Cetirizin

Charakterisierung

IUPAC (englisch): (±)-[2-[4-[(4-chlorophenyl)phenylmethyl]-1- piperazinyl]ethoxy] acetic acid
Summenformel: $C_{21}H_{25}ClN_2O$
Molekulargewicht: 388.89 g/mol
Pharmakologische Wirkstoffklasse: Antihistaminikum der zweiten Generation vom Piperazin Typ; Histamin H1-Rezeptor-Antagonist

Wirkungsweise

Cetirizin liegt als Racemat vor; das R-Enantiomer (Levocetirizin), welches von beiden Enantiomeren das aktivere ist, wird als Antihistaminikum ebenfalls therapeutisch eingesetzt. Cetirizin ist ein oxidativer Metabolit von Hydroxyzin mit einer zusätzlichen Carboxylsäure-Gruppe; Hydroxyzin wurde wegen seiner sedierenden/ angstlösenden und antiallergischen Wirkung früher zur Prämedikation bei Sectio caesarea eingesetzt [1,2]. Durch die bei Cetirizin gegenüber Hydroxyzin gesteigerte Polarität ist die Penetration durch die Blut-Hirn-Schranke wesentlich geringer [3], und die sedierende Wirkung fällt praktisch weg. Cetirizin wird als Hydrochlorid systemisch verabreicht.
Cetirizin hemmt die Histamin vermittelte allergische Reaktion vom Soforttyp und reduziert die Zellmigration und Freisetzung von Mediatoren bei der Allergie vom verzögerten Typ. Neben seiner Anti-H1-Aktivität zeigt Cetirizin zusätzlich eine antientzündliche Wirkung und greift damit in die Spätphase der allergischen Reaktion ein. So wird durch Cetirizin:

- die Rekrutierung von Lymphozyten und von Eosinophilen in der Haut gehemmt,
- die Kallikrein-induzierte späte Entzündungsreaktion inhibiert,
- die Expression von Entzündungsmarkern wie das Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) oder das Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) unterdrückt,
- die Wirkung von Histaminliberatoren wie der Plättchen aktivierende Faktor (PAF) oder die Substanz P, ein Neurokinin, inhibiert [4-7].

Wegen seiner selektiven antagonistischen Bindung an den peripheren Histamin H1-Rezeptor liegen bei Cetirizin kaum anticholinerge und antiserotonerge Wirkungen vor.

Pharmakokinetik

Nichtschwangere

Absorption: Ein bis zwei Stunden nach Einnahme von 10 mg Cetirizin werden bei Erwachsenen maximale Plasmakonzentrationen Cmax von 350 ng/ml gemessen. Die Bioverfügbarkeit ist über 70%. *Distribution*: Das Verteilungsvolumen beträgt 35 Liter und die Plasmaproteinbindung (hauptsächlich an Albumin) 93%. Unter Einnahme von 1x10 mg /Tag wird eine Gleichgewichtskonzentration (Css) nach 3 Dosen (Tagen) erreicht [8]. *Elimination:* Die Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt 9-10 Stunden, die totale Körperclearance 0.5ml/min/kg. Die Ausscheidung erfolgt zu 60% unverändert über die Nieren [4,8-10].

© 2015 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

Schwangerschaft
Es liegen keine Daten zur Kinetik in der Schwangerschaft vor. Aufgrund der in der Schwangerschaft verminderten Albuminbindung ist mit einem höheren Anteil an freiem Cetirizin und damit einer Zunahme der Wirkung zu rechnen; in diesem Falle wäre eine Dosisanpassung nach unten vorzunehmen.
Stillzeit
Für Loratadin, einem weiteren Histamin H1-Rezeptor-Antagonisten waren Konzentrationen in der Muttermilch nachweisbar [11]. Für Cetirizin liegen jedoch keine Kinetikuntersuchungen in der Muttermilch vor.
Kinder
Bei Kindern unter 4 Jahren ist der Metabolismus beschleunigt: Die Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt 4.91 ± 0.6 Std., die Körperclearance 1.48 ± 0.41 ml/min/kg; die Ausscheidung von unmetabolisiertem Cetirizin im Urin liegt bei 37.8 ± 5.2% (n=8) [12].

Anwendung
Gegen allergische Rhinitis (saisonal und perennial), allergische Konjunktivitis und chronische, idiopathische Urtikaria [4].
Bei Kindern ist das Medikament ab einem Alter von 6 Jahren zugelassen (CH).

Dosierung
Bei Erwachsenen und Kindern über 6 Jahren: 1x5-10(-30) mg/Tag [4].

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)
Schwangerschaftsunspezifisch
- Somnolenz, Müdigkeit, Benommenheit, Konzentrationsstörungen, Schwindel und Kopfschmerzen können auftreten.
- Selten: Paradoxe ZNS-Stimulierung, periphere anticholinerge Wirkung, Miktionsstörungen, Abdominalschmerzen Übelkeit, Akkommodationsstörungen und Mundtrockenheit [4,13].

Schwangerschaft/Embryo/Fetus
Die bisher publizierten drei prospektiven Kohortenstudien (n=76, n=177, bzw. n=917 Exponierte) [14,15,16] zur Einnahme von Cetirizin in der Frühschwangerschaft zeigten keine Differenz zwischen exponierten versus nicht exponierten Schwangeren bezüglich spontanen oder induzierten Aborten, Frühgeburt oder kleineren und grösseren Fehlbildungen bei den Kindern (Evidenzlevel IIa). Die in derselben Publikation wie die Kohortenstudie mit 76 exponierten Schwangeren dargestellte Metaanalyse aus den bisherigen Studien mit Cetirizin und /oder Hydroxyzin macht dieselbe Aussage für beide Susbtanzen [14] (Evidenzlevel Ia) .Eine statistisch *nicht* signifikante Tendenz zu vermehrten (unspezifischen) Herzfehlern bei Einsatz von Cetirizin in der Frühschwangerschaft (n=1744, darunter 19 mit Herzfehlern) wurde in einer Fall-Kontroll-Studie mit Daten aus dem schwedischen Gesundheitsregister aufgezeichnet [17]. Allerdings liegen keine Angaben vor zur Dosis, Häufigkeit und Dauer der Einnahme; es fehlen zudem Angaben über Alkoholkonsum, was einen beträchtlichen Bias darstellen kann. Die Odds Ratio betrug 1.26, ähnlich wie bei Sympathomimetika oder Folsäure [18]. In der kürzlich erschienenen „National Birth Defects Prevention Study“, einer Fall-Kontroll Studie [19] fanden sich keine erhöhten Raten an Lippen-Kiefer-Gaumenspalten oder Hypospadien im Zusammenhang mit einer Cetirizin-Einnahme in der Schwangerschaft.

© 2015 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

Peripartale Phase
Der peripartale Einsatz von Hydroxyzin (Prodrug von Cetirizin) zur Beruhigung der Gebärenden bzw. Prämedikation bei Sectio caesarea zeigte weder einen verzögerten Geburtsverlauf, noch schlechtere APGAR-Werte im Vergleich zu Placebo [1,2].
Stillzeit, gestillte Kinder
Intravenös in hohen Dosen verabreichte H1- und H2- Antagonisten können basale Serum-Prolaktin-Spiegel bei Frauen direkt nach der Geburt senken [20] und damit die Milchproduktion reduzieren. Bisher sind solche Effekte für Cetirizin nicht beschrieben. In einer Telefoninterview-follow-up-Studie berichteten Mütter, die verschiedene Antihistaminika während der Stillzeit eingenommen hatten (n=838), in 10% über Irritabilität und kolikartige Beschwerden der Säuglinge. Lediglich bei 1.6% der gestillten Kinder berichteten sie über Benommenheit; keines dieser Kinder brauchte deshalb medizinische Betreuung [21] (Evidenzlevel IIb).

Interaktionen
- Cetirizin kann die im Fluoreszenz-Polarisations-Immunoassay bestimmten Plasmakonzentrationen von trizyklischen Antidepressiva falsch erhöhen [22].
- Die gleichzeitige Gabe von Cetirizin (20 mg/Tag) und Theophyllin (400 mg/Tag) erhöht bei beiden Medikamenten deren Plasmakonzentrationen (6.4% resp. 7.7%) und reduziert deren Clearance (-16% und -10%) [4].
- Die gleichzeitige Gabe von 5 mg Diazepam potenziert die sedierende Wirkung in psychometrischen Tests signifikant [4].
- Bei gleichzeitiger Verabreichung von Cetirizin und Ritonavir (600 mg/Tag) nehmen die Cetirizin-Plasmakonzentrationen um 40% zu und die Ritonavir-Plasmakonzentrationen um 11% ab [4].
- Alkohol: Eine Wirkungsverstärkung durch die gleichzeitige Einnahme von Alkohol konnte in mehreren Untersuchungen nicht bestätigt werden [23,24].

Kontraindikationen
- Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff Cetirizin, einem anderen Piperazin-Derivat oder einem der Hilfsstoffe.
- Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <10 ml/min).
- Patienten mit seltenen erblichen Problemen von Galaktose-Intoleranz, Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten keine Cetirizin-Filmtabletten einnehmen [4].

Empfehlungen
Fachgesellschaften
- **British Society of Allergy and clinical Immunology (BSACI):** “If an antihistamine is required in pregnancy, the lowest dose of chlorphenamine or loratadine should be used ….”. “If an antihistamine is required during breastfeeding it is recommended that either loratadine or cetirizine are taken at the lowest dose….” [25].
- **American Congress of Obstetrics and Gynecology (ACOG):** Cetirizin kann als Medikament zweiter Wahl zur Therapie von Asthma und Allergien in der Schwangerschaft eingesetzt werden, falls Chlortrimeton oder Tripelenamin nicht vertragen werden und ein systemisches Antihistaminikum eingesetzt werden muss. Dabei wird empfohlen, Cetirizin möglichst erst nach dem 1. Trimester zu gebrauchen [26,27] (Anmerkung: Zum Zeitpunkt dieser Empfehlungen 2000/2003 lag die prospektive Kohortenstudie von Weber-Schoendorfer [16] noch nicht vor).

© 2015 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

Fachorganisationen

- **Drug and Lactation Database (LACTmed**): Kleine, gelegentliche Dosen von Cetirizin in der Stillzeit sind wahrscheinlich akzeptabel; höhere Dosen oder eine längere Einnahme könnten zu UAW beim Säugling führen (u.a. Benommenheit). Die Milchproduktion kann negativ beeinflusst werden, v.a. wenn sie noch nicht voll in Gang gekommen ist oder wenn gleichzeitig andere milchbildungshemmende Medikamente verabreicht wurden [28].
- **Embryotox:** Im ersten Trimenon wurden bei bisher über 1000 Schwangerschaften keine teratogenen Effekte nachgewiesen. Zweites/drittes Trimenon und perinatal: Entzugssymptome beim Neugeborenen sind auch bei längerem Gebrauch unwahrscheinlich. Stillzeit: Bei länger dauernder Einnahme sind Unruhe oder Sedierung des Neugeborenen möglich. Empfehlung: Kann in der Schwangerschaft und beim Stillen eingenommen werden [29].

Es liegen keine Empfehlungen vor von:
AAP, CNGOF, OEGGG, SGGG, SOGC; Reprotox

Empfehlung der SAPP
Cetirizin kann in der Schwangerschaft in einer möglichst tiefen Dosierung und möglichst kurzen Zeitdauer eingesetzt werden. Das Risiko für eine Herzfehlbildung ist gering, trotzdem soll eine Herzdiagnostik mittels US empfohlen werden. Eine punktuelle Einnahme peripartal scheint kein erhöhtes Risiko für UAW bei der Mutter/dem Kind darzustellen. In der Stillperiode ist nur eine gelegentliche Anwendung in der tiefst möglichen Dosierung (1x10mg/Tag) zulässig. Cave Laktase-Mangel!

Literatur

Cochrane Database Reviews und Metaanalysen
[14] Etwel F, Djokanovic N, Moretti ME, Boskovic R, Martinovic J, Koren G. The fetal safety of cetirizine: an observational cohort study and meta-analysis. J Obstet Gynaecol 2014,;34:392-9.

Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)
[1] Zsigmond EK, Patterson RC. Doubled-blind evaluation of hydroxyzine hypochloride in obstetric anesthesia. Anesth Analg 1967;46:275-80.
[5] Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce G, Passalacqua G, Rihoux JP, Bagnasco M, Canonica GW. Cetirizine reduces inflammatory cell recruitment and ICAM-1 (or CD54) expression on conjunctival epithelium in both early- and late-phase reactions after allergen-specific challenge. J Allergy Clin Immunol 1995;95:612-21.
[7] Juhlin L. Cetirizine in the treatment of chronic urticaria. Clin Ther 1991;13:81-6.
[23] Patat A, Stubbs D, Dunmore C, Ulliac N, Sexton B, Zieleniuk I, Irving A, Jones W. Lack of interaction between two antihistamines, mizolastine and cetirizine, and ethanol in psychomotor and driving performance in healthy subjects. Eur J Clin Pharmacol 1995;48:143-50.
[24] Doms M, Vanhulle G, Baelde Y, Coulie P, Dupont P, Rihoux JP. Lack of potentiation by cetirizine of alcohol-induced psychomotor disturbances. Eur J Clin Pharmacol 1988;34:619-23.

Prospektive Beobachtungsstudien /Kohortenstudien
[2] Benson C, Benson RC. Hydroxyzine-meperidine analgesia and neonatal response. Am J Obstet Gynecol 1962;8:37-43.
[14] Etwel F, Djokanovic N, Moretti ME, Boskovic R, Martinovic J, Koren G. The fetal safety of cetirizine: an observational cohort study and meta-analysis. J Obstet Gynaecol 2014,;34:392-9.

© 2015 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

[15] Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. The safety of cetirizine during pregnancy: A prospective observational cohort study. Reprod Toxicol 2008;26:19-23.
[16] Källen, B. Use of antihistamine drugs in early pregnancy and delivery outcome. J Matern Fetal Neonatal Med 2002;11:146-52.
[18] Källen BA, Olausson PQ. Use of folic acid and delivery outcome: a prospective registry study. Reprod Toxicol 2002;16:327-32.
[21] Ito S, Blajchman A, Stephenson M, Eliopoulos C, Koren G. Prospective follow-up of adverse reactions in breast-fed infants exposed to maternal medication. Am J Obstet Gynecol 1993;168:1393-9.

Fall-Kontroll-Studien

[17] Källen BA, Otterblad Olausson P. Matemal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect. Reprod Toxicol 2003;17:255-61.
[1] Anderka M, Mitchell AA, Louik C, Werler MM, Hernández-Diaz S, Rasmussen SA; National Birth Defects Prevention Study. Medications used to treat nausea and vomiting of pregnancy and the risk of selected birth defects. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2012;94:22-30.
[20] Messinis IE, Souvatzoglou A, Fais N, Lolis D. Histamin H1 receptor participation in the control of prolactin secretion in postpartum. J Endocrinol Invest 1985;8:143-6.

Pharmakokinetik

[8] Wood SG, John BA, Chasseaud LF, Yeh J, Chung M. The metabolism and pharmacokinetics of 14C-cetirizine in humans. Ann Allergy 1987;59:31-4.
[10] Lefebvre RA, Rosseel MT, Bernheim J. Single dose pharmacokinetics of cetirizine in young and elderly volunteers. Int J Clin Pharmacol Res 1988;8:463-70.
[11] Hilbert J, Radwanski E, Affrime MB, Perentesis G, Symchowicz S, Zampaglione N. Excretion of loratadine in human breast milk. J Clin Pharmacol 1988;28:234-9.
[12] Desager JP, Dab I, Horsmans Y, Harvengt C. A pharmacokinetic evaluation of the second-generation H1-receptor antagonist cetirizine in very young children. Clin Pharmacol Ther 1993;53:431-5.

Analytik

[22] Dasgupta A, Wells A, Datta P. False-Positive serum tricyclic antidepressant concentrations using fluorescence polarization immunoassay due to the presence of hydroxyzine and cetirizine. Ther Drug Monit 2007;29:134-9.

Reviews

[3] Barnes CL, McKenzie CA, Webster KD, Poinsett-Holmes K. Cetirizine: a new, nonsedating antihistamine. Ann Pharmacother 1993;2:464-70.
[6] Townley RG, Okada C. Use of cetirizine to investigate non-H1 effects of second-generation antihistamines. Ann Allergy 1992;68:190-6.
[9] Chen C. Physicochemical, pharmacological and pharmacokinetic properties of the zwitterionic antihistamines cetirizine and levocetirizine. Curr Med Chem 2008;15:2173-91.
[13] Simons FE. H1-receptor antagonists. Comparative tolerability and safety. Drug Saf 1994;10:350-80.

Fachinformationen

[4] Arzneimittelinformation der Schweiz. https:// compendium.ch; www.swissmedicinfo.ch

Empfehlungen

[25] BSACI: Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, Leech SC, Dixon TA, Clark AT, Mirakian R, Walker SM, Huber PA, Nasser SM: British Society for Allergy and Clinical Immunologv (BSACI). BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. Clin Exp Allergy 2007;37:631-50.
[26] ACOG: Joint committee of ACOG and ACAAI (American College of Allergy, Asthma and Immunology). The use of newer asthma and allergy medications during pregnancy. Ann Allergy Asthma Immunol 2000;84:475-80.
[27] ACOG: Blaiss MS, Food and Drug Administration (U.S.), und ACAAI-ACOG (American College of Allergy, Asthma, and Immunology and American College of Obstetricians and Gynecologists). Management of rhinitis and asthma in pregnancy. Ann Allergy Asthma Immunol 2003;90:16-22.
[28] Drug and Lactation Database: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?LACT.

© 2015 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

[29] Embryotox: http://www.embryotox.de

Die den Aussagen in der Monographie zugrundeliegende Literatur kann in ihrer **Evidenz** graduiert werden, z.B. in Evidenzlevel 1-5 nach der Skala des Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford http://www.cebm.net/?o=1025
https://www.essentialevidenceplus.com/product/ebm_loe.cfm?show=oxford

Datum
31.12.2015 (3. Version, 2. Revision). Bisherige AutorInnen (chronologisch): VD, UM

© 2015 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.