

Tweede generatie antihistaminica verdringt klassieke middelen

J.G.R. de Monchy

Regelmatig verschijnen er nieuwe antihistaminica op de markt die een betere werkzaamheid, veiligheid en werkingsduur zouden hebben, maar wat maken ze waar? Een rondgang langs de verschillende toepassingen toont wel degelijk vooruitgang.



Beruchte veroorzakers van allergie zijn onder meer bepaalde bloeiende bomen, katten en huisstofmijten.

Antihistaminica worden toegepast bij de symptomatische behandeling van seizoensgebonden allergische rhinoconjunctivitis, urticaria, angiooedeem en, samen met andere medicamenten, bij anafylaxie. Met enige regelmaat komen zogenaamde tweede-generatie-antihistaminica op de markt. Hierbij wordt steeds geclaimd dat werkzaamheid, veiligheid en werkingsduur beter zijn dan van de bestaande producten. Het is zinvol na te gaan in hoeverre dergelijke claims waargemaakt kunnen worden. Bovendien dient het nut van lokale toediening (neus, ogen) ten opzichte van orale toediening besproken te worden.

Indeling

Antihistaminica worden wel ingedeeld in middelen van de eerste en de tweede generatie. De 'klassieke' H_1 -antagonisten (eerste generatie) dringen door in het centrale zenuwstelsel en kenmerken zich door hun sederend effect. De oudste antihistaminica, zoals tripeleennamine en promethazine, hebben veel bijwerkingen. Tot de klassieke middelen behoren verder cyproheptadine, dexchlorfeniramine, dimentindeen, hydroxyzine en mebhydroline. De 'niet-sederende' antihistaminica (tweede generatie) passeren de bloed-hersenbarrière niet of slecht en in de aanbevolen dosering treedt sedering in het algemeen niet op. Tot deze groep behoren acrivastine, cetirizine, (des)loratadine, ebastine, fexofenadine en mizolastine. Levocetirizine, dat het eutomeer (werkzame

stereo-isomeer) is van het racemisch mengsel cetirizine, wordt enigszins arbitrair wel een derde-generatie-antihistaminicum genoemd.

Toediening en effect

Bij het onderzoek naar de biologische werkzaamheid van antihistaminica wordt vaak gebruikgemaakt van de huidreactie op histamine (*wheal and flare*-reactie). De effecten op de huid worden echter niet volledig weerspiegeld in de effecten op de slijmvliezen. Chronisch gebruik leidt niet tot verminderde reactie van de *wheal and flare* op de huid of tot verminderde effectiviteit bij de behandeling van rhinitis [3].

Een aantal antihistaminica vertoont in vitro en bij proefdieren anti-inflammatoire en anti-allergische effecten [4, 5]. De relevantie hiervan voor de mens is nog onduidelijk. Antihistaminica zijn het effectiefst bij allergische reacties waarbij mediators vrijkomen, zoals bij anafylaxie (als adjuvante therapie), rhinoconjunctivitis en urticaria. Antihistaminica zijn minder of zelfs niet effectief bij allergische aandoeningen, zoals bij constitutioneel eczeem en astma [6, 7]. Het vasodilaterend effect van histamine wordt niet volledig geremd door H_1 -antihistaminica. Maagzuursecretie en toename van de contractiliteit van de hartspier worden in het geheel niet geremd door H_1 -antagonisten.

Na orale toediening van antihistaminica is er een aanzienlijk *first pass*-effect. Aangezien veel antihistaminica in de lever worden afgebroken, treden verhoogde serumconcentraties op bij leverinsufficiëntie. Bij kinderen bestaat een sneller metabolisme dan bij volwassenen en daarom kan bij kinderen relatief hoog gedoseerd worden [4]. Echter, niet alle producten beschikken over een registratie voor kinderen.

Cetirizine, levocetirizine, fexofenadine [8], (des)loratadine en ebastine hebben een werkingsduur van ten minste 24 uur. Ebastine wordt volledig en snel gemetaboliseerd tot zijn actieve metaboliet carebastine, dat een uitscheidingshalfwaardetijd heeft van ongeveer 15 uur en een werkingsduur van circa 24 uur. Ook mizolastine heeft een werkingsduur van ongeveer 24 uur.

Antihistaminica worden meestal oraal, maar soms ook parenteraal of lokaal (topisch) toegediend. Orale preparaten staan als orale tablet, kauwtablet, druppels of drank ter beschikking. De intrede van de werking bij de diverse orale wijzen van toediening verschilt weinig. Het klinisch →

effect begint meestal tussen 1 en 2 uur na de orale dosering, terwijl de maximale werking pas na een aantal uren ontstaat, soms pas na 24 uur [4, 9]. Voor parenterale toediening zijn alleen promethazine en clemastine beschikbaar. De niet-sederende antihistaminica zijn niet in parenterale vorm beschikbaar.

Levocabastine en azelastine zijn zowel voor intranasale als voor conjunctivale toediening geregistreerd. Emedastine, ketotifen en olopatadine zijn geregistreerd voor conjunctivale toepassing.

Rhinoconjunctivitis

Antihistaminica worden veel gebruikt ter behandeling van allergische rhinoconjunctivitis. Het effect is het beste als neusobstructie niet op de voorgrond staat en de klachten vooral bestaan uit een loopneus of kriebel in de

neus [10]. De effectiviteit van de klassieke antihistaminica is meestal wat geringer dan die van de niet-sederende antihistaminica [11-13]. Tussen de niet-sederende middelen onderling wordt op de parameter symptoomscores (bijvoorbeeld loopneus, verstopte neus, kriebel) minder verschil gevonden dan in de onderzoeken die een laboratoriummodel van allergische rhinitis betreffen [14-18].

In een gekruist onderzoek bij 12 asymptomatische patiënten met allergische rhinitis werd het effect van cetirizine 10 mg vergeleken met loratadine 10 mg op de door histamine geïnduceerde neusobstructie. Cetirizine bleek 1,5 uur na inname de luchtwegweerstand in de neus significant meer te verlagen dan loratadine [19].

In diverse onderzoeken met grote groepen volwassenen met seizoensgebonden allergische rhinitis waarbij een neusprovocatie met pollen werd uitgevoerd, trad bij equipotente dosering met cetirizine eerder een effect op (na 1 uur) dan bij loratadine (na 3 uur) op de totale en de belangrijkste symptomenscore. Bovendien gaf cetirizine een significant grotere symptoomreductie dan loratadine [20, 21]. Ongeveer dezelfde verschillen werden gevonden tussen levocetirizine en desloratadine [22]. Een kleinere studie met neusprovocatie liet eveneens een beter effect zien van levocetirizine in vergelijking met desloratadine [23].

In een onderzoek bij 279 patiënten met seizoensgebonden allergische rhinitis werd cetirizine vergeleken met loratadine en placebo tijdens het pollenseizoen. Cetirizine gaf significant grotere reducties van de ernst van de belangrijkste en van de totale symptomenscore dan loratadine. De werking van cetirizine trad ook sneller in [24].

Ten slotte is in twee onderzoeken waarin loratadine werd vergeleken met terfenadine en placebo, gebleken dat loratadine even effectief is als terfenadine in het verminderen van symptoomscores [25, 26]. Opgemerkt moet worden dat in één onderzoek loratadine in een viermaal zo hoge dosering werd gegeven als de thans geadviseerde [26].

In een vijf weken durend onderzoek werd oraal loratadine vergeleken met lokaal levocabastine bij 95 volwassen patiënten met aangetoonde seizoensgebonden rhinoconjunctivitis die ten minste één jaar bestond [27]. Er werd geen statistisch significant verschil gevonden in werkzaamheid tussen beide behandelingen. Een ander onderzoek waarbij onder andere oraal fexofenadine werd vergeleken met lokaal toegediend olopatadine, viel uit ten gunste van de lokale behandeling [28]. Lokaal toegediend geven antihistaminica een sneller effect dan wanneer ze oraal worden gegeven.

Acute en chronische urticaria

Bij acute en chronisch urticaria vormen H_1 -antihistaminica de hoeksteen van de behandeling [29, 30]. Antihistaminica zijn vooral effectief tegen de jeuk, maar verminderen ook de kwaddelvorming, jeuk en roodheid. Vergelijkend onderzoek tussen de meest gebruikte moderne antihistaminica is slechts op beperkte schaal verricht.

In een gekruist onderzoek bij gezonde volwassenen werd het effect van antihistaminica op de door histamine geïnduceerde *wheal en flare*-reactie als effectmaat gekozen. Het bleek dat cetirizine effectiever was dan terfenadine, loratadine, astemizol, chloorfeniramine en placebo gedurende de eerste 12 uur en na 24 uur [31]. In een gekruist

Histamine en allergie

Seizoensgebonden rhinitis en conjunctivitis behoren tot de allergische reacties type I, die berusten op een IgE-gemedieerde mestceldegranulatie. Zowel mestcellen als basofiele granulocyten binden met een hoge affiniteit circulerend IgE. Als dit IgE wordt overbrugd door bijvoorbeeld een allergenmolecule, ontstaat een membraanverandering, waardoor een instroom van calciumionen optreedt. Indirect leidt dit tot degranulatie van histamine uit mestcellen, maar ook tot productie van andere mediators, zoals leukotriënen, *platelet activating factor* (PAF) en prostaglandinen. Bovendien komen voorgevormde cytokinen vrij, die verantwoordelijk zijn voor het aantrekken van ontstekingscellen, zoals eosinofielen en lymfocyten [1]. Sommige individuen vertonen de neiging na een initiële allergische reactie (vroeg allergische reactie) die voornamelijk door mediators gestuurd wordt, een late reactie te ontwikkelen waarbij de ontstekingscomponent meer op de voorgrond staat. Deze late reactie wordt gekenmerkt door infiltratie van eosinofiele granulocyten, lymfocyten en andere ontstekingscellen. Tijdens de opbouw van dit ontstekingsinfiltraat ontstaat een toegenomen gevoeligheid van het desbetreffende orgaan voor allerlei stimuli [2]. Degranulatie van mestcellen en basofiele cellen kan echter ook ontstaan door andere prikkels dan specifiek IgE. Bij sommige personen zijn fysische prikkels via een nog grotendeels onopgehelderd mechanisme in staat histamine vrij te maken. Bepaalde medicamenten werken als histaminevrijzetter (o.a. NSAID's en opiaten). Intraveneus toegediende röntgencontrastmiddel is in dit opzicht ook berucht. Bij chronische urticaria is meestal geen allergeen aantoonbaar en berust de mestceldegranulatie op een ander mechanisme; H_1 -antagonisten zijn echter vaak wel effectief. Angio-oedeem kan ook optreden zonder mestceldegranulatie; antihistaminica zijn dan niet van nut.

Histaminereceptoren

Er worden zeker vier typen histaminereceptoren onderscheiden: kortweg spreekt men van H_1 -, H_2 -receptoren, enzovoort. Stimulering van H_1 -receptoren veroorzaakt contractie van glad spierweefsel rond de bronchiën en in het maagdarmkanaal, en vasodilatatie doordat de productie van stikstofoxide (NO) door endotheel toeneemt. Dit resulteert in roodheid en uittreden van plasma uit de vaten, wat leidt tot angio-oedeem en/of urticaria. Histamine geeft door prikkeling van sensorische zenuwen jeuk. De H_2 -receptor medieert niet alleen het effect van histamine op de maagzuursecretie maar heeft tevens invloed op het hartritme. De H_2 -receptor speelt echter ook een (beperkte) rol bij allergische reacties. De nieuwere antihistaminica binden selectiever aan de H_1 -receptor dan de oudere producten.



onderzoek bij 15 kinderen (gemiddeld 9 jaar) bleken cetirizine en loratadine beide de huidreactie significant te onderdrukken (tot bijna 100%) [32]. Verder bleek in een gekruist onderzoek bij 14 gezonde volwassen mannen dat cetirizine tot 24 uur de hoogste effectiviteit toonde op de door histamine geïnduceerde huidreactie in vergelijking met ebastine, fexofenadine, terfenadine en loratadine. Loratadine had de laagste effectiviteit [33]. Overigens werd fexofenadine in een dosis van 60 mg (de helft van de gemiddelde dagdosis) gegeven. Van de genoemde middelen was de snelheid van werking het hoogste voor cetirizine.

De vasculaire effecten van histamine echter worden deels door H_2 -receptoren gemedieerd en ook door andere vasoactieve stoffen, zodat het effect van H_1 -antihistaminica hierbij niet volledig is. Er is geen reden om voor oudere sedatieve preparaten te kiezen omdat de moderne middelen van de tweede generatie zeker even effectief gebleken zijn. Een combinatie van H_1 - en H_2 -antihistaminica is veelal effectiever dan monotherapie met H_1 -antihistaminica.

Astma

Traditioneel wordt ervan uitgegaan dat H_1 -antihistaminica niet van therapeutisch belang zijn bij astma. Er zijn echter aanwijzingen dat astmaklachten en bronchusobstructie gunstig reageren op antihistaminica [34, 35]. Op zichzelf niet verwonderlijk, omdat histamine een duidelijke rol lijkt te spelen in de pathogenese van astma. Wellicht konden de oudere antihistaminica niet voldoende hoog gedoseerd worden om klinische effectiviteit tot uitdrukking te brengen. Bekend is dat sommige astmapatiënten baat kunnen hebben bij een combinatie van antihistaminica en een leukotriënantagonist zoals montelukast [36].

Eczeem

Met name bij kinderen met atopisch eczeem worden H_1 -antihistaminica wel eens toegevoegd aan de lokale

medicatie ter vermindering van jeukklachten. De effectiviteit van antihistaminica bij eczeem is echter duidelijk minder dan bij urticaria. Toch werd in een vrij grote groep van kinderen tussen 1 en 2 jaar oud met een relatief hoge dosis cetirizine een significant corticosteroidesparend effect aangetoond [37]. Een nog niet opgeloste discussie betreft het punt of het op jonge leeftijd geven van antihistaminica bij kinderen met eczeem het risico op latere ontwikkeling van astma voorkomt [38].

Anafylaxie

Bij anafylaxie blijkt histamine een belangrijke, zo niet de belangrijkste, mediator te zijn. Toch zijn antihistaminica – preventief gegeven of curatief tijdens een zich ontwikkelende anafylactische reactie – vaak niet voldoende om deze in principe levensbedreigende situatie te couperen. Antihistaminica worden parenteraal toegediend bij patiënten met een anafylactische reactie en ook bij sommige vormen van angio-oedeem om de hoeveelheid epinefrine die moet worden gegeven, mogelijk te beperken. Ook kan in lichte gevallen van allergische systeemreacties, met name wanneer er geen problemen in de trant van bronchusobstructie of hypotensie zijn, soms worden volstaan met parenteraal toegediende antihistaminica. Antihistaminica dienen echter het geven van epinefrine niet te vertragen bij een anafylactische shock, of bij ernstig angio-oedeem en/of astma in het kader van anafylaxie. Oraal toegediende antihistaminica hebben geen plaats bij de behandeling.

Patiënten die in het verleden een anafylactoïde reactie op röntgencontrast hebben doorgemaakt en opnieuw moeten worden ingespoten met dit materiaal, kunnen worden voorbehandeld met H_1 - en H_2 -antihistaminica en corticosteroiden [39]. Bij andere oorzaken van anafylaxie is deze voorbehandeling soms onvoldoende effectief gebleken.

Bijwerkingen

Alle antihistaminica hebben in meerdere of mindere mate neveneffecten. Sommige zijn potentieel nuttig, zoals een licht anti-inflammatoir en/of anti-allergisch effect; andere zijn ongewenst, zoals sedatie en verlenging van de QT-tijd. Veel H_1 -antagonisten hebben actieve metabolieten. Soms zijn de metabolieten in hogere concentratie aanwezig dan de voorloper. Fabrikanten ontwikkelen vaak metabolieten van oudere antihistaminica tot nieuwe specialités, om eventuele bijwerkingen van de voorloperstof te omzeilen.

De meeste oudere antihistaminica vertonen slaperigheid als bijwerking. Het effect berust waarschijnlijk op stimulatie van H_1 -receptoren in het centrale zenuwstelsel. Sedatie is gedurende de eerste dagen van de behandeling het meest uitgesproken, later wordt het effect veelal minder. Over het algemeen vertonen oudere antihistaminica meer sedatie dan de nieuwere producten [40, 41]. In een uitgebreid postmarketingonderzoek werden wat sedatie betreft weinig verschillen gevonden tussen loratadine, cetirizine, fexofenadine en acrivastine. Fexofenadine en loratadine leken het minst sederend te werken [42].

Sommige oudere antihistaminica hebben ook een anticholinerg effect, met name promethazine, dat bovendien ook nog een enigszins bètablokkerend effect heeft. →

Kernpunten

- Bij allergische rhinoconjunctivitis is de effectiviteit van de klassieke antihistaminica meestal wat geringer dan die van de niet-sederende antihistaminica
- Bij urticaria is een combinatie van H_1 - en H_2 -antihistaminica veelal effectiever dan monotherapie met H_1 -antihistaminica.
- Antihistaminica zijn vaak niet voldoende om anafylaxie te couperen
- In het geval van orale medicatie gaat de voorkeur uit naar preparaten van de tweede (of derde) generatie.



Cyproheptadine remt zowel histamine als hydroxytryptamine (serotonine).

Een andere bijwerking van oudere antihistaminica is de verlenging van de elektrocardiografische QT-tijd. Alhoewel ernstige cardiovasculaire bijwerkingen van deze middelen zeer zeldzaam zijn, kunnen ze toch problemen opleveren in specifieke situaties, zoals bij hypocalciëmie of hypokaliëmie. Verlenging van het QT-interval is waargenomen bij terfenadine en mogelijk ook bij ebastine [43]. Wat de cardiale bijwerkingen betreft, lijken de risico's van (levo)cetirizine, (des)loratadine en fexofenadine gering te zijn en elkaar weinig te ontlopen [44].

Er is weinig of geen dubbelblind gerandomiseerd onderzoek gepubliceerd dat de werking van antihistaminica van de 'derde generatie' vergelijkt met tegenhangers uit de tweede generatie (levocetirizine tegen cetirizine). Het vermoeden bestaat dat er geen grote verschillen aantoonbaar zijn. Het is nog niet duidelijk of het bijwerkingenprofiel, hoewel theoretisch gunstiger, in de praktijk relevant verschilt [45-47].

Ten slotte tonen sommige antihistaminica een stimulerende van de eetlust. Dit is waarschijnlijk een gevolg van een antiserotonerg effect, zoals bij cyproheptadine. Ook andere bijwerkingen zijn beschreven, zoals insulteren, dyskinésie, hallucinaties, psychologische veranderingen en zelfs psychose [3, 48]. Gebruik van promethazine bij kinderen jonger dan een jaar is gecontraïndiceerd, aangezien dit middel in verband gebracht is met wiegendood [49].

Lokale toediening heeft als voordeel dat de kans op systemische bijwerkingen geringer is dan bij orale preparaten. Wat de bijwerkingen betreft, wordt bij lokale toepassing in het oog irritatie van de conjunctiva genoemd, maar ook hoofdpijn, neusklachten en slaperigheid. Het gebruik van lokale antihistaminica op de huid wordt in verband met het risico van fotosensibilisatie afgeraden.

Interacties

Bij gelijktijdig gebruik van stoffen die de afbraak van de antihistaminica in de lever remmen, kan verlenging van de (elektrocardiografische) QT-tijd optreden. Bij gebruik van terfenadine in combinatie met stoffen die de leveroxidatie

sterk remmen (CYP_{3A4}-remmers), zoals ketoconazol en erytromycine [50, 51] (maar ook grapefruitsap), zijn ernstige, soms levensbedreigende hartritme stoornissen gezien [52].

Zwangerschap en lactatie

H₁-antagonisten passeren de placenta. Bij de mens is geen teratogeniteit aangetoond in retrospectief onderzoek. Een Canadees prospectief onderzoek met hydroxyzine en cetirizine (een metaboliet van hydroxyzine) toonde geen aanwijzingen voor teratogeniteit bij een groep van 120 kinderen [53]. Gegevens uit een groep van ongeveer gelijke grootte laten evenmin afwijkingen zien ten opzichte van loratadine [54].

In een meta-analyse werden onderzoeken opgenomen naar het verband tussen blootstelling aan antihistaminica in het eerste trimester van de zwangerschap en aangeboren afwijkingen [55]. Uit in totaal 24 onderzoeken waarin meer dan 200.000 vrouwen waren opgenomen, werd een *odds ratio* berekend van 0,76 [95%-betrouwbaarheidsinterval 0,60-0,94], met andere woorden uit deze meta-analyse bleek een beschermend effect op aangeboren afwijkingen. Ernstige bezwaren die tegen deze meta-analyse moeten worden ingebracht zijn dat de auteurs lijken uit te gaan van een klasse-effect van antihistaminica en niet aangeven welke middelen zijn onderzocht. Verder is de conclusie beperkt tot middelen die voor 1991 op de markt zijn gebracht in de Verenigde Staten. In een recenter literatuuroverzicht wordt eveneens geconcludeerd dat er geen positieve associatie is tussen het gebruik van orale antihistaminica in het eerste trimester en congenitale afwijkingen [56].

Behandeling

Bij allergische aandoeningen moet eerst worden overwogen of preventie van contact met het allergeen mogelijk is en voldoende symptoomreductie zal geven. Bij ernstige rhinoconjunctivitis moet lokale corticotherapie en/of preventieve behandeling met hyposensibilisatie worden overwogen. Vervolgens komt aan de orde of de behandeling met antihistaminica een incidenteel of (semi)permanent karakter moet hebben en of een lokale of systemische behandeling de voorkeur verdient. Het is zeker zinvol een ander preparaat te proberen indien een preparaat onvoldoende werking heeft of als bijwerkingen worden gemeld. Het gebruik van de eerste generatie antihistaminica wordt ontraden. Zeker bij (des)loratadine kan een hogere onderhoudsdosering gekozen worden dan de IB-tekst vermeldt. Bij chronische urticaria is vaak een behandeling gedurende langere tijd noodzakelijk, soms in combinatie met een H₂-antihistaminicum (bijvoorbeeld 2 × 150 mg ranitidine). In het geval van orale medicatie dient men bij voorkeur te kiezen voor preparaten van de zogenaamde tweede (of derde) generatie ●

VERANTWOORDING

Prof. dr. J.G.R. de Monchy is hoogleraar allergologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Postbus 30001, 9700 RB Groningen. De illustraties werden gemaakt door Nico den Dulk. Dit artikel werd verzorgd door redacteur Michiel Tent.

LITERATUUR

Zie voor de literatuurreferenties de digitale versie van dit artikel op pw.nl.

LITERATUUR

- 1 Kay AB. Allergy and allergic diseases (I). *N Engl J Med.* 2001;344:30-7.
- 2 Kay AB. Allergy and allergic diseases (II). *N Engl J Med.* 2001;344:109-13.
- 3 Simons KJ, et al. H1-receptor antagonists: pharmacokinetics and clinical pharmacology. In: Simons FER, red. *Histamine and H1-receptor antagonists in allergic disease.* New York: Marcel Dekker; 1996. p. 175-213.
- 4 Walsh GM, et al. New insights into the second generation antihistamines. *Drugs.* 2001;61:207-36.
- 5 Pichat P, et al. Anti-inflammatory properties of mizolastine after oral administration on arachidonic acid-induced cutaneous reaction in the rat. *Arzneimittelforschung.* 1998;48:173-8.
- 6 De Bruin-Weller MS, et al. Lack of effect of cetirizine on early and late asthmatic response after allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol.* 1994;94:231-9.
- 7 Hoare C, et al. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess.* 2000;4:1-191.
- 8 Fexofenadine. *Geneesmiddelenbulletin.* 1998;32:34.
- 9 Simons FER. Antihistamines. In: Middleton E, et al., red. *Allergy: principles and practice, 5de ed.* St Louis: Mosby; 1998. p. 12-637.
- 10 Bachert C, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma. In collaboration with the World Health Organization. Executive summary of the workshop report. 7-10 December 1999, Geneva, Switzerland. *Allergy.* 2002;57(9):841-55.
- 11 Frolund L, et al. A multicentre study of loratadine, clemastine and placebo in patients with perennial allergic rhinitis. *Allergy.* 1990;45:254-61.
- 12 Skassa-Brociek W, et al. Double-blind placebo-controlled study of loratadine, mequitazine, and placebo in the symptomatic treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1988;81:725-30.
- 13 Dockhorn RJ, et al. Safety and efficacy of loratadine (Sch-29851): a new non-sedating antihistamine in seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy.* 1987;58:407-11.
- 14 Bousquet J. Rapid symptom relief in rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 1999; 29 Suppl 1:25-9.
- 15 Frossard N, et al. Nasal effect of cetirizine and loratadine at 24 hours in patients with allergic rhinitis. *Am J Ther.* 1998;5:307-11.
- 16 Howarth PH, et al. Double-blind, placebo-controlled study comparing the efficacy and safety of fexofenadine hydrochloride (120 and 180 mg once daily) and cetirizine in seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104:927-33.
- 17 Van Cauwenberge P, et al. Comparison of the efficacy, safety and quality of life provided by fexofenadine hydrochloride 120 mg, loratadine 10 mg and placebo administered once daily for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2000;30: 891-9.
- 18 Sienna-Monge JJ, et al. Double-blind comparison of cetirizine and loratadine in children ages 2 to 6 years with perennial allergic rhinitis. *Am J Ther.* 1999;6:149-55.
- 19 Frossard N, et al. Onset of action in the nasal antihistaminic effect of cetirizine and loratadine in patients with allergic rhinitis. *Allergy.* 1997;52:205-9.
- 20 Day JH, et al. Cetirizine, loratadine, or placebo in subjects with seasonal allergic rhinitis: effects after controlled ragweed pollen challenge in an environmental exposure unit. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;101:638-45.
- 21 Day JH, et al. Comparative onset of action and symptom relief with cetirizine, loratadine, or placebo in an environmental exposure unit in subjects with seasonal allergic rhinitis: confirmation of a test system. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001;87:474-81.
- 22 Day JH, et al. Comparative clinical efficacy, onset and duration of action of levocetirizine and desloratadine for symptoms of seasonal allergic rhinitis in subjects evaluated in the Environmental Exposure Unit (EEU). *Int J Clin Pract.* 2004;58(2):109-18.
- 23 Deruaz C, et al. Levocetirizine better protects than desloratadine in a nasal provocation with allergen. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:669-76.
- 24 Meltzer EO, et al. Comparative outdoor study of the efficacy, onset and duration of action, and safety of cetirizine, loratadine, and placebo for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;97:617-26.
- 25 Del Carpio J, et al. Efficacy and safety of loratadine (10 mg once daily), terfenadine (60 mg twice daily), and placebo in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1989;84:741-6.
- 26 Gutkowski A, et al. Comparison of the efficacy and safety of loratadine, terfenadine, and placebo in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1988;81:902-7.
- 27 Topical levocabastine compared with oral loratadine for the treatment of seasonal allergic rhinoconjunctivitis. Swedish GP Allergy Team. *Allergy.* 1994;49:611-5.
- 28 Spangler DL, et al. Randomized, double-masked comparison of olopatadine ophthalmic solution, mometasone furoate monohydrate nasal spray, and fexofenadine hydrochloride tablets using the conjunctival and nasal allergen challenge models. *Clin Ther.* 2003;25(8):2245-67.
- 29 Finn AF jr, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of fexofenadine HCl in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104:1071-8.
- 30 Breneman DL. Cetirizine versus hydroxyzine and placebo in chronic idiopathic urticaria. *Ann Pharmacother.* 1996;30:1075-9.
- 31 Simons FE, et al. A double-blind, single-dose, crossover comparison of cetirizine, terfenadine, loratadine, astemizole, and chlorpheniramine versus placebo: suppressive effects on histamine-induced wheals and flares during 24 hours in normal subjects. *J Allergy Clin Immunol.* 1990;86:540-7.
- 32 Simons FE, et al. Clinical pharmacology of the H1-receptor antagonists cetirizine and loratadine in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2000;11:116-9.
- 33 Grant JA, et al. A double-blind, single-dose, crossover comparison of cetirizine, ebastine, epinastine, fexofenadine, terfenadine, and loratadine versus placebo: suppression of histamine-induced wheal and flare response for 24 h in healthy male subjects. *Allergy.* 1999;54:700-7.
- 34 Simons FER. Is antihistamine (H1-receptor antagonist) therapy useful in clinical asthma? *Clin Exp Allergy.* 1999;29 Suppl 3:98-104.
- 35 Ratner PH. Desloratadine improved asthma symptoms and reduced bronchodilator used in two studies of patients with asthma and SAR. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000;86:109.
- 36 Nelson HS. Prospects for antihistamines in the treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112(4 Suppl):S96-100.
- 37 Diepgen TL, et al. Long-term treatment with cetirizine of infants with atopic dermatitis: a multi-country, double-blind, randomized, placebo-controlled trial (the ETAC trial) over 18 months. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002;13:278-86.
- 38 Warner JO, et al. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis: 18 months' treatment and 18 months' posttreatment follow-up. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:929-37.
- 39 De Monchy JGR. Anafylaxie. In: Gans ROB, Hoorntje SJ, Strack van Schijndel RJM, red. *Consultatieve inwendige geneeskunde.* Houten: Bohn Stafleu Van Loghum; 2004.
- 40 Simons FE, et al. Central nervous system effects of H1-receptor antagonists in the elderly. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999;82:157-60.
- 41 Kay GG, et al. Initial and steady-state effects of diphenhydramine and loratadine on sedation, cognition, mood, and psychomotor performance. *Arch Intern Med.* 1997;157:2350-6.
- 42 Mann RD, et al. Sedation with "non-sedating" antihistamines: four prescription-event monitoring studies in general practice. *BMJ.* 2000;320:1184-6.
- 43 Slater JW, et al. Second-generation antihistamines: a comparative review. *Drugs.* 1999;57:31-47.
- 44 DuBuske LM. Second-generation antihistamines: the risk of ventricular arrhythmias. *Clin Ther.* 1999;21:281-95.
- 45 Molimard M, et al. Comparison of pharmacokinetics and metabolism of desloratadine, fexofenadine, levocetirizine and mizolastine in humans. *Fundam Clin Pharmacol.* 2004;18(4):399-411.
- 46 Verster JC, et al. Antihistamines and driving ability: evidence from on-the-road driving studies during normal traffic. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;92(3):294-303.
- 47 Tillement JP, et al. Compared pharmacological characteristics in humans of racemic cetirizine and levocetirizine, two histamine H1-receptor antagonists. *Biochem Pharmacol.* 2003;66:1123-6.
- 48 Herman AG. Farmacologie van histamine en antihistaminica. In: Wesseling H, Neef C, de Graaff PA, red. *Algemene farmacotherapie.* 7de ed. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum; 1999.
- 49 Semmekrot BA. Hoestmedicatie bij kinderen. *Geneesmiddelenbulletin.* 2000;34:127-32.
- 50 Romkes JH, et al. Wegrakingen tijdens simultaan gebruik van terfenadine en itraconazol. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1997;141:950-3.
- 51 Van den Anker JN, et al. Te hoge terfenadinespiegel door gebruik van grapefruit. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1997;141:1976-8.
- 52 Wilde AAM. Geneesmiddelen en het lange QT-interval. *Geneesmiddelenbulletin.* 2002;36:27-32.
- 53 Einarson A, et al. Prospective controlled study of hydroxyzine and cetirizine in pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1997;78:183-6.
- 54 Diav-Citrin O, et al. Pregnancy outcome after gestational exposure to loratadine or antihistamines: a prospective controlled cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(6):1239-43.
- 55 Seto A, et al. Pregnancy outcome following first trimester exposure to antihistamines: meta-analysis. *Am J Perinatol.* 1997;14:119-24.
- 56 Mazzotta P, et al. Treating allergic rhinitis in pregnancy: safety considerations. *Drug Saf.* 1999;20:361-75.