

# Wat is de werkzaamheid van antihistaminica voor de preventie van reisziekte bij volwassenen en kinderen jonger dan 18 jaar?

## Referentie

Karrim N, Byrne R, Magula N, Saman Y. Antihistamines for motion sickness. *Cochrane Database Syst Rev* 2022, Issue 10. DOI: 10.1002/14651858.CD012715.pub2

## Duiding

Annick Nonneman, pharmacienne, Centre Académique de Médecine Générale UCLouvain et Groupe de travail Développement de Guides de pratique de Première Ligne.  
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

## Klinische vraag

Wat zijn de werkzaamheid en veiligheid van antihistaminica voor de preventie en behandeling van reisziekte bij volwassenen en kinderen jonger dan 18 jaar?

## Achtergrond

Reisziekte is een syndroom dat zich voordoet als gevolg van een passieve beweging van het lichaam wanneer men echt in beweging is of wanneer men de illusie heeft van bewegen bij blootstelling aan een virtuele bewegende visuele omgeving. Over het algemeen gaat het om een fysiologische reactie bij een normale, gezonde persoon met een intact vestibulair systeem (1). De kenmerkende symptomen van reisziekte zijn misselijkheid, braken, bleekheid, duizeligheid, slaperigheid, zweten, speekselvloed, warmte-opwellingen, bradycardie, arteriële hypotensie en hoofdpijn (1). Reisziekte komt zelden voor bij kinderen jonger dan 2 jaar, maar de incidentie neemt toe tijdens de kinderjaren met een piek op 9 jaar, om daarna tijdens de adolescentie geleidelijk weer af te nemen (2). Opmerkelijk is ook dat de gevoeligheid voor reisziekte vermindert naarmate men vaak en regelmatig reist; gewenning kan dus een doeltreffende niet-farmacologische maatregel zijn (3). Een andere werkzaam gebleken niet-farmacologische preventiemaatregel is de vermindering van het aantal passieve hoofdbewegingen en een daling van de posturale instabiliteit door naar de horizon te kijken en breder te gaan zitten of staan (4). Preventieve geneesmiddelen omvatten voornamelijk het gebruik van anticholinergica en antihistaminica. Scopolamine is hierbij het meest gebruikte anticholinergicum. In een meta-analyse van de Cochrane Collaboration gepubliceerd in 2011 is scopolamine werkzaam gebleken ten opzichte van placebo voor de preventie van reisziekte. Er waren echter onvoldoende gegevens wat betreft de behandeling van symptomen (5). Antihistaminica worden het vaakst gebruikt, maar er zijn tegenstrijdige resultaten voor de werkzaamheid, wat een systematische review rechtvaardigt (6).

## Samenvatting

### Methodologie

Systematische review van RCT's met meta-analyse.

### Geraadpleegde bronnen

- PubMed, Embase, Cochrane ENT Trials Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), LILACS, Web of Knowledge, Web of Science, CNKI (via Google Scholar), ClinicalTrials.gov (via Cochrane Registers of Studies), World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform.

### Geselecteerde studies

- alle gepubliceerde en niet-gepubliceerde RCT's, inclusief clustergerandomiseerde studies tot 7 december 2021
- inclusiecriteria:

- populatie: volwassenen en kinderen ( $\leq 18$  jaar), met een eerdere ervaring van reisziekte en/of die vatbaar zijn voor reisziekte op basis van de resultaten van een gevalideerde schaal, en dit in gebruikelijke omstandigheden (transport via de lucht, over water of over de weg); afzonderlijke analyse voor studies met experimenteel geïnduceerde reisziekte
- interventie: antihistaminica
- comparator: hetzij geen behandeling, hetzij placebo, hetzij elke andere farmacologische of niet-farmacologische interventie
- geen taalrestrictie
- exclusiecriteria: cross-over studies, patiënten met een vestibulaire, visuele of neurologische comorbiditeit
- uiteindelijke inclusie van 8 RCT's en 1 cross-over studie (waarvan één studie-arm voldeed aan de inclusiecriteria) met 4 verschillende interventies.

#### *Bestudeerde populatie*

- inclusie van 658 patiënten met een gemiddelde leeftijd tussen 16 en 55 jaar in een 2/1 verhouding man/vrouw; in 5 studies is gespecificeerd dat de patiënten geen geassocieerde comorbiditeit hadden; in 3 studies wordt geen informatie over de aan- of afwezigheid van comorbiditeit gegeven.

#### **Uitkomstmeting**

- primaire uitkomstmaten: percentage van vatbare deelnemers die geen symptomen hebben vertoond van reisziekte, gemeten aan de hand van een subjectieve rapportage van misselijkheid en/of braken of met een gevalideerde schaal
- secundaire uitkomstmaten: fysiologische parameters: pols, centrale temperatuur en gastrische tachyarritmie (gemeten met elektrogastrografie) op korte termijn ( $\leq 24$  uur) of op lange termijn ( $> 24$  uur).

#### **Resultaten**

<b>Uitkomstmaten</b>	<b>Aantal deelnemers (aantal geïncludeerde studies)</b>	<b>Resultaten (met 95% BI)</b>	<b>Graad van zekerheid (GRADE)</b>
<b>Antihistaminica versus placebo</b>			
Percentage van vatbare deelnemers die geen symptomen van reisziekte hebben ondervonden in gebruikelijke omstandigheden  Opvolging: variabel	240  (3 studies)	RR 1,81  (1,23 tot 2,66)	matig
Percentage van vatbare deelnemers die geen symptomen van reisziekte hebben ondervonden in experimentele omstandigheden  Opvolging: variabel (7 dagen, 1 uur en 20 minuten)	62  (2 studies)	SMD 0,32 (0,18 tot 0,83)	zeer laag

Fysiologische metingen: gastrische tachyaritmie  Opvolging: 1 uur 20 minuten	42  (1 studie)	Gemiddeld verschil van - 2,2 punten  (-11,71 tot 7,31)	laag
Ongewenste effecten:  - sedatie - cognitieve stoornissen - visusstoornissen  Opvolging: vóór het vertrek en na de terugkeer van een zeereis met een totale duur van 4 tot 6 uur in één onderzoek, en 5 uur in een ander onderzoek	190  (2 studies)	RR 1,51 (1,12 tot 2,02)  RR 0,89 (0,58 tot 1,38)  RR 1,14 (0,53 tot 2,48)	laag
<b>Antihistaminica versus scopolamine</b>			
Percentage van vatbare deelnemers die geen symptomen van reisziekte hebben ondervonden in gebruikelijke omstandigheden	71  (2 studies)	RR 0,89 (0,68 tot 1,16)	zeer laag
Fysiologische metingen: pols  Opvolging: variabel	20  (1 studie)	"geen verschil in de polsfrequentie"	zeer laag
Ongewenste effecten:  - sedatie  - visusstoornissen  Opvolging: om de 1 tot 2 uur bij een zeereis van een totale duur van 7 tot 8 uur in het ene onderzoek en niet gepreciseerd in het andere onderzoek.	90  (2 studies)  51  (1 studie)	RR van 0,82 (0,07 tot 9,25)  "het gebruik van transdermaal scopolamine veroorzaakte vóór de beweging enkele ongewenste effecten zoals een droge mond, slaperigheid en troebel zicht, maar alleen de incidentie van de droge mond was statistisch significants ( $p=0,001$ )"	zeer laag
<b>Antihistaminica versus anti-emetica</b>			
Percentage van vatbare deelnemers die geen enkel	42	Gemiddeld verschil van - 0,20 (-10,91 tot 10,51)	laag

symptoom van de reisziekte hebben meegemaakt in experimentele omstandigheden  Opvolging: 1 uur en 20 minuten	(1 studie)		
Fysiologische metingen: gastrische tachyaritmie  Opvolging: 1 uur en 20 minuten	42 (1 studie)	Gemiddeld verschil van 4,56 (-3,49 tot 12,61)	laag
<b>Antihistaminica versus acupunctuur</b>			
Percentage van vatbare deelnemers die geen symptomen van reisziekte hebben ondervonden in experimentele omstandigheden  Opvolging: voor en na de behandeling (precieze tijdstip niet gespecificeerd)	100 (1 studie)	RR 1,32 (1,12 tot 1,57)	zeer laag

SMD = gestandaardiseerd gemiddeld verschil

- geen enkele studie rapporteerde afname of verdwijnen van symptomen van reisziekte.

### **Besluit van de auteurs**

De auteurs besluiten dat antihistaminica van de eerste generatie bij volwassenen die vatbaar zijn voor reisziekte in gebruikelijke bewegingsomstandigheden het risico van het ontstaan van symptomen van reisziekte waarschijnlijk verlagen ten opzichte van placebo. Antihistaminica kunnen wel meer sedatie veroorzaken dan placebo. Geen enkele studie bestudeerde de aanvalsbehandeling van reisziekte en er zijn weinig gegevens over het effect van antihistaminica bij kinderen. Voor alle andere resultaten en vergelijkingen (ten opzichte van scopolamine, anti-emetica en acupunctuur), is de graad van zekerheid van het bewijs laag of zeer laag, waardoor er onzekerheid blijft bestaan over deze effecten van antihistaminica.

### **Financiering van de studie**

National Institute for Health Research, UK en Infrastructure funding for Cochrane ENT.

### **Belangenconflicten van de auteurs**

De auteurs verklaren dat ze geen belangenconflict hebben.

## Bespreking

### Beoordeling van de methodologie

Deze systematische review met meta-analyse is van goede kwaliteit. Het protocol dat voor de aanvang van de studie geregistreerd werd in de *Cochrane Database of Systematic Reviews Protocol – Intervention* is goed gerespecteerd. De meta-analyse werd uitgevoerd en gerapporteerd volgens de richtlijnen beschreven in het *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention* versie 5.1.0. Men raadpleegde naast 9 databases met gecontroleerde zoektermen ook aanvullende bronnen. Twee onderzoekers selecteerden de abstracts onafhankelijk van elkaar. Acht gerandomiseerde klinische studies voldeden aan de inclusiecriteria. Eén cross-over studie werd toch geïnccludeerd omdat van elke arm de deelnemers niet identiek waren. Wegens het lage aantal geïnccludeerde studies evalueerde men de kans op publicatiebias niet aan de hand van een funnel plot of een statistische toets voor asymmetrie. De auteurs verklaren wel dat er geen enkele niet-gepubliceerde studie gevonden werd die potentieel in aanmerking kwam voor inclusie. De kwaliteit van de geïnccludeerde studies werd geëvalueerd aan de hand van de *Cochrane's tool for assessing the risk of bias*. Van de 9 geïnccludeerde studies hadden er 7 een hoog risico van selectieve rapportage van de resultaten. Eén studie vertoonde een hoog risico van bias door de invasieve aard van de vergelijkende interventie (i.c. acupunctuur). Globaal genomen heeft slechts één enkele studie van de 9 een laag risico van bias en hebben er 3 een matig risico. De beoordeling van de resultaten houdt rekening met de evaluatie van het risico van bias. Men gebruikte gepaste methoden om de resultaten van de verschillende studies te poolen. De auteurs evalueerden ook de algemene zekerheidsgraad van de bewijsvoering aan de hand van de GRADE-methode. Men moet echter opmerken dat alle geïnccludeerde studies een vrij kleine steekproefgrootte hadden (maximaal 100 patiënten).

### Bespreking van de resultaten

Bij de beoordeling van de resultaten moeten we rekening houden met volgende overwegingen: slechts de helft van de studies gebruikte gevalideerde schalen en in een aantal van de studies die geen gevalideerde schalen gebruikten, mat men alleen misselijkheid en/of braken of zelfs geen van beiden. In geen enkele studie werd de aanvalsbehandeling van symptomen van reisziekte bestudeerd, wat een grote lacune betekent. De 2 secundaire uitkomstmaten werden opgenomen in 2 van de 8 studies; voor de pols waren de gegevens onvolledig en er waren geen gegevens over de centrale temperatuur. In 5 studies rapporteerde men ongewenste effecten van antihistaminica, terwijl geen enkele studie ongewenste effecten op lange termijn onderzocht. Er was een grote variabiliteit in het type en de doses van antihistaminica. De vatbaarheid van de deelnemers voor reisziekte berustte voornamelijk op eigen verklaringen en was niet evenwichtig gespreid over de studies. In slechts één enkele studie werd reisziekte geëvalueerd bij kinderen (met als definitie jonger dan 18 jaar terwijl men voor volwassenen een definitie 16 tot 55 jaar hanteerde). Vanwege het beperkte aantal studies van goede kwaliteit is grote voorzichtigheid geboden bij de interpretatie van de resultaten. De lage nauwkeurigheid als gevolg van de zeer kleine steekproefomvang kan tot de maskering van een effect geleid hebben. De resultaten tonen aan dat het risico om reisziek te worden in gebruikelijke bewegingsomstandigheden waarschijnlijk afneemt door het gebruik van antihistaminica ten opzichte van placebo bij volwassen patiënten die vatbaar zijn voor reisziekte. We merken op dat het resultaat slechts gebaseerd is op 3 studies met laag of matig risico van bias en met slechts 240 patiënten (voor de vergelijking met het hoogste aantal patiënten). Om deze redenen wordt de zekerheidsgraad als matig beschouwd.

Met betrekking tot de ongewenste effecten heeft het bewijs dat antihistaminica versus placebo de kans op sedatie vergroot bij volwassen patiënten een lage graad van zekerheid. Er is daarnaast ook weinig of geen verschil ten opzichte van placebo wat betreft troebel zicht en verandering in cognitie. Voor de vergelijking tussen antihistaminica en scopolamine is de reële schatting van het effect niet duidelijk. Het bewijs heeft een zeer lage graad van zekerheid. Tot slot werd de pediatrische populatie in geen enkel onderzoek duidelijk bestudeerd.

### **Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?**

Als niet-farmacologische preventieve maatregelen adviseert BCFI in de Folia Pharmacotherapeutica (2019) aan: een lichte maaltijd vóór het vertrek, veel water drinken onderweg, alcohol vermijden, vooraan in het voertuig of in het midden van het vliegtuig gaan zitten of op de brug van een schip, recht naar de horizon kijken en frisse lucht (7). Volgens de aanbevelingen van BMJ Best Practice hangt de keuze tussen gedrags- of farmacologische maatregelen af van de kenmerken van de patiënt (leeftijd, noodzaak om veeleisende taken te verrichten tijdens de beweging, gevoeligheid voor geneesmiddelen) en van de ernst en de verwachte duur van de blootstelling aan beweging (8). Als preventieve farmacologische behandeling voor reisziekte stelt Folia Pharmacotherapeutica van 2019 voor om sederende antihistaminica H1 (dimenhydrinaat, meclozine) als eerste keuze te gebruiken. Vanwege hun anticholinerge effecten is voorzichtigheid geboden bij kinderen (vooral jonger dan 2 jaar) en bejaarden. In deze gevallen is cinnarizine eerste keuze. Deze molecule heeft ook anticholinerge effecten en kan in zeldzame gevallen extrapiramidale symptomen veroorzaken (7).

### **Besluit van Minerva**

Deze systematische review met correct uitgevoerde meta-analyse, maar met studies die meestal een hoog risico op bias hebben, toont aan dat antihistaminica van de eerste generatie waarschijnlijk preventief werkzaam zijn bij patiënten  $\geq 16$  jaar met een bekende vatbaarheid voor reisziekte in gebruikelijke bewegingsomstandigheden. Er is met een lage graad van zekerheid aangetoond dat antihistaminica versus placebo een hogere kans op sedatie veroorzaken.

**Referenties** zie website