nesespray/øyedråper	
			Azelvin	Øyedråper	
		Emedastin	Emadine	Øyedråper	

Figur 1



Skjema for behandling av allergisk rinokonjunktivitt etter anbefalinger i ARIA-dokumentet. Antihistaminer anbefales som første alternativ ved kortvarige og lette plager, kombinert med tiltak for å begrense allergeneksponering. Ved plagsom nesetetthet kan de også kombineres med slimhinneavsvellende nesedråper. Ved lette langvarige plager, eventuelt moderate til alvorlige, kortvarige og langvarige plager, kan de kombineres med lokale steroider og natriumkromglykat. Antihistaminer kan med fordel også brukes i forbindelse med hyposensibilisering

Litteratur

- Greaves M. Antihistamines in dermatology. *Skin Pharmacol Physiol* 2005; 18: 220–9.
- Hansen J, Klimek L, Hormann K. Pharmacological management of allergic rhinitis in the elderly: safety issues with oral antihistamines. *Drugs Aging* 2005; 22: 289–96.
- Bielory L, Lien K, Bigelsen S. Efficacy and tolerability of newer antihistamines in the treatment of allergic conjunctivitis. *Drugs* 2005; 65: 215–28.
- Zitt M. The role of nonsedating antihistamines in asthma therapy. *Allergy Asthma Proc* 2003; 24: 239–52.
- Assansen P, Naclerio RM. Antiallergic anti-inflammatory effects of H1-antihistamines in humans. *Clin Allergy Immunol* 2002; 17: 101–39.
- Anthes J, Eckel S, Richard C et al. Characterisation of [3H]desloratadine at the human H1 receptor. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 127: 526.
- Holgate ST. Considerations on third generation antihistamines. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 179.
- Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Immunol* 2001; 108 (suppl): S147–S334.
- Van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *Allergy* 2000; 55: 116–34.
- Blaiss M. Allergic rhinitis and impairment issues in schoolchildren: a consensus report. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1937–52.
- Nelson H. Prospects for antihistamines in treatment of asthma. *Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 96–100.
- Sutter A, Lemiengre M, Campbell H et al. Antihistamines for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3(CD001267).
- Fisher L, Ghaffari G, Davies M et al. Effects of poor sleep in allergic rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 11–6.
- Verster J, Volkerts E. Antihistamines and driving ability: evidence from on-the-road-driving studies during normal traffic. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92: 294–303.
- Welch M, Melzer E, Simons F. H1-antihistamines and the central nervous system. *Clin Allergy Immunol* 2002; 17: 337–88.
- Diav-Citrin O, Shechtman S, Ahraonovich A et al. Pregnancy outcome after gestational exposure to loratadine or antihistamines: a prospective controlled cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 111: 1239–43.

Manuskriptet ble mottatt 3.4. 2006 og godkjent 12.9. 2006. Medisinsk redaktør Geir Jacobsen.