

Olopatadin (Opatanol®) und Epinastin (Relestat®) zur Behandlung der allergischen Konjunktivitis

ABSTRACT: In 2004, two new drugs, olopatadine and epinastine, have been approved for the treatment of seasonal allergic conjunctivitis on the German market. Both substances are members of the same drug family as ketotifen and azelastin, which feature a dual pharmacological mechanism, i.e. antihistaminergic and mast cell stabilizing activity. Published data suggest that olopatadine is equivalent to currently approved drugs for the treatment of allergic conjunctivitis and represents a therapeutic alternative. Although there is a rationale to suggest a similar value of epinastine, the lack of published clinical studies does not allow to conclude therapeutic equivalence to current drug therapy.

Einleitung

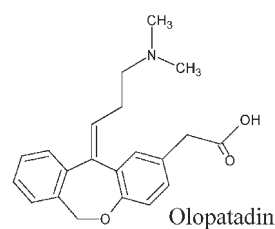
Zur Behandlung der saisonalen allergischen Konjunktivitis wurden in 2004 zwei neue Arzneistoffe zugelassen. Die beiden Wirkstoffe sind nach Ketotifen und Azelastin zwei weitere Vertreter der jüngsten Klasse antiallergischer Augentropfen, die sich durch eine duale Wirksamkeit mit sowohl antihistaminergem als auch mastzellstabilisierender Wirkung auszeichnen.

Pathogenese der allergischen Konjunktivitis

Allergische Konjunktivitis ist eine durch Allergene ausgelöste Immunantwort, die meistens bei Erwachsenen zwischen 20 und 40 Jahren auftritt. Nach Allergenexposition tritt innerhalb von Minuten bis Tagen eine Hypersensibilisierung auf. Erneuter Allergenkontakt führt dann zu den bekannten Symptomen wie Juckreiz, Rötung, Schwellung und Tränenfluss. Die Symptome können bei anhaltender Allergenexposition zu einer allergischen Rhinitis exazerbieren. Die saisonale und die ganzjährige Konjunktivitis, die die größte Prävalenz besitzen, sind allergische Reaktionen vom Typ I. Die durch den Allergenkontakt ausgeschütteten IgE-Antikörper sensibilisieren dabei Mastzellen für das Antigen, die bei einem erneuten Allergenkontakt eine Ausschüttung von Zytokinen, insbesondere Histamin, induzieren.

Therapie der allergischen Konjunktivitis

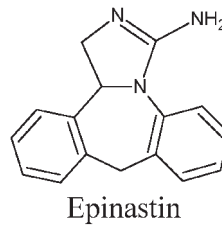
Als lang bewährte Therapieoptionen stehen einerseits die gut zur Langzeittherapie geeigneten Mastzellstabilisatoren Dinatrium-Cromoglicinsäure, Nedocromil oder Lodoxamid zur Verfügung. Andererseits finden herkömmliche H₁-Antihistaminika wie Levocabastin und die bereits erwähnten kombinierten Mastzellstabilisatoren/Antihistaminika wie Azelastin und Ketotifen Verwendung. Während die genannten Mastzellstabilisatoren durch ihren verzögerten Wirkungseintritt von 1–2 Wochen und der Notwendigkeit der kontinuierlichen Applikation (ca. 4x/d) der Langzeitbehandlung vorbehalten sind, eignen sich die H₁-Antihistaminika gut zur Akutbehandlung der histaminvermittelten Beschwerden und werden 2x täglich eingesetzt. Azelastin wurde nur maximal über einen Behandlungszeitraum von 6 Wochen erprobt und ist deshalb bei einer längeren Therapie vorsichtig einzusetzen. Bei therapieresistenten allergischen Konjunktividen können vorübergehend auch corticoidhaltige Augentropfen mit beispielsweise Dexamethason (Dexapos®) eingesetzt werden.



Wirksamkeit und Nebenwirkungen

Olopatadin ist in den USA bereits seit 1997 im Handel und nach Zulassungsstudien einer Mastzellstabilisatortherapie äquivalent, Levocabastin überlegen und Azelastin gleichwertig bis überlegen². Nach Einschätzung der europäischen Zulassungsbehörde EMEA ist eine mastzellstabilisierende

Wirkung jedoch nicht eindeutig belegt³. In Verbindung mit einer systemischen Therapie mit Loratadin scheint es keinen zusätzlichen Nutzen zu bringen³. Einer weiteren Studie zufolge soll ein bedingter Ersatz von lokal applizierten Steroiden möglich sein². Auch eine Verbesserung des Tragekomforts bei Kontaktlinsenträgern mit und ohne saisonale allergische Konjunktivitis konnte nachgewiesen werden². Olopatadin wird im Allgemeinen gut vertragen, als Hauptnebenwirkung (<1%) traten lokale Missemfindungen auf⁴.



Epinastin ist in Japan seit zehn Jahren als systemisches Antihistaminikum erhältlich. Die Augentropfen sind in den USA nach FDA-Beurteilung nur zur Vorbeugung von Juckreiz bei allergischer Konjunktivitis zugelassen⁵. Die Datenlage für Epinastin ist weitaus schlechter als für Olopatadin. Eine Äquivalenz zu Levocabastin kann jedoch nachgewiesen werden¹. Augenbrennen ist mit einer Inzidenz von 9% die wichtigste Nebenwirkung⁶.

Verglichen mit herkömmlichen Mastzellstabilisatoren haben die Wirkstoffe aufgrund ihrer histaminergen Wirkung nicht deren lange Anflutungsphase, die Wirkung setzt schnell ein und hält in etwa 8 Stunden an. Sie wirken nicht sedierend, da sie nach systemischer Aufnahme die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden können. Patienten mit Kontaktlinsen sollten aufgrund des Gehalts an Benzalkoniumchlorid nach dem Eintropfen 15 Minuten warten, bevor sie die Kontaktlinsen einsetzen.

Wirkungsmechanismus

Die neu zugelassenen antiallergischen Ophthalmika Epinastin und Olopatadin reihen sich in die jüngste Generation der nicht sedierenden H₁-Antihistaminika ein, die gleichzeitig eine Wirkung als Mastzellstabilisatoren erfüllen. Sie blockieren selektiv (Epinastin 400:1 H₁/H₂) die histaminergen H₁-Rezeptoren, über die das Zytokin die charakteristischen Effekte wie Rötung und Juckreiz in den Zielgebieten auslöst. Zusätzlich sollen sie die Membran der Mastzellen stabilisieren und so die Ausschüttung von Histamin und weiteren Zytokinen verhindern.

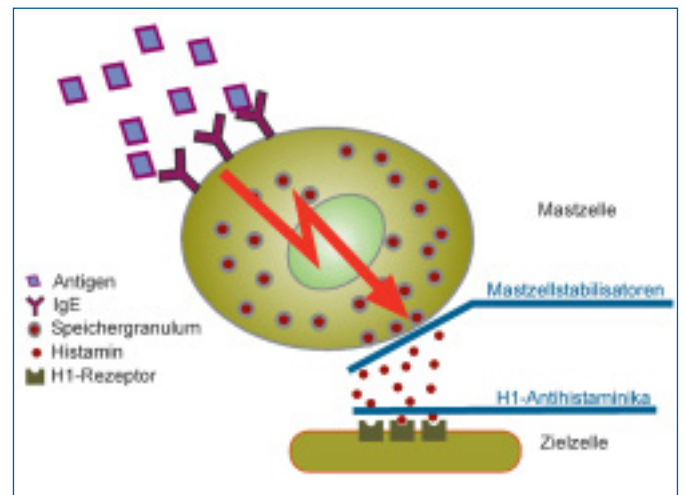


Abbildung: Wirkmechanismen von Antiallergika.

Klasse/Wirkstoff	Markenname	Hersteller	Dosierung	Alter	Preis OP (EUR)	Monat (EUR)*
Mastzellstabilisatoren						
Cromoglycinsäure	Cromo-AT	1A-Pharma	4 x tgl. 1 Tr.	Kinder	10 ml (2%) 4,00	4,80
	Opticrom	Aventis	4 x tgl. 1 Tr.	Kinder	10 ml (2%) 5,06	6,07
Lodoxamid	Alomide	Alcon	4 x tgl. 1 Tr.	> 4 Jahre	5 ml (1%) 10,99	26,38
					10 ml (1%) 14,99	17,99
Nedocromil	Irtan	Aventis	2 x tgl. 1 Tr.	> 6 Jahre	5 ml (1,8%) 14,04	16,85
H1-Antihistaminika						
Emedastin	Emadine	Alcon	2 x tgl. 1 Tr.	> 3 Jahre	5 ml (0,05%) 20,98	25,18
Levocabastin	Livocab	Janssen-Cilag	2 x tgl. 1 Tr.	Kinder	4 ml (2%) 14,34	21,51
Duale Wirkung						
Azelastin	Allergodil	Viatriis	2 x tgl. 1 Tr.	> 4 (12**) J.	6 ml (0,5%) 10,73	***10,73
Ketotifen	Zaditen ophta****	Novartis	2 x tgl. 1 Tr.	> 3 Jahre	5 ml (0,25%) 19,26	23,11
Epinastin	Relestat	Allergan	2 x tgl. 1 Tr.	> 12 Jahre	5 ml (0,05%) 19,27	23,12
Olopatadin	Opatanol	Alcon	2 x tgl. 1 Tr.	> 3 Jahre	5 ml (1%) 17,50	21,00

Tabelle: Preisvergleich (alle Angaben ohne Gewähr)

- * Berechnung der monatlichen Kosten: Vereinfacht wird angenommen, dass für alle Produkte 1 ml Lösung 20 Tropfen entspricht [z.B. Opatanol: 17,50 (Preis der OP) : 5 (ml) : 20 (Tropfen) x 4 (Tropfen/Tag) x 30 (Tage) = 21,00 (Kosten/30 Tage),
- ** für perenniale Konjunktivitis
- *** Berechnung laut Herstellerangaben bei Tropfengröße 30 µl, 2x2 Anwendungen/Tag und 6 Wochen Haltbarkeit nach Anbruch ergibt 7,74 Euro/Monat
- **** Ohne Konservierungsmittel als Zaditen ophta sine IDOs (für Kontaktlinsenträger)

Zusammenfassung

Die beiden Wirkstoffe Epinastin und Olopatadin sind zwei weitere Wirkstoffe im Bereich der antiallergischen Ophthalmika. Sie verfolgen das gleiche Wirkprinzip wie die bereits in der Therapie befindlichen Mastzellstabilisatoren und H1-Antihistaminika. Auch ihr dualer Wirkmechanismus ist bereits längere Zeit durch Azelastin und Ketotifen in der Therapie verfügbar. Die monatlichen Therapiekosten betreffend bewegen sie sich im Preissegment von Levocabastin (Livocab®, Levophta®) und Ketotifen (Zaditen ophta®). Azelastin (Allergodil®, Vividrin® akut, Loxin®) ist ca. um die Hälfte günstiger. Ein Vergleich mit Levocabastin zeigt eine eindeutige Überlegenheit von Olopatadin, der Vergleich mit Azelastin zeigt tendenziell eine bessere Verringerung des Juckreizes mit Olopatadin. Darüber hinaus bestehen für Olopatadin Erfahrungen für eine bis zu 4 Monate andauernde Therapie (Azelastin 6 Wochen).

Die Datenlage zu Epinastin ist leider unzureichend. Nur eine Äquivalenz zu Levocabastin wurde bewiesen. Jedoch kann aufgrund des gleichen Wirkungsmechanismus eine Wirksamkeit vergleichbar der von Azelastin und Olopatadin vermutet werden.

Im Preisvergleich schneidet die Mastzellstabilisator-Therapie mit Cromoglycinsäure (Allerg® AT, Opticrom®) am besten ab. Allerdings stellt die kurze Anflutungsdauer von 1–2 Tagen gegenüber 1–2 Wochen und das die Patientencompliance fördernde Dosierungsintervall von 2-mal täglich gegenüber 4-mal täglich einen Vorteil der beiden neuen Arzneistoffe dar, den allerdings auch die anderen Vertreter mit dualer Wirkung besitzen.

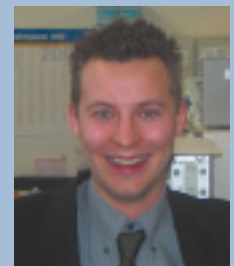
Fazit

In Bezug auf die beanspruchte Indikation der saisonalen allergischen Konjunktivitis bleibt eine frühzeitig einsetzende Mastzellstabilisatorgabe Empfehlung der ersten Wahl. Besonders bei Schwangeren und Stillenden ist sie aufgrund langjähriger Erfahrungen die beste Empfehlung. Bei ungenügender Wirksamkeit, zu spät einsetzender Therapie oder einem nur kurzen Beschwerdeintervall sind die H1-Antihistaminika eine wirksame, wenn auch deutlich teurere Alternative. Eine Kombination der beiden Wirkmechanismen macht pharmakologisch gesehen durchaus Sinn, so ergänzen sich die Wir-

kungen durch Angriff an unterschiedlichen Stellen der Immunantwort (Abb.). Die klinischen Daten bestätigen diesen Vorteil nur teilweise, da sich die beiden Effekte überschneiden. Verglichen mit Azelastin bringen die beiden neuen Substanzen zwar keine pharmakodynamischen Vorteile, allerdings ist, wie die Praxis zeigt, der Erfolg der Behandlung einer allergischen Reaktion sehr von der individuellen Wirkung und Verträglichkeit des Antiallergikums abhängig. Somit ist die Bereicherung des Arzneimittelschatzes in dieser Hinsicht schon ein, wenn auch kleiner, Fortschritt für den Patienten.

Lebenslauf

Herr Sören Twarock, geboren 1978 in Köln. Schulabschluss 1997 in Köln. Pharmaziestudium 1998 – 2002 in Düsseldorf. Praktisches Jahr in der öffentlichen Apotheke und im Institut für Pharmakologie des Universitätsklinikums Köln. Seit 2004 Promotion unter der Leitung von Prof. Jens Fischer am Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie, Universitätsklinikum Düsseldorf. Ab April 2004 Weiterbildung zum Fachapotheker für Arzneimittelinformation. Seit Januar 2005 Promotionsstipendium der Düsseldorf Entrepreneurs Foundation.



Literatur

- 1 Abelson, MB, Turner D: Clin Ther 2004; Jan; 26(1):29-34
- 2 Abelson, MB: Expert Opin Pharmacother 2004;5(9):1979-1994
- 3 EMEA: Europ. Beurteilungsbericht OPATANOL, 12. Juni 2003 <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/opatanol/opatanol.htm>
- 4 Alcon: Fachinformation OPATANOL Aug 2003
- 5 Chamber, WA: Clinical Review ELESTAT (Epinastin), Okt 2003 http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2003/21-565_Elestat.htm
- 6 Allergan: Fachinformation Relestat Juli 2003