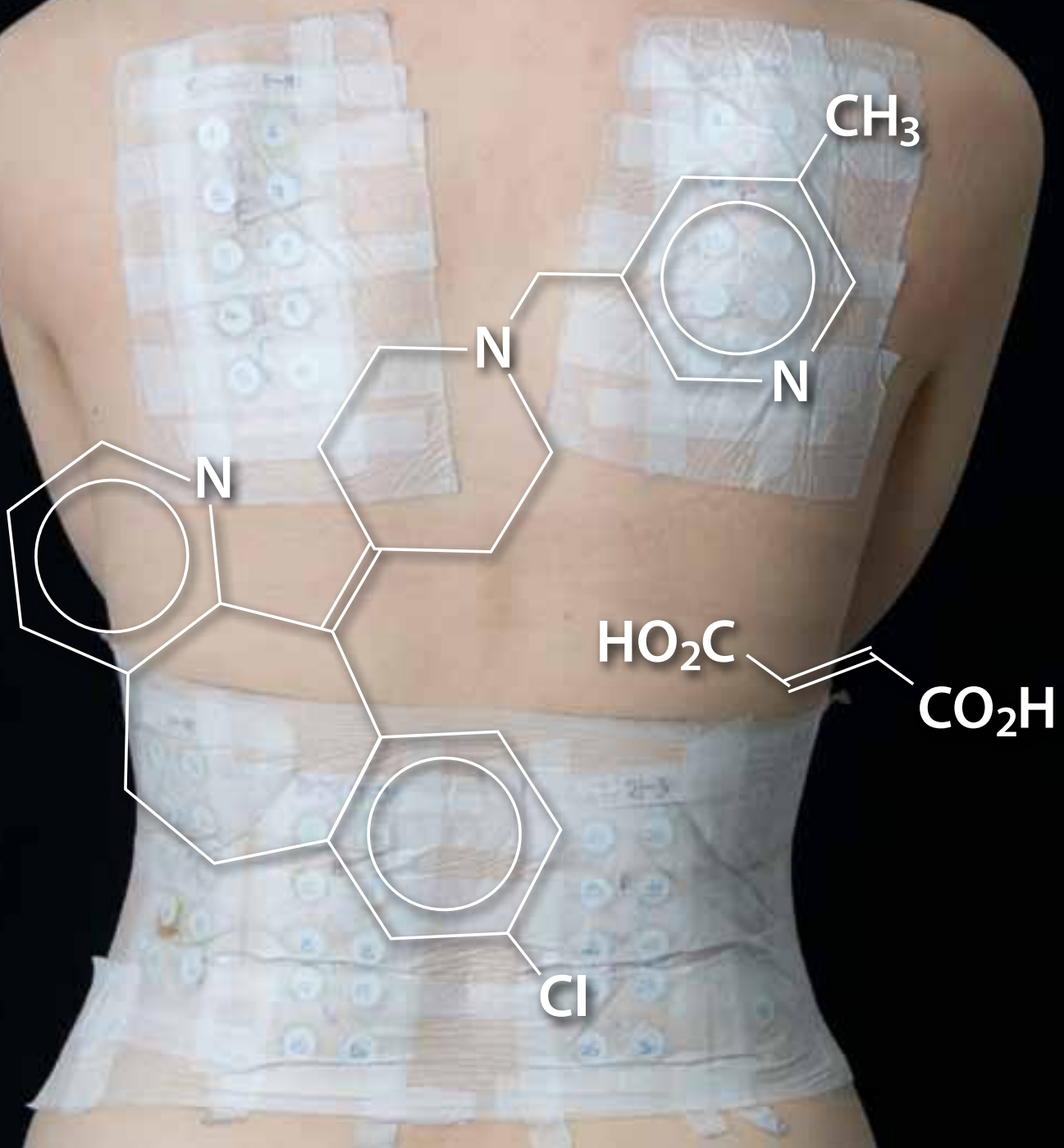


ZERTIFIZIERTE FORTBILDUNG

Ein weiteres Antiallergikum

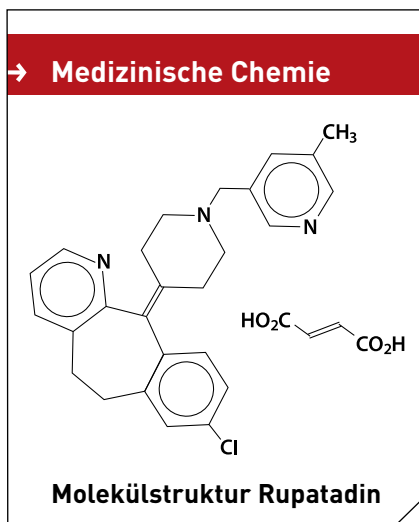
Der Wirkstoff Rupatadin



Unter CME.springer.de können Leser von APOTHEKE + MARKETING Fortbildungspunkte sammeln: dazu einfach online die Fragen zu dem folgenden, praxisrelevanten Beitrag beantworten. Detaillierte Hinweise zur – kostenlosen – Teilnahme an der zertifizierten Fortbildung finden Sie auf Seite 48, in den Fragebogen einlesen können Sie sich auf Seite 49.



Erkrankungen des allergischen Formenkreises gehören zu den häufigsten gesundheitlichen Störungen überhaupt. Der erste antiallergische Wirkstoff wurde vor mehr als 70 Jahren entwickelt. Inzwischen haben neuere Substanzen die Antiallergika der ersten Generation weitgehend abgelöst, da sie weniger Nebenwirkungen hervorrufen. Mit Rupatadin kam Mitte 2008 ein neues Antiallergikum auf den Markt, das die Behandlungsmöglichkeiten der sehr unterschiedlichen Ausprägungen allergischer Erkrankungen erweitert.



→ **Historie:** Schon seit den 1930er-Jahren sind H₁-Antihistaminika der ersten Generation auf dem deutschen Markt. Zur Behandlung allergischer Beschwerden finden mittlerweile H₁-Antihistaminika der ersten, zweiten und dritten Generation eine breite Anwendung, wobei sie sich hauptsächlich dadurch unterscheiden, inwieweit sie das Zentralnervensystem (ZNS) beeinflussen.

Allein in Deutschland leiden rund eine Million Menschen an einer auch als Urtikaria bezeichneten Nesselsucht, davon etwa 800 000 an der chronischen Form. Seit August 2008 steht mit Rupatadin ein weiteres verschreibungspflichtiges Antihistaminikum der zweiten Generation zur Verfügung. Der neue Wirkstoff dient zur symptomatischen Behandlung der allergischen Rhinitis und chronisch idiopathischen Urtikaria für Patienten ab zwölf Jahren.

Medizinische Chemie

Im Fertigarzneimittel Rupafin^{®*} liegt Rupatadin als Salz der Fumarsäure vor. Rupatadin ist ein chlorhaltiges N-Alkylpyridin-Derivat. Es enthält zwei pharmakologisch wichtige Strukturen: Die Piperidinylgruppe ist für die Blockade am Histamin-Rezeptor H₁- und die Dimethylpyridinylgruppe für die Aktivität am Rezeptor des plättchenaktivierenden Faktors PAF verantwortlich.

Wirkmechanismus

Rupatadin blockiert metabolisch unverändert und selektiv periphere H₁-Rezeptoren und ist daher in der Initialphase einer allergischen Reaktion sofort wirksam. Vermutlich weisen einige seiner Metabolite wie Desloratadin und seine hydroxylierten Stoffwechselprodukte zusätzlich antihistaminerge Wirkungen auf.

→ PAF

Mit PAF wird der plättchenaktivierende Faktor abgekürzt, der eine anaphylaktische Reaktion auslösen kann.



→ Metabolismus

Rupatadin wird überwiegend über das Enzym CYP3A4 abgebaut.

→ Anwendung

Das neue Antiallergikum ist für Erwachsene und Jugendliche ab zwölf Jahre zugelassen und nicht für Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion geeignet.



→ Herzrhythmusstörungen

Patienten mit Herzrhythmusstörungen sollten Rupatadin nur mit Vorsicht einnehmen, obwohl Studien eine QT-Verlängerung gezeigt haben.

→ Wechselwirkungen

Arzneistoffe, die das Enzym CYP3A4 hemmen, sollten nicht gleichzeitig mit Rupatadin eingenommen werden.

Darüber hinaus blockiert Rupatadin die Rezeptoren des plättchenaktivierenden Faktors (PAF), der in hoher Konzentration zu einer gefährlichen anaphylaktischen Reaktion führen kann. PAF ist unter anderem verantwortlich für mögliche Spätreaktionen aufgrund erhöhter Gefäßpermeabilität, welche sich in generalisierten Hauterscheinungen wie Pruritis, Erythema und Urtikaria äußern können. Außerdem können Verengungen der Atemwege bzw. Ödeme im Rachen- und Lungenbereich Bronchospasmen und Lungenödeme verursachen.

Klinische Pharmakologie

Pharmakokinetik

Rupatadin wird nach oraler Verabreichung rasch resorbiert und erreicht bereits nach 0,75 Stunden seinen maximalen Plasmaspiegel. Der Wirkstoff wird zu etwa 99 Prozent an Plasmaproteine gebunden, und seine Plasmahalbwertszeit beträgt etwa 5,9 Stunden.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Rupatadin fast ausschließlich über das Cytochrom P450-Isoenzymssystem, insbesondere CYP 3A4, **metabolisiert** und über Niere und Darm ausgeschieden wird.

Bei gleichzeitiger Einnahme mit Nahrungsmitteln ergaben Untersuchungen, dass die maximale Plasmakonzentration des Wirkstoffs um etwa eine Stunde verzögert, die maximale Konzentration im Blut jedoch erreicht wurde. Die Unterschiede sind klinisch nicht relevant.

Anwendung und Dosierung

Für Erwachsene und Jugendliche ab zwölf Jahren wird eine tägliche Dosis von 10 mg Rupatadin empfohlen. Die Tabletten können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Aufgrund fehlender Untersuchungen zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei Kindern unter zwölf Jahren sowie Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion sollten diese Rupatadin nicht einnehmen.

Älteren Patienten ab 65 Jahren wird empfohlen, das Antihistaminikum nur mit Vorsicht anzuwenden, da bei ihnen durch einen verminderten First-Pass-Metabolismus in der Leber erhöhte Eliminationshalbwertszeiten und größere Empfindlichkeiten gegenüber dem Wirkstoff nicht ausgeschlossen werden können.

Gegenanzeigen

Das Arzneimittel darf nicht angewendet werden, wenn eine Überempfindlichkeit gegen Rupatadin oder einen der sonstigen Bestandteile besteht. Aufgrund des im Fertigarzneimittel enthaltenden Laktose-Monohydrates sollten Patienten mit Galaktoseintoleranz, Lapp-Lactamasemangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption diese nicht einnehmen.

Die kardiale Sicherheit wurde in einer QT/QTc-Studie bis zu einer zehnfachen Dosierung untersucht und keine Bedenken festgestellt. Dennoch sollten Patienten mit **Herzrhythmusstörungen** wie ausgeprägter Bradykardie oder myokardialer Ischämie, langem QT-Intervall sowie einer nicht korrigierten Hypokaliämie Rupatadin mit Vorsicht einnehmen.

Nebenwirkungen

Die für H1-Antihistaminika der zweiten und dritten Generation typischen Nebenwirkungen wurden auch bei Rupatadin in klinischen Studien beobachtet. Am häufigsten traten Schläfrigkeit (9,5 Prozent), Kopfschmerzen (6,9 Prozent) und Erschöpfungszustände (3,2 Prozent) auf. Desweiteren sind u. a. Beschwerden des Gastrointestinaltraktes, der Atemwege oder des Nervensystems möglich.

Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln wie Ketoconazol oder Erythromycin, die das CYP3A4-Isoenzym hemmen, führt zur erhöhten systemischen Exposition von Rupatadin und sollte daher mit Vorsicht angewendet werden. Aus demselben Grund darf eine gemeinsame Einnahme mit Grapefruitsaft nicht erfolgen. Die Wechselwirkung mit Statinen ist nicht explizit untersucht worden. Da es allerdings

in klinischen Studien unter der Therapie mit Rupatadin gelegentlich zu einem Anstieg der Kreatinkinase kam, ist bei der unmittelbaren Anwendung mit Statinen Vorsicht geboten.

Wechselwirkungen mit Sedativa, die am ZNS wirken, können nicht grundsätzlich ausgeschlossen werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Derzeit liegen nur sehr begrenzte Daten von exponierten Schwangeren (2) vor. Diese weisen auf keinerlei schädliche Wirkungen von Rupatadin auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Ungeborenen bzw. Neugeborenen hin. Tierexperimentelle Studien gaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädigende Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale sowie fetale Entwicklung, Geburt und postnatale Entwicklung.

Rupatadin geht bei Tieren in die Muttermilch über. Es ist bisher allerdings nicht bekannt, ob dies auch bei Menschen der Fall ist. Daher sollte aus Mangel an klinischen Daten eine Anwendung des Antihistaminikums bei schwangeren und stillenden Frauen nur unter Vorsicht erfolgen.

Pharmakoökonomische Aspekte

Prinzipiell stellt der neue Arzneistoff ein Analogpräparat mit nur marginalen Unterschieden zu bereits etablierten Antihistaminika dar. Rupafin® 10 mg Tabletten sind in drei Packungsgrößen zu 20, 50 und 100 Tabletten im Handel erhältlich. Die Tagestherapiekosten betragen je nach Abpackung 0,60 bis 1,00 Euro, eine generische Cetirizin-Therapie kostet täglich ca. 0,27 Euro.

Klinik

Diagnostik

Allergien stellen weltweit ein zunehmendes Problem dar, wobei immer mehr Menschen sich in ihrer Lebensqualität stark eingeschränkt fühlen und einer sinnvollen Therapie bedürfen.

Urtikaria ist die häufigste entzündliche allergische Hauterkrankung in Westeuropa. Die Erkrankung äußert sich meist mit juckenden Quaddeln und Angioödem. Diese Hautsymptome sind relativ leicht zu diagnostizieren, wobei eine Urtikaria, je nach Dauer, Art und Auslösefaktoren, in verschiedene Untergruppen unterschieden wird (siehe Tabelle).

Häufig sind von der Erkrankung junge Erwachsene betroffen, Frauen leiden doppelt so häufig darunter wie Männer.

Tabelle

→ Klassifikation der Urtikaria	
Spontane Urtikaria akute Urtikaria - hält einige Tage bis sechs Wochen an chronische Urtikaria - kann länger als sechs Wochen andauern und wiederkehren - Infekt-, Intoleranz-, autoreaktive, idiopathische Urtikaria	Induzierbare Urtikaria physikalische Urtikaria - Urticaria factitia, verzögerte Druckurtikaria, Kälte-, Wärme-, Lichturtikaria, Vibrationsurtikaria/-angioödem sonstige Formen - cholinergische-, adrenergische Urtikaria, nicht physikalische Kontakturtikaria (immunologisch oder nicht immunologisch)

→ Schwangerschaft

Da noch keine ausreichenden Daten vorliegen, sollte Rupatadin in Schwangerschaft und Stillzeit nur mit Vorsicht angewandt werden.



→ Allergien

Weltweit treten immer mehr Allergien auf. Eine Urtikaria ist leicht zu erkennen, die Ursache jedoch oft schwer zu fassen.



→ Rhinokonjunktivitis

Ein allergischer Fließschnupfen mit Beteiligung der Augenbindehaut gehört ebenfalls zu den häufigsten Allergien.

→ Allergische Rhinitis

Die WHO unterscheidet eine intermittierende saisonale von einer persistierenden perennialen Rhinitis.

→ Auslöser

Als Auslöser einer chronischen Urtikaria kommen sehr viele unterschiedliche Substanzen in Frage.



→ Allergenkarenz

Sind die Auslöser der Beschwerden bekannt, ist es auch bei allergischer Rhinitis am besten, diese zu umgehen.

Bei der Auswahl der diagnostischen Schritte ist eine detaillierte Anamnese notwendig. Besonders die Diagnostik der chronischen Urtikaria erfordert vom Patienten Geduld.

Die allergische **Rhinokonjunktivitis** gehört mit 20 Prozent geschätzter Prävalenz ebenfalls zu den häufigsten allergischen Erkrankungen, welche schon im frühen Kindesalter die Lebensqualität stark einschränken und im Laufe des Lebens mit Begleiterkrankungen wie Asthma, Nahrungsmittelallergie, Sinusitis und atopischen Ekzemen (Dermatitis, Neurodermitis) einhergehen kann.

Die gebräuchliche Einteilung der allergischen Rhinitis in saisonale und perenniale Hauptsymptome kann nun aufgrund eines Vorschlages der WHO-Gruppe nach Dauer und Ausprägung der allergischen Beschwerden in die intermittierende, mit weniger als vier Tagen pro Woche und weniger als vier Wochen, und die persistierende Rhinitis, die an mehr als vier Tagen pro Woche und länger als vier Wochen im Jahr andauert, eingeteilt werden.

Die **intermittierende** (saisonale) allergische **Rhinitis** ist in der Regel pollenassoziiert und lässt sich anhand von charakteristischer Anamnese und Messungen der gesamten sowie spezifischen IgE diagnostizieren (Prick-Test, Intrakutantest). **Persistierende** (perenniale) allergische Rhinitis kann dagegen nicht immer auf eine IgE-vermittelte Allergie zurückgeführt werden.

Therapie

Als Behandlungsmöglichkeiten der chronisch idiopathischen Urtikaria und allergischen Rhinitis stehen verschiedene Ansatzmöglichkeiten zur Verfügung, die aber durchaus auch parallel verfolgt werden können. Allgemein sollte unbedingt der Auslöser bzw. das Allergen der allergischen Reaktionen gefunden und vermieden werden.

Die **chronische Nesselsucht** ist selten auf eine einzige Ursache zurückzuführen. Meistens erweisen sich viele Nahrungsmittel, Farb- und Konservierungsstoffe als Auslöser. Deshalb ist es im Alltag oft recht schwierig, die auslösenden Stoffe zu meiden. Das ist besonders dann der Fall, wenn der **Auslöser** als Bestandteil von Nahrungsmitteln nicht auf den Verpackungen aufgeführt ist. Zur Identifikation der vermeintlichen Auslöser dienen im Allgemeinen Provokationstests. Solche Untersuchungen sollten aufgrund möglicherweise schwer verlaufender Reaktionen unter stationären Bedingungen durchgeführt werden.

Häufig begründet sich gerade die chronische Form der Urtikaria auf Infektionen oder Entzündungen im Magen-Darm-Bereich durch *Helicobacter pylori* oder bakterielle Infektionen des Nasopharynx.

Eine inhibierende Wirkung auf die Mastzellmediatorfreisetzung kann mit Ciclosporin A, aber auch mit Kortikosteroiden erreicht werden. Ciclosporin A kann zur Kurzzeitherapie über drei Monate mit einer Dosierung von 4mg/kg KG/Tag angewandt werden. Kortikosteroide sollten aufgrund der möglichen Nebenwirkungen wie Cushing-Syndrom nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abschätzung eingesetzt werden.

Nicht sedierende Antihistaminika der zweiten oder dritten Generation (Desloratadin, Ebastin, Fexofenadin oder Levocetirizin) sind heute Mittel der ersten Wahl zur Behandlung der Urtikaria. Schon bei geringer Dosierung zeigen sich deutliche Verbesserungen in der Lebensqualität von Urtikaria-Patienten. Bei Komedikation mit Arzneimitteln, die ebenfalls über das Cytochrom-P450-Enzymsystem metabolisiert werden, ist Vorsicht geboten.

Die **Allergenkarenz** gilt auch für Patienten mit **allergischer Rhinitis** als beste Behandlungsmöglichkeit. Dabei ist es sinnvoll, entsprechende Auslöser wie Tierhaare, Hausstaubmilben oder dergleichen zu meiden oder verstärkte Reinigungen durchzuführen. So genannte Encasings für Matratzen und Kissen helfen Hausstaubmilbenallergikern, die Allergenbelastung zu reduzieren und die Symptome zu lindern.

Als lokale Therapie zur Mastzellstabilisation stehen Vertreter der Wirkstoffgruppe der Cromone wie die Cromoglycinsäure und Nedocromil zur Verfügung. Diese finden zur Vorbeugung der Pollenflugsaison ihre Anwendung und sind im Gegensatz zu Antihistaminika und Glukokortikoiden schwächer wirksam. Die Behandlung der intermittierenden und persistierenden allergischen Rhinitis erfolgt medikamentös mit den topischen Glukokortikoiden oder den neueren nicht sedierenden Antihistaminika.

Neben weiteren Therapiemöglichkeiten wie den Leukotrienrezeptorantagonisten oder Sympathomimetika wird als kausale Therapie allergischer Erkrankungen die allergen-spezifische Immuntherapie (SIT) durchgeführt. Diese Hyposensibilisierung gilt als eine sehr wirksame und kostengünstige Methode, durch welche Neusensibilisierungen vermieden und nasale sowie bronchiale Symptome reduziert werden können. Die SIT findet erfolgreiche Anwendung bei mono- bzw. oligosensibilisierten Patienten sowie bei Asthmatikern.

Klinische Studien

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Rupatadin konnte vor der Zulassung in klinischen Studien nachgewiesen werden.

2004 erfolgte eine multizentrische doppelblinde, randomisierte parallel- und placebokontrollierte Studie an 250 Patienten. Die Patienten mit saisonaler Rhinitis erhielten entweder 10 mg Rupatadin, 10 mg Ebastin oder Placebo einmal täglich für zwei Wochen.

Insbesondere der Einfluss auf nasale (wie Niesen, juckende, laufende Nase sowie nasale Obstruktionen) und nicht nasale Symptome (wie Pharyngitis, Konjunktivitis und Tränenfluss) wurde untersucht. Nach Auswertung der täglichen Gesamtsymptome (mean daily total symptoms) konnte eine 33-prozentige Verbesserung im Vergleich zu Placebo nach zweiwöchiger Behandlung festgestellt werden. 22 Prozent der Patienten wiesen weniger Beschwerden unter Rupatadin als unter Ebastin auf.

Desweiteren fand 2005 eine ähnliche Studie mit Rupatadin gegen Cetirizin und Placebo statt. Bereits nach sieben Tagen waren nasale Beschwerden zu 81 Prozent der Rupatadin-Patienten und 69 Prozent der Cetirizin-Gruppen abgemildert bzw. vollständig abgeklungen. Die Ergebnisse der Untersuchungen deuten darauf hin, dass die symptomatische Behandlung der saisonalen Rhinitis mit Rupatadin eine gute und sichere Alternative darstellt.

Eine abschließende Studie von 2008 bestätigte die Ergebnisse und untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Rupatadin erneut gegen Cetirizin und Placebo, dieses Mal über zwölf Wochen. Tatsächlich wurden Patienten von ihren nasalen Beschwerden wie nasaler Obstruktion signifikant schnell und lang anhaltend entlastet.

In einer placebokontrollierten Studie an Patienten mit chronischer idiopathischer **Urtikaria** über einen Zeitraum von vier Wochen erwies sich Rupatadin ebenfalls als wirksam. Diese Wirksamkeit wird anhand der Abnahme des Pruritus-Scores, die durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Ausgangswert unter Rupatadin, mit etwa 58 Prozent versus 44,9 Prozent Placebo und Verminderung der mittleren Anzahl der Quaddeln (54 Prozent versus 40 Prozent) gezeigt.

Grundsätzlich lässt sich feststellen, dass Rupatadin in diesen Studien deutlich effektiver als Placebo und mindestens genauso wirksam und sicher wie die Vergleichssubstanzen war. Tatsächlich weist es auch im Vergleich zur dritten Generation wie z. B. Levocetirizin und Fexofenadin eine höhere Affinität zum H1-Rezeptor auf. Interessant wäre allerdings noch eine Vergleichsstudie zu dem ebenfalls verschreibungspflichtigen Wirkstoff Fexofenadin. +

* Rupatadin – Handelsname Rupafin® (Hersteller Merckle Recordati)

Korrespondierende Autorin: Carina Morgenstern | Institut für Klinische Pharmakologie, Medizinische Fakultät, Technische Universität Dresden, Fiedlerstraße 27, 01307 Dresden | Kontakt: carina.morgenstern@gmx.net

→ Online punkten

Den Fragebogen zu diesem Text finden Sie online zur Beantwortung unter CME.springer.de bzw. zum Einlesen auf Seite 49. Genaue Hinweise zur Teilnahme: Seite 48.

→ Studien

Rupatadin wurde bei saisonaler Rhinitis gegen Ebastin sowie gegen Placebo und in einer zweiten Studie gegen Cetirizin getestet.



→ Urtikaria

Auch bei Urtikaria erwies sich das neue Antiallergikum als wirksame Alternative zu anderen Antiallergika der zweiten und dritten Generation.

