

通过结膜杉树花粉过敏原激发试验评价盐酸依匹斯汀滴眼液治疗过敏性结膜炎的疗效

原文标题：Efficacy of epinastine hydrochloride ophthalmic solution in allergic conjunctivitis by conjunctival cedar pollen allergen challenge

Annals of Allergy, Asthma & Immunology 113 (2014) 476–481; Hiroshi Fujishima、Yuichi Ohashi、Etsuko Takamura (日本) ; 2014年

摘要

背景：盐酸依匹斯汀是一种选择性组胺H1受体拮抗剂，同时还能抑制IgE受体介导的肥大细胞组胺释放。

目的：验证0.05%依匹斯汀滴眼液（依匹斯汀）相对于安慰剂滴眼液（安慰剂）的优效性，以及相对于0.1%奥洛他定滴眼液（奥洛他定）的非劣效性，观察指标为杉树花粉抗原诱发的眼部瘙痒和结膜充血。

方法：本研究采用结膜过敏原激发（CAC）试验，在患有季节性过敏性结膜炎、眼科检查无症状的成年志愿者中进行。受试者随机分为3组（n=87）以评价对安慰剂的优效性（第4至6次访视），并随机分为2组（n=86）以评价对奥洛他定的非劣效性（第7次访视）。每次访视时，分别在CAC试验前15分钟（第4次访视）、4小时（第5次访视）、8小时（第6次访视）和4小时（第7次访视）单次滴用研究药物。CAC试验后评估过敏性结膜炎的眼部瘙痒和结膜充血。

结果：主要终点方面，依匹斯汀在抑制给药后4小时（相当于每日4次给药）诱发的眼部瘙痒和结膜充血方面显示优于安慰剂。次要终点方面，与安慰剂相比，依匹斯汀显著抑制了给药后15分钟和8小时（相当于每日2次给药）诱发的眼部瘙痒和结膜充血。此外，依匹斯汀在眼部瘙痒和结膜充血方面显示不劣于奥洛他定。整个研究期间未报告药物不良反应或严重不良事件，表明依匹斯汀具有良好的安全性。

结论：依匹斯汀治疗过敏性结膜炎有效且安全。试验注册：Clinicaltrials.gov 注册号 NCT01363700。

引言

季节性过敏性结膜炎是最常见的过敏性疾病，全球累及数百万人。就其发病机制而言，肥大细胞脱颗粒导致炎症性化学介质在结膜局部释放。1 过去20年中，肥大细胞稳定剂和H1受体阻滞剂作为局部治疗方案的作用已得到广泛研究。

一般而言，抗过敏滴眼液的临床评价主要采用环境研究和结膜过敏原激发（CAC）研究。在环境研究中，抗过敏滴眼液的疗效是在花粉季节等自然暴露条件下的试验中评价的。然而，该模型存在季节间和个体间暴露量不同的固有缺点。2 相比之下，CAC研究采用确定的暴露量，可针对个体调整过敏原暴露剂量。2–5 作为能够对过敏性结膜炎进行适当临床评估的模型，CAC研究已在美国、欧洲、日本及其他国家应用。6–8

盐酸依匹斯汀是一种眼局部用抗组胺药，与组胺H1受体结合力强，并通过抑制组胺、白三烯等介质的释放以及减弱白三烯C4、血小板活化因子、5-羟色胺等因子的下游效应而具有强效的抗炎特性。9–12 作者采用日本播散最广的花粉——杉树花粉的过敏原溶液，开展了盐酸依匹斯汀0.05%滴眼液（依匹斯汀）的III期CAC研究。

方法

受试者

入选有季节性过敏性结膜炎病史且杉树花粉特异性IgE阳性的成年志愿者。受试者在过敏原激发前须无症状，即无眼部瘙痒和结膜充血。主要排除标准包括：合并眼外或眼前节炎症性疾病或干眼；Schirmer试验结果不超过5 mm；近期（<90天）接受过眼内手术；或近期（<30天）接受过泪点栓塞治疗。筛选前28天内

使用全身性皮质类固醇，或筛选期前7天内使用抗过敏药、组胺H1受体拮抗剂或非甾体抗炎药的受试者予以排除。除头面部区域外，上述药物的局部外用是允许的。因过敏性鼻炎或类似疾病接受减敏治疗或免疫调节治疗者，以及研究期间需要佩戴隐形眼镜者，均不得参加本研究。

过敏原溶液

作者使用了含50%甘油的日本杉树花粉过敏原提取物，浓度为1:20 w/v（Torii Pharmaceutical Co Ltd, Tokyo, Japan）。激发试验前，用含硫酸软骨素1:100 w/v和甘油2:100 w/v的稀释液稀释该提取物，再按2倍递增稀释至1:500、1:1,000、1:2,000和1:4,000 w/v的终浓度。所有稀释过敏原溶液均含2%甘油。

结膜过敏原激发

滴用按筛选期确定的稀释比例配制的过敏原溶液，由受试者在过敏原激发后3、5和10分钟评估双眼眼部瘙痒的严重程度。同时在过敏原激发后5、10和20分钟观察双眼结膜充血情况。

表1列出了眼部瘙痒和结膜充血的评分标准。充血的疗效评价采用球结膜与睑结膜充血评分的总和。入选标准中仅采用球结膜充血评分。

表1 眼部瘙痒与结膜充血评分标准

评分	症状
眼部瘙痒	
0	无
1	间歇性瘙痒
2	持续性瘙痒
3	严重瘙痒，有揉眼欲望
4	难以忍受的瘙痒，有不可抗拒的揉眼冲动
睑结膜充血	
0	无
1	数根血管扩张
2	多根血管扩张
3	无法分辨单根血管
球结膜充血	
0	无
1	数根血管扩张
2	多根血管扩张
3	全部血管扩张

疗效与安全性评估

主要终点为过敏原激发后3个规定时间点的眼部瘙痒评分和结膜充血评分（眼部瘙痒为激发后3、5和10分钟；结膜充血为激发后5、10和20分钟）。与安慰剂比较的过敏原激发在研究药物滴用后4小时进行。次要终点为除主要终点访视外，其余访视中过敏原激发后规定时间点的眼部瘙痒评分和结膜充血评分。选择给药后4小时的眼部瘙痒评分和结膜充血评分变化作为主要终点，是因为其相当于每日4次滴眼的给药方案——这是日本多数抗过敏滴眼液的适应证用法。

安全性基于不良事件、临床实验室检查结果、眼压测量和眼底镜检查所见进行评价。

临床试验设计

筛选期：本研究为单中心、双盲、随机对照研究（图1），遵循《赫尔辛基宣言》伦理原则和药物临床试验质量管理规范（GCP）指南进行。研究方案经北里大学（日本东京）机构审查委员会批准。患者获得口头和书面告知并签署知情同意书。

第1次访视时，通过血清过敏原特异性IgE抗体测定等检查确定受试者入选资格。

第2次访视时，确定过敏原阈值浓度。受试者接受过敏原溶液滴眼，从1滴1:4,000 w/v的提取物开始，每10分钟将剂量增加2倍，直至出现评分至少为2分的眼部瘙痒和球结膜充血。滴用1:500 w/v提取物后反应未达到上述标准的受试者按“观察期间中止”处理。

第3次访视时，验证最佳过敏原阈值浓度。作者确认双眼在3个时间点中至少2个时间点的眼部瘙痒和球结膜充血评分均至少为2分。确认后即为该受试者安排第4次访视。

治疗期——依匹斯汀与安慰剂比较：第4、5、6次访视时评价依匹斯汀对安慰剂的优效性。受试者随机分为3组（n=87）：A组（Epi/Pla），一眼滴依匹斯汀、另一眼滴安慰剂；B组（Epi/Epi），双眼均滴依匹斯汀；C组（Pla/Pla），双眼均滴安慰剂。滴用研究药物后，分别在15分钟（第4次访视；起效）、4小时（第5次访视；相当于每日4次给药）和8小时（第6次访视；相当于每日2次给药）时，向双眼滴用筛选期（第3次访视）确认的各受试者阈值浓度的过敏原溶液。

治疗期——依匹斯汀与奥洛他定比较：第7次访视时评价依匹斯汀对奥洛他定的非劣效性。受试者随机分为2组（n=86）：D组（Epi/Pla），一眼滴依匹斯汀、另一眼滴安慰剂；E组（Olo/Pla），一眼滴奥洛他定（Patanol；Alcon Japan, Ltd, Tokyo, Japan）、另一眼滴安慰剂。给药后4小时滴用过敏原溶液，并按“结膜过敏原激发”一节所述程序进行评估。

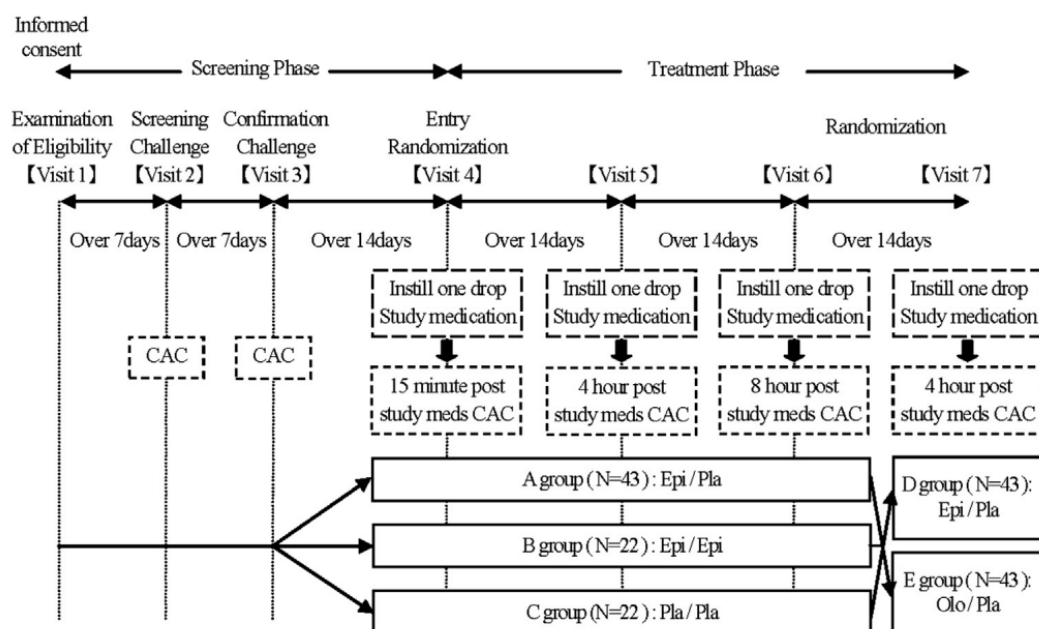


图1 研究设计：随机、双盲、安慰剂对照及奥洛他定对照的III期临床研究。CAC=结膜过敏原激发；Epi=盐酸依匹斯汀0.05%滴眼液；Olo=盐酸奥洛他定0.1%滴眼液；Pla=安慰剂滴眼液。

统计学

样本量计算：目标样本量为84例。根据既往依匹斯汀临床试验的结果，13 假设依匹斯汀与安慰剂结膜充血评分的差值为0.35、标准差为0.8，则通过t检验（双侧显著性水平5%，检验效能80%）验证优效性所需样本量为每组83眼。据此确定目标样本量为84例。

依匹斯汀与安慰剂比较：主要终点分析中，采用t检验（双侧）比较第5次访视研究药物滴用后4小时进行过敏原激发后3个时间点（眼部瘙痒为3、5和10分钟，结膜充血为5、10和20分钟）依匹斯汀组与安慰剂组的平均眼部瘙痒评分和结膜充血评分。主要次要终点分析中，采用t检验（双侧）比较第4次和第6次访视研究药物滴用后15分钟和8小时进行过敏原激发后3个时间点两组的平均评分。

依匹斯汀与奥洛他定比较：采用眼部瘙痒评分评价依匹斯汀对奥洛他定的非劣效性。基于第7次访视研究药物滴用后4小时过敏原激发后3个时间点的平均评分，以非劣效界值0.5评价眼部瘙痒和结膜充血评分的非劣效性。

结果

基线特征

表2列出了全分析集中受试者的基线特征。B组（Epi/Epi）1例受试者因日程安排困难，在完成第5次访视后退出研究。各项背景特征均无组间偏倚。

表2 患者人口学资料（全分析集；除特别注明外，数据为患者例数（百分比））

项目	A组 (Epi/Pla)	B组 (Epi/Epi)	C组 (Pla/Pla)	D组 (Epi/Pla)	E组 (Olo/Pla)
受试者例数	43	22	22	43	43
性别：男	26 (60.5)	11 (50.0)	11 (50.0)	24 (55.8)	23 (53.5)
性别：女	17 (39.5)	11 (50.0)	11 (50.0)	19 (44.2)	20 (46.5)
年龄 20–29岁	11 (25.6)	4 (18.2)	5 (22.7)	10 (23.3)	9 (20.9)
30–39岁	9 (20.9)	7 (31.8)	4 (18.2)	8 (18.6)	12 (27.9)
40–49岁	15 (34.9)	8 (36.4)	8 (36.4)	17 (39.5)	14 (32.6)
50–59岁	6 (14.0)	3 (13.6)	4 (18.2)	6 (14.0)	7 (16.3)
60–64岁	2 (4.7)	0 (0.0)	1 (4.5)	2 (4.7)	1 (2.3)
平均年龄 ± SD (岁)	39.5±11.0	39.0±10.0	39.7±11.7	39.4±10.7	39.7±11.1

注：Epi=盐酸依匹斯汀0.05%滴眼液；Olo=盐酸奥洛他定0.1%滴眼液；Pla=安慰剂滴眼液。

依匹斯汀与安慰剂比较——眼部瘙痒

主要终点：给药后4小时过敏原激发后3个时间点的平均眼部瘙痒评分（均值 ± SE）依匹斯汀组为0.4 ± 0.1，安慰剂组为1.7 ± 0.1（图2）。基于单眼的t检验显示，依匹斯汀对眼部瘙痒的抑制作用显著强于安慰剂（P < .001）。

次要终点：给药后15分钟和8小时的平均眼部瘙痒评分见表3。所有研究中，基于单眼的t检验均显示依匹斯汀对眼部瘙痒的抑制作用显著强于安慰剂（P < .001，P < .001）。

依匹斯汀与安慰剂比较——结膜充血

主要终点：给药后4小时过敏原激发后3个时间点的平均结膜充血评分（均值 ± SE）依匹斯汀组为2.7 ± 0.1，安慰剂组为4.1 ± 0.2（图2）。基于单眼的t检验显示，依匹斯汀对结膜充血的抑制作用显著强于安慰剂（P < .001）。

次要终点：给药后15分钟和8小时的平均结膜充血评分见表4。所有结果中，基于单眼的t检验均显示依匹斯汀对结膜充血的抑制作用显著强于安慰剂（P < .001，P = .003）。

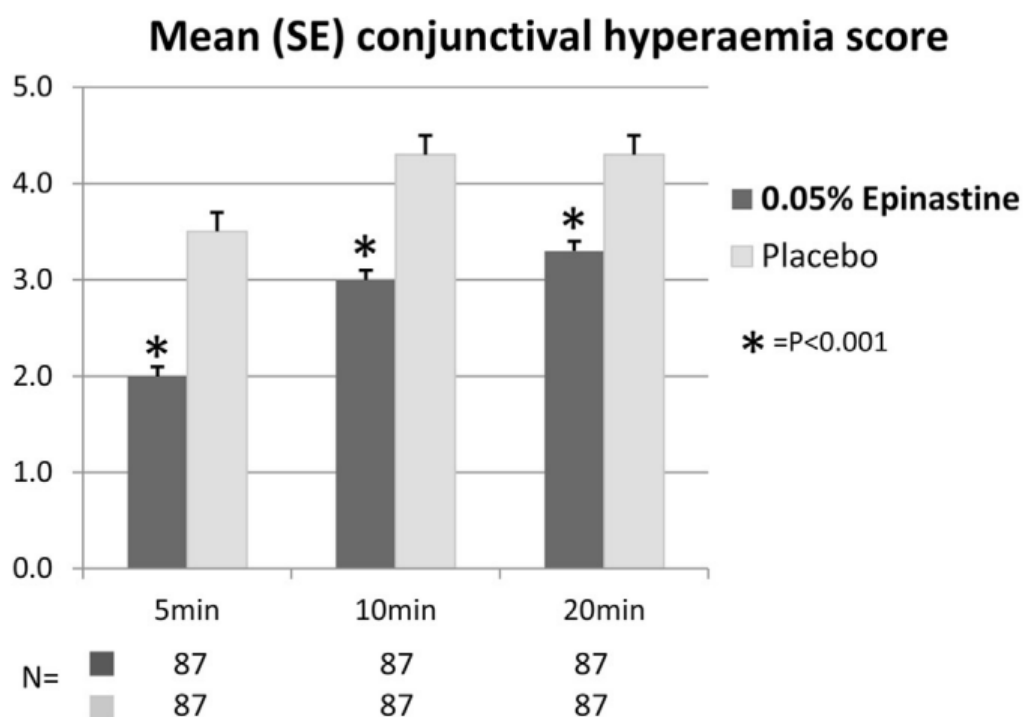
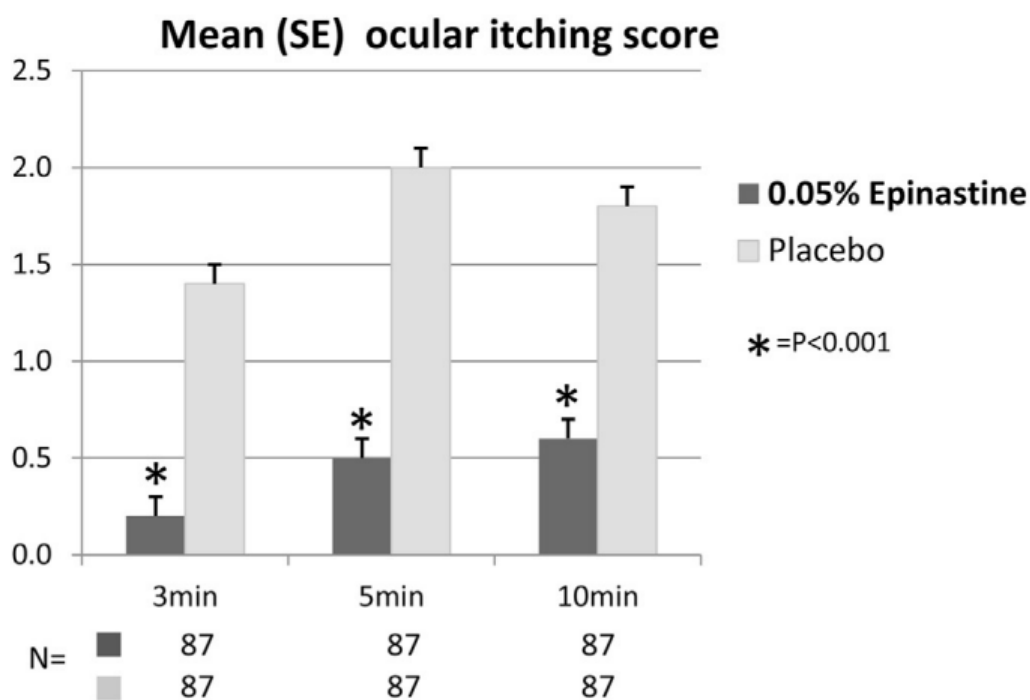


图2 依匹斯汀或安慰剂滴眼后4小时行结膜过敏原激发，各评估时间点的平均眼部瘙痒评分与平均结膜充血评分（均值 ± SE）（全分析集）。

表3 研究药物滴眼后15分钟和8小时行结膜过敏原激发后的瘙痒评分

时间点	依匹斯汀 均值 ± SE (n)	安慰剂 均值 ± SE (n)	安慰剂-依匹斯汀 均值 ± SE	95% CI	P值 (t检验)
15分钟	0.3 ± 0.1 (87)	1.9 ± 0.1 (87)	1.6 ± 0.1	1.44-1.79	<.001
8小时	0.6 ± 0.1 (85)	1.5 ± 0.1 (87)	0.9 ± 0.1	0.70-1.12	<.001

表4 研究药物滴眼后15分钟和8小时行结膜过敏原激发后的结膜充血评分

时间点	依匹斯汀 均值 ± SE (n)	安慰剂 均值 ± SE (n)	安慰剂-依匹斯汀 均值 ± SE	95% CI	P值 (t检验)
15分钟	2.6 ± 0.2 (87)	3.9 ± 0.2 (87)	1.2 ± 0.3	0.75-1.74	<.001
8小时	2.9 ± 0.1 (85)	3.5 ± 0.1 (87)	0.6 ± 0.2	0.20-0.99	.003

依匹斯汀与奥洛他定比较——眼部瘙痒

给药后4小时过敏原激发后3个时间点的平均眼部瘙痒评分（均值 ± SE）依匹斯汀组为0.2 ± 0.1，奥洛他定组为0.2 ± 0.1（图3）。眼部瘙痒评分的组间差值（依匹斯汀-奥洛他定）为-0.1 ± 0.1，两组间差值的95%置信区间为-0.21至0.08。置信区间上限低于非劣效界值（0.5），从而验证了依匹斯汀在平均眼部瘙痒评分方面不劣于奥洛他定。

依匹斯汀与奥洛他定比较——结膜充血

给药后4小时过敏原激发后3个时间点的平均结膜充血评分（均值 ± SE）依匹斯汀组为2.4 ± 0.2，奥洛他定组为2.7 ± 0.2（图3）。结膜充血评分的组间差值（依匹斯汀-奥洛他定）为-0.3 ± 0.3，两组间差值的95%置信区间为-0.81至0.22。置信区间上限低于非劣效界值（0.5），从而验证了依匹斯汀在平均结膜充血评分方面不劣于奥洛他定。

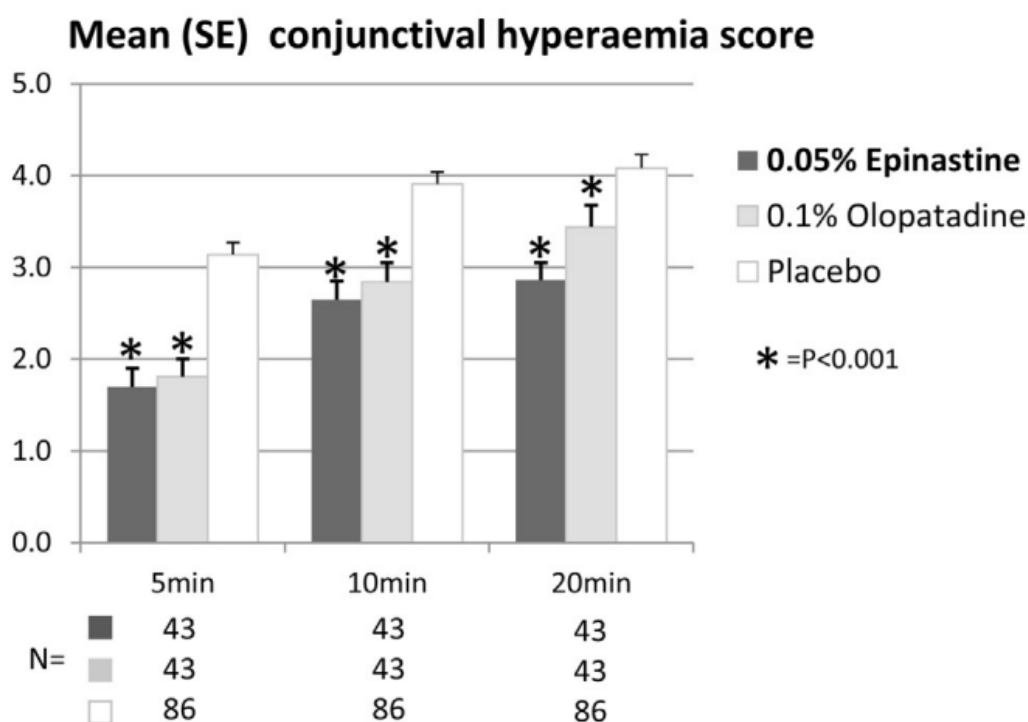
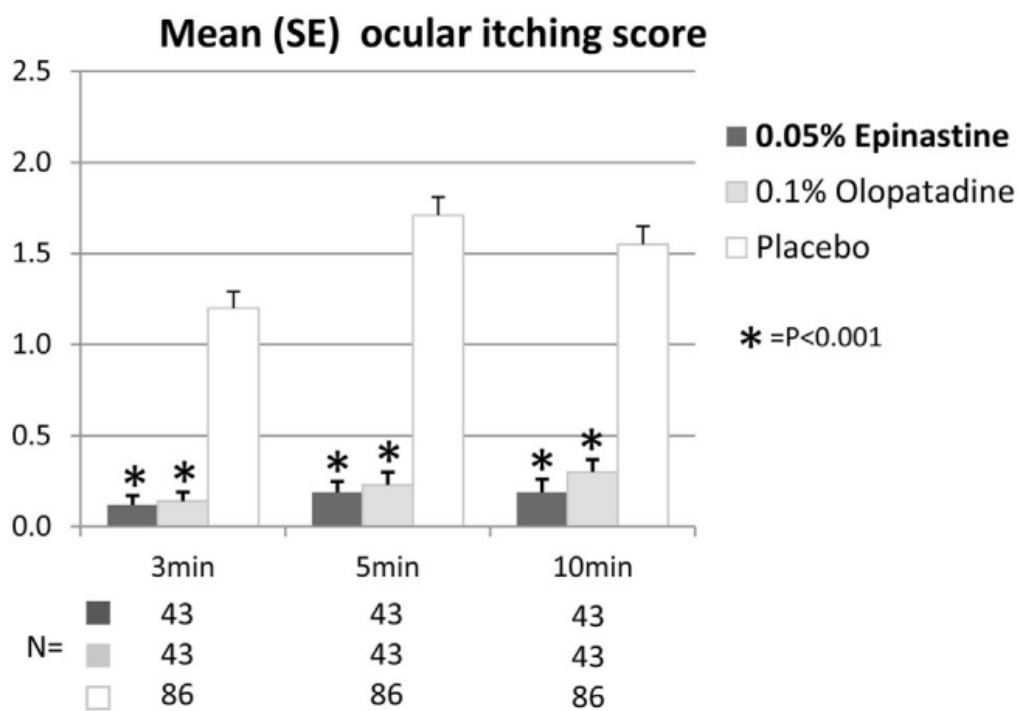


图3 依匹斯汀或奥洛他定滴眼后4小时行结膜过敏原激发，各评估时间点的平均眼部瘙痒评分与平均结膜充血评分（均值 ± SE）（全分析集）。

安全性评价

安全性分析集87例受试者中有5例报告了不良事件（鼻咽炎、荨麻疹、伤口形成、口咽部不适和结膜炎）。所有事件均被认为与研究药物无关。1例接受依匹斯汀治疗的受试者左眼发生眼部不良事件，发生率为1.1%（87例中1例；结膜炎）。该事件为中度，在研究期间消退，未导致退出研究。非眼部不良事件发生率：A组（Epi/Pla）为4.7%（43例中2例；2起事件），C组（Pla/Pla）为4.5%（22例中1例；1起事件），D组（Epi/Pla）为2.3%（43例中1例；1起事件）。所有事件均为轻度或中度，在研究期间消退或缓解，未导致退出研究。未报告严重不良事件。

87例受试者的临床实验室检查中，观察到天门冬氨酸氨基转移酶升高（1.1%；87例中1例）、丙氨酸氨基转移酶升高（2.3%；87例中2例）、 γ -谷氨酰转肽酶升高（2.3%；87例中2例）、尿酸升高（1.1%；87例中1例）、尿糖阳性（2.3%；87例中2例）和尿蛋白阳性（1.1%；87例中1例）。所有这些异常变化均被认为与研究药物无关。

眼科检查（眼压测量和眼底镜检查）中，治疗期结束时或中止时与基线相比未观察到显著变化。

讨论

在日本每年的杉树花粉季节，许多患者发生伴有剧烈眼部瘙痒的季节性过敏性结膜炎，生活质量受到显著影响。尽管过敏性结膜疾病的估计患病率约为15%–20%，¹但杉树花粉症患者不断增加；由于其症状剧烈、患病率高、自然痊愈率低且疾病控制费用高昂，该病已成为日本的一大公共卫生问题。^{14–16}

鉴于评价针对杉树花粉所致症状的治疗效果十分重要，作者开展了日本首个抗过敏滴眼液的III期研究——采用杉树花粉过敏原溶液的CAC研究。结果发现，依匹斯汀优于安慰剂，对过敏性结膜炎症状起效迅速，且滴眼后效果可维持8小时。这些发现表明，依匹斯汀对日本杉树花粉季节期间过敏性结膜炎症状的缓解非常有效。

本研究还证明了依匹斯汀在眼部瘙痒和结膜充血方面不劣于奥洛他定。依匹斯汀的评分有更低的趋势，但两药差异未达到统计学意义。因此，在日本临床实践中，依匹斯汀有望至少与目前可用的过敏性结膜炎治疗药物奥洛他定同样有效。

关于依匹斯汀的安全性，整个研究期间未报告药物不良反应或严重不良事件。这一发现表明该药不存在安全性问题。

杉树花粉过敏原通过以下机制诱发过敏性结膜炎症状：首先，杉树花粉过敏原进入结膜上皮并与免疫活性细胞相互作用，产生过敏原特异性IgE抗体，后者与肥大细胞表面的高亲和力IgE受体（FcεRI）结合。其次，另一杉树花粉过敏原进入上皮，与IgE-FcεRI复合物结合并交联，导致肥大细胞释放组胺等化学介质。组胺与三叉神经末梢和血管内皮细胞上的组胺受体结合，引起眼部瘙痒；还通过诱发毛细血管扩张和增加血管内皮细胞通透性引起结膜充血。

这一反应称为速发相反应，在过敏原侵入后数秒开始，持续约40分钟后消退。¹⁷在自然环境中，该过程不断重复，使症状不太可能自行消失。理论上，抗过敏滴眼液通过阻断上述过程发挥作用。¹⁸CAC研究在自然环境症状发生的早期阶段进行。在此类研究中，先滴用抗过敏滴眼液，然后在规定时间点给予杉树花粉过敏原以诱发过敏症状；通常从过敏原激发后数分钟起至规定时间点观察受试者的过敏性结膜炎症状，以评价所滴用抗过敏滴眼液的疗效。

这是首项在杉树花粉诱发过敏性结膜炎患者中开展的依匹斯汀随机、双盲、对照研究报告。该研究设计旨在单一研究中证明依匹斯汀对安慰剂的优效性及其在杉树花粉过敏原诱发的眼部瘙痒和结膜充血方面对奥洛他定的非劣效性，同时考察其安全性。在美国的III期临床研究中，含盐酸依匹斯汀的滴眼液疗效已在环境研究和CAC研究中得到报道。^{13,19}一项CAC研究中，0.05%依匹斯汀以与本研究相似的方式显示优于安慰剂。一项环境研究中，0.05%依匹斯汀每日2次给药56天，在治疗过敏性结膜炎症状方面显示优于安慰剂且不劣于左卡巴斯汀滴眼液。此外，已在美国CAC临床研究中证明有效的依匹斯汀和奥洛他定，据报道在自然环境中进行的上市后临床试验中也非常有效，²⁰并被广泛用于过敏性结膜炎的治疗。

总之，依匹斯汀应被视为日本杉树花粉过敏性结膜炎治疗中有效且合理的选择。

致谢

作者感谢主要研究者、北里大学北里研究所医院生物医学研究中心的Hiroshi Nakatani博士。

利益披露：Fujishima、Ohashi和Takamura博士曾担任参天制药株式会社（Santen Pharmaceutical Co Ltd）的顾问。资助：本研究由参天制药株式会社（日本大阪）发起并资助。

参考文献

- [1] Takamura E, Uchio E, Ebihara N, et al. Japanese guideline for allergic conjunctival diseases. *Allergol Int.* 2011;60:191–203.
- [2] Abelson MB. Comparison of the conjunctival allergen challenge model with the environmental model of allergic conjunctivitis. *Acta Ophthalmol Scand Suppl.* 1999;228:38–42.
- [3] Abelson MB, Chambers WA, Smith LM. Conjunctival allergen challenge. A clinical approach to studying allergic conjunctivitis. *Arch Ophthalmol.* 1990;108:84–88.
- [4] Abelson MB, Paradis A, George MA, Smith LM, Maguire L, Burns R. Effects of Vasocon-A in the allergen challenge model of acute allergic conjunctivitis. *Arch Ophthalmol.* 1990;108:520–524.
- [5] Abelson MB, Loeffler O. Conjunctival allergen challenge: models in the investigation of ocular allergy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2003;3:363–368.
- [6] Williams JI, Kennedy KS, Gow JA, et al. Prolonged effectiveness of Bepotastine besilate ophthalmic solution for the treatment of ocular symptoms of allergic conjunctivitis. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2011;27:385–393.
- [7] Torkildsen G, Shedden A. The safety and efficacy of alcaftadine 0.25% ophthalmic solution for the prevention of itching associated with allergic conjunctivitis. *Curr Med Res Opin.* 2011;27:623–631.
- [8] Takamura E, Nomura K, Fujishima H, et al. Efficacy of levocabastine hydrochloride ophthalmic suspension in the conjunctival allergen challenge test in Japanese subjects with seasonal allergic conjunctivitis. *Allergol Int.* 2006;55:157–165.
- [9] Fügner A, Bechtel WD, Kuhn FJ, Mierau J. In vitro and in vivo studies of the non-sedating antihistamine epinastine. *Arzneimittelforschung.* 1988;38:1446–1453.
- [10] Tasaka K, Akagi M, Izushi K, Aoki I. Antiallergic effect of epinastine: the elucidation of the mechanism. *Pharmacometrics.* 1990;39:365–373.
- [11] Matsushita N, Aritake K, Takada A, et al. Pharmacological studies on the novel antiallergic drug HQL-79: II. Elucidation of mechanisms for antiallergic and antiasthmatic effects. *Jpn J Pharmacol.* 1998;78:11–22.
- [12] Kamei C, Mio M, Kitazumi K, et al. Antiallergic effect of epinastine (WAL 801 CL) on immediate hypersensitivity reactions: (II) antagonistic effect of epinastine on chemical mediators, mainly antihistaminic and anti-PAF effects. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 1992;14:207–218.
- [13] Abelson MB, Gomes P, Crampton HJ, Schiffman RM, Bradford RR, Whitcup SM. Efficacy and tolerability of ophthalmic epinastine assessed using the conjunctival antigen challenge model in patients with a history of allergic conjunctivitis. *Clin Ther.* 2004;26:35–47.
- [14] Okuda M. Epidemiology of Japanese cedar pollinosis throughout Japan. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;91:288–296.
- [15] Baba K, Nakae K. National epidemiological survey of nasal allergy 2008 (compared with 1998) in otolaryngologists and their family members. *Prog Med.* 2008;28:2001–2012 (in Japanese).
- [16] Okubo K, Kurono Y, Fujieda S, et al. Japanese guideline for allergic rhinitis. *Allergol Int.* 2011;60:171–189.
- [17] Irkec MT, Bozkurt B. Molecular immunology of allergic conjunctivitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012;12:534–539.

[18] Bielory BP, O'Brien TP, Bielory L. Management of seasonal allergic conjunctivitis: guide to therapy. *Acta Ophthalmol.* 2012;90:399–407.

[19] Whitcup SM, Bradford R, Lue J, Schiffman RM, Abelson MB. Efficacy and tolerability of ophthalmic epinastine: a randomized, double-masked, parallel-group, active- and vehicle-controlled environmental trial in patients with seasonal allergic conjunctivitis. *Clin Ther.* 2004;26:29–34.

[20] Borazan M, Karalezli A, Akova YA, Akman A, Kiyici H, Erbek SS. Efficacy of olopatadine HCl 0.1%, ketotifen fumarate 0.025%, epinastine HCl 0.05%, emedastine 0.05% and fluorometholone acetate 0.1% ophthalmic solutions for seasonal allergic conjunctivitis: a placebo-controlled environmental trial. *Acta Ophthalmol.* 2009;87:549–554.