

**Deze online versie bevat alle beschikbare updates over de medicamenteuze aanpak van hooikoorts, gevolgd door de Transparantiefiche van juli 2008.**

## **Seizoensgebonden allergische rhinoconjunctivitis (hooikoorts)**

Zoekdatum tot 15 september 2015

### **Medicamenteuze behandeling van hooikoorts**

Een nieuwe *Cochrane Review* evalueert de werkzaamheid van **lokale H<sub>1</sub>-antihistaminica** en **inhibitoren van de mediatoenvrijstelling** voor de behandeling -van seizoengebonden en niet-seizoengebonden allergische conjunctivitis (30 RCT's met een totaal van 4344 patiënten). Er werden 30 RCT's geïnccludeerd met 11 producten.

Alle onderzochte lokale H<sub>1</sub>-antihistaminica en inhibitoren van de mediatoenvrijstelling lijken de symptomen van seizoengebonden allergische rhinitis op korte termijn te verminderen in vergelijking met placebo. Er zijn geen gegevens over hun werkzaamheid op langere termijn dan 8 weken. Rechtstreekse vergelijkingen tussen verschillende producten zijn weinig talrijk, de studies zijn over het algemeen klein en de eindpunten divers.

Lokale H<sub>1</sub>-antihistaminica en inhibitoren van de mediatoenvrijstelling lijken over het algemeen veilig te zijn en goed verdragen te worden.

Een gebrek aan kwaliteit en eenvormigheid in het rapporteren van eindpunten maakt het moeilijk om de resultaten te synthetiseren en harde besluiten te formuleren.<sup>a, 1</sup>

- a. Deze *Cochrane Review* identificeerde 30 RCT's met in totaal 4344 deelnemers en 17 verschillende geneesmiddelenvergelijkingen met 11 producten: nedocromil, cromoglycaat, olopatadine, ketotifen, azelastine, emedastine, levocabastine, mequitazine, bepotastine, een combinatie van antazoline en tetryzoline, een combinatie van levocabastine en pemirolast. Deze producten werden vergeleken met placebo of met elkaar, soms in dezelfde RCT. De kwaliteit van de geïnccludeerde studies was wisselend. De studies waren van korte duur: van 1 tot 8 weken. Het primaire eindpunt van deze *Cochrane Review* was een combinatie van jeukende ogen, irritatie, tranenvloed en fotofobie (via vragenlijst). Omdat de eindpunten in de studies op verschillende manieren gerapporteerd werden, was het vaak niet mogelijk om de resultaten van verschillende studies samen te voegen. In 8 RCT's werd nedocromil of cromoglycaat vergeleken met placebo. Azelastine werd in 8 RCT's vergeleken met placebo. Levocabastine werd vergeleken met placebo in 5 RCT's. Olopatadine werd vergeleken met placebo of geen behandeling in 2 RCT's. Ketotifen werd vergeleken met placebo in 1 kleine RCT. Bepotastine werd vergeleken met placebo in 1 RCT. In individuele placebogecontroleerde studies zijn er aanwijzingen voor een betere werkzaamheid van lokale H<sub>1</sub>-antihistaminica en inhibitoren van de mediatoenvrijstelling op bepaalde oogsymptomen in vergelijking met placebo. Ongewenste effecten lijken weinig frequent te zijn. Rechtstreeks vergelijkende studies tussen twee actieve producten zijn minder talrijk en hanteren eveneens verschillende eindpunten. Er zijn onvoldoende gegevens om te besluiten dat een bepaald product voor lokaal gebruik werkzamer zou zijn dan de andere.

Volgens *La Revue Prescrire* heeft de combinatie van **intranasaal azelastine + fluticason** geen klinische meerwaarde in vergelijking met een monotherapie<sup>a, 2</sup>. In vier RCT's met in totaal

ongeveer 4.000 patiënten bleek de vaste associatie werkzamer dan elk van beide producten in monotherapie. Het verschil bedroeg slechts 1 à 2 punten op een symptoomscoreschaal van 24 punten, wat de klinische relevantie van het effect in twijfel trekt.

- a. Drie van deze RCT's, waarbij de producten in monotherapie met dezelfde hulpstoffen en dezelfde soort verstuiver werden toegediend als de combinatietherapie, werden gepoold in een meta-analyse die reeds vermeld werd in de update van de transparantiefiches 2012<sup>3</sup>. De vierde RCT betreft de eigenlijke registratiestudie, waarbij de vaste associatie werd vergeleken met elk van beide gecommercialiseerde producten in monotherapie<sup>4</sup>

Een systematische review en meta-analyse onderzocht de werkzaamheid van **sublinguale desensibilisatie** bij seizoensgebonden allergische rhinitis veroorzaakt door graspollen (13 RCT's met in totaal 4659 patiënten)<sup>3, 1</sup>. Hoewel sublinguale desensibilisatie in vergelijking met placebo een statistisch significante verbetering toont op een symptoomscore en een score voor gebruik van andere hooikoortsmedicatie, valt de klinische relevantie van dit verschil te betwijfelen. De winst met sublinguale desensibilisatie bedraagt in vergelijking met placebo minder dan 1 punt op een symptoomscore van 0 tot 18 of 21 punten en ook de winst op vlak van medicatiegebruik is klein (gestandaardiseerd gemiddeld verschil -0.24). 61% van de deelnemers die sublinguale therapie gebruikten vertoonden ongewenste effecten die toegeschreven werden aan de behandeling, tegenover 21% van de placebogebruikers.

De meest voorkomende ongewenste effecten zijn een jeukend of brandend gevoel in de mond en gastro-intestinale klachten<sup>5</sup>.

De winst van sublinguale desensibilisatie is dus twijfelachtig en ongewenste effecten zijn frequent<sup>1, 5</sup>.

- a. Deze meta-analyse vond 13 RCT's met in totaal 4659 patiënten met seizoensgebonden allergische rhino-conjunctivitis, waarbij sublinguale sensibilisatie tegen graspollen werd vergeleken met placebo. 8 RCT's onderzochten één bepaald allergeenextract, de vijf overige RCT's onderzochten een extract van 5 verschillende grassoorten. De behandelingsduur bedroeg gemiddeld 22 weken, waarvan gemiddeld 14 (één allergeenextract) tot 17 weken (extract van 5 grassoorten) vóór het begin van het pollenseizoen.

De deelnemers werden geëvalueerd volgens een symptoomscore (0 tot 18 punten in 11 studies, 0 tot 21 punten in 2 studies) en kregen ook een score gebaseerd op het gebruik van andere hooikoortsmedicatie (H<sub>1</sub>-antihistaminica en corticosteroïden).

Het gestandaardiseerd gemiddeld verschil in symptoomscore tussen sublinguale sensibilisatie en placebo bedroeg -0.28 (95% BI -0,37 tot -0,19), wat beschouwd wordt als een klein effect. In de 11 studies die dezelfde symptoomscoreschaal gebruikten (0 tot 18 punten), bedroeg het absolute verschil -0.83 punten (95% BI -1,03 tot -0,63).

Ook het gebruik van andere hooikoortsmedicatie was statistisch significant lager in de groep die sublinguale sensibilisatie kreeg: het gestandaardiseerd gemiddeld verschil bedroeg -0.24 (95% BI -0,31 tot -0,17). Dit wordt beschouwd als een klein verschil. Aangezien verschillende systemen werden gebruikt om het medicatiegebruik te scoren, kon een analyse van de originele medicatiescores niet worden uitgevoerd.

70% van de deelnemers die sublinguale desensibilisatie kregen, vertoonden ongewenste effecten, tegenover 45 % van de deelnemers die placebo namen.

Ongewenste effecten die mogelijk toe te schrijven waren aan de behandeling werden gerapporteerd in 9 van de 13 RCT's en waren driemaal frequenter met sublinguale desensibilisatie dan met placebo (61% vs 21%). Er werden geen anafylactische reacties vastgesteld. 9 deelnemers die sublinguale therapie gebruikten vertoonden echter een ongewenst effect dat behandeld moest worden met epinefrine, tegenover 3 deelnemers in de placebogroep. Van deze ongewenste

effecten werden in de groep met sublinguale therapie 7 gevallen toegeschreven aan de behandeling, tegenover 0 in de placebogroep. Door het lage aantal gebeurtenissen was het verschil niet statistisch significant.

De neusspray op basis van **cromoglicinezuur**, die gebruikt werd voor de preventieve behandeling van allergische rhinitis, is uit de markt genomen.<sup>6</sup>

## Ongewenste effecten

Oculaire en andere ongewenste effecten van **levocabastine** voor oftalmologisch gebruik werden in 2014 toegevoegd aan de samenvatting van de kenmerken van het product (SKP). Het betreft oogpijn, troebel zicht, oedeem van het ooglid, conjunctivitis, zwelling van het oog, blepharitis, oculaire hyperemia, waterige ogen, reactie op de plaats van applicatie zoals een brandend gevoel, oogirritatie en jeuk, angioneurotisch oedeem, overgevoeligheid, contactdermatitis, urticaria.

Bepaalde ongewenste effecten van levocabastine zijn dus moeilijk te onderscheiden van de symptomen van de oorspronkelijke allergie. Bij het uitblijven van symptomatische verbetering moet overwogen worden het gebruik van levocabastine te stoppen<sup>7</sup>.

## Referenties

1. Di Bona D, Plaia A, Leto-Barone MS, et al. Efficacy of Grass Pollen Allergen Sublingual Immunotherapy Tablets for Seasonal Allergic Rhinoconjunctivitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2015;175:1301-9, Aug 1. DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.2840.
2. Rédaction Prescrire. Azelastine + fluticasone - Dymista. Rhinite allergique. En rester a une monotherapie par voie nasale. *La Revue Prescrire* 2015;35:412.
3. Carr W, Bernstein J, Lieberman P, et al. A novel intranasal therapy of azelastine with fluticasone for the treatment of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1282-9 e10, May. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.01.077.
4. HAS - Commission de la Transparence. DYMISTA 137 µg/50 µg, suspension pour pulvérisation nasale. 2014, February 5.
5. O'Malley PG. Caveat emptor on sublingual immunotherapy. *JAMA Int Med* 2015;175:1310. DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.
6. BCFI. Recente informatie oktober 2014. *Folia Farmacotherapeutica* 2014;41:88.
7. Rédaction Prescrire. Levocabastine collyre. Hypersensibilités et autres effets indésirables ajoutés aux RCP. *La Revue Prescrire* 2015;35:423.

# Seizoensgebonden allergische rhinoconjunctivitis (hooikoorts)

Publicatiedatum tot 1 september 2014

## Medicamenteuze behandeling van hooikoorts

Tussen 2008 en 2012 werden gegevens verzameld door het AAAI/ACAAI over 23,3 miljoen injecties met **subcutane allergeen immunotherapie**<sup>1</sup>. Slechts één fataal incident werd geregistreerd en de incidentie van systemische reacties bleef stabiel op 0,1%, waarvan 90% met milde of matige reactie. Dosisverlaging gedurende het pollenseizoen kan het risico op allergische reacties verminderen. Het combineren van subcutane immunotherapie geeft een verhoogd risico op systemische allergische reacties.

De nodige voorzorgen moeten steeds genomen worden, ook al zijn de ernstige systemische reacties op subcutane immunotherapie zeldzaam, en men moet steeds bedacht zijn op een mogelijke anafylactische reactie<sup>2,3</sup>.

## Medicamenteuze behandeling van hooikoorts bij kinderen

Een gerandomiseerde dubbelblinde placebo gecontroleerde studie<sup>a</sup> bij 360 kinderen tussen 6 en 11 jaar vond een significant verschil voor **rupatadine** (oraal antihistaminicum) versus placebo op een totale nasale symptoomscore gedurende 4 weken<sup>4,5</sup>. Ongewenste effecten waren zeldzaam en niet ernstig in beide groepen.

- a. Een gerandomiseerde dubbelblinde studie bij 360 kinderen tussen 6 en 11 jaar met een diagnose van persistente allergische rhinitis onderzocht het effect van rupertadine (orale oplossing, 1mg/ml, dosis aangepast aan het lichaamsgewicht) versus placebo. De dosis voor kinderen was gebaseerd op eerdere farmacokinetische studies bij kinderen in deze leeftijdsgroep. Het primaire eindpunt, een verandering in totaal score voor nasale symptomen (nasale congestie, niezen, rhinorhea en jeukende neus, mond, keel of oren) na 4 weken behandeling, was significant verschillend tussen rupertadine ( $-3,1 \pm 2,1$  of 43,1% daling) en placebo ( $-2,5 \pm 1,9$  of 34,7% daling) en was nog steeds significant verschillend na 6 weken behandeling ( $-3,3 \pm 2,1$  vs  $-2,7 \pm 1,9$ ,  $p = 0,048$ ). Milde hoofdpijn was het meest gerapporteerde ongewenste effect (12,8% bij rupertadine versus 5,6% bij placebo,  $p < 0,001$ ), en was meestal over na 1 dag.

Een gerandomiseerde studie<sup>b</sup> met 271 kinderen tussen 6 en 11 jaar met seizoengebonden allergische rhinitis vond een significante effect op neuscongestie door **mometasonfuoraat neusspray** (100 µg) versus placebo gedurende vier weken<sup>5,6</sup>.

- a. Een gerandomiseerde studie met 271 kinderen tussen 6 en 11 jaar met seizoengebonden allergische rhinitis ( $\geq 1$  jaar) onderzocht het effect van mometasonfuoraat neusspray (100 µg, 1 maal per dag, 1 spray per neusgat) gedurende 4 weken versus placebo. Primair eindpunt was de verandering in totale nasale symptoomscore (rinnorhea, nasale congestie, jeukende neus en niezen). Congestie was gereduceerd met 0,53 punten (23,7%) voor mometasonfuoraat versus 0,28 punten (7,8%) voor placebo gedurende de eerste vijftien dagen ( $p < 0,001$ ). Behandelingsverschil is 0,25 punten (95%BI 0,12 tot 0,38). Na 4 weken studieduur was het behandelingsverschil nog steeds 0,26 punten (95%BI 0,12 tot 0,40). Ongewenste effecten waren vergelijkbaar in de groepen.

Ook bij kinderen blijft er nood aan vergelijkende gecontroleerde studies tussen de verschillende opties.

## Referenties

1. Epstein TG, Liss GM, Murphy-Berendts K, et al. AAAAI/ACAAI Surveillance Study of Subcutaneous Immunotherapy, Years 2008-2012: An Update on Fatal and Nonfatal Systemic Allergic Reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:161-7 e3, Mar-Apr. DOI: 10.1016/j.jaip.2014.01.004.
2. Amrol DJ. Fatalities Are Rare With Subcutaneous Allergen Immunotherapy. *NEJM Journal Watch* 2014.
3. Smith WB. Allergen immunotherapy. *Australian Prescriber* 2014;37, June.
4. Potter P, Maspero JF, Vermeulen J, et al. Rupatadine oral solution in children with persistent allergic rhinitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:144-50, Mar. DOI: 10.1111/pai.12036.
5. Barr JG, Al-Reefy H, Fox AT, et al. Allergic rhinitis in children. *BMJ* 2014;349:g4153. DOI: 10.1136/bmj.g4153.
6. Meltzer EO, Baena-Cagnani CE, Gates D, et al. Relieving nasal congestion in children with seasonal and perennial allergic rhinitis: efficacy and safety studies of mometasone furoate nasal spray. *World Allergy Organ J* 2013;6:5. DOI: 10.1186/1939-4551-6-5.

## Seizoensgebonden allergische rhinoconjunctivitis (hooikoorts)

Zoekdatum tot 1 september 2013

### Nieuwe gegevens over niet-medicamenteuze behandeling van hooikoorts

In een overzichtsartikel van *Drug and Therapeutics Bulletin* werd een meta-analyse vermeld die de werkzaamheid van **nasale spoeling met een isotonische zoutoplossing** bij allergische rhinitis onderzocht<sup>a,1,2</sup>. De meta-analyse toonde aan dat door het toepassen van deze eenvoudige behandeling gedurende enkele weken de symptomen van rhinitis met een derde verminderen. Meer onderzoek is nodig naar de optimale toedieningsvorm en -frequentie<sup>2</sup>.

- a. De meta-analyse includeerde 10 studies waarvan 7 RCT's. Voor het eindpunt "rhinitis-symptomen" waren 4 open label RCT's beschikbaar (n=160) met een behandelingsduur van 2 tot 7 weken. Patiënten die 3 keer per dag een nasale spoeling toepasten, vertoonden meer symptoomverbetering (niezen, jeuk, verstopte neus en secretie) dan de controlegroep die geen nasale spoeling kreeg (gem. verschil 32,5%; 95%-BI 6,6 tot 58,4%, p=0,014). Er was ook minder medicatiegebruik na nasale spoeling, maar het verschil met de controlegroep was niet statistisch significant (gem. verschil 25,4%; 95%-BI -5,7 tot 56,4%).

Een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie vergeleek het effect van 8 weken behandeling met **acupunctuur** + cetirizine indien nodig, *sham* acupunctuur + cetirizine indien nodig, en cetirizine indien nodig bij 422 patiënten met allergische rhinitis<sup>a,3,4</sup>. Na 8 weken, maar niet na 16 weken, gaf acupunctuur een statistisch significante verbetering op het primair eindpunt levenskwaliteit, maar de klinische relevantie van het gevonden verschil blijft onduidelijk<sup>3</sup>.

- a. 422 patiënten met allergische rhinitis en IgE sensitisatie voor berkenpollen en graspollen werden at random verdeeld over drie groepen: acupunctuur + cetirizine als *rescue* medicatie; *sham* acupunctuur + cetirizine als *rescue* medicatie; geen acupunctuur + cetirizine als *rescue* medicatie. Primair eindpunt was de scoreverbetering op de *Rhinitis Quality of Life Questionnaire*. Aan het einde van de 8 weken behandeling bedroeg het gemiddeld verschil met *sham* acupunctuur 0,5 punten (97,5%-BI 0,2 tot 0,8); het verschil met geen acupunctuur bedroeg 0,7 punten (97,5%-BI 0,4 tot 1,0). Het aantal *responders* (score minstens 0,5 punten verbeterd, wat volgens eerder onderzoek klinisch relevant is) bedroeg 71% met acupunctuur, 56% met *sham* acupunctuur en 44% zonder acupunctuur (p<0,001). Na 16 weken was er geen verschil tussen de drie groepen (gemiddeld verschil acupunctuur vs. *sham* acupunctuur -0,1 (97,5%-BI -0,4 tot 0,1); gemiddeld verschil acupunctuur vs. geen acupunctuur -0,1 (97,5%-BI -0,3 tot 0,1)).

### Nieuwe gegevens over medicamenteuze behandeling van hooikoorts

Na de Cochrane Review die reeds besproken werd in de update van de Transparantiefiches (2011) verschenen twee nieuwe systematische reviews over de werkzaamheid en veiligheid van **sublinguale desensibilisatie**.

Een systematische review vond matig bewijs voor een beter effect op de symptomen van rhinitis en conjunctivitis met sublinguale desensibilisatie dan met placebo<sup>5-7</sup>. Een meta-analyse was volgens de auteurs niet mogelijk vanwege de

grote heterogeniteit, o.a. op het vlak van dosering en toedieningsschema. De meeste studies gaven onvoldoende statistisch informatie en er was geen uniformiteit in het rapporteren van ongewenste effecten, zodat het niet mogelijk was om conclusies te trekken over de veiligheid van de therapie. Een groot deel van de studies onderzocht één bepaald extract (bv. voor graspollen, huisstofmijt,...), terwijl in de realiteit de meeste patiënten allergisch zijn aan meerdere allergenen. Er blijft onduidelijkheid over de optimale duur en dosis van behandeling<sup>8</sup>.

Direct vergelijkende studies tussen subcutane en sublinguale immunotherapie leverden matig bewijs voor een groter effect op de symptomen van rhinitis en rhinoconjunctivitis na subcutane therapie <sup>a,8</sup>.

a. De systematische review includeerde 63 placebogecontroleerde studies:

- 39 studies onderzochten kinderen en volwassenen met rhinitis (n=2.985). De bestudeerde allergenen waren gras, huisstofmijt, bomen, onkruid, katten en schimmels. In 21 van de 39 studies (58%) werd een statistisch significant effect gevonden.
- 13 studies onderzochten kinderen en volwassenen met conjunctivitis (n=1.074); in 46% werd een statistisch significant effect gevonden.
- Lokale reacties traden vaker op bij sublinguale therapie dan in de controlegroep. Systemische reacties werden zelden gemeld en traden vaker op in de behandelde groep. Er werden geen anafylactische of levensbedreigende reacties gerapporteerd.
- 6 studies (n=412) onderzochten sublinguale en subcutane therapie bij kinderen en volwassenen met allergische rhinitis of rhinoconjunctivitis. De opvolgingsduur varieerde tussen 1 en 6 jaar. Alle studies vonden meer symptoomverbetering na subcutane therapie; in 1 studie was het verschil met sublinguale therapie statistisch significant. Er was geen verschil op het vlak van medicatiegebruik. Alle studies gaven informatie over veiligheid, maar er was geen uniformiteit van meting of rapportering van ongewenste effecten. Lokale reacties traden vaak op. Er was één patiënt met een anafylactische reactie op subcutane immunotherapie.

## Referenties

1. Anonymous. An update on the management of hay fever in adults. DTB 2013;51:30-33.
2. Hermelingmeier KE, Weber RK, Hellmich M, et al. Nasal irrigation as an adjunctive treatment in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. Am J Rhinol Allergy 2012;26:e119-25. doi:10.2500/ajra.2012.26.3787
3. Moloo J. Acupuncture for allergic rhinitis? Journal Watch General Medicine March 28, 2013. Comment on: Brinkhaus B, et al. Acupuncture in patients with seasonal allergic rhinitis. Ann Intern Med 2013;158:225 (<http://annals.org/article.aspx?articleid=1583578>)
4. Brinkhaus B, Ortiz M, Witt CM. Acupuncture in patients with seasonal allergic rhinitis. Annals of Internal Medicine 2013;158:225-34
5. Amrol DJ. Sublingual immunotherapy is effective for allergic rhinitis and asthma. Journal Watch General Medicine April 2, 2013. Comment on: Lin SY, et al. Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma. JAMA 2013;309:1278-88. (<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.2049>)
6. Lin SY, Erekosima N, Kim JM, et al. Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma. JAMA 2013;309:1278-88. (<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.2049>)

7. Lin SY, Erekosima N, Suarez-Cuervo C, et al. Allergen-specific immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and/or asthma: Comparative effectiveness review No. 111. AHRQ Publication No. 13-EHC061-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. March 2013
8. Nelson HS. Is sublingual immunotherapy ready for use in the United States? JAMA 2013;309:1297-8



## Update seizoensgebonden allergische rhinoconjunctivitis (hooikoorts)

Zoekdatum tot 1 september 2012

### Zijn er nieuwe gegevens omtrent medicamenteuze behandeling?

#### *Orale H<sub>1</sub>-antihistaminica*

Sinds het verschijnen van de Transparantiefiche zijn twee nieuwe orale H<sub>1</sub>-antihistaminica op de Belgische markt gekomen. **Rupatadine** bleek werkzamer dan placebo in het verlichten van de hooikoortsklachten. Er werden geen significante verschillen gevonden tussen rupatadine en loratadine of cetirizine<sup>a</sup>. Ook **bilastine** bleek werkzamer dan placebo, maar bleek niet werkzamer of veiliger dan cetirizine of desloratadine<sup>b</sup>.

- a. Drie RCT's met in totaal 720 patiënten met seizoensgebonden allergische rhinitis; de studieduur bedroeg 2 weken. De gemiddelde totale dagelijkse symptoomscore nam bij rupatadine af met 33%, vergeleken met een daling van 15% in de placebogroep, een significant verschil. In vergelijking met cetirizine of loratadine, werden geen significante verschillen gevonden in werkzaamheid. Directe vergelijking van de ongewenste effecten van de verschillende antihistaminica werd niet gerapporteerd<sup>1,2</sup>.
- b. Drie RCT's met in totaal ongeveer 2.000 patiënten met seizoensgebonden allergische rhinitis; de studieduur bedroeg 2 weken. Bilastine bleek telkens werkzamer dan placebo voor het verlagen van de symptoomscore. In vergelijking met cetirizine of desloratadine, werden geen significante verschillen gevonden in werkzaamheid; het veiligheidsprofiel van de 3 antihistaminica was vergelijkbaar<sup>3</sup>.

#### *Nasaal corticosteroïd + nasaal antihistaminicum versus placebo*

In de lokale nasale behandeling van hooikoorts zijn de nasale corticosteroïden het best bestudeerd en het meest werkzaam, maar het kan meerdere dagen duren voordat een goed resultaat wordt bekomen. In studies van korte duur bij patiënten met matig tot ernstige hooikoortsklachten bleek het associëren van azelastine (een intranasaal antihistaminicum) aan fluticason nasaal werkzamer dan elk van beide producten in monotherapie. De behandeling bleek werkzaam vanaf de eerste dag. Er zijn geen gegevens over behandeling langer dan 2 weken. Een vaste associatie van deze twee middelen is in België niet beschikbaar<sup>a</sup>.

- a. Niet-systematische review en meta-analyse van 3 niet-gepubliceerde RCT's met in totaal 3.398 patiënten met matig tot ernstige hooikoortsklachten. Patiënten werden gerandomiseerd over 4 groepen: azelastine, fluticason dipropionaat, de associatie van beide of placebo. De spray werd tweemaal daags toegediend en de studieduur bedroeg 14 dagen. Primair eindpunt was de nasale symptoomscore op een schaal van 0-24 punten. Bij start van de behandeling bedroeg deze score gemiddeld 19 punten. Op het einde van de behandeling was de score met 5,7 punten afgenomen in de groep behandeld met de associatie, met 5,1 punten in de fluticasongroep, met 4,4 punten in de azelastinegroep en

met 3,0 punten in de placebogroep. Alle actieve behandelingen waren significant beter dan placebo; de associatie bleek werkzaamere dan de monotherapieën<sup>4,5</sup>.

### *Oftalmologische preparaten onderling: antihistaminica onderling en versus inhibitoren van de mediatoorenvrijstelling*

Recente studies bevestigen de boodschap van de Transparantiefiche: er zijn geen belangrijke verschillen qua werkzaamheid en veiligheid tussen de verschillende oftalmologische antihistaminica onderling (olapatadine versus ketotifen). Evenmin werden klinisch relevante verschillen gevonden tussen de antihistaminica olapatadine of ketotifen en cromoglicinezuur, een inhibitor van de mediatoorenvrijstelling<sup>6</sup>.

### *Sublinguale desensibilisatie versus placebo*

Een allergeenextract van 5 verschillende grassoorten voor sublinguale desensibilisatie werd onderzocht bij 633 volwassen patiënten gedurende 3 jaar. Opstarten van de behandeling 2 of 4 maanden vóór het begin van het pollenseizoen werd vergeleken met placebo. Het primair eindpunt was een symptoomscore van 0 tot 18, waarin ook rekening werd gehouden met het gebruik van andere hooikoortsmedicatie. Na 3 jaar behandeling bedroeg deze score 5,3 punten in de placebogroep en 3,5 punten in de actief behandelde groepen, een statistisch significant maar klinisch beperkt verschil. Er was geen significant verschil tussen de kortere en de langere behandelingsduur. De voornaamste ongewenste effecten waren jeuk in de mond en irritatie van de keel<sup>7,8</sup>.

### **Zijn er nieuwe gegevens omtrent ongewenste effecten?**

De plaats van vasoconstrictoren, zowel oraal als nasaal, in de aanpak van allergische rhinitis is zeer beperkt. Over hun werkzaamheid zijn weinig gegevens. Het Franse Geneesmiddelenagentschap ANSM volgt reeds enkele jaren met versterkte aandacht de farmacovigilantiegegevens van vasoconstrictoren, zowel oraal als nasaal. Er waren meerdere meldingen van ernstige cardiovasculaire incidenten, waaronder myocardinfarct en CVA, ook bij jonge personen. Andere ernstige ongewenste effecten traden op t.h.v. het centrale zenuwstelsel, o.a. convulsies. Het type ernstig ongewenst effect verschilt niet naargelang de toedieningsvorm, maar de ongewenste effecten traden vaker op met de orale preparaten. Het ANSM besluit dat de maximale behandelingsduur van 5 dagen niet mag overschreden worden en dat deze middelen gecontra-indiceerd zijn bij kinderen onder de 15 maanden, bij personen met verhoogd cardiovasculair risico of personen met voorgeschiedenis van convulsies<sup>9</sup>.

### **Referenties**

1. Bijl D. Rupaadine: symptomatische behandeling allergische rhinitis en urticaria bij volwassenen en tieners. Geneesmiddelenbulletin 2012;46:30-1.

2. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Recente informatie. *Folia Pharmacotherapeutica* 2010;37:5-6.
3. Rédaction Prescrire. Bilastine (Bilaska®, Inorial®): encore un antihistaminique H1 sans avantage. *Revue Prescrire* 2011;31:894.
4. Amrol DJ. Combination nasal steroid-antihistamine is more effective than either agent alone. *J Watch Gen Med* June 19, 2012. Comment on: Carr W, Bernstein J, Lieberman P, et al. A novel intranasal therapy of azelastine with fluticasone for the treatment of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1282-9.
5. Carr W, Bernstein J, Lieberman P, et al. A novel intranasal therapy of azelastine with fluticasone for the treatment of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1282-9.
6. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Olapatadine for the treatment of allergic conjunctivitis: a review of the clinical efficacy, safety, and cost-effectiveness. March 2012. [www.cadth.ca](http://www.cadth.ca)
7. Amrol DJ. Sublingual tablets alleviate grass allergy symptoms. *J Watch Gen Med* September 27, 2011. Comment on: Didier A, Worm M, Horak F, et al. Sustained 3-year efficacy of pre- and coseasonal 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in patients with grass-pollen induced rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:559-66.
8. Didier A, Worm M, Horak F, et al. Sustained 3-year efficacy of pre- and coseasonal 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in patients with grass-pollen induced rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:559-66.
9. Rédaction Prescrire. Décongestionnants vasoconstricteurs et risques cardiovasculaires: compléter les RCP ne suffit pas. *Revue Prescrire* 2011;31:660.

# Medicatie bij seizoensgebonden allergische rhino-conjunctivitis (hooikoorts)

Zoekdatum tot 1 september 2011

## Zijn er nieuwe gegevens omtrent medicamenteuze behandeling?

### Sublinguale desensibilisatie

Een recente update van een Cochrane-review includeert tientallen nieuwe studies, maar de conclusies van de originele publicatie blijven eender: sublinguale desensibilisatie heeft een gunstig effect op de rhinitissymptomen en de nood aan medicatie, maar de winst is beperkt (39 RCT's met in totaal 4.084 patiënten)<sup>a</sup>. Ook op de conjunctivitisymptomen werd een vergelijkbaar effect vastgesteld (30 RCT's met in totaal 3.180 patiënten)<sup>b</sup>. De studies zijn zeer heterogeen wat betreft onderzoeksduur, studiepreparaat, uitkomstmaat, populatie. Er zijn geen studies die sublinguale desensibilisatie vergelijken met de subcutane toedieningsvorm of met antihistaminica of corticoïden<sup>3</sup>.

- a. Een meta-analyse bundelt 39 RCT's met in totaal 4.084 patiënten met seizoensgebonden allergische rhinitis. Er was een grote heterogeniteit wat de onderzochte preparaten betreft: allergeen extract van 1 soort gras, van meerdere grassen of van andere planten en bomen. Sublinguale desensibilisatie bleek iets werkzamer dan placebo op de medicatiescore: SMD= -0,30 (95% BI -0,41 tot -0,19) en rhinitis symptoom score: SMD= -0,93 (95% BI -1,69 tot -0,17). Analyse van preparaten die enkel graspollen bevatten (enkelvoudige en meervoudige preparaten) levert vergelijkbare resultaten op. Ernstige systemische ongewenste effecten traden niet op, wel werden in de actief behandelde groepen vaker lokale ongewenste effecten gemeld, waaronder oedeem van mond en lippen<sup>1</sup>.
- b. Een meta-analyse bundelt de resultaten van 30 RCT's met in totaal 3.180 patiënten met seizoensgebonden allergische (rhino)conjunctivitis. De studieduur bedroeg 4-36 maanden; zowel kinderen als volwassenen werden onderzocht. Er was een grote heterogeniteit wat de onderzochte preparaten betreft: allergeen extract van 1 soort gras, van meerdere grassen of van andere planten en bomen. Sublinguale desensibilisatie bleek iets werkzamer dan placebo op de totale oculaire symptoomscore: SMD= -0,38 (95% BI -0,50 tot -0,25)<sup>2</sup>.

In België is sinds kort een allergeenextract van 5 verschillende graspollen op de markt (Oralair®); het middel moet dagelijks ingenomen worden vanaf 4 maanden voor het begin van het pollenseizoen tot op het eind ervan. Het middel is slechts beperkt onderzocht: 1 gerandomiseerde studie bij volwassenen en één bij kinderen. In beide studies werd een statistisch significant, maar klinisch niet zo belangrijk effect gevonden: een verschil van ongeveer 1,5 punten op een symptoomschaal van 0-18. Patiënten behandeld met dit preparaat moesten per hooikoortsseizoen ongeveer 10 dagen minder hooikoortsmedicatie nemen. Ernstige systemische ongewenste effecten traden niet op<sup>3,4</sup>.

### Referenties

1. Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 12. Art. No.: CD002893. DOI: 10.1002/14651858.CD002893.pub2.

2. Calderon MA, Penagos M, Sheikh A, Canonica GW, Durham S. Sublingual immunotherapy for treating allergic conjunctivitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 7. Art. No.: CD007685. DOI: 10.1002/14651858.CD007685.pub2.

3. Rédaction Prescrire. Rhume des foins: pourquoi désensibiliser par voie sublinguale? Revue Prescrire 2011;31:711-3.

4. Blaauw SR. Allergeenextract van vijf grassoorten loopneusbehandeling onder de tong. Pharm Sel 2010;26:104-6.

## **Medicatie bij seizoensgebonden allergische rhino-conjunctivitis (hooikoorts): update 2010**

Zoekdatum tot 1 september 2010

### **Nasale H<sub>1</sub>-antihistaminica**

Olopatadine blijkt werkzaam voor het verbeteren van de neusklachten<sup>a</sup>; de studies met azelastine vinden tegenstrijdige resultaten<sup>b</sup>. Bijkomende studies bevestigen de boodschap van de Transparantiefiche: nasale en orale H<sub>1</sub>-antihistaminica zijn even werkzaam<sup>1</sup>.

- a. Systematische review van 2 RCT's met in totaal 1.240 patiënten. Olopatadine blijkt werkzamer dan placebo voor het verbeteren van de rhinitisklachten<sup>1</sup>.
- b. Systematische review van 9 RCT's met in totaal 2.266 patiënten, waarin azelastine vergeleken wordt met placebo. Hoewel azelastine in de meeste studies werkzamer blijkt dan placebo m.b.t. de rhinitisklachten, wordt in een aantal studies geen effect vastgesteld<sup>1</sup>.

### **Nasale corticosteroiden**

Een recente RCT bevestigt de boodschap van de transparantiefiche: nasale corticosteroiden zijn niet alleen werkzaam op de rhinitisklachten, maar verbeteren ook de conjunctivitisymptomen. Dit bleek uit een kortdurende studie waarin mometason intranasaal werd vergeleken met placebo<sup>2</sup>.

### **Sublinguale desensibilisatie**

De plaats van sublinguale desensibilisatie met een allergeen extract van graspollen blijft beperkt. De langstlopende studie bij volwassenen onderzocht het effect van 3 jaar behandeling en vindt een statistisch significante meerwaarde op symptoom- en medicatiescores. Bij een extra opvolging gedurende een jaar na het stoppen van de behandeling, vond men nog steeds betere scores in de voordien actief behandelde groepen. Op basis van deze gegevens werd het middel geregistreerd als "*disease modifying drug*". Een studie bij kinderen vond vergelijkbare resultaten. Het klinisch belang van deze verschillen in symptoomscore is beperkt (2,6 vs. 3,6 met placebo op een schaal 1-18). Bovendien hadden de patiënten in de studies nog steeds nood aan een aanvullende behandeling<sup>3</sup>. Het middel is geregistreerd, maar in België niet beschikbaar (01/12/2010).

### **Leukotrienreceptorantagonisten**

Montelukast, pranlukast en zafirlukast behoren tot de leukotriënenreceptorantagonisten. Montelukast was reeds beschikbaar voor de behandeling van astma, en is nu onder een andere specialiteitsnaam ook beschikbaar voor de behandeling van seizoensgebonden allergische rhinitis. Montelukast vermindert de nasale en conjunctivitisymptomen en verbetert de levenskwaliteit, vergeleken met placebo<sup>a</sup>. Of pranlukast werkzamer is dan placebo, is niet duidelijk<sup>b</sup>. Er is beperkte evidentie dat montelukast even werkzaam is als orale H<sub>1</sub>-antihistaminica<sup>c</sup> of orale vasoconstrictoren<sup>d</sup>. Montelukast en zafirlukast zijn minder werkzaam dan nasale corticosteroiden voor het verlichten van de rhinitissymptomen<sup>e</sup>. Recente studies bevestigen de boodschap van de Transparantiefiche: de associatie van leukotriënenreceptorantagonisten en orale antihistaminica biedt geen klinische meerwaarde boven elk van beide behandelingen in monotherapie<sup>f,g</sup>.

- a. In 10 RCT's met in totaal 7.437 patiënten werd montelukast per os vergeleken met placebo. In de actief behandelde groepen werden betere symptoomscores en een betere kwaliteit van leven gemeten<sup>1</sup>.
- b. In een RCT met 484 patiënten werd pranlukast (300 of 600 mg) vergeleken met placebo. Na 4 weken werd met de lage dosis pranlukast een betere symptoomscore gevonden dan met placebo, voor de hoge dosis was er geen verschil. Deze resultaten moeten met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden<sup>1</sup>.
- c. In 6 RCT's werd montelukast vergeleken met loratadine. Er werden geen significante verschillen gevonden voor de nasale symptoomscores. De studies vertonen ernstige methodologische tekortkomingen<sup>1</sup>.
- d. In 1 RCT wordt montelukast vergeleken met pseudo-efedrine. Er worden geen significante verschillen in symptoomscore en levenskwaliteit gevonden<sup>1</sup>.
- e. In 4 RCT's met in totaal 2.337 patiënten worden leukotriënenreceptorantagonisten (meestal montelukast en 1 kleine studie met zafirlukast) vergeleken met nasale corticosteroiden (beclometason of fluticason). De corticosteroiden bleken telkens werkzamer dan montelukast m.b.t. nasale symptoomscores<sup>1</sup>.
- f. In 6 RCT's met in totaal 1.640 patiënten worden de associatie van montelukast of zafirlukast met een antihistaminicum, meestal loratadine, vergeleken met het antihistaminicum in monotherapie. Voor de meeste uitkomsten worden geen significante verschillen gevonden; eventuele verschillen zijn klinisch niet relevant<sup>1</sup>.
- g. In 4 RCT's met in totaal 1.507 patiënten wordt de associatie van montelukast met een antihistaminicum vergeleken met montelukast alleen. Er worden geen significante verschillen vastgesteld<sup>1</sup>.

## Referenties

1. Sheikh A, Panesar SS, Salvilla S. Hay fever in adolescents and adults. *BMJ Clin Evid* [online] 2010 [cited october 4].
2. Amrol DJ. Intranasal steroids for ocular symptoms in allergic rhinitis. *J Watch Gen Med* June 10, 2010. Comment on: Prenner BM, Lanier BQ, Berstein DI, et al. Mometasone furoate nasal spray reduces the ocular symptoms of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1247-53.
3. Anonymous. Grazax for hay fever – what's new? *Drug Ther Bull* 2010;48:54-6.

**Update 2009:** over dit onderwerp verschenen in het afgelopen jaar geen nieuwe gegevens die een vermelding in deze updating vereisen.

# **Medicatie bij seizoensgebonden allergische rhino-conjunctivitis (hooikoorts): update 2008**

Zoekdatum tot 1 oktober 2008

## **Zijn en nieuwe gegevens omtrent medicamenteuze behandeling?**

Van nasaal toegepaste H1-antihistaminica was tot nog toe weinig werkzaamheid bewezen. In de recente update van de Britse CKS-richtlijn<sup>1</sup> werd een nieuwe gerandomiseerde gecontroleerde studie met azelastine geïnccludeerd<sup>2</sup>. In deze RCT met 554 patiënten blijkt azelastine werkzamer dan placebo met betrekking tot de nasale symptomen (niezen, jeuk, loopneus, verstopte neus). Azelastine wordt in deze richtlijn voorgesteld als behandeling 'wanneer nodig' voor mensen met occasionele symptomen. Nasale antihistaminica werken sneller dan orale antihistaminica, maar ze moeten meermaal daags toegediend worden. In tegenstelling met nasale corticosteroïden hebben nasale antihistaminica geen effect op de symptomen ter hoogte van het oog.

## **Referenties**

1. Clinical Knowledge Summaries. Allergic Rhinitis. January 2008. [www.cks.library.nhs.uk](http://www.cks.library.nhs.uk)
2. Lumry W, Prenner B, Corren J, et al. Efficacy and safety of azelastine nasal spray at a dose of 1 spray per nostril twice daily. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99:267-72.



# Medicatie bij seizoensgebonden allergische rhinoconjunctivitis (hooikoorts)

Juli 2008

Deze online versie bevat alle informatie van de Transparantiefiche van april 2006 plus alle informatie uit de update van januari 2007 en januari 2008. Wat uit de update overgenomen werd, is in kleur gemarkeerd.

## Inhoud

Kernboodschappen	
Samenvatting en conclusies.....	2
1. Definitie en epidemiologie.....	3
2. Natuurlijk verloop – doelstelling van de behandeling.....	3
3. Relevante eindpunten bij de evaluatie van de behandeling.....	4
4. Aanpak van hooikoorts.....	5
4.1. Niet-medicamenteus.....	5
4.2. Medicamenteus.....	6
5. Ongewenste effecten, contra-indicaties en klinisch relevante interacties.....	18
6. Prijsvergelijking voor de geneesmiddelen bij hooikoorts.....	19
Referenties.....	25

### Kernboodschappen

- Hooikoorts is zeer frequent en er is zelfs een toename van het probleem.
- Aangezien hooikoorts niet leidt tot complicaties, is de gebruikte medicatie comfortmedicatie, dus af te wegen samen met de patiënt.
- Als systemische therapie zijn de niet-sederende H<sub>1</sub>-antihistaminica het best bestudeerd en werkzaam gebleken. Voor de lokale behandeling geldt dit voor de nasale corticosteroïden.
- In vergelijkend onderzoek blijken de lokale corticosteroïden werkzamer dan systemische H<sub>1</sub>-antihistaminica op de neussymptomen en even werkzaam op de conjunctivitisymptomen.
- Hyposensibilisatie is voorlopig te reserveren voor ernstige klachten en onvoldoende antwoord op de gangbare behandeling.

*De transparantiefiches zijn online raadpleegbaar op [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be)*

## Samenvatting en conclusies

Seizoensgebonden allergische rhino-conjunctivitis (meestal hooikoorts genoemd) hoort bij de meest voorkomende gezondheidsproblemen in ons deel van de wereld en er zijn veel aanwijzingen dat dit nog toeneemt. De klachten kunnen erg storend zijn en een impact hebben op de levenskwaliteit. Anderzijds zijn er geen ernstige complicaties en betreft het geen evolutief probleem waarbij medicatie verslechtering zou tegengaan. Dit maakt dat hooikoortsmedicatie bij uitstek comfortmedicatie is, wat betekent dat met de patiënt kosten (financieel en ongewenste effecten) en baten dienen afgewogen te worden.

Een heel gamma van behandelingsmogelijkheden is beschikbaar, van lokale middelen over orale middelen tot parenteraal toegediende hyposensibilisatie.

Van de *orale middelen* zijn de niet-sederende H<sub>1</sub>-antihistaminica veruit het best bestudeerd. Ze blijken actief en goed verdragen. Onderlinge verschillen lijken verwaarloosbaar. Op de meeste klachten is hun effect goed maar op de neuscongestie is de werkzaamheid vaak beperkt. De ongewenste effecten zijn bij de meeste patiënten niet belangrijk. In de aanbevolen doseringen treedt in het algemeen geen sedatie op bij de nieuwere H<sub>1</sub>-antihistaminica. De interactie met alcohol, met versterking van de eventuele sedatie, is zeker een probleem. Voorzichtigheid blijft geboden bij associëren van H<sub>1</sub>-antihistaminica met antimycotica en macroliden gezien deze het hepatische metabolisme van H<sub>1</sub>-antihistaminica vertragen.

Het is niet duidelijk of sederende H<sub>1</sub>-antihistaminica werkzamer zijn dan niet-sederende. Orale leukotrienreceptorantagonisten blijken niet superieur ten opzichte van H<sub>1</sub>-antihistaminica. Over orale corticosteroiden bij hooikoorts zijn geen studies beschikbaar: algemeen wordt aangenomen dat ze in uitzonderlijke gevallen kortdurend kunnen gebruikt worden. Voor de depot-vormen van glucocorticoiden is de consensus dat de potentiële ongewenste effecten te ernstig zijn om hun toediening te verantwoorden.

Voor de *lokale nasale behandeling* zijn de corticosteroiden het best bestudeerd en het meest werkzaam. Ze zijn werkzaam op de neussymptomen maar ook op de conjunctivitisklachten. Tussen de verschillende producten bestaan geen relevante verschillen. Nasale H<sub>1</sub>-antihistaminica zijn minder goed bestudeerd; ze blijken werkzamer dan placebo. Ze werken sneller dan de corticosteroiden maar hebben geen effect op de oogsymptomen. Ook cromoglicaat is werkzaam maar men dient rekening te houden met de lange latentietijd en de nood aan frequente toedieningen.

*Oftalmologische preparaten* komen in aanmerking als de conjunctivitisklachten ondanks andere therapie toch nog storend zijn. Ook bij geïsoleerde conjunctivitisklachten zijn ze bruikbaar. De verschillende oftalmologische anti-allergica zijn werkzaam en goed verdragen. Corticosteroiden zouden in het oog slechts uitzonderlijk en kortdurend mogen gebruikt worden.

In *vergelijkend onderzoek* blijken lokale corticosteroiden werkzamer op de neussymptomen dan orale H<sub>1</sub>-antihistaminica en is het effect op de conjunctivitis-symptomen even groot. Ook vergeleken met nasale H<sub>1</sub>-antihistaminica zijn de nasale corticosteroiden superieur. De onderlinge verschillen binnen de klassen van de orale en de lokale niet-sederende H<sub>1</sub>-antihistaminica en de nasale corticosteroiden zijn klinisch weinig relevant. Diverse combinaties van anti-allergica werden in gecontroleerd onderzoek slechts sporadisch bestudeerd. Alleen de combinatie van een oraal H<sub>1</sub>-antihistaminicum met een orale vasoconstrictor is voldoende gedocumenteerd: deze combinatie blijkt werkzamer dan een monotherapie met H<sub>1</sub>-antihistaminica, ten koste van meer ongewenste effecten. Vergeleken met lokale corticosteroiden is deze combinatie niet superieur.

*Hyposensibilisatie* is werkzaam maar is, gezien de ernstige, zij het zeldzame, potentiële problemen, voorlopig te reserveren voor patiënten met ernstige klachten die onvoldoende antwoorden op de gangbare behandeling.

## 1. Definitie en epidemiologie

Seizoensgebonden allergische rhino-conjunctivitis wordt vaak hooikoorts genoemd. Het is een recidiverende allergische aandoening die zich vooral manifesteert ter hoogte van de slijmvliezen van de neus (rhinitis) of de ogen (conjunctivitis)<sup>1</sup>. Typische symptomen ter hoogte van de neus zijn niezen, neusloop, jeuk en neuscongestie, en ter hoogte van de ogen, jeuk en tranen<sup>2</sup>. Andere mogelijke symptomen die veroorzaakt worden door de onderliggende allergische diathese zijn hoesten, wheezing, kortademigheid, jeukende keel en zelden ook systemische symptomen zoals vermoeidheid, koorts, een drukgevoel in het hoofd, en jeukende huid<sup>2</sup>. Astma en chronische sinusitis zijn minder frequent geassocieerd met seizoengebonden allergische rhino-conjunctivitis dan met niet-seizoengebonden (perennial) allergische rhinitis<sup>3</sup>. Anderzijds is conjunctivitis veel frequenter aanwezig bij seizoengebonden allergie<sup>7</sup>. De symptomen van seizoengebonden allergische rhino-conjunctivitis worden veroorzaakt door een IgE-gemedieerde inflammatie na blootstelling van de slijmvliezen aan allergenen<sup>2,4</sup>. De allergenen zijn in de meeste gevallen pollen van bomen en grassen, soms ook sporen van schimmels (in de late zomer en de herfst)<sup>3</sup>.

Hooikoorts komt over de hele wereld voor, maar epidemiologische gegevens suggereren dat er aanzienlijke geografische verschillen in prevalentie bestaan<sup>2</sup>. De prevalentie is het hoogst in socio-economisch ontwikkelde landen waar tot 25% van de populatie last heeft van deze aandoening<sup>2</sup>. Bevolkingsstudies tonen een hogere prevalentie dan studies in de huisartspraktijk<sup>3</sup>, wat erop wijst dat heel wat mensen nooit een arts raadplegen voor hun klachten. De prevalentie van allergische rhinitis neemt toe<sup>2</sup>: studies uit Engeland, Zweden en Australië hebben een verdubbeling in de prevalentie vastgesteld over 30 jaar tijd<sup>5,6</sup>. De piekleeftijd situeert zich in de adolescentie, hoewel de aandoening op elke leeftijd kan aanvangen<sup>2,3</sup>.

Risicofactoren van hooikoorts zijn een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van atopische of andere allergische aandoeningen, mannelijk geslacht, volgorde van geboorte (hoger risico bij eerstgeborenen), en gezinsgrootte (hoger risico bij kleinere gezinsgrootte)<sup>2</sup>.

## 2. Natuurlijk verloop – Doelstelling van de behandeling

Typisch voor hooikoorts is het verergeren van de symptomen bij een verhoogde blootstelling in het pollenseizoen en wanneer men buitenshuis gaat<sup>2</sup>. Sommige boompollen geven klachten vanaf half februari, berkenpollen van maart tot mei, en graspollen van half mei tot eind augustus<sup>4</sup>. Bij 70% van de patiënten zijn de symptomen vaak meer uitgesproken in de ochtend<sup>3</sup>.

De aandoening kan de levenskwaliteit verminderen en interfereren met het professionele en sociale leven<sup>2,3</sup>. Bij kinderen kunnen slecht gecontroleerde symptomen bijdragen tot leerproblemen en slaapstoornissen<sup>3</sup>. Andere allergische aandoeningen zoals astma en eczeem komen vaak samen met hooikoorts voor, waardoor er een nog groter impact is op het functioneren<sup>2</sup>.

De symptomen verbeteren vaak over de tijd<sup>3</sup>. In studies met een follow-up tussen 5 en 23 jaar worden spontane herstelpercentages vermeld van 10 tot 20%, en verbeteringspercentages van 40 tot 65%<sup>3</sup>.

Doelstelling van de behandeling is het verminderen of elimineren van de symptomen, met optimaliseren van de levenskwaliteit. Ook het verminderen van het risico om een co-existerende aandoening te ontwikkelen zou een doel kunnen zijn<sup>2</sup>. Uit prospectieve studies blijkt inderdaad dat personen met allergische rhinitis ongeveer 3 maal meer kans hebben om na verloop van tijd astma te ontwikkelen, maar er is geen enkel bewijs dat behandeling van allergische rhinitis het ontstaan van astma kan tegengaan<sup>5</sup>. Evenmin is onderzoek gevonden dat nagaat of personen met allergische rhinitis meer kans hebben om op termijn bacteriële sinusitis te ontwikkelen<sup>5</sup>.

### 3. Relevante eindpunten bij de evaluatie van de behandeling

Hooikoortsbehandeling is primair een symptomatische behandeling. De ernst van de aandoening wordt beoordeeld op basis van de ernst van de symptomen en het effect op de levenskwaliteit.

#### *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*

Deze schaal bestaat uit 28 vragen over 7 aspecten (beperkingen van de activiteiten, verstoring van de slaap, symptomen buiten het neus- of ooggebied, praktische problemen, neusklachten, oogklachten en emotioneel disfunctioneren). De patiënten evalueren de voorbije week met scores van 0 tot 7 en de vragenlijst kan ook door een interviewer afgenomen worden<sup>2</sup>.

#### *Short-Form General Health Survey-36*

SF-36 is een gevalideerde vragenlijst met 36 vragen. Met behulp van de SF-36 meet men acht aspecten van kwaliteit van leven: algemene en geestelijke gezondheid, lichamelijk en sociaal functioneren, fysieke en emotionele gezondheid, pijn en vitaliteit. Scores van 0 (slechtste) tot 100 (beste) zijn mogelijk op elk van de acht aspecten van de vragenlijst<sup>2</sup>.

Er bestaat geen algemeen aanvaarde maat om de mate van nasale obstructie te beoordelen. Bovendien is de correlatie tussen de objectieve meting van nasale weerstand en subjectieve rapportering van de 'nasal airflow sensation' zwak<sup>3</sup>.

## 4. Behandeling van hooikoorts

### Niet-medicamenteus



- Vermijden uitlokkende factoren
- Fysiologische zoutoplossing
- Stomen

### Medicamenteus



#### SYSTEMISCH

- Orale H<sub>1</sub>-antihistaminica
- Orale vasoconstrictoren
- Orale leukotriënenreceptorantagonisten
- Systemische glucocorticoïden (oraal, intramusculair)
- Hyposensibilisatie (subcutaan, sublinguaal)
- *Petasites hybridus* (Groot hoefblad)
- Probiotica
- Omalizumab
- Homeopathische medicatie

#### LOKALE TOEDIENING

##### NASALE PREPARATEN

- H<sub>1</sub>-antihistaminica
- Corticosteroiden
- Natriumcromoglicaat
- Ipratropiumbromide
- Vasoconstrictoren

##### OFTALMOLOGISCHE PREPARATEN

- H<sub>1</sub>-antihistaminica
- Inhibitoren van de mediatoenvrijstelling
- Corticosteroiden
- NSAID's

#### COMBINATIETHERAPIE

### 4.1. Niet-medicamenteus

Roken en andere prikkels die klachten veroorzaken worden afgeraden<sup>4</sup>.

Bij pollenallergie is het vermijden van pollen slechts beperkt mogelijk. Patiënten met pollenallergie kunnen bij buitenactiviteiten rekening houden met de weersomstandigheden (hooikoortswaarschuwing). Andere maatregelen zijn ramen gesloten houden (ook 's nachts), binnen blijven, niet zelf grasmaaien, vakantieplanning op een plek of in een seizoen met weinig pollen<sup>4</sup>.

Bij conjunctivitis wordt aanbevolen om tijdelijk geen contactlenzen te dragen<sup>7</sup>. Bij milde conjunctivitis en bij gebruik van oogdruppels met benzalkoniumchloride als bewaarmiddel wacht men minstens 5-10 minuten vooraleer de lenzen in te zetten<sup>7</sup>. Het toepassen van fysiologische zoutoplossing (druppels, spray), kompressen met koud water<sup>7</sup> of stomen met zuiver water kan de klachten tijdelijk verlichten.

*Volgens een Cochrane review bij patiënten met chronische rhinosinusitis, onder wie patiënten met seizoensgebonden allergische rhinitis, bleken zoutoplossingen in de neus doeltreffend. De studies waren eerder klein. Men kon geen uitspraak doen over het type zoutoplossing dat de voorkeur geniet<sup>41</sup>. In één studie bij 102 patiënten met allergische rhinitis vindt men dat stomen (2 keer daags 30 minuten 2 keer per week) een positief effect heeft op de objectieve neuspassage en op de symptomen. Ongewenste effecten kwamen niet voor<sup>4</sup>.*

## 4.2. Medicamenteus

### 4.2.1. Werkzaamheid van geneesmiddelen ten opzichte van placebo

#### ◇ SYSTEMISCHE TOEDIENING

Van de orale middelen zijn de niet-sederende H<sub>1</sub>-antihistaminica veruit het best bestudeerd. Ze blijken actief en worden goed verdragen. Onderlinge verschillen lijken verwaarloosbaar. Hun effect op de meeste klachten is goed maar op de neuscongestie is de werkzaamheid vaak teleurstellend. Over de oudere (in België beschikbare sederende) H<sub>1</sub>-antihistaminica zijn geen placebo-gecontroleerde studies bij patiënten met hooikoorts gevonden. De ongewenste effecten zijn bij de meeste patiënten beperkt maar sedatie blijft een storend probleem bij een aantal patiënten. De interactie met alcohol, die een versterking geeft van de sedatie, is een relevant probleem. Voorzichtigheid blijft geboden bij associëren van H<sub>1</sub>-antihistaminica met antimycotica en macroliden gezien deze het hepatische metabolisme van sommige H<sub>1</sub>-antihistaminica vertragen.

Orale leukotriënenreceptorantagonisten blijken niet superieur ten opzichte van H<sub>1</sub>-antihistaminica.

Orale vasoconstrictoren werden niet geëvalueerd in placebo-gecontroleerd onderzoek.

Over orale glucocorticoiden bij hooikoorts zijn geen studies beschikbaar. Algemeen wordt aangenomen dat ze in uitzonderlijke gevallen kortdurend kunnen gebruikt worden. Voor de depot-vormen van glucocorticoiden is de consensus dat de potentiële ongewenste effecten te ernstig zijn om hun toediening te verantwoorden.

Subcutane hyposensibilisatie is werkzaam maar wordt slechts overwogen wanneer klassieke therapie onvoldoende verbetering geeft.

Over fytotherapeutische preparaten zijn geen placebo-gecontroleerde gegevens gevonden; er worden wel ernstige ongewenste effecten beschreven met preparaten op basis van *petasites hybridus* ('groot hoefblad').

#### **Orale H<sub>1</sub>-antihistaminica**

H<sub>1</sub>-antihistaminica worden op grond van hun profiel van ongewenste effecten ingedeeld in middelen van de eerste generatie ('klassieke' of sederende H<sub>1</sub>-antihistaminica) en middelen van de tweede generatie ('nieuwere' of niet-sederende H<sub>1</sub>-antihistaminica). Ofschoon er geen harde farmacologische onderbouwing is voor deze indeling, wordt deze ook in deze Transparantiefiche gehanteerd, gezien het frequente gebruik ervan in de literatuur<sup>1</sup>.

Het effect van orale H<sub>1</sub>-antihistaminica is het grootst als neusobstructie niet op de voorgrond staat en de klachten vooral bestaan uit neusloop, niezen of jeuk in de neus<sup>1,3,7</sup>. De werkzaamheid van orale H<sub>1</sub>-antihistaminica op symptomen van conjunctivitis werd beperkt aangetoond<sup>7</sup>. Bij allergische conjunctivitis zijn orale H<sub>1</sub>-antihistaminica voornamelijk geïndiceerd wanneer andere symptomen van seizoensgebonden allergische rhino-conjunctivitis (o.a. neusloop, jeuk, niezen) eveneens aanwezig zijn<sup>7</sup>. H<sub>1</sub>-antihistaminica hebben weinig effect op de neuscongestie<sup>3</sup>.

H<sub>1</sub>-antihistaminica verminderen de rhinitissymptomen en bij een aantal H<sub>1</sub>-antihistaminica werd ook een effect op de levenskwaliteit bestudeerd, met een positief resultaat<sup>2</sup>.

De neuscongestie zou volgens sommige bronnen<sup>8</sup> door fexofenadine en desloratadine verminderen, hoewel andere bronnen geen significante voordelen ten opzichte van de andere niet-sederende H<sub>1</sub>-antihistaminica vermelden<sup>3,9</sup>.

De meeste RCT's vermelden duizeligheid, sedatie of somnolentie als ongewenste effecten<sup>2</sup>. Deze ongewenste effecten worden vooral gerapporteerd bij de sederende H<sub>1</sub>-antihistaminica<sup>5</sup>. In de aanbevolen doseringen treedt in het algemeen geen sedatie op bij de nieuwere H<sub>1</sub>-antihistaminica. De niet-sederende orale H<sub>1</sub>-antihistaminica vertonen nauwelijks anticholinerge ongewenste effecten<sup>10</sup>.

Het is gekend dat H<sub>1</sub>-antihistaminica het QT-interval kunnen verlengen met zelfs torsades de pointes en andere ritmestoornissen tot gevolg. Voorzichtigheid is dan ook geboden bij hypokaliëmie en bij gelijktijdige inname van andere geneesmiddelen die het QT-interval kunnen verlengen (zie rubriek interacties). Ook bij sommige niet-sederende H<sub>1</sub>-antihistaminica lijken hartritmestoornissen te kunnen optreden<sup>10</sup>.

Om deze reden is het zinvol om producten te verkiezen die reeds lang gecommmercialiseerd zijn en waarvan tot nu toe blijkt dat ze geen dergelijke ernstige ongewenste effecten vertonen<sup>1,11</sup>.

#### - Cetirizine

*In negen studies vindt men dat 10 mg dd cetirizine een significante verbetering van de rhinitissymptomen geeft in vergelijking met placebo<sup>2</sup>.*

- **Levocetirizine**  
*Levocetirizine is de R-enantiomeer van cetirizine. Enantiomeren zijn spiegelbeeldisomeren, zoals de linker- en rechterhand elkaars spiegelbeeld zijn. Een mengsel van gelijke hoeveelheden van elk enantiomeer, wordt een racemisch mengsel genoemd. De laatste jaren werd van meerdere geneesmiddelen die reeds als racemisch mengsel beschikbaar zijn, één van de enantiomeren afzonderlijk gecommercialiseerd. Voor de meeste van deze enantiomeren zijn er weinig argumenten dat ze een betere risico-batenverhouding hebben dan het racemische mengsel en dat dit dus een vooruitgang betekent<sup>12</sup>.  
 In 2 studies met in totaal 500 patiënten vermindert levocetirizine (2,5 à 10 mg) de totale symptoomscore (o.a. jeuk ogen en neus, niezen en neusloop)<sup>2</sup>. In één bijkomende RCT met in totaal 797 patiënten vindt men dat met 5 mg levocetirizine (1dd) op het einde van één week therapie de totale symptoomscore (4 symptomen gescoord door de patiënt) significant lager is dan met placebo<sup>13</sup>.*
- **Loratadine**  
*Uit 13 studies blijkt dat loratadine de rhinitissymptomen en levenskwaliteit verbetert in vergelijking met placebo. Eén studie spreekt dit tegen<sup>2</sup>.*
- **Desloratadine**  
*Desloratadine is de voornaamste actieve metabooliet van loratadine<sup>14</sup>. In 1 systematische review en 4 bijkomende RCT's wordt het effect van desloratadine ten opzichte van placebo bestudeerd. Uit de systematische review blijkt dat desloratadine de totale score van symptomen ter hoogte van de neus en buiten de neus vermindert alsook de neuscongestie<sup>2</sup>. De correlatie tussen de objectieve meting van nasale weerstand en de subjectieve rapportering van de 'nasal airflow sensation' is zwak<sup>3</sup>.  
 Het mogelijke voordeel van desloratadine ten opzichte van de andere H<sub>1</sub>-antihistaminica voor wat betreft neuscongestie, kan in vergelijkende studies niet bevestigd worden<sup>3</sup>. Het verhogen van de dosis toonde geen meerwaarde<sup>9</sup>.  
 Volgende ongewenste effecten werden vastgesteld: monddroogte 3%, moeheid 3%, hoofdpijn 6%, slaperigheid 2%, duizeligheid 1%, nausea 1%. 1-3% van de patiënten staakte de therapie omwille van ongewenste effecten<sup>2,9</sup>.*
- **Ebastine**  
*Uit 5 RCT's blijkt dat 10 tot 40 mg ebastine significant de rhinitissymptomen vermindert ten opzichte van placebo. In één andere RCT blijkt dat 10 mg ebastine geen invloed heeft op de dagelijkse gemiddelde symptoomscore<sup>2</sup>.*
- **Fexofenadine**  
*Fexofenadine is de actieve metabooliet van terfenadine (dat wegens verlenging van het QT-interval werd teruggetrokken van de markt)<sup>15</sup>.  
 Acht RCT's; het effect van fexofenadine werd onderzocht op levenskwaliteit, werkonbekwaamheid, schoolonbekwaamheid en rhinitissymptomen. In 3 RCT's met in totaal 3481 patiënten wordt een positief effect van fexofenadine ten opzichte van placebo gevonden op de levenskwaliteit. Twee RCT's onderzoeken het effect op arbeidsongeschiktheid. Fexofenadine 120 mg of 180 mg geeft significant minder arbeidsongeschiktheid dan placebo. Uit 5 RCT's blijkt dat fexofenadine significant de rhinitissymptomen vermindert ten opzichte van placebo<sup>2</sup>. Uit één RCT blijkt dat fexofenadine mogelijks een effect heeft op de neuscongestie<sup>8</sup> maar een overzichtartikel en een recente richtlijn maken op basis van deze gegevens geen keuze voor dit product<sup>3</sup>. De correlatie tussen de objectieve meting van nasale weerstand en de subjectieve rapportering van de 'nasal airflow sensation' is zwak<sup>3</sup>.*
- **Mizolastine**  
*In 3 RCT's vermindert mizolastine de totale symptoomscore bij patiënten die 10 tot 15 mg mizolastine krijgen significant ten opzichte van placebo<sup>2</sup>.*

### **Orale leukotriënenreceptorantagonisten**

Orale leukotriënenreceptorantagonisten verminderen de nasale en conjunctivitisymptomen<sup>16</sup> en verbeteren de levenskwaliteit vergeleken met placebo<sup>2</sup>.

NB: In België hebben de leukotriënenreceptorantagonisten de indicatie seizoensgebonden allergische rhinoconjunctivitis niet.

*Montelukast werd voor deze indicatie bestudeerd bij 5683 patiënten (systematische review van 5 RCT's en 2 bijkomende RCT's): montelukast vermindert effectief de rhinitissymptomen in 5 van de 7 studies, in één andere RCT met 659 patiënten is er enkel een effect op de neuscongestie<sup>2</sup>. De ongewenste effecten zijn niet bestudeerd in de systematische review; in de 2 bijkomende RCT's ziet men niet meer ongewenste effecten met montelukast dan met placebo na 2 tot 4 weken<sup>2</sup>.*

*Een andere systematische review bevestigt dat leukotriënenreceptorantagonisten een effect hebben op de rhinitissymptomen, oogsymptomen en levenskwaliteit<sup>42</sup>.*

## Orale vasoconstrictoren

Er zijn geen RCT's gevonden die orale vasoconstrictoren (pseudo-efedrine) in monotherapie vergelijken met placebo<sup>2,3,17</sup>. Zelfs bij therapeutische doses kunnen zij ernstige ongewenste effecten geven zoals hypertensie, psychose en hallucinaties<sup>18</sup>.

## Systemische glucocorticoiden

Systemische glucocorticoiden zijn nooit de eerste keus bij de behandeling van allergische rhinitis. Zij moeten zeker vermeden worden bij kinderen en zwangere vrouwen<sup>17</sup>. Systemische glucocorticoiden hebben, naast bijnierschorsremming, gekende ongewenste effecten zoals euforie, stemmingsschommelingen en slapeloosheid<sup>3</sup>.

### - Oraal

Er werden geen studies gevonden<sup>3</sup>. Er bestaat een consensus dat slechts in uitzonderlijke gevallen, namelijk bij een zeer ernstige allergische rhino-conjunctivitis waar alle andere therapiemogelijkheden falen, een korte kuur met perorale glucocorticoiden (maximum 2 weken om de 3 maanden)<sup>3</sup> een plaats kan hebben. Een ochtenddosering geniet de voorkeur gezien hierdoor minder bijnierschorsremming optreedt<sup>3</sup>.

### - Intramusculair

Er werden geen studies teruggevonden over depot-glucocorticoiden maar ze worden ontraden: ze hebben een verlengde werking waardoor men de therapie niet kan aanpassen aan de pollenconcentraties en symptomen, noch kan ingrijpen bij ongewenste effecten. Bovendien geeft een continue vrijstelling van glucocorticoiden een onderdrukking van de bijnierschors<sup>3,19</sup>.

## Hyposensibilisatie

### - Subcutaan

Subcutane hyposensibilisatie is werkzaam bij een bewezen IgE-gemedieerde pollenallergie. Hyposensibilisatie wordt in de meeste richtlijnen slechts overwogen wanneer 'klassieke' therapie onvoldoende werkzaam is. Het is een langdurige en tijdsintensieve behandeling en er bestaat een (klein) risico op allergische reacties gaande tot een ernstige anafylactische reactie<sup>4</sup>. Voordelen zijn een effect op alle symptomen van de allergie<sup>20</sup>. De resultaten tonen een grotere doeltreffendheid in geval van allergie aan één enkel allergeen dan bij allergie aan meerdere allergenen<sup>21</sup>.

*Er werd een systematische review van 60 RCT's gevonden<sup>22</sup>. In deze systematische review werden er geen ernstige ongewenste effecten gerapporteerd en de therapie werd goed verdragen. De studies zijn klein en de uitkomstmeting is niet gestandaardiseerd<sup>22</sup>. Een meta-analyse van 15 van deze 60 studies met uitsluitend patiënten met seizoensgebonden allergische rhinitis (15 studies met 23 tot 73 patiënten per studie) resulteert in een "effect size" van 0,87 (95% BI van 0,70 tot 1,40). Dit betekent een 35-40% reductie van de symptomen of medicatiescores<sup>22</sup>. Deze uitkomsten zijn vergelijkbaar of iets beter dan deze bekomen met de H<sub>1</sub>-antihistaminica<sup>22</sup>. Men dient rekening te houden met de contra-indicaties.*

### - Sublinguaal

Er is weinig ervaring om in te schatten wat de exacte risico-batenverhouding is van sublinguale hyposensibilisatie. Sublinguale hyposensibilisatie zou de symptomen en de nood aan medicatie verminderen. Bij kinderen kon men geen positief effect aantonen<sup>24</sup>. Men kon geen systemische ongewenste effecten vaststellen. Jeuk en zwelling van de mond mucosa werden frequent gemeld zonder significante gevolgen. In tegenstelling tot eerder onderzoek werden in één grote studie ernstige ongewenste effecten vastgesteld, en dit bij 4% van de patiënten, onder andere ernstig angio-oedeem. Het gebruikte preparaat is geregistreerd, maar niet beschikbaar in België (1/1/2008).

*In een meta-analyse van 14 RCT's met in totaal 690 patiënten met seizoensgebonden allergische rhinitis vindt men dat sublinguale hyposensibilisatie de symptoomscores en medicatiescores vermindert ten opzichte van placebo (WMD -0,30; 95% BI van -0,53 tot -0,07; respectievelijk WMD -0,36; 95% BI van -0,54 tot -0,18). De studies zijn significant heterogeen voor wat betreft symptoomscores: dit betekent dat het 'gepooled' resultaat van de symptoomscores met voorzichtigheid moet worden geïnterpreteerd<sup>24</sup>.*

*Eén bijkomende studie onderzocht 634 volwassenen met hooikoorts waarvan de helft ernstig. De winst met 4 tot 8 maanden sublinguale hyposensibilisatie was 4 dagen minder nood aan een symptomatische behandeling tijdens het hooikoortsseizoen (23 dagen versus 27 dagen). Twee derden van de patiënten rapporteerden ongewenste effecten waaronder oedeem van farynx, tong en lippen en jeuk. 4% van de patiënten had ernstige ongewenste effecten. Er waren enkele gevallen van angio-oedeem<sup>43</sup>.*



- *Enzymgepotentieerde hyposensibilisatie*

Dit bestaat uit een lage dosis van multi-allergentherapie parenteraal toegediend. De resultaten van de klinische studies zijn tegenstrijdig.

*In 6 kleine studies bleek deze therapie een effect te hebben. Een recente grotere studie bij 183 patiënten met ernstige seizoensgebonden allergische rhino-conjunctivitis die slecht reageren op farmacotherapie, toont geen werkzaamheid van enzymgepotentieerde hyposensibilisatie ten opzichte van placebo<sup>23</sup>.*

### **Orale vasoconstrictoren gecombineerd met orale H<sub>1</sub>-antihistaminica**

Orale vasoconstrictoren (pseudo-efedrine) gecombineerd met orale H<sub>1</sub>-antihistaminica verminderen globaal de symptomen van de allergische rhinitis vergeleken met placebo. De combinatie met orale vasoconstrictoren kan wel leiden tot hoofdpijn en slapeloosheid<sup>2</sup>. Zelfs bij therapeutische doses kunnen orale vasoconstrictoren ernstige ongewenste effecten geven zoals hypertensie, psychose en hallucinaties<sup>18</sup>.

*9 RCT's werden gevonden met in totaal 4486 patiënten<sup>2</sup>. In de studies wordt de vasoconstrictor gecombineerd met de volgende H<sub>1</sub>-antihistaminica: fexofenadine, acrivastine, cetirizine, terfenadine, tripolidine, loratadine, desloratadine, azatadine.*

### **Orale leukotriënenreceptorantagonisten gecombineerd met orale H<sub>1</sub>-antihistaminica**

Montelukast gecombineerd met loratadine vermindert de rhinitissymptomen en verbetert de levenskwaliteit vergeleken met placebo<sup>2</sup>. In de studies zag men geen significante verschillen op het vlak van ongewenste effecten tussen de placebogroep en de behandelingsgroep.

NB: In België hebben de leukotriënenreceptorantagonisten de indicatie allergische rhino-conjunctivitis niet.

*In 3 RCT's vindt men dat montelukast 10 mg gecombineerd met loratadine 10 mg de totale symptoomscores voor rhinitis vermindert (afzonderlijke symptoomscores worden niet vermeld)<sup>2</sup>.*

### **Petasites hybridus ('Groot hoefblad', 'Butterbur')**

Dit product wordt niet aangeraden wegens het ontbreken van gegevens in verband met veiligheid en doeltreffendheid. Er is één RCT waaruit blijkt dat de werkzaamheid van *petasites hybridus* vergelijkbaar is met die van cetirizine<sup>3</sup>. Deze plant kan pyrrolizidine-alkaloiden bevatten. Het is verboden ze als voedingssupplement of als geneesmiddel in België op de markt te brengen.

### **Probiotica**

Ze werden enkel bestudeerd bij niet-seizoensgebonden (perennial) rhinitis<sup>25</sup>.

### **Omalizumab**

Omalizumab is een recombinant monoclonaal anti-IgE antilichaam dat subcutaan toegediend wordt. Het vermindert het vrij IgE in het serum. Er werd 1 studie gevonden met gunstige resultaten die verder onderzoek vragen. Omalizumab is in België niet beschikbaar.

*Eén dubbelblinde RCT met 536 patiënten tussen 12 en 75 jaar werd gevonden<sup>26</sup>. Omalizumab geeft ten opzichte van placebo over een periode van 12 weken een dosisafhankelijke verbetering van de symptomen van seizoensgebonden allergische rhino-conjunctivitis, zonder toename van ongewenste effecten.*

### **Homeopathische medicatie**

Homeopathische medicatie lijkt niet doeltreffender dan placebo bij seizoensgebonden allergische rhino-conjunctivitis.

*In 9 dubbelblinde RCT's werd het effect van homeopathische medicatie bestudeerd bij chronische of allergische rhinitis. Zes studies toonden een zwak positief effect terwijl drie studies geen effect toonden. Publicatiebias zou de resultaten vertekenen<sup>44</sup>.*

## ◇ LOKALE TOEDIENING

In de *lokale nasale behandeling* zijn de nasale corticosteroiden het best bestudeerd en het meest werkzaam. Ze zijn werkzaam op de neussymptomen maar eveneens op de conjunctivitis klachten. Tussen de verschillende producten bestaan geen relevante verschillen. Nasale H<sub>1</sub>-antihistaminica zijn minder goed bestudeerd; ze blijken werkzamer dan placebo. Ze werken sneller dan de corticosteroiden maar hebben geen effect op de oogsymptomen. Ook cromoglicaat is werkzaam maar men dient rekening te houden met de lange latentietijd en de nood aan frequente toediening. Nasaal ipratropiumbromide heeft enkel invloed op de neusloop. Over het gebruik van nasale vasoconstrictoren bij hooikoorts werden geen gegevens gevonden. Zij kunnen bij het begin van de behandeling kort (5 tot 7 dagen) gebruikt worden om neuscongestie te verminderen. *Oftalmologische preparaten* komen in aanmerking als de conjunctivitis ondanks andere therapie toch nog storend blijft. Ook bij geïsoleerde conjunctivitis klachten zijn ze bruikbaar.

De verschillende oftalmologische anti-allergica zijn werkzaam en worden goed verdragen. Corticosteroiden zouden in het oog slechts uitzonderlijk en kortdurend mogen gebruikt worden.

### **Nasale preparaten**

#### **Nasale corticosteroiden**

Nasale corticosteroiden hebben een gunstig effect op de neuscongestie en de andere rhinitissymptomen. Bovendien verminderen zij de conjunctivitis symptomen. Men moet soms meerdere dagen wachten alvorens voldoende doeltreffendheid wordt bekomen<sup>3</sup>. Bij gebruik van nasale corticosteroiden bij seizoensgebonden allergische rhinitis is 60 tot 90% van de patiënten binnen de 3-10 dagen klachtenvrij<sup>4</sup>. Bij gekende hooikoorts is het dan ook aangeraden minstens één week vóór de kritieke periode te starten<sup>3</sup>. Bij kinderen is de kans op ongewenste effecten door systemische resorptie van lokale corticosteroiden groter; langdurig gebruik van hoge doses moet bij kinderen vermeden worden. Bij kinderen met astma die gelijktijdig behandeld worden met inhalatiecorticosteroiden, dient men extra voorzichtig te zijn.

Bij volwassenen is het risico op systemische ongewenste effecten bij de gebruikte doseringen klein. In de studies was het profiel van ongewenste effecten grotendeels gelijk aan dat van de placebogroep met uitzondering van neusbloedingen.

De meest voorkomende lokale ongewenste effecten van corticosteroiden zijn irritatie van de neus, niesaanvallen direct na toediening, soms neusbloedingen (meestal enige dagen na begin van de therapie) en atrofie van het neusslijmvlies<sup>10</sup>. Zelden wordt bij nasaal gebruik orofaryngeale of nasale candidiasis gezien<sup>10</sup>. Met flunisolide zijn veranderingen in reuk en/of smaak gemeld<sup>10</sup>. Na recidiverende neusbloedingen ziet men in extreem zeldzame gevallen een neusseptumperforatie. Deze ongewenste effecten zouden kunnen vermeden worden door de spray correct te gebruiken: namelijk niet in de richting van het neusseptum.

*De NHG-standaard meldt dat in 69 van de 70 studies het effect van nasale corticosteroiden groter is dan dat van placebo<sup>4</sup>.*

#### **Nasale H<sub>1</sub>-antihistaminica**

Azelastine en levocabastine zijn niet werkzaam bij een verstopte neus. Om te zorgen dat de slijmvliezen kunnen bereikt worden, raadt men soms een kortdurende combinatie met nasale vasoconstrictoren aan<sup>10</sup>. Levocabastine vermindert de rhinitissymptomen in vergelijking met placebo<sup>a</sup>. De werkzaamheid van intranasaal azelastine is onduidelijk<sup>b</sup>.

Ongewenste effecten treden even frequent op in de placebogroep als in de behandelingsgroep. De meest vermelde ongewenste effecten zijn sinusitis en hoofdpijn<sup>2</sup>.

- a. *In één meta-analyse van 11 RCT's met in totaal 693 patiënten, waarvan slechts 1 RCT werd gepubliceerd, berekent men voor nasaal levocabastine een OR van 2,3 (95% BI van 1,7 tot 3,11) ten opzichte van placebo.*
- b. *In 4 studies vindt men tegenstrijdige resultaten over de werkzaamheid van nasaal azelastine ten opzichte van placebo (0,28-1,12 mg per dag, 4 RCT's met in totaal 551 patiënten)<sup>2</sup>.*

#### **Nasaal natriumcromoglicaat**

Uit studies blijkt dat nasaal cromoglicaat werkzamer is dan placebo<sup>3</sup>. Het nadeel is de noodzaak van frequente toediening (tot 6 keer per dag). De werking treedt op na enkele dagen. Cromoglicaat is niet werkzaam bij een verstopte neus. Om te zorgen dat de slijmvliezen kunnen bereikt worden, raadt men soms een kortdurende combinatie met nasale vasoconstrictoren aan<sup>10</sup>.

Cromoglicaat heeft geen ernstige ongewenste effecten<sup>4</sup>. De ongewenste effecten zijn voornamelijk lokale irritatie; in zeldzame gevallen worden overgevoelighedsreacties gezien<sup>10</sup>.

### **Nasaal ipratropiumbromide**

Nasaal ipratropiumbromide vermindert de neusloop ten opzichte van placebo. Het heeft geen invloed op de nasale congestie, noch op het niezen of de postnasale drip<sup>2</sup>. *Er zijn geen gepubliceerde RCT's of systematische reviews in onze bronnen gevonden.*

### **Nasale vasoconstrictoren**

Er werd in geen enkele bron een placebo-gecontroleerd onderzoek gevonden met vasoconstrictoren. Langdurige toediening van vasoconstrictoren is af te raden. Bij stopzetting kan ernstige rebound-rhinitis voorkomen. Nasale vasoconstrictoren mogen niet langer dan 5 à 7 dagen aaneensluitend gebruikt worden<sup>3</sup>.

### **Oftalmologische preparaten**

Oftalmologische preparaten kunnen gebruikt worden bij een allergische rhino-conjunctivitis waarbij vooral de conjunctivitis-symptomen hinderlijk zijn. De lokale therapie vormt vaak slechts een onderdeel van de behandeling<sup>18</sup>.

#### **H<sub>1</sub>-antihistaminica voor oftalmologisch gebruik**

Oogdruppels met H<sub>1</sub>-antihistaminica zijn werkzaam<sup>7</sup>. Olopatadine en ketotifen inhiberen eveneens de mediatoenvrijstelling<sup>7</sup>. Dit is vooral in vitro aangetoond; of dit klinisch relevante gevolgen heeft is niet duidelijk<sup>27</sup>. Het effect van H<sub>1</sub>-antihistaminica voor oftalmologisch gebruik treedt snel op, namelijk na enkele minuten<sup>28</sup>. Ze worden goed verdragen en hebben weinig ongewenste effecten. H<sub>1</sub>-antihistaminica voor oftalmologisch gebruik werden bestudeerd in verschillende RCT's<sup>29</sup>.

*9 RCT's; de meeste studies tonen aan dat met topische H<sub>1</sub>-antihistaminica ten opzichte van placebo na provocatie de patiënten minder symptomen vertonen en dat bestaande allergische conjunctivitis-symptomen verbeteren<sup>29</sup>. Er werden studies gevonden met azelastine, emedastine, levocabastine, olopatadine en ketotifen.*

**Inhibitoren van de mediatoenvrijstelling voor oftalmologisch gebruik** Cromoglicaat, nedocromil en lodoxamide voor oftalmologisch gebruik zijn werkzaam bij de preventie van allergische conjunctivitis<sup>7</sup>. In monotherapie worden ze gestart enkele weken (min. 2 weken) vóór de expositie aan het allergeen. Nedocromil is niet beschikbaar in België.

De ongewenste effecten zijn mild, voornamelijk lokale irritatie; in zeldzame gevallen zijn overgevoeligheidsreacties gezien<sup>10</sup>.

- *In een systematische review worden 17 RCT's vermeld die cromoglicaat bestuderen ten opzichte van placebo. Cromoglicaat verbetert de allergische conjunctivitis-klachten ten opzichte van placebo, is veilig en wordt goed verdragen (meta-analyse van 6 RCT's met 316 patiënten); er is wel statistisch significante heterogeniteit en statistisch significante publicatiebias<sup>29</sup>.*
- *Lodoxemide geeft in studies een positief effect ten opzichte van placebo (systematische review van 4 RCT's waarvan 3 RCT's enkel de reactie (symptomen op korte termijn) op een provocatietest bestuderen)<sup>29</sup>.*

#### **Corticosteroïden voor oftalmologisch gebruik**

Corticosteroïden moeten vermeden worden tenzij onder supervisie van een oftalmoloog, of bij occasioneel gebruik. Bij corticosteroïden voor oftalmologisch gebruik bestaat het risico van visusverlies ten gevolge van glaucoom, cataract en infectie met o.a. herpes simplex<sup>7</sup>.

#### **NSAID's voor oftalmologisch gebruik**

In België hebben een aantal oftalmologische preparaten met niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) de indicatie "allergische conjunctivitis". Dit is niet het geval in Groot-Brittannië, Frankrijk of Nederland. In onze bronnen wordt over het gebruik van NSAID's bij allergische conjunctivitis niets vermeld; bijgevolg is hun plaats bij allergische conjunctivitis niet duidelijk.

## 4.2.2. Vergelijkende studies

Tussen de niet-sederende orale H<sub>1</sub>-antihistaminica zijn er onderling geen klinisch relevante verschillen. Het is niet duidelijk of sederende H<sub>1</sub>-antihistaminica werkzamer zijn dan niet-sederende. Leukotrienreceptorantagonisten zijn niet superieur ten opzichte van orale H<sub>1</sub>-antihistaminica. In vergelijkend onderzoek blijken lokale corticosteroiden werkzamer op de neussymptomen dan orale H<sub>1</sub>-antihistaminica en leukotrienreceptorantagonisten; het effect op de conjunctivissymptomen is even groot. Ook vergeleken met nasale H<sub>1</sub>-antihistaminica zijn de nasale corticosteroiden superieur. Het verschil tussen nasale corticosteroiden onderling is klinisch weinig relevant. H<sub>1</sub>-antihistaminica voor oftalmologisch gebruik zouden even werkzaam zijn als cromoglicaat maar zouden wel iets sneller werken.

### ◆ ORALE PRODUCTEN ONDERLING

#### H<sub>1</sub>-antihistaminica onderling

De verschillen in werkzaamheid tussen de verschillende H<sub>1</sub>-antihistaminica zijn niet groot<sup>1</sup>. Het is niet duidelijk of sederende H<sub>1</sub>-antihistaminica werkzamer zijn dan niet-sederende<sup>5</sup>.

Cetirizine en loratadine zijn meest onderzocht en cetirizine lijkt wat werkzamer te zijn en sneller te werken, ten koste van iets meer sedatie. Levocetirizine (5mg) zou niet werkzamer zijn dan cetirizine (10mg). Het effect is dosisafhankelijk<sup>13</sup>.

Omdat er met desloratadine geen rechtstreeks vergelijkend onderzoek is gevonden, is het niet bekend of klinisch relevante verschillen bestaan tussen desloratadine enerzijds en loratadine of andere niet-sederende H<sub>1</sub>-antihistaminica anderzijds<sup>9,30</sup>. Fexofenadine is praktisch even werkzaam als loratadine en cetirizine<sup>15,31</sup>.

Ebastine verschilt in de behandeling van seizoensgebonden allergische rhinitis niet wezenlijk in werkzaamheid en ongewenste effecten van loratadine of cetirizine<sup>32,33</sup>. Er is niet onderzocht of bij geen of onvoldoende effect van een bepaald H<sub>1</sub>-anti-histaminicum, het zinvol is een ander preparaat te proberen<sup>1</sup>.

De oudere H<sub>1</sub>-antihistaminica geven meer sedatie dan de nieuwere. Bovendien geven deze oudere H<sub>1</sub>-antihistaminica meer anticholinerge ongewenste effecten. Dit is vooral het geval bij difenhydramine en promethazine<sup>18</sup>. Uit geneesmiddelenbewakingsonderzoek zou blijken dat cetirizine iets meer sedatie zou geven dan loratadine en fexofenadine. De betekenis die aan deze resultaten moet toegekend worden is beperkt aangezien dit type onderzoek bloot staat aan diverse vertekende factoren waarvoor de onderzoekers niet kunnen corrigeren<sup>1,3,34</sup>.

Het is gekend dat H<sub>1</sub>-antihistaminica het QT-interval kunnen verlengen met zelfs soms dodelijke torsades de pointes en andere ritmestoornissen tot gevolg.

- *Sederende in vergelijking met niet-sederende H<sub>1</sub>-antihistaminica*  
Uit 8 RCT's blijkt dat sederende H<sub>1</sub>-antihistaminica even werkzaam zijn als niet-sederende. Sederende middelen geven wel meer ongewenste effecten namelijk sedatie<sup>5</sup>.
- *Cetirizine in vergelijking met loratadine*  
Uit een onderzoek blijkt dat cetirizine 1,5 uur na inname een significante verlaging zou geven van de luchtwegweerstand in de neus ten opzichte van loratadine, maar 4 uur na toediening was er geen significant verschil meer tussen beide middelen. De correlatie tussen de objectieve meting van de nasale weerstand en de subjectieve rapportering van de 'nasal airflow sensation' is zwak<sup>3</sup>. In een tweede onderzoek met 240 volwassenen trad bij cetirizine eerder (na 1 uur) effect op dan bij loratadine (na 3 uur) op de symptoomscore. Cetirizine gaf ook een significant grotere symptoomreductie dan loratadine.  
In een derde onderzoek met 279 patiënten gaf cetirizine significant grotere reducties van de ernst van de symptoomscore dan loratadine. De werking trad ook sneller in. In een vierde onderzoek werden dezelfde resultaten gevonden. In één studie werd geen verschil gevonden tussen cetirizine en loratadine<sup>1</sup>.
- *Fexofenadine in vergelijking met loratadine of cetirizine*  
In een onderzoek met 688 patiënten blijkt dat fexofenadine even werkzaam is in het verminderen van de totale symptoomscore als loratadine. Fexofenadine was na 24 uur werkzamer in het reduceren van de oogklachten en neusobstructie<sup>1</sup>. De correlatie tussen de objectieve meting van nasale weerstand en subjectieve rapportering van de 'nasal airflow sensation' is zwak<sup>3</sup>.  
Uit een niet gepubliceerd onderzoek met 839 patiënten en vier onderzoeksarmen (120 mg of 180 mg fexofenadine, placebo en 10 mg cetirizine) blijkt dat na 14 dagen op een totale symptoomscore geen significante verschillen te vinden zijn tussen fexofenadine en cetirizine<sup>31</sup>.
- *Levocetirizine in vergelijking met cetirizine*  
In een RCT met in totaal 797 patiënten vindt men na 2 weken behandeling geen verschil tussen 5 mg levocetirizine en 10 mg cetirizine op een globale symptoomscore (4 symptomen)<sup>13</sup>.

- *Mizolastine in vergelijking met loratadine*  
Er is 1 RCT met 68 patiënten<sup>35</sup>. Mizolastine is niet werkzaam dan loratadine in het verminderen van nasale of oculaire symptomen. Het mag niet gebruikt worden bij patiënten met een verlengd QT-interval<sup>3</sup>.

### **Leukotriene-receptorantagonisten in vergelijking met H<sub>1</sub>-antihistaminica**

Leukotriene-receptorantagonisten zijn niet werkzaam dan H<sub>1</sub>-antihistaminica voor wat betreft rhinitissymptomen<sup>42</sup>. De levenskwaliteit met betrekking tot rhino-conjunctivitis verbetert meer met H<sub>1</sub>-antihistaminica dan met leukotriene-receptorantagonisten<sup>36</sup>.

NB: In België hebben de leukotriene-receptorantagonisten de indicatie allergische rhino-conjunctivitis niet.

## ◆ ORALE PRODUCTEN IN VERGELIJKING MET NASALE PRODUCTEN

### **Orale H<sub>1</sub>-antihistaminica in vergelijking met nasale corticosteroiden**

Nasale corticosteroiden zijn bij kinderen ouder dan 12 jaar werkzaam dan orale H<sub>1</sub>-antihistaminica voor wat betreft rhinitissymptomen (neusblokkage, neusloop, niezen, jeuk ter hoogte van neus en postnasale drip)<sup>3</sup>. Ze zijn even werkzaam als orale H<sub>1</sub>-antihistaminica in het verminderen van oogsymptomen en nasale weerstand<sup>3,5</sup>. Nasale corticosteroiden verminderen de neuscongestie in tegenstelling tot orale H<sub>1</sub>-antihistaminica<sup>3</sup>. Ze zouden werken na 12 tot 24 uur. Mogelijk zijn nasale corticosteroiden veiliger dan orale H<sub>1</sub>-antihistaminica<sup>6</sup>.

*Systematische review; 2267 patiënten; 16 RCT's; allergische rhinitis zonder verdere differentiatie in seizoensgebonden allergische rhinitis. De bestudeerde nasale corticosteroiden zijn: budesonide, beclometason, fluticason en triamcinolon. De bestudeerde orale H<sub>1</sub>-antihistaminica zijn sederend en niet-sederend: dexchlorpheniramin, terfenadine, astemizole, loratadine en cetirizine<sup>3,37</sup>. In zeven van de acht bijkomende RCT's concludeert men eveneens dat nasale corticosteroiden werkzaam zijn dan orale H<sub>1</sub>-antihistaminica voor wat betreft rhinitissymptomen<sup>5</sup>. In één studie geeft cetirizine een betere symptoomcontrole dan fluticasone nasaal<sup>5</sup>.*

*Wanneer er gedurende 3 dagen nasale vasoconstrictoren worden toegevoegd aan nasale corticosteroiden blijven nasale corticosteroiden superieur ten opzichte van perorale H<sub>1</sub>-antihistaminica (1 RCT)<sup>5</sup>.*

### **Orale H<sub>1</sub>-antihistaminica in vergelijking met nasale H<sub>1</sub>-antihistaminica**

Er is geen verschil voor wat betreft rhino-conjunctivitisymptomen tussen nasale H<sub>1</sub>-antihistaminica (azelastine, levocabastine) en orale H<sub>1</sub>-antihistaminica (terfenadine, cetirizine, loratadine). Lokaal toegediende H<sub>1</sub>-antihistaminica geven een sneller effect dan na orale toediening<sup>1,2,5</sup>.

### **Orale H<sub>1</sub>-antihistaminica in vergelijking met nasaal natriumcromoglicaat**

De studies die nasaal cromoglicaat vergelijken met H<sub>1</sub>-antihistaminica geven tegenstrijdige resultaten<sup>3</sup>.

### **Orale leukotriene-receptorantagonisten in vergelijking met nasale corticosteroiden**

Nasale corticosteroiden in monotherapie zijn ten opzichte van orale leukotriene-receptorantagonisten meer werkzaam op de rhinitissymptomen<sup>42</sup> en hebben een gunstigere invloed op de levenskwaliteit<sup>36</sup>.

NB: In België hebben de leukotriene-receptorantagonisten de indicatie allergische rhino-conjunctivitis niet.

### **Orale leukotriene-receptorantagonisten gecombineerd met H<sub>1</sub>-antihistaminica in vergelijking met nasale corticosteroiden**

De combinatie van orale leukotriene-receptorantagonisten met H<sub>1</sub>-antihistaminica is niet werkzaam bij allergische rhino-conjunctivitis dan nasale corticosteroiden in monotherapie.

NB: In België hebben de orale leukotriene-receptorantagonisten de indicatie allergische rhino-conjunctivitis niet.

*Een meta-analyse van 3 RCT's en een recentere systematische review kunnen geen voordeel aantonen van de combinatie van leukotriene-receptorantagonist met H<sub>1</sub>-antihistaminica ten opzichte van nasale corticosteroiden<sup>36,42</sup>.*

## ◆ NASALE PRODUCTEN ONDERLING

### **Nasale corticosteroiden onderling**

In geen enkele studie is een verschil in doeltreffendheid tussen de verschillende nasaal toe te passen corticosteroiden aangetoond<sup>3,38</sup>.

*Triamcinolon werd in 3 RCT's vergeleken met een beclometason en fluticason (lager gedoseerd dan standaard). Men kon geen voordeel aantonen van triamcinolon<sup>39</sup>.*

### **Nasale H<sub>1</sub>-antihistaminica onderling**

Er werden geen studies gevonden die nasale H<sub>1</sub>-antihistaminica onderling vergelijken.

### **Nasale corticosteroiden in vergelijking met nasale H<sub>1</sub>-antihistaminica**

Nasale corticosteroiden zijn werkzaam op de symptomen van allergische rhinitis dan nasale H<sub>1</sub>-antihistaminica. Nasale corticosteroiden verminderen de neuscongestie in tegenstelling tot nasale H<sub>1</sub>-antihistaminica<sup>3</sup>. Nasale H<sub>1</sub>-antihistaminica werken wel sneller.

*Een systematische review met 648 patiënten concludeert dat nasale corticosteroiden de rhinitissymptomen effectiever verminderen dan nasale H<sub>1</sub>-antihistaminica<sup>3</sup>.*

### **Nasale corticosteroiden in vergelijking met nasaal natriumcromoglicaat**

Nasale corticosteroiden zijn werkzaam dan nasaal cromoglicaat<sup>3</sup>.

### **Nasale corticosteroiden in vergelijking met nasale zoutoplossingen**

In een Cochrane review bij patiënten met chronische rhinosinuitis, onder wie patiënten met seizoensgebonden allergische rhinitis, bleken zoutoplossingen in de neus minder doeltreffend dan nasale corticosteroiden<sup>41</sup>.

## ◇ OFTALMOLOGISCHE PREPARATEN ONDERLING

### **H<sub>1</sub>-antihistaminica en inhibitoren van de mediatoenvrijstelling onderling**

Op vlak van werkzaamheid bestaat momenteel onvoldoende bewijs om H<sub>1</sub>-anti-histaminica te verkiezen ten opzichte van inhibitoren van de mediatoenvrijstelling<sup>7</sup>; er bestaat beperkt bewijs dat H<sub>1</sub>-antihistaminica sneller zouden werken<sup>7</sup>. Bij intermitterend contact met allergenen worden topische H<sub>1</sub>-antihistaminica aangeraden terwijl men een inhibitor van de mediatoenvrijstelling aanraadt wanneer preventie van allergische conjunctivitis over een langere periode wenselijk is<sup>7</sup>. H<sub>1</sub>-antihistaminica voor oftalmologisch gebruik moeten minstens 2 maal per dag toegediend worden terwijl een inhibitor van de mediatoenvrijstelling minimaal 4 maal per dag moet toegediend worden. Voorlopig zijn er geen argumenten die wijzen op een grotere werkzaamheid van de nieuwere producten.

Inhibitoren van de mediatoenvrijstelling voor oftalmologisch gebruik zijn niet rechtstreeks met elkaar vergeleken<sup>7</sup>.

*Voor olopatadine, een H<sub>1</sub>-antihistaminicum voor oftalmologisch gebruik, is niet duidelijk aangetoond dat het werkzaam is dan andere H<sub>1</sub>-antihistaminica voor oftalmologisch gebruik (levocabastine) of dan de inhibitor van de mediatoenvrijstelling cromoglicaat<sup>40</sup>.*

*In één RCT met 210 patiënten kon men na 6 weken geen klinisch relevante verschillen aantonen tussen olopatadine en levocabastine.*

*In één RCT met 185 patiënten zag men met olopatadine enkel na 6 weken minder hyperemie en jeuk dan met cromoglicaat terwijl de scores op intermediaire tijdstippen niet verschillend waren<sup>40</sup>.*

*De scores voor hyperemie en jeuk in bovenvermelde studies waren op het einde van de therapie nooit nul, wat duidt op een beperkte werkzaamheid<sup>40</sup>.*

*Ketotifen vermindert de jeuk niet méér dan een ander H<sub>1</sub>-antihistaminicum (emedatine) en is even werkzaam als levocabastine en cromoglicaat<sup>1,7</sup>.*

## ◇ HYPOSENSIBILISATIE IN VERGELIJKING MET KLASSIEKE MEDICAMENTEUZE THERAPIE

Hyposensibilisatie wordt in de meeste richtlijnen slechts overwogen wanneer "klassieke" therapie onvoldoende werkzaam is. Degelijke vergelijkende studies ontbreken. Hyposensibilisatie is enkel onderzocht bij bewezen IgE-gemedieerde allergie ten opzichte van een goed gedefinieerd allergen. Bij hyposensibilisatie bestaat bovendien het risico op een anafylactische shock<sup>21</sup>.

## ◇ PARENTERALE IN VERGELIJKING MET SUBLINGUALE HYPOSENSIBILISATIE

De vergelijking tussen parenterale en sublinguale hyposensibilisatie is onvoldoende onderzocht<sup>3</sup>.

#### ◆ SAMENVATTENDE TABEL

Effect van de verschillende werkzame middelen op symptomen van allergische rhinitis<sup>3,10</sup>.

	Aanvang	Invloed op symptomen				
		Oog-sympt.	Niezen	Jeuk	Afscheiding	Congestie
Cromoglicaat	Variabel	+	+	+	+	+/-
Orale H <sub>1</sub> -antihistaminica	1 u	++	++	+++	++	+/-
Nasale antihistaminica	15 min	-	++	++	++	+
Vasoconstrictoren	5-15 min	-	-	-	+	+++
Lokale steroïden	12 u	++	+++	+++	+++	++
Orale steroïden		?	?	+++	+++	+++
Nasaal ipratropium	15-30 min	-	-	-	++	-

Legende:

- : geen effect
- +/-: twijfelachtig effect
- + : matig effect
- ++ : redelijk effect
- +++ : goed effect

#### 4.2.3. Combinatietherapie in vergelijking met monotherapie

Diverse combinaties van anti-allergica werden sporadisch bestudeerd in gecontroleerd onderzoek. Alleen de combinatie van een oraal H<sub>1</sub>-antihistaminicum met een orale vasoconstrictor is voldoende gedocumenteerd. De combinatie blijkt werkzamer dan een monotherapie met H<sub>1</sub>-antihistaminica, ten koste van meer ongewenste effecten. Vergeleken met lokale corticosteroiden is de combinatie niet superieur.

Als sommige combinatiemogelijkheden niet vermeld worden, betekent dit dat geen gegevens werden gevonden.

##### **Nasale corticosteroiden gecombineerd met orale H<sub>1</sub>-antihistaminica in vergelijking met monotherapie**

De combinatie van nasale corticosteroiden met orale H<sub>1</sub>-antihistaminica is niet werkzamer dan nasale corticosteroiden alleen<sup>a</sup>. De combinatie van nasale corticosteroiden met orale H<sub>1</sub>-antihistaminica is wel werkzamer dan monotherapie met H<sub>1</sub>-antihistaminica<sup>b</sup>.

- a. Systematische review van 7 RCT's. In 3 RCT's is de combinatie van orale H<sub>1</sub>-antihistaminica en nasale corticosteroiden superieur ten opzichte van een monotherapie met nasale corticosteroiden. In de 4 overige RCT's vindt men echter geen statistisch significant verschil. Een meta-analyse van 6 van deze 7 studies toont geen statistisch significant verschil tussen de combinatie en een monotherapie met nasale corticosteroiden.
- b. Systematische review van 7 RCT's. In 5 RCT's is de combinatie van orale H<sub>1</sub>-antihistaminica en nasale corticosteroiden superieur ten opzichte van een monotherapie met orale H<sub>1</sub>-antihistaminica terwijl in de overige 2 studies de combinatie niet duidelijk superieur is. De meta-analyse van 6 van deze 7 studies met in totaal 559 patiënten toont een voordeel van de combinatie<sup>22</sup>.

##### **Nasale H<sub>1</sub>-antihistaminica gecombineerd met nasale vasoconstrictoren in vergelijking met monotherapie**

Een combinatiepreparaat van nasale H<sub>1</sub>-antihistaminica met nasale vasoconstrictoren is niet werkzamer dan een monotherapie met nasale H<sub>1</sub>-antihistaminica maar is wel effectiever dan een monotherapie met nasale vasoconstrictoren<sup>22</sup>.

1 RCT (n=977) waarin een combinatiepreparaat van oxymetazoline en levocabastine wordt vergeleken met één van beide producten afzonderlijk. Men ziet meer ongewenste effecten in de groepen die een behandeling kregen met oxymetazoline<sup>22</sup>.

##### **Orale vasoconstrictoren gecombineerd met orale H<sub>1</sub>-antihistaminica in vergelijking met orale H<sub>1</sub>-antihistaminica**

H<sub>1</sub>-antihistaminica gecombineerd met vasoconstrictoren (pseudo-efedrine) zijn werkzamer dan H<sub>1</sub>-antihistaminica in monotherapie. De combinatie met vasoconstrictoren langs algemene weg kan wel leiden tot hoofdpijn en slapeeloesheid<sup>2</sup>. Zelfs bij therapeutische doses kunnen orale vasoconstrictoren ernstige ongewenste effecten geven zoals hypertensie, psychose en hallucinaties<sup>18</sup>.

*Systematische review van 13 RCT's. In 7 RCT's blijkt de combinatie superieur terwijl men in 6 andere RCT's geen statistisch significant verschil vindt<sup>22</sup>. Er werden 3 bijkomende RCT's gevonden: 1 RCT, n=1018, de combinatie van desloratidine en pseudo-efedrine is meer werkzaam op de neuscongestie dan desloratidine alleen (p<0,01); in 1 RCT (n=41) geeft de combinatie een betere totale symptoomscore (p<0,05); in 1 RCT (n=40) geeft de combinatie een betere werkzaamheid op niezen, neusloop en oogirritatie<sup>2</sup>.*

### **Orale vasoconstrictoren gecombineerd met orale H<sub>1</sub>-antihistaminica in vergelijking met orale vasoconstrictoren**

H<sub>1</sub>-antihistaminica gecombineerd met vasoconstrictoren (pseudo-efedrine) zijn werkzamer dan vasoconstrictoren in monotherapie. Zelfs bij therapeutische doses kunnen zij ernstige ongewenste effecten geven zoals hypertensie, psychose en hallucinaties<sup>18</sup>.

*Systematische review van 10 RCT's. In 8 RCT's vindt men dat de combinatie van orale vasoconstrictoren en orale H<sub>1</sub>-antihistaminica superieur is in vergelijking met orale vasoconstrictoren alleen. In 2 andere studies is dit onduidelijk. De resultaten van 4 bijkomende RCT's<sup>2</sup> veranderen de conclusie van de systematische review niet.*

### **Orale vasoconstrictoren gecombineerd met orale H<sub>1</sub>-antihistaminica in vergelijking met nasale corticosteroïden**

Nasale corticosteroïden zijn even werkzaam voor wat betreft congestie, niezen, neusloop, jeuk ter hoogte van de neus of totale symptoomscore als orale vasoconstrictoren gecombineerd met orale H<sub>1</sub>-antihistaminica. De groep met nasale corticosteroïden had wel meer nood aan bijkomende medicatie dan de groep met de combinatie van orale vasoconstrictoren en orale H<sub>1</sub>-antihistaminica<sup>22</sup>. Zelfs bij therapeutische doses kunnen orale vasoconstrictoren ernstige ongewenste effecten geven zoals hypertensie, psychose en hallucinaties<sup>18</sup>.

*In één studie ziet men dat beclomethasone nasaal even werkzaam is als astemizol gecombineerd met een orale vasoconstrictor<sup>22</sup>.*

### **Orale leukotriënenreceptorantagonisten gecombineerd met orale H<sub>1</sub>-antihistaminica in vergelijking met monotherapie**

De combinatie van montelukast en loratadine is niet werkzamer dan één van beide producten afzonderlijk<sup>2</sup>. In een meta-analyse<sup>36</sup> vindt men dat de combinatie van leukotriënenreceptorantagonisten en H<sub>1</sub>-antihistaminica toch iets werkzamer is dan één van beide in monotherapie op de rhinitissymptomen bij allergische rhino-conjunctivitis. De klinische relevantie van dit verschil (3 à 4% vermindering van de symptomen) is onduidelijk. Op de levenskwaliteit was er geen verschil tussen de combinatie en de producten afzonderlijk.

NB: In België hebben de leukotriënenreceptorantagonisten de indicatie allergische rhino-conjunctivitis niet.

*Er zijn 3 RCT's voor elke vergelijking<sup>36</sup>.*

### **Orale H<sub>1</sub>-antihistaminica gecombineerd met orale NSAID's in vergelijking met H<sub>1</sub>-antihistaminica**

De combinatie van terfenadine met een NSAID (nimesulide 100 mg 2dd of flurbiprofen 100 mg 3dd) gaf in 2 kleinere studies een betere symptoomcontrole (congestie, niezen, neusloop) dan terfenadine in monotherapie<sup>22</sup>.

### **Orale H<sub>1</sub>-antihistaminica gecombineerd met nasale inhibitoren van de mediatoenvrijstelling in vergelijking met H<sub>1</sub>-antihistaminica**

Eén studie toont voor wat betreft de gemiddelde globale symptoomscore een voordeel van een combinatie van orale H<sub>1</sub>-antihistaminica met nasale inhibitoren van de mediatoenvrijstelling ten opzichte van monotherapie met orale H<sub>1</sub>-antihistaminica<sup>22</sup>.

### **Orale H<sub>1</sub>-antihistaminica gecombineerd met H<sub>1</sub>-antihistaminica voor oftalmologisch gebruik in vergelijking met H<sub>1</sub>-antihistaminica**

Eén studie toont dat patiënten die een combinatie van loratadine met olopatadine krijgen na één week significant minder jeuk hebben aan de ogen dan patiënten die enkel loratadine krijgen<sup>22</sup>.

### **Combinatie van nasaal ipratropium en nasale corticosteroïden in vergelijking met monotherapie**

De combinatie vermindert effectief de neusloop ten opzichte van de monotherapie met één van beide producten<sup>22</sup>.

### **Combinatie van nasaal ipratropium en perorale H<sub>1</sub>-antihistaminica in vergelijking met perorale H<sub>1</sub>-antihistaminica**

Combinatie van nasaal ipratropium en perorale H<sub>1</sub>-antihistaminica vermindert de neusloop ten opzichte van een perorale H<sub>1</sub>-antihistaminica alleen<sup>22</sup>.



**Combinatie van nasale corticosteroiden of nasale H<sub>1</sub>-antihistaminica en nasale vasoconstrictoren in vergelijking met nasale corticosteroiden of H<sub>1</sub>-antihistaminica afzonderlijk**

Het toevoegen van nasale vasoconstrictoren aan nasale corticosteroiden of H<sub>1</sub>-antihistaminica heeft geen voordelen ten opzichte van monotherapie met nasale corticosteroiden of H<sub>1</sub>-antihistaminica. Zelfs bij therapeutische doses kunnen zij ernstige ongewenste effecten geven zoals hypertensie, psychose en hallucinaties<sup>18</sup>.

*1 RCT voor elke vergelijking<sup>22</sup>.*

## 5. Ongewenste effecten, contra-indicaties en klinisch relevante interacties

De klinisch meest relevante ongewenste effecten en contra-indicaties worden in deze Transparantiefiche vermeld bij de bespreking van de geneesmiddelen in vergelijking met placebo (p. 6) en van de geneesmiddelen onderling (p. 12).

Voor uitgebreide lijsten van ongewenste effecten en contra-indicaties verwijzen we naar de wetenschappelijke bijsluiters en gespecialiseerde bronnen.

### Klinisch relevante interacties voor de verschillende geneesmiddelengroepen gebruikt bij hooikoorts

#### Orale H<sub>1</sub>-antihistaminica

- Met terfenadine, dat in oktober 2001 werd teruggetrokken van de markt, is verlenging van het QT-interval beschreven, met soms fataal verlopende "torsades de pointes". Het is niet uitgesloten dat dit probleem ook zou kunnen optreden met recenter geïntroduceerde H<sub>1</sub>-antihistaminica zoals ebastine, fexofenadine, loratadine en mizolastine, waarvan sommige een gelijkaardig metabolisme hebben als terfenadine. Verlenging van het QT-interval werd vooral beschreven bij hoge doses terfenadine, en bij associatie aan stoffen die de afbraak remmen zoals:
  - pompelmoessap
  - antimycotica van de azoolgroep (itraconazol, ketoconazol en miconazol)
  - bepaalde macroliden (vooral clarithromycine en erythromycine)
  - protease-inhibitoren
  - associatie aan aritmogene geneesmiddelen<sup>18</sup>.
- De meeste H<sub>1</sub>-antihistaminica kunnen het sederend effect van andere psychofarmaca en van alcohol potentialiseren<sup>18</sup>.

#### Leukotriënenreceptorantagonisten

Omdat montelukast wordt gemetaboliseerd door CYP3A4 is een interactie mogelijk bij gelijktijdig gebruik van inductoren van CYP3A4 zoals fenytoïne, fenobarbital of rifampicine. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van middelen die voornamelijk door CYP2C8 worden gemetaboliseerd, aangezien uit in vitro onderzoek is gebleken dat montelukast een krachtige remmer van CYP2C8 is.

#### Orale decongestiva

Pseudo-efedrine heeft verschillende ernstige potentiële interacties

Het risico van tachycardie en hypertensie door sympathicomimetica verhoogt bij gelijktijdig gebruik van een MAO-inhibitor<sup>18,41</sup>.

Er is een groter risico van ergotisme bij gezamenlijk gebruik van ergotamine of methysergide en pseudo-efedrine<sup>41</sup>.

#### Lokale preparaten









Er worden geen interacties gemeld.

#### Hyposensibilisatie

Gecontra-indiceerd in geval van een behandeling met  $\beta$ -blokkers<sup>21</sup>.



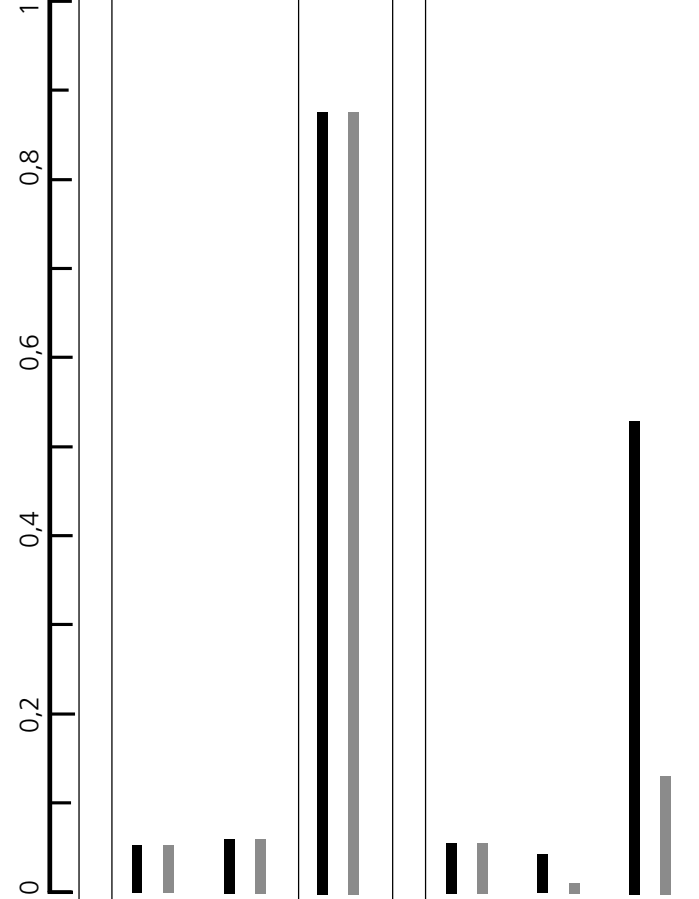
## 6. Prijsvergelijking voor de geneesmiddelen bij hooikoorts

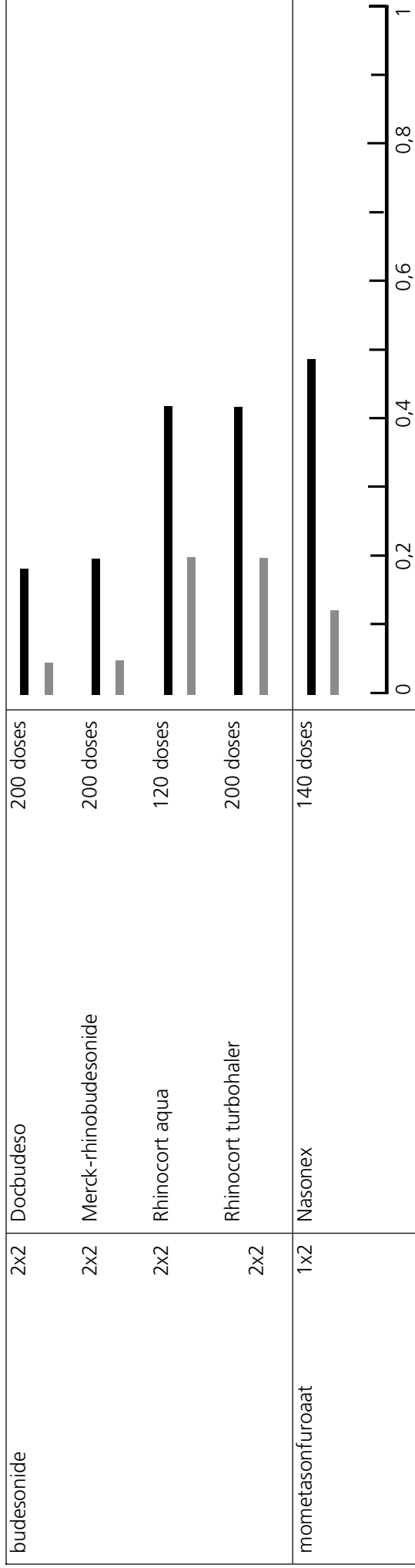
### ORALE MIDDELEN

Product / dagdosis	Merknaam / verpakking / sterkte	 Publieksprijs voor 1 dag behandeling <sup>1</sup> Remgeld voor 1 dag behandeling voor gewone verzekerden <sup>1</sup>
<b>Niet-sederende H1-antihistaminica</b>		
cetirizine 10 mg	Cetirizine : terugbetaalbare specialiteiten in de categorie « goedkoop » <sup>1,2</sup> 10 mg  Cetirizine: terugbetaalbare specialiteiten niet in de categorie "goedkoop" <sup>1,3</sup> 10 mg  Cetirizine: niet-terugbetaalbare specialiteiten <sup>1,4</sup> 10 mg	
loratidine 10 mg	Loratidine: terugbetaalbare specialiteiten in de categorie « goedkoop » <sup>1,5</sup> 10 mg  Loratidine: terugbetaalbare specialiteiten niet in de categorie "goedkoop" <sup>1,6</sup> 10 mg  Loratidine: niet-terugbetaalbare specialiteiten <sup>1,7</sup> 10 mg	
desloratidine 5 mg	Aerius 30 compr. à 5 mg	
ebastine 10 mg	Estivan 40 compr. à 10 mg	
mizolastine 10 mg	Mizollen 20 compr. deelb. à 10 mg	
fexofenadine 120 mg	Telfast 20 compr. à 120 mg	
levocetirizine 5 mg	Xyzall 40 compr. à 5 mg	


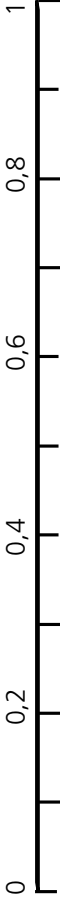










<b>Andere H1-antihistaminica ( met allergische rhinocconjunctivitis als indicatie )</b>		
difenhydramine 150mg	R Calm 20 compr. deelb. à 50 mg	
dimetindeenmaleaat 3mg	Fenistil 20 drag. à 1 mg	
bucclizine 50mg	Longifene 25 compr. deelb. à 25 mg	
cyproheptadinehydrochloride 12mg	Periactin 100 compr. deelb. à 4 mg	
alimemazine 15mg	Theralene 50 compr. deelb. à 10 mg	

## LOKALE MIDDELEN VOOR NASAAL GEBRUIK

Product / aantal toedieningen (per neusgat)		Merksnaam / verpakking		 Publieksprijs voor 1 dag behandeling <sup>1</sup>  Remgeld voor 1 dag behandeling voor gewone verzekerden <sup>1</sup>
				
<b>H1-antihistaminica</b>				
azelastine	2x1	Allergodil neusspray	10 ml	
		Otrivine Anti-Allergie neusspray	10 ml	
levocabastine	2x2	Livostin neusspray	100 doses	
<b>Natriumcromoglycaat (alleen profylactisch)</b>				
natriumcromoglycaat	4x1	Cromonez-pos 2% neusdruppels	15 ml	
		Lomusol 2% neusdruppels	13,5 ml	
		Lomusol 4% neusspray	100 doses	
<b>Corticosteroiden</b>				
beclometason	2x2	Beclometatop	200 doses	
	2x2	Beconase Aqua	200 doses	
flunisolide	2x2	Syntaris	240 doses	
fluticason	1x2	Flixonase aqua	150 doses	



## LOKALE MIDDELEN VOOR OFTALMOLOGISCH GEBRUIK<sup>8</sup>

Product / aantal toedieningen (per oog)	Merksnaam / verpakking	 Publieksprijs voor 1 dag behandeling <sup>1</sup> Remgeld voor 1 dag behandeling voor gewone verzekerden <sup>1</sup>
		
<b>H1-antihistaminica</b>		
azelastine	2x1 Allergodil 6 ml	
lodoxamide	4x1 Alomide 5 ml	
emedastine	2x1 Emadine 5 ml	
levocabastine	2x1 Livostin 4 ml	
olopatadine	2x1 Opatanol 5 ml	
epinastine	2x1 Relestat 5 ml	
<b>Natriumcromoglycaat (alleen profylactisch)</b>		
natriumcromoglycaat	4x1 Cromabak 10 ml	
	Cromophtha-pos 10 ml	
	Opticrom 10 ml	
		

1. De vermelde "prijs voor 1 dag behandeling" is voor elke specialiteit berekend op basis van de prijs van de grootste verpakking, aan de posologie die wordt vermeld in de eerste kolom (situatie juli 2008). Voor de producten waarvoor meerdere specialiteiten bestaan (cetirizine, loratadine), wordt het gemiddelde van de "prijs voor 1 dag behandeling" van de verschillende specialiteiten gegeven. De indeling 'terugbetaalbare specialiteiten in de categorie "goedkoop"', 'terugbetaalbare specialiteiten niet in de categorie "goedkoop"' en 'niet-terugbetaalbare specialiteiten' is gebaseerd op de gegevens op de website [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be) (situatie juli 2008; voor meer uitleg over "goedkope" geneesmiddelen, zie Folia Pharmacotherapeutica december 2005). Van elke specialiteit werd slechts de grootste verpakking geselecteerd. Bron prijzen: website BCFI (juli 2008).
2. Cetirizine terugbetaalbare specialiteiten in de categorie "goedkoop": Cetirizine EG®, Cetirizine Ratiopharm®, Cetirizine Sandoz®, Cetirizine Teva®, Cetirizine Ucb®, Histimed®, Merck-Cetirizine®.
3. Cetirizine 'terugbetaalbare specialiteiten niet in de categorie "goedkoop": Zyrtec®.
4. Cetirizine 'niet terugbetaalbare' specialiteiten: Hyperpoll®, Reactine®.
5. Loratidine terugbetaalbare specialiteiten in de categorie "goedkoop": Rupton®, Loratidine EG®, Loratidine Sandoz®, Loratidine Teva®, Merck-Loratidine®.
6. Loratidine 'terugbetaalbare specialiteiten niet in de categorie "goedkoop": Claritine®.
7. Loratidine 'niet terugbetaalbare' specialiteiten niet terugbetaalde vormen: Sanelor®.
8. Ook een aantal oftalmologische preparaten die NSAID bevatten hebben de indicatie "allergische conjunctivitis". Ze worden niet in de tabel opgenomen omdat hun plaats in de behandeling van allergische conjunctivitis niet duidelijk is.



## REFERENTIES

1. de Monchy JGR. Antihistaminica bij seizoensgebonden allergische rhinoconjunctivitis. *Geneesmiddelenbulletin* 2002;36:39-45.
2. Sheikh A, Panesar SS, Dhama S. Seasonal allergic rhinitis. *Clin Evid* 2005;13:684-95.
3. Anonymous. Allergic rhinitis. Prodigy 2005. <http://www.prodigy.nhs.uk/Portal/Guidance/GuidanceList.aspx>
4. Crobach MJJS, Jung HP, Toorenburg-Beijer B, van der Wal J, van Leeuwen JTH, van Puijenbroek EP. NHG-standaard Allergische en hyperreactieve rhinitis. *Huisarts Wet* 1995;38:216-27.
5. Long A, McFadden C, DeVine D, Chew P, Kupelnick B, Lau J. Management of allergic and nonallergic rhinitis. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) may 2002. <http://www.ahrq.gov/clinic/>
6. De Sutter A. Zijn intranasale corticosteroiden beter dan antihistaminica bij allergische rhinitis? *Minerva* 2000;3:65-7. Commentaar op Weiner JM, Abramson MJ, Puy RM. Intranasal corticosteroids versus oral H<sub>1</sub> receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998;317:1624-9.
7. Anonymous. Conjunctivitis – allergic. Prodigy February 2005. <http://www.prodigy.nhs.uk/Portal/Guidance/GuidanceList.aspx>
8. Anonymous. Oral antihistamines for allergic disorders. *Drug and Therapeutics Bulletin* 2002;40:59-62.
9. Anonymous. Desloratadine. Me too: juste un métabolite actif de la loratadine. *La Revue Prescrire* 2002;22:335-6.
10. Farmacotherapeutisch Kompas 2006. College voor Zorgverzekeraars. Nederland. <http://www.cvzkompassen.nl/fk>
11. Anonymous. Allongement de l'intervalle QT et antihistaminiques H<sub>1</sub>. Faire la balance bénéfices-risques. *La Revue Prescrire* 2002;22:494-6.
12. Anonymous. Enantiomeren in plaats van racemische mengsels: een vooruitgang? *Folia Pharmacotherapeutica* 2003;30:104-5.
13. Anonymous. Lévocétirizine. Me too: juste l'énantiomère actif de la cétirizine. *La Revue Prescrire* 2003;23:411-2.
14. Anonymous. Desloratadine. *Geneesmiddelenbulletin* 2001;35:138.
15. Anonymous. Fexofenadine. *Geneesmiddelenbulletin* 1998;32:34.
16. Anonymous. Leukotriene receptor antagonists – an update. *Drug and Therapeutics Bulletin* 2005;43:85-88.
17. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:S147-334.
18. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Brussel 2005 <http://www.bcfi.be>
19. Anonymous. Leserbrief: Depot-kortikosteroïde sind obsolet. *Arzneimittelbrief* 1998;32:80.
20. Anonymous. Immunotherapie bij hooikoorts. *Geneesmiddelenbulletin* 2000;34:38.
21. Anonymous. Immunotherapie bij allergische rhinitis. *Folia Pharmacotherapeutica* 2001;28:97.
22. McCrory DC, Williams JW, Dolor RJ, Gray R, Kolimaga J, Reed S, Sundry J, Witsell D. Management of allergic rhinitis in the working-age population. Evidence Report/Technology Assessment Number 67. Agency for Healthcare Research and Quality. March 2003. <http://www.ahrq.gov/clinic/>
23. Radcliffe MJ, Lewith GT, Turner RG, Prescott P, Church MK, Holgate ST. Enzyme potentiated desensitisation in treatment of seasonal allergic rhinitis: double blind randomised controlled study. *BMJ* 2003;327:251-7.
24. Wilson DR, Torres Lima M, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No.: CD002893. DOI: 10.1002/14651858.CD002893.
25. Anonymous. Probiotics for atopic diseases. *Drug and Therapeutics Bulletin* 2005;43:6-8.
26. Casale TB, Condemi J, LaForce C, Nayak A, Rowe M, Watrous M et al. Effect of omalizumab on symptoms of seasonal allergic rhinitis. A randomised controlled trial. *JAMA* 2001;286:2956-7.
27. Taspinar A. Ketotifen. *Geneesmiddelenbulletin* 2002;36:90.
28. Anonymous. New drugs. Levocabastine hydrochloride. *Austr Presc* 1996;19:81-3.
29. Owen CG, Shah A, Henshaw K, Smeeth L, Sheikh A. Topical treatments for seasonal allergic conjunctivitis: systematic review and meta-analysis of efficacy and effectiveness. *British Journal of General Practice* 2004;54:451-6.
30. van Oppenraay M. Desloratadine. *Geneesmiddelenbulletin* 2001;35:138-9.
31. Anonymous. Fexofénadine. La terféenadine sans la cardiotoxicité. *La Revue Prescrire* 1998;18:572-4.
32. Anonymous. Ebastine. *Geneesmiddelenbulletin* 1997;31:34-5.
33. Anonymous. Ebastine. Me too: un antihistaminique H<sub>1</sub> supplémentaire, sans plus. *La Revue Prescrire* 2002;22:493.
34. Anonymous. Cétirizine. Ne pas banaliser un antihistaminique H<sub>1</sub>, même peu sédatif. *La Revue Prescrire* 2004;253:574.
35. Anonymous. Mizolastine. *Geneesmiddelenbulletin* 1998;32:61-2.
36. 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. Commentaar in ACP Journal Club 2004;141:45.
37. Anonymous. Langzeiteffektivität einer Gräserpollen-Immuntherapie. *Arzneimittelbrief* 1999;33,71.
38. Anonymous. Behandeling van seizoensgebonden allergische rhinitis. *Folia Pharmacotherapeutica* 1999;26:6-7.
39. Anonymous. Triamcinolon. *Geneesmiddelenbulletin* 1998;32:130.
40. Anonymous. Olopatadine. Me too: un collyre antihistaminique, sans plus. *La Revue Prescrire* 2004;24:175-1.
41. Harvey R, Hannan SA, Badia L, Scadding G. Nasal saline irrigations for the symptoms of chronic rhinosinusitis. *Cochrane database of systematic reviews* 2007, issue 3. Art No.:CD006394.DOI:10.1002/14651858.CD006394.pub2.

42. Bahls C. In the clinic: Allergic rhinitis. Ann Intern Med 2007;246 ITC 4-14.
43. Anonymous. Pollen de phéole des prés. Rhume des foins: traiter 4 mois pour gagner 4 jours. La Revue Prescrire 2007;288:728
44. Anonymous. Rhinite allergique saisonnière. La Revue Prescrire 2007;27:752