

DERLEME REVIEW

DOI: 10.24179/kbbbbc.2021-83069

Alerjik Rinit Tanısı ve Tedavide Topikal Antihistamin-Steroid Kombinasyonlarının Etkinliği Üzerine Sistematiik Derleme

Systematic Review on Allergic Rhinitis the Diagnosis and the Effectiveness of Topical Antihistamine-Steroid Combinations in Treatment

 Mustafa Cenk ECEVİT^a

^aDokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak-Burun-Boğaz ABD, İzmir, TÜRKİYE

ÖZET Alerjik rinit (AR) dünya genelinde yaklaşık 500 milyon kişiyi etkileyen yaygın bir toplumsal sağlık olup, ülkemizde de AR erişkinlerde %23 oranında görülmektedir. Toplumsal yükü olan bu solunum yolu hastalığının etkisi sadece nazal mukozada görülmemektedir. Aynı zamanda astım gibi alt solunum yolu hastalıklarının ortaya çıkmasında veya ağırlaşmasında rol oynamaktadır. Nazal mukozanın diğer hastalıkları lokal alerjik rinit (LAR) ve nonalerjik rinit (NAR) olgularının da benzer etkileri bulunmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü önerilerine göre birincil korunması, patogeneiz basamaklarının gerçekleşmesinin önlenmesidir. Birincil ve ikincil koruma başarılı olmadığı için üçüncül koruma, farmakoterapi elimizdeki tek seçenek olarak görülmektedir. Mevcut kullanılanlara ek olarak yeni topikal steroid ve antihistamin kombinasyonu, diğer tedavi seçeneklerinin kullanıldığında beklentilerin karşılanmadığı AR, LAR ve NAR olgularında önemli bir seçenektir. Gerçekleştirilen sistematik literatür derlemesi verilerine göre uzun dönemli kullanımı, güvenli ve etkin olduğu ortaya konulmuştur. AR tedavisinin hastanın yakınmalarına özgü bireyselleştirilmesi gerekmektedir.

ABSTRACT Allergic rhinitis (AR) is a common social health affecting approximately 500 million people worldwide, and AR is seen at a rate of 23% in adults in our country. The effect of this respiratory disease, which has a social burden, is not only seen in the nasal mucosa. It also plays a role in the emergence or aggravation of lower respiratory tract diseases such as asthma. Other diseases of the nasal mucosa have similar effects in cases of local allergic rhinitis (LAR) and non-allergic rhinitis (NAR). According to the recommendations of the World Health Organization, its primary protection is to prevent the occurrence of pathogenesis steps. Tertiary prevention, pharmacotherapy seems to be the only option available, as primary and secondary prevention are not successful. In addition to the existing ones, the new topical combination of steroid and antihistamine is an important option in AR, LAR and NAR cases where expectations are not met when other treatment options are used. According to the systematic literature review data, it has been shown that its long-term use is safe and effective. AR treatment needs to be individualized specific to the patient's symptoms.

Anahtar Kelimeler: Rinit alerjik; burundan ilaç verme; histamin antagonistleri; fluticasone; azelastine

Keywords: Rhinitis allergic; administration intranasal; histamine antagonist; fluticasone; azelastine

Alerjik rinit (AR) tüm dünya genelinde sık görülen toplumsal hastalıklardan biridir. Toplumda AR'nin görülme prevalansı çalışmalarına göre çocuklarda ve erişkinlerde sırasıyla %2-25 ve %1-40 arasında görülmektedir. Buna göre dünyada 500 milyonu aşan bireyde bu hastalığa rastlandığı düşünülmektedir.¹ Hastalığın toplumsal yükü ve buna bağlı olarak sağlık harcaması ve bireylerin günlük hayatındaki maliyeti hızlı bir ivmeyle artmaktadır.² Ülke-

mizde de gerçekleştirilen çalışmalar ile AR prevalansı ortaya konulmaya çalışılmaktadır. Bu çalışmalar çoğu zaman, ankete dayalı hasta beyanı doğrultusunda belirlendiği için farklı çalışmalarda farklı oranlara rastlamak mümkündür. Türkiye'nin tüm coğrafi bölgeleri dâhil edilerek 44 merkezde 4.125 bireyin katılımı (16-54 yaş, ortalama yaş,30,5) ile yapılan çalışmada; AR prevalansı erişkin erkeklerde %22,3, erişkin kadınlarda %23,8 olarak bulun-

Correspondence: Mustafa Cenk ECEVİT
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak-Burun-Boğaz ABD, İzmir, TÜRKİYE/TURKEY
E-mail: cenk.ecevit@deu.edu.tr



Peer review under responsibility of Journal of Ear Nose Throat and Head Neck Surgery.

Received: 14 Mar 2021 **Received in revised form:** 22 May 2021 **Accepted:** 24 May 2021 **Available online:** 16 Jun 2021

1307-7384 / Copyright © 2020 Turkey Association of Society of Ear Nose Throat and Head Neck Surgery. Production and hosting by Türkiye Klinikleri.
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

muştur. Dünyada AR'ye %2-25 ve %1-40 oranında rastlanırken, Türkiye'de de benzer şekilde AR sık görülen bir hastalıktır.³

Hastalık, temelinde genetik olarak belli bir antijene duyarlı bireylerin uygun çevre koşullarında bu antijene uygun immünoglobulin E (IgE) geliştirilmesiyle başlamaktadır. Bu şekilde duyarlı olunan antijene karşı sentezlenen IgE dolaşıma katılır. Bir kısmı serbest olarak dolaşımda yer alırken, diğer bir kısmı da mast hücre duvarına tutunmaktadır. Mast hücresi üzerinde bulunana IgE ile duyarlı olunan antijen birleşmesi sonrasında hücre degranülasyonu gerçekleşerek, Tip I hipersensitivite reaksiyonu olan inflamasyon tetiklenmektedir. Bunun sonucunda da burun kaşıntısı, akıntısı, tıkanıklığı ve hışırtı yakınmaları ile karakterize hastalık tablosu ortaya çıkmaktadır. Buna gözde yaşarma ve kaşıntı yakınmaları eşlik edebilir. Antijen ile temas devam ettiği sürece hastalık tablosu sürmekte ve yaşam kalitesini azaltmaktadır.⁴

AR, toplumun önemli bölümünde hastalığa yol açmaktadır. Tedavisi; korunma, farmakoterapi ve immünoterapidir. Her bir tedavi seçeneği tam anlamıyla tüm hastaların tüm beklentilerini karşılamamaktadır. Dolayısıyla henüz güncel rehberlerde yer almayan, ancak bir kısım hastanın beklentilerini karşılayabilecek tedavi seçeneklerinin kanıtlar eşliğinde gündeme taşınmasında yarar bulunmaktadır. Bu derlemenin amacı, nazal topikal antihistaminik ve topikal steroid ile kombinasyonu veya bir arada kullanımının AR tedavisindeki yerinin sistematik derleme sonuçlarını paylaşmaktır.

ALERJİK RİNİT TEDAVİ SEÇENEKLERİ

AR tedavi seçenekleri; korunma, farmakoterapi ve immünoterapiden oluşmaktadır. Bu açıdan değerlendirildiğinde,

mekanizma olarak korunma tam anlamıyla AR'nin ortaya çıkmasına veya çıktıktan sonra hastalık oluşturmamasını tam olarak engellemektedir.⁴ İlk olarak yer alan tedavi basamağı korunmadır. Dünya Sağlık Örgütü, AR ve astım için korunma tanımı bulunmaktadır. Buna göre primer, sekonder ve tersiyer korunma aşamaları bulunmaktadır (Tablo 1).⁵ Güncel teknolojik gelişmelerin izin verdiği veya uygulanabildiği oranda korunma önlemleri hayata geçirilebilmektedir. Bu tanıma göre AR için primer korunma hastalığın temel mekanizmasının gelişmesinin önlenmesidir. Bireyin, henüz belli bir antijene duyarlılık geliştirmeden önce bu sürecin önlenmesi veya bu antijene özgü IgE sentezinin engellenmesidir. Sekonder korunma ise genetik olarak duyarlılığın gelişmesi sonrasında antijen ile temasın engellenerek, inflamasyonun başlanmasının önlenmesidir. Toplumda belli bir antijene duyarlı bireylerin sayısının azaltılmasına yönelik önlemin alınmasıdır. Ancak alerjenlerden kaçınma kısmen IgE gelişimini önlemektedir. Buna bağlı olarak kaçınma önlemlerinin yararı çok sınırlı ve uzun dönem etkileri kuşkuludur.⁵

Bugün için yaygın olarak tersiyer korunma yani hastalık tablosu ortaya çıktıktan sonra oluşan yakınmaların ortadan kaldırılması veya azaltılması için farmakoterapiden yararlanılmaktadır. Yaşam koşullarındaki değişiklikler nedeniyle çocuklarda daha fazla AR gelişmektedir.⁶ Gelecekte mikrobiyomların daha fazla manipülasyonu ile AR gelişimi engellenmesi beklenmektedir, ancak tam olarak nasıl uyarlanacağı bilinmemektedir. İmmünoterapi, hastalığın seyrini değiştiren tek tedavi yaklaşımıdır. Ancak karmaşık yapısı ve yüksek maliyeti nedeniyle yaygınlaşması için katedilmesi gereken aşamaları bulunmaktadır. AR farmakoterapisi, primer korunma önlemlerinin geliştirilmesine ve immünoterapinin yaygınlaşmasındaki engellerin kal-

TABLO 1: Dünya Sağlık Örgütü alerjik rinit ve astım için korunma tanımlamaları.⁵

Korunma düzeyi	Tanım	Karşılanma ölçütleri
Primer	İmmünolojik duyarlılaşmanın önlenmesi (örneğin IgE'nin gelişmesinin engellenmesi)	Herkese uygulanmalı Hiç kimseye zararı olmamalı Kabul edilebilir maliyeti olmalı
Sekonder	Duyarlılaşma sonrası astım ve alerji gelişmesinin önlenmesi	
Tersiyer	Alerjik rinit ve astımın tedavi edilmesi	

IgE: İmmünoglobulin E.

dırılmasına kadar nazal serum fizyolojik ile yıkama ve çeşitli sistemik ilaçların kullanılması şeklinde tanımlanabilecek bir yelpazedeki tedavileri içermek durumundadır. Dolayısıyla günümüzdeki korunma önlemleri, hastalığın ortaya çıkmasına engel olamamakta ve ortaya açılmış hastalık seyri üzerine fark edilen bir etki gösterememektedir. Bu yüzden AR ile karşılaşan hekimlerin elinde etkinliği yüksek ve yan etkisi az olan ilaçlara gereksinim bulunmaktadır.⁵

ALERJİK RİNİTİN ÖNEMİ

AR, toplumda alerjene özgü IgE aracılı veya nonalerjik mekanizmalarla yaygın görülen bir hastalıktır. Hastalık tedavisi kişisel, sosyal ve mali olarak büyük harcamalara yol açmaktadır. Ayrıca her cinsiyetten tüm yaş gruplarını ilgilendiren bir hastalıktır.⁷ Ülkemizde AR prevalansı 5 ildeki merkezlerde yapılan çalışmanın sonuçlarına göre %11,8-36,4 arasında bildirilmektedir.⁸ Türkiye'nin tüm coğrafi bölgeleri dâhil edilerek 44 merkezin katılımıyla 4.125 gönüllü (16-54 yaş, ortalama yaş, 30,5) ile yapılan saha çalışmasında; AR prevalansı erişkin erkeklerde %22,3, erişkin kadınlarda %23,8 olarak bulunmuştur.⁹ Üniversite öğrencileri arasında yapılan bir çalışmada, AR prevalansı %21,8 olarak saptanmıştır. Öğrencilerin %12,1'nin tanısı hekim tarafından konulmuştur. Aynı yaş grubunda erkeklerde AR prevalansı %17 iken, kadın öğrencilerde %25,2 olarak bulunmuştur ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır.¹⁰ Trabzon ilinde 12-15 yaş grubundaki öğrencilerde yapılan çalışmada AR prevalansı %14,5 olarak bulunmuştur. Kız öğrencilerde, erkek öğrencilere göre insidansın daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca anne-babası sigara içen, apartman dairesinde yaşayan ve evcil hayvan besleyen çocuklarda AR prevalansı istatistiksel ola-

rak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.¹¹ Toplumda bu oranlarda yaygın olarak görülen bu hastalığın, bir toplumsal sağlık sorunu olarak kabul edilmesi gerekmektedir. Bu da toplumda önemli bir oranda görülen bu hastalıktan etkilenen bireylerin tedavisi edilmesi gerektirmektedir.

AR tanısı olmayan bireylerde astım prevalansı %2'den az iken AR eşlik ettiğinde aynı prevalans %10-40 arasında değişmektedir. Dolayısıyla AR, astım gelişimiyle anlamlı bir şekilde birliktedir, astım eşlik ettiğinde daha şiddetli görülür ve patogeneze AR önemli bir role sahiptir.⁴ Bir anlamda tedavi almayan AR hastası ne oranda artar ise astıma bağlı etkilenme o oranda artacaktır. Böylece toplumda yaygın olarak görülen AR'nin tedavi edilmesi, bireylerin yaşam kalitesi üzerine olumlu katkı sağlamaktadır. Ayrıca astım birlikteliği ve saptanan hastalık şiddetinin azaltılması için de katkı sağlayacaktır. AR'nin etkin tanınması ve tedavi edilmesi astım gelişimine engel olmamaktadır, ancak gelecekte astım şiddetini azaltmaktadır.⁴ Dolayısıyla elimizde bulunan farmakolojik ajanların uygun hastada uygun kullanımı önem kazanmaktadır.

ALERJİK RİNİT FARMAKOTERAPİSİNDE KARŞILANMASI GEREKEN BEKLENTİLER

AR tedavisinde kanıta dayalı olarak ele alınan koşullarda tam bir değerlendirme veya yönlendirme bulunmamaktadır (Tablo 2). Toplumda yaygın olarak görülen AR'nin tedavisi için genel kabul gören rehberler geliştirilmiştir.⁷ AR tanısı ve tedavisi için hekimlerin yararlanması için hazırlanan rehberlerin ne oranda kullanıldığı veya günlük uygulamalara yön verdiği gözden geçirilmelidir. Kore'de otuz üçer adet dahiliye, çocuk ve KBB (kulak-burun-boğaz)

TABLO 2: Alerjik rinit tedavisinde kanıta dayalı olarak karşılanmayan beklentiler.⁷

- | |
|--|
| ■ Değişik endotiplerin tanınması ve bu endotiplerin alerjik rinit gelişimindeki etkileri ve alerjik rinit ve astım kontrolündeki etkileri, |
| ■ Güncel teknolojiler kullanılarak alerjik rinit tanısının geliştirilmesi, |
| ■ Alerjik rinit ve astım kontrolünün sağlanması için suboptimal ilaç kullanımının önündeki sadece kullanımına ait olmayan aynı zamanda kültürel ve sosyal engellerin kaldırılması, |
| ■ Alerjenler ve hava kirliliği gibi risk faktörlerini yönetim stratejilerine dâhil etmek ve bunları merkezî çok disiplinli bir yönetim anlayışıyla temel bakım kademelerine entegre etmek, |
| ■ Entegre bakım kademelerinin hastaların bireysel gereksinimlerini karşılayacak şekilde yapılandırılması, |
| ■ Entegre bakım süreçlerini hasta merkezli ve çok disiplinli olarak klinik araştırmaların desteklenmesi. |

uzmanına yönelik gerçekleştirilen anket sonucunda var olan rehberle uzmanların hem fikir olmadıklarını ortaya koymuştur. Rehberler hakkında bilgi sahibi oldukları, ancak günlük uygulamalarına karar verirken rehber bilgilerinden yararlanmadıkları ortaya konulmuştur. Rehberlerin bir yandan çözüm önerirken öte yandan eksikliklerinin ortaya çıktığı anlaşılmaktadır. Merdiven ilişkisiyle her yeni, bir sonraki yeniye tektiklemektedir. Bu nedenle rehberlerin güncel gereksinimler doğrultusunda yeniden düzenlenmesi gerektiği sonucuna varmışlardır.¹²

İngiltere’de 2009 ve 2010 yıllarında gerçekleştirilen geriye dönük çalışmada reçete edilen ilaçların etkinliği, veri tabanında reçete edilen ilaçlara ait bilgiler derlenerek değerlendirilmiştir.¹³ İlk başvuruda %33 oranda hastalara çoklu ilaç reçete edildiği görülmüş ve başlangıçta pek çok hastada monoterapi oral antihistaminik (OAH) veya intranazal kortikosteroid (İNKS) kullanımının başarısız olduğu ortaya konulmuştur.¹³ Öte yandan Malezya’da “Allergic Rhinitis and its Impact Asthma” rehberine uyumun ortaya konulmaya çalışılan anket çalışmasında farklı uzmanlar arasında tam olarak benimsendiği belirtilmektedir.¹⁴ Ancak KBB uzmanları, pratisyen hekimler ve eczacıların rehber uyumu sırasıyla %66, %89 ve %58 olarak bildirilmektedir. Diğer bir deyişle pratisyenler ve KBB uzmanları arasında rehber uyum ortalama en fazla %66 düzeyinde kalmaktadır.

Uygun eğitim ve ilaç kullanımı hastaların bir bölümünde kontrol sağlarken, bir diğer bölümü için hâlâ daha fazlasına gereksinim bulunmaktadır.¹⁵ Solunum yollarının kronik inflamatuvar sorunlarında sadece görülen hastalığı tedavi etmek yeterli kontrol sağlan-

dığı anlamına gelmeyebilir. Klinik olarak hastaların tüm belirtilerinin ortadan kalkması, tedavinin etkin olduğunu ortaya koymaktadır. Tablo 3’te AR tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi için kullanılması gereken ölçütler tanımlanmaktadır.¹⁵

AR hastalarının bir kısmı, şiddetli bulgular sergileyebilir ve bu hastalar yeterli tıbbi tedaviye rağmen tam yanıt vermeyebilir. Yanıt vermeyen hastalar alt gruplar hâlinde incelendiğinde, bir alt grupta AR fenotipinden birden fazla etken sorumlu olabilir.¹⁵ AR hastalarında alerjen yükü, sigara dumanı, ev içi ve dışı kirleticiler ve mesleki faktörler gibi çevresel faktörler, alerjik hava yolu semptomlarının ciddiye-tine ve kalıcı doğasına katkıda bulunabilir.¹⁵ Sadece çevresel değil, kadın seks hormonları gibi endojen değişikliklerde daha şiddetli alerjik inflamasyon ile ilişkilendirilmiştir.¹

Kural olarak, hastaların 1/3’ü gebelik sırasında öncesine göre alerjiye bağlı daha fazla semptom yaşar. Proinflamatuvar ve antiinflamatuvar protein sekresyonunun genetik özellikleri de önemli katkıda bulunabilmektedir ve bu inflamasyon ile mukozal hiperreaktivitenin varlığı arasındaki dengeyi belirleyebilir.^{16,17} Bilinmeyen nedenlerden ötürü, nöroinflamatuvar mekanizmalar bazı AR’li hastalarda diğerlerine göre daha belirgin olabilir ve hapşırma ve burun kaşınmasına neden olabilir. P maddesi gibi araçlar, AR hastalarında ve alerjik olmayan, enfeksiyöz olmayan rinitte farklı semptomlarla ilişkilendirilmiştir. Astıma benzer şekilde, steroid direnci AR ve Kronik Rinosinüzit (KRS)’de bildirilmiştir ve her 2 durumda da tedavi sonrasında semptom kontrol eksikliğinin bir nedeni olabilir.¹⁸⁻²¹

TABLO 3: Alerjik rinit tedavisinde etkinlik ölçütleri.¹⁵

	Tam kontrol	Kısmi kontrol	Kontrolsüz
Son aydaki bulgular	Hepsi	En az birinin olması	3 veya daha fazla kısmi kontrol edilen
Burun tıkanıklığı	Yok veya rahatsız edici değil	Haftanın pek çok gününde var	3 veya daha fazla kısmi kontrol altında olan
Akıntı/geniz akıntısı	Az ve muköz	Haftanın pek çok gününde mukopürülan	
Yüz ağrısı/baş ağrısı	Yok veya rahatsız edici değil	var	
Koku	Normal veya az etkilenmiş	Etkilenmiş	
Uykunun etkilenmesi veya halsizlik	Etkilenmemiş	Etkilenmiş	
Nazal endoskopi	Normal sağlıklı mukoza	Hastalanmış mukoza (ödem veya polip)	
Hastalık kontrolü için ilaç gereksinimi	Son 3 ay içinde gereksinim olmaması	Son 3 ay içinde antibiyotik veya sistemik kortikosteroid gereksinimi olan	Uzun dönem antibiyotik veya sistemik kortikosteroid gereksinimi olan

ALERJİK RİNİTİN AYIRICI TANISI VE TEDAVİSİ

Bu bölümde klinik olarak kendisini AR gibi gösteren, ancak temel mekanizmaları farklı durumların bazıları tanıtılacaktır. Çünkü tedaviye yanıt vermeme durumunda AR tanısının doğru olup olmadığının sorulanması gereklidir. Nazal mukozanın süregelen inflamasyonları rinit olarak tanımlanmaktadır. Burun akıntısı, kaşıntısı, hapşıрма ve tıkanıklığı yakınmalarının en az 1 saat sürmesi veya gün içinde sık yenilenmesi durumunda nazal mukozanın inflamasyonundan bahsedilebilir.⁴ Genel olarak, klinik belirtilere her ne kadar nazal mukoza inflamasyonuna yol açsa da etiyolojileri bakımından belirgin farklılıklar bulunabilmektedir. Bu derlemede sınıflamaya yer verilmeyecektir. Genel olarak alerjik ve nonalerjik rinit (NAR) sınıflamasının getirdikleri ele alınacaktır. Tablo 4'te her 2 rinitin ayırımı paylaşılmaktadır.

KBB uzmanına nazal yakınmalarıyla başvuran hastaların öykü ve muayene bulguları dışında eğer yapılabiliyor ise cilt Prick testi yararlı bilgiler sağlamaktadır. Ancak unutulmamalıdır ki rinit yakınmalarıyla gelen hastaların AR, mikst tip rinit ve NAR görülme olasılıkları sırasıyla %43, %35 ve %23 - oranındadır.⁴ Dolayısıyla cilt testi ile desteklenmemiş AR tanısı çoğu zaman NAR tanısına eşlik edebilmektedir. NAR, tüm kronik rinit vakalarının %16-89'undan sorumludur ve tüm pediatrik popülasyonda %1-50 arasında (medyan %10) görülmektedir. NAR'nin klinik seyri genellikle hafif

bulgularla karşımıza çıkarken, AR'ye kıyasla alerjik komorbidite ortaya çıkma olasılığı daha düşüktür. Aslında yaşamın ilk 2 yılında NAR daha sık olmasına karşın bu yaş grubunda alerjik testlerin düşük pozitifliği nedeniyle gözlenenin altında karşımıza çıkmaktadır.²²

Bir diğer ayırt edilmesi gereken konu lokal alerjik rinit (LAR).⁴ LAR, temel mekanizma olarak AR ile benzerdir, ancak farklı olarak sadece nazal mukozada gerçekleşmektedir. Sistemik yanıtlar veya belirteçler bu hastalıkta gözlenmemektedir. Tarihsel olarak daha önceki yıllarda NAR olarak tanı almış hastaların bir bölümün, bu grupta yer aldığı bilinmektedir.²³ LAR, sadece nazal mukozada izlenir ve eozinofil infiltrasyonunu içeren lokal inflamatuvar reaksiyonla ve aeroalerjenlere cevapta IgE bulunmasıyla karakterizedir. LAR'li hastaların aeroalerjenler ile yapılan deri testleri ve yine bu alerjenlere karşı serum IgE seviyeleri negatiftir. LAR, astım ve konjunktivitle ilişkilidir ve sıklıkla çocukluk çağında basılır.²⁴

Kronik rinitler tüm popülasyonun %30'unu etkilemektedir.²⁴ Genel olarak LAR'ler sistemik atopiye yol açmamaktadırlar.²⁵ Ayrıca LAR hastalarında (*pozitif metakolin testi ile*) doğrulanmış astım oranı %50 düzeyindedir. Aynı çalışmada AR ve NAR için oranlar sırasıyla %83,3 ve %57,9 olarak bildirilmektedir.²⁶ Dolayısıyla nazal inflamasyon ya zaman içinde ya da tanı anında alt solunum yolu komorbiditesiyle bir arada bulunabilmektedir.

TABLO 4: Alerjik ve nonalerjik rinitin ayırıcı özellikleri.

Nonalerjik rinit	Alerjik rinit
Başlangıç semptomları yaşamın sonraki yıllarında, daha sık olarak da 10 yaşından sonra	Genellikle çocukluk çağı başlangıçlı
Aile öyküsü özelliği olmaması	Atopi ile ilişkili aile çyküsü (astım, rinit ve atopik dermatit)
Erkeklerde daha sık	Kadın ve erkeklerde eşit oranda görülme
Çok az mevsimsel değişikliklerle birlikte normalde perenial semptomlar	En sık mevsimsel alevlenme gösteren semptomlar mevcut
Negatif deri testleri ve/veya serum IgE testi	Pozitif deri testleri ve/veya serum IgE testi
Geniş spektrumlu tetikleyici ajanlar	Aeroalerjen tetikleyiciler
Nazal konjesyon, postnazal akıntı (± öksürük)	Konjesyon, hapşıрма, rinore, burun kaşıntısı
Sık görülmeyen göz semptomları, minimal kaşıntı	Konjunktivit, gözlerde sulanma ve kaşıntı
Fizik muayene bulguları daha değişken	Fizik muayene
(Artmış berrak sekresyonlu normal nazal mukoza olabilir, eritematöz ya da atrofik olabilir)	(Nazal mukozada ödem, soluk)

IgE: İmmünoglobulin E.

NAZAL TOPIKAL ANTİHİSTAMİN VE STERÖİD KOMBİNASYONLARININ YERİ

Güncel durumu ortaya koymak amacıyla başlangıçta AR'de tedavi kavramının son durumu hakkında derleme gerçekleştirildi. İlk olarak PubMed arama arayüzüne, (*allergic rhinitis and antiinflammatory topical treatment*) anahtar kelimeleriyle yapılan 2010-2021 arası derleme ve metaanaliz filtreli arama sonucunda toplam 20 yayına rastlanmıştır. Bu çalışmaların tam metinleri okunarak rinit tedavisiyle ilgili olan 6 adet yayın taramaya dâhil edilmiştir.

AR oküler belirtilere yol açmaktadır ve İNKS'ler bu oküler yakınmaların tedavisinde etkindir. AR, sadece nazal belirtilerle kliniğini oluşturmaktadır. Ek olarak oküler belirtiler de hastanın yaşam kalitesi üzerine azaltıcı bir etki yapmaktadır. Rinokonjunktivit tedavisi konusunda 1973-2009 yılları arasındaki yayınları tarayarak inceleyen metaanalize göre İNKS'lerin oküler yakınmaları azaltmaktadır. İNKS kullanımının ilk 15 günü içinde total oküler semptom skoru (TOSS) değerlerinde anlamlı bir düşmeye neden olduğu görüldüğü bildirilmiştir. İNKS'ler oküler yakınmaları, sindirim sisteminden değişmeden absorbe edilen topikal steroidlerin nazolakrimal sistem aracılığıyla sekrete edilmesine bağlamışlardır.²⁷

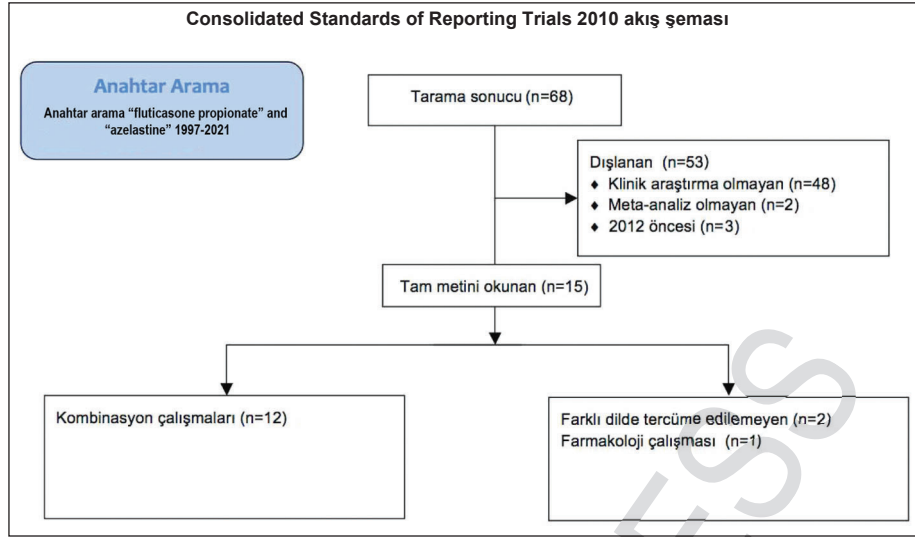
AR'nin tetiklediği nazal inflamasyonu baskılamakta kullanılan molekülerden biri de flutikazon furoatıdır (FF). İntranazal FF, hem oküler hem de nazal yakınmaları etkili bir şekilde baskılayarak yaşam kalitesini düzeltmeye katkıda sağladığı, bu moleküle yönelik hazırlanan derlemede bildirilmektedir. Bu etkiyi hem çocuklarda hem de erişkinlerde göstermektedir.²⁸

Topikal kullanılan antihistaminin AR hastalarının bulgularını antiinflamatuvar etkinlik göstererek düzelmesini sağlamaktadır. AR için montelukast, budesonide ve topikal azelastin tedavi kollarının etkisini inceleyen yayınları inceleyen derlemede, her 3 kolun da plasebo ile karşılaştırıldığında semptomları ortadan kaldırmakta etkili olduğu ortaya konulmuştur.²⁹ Bu derlemeye göre montelukast en çok etkiyi oküler semptomlar üzerine gösterirken, burun akıntısı üzerine azelastinin etkisi budesonid ve montelukast ile karşılaştırıldığında daha fazla olarak saptanmıştır.²⁹

Topikal antihistaminler (TAH) kullanıldığında daha çok burun akıntısı ve kaşıntısı yakınmalarını ortadan kaldırmaktadır. Bu etkiyi İNKS'lere göre daha kısa zamanda etkin bir şekilde gerçekleştirmektedirler. TAH ayrıca çifte etki göstererek mast hücre duvar stabilizatörü olarak da etki etmektedir. Bu derlemede genel olarak TAH ve İNKS kombinasyonlarının KBB Uzmanları tarafından etkinliği nedeniyle tercih edildiklerini belirtmektedir.³⁰ Çifte etki sayesinde TAH'ler AR'ın yol açtığı artmış nazal inflamasyon üzerinde antiinflamatuvar etki göstermektedir. Bu etkinin OAH'lerle karşılaştırıldığında TAH'lerin nazal mukozada çok daha yüksek konsantrasyonlara ulaşmasına bağlanmaktadır.³¹

AR tedavisinde yer alan ilaçların potansiyel olarak uzun süre kullanılma durumunda kalınması nedeniyle uzun dönem güvenlik özelliklerinin bilinmesinde yarar bulunmaktadır. Potansiyel olarak tüm İNKS'ler güvenli olarak değerlendirmektedirler.³² Buna göre Amerikan Alerji, Astım ve İmmünoloji Akademisi durum raporuna göre İNKS'lerin 1 yıllık kullanımına ilişkin güvenlik verileri rapor olarak sunulmuştur. Bu rapora göre siklesonid, FF, mometazon furoat, triamsinolon asetonid, flutikazon propiyonat (FP), budesonid ve beklometazon dipropiyonat 1 yıllık kullanımına yan etkileri bakımından güvenli oldukları tespit edilmiştir. Potansiyel yan etkiler bakımından hipotalamo-pitüiter aks, çocukların büyümesi, göz yan etkileri (glokom, katarakt) etkilemediği ortaya konulmuştur.³²

Bu bölümde nazal TAH ve İNKS kombinasyon veya bir arada kullanımı hakkında sistematik derlemelere yer verilecektir. İkinci tarama olarak PubMed arama arayüzüne (*fluticasone propionate and azelastine*) anahtar kelimeleriyle yapılan 2012-2021 arası klinik araştırma ve metaanaliz filtreli arama sonucunda toplam 15 yayına rastlanmıştır. Bu taramaya ilişkin "Consolidated Standards of Reporting Trials" tablosu Şekil 1'de sunuldu. Anahtar kelimeler Türkiye'de tek ruhsatlı form bulunması nedeniyle bu şekilde tercih edilmiştir. Tam metin okunmasına engel olan dillerde yer alan yayınlar değerlendirme dışı bırakıldı. Yayınlar tarih sırasına göre ele alındı.



ŞEKİL 1: PubMed arama arayüzüne, (*fluticasone propionate* and *azelastine*) anahtar kelimeleriyle yapılan 2012-2021 arası klinik araştırma ve metaanaliz filtreli arama sonucunun Consolidated Standards of Reporting Trials akış şeması.

Topikal FP ve azelastin-flutikazon (AzeFlu) kombinasyonu, çocukların AR'ye bağlı yakınmaları tedaviyi etkin olarak gerçekleştirdiği ve güvenli olduğu ortaya konulmuştur. Berger ve ark.nın çalışmasında, mevsimler AR tanılı çocuklarda AzeFlu etkinliği değerlendirilmiştir.³³ Çalışmaya, yaşları 4-11 yaşlar arasında toplam 348 çocuk dâhil edilmiştir. Total nazal semptom skorları (TNSS) bakımından plaseboya üstün olduğu değerlendirilmiştir. Etkinlik, tedavinin 8. gününde plasebodan üstün iken aradaki etkinlik farkı 15. günde daha da artmakta olduğu bildirilmiştir. Aynı zamanda pediatrik rinokonjunktivit yaşam kalitesi anketindeki [paediatric rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire (PRQLQ)] iyileşme plaseboya üstün olarak saptanmıştır. Yapılan nazal muayenelerde nazal mukozada ve sistemik yan etkiye rastlanmadığı bildirilmiştir.³³ Yine çocuklarda yapılan bir başka çalışmada AzeFlu, FP'ye kıyasla tedavi etkinliği üstün bulunmuştur.³³ Bu çalışmaya toplan 405 çocuk dâhil edilmiştir. Çalışma açık etiketli, randomize aktif kontrollü tasarımıyla 3 ay sürdürülmüştür. Tedavi süresinde TNSS ve total oküler semptom skoru (TOSS) bakımından AzeFlu plaseboya üstün olarak değerlendirilmiştir. PRQLQ skorları bakımından 8. günde başlayan etki 15. gün en yüksek düzeye çıktığı bildirilmektedir.

Yıl boyu süren rinit tedavisinde kullanılan AzeFlu, semptomsuz gün sayısını artırmaktadır ve

güvenli olarak kullanılabilir. Kronik rinitin uzun dönem tedavisinde AzeFlu etkin bulunmuştur.³⁴ Bu çalışmaya 12-80 yaş arasında 6 ay için 300, devam eden uzun dönemli çalışmada 1 yıl için ise 100 hasta dâhil edilmiştir. Açık uçlu randomize gerçekleştirilen çalışmada etkinlik ve güvenlik verilerinin toplanması planlanmıştır. Aktif kıyaslama ürünü olarak FP seçilmiştir. TNSS bakımından üstünlük sağlanmış olup, 1 yıllık takip edilen 100 hastada anlamlı fark yaratacak yan etkiye rastlanmadığı bildirilmektedir. Yani gerçekleşen yan etki oranlarıyla kıyaslandığında tek başına kullanılan FP'ye kıyasla daha fazla olmadığı, yani güvenlik verileri bakımından eş değer olduğu ortaya konulmuştur. AzeFlu grubunda FP grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı %8,4 daha fazla semptomsuz gün sayısı tespit edilmiştir.³⁴

AzeFlu etkinliğini kısa sürede göstermektedir. Faz 3 çok merkezli, randomize çift-kör çalışmanın "post hoc" analizini içeren raporu yayımlanmıştır.³⁵ Bu çalışmada AzeFlu, azelastine, FP ve plasebo kullanılmış olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmaya göre AzeFlu etkinliği, TNSS bakımından 2. günden itibaren tüm gruplardan daha üstün olarak saptanmıştır. Yani yaşam kalitesi üzerine olan etkinliğinin 2. günden itibaren görülmeye başladığı bildirilmiştir. Alerjen uygulama odasında, tek merkezli randomize, aktif ve plasebo kontrollü, çift-kör sağır ve 3 periyotlu çapraz tasarımıyla çalışma gerçekleştirilmiştir. Olgulara

bir oda içinde duyarlı oldukları kanarya otu uygulanmış ve 4 saat boyunca TNSS, TOSS ve “type VII secretion system (rT7SS)” ile takip edilmişlerdir. Çalışmanın kollarında AzeFlu, FP+loratadin ve plasebo tedavileri uygulanmıştır. Bu çalışmanın sonucuna göre AzeFlu tedavisi grubunda 5. dk’da görülen etkinliğin, diğer tedavi kollarına göre üstün olduğu saptanmıştır.³⁶

Ev tozu akarı (ETA) duyarlılığı sonucu gelişen AR, tüm yıl boyunca sürme eğilimdedir. ETA duyarlılığı olan bireylerde AzeFlu tedavisi AR’ye bağlı nazal mukozal hiperaktiviteyi azalttığı bildirilmiştir.³⁷ ETA duyarlılığı olan bireylerde AR semptomlarının yıl boyu sürmesi beklenmelidir. ETA duyarlılığı olan 28 hastaya AzeFlu ve plasebo çift-kör tasarımıyla uygulandığı bildirilmiştir. Soğuk hava uygulanmasıyla nazal hiperaktivite değerlendirilmiştir. Ayrıca nazal salgılardaki β -hekzozaminidaz düzeyleri test edilmiştir. Her 2 değişken özelinde tedavinin plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir. AR sonucu gelişen nazal hava duyarlılığı AzeFlu ile azalmadığı bildirilmiştir.³⁷

On iki yaş üzeri bireylerde gerçekleştirilen Faz 3, çok merkezli, randomize, çift-kör paralel grup klinik çalışma yürütülmüştür. Orta-şiddetli mevsimler AR hastalarında, AzeFlu, azelastine, FP ve plasebo tedavisi kıyaslanmıştır. Tedavilerin etkinliği görece TNSS (rTNSS), anlık TNSS (iTNSS), görece TOSS (rTOSS) ve iTOSS açısından değerlendirilmiştir. Ek olarak rinokonjonktivit yaşam kalitesi anketi [rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire (RQLQ)] ile değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre tüm tedaviler, plaseboya üstün olarak bulunmuş, ancak monoterapi azelastinin etkisi FP’ye göre daha az oranda tespit edilmiştir. Monoterapi azelastinin bu nedenle tek başına başlangıç yakınmasına göre değişimleri istatistiksel olarak FP ile benzerdir. İNKS’lerin mevsimsel AR tedavisinde tek seçenek olamayabileceği yargısı paylaşılmıştır.³⁸

AzeFlu uzun dönem kullanımına ilişkin güvenlik ve etkinlik verilerinin incelendiği çalışmaya 2 grup hâlinde toplam 611 hasta dâhil edilmiştir. Çalışma, 2 kollu olarak AzeFlu ve FP kullanılmıştır. Çalışmaya 12-80 yaş arasındaki hastalar dâhil edilerek 1 yıllık çalışma gerçekleştirilmiştir. AzeFlu grubunda %0,5-9,4 arasında yan etki gözlenirken, FP

grubunda %0-11,1 arasında yan etki gözlenmiştir.³⁹ Çalışma sonunda yan etkiler ve oküler bulgular bakımından 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Orta şiddetli mevsimler AR hastalarında Faz 3 randomize çift-kör plasebo kontrollü paralel grup çalışmada her bir kolda sırasıyla AzeFlu, FP, azelastine ve plasebo uygulanmıştır.⁴⁰ Çalışmaya 12 yaş üstü toplam 779 hasta dâhil edilmiştir. Hastalar TNSS, TOSS, RQLQ ile değerlendirilmiştir. Tüm bu skorlarda AzeFlu diğer ürünlere üstün olarak değerlendirilmiş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Bir yıllık güvenlik verileri açısından diğer tedavi kollarıyla arasında bir fark tespit edilmemiştir.

Sağlıklı gönüllülerde 2 randomize, 3 periyotlu, 6 sekanslı, 3 tedavili çapraz tasarımlı Faz 1 çalışma yürütülmüştür.⁴¹ Çalışmanın temel amacı, azelastin ve FP birleşiminin bir arada iken biyoeşdeğerliliğinin her bir monoterapiyle kıyaslanmasıdır. Çalışmaya 18-45 yaş arasında herhangi bir yakınması olmayan sağlıklı gönüllüler dâhil edilmiştir. Bu çalışma, 2 alt çalışmayı içermiştir. İlk alt çalışmada, azelastinin monoterapi veya kombine olarak FP biyoyararlanımına etkisi incelenmiştir. İkinci alt çalışmada da FP’nin monoterapi veya kombine olarak azelastin biyoyararlanımına etkisi incelenmiştir. Azelastin konsantrasyonlarının hiç değişmediği saptanmıştır. Çalışma ilacı olarak FP’nin, referans ürüne kıyasla daha yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu belirtilmiştir.⁴¹

Rusya’da gerçekleştirilen çok merkezli, randomize, açık uçlu, paralel grup Faz 3 çalışmaya 7 merkez dâhil edilmiştir. Bu çalışmaya, 18-65 yaş arası en 2 yıl orta-şiddetli mevsimsel AR tanısı olan toplam 148 hasta dâhil edilmiştir. Tedavi kolları AzeFlu ve azelastinden oluşmaktaydı. AzeFlu grubunda TNSS, rT7SS değerleri bakımından monoterapi topikal azelastine kıyasla üstün olduğu gösterilmiştir.⁴²

Pediyatrik AR hastalarında 3 ay boyunca AzeFlu ile monoterapi FP’nin karşılaştırıldığı çalışmada çalışma ilacının aktif kıyaslayıcı ürüne üstün olduğu saptanmıştır. Eş zamanlı incelenen güvenlik değişkenleri bakımından tüm yaş gruplarında güvenli olduğu ortaya konulmuştur.⁴³ AzeFlu kombinasyon tedavisinin, monoterapiye kıyasla daha etkin olduğu metaanaliz sonuçlarıyla da gösterilmiştir. Azelastin

monoterapisine oranla 1,40 (%95 GA, 1,82 ile 0,98 arası; $p<0,001$) ve flutikazona göre 0,74 (%95 GA, 1,17-0,31 arası; $p<0,001$). Bu ve benzer klinik sonuçlar, hem total semptom skorları hem de hastalar tarafından bildirilen semptom skorlarında AzeFlu kombinasyon tedavisinin monoterapi ve plaseboya oranla klinik anlamlı üstünlüğü kanıtlanmıştır.⁴⁴

SONUÇ

AR tedavisi için oluşturulan rehberler, günlük hasta pratiğinde hekimler için yararlıdır. Öte yandan, rehberlerin günlük gereksinimleri tam karşılamadığı görülmektedir. Hasta tedavisinde tam etkin ve tüm beklentileri karşılayan bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır. Gelecekte tam anlamıyla hastalığın gelişmesine neden olan patogeneze ait basamakları tamamen ortadan kaldıracak bir önleyici veya tedavi edici bir seçenek ortaya çıkıncaya kadar elimizdeki seçenekleri hasta özelinde bireysel çözümler üreterek kullanmaya devam edeceğiz. Bilinen ve kullanılan tedavilerin açıkta kalan alanları bulunmaktadır. Bu alanlarda karşılanmayan beklentilerin kapsanmasına yönelik yeni ürün geliştirme çabaları devam et-

mektedir. Nazal topikal azelastin ve FP birleşiminin özellikle alerjik ve NAR tedavisinde bilinen tedavilere yanıt vermeyen olgularda uzun dönem kullanımına ait güvenlik verileri eşliğinde alternatif bir seçenek olarak ortaya çıktığı, yapılan literatür derlemesinden anlaşılmaktadır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma tamamen yazarın kendi eseri olup başka hiçbir yazar katkısı alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al; World Health Organization; GA(2)LEN; AllerGen. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). Allergy. 2008;63 Suppl 86:8-160. PMID: 1833 1513
2. Zuberbier T, Lötval J, Simoens S, Subramanian SV, Church MK. Economic burden of inadequate management of allergic diseases in the European Union: a GA(2) LEN review. Allergy. 2014;69(10):1275-9. PMID: 24965386
3. Cingi C, Songu M, Ural A, Annesi-Maesano I, Erdogmus N, Bal C, et al. The Score For Allergic Rhinitis study in Turkey. Am J Rhinol Allergy 2011;25:333-7.
4. Ecevit MC, Özcan M, Haberal Can İ, Çadallı Tatar E, Özer S, Esen E, et al. Turkish guidelines for diagnosis and treatment of allergic rhinitis. Turk Arch Otorhinolaryngol 2021;59 (Suppl 1) In Press. http://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_47440/tao-59-1-En.pdf
5. [Erişim tarihi: 16.03.2021]. Erişim linki: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68361/WHO_NMH_MNC_CRA_03_2.pdf;jsessionid=F1999FB796A75888B7B2E158E6908A44?sequence=1
6. Cingi C, Bayar Muluk N, Scadding GK. Will every child have allergic rhinitis soon? Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2019;118:53-8. PMID: 30580075
7. Bosnic-Anticevich S, Costa E, Menditto E, Lourenço O, Novellino E, Bialek S, et al. ARIA pharmacy 2018 "Allergic rhinitis care pathways for community pharmacy": AIRWAYS ICPs initiative (European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing, DG CONNECT and DG Santé) POLLAR (Impact of Air POLLution on Asthma and Rhinitis) GARD Demonstration project. Allergy. 2019;74(7): 1219-36. PMID: 30565275
8. Civelek E, Yavuz ST, Boz AB, Orhan F, Yuksel H, Uner A, et al. Epidemiology and burden of rhinitis and rhinoconjunctivitis in 9- to 11-year-old children. Am J Rhinol Allergy. 2010; 24(5):364-70. <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.2500/ajra.2010.24.3484>
9. Cingi C, Topuz B, Songu M, Kara CO, Ural A, Yaz A, et al. Prevalence of allergic rhinitis among the adult population in Turkey. Acta Otolaryngol. 2010;130(5):600-6. PMID: 199 168 95
10. Aktaş A, Rahman S, Elbi H, Özyurt BC. Üniversite öğrencilerinde alerjik rinit sıklığı ve ilişkili faktörler. Frequency of Allergic Rhinitis and Associated Factors in University Students CBU-SBED. 2015;2(2):36-40.
11. Çobanoğlu HB, Işık AÜ, Topbaş M, Ural A. Prevalence of allergic rhinitis in children in the Trabzon province of the black sea region of Turkey. Turk Arch Otorhinolaryngol. 2016; 54(1): 21-8. PMID: 29392011; PMCID: PMC 5782971
12. Yang HJ, Kim YH, Lee B, Kong DY, Kim DK, Kim MA, et al; Work Group for Rhinitis, the Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology. Unmet primary physicians' needs for allergic rhinitis care in Korea. Allergy Asthma Immunol Res. 2017;9(3):265-71. PMID: 28293933; PMCID: PMC5352578
13. Price DB, Scadding G, Bachert C, Saleh H, Nasser S, Carter V, et al. UK prescribing practices as proxy markers of unmet need in allergic rhinitis: a retrospective observational study. NPJ Prim Care Respir Med. 2016;23;26: 16033. PMID: 27334893; PMCID: PMC49180 55

14. Prepageran N, Wang de Y, Nair G, Maurer M. The status quo and unmet needs in the management of allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: a Malaysian perspective. *Asia Pac Allergy*. 2014;4(3):142-8. PMID: 25097849; PMCID: PMC4116040
15. Greiner AN, Hellings PW, Rotiroli G, Scadding GK. Allergic rhinitis. *Lancet*. 2011;17:378 (9809):2112-22. PMID: 21783242
16. Becker M, Reuter S, Friedrich P, Doener F, Michel A, Bopp T, et al. Genetic variation determines mast cell functions in experimental asthma. *J Immunol*. 2011;15:186(12):7225-31. PMID: 21572035
17. Su RC, Becker AB, Kozyrskyj AL, Hayglass KT. Altered epigenetic regulation and increasing severity of bronchial hyperresponsiveness in atopic asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(5):1116-8. PMID: 19895998
18. Schäper C, Gustavus B, Koch B, Ewert R, Felix SB, Kunkel G, et al. Effect of fluticasone on neuropeptides in nasal lavage in persistent allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20(3):214-21. PMID: 20635787
19. Hanf G, Schierhorn K, Brunnée T, Noga O, Verges D, Kunkel G. Substance P induced histamine release from nasal mucosa of subjects with and without allergic rhinitis. *Inflamm Res*. 2000;49(10):520-3. PMID: 11089903
20. Ishida A, Ohta N, Koike S, Aoyagi M, Yamakawa M. Overexpression of glucocorticoid receptor-beta in severe allergic rhinitis. *Auris Nasus Larynx*. 2010;37(5):584-8. PMID: 20185258
21. Takeda K, Takeno S, Hirakawa K, Ishino T. Expression and distribution of glucocorticoid receptor isoforms in eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Auris Nasus Larynx*. 2010;37(6):700-7. PMID: 20488636
22. Yum HY, Ha EK, Shin YH, Han MY. Prevalence, comorbidities, diagnosis, and treatment of non-allergic rhinitis: real-world comparison with allergic rhinitis. *Clin Exp Pediatr*. 2020;10. PMID: 32777916
23. Eguiluz-Gracia I, Pérez-Sánchez N, Bogas G, Campo P, Rondón C. How to diagnose and treat local allergic rhinitis: a challenge for clinicians. *J Clin Med*. 2019;19:8(7):1062. PMID: 31331047; PMCID: PMC6678883
24. Beard S. Rhinitis. *Prim Care*. 2014;41(1):33-46. PMID: 24439879; PMCID: PMC7119310
25. Rondón C, Campo P, Zambonino MA, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Melendez L, et al. Follow-up study in local allergic rhinitis shows a consistent entity not evolving to systemic allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(4):1026-31. PMID: 24332860
26. Eguiluz-Gracia I, Bosco A, Dollner R, Melum GR, Lexberg MH, Jones AC, et al. Rapid recruitment of CD14(+) monocytes in experimentally induced allergic rhinitis in human subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(6):1872-81.e12. PMID: 26851967
27. Hong J, Bielory B, Rosenberg JL, Bielory L. Efficacy of intranasal corticosteroids for the ocular symptoms of allergic rhinitis: a systematic review. *Allergy Asthma Proc*. 2011;32(1):22-35. PMID: 21262095
28. Villa E, Magnoni MS, Micheli D, Canonica GW. A review of the use of fluticasone furoate since its launch. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12(13):2107-19. PMID: 21797803
29. Sardana N, Santos C, Lehman E, Craig T. A comparison of intranasal corticosteroid, leukotriene receptor antagonist, and topical antihistamine in reducing symptoms of perennial allergic rhinitis as assessed through the Rhinitis Severity Score. *Allergy Asthma Proc*. 2010;31(1):5-9. PMID: 20167140
30. Schröder K, Finis D, Meller S, Bühren BA, Wagenmann M, Geerling G. Die saisonale und perenniale allergische Rhinokonjunktivitis [Seasonal and perennial allergic rhinoconjunctivitis]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2014;231:496-504. <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0043-101391>
31. Melvin TA, Patel AA. Pharmacotherapy for allergic rhinitis. *Otolaryngol Clin North Am*. 2011;44(3):727-39. PMID: 21621057
32. Blaiss MS. Safety update regarding intranasal corticosteroids for the treatment of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2011;32(6):413-8. PMID: 22221434
33. Berger W, Meltzer EO, Amar N, Fox AT, Just J, Muraro A, et al. Efficacy of MP-AzeFlu in children with seasonal allergic rhinitis: importance of paediatric symptom assessment. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(2):126-33. PMID: 26928753
34. Price D, Shah S, Bhatia S, Bachert C, Berger W, Bousquet J, et al. A new therapy (MP29-02) is effective for the long-term treatment of chronic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23(7):495-503. PMID: 24654314
35. Meltzer E, Ratner P, Bachert C, Carr W, Berger W, Canonica GW, et al. Clinically relevant effect of a new intranasal therapy (MP29-02) in allergic rhinitis assessed by responder analysis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;161(4):369-77. PMID: 23652808
36. Bousquet J, Meltzer EO, Couroux P, Koltun A, Kopietz F, Munzel U, et al. Onset of action of the fixed combination intranasal azelastine-fluticasone propionate in an allergen exposure chamber. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(5):1726-32.e6. PMID: 29425904
37. Kortekaas Krohn I, Callebaut I, Alpizar YA, Steelant B, Van Gerven L, Skov PS, et al. MP29-02 reduces nasal hyperreactivity and nasal mediators in patients with house dust mite-allergic rhinitis. *Allergy*. 2018;73(5):1084-93. PMID: 29121401
38. Carr WW, Ratner P, Munzel U, Murray R, Price D, Canonica GW, et al. Comparison of intranasal azelastine to intranasal fluticasone propionate for symptom control in moderate-to-severe seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2012;33(6):450-8. PMID: 23127291
39. Berger WE, Shah S, Lieberman P, Hadley J, Price D, Munzel U, et al. Long-term, randomized safety study of MP29-02 (a novel intranasal formulation of azelastine hydrochloride and fluticasone propionate in an advanced delivery system) in subjects with chronic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(2):179-85. PMID: 24607046
40. Meltzer EO, LaForce C, Ratner P, Price D, Ginsberg D, Carr W. MP29-02 (a novel intranasal formulation of azelastine hydrochloride and fluticasone propionate) in the treatment of seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of efficacy and safety. *Allergy Asthma Proc*. 2012;33(4):324-32. PMID: 22856633
41. Derendorf H, Munzel U, Petzold U, Maus J, Mascher H, Hermann R, Bousquet J. Bioavailability and disposition of azelastine and fluticasone propionate when delivered by MP29-02, a novel aqueous nasal spray. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;74(1):125-33. PMID: 22356350; PMCID: PMC3394136
42. Ilyina NI, Edin AS, Astafieva NG, Lopatin AS, Sidorenko IV, Ukhanova OP, et al. Efficacy of a novel intranasal formulation of azelastine hydrochloride and fluticasone propionate, delivered in a single spray, for the treatment of seasonal allergic rhinitis: results from Russia. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;178(3):255-63. PMID: 30677766
43. Berger W, Sher E, Gawchik S, Fineman S. Safety of a novel intranasal formulation of azelastine hydrochloride and fluticasone propionate in children: a randomized clinical trial. *Allergy Asthma Proc*. 2018;1:39(2):110-6. PMID: 29490769; PMCID: PMC5827154
44. Debbaneh PM, Bareiss AK, Wise SK, McCoull ED. Intranasal azelastine and fluticasone as combination therapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;161(3):412-8. PMID: 30961435