

4/2018 August

C 14118

derm

Praktische Dermatologie



omnimed
www.omnimedonline.de

H1-Antihistaminika

Leseranfrage von Dr. P. S. aus H.

Frage

Welche Nebenwirkungen und Interaktionen sind generell bei H1-Antihistaminika zu beachten?

Antwort

Antihistaminika der 1. Generation sind lipophil, blockieren unselektiv periphere und zentrale H1-Rezeptoren und haben anticholinerge Eigenschaften. Durch die Überquerung der Blut-Hirnschranke verursachen sie Müdigkeit und Schläfrigkeit, wirken aber auch antiemetisch.

Für die meisten Indikationen werden die Antihistaminika der 1. Generation jedoch nicht mehr eingesetzt oder sind sogar vom Markt verschwunden. Ausnahmen sind zum Beispiel Hydroxyzin (Atarax®), weil hier die sedierenden Eigenschaften durchaus erwünscht sind, oder Clemastin (Tavegil®) und Dimetinden (Fenistil®) durch die Möglichkeit der parenteralen Gabe bei anaphylaktischen Reaktionen. Teilweise finden die älteren Antihistaminika auch in Salben zur lokalen Juckreizstillung Verwendung. Dimenhydrinat ist aufgrund der zentralnervösen antiemetischen Wirkung noch zur Behandlung der Reisekrankheit zugelassen, Doxylamin wird als Schlafmittel und Zusatzstoff in Erkältungsmitteln angewendet, die antiallergische Potenz spielt bei diesen Wirkstoffen keine Rolle.

Die Antihistaminika der 2. Generation haben eine wesentlich längere Halbwertszeit. Sie wirken spezifisch am H1-Rezeptor und nicht anticholinerg.

Durch ihre Hydrophilie wird die Blut-Hirnschranke nicht überquert, dadurch sind die sedierenden Eigenschaften deutlich weniger ausgeprägt, nur selten kann Müdigkeit auftreten (insbesondere unter der Einnahme von Cetirizin). Unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie Kopfschmerzen, Benommenheit, Schläfrigkeit oder Mundtrockenheit bewegen sich auf Placeboniveau. Einige der neueren Antihistaminika (Cetirizin, Fexofenadin, Loratadin und Desloratadin) sind sogar als »Over the Counter« (OTC)-Präparate für die Selbstmedikation rezeptfrei zu erhalten. Trotzdem muss mit unerwünschten Wirkungen, Interaktionen mit anderen Arzneimitteln und selten auch mit kardialen Nebenwirkungen gerechnet werden.

Als »Antihistaminika der 3. Generation« werden die Weiterentwicklungen Levocetirizin, Desloratadin und Fexofenadin vor allem aus Marketinggründen bezeichnet. Levocetirizin ist das Enantiomer von Cetirizin, Desloratadin und Fexofenadin sind die aktiven Metabolite von Loratadin und Terfenadin. Die therapeutischen Vorteile sind allerdings umstritten, nur bei Fexofenadin besteht gegenüber Terfenadin eine größere Sicherheit hinsichtlich des Risikos für das Auftreten von Herz-Rhythmus-Störungen.

Das pharmakokinetische Interaktionspotenzial der H1-Antihistaminika ist abhängig von der Affinität zum Cytochrom-P450-Isoenzym 3A4 (CYP3A4). Ursächlich für eine QT-Zeit-Verlängerung ist die Blockade kardialer Kaliumkanäle, die an der Repolarisation beteiligt sind. Antihistaminika hemmen die Kaliumkanäle unterschiedlich stark.

Terfenadin (Generika) hat ein hohes Potenzial für kardiale Arrhythmien,

insbesondere »Torsades de pointes« und ist deshalb nur noch eingeschränkt verordnungsfähig. Terfenadin wird über CYP3A4 zu Fexofenadin abgebaut. Kontraindikationen bestehen bei gleichzeitiger Einnahme von CYP3A4-Inhibitoren (Grapefruitsaft, Antimykotika, Makrolid-Antibiotika). Terfenadin wird kaum noch eingesetzt, da es sichere und besser verträgliche Alternativen gibt.

Fexofenadin (Telfast®, Fexofenaderm® [Generika]) hat eine große therapeutische Breite. In der zugelassenen Dosierung tritt eine geringe bis gar keine Veränderung der QT-Zeit auf. In kontrollierten klinischen Studien wurden bisher keine Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln beobachtet, die die Sicherheit oder Wirksamkeit von Fexofenadin signifikant beeinflussen. Die gleichzeitige Einnahme von Grapefruit-Saft reduziert jedoch den therapeutischen Effekt.

Ebastin (Ebastel® [Generikum]) hat chemische Ähnlichkeit mit Terfenadin. Bei zugelassener Tagesdosis besteht kein Effekt auf die QT-Zeit, im Tierexperiment ließ sich jedoch eine dosisabhängige QT-Zeit-Verlängerung nachweisen. Der Hersteller warnt in der Arzneimittelinformation daher vor einer Anwendung bei gefährdeten Patienten.

Cetirizin (Zyrtec® [Generikum]) hat von allen Antihistaminika der 2. Generation den am stärksten sedierenden Effekt. Die QT-Zeit wird kaum beeinflusst, bei der »World Health Organization« (WHO) sind drei Verdachtsfälle und 12 »Torsades de pointes« unter der Einnahme gemeldet. Bei Prädisposition kann ein Harnverhalt auftreten. In Einzelfällen wurden schwere Nebenwirkungen wie zum Beispiel Konvul-

sionen, Leberschädigungen oder anaphylaktische Reaktionen beobachtet.

Levocetirizin (Xusal®, Xyzal® [Generikum]): entsprechend den Erfahrungen mit dem Razemat Cetirizin wird Müdigkeit als häufigste Nebenwirkung von Levocetirizin angegeben. Ferner können unter Levocetirizin Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, Schwindel oder gastrointestinale Beschwerden vorkommen. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Harnverhaltung (z.B. Rückenmarkläsion, Prostatahyperplasie). Weniger als 14% der Levocetirizin-Dosis werden in der Leber über CYP3A4 metabolisiert. Es wurden in EKG-Kontrollen keine relevanten Auswirkungen auf das QT-Intervall beobachtet.

Loratadin (Lorano® [Generikum]) in empfohlener Dosis von 10 mg/d verlängert die QT-Zeit weder bei alleiniger Anwendung noch in Kombination mit CYP-3A4-Hemmern. Unter einer höheren Dosis von 20 mg/Tag nimmt die mittlere QT-Zeit jedoch signifikant zu, die klinische Relevanz ist aber unklar. Sedierende Eigenschaften fehlen nahezu völlig.

Desloratatin (Aerius® [Generika]) wird nicht über CYP3A4 verstoffwechselt, das Risiko für pharmakokinetische Interaktionen wird daher als gering eingestuft. Eine QT-Zeit-Verlängerung wurde in Beobachtungsstudien auch bei hohen Dosierungen nicht registriert. Die Wirkung tritt etwas schneller ein als unter Loratadin, ob sonstige pharmakologische Vorteile durch die Einnahme des aktiven Metaboliten bestehen, konnte in randomisierten Studien bisher nicht nachgewiesen werden.

Literatur

Bei der Verfasserin

Dr. med. Sabine Raulin
Praxis für Innere Medizin, Kardiologie, Angiologie und Phlebologie
Kaiserstraße 104
76133 Karlsruhe

