

Antihistaminica (H_1 -receptorblokkerende middelen)

C. P. H. VAN DIJKE EN G. NIEROP

INLEIDING

Histamine komt in de meeste organen van het lichaam voor, vooral in de granula van mestcellen (door Ehrlich zo genoemd wegens hun 'vetgemest' uiterlijk onder de microscoop). Tevens bevindt het zich in basofiele granulocyten en in bepaalde neuronen van het centrale zenuwstelsel. De rol van histamine bij de maagzuursecretie is bekend en in de hersenen speelt het mogelijk een rol bij de waakzaamheid,¹ maar voor het overige is de fysiologische betekenis nog niet goed opgehelderd.² Wel is duidelijk dat het vrijkomen van histamine tot velerlei onaangename verschijnselen kan leiden.

Histamine kan op verschillende manieren uit de mestcellen en basofielen worden vrijgemaakt. In de eerste plaats kan er sprake zijn van een type I-allergische reactie volgens Coombs en Gell. Hierbij worden eerst tegen allergenen IgE-moleculen gevormd, die zich binden aan het oppervlak van deze cellen. Bij hernieuwd contact met het allergeen verbindt dit zich met twee IgE-moleculen ('bridging') en wordt de inhoud van de granula uitgestort. Hierbij komen naast histamine ook andere opgeslagen ('preformed') mediators vrij zoals chemotactische factoren voor eosinofiele en neutrofiële granulocyten en enzymen.³ Voorts wordt een aantal mediators gesynthetiseerd ('newly formed'), waaronder leukotriënen en prostaglandinen en scheiden de eosinofiele en neutrofiële granulocyten secundaire ('secondary') mediators af.

Bij de vroege allergische reacties speelt histamine een belangrijke rol. De bijdrage van histamine aan het ontstaan van bronchospasmen is echter niet uniek, omdat een aantal andere mediators – althans in vitro – veel potenter is in dit opzicht (sommige leukotriënen, prostaglandine D₂, 'platelet activating factor').³ Bij de late allergische reacties wordt een grote rol toegeschreven aan de secundaire mediators.³ Belangrijke allergenen zijn: huisstofmijten (*Dermatophagoides pteronyssinus*), graspollen, bepaalde dierlijke producten, sommige voedingsmiddelen en geneesmiddelen en gif van insecten (bij, wesp).

Histamine kan ook vrijgemaakt worden zonder tussenkomst van IgE. Dit kan plaatsvinden onder invloed van o.a. complementfactoren, verschillende toxinen, heftig krabben, warmte of koude (bij daarvoor gevoelige perso-

nen) en een aantal voedingsmiddelen (aardbeien, schaaldieren)⁴ en geneesmiddelen (morphine, dextranen en röntgencontrastmiddelen). Verder bevat een aantal voedingsmiddelen van nature veel histamine (bepaalde kaas-, wijn- en vissoorten).⁴

Onder invloed van histamine neemt de doorlaatbaarheid van de capillairen toe met als gevolg lokaal oedeem (urticaria, angio-oedeem), verwijding van de kleine bloedvaten (erytheem) en slijmvlieszwelling. Tevens ontstaat jeuk. Als algemene reacties kunnen optreden: toename van de maagzuursecretie, contractie van gladde spierweefsel in de luchtwegen en het maag-darmkanaal en verschijnselen van shock.

De werking van histamine vindt plaats via binding aan receptoren, die onderverdeeld kunnen worden in 3 klassen: H_1 , H_2 en H_3 . De hier genoemde effecten vinden plaats door stimulatie van H_1 -receptoren, behalve de maagzuursecretie (H_2). De kort geleden ontdekte H_3 -receptoren spelen waarschijnlijk een rol bij de autoregulatie van histaminerge neuronen.¹ De gewoonlijk als antihistaminica aangeduide stoffen zijn in feite competitieve blokkeerders van de H_1 -receptoren. Zij variëren aanzienlijk in potentie en bijwerkingenpatroon. De positiebepaling van deze groep is nogal aan verandering onderhevig, enerzijds doordat de rol van andere mediators bij allergische reacties beter onderkend wordt, anderzijds doordat een aantal nieuwe middelen verschenen is met minder bijwerkingen.

INDELING

De antihistaminica kunnen op grond van hun structuur in een aantal klassen worden ingedeeld. In tabel 1 wordt een overzicht gegeven van de in Nederland verkrijgbare preparaten voor toediening per os. Daarnaast zijn injecteerbare vormen beschikbaar van clemastine (Tavegil), promethazine (Phenergan) en thiazinamium (Multergan). Verder is er een aantal middelen voor uitwendig gebruik en enkele combinatiepreparaten op de markt.

FARMACOKINETIEK

Van vooral de oudere antihistaminica is de farmacokinetiek onvoldoende onderzocht en is bijvoorbeeld niet bekend of de metabolieten een antihistaminerge werking hebben. Ook kunnen de toegepaste bepalingsmethoden veelal geen onderscheid maken tussen de moederstof en de metabolieten. In een recent overzichtsartikel is de huidige kennis over deze middelen samengevat.⁵

In het algemeen geldt dat de biologische beschikbaarheid niet groot is (promethazine 25%, difenhydramine circa 50%), mede wegens een groot 'first pass'-effect in de lever. De maximale concentraties in het serum – die

Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen, Hoofdingspectie van de Volksgezondheid voor de Geneesmiddelen, Postbus 439, 2260 AK Leidschendam.

Dr. C. P. H. van Dijke (op persoonlijke titel).

Academisch Ziekenhuis, afd. Longziekten, Leiden.

G. Nierop, allergologe.

Correspondentie-adres: dr. C. P. H. van Dijke.

TABEL I. Overzicht H₁-receptorblokkerende geneesmiddelen

groep en generieke naam	jaar van invoering	handelsnaam* en FNA-naam	toepassing**	gebruikelijke dagdosis per os (volwassenen)***	prijs per dag†
<i>alkylaminen</i>					
chloorfenamine	1949	Methyrit	a	2 dd 12 mg	0,58
dexchloorfeniramine	1949	Polaramine Polaramine repetab	a a	3-4 dd 2 mg	0,59-0,79
dimetindeen	1961	Fenistil Fenistil retard	a a	2 dd 6 mg 3 dd 1-2 mg	0,89 0,47-0,94
triprolidine	1953	Pro-Actidil	a	2 dd 2,5 mg 1 dd 10 mg	0,63 0,80
<i>ethanolaminen</i>					
carbinoxamine	1953	Polistine	a	1-2 dd 12-24 mg	0,35-0,93
clemastine	1967	Tavegil	a	2 dd 1 mg	0,81
difenhydramine	1946	Dramamine Benylin	r h	6 dd 17-25 ml	1,76-2,34
<i>ethyleendiaminen</i>					
mepyramine	1945	pyranisamini hydrochloridum	a	3-4 dd 40-80 mg	
tripelennamine	1948	tripelennamine FNA tripelennamini hydrochloridum	a	4-6 dd 25-50 mg	0,28-0,42
<i>fenothiazinen</i>					
alimemazine	1958	Nedeltran	a	5-40 mg dd††	0,10-0,43
mequitazine	1977	Mircol	a	2 dd 5 mg	1,21
oxomemazine	1964	Doxergan	a,h	10-40 mg dd††	
promethazine	1949	Phenergan, promethazine FNA, promethazini hydrochloridum	a,h,m, r,s,v	25-150 mg dd††	0,02-0,14
thiazinamium	1950	Multergan, thiazinamium FNA	as as	3 dd 300-600 mg 3 dd 300-600 mg	0,33-1,12
<i>piperazinen</i>					
buclizine	1951	Longifene	a,e,m,r,v	25-50 mg dd††	0,11-0,42
cinnarizine	1959	Cinnipirine, Stugeron, cinnarizinium	a,r,v a,r,v a,r,v	3-4 dd 12,5-25 mg 2-3 dd 50 mg 3-4 dd 12,5-25 mg	0,12-0,32 0,37-0,55 0,12-0,32
cyclizine	1952	Happy Trip, Marzine, cyclizine FNA	r,m r,m r,m		
meclozine	1953	Suprimal meclozini hydrochloridum	r a,m,r,v	3-4 dd 25 mg	0,33-0,44
oxatomide	1981	Tinset	a	2 dd 30-60 mg	1,35-2,71
<i>overige</i>					
astemizol	1983	Hismanal	ho	1 dd 10 mg	1,29
azatadine	1977	Optimine	a	2 dd 1 mg	1,10-2,20
cyproheptadine	1961	Periactin	a,e	3-4 dd 4 mg	0,68-0,90
depropine	1962	Brontine	a	2 dd 1 mg	0,41
difenylpyraline	1958	Lergoban	a	2 dd 5-10 mg	0,56-1,12
ketotifen	1978	Zaditen	a	2 dd 1 mg	1,75-3,50
mehydroline	1959	Incidal, Incidaletten Mebhydrolinum	a a	100-300 mg dd†† 100-300 mg dd††	0,35-1,27 1,22
terfenadine	1982	Triludan	a	2 dd 60 mg	

Gebaseerd op het *Informatorium Medicamentorum* 1986.

* In Nederland of elders.

** Indicatie: a=allergische reacties, as=astma, e=gebrek aan eetlust, h=hoest, ho=preventie hooikoorts, m=misselijkheid en (of) braken, r=reisziekte, s=slaapstoornissen, v=vertigo.

*** Bij allergische aandoeningen.

† Ziekenfondsprijs juli 1986 in gulden; de producten waarvan geen prijs vermeld is, zijn niet of slechts ten dele in de ziekenfondstaks opgenomen.

†† In verdeelde doses.

een aanzienlijke interindividuele variatie tonen – worden meestal na 2-3 uur bereikt. De binding aan serumeiwitten is hoog (80-96%). De antihistaminica worden in sterke mate in de lever omgezet, bij astemizol en terfenadine

(mogelijk ook anderen) tot actieve metabolieten. De gevormde metabolieten worden in het algemeen door de nier uitgescheiden. Bij astemizol en terfenadine is er echter een sterke enterohepatische kringloop en

geschiedt de uitscheiding voornamelijk met de faeces. De halfwaardetijd in het serum varieert aanzienlijk, van 3-4 uur voor cinnarizine en difenhydramine, via 10-14 uur voor promethazine tot 14-25 uur voor chloorfenamine. De halfwaardetijd van astemizol en zijn metabolieten is zeer lang (18-20 dagen bij langdurig gebruik). In tabel 1 is de gebruikelijke dosering van de verschillende preparaten opgegeven.

INDICATIES EN TOEPASSING

Antihistaminica zijn geschikt voor de preventie en behandeling van niezen, rinorroe, jeuk en conjunctivitis als symptomen van pollinosis ('hooikoorts') en allergie voor huisstofmijten, dierlijke producten en andere allergenen.⁶ De vaak bijkomende neusverstopping reageert minder op deze middelen. In het algemeen zijn zij weinig actief bij de behandeling van rhinitis vasomotorica.⁷ Wel kunnen antihistaminica de symptomen van een gewone verkoudheid verminderen door afname van de rinorroe door hun anticholinergisch effect.

– Omdat diverse mediators een sterke bronchoconstrictie kunnen veroorzaken (zie hiervoor) valt te verwachten dat de antihistaminica slechts een beperkte betekenis hebben bij de preventie en behandeling van allergisch astma. Dit is ook de klinische ervaring. Zo publiceerden Holgate en anderen onlangs een studie waarin patiënten met astma op basis van pollinosis voorbehandeld werden met astemizol en daarna blootgesteld aan het allergeen.⁸ Vergeleken met placebo trad minder bronchoconstrictie op, maar dit effect was na 10 minuten niet meer van betekenis. Langdurig gebruik van astemizol resulteerde in een vermindering van de klachten tijdens het hooikoortsseizoen. Doordat thiazinamium tevens een sterk anticholinergisch effect heeft is dit middel – mits per injectie toegediend – wel werkzaam bij de behandeling van acute astma-aanvallen.

– Antihistaminica hebben verder een toepassingsgebied bij allergische huidaandoeningen, in het bijzonder acute allergische urticaria en jeuk bij constitutioneel eczeem. Bij ernstige acute overgevoeligheidsreacties zijn antihistaminica echter onvoldoende werkzaam. Daarom dient men in deze gevallen eerst adrenaline (epinefrine) toe te dienen en daarna pas een antihistaminicum (2 mg clemastine langzaam intraveneus of intramusculair) en eventueel een injectiebaar corticosteroid.⁹

– Van een aantal nevenwerkingen van de antihistaminica wordt soms nuttig gebruik gemaakt. Zo wordt het sterk sederende promethazine wel als slaapmiddel toegepast, berust het anti-emetische effect van een aantal antihistaminica mogelijk eveneens op een centraal sederende werking en vindt een aantal middelen met een sterk anticholinergisch effect toepassing bij de preventie van reisziekte. Voor de eerste twee toepassingen staan echter specifiekere werkende middelen ter beschikking.

– Bij uitwendig gebruik geven antihistaminica, vooral de ethyleendiaminen en de fenothiazinen, een grote kans op sensibilisatie met contact-dermatitis. Ook kunnen dan anafylactische reacties na hernieuwd gebruik optreden.¹⁰ Mede in verband met de geringe werkzaamheid wordt deze toepassing daarom afgeraden.

BIJWERKINGEN EN INTERACTIES

De bijwerkingen van antihistaminica beperken zich in het algemeen tot farmacologische effecten op de hersenen en het maag-darmkanaal.^{11,12}

– De belangrijkste bijwerking is depressie van het centrale zenuwstelsel, die tot uiting kan komen in concentratiegebrek, sufheid of slaperigheid. Mogelijk is dit een rechtstreeks gevolg van blokkade van de H₁-receptoren in de hersenen. Ook een antiserotonine-effect kan een rol spelen. De gevoeligheid voor deze effecten varieert sterk, zowel inter- als intra-individueel en bovendien komt na enkele dagen vaak gehele of gedeeltelijke tolerantie voor. De verschillende antihistaminica hebben een sterk uiteenlopende sederende werking (tabel 2); sommige worden zelfs als slaapmiddel toegepast. Een aantal nieuwe middelen veroorzaakt veel minder vaak sedering, doordat ze minder goed in de hersenen doordringen (astemizol, terfenadine), of mogelijk minder affiniteit hebben voor centrale H₁-receptoren (mequitazine).¹³ Omdat bij deze middelen niet statistisch significant vaker sufheid voorkomt dan bij placebo worden ze wel als 'niet-sederend' aangeduid. Het is echter belangrijk zich te realiseren dat ook bij deze middelen nog steeds circa 10% van de gebruikers last heeft van sedering, soms in ernstige mate. Het verdient daarom aanbeveling om iedere patiënt aan wie een antihistaminicum wordt voorgeschreven, aan te raden eerst af te wachten hoe hij of zij hierop reageert alvorens potentieel gevaarlijke bezigheden (autorijden!) te ondernemen.

– Als paradoxaal effect komt bij een gering percentage van de gebruikers juist stimulatie van het centrale zenuwstelsel voor, met o.a. angst, geïrriteerdheid, verwardheid, slapeloosheid, tremor of hallucinaties. Deze verschijnselen treden vooral bij overdosering bij kinderen op (mogelijk als anticholinergische nevenwerking), maar kunnen in zeldzame gevallen ook bij therapeutische doseringen voorkomen. Convulsies kunnen zich voordoen bij patiënten met hersenbeschadiging en bij overdosering. Hoofdpijn en duizeligheid zijn eveneens beschreven.

– Verder kunnen deze geneesmiddelen maag-darmklachten teweegbrengen, en in het bijzonder misselijkheid, buikpijn en diarree.

– De meeste antihistaminica binden zich ook aan receptoren voor andere biogene aminen. Hierdoor kunnen onder meer antiserotonine-verschijnselen ontstaan (eetlusttoename, vooral bij cyproheptadine en ketotifen) en anticholinergische effecten (o.a. droge mond, tachycardie, wazig zien, eventueel urineretentie en acuut glaucoom) (zie tabel 2).

– De fenothiazinen die om hun antihistaminergische werking worden toegepast, kunnen uiteraard alle bijwerkingen van de neuroleptica veroorzaken, o.a. extrapiramidale effecten. Ook bij andere antihistaminica zijn overigens gevallen beschreven waarbij na langdurig gebruik dyskinesieën van het gezicht optreden.

– Organbeschadiging door deze middelen is zeer zeldzaam, en ook bloedafwijkingen (agranulocytose, trombocytopenie, hemolytische anemie) zijn slechts enkele malen in de literatuur vermeld.

TABEL 2. Farmacologische bijwerkingen van een aantal antihistaminica

groep/middel	sedering	anti-cholinergisch	gastro-intestinaal
alkylaminen	+ / + +	++	+
ethanolaminen	+ / + + +	+++	+
ethyleendiaminen	+ / + +	-	+ + +
fenothiazinen	+ + +	+ + +	-
piperazinen	+ / + + +	+	+
astemizol	- / +	-	+
terfenadine	- / +	-	+

Gebaseerd op Ziment,¹⁸ Richards et al.,¹⁹ Sorkin en Heel.²⁰
 - (vrijwel) niet, + weinig, ++ matig, +++ sterk.

- Hoewel men dit niet direct zou verwachten, kunnen antihistaminica zelf ook allergische reacties veroorzaken. Contactdermatitis is reeds genoemd. Bij toediening per os beperken deze reacties zich in het algemeen tot zeldzame gevallen van exantheem, urticaria of lichtovergevoelighedsreacties, hoewel ook anafylactische reacties beschreven zijn.¹⁴

- Het gebruik van antihistaminica in het eerste trimester van de zwangerschap wordt in het algemeen afgeraden, omdat van enkele oudere middelen teratogene effecten bij dierproeven beschreven zijn en er met de nieuwe middelen geen ervaring bij de mens is. Indien het gebruik van deze middelen toch nodig wordt geacht, kan het beste een middel voorgeschreven worden waarmee de ervaring het grootst is. Hiervoor komen o.a. chloorfenamine en cyclizine in aanmerking, die beide na toediening aan meer dan 1000 zwangere vrouwen geen duidelijk verhoogd risico van aangeboren afwijkingen te zien gaven.¹⁵ Bijzondere aandacht verdient astemizol. Gezien de zeer lange halfwaardetijd en omdat de invloed op de zwangerschap bij de mens niet bekend is, dient dit middel met de nodige voorzorg te worden voorgeschreven aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

- Antihistaminica met sederende, anticholinergische antiserotonine- of neuroleptische eigenschappen versterken de overeenkomstige werkingen van andere geneesmiddelen. Voor het overige zijn vrijwel geen klinisch belangrijke interacties bekend.

- Uit het bovenstaande kan afgeleid worden welke patiënten een verhoogd risico lopen bij het gebruik van (bepaalde) antihistaminica: kinderen (algemeen verhoogde gevoeligheid), patiënten met hersenbeschadiging, vergroting van de prostaat of een nauwe oogkamerhoek en mensen die bezigheden verrichten welke een goede coördinatie vereisen.

HET MAKEN VAN EEN KEUZE

De klinische werkzaamheid van de verschillende antihistaminica loopt niet sterk uiteen. Wel blijken sommige patiënten beter op bepaalde middelen te reageren dan op andere. De keus van een antihistaminicum voor een allergische aandoening zal daarom voornamelijk door de te verwachten bijwerkingen en de prijs bepaald worden.

Wanneer een sederend effect gewenst is, zoals bij jeuk van niet-allergische oorsprong, kan bijvoorbeeld een middel uit de fenothiazinegroep gekozen worden. In het algemeen zal men bij de preventie of behandeling van een allergische reactie goed uitkomen met een middel met weinig sederende en anticholinergische werking, zoals chloorfenamine, clemastine, mebhydroline en meclozine.¹⁶ Indien te verwachten valt dat de eventuele sedering problemen zal opleveren, kan men de (duurdere) nieuwe middelen astemizol of terfenadine voorschrijven. Hierbij dient te worden opgemerkt dat het bijwerkingenpatroon van deze middelen nog niet geheel bekend is.

LITERATUUR

- Schwartz JC, Arrang JM, Garbarg M. Three classes of histamine receptors in brain. *Trends Pharmacol Sci* 1986; 7: 24-8.
- Douglas WW. Histamine and 5-hydroxytryptamine (serotonin) and their antagonists. In: Goodman Gilman A, Goodman LS, Rall TW, Murad F, eds. *The pharmacological basis of therapeutics*. 7e ed. New York: Macmillan, 1985.
- Holgate ST, Kay AB. Mast cells, mediators and asthma. *Clin Allergy* 1985; 15: 221-34.
- Bleumink E, Eggermont E, Geerlings-Schrijnemaekers MPH, Kamsteeg J, Martens BPM, Stevens E. *Voedselallergie en -intolerantie*. Alphen aan de Rijn: Samsom/Stafleu, 1985.
- Paton DM, Webster DR. Clinical pharmacokinetics of H₁-receptor antagonists (the antihistamines). *Clin Pharmacokinet* 1985; 10: 477-97.
- Trzeciakowski JP, Levi R. Antihistamines. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, eds. *Allergy. Principles and practice*. 2e ed. St. Louis: Mosby, 1983: 575-92.
- Mygind N, Weeke B, eds. *Allergic and vasomotor rhinitis: clinical aspects*. Copenhagen: Munksgaard, 1985.
- Holgate ST, Emanuel MB, Howarth PH. Astemizole and other H₁-antihistaminic drug treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76: 375-80.
- Dieges PH. Hyposensibilisatie bij pollinosis. *Geneesmiddelenbulletin* 1981; 15: 39-42.
- Nater JP, Groot AC de. *Unwanted effects of cosmetics and drugs used in dermatology*. 2e ed. Amsterdam: Elsevier, 1985.
- Fastner Z. Antihistamines (H₁-receptor antagonists). In: Dukess MNG, ed. *Meyler's side effects of drugs*. 10e ed. Amsterdam: Elsevier, 1984: 284-9.
- Reynolds JEF, ed. *Martindale. The extra pharmacopoeia*. 28e ed. Londen: The Pharmaceutical Press, 1982: 1294-321.
- Nicholson AN. Antihistamines and sedation. *Lancet* 1983; ii: 211-2.
- Anonymus. Anafylactische shock door promethazine. *Bulletin Bijwerkingen van geneesmiddelen*. Leidschendam: Hoofdinspectie voor de Geneesmiddelen en Geneeskundige Hoofdinspectie van de Volksgezondheid, 1985: 11-2.
- Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. *Birth defects and drugs in pregnancy*. Littleton: Publishing Sciences Group, 1977.
- Centrale Medisch Pharmaceutische Commissie van de Ziekenfondsraad. *Farmacotherapeutisch Kompas* 1986. Amstelveen: Ziekenfondsraad, 1986.
- Documentatie- en Informatiedienst van de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie. *Informatorium Medicamentorum* 1986. 's-Gravenhage: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 1986.
- Ziment I. *Respiratory pharmacology and therapeutics*. Philadelphia: Saunders, 1978.
- Richards DM, Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Astemizole: a review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1984; 28: 38-61.
- Sorkin EM, Heel RC. Terfenadine: a review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1985; 29: 34-56.

Aanvaard op 28 augustus 1986