

Jahrgang 17

Nummer 14/1995

Oxcarbazepin (T. Kappeler).....	53
Ein Carbamazepin-Derivat, das bei generalisierten tonisch-klonischen und bei fokalen Epilepsien wirksam ist. Das neue Medikament hat ein wesentlich geringeres Interaktions-Potential als Carbamazepin, ist aber sehr teuer.	
Dorzolamid (Ch. Ambühl)	55
Dorzolamid ist ein Karboanhydrasehemmer wie Acetazolamid, aber lokal als Augentropfen anwendbar. Die Substanz verursacht offenbar kaum systemische Nebenwirkungen und kann bei Glaukom als wirksame Alternative oder Ergänzung zu Betablocker-Augentropfen eingesetzt werden.	

Synopsis

Oxcarbazepin

T. Kappeler

Oxcarbazepin (Trileptal®) wird, mit gewissen Einschränkungen, zur Behandlung primär generalisierter tonisch-klonischer und partieller epileptischer Anfälle empfohlen.

Chemie/Pharmakologie

Oxcarbazepin ist ein Keto-Derivat von Carbamazepin (Tegretol®). Diese geringfügige Veränderung der chemischen Struktur hat zur Hauptsache *metabolische* Konsequenzen: Während Carbamazepin durch die leicht induzierbaren P450-Zytochrome epoxidiert wird, entsteht der Hauptmetabolit von Oxcarbazepin, ein Alkoholderivat, durch Reduktion. Dieser Metabolit, *Hydroxycarbamazepin*, besitzt wie Oxcarbazepin antikonvulsive Eigenschaften. Da er rund zehnmals höhere Plasmakonzentrationen als Oxcarbazepin erreicht, wird die antiepileptische Wirkung des Medikamentes hauptsächlich dem Metaboliten zugeschrieben.¹

Pharmakokinetik

Oxcarbazepin wird rasch aus dem Magen-Darmtrakt aufgenommen und – mehrheitlich schon präsystemisch – zu *Hydroxycarbamazepin* umgewandelt, von welchem nach etwa 4 bis 7 Stunden maximale Plasmaspiegel gemessen werden können. Ein kleiner Teil von Hydroxycarbamazepin wird, wie Carbamazepin, zu einem inaktiven Diol oxidiert. Die Elimination von Hydroxycarbamazepin erfolgt mehrheitlich als Glukuronid mit dem Urin. Die terminale Halbwertszeit von Hydroxycarbamazepin beträgt zwischen 10 und 20 Stunden.^{2,4} Im Alter und besonders bei eingeschränkter Nierenfunktion wird das Medikament deutlich verzögert ausgeschieden.^{3,4}

Oxcarbazepin verursacht in Dosen bis 600 mg/Tag im Gegensatz zu Carbamazepin keine Induktion der für den substanzeigenen Metabolismus wesentlichen Enzyme.⁵ Höhere Dosen (ab 900 mg/Tag) können aber möglicherweise doch zu einer Enzyminduktion führen.⁶

Klinische Studien

Carbamazepin ist ein Mittel der ersten Wahl bei den meisten Formen generalisierter tonisch-klonischer Anfälle und fokaler Anfälle mit einfacher oder komplexer Symptomatik. Von Oxcarbazepin, das mit Carbamazepin chemisch sehr nahe verwandt ist, kann eine ähnliche Wirksamkeit erwartet werden. Das neue Medikament sollte aber weniger Nebenwirkungen und ein reduziertes Interaktionspotential aufweisen.

Die wenigen klinischen Studien, die bisher publiziert worden sind, beschränken sich denn auch auf Vergleiche mit Carbamazepin. Engt man die Auswahl auf *Doppelblindstudien* ein, so bleiben drei Studien, die bei insgesamt etwa 300 Patienten durchgeführt worden sind, zur Beurteilung.

Die grösste Studie wurde an verschiedenen skandinavischen Spitälern durchgeführt und umfasste initial 235 Patienten mit *erstmalig diagnostizierter, zuvor unbehandelter Epilepsie* (tonisch-klonische Anfälle, partielle Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung). Die Patienten erhielten zuerst 200 mg Carbamazepin oder 300 mg Oxcarbazepin täglich. Während 4 bis 8 Wochen wurde dann die Dosis in wöchentlichen Intervallen individuell angepasst; die durchschnittlichen Erhaltungsdosen betragen 680 mg Carbamazepin bzw. 1040 mg Oxcarbazepin pro Tag. Angestrebt wurde eine Studiendauer von einem Jahr; da zahlreiche Patienten wegen unerwünschten Wirkungen und aus anderen Gründen vorzeitig ausschieden, konnte die Wirksamkeit nur bei 165 Behandelten beurteilt werden. Unter Oxcarbazepin wurden 52%, unter Carbamazepin 60% völlig anfallsfrei. Eine Reduktion der Anfallshäufigkeit um mindestens 50% wurde mit beiden Medikamenten bei etwa 80% der Patienten erreicht.⁷

Die zweite Studie wurde bei Patienten durchgeführt, die auf eine antiepileptische Therapie mit Phenytoin (Epanutin® u.a.) entweder nicht ansprachen oder diese schlecht vertrugen. Die insgesamt 35 Patienten litten an generalisierten tonisch-klonischen, partiellen oder unklassifizierten Anfällen. Vier bis acht Wochen nach Beginn der Therapie mit Carbamazepin (200 mg/Tag) oder Oxcarbazepin (300 mg/Tag) wurde Phenytoin abgesetzt. Die durchschnittlichen Erhaltungsdosen betragen 8,4 mg/kg Carbamazepin bzw. 12,8 mg/kg Oxcarbazepin täglich. Nach einem Jahr konnte bei rund einem Drittel der mit Carbamazepin oder Oxcarbazepin Behandelten eine geringere Anfallshäufigkeit als unter Phenytoin festgestellt werden. Unter Carbamazepin waren 12 von 18 Patienten und unter Oxcarbazepin 7 von 13 Patienten ganz anfallsfrei.⁸

Eine doppelblinde *Cross-over-Studie* umfasste 48 Patienten mit schwerer chronischer, generalisierter oder fokaler Epilepsie. In dieser Studie wurden die vorher verabreichten Medikamente grundsätzlich weiter verabreicht. Einzig die offene Verabreichung von Carbamazepin wurde durch die doppelblinde Gabe einer entsprechenden Zahl von Carbamazepin-Tabletten (200 mg) oder Oxcarbazepin-Tabletten (300 mg) ersetzt. Nach 1 bis 2 Wochen wurde sodann eine allmähliche Dosiserhöhung vorgenommen. Die durchschnittlichen Erhaltungsdosen während der je 12 Wochen dauernden Behandlungsphase *ohne* weitere Dosissteigerung betragen 1300 mg Carbamazepin bzw. 2630 mg Oxcarbazepin pro Tag. Während der Studie wurden unter Carbamazepin durchschnittlich 66, unter Oxcarbazepin 60 Anfälle pro Patient verzeichnet. Von Oxcarbazepin wurden insbesondere Patienten mit tonisch-klonischen Anfällen günstig beeinflusst.⁹

Unerwünschte Wirkungen

Rund die Hälfte aller mit Oxcarbazepin behandelten Personen hat unerwünschte Wirkungen; unter Carbamazepin treten Nebenwirkungen etwas häufiger auf.^{7,8} Besonders deutlich ist der Unterschied bei den als «schwer» gewichteten Nebenwirkungen: Aus der skandinavischen Multizenterstudie schieden deshalb 25 Behandelte aus der Carbamazepin-Gruppe, jedoch nur 13 aus der Oxcarbazepin-Gruppe (signifikant weniger) vorzeitig aus.

Auffällig, aber nicht signifikant, waren die Unterschiede im einzelnen nur in bezug auf *allergische Reaktionen*: Unter Oxcarbazepin entwickelten 9 Patienten eine Allergie, unter Carbamazepin 16.⁷ Gemäss einer retrospektiven Auswertung der Daten von 597 mit Oxcarbazepin allein behandelten Personen kamen allergische Hautreaktionen bei 7% der Patienten vor; die Hälfte dieser Patienten hatte zuvor eine Allergie auf Carbamazepin entwickelt.¹⁰

Unter den übrigen unerwünschten Wirkungen sind solche seitens des Zentralnervensystems am häufigsten (Müdigkeit, Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Brechreiz, Sehstörungen, Ataxie). Hämatologische Reaktionen und Leberenzymanstiege sind selten. Gemäss der erwähnten retrospektiven Studie weist etwa ein Viertel der mit Oxcarbazepin Behandelten eine *Hyponatriämie* auf.¹⁰

Interaktionen

Da Oxcarbazepin grösstenteils reaktiv metabolisiert wird, ist sein Interaktionspotential kleiner als dasjenige von Carbamazepin. Eines der Leberenzyme – das Isoenzym CYP3A – wird allerdings von Oxcarbazepin induziert. Dieses spielt unter anderem bei der Metabolisierung von Östrogenen und Kalziumantagonisten eine

Rolle: Bei der gleichzeitigen Verabreichung von Oxcarbazepin und *oralen Kontrazeptiva* kann es zu *Durchbruchblutungen* oder gar zum *Verlust der kontrazeptiven Wirkung* kommen. Die biologische Verfügbarkeit von Felodipin (Munobal®, Plendil®) wird um 30% reduziert; ob dies klinisch relevant ist, ist nicht klar.¹ *Enzyminduktoren* wie Phenobarbital, nicht aber Enzymhemmer, vermögen die Kinetik von Oxcarbazepin signifikant zu beeinflussen.^{2,11} Wegen der strukturellen Ähnlichkeit von Oxcarbazepin und trizyklischen Antidepressiva soll Oxcarbazepin nicht mit MAO-Hemmern zusammen gegeben werden (Arrhythmierisiko).

Dosis, Verabreichung, Kosten

Oxcarbazepin (Trileptal®) ist als Tabletten zu 300 und 600 mg erhältlich; es ist zur Zeit nicht kassenzulässig. Initial wird eine Tagesdosis von 300 mg empfohlen, die innert 3-4 Wochen auf eine Erhaltungsdosis von 600 bis 1200 mg titriert werden soll. Bei schweren Epilepsien liegt die Erhaltungsdosis nach Herstellerangaben zwischen 900 und 3000 mg/Tag. Die Verabreichung erfolgt am besten 3mal täglich. Bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) soll die Oxcarbazepindosis auf die Hälfte reduziert werden.⁴

Die Erfahrungen mit Oxcarbazepin in *Schwangerschaft* und *Stillzeit* sind zur Zeit noch sehr beschränkt. Sowohl Oxcarbazepin als auch Hydroxycarbamazepin sind plazentagängig und werden mit der Muttermilch ausgeschieden. Grundsätzlich teilt Oxcarbazepin die Risiken anderer antiepileptischer Medikamente in der Schwangerschaft. Von einer Verabreichung an *Kinder* wird vorläufig abgeraten.

Bei einem *Wechsel* von Carbamazepin auf Oxcarbazepin ist darauf zu achten, dass die Plasmaspiegel von gleichzeitig verabreichtem Phenytoin oder von Valproinsäure (Convulex® u.a.) um 20-30% ansteigen können. Wird Oxcarbazepin bei Personen mit Carbamazepin-Allergie eingesetzt, so ist bei etwa einem Viertel der Patienten mit einer Kreuzreaktion zu rechnen.¹

Eine Behandlung mit Oxcarbazepin (3mal 300 mg/Tag) kostet im günstigsten Fall (Verwendung von drei halben 600-mg-Tabletten) 224 Franken pro Monat. Eine entsprechende Behandlung mit Carbamazepin (Tegretol®, Timonil®, 600 mg/Tag) kostet kaum mehr als 30 Franken, also siebenmal weniger.

Kommentar

Die bisher vorliegenden Studien lassen annehmen, dass Oxcarbazepin bei generalisierten tonisch-klonischen und bei partiellen Epilepsien gleich gut wirksam ist wie Carbamazepin. Der wichtigste Vorteil von Oxcarbazepin gegenüber Carbamazepin ist die deutlich geringere (wenn auch nicht ganz fehlende) Induktion oxidativer Leberenzyme. Was die unerwünschten Wirkungen anbelangt, sind die Unterschiede zwischen Oxcarbazepin und Carbamazepin nicht sehr eindrucksvoll. Gemäss Arzneimittelkompendium soll Oxcarbazepin nur gegeben werden, sofern gewichtige Gründe gegen den primären Einsatz von Phenytoin, Carbamazepin oder Valproinsäure sprechen. Diese Einschränkung ist beim heutigen Wissensstand und in Anbetracht des sehr hohen Preises zweifellos angebracht. Für eine definitive Beurteilung sind weitere kontrollierte Studien und Langzeiterfahrungen unumgänglich.

- 1 Grant SM, Faulds D. *Drugs* 1992; 43: 873-88
- 2 Tartara A et al. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 36: 366-8
- 3 van Heiningen PNM et al. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 50: 410-9
- 4 Rouan MC et al. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 47: 161-7
- 5 Larkin JG et al. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 31: 65-71
- 6 Patsalos PN et al. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 39: 187-8
- 7 Dam M et al. *Epilepsy Res* 1989; 3: 70-6
- 8 Reinikainen K et al. *Acta Neurol Scand* 1984; 69 (Suppl 98): 89-90
- 9 Houtkooper MA et al. *Epilepsia* 1987; 28: 693-8
- 10 Friis ML et al. *Acta Neurol Scand* 1993; 87: 224-7
- 11 McKee PJW et al. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 37: 27-32

Synopsis

Dorzolamid

Ch. Ambühl

Dorzolamid (Trusopt® 2%) ist der erste Karboanhydrasehemmer, der in Form von Augentropfen zur Glaukombehandlung verwendet werden kann.

Chemie/Pharmakologie

Dorzolamid, ein Methylthienothiopyran-2-Sulfonamid, hat verschiedene Eigenschaften, die eine lokale Applikation am Auge ermöglichen: es ist in Lösungen stabil, weist eine hohe Wasserlöslichkeit auf und ist zudem soweit lipophil, dass es in die Kornea einzudringen vermag.¹

Karboanhydrasehemmer binden sich an die Karboanhydrase, ein Enzym, das unter anderem in den Epithelzellen der proximalen Nierentubuli und im Ziliarkörper des Auges vorkommt. Im Auge ist die Karboanhydrase für die Bildung von grossen Mengen HCO₃⁻ im Kammerwasser verantwortlich.

Dorzolamid im speziellen bindet sich hochspezifisch an die Karboanhydrase (Isoenzym II) im Ziliarkörper. Dies führt zu einer Abnahme der Kammerwassersekretion und so zur Senkung des intraokulären Druckes.²

Pharmakokinetik

Am Auge wird die maximale Wirkung innerhalb von etwa 2 Stunden nach der Applikation erreicht; die Wirkung dauert rund 8 Stunden an.

Wie von anderen Augentropfen wird auch von Dorzolamid-Augentropfen eine gewisse Menge in den systemischen Kreislauf aufgenommen. Nach üblichen Augentropfen-Dosen sind die Plasmakonzentrationen jedoch so niedrig, dass das Medikament im Plasma nicht nachgewiesen werden kann. Im Vollblut dagegen kann Dorzolamid und sein aktiver Metabolit (Desethyl-dorzolamid, vermutlich in der Leber gebildet) innerhalb von 1 bis 3 Tagen in maximalen Konzentrationen gemessen werden.³ Dies beruht auf der Tatsache, dass Dorzolamid und Metabolit an die Karboanhy-

drase der Erythrozyten gebunden werden. Die Halbwertszeit der beiden Wirkstoffe und damit auch der Hemmung der Erythrozyten-Karboanhydrase beträgt ungefähr 4 Monate.³ Die Ausscheidung erfolgt langsam mit dem Urin.

Klinische Studien

Die bisher publizierten klinischen Studien zeigen, dass Dorzolamid den intraokulären Druck *ähnlich gut wie lokal applizierte Beta-blocker* zu senken vermag. Mit Acetazolamid (Diamox®), dem seit vielen Jahren verfügbaren *systemisch* wirkenden Karboanhydrasehemmer, ist Dorzolamid bisher offenbar nicht verglichen worden. Auch Vergleiche mit anderen *lokal* wirksamen Mitteln wie Pilocarpin (z.B. Isopto-Carpine®) oder Dipivefrin (z.B. Diopine®) liegen bisher nicht vor.

In einer 4 Wochen dauernden Doppelblindstudie ist Dorzolamid bei 48 Personen mit Weitwinkelglaukom bzw. erhöhtem intraokulärem Druck (Werte über 22 mm Hg) mit Placebo verglichen worden. Die Patienten erhielten 3mal täglich entweder einen Tropfen zweiprozentige Dorzolamid-Augentropfen oder einen Tropfen einer Placebolösung in jedes Auge. Am Ende der Studie fand sich bei den mit Dorzolamid Behandelten eine signifikante Senkung des intraokulären Drucks. Am Morgen (vor der Applikation der Augentropfen) war der Druck gegenüber den Werten vor der Studie um 13% gesenkt. Zwei Stunden nach der Anwendung der Dorzolamid-Augentropfen wurde der maximale Effekt beobachtet: vor der Studie betrug der Druck 26,8 mm Hg, nach vier Wochen nur noch 21,8 mm Hg (eine Senkung um 18%). Mit Placebo ergab sich nur eine geringfügige Senkung.⁴

Eine grosse, multizentrische Doppelblindstudie diente dem Vergleich von Dorzolamid mit Timolol (Timoptic®) und Betaxolol (Betoptic®): 523 Personen mit einem intraokulären Druck von mindestens 23 mm Hg erhielten eines der drei Medikamente zuerst als *Monotherapie* und zwar *dreimal* täglich 2%ige Dorzolamid-Augentropfen oder *zweimal* täglich 0,5%ige Timolol-Augentropfen oder *zweimal* täglich 0,5%ige Betaxolol-Augentropfen. Diejenigen Personen, die mit Betablocker-Augentropfen behandelt wurden, erhielten zusätzlich am Mittag Placebo-Augentropfen. Nur wenn sich der Augeninnendruck mit der Monotherapie nicht genügend senken liess, wurde ein zweites Medikament (je nach Gruppe entweder Timolol- oder Dorzolamid-Augentropfen) hinzugefügt. 58% aller Patienten, die Dorzolamid erhielten, konnten *während eines Jahres* mit dem Karboanhydrasehemmer allein erfolgreich behandelt werden. In den beiden Betablocker-Gruppen betrug die Erfolgsrate der Monotherapie 61% (Betaxolol) und 68% (Timolol). Timolol war durchschnittlich signifikant wirksamer als Dorzolamid und Betaxolol. Während mit Betaxolol 8 Stunden nach der Morgendosis eine Drucksenkung von 15% erreicht wurde, betrug die Senkung mit Dorzolamid 17% und mit Timolol 20%. Wurde Dorzolamid der Betablocker-Behandlung hinzugefügt, so liess sich eine *zusätzliche Drucksenkung* von etwa 15% erreichen.⁵

Unerwünschte Wirkungen

Häufig – bei etwa einem Viertel der Behandelten – verursacht Dorzolamid einen bitteren Geschmack im Mund gleich nach dem Einträufeln des Medikamentes. Etwa 12% der Patienten klagten über Brennen in den Augen. Zwischen 6 und 10% berichten über

verschwommenes Sehen, Tränen, Juckreiz, Fremdkörper-Gefühl oder Stechen der Augen sowie über unangenehme Empfindungen im Bereich der Augenlider. Seltener wird über Kopfschmerzen, Übelkeit, Photophobie oder trockene Augen geklagt. Etwa 3% der Behandelten brechen die Behandlung ab, insbesondere wegen Konjunktivitis oder Lidreaktionen.

Bisher nicht beobachtet wurden die für den systemischen Karboanhydrasehemmer Acetazolamid charakteristischen Störungen des Säure-Basen- und des Elektrolythaushalts. Auch sind noch keine sulfonamidtypischen Blut- oder Hautveränderungen rapportiert worden. Solche lassen sich aber vorläufig nicht mit Sicherheit ausschliessen. Unbekannt ist ausserdem, wie sich Dorzolamid langfristig auf das Hornhautendothel auswirkt.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Unter der Bezeichnung Trusopt® werden zweiprozentige, leicht visköse Dorzolamid-Augentropfen verkauft, die bis anhin nicht kassenzulässig sind. Die Augentropfen enthalten als Konservierungsmittel Benzalkoniumchlorid, das sich in weichen Kontaktlinsen anreichern kann.

Wird das Medikament als Monotherapie verwendet, so soll in jedes betroffene Auge dreimal täglich ein Tropfen gegeben werden. In Kombination mit Betablocker-Augentropfen genügt es, Dorzolamid zweimal täglich zu geben. Dorzolamid ist bei Personen mit Sulfonamid-Allergie kontraindiziert.

Die Sicherheit des Medikamentes in der Schwangerschaft ist nicht nachgewiesen; im Tierversuch wurden ungünstige Effekte auf den Feten beobachtet.

Eine Tropfflasche zu 5 ml kostet Fr. 30.50. Im Vergleich mit Timolol-Augentropfen, die meistens zweimal täglich in einer Konzentration von 0,25% gegeben werden und Fr. 25.85 für 5 ml kosten, ist Dorzolamid (3mal täglich verabreicht) fast 80% teurer.

Kommentar

Für Personen, die andere lokale Glaukomtherapien (insbesondere Betablocker-Augentropfen) schlecht vertragen, stellt Dorzolamid eine wirksame Alternative dar. Das Präparat ist zwar nicht so preisgünstig wie z.B. Timolol-Augentropfen und verursacht verhältnismässig häufig lokale Nebenwirkungen. Andererseits scheint es nach bisherigem Wissen keine schwerwiegenden systemischen Effekte auszulösen. Es ist zu hoffen, dass weitere Erfahrungen diese Aussage bestätigen. Als Zusatzmedikation kann Dorzolamid eine praktisch relevante weitere Senkung des intraokulären Druckes bewirken.

Literatur

- 1 Serle JB. Drugs Aging 1994; 5: 156-70
- 2 Maren TH. J Glaucoma 1995; 4: 49-62
- 3 Biollaz J et al. Eur J Clin Pharmacol 1995; 47: 453-60
- 4 Wilkerson M et al. Arch Ophthalmol 1993; 111: 1343-50
- 5 Strahlman E et al. Arch Ophthalmol 1995; 113: 1009-16

Hinweis

Neue Telefonnummer

Unsere Telefon- und Faxnummern haben sich geändert. pharma-kritik und info-pharma erreichen Sie jetzt mit den folgenden Nummern:

Telefon
071-9100-866

Telefax
071-9100-877

Unsere Post-Adresse lautet:

Infomed-Verlags-AG
Postfach 528
CH-9501 Wil

An folgende Adressen können Sie uns e-mail senden:

INTERNET: infomed@ping.ch
COMPUSERVE: 100121,2210

Im World Wide Web finden Sie pharma-kritik unter der folgenden Adresse:

<http://www.io.org/~infomed>

An dieser Stelle finden Sie nicht nur Zusammenfassungen unserer Zeitschrift, sondern auch zahlreiche Hinweise auf andere medizinische Zeitschriften und Informationsquellen im Net.

Mitarbeiterin dieser Nummer:

Christine Ambühl-Habermacher, Seestr. 852, CH-8706 Meilen

Diese Nummer wurde am 3. April 1996 redaktionell abgeschlossen.

pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)
Redaktion: Thomas Kappeler, Peter Ritzmann
Externe redaktionelle Mitarbeiter: Benedikt Holzer, Michael M. Kochen,
Peter Koller, Eva Maurer, Johannes Schmidt
Verlagsmitarbeiterin: Judith Künzler
Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 94.- (Studierende Fr. 47.-),
Zweijahresabonnement Fr. 158.-, Einzelnummer Fr. 7.-
Infomed-Verlags-AG, Postfach 528, 9501 Wil
Telefon (071) 910 08 66, Telefax (071) 910 08 77, e-mail infomed@ping.ch
© 1996 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.