

KRONİK ÜRTİKERDE İKİNCİ KUŞAK ANTİHİSTAMİNLERİN YÜKSEK DOZ KULLANIMI

HIGH DOSE USE OF SECOND GENERATION ANTİHİSTAMİNES IN CHRONIC URTICARIA

Cemal Bilaç*, Zülküf Arslan**

*Doç. Dr. Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Manisa

**Dr. Öğretim Üyesi, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Manisa

Yazışma Adresi: Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Manisa.

e-posta: cemalbilac@yahoo.com

Çıkar çatışması: Bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

ABSTRACT

Urticaria is a common skin disease characterized by pruritic and edematous plaques and/or angioedema, which is spontaneously appearing and spontaneously disappearing on the same day and common in all populations. Acute urticaria (AU) is used conditions which is clinically for less than six weeks, and chronic urticaria (CU) is used for clinical conditions which are six weeks or more. H1 receptor blockers are the main drugs of treatment. Current guidelines recommend starting therapy with a therapeutic dose of antihistaminic drug, however in case of insufficient response, they suggest a four-fold dose increase. In this article, we reviewed the efficacy and side effects of high dose second generation antihistamines use in chronic urticaria.

Key words: Chronic urticaria, antihistamines, high dose

ÖZET

Ürtiker tüm toplumlarda sık görülen, aniden ortaya çıkıp aynı gün içinde kendiliğinden kaybolan kaşıntılı ve ödemli plaklar ve/veya anjioödem ile karakterize bir deri hastalığıdır. Klinik olarak altı haftadan kısa süren durumlar için “akut ürtiker” (AÜ), altı hafta ya da daha uzun süren klinik durumlar için ise kronik ürtiker (KÜ) tanımı kullanılır. H1 reseptör blokerleri tedavinin başlıca ilaçlarını oluşturmaktadır. Güncel rehberler, tedaviye standart dozda antihistamin ilaç ile başlanmasını önermektedir. Bununla birlikte yetersiz yanıt olması durumunda, standart dozun dört katına kadar bir doz artışı önermektedirler. Bu makalede, kronik ürtikerde ikinci kuşak antihistaminlerin yüksek dozda kullanımının etkinliği ve yan etkileri ile ilgili literatürde yer alan bilgiler derlenmiştir.

Anahtar sözcükler: Kronik ürtiker, antihistaminikler, yüksek doz

GİRİŞ

Ürtiker tüm toplumlarda sık görülen, aniden ortaya çıkıp aynı gün içinde kendiliğinden kaybolan kaşıntılı ve ödemli plaklar

ve/veya anjioödem ile karakterize bir deri hastalığıdır.¹ Klinik olarak altı haftadan kısa süren durumlar için “akut ürtiker” (AÜ), altı hafta ya da daha uzun süren klinik durumlar için ise kronik ürtiker (KÜ) tanımı

kullanılır. Altı haftadan uzun süren, ancak haftada ikiden daha az atak gelişen durumlar için “epizodik KÜ” tanımı kullanılabilir.² Son yıllarda patogeneze üzerine yapılan yeni çalışmalardan elde edilen verilerin ışığında, hastalığın “endojen” yönünün ağırlığını vurgulamak ve tanımsal bir birlik sağlamak açısından, “kronik idiyopatik ürtiker” ve “kronik otoimmün ürtiker” tanımlarından vazgeçilmiş, bunların yerine “kronik spontan ürtiker (KSÜ)” tanımı önerilmiştir. Belirlenebilir fiziksel veya diğer uyarıcıların varlığında ortaya çıkan ürtikerler de “kronik uyarılabilir ürtiker” (Semptomatik dermatografizm, soğuk ürtikeri, geç basınç ürtikeri, solar ürtiker, sıcak ürtikeri, titreşim anjiyoödem, kolinerjik ürtiker, akuajenik ürtiker, temas ürtikeri) olarak tanımlanır.¹

Ürtikerin birçok semptomu, endotel hücrelerinde ve sinirlerde bulunan H1 histamin reseptörleri aracılığı ile oluşmaktadır. Bu açıdan H1 reseptör blokerleri, ürtiker tedavisinde başlıca ilaçları oluşturmaktadır.^{1,3,4}

Antihistaminler, H1 reseptörlerine bağlanarak inaktif konformasyonda reseptörü stabilize eden ve dolayısıyla bu reseptörler üzerinde histamin etkisine müdahale eden ters agonistlerdir. Birinci ve ikinci kuşak olarak kategorize edilen antihistaminler, 1940-1950'lerden bu yana tedavide kullanılmaktadır.^{5,6} Kan-beyin bariyerini geçebilen birinci kuşak antihistaminler, H1 reseptörleri için düşük seçicilik gösterirler ve bunun sonucunda antimuskarinik, anti-alfa-adrenerjik ve antiserotoninerjik etkileri ortaya çıkmaktadır. İkinci kuşak antihistaminler, 1980'lerde ortaya çıkmıştır ve kan-beyin bariyerini daha az geçmeleri, H1 reseptörleri için yüksek afinite göstermeleri ve seçicilikleri nedeniyle minimum sedasyon ve antikolinerjik yan etkilerle karakterizedirler.^{7,8} İkinci kuşak H1 antihistaminlerin etkisi 24 saat devam etmektedir. Ayrıca antihistamin etkilerinin yanı sıra anti-inflamatuvar etkileri ile ürtiker patogenezinde rol oynayan diğer

sitokinleri de baskırlar. İkinci kuşak H1 antihistaminlerin etkinliklerini karşılaştıran çalışmaların sonuçlarına bakıldığında, KÜ tedavisinde en etkin antihistaminini önermek için henüz tam olarak yeterli veri yoktur.⁹ Ayrıca antihistaminine alınacak cevap ve muhtemel yan etkiler de bireysel olarak farklılık gösterebilmektedir.¹⁰

Güncel rehberler ve yayınlar, kronik ürtiker tedavisine standart terapötik dozda antihistamin ilaç ile başlanmasını önermektedir. Yan etki profili daha güvenli olan ve özellikle sedasyon yapıcı etkisinin minimum olması nedeniyle, ikinci kuşak antihistaminler ilk seçenek ilaçlar olarak önerilmektedir. Bununla birlikte yetersiz yanıt olması durumunda, kademeli olarak dozun dört katına kadar artırılması önerilmektedir.^{1,11,12} Literatürde, KÜ tedavisinde ikinci kuşak H1 antihistaminlerin yüksek dozda daha etkili olduğunu gösteren çok sayıda araştırma bulunmaktadır. Setirizin, levosetirizin, desloratadin, rupatadin, feksofenadin, bilastin ve ebastinin önerilenden daha yüksek dozlarda etkinliklerinin arttığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda, farklı etken maddeler için farklı etkinlik oranları belirtilmekle birlikte, antihistamin dozu artırıldıkça tedaviye kısmi veya tam yanıt oranının arttığı, doz artışı ile yan etki riskinde belirgin bir artış olmadığı bildirilmiştir.^{1,13-20}

Bu makalede, ürtiker tedavisinde ikinci kuşak H1 antihistaminlerin yüksek dozda kullanımının etkinliği ve güvenliği ile ilgili literatürdeki bilgiler derlenmiştir.

SETİRİZİN

Zuberbier ve ark.nın yapmış oldukları kolinerjik ürtikerli 24 hastanın yer aldığı, plasebo kontrollü, çift-kör bir çalışmada her iki doz grubu plaseboya göre üstün olmakla birlikte, setirizin 10 mg/gün ve 20 mg/gün dozları arasında eritem ve kaşıntıda değişiklik açısından anlamlı bir fark bulunmadığı, kabarıklıklarda meydana gelen azalmanın ise 20 mg/gün grubunda daha fazla olduğu rapor edilmiştir.²¹ Zuberbier ve ark.nın yapmış olduğu

plasebo kontrollü bir başka çalışmada, kolinerjik ürtikerli 11 hastada, üç haftalık setirizin (20 mg/gün) ve plasebo kullanımı karşılaştırıldığında, setirizin grubunda ürtiker, eritem, kaşıntı ve diğer tüm semptomlarda anlamlı düzelme olduğu tespit edilmiştir. Araştırmacılar, önerilen standart dozun iki katı dozda (20 mg/gün) kullanımda setirizinin tedavide daha etkili olduğunu ve herhangi bir yan etkiye rastlanmadığını belirtmişlerdir.²² Kameyoshi ve ark.nın, standart doz (10 mg/gün) setirizin tedavisine yeterli yanıt alınamayan kronik idiyopatik ürtikerli (CIU) 21 hastanın yer aldığı bir çalışmada, setirizin dozu günde 20 mg'a artırıldığında ürtiker ve kaşıntı skorlarında belirgin düzelme olduğu saptanmıştır. Çalışmanın ikinci periyodunda ise, setirizin dozu 20 mg/gün olarak devam eden grupta sağlanan iyilik hali devam ederken, 10 mg/gün'e azaltılan grupta ise ürtiker ve kaşıntı semptomlarında belirgin artış olduğu bildirilmiştir. Yan etki olarak sadece iki hastada, çalışmanın ilk periyodunda uyusukluk rapor edilmiştir.²³

Kronik ürtikerli 22 hastada yapılan bir çalışmada, bir haftalık standart doz 10 mg/gün setirizin tedavisinin ardından ikinci hafta 30 mg/gün doza çıkıldığında hastaların sadece bir tanesinde tam iyileşme olurken, 21 hastanın ortalama ürtiker şiddet skorlarında anlamlı değişiklik olmadığı bildirilmiştir. Setirizin 10 mg/gün ve 30 mg/gün dozları arasında yan etki profili açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.²⁴ Yine literatürdeki bazı araştırmalarda, başlangıç tedavi dozu olan 5 mg/gün setirizin kullanımına yanıt alınamayan KIÜ hastalarında dozun 10 mg/gün ve 20 mg/gün'e artırılmasının fayda sağlamadığı bildirilmiştir.^{25,26}

Literatürde bildirilen en yüksek doz setirizin kullanımı olan 50 mg/gün dozda, 46 yaşındaki kronik idiyopatik ürtikerli bir erkek hastada ne sedasyon veya uyku hali gibi günlük yaşantısına etki edecek herhangi bir yan etkiye, ne de laboratuvar değerlerinde herhangi bir anormalliğe rastlanmadığı rapor edilmiştir.²⁷

LEVOSETİRİZİN

Staevska ve ark.nın yapmış oldukları randomize, çift-kör bir çalışmada, kronik ürtikerli 80 hastada levosetirizin ve desloratadinin standart ve yüksek doz kullanımlarının etkinliği karşılaştırılmıştır. Başlangıçta standart dozları olan 5 mg/gün ile tedaviye başlanıp, yanıt alınamayan hastalarda haftalık doz artırılarak (10 mg/gün ve 20 mg/gün), 20 mg/gün dozda yanıt alınamayan hastalarda diğer ilaca geçiş yapılacak şekilde tasarlanmıştır. Levosetirizin grubunda yer alan 40 hastanın dokuzunda 5 mg/gün, sekizinde 10 mg/gün ve beşinde de 20 mg/gün dozlarda tedaviye yanıt alındığı, tedaviye yanıt alınamayan 18 hastada ise desloratadin 20 mg/gün tedavisine de yanıt alınmadığı bildirilmiştir. Araştırmada, antihistamin dozunun artırılmasının, uyku halini artırmaksızın hastaların yaşam kalitesinde artışa yol açtığı bildirilmiştir. Hastalar klinik yanıtlarına göre sınıflandığında, standart doz tedaviye iyi yanıt verenlerin oranı %15, yanıt vermeyenler %10, yüksek dozlarda tedaviye yanıt verenlerin oranı ise %75 olarak ortaya çıkmıştır. Çalışma sırasında tedavinin sonlandırılmasını gerektirecek düzeyde ciddi veya şiddetli bir yan etki görülmediği bildirilmiştir.²⁸

Sharma ve ark.nın, kronik spontan ürtikerli 113 hastada yapmış oldukları bir çalışmada, tedaviye yanıt alınamayan hastalarda haftalık doz artışları ile 5 mg/gün, 10 mg/gün, 15 mg/gün ve 20 mg/gün dozlarda levosetirizin kullanımının etkinliğini karşılaştırmışlardır. Standart doz olan 5 mg/gün levosetirizin tedavisi ile hastaların sadece %18,6'sında tam klinik yanıt alınabilirken, yanıt alınamayan hastalarda 10-15 ve 20 mg/gün tedavi dozları için sırasıyla ulaşılan tam yanıt alınan hasta oranları %44,2, %49,6 ve %62,8 olarak rapor edilmiştir. Yan etki olarak, hastaların %19,5'inde somnolans görülürken, bu hastaların sadece beş tanesinin (%22,7) yüksek doz (10 mg/gün ve 20 mg/gün) tedavi grubunda yer aldığı bildirilmiştir. Doz artışı ile iki hastada somnolans düzeyinde hafiften orta şiddete

artış olduğu, bir hastada da doz artışına rağmen somnolans şiddetinin azalarak kayb olduğu görülmüştür. Hastaların hiçbirinde, tedaviyi sonlandırmayı gerektirecek düzeyde şiddetli somnolans olmadığı bildirilirken, üç hastada görülen baş ağrısı ve eklem ağrısı gibi şikayetler levosetirizin kullanımı ile ilişkilendirilmemiş ve tedaviye devam ederken bu şikayetlerin ortadan kalktığı raporlanmıştır.²⁹

DESLORATADİN

Staevska ve ark.nın yapmış oldukları, kronik ürtikerli 80 hastada levosetirizin ve desloratadinin standart ve yüksek doz kullanımlarının etkinliği karşılaştırıldığı randomize, çift-kör bir araştırmada, başlangıçta standart dozları olan 5 mg/gün ile tedaviye başlanıp, yanıt alınamayan hastalarda haftalık doz artırılarak (10 mg/gün ve 20 mg/gün), 20 mg/gün dozda yanıt alınamayan hastalarda diğer ilaca geçiş yapılacak şekilde dizayn edilmiştir. Desloratadin grubunda yer alan 40 hastanın dördünde 5 mg/gün, yedisinde 10 mg/gün ve birinde de 20 mg/gün dozlarda tedaviye yanıt alındığı, tedaviye yanıt alınamayan ve 20 mg/gün levosetirizin tedavisine geçiş yapılan 28 hastanın yedisinde tedaviye yanıt alındığı bildirilmiştir. Araştırmada, antihistamin dozunun artırılmasının, uyku halini artırmaksızın hastaların yaşam kalitesinde artışa yol açtığı bildirilmiştir. Hastalar klinik yanıtlarına göre sınıflandığında, standart doz tedaviye iyi yanıt verenlerin oranı %15, yanıt vermeyenler %10, yüksek dozlarda tedaviye yanıt verenlerin oranı ise %75 olarak ortaya çıkmıştır. Çalışma sırasında tedavinin sonlandırılmasını gerektirecek düzeyde ciddi veya şiddetli bir yan etki görülmediği bildirilmiştir.²⁸

Siebenhaar ve ark.nın kronik soğuk ürtikerli otuz hastada yapmış oldukları randomize, çift-kör, plasebo kontrollü, paralel-üç kollu bir araştırmada, yedi gün süreyle uygulanan desloratadin 5 mg/gün ve 20 mg/gün tedavisinin plaseboya göre soğuk provokasyon testlerinde belirgin düzelme sağladığı, 20 mg/gün tedavi dozunun da 5

mg/gün doza göre somnolans ve diğer yan etkilerde artışa yol açmadan belirgin olarak daha fazla düzelme sağladığı bildirilmiştir.³⁰

KSÜ'li 29 hastada yapılan bir araştırmada, 5 mg/gün ve 20 mg/gün desloratadin kullanan hastaların termografi ile ölçülen hipertermik deri alanı ölçümleri arasında belirgin bir farklılık gözlenmediği, kabarıklık sayısının ise 20 mg/gün dozunda azalırken 5 mg/gün dozunda ise değişmediği bildirilmiştir. Hastalarda çalışma süresince herhangi bir advers olaya rastlanmamıştır.³¹

RUPATADİN

Dubertret ve ark.nın yapmış oldukları, KİÜ'li hastalarda yapmış oldukları Faz II, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir araştırmada dört haftalık çalışma süresi sonunda 10 mg/gün ve 20 mg/gün rupertadin tedavisinin plaseboya göre kaşıntı şiddetinde belirgin azalma sağladığı bildirilmiştir (%62,0 ve %71,9 vs %46,6). En sık rastlanan iki advers etki somnolans (%2,9 plasebo, %4,3 5 mg-, %5,4 10 mg- ve %21,4 20 mg- rupertadin) ve baş ağrısı (plasebo %4,4, 5 mg %2,9 -, 10 mg %4,1 ve 20 mg %4,3 -rupatadin) olarak rapor edilmiştir. Bu sonuçlara dayanarak 10 mg/gün ve 20 mg/gün rupertadin kullanımının, orta-şiddetli kronik idiyopatik ürtiker tedavisinde hızlı etkili, etkin ve güvenli olduğu bildirilmiştir.³²

Abajian ve ark.nın yapmış oldukları randomize, çift-kör, üç kollu, plasebo kontrollü kronik soğuk ürtikerli 23 hastanın yer aldığı bir çalışmada, bir hafta süreyle uygulanan rupertadin 20 mg/gün ve rupertadin 40 mg/gün tedavileri ile plasebo karşılaştırmasında kritik sıcaklık eşiği ve kritik stimülasyon sıcaklık eşiği ile değerlendirildiğinde, kronik soğuk ürtikeri semptomları gelişiminin azaltılmasında her iki dozda rupertadin grubu, plasebodan anlamlı düzeyde daha etkili bulunmuştur. Rupertadin 20 mg/gün kolunda 9/23 (% 39) ve 40 mg/gün kolunda 11/22 (% 50) oranında tam yanıt (provokasyon testi sonucu semptom olmayan) elde edilirken, kısmi yanıt (kronik stimülasyon zamanı

eşiği ≥ 0.5 dakika) verenlerde oran 15/23 (%65) ve 18/22 (%81) olarak bildirilmiştir. Rupatadin doz artırımının, sedasyon veya başka bir istenmeyen etkiye yol açmadan hastanın şikayetlerinde azalma sağladığı ve uyaran eşiğini yükselttiği belirtilmiştir.³³

Gimenez-Arnau ve ark.nın yapmış olduğu randomize, çift-kör, plasebo kontrollü, çok merkezli, 333 orta-şiddetli kronik idiyopatik ürtikerli hastanın yer aldığı araştırmada, rupatadin 10 mg/gün ve 20 mg/gün tedavisi alan hastalarda dördüncü hafta sonunda ortalama kaşıntı şiddet skorlarında plaseboya göre belirgin düzeyde azalma olduğu saptanmıştır (%44,9 plasebo, %57,5 rupatadin 10 mg-, %63,3 rupatadin 20 mg-). Araştırmanın herhangi bir döneminde ise rupatadin 10 mg/gün ve 20 mg/gün dozlarını alan hastalar arasında kaşıntı şiddeti, lezyon sayısı ve total semptom skorları arasında belirgin bir farklılık saptanmamıştır. Tedavi ile ilgili olan advers etkilerin insidansı plasebo grubunda %11,5, rupatadin 10 mg ile tedavi edilen grupta %11,6 ve rupatadin 20 mg ile tedavi edilen grupta %16,5 olarak bulunmuştur. En sık bildirilen AE'ler baş ağrısı (%8,0 plasebo, %4,5 rupatadin 10 mg ve %8,3 rupatadin 20 mg) ve uyuklama (%5,3 plasebo, %2,7 rupatadin 10 mg ve %8,3 rupatadin 20 mg) olarak rapor edilmiştir. Rupatadin 20 mg'lık grupta tedaviye bağlı ve tam olarak düzelmeyen iki ciddi advers etki (arteriyel hipertansiyon ve metroraji) bildirilmiştir. Advers etkiler açısından, özellikle daha düşük düzeyde uyku haline neden olması açısından 10 mg/gün dozun, 20 mg/gün'e göre daha iyi tolere edildiği belirtilmiştir.³⁴ Metz ve ark.larının soğuk ürtikerli 21 hastada yapmış oldukları, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü araştırmada, rupatadin 20 mg/gün tedavisi ile hastaların 11'inde (%52) tam klinik yanıt elde edildiği (buz küpü testi ile ürtiker gelişmediği) bildirilmiştir. Tam klinik yanıt elde edilen hastalarda, kritik stimülasyon sıcaklık eşiği zamanında belirgin düzelmeye birlikte, ürtiker plağı, kaşıntı, yanma ve diğer subjektif şikayetlerde de belirgin düzelmeye elde edilmiştir. Rupatadin tedavisi alan dört

hastada hafif yorgunluk, bir hastada somnolans ve bir hastada da orta şiddette baş ağrısı rapor edilirken, bu advers etkilerin kendiliğinden düzeldiği ve çalışmadan ayrılmasına neden olmadığı, 20 mg/gün rupatadin kullanımının soğuk ürtikerinde iyi tolere edilen, etkili ve güvenli bir tedavi olduğu bildirilmiştir.³⁵

FEKSOFENADİN

Finn ve ark.nın yapmış oldukları 439 hastanın yer aldığı, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü, çok merkezli bir araştırmada, günde iki kez uygulanan 20 mg-60 mg-120 mg ve 240 mg feksofenadin dozları karşılaştırılmış, ortalama kaşıntı şiddeti, ortalama ürtiker lezyon sayısı skorları ve uyku, günlük aktiviteler açısından tüm dozlardaki ilaç grupları plaseboya göre daha etkili ve 60 mg, 120 mg ve 240 mg dozları da 20 mg'a göre daha etkili bulunmuş, ancak 60 mg-120 mg-240 mg dozları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. En sık rastlanan advers olayın baş ağrısı olduğu rapor edilirken, advers olayların hafif şiddetli olduğu ve tüm tedavi grupları arasında advers olay sıklığı açısından anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir.³⁶ Nelson ve ark.nın 418 hasta ile yapmış oldukları aynı çalışma dizaynına sahip, Faz II, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü, doz bulma araştırması olan bir başka çalışmada da Finn ve ark.nın çalışmasına benzer sonuçlar elde edilmiştir.³⁷

Tanizaki ve ark.nın yapmış oldukları bir araştırmada, feksofenadin'in 240 mg/gün dozda kullanımının, Japonya'da önerilen kullanım dozu olan 120 mg/gün (2x60 mg) dozuna göre, kronik idiyopatik ürtikerli hastalarda kaşıntı görsel analog skala skorları ve hastalık şiddet skorlarında daha belirgin azalma sağladığı, bununla birlikte doz artışının yorgunluk veya uykusuzluk gibi yan etkilere neden olmadığı bildirilmiştir.³⁸

Godse'nin kronik spontan ürtikerli 37 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada, feksofenadin 180 mg, 360 mg ve 540 mg dozlarının haftalık ürtiker aktivite skoru (UAS7) ve ortalama ürtiker lezyon sayısı

üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Birinci hafta uygulanan 180 mg/gün tedavisinin sonunda 26 hasta semptomatik olarak değerlendirilmiş, 360 mg/gün doza çıkılan ikinci hafta sonunda hastaların 14'ünün semptomatik olduğu saptanmıştır. Semptomatik kalan 14 hastaya 540 mg/gün doza çıkıldığında, bir hasta hariç tümünde semptomların kaybolduğu rapor edilmiştir. Yüksek dozda antihistamin tedavisi verilen hastaların bir tanesinde hafif sedasyon, iki tanesinde baş ağrısı gözlemlendiği rapor edilirken, kardiyak yan etki saptanmamıştır.³⁹ Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir araştırmada, yüksek doz feksofenadin kullanımının (800 mg/gün veya günde iki kez 690 mg olacak şekilde) EKG'de QT intervalinde uzamaya yol açmadığı rapor edilmiştir.⁴⁰

Magen ve ark.nın yaptığı araştırmada, 180 mg/gün dozda feksofenadin kullanımı ile intradermal histamin enjeksiyonu sonucu oluşan deri reaksiyonu KIÜ, tedaviye dirençli KIÜ ve kontrol grubu (alerjik rinit hastaları)'nda azalırken, otolog serum deri testi sonucu oluşan kabarıklık tedavide dirençli KIÜ grubunda baskılanmadığı, 720 mg/gün feksofenadin kullanımı sonucunda kabarıklıkta meydana gelen azalmanın ise KIÜ ve kontrol grubuna göre daha az olduğu saptanmıştır.⁴¹

BİLASTİN

Bilastin için yapılan Faz II, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü, doz bulma araştırmalarında, kronik idiopatik ürtiker tedavisinde 10 mg/gün, 20 mg/gün ve 30 mg/gün dozları arasında anlamlı bir farklılık olmadığı raporlanmıştır.^{42,43} Krause ve ark.nın, kontakt soğuk ürtikerli 20 hasta üzerinde yaptığı randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir araştırmada (plasebo, bilastin 20 mg - 40 mg - 80 mg/gün), bilastinin 20 mg/gün dozda etkinliğinin yüksek olduğu ve doz artışı ile etkinliğin anlamlı düzeyde arttığı belirtilmiştir. Hastaların 19/20 (%95)'sinde 80 mg/gün bilastin tedavisine yanıt verirken, bu hastaların 12'sinde (%60) semptomların tamamen kaybolduğu saptanmıştır. Dozun 80 mg/gün'e

çıkılmasından 1 ve 3 hafta sonra soğuk provakasyon testi sonrası ölçülen histamin, IL-6 ve IL-8 seviyelerinde anlamlı düşüş saptanmıştır. Bir hastada sedasyon, bir hastada baş dönmesi ve iki hastada baş ağrısı gibi hafif yan etkilere rağmen bilastin tedavisinin iyi tolere edildiği ve doz artışının sedasyon artışına yol açmadığı belirtilmiştir.⁴⁴

EBASTİN

Godse'nin yaptığı bir çalışmada, kronik spontan ürtikerli 30 hastaya ebastin (10 mg/gün, 20 mg/gün ve 40 mg/gün) tedavisinin etkinliği, ürtiker aktivite skoru (UAS) ile değerlendirilmiş, ilk haftanın sonunda üç hasta takipsizlik nedeniyle çalışma harici kalırken, 27 hastanın 17'sinde tedaviye yanıt alınmıştır. Yanıt alınamayan 10 hastada ebastin dozu 20 mg/gün'e çıkıldığında, hastaların sekiz tanesinin daha asemptomatik hale geldiği, kalan iki hastanın da 40 mg/gün dozda tedaviyle asemptomatik olduğu bildirilmiştir. Tedavi öncesi araştırma sırasında üç hastada mikrositik anemi ve iki hastada TSH yüksekliği saptanırken, 40 mg/gün ebastin kullanan bir hastada hafif sedasyon geliştiği rapor edilmiştir. Sonuç olarak kronik spontan ürtiker tedavisinde yüksek doz ebastin kullanımının etkili ve güvenli olduğu belirtilmiştir.⁴⁵ Magerl ve ark.nın dermografik ürtikerli yedi hastada yapmış oldukları pilot çalışmada, ebastin 20 mg/gün dozda kullanımının hastaların kognitif performansları ve ruh halinde herhangi olumsuz bir etkilenmeye ve başka bir yan etkiye yol açmadan, ürtiker plağı, kaşıntı ve yanma hissinde azalma üzerinde olmak üzere tedavide etkili ve güvenli olduğu bildirilmiştir.⁴⁶ Literatürde yer alan bir başka araştırmada ise, ebastinin önerilen standart dozun beş katına kadar QT intervalinde değişikliğe yol açmadığı bildirilmiştir.⁴⁷

DİĞER

Kronik spontan ürtikerli 178 hastada antihistaminlerle (setirizin, desloratadin, ebastin, feksofenadin, levosetirizin, loratadin, rupatadin) tedaviye yanıtların analiz edildiği bir araştırmada, standart

dozda antihistamin kullanımında hastaların sadece 40'ında (%22) tedaviye yanıt alındığı, 138 hastada (%78) ise dört kata kadar yüksek dozda antihistamin kullanımı gerektiği bildirilmiştir. Antihistamin dozu dört kata kadar artırıldığında ise hastalardan 41 tanesi daha iyileşirken, 97 hasta (%54) ise tedaviye yanıtız kalmıştır. Bu aşamadan sonra ikinci kuşak antihistaminlerin standart dozun ortalama sekiz katına kadar olacak şekilde kombine yüksek doz kullanımı ile 59 hastanın 29'unda (%49) tedaviye yanıt alındığı rapor edilmiştir. Antihistamin dozundan bağımsız olarak antihistamin kullanan hastaların %20'sinde yan etki görüldüğü (en sık görülen yan etki somnolans, %85), dört kattan daha fazla antihistamin kullanan 59 hastanın ise sadece altısında (%10) yan etki görüldüğü bildirilmiştir.⁴⁸

Weller ve ark.nın KSÜ'li 319 hastada yapmış oldukları retrospektif bir

araştırmada ise, antihistamin tedavisinde dozun iki katına çıktığında %40, üç katına çıktığında %42 ve dört katına çıktığında ise %54 hastada belirgin düzelme veya tam iyileşme sağlandığı bildirilmiştir. Antihistamin dozunun artırılması ile olguların dörtte üçünde tedaviye daha iyi yanıt alınırken, somnolans ve diğer yan etkilerin görülme oranlarında istatistiksel olarak belirgin bir farklılık olmadığı belirtilmiştir.⁴⁹

H1 antihistaminler ile tedavi edilen 390 ürtiker hastanın yer aldığı bir araştırmada, hastaların sadece %44'ünde tedaviye iyi yanıt alındığı (% 29'u asemptomatik, % 15'i kısmi iyileşme) bildirilmiştir.⁵⁰ Bu sonuçlar, özellikle kronik ürtikeri olan hastaların önemli bir kısmında, bu ilk tedavi modalitesine tatmin edici yanıtlar alınmadığını göstermektedir.⁵¹

Tablo 1'de konuyla ilgili literatür bilgileri özetlenmektedir.

Tablo 1. Literatürde kronik ürtikerde yüksek doz antihistaminik kullanımı

Yazar (yıl) ^{kaynak}	İlaç (doz)	Çalışma Dizaynı	Sonuçlar	Yan Etkiler
Zuberbier (1995) ²¹	Setirizin (10 mg vs 20 mg)	Plasebo kontrollü, çift kör, kolinerjik ürtiker (n=24)	Eritem ve kaşıntıda azalma: 10 mg ve 20 mg > Plasebo Kabarıklıkta azalma: 20 mg > 10 mg > Plasebo	Plasebo ve setirizin dozları arasında fark yok
Zuberbier (1996) ²²	Setirizin (20 mg)	Plasebo kontrollü, çift kör, kolinerjik ürtiker (n=11)	Eritem, kaşıntı, kabarıklık ve tüm semptomlarda azalma: Setirizin 20 mg > plasebo	Plasebodan fark yok
Kameyoshi (2007) ²³	Setirizin (10 mg vs 20 mg)	Kronik idiyopatik ürtiker (n=21), 10 mg/gün doza yanıtız hastalarda 20 mg/gün	Doz 20 mg/gün'e çıktığında ürtiker ve kaşıntı skorlarında belirgin düzelme	İki hastada uyuşukluk, 10 mg ve 20 mg dozları arasında fark yok
Asero (2007) ²⁴	Setirizin (10 mg vs 30 mg)	Kronik ürtiker (n=22)	30 mg/gün doza çıkan sadece 1 hastada yanıt alınmış	Setirizin dozları arasında fark yok
Kalivas (1990) ²⁵	Setirizin (5 mg, 10 mg vs 20 mg), hidroksizin (25-75 mg) ve plasebo	Plasebo kontrollü, çift kör, kronik idiyopatik ürtiker (n=219)	Ürtiker atak sayısı, lezyon boyutu ve kaşıntı şiddetinde azalma: Setirizin ve hidroksizin > plasebo Setirizin yüksek doz ile standart doz arasında etkinlik farkı yok	Setirizin ve plasebo arasında fark yok
Staevska (2007) ²⁸	Levosetirizin (5-20 mg) vs desloratadin (5-20 mg)	Randomize, çift kör, paralel grup, kronik ürtiker (n=80)	Doz artışı ile hem levosetirizin, hem desloratadin grubunda kaşıntı ve yaşam kalitesi skorlarında düzelme	Doz artışı ile yan etkide artış yok
Sharma (2017) ²⁹	Levosetirizin (5-10-15 vs 20 mg)	Open-label, kronik spontan ürtiker (n=113)	Doz artışı ile tam klinik yanıt alınan hasta oranında artış	Doz artışı ile iki hastada somnolans düzeyinde hafiften orta şiddete artış
Siebenhaar (2009) ³⁰	Desloratadin (5 mg vs 20 mg), plasebo	Randomize, çift-kör, plasebo kontrollü, paralel-üç kollu araştırma, kronik soğuk ürtiker (n=30)	Soğuk provokasyon testlerinde düzelme: Desloratadin 5 mg ve 20 mg > Plasebo Ürtiker şiddetinde azalma: Desloratadin 20 mg > 5 mg	Doz artışı ile yan etkide artış yok

Weller (2013) ³¹	Desloratadin (5 mg vs 20 mg)	Randomize, çift-kör, kronik spontan ürtiker (n=29)	Desloratadin 20 mg ile ürtiker lezyon sayısında azalma olurken, 5 mg dozda azalma yok	Yan etki yok
Dubertret (2007) ³²	Rupatadin (10 mg vs 20 mg), plasebo	Faz II, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü, kronik idiyopatik ürtiker	Kaşıntı şiddetinde azalma: Rupatadin 20 mg (%71,9) > 10 mg (%62) > plasebo (%46,6)	Somnolans (%2,9 plasebo, %4,3 5 mg-, %5,4 10 mg- ve %21,4 20 mg- rupatadin) ve baş ağrısı (plasebo %4,4, 5 mg %2,9 -, 10 mg %4,1 ve 20 mg %4,3 - rupatadin)
Abajian (2016) ³³	Rupatadin (20 mg vs 40 mg), plasebo	Randomize çift-kör, plasebo kontrollü, üç kollu araştırma, edinsel soğuk ürtiker (n=23)	Kritik sıcaklık eşiği ve kritik stimülasyon sıcaklık eşiği testlerinde düzelmeye: Rupatadin (20 mg ve 40 mg) > plasebo	Doz artışı ile yan etkide artış yok
Gimenez-Arnau (2007) ³⁴	Rupatadin (10 mg vs 20 mg), plasebo	Randomize, çift-kör, plasebo kontrollü, kronik idiyopatik ürtiker (n=333)	Kaşıntı şiddeti, lezyon sayısı ve total semptom skorlarında azalma: Rupatadin (10 mg ve 20 mg) > Plasebo	Rupatadin 20 mg grubunda somnolans daha sık, iki hastada hipertansiyon ve metroraji
Metz (2010) ³⁵	Rupatadin 20 mg vs plasebo	Randomize çift-kör, plasebo kontrollü, edinsel soğuk ürtikeri (n=21)	Rupatadin 20 mg/gün tedavisi ile hastaların 11'inde (%52) tam klinik yanıt	Rupatadin grubunda dört hastada hafif yorgunluk, bir hastada somnolans ve bir hastada orta şiddette baş ağrısı
Finn (1999) ³⁶	Feksofenadin (20 mg-60 mg-120 mg vs 240 mg), plasebo	Randomize çift-kör, plasebo kontrollü, kronik idiyopatik ürtiker (n=439)	Kaşıntı şiddeti, ürtiker lezyon sayısı, uyku, günlük aktivitelerde düzelmeye: Feksofenadin 60 mg, 120 mg ve 240 mg > Feksofenadin 20 mg > Plasebo	En sık rastlanan advers olayın baş ağrısı. Yan etkiler açısından gruplar arasında farklılık yok
Nelson (2000) ³⁷	Feksofenadin (20 mg-60 mg-120 mg vs 240 mg), plasebo	Faz II, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü, kronik idiyopatik ürtiker (n=418)	Kaşıntı şiddeti, ürtiker lezyon sayısı, uyku, günlük aktivitelerde düzelmeye: Feksofenadin 60 mg, 120 mg ve 240 mg > Feksofenadin 20 mg > Plasebo	Yan etkiler tüm gruplarda, hafif düzeyde ve gruplar arasında farklılık yok
Tanizaki (2013) ³⁸	Feksofenadin (120 mg vs 240 mg), plasebo	Randomize çift-kör, plasebo kontrollü, kronik idiyopatik ürtiker (n=20)	Kaşıntı şiddeti ve hastalık şiddet skorlarında azalma: Feksofenadin 240 mg > Feksofenadin 120 mg > Plasebo	Doz artışı ile yan etkide artış yok
Godse (2011) ³⁹	Feksofenadin (180 mg, 360 mg vs 540 mg)	Kronik spontan ürtiker (n=37)	Asemptomatik hasta sayısı: 180 mg 11 hasta, 360 mg 12 hasta ve 540 mg 13 hasta	Yüksek doz feksofenadin alan bir hastada hafif sedasyon, iki hastada baş ağrısı
Audicana (2007) ⁴²	Bilastin (10 mg, 20 mg vs 30 mg), plasebo	Faz II, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü, kronik idiyopatik ürtiker	Bilastin farklı dozları arasında anlamlı farklılık yok	Doz artışı ile yan etkide artış yok
Krause (2013) ⁴⁴	Bilastin (20 mg, 40 mg vs 80 mg), plasebo	Randomize, çift-kör, plasebo kontrollü, kontakt soğuk ürtiker (n=20)	Bilastin 20 mg tedavide etkili, doz artışı ile etkinlikte artış	Bir hastada hafif sedasyon, bir hastada hafif baş dönmesi, iki hastada hafif baş ağrısı, doz artışı ile yan etkide artış yok
Godse (2011) ⁴⁵	Ebastin (10 mg, 20 mg vs 40 mg)	Kronik spontan ürtiker (n=27), yanıt alınamayan hastalarda kademeli doz artışı	Ebastin 10 mg ile 17 hastada, 20 mg ile 8 hastada ve 40 mg ile 2 hastada tam iyileşme	Bir hastada sedasyon (40 mg dozda)
Magerl (2009) ⁴⁶	Ebastin (20 mg/gün)	Randomize, çift-kör, plasebo kontrollü, dermografik ürtiker (n=7)	Ürtiker plağı, kaşıntı ve yanma hissinde azalma: Ebastin > Plasebo	Bir hastada hafif sedasyon
van den Elzen (2017) ⁴⁸	Setirizin, desloratadin, ebastin, feksofenadin, levosetirizin, loratadin, rupatadin	Retrospektif araştırma, kronik spontan ürtiker (n=178) (Kademeli doz artışı, yanıtız hastalarda 8 kata kadar doz artışı)	Standart dozda antihistamin kullanımında hastaların sadece 40'ında (%22) tedaviye yanıt var, 138 hastada (%78) ise dört kata kadar yüksek dozda antihistamin kullanım gerekliliği Standart dozun ortalama sekiz katına kadar olacak şekilde kombine yüksek doz kullanımı ile	Antihistamin dozundan bağımsız olarak antihistamin kullanan hastaların %20'sinde yan etki (en sık görülen yan etki somnolans, %85) Yan etki 4 kata kadar olan grupta benzer, 4 kattan fazla dozda tedavi alan gruptaki

			59 hastanın 29'unda (%49) tedaviye yanıt	hastaların sadece %10 'unda yan etki artışı mevcut
Weller (2011) ⁴⁹	Setirizin, desloratadin, ebastin, feksofenadin, levosetirizin, loratadin, rupatadin	Retrospektif araştırma, kronik spontan ürtiker (n=319)	Doz iki katına çıktığında %40, üç katına çıktığında %42 ve dört katına çıktığında ise %54 hastada belirgin düzelme veya tam iyileşme	Doz artışı ile yan etkide artış yok

SONUÇ

Mevcut önerilere göre, daha iyi bir hastalık kontrolü elde etmek için ikinci kuşak antihistaminlerin lisanslı dozlarına yanıt vermeyen kronik ürtikerli hastalarda daha yüksek dozlara geçilmelidir. Standart dozlarda antihistamin tedaviyle semptomları kontrol altına alınamayan hastalarda, doz artışı ile hastaların önemli bir kısmında semptomlarda iyileşme elde edildiği bildirilmiştir.⁵¹ Bu verilerin hastanın güvenliğini tehlikeye atmadan, sedasyon da dahil olmak üzere artmış yan etki oranları gözlenmeden tamamlandığını belirtmek önemlidir. Doz artışının faydalı etkilerini açıklayan mekanizmalar tam olarak anlaşılacakla birlikte, reseptör doluluk oranında artış ve antihistaminlerin ek reseptörler üzerindeki etkileri gibi faktörler öne sürülmüştür.^{52,53}

Rehberlerde antihistaminlerin yüksek dozda kullanımı yaygın olarak önerilirken, genellikle bu uygulamanın güvenliği konusunda soruları akla getirmektedir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda, ikinci kuşak antihistaminlerin standart dozun dört katına kadar kullanımlarında öngörülebilir veya bilinmeyen yeni yan etkileri konusunda endişe edilmesine neden olacak bulgular görülmemiştir. Baş ağrısı, feksofenadin ve rupatadin için bildirilen en sık olumsuz etki olmasına rağmen insidansı plasebo alan hastalardan daha yüksek değildir. Rupatadin 20 mg/gün dozu için iki çalışmada uykusuzluk şikayeti plasebo grubuna göre daha sık görülmesine rağmen, uyuşukluk ve sedasyon nadirdir.^{36,54,55} Desloratadin, levosetirizin ve bilastinin yüksek doz kullanımı ise herhangi bir yan etki artışıyla ilişkilendirilmemiştir.⁵⁶

KAYNAKLAR

1. Kocatürk Göncü E, Aktan Ş, Atakan N, et al. The Turkish Guideline for the Diagnosis and Management of Urticaria-2016. *Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology* 2016; 50: 82-98.
2. Wedi B. Urticaria. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6: 306-17.
3. Grattan CEH, Humphreys F. Guidelines for evaluation and management of urticaria in adults and children. *Br J Dermatol* 2007; 157: 1116-23.
4. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: Management of urticaria. *Allergy* 2009; 64: 1427-43.
5. Leurs R, Church MK, Taglialatela M. H1 antihistamines: Inverse agonism, anti inflammatory actions and cardiac effects. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 489-98.
6. Emanuel MB. Histamine and the antiallergic antihistamines: A history of their discoveries. *Clin Exp Allergy* 1999; 29 (Suppl 3): 1-11.
7. Holgate ST, Canonica GW, Simons FE, et al. Consensus group on new-generation antihistamines (CONGA): Present status and recommendations. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1305-24.
8. Simons FE. Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med* 2004; 351: 2203-17.
9. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, et al. The diagnosis and management of

- acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1270-7.
10. Cömert Erkılınç A. Ürtiker ve Antihistaminler. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2015; 8: 67-75.
 11. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol* 2000; 143: 365-72.
 12. Vena GA, Cassano N, Colombo D, Peruzzi E, Pigatto P, the NEO- 1-30 Study Group. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 705-9.
 13. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias - The EAACI/GA(2) LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy* 2016; 71: 780-802.
 14. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018; 73: 1393-1414.
 15. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1270-7.
 16. Powell RJ, Leech SC, Till S, et al. BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clin Exp Allergy* 2015; 45: 547-65.
 17. Kulthanan K, Tuchinda P, Chularojanamontri L, et al. Clinical practice guideline for diagnosis and management of urticaria. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2016; 34: 190-200.
 18. Guillén-Aguinaga S, Jáuregui Presa I, Aguinaga-Ontoso E, Guillén-Grima F, Ferrer M. Updosing non-sedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2016; 175: 1153-65.
 19. Sánchez-Borges M, Ansoategui I, Jimenez JM, Rojo MI, Serrano C, Yañez A. Comparative efficacy of non-sedating antihistamine updosing in patients with chronic urticaria. *World Allergy Organ J* 2014; 7: 33.
 20. Zuberbier T. Pharmacological rationale for the treatment of chronic urticaria with second-generation non-sedating antihistamines at higher-than-standard doses. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 9-18.
 21. Zuberbier T, Aberer W, Burtin B, Rihoux JP, Czarnetzki BM. Efficacy of cetirizine in cholinergic urticaria. *Acta Derm Venereol* 1995; 75: 147-9.
 22. Zuberbier T, Munzberger C, Hausteiner U, et al. Double-blind crossover study of high-dose cetirizine in cholinergic urticaria. *Dermatology* 1996; 193: 324-7.
 23. Kameyoshi Y, Tanaka T, Mihara S, Takahagi S, Niimi N, Hide M. Increasing the dose of cetirizine may lead to better control of chronic idiopathic urticaria: an open study of 21 patients. *Br J Dermatol* 2007; 157: 803-4.
 24. Asero R. Chronic unremitting urticaria: is the use of antihistamines above the licensed dose effective? A preliminary study of cetirizine at licensed and above-licensed doses. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32: 34-8.
 25. Kalivas J, Breneman D, Tharp M, et al. Urticaria: clinical efficacy of cetirizine in comparison with hydroxyzine and placebo. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 1014-8.

26. Tharp MD. Cetirizine: a new therapeutic alternative for chronic urticaria. *Cutis* 1996; 58: 94-8.
27. Nordness M, Zacharisen MC. High dose cetirizine: a case report. *Cutis* 2003; 71: 396.
28. Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 676-82.
29. Sharma VK, Gupta V, Pathak M, Ramam M. An open-label prospective clinical study to assess the efficacy of increasing levocetirizine dose up to four times in chronic spontaneous urticaria not controlled with standard dose. *J Dermatolog Treat* 2017; 28: 539-43.
30. Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, Martus P, Maurer M. High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 672-9.
31. Weller K, Ardelean E, Scholz E, Martus P, Zuberbier T, Maurer M. Can on-demand non-sedating antihistamines improve urticaria symptoms? A double-blind, randomized, single-dose study. *Acta Derm Venereol* 2013; 93: 168-74.
32. Dubertret L, Zalupca L, Cristodoulo T, et al. Once-daily rupatadine improves the symptoms of chronic idiopathic urticaria: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Dermatol* 2007; 17: 223-8.
33. Abajian M, Curto-Barredo L, Krause K, et al. Rupatadine 20 mg and 40 mg are effective in reducing the symptoms of chronic cold urticaria. *Acta Derm Venereol* 2016; 96: 56-9.
34. Gimenez-Arnau A, Pujol RM, Ianosi S, et al. Rupatadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicentre study. *Allergy* 2007; 62: 539-46.
35. Metz M, Scholz E, Ferrán M, et al. Rupatadine and its effects on symptom control, stimulation time, and temperature thresholds in patients with acquired cold urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 104: 86-92.
36. Finn AF Jr, Kaplan AP, Fretwell R, Qu R, Long J. A double-blind, placebo-controlled trial of fexofenadine HCl in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1071-8.
37. Nelson HS, Reynolds R, Mason J. Fexofenadine HCl is safe and effective for treatment of chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84: 517-22.
38. Tanizaki H, Nakahigashi K, Miyachi Y, Kabashima K. Comparison of the efficacy of fexofenadine 120 and 240 mg/day on chronic idiopathic urticaria and histamine-induced skin responses in Japanese populations. *J Dermatolog Treat* 2013; 24: 477-80.
39. Godse KV, Nadkarni NJ, Jani G, Ghate S. Fexofenadine in higher doses in chronic spontaneous urticaria. *Indian Dermatol Online J* 2010; 1: 45-6.
40. Pratt C, Brown AM, Rampe D, et al. Cardiovascular safety of fexofenadine HCl. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 212-6.
41. Magen E, Mishal J, Zeldin Y, Schlesinger M. Antihistamines do not inhibit the wheal induced by the intradermal injection of autologous serum in resistant chronic idiopathic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2012; 33: 531-7.
42. Audicana MT, Lecha M, Marquina A, Bressieux JM, Leynadier F, Valiente R.

- A double-blind, randomized, dose-ranging trial in four parallel groups of 10, 20, and 30 mg bilastine once daily vs placebo in the symptomatic treatment of chronic idiopathic urticaria (CIU). *J Invest Allergol Clin Immunol* 2007; 17(Suppl 3): 77.
43. Zuberbier T, Oanta A, Bogacka E, Medina I, Wesel F, Uhl P, Antépara I, Jáuregui I, Valiente R; The 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: 516-28.
 44. 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: 921-8.
 45. Godse KV. Ebastine in chronic spontaneous urticaria in higher doses. *Indian J Dermatol* 2011; 56: 597-8.
 46. Magerl M, Schmolke J, Metz M, Zuberbier T, Siebenhaar F, Maurer M. Prevention of signs and symptoms of dermographic urticaria by single-dose ebastine 20 mg. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: E137-40.
 47. Gillen MS, Miller B, Chaikin P, Morganroth J. Effects of suprathreshold doses of ebastine and terfenadine on the QT interval. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 201-4.
 48. van den Elzen MT, van Os-Medendorp H, van den Brink I, et al. Effectiveness and safety of antihistamines up to fourfold or higher in treatment of chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy* 2017; 7: 4.
 49. Weller K, Ziege C, Staubach P, et al. H1-antihistamine up-dosing in chronic spontaneous urticaria: patients' perspective of effectiveness and side effects--a retrospective survey study. *PLoS One* 2011; 6: e23931.
 50. Humphreys F, Hunter JA. The characteristics of urticaria in 390 patients. *Br J Dermatol* 1998; 138: 635-8.
 51. Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A. Treatment of recalcitrant chronic urticaria with non-sedating antihistamines: is there evidence for up-dosing? *J Investig Allergol Clin Immunol* 2013; 23: 141-4; quiz 2 p preceding 145.
 52. Gillard M, Benedetti MS, Chatelain P, Baltes E. Histamine H1 receptor occupancy and pharmacodynamics of second generation H1-antihistamines. *Inflamm Res* 2005; 54: 367-9.
 53. Simons KJ, Benedetti MS, Simons FE, Gillard M, Baltes E. Relevance of H1-receptor occupancy to H1-antihistamine dosing in children. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1551-4.
 54. Giménez-Arnau A, Pujol RM, Ianosí S, Kaszuba A, Malbran A, Poop G, Donado E, Perez I, Izquierdo I, Arnaiz E, the Rupatadine Urticaria Study Group: Rupatadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter study. *Allergy* 2007; 62: 539-46.
 55. Dubertret L, Zalupca L, Cristodoulo T, et al. Once-daily rupatadine improves the symptoms of chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Dermatol* 2007; 17: 223-8.
 56. Queralt M, Merlos M, Giral M, Puigdemont A. Dual effect of a new compound, rupatadine, on edema induced by platelet-activating factor and histamine in dogs: comparison with antihistamines and PAF-antagonists. *Drug Dev Res* 1996; 39: 12-8.