

Allergische Rhinitis

Praktijkproject Koen Thomeer, 2004-05

Medisch Centrum voor Studenten, KULeuven

1. Inleiding

In de algemene bevolking is de prevalentie van allergische rhinitis ongeveer 100 per 1000 personen per jaar.¹ In huisartsenregistraties is de prevalentie van allergische rhinitis 12 per 1000 patiënten per jaar. Allergische rhinitis komt voornamelijk voor tussen 5 en 45 jaar met een piek tussen 15 en 24 jaar.² De incidentie van allergische rhinitis in de huisartspraktijk is de laatste 20 jaar verdubbeld.³

Alhoewel de prevalentie en incidentie van allergisch rhinitis relatief hoog is, was mijn kennis beperkt tot de informatie die de farmaceutische vertegenwoordigers mij brachten. Deze was daarbij vaak tegenstrijdig en beperkt tot enkel het promoten van hun product. De vragen werden meestal omzeild door middel van 'een uitlokkend schuldgevoel' of artikels-die-men-juist-niet-bijhad-en-nog-zeker-gingen-opsturen-maar-nooit-gebeurde.

Ik stelde mij toen de vraag wat de invloed was van de farmaceutische vertegenwoordigers op ons voorschrijfgedrag, alsook wat de invloed nog zou zijn na het maken van een goede richtlijn.

2. Opzet van de studie

In mijn studieopzet heb ik verschillende fouten gemaakt waarvan ik mij in het begin niet bewust van was. Ik laat deze fouten in mijn beschrijving staan en bespreek ze verder in de bespreking van dit artikel.

2.1 Inclusie en exclusiecriteria

Ik baseerde mijn inclusiecriteria op de definitie van allergische rhinitis zoals gespecificeerd in de MeSH-database:

Rhinitis, Allergic, Perennial: Inflammation of the mucous membrane of the nose similar to that found in hay fever except that symptoms persists throughout the year. The causes are usually airborne allergens, particularly dusts, feathers, molds, animal fur, etc

Aangezien deze definitie verwees naar 'hay fever' (hooikoorts) heb ik mijn inclusiecriteria ook verbreed naar deze definitie:

Hay Fever: A seasonal variety of allergic rhinitis, marked by acute conjunctivitis with lacrimation and itching, regarded as an allergic condition triggered by specific allergens.

In se baseren beide definities zich op elkaar, wat theoretisch gezien een foute manier van definiëren is, echter de definities geven genoeg informatie om mijn inclusiecriteria op te stellen.

Inclusiecriteria:

- sinds meer dan 4 weken waterige/purulente loopneus, jeukende neus of niezen
- OF
- gekende seizoensgebonden allergie waardoor patiënt de bovengenoemde symptomen krijgt

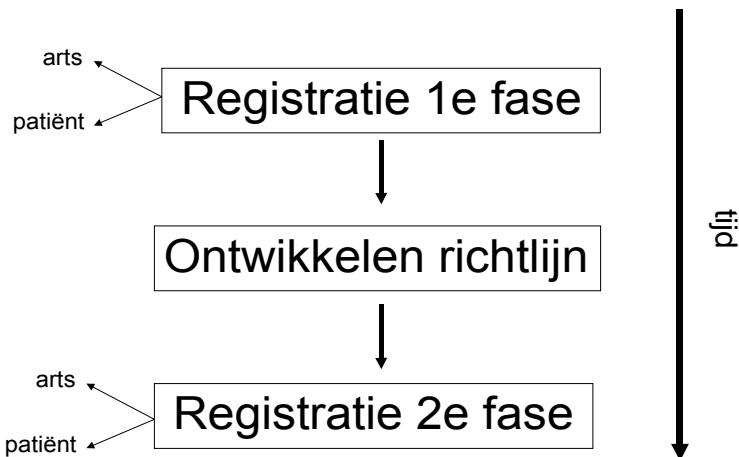
In mijn exclusiecriteria wilde ik zeker de rhinitisen van infectieuze oorsprong excluderen, alsook de patiënten die reeds een desensibilisatiebehandeling volgen. Die niet-nederlandstalige patiënten heb ik ook geëxcludeerd wegens praktische overwegingen.

Exclusiecriteria:

- koorts ($>38,0^{\circ}\text{C}$) of tekens van een virale luchtweginfectie
OF
- onder desensibilisatiebehandeling
OF
- niet Nederlandstalig

2.2 Registratieprocedure

Er zijn in totaal 2 registratieperiodes: één zonder de implementatie van de richtlijn (1ste fase) en de andere met de implementatie van de opgezochte richtlijn (2de fase).



Afbeelding 1: Registratieverloop

In de 1ste fase en 2de fase registreerde ik:

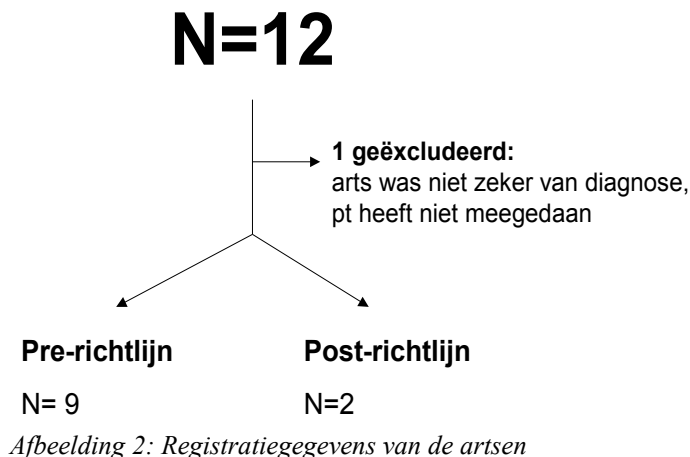
- aan de kant van de arts:
 1. de symptomen van de patiënt
 2. medicatiegebruik van de patiënt
 3. voorschrijfgedrag van de arts
- aan de kant van de patiënt (in functie van de tijd, max 30 dagen)
 1. de symptomen van de patiënt in functie van de tijd (0 tot 4)
 2. het medicatiegebruik van de patiënt in functie van de tijd (0 tot 4)
 3. de levenskwaliteit van de patiënt in functie van de tijd (0 tot 9)

Ik had hiermee verschillende doelen op het oog:

- het voorschrijfgedrag te weten te komen van de arts
- het effect van de richtlijn en de moeilijkheden ervan te vinden
- het medicatiegebruik van de patiënt op te volgen in functie van
 - de symptoomcontrole
 - de levenskwaliteit
- kijken wat het effect is van de medicatie op de patiënt

3. Registratie

3.1. Registratie door artsen



Er zijn in totaal 12 registraties door artsen gebeurd. Eén is geëxcludeerd omdat de arts niet zeker was van zijn diagnose. 9 registraties behoren tot fase 1 en 2 behoren tot fase 2.

Pre-richtlijn		
H1-antihistaminica	Intranasale corticoïden	Verwijzing specialist
Xyzall	2 Nasonex	5 Allergieraadpleging 2
Livostin	1 Dexarhinospray	1
Cetirizine	1	
Post-richtlijn		
H1-antihistaminica	Intranasale corticoïden	Verwijzing specialist
Clarinase	1 Merck-rhinobudisonide	1

3.2 Registratie door de patiënt

Er is slechts 1 patiënt die zijn registratieformulier heeft teruggestuurd. Aangezien dit niet significant is, zijn deze resultaten buiten beschouwing gelaten.

4. Opzetten van een richtlijn

In de NHG-standaard is er een richtlijn voor allergische rhinitis uit 1996.

Indicatie	Allergische rhinitis* met intermitterend klachten of met allergische conjunctivitis ('hooikoorts')	Allergische rhinitis met continu klachten of uitgesproken obstructie
Volwassenen	cetirizine 10 mg 1 dd loratadine 10 mg 1 dd <i>Gebruik: 'zo nodig'</i>	budesonide** nevel 100 µg/dosis 2 verst per neusgat 1 dd cromoglicinezuur 20 mg/ml 2 verst per neusgat 2-4 dd <i>Gebruik: dgl gedurende 4 wkn</i>
Bij voldoende effect na 4 wkn	<i>Verminder frequentie</i>	<i>Verminder tot laagst effectieve dosis; evt. gebruik 'zo nodig'</i>
Bij onvoldoende effect na 4 wkn	<i>Probeer ander antihistaminicum of voeg lokaal corticosteroid toe</i>	<i>Voeg antihistaminicum toe of vervang cromoglicinezuur door lokaal corticosteroid</i>

Men gebruikt hier vooral cetirizine en loratidine bij intermitterende klachten of hooikoorts en budisonide en cromoglycaat bij continue klachten of bij uitgesproken obstructie. Echter over cromoglycaat is er niks te vinden in andere belangrijke bronnen zoals Clinical Evidence, CENTRAL

of Cochrane. Het BCFI maakt zelfs melding dat dit enkel preventief kan gebruikt worden. Aangezien de richtlijn redelijk oud is, ben ik verder gaan zoeken in Clinical Evidence:

Clinical evidence handelt alleen over seizoensgeboden allergische rhinitis

Levenskwaliteit

Er is slechts één RCT dat bewezen heeft dat het de levenskwaliteit *alook* de rhinitis symptomen verbetert: **oraal fexofenadine**.

Er is slechts één systematic review dat bewijst dat **montelukast** de levenskwaliteit verbetert tov placebo.

Er is slechts één systematic review dat bewijst dat de combinatie **montelukast + loratidine** de levenskwaliteit verbetert tov placebo. Echter er is niet bewezen dat de combinatie meer effectief is dan montelukast of loratidine alleen.

Intranasale antihistaminica, intranasaal ipratropium bromide, orale decongestiva, orale decongestiva met orale antihistaminica, andere orale antihistaminica: **geen RCT gevonden** die deze middelen de levenskwaliteit beïnvloeden.

Geen RCT's over **nasale antihistaminica** ivm levenskwaliteit.

Rhinitis symptomen

acrivastine, azatadine, brompheniramine, cetirizine, desloratidine, ebastine, loratidine, and mizolastine: gaven een verbetering van rhinitis symptomen tov placebo. Sedatie en slaperigheid waren de meest gekende neveneffecten

Oraal pseudoefedrine + oraal antihistaminica: gaven een verbetering van de symptomen, zelfs meer dan pseudoefedrine, oraal antihistaminica of placebo alleen

Intranasaal levocabastine: RCT vonden een duidelijke verbetering vergeleken met placebo.

Montelukast gaf een significante verbetering vd symptomen tov placebo.

Er is slechts één systematic review dat bewijst dat de combinatie **montelukast + loratidine** de symptomen verbeteren tov placebo. Echter er is niet bewezen dat de combinatie meer effectief is dan montelukast of loratidine alleen.

Intranasaal azelastine: RCT's spreken elkaar tegen

Intranasaal versus orale antihistaminica: 2 RCT's vinden geen significant verschil in de symptomen

Intranasaal ipratropiumbromide: geen RCT gevonden

Wat nog te onderzoeken is in Clinical Evidence: Cromoglycaat, corticosteroiden

Clinical Evidence heeft blijkbaar alleen informatie over de antihistaminica. Jammer genoeg is er nog geen vergelijkende informatie met de topische corticosteroiden.

Wegens de beperkte informatie ben ik nog gaan verder zoeken in de Cochrane Database of Systematic Reviews, echter er waren geen reviews over allergische rhinitis te vinden.

Met deze informatie beschouwde ik dat de NHG-standaard voldeed, cromoglycaat buiten beschouwing gelaten. Daarmee werd de volgende richtlijn uitgevaardigd:

Stap 1A: Allergische rhinitis met intermitterend klachten of met allergische conjunctivitis ('hooikoorts')				prijs	kost/dag
cetirizine	oraal	1x/d	Cetirizine Bexal 50 tabl	9,11 €	0,1822
loratidine	oraal	1x/d	Loratidine Teva 50 tabl	9,20 €	0,184
levocabastine	nasaal	2x 2 /dag	Livostin neusspray	10,47 €	0,8376
fexofenadine	oraal	1x/d	Telfast 120mg (180mg)	6,77 € (14,77 €)	0,3385 (0,7385)
fenylefrinehydrochloride 10 mg + chloorfenaminemaleaat 4 mg	oraal	3-4x/d	Rhinathiol antirhinitis tabletten	5,07 €	0,3803 – 0,507
pseudo-efedrinehydrochloride 60 mg + triprolidinehydrochloride 2,5 mg	oraal	2-3x/d	Actifed tabletten	4,44 €	0,296 – 0,444
pseudo-efedrinesulfaat 120 mg + loratidine 5 mg	oraal	2x/d	Clarinase repetabs	6,99 €	0,9985
pseudo-efedrinesulfaat 240 mg + loratidine 10 mg	oraal	1x/d	Clarinase Once Daily	7,66 €	1,0943
pseudo-efedrine 120 mg + cetirizine 5 mg	oraal	2x/d	Cirus	7,29 €	1,0414
Stap 1B: Allergische rhinitis met continu klachten of uitgesproken obstructie					
budesonide (100 µg)	nasaal	1x/d	Rhinocort turbohaler	5,35 €	0,0535
budesonide (50 µg)	nasaal	1x/d	Merck-rhinobudesonide	2,48 €	0,0248
beclometason	nasaal	4x1/d of 2x2/d	Beconase aqua	1,92 €	0,0768
flunisolide	nasaal	2x2/d	Syntaris	2,51 €	0,0836
fluticasonpropionaat	nasaal	1x2/d	Flixonase aqua	4,58 €	0,1221
mometason	nasaal	1x1-2/d	Nasonex	4,27	0,061-0,122
Stap 2: indien teveel neveneffecten of indien niet werkt					
verwijzen voor desensibilisatie					

	Antihistaminica (Stap 1A)	Corticoïden (Stap 1B)
Bij voldoende effect na 4 wkn	<i>Verminder frequentie</i>	<i>Verminder tot laagst effectieve dosis; evt. gebruik 'zo nodig'</i>
Bij onvoldoende effect na 4 wkn	<i>Probeer ander antihistaminicum of voeg lokaal corticosteroid toe</i>	<i>Voeg antihistaminicum toe</i>

De richtlijn is dus vooral gebaseerd op antihistaminica, antihistaminica gecombineerd met een decongestiva, corticosteroiden en een desensibilisatiebehandeling. Aangezien in verschillende richtlijnen er geen voorkeur gegeven wordt aan een welbepaald product, wordt er ook gekozen voor het goedkoopste product in de desbetreffende klasse. Praktisch gezien komt dit dan ook neer op de studiereferentieproducten van die klasse (cetirizine, budisonide, efedrine).

5. Bespreking

5.1. Registratieprocedure

In de registratieprocedure zijn er verschillende fouten gebeurd:

1. Men kan niet het effect van de medicatie onderling vergelijken, indien dit niet dubbelblind gebeurt. Dit was zeker niet het geval in onze studie.
2. Het voorschrijfgedrag van de arts, de therapietrouw van de patiënt alsook zijn opvolging zijn allemaal beïnvloedbaar door de studie zelf.

5.2. Registratie

Er zijn voor de artsenregistratie maar 12 patiënten geregistreerd, waarvan slechts 2 in de 2de fase. Er zijn naar verschillende oorzaken gezocht waarom de registratie zo laag was:

- de periode van registratie viel niet in het pollenseizoen. We hebben daarom onze 1ste fase verlengd, met het idee dat de 2de fase meer gevallen zou geven. Dit bleek echter niet het geval.
- misschien was de vragenlijst te ingewikkeld

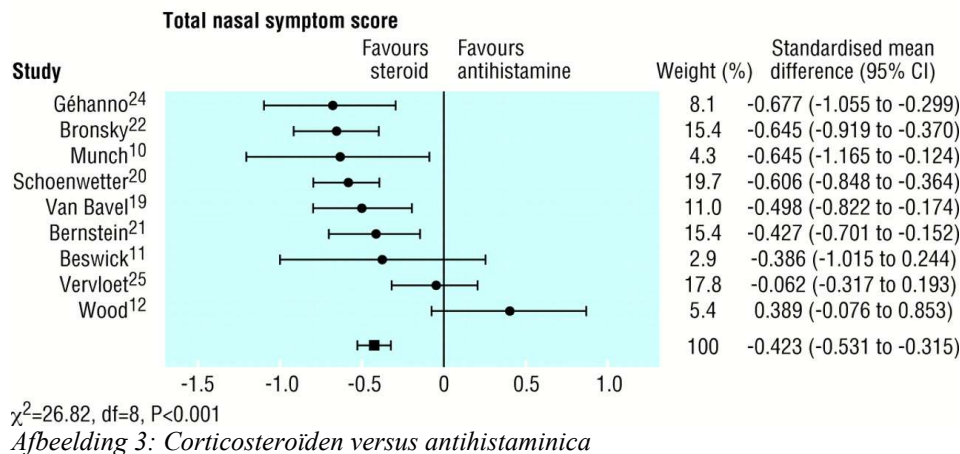
Aan de kant van de patiëntenregistraties is er maar 1 patiënt geregistreerd. Elke patiënt is nog opgebeld geweest om de vragenlijst alsnog terug te sturen, echter zonder succes.

Het enige wat men kan concluderen aan de hand van het relatief hoog aantal Nasonex dat gebruikt is, dat er mogelijks een invloed bestaat van de farmaceutische vertegenwoordigers. Echter, het aantal registraties is hiervoor te laag om algemene conclusies te kunnen trekken.

5.3. Opzetten van een richtlijn

Dit gedeelte was redelijk moeilijk. De NHG-standaard was redelijk oud en een andere richtlijn was niet direct beschikbaar. Clinical Evidence beperkte zich daarbij alleen maar tot de antihistaminica, waardoor er geen vergelijkende uitspraak kon gemaakt worden over de corticosteroiden en de desensibilisatiebehandeling.

Nadien ben ik via Minerva te weten gekomen dat er een review in de BMJ⁴ was dat de nasale corticosteroiden wel met de antihistaminica vergeleek. Hier werd geconcludeerd dat de nasale corticosteroiden een veel betere symptoomcontrole gaven dan de orale antihistaminica.



Hierbij kan men dus concluderen dat de opgestelde richtlijn niet valide was.

5.4. Wat heb ik hieruit geleerd?

In verband met de registratie heb ik het volgende geleerd:

1. Voor onvoorspelbare aandoeningen, zoals allergie, heeft men een langere registratieperiode nodig om zo beïnvloedbare factoren, zoals het weer, te omzeilen.
2. Men moet nakijken of de doelen van de registratie valide zijn en zonodig deze door iemand met ervaring na te laten kijken.
3. Het principe van praktijkproject, hetgeen vroeger een praktijkverbeteringsproject was, maakt dat de manier van registreren al vaststaat (fase 1 → richtlijn → fase 2). Dit is eigenlijk in tegenstrijd met het principe van een studie, waar de registratieprocedure gemaakt wordt in functie van het doel van de studie.

In verband met het maken van een richtlijn heb ik het volgende geleerd:

1. Een richtlijn/standaard is relatief in tijd en situatie. Het geeft je echter wel een goed idee waarmee men bezig is.
2. We hebben weinig opleiding gehad in het opzoeken van literatuur, het is nochtans een noodzakelijke hoeksteen van de geneeskunde.

1 De prevalentie van hooikoorts in de Deense bevolking is 74%.¹ In een bevolkingsonderzoek in een dorp in de VS was de prevalentie voor allergische rhinitis 90%.² Onder 7.000 tweelingen in Zweden werd door middel van zelfrapportage een (cumulatieve) prevalentie van allergische rhinitis van 150 gevonden.³ Uit een onderzoek onder de totale populatie van Londense huisartspraktijken bleek de prevalentie van niet-allergische rhinitis 110 te zijn.⁴ Twintig procent van de patiënten met allergische rhinitis heeft astma, 30 tot 60% van de astmapatiënten heeft allergische rhinitis.²

1. Pedersen PA, Kamper-Jorgensen F, Weeke ER. Forekomst af hofefer i den voksne danske befolkning. *Ugeskr Laeg* 1980;49:3269-71.
2. Broder I, Higgins MW, Mathews KP, Keller JP. Epidemiology of asthma and allergic rhinitis in a total community, Tecumseh, Michigan. III. Second survey of the community. *J Allergy Clin Immunol* 1974;53:127-38.
3. Edfors-Lubs ML. Allergy in 7,000 twin pairs. *Acta Allergol* 1971;26:249-85.
4. Sibbald B, E Rink. Epidemiology of seasonal and perennial rhinitis: clinical presentation and medical history. *Thorax* 1991;46:895-901.

2 De incidentie- en prevalentiecijfers in de huisartspraktijk zijn ontleend aan de CMR en het Transitieproject.^{1,2} Deze cijfers zijn vergelijkbaar met die van Denemarken en Engeland.^{3,4} In een onderzoek bleek 64% van de hooikoorts patiënten en 35% van de chronische (niet-seizoensgebonden) allergische rhinitis als zodanig geregistreerd bij de huisarts.⁵

1. Van de Lisdonk EH, Van den Bosch WJHM, Huygen FJA, Lagro-Janssen ALM. Ziekten in de huisartspraktijk. Utrecht: Bunge, 1994.
2. Lamberts H. In het huis van de huisarts. Verslag van het transitieproject. Lelystad: Meditekst 1991.
3. Pedersen PA, Kamper-Jorgensen F, Weeke ER. Forekomst af hofefer i den voksne danske befolkning. *Ugeskr Laeg* 1980;49:3269-71.
4. Fleming DM, Crombie DL. Prevalence of asthma and hay fever in England and Wales. *Br Med J* 1987;294:279-83.
5. Sibbald B, Rink E. Labelling of rhinitis and hay fever by doctors. *Thorax* 1991;46:378-81.

3 De incidentie van allergische rhinitis verdubbelde in de CMR van 2 in 1971 naar 4 in 1988.¹ De prevalentie van hooikoorts bij de medische keuring van Zweedse rekruten steeg van 46 in 1971 naar 84 in 1981.² De National Morbidity Survey laat een stijging zien van de prevalentie van 10 naar 20%.³ De prevalentie van positieve huidreacties op een mix van 5 allergenen steeg bij een cohort van 1333 personen van 39% naar 51% in een periode van 8 jaar.⁴ In een onderzoek in de algemene bevolking steeg het aantal positieve huidtesten op gras, huisstofmijt en huisstof van 23% in 1974 naar 46% in 1988.⁵

1. Van de Lisdonk EH, Van den Bosch WJHM, Huygen FJA, Lagro-Janssen ALM. Ziekten in de huisartspraktijk Utrecht: Bunge, 1994.
2. Aber N. Asthma and allergic rhinitis in Swedish conscripts. *Clin Exp Allergy* 1989;19:59-63.
3. Fleming DM, Crombie DL. Prevalence of asthma and hay fever in England and Wales. *Br Med J* 1987;294:279-283.
4. Barbee R, Kaltenborn W, Lebowitz M, Burrows B. Longitudinal changes in allergen skin test reactivity in a community population sample. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:16-24.
5. Sibbald B, Rink E, D'Souza M. Is atopy increasing? *Br J Gen Pract* 1990;40:338-40.

4 WEINER JM, ABRAMSON MJ, PUY RM. Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998;317:1624-9.