

ZERTIFIZIERTE FORTBILDUNG

# Prostaglandinanaloga

Der Wirkstoff Tafluprost

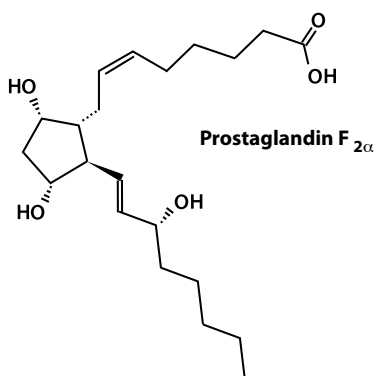
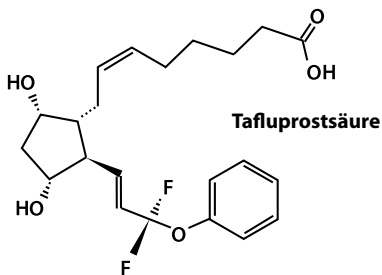
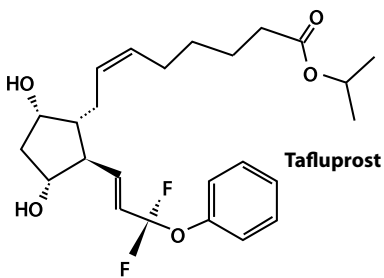


Unter [CME.springer.de](http://CME.springer.de) können Leser von APOTHEKE + MARKETING Fortbildungspunkte sammeln: dazu einfach online die Fragen zu dem folgenden, praxisrelevanten Beitrag beantworten. Detaillierte Hinweise zur – kostenlosen – Teilnahme an der zertifizierten Fortbildung finden Sie auf Seite 50, in den Fragebogen einlesen können Sie sich auf Seite 49.



## → Medizinische Chemie

Strukturformel von Tafluprost  
Molekülstruktur 2d



Etwa sieben Prozent der Bundesbürger sind von einem erhöhten Augeninnendruck betroffen – wichtigstes Leitsymptom für ein Glaukom, im allgemeinen Sprachgebrauch auch als Grüner Star bekannt. Diese Augenerkrankung verläuft chronisch. Sie kann nicht geheilt, jedoch gut behandelt werden. Seit knapp zehn Jahren steht mit den Prostaglandinanaloga eine weitere gut wirksame Behandlungsoption zur Verfügung.

→ Historie: Prostaglandinderivate sind als Therapiemöglichkeit erst seit 1997 auf dem Markt und damit die derzeit jüngste Wirkstoffgruppe zur lokalen Behandlung des Offenwinkelglaukoms. Nach Latanoprost (Xalatan®), Travoprost (Travatan®) und Bimatoprost (Lumigan®) ist Tafluprost\* der vierte Vertreter dieser Substanzklasse. Der entscheidende Vorteil der Prostaglandinderivate liegt in der nur einmal täglichen Anwendung. Sie senken von allen Antiglaukomatosa in der Monotherapie den Augeninnendruck am stärksten (um bis zu 40 Prozent vom Ausgangsdruck), da sie sowohl den (druckabhängigen) trabekulären Abfluss verbessern als auch den (druckunabhängigen) uveoskleralen Abfluss des Kammerwassers deutlich erhöhen.

Tafluprost kam im Juni 2008 neu auf den deutschen Arzneimittelmarkt und ist zur Senkung des erhöhten Augeninnendrucks (intraokularer Druck, IOD) bei Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit einem Betablocker zugelassen. Anders als seine Vorgänger wird Tafluprost nicht nur in Mehrdosenbehältnissen (Taflotan®) sondern auch als Einzeldosis (Taflotan® sine) ohne Konservierung durch Benzalkoniumchlorid angeboten.

### Glaukomerkrankung und Therapiemöglichkeiten

Das Glaukom („grüner Star“) ist heute noch immer die zweithäufigste Ursache einer Erblindung in den industrialisierten Ländern. Weltweit gibt es schätzungsweise rund 67 Millionen Erkrankte. Allein in Deutschland leiden etwa 500 000 Menschen an einem erhöhten Augeninnendruck. Zehn Prozent von ihnen sind von einer Erblindung bedroht.

Als wichtigster Risikofaktor für die Entstehung einer Glaukomerkrankung gilt eine pathologische Erhöhung des Augeninnendrucks (intraokularer Druck, IOD) über 26 mm Hg, welche meist auf eine Abflusshinderung des Kammerwassers zurückzuführen ist. Beim primären Offenwinkelglaukom (Weitwinkelglaukom), der häufigsten Glaukomform, kann das Kammerwasser durch das Trabekelmaschenwerk infolge struktureller Veränderungen des Trabekels nur schwer bis gar nicht hindurchgelangen. Als weiteres

→ **Sehnerv**

Ein längerfristig erhöhter IOD schädigt den Sehnerv.



→ **Zildruck**

In der Therapie wird für jeden Patienten ein individueller Zildruck angestrebt.

→ **Erste Wahl**

In der Glaukomtherapie sind Prostaglandinanaloga, Betablocker, Alpha-Agonisten und Carboanhydrasehemmer Wirkstoffe der ersten Wahl.

→ **Hornhaut**

Tafluprost wird erst in der Hornhaut des Auges zum aktiven Metaboliten hydrolysiert.

→ **IOD**

Den intraokulären Augeninnendruck (IOD) zu senken, ist Ziel einer Glaukomtherapie.



Alle Fotos: fotolia

Abflusshindernis ist eine mögliche Drucksteigerung in den ableitenden Venen anzuführen. Langfristig kommt es durch den erhöhten Augeninnendruck zur Schädigung des **Sehnervs** mit der Folge von Gesichtsfeldausfällen bis hin zur Erblindung.

Die Therapie des Glaukoms kann sowohl medikamentös als auch chirurgisch durchgeführt werden. In dem von der European Glaucoma Society (EGS) empfohlenen Therapie-Stufenplan steht die medikamentöse Augeninnendrucksenkung vor der Laserchirurgie des Trabekelwerks und vor der (filtrierenden) Glaukom-Chirurgie. Die medikamentöse Therapie erfolgt in der Regel lokal. Lediglich der akute Glaukomanfall oder das anders nicht beherrschbare Glaukom werden systemisch behandelt.

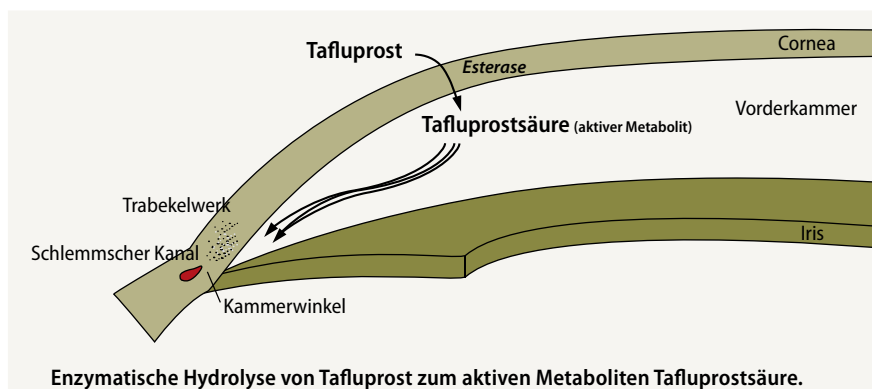
Therapieziel ist, den individuell für einen Patienten festgelegten Zildruck zu erreichen und diesen möglichst ohne große Druckschwankungen langfristig sicherzustellen. Der statistische Normbereich bei Gesunden liegt zwischen 10 und 21 mmHg, im Mittel bei 15,5 mmHg. Die EGS fordert in ihren Richtlinien zur Glaukombehandlung eine Augeninnendrucksenkung um mindestens 30 Prozent unter den Ausgangswert sowie dauerhafte IOD-Werte unter 18 mmHg. Entscheidend ist jedoch die durch den Augenarzt durchgeführte **individuelle Zildruck-Kalkulation** unter Beachtung der verbleibenden Lebenserwartung des Patienten, der bereits bestehenden Sehnervschädigung, der bislang beobachteten Progressionsgeschwindigkeit und dem Vorhandensein weiterer Risikofaktoren wie einer dunklen Hautfarbe, der Einnahme von Glucocorticoiden oder einer genetischen Prädisposition.

Nach den ESG-Richtlinien sind Prostaglandinderivate, Betablocker, Alpha-Agonisten und topische Carboanhydrasehemmer Wirkstoffe der **ersten Wahl**. Bei nicht ausreichendem Therapieerfolg oder auftretender Unverträglichkeit einer Monotherapie sollte zunächst eine Umstellung auf ein anderes Fertigarzneimittel oder einen anderen Wirkstoff unternommen werden. Erst danach sollte auf ein Arzneimittel der zweiten Wahl (Parasympathomimetika, nicht selektive Sympathomimetika) oder ein Kombinationspräparat übergegangen werden.

## Medizinische Chemie

### Wirkmechanismus

Tafluprost ist ein fluoriertes Analogon von Prostaglandin F2α. Durch die enzymatische Hydrolyse des Esters entsteht erst in der **Hornhaut** (Cornea) der biologisch aktive Metabolit Tafluprostsäure. Dieser ist ein hochpotenter und selektiver Agonist des menschlichen Prostanoid FP-Rezeptors. Es kommt zu einem verstärkten uveoskleralen Abfluss von Kammerwasser. Dadurch sinkt der **intraokuläre Druck (IOD)**, und das Risiko einer (fortschreitenden) Schädigung des Sehnervs wird herabgesetzt.



## Klinische Pharmakologie

### Pharmakodynamik

Tafluprost besitzt den ATC-Code S01EE05. Es gehört zur pharmakotherapeutischen Gruppe der Glaukommittel und Miotika, Prostaglandinanaloga. Der aktive Metabolit Tafluprostsäure besitzt eine zwölfmal höhere Affinität zum FP-Rezeptor als Latanoprost-

säure. Die **Drucksenkung** beträgt etwa 30 Prozent vom Ausgangswert. Sie setzt zwischen zwei und vier Stunden nach der ersten Anwendung ein. Die maximale Wirkung wird etwa zwölf Stunden nach dem Eintropfen erreicht und hält über mindestens 24 Stunden an. Tafluprost ist als Monotherapie wirksam und hat eine additive Wirkung, wenn es als Begleittherapie zu Timolol angewendet wird.

### Pharmakokinetik

Tafluprost geht nur in geringen Mengen in den systemischen Kreislauf über. In Studien wurde innerhalb der ersten acht Tage eine konstante, niedrige Plasmakonzentration ( $C_{max}$  zwischen 24,4 und 31,4 pg/ml, AUC<sub>0-8h</sub> zwischen 405,9 und 581,1 pg\*h/ml) nachgewiesen. Bereits eine Stunde nach okulärer Anwendung sank die Plasmakonzentration auf einen Wert unterhalb der Nachweisgrenze (10 pg/ml). Es konnten keine signifikanten Unterschiede in der systemischen Bioverfügbarkeit zwischen Formulierungen mit und ohne Konservierungsmittel belegt werden.

Die Metabolisierung von Tafluprost erfolgt zunächst über Hydrolyse zur pharmakologisch aktiven Tafluprostsäure und dann über Betaoxidation zur 1,2-Dinor- und 1,2,3,4-Tetranor-Tafluprostsäure, die glukuronidiert oder hydroxiliert werden kann. Das Cytochrom P450-(CYP-)Enzymsystem ist nicht beteiligt.

### Dosierung

Die empfohlene **Dosierung** beträgt einmal täglich abends einen Tropfen (entspricht 15 µg/ml Tafluprost) in den Bindehautsack. Eine häufigere Anwendung darf nicht erfolgen, da dies die beabsichtigte Augeninnendruck-senkende Wirkung abschwächen kann.

### Gegenanzeigen

Das Arzneimittel darf nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

### Wechselwirkungen

Tafluprost geht nach lokaler Applikation am Auge in nur geringen Mengen in den systemischen Kreislauf über. Daher sind hier keine Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu erwarten.

### Schwangerschaft und Stillzeit

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Frauen im gebärfähigen Alter dürfen daher Tafluprost ohne eine sichere Empfängnisverhütung nicht anwenden. Ebenso sollte es nicht bei Schwangeren eingesetzt werden. Tafluprost geht in die Muttermilch über und darf daher auch nicht während der Stillzeit genommen werden.

### Nebenwirkungen

Die in Studien am häufigsten beobachtete Nebenwirkung war eine okuläre Hyperämie. Weiterhin wurde häufig über Augenjucken, Augenreizung, trockenes Auge, Fremdkörpergefühl im Auge, Augenliderythem, verschwommenes Sehen, verstärkten Tränenfluss, Ausfluss aus dem Auge, Verminderung der Sehschärfe, Photophobie und Augenlidödem berichtet. Außerdem wurde häufig über Kopfschmerzen geklagt.

Tafluprost hat als Prostaglandinderivat einen teilweise irreversiblen Effekt auf die Pigmentierung. Es kann zu einer Dunkelfärbung der Haut des Augenlids, zur verstärkten Irispigmentierung und zu einem vermehrten Wimpernwachstum kommen. Bei einer einseitigen Behandlung ist daher das Risiko einer lebenslangen Heterochromie gegeben.

### Pharmaökonomische Aspekte

Glaukommittel gehören unter den Ophthalmika zu den am häufigsten verordneten Präparaten. Der wesentliche Anteil lässt sich dabei auf patentgeschützte Originalpräparate zurückführen. Bei den Prostaglandinderivaten unterliegen noch alle vier Substanzen dem Patentschutz. Das sowohl verordnungs- als auch umsatzstärkste Präparat im Jahr 2007 war in der Arzneimittelgruppe Miotika und Glaukommittel (ATC3-Code S01E) das Prostaglandinderivat Latanoprost (Xalatan R, Umsatzvolumen 60,8 Mio. Euro).

#### → Drucksenkung

Tafluprost kann den IOD um etwa 30 Prozent des Ausgangswertes senken.

#### → Dosierung

Wie alle Prostaglandinanaloga wird auch Tafluprost nur einmal täglich angewandt.



#### → Schwangerschaft

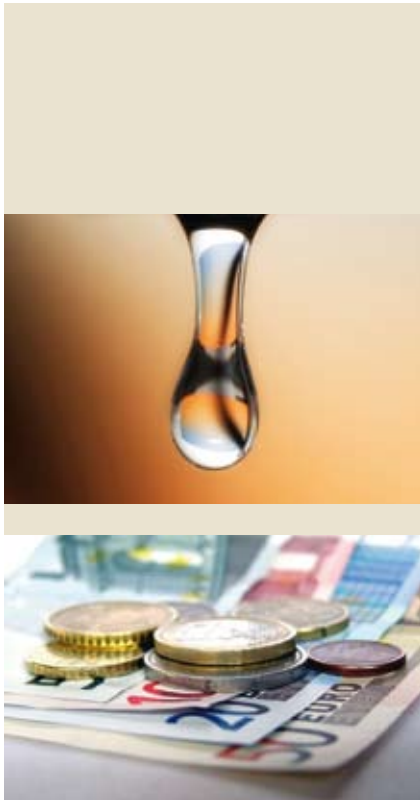
Während Schwangerschaft und Stillzeit darf Tafluprost nicht gegeben werden. Unter der Therapie muss eine sichere Empfängnisverhütung angewandt werden.

#### → Nebenwirkungen

Tafluprost verursacht relativ häufig Augenreizung, -rötung und -jucken, sowie trockene Augen. Zudem kann sich die Iris irreversibel dunkel färben.

#### → Pharmakoökonomie

Alle Prostaglandinanaloga stehen noch unter Patentschutz und sind sehr gut wirksame, aber relativ kostenintensive Medikamente.



→ **Irispigmentierung**

Vor allem auf diese Veränderung der Regenbogenhaut unter einer Therapie mit Tafluprost soll der Patient auch in der Apotheke hingewiesen werden.

Die Kosten für die definierten Tagesdosen (Daily Defined Dose, DDD) schwanken bei den in Mehrdosenbehältnissen angebotenen Prostaglandinderivaten zwischen 0,79 und 0,99 Euro (siehe Tabelle). Taflotan® liegt mit 0,81 Euro pro DDD damit im unteren Preisbereich. Bezieht man die begrenzte Haltbarkeit von 28 Tagen einer angebrochenen Augenflasche mit ein, so stellt Taflotan® mit dem niedrigsten Stückpreis sowohl für die Einer- als auch die Dreierabpackung eine kostengünstige Alternative zu den zuvor auf den Markt eingeführten Prostaglandinderivaten dar. Für die unkonservierte Einzeldosisverpackung liegen die DDD-Kosten mit 1,06 Euro jedoch im Vergleich höher.

Tabelle

→ Prostaglandinderivate mit aktuellen Preisen und DDD-Kosten				
Wirkstoff	Handelspräparat	Füllmenge	Preis pro Packung	DDD-Kosten
			(1er/3er bzw. 30er/90er bei Taflutan® sine, Stand der Preise 18. Dezember 2008)	(bezogen auf Packungsgröße dreimal 2,5ml, Lumigan® dreimal 3ml, Taflotan® sine 90 mal 0,3ml, Stand der Preise 18. Dezember 2008)
Latanoprost	Xalatan®	2,5 ml	31,61 Euro / 74,39 Euro	0,99 Euro
Travoprost	Travatan®	2,5 ml	29,88 Euro / 69,40 Euro	0,93 Euro
Bimatoprost	Lumigan®	3,0 ml	30,61 Euro / 71,04 Euro	0,79 Euro
Tafluprost	Taflotan®, Taflotan® sine	2,5 ml 0,3 ml	26,26 Euro / 61,11 Euro 39,21 Euro / 95,39 Euro	0,81 Euro 1,06 Euro

**Pharmazeutische Betreuung**

Patienten sollten sowohl durch den Arzt als auch den Apotheker über mögliche Nebenwirkungen informiert werden. Insbesondere sollte auf das verstärkte Wachstum der Augenwimpern, die Veränderung der **Irispigmentierung** und der Dunkelfärbung der Haut des Augenlids hingewiesen werden. Patienten sollte daher der Rat gegeben werden, nach dem Tropfen die überschüssige Flüssigkeit von der Haut abzuwischen.

Das Konservierungsmittel Benzalkoniumchlorid kann unter anderem eine Augenreizung verursachen. Zusätzlich kann es weiche Kontaktlinsen verfärben. Deshalb sollten Kontaktlinsenträger die Linsen vor dem Eintropfen benzalkoniumhaltiger Augentropfen herausnehmen und diese frühestens eine Viertelstunde nach der Anwendung wieder einsetzen.

Werden mehrere Augenpräparate gleichzeitig angewendet, sollte ein zeitlicher Abstand von mindestens fünf Minuten abgewartet werden. +

\*Tafluprost: Taflotan® und Taflotan® sine, Santen GmbH

**Korrespondierende Autorin: Apothekerin Claudia Hübner** | Walther-Rathenau-Str. 47, 17489 Greifswald | Kontakt: huebner\_cl@web.de

Quellen:

- Fachinformationen Taflotan® 15 Mikrogramm/ml Augentropfen und Taflotan® sine 15 Mikrogramm/ml Augentropfen im Einzeldosisbehältnis, Stand Mai 2008.
- Jordan, J. S., Dietlein, T. S. und Krieglstein, G.K.: Medikamentöse Glaukom-Therapie, Arzneimitteltherapie, 25. Jahrgang, Heft 2, 2007, Seiten 54-62.
- Taflotan® Produktinformation auf der Homepage der Firma Santen: <http://web.santen.fi/taflotan/de/extra.taflotan/index/suojattu.html.stx>.

→ **Online punkten**

Den Fragebogen zu diesem Text finden Sie online zur Beantwortung unter [CME.springer.de](http://CME.springer.de) bzw. zum Einlesen auf Seite 49. Genaue Hinweise zur Teilnahme: Seite 50.