Urtikarie – přehled o onemocnění a léčbě, nové antihistaminikum bilastin

MUDr. Jarmila Čelakovská, Ph.D.

Klinika nemocí kožních a pohlavních FN a LF UK Hradec Králové

Cílem tohoto článku je shrnout dosavadní poznatky o urtikarii a podat přehled o možnostech její léčby, krátce popsat vývoj ve farmakologii antihistaminik, podat systematický přehled farmakologických charakteristik a klinických výsledků při terapii bilastinem. Bilastin je vysoce selektivní antihistaminikum pro H1 receptory, indikované k léčbě urtikarie.

Klíčová slova: urtikarie, léčba urtikarie, antihistaminika, bilastin.

Urticaria – review of disease and treatment, new antihistamine bilastin

The aim of this article is to summarize the current knowledge about urticaria. This article gives the review about the therapy with antihistamines, about their pharmacology and the proven efficacy and safety profile of bilastine, high selective antihistaminic treatment for H1 receptors in the management of urticaria.

Key words: urticaria, treatment of urticaria, antihistamines, bilastin.

Urtikarie

Urtikarie (kopřívka) je častou kožní chorobou s prevalencí od 1 % do 22 % (1–5). Základní eflorescence je pomfus (urtika) a/nebo ne-zánětlivý otok (angioedém). Projevy mizí do několika hodin, nepozději však do 24 hodin. Přibližně u 20–30 % pacientů s kopřívkou se může vyskytovat také otok obličeje – angioedém, který trvá obvykle až 72 hodin a může při něm dojít také k postižení sliznic s otokem dutiny ústní a dýchacích cest.

Kopřivky se dle průběhu dělí na akutní s trváním do šesti týdnů nebo chronické, trvající déle než šest týdnů. Chronická kopřívka může trvat několik měsíců až let (1–5). Nejčastější příčinou akutní urtikarie, která postihuje 15–20 % pacientů, je virová infekce. Převážně u dětské populace to je také potravinová alergie, u dospělých poléková reakce (po podání např. opiátů, nestereoidních antirevmatik, antibiotik – zvláště vankomycinu, po podání radiofarmak) (1–5). Dalšími příčinami vzniku kopřivky jsou autoimunitní onemocnění (spíše

u chronické kopřivky), infekce *Helicobacter pylori*, ložiska fokální nebo parazitární infekce. Fyzikální příčiny, systémové choroby a dlouhodobé infekce mohou také vést ke vzniku kopřivky. Chronická kopřívka se dělí na chronickou indukovatelnou (CINDU), způsobenou fyzikálními podněty, jako je chlad, teplo, slunce, tlak, a chronickou spontánní (CSU), kdy jde o idiopatický stav, v 55 % – 80 % případů není zjištěna příčina. Klasifikace chronické urtikarie je zobrazena v tabulce 1. Prevalence chronické spontánní urtikarie se odhaduje na 0,5–1 %, nejčastěji bývají postiženy osoby ve věku 20–40 let, onemocnění většinou trvá 1–5 let (1–5). Chronická spontánní kopřívka je tedy nejčastějším typem chronické kopřivky – zodpovídá za 66–93 % případů (1–5). Přibližně 4–33 % kopřivek vzniká z příčin fyzikálních a 1–7 % je cholinergního původu (1–5). Chronická spontánní urtikarie nebývá projevem imunopatologické reakce 1. typu s nadprodukcí protilátek třídy IgE. V ojedinělých případech však některé reakce potravinové alergie mohou imitovat chronickou spontánní ko-

přivku. To je popsáno u potravin obsahujících látky jako např. omega-5 gliadin nebo panalergen lipid transfer protein. Diskutuje se také o významu konzervačních látek a potravinových aditiv, ale obecně restriktivní dieta u chronické spontánní urtikarie nebývá doporučována. Chronická spontánní urtikarie trvá v průměru od jednoho do pěti let, přibližně 50 % pacientů se odhojí do šesti měsíců, dalších 20 % je odhojeno do 3 let, dalších 20 % se odhojí za 5–10 let, avšak u 2 % pacientů se mohou symptomy objevovat i déle než 25 let, dokonce jsou zprávy o trvání chronické spontánní kopřivky více než 50 let (6). Průběh onemocnění se těžko odhaduje, jsou časté spontánní remise, ale i akutní exacerbace (1–5). Chronická spontánní kopřívka se také může nepříznivě podílet na emočním stavu pacienta, u těchto pacientů se mohou objevit úzkosti až deprese a s tím související další somatické obtíže. Terapie nebývá často dobře nastavena; například se opakovaně systémově podávají kortikoidy, které mají významné vedlejší účinky (7–17).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Jarmila Čelakovská, Ph.D., jarmila.celakovska@seznam.cz

Klinika nemocí kožních a pohlavních FN a LF UK, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Dermatol. praxi 2019; 13(1): 21–24

Článek přijat redakcí: 18. 4. 2018

Článek přijat k publikaci: 31. 7. 2018

Patogeneze chronické spontánní urtikarie

Patogeneze chronické spontánní kopřivky není zcela objasněna. Dochází k aberantnímu uvolnění histaminu a dalších zánětlivých mediátorů z mastocytů a bazofilů. Aktivace mastocytů u chronické spontánní urtikarie může být zprostředkována mechanismem autoimunitním, alergickým nebo idiopatickým (4). Na projevech chronické spontánní urtikarie se účastní dále neutrofily, eosinofily a T lymfocyty. Jsou uvolňovány další zánětlivé mediátory, jako jsou trombocyty aktivující faktor, prozánětlivé cytokiny, které aktivují senzorké nervy a vyvolávají vazodilataci, extravazaci plazmy, hromadění leukocytů v ložiscích pomfů. Edém v horní a střední dermis vzniká následkem dilatace postkapilárních venul a lymfatických cév v oblastech v a nad horní dermis, zatímco u angioedému jsou postiženy dolní dermis a subcutis. Edém kopřivkových projevů často vzniká dysregulací endoteliálních adhezivních molekul, v těchto lézích nalézáme perivaskulární infiltrát neutrofilů, eozinofilů, makrofágů a T lymfocytů (4).

Role histaminu a receptorů H1 u IgE mediované alergické reakce

Histamin má klíčovou roli v patofyziologii alergického zánětu. Po kontaktu s alergenem se u geneticky predisponovaných osob rozvíjí imunopatologická reakce 1. typu s nadprodukcí specifických protilátek typu IgE. Za 30–50 % případů chronické urtikarie odpovídají specifické IgG protilátky proti podjednotce IgE receptorů FcεRI, který se nachází na mastocytech, neutrofilech a dalších buňkách. V 5–10 % případů chronické urtikarie se tvoří IgG protilátky proti IgE samotnému. V některých případech chronické kopřivky se při znovuzplanutí objevují zvýšené hladiny protilátek proti thyroglobulinu a thyroperoxidáze (4). Protilátky IgE reagují s receptory na povrchu bazofilů a žírných buněk a následkem toho dojde ke vzniku série intracelulárních reakcí, které vrcholí exocytózou, uvolněním histaminu, dalších mediátorů a cytokinů. Různé léky (např. morfin) mohou také vyvolat přímé uvolnění histaminu ze zásobních granulí. Následkem uvolnění histaminu dochází ke kontrakci hladkosvalových buněk gastrointestinálního a dýchacího traktu, ke stimulaci senzorkých nervových zakončení, k vazodilataci a extravazaci plazmy. To má za následek vznik

Tab. 1. Klasifikace chronické urtikarie

Chronická kopřivka	
chronická spontánní urtikarie (CSU)	indukovaná urtikarie (CINDU)
vyznačené místo: trvání ≥ 6 týdnů, spontánní erupce urtik, angioedém, příčina nezjištěna	symptomatický dermatografismus (urticaria facticia)
	chládová urtikarie (urticaria e frigore), chládová kontaktní urtikarie
	tlaková urtikarie
	urticaria solaris – sluneční kopřivka
	tepelná kontaktní urtikarie – urticaria e calore
	vibracemi indukovaný angioedém
	urticaria cholinergica
	urticaria factitia tarda
	dermatografická kopřivka pozdního typu
	urticaria aquagenica – urtikarie způsobená vodou

erytému, nazální kongesce a pruritu. Kromě své mediátorové aktivity u časně alergické reakce přispívá histamin také k pozdní alergické reakci, a to stimulací produkce buněčně adhezivních molekul. Histamin se váže na histaminové receptory; existují čtyři hlavní subtypy histaminových receptorů: H1, H2, H3 a H4. Receptory H1 a H2 jsou široce distribuovány na celém těle, ale H3 receptory jsou především v centrální nervové soustavě a H4 receptory v krevních tkáních (kostní dřevě). Alergická odpověď (imunopatologická reakce 1. typu) je způsobena hlavně přes receptory subtypu H1; Jde o ubikvitní receptory, které se nacházejí v kostní dřevě, v centrálním nervovém systému, na buňkách endotelu a epitelii, v srdci – ve svalovině levé síně, buňkách imunitního systému, v senzorkých nervech a v hladkých svaích. Většina postsynaptické aktivity histaminu v centrálním nervovém systému je zprostředkována H1 receptory, což vede k ovlivnění spánkového cyklu. Tím se vysvětluje sedativní efekt první generace antihistaminik, protože ta přestupují přes mozkovou bariéru. Histamin způsobuje také kontrakce hladkých svalů v gastrointestinálním traktu a stimulaci senzorkých nervů (18–20).

Vyšetření u chronické spontánní urtikarie CSU

Při vyšetření pacienta je důležitá detailní anamnéza a fyzikální vyšetření. U pacientů s chronickou spontánní urtikarií byl dlouhodobě diskutován význam autoimunitních onemocnění. Doporučuje se vyšetřit protilátky proti štítné žláze. Test s bazofily (sérová schopnost aktivovat basofily) a test s autologním sérovým kožním testem (ASST) se v běžné praxi neprovádí. Dále je možno vyšetřit tzv. biomarkery ke zjištění akti-

vity chronické spontánní urtikarie (interleukin 6, C-reaktivní protein, D-dimery, metaloproteináza 9, komplement C3 a C4) (14). Mezi indikátory závažnosti a prognózy chronické spontánní urtikarie patří závažnost onemocnění, přítomnost angioedému, fyzikální urtikarie, vyšší věk a přítomnost pozitivních protilátek proti štítné žláze (4). Dle evropských guidelines k vyšetření CSU je standardně doporučeno vyšetření krevního obrazu a markerů zánětu (CRP, případně sedimentace erytrocytů). Další vyšetření je provedeno individuálně dle anamnézy a subjektivních obtíží pacienta (4).

Diferenciální diagnostika

V diferenciální diagnostice rozlišujeme urticaria vasculitis, což může potvrdit histologické vyšetření – kožní probatorní excize. Urticaria vasculitis syndrom se projevuje pomfy vznikajícími na podkladě leukocytoklastické vaskulitidy postkapilárních venul. Kromě kůže může postihnout i vnitřní orgány a představuje 1–6 % případů chronické urtikarie. Kožní biopsie má význam také v případech podezření na chronickou kopřivku s atypickým průběhem, kdy je přítomno mírné svědění kůže, ložiska jsou bolestivá a není pozorován účinek antihistaminik, a dále v případech, kdy ložiska přetrvávají déle než 24 hodin (4, 7). V diagnostické rozvaze zvažujeme také erythema exudativum multiforme. Chronická spontánní kopřivka může být spojena s některými syndromy – lupus erythematosus, IgM monoklonální gamapatie, mastocytóza, hypereosinofilní syndrom (1–5).

Léčba urtikarie

Postupy k léčbě urtikarie jsou uvedeny v guidelines z roku 2014 (4), viz tabulka 2.

Tab. 2. Léčba urtikarie

První linie
antihistaminika druhé generace
jde o to, že pokud symptomy přetrvávají déle než 2 týdny, nastupuje druhá linie
Druhá linie
pokud symptomy přetrvávají déle než 2 týdny: moderní antihistaminika druhé generace zvýšit 4x
pokud symptomy přetrvávají déle než 6 týdnů, nastupuje třetí linie
Třetí linie
pokud symptomy přetrvávají déle než 6 týdnů: současně se stávající léčbou antihistaminiky nasadit omalizumab, cyclosporin nebo montelukast,

Jako lék první volby jsou u CSU doporučována nesedativní H1-antihistaminika druhé generace ve standardní dávce. Pokud nejsou účinná antihistaminika druhé generace, je možno je zvýšit až čtyřikrát. Je potřeba zdůraznit, že důkazy o účinnosti a bezpečnosti vyšších dávek antihistaminik neplatí pro všechny skupiny antihistaminik (4). Pokud tato léčba není dostatečně účinná, je možno krátkodobě podat kortikoidy systémově. V léčbě urtikarie by neměla být kombinována antihistaminika pro možnost vzniku nežádoucích účinků při této kombinaci. První generace antihistaminik není indikována k léčbě chronické spontánní urtikarie. Tuto skupinu léků můžeme použít v případě akutní urtikarie a angioedému parenterálně spolu s kortikoidní terapií (4). V případě přetrvávání projevů je namístě 3. linie terapie, do které patří dle současných guidelines v první řadě biologická léčba omalizumabem. Omalizumab je humanizovaná monoklonální protilátka odvozená z rekombinantní DNA, která se selektivně váže na lidský imunoglobulin E (antiIgE protilátka); svým charakterem účinku patří do skupiny preventivních antiastmatik. Omalizumab je indikován u pacientů s chronickou spontánní urtikarií, u kterých jsou neúčinné vysoké dávky antihistaminik. Doporučená dávka omalizumabu je 300 mg s.c. každé čtyři týdny. Nežádoucí účinky omalizumabu se objevují u 3 % pacientů, jde nejčastěji bolest hlavy a reakce v místě aplikace injekce (4). Indikace omalizumabu jsou následující: Omalizumab je doporučován jako doplňková léčba ke zlepšení kontroly astmatu u dospělých a dospívajících pacientů (12 let a starších) s těžkým alergickým astmatem. Aplikace omalizumabu v České republice je vázána na vybraná klinická centra. Jeho protizánětlivý účinek zasahuje svým komplexním působením podstatu alergického onemocnění. Do 3. linie terapie CSU spadají

i antileukotrieny, ale důkazy o jejich účinku jsou zatím sporné (4).

Vlastnosti ideálních antihistaminik

Při podávání antihistaminik by měly být zohledněny tyto faktory: účinnost, bezpečnost, náklady, preference pacienta, cíle léčby, závažnost onemocnění, přítomnost dalších onemocnění. Nejdůležitějším znakem je selektivita blokády aktivity H1 receptorů, dále rychlost nástupu účinku a trvání působení. Ideální antihistaminika neinteragují s cytochromem P450 a nevykazují sedativní aktivitu, nepůsobí zhoršení psychomotoriky, nevykazují anticholinergní aktivitu, nemají účinky na srdce ani potenciál pro tachyfyaxi (21). Důležitá je kardiovaskulární bezpečnost antihistaminik, protože podávání vysokých dávek antihistaminik může způsobit ventrikulární arytmii; navýšení standardních dávek až na čtyřnásobek může vést k prodloužení QTc intervalu (vlivem na kaliový kanál). Antihistaminika druhé generace mají relativně vysokou kardiovaskulární bezpečnost (18, 21).

Současně se stávající léčbou antihistaminiky lze nasadit omalizumab, cyclosporin nebo montelukast, event. krátkodobě podat kortikoidy, pokud to situace vyžaduje.

Antihistaminikum bilastin

Bilastin, lék v nové generaci antihistaminik, je vysoce selektivní H1 antihistaminikum. Jde o lék s rychlým nástupem účinku, s prodlouženým působením, bez interakce s cytochromem P450. Bilastin je v organismu minimálně metabolizován, proto velmi málo interaguje s jinými léky; nutná je redukce dávky u pacientů s renální insuficiencí (19).

Bilastin má výraznou selektivitu a vysokou afinitu k H1 receptorům pro histamin, ale minimální efekt na receptory dalších mediátorů a aminů (22–24). Co se týče farmakokinetického profilu, bilastin je rychle absorbován po

perorálním podáním; začíná působit již za 30 minut, maximální klinický efekt trvá 30 minut až 8 hodin, lék má prodlouženou dobu účinku na více než 16 hodin. Po perorálním podání je biodostupnost bilastinu (podíl podané dávky nezměněné látky, který vstoupí do systémového oběhu) 60 %, ale u zdravých dobrovolníků byla při současném podání s jídlem dávka 20 mg s biodostupností 30 %. Dostupnost léku v organismu se snižuje při užívání tuků, grapefruitového džusu. Proto je doporučeno podávat bilastin na lačno (25). Přibližně 95 % perorálně podané dávky bilastinu je vylučováno v nezměněné formě v moči a ve stolici. Tento eliminační profil výrazně snižuje potenciál vzniku lékových interakcí (26–28).

Význam bilastinu u kopřivky typu CSU

Čtyřtýdenní multicentrická, randomizovaná studie, dvojité slepé studie s placebem, jejíž výsledky byly publikovány Zuberbierem v roce 2010, porovnávala účinnost bilastinu s levocetirizinem u celkem 525 pacientů s chronickou idiopatickou kopřivkou. Bilastin a levocetirizin měly podobnou účinnost a oba významně více působily než placebo. Bilastin měl významný vliv na pruritus, závažnost, počet urtik a jejich velikost při podávání dva až čtyři týdny. Významně vyšší zlepšení než placebo bylo zaznamenáno také v hodnocení kvality života dle dotazníku Dermatology Quality of Life index DLQI (29). Bilastin je více účinný než cetirizin v hodnocení časné alergické reakce podle výsledků ve studii s dobrovolníky (30). Bilastin byl také sledován u pacientů s indukovatelnou formou kopřivky; je však potřeba další výzkum k prokázání jeho účinnosti u dalších indukovaných forem urtikarie, což zahrnuje urtikarii indukovanou tlakem, teplem, sluncem, námahou nebo kontaktem se specifickým alergenem (31). Použití až čtyřikrát vyšších dávek bilastinu ve studii s urtikarií je ve shodě s doporučením dle mezinárodních guidelineů. Doporučení EAACI (Evropské Akademie alergologie a klinické imunologie), GALEN (Global allergy and asthma European Network), EDF (European dermatology forum) a WAO (World allergy organisation) v první linii léčby CSU doporučuje terapie 2. generace H1 antihistaminik. Na druhém místě je doporučení čtyřikrát zvýšit dávku moderních antihistaminik druhé generace H1 (32).

Při provádění klinických studií, kde se porovnávala účinnost antihistaminik druhé generace u chronické urtikarie, bylo prokázáno, že bilastin v denní dávce 80 mg má významně vyšší účinek než supratherapeutické dávky desloratadinu a levocetirizinu (32).

Výskyt vedlejších účinků nebyl výrazně vyšší mezi bilastinem, placebem a dalšími antihistaminiky: cetirizinem, desloratadinem a levocetirizinem (33, 34). Výskyt nežádoucích účinků na CNS byl u bilastinu srovnatelný s placebem – hodnocena bolest, závrať, somnolence. V každodenní klinické praxi má bilastin bezpečnější profil a terapeutický index než cetirizin. U pacientů se získanou chla-

dovou urtikárií byl bilastin dobře tolerován bez průkazu zvýšené incidence sedace v dávkách 80 mg denně (33, 34). Neprokázal se jak sedativní účinek bilastinu v dávkách 20–80 mg denně ani interakce mezi požitím alkoholu a standardními dávkami bilastinu. Studie s pozitivní emisní tomografií mozku potvrzuje, že bilastin má relativně omezený prostup do centrální nervové soustavy a reaguje málo s H1 receptory. Ve srovnání s daty týkajícími se dalších antihistaminik je pravděpodobné, že bilastin má nejnižší působení na H1 receptory v mozku (35). Bilastin je jediným dostupným antihistaminikem, který byl testován za přísných podmínek k posouzení vlivu na QT interval, kdy vliv na QTc

interval po podání bilastinu se neprokázal. Studie potvrdily, že bilastin má bezpečný kardiologický profil a ani dávka 220 mg nebo podání se současně podávanými inhibitory CYP450 nevedlo ke zhoršení kardiologického profilu (36, 37).

Bilastin je indikován také u dětí ve věku 6–11 let s tělesnou hmotností alespoň 20 kg.

Bilastin je obvykle dobře tolerován jak v běžných, tak vyšších dávkách. Je prokázáno, že má nižší tlumicí účinek než jiná antihistaminika druhé generace a nebyla u něj prokázána kardiotoxicita. Na základě farmakokinetických vlastností, účinnosti a snášenlivosti je bilastin cenným lékem v léčbě urtikarie.

LITERATURA

- Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, Lockett RF, Blaiss MS. WAO White Book on Allergy: Update 2013. Milwaukee, WI: World Allergy Organization; 2013.
- Kumar Y, Bhatia A. Immunopathogenesis of allergic disorders: current concepts. *Expert Rev Clin Immunol* 2013; 9: 211–226.
- Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Global Allergy and Asthma European Network. Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 466–476.
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Global Allergy and Asthma European Network. European Dermatology Forum. World Allergy Organization The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014; 69: 868–887.
- Church DS, Church MK. Pharmacology of antihistamines. *World Allergy Organ J* 2011; 4(3 suppl): S22–S27.
- Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Giménez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA2LEN task force report. *Allergy* 2011; 66: 317–330.
- Zuberbier T. Urticaria. *Allergy* 2003; 58: 1224–1234.
- Ferrer M, Sastre J, Jauregui I, et al. Effect of antihistamine up-dosing in chronic urticaria. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2011; 21(suppl 3): 34–39.
- Muller BA. Urticaria and angioedema: a practical approach. *Am Fam Physician* 2004; 69: 1123–1128.
- Sanchez-Borges A, Ansotegui I, Jimenez JM, Rojo MI, Serrano C, Yañez A. Comparative efficacy of non-sedating antihistamine up dosing in patients with chronic urticaria. *World Allergy Organ J* 2014; 7: 33.
- Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA(2)LEN task force report. *Allergy* 2011; 66: 317–330.
- Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol* 2010; 35: 869–873.
- Staeveska M, Gugutkova M, Lazarova C, et al. Night-time sedating H1-antihistamine increases daytime somnolence but not treatment efficacy in chronic spontaneous urticaria: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2014; 171: 148–154.
- Grattan CEH, Humphreys F. Guidelines for evaluation and management of urticaria in adults and children. *Br J Dermatol* 2007; 157: 1116–1123.
- Baiardini I, Giardini A, Pasquali M, et al. Quality of life and patients' satisfaction in chronic urticaria and respiratory allergy. *Allergy* 2003; 58: 621–623.
- Staubach P, Dechene M, Metz M, et al. High prevalence of mental disorders and emotional distress in patients with chronic spontaneous urticaria. *Acta Derm Venereol* 2011; 91: 557–561.
- Zazzali JL, Broder MS, Chang E, Chiu MW, Hogan DJ. Cost, utilization, and patterns of medication use associated with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; 108: 98–102.
- Mahdy AM, Webster NR. Histamine and antihistamines. *Anaesth Intensive Care Med* 2014; 15: 5.
- Bousquet J, Ansotegui I, Canonica GW, et al. Establishing the place in therapy of bilastine in the treatment of allergic rhinitis according to ARIA: evidence review. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 131–139.
- Ridolo E, Montagni M, Bonzano L, Incorvaia C, Canonica GW. Bilastine: new insight into antihistamine treatment. *Clin Mol Allergy* 2015; 13: 1.
- Simons FE, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 1139–1150.
- Church MK. Safety and efficacy of bilastine: a new H(1)-antihistamine for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and urticaria. *Expert Opin Drug Saf* 2011; 10: 779–793.
- Estelle F, Simons R. H1-receptor antagonists: safety issues. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 481–488.
- Corcostegui R, Labeaga L, Innerarity A, Berisa A, Orjales A. Preclinical pharmacology of bilastine, a new selective histamine H1 receptor antagonist: receptor selectivity and in vitro antihistaminic activity. *Drugs R D* 2005; 6: 371–384.
- Jauregizar N, de la Fuente L, Lucero ML, Sologuren A, Leal N, Rodríguez M. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of the antihistaminic (H1) effect of bilastine. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48: 543–554.
- Sadaba B, Gomez-Guiu A, Azanza JR, Ortega I, Valiente R. Oral availability of bilastine. *Clin Drug Investig* 2013; 33: 375–381.
- Lucero ML, Gonzalo A, Ganza A, et al. Interactions of bilastine, a new oral H(1) antihistamine, with human transporter systems. *Drug Chem Toxicol* 2012; 35(suppl 1): 8–17.
- Horak F, Ziegelmayer P, Ziegelmayer R, Lemell P. The effects of bilastine compared with cetirizine, fexofenadine, and placebo on allergen-induced nasal and ocular symptoms in patients exposed to aeroallergen in the Vienna Challenge Chamber. *Inflamm Res* 2010; 59: 391–398.
- Zuberbier T, Oanta A, Bogacka E, et al. Bilastine International Working Group Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs levocetirizine 5 mg for the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-centre, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Allergy* 2010; 65: S16–S28.
- Church MK. Comparative inhibition by bilastine and cetirizine of histamine-induced wheal and flare responses in humans. *Inflamm Res* 2011; 60: 1107–1112.
- Kulthanan K, Jiamton S, Thumpimukvatana N, Pinkaew S. Chronic idiopathic urticaria: prevalence and clinical course. *J Dermatol* 2007; 34: 294–301.
- Meltzer EQ, Blaiss MS, Naclerio RM, et al. Burden of allergic rhinitis: allergies in America, Latin America, and Asia-Pacific adult surveys. *Allergy Asthma Proc* 2012; 33(suppl 1): S113–S141.
- Krause K, Spohr A, Zuberbier T, Church MK, Maurer M. Up-dosing with bilastine results in improved effectiveness in cold contact urticaria. *Allergy* 2013; 68: 921–928.
- Garcia-Gea C, Martinez J, Ballester MR, Gich I, Valiente R, Antonijoan RM. Psychomotor and subjective effects of bilastine, hydroxyzine, and cetirizine, in combination with alcohol: a randomized, double-blind, crossover, and positive-controlled and placebo-controlled phase I clinical trials. *Hum Psychopharmacol* 2014; 29: 120–132.
- Conen S, Theunissen EL, Van Oers AC, Valiente R, Ramackers JG. Acute and subchronic effects of bilastine (20 and 40 mg) and hydroxyzine (50 mg) on actual driving performance in healthy volunteers. *J Psychopharmacol* 2011; 25: 1517–1523.
- Yanai K, Ryu JH, Watanabe T, et al. Histamine H1 receptor occupancy in human brains after single oral doses of histamine H1 antagonists measured by positron emission tomography. *Br J Pharmacol* 1995; 116: 1649–1655.
- Graff C, Struijk JJ, Kanter JK, Andersen MP, Toft E, Tyl B. Effects of bilastine on T-wave morphology and the QTc interval: a randomized, double-blind, placebo-controlled, thorough QTc study. *Clin Drug Investig* 2012; 32: 339–351.