

Allergische Rhinitis und Urtikaria

Aktuelles zur Antihistaminikatherapie

Moderne H₁-Antihistaminika sind die Medikamente der erster Wahl bei allergischen Erkrankungen wie allergischer Rhinitis und Urtikaria. Was Bilastin, der neuste Wirkstoff unter den Antihistaminika der zweiten Generation, zu bieten hat, legten Experten an einem Satellitensymposium der Firma Menarini dar.

Histamin ist ein sehr vielseitiger Mediator allergischer und entzündlicher Reaktionen, berichtete Prof. Dr. Massimo Triggiani, Universität Salerno, Italien. Einerseits löst Histamin rasch akute Reaktionen aus, zum Beispiel an der glatten Muskulatur der Atemwege (Bronchokonstriktion) und an der glatten Gefäßmuskulatur (Vasodilatation, erhöhte Gefäßpermeabilität, Ödembildung). Andererseits beeinflusst Histamin auch langfristig immunologische Funktionen, indem der Mediator auf regulatorische T-Zellen sowie dendritische Zellen einwirkt, die für Sensibilisierungen auf Allergene bedeutsam sind, und indem persistierende entzündliche Reaktionen ausgelöst werden.

Hauptsächlich Mastzellen und Basophile produzieren Histamin, unter gewissen Umständen können aber auch Neutrophile, Eosinophile und dendritische Zellen diesen Mediator bilden. Die zahlreichen Effekte von Histamin kommen durch Bindung an mindestens 4 verschiedene Rezeptoren (H₁ bis H₄) zustande. Während H₁- und H₂-Rezeptoren gut erforscht sind, ist über H₃- und H₄-Rezeptoren erst wenig bekannt. H₁-Rezeptoren sind in vielen Organen exprimiert, zum Beispiel an den glatten Muskelzellen der Atemwege und der Blutgefäße, an Endothelzellen, an Zellen des ZNS.

Zu den Anforderungen an ein «ideales» Antihistaminikum gehören:

- Hohe Affinität für H₁-Rezeptoren
- Keine Interaktion mit anderen Rezeptoren
- Hohe Bioverfügbarkeit im betroffenen Gewebe
- Keine ZNS-Effekte
- Keine kardiovaskulären oder metabolischen Effekte
- Keine Interaktion mit CYP450
- Keine Interaktion mit dem Kaliumkanal
- Keine cholinerge, serotonerge oder muskarinische Aktivität
- Hohe Wirksamkeit auf die Symptome und klinischen Zeichen
- Rascher Wirkungseintritt
- Lange Wirkdauer

H₁-Rezeptoren sind nicht statisch, sondern dynamisch

H₁-Antihistaminika sind die First-Line-Medikamente bei allergischen Erkrankungen wie allergischer Rhinitis und Urtikaria. Bei zwei Dritteln der Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria kann mit H₁-Antihistaminika in Normaldosierung eine Besserung erzielt werden. Ein Drittel der Patienten spricht aber nach den Erfahrungen von Triggiani nicht auf die übliche Dosierung des Antihistaminikums an, zum Beispiel weil andere Mediatoren pathogenetisch im Vordergrund stehen, weil H₃- oder H₄-Rezeptoren involviert sind oder weil die Blockade der H₁-Rezeptoren mit der üblichen Dosierung des Antihistaminikums nicht erreicht wird. Bei einem Teil der Patienten mit unkontrollierter Urtikaria führt eine Dosiserhöhung zum therapeutischen Erfolg.

Man darf sich die Histaminrezeptoren auf den Zielzellen nicht als statische Rezeptoren vorstellen, sondern es handelt sich um dynamische Rezeptoren mit variabler Expression. Der Turnover des Rezeptors (Internalisierung, Prozessierung, Reexposition) und die Rezeptoraffinität sind veränderlich. Zudem kann es zur Desensibilisierung des Rezeptors kommen (z.B. durch Histamin oder gewisse Medikamente). Verschiedene Einflüsse bewirken ein Auf und Ab der H₁-Rezeptoren. Beispielsweise hat der Referent nachgewiesen, dass bei Patienten mit saisonaler allergischer Rhinitis während der Saison in der entzündeten Nasenschleimhaut vermehrt H₁-Rezeptoren exprimiert werden. H₁-Rezeptoren sind zum Beispiel durch proinflammatorische Zytokine induzierbar, sodass die Zahl und das Ansprechen der Rezeptoren zunehmen.

Auf dem Weg zum idealen Antihistaminikum

Der Referent betonte, dass es bei allergischen Entzündungen nicht nur auf die produzierte Histaminmenge, sondern auch auf die Anzahl der im Gewebe exprimierten Rezeptoren ankomme. Zur Blockade der überexprimierten

Geringstes zerebrales Bindungspotenzial

Eine mit moderner Technik durchgeführte Studie konnte die gute ZNS-Sicherheit von Bilastin bestätigen. Die nuklearmedizinische PET-Methode (Positronenemissionstomografie) kann funktionelle Prozesse im Gehirn dreidimensional bildlich darstellen. Zuerst wird das Antihistaminikum appliziert und danach als Radiotracer radioaktiv markiertes Doxepin, dessen hohes Bindungspotenzial an H1-Rezeptoren des Gehirns und dessen hohe Penetration durch die Blut-Hirn-Schranke bekannt sind. Mittels PET-Scan kann in verschiedenen Hirnregionen die Bindung an H1-Rezeptoren visualisiert werden. Indirekt kann auch die Bindung des Antihistaminikums an diese Rezeptoren studiert werden. Je mehr Radiotracer im Gehirn feststellbar ist, desto geringer ist die Affinität des Antihistaminikums für diese Rezeptoren. Die Untersuchung ergab, dass das Bindungspotenzial von Bilastin 20 mg im Gehirn gleich war wie von Plazebo. Bilastin 20 mg weise von allen bisher untersuchten Antihistaminika das geringste Bindungspotenzial für H1-Rezeptoren im Gehirn auf. «Das ist ein neuer Weltrekord», sagte Mösges.

H1-Rezeptoren sei manchmal eine höhere Antihistaminikumdosis erforderlich, wie das in den Empfehlungen zur Behandlung der chronischen Urtikaria erwähnt werde. Bilastin (Bilaxten®) ist das neuste Antihistaminikum der 2. Generation. Es sei hochwirksam und könne als First-Line-Wahl bei der symptomatischen Behandlung der saisonalen allergischen Rhinokonjunktivitis und der Urtikaria gelten, so der Referent. Mehrere Studien hätten die Wirksamkeit nachgewiesen (Besserung der Symptome und der Lebensqualität). In diesen Studien habe es keine anticholinergen Effekte gezeigt. Die psychomotorische Leistung und die Fahrleistung seien nicht beeinträchtigt worden. Bilastin habe die ZNS-Effekte von Alkohol und von Lorazepam nicht verstärkt. Der Wirkungseintritt sei rasch (1 Stunde) und die Wirkdauer lang (24 Stunden). Bilastin besitze eine hohe Affinität und wirke sehr selektiv auf die H1-Rezeptoren. Die Bioverfügbarkeit sei hoch. Kardiovaskuläre Effekte seien nicht zu befürchten. EKG-Veränderungen seien nicht vorgekommen, auch liege kein Bericht von Torsade de pointes vor. Bei gesunden Probanden sei keine signifikante Verlängerung des QTc-Intervalls beobachtet worden, selbst wenn bis das Zehnfache der therapeutischen Dosis verwendet worden sei. Weil Antihistaminika heutzutage sehr häufig zusammen mit anderen Medikamenten verwendet werden, ist die Frage der Interaktionen mit CYP450 wichtig. In-vitro-Studien zeigten, dass Bilastin nicht mit diesem metabolisierenden Enzymsystem der Hepatozyten interagiert. Es wird zu 95 Prozent unverändert im Urin (1/3) und im Stuhl (2/3) ausgeschieden. Das Medikament wird also im Körper fast nicht metabolisiert. Bei Patienten mit Leber- oder Nierenkrankheiten und auch im Alter ist keine Dosisanpassung nötig.

Antihistaminikum ohne sedierende Nebenwirkungen

Die Häufigkeit von Sensibilisierungen und Allergien hat ein erschreckendes Ausmass erreicht. Bereits jede zweite Person weist aktuell eine Sensibilisierung auf und kann jederzeit auf eine Allergenexposition reagieren. Unter den Komorbiditäten der allergischen Rhinitis tauchten kürzlich in einer Arbeit aus Taiwan sogar sexuelle Störungen auf. Männer mit allergischer Rhinitis wiesen ein erhöhtes relatives Risiko von 1,37 für die erektile Dysfunktion auf, berichtete Prof. Dr. Ralph Mösges, Universität Köln. Sedation werde durch die allergische Rhinitis selbst und nicht durch die Behandlung ausgelöst, betonte der Referent. Bei neuropsychologischen Tests schneiden Patienten mit saisonaler allergischer Rhinitis während der Pollensaison deutlich schlechter ab als ausserhalb der Saison. Durch die Behandlung wird das Vigilanzniveau verbessert, sodass moderne Antihistaminika bezüglich sedativer Nebenwirkungen besser abschneiden als Plazebo. Ältere Antihistaminika können dagegen die Histaminwirkung auf die H1-Rezeptoren im Hirn hemmen. Wenn die Aktivierung von H1-Rezeptoren im Gehirn durch ältere Antihistaminika unterbunden wird, kommt es zu unerwünschten Effekten wie Tagesschläfrigkeit, Verminderung der Aufmerksamkeit sowie Beeinträchtigungen des Gedächtnisses und des Lernens. Ein ideales Antihistaminikum wirkt also nur auf periphere und nicht auf zerebrale H1-Rezeptoren (siehe *Kasten*). Der Referent berichtete, dass sich im Fahrtstest gezeigt habe, dass beispielsweise 1 Tablette Cetirizin (10 mg) die Fahrleistung ebenso stark beeinträchtigte wie 1 Liter Bier, der zu einem Blutalkoholspiegel von 0,8 Promille geführt habe. Dagegen beeinträchtigte Bilastin in Dosierungen von 20 mg und 40 mg im Vergleich zu Plazebo die Fahrleistung nicht. Während die peripheren Antihistaminiefekte bei Bilastin gut ausgeprägt sind, seien zentralnervöse Nebenwirkungen stark reduziert. Mit Tagesdosen von 20 mg und 40 mg seien weder sedative Wirkungen noch ungünstige Effekte auf psychomotorische Funktionen festgestellt worden.

Alfred Lienhard

Quelle: Satellitensymposium der Firma Menarini: «Antihistamines in allergy». Vortrag von Prof. Dr. Massimo Triggiani, Universität Salerno, Italien: «Antihistamines: what are the differences beyond effectiveness?» und Vortrag von Prof. Dr. Ralph Mösges, Universität Köln, Deutschland: «Antihistamines and CNS safety: the quest for a non-sedating antihistamine». EAACI-WAO World Allergy & Asthma Congress, 23. Juni 2013 in Mailand.