

Neu erschienen

Kommentar – Zwei epidemiologische Fallkontrollstudien zum Thema pigmentärer Makulopathien bei IC und Pentosan Polysulfat

Letztes Jahr berichtete eine Autorengruppe der Fakultät für Augenheilkunde der Emory Universität in Atlanta erstmals über 6 Fälle einer atypischen pigmentären Makulopathie bei Patienten mit einer interstitiellen Zystitis (IC) im Zusammenhang mit der langjährigen Einnahme von Elmiron® [1].

In einer Reihe rasch aufeinanderfolgender Artikel publizierte die Autorengruppe weitere 29 Fälle, davon 10 basierend auf den Daten des eigenen Krankenhausarchivs und weiteren 19 Fälle aus assoziierten Zentren, die nach den Angaben der Autoren Merkmale der zuvor beschriebenen atypischen pigmentären Makulopathie aufwiesen [2-4].

Obwohl die Autoren einschränkend darauf hinweisen, dass die Definition dieser atypischen Makulopathie nur aus 6 Einzelfällen besteht und Fallstudien immer das Risiko einer verzerrten Darstellung der Ergebnisse (Bias) innewohnt, wird nicht nur in der Sekundärliteratur der Begriff einer PPS-assoziierte Makulopathie weniger als Hypothese, denn als Faktum genutzt. So postuliert Hanif et al. [5] auf der Basis einer retrospektiven Querschnittsanalyse von 219 Fällen bereits eine ursächliche Verknüpfung von PPS mit einer pigmentären Makulopathie, u.a. ohne relevante Störgrößen zu berücksichtigen.

Es ist daher die Aufgabe empirischer Wissenschaft und Forschung diese postulierten hypothetischen Zusammenhänge durch ihre beobachtbaren Konsequenzen zu bestätigen oder zu widerlegen. Das adäquate wissenschaftliche Instrumentarium sind hierbei epidemiologische Studien.

Nun erschienen tatsächlich kürzlich und nahezu zeitgleich zwei Publikationen über größere epidemiologische Studien mit dem Ziel, das Risiko einer ophthalmologischen Arzneimittelintoxikation durch eine langjährige Einnahme von PPS bei Patienten mit einer diagnostizierten IC zu ermitteln. Eine Studie von Jain et al. [6], der der Autorengruppe der Fakultät für Augenheilkunde der Emory Universität in Atlanta angehört, und eine zweite, größere Studie von Ludwig et al. [7] aus der Fakultät für Augenheilkunde der renommierten Stanford Universität. In beiden Studien wird die von Pearce [1] im Zusammenhang mit PPS beschriebene pigmentäre Makulopathie hilfsweise als atypische Makulopathie und (+) altersbedingte Makuladegeneration (AMD) klassifiziert.

In der retrospektiven Fall-Kontroll Studie von Jain et al. [6] über 27.693 Krankheitsverläufe¹ von IC-Patienten wurde die Häufigkeit des Auftretens von Augenerkrankungen² nach 5 und 7 Jahren untersucht. Die Auswertung der Krankheitsverläufe nach 5 Jahren ergab keine Häufung von Augenerkrankungen bei IC-Patienten die PPS einnahmen. Nach 7 Jahren zeigte sich zwar einerseits eine statistisch signifikant (Odds Ratio) größere Anzahl an diagnostizierten atypischen Makulopathie + AMD im Vergleich zu sonstigen Frühstadien, andererseits konnte weder zeitlich noch mengenmäßig ein Zusammenhang zwischen der eingenommenen Menge von PPS und der Diagnose einer Augenerkrankung aufgezeigt werden.

In der zweiten, größeren Fall-Kontroll Studie von Ludwig et al. [7] wurden 227.325 Krankheitsakten³ von IC-Patienten daraufhin untersucht, inwieweit ein Zusammenhang zwischen einer Einnahme von PPS und Makulopathien, einschließlich besagter atypischen pigmentären Makulopathie, besteht. Im Ergebnis konnte in einem 5 Jahresverlauf bei den mit PPS behandelten Patienten im Vergleich zu unbehandelten IC-Patienten weder eine Häufung von Makulopathien aufgezeigt werden, noch ein zeitlicher oder dosisabhängiger Zusammenhang der Makulopathien mit der Einnahme von PPS dargestellt werden.

¹ Quelle - Clinformatics DataMart™, Datenbank einer staatlichen amerikanischen Versicherung

² trockene altersabhängige Makuladegeneration (AMD) oder Drusen zusammen mit der pigmentären (atypischen) Makulopathie

³ Quelle - MarketScan Datenbank®, Gesundheitsdaten der Beschäftigten großer amerikanischer Unternehmen, Versicherer, Krankenhäuser, kommerzieller elektronischer Krankenakten, der öffentlichen und bundesstaatlichen Krankenversicherungen Medicare und Medicaid

Es lässt sich festhalten, dass über einen Beobachtungszeitraum von 5 Jahren beide Studien keinen Zusammenhang zwischen der Einnahme von PPS und der nachfolgenden Diagnose einer Makulopathie, resp. atypischen Makulopathie+AMD aufzeigen. In der kleineren Studie wurde nach 7 Jahren eine signifikante Häufung der atypischen Makulopathie+AMD berichtet, welche aber in einer Sensitivitätsanalyse nicht gestützt wird.

Damit kann zum jetzigen Zeitpunkt die Annahmen einer Assoziation von PPS und Makulopathien aus den Fallstudien durch epidemiologische Studien nicht verifiziert werden.

References

1. Pearce, W.A., R. Chen, and N. Jain, *Pigmentary Maculopathy Associated with Chronic Exposure to Pentosan Polysulfate Sodium*. *Ophthalmology*, 2018. **125**(11): p. 1793-1802.
2. Jenelle Foote, A.H., Nieraj Jain, Atlanta, GA. *Chronic Exposure to Pentosa Polysulfate Sodium is Associated with Retinal Pigmentary Changes And Vision Loss in AUA 2019*. 2019. *Journal of Urology*.
3. Jenelle E. Foote, M., Adam Hanif, BA, Nieraj Jain, MD. *Chronic exposure to pentosan polysulfate sodium associated with pigmentary retinal toxicity*. in *Society for Urodynamics, Female Pelvic Medicine & Urogenital Reconstruction 2019*. , Miami, Florida: Neurourology and Urodynamics.
4. Adam M. Hanif, N.J., *Clinical Pearls for a New Condition*. *Review of Ophthalmology*, 2019(July 2019): p. 50-53.
5. Hanif, A.M., et al., *Strength of Association between Pentosan Polysulfate and a Novel Maculopathy*. *Ophthalmology*, 2019.
6. Jain, N., et al., *Association of macular disease with long-term use of pentosan polysulfate sodium: findings from a US cohort*. *Br J Ophthalmol*, 2019.
7. Ludwig CA, V.D., Callaway NF, Pasricha MV, Moshfeghi DM, *Pentosan polysulfate sodium exposure and drug-induced maculopathy in commercially insured patients in the United States*. *Ophthalmology*, 2019.