

Geneesmiddelenbulletin

Redactie-adres: Postbus 5406, 2280 HK Rijswijk (ZH), telefoon 070-407007. Abonnementen: telefoon 070-406477

Jaargang 21, nr 12

31 oktober 1987

ANTIHISTAMINICA*

INLEIDING

Antihistaminica, H₁-antagonisten, worden al ruim 40 jaar gebruikt in de therapie van diverse aandoeningen, met name overgevoelighedsziekten. De laatste tijd vinden er verschuivingen plaats binnen de groep van de antihistaminica. Dit wordt vooral veroorzaakt door de introductie van enkele middelen die minder sederend zouden werken dan de oudere preparaten. In dit overzichtsartikel volgt een bespreking van de antihistaminica waarbij de nadruk zal liggen op een plaatsbepaling van enkele kortgeleden geïntroduceerde preparaten.

HISTAMINE¹⁻³

Histamine wordt in het lichaam gesynthetiseerd door decarboxylering van het aminozuur histidine. Het wordt in de meeste weefsels opgeslagen in de granulae van mestcellen. Ook bevindt histamine zich in de granulae van basofiele cellen in het bloed. Onder bepaalde omstandigheden komt histamine vrij uit de mestcel. Dit kan bijvoorbeeld optreden ten gevolge van een anti-geen-antilichaamreactie, weefselbeschadiging of de aanwezigheid van 'histamineliberators' (o.a. morfine). Het vrijgekomen histamine veroorzaakt onder meer vaatverwijding en verhoging van de vaatwandpermeabiliteit. Histamine is samen met andere mediators uit mestcellen (o.a. serotonine, heparine, prostaglandinen, leukotriënen (= Slow Reacting Substance of Anaphylaxis, SRS-A), diverse lysosomale enzymen en chemotactische factoren) verantwoordelijk voor de directe reactie bij overgevoeligheid. Late allergische reacties, optredend na vier à tien uur, worden veroorzaakt door grotendeels dezelfde mediators uit basofiele leukocyten.⁴

Wanneer histamine vrij in het bloed of de weefsels voorkomt, wordt het snel afgebroken. In mestcellen en basofiele cellen is het echter effectief tegen afbraak beschermd.

Histamine komt verder voor in cellen van het maagslijmvlies en in het centrale zenuwstelsel.

Het speelt een rol bij de maagsapsecretie en bij de lokale regulatie van de microcirculatie. Vermoedelijk werkt histamine in het centrale zenuwstelsel onder meer als neurotransmitter bij de regulering van het waakzaamheidsniveau.

Er blijken tenminste twee typen histaminereceptoren te bestaan: de H₁- en H₂-receptoren. Stimulering van H₁-receptoren veroorzaakt contractie van het gladde spierweefsel van de tractus respiratorius en de tractus digestivus, alsmede verhoging van de vaatwandpermeabiliteit en slijmsecretie. Activering van H₂-receptoren resulteert onder meer in secretie van maagzuur. Bij de werking van histamine op het centrale zenuwstelsel zijn zowel H₁- als H₂-receptoren betrokken.

ANTIHISTAMINICA

Indeling

In het vervolg van dit artikel zal het uitsluitend gaan over de stoffen die de H₁-receptoren blokkeren. In overeenstemming met wat gebruikelijk is worden deze verder als 'antihistaminica' aangeduid.

Cromoglicinezuur* (cromoglicaat), een middel dat in staat is de degranulatie van de mestcel te voorkómen, valt buiten het kader van dit artikel. Ook zal niet worden ingegaan op de H₂-antagonisten cimetidine, ranitidine en famotidine die als maagzuursecretieremmers worden toegepast. Verder is er een aantal geneesmiddelen dat wel een antihistaminerge werkingscomponent heeft, maar doorgaans niet tot de antihistaminica wordt gerekend. Hiertoe behoren onder meer tricyclische antidepressiva (o.a. doxepine en amitriptyline), antipsychotica (o.a. levomepromazine) en stoffen met een sterke anticholinergische werkingscomponent (thiazinamium en orfenadrine); ook hierop wordt in dit artikel niet verder ingegaan.

De antihistaminica kunnen op grond van hun chemische structuur in een aantal groepen wor-

*Voor merknamen zie tabel

den ingedeeld.^{1 5} Hiervoor wordt verwezen naar de tabel aan het einde van dit artikel. In dit artikel zal ook onderscheid worden gemaakt tussen oudere en nieuwere antihistaminica. De laatstgenoemde groep bestaat uit terfenadine en astemizol. Deze twee middelen onderscheiden zich op enkele punten van de andere antihistaminica.

Farmacokinetiek

Ondanks het feit dat een aantal antihistaminica al vele jaren op grote schaal wordt toegepast is er weinig onderzoek naar de kinetiek van deze middelen verricht. Gegevens over kinetische parameters na chronisch gebruik ontbreken vrijwel geheel. In een recent overzichtartikel worden de beschikbare gegevens besproken.⁶

De meeste antihistaminica worden na orale toediening vrij snel geresorbeerd. Maximale plasmaconcentraties worden doorgaans na twee à drie uur bereikt. De opname van astemizol wordt door voedsel vermindert.⁷

Van enkele middelen is bekend dat ze een aanzienlijk 'first pass'-effect ondergaan (astemizol, chloorfenamine, difenhydramine, promethazine). Het verdelingsvolume van de meeste antihistaminica is groot. Hoge concentraties worden onder meer gevonden in longen, lever en hersenen.¹ Enkele middelen hebben een kwalitatief ander verdelingsprofiel: astemizol en zijn werkzame metaboliet desmethylastemizol dringen vrijwel niet door in het centrale zenuwstelsel.⁸ Voor terfenadine wijst een aantal gepubliceerde onderzoekingen in dezelfde richting.^{9 10}

De lever speelt een belangrijke rol bij het inactiveren van de diverse middelen. De eliminatiehalfwaardetijden ($T_{1/2}$) van de meeste oudere antihistaminica liggen rond de 20 uur. Zowel difenhydramine als terfenadine worden snel geëlimineerd ($T_{1/2}$ ca. 4 uur).^{6 11} Astemizol heeft na chronische toediening een $T_{1/2}$ van circa vijf dagen. De metabolieten van dit antihistaminicum worden nog trager geëlimineerd: desmethylastemizol, een verbinding met een zelfde werking als astemizol, heeft een $T_{1/2}$ van circa 12 dagen.^{7 8}

Kinderen blijken verschillende antihistaminica sneller te kunnen inactiveren dan volwassenen. Zo is de $T_{1/2}$ van hydroxyzine bij kinderen circa zeven uur tegen circa 20 uur bij volwassenen.⁵

Farmacodynamie

Antihistaminica zijn in staat de door histamine veroorzaakte contracties van gladde spieren in onder andere het maagdarmkanaal en de luchtwegen op te heffen. Vaatverwijding en verhoogde permeabiliteit van de capillairwand ten gevolge van het vrijkomen van histamine kunnen eveneens worden tegengegaan. Verder verminderen antihistaminica de prikkeling van perifere zenuwuiteinden waardoor de 'flare'-reactie wordt onderdrukt.¹²

De meeste antihistaminica hebben niet alleen affiniteit tot de H_1 -receptor, maar ook - in onderling verschillende mate - tot andere receptoren.

Zo zijn met name de ethanolaminederivaten (o.a. difenhydramine) en de fenothiazinen (o.a. promethazine) sterke parasympatholytica. Onder meer cyproheptadine en pizotifeen hebben een duidelijke antiserotonine werking.^{1 13}

Astemizol is een zeer specifieke H_1 -antagonist. Ook terfenadine en ketotifen hebben nauwelijks effect op andere dan H_1 -receptoren.^{9 13-15}

Mequitazine heeft een geringere affiniteit tot centrale dan tot perifere H -receptoren.^{10 16}

Van een aantal antihistaminica (o.a. oxatomide, ketotifen, promethazine, chloorfenamine) is bij in vitro-onderzoek aangetoond dat ze het vrijkomen van histamine uit mestcellen kunnen remmen. Deze mestcelstabilisatie staat los van de affiniteit tot H_1 -receptoren.¹⁷⁻¹⁹

TOEPASSINGEN VAN ANTIHISTAMINICA

Aangezien histamine een belangrijke rol speelt bij het tot stand komen van verschillende overgevoeligheidsreacties is het niet verwonderlijk dat antihistaminica juist bij deze aandoeningen zijn beproefd. De resultaten hiervan worden in deze paragraaf besproken, te zamen met die van nog enkele andere toepassingsgebieden.

Hooikoorts (pollinosis)

Antihistaminica blijken niet evengoed te werken tegen alle symptomen van hooikoorts. Het niezen, de rhinitis, de prikkeling in het verhemelte en de conjunctivitis worden meestal effectief beïnvloed.^{20 21} Een verstopte neus reageert echter vrijwel niet.²²⁻²⁴ Dit symptoom reageert wel op intranasale behandeling met een corticosteroid-spray of een α -sympathicomimeticum zoals xylometazoline.^{3 24 25} Zoals bekend dienen decongestiva van dit type niet langer dan enkele dagen achtereenvolgend te worden gebruikt.

De laatste jaren is veel onderzoek verricht naar de effectiviteit van terfenadine en astemizol bij hooikoorts. Beide middelen blijken qua effectiviteit niet onder te doen voor de oudere antihistaminica.^{8 9} Terfenadine werkt, evenals de meeste andere antihistaminica, al enkele uren na de toediening. De werking van astemizol treedt in de loop van de eerste dag in en is enkele dagen na het begin van de therapie maximaal.^{23 26} Uit de schaarse beschikbare gegevens komen astemizol en terfenadine - ook bij de behandeling van hooikoorts bij kinderen - als bruikbaar naar voren.^{9 27}

Toepassing van antihistaminica ter bestrijding van de symptomen van verkoudheid of andere luchtweginfecties heeft weinig of geen zin.²⁸

CARA

Het therapeutisch resultaat van antihistaminica bij astmatische luchtwegaandoeningen is in het verleden steeds weer teleurstellend gebleken. Voor zover er van enige werking sprake was zijn deze vooral toe te schrijven aan de anticholinerge werkingscomponent. Het nuttig effect van een middel als thiazinamium berust bijvoorbeeld

grotendeels op de parasymphaticolytische werking.⁵

Voor het geringe effect van H₁-blokkade bij aandoeningen van de lagere luchtwegen zijn twee verklaringen mogelijk:

- de bronchoconstrictie wordt bij de mens vooral veroorzaakt door leukotriënen. Histamine speelt slechts een ondergeschikte rol;¹

- de benodigde concentraties H₁-antagonist kunnen slechts worden bereikt wanneer doses worden gegeven die onaanvaardbare centrale bijwerkingen zouden veroorzaken.³

De voorlopige resultaten met de niet-centraal werkende selectieve H₁-blokkers terfenadine en astemizol zijn veelbelovend.²⁹⁻³¹ Voor een goede plaatsbepaling van deze middelen bij astmatische luchtwegaandoeningen is meer onderzoek nodig.

Huidaandoeningen

- *Urticaria/angioneurotisch oedeem*

Histamine uit cutane mestcellen speelt een belangrijke rol in de pathogenese van zowel acute als chronische urticaria.³² Zowel de huidverschijnselen zelf als de begeleidende jeuk reageren gunstig op orale therapie met de diverse antihistaminica. Combinatie van een H₁-antagonist met een H₂-antagonist zou de effectiviteit nog kunnen verhogen.²⁸ Van de oudere middelen zou hydroxyzine de voorkeur verdienen.^{3 32 33} Dit antihistaminicum is in Nederland vooral bekend als anxiolyticum en als bestanddeel van het sterkwerkende slaapmiddel Vesparax®.

Bij onderzoek naar de behandelmogelijkheden van koude-urticaria is onder meer cyproheptadine werkzaam gebleken.^{3 32}

Terfenadine blijkt effectief te zijn bij chronische urticaria.^{34 35} Vergelijkingen met oudere antihistaminica zijn schaars.⁹ Astemizol komt in verschillende onderzoeken als een zeer effectief middel bij de behandeling van verschillende vormen van urticaria naar voren.³⁶⁻³⁹ Het therapeutisch effect van dit middel blijft na staken van de therapie nog een aantal weken bestaan. Ook de reactie op provocatietests met histamine is gedurende één maand verminderd.^{15 39} Onderzoek naar het effect van astemizol of terfenadine bij koude-urticaria is niet gepubliceerd.

Bij angioneurotisch oedeem zijn antihistaminica bruikbaar als onderhoudsbehandeling. In acute situaties, waarbij de ademhaling door zwelling van de larynx wordt bemoeilijkt, is onder meer parenterale toediening van epinefrine (adrenaline: 0,3-0,5 ml 1:1000) en/of een corticosteroïd aangewezen.

- *Constitutioneel eczeem*

In een onderzoek bij patiënten met 'eczemateuze huidaandoeningen' bleken zowel terfenadine als astemizol geen effect te hebben op de jeuk. Het sterk sederende antihistaminicum alimemazine en de benzodiazepine nitrazepam waren wel effectief.⁴⁰ Uit dit onderzoek blijkt dat bij de behandeling van jeukende huidaandoeningen de sederende werkingscomponent van de oudere

antihistaminica kan bijdragen tot het therapeutisch resultaat. Van weinig of niet-sederende antihistaminica is alleen effect te verwachten bij huidaandoeningen waarbij histamine een belangrijke rol speelt.

Lokale behandeling van huidaandoeningen met antihistaminica verdient geen aanbeveling: de effectiviteit is twijfelachtig, terwijl de kans op sensibilisatie zeker aanwezig is.^{12 41} Hierop zal bij de bespreking van de bijwerkingen worden teruggekomen.

Overige overgevoeligheidsziekten

Allergische conjunctivitis reageert in het algemeen redelijk op orale therapie met onder andere mequitazine of astemizol.⁸

Bij ernstige anafylactische reacties is epinefrine het middel van de eerste keuze. Antihistaminica (o.a. clemastine parenteraal) kunnen worden gebruikt als adjuvans.^{3 28}

Emesis

Bij bewegingsziekten (kinetosen) worden vooral preparaten uit de piperazinegroep gebruikt. De werking zou primair berusten op de anticholinerge werking van deze middelen.¹

Meclozine en cyclizine worden gebruikt bij zwangerschapsbraken.⁴² Over de effectiviteit bij deze indicatie zijn echter nauwelijks gegevens beschikbaar.

Slapeloosheid

Sommige antihistaminica (hydroxyzine, promethazine, alimemazine) worden toegepast vanwege de sederende werking van deze preparaten. Dit verdient geen aanbeveling aangezien tolerantie snel optreedt.^{28 43} Zoals is vermeld kan de sederende werking van een antihistaminicum van nut zijn bij de behandeling van patiënten met pruritus.

Alimemazine wordt zowel als sedativum als bij pruritus gebruikt. Aangezien het een dopamine-antagonist is kunnen late dyskinetische reacties niet worden uitgesloten. Terughoudendheid met dit middel is dan ook op zijn plaats.

Andere toepassingen

Incidenteel wordt cyproheptadine toegepast ter bevordering van de eetlust. Pizotifeen wordt gebruikt als onderhoudsbehandeling van migraine. In beide gevallen wordt de werking toegeschreven aan serotonine-antagonisme.

BIJWERKINGEN VAN ANTIHISTAMINICA

De meest voorkomende bijwerkingen van de oudere preparaten zijn *sedatie* en *anticholinerge effecten*.⁴⁴

Centrale bijwerkingen

De mate waarin sedatie en slaperigheid optreden verschilt van persoon tot persoon. Ook zijn er verschillen tussen de diverse groepen. De antihistaminica uit de ethanolamine- en fenothiazinegroep zijn in het algemeen het sterkst sede-

rend.^{45 46} Na verloop van enkele dagen treedt een zekere tolerantie op voor deze centrale effecten. Soms komt in plaats van sedatie centrale stimulatie voor. Deze uit zich als opwinding en nervositeit en is onder meer bij kinderen waargenomen.¹² Andere centrale bijwerkingen van de oudere antihistaminica zijn moeheid, duizeligheid, coördinatiestoornissen en tremor.¹

De meer recent ontwikkelde antihistaminica terfenadine en astemizol dringen nauwelijks in het centrale zenuwstelsel door. Het feit dat in de diverse vergelijkende onderzoeken sedatie niet vaker optrad dan na toediening van placebo, ook als doseringen waren gebruikt die enkele malen hoger zijn dan de therapeutische,^{8 9 47} kan hiermee worden verklaard.

Mequitazine wordt, wat de geringe kans op sedatie betreft, door sommigen op één lijn gesteld met terfenadine en astemizol. Dit fenothiazinederivaat is op dit punt echter onvoldoende onderzocht. In de literatuur worden voor het aantal patiënten dat door dit middel wordt gesedeerd heel verschillende percentages opgegeven.⁴⁵ In de aanbevolen dosering van 5 mg per keer wordt zelden sedatie gemeld. In dubbele dosering komen centrale effecten echter wel voor.^{47 48}

Terfenadine en astemizol zijn, wat de beïnvloeding van het prestatievermogen betreft, in tal van proefopzetten bestudeerd, doorgaans bij gezonde proefpersonen. Zo is gevonden dat beide middelen geen invloed hebben op het presteren van proefpersonen in laboratoriumtests waarin effecten op onder andere reactietijd, oog-handcoördinatie en 'digit symbol substitution' werden bepaald.

Er zijn ook enkele onderzoeken uitgevoerd naar de beïnvloeding van de rijvaardigheid. De effecten van astemizol op het rijgedrag zijn onderzocht in een dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek bij 20 mannelijke proefpersonen.⁴⁹ Na tien dagen gebruik van astemizol of placebo werd het rijgedrag en het psychomote functioneren vergeleken met de prestaties in de experimenten vóór het innemen van de testmedicaties. De eerste week werd een 'oplaaddosis' van driemaal daags 10 mg astemizol gebruikt. Daarna is overgeschakeld op eenmaal daags 10 mg. Er werden geen significante verschillen gevonden in de uitkomsten van de rij- en de laboratoriumtests tussen de astemizol- en de placebogroep.

Met terfenadine zijn proefpersonen onderzocht bij een rijtest op een afgesloten terrein.⁵⁰ De tests bestonden hier uit een 'weaving test' en een 'gap acceptance test', twee behendigheidstests waarbij het rijden door poortjes van pylonen werd beoordeeld op nauwkeurigheid en snelheid. In dit onderzoek werd terfenadine (2 dd 60 mg) vergeleken met triprolidine (3 dd 5 mg) en placebo. De metingen zijn verricht na twee dagen medicatiegebruik. Het bleek dat triprolidine aanleiding gaf tot significant meer fouten (aanrijden van pylonen) tijdens het uitvoeren van beide tests. De taken werden ook trager uitgevoerd

dan na terfenadine of placebo. Er was geen verschil tussen terfenadine en placebo bij de uitvoering van de beide tests.

Ondanks het feit dat centrale effecten in vergelijkende onderzoeken niet werden gevonden is bij een enkele patiënt wel slaperigheid gemeld na gebruik van terfenadine.⁵¹

Anticholinergische bijwerkingen

Met name droge mond en accommodatiestoornissen komen het meest voor bij de middelen met een ethanolamine- of fenothiazinestructuur;²⁸ bij gebruik van onder andere oxatimide, terfenadine en astemizol zijn ze niet of nauwelijks gemeld.^{8 9}

Overige bijwerkingen

Gastro-intestinale klachten (o.a. misselijkheid, braken, anorexie) treden vooral op bij de ethanolaminen.^{28 46} Wanneer deze zich voordoen toediening tijdens de maaltijd aangewezen.

Na lokaal gebruik is allergisch contacteczeem mogelijk. In dit verband zijn met name de ethyleendiaminen en de fenothiazinen genoemd.^{3 44 46} Bij 'systemische' toepassing zijn huidreacties zeldzaam. Onlangs is melding gemaakt van onder andere urticaria en erytheem na gebruik van terfenadine.⁵² Voorts is melding gemaakt van ventriculaire tachycardie ten gevolge van een astemizolintoxicatie.⁵³ Na oxatimidegebruik in therapeutische doseringen zijn dystone reacties en bewustzijnsstoornissen gezien bij kinderen.⁵⁴

Convulsies en anafylactische reacties zijn geconstateerd na gebruik van diverse antihistaminica. Afwijkingen van het bloedbeeld (agranulocytose, hemolytische anemie) zijn zeldzaam.

Onder meer cyproheptadine en astemizol bevorderen de eetlust bij enkele gebruikers wat in sommige gevallen tot gewichtsvermeerdering leidt.^{3 8}

CONTRA-INDICATIES VAN ANTIHISTAMINICA

Overgevoeligheid voor een bepaald antihistaminicum vormt uiteraard een contra-indicatie. Wanneer dit zich voordoet zou een preparaat uit een andere groep voorzichtig kunnen worden geprobeerd.

De antihistaminica worden bij voorkeur niet tijdens de zwangerschap toegepast, ook al zijn er geen duidelijke aanwijzingen dat deze middelen een verhoogd risico geven van aangeboren afwijkingen.⁴⁴ Van onder andere meclozine en cyclizine is aannemelijk gemaakt dat ze bij toepassing tijdens de zwangerschap onschadelijk zijn.⁴² Met name voor de antihistaminica met een sterke anticholinergische werking geldt dat patiënten met prostaathypertrofie en degenen die (door aanwezigheid van een nauwe kamerhoek) gevaar lopen een aanval van acuut glaucoom te krijgen, beter preparaten kunnen gebruiken met weinig of geen anticholinergische werking (bv. terfenadine of astemizol).

Na gebruik van tripelennamine door kinderen met focale epilepsie zijn convulsies waargeno-

men. Ook na het innemen van andere antihistaminica zijn afwijkingen in het EEG geconstateerd.^{44 46} Voorzichtigheid is daarom geboden bij de toepassing van de oudere, tevens centraal werkende, antihistaminica bij epileptici.

INTERACTIES VAN ANTIHISTAMINICA

In het algemeen geven de oudere antihistaminica een versterking van de centraal dempende werking van alcohol, barbituraten, benzodiazepinen, antipsychotica, antidepressiva en morfinomimetica. Terfenadine en astemizol blijken de centrale effecten van diazepam of alcohol niet te potentieren.^{8 9}

Difenhydramine en waarschijnlijk ook andere antihistaminica zouden de verschijnselen van ototoxiciteit, veroorzaakt door aminoglycosiden, maskeren.⁵⁵

Difenhydramine kan een inducerende werking op leverenzymen uitoefenen waardoor de werking van orale anticoagulantia en orale anticonceptiva zou kunnen verminderen.^{46 55} De klinische relevantie van deze interactie is onduidelijk.

BESPREKING

Bij een aantal aandoeningen blijken antihistaminica werkzame geneesmiddelen te zijn. Tot het indicatiegebied behoren onder meer hooikoorts, allergische conjunctivitis, urticaria en bewegingsziekten.

Uit onderzoek is gebleken dat het maximale biologische effect van antihistaminica, gemeten aan het onderdrukken van 'wheal and flare'-reacties, enkele uren na het bereiken van de maximale plasmaspiegels optreedt. Het effect houdt lang aan, bij de meeste middelen langer dan 24 uur.^{3 56}

Dit impliceert dat een antihistaminicum, dat bijvoorbeeld bij de therapie van hooikoorts wordt gebruikt, zo mogelijk een aantal uren voor blootstelling aan de allergenen moet worden ingenomen. Sedatie houdt doorgaans niet langer dan zes uur na toediening aan. Het innemen van één van de oudere antihistaminica voor de nacht zal dan ook hoogstwaarschijnlijk niet met sufheid overdag gepaard gaan.¹³

Mits correct gedoseerd - voor de meeste middelen is dat eenmaal daags voor de nacht - zijn de oudere antihistaminica effectieve geneesmiddelen waarvan de toepassing in het algemeen met weinig problemen gepaard zal gaan. Niettemin betekent de introductie van terfenadine en astemizol een belangrijke stap vooruit bij de toepassing van antihistaminica. Centrale en anticholinerge

bijwerkingen komen bij deze middelen heel weinig voor, terwijl de effectiviteit bij indicaties als hooikoorts en urticaria tenminste gelijk is aan die van de oudere preparaten. Uit toekomstig onderzoek zal moeten blijken wat de plaats is van deze selectieve en niet-centraal werkende antihistaminica in de therapie van astmatische luchtweginfecties. Bij emesis en andere toepassingen die samenhangen met de centrale werking van het geneesmiddel zijn beide middelen uiteraard niet bruikbaar.

Terfenadine heeft een vrij snel intredende werking en een tamelijk korte werkingsduur (ca. 12 uur). Astemizol werkt pas na enkele dagen maximaal, terwijl het effect lang aanhoudt. Dit middel is meer geschikt voor een langdurige chronische profylaxe. Het intreden van de werking kan overigens wat worden versneld door de eerste dagen 30 mg in plaats van de gebruikelijke 10 mg daags te geven.⁸ Een mogelijk nadeel van de lange werking van astemizol is dat gedurende tenminste een maand na staken van de therapie allergie- en histamineprovocatietests zijn gestoord.¹³

Bij de verschillende vergelijkingen tussen terfenadine en astemizol valt het op dat deze enkele malen in het nadeel van terfenadine zijn uitgevallen. Het betreft hier onderzoek zowel bij patiënten met hooikoorts⁵⁷ als bij die met chronische urticaria.³⁸ Als verklaring voor deze mogelijk geringere werkzaamheid is gesuggereerd dat een metabooliet van terfenadine de afbraak van histamine remt.⁵⁷ Meer onderlinge vergelijkingen zijn nodig voor een definitieve uitspraak over de relatieve effectiviteit van beide middelen.

Over de effectiviteit en de bijwerkingen van mequitazine zijn minder onderzoeksresultaten beschikbaar dan van astemizol en terfenadine. Uit de beschikbare informatie komt mequitazine naar voren als een middel dat zich niet duidelijk van de oudere antihistaminica onderscheidt. Sedatie treedt weinig op, maar is niet uit te sluiten, met name niet bij hoog-therapeutische doseringen.⁴⁷ Ook anticholinerge effecten zijn beschreven.

Van ketotifen en oxatomide wordt geclaimd dat het therapeutische effect niet alleen op H₁-antagonisme, maar ook op stabilisatie van de mestcel berust.¹⁸ Het belang hiervan voor de farmacotherapie is niet duidelijk. In klinisch onderzoek, onder meer bij hooikoorts- en urticariapatiënten, komen beide middelen niet als superieur naar voren.^{17 29 58 59}

Binnen de groep van de antihistaminica valt in de toekomst het meest te verwachten van selectieve H₁-antagonisten zonder centrale werking.

OVERZICHT ANTIHISTAMINICA*

Groeps- en generische naam	Handelsnaam®	Afleveringsvorm**	Sedering/anti cholinergisch***	Toepassingen****	Gebruikelijke dagdosis/os**		
alkylaminen chloorfenamine dexchlorfeniramine	Methyrit	caps. 12 mg	matig/matig	AA	1-2 caps.		
	Polaramine	siroop 0,4 mg/ml repetab 6 mg tabl. 2 mg	matig/matig	AA	7,5-20 ml 2 tabl.		
	dimetindeen	Fenistil	tabl. retard 2,5 mg drag. 1 mg drupp.vlst. 1 mg/ml	matig/matig	AA	1 ¹ / ₂ -4 tabl. 2 tabl. 3-6 drag. 3-6 ml	
triprolidine	Pro-Actidil	tabl. 10 mg	matig/matig	AA	1-2 tabl.		
ethanolaminen carbinoxamine	Polistine T	caps. 12 mg	matig/zwak	AA	2 caps.		
	Polistine	tabl. 4 mg			3-8 tabl.		
	clemastine	Tavegil	tabl. 1 mg siroop 0,05 mg/ml	matig/zwak	AA, AR	2 tabl. 40 ml	
	difenhydramine	Amosyt Benylin Dramamine	drag. 100 mg siroop 2,8 mg/ml tabl. 50 mg	sterk/sterk	RE	1-2 drag. 30-45 ml 1 ¹ / ₂ -4 tabl.	
ethyleendiaminen tripelennamine	Tripelennamine HCl (div.fabr.)	tabl. 50 mg	matig/matig	AA	1-4 tabl.		
fenothiazinen alimemazine	Nedeltran	tabl. 5 mg 10 mg	matig/zwak	AA	1-8 tabl.		
	mequitazine	Mircol	tabl. 5 mg siroop 0,5 mg/ml	zwak/matig	AA	1-4 tabl. 2 tabl.	
	oxomemazine	Doxergan	tabl. 10 mg siroop 1 mg/ml	matig/matig	AA	20 ml 1-4 tabl.	
	promethazine	Promethazine HCl (div.fabr.)	drag. 25 mg	sterk/matig	AA, RE	10-40 ml 2-6 drag.	
	thiazinamium	Promethazine FNA Phenergan	caps. 25 mg siroop 1 mg/ml drag. 25 mg siroop 1 mg/ml			2-6 caps. 25-150 ml 2-6 drag. 25-150 ml	
		Multergan	drag. 100 mg drag. 300 mg	afwezig(?)/sterk	AB	9-18 drag. 3-6 drag.	
		Thiazinamium (div.fabr.)	drag. 100 mg drag. 300 mg			9-18 drag. 3-6 drag.	
		piperazinen buclizine	Longifène	tabl. 25 mg siroop 1 mg/ml	matig/zwak	AA, RE, M+B, E	1-2 tabl. 30-45 ml
	cinnarizine		Cinnarizine (div.fabr.) Cinnipirine	tabl. 25 mg caps. 50 mg caps. 50 mg	zwak(?)/zwak	VE, RE, AA	1-4 tabl. 1-2 caps. 1-3 caps.
	cyclizine		Cyclizine FNA Cyclizine (div.fabr.)	tabl. 50 mg	matig/zwak	RE, M+B	1-3 tabl.
meclozine	Happy Trip Marzine		tabl. 25 mg tabl. 50 mg			2-6 tabl. 1-3 tabl.	
	Meclozine HCl (div.fabr.)		tabl. 25 mg	matig/zwak	AA, RE, M+B	1-3 tabl.	
oxatamide	Suprimal Tinset		tabl. 12,5 mg tabl. 30 mg drupp.vlst. 25 mg/ml	matig/afwezig	AA, AB	2-6 tabl. 2-4 tabl. 2,4 ml	
overige astemizol	Hismanal		tabl. 10 mg susp. 2 mg/ml	afwezig(?)/afwezig	HO, RH, UR	1 tabl. 5 ml	
	azatadine		Optimine	tabl. 1 mg	matig/matig	AA, AR	2-4 tabl.
	cyproheptadine		Periactin	tabl. 4 mg siroop 0,4 mg/ml	matig/matig(?)	AA, AR, E	3-8 tabl. 30-80 ml
	depropine		Brontine	tabl. 1 mg	matig/matig	AB, RH	2 tabl.
	difenylpyraline	Lergoban	tabl. 5 mg	matig/matig	AA	2-4 tabl.	
	ketotifen	Zaditen	tabl./caps. 1 mg siroop 0,2 mg/ml	matig/zeer zwak	AA, AB	2-4 tabl.	
	mebhydroline	Incidal	drag. 50 mg	zwak/zwak	AA	10-20 ml	
		Incidaletten	drag. 25 mg			2-6 drag.	
		Mebhydroline (div.fabr.)	drag. 50 mg			4-12 drag. 2-6 drag.	
	pizotifeen	Sandomigran	drag. 0,5 mg drag. 1,5 mg	matig/zwak	MI	3-6 drag. 1-2 drag.	
terfenadine	Triludan	tabl. 60 mg	afwezig(?)/afwezig	AA	2 tabl.		

*In deze tabel zijn uitsluitend orale preparaten en geen vaste combinaties opgenomen

**Gegevens ontleend aan het Farmacotherapeutisch Kompas 1987, het Informatorium Medicamentorum 1986 en ref.nr 28

***Deze kwalificatie is slechts globaal

****AA = allergische aandoeningen (zonder nadere aanduiding); AR = als adjuvans bij anafylactische reacties;
AB = (allergische) asthma bronchiale; E = gebrek aan eetlust; HO = hooikoorts; M+B = misselijkheid en braken;
MI = migraine; RE = reisziekte; RH = (allergische) rhinitis; VE = vertigo; UR = urticaria. Deze toepassingen worden
vermeld zonder uitspraak over de effectiviteit; hiervoor wordt verwezen naar de tekst

Overige, wel in de tekst en niet in de tabel genoemde preparaten

Stofnaam	Merknaam
amitriptyline	Amitriptyline (div.fabr.), Tryptizol®, Sarotex®
antazoline	Antazoline oogdrupp. FNA
cimetidine	Cimetidine (div.fabr.), Tagamet®
cromoglicinezuur (cromoglicaat)	Lomudal®, Lomusol®, Nalcrom®, Opticrom®, Rynacrom®
doxepine	Sinequan®
epinefrine	Adrenaline inj.vlst FNA, Adrenaline (div.fabr.), Pepcidin®
famotidine	Calcihep®, Calparine®, Heparine inj.vlst FNA, Heparine (div.fabr.), Liquemin®, Minihep®, Thromboliquine®
heparine	Atarax®, Hydroxyzine stroop FNA, Hydroxyzine (div.fabr.)
hydroxyzine	Levomepromazine (div.fabr.), Minozinaan®, Nozinaan®
levomepromazine	Dumolid®, Mogadon®, Nitradorm®, Nitrazepam (div.fabr.), Nitrazephar®
nitrazepam	Disipal®, Disipaletten®, Orfenadrine inj.vlst FNA, Orfenadrine (div.fabr.)
orfenadrine	Zantac®
ranitidine	Otrivin®, Xylometazoline neusdrupp. FNA, Xylometazoline (div.fabr.)
xylometazoline	

Literatuur

1. Douglas WW in: Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics, 7th ed. Histamine and 5-hydroxytryptamine (serotonin) and their antagonists, 605-624. Eds. Gilman AG et al. MacMillan Publ. Co., New York 1985.
2. Herman AG in: Algemene farmacotherapie, 5e druk. Farmacologie van histamine en antihistaminica, 640-653. Eds. Wesseling H, Neef C. Samsom Stafleu's Wetenschapp. Uitgeverij BV, Alphen a/d Rijn 1986.
3. Simons FER, Simons KJ. H₁-receptor antagonists: clinical pharmacology and use in allergic disease. *Pediatr Clin North Am* 1983; 30: 899-914.
4. Schleimer RP et al. Role of human basophils and mast cells in the pathogenesis of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76: 369-374.
5. Documentatie- en informatiedienst v.d KNMP. *Informatorium Medicamentorum* 1986; deel I: 201-215.
6. Paton DM, Webster DR. Clinical pharmacokinetics of H₁-receptor antagonists (the antihistamines). *Clin Pharmacokinet* 1985; 10: 477-497.
7. Heykants J in: Astemizol: a new non-sedating long-acting H₁-antagonist (Medicine publishing foundation symposium series II). The pharmacokinetics and metabolism of astemizol in man, 25-34. Medical Education Services, Oxford 1984.
8. Richards DM et al. Astemizol - a review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1984; 28: 38-61.
9. Sorkin EM, Heel RC. Terfenadine - a review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1985; 29: 34-56.
10. Rose C et al. Relationship between occupation of cerebral H₁-receptors and sedative properties of antihistamines. *Arzneimittelforsch* 1982; 32: 1171-1173.
11. Anoniem. Triludan. *Pharm Weekbl* 1984; 119: 141-146.
12. Bussche G van den. H₁-antihistaminica. *Pharm Weekbl* 1983; 118: 495-503.
13. Drouin MA. H₁-antihistamines: perspectives on the use of the conventional and new agents. *Ann Allergy* 1985; 55: 747-752.
14. Niemegeers CJÉ. Die Pharmakologie von Astemizol (Hismanal), einem nicht-sedierenden H₁-antihistaminicum. *Z Hautkr* 1985; 60 (suppl 1): 14-22.
15. Middleton E, Reed CE, Ellis EF. *Allergy I: principles and practice*, 579-588. Mosby CV Co., St Louis 1983.
16. Uzan A et al. Are antihistamines sedative via a blockade of brain H₁-receptors? *J Pharm Pharmacol* 1979; 31: 701-702.
17. Richards DM et al. Oxatamide - a review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1984; 27: 210-231.
18. Craps LP. Immunologic and therapeutic aspects of ketotifen. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76: 389-393.
19. Church MK, Gradidge CF. Inhibition of histamine-release from human lung in vitro by antihistamines and related drugs. *Br J Pharmacol* 1980; 69: 663-667.
20. Holgate ST, Howarth PH. Treating hay fever. *Br Med J* 1985; 291: 92.
21. Anonymous. The management of hay fever. *Drug Ther Bull* 1985; 23: 25-27.
22. Falliers CJ et al. Controlled comparison of a new antihistamine-decongestant combination to its individual components. *Ann Allergy* 1980; 45: 75-80.
23. Howarth PH et al. Astemizol, a potent histamine H₁-receptor antagonist: effect in allergic rhinoconjunctivitis, in antigen and histamine-induced skin wheal responses and relationship to serum levels. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 18: 1-8.
24. Wihl JA et al. Effect of the non-sedative H₁-receptor antagonist astemizol in perennial allergic and nonallergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75: 720-727.
25. Munch JP et al. A comparative study of dexchlorpheniramine maleate sustained release tablets and budesonide nasal spray in seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 1983; 38: 517-524.
26. Girard JP et al. Double blind comparison of astemizol, terfenadine and placebo in hay fever with special regard to onset of action. *J Int Med Res* 1985; 13: 102-108.
27. Moeller C, Johansson I in: Astemizol: a new non-sedating long-acting H₁-antagonist (Medicine publishing foundation symposium series II). Effects and side-effects of astemizol - a double blind comparison with clemastine in the treatment of children with hay fever, 79-85. Medical Education Services, Oxford 1984.
28. AMA Division of Drugs. *Drug Evaluation*, 6th ed., 1041-1048. WB Saunders Co., Philadelphia 1986.
29. Holgate ST et al. Astemizol and other H₁-antihistaminic drug treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76: 375-380.
30. Clee MD et al. The effect of astemizol on exercise-induced asthma. *Br J Dis Chest* 1984; 78: 180-183.
31. Laggner AN et al. Terfenadine in exercise-induced asthma. *Br Med J* 1984; 288: 1496-1497.
32. Mathews KP. The urticarias. *Drugs* 1985; 30: 552-560.
33. Levander S et al. Peripheral antihistamine and central sedative effects of three H₁-receptor antagonists. *Eur J Clin Pharmacol* 1985; 28: 523-529.
34. Cerio R, Lessof MH. Treatment of chronic idiopathic urticaria with terfenadine. *Clin All* 1984; 14: 139-141.
35. Krause LB, Ghuster S. The effect of terfenadine on dermographic wealing. *Br J Dermatol* 1984; 110: 73-79.
36. Knight A in: Astemizol: a new non-sedating long-acting H₁-antagonist (Medicine publishing foundation symposium series II). Astemizol in the management of chronic urticaria, 95-100. Medical Education Services, Oxford 1984.

37. Bernstein IL et al. Efficacy and safety of astemizol, a long-acting and non sedating H₁-antagonist for the treatment of chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 37-42.
38. Paul E, Boedeker RH. Vergleich von Astemizol und Terfenadine in der Behandlung der chronischen Urticaria. *Z Hautkr* 1985; 60 (suppl 1): 50-55.
39. Krause LB et al. A comparison of astemizol and chlorpheniramine in dermographic urticaria. *Br J Dermatol* 1985; 112: 447-453.
40. Krause LB, Shuster S. Mechanism of action of antipruritic drugs. *Br Med J* 1983; 287: 1199-1200.
41. Milsman E, Rohdewald P. Placebo-controlled study of the efficacy of topical antihistaminics against histamine-induced pruritus. *Dermatologica* 1985; 170: 230-234.
42. Ru H de. Meclozine bij zwangerschapsbraken. *Pharm Weekbl* 1982; 117: 282.
43. Kales A et al. Chronic hypnotic drug use. *JAMA* 1974; 227: 513-517.
44. Fastner Z in: Side effects of drugs, 10th ed., Antihistamines (H₁-receptor antagonists), 284-289. Ed. Dukes MNG. Elsevier Science Publishers BV, Amsterdam 1984.
45. Tester-Dalderup CBM in: Meyler's side effects of drugs, annual 9. Antihistamines 149-154. Ed. Dukes MNG. Elsevier Science Publishers BV, Amsterdam 1985.
46. Schuller DE. Adverse effects of antihistamines. *Postgrad Med* 1986; 79: 75-86.
47. Nicholson AN. Antihistamines and sedation. *Lancet* 1983; ii: 211-212.
48. Brandon ML. Newer non-sedating antihistamines - will they replace older agents? *Drugs* 1985; 30: 377-381.
49. Gier JJ de, Kuijpers L, Nelemans FA in: Drugs and driving. The effects of astemizole on actual car driving and psychomotor performance, 271-289. Eds. O'Hanlon JF, Gier JJ de. Taylor & Francis, London 1986.
50. Markman D, Debenham S et al. Effects of two antihistamine drugs on actual driving performance. *Br Med J* 1984; 288: 281.
51. Anonymous. Non-sedative antihistamines: terfenadine and astemizol. *Drug Ther Bull* 1984; 22: 21-23.
52. Stricker BHCh, Dijke CPH van, Isaacs AJ et al. Skin reactions to terfenadine. *Br Med J* 1986; 293: 536.
53. Craft TM. Torsade de pointes after astemizol overdose. *Br Med J* 1986; 292: 660.
54. Casteels-Daele M van, Eggermont E et al. Acute dystonic reactions and long-lasting impaired consciousness associated with oxatomide in children. *Lancet* 1986; i: 1204-1205.
55. Hansten PD in: Drug Interactions, 5th ed.. Lea & Febiger, Philadelphia 1985.
56. Simons FER et al. The pharmacokinetic and antihistaminic effects of brompheniramine. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 70: 458-464.
57. Howarth PH, Holgate ST. Comparative trial of two non-sedative H₁-antihistamines, terfenadine and astemizol, for hay fever. *Thorax* 1984; 39: 668-672.
58. Beck HJ et al. Comparison of oxatomide and clemastine in the treatment of chronic urticaria. *Dermatologica* 1985; 171: 49-51.
59. Demaubeuge J et al. Does mast cell protection plus mediator antagonism surpass the effect of a classic antihistaminic in the treatment of chronic urticaria? *Dermatologica* 1982; 164: 386-394.

Trefwoorden: antihistaminica, H₁-antagonisten, astemizol, terfenadine.

GENEESMIDDELENBULLETIN

Adviesraad:

Prof. dr E. van der Does, (voorzitter), Rotterdam
P.C.M. van den Berg, Amsterdam
S. Flikweert, Nijkerk

Dr H.A. van Geuns, Rijswijk
Prof. dr F.W.J. Gribnau, Nijmegen
Prof. dr C.J. de Groot, Amsterdam
Dr F. Kalsbeek, 's-Gravenhage
Dr A.L.M. Kerremans, Helmond
Dr J.F.F. Lekkerkerker, Enschede

Dr. H. Mattie, Leiden
Prof. dr M.F. Michel, Rotterdam
Prof. dr A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht
Mw dr B.C.P. Polak, Rotterdam
Prof. dr F. Schwarz, Bilthoven
R.W. Zaadnoordijk, 's-Gravenhage

Redactiecommissie: Prof. dr E. van der Does (voorzitter); Prof. dr M.N.G. Dukes (adv. lid), Kopenhagen; Mw L.T.W. de Jong-van den Berg, Groningen; Prof. dr J. Lubsen (adv. lid), Rotterdam; Prof. dr J.P. Nater, Groningen; Mw M. Pannevis, Rotterdam, Dr C.A. Teijgeler (adv. lid), Rijswijk

Redactiestaf/-secretariaat: Mw H.H. Kortland-Brinkman / Mw M. Brouwer-Klopper, Mw J.J. Doorschodt-van der Steenhoven

Niets uit deze uitgave mag worden vervoelvoudigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke wijze ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever

ISSN: 0304-4629