


# Vurdering av forskjeller i effekt mellom ulike annengenerasjons antihistaminer

Notat fra Kunnskapssenteret  
oktober 2005

 Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

**Om notatet:** Antihistaminer er en gruppe legemidler som benyttes til symptomlindrende behandling av allergisk rhinitt og urtikaria. Allergisk rhinitt har kjennetegn som nysing, renning fra nesen, nesekløe og nesetetthet, ofte kombinert med konjunktivitt (øyekatarr). Forekomsten ser ut til å øke. Urtikaria karakteriseres ved hudvabler og hudrødme. Symptomene kan være daglige eller episodiske og inkludere kløe. **Hovedfunn:** • Denne systematiske litteraturgjennomgangen viser at den eksisterende dokumentasjonen ikke gir grunnlag for klare konklusjoner om eventuelle forskjeller i effekter mellom de forskjellige annengenerasjons antihistaminene. • Det er ikke grunnlag for å konkludere at enkelte annengenerasjons antihistaminer er mer effektive enn andre i behandling av allergisk rhinitt. • For behandling av kronisk idiopatisk urtikaria har vi kun to mindre sammenliknende studier å bygge på, noe som gjør det vanskelig å trekke bastante konklusjoner selv om resultatene viste klare forskjeller mellom preparatene som ble sammenliknet. Resultatene fra den ene studien kan tyde på at cetirizin er mer effektivt enn feksofenadin *(fortsetter på baksiden)*

Tittel	Vurdering av forskjeller i effekt mellom ulike annengenerasjons antihistaminer
Institusjon	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Ansvarlig	John-Arne Røttingen, direktør
Forfattere	Fretheim, Atle Johansen, Karianne
ISBN	82-8121-069-9
Notat	2005
Prosjektnummer	275
Antall sider	39
Oppdragsgiver	Statens legemiddelverk

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt, nytte og kvalitet av metoder, virkemidler og tiltak innen alle deler av helsetjenesten.

Kunnskapssenteret er formelt et forvaltningsorgan under Sosial- og helsedirektoratet. Det har ingen myndighetsfunksjoner og kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

**Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten**

Oslo, oktober 2005

# Innhold

Innhold .....	3
1. Bakgrunn .....	4
2. Introduksjon .....	5
2.1. Allergisk rhinitt .....	5
2.2. Urtikaria .....	5
2.3. Medikamentell behandling .....	5
3. Metode .....	7
3.1. Valg av studier .....	7
3.2. Litteratursøk .....	7
3.3. Vurdering av relevans og studiekvalitet .....	8
3.4. Måling av effekt i kliniske studier med antihistaminer .....	8
3.5. Dataauthenting .....	8
4. Resultater .....	9
4.1. Litteratursøk .....	9
4.2. Studiekvalitet .....	10
4.3. Effekt på symptomer ved allergisk sesongrhinitt .....	10
4.3.1. Sammenliknende studier med ebastin .....	11
4.3.2. Sammenliknende studier med levocetirizin .....	12
4.4. Effekt på symptomer ved allergisk helårsrhinitt .....	12
4.4.1. Sammenliknende studier med ebastin .....	12
4.4.2. Sammenliknende studier med levocetirizin .....	13
4.5. Effekt på symptomer ved urtikaria .....	13
4.6. Uønskede medisinske hendelser .....	13
5. Diskusjon .....	16
6. Konklusjon .....	18
7. Referanser .....	19
8. Vedlegg .....	21
Vedlegg 1: Søkestrategier ved databasesøk .....	21
Vedlegg 2. Skjema for kvalitetsvurderinger .....	28
Vedlegg 3. Helseøkonomiske evalueringer .....	31
Vedlegg 4. Oversikt over sammenliknende studier av annengenerasjons antihistaminer ved allergisk sesongrhinitt fra den systematiske oversikten .....	34
Vedlegg 5. Oversikt over inkluderte sammenliknende studier av annengenerasjons antihistaminer ved allergisk sesongrhinitt .....	36
Vedlegg 6. Oversikt over inkluderte sammenliknende studier av annengenerasjons antihistaminer ved allergisk helårsrhinitt .....	38
Vedlegg 7. Resultat fra den inkluderte sammenliknende studien av annengenerasjon .....	39
antihistaminer ved kronisk idiopatisk urtikaria .....	39

# 1. Bakgrunn

Statens legemiddelverk ba den 30.06.2005 Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten om ”en gjennomgang av dokumentasjonen for antihistaminer for å vurdere om de ulike preparatene har sammenlignbare effekter, eller om enkelte preparater skiller seg ut med hensyn til effekt.”

Følgende legemidler skulle vurderes:

- loratidin
- ebastin
- feksofenadin
- desloratidin
- cetirizin
- levocetirizin

Primært ønsket Legemiddelverket en oversikt over systematiske oversikter, eventuelt supplert med søk etter nyere studier.

Hovedfokus skulle være på studier der komparator er andre antihistaminer og ikke placebo. De aktuelle indikasjonene var allergisk rhinitt og urtikaria (forklaringer på neste side, punkt 2.1).

I tillegg til effektvurderingen ble det også bedt om en vurdering av hvorvidt preparatene skiller seg fra hverandre med tanke på bivirkninger, samt en oppsummering av eventuelle uavhengige legemiddeløkonomiske analyser som måtte være utført.

Tidsfrist ble satt til oktober 2005.

Rapporten er en oppfølging av intensjonene i St.meld. nr 18 (2004–2005) Rett kurs mot riktigere legemiddelbruk der det heter: ”Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten tildeles rollen som faglig uavhengig miljø for informasjon om legemidler, basert på kunnskapsoppsummeringer på legemiddelområdet.”

## 2. Introduksjon

Antihistaminer er en gruppe legemidler som benyttes til symptomlindrende behandling av allergisk rhinitt og urtikaria (se beskrivelse nedenfor).

### 2.1. Allergisk rhinitt

Allergisk rhinitt er klinisk definert som en symptomatisk sykdom i nesen induert av en IgE-mediert betennelsesreaksjon på neseslimhinnen etter allergeneksponering. Kliniske kjennetegn er nysing, renning fra nesen, nesekløe og nesetetthet, ofte kombinert med konjunktivitt (øyekatarr) (1).

Allergisk rhinitt ble tidligere klassifisert som sesongrhinitt eller helårsrhinitt, basert på tidsrom for eksponering. Denne klassifiseringen er brukt i de fleste publiserte studier. Nylig ble det foreslått å endre klassifiseringen til intermitterende (periodevis tilbakevendende) eller persistent (vedvarende) sykdom. I denne rapporten har vi holdt oss til betegnelsene *helårsrhinitt* og *sesongrhinitt*, i og med at dette er benyttet i de forskningsarbeidene vi har vurdert.

Alvorlighetsgraden ved allergisk rhinitt karakteriseres gjerne som (2):

#### Lette plager (Mild)

- Normal søvn
- Ingen hemming av daglige aktiviteter, arbeid, skole, fritid og idrett
- Milde symptomer

#### Moderate til alvorlige plager

Ett eller flere av følgende symptomer:

- Søvnproblemer
- Hemming av daglige aktiviteter, arbeid, skole, fritid og idrett
- Plagsomme symptomer

Prevalensen av allergisk rhinitt synes å være økende, men varierer mye mellom ulike land. Det er usikkert hvor utbredt sykdommen er her til lands, men det har vært rapportert prevalenstall på 20,6 % hos barn mellom 7 og 12 år (3), og på 10 % i alderen 15-70 år (4). En europeisk helseundersøkelse fra 1991 rapporterte en prevalens på 19.5 % (5).

### 2.2. Urtikaria

Urtikaria karakteriseres ved hudvabler og hudrødme. Symptomene kan være daglige eller episodiske og inkludere kløe. Man betrakter urtikaria som kronisk hvis den vedvarer flere ganger i uken i minst 6 uker. Urtikaria utløses av histamin og andre beslektede mediatorer som særlig frigjøres fra mastceller. Årsaken kan være *allergisk*, der det er en reaksjon mellom allergenet og IgE på overflaten av mastceller som fører til histaminfrigjøringen, og *ikke-allergisk*, der mekanismene oftest er ukjente (6).

### 2.3. Medikamentell behandling

Orale antihistaminer regnes ofte som førstevalg ved behandling av sesongrhinitt og helårsrhinitt (2), og som standardbehandling ved urtikaria (6). Antihistaminene virker ved å binde seg til H1-histaminreseptorer på mastcellene. Annengenerasjons antihistaminer ble introdusert for å kunne tilby mer selektiv H1-inhibering enn de opprinnelige antihistaminene

(7). Annengenerasjonspreparatene har generelt lengre doseringsintervall og gunstigere bivirkningsprofil (7).

Forbruket av annengenerasjons antihistaminer til systemisk bruk i perioden 2000 til 2004 er rapportert i publikasjonen ”Legemiddelforbruket i Norge” (8) (se tabell 1). Statistikken er ordnet etter ATC-klassifikasjonsystemet og definert døgndose (DDD)/1000 innbyggere/døgn er benyttet som måleenhet i bearbeidelsen av tallmaterialet. Statistikken sier ikke noe om hvilken indikasjon som ligger bak forbruket av legemidlene.

**Tabell 1.** Forbruket av annengenerasjons antihistaminer 2000 til 2004 (definert døgndose(DDD)/1000 innbyggere/døgn, tall fra Nasjonalt folkehelseinstitutt (8))

<b>ATC-kode</b>	<b>Virkestoff</b>	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>	<b>2004</b>
R06AE07	<b>Cetirizin (10 mg)</b> (Zyrtec, Acura, Reactine, Cetirizin)	16,3	17,3	20,1	18,7	17,6
R06AE09	<b>Levocetirizin (5 mg)</b> (Xyzal)			0,14	1,86	3,5
R06AX13	<b>Loratadin (10 mg)</b> (Clarityn, Loratadin, Versal)	8,8	8,2	7,9	5,8	5,1
R06AX22	<b>Ebastin (10 mg)</b> (Kestine)	3,4	3,4	3,9	3,5	3,6
R06AX26	<b>Feksofenadin (120 mg)</b> (Telfast)	1,9	1,9	1,9	1,7	1,7
R06AX27	<b>Desloratadin (5 mg)</b> (Aerius)		2,5	6,5	9,6	11,9
	<b>Total</b>	30,4	33,3	40,4	41,2	43,4

### 3. Metode

Protokollen for dette arbeidet er publisert på Kunnskapscenterets nettsider (9).

#### 3.1. Valg av studier

Vi inkluderte kun studier som oppfylte følgende kriterier:

1. Minst av to av følgende preparater ble sammenliknet: loratadin, ebastin, feksofenadin, desloratadin, cetirizin og levocetirizin
2. Deltakerne var pasienter med allergisk rhinitt eller med urtikaria
3. Studievarighet minst 2 uker

Forhåndsdefinerte sentrale utfallsmål var:

- Symptomlindring
- Funksjonsnivå (arbeidsevne, livskvalitet og liknende)
- Tidsintervall fra start av behandling til symptomlindring
- Varighet av effekt (for eksempel hyppighet av bytte til annet preparat)
- Bivirkninger (alle rapporterte uønskede effekter; avbrutt behandling)

Studiedesign: Systematiske oversikter over randomiserte studier og randomiserte kontrollerte studier (RCTer) der minst to av preparatene nevnt ovenfor ble sammenliknet.

Med tanke på bivirkninger søkte vi også etter systematiske oversikter og meta-analyser av observasjonsstudier.

Studier som oppfylte følgende kriterier ble ekskludert:

- Studier/oversikter av kombinasjonsbehandling hvor antihistamineffekten ikke var mulig å skille ut
- Provokasjonsforsøk
- Artikler på annet språk enn engelsk

#### 3.2. Litteratursøk

Vi utførte først søk i databasen til Drug Effectiveness Review Project ([www.ohsu.edu/drugeffectiveness](http://www.ohsu.edu/drugeffectiveness)). Dette er et samarbeidsprosjekt i regi av en rekke stater i USA og Canada der formålet er å utarbeide systematiske oversikter over sammenliknende studier av legemidler innen samme klasse.

Vi gjorde supplerende søk i følgende databaser:

- Cochranebiblioteket
- MEDLINE
- EMBASE
- OHE-HEED Health Economic Evaluations Database

Søkestrategien er gjengitt i vedlegg 1.

Vi henvendte oss til alle legemiddelfirmaer som markedsfører de aktuelle preparatene i Norge, for tilbakemelding på utkast til studieprotokoll. Selskapene ble også bedt om å sende inn aktuell dokumentasjon.

### **3.3. Vurdering av relevans og studiekvalitet**

Alle artikler som ble identifisert gjennom litteratursøket, ble vurdert med hensyn på relevans ved at én person (AF) gjennomgikk titler og eventuelle abstracts. Studier som ble vurdert til å være mulige kandidater for inklusjon, ble vurdert i full tekst av to personer (AF, KJ) uavhengig av hverandre, både med hensyn til relevans og kvalitet. Uenighet ble avklart gjennom diskusjon. Sjekkliste for kvalitetsvurderinger (se vedlegg 2) ble fylt ut for alle studier.

I vurderingen av resultatene som rapporteres i de inkluderte studiene, la vi vekt på presisjonen i effektestimater framfor signifikantester (p-verdier). Små studier vil vanligvis gi mer usikre resultater enn større studier fordi usikkerheten omkring effektestimater blir store (vide konfidensintervall). For eksempel kan det foreligge reelle forskjeller i effekt mellom to preparater selv om det ikke er påvist statistisk signifikante forskjeller i små mindre studier. På den annen side kan statistisk signifikante forskjeller som påvises i store studier være uten klinisk betydning fordi den faktiske forskjellen i effekt er svært liten.

### **3.4. Måling av effekt i kliniske studier med antihistaminer**

Effekt av behandling ved allergisk rhinitt ble i de fleste studiene målt ved at pasientene rapporterte alvorlighetsgrad av symptomer i en såkalt Total Symptom Score (TSS). Hvilke symptomer som omfattes av dette måleverktøyet, varierte noe mellom studiene, men som regel inngikk fem dimensjoner:

- nesetetthet
- nesesekresjon
- nesekløe
- nysing
- symptomer fra øynene.

For hver av disse bedømte pasienten graden av symptomer på en ordinal skala:

- 0 = ingen plager
- 1 = lette plager
- 2 = moderate plager
- 3 = alvorlige plager.

Summen av den individuelle bedømmingen av hvert symptom utgjør én TSS-måling (minimumverdi 0, maksimumverdi 15).

Noen av studiene benyttet varianter av TSS der enkelte av de fem dimensjonene er ekskludert. Kriteriene for valg av hvilke dimensjoner som ble benyttet, er i liten grad rapportert.

I de fleste inkluderte studiene gjorde pasientene daglige TSS-registreringer. Differansen mellom gjennomsnittet av disse verdiene og utgangsverdien for TSS utgjør effektmålet (gjennomsnittlig endring i TSS i løpet av studieperioden).

### **3.5. Dataauthenting**

Uttrekk av data fra studiene ble gjort av to personer i samarbeid (KJ og AF). Relevante data ble ført inn i et regneark.



## 4. Resultater

### 4.1. Litteratursøk

Vi identifiserte én systematisk oversikt over sammenliknende studier fra Drug Effectiveness Review Project: "Drug Class Review on Second Generation Antihistamines" (7). Denne vurderte vi til å være av høy kvalitet. Oversikten ble publisert nylig (november 2004), men omfattet kun fire av de aktuelle virkestoffene. Virkestoffene levocetirizin og ebastin var ikke inkludert fordi disse ikke har markedsføringstillatelse i USA.

Det supplerende søket etter randomiserte kontrollerte forsøk, systematiske oversikter, meta-analyser og helseøkonomiske evalueringer resulterte i om lag 400 referanser. Etter gjennomlesning av titler og abstracts ble 80 publikasjoner vurdert i fulltekst, og vi konkluderte at åtte av studiene oppfylte inklusjonskriteriene. Disse var alle primærstudier (randomiserte kontrollerte forsøk) der ebastin eller levocetirizin ble prøvet ut mot et av de andre preparatene. Vi fant ingen nyere studier av medikamentene som var vurdert i den systematiske oversikten.

Dokumentasjonen vi mottok fra legemiddelfirmaene, og som oppfylte inklusjonskriteriene, var allerede innhentet gjennom vårt elektroniske litteratursøk – med unntak av én artikkel, som var i ferd med å bli publisert. Dette var en artikkel som rapporterte resultatene fra et randomisert kontrollert forsøk.

Vi fant ingen ytterligere systematiske oversikter ut over den ene fra Drug Effectiveness Review Project. Ingen av de identifiserte helseøkonomiske analysene sammenliknet preparatene mot hverandre og ble derfor ikke vurdert som relevante. De fleste helseøkonomiske analysene var ulike kostnadsanalyser av direkte og indirekte kostnader ved allergisk rhinitt, og de fleste var utført i USA. En oversikt over helseøkonomiske studier er vist i vedlegg 3.

*Sluttresultatet av litteratursøket ble dermed én systematisk oversikt og ni supplerende randomiserte kontrollerte forsøk.*

I tillegg ble tre upubliserte studier som *kan* være relevante for dette arbeidet identifisert. Den ene studien omfattet 306 pasienter i to uker, og var en sammenlikning av ebastin og loratadin som ble gjengitt i et tidsskrift i form av et abstract fra en konferanse (10). Den andre studien var også en sammenlikning av ebastin og loratadin, og der deltok 567 pasienter i fire uker. Undersøkelsen ble omtalt i en artikkel der enkelte resultater fra tre forskjellige studier ble beskrevet (11), hvorav de to andre var identifisert og innhentet gjennom vårt litteratursøk. Den tredje studien var en sammenlikning av levocetirizin og cetirizin som var omtalt i en oversiktsartikkel (12), med henvisning til en ekspertrapport fra det aktuelle legemiddelfirmaet. Det var 797 pasienter som deltok, og studiens varighet var én uke.

Vi kontaktet forfatterne av den første studien, som er ansatt i firmaet som markedsfører preparatet, men til tross for lovnad om tilbakemelding har vi ikke mottatt noen informasjon. For den andre studien har vi ikke mottatt svar fra forfatterne etter gjentatte henvendelser, og vi har heller ikke mottatt informasjon fra det aktuelle legemiddelfirmaet. Resultatene fra den tredje studien ønsket ikke legemiddelfirmaet å dele med oss.

## 4.2. Studiekvalitet

Kvaliteten av de randomiserte kliniske studiene og den systematiske oversikten ble gjennomgående vurdert å være fra middels til god i henhold til sjekklister (vedlegg 2).

Hovedsvakheter ved den systematiske oversikten er at vurderingen av de enkelte studiene kun er utført av én person. Søkestrategien som ble benyttet, hadde noen svakheter som innebærer en risiko for at man kan ha oversett enkelte studier. Vi vurderer likevel dette til å være en systematisk oversikt av god kvalitet.

En svakhet i nær sagt alle de randomiserte kontrollerte studiene vi har inkludert, ligger i rapporteringen av resultater. Tallmaterialet presenteres på en slik måte at det ikke er mulig å etterprøve de statistiske analysene som er utført. Ingen av studiene rapporterer 95 % konfidensintervall for effektmålene. Dette gjør det vanskelig å tolke den kliniske betydningen av resultatene, og avviker dessuten fra internasjonale retningslinjer for rapportering av resultater fra randomiserte kontrollerte forsøk (13).

Mangelen på rapporterte data gjør det også svært vanskelig å slå sammen resultatene i en meta-analyse.

## 4.3. Effekt på symptomer ved allergisk sesongrhinitt

Den systematiske oversikten omfattet fem sammenliknende studier der deltakerne var pasienter med allergisk sesongrhinitt (7). Disse studiene omfattet sammenlikninger av feksofenadin og cetirizin, loratadin og feksofenadin samt loratadin og cetirizin (tabell 2).

*I sum konkluderes det med at dokumentasjonen ikke peker i retning av signifikante forskjeller mellom disse preparatene med tanke på symptomlindrende effekt. Resultatene fra studiene er oppsummert i vedlegg 4.*

**Tabell 2.** Inkluderte randomiserte kontrollerte forsøk ved allergisk sesongrhinitt i den systematiske oversikten (7).

Forfatter, år	Medikamenter*	Land, antall pasienter	Varighet
Ciprandi 1997	L10 vs C10	Italia, N=20	2 uker
Hampel 2003	F 180 vs C10	USA, N=495	2 uker
Howarth 1999	F 120 vs. F180 vs. C10	USA, UK, Frankrike N=821	2 uker
Prenner 2000	L10 Vs F120	USA, N=659	2 uker
Van Cauwenberge 2000	L10 Vs F120	Europa, Sør Afrika, N=688	2 uker

\* F120 = feksofenadin 120 mg, F180 = feksofenadin 180 mg, L10 = loratadin 10 mg, C10 = cetirizin 10 mg

Vi inkluderte ytterligere fem randomiserte kontrollerte forsøk på denne pasientgruppen (tabell 3). Tre av studiene sammenliknet ebastin med loratadin (14–16), én sammenliknet ebastin med cetirizin (17) og én levocetirizin med desloratadin (18). Resultatene fra studiene er oppsummert i vedlegg 5.

**Tabell 3.** Inkluderte randomiserte kontrollerte forsøk ved allergisk sesongrhinitt

Forfatter, år	Medikamenter*	Land, antall pasienter	Varighet
Ratner 2004 (15)	E20 vs. L10 vs. placebo	USA, N=703	4 uker
Ratner 2000 (16)	E20 vs. E10 vs. L10 vs. placebo	USA, N=565	4 uker
Hampel 2004 (14)	E20 vs. E10 vs. L10 vs. placebo	USA, N=749	4 uker
Gehanno 1996 (17)	E20 vs. E10 vs. C10	Frankrike, N=343	2 uker
Ciprandi 2005 (18)	L5 vs. D5 vs. placebo	Italia, N=30	4 uker

\* E10 = ebastin 10 mg, E20 = ebastin 20 mg, L10 = loratadin 10 mg, C10 = cetirizin 10 mg, L5 = levocetirizin 5 mg, D5 = desloratadin 5 mg

### 4.3.1. Sammenliknende studier med ebastin

I tre studier ble ebastin 10 mg (E10) og/eller ebastin 20 mg (E20) prøvet ut mot loratadin 10 mg (L10) og placebo, og i én ble E20 og E10 sammenliknet med cetirizin 10 mg (C10). Hovedutfallsmålet som ble brukt, var gjennomsnittlig endring i TSS i løpet av studieperioden (2 eller 4 uker).

I den ene studien som sammenliknet E20 og E10 versus L10 og placebo, oppgir forfatterne kun resultatene som prosentvise endringer, med p-verdier for forskjellene i endring mellom behandlingsgruppene (16). Utgangsverdiene for TSS blir oppgitt til å være fra 9,71 til 9,90 SD +/- 0,21. Vi har derfor benyttet oss av en utgangsverdi på 9,8 for alle gruppene når vi har beregnet forskjell i effekt mellom preparatene. E20-gruppen hadde en gjennomsnittlig reduksjon i TSS-score på 42,5 %, mens den tilsvarende endringen i L10-gruppen var 36,3 %. Forskjellen i effekt mellom E20 og L10 kan derfor anslås til en reduksjon i TSS på ca. 0,6. Det var praktisk talt ingen forskjell mellom L10- og E10-gruppene. Konfidensintervallet for effektmålene er ikke rapportert, og vi har heller ikke klart å beregne dette på basis av tallene eller figurene som gjengis i artikkelen. Forskjellen i TSS-reduksjon mellom E20- og L10-gruppene er statistisk signifikant ( $p < 0,05$ ), mens det ikke var noen statistisk signifikant forskjell mellom E10 og L10.

I den andre studien som sammenliknet E20 versus L10 var gjennomsnittlig reduksjon i TSS på henholdsvis 3,9 i E20-gruppen, 3,6 i E10-gruppen 3,4 i L10-gruppen (14). Vi har beregnet at forskjellen i effekt mellom E20 og L10 var 0,5 TSS-enheter (95 % KI -0,05 til 1,05), og at tilsvarende for sammenlikningen mellom E10 og L10 var 0,2 (95 % KI -0,3 til 0,8). Dette stemmer godt med at ingen av forskjellene oppgis å være statistisk signifikante. [For enkelte av de sekundære utfallsmålene ble det funnet statistisk signifikante forskjeller mellom E20 og L10, men ikke mellom E10 og L10. Dette inkluderte nasal indeks ( $p=0.00426$ ), nasal indeks uten nesetetthet ( $p=0.0478$ ) samt alle fire daglige øyeblikksbilder av de kombinerte endepunktene.]

I den tredje studien viste resultatene for E20-gruppen at TSS i gjennomsnitt ble redusert med 3,5 enheter, mens den tilsvarende reduksjonen for L10-gruppen var 2,8 (15). Konfidensintervall rundt effektestimaterne er ikke oppgitt, men vi har beregnet at forskjellen i effekt mellom E20 og L10 var 0,7 (95 % KI 0,2 til 1,2). Dette er i samsvar med at forskjellen blir oppgitt å være statistisk signifikant ( $p = 0,0018$ ).

I den sammenliknende studien av E20, E10 og C10 ble summen av to daglige TSS-målinger benyttet som TSS (17). Dette innebærer at resultatene (endring i TSS) må deles på to for å kunne sammenliknes med resultatene fra de andre studiene. Vi har valgt å benytte de oppgitte

verdiene uten korreksjon. Resultatene for de forskjellige gruppene viste en reduksjon i TSS på 10,6 (E20), 9,8 (E10), og 9,7 (C10). Vi har beregnet 95 % konfidensintervall på basis av de publiserte dataene, og for E20 vs. C10 har vi anslått forskjellen i effekt til 0,9 (95 % KI -0,5 til 2,3), og for E10 vs. C10 til 0,1 (95 % KI -1,1 til 1,3). Dette stemmer overens med at ingen av forskjellene blir oppgitt å være statistisk signifikante.

#### 4.3.2. Sammenliknende studier med levocetirizin

Vi har inkludert én studie med bruk av levocetirizin for allergisk sesongrhinitt (18). Leveocetirizin 5 mg (L5) ble prøvet mot desloratadin 5 mg (D5), og hovedutfallsmålet var endring i nasale symptom mellom studiestart og studieslutt (kun registrering av TSS ved start og slutt). TSS omfattet ikke øyesymptomer i denne studien. I L5-gruppen ble TSS i gjennomsnitt redusert med 5,4 enheter. Det tilsvarende tallet for D5-gruppen var 3,8. Forfatterne rapporterer ingen konfidensintervall og det er problematisk å beregne disse fra tall og figurer som blir presentert. Styrkeberegninger oppgis ikke.

Dette var en liten studie med kun 10 pasienter i hver gruppe. Forfatterne betegner også selv studien som en forundersøkelse ("pilot study").

#### 4.4. Effekt på symptomer ved allergisk helårsrhinitt

Den systematiske oversikten omfattet ingen sammenliknende studier av pasienter med allergisk helårsrhinitt (7).

Vi fant tre slike undersøkelser som oppfylte våre inklusjonskriterier (tabell 4): Én sammenlikning av ebastin og cetirizin (19), én av ebastin og loratadin (20), og én av levocetirizin og desloratadin (21). Resultatene er oppsummert i vedlegg 6.

**Tabell 4.** Inkluderte randomiserte kontrollerte forsøk ved allergisk helårsrhinitt

Forfatter, år	Medikamenter*	Land, antall pasienter	Varighet
Davies 1998 (20)	E20 vs E10 vs. L10	Internasjonal (Europa), N=317	4 uker
Morris-Espin 1998 (19)	E10 vs. C10	Frankrike, N=214	4 uker
Ciprandi 2005 (21)	L5 vs. D5 vs. placebo	Italia, N=30	4 uker

\* E10 = ebastin 10 mg, E20 = ebastin 20 mg, L10 = loratadin 10 mg, C10 = cetirizin 10 mg, L5 = levocetirizin 5 mg, D5 = desloratadin 5 mg

#### 4.4.1. Sammenliknende studier med ebastin

I den ene studien ble ebastin 10 mg (E10) sammenliknet med cetirizin 10 mg (C10) (19). Hovedutfallsmålet var gjennomsnittlig endring i TSS-nivå (definert som fire nesesyntomer: nesekløe, nysing, nesetetthet og nesesekresjon) over fire uker. I C10-gruppen sank gjennomsnittlig TSS med 53,7 % (4,3 enheter), mens nedgangen var 44,7 % i E10-gruppen (3,4 enheter). Forfatterne rapporterer ikke konfidensintervall for forskjellene i effekt, og vi har heller ikke kunnet beregne disse på basis av de tilgjengelige dataene. Forskjellen oppgis å ikke være statistisk signifikant. C10 kom statistisk signifikant bedre ut enn E10 på noen sekundære endepunkt. Dette inkluderte endring i TSS i løpet av den første uken ( $p=0.037$ ) og legens vurdering av antall symptomfrie pasienter, som var henholdsvis 17.8 % og 6.9 % for C10- og E10-gruppen ( $p=0.02$ ).

I den andre studien ble ebastin 10 mg (E10) og ebastin 20 mg (E20) prøvet mot loratadin 10 mg (L10) (20). Hovedutfallsmålet var endring i "perennial" indeks = PIN-score (en variant av TSS der kun tre nesesyntomer er inkludert: nesesekresjon, nesekløe og nysing). I L10-gruppen sank PIN-score i gjennomsnitt over studieperioden med 1,50. For E10-gruppen var nedgangen på 2,02 og for E20-gruppen 2,12. Det er ikke oppgitt konfidensintervall for forskjellene i symptomscore mellom gruppene, men basert på de rapporterte dataene har vi beregnet forskjellen i effekt mellom L10 og E10 (endring i PIN-score) til 0,5 (95 % konfidensintervall 0,05 til 0,95). Tilsvarende for sammenlikningen mellom L10 og E20: 0,6 (95 % KI 0,20 til 1,10). Dette stemmer overens med at begge forskjellene oppgis å være statistisk signifikante. Styrkeberegninger oppgis ikke.

#### **4.4.2. Sammenliknende studier med levocetirizin**

I den eneste sammenliknende studien vi fant med levocetirizin, ble levocetirizin 5 mg (L5) sammenliknet med desloratadin 5 mg (D5) (21). Hovedutfallsmålet var endring i TSS (uten øyesymptomer) før og etter studieperioden. TSS ble bare registrert ved start og slutt av undersøkelsen. Forfatterne oppgir kun resultatene grafisk (samt p-verdier) for sammenlikningene som er gjort mellom gruppene. Dette gjør det vanskelig å vurdere resultatene. Det ser ut til at gjennomsnittlig TSS-reduksjon var ca. 5,5 i L5-gruppen, og ca. 4,5 i D5-gruppen. Forskjellen oppgis å ikke være statistisk signifikant. Styrkeberegninger oppgis ikke.

Studien var svært liten (10 pasienter i hver gruppe), og forfatterne betegner den selv som en forundersøkelse ("pilot study").

#### **4.5. Effekt på symptomer ved urtikaria**

Den systematiske oversikten inkluderte én sammenliknende studie på denne pasientgruppen, hvor loratadin 10 mg (L10) ble prøvet mot cetirizin 10 mg (C10) (7). Utfallsmålet var en variant av TSS. Det oppgis at gjennomsnittlig TSS-reduksjon over den fire uker lange studieperioden var 81 % for L10, og 69 % for C10. Det er ikke rapportert konfidensintervall for forskjellen, men den ble rapportert å være statistisk signifikant ( $p < 0,01$ ).

Vi fant én supplerende studie som vi inkluderte, hvor cetirizin 10 mg ble sammenliknet med feksofenadin 180 mg (22). I denne undersøkelsen fant man at over halvparten (51,9 %) av pasientene i C10-gruppen ble symptomfrie i løpet av fire uker, mens det tilsvarende tallet for F180-gruppen var 4,4 %. Forfatterne rapporterer ikke konfidensintervall for forskjeller, men oppgir at differansen er statistisk høysignifikant ( $p = 0,00001$ ). Resultatene er oppsummert i vedlegg 6.

#### **4.6. Uønskede medisinske hendelser**

Den systematiske oversikten inkluderte flere studier av uønskede medisinske hendelser ved bruk av annengenerasjons antihistaminer: to kliniske forsøk, fire observasjonelle studier og én meta-analyse (7). I tillegg til rapporteringen av uønskede medisinske hendelser i de inkluderte effektstudiene (se tabell 2) ble resultatene fra tre placebokontrollerte forsøk også tatt med vurderingen i den systematiske oversikten.

Basert på funn fra én kohortestudie og ett kontrollert forsøk konkluderes det med at cetirizin i større grad enn loratadin og feksofenadin er assosiert med dødsighet. I kohortestudien ble uønskede medisinske hendelser rapportert inn av forskrivende lege, og hyppigheten av sedasjon blant dem som brukte cetirizin, var 68 tilfeller fordelt på 9554 pasienter (23). Dette var omkring tre ganger så høyt som for loratadin.

To av de tidligste annengenerasjons antihistaminene som kom på markedet ble trukket tilbake fordi det ble rapportert tilfeller av forlenget QT-intervall og ledsagende arytmier. En kohortestudie som er inkludert i den systematiske oversikten, omfattet nesten 200 000 pasienter over nesten fem år (24). På basis av funnene fra denne studien er konklusjonen i den systematiske oversikten at cetirizin er assosiert med høyere risiko for ventrikulære arytmier enn andre annengenerasjons antihistaminer. I forhold til referansegruppen var den relative risikoen for idiopatisk ventrikulær arytmi statistisk signifikant høyere for cetirizin, mens dette ikke var tilfelle for loratadin. Men antall tilfeller var likevel ikke så forskjellig: Det var i alt tre tilfeller blant dem som brukte cetirizin (5614 personår) og i alt to tilfeller blant dem som brukte loratadin (6876 personår).

I den systematiske oversikten vises det også til et lite klinisk forsøk av dårlig kvalitet der det ble vist at bruk av cetirizin førte til høyere glukosenivå etter fødeinntak sammenliknet med loratadin.

Bortsett fra den ene systematiske oversikten (7), fant vi ingen systematiske oversikter eller meta-analyser som oppfylte våre inklusjonskriterer når det gjaldt uønskede medisinske hendelser ved bruk av de forskjellige preparatene.

Vi har gjennomgått de uønskede medisinske hendelsene som er rapportert i de kliniske effektstudiene vi har inkludert. Statistisk signifikante forskjeller ble ikke rapportert (tabell 5), men disse studiene var sannsynligvis for små og av for kort varighet til å påvise viktige forskjeller når det gjelder bivirkninger.

**Tabell 5.** Uønskede medisinske hendelser (AEs) i inkluderte kliniske studier

	Andelen pasienter som rapporterte AEs	Antall alvorlige AEs	Antall som avbrøt behandling	Avbrøt grunnet AEs	Søvnighet
<b>Ratner 2004</b> (15)	"No statistically significant difference"				
Ebastin 20 mg	29,4 %	17 (282 pasienter)	11,7 %	3,2 %	Ikke rapportert
Loratadin 10 mg	33,3 %	11 (279 pasienter)	10,4 %	2,2 %	Ikke rapportert
Placebo	25,4 %	6 (142 pasienter)	16,2 %	2,1 %	Ikke rapportert
<b>Ratner 2000</b> (16)	"no significant difference"				
Ebastin 20 mg	Ikke rapportert	Ikke rapportert	Ikke rapportert	Ikke rapportert	0,0 %
Ebastin 10 mg	Ikke rapportert	Ikke rapportert	Ikke rapportert	Ikke rapportert	3,6 %
Loratadin 10 mg	Ikke rapportert	Ikke rapportert	Ikke rapportert	Ikke rapportert	3,5 %
Placebo	Ikke rapportert	Ikke rapportert	Ikke rapportert	Ikke rapportert	1,4 %
<b>Hampel 2004</b> (14)	"no significant difference"				
Ebastin 20 mg	Ikke rapportert	5 (186 pasienter)	10,2 %	0,5 %	2,7 %
Ebastin 10 mg	Ikke rapportert	14 (188 pasienter)	16,0 %	3,2 %	1,6 %
Loratadin 10 mg	Ikke rapportert	8 (189 pasienter)	13,8 %	6,3 %	0,0 %
Placebo	Ikke rapportert	13 (186 pasienter)	13,4 %	0,5 %	0,0 %
<b>Gehanno 1996</b> (17)	"incidence of adverse events was similar"				
Ebastin 20 mg	35,1 %	Ikke rapportert	Ikke rapportert	0,0 %	7,2 %
Ebastin 10 mg	30,2 %	Ikke rapportert	Ikke rapportert	1,7 %	4,3 %
Cetirizin 10 mg	26,7 %	Ikke rapportert	Ikke rapportert	0,9 %	7,8 %
<b>Ciprandi 2005</b> (18)	"without significant side-effects"				
Desloratadin 5 mg	Ikke rapportert	0 (10 pasienter)	0,0 %	0,0 %	30,0 %
Levocetirizin 5 mg	Ikke rapportert	0 (10 pasienter)	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Placebo	Ikke rapportert	0 (10 pasienter)	0,0 %	0,0 %	0,0 %
<b>Davies 1998</b> (20)	"No significant treatment effect"				
Ebastin 10 mg	Ikke rapportert	Ikke rapportert	4,9 %	1,0 %	2,9 %
Ebastin 20 mg	Ikke rapportert	Ikke rapportert	2,8 %	0,0 %	3,6 %
Loratadin 10 mg	Ikke rapportert	Ikke rapportert	8,0 %	2,0 %	2,9 %
<b>Murris_Espin 1998</b> (19)	"Did not differ significantly"				
Ebastin 10 mg	31,5 %	Ikke rapportert	Ikke rapportert	Ikke rapportert	Ikke rapportert
Cetirizin 10 mg	34,9 %	Ikke rapportert	Ikke rapportert	Ikke rapportert	Ikke rapportert
<b>Ciprandi 2005</b> (21)	"without significant side effects"				
Desloratadin 5 mg	Ikke rapportert	0 (10 pasienter)	0,0 %	0,0 %	10,0 %
Levocetirizin 5 mg	Ikke rapportert	0 (10 pasienter)	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Placebo	Ikke rapportert	0 (10 pasienter)	0,0 %		0,0 %
<b>Handa 2004</b> (22)	"No statistical significant difference in side effects"				
Cetirizin 10 mg	Ikke rapportert	Ikke rapportert	11,9 %	Ikke rapportert	7,7 %
Fexofenadin 180 mg	Ikke rapportert	Ikke rapportert	21,1 %	Ikke rapportert	4,5 %

## 5. Diskusjon

Vi har foretatt en systematisk gjennomgang av studier som har sammenliknet effektene ved bruk av forskjellige annengenerasjons antihistaminer. Litteratursøk og informasjon fra legemiddelindustrien resulterte i én systematisk oversikt og ni supplerende randomiserte kontrollerte forsøk. Til sammen omfatter disse studiene 5781 pasienter.

Studiene med pasienter med allergisk rhinitt gir ikke grunnlag for å trekke entydige konklusjoner om forskjeller i effekt, blant annet fordi det mangler sammenlikninger mellom mange av preparatene. Resultatene tyder på at en eventuell forskjell i symptomlindrende effekt er liten, og det er ikke mulig å si hvilket preparat som er det beste. Det eneste preparatet som skiller seg noe ut fra de andre ved behandling av allergisk rhinitt, er ebastin i høy dose (20 mg). Anbefalt startdose for ebastin er 10 mg, og ved denne doseringen er det ikke overbevisende dokumentasjon for at virkningen er bedre enn for loratadin og cetirizin.

Det er utført svært få sammenliknende studier på pasienter med kronisk idiopatisk urtikaria. I den systematiske oversikten ble én studie inkludert, og vi har funnet ytterligere én. Resultatene fra den ene studien kan tyde på at cetirizin er mer effektivt enn feksofenadin ved behandling av kronisk idiopatisk urtikaria. Samtidig viste den andre studien at bruk av loratadin gav større grad av symptomlindring enn cetirizin, men at responsraten ikke var signifikant forskjellig.

Vi har valgt å ikke slå sammen resultatene fra de enkelte studiene i meta-analyser fordi:

- Rapporteringen av resultater i studiene var til dels mangelfull
- Data fra upubliserte studier var ikke tilgjengelige
- Utfallsmålene som ble brukt varierte fra studie til studie
- Det kan ikke tas for gitt at vi kan slå sammen forskjellige pasientkategorier

Et sentralt spørsmål er i hvilken grad en statistisk signifikant forskjell er klinisk relevant i behandlingen av allergisk rhinitt. Resultatene fra de inkluderte studiene tyder på at ebastin 20 mg daglig gir en gjennomsnittlig reduksjon på TSS på ca. en halv enhet mer enn det som oppnås ved bruk av loratadin 10 mg. Det er uklart hva dette betyr i praksis. Vi har ikke lyktes med å finne noen validitetsvurdering av TSS-verktøyet.

De av studiene som har rapportert grunnlaget for beregning av studiestørrelse (styrkeberegning) har hatt som mål å påvise en statistisk signifikant endring i TSS på 0,9 (15) eller 1,0 (14, 16). Dette kan tolkes som at disse forfatterne regner en forskjell i TSS på rundt én enhet som klinisk signifikant.

Når det gjelder bivirkninger, er det ikke mulig å trekke sikre slutninger basert på studiene vi har inkludert. Annen dokumentasjon, som for eksempel periodiske samlingsrapporter (PSURs), kan være bedre egnet som grunnlag for vurdering av eventuelle forskjeller i bivirkninger.

Ett problem som har dukket opp i arbeidet med denne rapporten, er mulig publikasjons-skjevhet. Vi har identifisert tre upubliserte sammenliknende studier som har omfattet flere hundre pasienter hver. Til tross for gjentatte forsøk har vi ikke lyktes med å få tilgang til resultatene fra disse studiene. Den signifikante forskjellen som er rapportert ved sammenlikninger av ebastin 20 mg og loratadin 10 mg må derfor sees i lys av at det finnes resultater fra to upubliserte studier om de samme virkestoffene som vi ikke har hatt tilgang til, og som kan være avgjørende for vår vurdering. Vi mener derfor at det ikke kan trekkes noen



klar konklusjon om effekten av ebastin sammenliknet med andre annengenerasjons antihistaminer ved behandling av allergisk sesongrhinitt.

Den tredje upubliserte studien var en sammenlikning av cetirizin og levocetirizin. Legemiddelfirmaet som markedsfører preparatene har meddelt at de ikke ønsker å gi oss tilgang til studieresultatene. Da dette er den eneste studien av en viss størrelse der levocetirizin har blitt sammenliknet med et annet preparat i samme klasse, er det vanskelig å trekke noen konklusjon om levocetirizins effekt sammenliknet med andre annengenerasjons antihistaminer.

Et av legemiddelfirmaene som mottok vårt protokollutkast, var kritisk til at vi hadde valgt å ikke inkludere provokasjonsstudier. Dette er studier der deltakerne blir eksponert for allergener under eksperimentelle forhold, for eksempel i et ”pollenkammer”. Grunnen til at vi valgte å ekskludere slike studier, er at resultatene som oppnås under eksperimentelle betingelser ikke nødvendigvis reflekterer effekten ved behandling i klinisk praksis. Provokasjonsstudier er dessuten kortvarige – ofte foregår studien over noen timer eller en dag – og vi har valgt å bare inkludere studier av en varighet på minst to uker. Våre inklusjons- og eksklusjonskriterier for kliniske studier sammenfaller i stor grad med kriteriene som er brukt i andre systematiske oversikter på dette feltet (7, 25).

Det kan være former for allergi der pasientene bruker legemidler ved behov, for eksempel ved eksponering for kattehår. I disse tilfellene vil tiden fra medisinen tas til virkningen setter inn (”onset of action”) kunne ha betydning. Ingen av studiene som oppfylte våre inklusjonskriterier, rapporterte resultater på dette utfallsmålet.

Vi har ikke identifisert studier som har sammenliknet effekten av forskjellige annengenerasjons antihistaminer ved behandling av barn. Studiene vi har inkludert omfattet kun ungdom og voksne.

## 6. Konklusjon

Vår systematiske litteraturgjennomgang viser at den eksisterende dokumentasjonen ikke gir grunnlag for klare konklusjoner om eventuelle forskjeller i effekter mellom de forskjellige annengenerasjons antihistaminene.

Det er *ikke* grunnlag for å konkludere at enkelte annengenerasjons antihistaminer er mer effektive enn andre i behandling av *allergisk rhinitt*.

For behandling av *kronisk idiopatisk urtikaria* har vi kun to mindre sammenliknende studier å bygge på, noe som gjør det vanskelig å trekke bastante konklusjoner selv om resultatene viste klare forskjeller mellom preparatene som ble sammenliknet. Resultatene fra den ene studien kan tyde på at cetirizin er mer effektivt enn feksofenadin i behandling av kronisk idiopatisk urtikaria, mens den andre studien pekte i retning av at loratadin er mer effektivt enn cetirizin.

Det er ikke mulig å trekke sikre slutninger om *bivirkninger* på basis av studiene vi har inkludert. Døsighet sees muligens noe hyppigere ved bruk av cetirizin enn med enkelte av de andre annengenerasjons antihistaminene.

## 7. Referanser

1. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: S147-S334.
2. Terapianbefaling. Behandling av allergisk rhinitt. Oslo: Statens legemiddelverk, 2003.
3. Dotterud LK, Kvammen B, Bolle R et al. A survey of atopic diseases among school children in Sor-Varanger community. Possible effects of subarctic climate and industrial pollution from Russia. *Acta Derm Venereol* 1994; 74: 124-8.
4. Bakke P, Gulsvik A, Eide GE. Hay fever, eczema and urticaria in southwest Norway. Lifetime prevalences and association with sex, age, smoking habits, occupational airborne exposures and respiratory symptoms. *Allergy* 1990; 45: 515-22.
5. Burney PG, Luczynska C, Chinn S et al. The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1994; 7: 954-60.
6. Bjerke JR. Hudsykdommer. I: Vilberg A, editor. *Norsk legemiddelhåndbok*. Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok, 2004.
7. Chandler C. Drug Class Review on Second Generation Antihistamines. Final Report. Oregon Evidence-based Practice Center, 2005.
8. Legemiddelforbruket i Norge 2000-2004. Oslo: Nasjonal folkehelseinstitutt, 2005.
9. Fretheim A. Vurdering av forskjeller i effekt mellom forskjellige andregenerasjons antihistaminer. Protokoll. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2005. [http://www.kunnskapssenteret.no/filer/275Protokoll\\_050907.doc](http://www.kunnskapssenteret.no/filer/275Protokoll_050907.doc)
10. Luria X, Robert M, Antepara I et al. A double-blind placebo controlled study of the efficacy and tolerability of ebastine and loratadine in seasonal allergic rhinitis patients [abstract]. *Allergy* 1995; 50: 199.
11. Ratner P, Hampel F, Jr., Gispert J. Efficacy of ebastine in the control of nasal congestion associated with allergic rhinitis. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2003; 25: 111-5.
12. Me-too: Simply the active enantiomer of cetirizine. *Prescrire International* 2003; 12: 171-2.
13. Begg C, Cho M, Eastwood S et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA* 1996; 276: 637-9.
14. Hampel F, Jr., Howland W, III, Van Bavel J et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study comparing the efficacy and safety of ebastine (20 mg and 10 mg) to loratadine 10 mg once daily in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2004; 14: 56-63.
15. Ratner P, Hampel F, Jr., Van Bavel J et al. Efficacy and safety of ebastine 20 mg compared to loratadine 10 mg once daily in the treatment of seasonal allergic rhinitis: a

- randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 133: 371-9.
16. Ratner PH, Lim JC, Georges GC. Comparison of once-daily ebastine 20 mg, ebastine 10 mg, loratadine 10 mg, and placebo in the treatment of seasonal allergic rhinitis. The Ebastine Study Group. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 1101-7.
  17. Gehanno P, Bremard-Oury C, Zeisser P. Comparison of ebastine to cetirizine in seasonal allergic rhinitis in adults. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 76: 507-12.
  18. Ciprandi G, Cirillo I, Vizzaccaro A et al. Levocetirizine improves nasal obstruction and modulates cytokine pattern in patients with seasonal allergic rhinitis: a pilot study. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2004; 34: 958-64.
  19. Murriss-Espin M, Melac M, Charpentier JC et al. Comparison of efficacy and safety of cetirizine and ebastine in patients with perennial allergic rhinitis. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 1998; 80: 399-403.
  20. Davies RJ. Efficacy and tolerability comparison of ebastine 10 and 20 mg with loratadine 10 mg. A double-blind, randomised study in patients with perennial allergic rhinitis. *Clinical Drug Investigation* 1998; 16: 413-20.
  21. Ciprandi G, Cirillo IG, Vizzaccaro A, Civardi E, Barbera S, Allen M et al. Desloratadine and levocetirizine improve nasal symptoms, airflow and allergic inflammation in patients with perennial allergic rhinitis: A pilot study. *International Immunopharmacology*. In press.
  22. Handa S, Dogra S, Kumar B. Comparative efficacy of cetirizine and fexofenadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *The Journal of dermatological treatment* 2004; 15: 55-7.
  23. Mann RD, Pearce GL, Dunn N et al. Sedation with "non-sedating" antihistamines: four prescription-event monitoring studies in general practice. *BMJ* 2000; 320: 1184-6.
  24. de Abajo FJ, Rodriguez LA. Risk of ventricular arrhythmias associated with nonsedating antihistamine drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47: 307-13.
  25. Hore I, Georgalas C, Scadding G. Oral antihistamines for the symptom of nasal obstruction in persistent allergic rhinitis--a systematic review of randomized controlled trials. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 207-12.

## 8. Vedlegg

### **Vedlegg 1: Søkestrategier ved databasesøk**

#### **Cochrane Library**

**Søk:** Lena Nordheim

**Database:** Cochrane Library Issue 3 2005

**Dato:** 23.08.05

**Antall treff:** CDSR: 0, DARE: 0, HTA: 0, Central: 170, EED: 4

**Kommentarer:**

Pga mange irrelevante treff ble alle medikamenter + antihistaminer generelt kombinert med allergisk rhinitt og urtikaria i Central.

Systematiske oversikter: Alle medikamenter

Randomiserte kontrollerte forsøk:

- certerizin, loratadin, fexofenadin og desloratadin: Central 2004-2005
- Ebastin og levoceterizin: Central alle år

Økonomiske evalueringer: alle medikamenter – alle år.

1. MeSH descriptor Histamine H1 Antagonists, Non-Sedating
2. second next generation next antihistamines in TITLE & ABSTRACT
3. second next generation next antagonists in TITLE or second next generation next antagonists in ABSTRACT
4. (#1 OR #2 OR #3)
5. MeSH descriptor Hay Fever
6. MeSH descriptor Rhinitis, Allergic, Perennial
7. (allergic next (rhinitis or rhinopathy or rhinoconjunctivitis)) in TITLE or (allergic next (rhinitis or rhinopathy or rhinoconjunctivitis)) in ABSTRACT
8. rhinitis next allergica in TITLE or rhinitis next allergica in ABSTRACT
9. eosinophil\* next rhinitis in TITLE or eosinophil\* next rhinitis in ABSTRACT in all products 6
10. rhinitis eosinophila in TITLE or rhinitis eosinophila in ABSTRACT in all products 0
11. hay next fever in TITLE or hay next fever in ABSTRACT
12. #12 hayfever in TITLE or hayfever in ABSTRACT in all products 44
13. #13 seasonal next rhinitis in TITLE or seasonal next rhinitis in ABSTRACT in all products 97
14. #14 summer next bronchitis in TITLE or summer next bronchitis in ABSTRACT in all products 0
15. #15 perennial next rhinitis in TITLE or perennial next rhinitis in ABSTRACT in all products 194
16. #16 MeSH descriptor Urticaria, this term only in MeSH products 311
17. #17 urticaria or hives or (skin next wheal) in TITLE or urticaria or hives or (skin next wheal) in ABSTRACT in all products 653
18. #18 (#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17) 3383
19. #19 (#4 AND #18) 39

20. #20 MeSH descriptor Cetirizine, this term only in MeSH products 301
21. #21 cetirizin\* or aerlisin or reactine or virlix or zyrtek or zirtek or zyrtec or zirtec in TITLE or cetirizin\* or aerlisin or reactine or virlix or zyrtek or zirtek or zyrtec or zirtec in ABSTRACT in all products 459
22. #22 MeSH descriptor Loratadine, this term only in MeSH products 266
23. #23 loratadin\* or alavert or civeran or claratyne or clarit\*n\* or clarium or lis\*no or loratazine or versal in TITLE and loratadin\* or alavert or civeran or claratyne or clarit\*n\* or clarium or lis\*no or loratazine or versal in ABSTRACT in all products 668
24. #24 MeSH descriptor Terfenadine, this term only in MeSH products 408
25. #25 fexofenadin\* or allegra or seldane or teldane or terfenidine or telfast in TITLE or fexofenadin\* or allegra or seldane or teldane or terfenidine or telfast in ABSTRACT in all products 170
26. #26 desloratadin\* or clarinex or aerijs or allex or azomyr or descarb\*ethoxyloratadine or neoclarityn or opulis in TITLE or desloratadin\* or clarinex or aerijs or allex or azomyr or descarb\*ethoxyloratadine or neoclarityn or opulis in ABSTRACT in all products 107
27. #27 ebastin\* or bastel or ebastel or evastel or kestin\* or no sedat or nosedat or bactil or busidril in TITLE or ebastin\* or bastel or ebastel or evastel or kestin\* or no sedat or nosedat or bactil or busidril in ABSTRACT in all products 86
28. #28 levocetirizin\* or xusal or xyzal in TITLE or levocetirizin\* or xusal or xyzal in ABSTRACT in all products 32
29. #29 (#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26), from 2004 to 2005 104
30. #30 (#29 AND #18) 58
31. #31 (#27 OR #28) 117
32. #32 (#31 AND #18) 60
33. #33 (#30 OR #32) 107

## Embase

**Søk:** Lena Nordheim

**Database:** Ovid Embase 1980 to August Week 2 2005

**Dato:** 23.08.05

**Antall treff:** 329

### Kommentarer:

Pga mange irrelevante treff ble alle medikamenter + antihistaminer generelt kombinert med allergisk rhinitt og urtikaria.

Systematiske oversikter: Alle medikamenter

Randomiserte kontrollerte forsøk:

- certrizin, loratadin, fexofenadin og desloratidin: 2004-2005
- Ebastin og levoceterizin: alle år

1. Histamine H1 Receptor Antagonist/
2. ((second or 2nd) adj generation antihistamines).tw.
3. ((second or 2nd) adj generation h1 antagonists).tw.
4. ((non-sedating or non sedating) adj2 (antihistamine\$ or histamine\$ antagonists)).tw.

5. or/1-4
6. Allergic Rhinitis/
7. (allergic adj (rhinitis or rhinopathy or rhinoconjunctivitis)).tw.
8. rhinitis allergica.tw.
9. (eosinophil\$ adj rhinitis).tw.
10. rhinitis eosinophila.tw.
11. (hay fever or hayfever).tw.
12. seasonal rhinitis.tw.
13. summer bronchitis.tw.
14. perennial rhinitis.tw.
15. exp Urticaria/
16. (urticaria or hives or skin wheal).tw.
17. or/6-16
18. 5 and 17
19. Cetirizine/
20. (cetirizin\$ or aerlisin or reactine or virlix or zyrtek or zirtek or zyrtec or zirtec).tw.
21. LORATADINE/
22. (loratadin\$ or alavert or civeran or claratyne or clarit#n\$ or clarium or lis#no or loratazine or versal).tw.
23. Fexofenadine/
24. (fexofenadin\$ or allegra or seldane or teldane or terfenidine or telfast).tw.
25. Desloratadine/
26. (desloratadin\$ or clarinex or aerijs or allex or azomyr or descarb#ethoxyloratadine or neoclarityn or opulis).tw.
27. Ebastine/
28. (ebastin\$ or bastel or ebastel or evastel or kestin\$ or no sedat or nosedat or bactil or busidril).tw.
29. Levocetirizine/
30. (levocetirizin\$ or xusal or xyzal).tw.
31. or/19-30
32. 17 and 31
33. 18 or 32
34. Meta analysis/
35. Systematic review/
36. (meta adj analy\$).tw.
37. metaanaly\$.tw.
38. ((systematic or comprehensive or literature or quantitative or critical or integrative or evidence\$) adj2 (review\$1 or overview\$1)).tw.
39. literature study.tw.
40. (critical adj (appraisal or analysis)).tw.
41. cochrane.ab.
42. medline.ab.
43. embase.ab.
44. (psychlit or psyclit).ab.
45. (psychinfo or psycinfo).ab.
46. (cinahl or cinhal).ab.
47. science citation index.ab.
48. bids.ab.
49. cancerlit.ab.
50. reference list\$.ab.

51. bibliograph\$.ab.
52. hand-search\$.ab.
53. relevant journals.ab.
54. manual search\$.ab.
55. selection criteria.ab.
56. data extraction.ab.
57. 55 or 56
58. review.pt.
59. 57 and 58
60. or/34-54,59
61. letter.pt.
62. editorial.pt.
63. 61 or 62
64. animal/
65. human/
66. 64 not (64 and 65)
67. exp nonhuman/
68. exp human/
69. 67 not (67 and 68)
70. 63 or 66 or 69
71. 60 not 70
72. 33 and 71
73. Clinical Trial/
74. Randomized Controlled Trial/
75. Randomization/
76. Double Blind Procedure/
77. Single Blind Procedure/
78. Crossover Procedure/
79. PLACEBO/
80. placebo\$.tw.
81. randomi?ed controlled trial\$.tw.
82. rct.tw.
83. random allocation.tw.
84. randomly allocated.tw.
85. allocated randomly.tw.
86. (allocated adj2 random).tw.
87. single blind\$.tw.
88. double blind\$.tw.
89. ((treble or triple) adj blind\$.tw.
90. Prospective study/
91. or/73-90
92. Case study/
93. case report.tw.
94. Abstract report/
95. Letter/
96. Human/
97. Nonhuman/
98. ANIMAL/
99. Animal Experiment/
100. 97 or 98 or 99



101. 96 and 100  
102. or/92-95,101  
103. 91 not 102  
104. or/27-30  
105. 17 and 104  
106. 105 and 103  
107. or/19-26  
108. 17 and 107  
109. 108 and 103  
110. limit 109 to yr="2004 - 2005"  
111. 72 or 106 or 110

## Medline

**Søk:** Lena Nordheim

**Database:** Ovid Medline 1966 to August Week 2 2005

**Dato:** 23.08.05

**Antall treff:** 196

### Kommentarer:

Systematiske oversikter: Alle medikamenter

Randomiserte kontrollerte forsøk:

- certrizin, loratadin, fexofenadin og desloratidin: 2004-2005
- Ebastin og levoceterizin: alle år

1. Histamine H1 Antagonists, Non-Sedating/
2. ((second or 2nd) adj generation antihistamines).tw.
3. ((second or 2nd) adj generation h1 antagonists).tw.
4. ((non-sedating or non sedating) adj2 (antihistamine\$ or histamine\$ antagonists)).tw.
5. or/1-4
6. Hay Fever/
7. Rhinitis, Allergic, Perennial/
8. (allergic adj (rhinitis or rhinopathy or rhinoconjunctivitis)).tw.
9. rhinitis allergica.tw.
10. (eosinophil\$ adj rhinitis).tw.
11. rhinitis eosinophila.tw.
12. (hay fever or hayfever).tw.
13. seasonal rhinitis.tw.
14. summer bronchitis.tw.
15. perennial rhinitis.tw.
16. Urticaria/
17. (urticaria or hives or skin wheal).tw.
18. or/6-17
19. 5 and 18
20. Cetirizine/
21. (cetirizin\$ or aerlisin or reactine or virlix or zyrtek or zirtek or zyrtec or zirtec).tw.
22. LORATADINE/
23. (loratadin\$ or alavert or civeran or claratyne or clarit#n\$ or clarium or lis#no or loratazine or versal).tw.

24. Terfenadine/
25. (fexofenadin\$ or allegra or seldane or teldane or terfenidine or telfast).tw.
26. (desloratadin\$ or clarinex or acrius or allex or azomyr or descarb#ethoxyloratadine or neoclaritin or opulis).tw.
27. (ebastin\$ or bastel or ebastel or evastel or kestin\$ or no sedat or nosedat or bactil or busidril).tw.
28. (levocetirizin\$ or xusal or xyzal).tw.
29. or/20-28
30. 19 or 29
31. Meta-analysis/
32. (meta adj analy\$).tw.
33. metaanaly\$.tw.
34. meta analysis.pt.
35. ((systematic or comprehensive or literature or quantitative or critical or integrative or evidence\$) adj2 (review\$1 or overview\$1)).tw.
36. literature study.tw.
37. (critical adj (appraisal or analysis)).tw.
38. exp Review Literature/
39. cochrane.ab.
40. medline.ab.
41. embase.ab.
42. (psychlit or psyclit).ab.
43. (psychinfo or psycinfo).ab.
44. (cinahl or cinhal).ab.
45. science citation index.ab.
46. bids.ab.
47. cancerlit.ab.
48. reference list\$.ab.
49. bibliograph\$.ab.
50. hand-search\$.ab.
51. relevant journals.ab.
52. manual search\$.ab.
53. selection criteria.ab.
54. data extraction.ab.
55. 53 or 54
56. review.pt.
57. 55 and 56
58. comment.pt.
59. letter.pt.
60. editorial.pt.
61. animal/
62. human/
63. 61 not (61 and 62)
64. or/58-60,63
65. or/31-52,57
66. 65 not 64
67. 30 and 66
68. randomized controlled trial.pt.
69. Randomized Controlled Trials/
70. Random Allocation/

71. Double-Blind Method/
72. Single-Blind Method/
73. clinical trial.pt.
74. exp clinical trials/ or intervention studies/ or (intervention\$ adj (stud\$4 or trial\$1)).tw.
75. (clinic\$ adj trial\$1).tw.
76. ((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.
77. PLACEBOS/
78. placebo\$.tw.
79. randomly allocated.tw.
80. (allocated adj2 random).tw.
81. or/68-80
82. case report.tw.
83. letter.pt.
84. historical article.pt.
85. review of reported cases.pt.
86. review, multicase.pt. or review.sh. or review.pt.
87. animal/
88. human/
89. 87 not (87 and 88)
90. or/82-86,89
91. 81 not 90
92. 27 or 28
93. 91 and 92
94. or/22-26
95. 91 and 94
96. limit 95 to yr="2004 - 2005"
97. 67 or 93 or 96

## OHE HEED

**Søk:** Lena Nordheim

**Database:** OHE HEED

**Dato:** 31.08.05

**Antall treff:** 40

1. cetirizin\* or aperlisin or reactine or virlix or zyrtek or zirtek or zyrtec or zirtec [drug name]
2. loratadin\* or alavert or civeran or claratyne or clarityn\* or claritin\* or clarium or lisino or lisono or loratazine or versal [drug name]
3. fexofenadin\$ or allegra or seldane or teldane or terfenidine or telfast [drug name]
4. desloratadin\* or clarinex or aerijs or allex or azomyr or descaboethoxyloratadine or neoclarityn or opulis [drug name]
5. ebastin\* or bastel or ebastel or evastel or kestin\$ or no sedat or nosedat or bactil or busidril [drug name]
6. levocetirizin\* or xusal or xyzal [drug name]
7. antihistamines
8. antagonists
9. 1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8

## Vedlegg 2. Skjema for kvalitetsvurderinger

### Skjema for kritisk vurdering av randomiserte, kontrollerte studier<sup>1</sup>

		JA	UKLART	NEI
1	Er utvalget tilfeldig fordelt (randomisert) til tiltaks- og kontrollgruppe?			
2	Er denne randomiseringen skjult (skjult allokeringprosedyre)?			
3	Er gruppene like ved oppstart av studien (lik fordeling av prognostiske faktorer?)			
4	Er gruppene behandlet likt bortsett fra for tiltaket som evalueres?			
5	Er deltakere/ pasienter uvitende (blindet) om hvilken gruppe de er i?			
6	Er behandlere uvitende om hvem som er i hvilken gruppe?			
7	Er den som vurderte resultatene og evt analyserte dataene uvitende om hvilken behandling deltakerne fikk?			
8	Er deltakerne analysert ut fra sin opprinnelige gruppe? (intention to treat)?			
9	Er det gjort rede for alle deltakerne ved slutten av studien?			
10	Er alle relevante utfall/ endepunkter målt standardisert, gyldig og pålitelig?			
11	Hvor presise er resultatene? (Hva er konfidensintervallet eller p-verdiene?)			

#### Samlet kvalitetsvurdering av studien (intern validitet)

Høy kvalitet (Ingen begrensninger)	Brukes hvis alle eller de fleste kriteriene fra sjekklisten er oppfylt. Dersom noen av kriteriene ikke er oppfylt, må det være veldig lite sannsynlig at studiens konklusjon påvirkes
Middels kvalitet (Noen begrensninger)	Brukes hvis noen av kriteriene fra sjekklisten ikke er oppfylt og/eller der kriteriene ikke er tilfredsstillende beskrevet. Samlet vurdering tilsier at det er lite sannsynlig at studiens konklusjon påvirkes
Lav kvalitet (Alvorlige begrensninger)	Brukes hvis få eller ingen kriterier fra sjekklisten er oppfylt og/eller ikke er tilfredsstillende beskrevet. Samlet vurdering tilsier at det er sannsynlig at studiens konklusjon kan forandres

<sup>1</sup> Basert på Users' guides to the medical literature. Choosing Evidence Worksheet 1B1 Therapy  
[www.usersguides.org](http://www.usersguides.org)

## Skjema for kritisk vurdering av systematiske oversiktsartikler<sup>2</sup>

		JA	UKLART DELVIS	NEI
1	Beskriver forfatterne klart hvilke metoder de brukte for å finne kunnskapsgrunnlaget (primærforskningen) ut fra problemstillingen(e) gitt?			
2	Er litteratursøket så omfattende at det er sannsynlig at alle studier er funnet (språk, flere databaser, referanselister, forfattere/eksperter kontaktet)?			
3	Er det klart beskrevet hvilke kriterier som ble brukt for å bestemme hvilke studier som skulle inkluderes (design, deltakere, intervensjoner, endepunkter)?			
4	Har forfatterne sikret seg mot systematiske skjevheter (bias) når de valgte ut studier (eksplisitte seleksjonskriterier, vurdering gjort av flere personer uavhengig av hverandre)?			
5	Har forfatterne klart beskrevet kriteriene de brukte for å vurdere validiteten av de inkluderte studiene?			
6	Er validiteten av alle studiene forfatterne refererer til i teksten vurdert ved hjelp av relevante kriterier (enten ved seleksjon av studier eller i analysen av studiene som blir sitert)?			
7	Har forfatterne klart beskrevet metodene de har brukt til å sammenfatte resultatene (for å konkludere)?			
8	Ble resultatene fra de ulike studiene sammenfattet forsvarlig i forhold til problemstillingen oversikten omhandler?			
9	Støttes forfatternes konklusjoner av data og/eller analyser beskrevet/ rapportert i oversikten?			
10	Hvordan vil du rangere den vitenskapelige kvaliteten i denne oversikten?	Lav Moderat Høy		

### Vurdering av en oversiktsartikkels vitenskapelige kvalitet (Scientific Quality assessment of Review (fra EPOC, revidert versjon)

*Samlet A-score ved innhenting av data (Summary score A)* omhandler de første seks spørsmålene i skjemaet og gjelder søk, inklusjon og vurdering av validitet av studier i oversikten. Hvis "uklart/ delvis" er brukt én eller flere ganger på spørsmål 1–6, har oversikten i beste fall middels/moderat kvalitet. Hvis "nei"-alternativet er brukt på spørsmål 2, 4 eller 6, er det sannsynlig at metodisk kvalitet er lav.

*Samlet B-score ved analyse av data (Summary score B)* omhandler spørsmål 7–9 i skjemaet og gjelder kombinasjon av data fra flere studier og analysen av funnene i studiene. Hvis

<sup>2</sup> Scientific Quality Assessment of Review, Cochrane EPOC group. Oxman AD, Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review articles. J Clin Epidemiol 1991a;44:1271-1278

”uklart/delvis” er brukt én eller flere ganger på spørsmål 7–9, er oversiktens metodiske kvalitet i beste fall moderat. Hvis ”nei” blir brukt på spørsmål 8, er det sannsynlig at oversikten har store begrensninger og lav metodisk kvalitet.

### **Samlet kvalitetsvurdering av studien (intern validitet)**

Høy kvalitet (Ingen begrensninger)	Brukes hvis alle eller de fleste kriteriene fra sjekklisten er oppfylt. Dersom noen av kriteriene ikke er oppfylt, må det være veldig lite sannsynlig at studiens konklusjon påvirkes.
Middels kvalitet (Noen begrensninger)	Brukes hvis noen av kriteriene fra sjekklisten ikke er oppfylt og/eller der kriteriene ikke er tilfredsstillende beskrevet. Samlet vurdering tilsier at det er lite sannsynlig at studiens konklusjon påvirkes.
Lav kvalitet (Alvorlige begrensninger)	Brukes hvis få eller ingen kriterier fra sjekklisten er oppfylt og/eller ikke er tilfredsstillende beskrevet. Samlet vurdering tilsier at det er sannsynlig at studiens konklusjon kan forandres.

### Vedlegg 3. Helseøkonomiske evalueringer

(Author, Year,)	Country, Type of analysis	Efficacy data	Main Outcomes	Comments
Wessels 1997	South Africa	International consensus report on the diagnosis and management of rhinitis 1994	Cost of drugs used in the treatment of allergic rhinitis	Assume all drugs of each class to have equal effectiveness.
	Drug cost analysis		Comments on practical issues in drug selection in the treatment of allergic rhinitis	Transferability to Norway very uncertain.
<b>Ferguson 1998</b>	US	Pharmacologic profiles of second generation and first generation antihistamines. Adapted from Woodward 1990	Compare cost of drugs used in the treatment of allergic rhinitis	
	Review		Recommend use of Nasal steroid sprays	
<b>Nash 2000</b>	US	Comparison of the effectiveness of Intranasal corticosteroids and Oral H1 receptor antagonist (antihistamines). Systematic review BMJ 1998 Weiner og Thomas Am J Manag Care 1998	Treatment of allergic rhinitis with nasal steroids produces outcomes superior to non sedating antihistamines. Nasal steroid fluticasone is more cost effective than loratadine	Transferability to Norway very uncertain.
	Cost effectiveness	Ratner 1998 J Fam Pract		
<b>Hadley 1998</b>	US	Not used	Compare and review different drug cost for different drug classes in the treatment of allergy	Transferability to Norway very uncertain.
	Cost of illness Overview			
<b>Law 2003</b>	US	Not used	Direct cost of allergic rhinitis in US, 1996	Transferability to Norway very uncertain.
	Cost of illness		Drug Cost Outpatient visits Emergency department visits	Sponsored by Novartis.
<b>Kozma 1996</b>	US		Concludes that the available literature is not comprehensive enough to draw conclusions regarding the economic value of allergic treatments	

Literature review	
<b>Liao 2001</b>	<p>Fexofenadine, loratadine, cetirizine and nasal steroids, as monotherapy or in combination. Stratification by severity. Head to head comparisons of impact on direct medical costs of treating allergic rhinitis. Inpatient, outpatient, emergency department ancillary and, pharmacy costs</p> <p>Loratadine and cetirizine generally associated with higher treatment charges than fexofenadine.</p> <p>Comparison of direct medical cost, and time lost parameters related to persistent allergic rhinitis and its co morbidities.</p> <p>Comparison of levocetirizine versus placebo</p> <p>Treatment with levocetirizine reduces the cost of persistent allergic rhinitis and its co morbidities to the society with €152.93/patient/month versus placebo</p> <p>Transferability to Norway very uncertain. Funded by Aventis.</p>
<b>Bosquet 2005</b>	<p>France, Belgium, Spain, Germany and Italy</p> <p>Cost analysis versus Placebo</p> <p>Not used</p> <p>Social security perspective</p> <p>Uncertainty in how high value can be placed on usual daily activities lost. Funded by UCB Pharma.</p>
<b>Lee 2001</b>	<p>Fexofenadine, loratadine, cetirizine and nasal steroids, as monotherapy or in combination. Stratification by severity. Head to head comparisons of impact on direct medical costs of treating allergic rhinitis. Inpatient, outpatient, emergency department ancillary and, pharmacy costs</p> <p>Loratadine associated with higher treatment charges than fexofenadine.</p> <p>Transferability to Norway very uncertain. Funded by Aventis.</p>
<b>Fireman 1997</b>	<p>Loss of productivity based on Gallup data combined with statistics over employment categories and cost in US</p> <p>Transferability to Norway very uncertain.</p>
<b>Lee T 2004</b>	<p>Intranasal corticosteroids appear to be the most efficient use of health care resources in allergic rhinitis when treatment effectiveness is plotted versus cost per day of treatment</p> <p>Comparators: Fexofenadine, desloratadine, cetirizine and montelukast</p> <p>Budesonide aqueous nasal spray was found to be</p> <p>Note, no values presented on treatment effectiveness scale.</p> <p>Transferability to Norway uncertain. Funded by AstraZeneca.</p>



the most efficient treatment.

<b>Crystal-Peters 2000</b>	US	Not used	Productivity loss based on the National Health Interview Survey combined with wage estimates for occupation The most significant productivity loss resulted from reduced at-work productivity associated with the use of sedating OTC antihistamines	Transferability to Norway very uncertain.
----------------------------	----	----------	---	---

## Vedlegg 4. Oversikt over sammenliknende studier av annen generasjons antihistaminer ved allergisk sesongrhinititt fra den systematiske oversikten

Author, Year, Drugs and Dosage	Country, Season, # of subjects	Length	Change in TSS (Total Symptom Score)	Comments to endpoints
<b>Ciprandi 1997</b>				
Loratadine 10 mg qd	Italy	2 weeks	Loratadine 10 mg, -84.6 %	Clinical symptoms
Cetirizine 10 mg qd vs.	Spring		Cetirizine 10 mg, -85.7% (not significant between treatments)	
<b>Hampel 2003</b>				
Fexofenadine 180 mg qd vs.	US	2 weeks	Equivalent presset margin 0.7 (between treatment 0.22, 95% CI -0.59 to 0.15)	TSS = Nasal rhinorrhea, sneezing, itchy nose, palate or throat and itchy, watery, red eyes.
Cetirizine 10 mg qd	Spring		Fexofenadine 180 mg: -19.0%	Reduction in 24h reflective TSS throughout the study
<b>Howarth 1999</b>				
Fexofenadine 120 mg qd vs.	UK, US, France	2 weeks	Fexofenadine 120 mg: -42%.	TSS = Nasal rhinorrhea, sneezing, itchy nose, palate or throat, and itchy, watery, red eyes.
Fexofenadine 180 mg qd vs	Peak grass pollen season		Fexofenadine 180 mg: -45%	Reduction in 24h reflective TSS

Cetirizine 10 mg qd vs Placebo	N=821			Cetirizine 10 mg : -45% (not significant between treatments) Placebo: -26% (p<0.0001 vs treatments)
<b>Prenner 2000</b>				
Loratadine 10 mg qd vs. Fexofenadine 120 mg qd	US Season not specified	2 weeks		Investigator's rating of relief (complete, marked, moderate, slight relief or symptom failure was the primary efficacy measure) TSS was secondary endpoint Patient assessment: loratadine 10 mg -39%, fexofenadine 120mg -33% (P=0.019) Investigator assessment: Loratadine 10 mg -35%, fexofenadine - 29% (p = 0.063)
N=659				
<b>Van Cauwenberge 2000</b>				
Loratadine 10 mg qd vs. Fexofenadine 120 mg qd vs. Placebo	Europe (9 countries and South Africa) Season not specified	2 weeks		Not significant between treatments* TSS= Nasal congestion, sneezing, rhinorrhea and nasal itching Loratadine 10 mg: -3.0 (p<0.001 vs placebo) Fexofenadine 120 mg: -3.3 (p<0.0001 vs placebo) Placebo: -2.1
N= 688				

\*Estimation based on graphics from article

## Vedlegg 5. Oversikt over inkluderte sammenliknende studier av annengenerasjons antihistaminer ved allergisk sesongrhinitt

Author, Year, Drugs and Dosage	Country, Season, # of subjects	Length	Change in TSS (Total Symptom Score)	Comments to endpoint
<b>Ratner 2004</b>				
Ebastine 20 mg qd	USA	4 weeks	Ebastine 20 mg, -32.3 % (p= 0,018 vs. loratadine, p=0.0024 vs. placebo)	TSS = Nasal discharge, nasal congestion, sneezing, nasal itching and total eye symptoms
Loratadine 10 mg qd vs. Placebo qd	September - November		Loratadine 10 mg, -24.6% (not significant vs placebo)	Overall change from baseline in mean daily reflective composite and individual scores over a 2 week treatment period
<b>Ratner 2000</b>				
Ebastine 20 mg qd vs. Ebastine 10 mg qd vs. Loratadine 10 mg qd vs. Placebo qd	USA	4 weeks	Ebastine 20 mg, -42.5% (p< 0.05 vs. loratadine, p<0.001 vs. placebo) Ebastine 10 mg - 37 %* (not significant vs loratadine, p<0.05 vs. placebo) Loratadine 10 mg, -36.3% (p<0.05 vs. placebo)	TSS = Nasal discharge, nasal congestion, sneezing, nasal itching and total eye symptoms Overall percent change from baseline, mean daily reflective composite score
<b>Hampel 2004</b>				
Ebastine 20 mg qd vs. Placebo qd	USA	4 weeks	Ebastine 20 mg, -39.2 % (not significant vs. loratadine, p=0.0003 vs. placebo)	TSS = Nasal discharge, nasal congestion, sneezing, nasal itching and total eye symptoms

Ebastine 10 mg qd vs. Loratadine 10 mg qd vs. Placebo qd	September – November N=749	Ebastine 10 mg, -35.9 % (not analysed vs. loratadine, p=0.0083 vs placebo) Loratadine 10 mg, -33.3% (not significant vs. placebo)	Overall change from baseline, mean daily reflective composite score
<b>Gehanno 1996</b>			
Ebastine 20 mg qd vs. Ebastine 10 mg qd vs. Cetirizine 10 mg qd	France April - July N=343	Ebastine 20 mg, -55.8 % (not significant vs. cetirizine) Ebastine 10 mg, -52.4 % (not significant vs. cetirizine) Cetirizine 10 mg, -51,1%	TSS = Nasal discharge, nasal stuffiness, sneezing, nasal itching and itchy/watery eyes Mean change from baseline averaged over 2 weeks treatment
<b>Ciprandi et. al 2005</b>			
Levocetirizine 5 mg qd vs. Desloratadine 5 mg qd vs. Placebo qd	Italy N= 30	Levocetirizine 5 mg, -65,9 % (p=0.0023 vs desloratadine, p=0.0009 vs placebo) Desloratadine 5 mg, -45,8 % (p=0.03 vs placebo) Placebo, -7.5 %	Only two measurements (before and after treatment) TSS= Nasal obstruction, sneezing, rhinorrhea and nasal itching

\*Estimation based on graphics from article

## Vedlegg 6. Oversikt over inkluderte sammenliknende studier av annengenerasjons antihistaminer ved allergisk helårsrhinitt

Author, Year, Drugs and Dosage	Country, Season, # of subjects	Length	Change in TSS (Total Symptom Score)	Comments to endpoint
<b>Davies 1998</b>				
Ebastine 10 mg qd vs.	France, Germany, Greece, UK	4 weeks	Ebastine 10 mg, -46.4% (p= 0,015 vs. loratadine)	TSS = PIN = sneezing, nasal itching, nasal discharge
Ebastine 20 mg qd vs.	November - April		Ebastine 20 mg, -48.4% (p = 0,003 vs. loratadine)	12 and 24 hour mean score over the 4 week study-period
Loratadine 10 mg qd	N=317		Loratadine 10 mg, -33.2%	
<b>Murris-Espin 1998</b>				
Ebastine 10 mg qd vs.	France	4 weeks	Ebastine 10 mg, - 44.7% (not significant vs. cetirizine)	TSS = Nasal discharge, nasal stuffiness, sneezing and nasal itching
Cetirizine 10 mg	August - April N=214		Cetirizine 10 mg, - 53.7%	
<b>Ciprandi 2005</b>				
Desloratadine 5 mg qd vs.	Italy	4 weeks	Desloratadine 5 mg, -57 %* (not significant vs. levocetirizine, p < 0.05 vs placebo)	TSS= Nasal obstruction, sneezing, rhinorrhea and nasal itching
Levocetirizine 5 mg qd vs			Levocetirizine 5 mg, -67 %* (p <0.01 vs placebo)	only two measurements, before and after treatment
Placebo qd	N = 30		Placebo, +7,5 %	

\*Estimation based on graphics from article

## **Vedlegg 7. Resultat fra den inkluderte sammenliknende studien av annengenerasjon antihistaminer ved kronisk idiopatisk urtikaria**

Author, Year, Drugs and Dosage	Country, # of subjects	Length	Outcome	Comments to endpoint
<b>Guerra 1994 (from the systematic review (7))</b>				
Loratadine 10 mg qd vs.	Italy	4 weeks	Loratadine 10 mg significant vs. cetirizine 10 mg day 3, 14, 28, (p<0.01, NS day 7)	Differences in Total Symptom Score
Cetirizine 10 mg qd vs.	N=116		(*estimated from figure) day 3/7/13/28: Loratadine 10 mg -23%/-46%/-65%/-81% Cetirizine 10 mg -35%/-50%/-60%/-69% Placebo -19%/-23%/-34%/-55%	
placebo			Response rate: Loratadine 63%, cetirizine 45% (not significant between treatments) Placebo 13%	
<b>Handa 2004 (22)</b>				
Cetirizine 10 mg qd vs.	India	4 weeks	Cetirizine 10 mg, 51.9% symptom free (p=0.00001 vs. fexofenadine)	Analogue scale (symptom free, partial improvement, no improvement)
Fexofenadine 180 mg qd	N=116		Fexofenadine 180 mg, 4.4 % symptom free	

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten  
Postboks 7004, St. Olavs plass  
N-0130 Oslo  
(+47) 23 25 50 00  
www.kunnskapssenteret.no  
Rapport: ISBN 82-8121-069-9

oktober 2005

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten



*(fortsettelsen fra forsiden)* i behandling av kronisk idiopatisk urtikaria, mens den andre studien pekte i retning av at loratadin er mer effektivt enn cetirizin. • Det er ikke mulig å trekke sikre slutninger om bivirkninger på basis av studiene vi har inkludert. Døsighet ses muligens noe hyppigere ved bruk av cetirizin enn med enkelte av de andre annengenerasjons antihistaminene. Notatet er bestilt av Statens legemiddelverk.