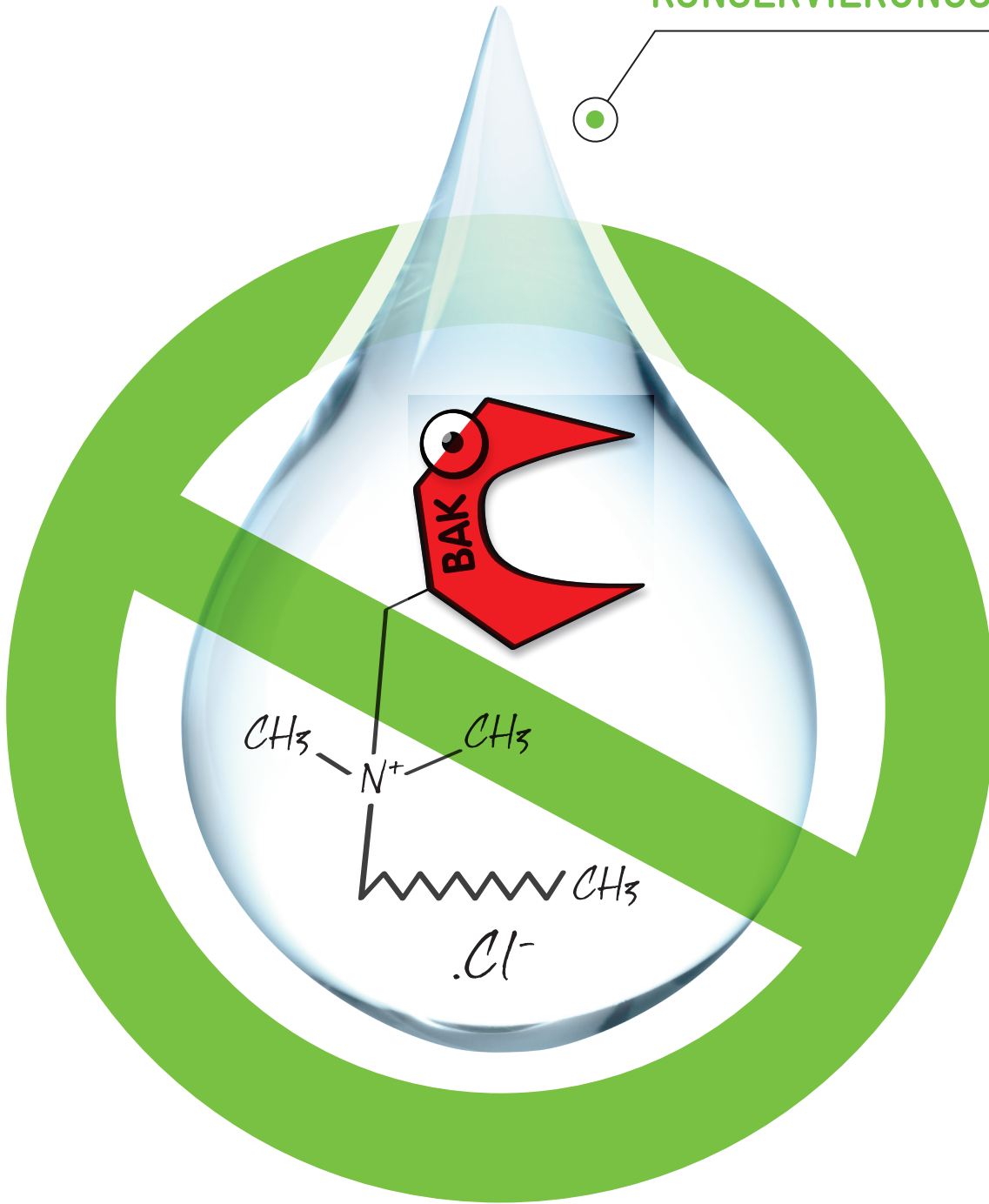


0%

KONSERVIERUNGSMITTEL



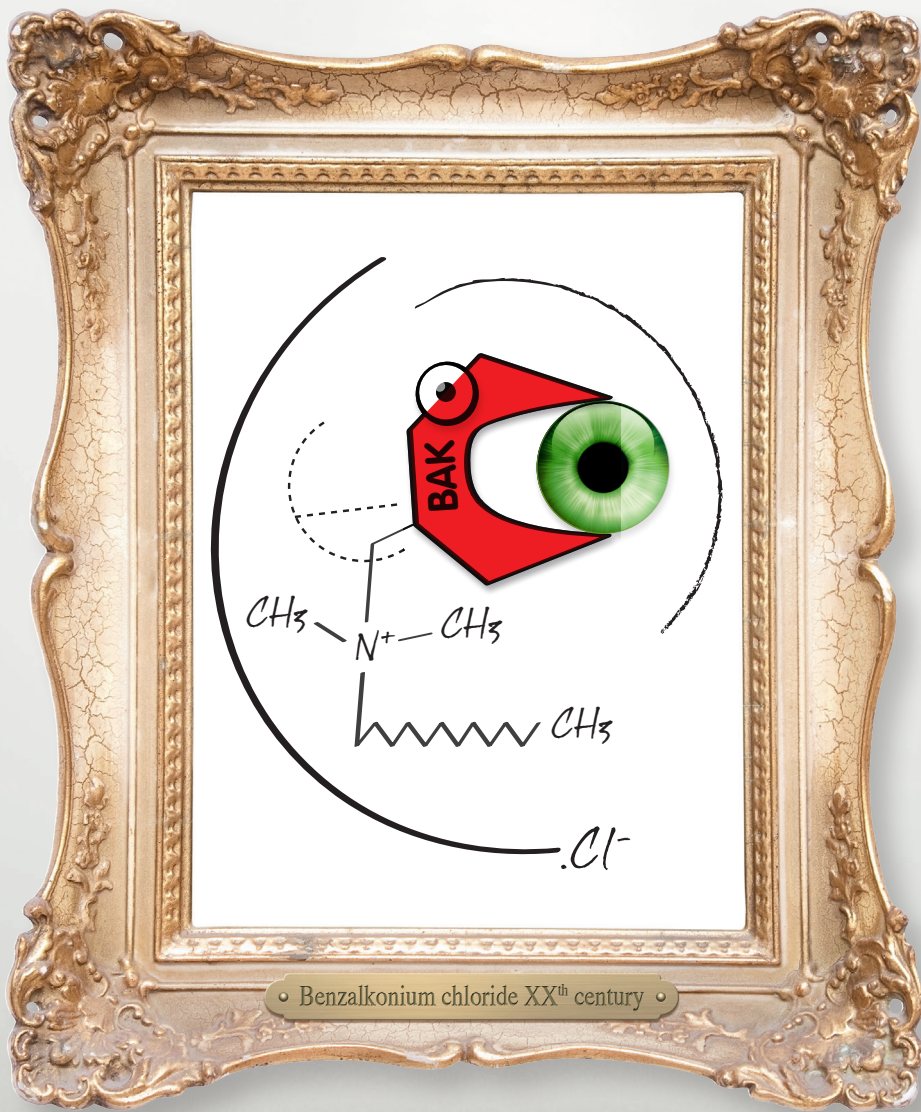
25 JAHRE
KONSERVIERUNGSMITTELFREIE
AUGENTROPFEN

Prof. Christophe Baudouin
Quinze-Vingts National Hospital Center
for Ophthalmology and Vision Institute,
Paris, France

 **Théa**
PHARMA

Heilen und das Augenlicht erhalten.





• Benzalkonium chloride XXth century •

Konservierungsmittel wurden gegen Ende des zweiten Weltkriegs entwickelt, um das Problem der Augentropfenkontamination zu lösen. Das bekannteste und verbreitetste Konservierungsmittel war Benzalkoniumchlorid.

Es gab einmal - Konservierungsmittel...

Der Einsatz von Konservierungsmitteln ermöglichte der Nahrungsmittelindustrie sowie der kosmetischen und pharmazeutischen Industrie beachtliche Fortschritte. Die industrielle Fertigung von Augentropfen, die leichter kontaminiert werden als Salben, wurde durch die Einführung der Konservierungsmittel verändert.

Der Pionier war mein Vater, Jean CHIBRET. Das ernsthafte Problem der mikrobiellen Kontaminationen ist ihm immer ein Anliegen gewesen. Konsequenterweise war er der Erste, der Augentropfen eine Quecksilberverbindung zusetzte. Zehn Jahre später folgte Benzalkoniumchlorid, eine wirksamere, aber weniger allergisierende Verbindung. Er führte auch das Verfallsdatum nach Anbruch ein. Diese beiden scheinbar einfachen Ideen wurden von allen Zulassungsbehörden aufgegriffen.

Allerdings erbrachte die wiederholte Anwendung von Konservierungsmitteln nicht nur die gewünschten Effekte. Die jahrelange Anwendung erwies sich als schädigend für die Augenoberfläche.

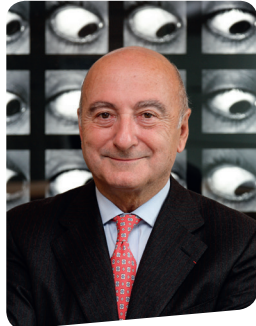
Professor Christophe BAUDOIN, Leiter des Nationalen Augenhospitals des Quinze-Vingts in Paris, stellte in den neunziger Jahren eine Beziehung her zwischen dem Gebrauch von Konservierungsmitteln und bestimmten entzündlichen Reaktionen der Augenoberfläche. Er gewann schnell die Anerkennung der internationalen ophthalmologischen Gemeinschaft.

Seit dieser Zeit konnten dank seiner experimentellen und klinischen Arbeiten, die schnell von anderen Forschungsgruppen auf der ganzen Welt bestätigt wurden, weitere Daten gewonnen werden. Sie unterstreichen klar die vorherrschende, wenn nicht sogar die exklusive Rolle der Konservierungsmittel bei bestimmten augenreizenden und entzündlichen Störungen, die mit der Behandlung von Augenerkrankungen verbunden sind.



0%

KONSERVIERUNGSMITTEL



In den letzten Jahren entstand auf Basis zunehmender wissenschaftlicher Evidenzen ein Problembewusstsein. Das Konzept der "medizinischen Evidenz" führte zu folgender Konsequenz: Konservierungsmittel in Augentropfen sollten vermindert oder ganz weggelassen werden.

Es klingt zunächst paradox, dass ich die Familientradition von CHIBRET fortsetze und gleichzeitig beschlossen habe, den von meinem Vater in Pionierarbeit begonnenen Einsatz von Konservierungsmitteln zu beenden und neue Packungsformen zu entwickeln. Folglich brachten wir 1995 das erste unkonservierte Mehrfachdosisbehältnis auf den Markt: Abak. Die Sterilität des Flascheninhalts ist drei Monate ab Anbruch durch eine Filtermembran gewährleistet.

Daher sahen wir 25 Jahre später ein breites Interesse daran, die aktuellsten Befunde und Fortschritte auf dem Gebiet der Konservierungsmittelfreiheit zusammenzufassen.

In der Ophthalmologie hat eine neue Ära begonnen:

"eine Patientengeneration ohne Konservierungsmittel".

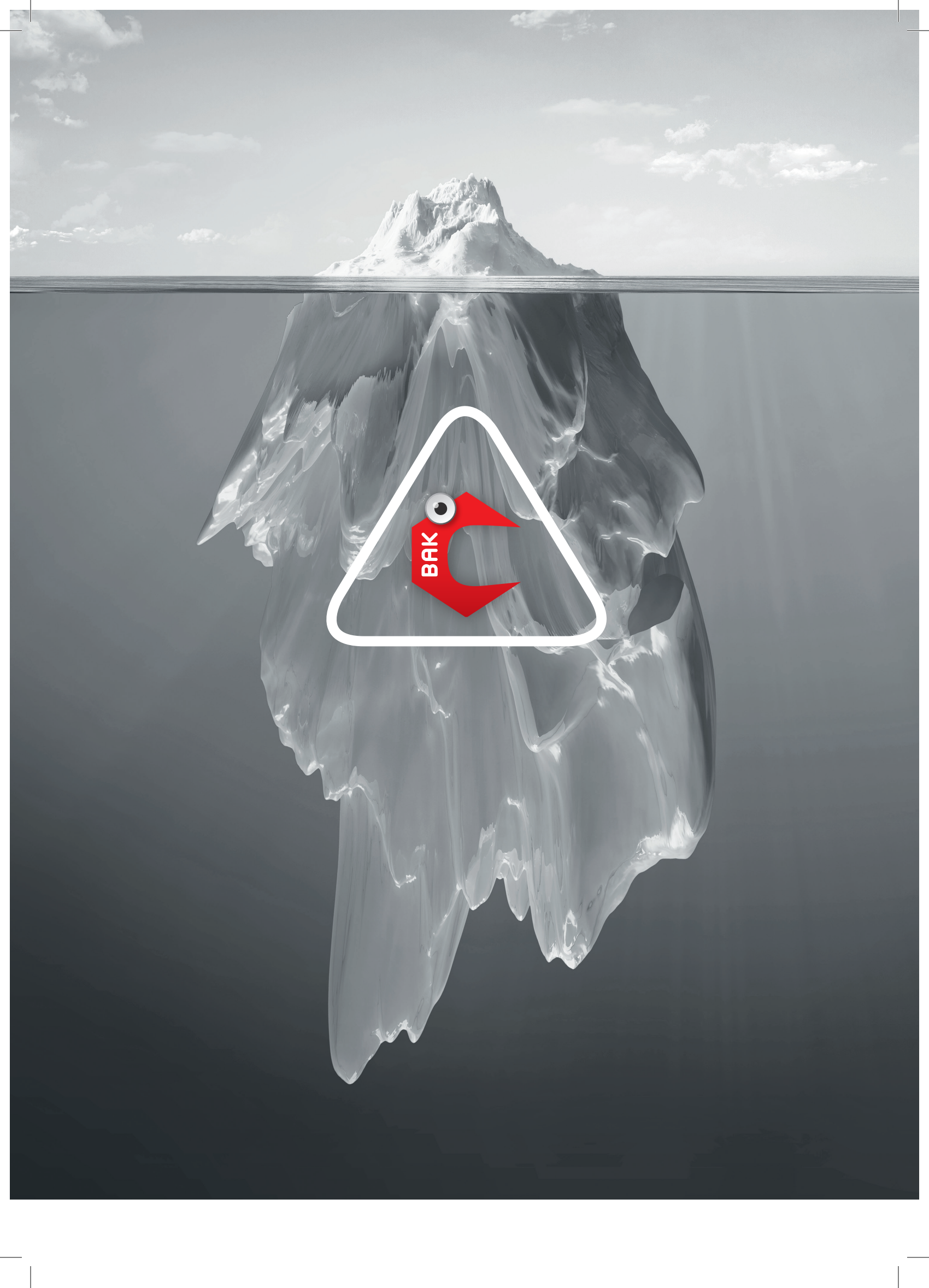
Ich wünsche Ihnen eine angenehme Lektüre.

Henri Chibret

Gründer von Transphyto und den Laboratoires Théa
Vorstandsvorsitzender Théa Holding

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	11
2. Aktuelle Fortschritte im Verständnis toxischer Reaktionen auf Konservierungsmittel	15
2.1 Konjunktivale und corneale Toxizität	17
2.2 Immuno-inflammatorische Reaktionen	20
2.3 Schädigungen tiefer Augenstrukturen	21
3. Klinische Implikationen der Konservierungsmitteltoxizität	25
3.1 Erkrankungen der Augenoberfläche	26
3.2 Verminderte Hornhautsensitivität	29
3.3 Ergebnisse filtrierender Eingriffe	30
3.4 Kataraktentstehung	32
3.5 Vorderkammerentzündung und zystoides Makulaödem	32
3.6 Weitere Implikationen	34
3.6.1 Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten	34
3.6.2 Einfluss auf die Behandlungsdhärenz	35
3.6.3 Einfluss auf die Krankheitsprogression	37
3.6.4 Konsequenzen für die Diagnostik	37
4. Risikofaktoren und Empfindlichkeit bei Konservierungsmitteltoxizität	39
4.1 Kumulative Effekte toxischer Konservierungsmittel	39
4.2 Individuelle Empfindlichkeit auf toxische Konservierungsmittel	44
4.2.1 Patienten mit Trockenem Auge	44
4.2.2 Patienten mit okulärer Allergie	44
4.2.3 Patienten mit Erkrankung der Meibomdrüsen	45
4.2.4 Patienten mit operativen Augeneingriffen	45
5. Wie kann die Augenoberfläche behandelt werden?	47
5.1 Die additive Strategie	48
5.2 Die subtraktive Strategie	48
5.2.1 Alternativ konservierte Augentropfen	49
5.2.2 Unkonservierte Augentropfen	50
6. Hindernisse bei der Entwicklung unkonservierter Augentropfen	57
7. Conclusio	59
Literaturverzeichnis	61



BAK

Einleitung

Es ist bekannt, dass in Ophthalmika enthaltene Konservierungsmittel toxisch auf die Augenoberfläche wirken. Die Wirkung des am häufigsten verwendeten Konservierungsmittels Benzalkoniumchlorid (BAK) auf den präcornealen Tränenfilm ist bereits vor einigen Jahrzehnten beschrieben worden [1]. Konservierungsmittel gerieten dann zunehmend in den Verdacht, subklinische Entzündungen der Augenoberfläche zu induzieren, vor allem bei wiederholter Anwendung über längere Zeiträume [2]. Es besteht heutzutage kein Zweifel daran, dass Konservierungsmittel bei den meisten durch konservierte Ophthalmika hervorgerufenen Nebenwirkungen eine entscheidende Rolle spielen.

KONSERVIERUNGSMITTEL SPIELEN EINE ENTSCHEIDENDE ROLLE BEI DEN NEBENWIRKUNGEN KONSERVIERTER OPHTHALMIKA.

Es ist bekannt, dass Konservierungsmittel sowohl in oberflächlichen wie auch in tiefen Schichten des Auginneren Nebenwirkungen verursachen können. Geschädigt werden unter anderem:

- Augenoberfläche: Bindehaut, Hornhaut, Tränenfilm.
- Innere Strukturen: Trabekelwerk, Augenlinse, Netzhaut.

Konservierungsmittel in Ophthalmika bewirken bei den meisten Patienten vorübergehende leichte bis mittelschwere Augenreaktionen. Allerdings kann die wiederholte Gabe über längere Zeiträume chronische Krankheiten verursachen, beispielsweise bei der Behandlung von okulärer Hypertension oder beim Syndrom Trockenes Auge. In manchen Fällen führt dies zu ernsthaften Komplikationen [3] wie:

- toxische endotheliale Degeneration,
- chronische subkonjunktivale Fibrose,
- Katarakt,
- zystoides Makulaödem,
- Misserfolg filtrierender Eingriffe bei Glaukom.

Ein Risiko besteht beispielsweise bei Patienten mit bestehender Erkrankung der Augenoberfläche (Trockenes Auge, Erkrankung der Meibomdrüsen, Blepharitis...) oder bei Vorbehandlung mit mehreren konservierten Medikationen.

EIN RISIKO BESTEHT BEI PATIENTEN MIT BESTEHENDER ERKRANKUNG DER AUGENOBERFLÄCHE (TROCKENES AUGE, ERKRANKUNG DER MEIBOMDRÜSEN, BLEPHARITIS...) ODER BEI BEHANDLUNG MIT MEHREREN KONSERVIERTEN MEDIKATIONEN.

Die Konservierungsmitteltoxizität von Ophthalmika wurde lange Zeit vor allem deshalb vernachlässigt oder ignoriert, weil die von den Zulassungsbehörden verlangten klinischen Studien zur Arzneimittelzulassung durchweg klinische Kurzzeitstudien sind. Sie werden mit ausgewählten Patientenpopulationen durchgeführt und haben die Wirksamkeitsprüfung zum Ziel. Sie sind daher nicht darauf angelegt, Sicherheitsrisiken in der Langzeitanwendung aufzudecken. Daher ist die Konservierungsmittel-induzierte okuläre Toxizität bis vor kurzem stark unterschätzt worden oder schien den Ophthalmologen völlig unverdächtig. Dies liegt daran, dass schwerwiegende okuläre Nebenwirkungen in der Regel erst nach einem langsamen und verzögerten Prozess mit subklinischen Entzündungen und chronischen Fibrosen auftreten. Die Rolle einer konservierten Medikation, sofern sie gut verträglich ist, erscheint in den meisten Fällen unverdächtig. Einige aktuelle Studien weisen nun darauf hin, dass Konservierungsmittel über einen kumulativen Dosis- und zeitabhängigen Mechanismus wirken.

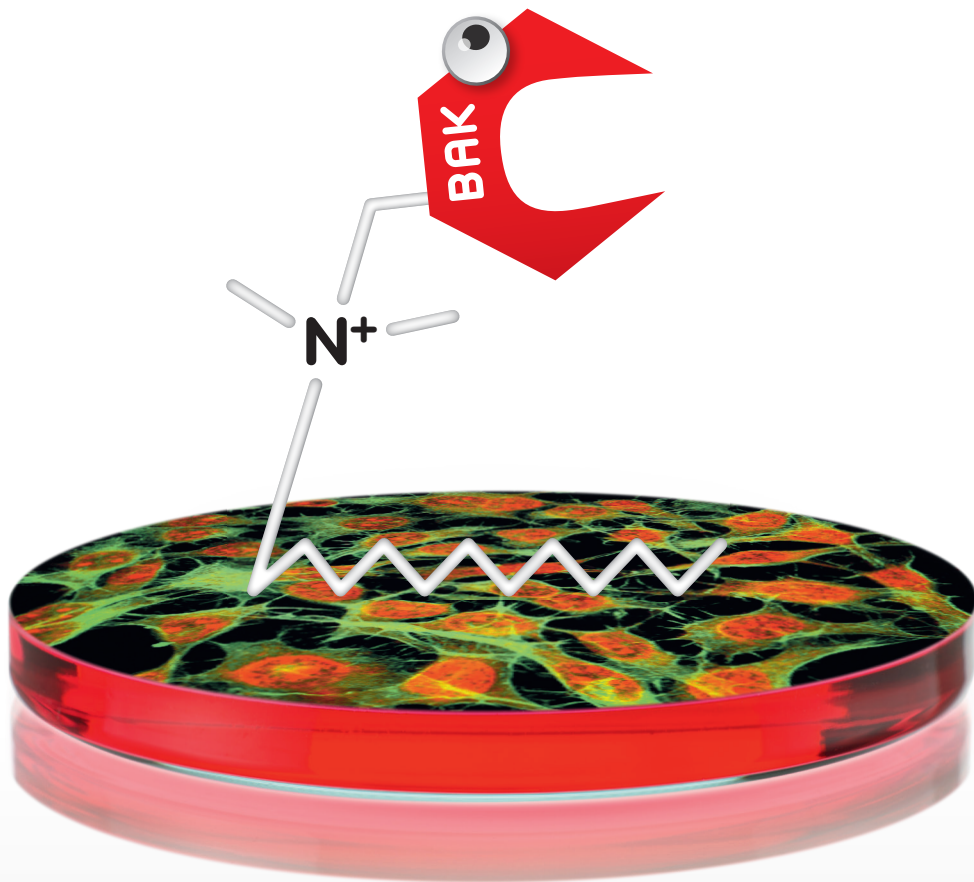
LEICHTE TOXISCHE WIRKUNGEN AUF DER AUGENOBERFLÄCHE BEI KURZZEITANWENDUNG SOLLTEN UNBEDINGT BEACHTET WERDEN, UM SCHWERE REAKTIONEN BEI LANGZEITANWENDUNG ZU VERMEIDEN.

Die Toxizität von Konservierungsmitteln in topischen Augenmedikationen ist bei den Ophthalmologen jedoch noch immer umstritten. Die Mehrheit der Augenärzte betrachtet Konservierungsmittel-Nebenwirkungen weiterhin als unbedeutende Reaktionen des Auges im Vergleich zur Wirkung der Ophthalmika auf die behandelten Krankheiten. Beispielsweise können okuläre Hypertension oder Glaukom zur Erblindung führen. Diese Augenärzte sind bereit, für die Verhinderung der Krankheitsprogression und Vermeidung von Störungen bzw. für den Erhalt der Sehkraft einen gewissen Preis zu bezahlen. Die letzten Jahre haben jedoch gezeigt, dass in der Behandlung der meisten Pathologien unkonservierte Behandlungsformen genauso wirksam bzw. konservierten Formen nicht unterlegen sind [4, 5, 5 bis]. Daher ist eine Behandlungsumstellung von konserviert auf unkonserviert problemlos möglich.

DIE KONSERVIERUNGSMITTELINDUZIERTE OKULARE TOXIZITÄT WIRD VON AUGENÄRZTEN MEIST STARK UNTERSCHÄTZT ODER ALS UNKRITISCH BETRACHTET.

Seit der letzten Ausgabe 2004 unserer Serie zur Konservierungsmitteltoxizität haben weltweite wissenschaftliche Untersuchungen die verheerenden Folgen von Konservierungsmitteln auf die Augenoberfläche und tiefere Augengewebe bestätigt. Daraus folgte ein gesteigertes Problembewusstsein bei Ophthalmologen und der wissenschaftlichen Gemeinschaft hinsichtlich der Toxizität. Die pharmazeutische Industrie bietet Patienten, die wiederholt mit Ophthalmika behandelt wurden, neue Alternativen zur Behandlung der Augenoberfläche an. Dies schliesst die Entwicklung neuer unkonservierter Formulierungen ein.

Dieser neue Band möchte Ihnen einen Überblick über die jüngsten Fortschritte im Verständnis der Konservierungsmitteltoxizität geben und alternative Therapieoptionen vorstellen.



Aktuelle Fortschritte im Verständnis der Mechanismen toxischer Reaktionen auf Konservierungsmittel

Die Mechanismen der Konservierungsmitteltoxizität sind noch nicht vollständig geklärt, jedoch erzielte die Forschung in den letzten beiden Jahrzehnten bedeutsame Fortschritte. Es ist gut belegt, dass Benzalkoniumchlorid (BAK) auf exponierte Zellen oder Gewebe signifikant toxisch, prooxidativ, proapoptotisch und proinflammatorisch wirkt.

3 Mechanismen der BAK-Toxizität wurden beschrieben [6]:

- detergierende Wirkung, die den Tränenfilm destabilisiert;
- direkte Schädigungen des Hornhaut- und Bindehautepithels;
- immunoallergische Reaktionen.

Tabelle 1 fasst die Folgen von BAK in Antiglaukomatosa zusammen: Tränenfilminstabilität, Verlust von Becherzellen, squamöse Metaplasie der Bindehaut und Apoptose, gestörte epitheliale Barrierefunktion der Hornhaut und Schädigungen tieferer Augengewebe [3].

TABELLE 1

• Histopathologische Veränderungen durch BAK-konservierte Antiglaukomatosa

Abnahme der Becherzellen
Keratinisierung von Epithelzellen
Squamöse Metaplasie
Verlust von Mikrovilli
Zunahme der Desmosomenzahl
Bullöse Dystrophie des Epithels
Erhöhte Anzahl subepithelialer Fibroblasten
Subepitheliale Fibrose
Abnahme intravaskulärer Räume
Erhöhte Anzahl subepithelialer Lymphozyten und Plasmazyten
Verdickung der Basalmembran
Immunoglobuline auf der Basalmembran

Adaptiert nach Vaede et al. [7]

Einer der wichtigsten Fortschritte in der Konservierungsmittelforschung unter Einsatz empfindlicher und nichtinvasiver Techniken (einschliesslich der in-vivo-Konfokalmikroskopie) ist der Befund, dass Konservierungsmittel bereits bei geringen Konzentrationen und auf subklinischem Niveau toxisch wirken. Es ist gut belegt, dass nicht nur die Augenoberfläche, sondern auch tiefe Augenstrukturen einschliesslich des Trabekelwerks betroffen sind (Tabelle 2). Zahlreiche weitere Studien weisen darauf hin, dass die unerwünschten Nebenwirkungen konservierter Ophthalmika einem kumulativen Langzeitprozess folgen und dosis- und zeitabhängig sind.

TABELLE 2

Dosisabhängige Toxizität von Benzalkoniumchlorid auf der Augenoberfläche

BAK-Konzentration	Okuläre Wirkungen
0,004%	Signifikante Verminderung der Tränenfilmaufreisszeit (TAZ)
0,005%	Direkte toxische Wirkung auf oberflächliche Zellen, Epithelerosionen
0,007%	Innerhalb von 90 bis 100 sec: Lyse von 50% kultivierter Bindehautepithelzellen
0,01%	Beträchtliche Epithelalterationen. Stimulation der Infiltrationen von Limbus und Bindehaut durch Entzündungszellen
0,02%	Verzögerung der cornealen Wundheilung
0,1%	Zerstörung des Endothels und irreversibles Hornhautödem bei intrakameraler Injektion bzw. Instillation bei Patienten mit Hornhautulkus
0,1 bis 0,5%	Ausgeprägte toxische Keratitis, epitheliale Metaplasie, Hornhautinfiltration mit Entzündungszellen und durch wiederholte Gabe induzierte Vaskularisationen (bei Ratten)
1 to 2% (Tierversuch)	Völlige Zerstörung des vorderen Augenabschnitts (Bindehaut und Hornhaut) in weniger als einer Woche

Adaptiert nach Vaede et al. [7]

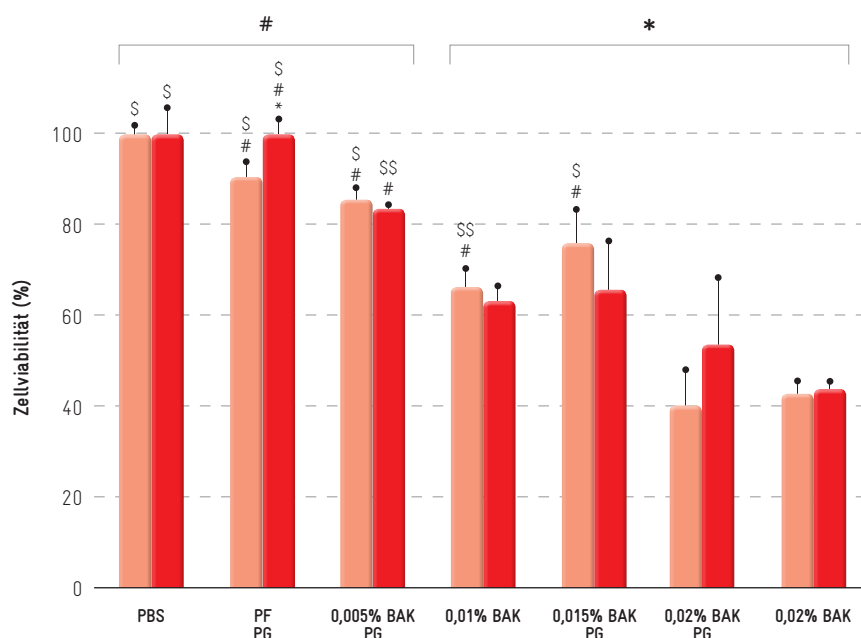
Konjunktivale und corneale Toxizität

Das toxikologische Modell des 3D-rekonstruierten Hornhautepithels (3D-HCE) bestätigte die Zytotoxizität BAK-haltiger Lösungen mit einem geeigneteren Ansatz als vorherige In-vivo- oder In-vitro-Studien. Nach der Anwendung verschiedener konservierter Antiglaukomatosa in Tropfenform wurden Zellapoptose, Aktivierung/Entzündung, Proliferation/Turnover und zelluläre "Tight Junctions" nachgewiesen (Abbildung 1) [8 Bis].

ABB.1

Dosisabhängige BAK-induzierte Toxizität auf humane Hornhautzellen

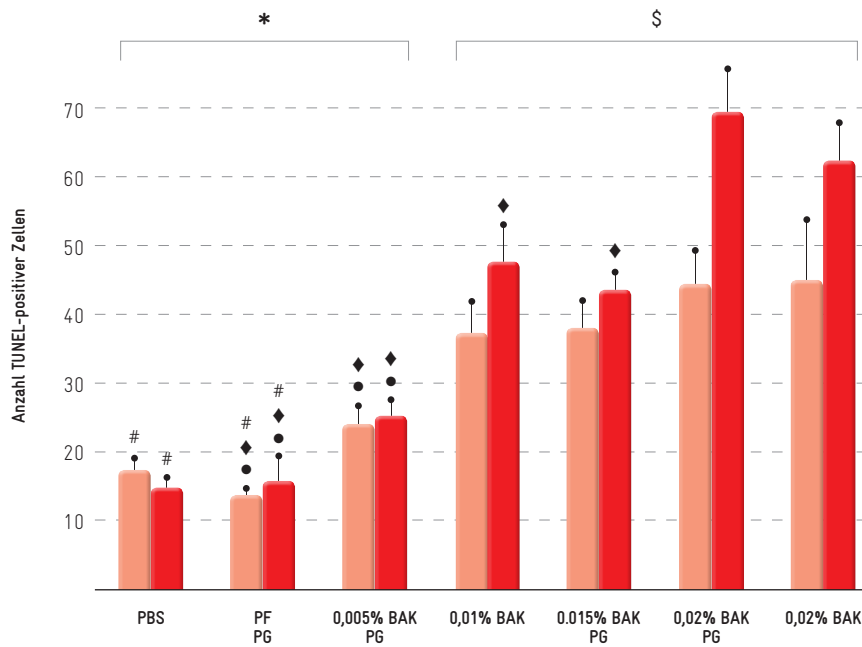
Adaptiert nach Liang et al. [8 Bis]



Durch Glaukomtherapie induzierter dosisabhängiger Verlust der Zellviabilität.

- * $p < 0,01$ verglichen mit PBS zum gleichen Zeitpunkt
- # $p < 0,03$ verglichen mit 0,01% BAK zum gleichen Zeitpunkt
- S $p < 0,002$ oder $p < 0,03$ (SS) verglichen mit 0,02% BAK zum gleichen Zeitpunkt
- ♦ $p < 0,05$ verglichen mit 0,02% BAK zum gleichen Zeitpunkt
- $p < 0,02$ verglichen mit 0,015% BAK zum gleichen Zeitpunkt

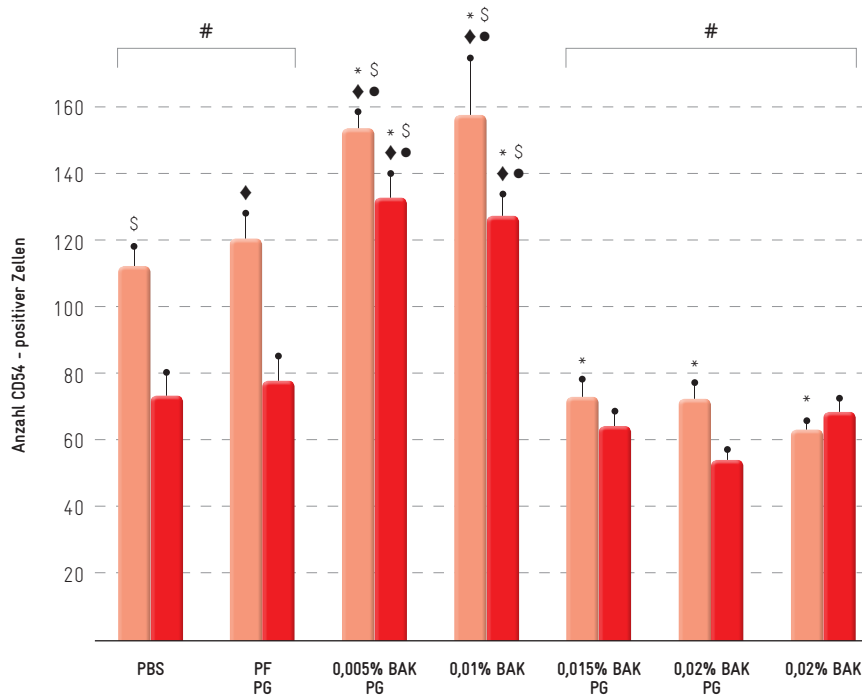
● 24h
 ● 24h + 24h Erholungsphase
 PG: Prostaglandin



Durch Glaukomtherapie induzierte dosisabhängige Zunahme der Anzahl apoptotischer Zellen

- * $p < 0,02$ für 0,010% BAK und $p < 0,01$ für andere Lösungen verglichen mit PBS zum gleichen Zeitpunkt
- # $p < 0,008$ verglichen mit 0,01% BAK zum gleichen Zeitpunkt
- \$ $p < 0,001$ verglichen mit 0,02% BAK zum gleichen Zeitpunkt
- ♦ $p < 0,003$ verglichen mit 0,02% BAK zum gleichen Zeitpunkt
- $p < 0,03$ verglichen mit 0,015% BAK zum gleichen Zeitpunkt

● 24h
 ● 24h + 24h Erholungsphase
 PG: Prostaglandin



Durch Glaukomtherapie induzierte dosisabhängige Zunahme der ICAM-1 (CD54) Expression

- * $p < 0,001$ verglichen mit PBS zum gleichen Zeitpunkt
- # $p < 0,005$ verglichen mit 0,01% BAK zum gleichen Zeitpunkt
- \$ $p < 0,0001$ verglichen mit 0,02% BAK zum gleichen Zeitpunkt
- ♦ $p < 0,002$ verglichen mit 0,02% BAK zum gleichen Zeitpunkt
- $p < 0,008$ verglichen mit 0,015% BAK zum gleichen Zeitpunkt

● 24h
 ● 24h + 24h Erholungsphase
 PG: Prostaglandin

Humane Corneaeptithelzellen (HCE) wurden mit verschiedenen Augentropfen in Kontakt gebracht. Die Tropfen waren entweder mit Benzalkoniumchlorid (BAK) konserviert, oder unkonserviert oder enthielten Phosphatpuffer (PBS). Die humanen Corneaeptithelzellen wurden 24 Stunden mit oder ohne Erholungsphase exponiert und dann auf Zellviabilität, TUNEL-positive Zellen oder CD54 (ICAM-1) positive Zellen untersucht.

Humane Hornhautepithelzellen zeigten in Untersuchungen mit Fluoreszenz-Konfokalmikroskopie nach 6-24 Stunden eine dosisabhängige Antwort nach Exposition mit verschiedenen BAK-Konzentrationen. Signifikante toxische Effekte traten schon bei Konzentrationen $\leq 0,005\%$ auf. Steigende BAK-Konzentrationen bewirkten:

- eine Zunahme apoptotischer Zellen ab der Oberfläche bis in tiefere Schichten
- hohe TUNEL-Zellpositivität, konsistent mit Apoptose und Zelltod in der oberflächlichsten Zellschicht (d.h. in der Zellschicht mit der höchsten toxischen Belastung).
- eine Aktivierung von Caspase-3, konsistent mit der Apoptose im Frühstadium in den tiefsten Augenschichten (geringer exponiert) [3, 9].

BAK induzierte ausserdem dosisabhängig:

- die Expression von ki67 (Marker für Zellproliferation)
- die Expression von ICAM-1 (Adhäsionsmolekül bei Entzündung und Zellrekrutierung)
- verringerte Occludin-Spiegel mRNA (ein Tight-Junction-Protein) in den oberflächlichen Schichten. Die Occludin-Genexpression mit BAK-Konzentrationen stieg bis 0,02% an – wahrscheinlich als Antwort auf BAK-induzierte Verletzungen von Hornhautzellen [3, 9].

In einer weiteren experimentellen Studie mit Primärkulturen humaner Epithelzellen von Hornhaut und Limbus war die Expression zweier Mucinproteine (MUC1 und MUC16) nach kurzer BAK-Exposition signifikant verringert. Nach Exposition mit 0,01% BAK für 5 oder 15 Minuten zeigten transmissionselektronenmikroskopische Untersuchungen der vorderen Hornhautoberfläche eine Fixierung der Mucinschicht, während eine längere Exposition (60 min) mit 0,01% BAK die Mucinschicht zerstörte [10].

IN VITRO-STUDIEN ZEIGEN:

- BAK WIRKT TOXISCH UND DOSISABHÄNGIG AUF HUMANE HORNHAUTEPITHELZELLEN.
- DURCH BAK NEHMEN DIE FRÜHSTADIEN VON APOPTOSE UND ZELLTOD ZU.
- BAK ERHÖHT DIE ADHÄSION VON ENTZÜNDUNGSZELLEN UND DEREN PROLIFERATION.
- BAK VERMINDERT DIE ANZAHL DER TIGHT JUNCTIONS UND DAS PRÄCORNEALE MUCIN.

2.2

Immuno-inflammatorische Reaktionen

In den letzten 10 Jahren fanden Forscher eine erhöhte Expression immuno-inflammatorischer Marker im Bindehautepithel von Glaukompatienten, die mit konservierten Medikationen langzeitbehandelt waren.

Eine signifikant höhere Expression immuno-inflammatorischer Marker und Mediatoren fand sich im Bindehautepithel von Glaukompatienten, verglichen mit Gesunden. Bei Patienten mit konservierten Augentropfen war HLA-DR signifikant höher als bei Patienten mit unkonservierten Augentropfen. IL-6, IL-8 und IL-10 waren in allen Glaukomgruppen überexprimiert. Zwischen den Gruppen bestanden keine signifikanten Unterschiede, ausser in der Expressionsstärke für IL-8. Sie war bei den Patienten mit konservierten Augentropfen signifikant stärker [11].

Wissenschaftlich belegt ist die Infiltration von Immunzellen in die verschiedenen Schichten der Bindehaut (Epithel, oberflächliches und tiefes Stroma) durch Tierversuche an Kaninchen, die einen Monat lang BAK-haltige Augentropfen erhielten [12]. Eine aktuelle Untersuchung am Kaninchen [8] zeigte auch, dass antiglaukomatöse Augentropfen die Infiltration von Entzündungszellen in das Bindehaut-assoziierte Lymphgewebe (CALT) stimulieren. Nachgewiesenermassen hängt dieser Effekt vor allem von der BAK-Konzentration in Antiglaukomatosa ab. In dieser Studie war die CALT-Reaktion nach dem Eintropfen BAK-haltiger Augentropfen wie folgt charakterisiert:

- Hohe CD45-Expression (Entzündungszellen), 4h nach dem Eintropfen BAK-haltiger Lösungen.
- Infiltration von Entzündungszellen in die oberflächlichsten und intrafollikulären Schichten.
- Zell-Zirkulation in Lymphgefässen.
- Dramatische Abnahme mucinproduzierender Zellen (MUC5AC+ Zellen).

Diese Studie zeigt zum ersten Mal den In-vivo-Aspekt des CALT nach toxischer Stimulation und bestätigt die konzentrationsabhängigen toxischen Effekte von BAK [8].

Bei behandelten Glaukompatienten korrelierte die Expression von HLA-DR (wird als Hauptindikator der Bindehautentzündung betrachtet) mit der Behandlungsdauer und der Anzahl konservierter antiglaukomatöser Medikationen. Zusätzlich wurde bestätigt, dass die Augenoberfläche langzeitbehandelter Patienten Entzündungsmarker exprimierte, die mit den beiden Wirkarten 1 und 2 der T-Helferzellen (Th1) und Th2) assoziiert waren [13].

Eine randomisierte, doppelmaskierte, placebokontrollierte Probandenstudie [83] zeigte, dass die Anwendung einer 0,01% BAK-Lösung während 12 Wochen die Anzahl der Langerans-Zellen in der zentralen und peripheren Hornhaut ohne Anzeichen eines Trockenen Auges ansteigen liess. Diese Beobachtung steht im Einklang mit dem Entstehen einer subklinischen BAK-induzierten Entzündungsreaktion.

Auf eine Makrophagenbeteiligung an der Entzündungsreaktion verweisen Versuchsergebnisse, wonach sehr geringe BAK-Konzentrationen (10 hoch -5%) die Aktivierung von Zellen der Zelllinie THP-1 humaner Makrophagen verstärkten [14].

Stimulation humaner Makrophagenzellen (THP-1) mit geringer BAK-Konzentration führt zu:

- Erhöhte Expression von Zelladhäsionsmolekülen (Integrin, CD11b und CD11c)
- Gesteigerte Zelldifferenzierung, ersichtlich an einer verminderten CD33-Expression
- Aktivierung von Phagozytose und Zellmigration.

Zytokine im Überstand BAK-exponierter Makrophagen offenbarten eine erhöhte Freisetzung pro-inflammatorischer Mediatoren einschliesslich CCL1, CCL4/MIP-1 β , TNF- α , lösliches CD54/ICAM-1 und IL-1 β .

CONCLUSIO:

NACH BEHANDLUNG MIT KONSERVIERTEN AUGENTROPFEN WURDEN AN PATIENTEN AUGENOVERFLÄCHENTZÜNDUNGEN DURCH DIE EXPRESSION VON ENTZÜNDUNGSMARKERN (HLA-DR, IL-8,...) AUF DER AUGENOVERFLÄCHE NACHGEWIESEN.

BAK-HALTIGE AUGENTROPFEN STIMULIEREN DAS IMMUNSYSTEM DER AUGENOVERFLÄCHE.

DIE LANGZEITBEHANDLUNG MIT TOPISCHEN BAK-HALTIGEN AUGENTROPFEN STIMULIERT DIE BEIDEN LYMPHOZYTEN-T-HELPER STOFFWECHSELWEGE DES IMMUNSYSTEMS.

DIE LANGZEITANWENDUNG VON NIEDRIG KONZENTRIERTEM BAK KANN ÜBER DIE AKTIVIERUNG VON T-LYMPHOZYTEN UND MAKROPHAGEN ENTZÜNDUNGEN VERURSACHEN.

Schädigungen tiefer Augenstrukturen

2.3

Aktuelle Studien weisen darauf hin, dass Konservierungsmittel in tiefen Augenstrukturen akkumulieren und dort schädigend wirken können. Daraus folgen weitere Sicherheitsbedenken hinsichtlich der Verträglichkeit konservierter Augentropfen, insbesondere in der Langzeitanwendung.

Am Kaninchen ist gezeigt worden, dass BAK schon nach kurzer Exposition in gesunde Kaninchenaugen penetriert. BAK fand sich nicht nur auf der Augenoberfläche, sondern auch in tieferen Geweben, vor allem in sensitiven Bereichen, die an der Glaukom-Pathophysiologie beteiligt sind. Dies umfasst beispielsweise das trabekuläre Maschenwerk (TM) und den Sehnervenkopf, wie histologische Färbungen belegen [15].

Potenziell zerstörerische Wirkungen auf Trabekelzellen.

Es ist zunehmend gut belegt, dass BAK Trabekelzellen angreifen kann. BAK kann signifikant toxisch, prooxidativ und proinflammatorisch auf das Trabekelmaschenwerk (TM) wirken [3,17]. Ein kurzer Kontakt kultivierter humaner TM-Zellen mit niedrig konzentriertem BAK erhöhte apoptotische Zellmarker und reduzierte das Zellwachstum signifikant [16]. In-vivo-Versuche mit Kaninchen bestätigten, dass die topische BAK-Applikation (0,01%) bei 2-mal täglicher Gabe eines Tropfens über fünf Monate bzw. eines Tropfens 1-mal täglich bei hoher Konzentration (BAK 0,2%) über einen Monat hinweg signifikante toxische, prooxidative und/oder proinflammatorische Wirkungen auf das Trabekelmaschenwerk (TM) ausübt [15]. Bemerkenswerterweise scheint die Expression inflammatorischer Marker höher zu sein in niedrig dosiert langzeitbehandelten Augen, als in hochdosiert kurzzeitbehandelten Augen. Dies legt nahe, dass die Expositionsdauer ein entscheidender Faktor der BAK-Toxizität ist.

Weitere Forschungen zeigen, dass Schädigungen von Trabekelzellen einen unerwünschten Effekt auf den intraokularen Druck haben. Im Rattenmodell wurde gefunden, dass eine subkonjunktivale Injektion von 0,01% igem BAK im Vergleich zu Vehikel-behandelten Augen den intraokularen Druck (IOD) 7 Tage lang signifikant erhöht. Die Ausflussfazität war in

BAK-behandelten Augen im Vergleich zu Kontrollaugen signifikant erniedrigt.

Die histologische Analyse mit TUNEL-Markierungen ergab eine erhöhte Dichte apoptotischer Zellen im Trabekelwerk und an der Irisbasis. Diese Daten weisen darauf hin, dass BAK den IOD und die Ausflussfazität beeinträchtigen und damit die Behandlungswirksamkeit vermindern kann [17].

Bei Patienten, die mit konservierungsmittelhaltigen Medikationen behandelt waren, fanden sich in Trabekelproben aus nichtpenetrierender Trabekulektomie eine extrem geringe Dichte von Trabekelzellen sowie Fractalkin-exprimierende Zellen (CX3CL1, ein Chemoattraktans-Zytokin), ausserdem Fractalkinrezeptoren und deren jeweilige mRNAs [17]. Konsistente Ergebnisse zeigten sich in humanen HTM3 TM-Zell-Linien. BAK induzierte Apoptose, oxidativen Stress und Fractalkinexpression und bewirkte eine Inhibierung der Expression antiprotektiver Chemokine (SDF-1 und Bcl2) (Abbildung 2).

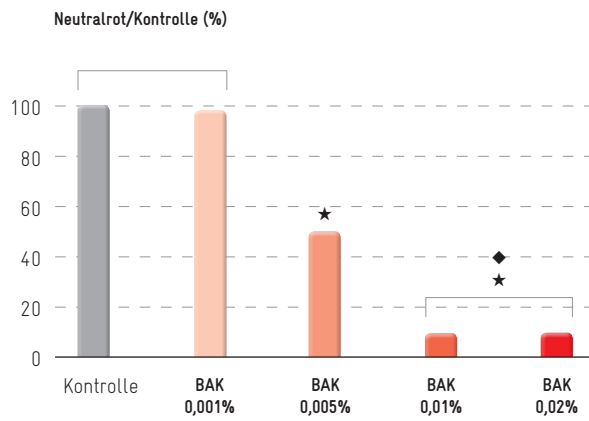
Diese Befunde unterstützen die Hypothese, dass Antiglaukomatosa aufgrund der Toxizität der enthaltenen Konservierungsmittel weitere Langzeitdegenerationen verursachen. Dies geschieht über eine Erhöhung des Abflusswiderstandes und eine Verminderung der Wirksamkeit IOD-senkender Substanzen mit dem Risiko einer langfristigen Beeinträchtigung der visuellen Funktion [15].

IN-VIVO-STUDIEN BELEGEN:

- BAK BEWIRKT AM TRABEKELMASCHENWERK SIGNIFIKANTE TOXISCHE, PROOXIDATIVE UND/ODER PROINFLAMMATORISCHE EFFEKTE.
- KONSERVIERUNGSMITTEL KÖNNEN IN DER LANGZEITANWENDUNG EINE DEGENERATION VON AUGENSTRUKTUREN BEWIRKEN UND DAMIT ÜBER EINE ERHÖHUNG DES ABFLUSSWIDERSTANDES UND EINE VERMINDERUNG DER WIRKSAMKEIT IOD-SENKENDER SUBSTANZEN DIE VISUELLE FUNKTION LANGFRISTIG BEEINTRÄCHTIGEN.
- BAK WIRKT WAHRSCHEINLICH ÜBER EINEN ZEITABHÄNGIGEN KUMULATIVEN EFFEKT.

ABB.2

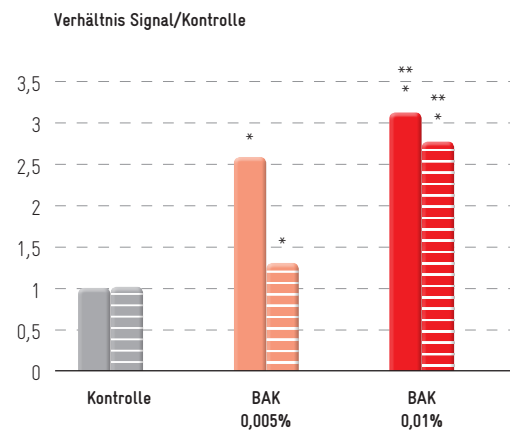
Wirkung BAK-konservierter Ophthalmika auf Trabekelzellen (HTM3) von Patienten
Zellviabilität und Expression Apoptose-assoziiierter Marker



Messung der zellulären Viabilität Benzalkoniumchlorid-(BAK)-behandelter HTM3 Zellen (Neutralrot-Test). Ergebnisse geben den Prozentsatz positiver Zellen im Vergleich zur Kontrolle an.

* $p < 0,001$ vs Kontrolle
♦ $p < 0,001$ vs BAK 0,005% (ANOVA)

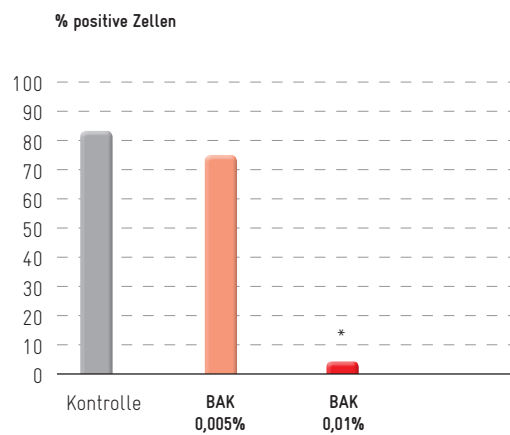
Verminderte Viabilität von Trabekelzellen



Apoptose BAK-behandelter HTM3 Zellen mit YO-PRO-1 Test und Hoechst-33342 Test. Ergebnisse geben das Verhältnis von Signal- zu Kontrollwerten an.

● YO-PRO-1 Test
● Hoechst-33342 Test
* $p < 0,001$ vs Kontrolle
** $p < 0,01$ vs BAK 0,005% (ANOVA)

Erhöhte Apoptose in Trabekelzellen

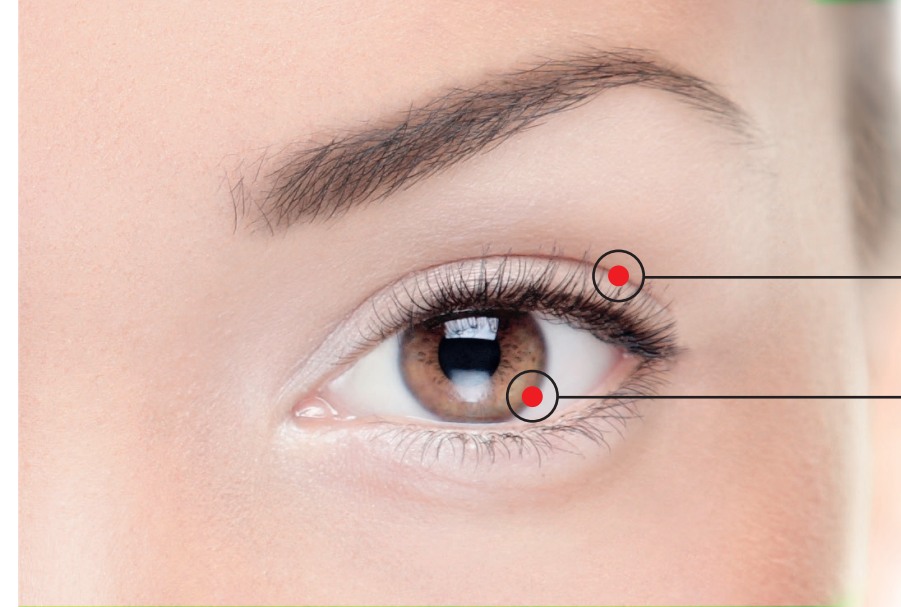
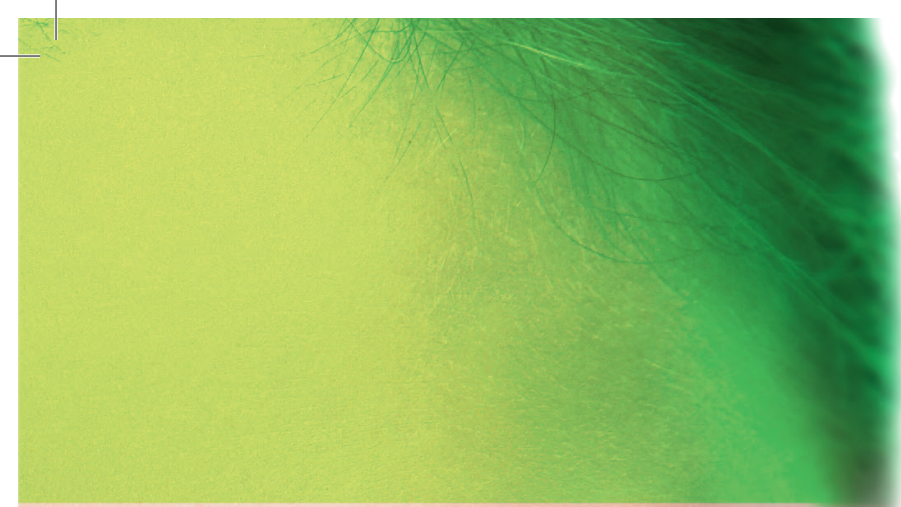


Durchflusszytometrische Messungen des antiapoptotischen Moleküls Bcl2 in Kontrollen bzw. BAK-stimulierten HTM3 Zellen. Ergebnisse geben den Prozentsatz positiver Zellen an.

* $p < 0,001$ vs Kontrolle und BAK 0,005% (ANOVA)

Verminderte Expression des antiapoptotisch wirkenden Moleküls (Bcl2) in Trabekelzellen

Adaptiert nach Baudouin et al. [17]



Klinische Implikationen der Konservierungsmitteltoxizität

Für die meisten Patienten und einige Ophthalmologen beschränkt sich die lokale Verträglichkeit einer Augenmedikation auf Bindehautallergien [19] und häufig auf Augensymptome wie Brennen oder Stechen bei Therapiebeginn. Diese Symptome treten häufig bei der Applikation von Augentropfen auf und sind in der Regel nicht spezifisch, so dass sie auf Konservierungsmittel, auf den Wirkstoff oder auf eine andere Komponente der Formulierung zurückgeführt werden können. Diese Arten von Nebenwirkungen sind häufig nicht sehr ausgeprägt und verschwinden in wenigen Minuten.

Die Betrachtung der Verträglichkeit von Ophthalmika allein auf der Basis von kurzfristigen Nebenwirkungen ist ein sehr restriktiver Ansatz. Mehrere Monate oder Jahre nach Therapiebeginn können weitere chronische okuläre Reaktionen auftreten, auch wenn die Behandlung anfänglich gut toleriert wurde. Die Symptome können in zeitlichem Abstand zu den Anwendungen und zu jeder Tageszeit auftreten. Verzögerte okuläre Reaktionen sind im Hinblick auf die Augentherapie schwierig zu beurteilen [3]. Sie sind im Falle konservierter Behandlungen erklärbar mit einem kumulativen Langzeiteffekt und der individuellen Suszeptibilität.

Werden Nebenwirkungen nicht diagnostiziert und behandelt, können sie gravierend werden und in manchen Fällen das Sehvermögen bedrohen. Neben diesen unerwünschten Nebenwirkungen können Konservierungsmittel in Ophthalmika noch weitere klinisch signifikante Konsequenzen mit sich bringen: Sie können die Lebensqualität negativ beeinflussen, was in einigen Fällen zur Unterbrechung der Behandlung und zu einer Einschränkung der Wirksamkeit führen kann.

CHRONISCHE OKULÄRE REAKTIONEN KÖNNEN MEHRERE MONATE ODER JAHRE NACH THERAPIEBEGINN AUFTRETEN, AUCH WENN DIE BEHANDLUNG ANFÄNGLICH GUT TOLERIERT WIRD.

3.1

Erkrankungen der Augenoberfläche

Die medikamentöse Therapie chronischer Augen-erkrankungen wie Glaukom kann zu Erkrankungen der Augenoberfläche (ocular surface disease, OSD) und Beeinträchtigungen der Augenlider, der Bindehaut und/oder der mehrschichtigen Hornhautoberfläche führen. Die Symptome umfassen Brennen, Augenrötung, Irritationen, Augenmüdigkeit, fluktuierende Sehschärfe, Infektionen und möglicherweise den Verlust der Sehfähigkeit [20]. Bei klinischen Routineuntersuchungen zeigen sich Anzeichen wie Bindehautrötung, verminderte Tränenproduktion und Tränenfunktion und eine Keratitis superficialis punctata [21].

Aktuelle Querschnittsstudien in Europa und den USA ergaben bei Patienten unter topischer Glau-

kommedikation durchgängig eine OSD-Prävalenz von ungefähr 50% (zwischen 40% und 60%) [22-24].

In einer prospektiven, multizentrischen Beobachtungsstudie mit 630 Patienten mit topischer IOD-senkender Augentropfentherapie hatten 48,5% der Patienten Symptome der OSD, darunter 13,8% mit schwerer OSD [24]. In einer anderen Querschnittsstudie [23] berichteten 60 Patienten (59%) über mindestens ein okuläres Symptom; die Prävalenz der schweren OSD wurde auf 27% geschätzt (Abbildung 3).

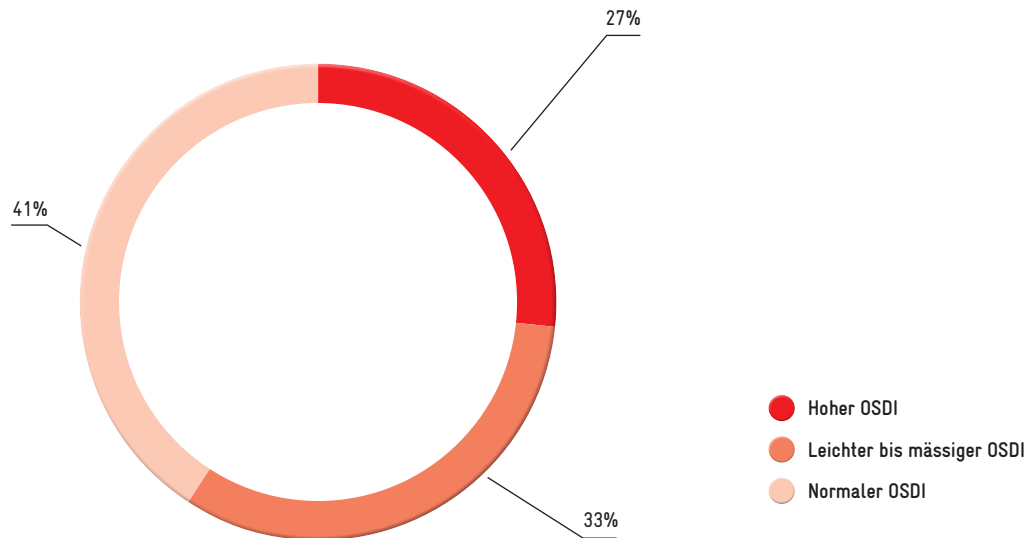


ABB.3

Prävalenz der Augenoberflächenerkrankung (OSD) bei Patienten mit konservierter Medikation

Adaptiert nach Leung et al. [23]

Diese Symptome sind vor allem auf die Konservierungsmittel in Ophthalmika zurückzuführen. In einer Studie mit 4107 Glaukompatienten waren Symptome wie Missempfinden beim Eintropfen, Fremdkörpergefühl, Augentrockenheit und Augenstechen signifikant häufiger bei der Verwendung konservierter Augentropfen festzustellen. Auch sind die beobachteten klinischen Zeichen bei ophthalmologischen Untersuchungen häufiger bei Patienten mit konservierten Augentropfen verglichen mit Patienten mit unkonservierten Augentropfen [25].

Eine weitere multinationale, epidemiologische Erhebung untersuchte die Prävalenz von Symptomen an Auge und Augenlidern wie auch klinische Zeichen der Binde- und Hornhaut von 9658 Patienten, die mit betablockerhaltigen Augentropfen behandelt waren. Insgesamt verwendeten 74% der Patienten konservierte und 12% unkonservierte Augentropfen [26].

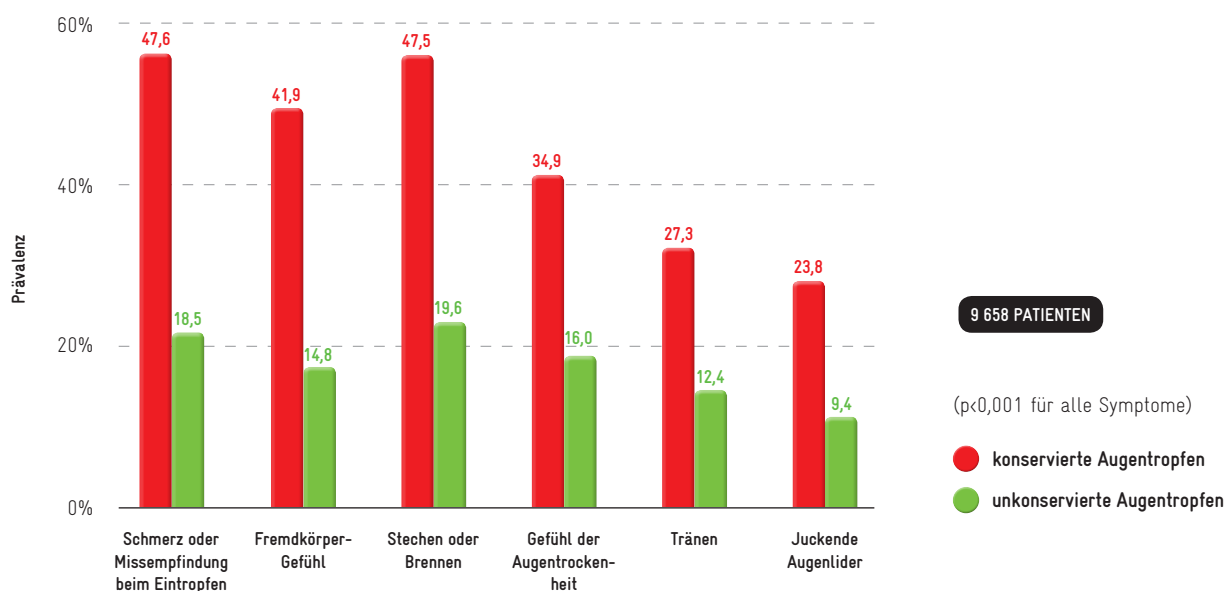
Symptome und klinische Zeichen der Augenlider, Bindehaut und Hornhaut waren signifikant häufiger bei Patienten mit konservierten Augentropfen (Abbildungen 4 und 5). Bei Patienten, die ihre Dosierung reduzierten oder zu einer unkonservierten Behandlung wechselten, verbesserten sich die okulären klinischen Zeichen und Symptome. Die häufigsten Zeichen bei Patienten mit konservierten Augentropfen im Vergleich zu unkonservierten Augentropfen waren: Schmerz und Missempfindung (48% vs 19%), Fremdkörpergefühl (42% vs 15%), Brennpfindung (48% vs 20%) und Trockenheitsempfindung (35% vs 16%) [26].

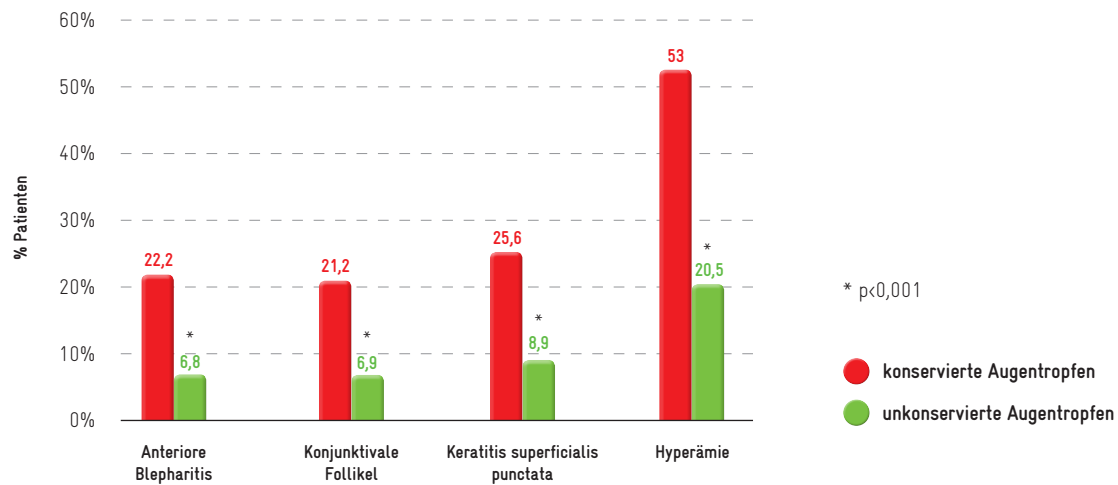
Zusammengefasst zeigten unkonservierte Augentropfen signifikant weniger Augensymptome oder Reizungen als konservierte Augentropfen.

ABB.4

Häufigkeit okulärer Symptome bei oder nach dem Eintropfen bei Patienten mit konservierter oder unkonservierter antiglaukomatöser Medikation

Adaptiert nach Jaenen et al. (26)





Häufigkeit okulärer Zeichen bei Patienten mit konservierter oder unkonservierter Antiglaukommedikation

Adaptiert nach Jaenen et al. (26)

ABB.5

Schwerere okuläre Reaktionen können sich in Augen entwickeln, die Konservierungsmitteln ausgesetzt sind. Es wurde gezeigt, dass der Langzeitgebrauch von Antiglaukomatosa eine Abnahme und ein Schrumpfen der Bindehaut verursachen kann. Damit ist möglicherweise ein okuläres Pseudopemphigoid verbunden oder es kann eine schwere vernarbende Konjunktivitis mit bleibenden Hornhauttrübungen entstehen [27]. Auch eine toxische

Degeneration des Endothels wurde bei einem mit konservierten Augentropfen behandelten Patienten mit Augenoberflächenalteration beschrieben [28]. In einer Serie mit 145 Patienten zeigten Thorne et al., dass für ein Pseudopemphigoid hauptsächlich konservierte Antiglaukomatosa verantwortlich sind. Über eine antiglaukomatöse Behandlung wurde in der Tat in fast allen Fällen berichtet (97,4%) [29].

SCHWERE DURCH KONSERVIERUNGSMITTEL VERURSACHTE REAKTIONEN SIND UNTER ANDEREM:

- ABNAHME UND SCHRUMPFEN DER BINDEHAUT
- OKULÄRES PSEUDOPEMPHIGOID
- SCHWERE VERNARBUNGEN DER BINDEHAUT MIT BLEIBENDEN HORNHAUTTRÜBUNGEN
- TOXISCHE DEGENERATION DES ENDOTHEL

DIESE STUDIEN BELEGEN SEHR DEUTLICH, DASS UNKONSERVIERTE AUGENTROPFEN BEI GLAUKOMPATIENTEN MIT SIGNIFIKANT WENIGER OKULÄREN ZEICHEN UND SYMPTOMEN VERBUNDEN SIND.

Verminderte Hornhautsensitivität

Die meisten Forschungsarbeiten untersuchten die Augenoberfläche. Jedoch gibt es auch einige Untersuchungen, die nahelegen, dass BAK auch die Sensitivität der Hornhaut vermindern kann. Daraus resultiert die beunruhigende Möglichkeit, dass eine ernsthafte Schädigung der Augenoberfläche das Sehvermögen bedroht. Dieser Prozess kann maskiert sein durch eine herabgesetzte Hornhautsensitivität, die die Symptome minimiert [30,31].

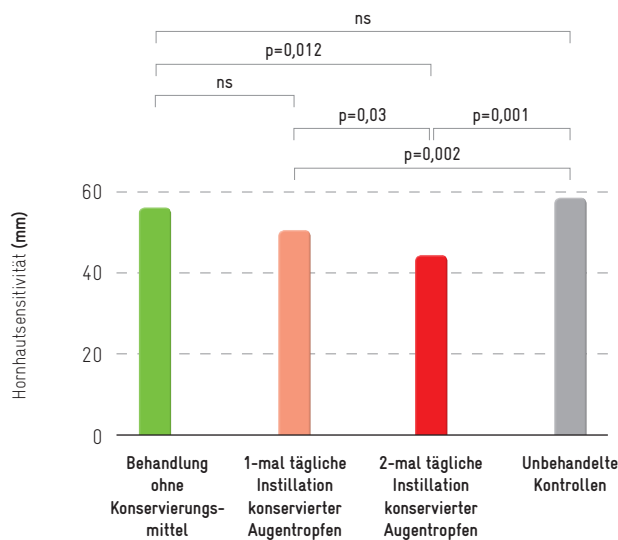
Mehrere Studien fanden eine Verminderung der Hornhautsensitivität bei Glaukompatienten, die mit konservierten Augentropfen behandelt waren, im Vergleich zu nicht behandelten Patienten. Mit der In-vivo Konfokalmikroskopie zeigten Martone et al. [30], dass bei Glaukompatienten, die 12 Monate lang konservierte Augentropfen erhalten hatten, die Dichte der Epithelzellen verringert war, verglichen mit Patienten mit unkonservierten Augentropfen. Im Gegensatz dazu war bei Patienten mit konservierten Antiglaukomatosa die Dichte der basalen Epithelzellen erhöht, wie auch die Aktivierung von Keraozyten im Hornhautstroma und die Anzahl lokalisierter Dilatationen von Hornhautnerven. Darüber hinaus fanden sie auch eine Abnahme subbasaler Nerven. Diese Befunde stehen in Einklang mit einer signifikant verminderten Hornhautsensitivität bei Glaukompatienten mit konservierten Augentropfen im Vergleich zu unbehandelten Patienten oder Patienten mit unkonservierten Augentropfen. Die Dichte oberflächlicher Zellen nahm ab bei allen Glaukompatienten, die nicht mit unkonservierten Augentropfen behandelt wurden. Dies könnte über den folgenden vorgeschlagenen Mechanismus mit der toxischen Wirkung von BAK zusammenhängen:

- Erhöhte Dichte von Epithelzellen durch Stimulation ihrer Proliferation aus der oberflächlichen Schicht heraus.
- Stromamodifikationen infolge der Veränderungen von Epithelzellen.
- Entzündung der Augenoberfläche, Induktion der Apoptose in Stromazellen und Erhöhung der proteolytischen Aktivität des Stromas.

- Die Stimulation der Zellproliferation führt zur Keraozytenaktivierung und zur Sekretion neurogener Wachstumsfaktoren, die Anzahl und Form von Nervenzellen verändern.

Tatsächlich finden sich im subbasalen Stroma der Hornhaut antiglaukomatös behandelter Patienten weniger Nervenzellen als bei Kontrollen. Nervenfasern sind von grosser Bedeutung für den Stoffwechsel der Hornhaut und den Erhalt einer gesunden Hornhautoberfläche. Verringerungen von Anzahl und Dichte der Nerven im subbasalen Bereich könnten erklären, warum die Hornhautsensitivität bei Glaukompatienten verringert ist.

In einer anderen Studie verglichen van Went et al. [31] die Hornhautsensitivität von Patienten unter antiglaukomatöser Behandlung (N = 35) mit den Befunden unbehandelter Patienten (N = 9). Die Hornhautsensitivität wurde mit dem Ästhesiometer nach Cochet-Bonnet gemessen. Entsprechend der täglichen Anzahl erhaltener Tropfen mit Konservierungsmitteln (0, 1 und ≥ 2) wurden die Patienten in 3 Gruppen eingeteilt. Die Hornhautsensitivität betrug $58,8 \pm 2,8$ mm bei den unbehandelten Patienten und $56,2 \pm 5,2$ mm, $50,3 \pm 12,5$ mm und $44,3 \pm 13,6$ mm bei den Patienten mit 0, 1 bzw. 2 oder mehr täglichen Instillationen konservierter Augentropfen. Wie Abbildung 6 auch zeigt, war die Hornhautsensitivität der mit konservierten Augentropfen behandelten Patienten signifikant geringer im Vergleich zu den unbehandelten Patienten ($p < 0,001$), wie auch im Vergleich zu den mit unkonservierten Augentropfen behandelten Patienten ($p = 0,012$). Die Hornhautsensitivität der behandelten Patienten korrelierte negativ mit der Anzahl der Instillationen konservierter Tropfen ($r = -0,390$; $p < 0,001$), ebenso wie die Behandlungsdauer ($r = -0,357$; $p = 0,001$). Dies stimmt gut überein mit der kumulativen toxischen Wirkung des Konservierungsmittels (BAK). Ähnliche Ergebnisse fand die Studie von Labbé et al. [32].



Diese Studie analysierte die Hornhautsensitivität von 35 Patienten mit Glaukom oder okulärer Hypertension sowie von 9 unbehandelten Patienten. Die Hornhautsensitivität war durch BAK-haltige Augentropfen herabgesetzt, verglichen mit unkonservierten Augentropfen oder unbehandelten Kontrollaugen.

ABB.6

Abnahme der Hornhautsensitivität bei Glaukompatienten, die mit konservierten Augentropfen behandelt wurden, verglichen mit unbehandelten Patienten oder Patienten mit unkonservierten Augentropfen

Adaptiert nach Van Went et al. [31]

CONCLUSIO: BAK VERMINDERT DIE HORNHAUTSENSITIVITÄT DOSIS- UND ZEITABHÄNGIG, ENTSPRECHEND DES KUMULATIVEN EFFEKTS DER BAK-INDUZIERTEN TOXIZITÄT.

3.3

Ergebnisse filtrierender Eingriffe

Der Augenarzt kann einen filtrierenden (fistulierenden) Eingriff am Auge erwägen, wenn sich der IOD nicht einstellen lässt, oder wenn die chronische Therapie mit Augentropfen schlecht verträglich ist. Die Bindehaut spielt eine wichtige Rolle bei filtrierenden Eingriffen bei Glaukom. Wir wissen, dass eine gesunde Bindehaut das Anlegen eines Drainagekanals erlaubt. Risiken für das Fehlschlagen eines filtrierenden Eingriffs bei Glaukom, wie das Entzündungsrisiko und die Bildung von Narbengewebe sind bei gesunder Bindehaut reduziert.

Arbeiten aus den neunziger Jahren wiesen darauf hin, dass die Langzeitbehandlung mit Antiglaukomatosa das Risiko von Misserfolgen filtrierender Eingriffe bei Glaukom steigert [34].

BAK stand schon damals in Verdacht, wahrscheinlich der Grund für ein Fehlschlagen von Filtrationseingriffen zu sein [3]. Eine aktuelle Studie zeigt grafisch die Dosisabhängigkeit des Versagens von Trabekulektomien in Abhängigkeit von der präoperativ verabreichten Menge BAK.

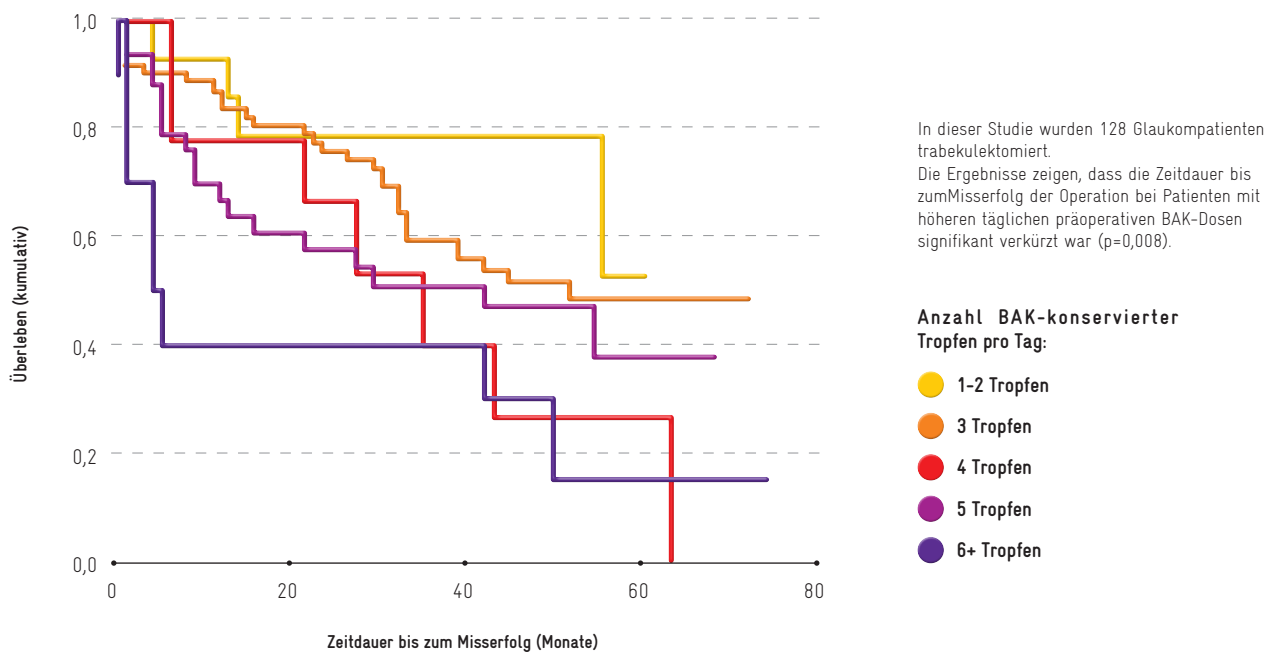
Diese Studie wertete retrospektiv die Krankenakten von 128 Glaukompatienten aus, die zwischen 2004 und 2006 einer Trabekulektomie unterzogen wurden. Kriterien für den Misserfolg des Filtrationseingriffes waren: ungenügende IOD-Senkung, Notwendigkeit einer postoperativen Trabekuloplastik, Gabe von 5-Fluorouracil oder ein erneuter Eingriff. Die mittlere Glaukomdauer der Patienten betrug 8,2 ± 5,5 Jahre mit einer Spanne von 4 Monaten bis 34,8

Jahren. Die Dauer der postoperativen Nachverfolgung betrug im Mittel $4,3 \pm 1,0$ Jahre mit einer Spanne von 2 bis 6,3 Jahren.

Die BAK-Konzentrationen der Augentropfen waren unterschiedlich (zwischen 0,005% und 0,02%). Täglich wurden 1 bis 8 BAK-haltige Tropfen gegeben (Median: 3 Tropfen). Die Analyse ergab eine Gesamterfolgsrate der Filtrations-OP von 48%. Mit Hilfe von Modellen der multivariaten Analyse von Überlebenskurven konnte gezeigt werden, dass die Erfolgsdauer des chirurgischen Eingriffs bei denjenigen Patienten verkürzt war, die präoperativ höhere tägliche BAK-Dosen erhalten hatten, im Vergleich zu den Patienten mit geringerer BAK-Belastung ($p=0,008$) (Abbildung 7). Für jeden zusätzlichen BAK-haltigen Tropfen multiplizierte sich das Misserfolgsrisiko mit 1,21. Diese Untersuchung legt nahe, dass mit der Höhe der täglichen Menge konservierter Augentropfen das Risiko des Miss-

erfolgs eines filtrierenden Eingriffs ansteigt. Zwar sind die Mechanismen noch nicht vollständig erforscht, doch ist es möglich, dass Entzündung und Fibrose das Risiko einer Verstopfung des angelegten Kammerwasserabflusses steigern und damit auch das Risiko des Misserfolgs des chirurgischen Eingriffs erhöhen [35].

Vor kurzem fanden Meziani et al. mit optischer Kohärenztomographie (OCT), dass der Erfolg eines filtrierenden Eingriffs mit einer erhöhten Dichte intraepithelialer Mikrozysten verbunden war. Sie fanden auch eine umgekehrte Beziehung zwischen der Anwendung konservierter Augentropfen vor dem Eingriff und der Dichte der intraepithelialen Mikrozysten ($r=-0,5436$, $p=0,006$). Dies ist ein weiterer Beleg für den negativen Einfluss einer jahrelangen Anwendung konservierter Augentropfen auf den Erfolg filtrierender Eingriffe [83].



Kaplan-Meier Überlebensanalyse der Ergebnisse von Glaukom-OPs, stratifiziert durch Benzalkoniumchlorid (BAK) Exposition

Adaptiert nach Boimer et al. [35]

ABB.7

- EINE LÄNGERE BEHANDLUNG MIT KONSERVIERTEN ANTIGLAUKOMATOSA ERHÖHT DAS MISSEFOLGSRISIKO FILTRIERENDER EINGRIFFE BETRÄCHTLICH.
- DAS ERGEBNIS FILTRATIONSCHIRURGISCHER VERFAHREN BEI GLAUKOM HÄNGT AB VON DER ANZAHL BAK-KONSERVIERTER AUGENTROPFEN: MIT JEDER ZUSÄTZLICHEN BAK-HALTIGEN MEDIKATION ERHÖHT SICH DAS RISIKO EINES VORZEITIGEN MISSEFOLGS UM 21%.

3.4 Kataraktentstehung

Obwohl sich die BAK-Toxizität vor allem auf der Augenoberfläche manifestiert, zeigt die Erfahrung, dass BAK auch zur Kataraktentstehung führen kann. Tatsächlich spricht viel dafür, dass die Antiglaukomatosa insgesamt (und nicht etwa eine bestimmte Wirksubstanz) mit einem erhöhten Kataraktrisiko verbunden sind (odds ratio 1,56). Allerdings gibt es keinen Beweis dafür, dass BAK-haltige Behandlungen die Trübung der Augenlinse und das Sehvermögen beeinflussen [36].

3.5 Vorderkammerentzündung und zystoides Makulaödem

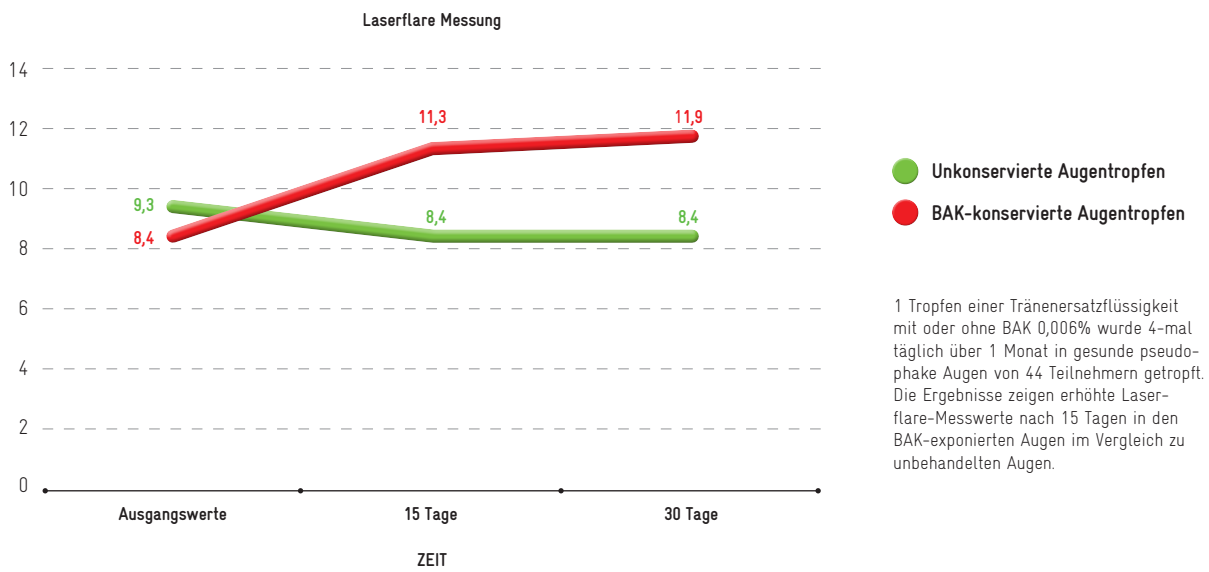
Miyake et al. erwähnt, dass BAK der kausale Faktor für den Zusammenbruch der Blutkammerwasserschranke in der frühen postoperativen pseudophaken Phase ist, und dass BAK die Inzidenz angiographisch feststellbarer zystoider Makulaödeme (ZMÖ) erhöht [37, 38].

Eine prospektive, randomisierte, vergleichende, einfachmaskierte klinische Studie bestätigte vor kurzem, dass ein kurzer Kontakt mit BAK bei pseudophaken Augen zu einem Zusammenbruch der Blutkammerwasserschranke führen kann [39]. Das Eintropfen Benzalkoniumchlorid-haltiger (0,006% BAK) künstlicher Tränen 4-mal täglich über

30 Tage führte zu einer statistisch signifikanten ($p=0,017$) Erhöhung der Laserflare-Messwerte nach 15 Tagen (von $8,4 \pm 2,7$ auf $11,4 \pm 5,1$ ph/ms) im Vergleich zu pseudophaken Augen, die mit unkonseruierten Tropfen behandelt waren (von $9,3 \pm 2,6$ auf $8,4 \pm 2,8$ ph/ms) (Abbildung 8). Nach 30 Tagen wiesen die BAK-Patienten signifikant erhöhte Laserflare-Messwerte ($11,9 \pm 5,9$ ph/ms) gegenüber den Ausgangswerten auf ($p=0,043$). Diese Studie legt nahe, dass BAK einen Zusammenbruch der Blutkammerwasserschranke verursachen kann. Die Anwendung konservierter Augentropfen sollte daher bei pseudophaken Augen mit dem Risiko eines ZMÖ nur unter Vorsicht erfolgen.

Wirkung von BAK auf die Blutkammerwasserschanke in pseudophaken Augen. Mittelwerte der Laserflaremessungen vor und nach Behandlung mit konservierten oder unkonservierten Augentropfen.

(Adaptiert nach Abe et al. [39])



Eine weitere prospektive, randomisierte, einfach-maskierte klinische Studie mit okulär hypertensiven Patienten zeigt, dass die Kurzzeitanwendung von BAK eine Entzündung der Augenvorderkammer bei vorher unbehandelten Patienten bewirkt, deren Blutkammerwasserschanke nicht durch einen intraokularen chirurgischen Eingriff beeinträchtigt war [40]. Die Patienten (n = 28) waren 2-mal am Tag über einen Monat hinweg auf einem Auge mit BAK-haltigen (0,01%) Betablocker-Augentropfen therapiert worden, auf dem anderen Auge erhielten sie unkonservierte Betablocker-haltige Augentropfen. Nach der Behandlung fanden sich in den zuvor mit konservierten Augentropfen behandelten

Augen erhöhte Laserflare-Messwerte im Vergleich zu den Ausgangswerten ($p < 0,001$). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant ($p = 0,003$).

BAK kann somit einen schnellen Zusammenbruch der Blutkammerwasserschanke bewirken und, wie in diesem Fall, die Produktion entzündlicher Mediatoren in Augenvorderkammer und Glaskörper begünstigen. Entzündungsmediatoren können somit einen Zusammenbruch der Blutretinaschanke bewirken und nach einiger Zeit das Risiko eines postoperativen ZMÖ erhöhen.

CONCLUSIO: BAK KANN EINEN ZUSAMMENBRUCH DER BLUTKAMMERWASSERSCHANKE IN PSEUDOPHAKEN AUGEN BEWIRKEN. DIE ANWENDUNG KONSERVIRTER AUGENTROPFEN SOLLTE BEI PSEUDOPHAKEN AUGEN DAHER NUR UNTER VORSICHT ERFOLGEN.

3.6

Weitere Implikationen

3.6.1 Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten

In den meisten Fällen rufen konservierte Augentropfen zwar leichte oder schwerere Augensymptome wie Brennen, Rötung, Augenreizung, Augenmüdigkeit oder wechselnde Sehschärfe hervor, doch beeinflussen sie auch häufig die Lebensqualität (LQ) der Patienten negativ. Es wird berichtet, dass 62,4% der mit Antiglaukomatosa behandelten Patienten über unerwünschte okuläre Wirkungen wie Brennen (25,4% der Fälle), verschwommenes Sehen (20,8%) und Augentränen (20,2%) klagen [41]. Mit den Nebenwirkungen topischer Behandlungen ist eine Beeinträchtigung der LQ in Zusammenhang gebracht worden (Abbildung 9). In einer anderen Studie mit Patienten mit Glaukom oder erhöhtem IOD fand sich eine statistisch signifikante Beziehung zwischen den OSDI-Scores

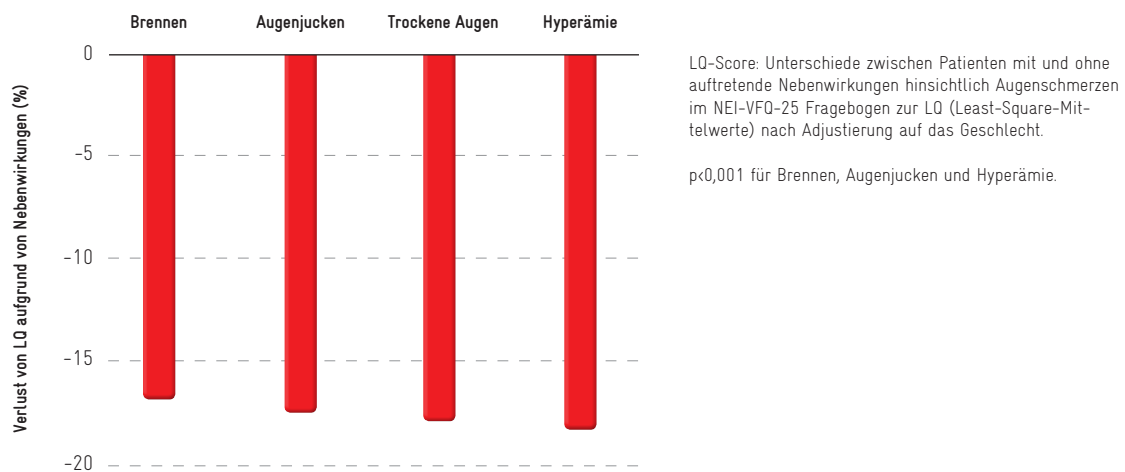
und der LQ anhand des GQL-15 (Glaucoma Quality of Life - 15) Fragebogens. Eine geschädigte Augenoberfläche wurde bei Patienten mit schwerer Glaukomerkrankung häufiger beobachtet und war verbunden mit einer schlechten LQ und einer höheren BAK-Belastung [42].

Unter Verwendung eines Fragebogens (GSS - Glaucoma Symptom Scale) konnte durch den Wechsel von konservierten auf unkonservierte Augentropfen eine signifikante ($p < 0,01$) Verbesserung der LQ erreicht werden. Eine signifikant verbesserte visuelle und nichtvisuellbezogene LQ wurde 8 Wochen nach dem Wechsel im Vergleich zu den Ausgangswerten beobachtet (jeweils: +21,2% und +10,3%) [43].

Auswirkung der wichtigsten Augensymptome und der Hyperämie auf die Lebensqualität (LQ)

ABB.9

Adaptiert nach Nordmann et al. [41]



AUGENoberflächenerkrankungen sind umso ausgeprägter, je schwerer die Glaukom-Erkrankung des Patienten ist und sind verbunden mit schlechterer Glaukom-bezogener Lebensqualität und höherer BAK-Exposition.

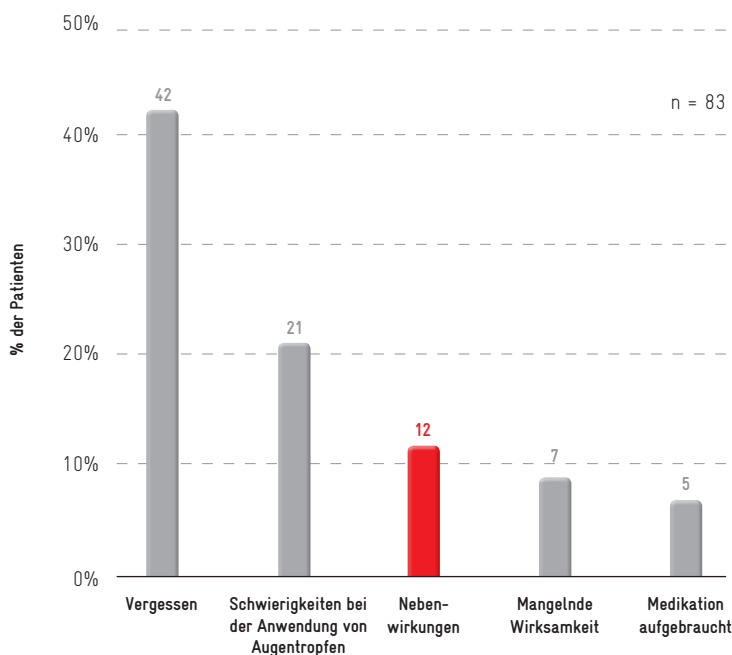
3.6.2 Einfluss auf die Behandlungsdhärenz

Mehrere Studien belegen übereinstimmend eine schlechte Glaukombehandlungsdhärenz [44-47].

Abbildung 10 zeigt, dass unerwünschte Nebenwirkungen für 12% der Fälle von schlechter Adhärenz verantwortlich sind. Nach einer retrospektiven Analyse der Krankenakten von Patienten mit Glaukom oder erhöhtem Augeninnendruck waren 67% der Patienten in den 12 Monaten nach Behandlungsbeginn persistent (d.h. sie unterbrachen die vorgeschriebene Behandlung nicht) [46]. Nach der mangelnden Wirksamkeit sind unerwünschte Nebenwirkungen der zweithäufigste Grund für einen Behandlungswechsel bei Patienten unter antiglaukomatöser Medikation [48]. In einer aktuellen Querschnittsstudie gaben 40% der Patienten an, ihre Behandlung wegen Beeinträchtigungen der Augenoberfläche ausgesetzt zu haben. Sie mussten die Augentropfen wechseln oder benötigten eine Laserbehandlung, einen filtrierenden Eingriff oder eine zusätzliche Behandlung [49]. Konservierungs-

mittel sind zumindest teilweise verantwortlich für lokale Effekte auf der Augenoberfläche. Es wird angenommen, dass eine Behandlung ohne Konservierungsmittel sowohl die Lebensqualität wie auch die Behandlungsdhärenz erhöht [50].

Bei behandlungsrefraktären Glaukompatienten mit deutlich beeinträchtigter Augenoberfläche wurde gezeigt, dass ein Wechsel von konservierten zu unkonservierten Augentropfen und die Pflege der Augenoberfläche (Augenlidhygiene, topische Antibiotika und unkonservierte Tränenersatzmittel) eine bessere IOD-Einstellung und Gesichtsfeldstabilisierungen ermöglichte. Dies legt nahe, dass eine gesunde Augenoberfläche durch verbesserte Adhärenz zur langfristigen Glaukomkontrolle beitragen kann. Diese Vorgehensweise half mit hoher Wahrscheinlichkeit dabei, filtrierende Eingriffe zu vermeiden, deren Ergebnisse durch Fibrose und Bindehautentzündung beeinträchtigt gewesen wären [71].



Gründe der medikamentösen NON-Adhärenz von Glaukompatienten

Adaptiert nach Chawla et al. [45]

ABB.10

Bei Patienten mit allergischer Bindehautentzündung war die tägliche Anzahl der Tropfen als Mass für die therapeutische Adhärenz bei Patienten mit konservierten Augentropfen signifikant herabgesetzt ($p < 0,001$). Dies ist im Einklang mit der An-

zahl versäumter Instillationen ($p = 0,001$) und mit dem Anteil der Patienten, die in dieser Studie über unerwünschte Nebenwirkungen berichten (Abbildung 11).

ABB.11

Nebenwirkungen und Compliance bei Patienten mit allergischer Bindehautentzündung in Behandlung mit konservierten und unkonservierten Ophthalmika.

Adaptiert nach Beden et al. [51]

* $p < 0,001$
** $p = 0,01$

	Konservierte	Unkonservierte Augentropfen
Patienten mit mindestens einer Arzneimittel-induzierten Nebenwirkung	89%	24%*
Instillationen pro Tag	2,9	3,5*
Anteil Patienten mit täglicher Therapiebefolgung	74,8%	82%
Anzahl versäumter Instillationen bei 10 Anwendungen	4,2	3,6**

CONCLUSIO: DIE VERMEIDUNG VON KONSERVIERUNGSMITTELN IN OPHTHALMIKA KANN SOWOHL LEBENSQUALITÄT WIE AUCH THERAPIE-ADHÄRENZ VERBESSERN

3.6.3 Einfluss auf die Krankheitsprogression

Einige wissenschaftliche Arbeiten vertreten die Ansicht, dass die chronische Behandlung mit BAK-haltigen Ophthalmika den beeinträchtigten Abfluss des Kammerwassers noch weiter herabsetzt. Dies, indem sie das Trabekelmaschenwerk durch eine Verminderung der Abflussfazität direkt schädigt und dadurch sehr wahrscheinlich den IOD erhöht [17, 20].

Eine aktuelle Untersuchung an Patienten mit Glaukom oder okulärer Hypertension fand eine signifikante positive Korrelation zwischen der Schädigung der Augenoberfläche und dem IOD [49]. Die Bedeutung der Schädigung der Augenoberfläche dürfte sich auch daran zeigen, dass in einigen Fällen eine Unterbrechung der antiglaukomatösen Behandlung erforderlich wurde. Manchmal führte ein Aussetzen der Behandlung zu einer Verbesserung der IOD-Werte. Das Ausmass der Entzündung der Augen-

oberfläche hat somit einen direkten Einfluss auf die Entwicklung des IOD und damit auf die Glaukomentwicklung.

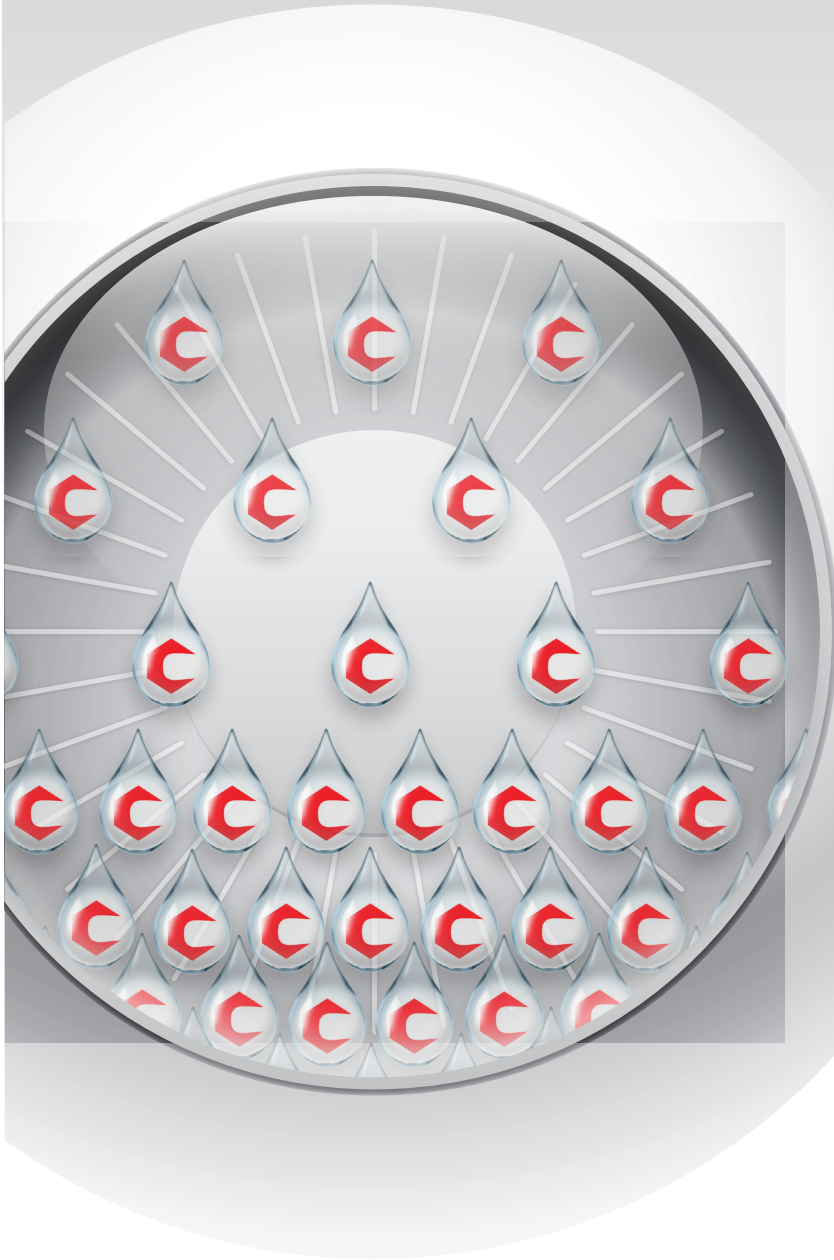
In einer anderen Beobachtungsstudie zeigten van Went et al. [52], dass Schädigungen der Augenoberfläche nicht nur die Lebensqualität beeinflussen, sondern auch das therapeutische Vorgehen bei zahlreichen mit antiglaukomatösen Augentropfen behandelten Patienten. Sie fanden, dass bei 38% der Patienten mindestens eine Behandlungsmodifikation wegen Schädigungen der Augenoberfläche erfolgte. Ein filtrierender Eingriff musste bei 6 Patienten (6,8%) vorgenommen werden, eine selektive Laser-Trabekuloplastik (SLT) wurde bei einem Patienten nötig, dessen geschädigte Augenoberfläche eine Fortsetzung der medikamentösen Behandlung verhinderte.

DIE AUGENBERFLÄCHENERKRANKUNG KANN SO SCHWERWIEGEND SEIN, DASS EIN ABSETZEN DER GLAUKOMEDIKATION ERFORDERLICH WIRD.

3.6.4 Konsequenzen für die Diagnostik

Bei Glaukopatienten wurde unlängst festgestellt, dass eine geschädigte Augenoberfläche diagnostische Verfahren beeinflussen kann. Ein Trockenes-Auge-Syndrom kann neue Techniken wie die Frequenzverdoppelungsperimetrie bei "flicker-defined form" (FDF) oder die Flimmerperimetrie aufgrund von Streulicht oder vermin-

derter Kontrastsensitivität beeinflussen. Dies führt unter Umständen zu einer Überschätzung der Glaukomprogression. Die Autoren empfehlen daher den Gebrauch benetzender Augentropfen oder die Umstellung der antiglaukomatösen Behandlung auf unkonservierte Augentropfen [53].



- Die Anzahl der Medikationen
- Eine längere Anwendung konservierter Augentropfen
- Die BAK-Gesamtbelastung

SIND WICHTIGE PRÄDIKATOREN
DER AUGENBERFLÄCHENERKRANKUNG

Risikofaktoren und Empfindlichkeit bei Konservierungsmitteltoxizität

Die Entstehung von Augenoberflächenerkrankungen bei Patienten, die mit konservierten Augentropfen behandelt wurden, ist ein langer und verzögerter Prozess. Vor allem bei Monotherapie beklagen sich viele Patienten nicht über okuläre Nebenwirkungen. In den meisten Fällen sind die okulären Reaktionen schwach und werden daher zunächst unterschätzt. Jedoch können sich schwerere Formen der Augenoberflächenerkrankung nach und nach in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer und der Anzahl der benutzten Augentropfen entwickeln.

Weiter unten wird detailliert beschrieben, wie der kumulative Effekt von Konservierungsmitteln durch neuere Studien belegt ist, die eine starke Korrelation zwischen der Toxizität der Konservierungsmittel, der Behandlungsdauer und der Anzahl der verwendeten Ophthalmika (Multitherapie) beschreiben. Mehrere Risikostufen sind hervorzuheben:

- › ein kumulativer Effekt über die Zeit. Er ist abhängig von der mehrjährigen und manchmal lebenslangen Behandlungsdauer bei Patienten mit chronischen Augenerkrankungen;
- › ein kumulativer Effekt bei der täglichen Anwendung mehrerer Augentropfen. Dies ist der Fall bei Patienten mit schweren Erkrankungen, die eine multiple Therapie für die IOD-Einstellung benötigen.
- › die individuelle Suszeptibilität. Sie kann altersabhängig zunehmen.

Kumulative Effekte toxischer Konservierungsmittel

Die Pharmakokinetik von BAK im menschlichen Augengewebe ist nicht vollständig bekannt. Untersuchungen am Kaninchen zeigen jedoch eine Persistenz in Augengeweben bis zu 7 Tagen mit einer Halbwertszeit von ungefähr 20 Stunden in Horn- und Bindehaut und 11 Stunden in tieferen Bindehautstrukturen einschliesslich des korneokonjunktivalen Stromas, sowie in einem geringeren Ausmass in Iris, Augenlinse, der Aderhaut und der Netzhaut [54]. Es wird angenommen, dass das Epithel eine Reservoirfunktion besitzt und Konservierungsmittel nach und nach ins Auge freisetzt [55].

DIE AKKUMULATION VON BAK KANN DOSISABHÄNGIG VERZÖGERTE ZYTOTOXISCHE EFFEKTE BEWIRKEN, IN ABHÄNGIGKEIT VON DER EXPOSITIONSDAUER.

Baudouin et al. demonstrierten zum ersten Mal, dass eine Bindehautentzündung mit der Anzahl der verwendeten Augentropfenmedikationen zunimmt. Mit impressionszytologischen Untersuchungen der Bindehaut konnten sie zeigen, dass Patienten, die mindestens 1 Jahr lang 2 oder mehr Antiglaukomatosa anwendeten, mehr Entzündungsmarker auf der Augenoberfläche hatten als Patienten, die ein Jahr lang ausschliesslich mit einem Betablocker behandelt worden waren [56].

Danach zeigte Baudouin in einer grossen Anwendungsbeobachtung (4107 Patienten und 249 Augenärzte in Frankreich), dass die Häufigkeit okulärer Zeichen und Symptome mit der Anzahl der verwendeten konservierten Augentropfen ansteigt [25].

Auf einen kumulativen Effekt der Konservierungsmitteltoxizität verweisen auch mehrere weitere Beobachtungsstudien. Mittlerweile zeigen zahlreiche klinische Belege, dass die Zahl der verwendeten Augentropfenmedikationen, deren Langzeitanwendung, und die BAK-Exposition Risikofaktoren für eine Schädigung der Augenoberfläche bei Glaukompatienten sind [22-24, 26, 49, 57-60].

Die Anzahl der BAK-Jahre lässt sich folgendermassen berechnen:

BAK-Jahre gesamt = X Jahre Monotherapie + 2X Jahre Zweifachtherapie + nX Jahre multiple Therapie, wobei n die tägliche Anzahl BAK-haltiger Augentropfen ist. Die BAK-Jahre sind negativ korreliert mit dem Ergebnis eines filtrierenden Eingriffs [83].

Epidemiologische Daten aus einem deutschen Register mit mehr als 20.000 Glaukompatienten aus bundesweit 900 Zentren belegen die Entwicklung eines Trockenen Auges bei der Verwendung von mehr als 3 verschiedenen Augentropfen und in Abhängigkeit von der Glaukomdauer seit Diagnosesstellung [22]. Dies zeigen auch Daten von Fechtner et al. [24] in einer prospektiven Beobachtungsstudie mit 630 amerikanischen Patienten in Behandlung mit antiglaukomatösen Augentropfen. Patienten mit einer Augentropfenmedikation hatten

einen OSDI von $12,9 \pm 13,1$. Dies ist signifikant weniger (besser) im Vergleich zu Patienten mit 2 ($16,7 \pm 17,0$; $p=0,007$) oder 3 Augentropfenmedikationen ($19,4 \pm 18,1$; $p=0,0001$).

In einer Querschnittstudie hatten 59% der Patienten ein Offenwinkelglaukom (OWG) oder eine okuläre Hypertension (OHT). Sie zeigten okuläre Symptome auf mindestens einem Auge; 27% der Patienten hatten eine schwere Symptomatik, 61% eine verringerte Tränenproduktion und bei 35% war die Tränenproduktion stark mangelhaft. 22% der Patienten hatten positive Ergebnisse im Lissamingrün-Test. Die Tränenfilmaufreisszeit wies bei 78% der Patienten auf eine anomale Qualität des Tränenfilms hin, bei 65% der Patienten war die Qualität stark beeinträchtigt. Eine multivariate Regressionsanalyse ergab, dass jeder zusätzliche BAK-haltige-Medikation mit einem ungefähr 2-fach erhöhten Risiko für ein anomales Ergebnis im Lissamingrünanfärbe-Test verbunden war [23]. Daher tragen Patienten mit schweren Glaukomformen, die bereits mit mehreren verschiedenen konservierten Augentropfen behandelt wurden, ein erhöhtes Risiko für eine geschädigte Augenoberfläche.

Rossi et al. zeigten, dass die Häufigkeit anomaler Tränenfilmaufreisszeiten und einer Keratitis punctata mit steigender Anzahl der Augentropfenmedikationen und der täglichen Tropfeninstillationen zunimmt [59]. In dieser Querschnitts-Beobachtungsstudie mit 233 Patienten unter antiglaukomatöser Tropfentherapie hatten 30,5% der analysierten Augen eine anomale TAZ, 31,7% eine Keratitis punctata und 41,6% eine Augenoberflächenschädigung. Mit der zunehmenden Anzahl von Augentropfenmedikationen ($p=0,008$) und täglicher Instillationen ($p=0,0009$) stieg die Häufigkeit von Keratitiden an. Die multivariate Analyse ergab, dass die Anzahl verwendeter Medikationen, die Dauer der antiglaukomatösen Behandlung und die wiederholte BAK-Exposition signifikante Prädiktoren für eine Schädigung der Augenoberfläche darstellen (Tab. 3).

TABELLE 3

Risikofaktoren für die Entwicklung einer Augenoberflächenerkrankung bei behandelten Patienten mit Glaukom oder OHT

Univariate Analyse	p-Wert
Alter	$p=0,04$
Tiefer IOD	$p=0,03$
Erhöhte Behandlungszeit	$p<0,0001$
Erhöhte BAK-Exposition	$p<0,0001$
Schlechte LQ	$p<0,01$
Multivariate Analyse	p-Werte
Anzahl angewandeter Medikationen	$p=0,002$
Langzeitanwendung konservierter Medikationen	$p=0,005$
Gesamte BAK-Belastung	$p<0,001$

Adaptiert nach Rossi et al. [59]

Auch Ghosh et al. [57] bestätigten eine signifikante Zunahme der Prävalenz von Augenoberflächenerkrankungen bei Glaukompatienten. Klinische Zeichen und Symptome der Augenoberflächenerkrankungen von Glaukompatienten, die mit Augentropfen behandelt wurden ($n = 300$) wurden verglichen mit unbehandelten Patienten ($n = 100$). Eine logistische Regressionsanalyse zeigte, dass die Anzahl antiglaukomatöser Augentropfen und die Behandlungsdauer Schlüsselprädiktoren für signifikante Schädigungen der Augenoberfläche darstellen.

Eine kürzlich veröffentlichte Studie mit 40 konservierten antiglaukomatös behandelten Patienten beschreibt, dass 60% der Patienten Symptome von Schädigungen der Augenoberfläche aufweisen [58]. 47,5% hatten eine normale Tränenfilmosmolarität ≤ 308 mOsm/L, 27,5% zwischen 309 und 328 mOsm/L, und 25% > 328 mOsm/L als Zeichen einer schweren Augentrockenheit. Tränenmangel hatten 20 Patienten (50%); 27 Patienten (67,5%) hatten einen qualitativ anomalen Tränenfilm (TAZ) und 16 Patienten (40%) waren positiv im Fluoreszeinfärbetest nach dem Oxford-Schema. Die lakrimale Osmolarität korrelierte positiv mit dem OSDI-Score ($p=0,002$) und mit der TAZ ($p=0,009$). Es bestehen statistisch signifikante Korrelationen zwischen lakrimaler Osmolarität und der Anzahl applizierter Tropfen ($p=0,009$), der Anzahl von Instillationen ($p=0,01$) und der Anzahl applizierter konservierter Augentropfen ($p<0,0001$). Bei Verwendung der multiplen Regressionstechnik blieb die Tränenosmolarität signifikant korreliert mit der Anzahl der Instillationen konservierter Augentropfen ($p=0,004$) [58]. Die Tränenfilmosmolarität ist somit erhöht bei Patienten, die mit antiglaukomatösen Augentropfen

behandelt werden. Diese Studie zeigt deutlich die Beziehung zwischen der Anwendung BAK-haltiger Augentropfen und der Steigerung der lakrimalen Osmolarität.

Eine aktuelle Studie von Baudouin et al. [49] ergab, dass 51% der untersuchten Glaukompatienten eine Schädigung der Augenoberfläche hatten. Leichte bis mässige Schädigungen waren zu verzeichnen bei 30% und schwere Schädigungen bei 21% der Patienten. Folgende Faktoren trugen signifikant zum Grad der Schädigung bei: Patientenalter, tägliche Tropfenanzahl, Behandlungswechsel in der Vergangenheit aufgrund von Unverträglichkeiten sowie der IOD, der mit steigender Schädigung der Augenoberfläche anstieg. Es wurde beobachtet, dass 57% der Patienten, die wegen Glaukom oder OHT über 10 Jahre lang Augentropfen anwendeten, eine geschädigte Augenoberfläche aufwiesen. Die Prävalenz der Schädigungsanzeichen der Augenoberfläche betrug 71% bei Anwendung von 3 oder mehr Augentropfen täglich, 54% bei Anwendung von 2 Augentropfen täglich und 38% bei Monotherapie mit einer Augenmedikation.

Die Prävalenz der Schädigungsanzeichen der Augenoberfläche zeigte eine ähnliche Erhöhung in Abhängigkeit von der Anzahl der täglich instillierten Augentropfen (unabhängig von der Schwere): 63% bei Anwendung von 3 oder mehr Augentropfenmedikationen täglich, 41% bei Anwendung von 2 Medikationen und 46% bei täglicher Monotherapie mit einer Augenmedikation. Die Prävalenz der Schädigungsanzeichen der Augenoberfläche stieg an mit der Anzahl BAK-haltiger Augentropfen und dem Schweregrad des Glaukoms (Abbildung 12).

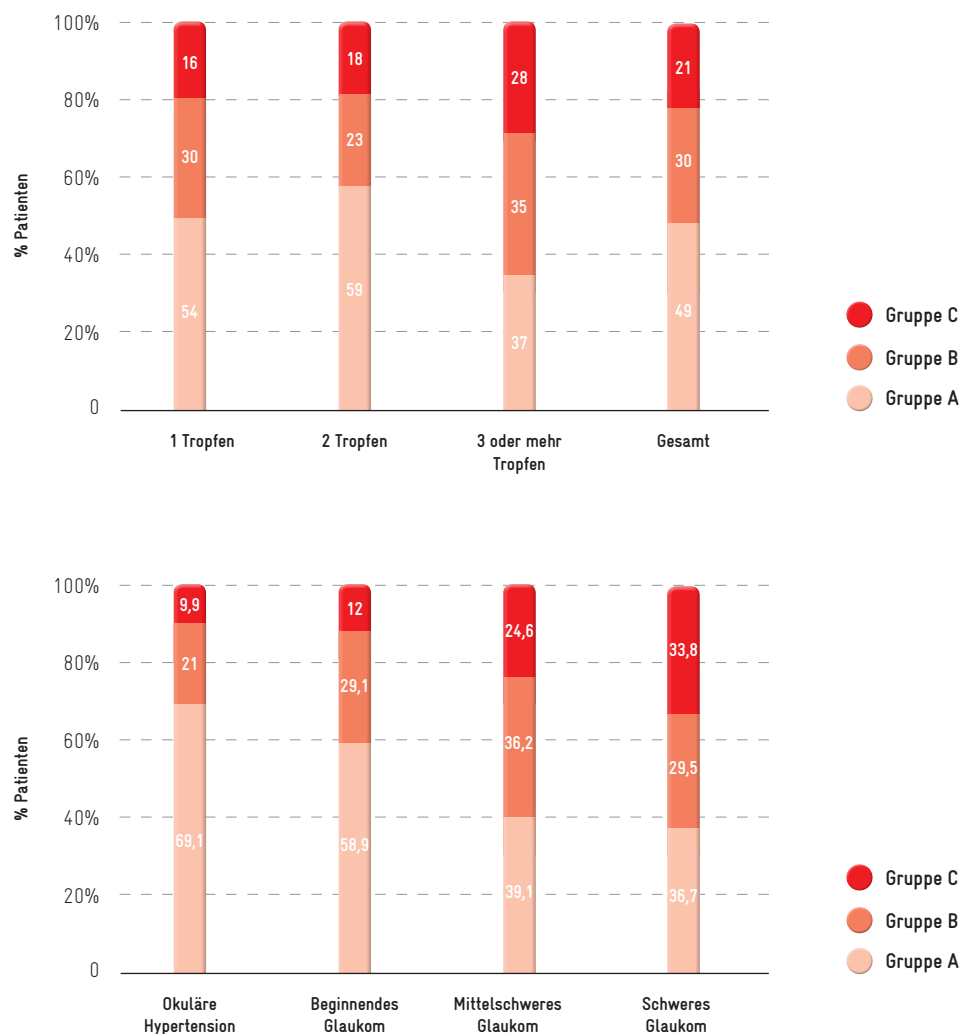


ABB.12

Die OSD-Prävalenz steigt mit der Anzahl BAK-konservierter Augentropfen und dem Glaukomschweregrad

Die Gruppenzugehörigkeit basierte auf Scores für klinische Zeichen (0 bis 3) und Symptomen der Augenoberfläche (1 bis 3). Der kombinierte Summenscore lag zwischen 1 und 30, die Patientenaufteilung erfolgte in 3 Gruppen, entsprechend der Gesamtscores:

Gruppe A: Score von 1 bis 4 (N=254 Patienten);

Gruppe B: Score von 5 bis 10 (N=154 Patienten);

Gruppe C: Score von 11 bis 30 (N=108 Patienten).

Adaptiert nach Baudouin et al. [49]

Demgegenüber gaben 40% der Patienten an, dass ihre Behandlung in der Vergangenheit wegen einer Unverträglichkeit der Augenoberfläche geändert wurde. Darüber hinaus ist eine Abnahme dieser Behandlungsänderungen aufgrund lokaler Unverträglichkeitsprobleme der Therapie in Zusammenhang mit der Schädigung der Augenoberfläche gebracht worden (Abbildung 13).

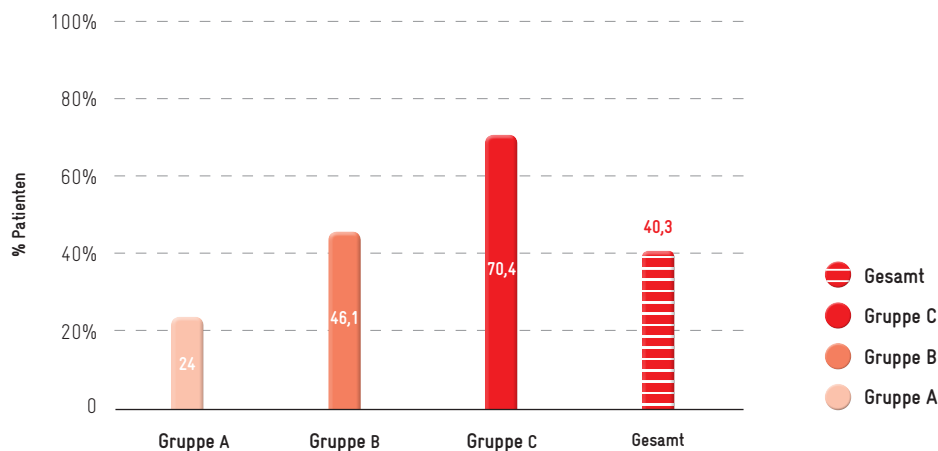


ABB.13

Kumulative Effekte der BAK-Toxizität: Behandlungspersistenz nimmt ab mit zunehmender Schwere der OSD

Die Gruppenzugehörigkeit basierte auf Scores für klinische Zeichen (0 bis 3) und Symptomen der Augenoberfläche (1 bis 3). Der kombinierte Summenscore lag zwischen 1 und 30, die Patientenaufteilung erfolgte in 3 Gruppen, entsprechend der Gesamtscores:

Gruppe A: Score von 1 bis 4 (N=254 Patienten);

Gruppe B: Score von 5 bis 10 (N=154 Patienten);

Gruppe C: Score von 11 bis 30 (N=108 Patienten).

Adaptiert nach Baudouin et al. [49]

In einer aktuellen epidemiologischen Querschnittsstudie mit 164 Glaukompatienten, die durchschnittlich 9 Jahre lang mit Prostaglandinanaloga behandelt waren, zeigten ophthalmologische Untersuchungen bei 44% der Patienten eine geschädigte Augenoberfläche. Obwohl 89% mit ihrer Glaukombehandlung zufrieden oder sehr zufrieden waren, hing der Hauptgrund für Unzufriedenheit mit der Schädigung der Augenoberfläche zusammen ($p < 0,001$) [85]. 38% der Patienten benutzten Tränenersatzflüssigkeiten. Auffallend ist, dass in 50% der Fälle die Tränenersatzmittel konserviert waren [84].

CONCLUSIO: DIE PRÄVALENZ DER OSD STIEG DEUTLICH AN MIT DER ANZAHL DER INSTILLATIONEN/TAG UND DER BEHANDLUNGSDAUER, WAS DEN KUMULATIVEN EFFEKT DER BAK-TOXIZITÄT UNTERSTREICHT.

- DIE ANZAHL TÄGLICHER INSTILLATIONEN BAK-KONSERVIERTER AUGENTROPFEN ERHÖHT DIE OSD-PRÄVALENZ.
- DIE PERSISTENZ DER BEHANDLUNG IST VERRINGERT BEI PATIENTEN, DIE MIT BAK-KONSERVIERTEN AUGENTROPFEN BEHANDELT WERDEN.
- WIEDERHOLTE BEHANDLUNG MIT BAK-KONSERVIERTEN AUGENTROPFEN ERHÖHT DIE TRÄNENFILMOSMOLARITÄT.
- JEDE ZUSÄTZLICHE BAK-HALTIGE AUGENTROPFENMEDIKATION VERDOPPELT DAS RISIKO ANOMALER ERGEBNISSE BEI LISSAMINGRÜNFÄRBUNG.

4.2

Individuelle Empfindlichkeit auf toxische Konservierungsmittel

In manchen Fällen kann die Konservierungsmittelunverträglichkeit zu einem grossen Problem werden [3], vor allem, wenn bereits eine Augenerkrankung vorliegt (Trockenes Auge, Allergie).

4.2.1 Patienten mit Trockenem Auge

Vor allem Patienten mit Trockenem Auge sind gefährdet, da eine geringe Tränensekretion dazu führt, dass über längere Zeit auf die Hornhaut höhere BAK-Konzentrationen einwirken [61]. Die Langzeitanwendung konservierter Tränenersatzmittel ist mit einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen und Schädigungen der Hornhautoberfläche sowie mit verminderter Compliance wegen Augenreizungen verbunden [3].

Experimentelle Studien mit kultivierten Bindehautzellen zeigen, dass BAK unter hyperosmolaren Bedingungen verstärkt zytotoxisch wirkt. Damit verbunden sind oxidativer Stress und ein für den Zelltod charakteristischer Apoptoseprozess mit

oder ohne Caspase-Beteiligung [62]. Dies weist darauf hin, dass BAK in hyperosmolaren Augen, d.h. bei Augentrockenheit, toxischer wirkt als auf einer gesunden Augeneroberfläche. Es wird klar, dass Konservierungsmittel wie BAK auch in geringen Dosen bei Sicca-Patienten unbedingt zu vermeiden sind. Die zytotoxischen BAK-Effekte können synergistisch mit der Hyperosmolarität wirken. Die Langzeitanwendung von BAK, wie bei Glaukom gebräuchlich, kann eine zunehmende Hyperosmolarität und Tränenfilminstabilität bewirken. Dies könnte die hohe Prävalenz von Augeneroberflächenschädigungen und Augentrockenheit bei Glaukompatienten erklären [22,24].

DA DIE EFFEKTE VON KONSERVIERUNGSMITTELN DEM TROCKENEN AUGE ÄHNELN, WERDEN SIE LEICHT ALS EINE EXAZERBATION DER ERKRANKUNG FEHLINTERPRETIERT UND NICHT ALS TOXISCHES SYNDROM VERSTANDEN.

4.2.2 Patienten mit okulärer Allergie

Die Toxizität von Konservierungsmitteln betrifft auch Patienten mit Augenallergien. Eine prospektive Kohortenstudie untersuchte die Häufigkeit von Nebenwirkungen bei 3090 Patienten, die mit konservierten oder unkonservierten Augentropfen gegen allergische Konjunktivitis behandelt wurden.

Die Nebenwirkungen waren bei den Patienten mit konservierten Augentropfen häufiger und ihre Compliance schlechter [51]. Alle Symptome traten bei Patienten mit unkonservierten Augentropfen signifikant weniger häufig auf.

4.2.3 Patienten mit Erkrankung der Meibomdrüsen

Patienten mit einer Meibomdrüsen-Dysfunktion (Meibomian gland dysfunction, MGD) sind sehr wahrscheinlich anfälliger für die Toxizität konservierter Augentropfen. Die Tränenzusammensetzung ist bei diesen Patienten bereits beeinträchtigt, sodass Augenreizungen, Entzündungen und andere Beeinträchtigungen der Augenoberfläche

erhöht sind und durch die Toxizität von Konservierungsmitteln noch verstärkt werden [63]. Die 2011 veröffentlichten Empfehlungen des "International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction" schlagen für Patienten mit MGD-Symptomatik bei häufigem Gebrauch vorzugsweise unkonservierte benetzende Augentropfen vor [64].

4.2.4 Patienten mit operativen Augeneingriffen

Die Kataraktoperation ist die häufigste Operation in der Augenheilkunde und nimmt aufgrund der Bevölkerungsalterung weiter zu. Im Verlauf der Operation werden mehrere lokale Ophthalmika eingesetzt, z.B. Mydriatika, Anästhetika, Antibiotika und entzündungshemmende Substanzen. Wechselwirkungen zwischen Katarakt-OP und Augenoberfläche

bestehen zum einen darin, dass die Kataraktoperation zumindest kurzzeitig die Augenoberfläche verändern kann, zum anderen ist eine erheblich geschädigte Augenoberfläche ein Risikofaktor für postoperative Komplikationen. In dieser Situation sollte der Gebrauch konservierter Ophthalmika unbedingt vermieden werden [65].

KONSERVIERUNGSMITTEL WIE BAK SOLLTEN WEGEN IHRER ZYTOTOXISCHEN WIRKUNGEN SELBST IN GERINGEN KONZENTRATIONEN BEI PATIENTEN MIT CHRONISCHER AUGENOBERFLÄCHENERKRANKUNG VERMIEDEN WERDEN:

- TROCKENES AUGE
- AUGENALLERGIEN
- MEIBOMDRÜSENERKRANKUNG
- AUGEN-OP (KATARAKT, REFRAKTIVE CHIRURGIE, GLAUKOMCHIRURGIE).



Wie kann die Augenoberfläche behandelt werden?

Wie weiter vorne ausgeführt, sind Schädigungen der Augenoberfläche die häufigsten Probleme mit konservierten Augentropfen, vor allem in der Langzeitbehandlung. Kumulative toxische Effekte und verzögerte Nebenwirkungen der Konservierungsmittel sind belegt. Selbst wenn sich Nebenwirkungen nur als leichte okuläre Missempfindungen manifestieren, sollte man sich darüber bewusst sein, dass schon eine subklinische chronische Entzündung der Augenoberfläche erhebliche Konsequenzen hat, vor allem hinsichtlich des Erfolgs filtrierender Eingriffe bei Glaukom.

Daher sollten Augenärzte immer auf Schädigungen der Augenoberfläche bei Patienten achten, die mit Augentropfen behandelt werden. Sie sollten klinische okuläre Zeichen und Symptome adäquat behandeln, als Teil der Behandlungsstrategie bei Glaukom. Selbstverständlich steht die Glaukombehandlung im Vordergrund, jedoch sollte auch die Augenoberfläche bei den Routineuntersuchungen eingeschlossen sein. Auch Zeitmangel ist kein Grund, die Augenoberfläche der Glaukompatienten nicht zu untersuchen. Diese Untersuchung benötigt keine zeitaufwändigen oder anspruchsvollen Methoden und ist einfach durchzuführen. In ungefähr 1 Minute kann der Patient zu okulären Missempfindungen und dem Gebrauch von Tränenersatzmitteln befragt werden, es kann auch eine schnelle Untersuchung des Auges und der Augenlider durchgeführt werden und es kann ein Tropfen Fluoreszeinlösung zur Beurteilung von Bindehaut, Hornhaut und Tränenfilmstabilität installiert werden. Ein unkontrollierter IOD legt den Verdacht auf eine mangelhafte Behandlungadhärenz nahe, die möglicherweise durch eine Schädigung der Augenoberfläche verursacht ist.

Die frühzeitige Erkennung schädigender Auswirkungen von Konservierungsmitteln auf die Augenoberfläche ermöglicht dem Arzt die Behandlung, bevor die Erkrankung fortschreitet. Derzeit werden zwei Strategien verfolgt [2]:

- frühzeitige aggressive Behandlung von Augenoberflächenschädigungen (additive Strategie)
- Minimalisierung der Konservierungsmittelbelastung (subtraktive Strategie). Nicht benötigte Augentropfen sollten abgesetzt und damit der Gebrauch BAK-haltiger Augentropfen eingeschränkt werden. Es sollte nach Möglichkeit ein Behandlungswechsel zu Augentropfen mit weniger toxischen Konservierungsmitteln oder, wenn verfügbar, unkonservierten Augentropfen vorgenommen werden. Fixe Kombinationen vermindern ebenfalls die Konservierungsmittelmenge und sind bei schweren Glaukomfällen, die eine Mehrfachtherapie benötigen, vorzuziehen.

DIE FRÜHZEITIGE ERKENNUNG SCHÄDIGENDER AUSWIRKUNGEN VON KONSERVIERUNGSMITTELN AUF DIE AUGENBEREICHUNG ERMÖGLICHT EINE ÄRZTLICHE BEHANDLUNG, BEVOR DIE ERKRANKUNG FORTSCHREITET.

5.1

Die additive Strategie

Neben der Glaukomerkrankung sollten auch Augenerkrankungen behandelt werden (Trockenes Auge, Blepharitis, Rosacea...). Die therapeutischen Optionen zur Behandlung des Sicca-Syndroms oder der Meibomdrüsen beinhalten Hygienemaßnahmen für die Augenlider, unkonservierte Tränenersatzmittel, antiallergische oder antientzündliche Augentropfen, Immunmodulatoren, Antibiotika oder Kortikosteroide [64,66-69].

Die Behandlung der Augenerkrankung kann bei Patienten die Verträglichkeit von Antiglaukomatosa erhöhen [70]. Allerdings ist es nicht sehr praktisch, wenn Patienten 2 oder 3 Tropfen täglich und zusätzlich 4-6-mal täglich Tränenersatzmittel tropfen müssen. Ausserdem ist diese Strategie nicht unbedingt fruchtbar, weil sie nicht den pathologischen Grund der Augenerkrankung behandelt [2].

Für Tränenersatzmittel zur Behandlung von Schädigungen der Augenerkrankung werden unbedingt unkonservierte Formulierungen empfohlen [86,87, 88]. Allerdings scheint dies für manche Augenärzte noch nicht verbindlich zu sein, wie dies eine niederländische Querschnittsstudie nahelegt. Lemij et al. berichten, dass 38% der Patienten mit Glaukom oder OHT, die mit Prostaglandinanaloga behandelt

werden, Tränenersatzmittel verwenden. Sie sind bei einem von 2 Patienten konserviert. Diese Vorgehensweise scheint nicht rational begründet zu sein, da Konservierungsmittel höchstwahrscheinlich an der Entwicklung von Augenerkrankungen beteiligt sind [85].

Ein kombinierter Behandlungsansatz bei Patienten mit geschädigter Augenerkrankung und unzureichend kontrolliertem Offenwinkelglaukom ist vor Kurzem in 4 klinischen Fallberichten beschrieben worden. Die Massnahmen zur Begrenzung der Augenerkrankung umfassten: 2-mal tägliche Hygienemaßnahmen für die Augenlider, täglich 50 mg orales Zyklin über 3 Monate, 4- bis 6-mal täglich Tränenersatzmittel und ein unkonserviertes Antiglaukomatosa. Die Patienten wurden nach diesen Massnahmen bis zu 24 Monate lang beobachtet. Bei allen Patienten führte die Behandlung zu einer ausgeprägten Besserung der klinischen Symptome der Augenerkrankung. Vor allem zeigten sich ein Rückgang der Hyperämie, geringere Meibomdrüsen-Dysfunktion und weniger oberflächliche Keratopathien. Bei allen Patienten wurde eine IOD-Abnahme beobachtet. Damit überlebte sich ein filtrierender Eingriff im Beobachtungszeitraum [71].

DIE ADDITIVE STRATEGIE IST FÜR PATIENTEN NICHT SEHR PRAKTISCH UND KEINESWEGS DIE BESTE STRATEGIE, DA SIE NICHT DIE URSACHEN DER AUGENERKRANKUNG BEHANDELT.

5.2

Die subtraktive Strategie

Aus den vorher erwähnten Gründen sollte der präventive Ansatz gegenüber der additiven Strategie bevorzugt werden. Damit können die kausalen Pa-

thologien der Augenerkrankung eliminiert werden. Es sind also verschiedene Optionen möglich [3] (Tabelle 4):

- Der Gebrauch von Augentropfen mit geringerer BAK-Konzentration, da die Toxizität dosisabhängig ist.
- Reduktion der täglichen Tropfenzahl durch die Verwendung fixer Kombinationen statt mehrerer einzelner Augentropfen oder 1-mal statt 2-mal täglich zu tropfende Formulierungen.
- Die Verwendung von Augentropfen, die im Vergleich zu BAK weniger toxisch konserviert sind.
- Die Anwendung unkonservierter Augentropfen in Einmaldosierungen oder Mehrfachdosen mit einem mechanischen Konservierungssystem wie zum Beispiel ABAK®, COMOD® oder EASYGRIP®.

TABELLE 4

Strategie zur Behandlung der Augenoberfläche [3]

Gebrauch von Augentropfen mit geringer BAK-Konzentration

Gebrauch von Augentropfen mit geringer täglicher Instillationsfrequenz

Gebrauch von Ophthalmika mit weniger toxischen Konservierungsmitteln als BAK

Unkonservierte Augentropfen

5.2.1 Alternativ konservierte Augentropfen

In den letzten Jahren entwickelte die pharmazeutische Industrie neue Formulierungen, die nicht mit BAK konserviert sind. Allerdings sind nicht alle neuen Konservierungsmittel auf dem europäischen Markt verfügbar. Unter anderem sind verfügbar: Polyquaternium-1 (Polyquad®), ein stabilisierter Oxichlor-Komplex (Purite®) und eine isotonische Pufferlösung (SofZia®), die Antiglaukomatosa als Konservierungsmittel zugesetzt sind. Wirksamkeit und Verträglichkeit dieser Produkte sind klinisch belegt. In toxikologischen Studien zeigten sie eine wechselnde antimikrobielle Aktivität [72]. Ihre Verträglichkeit bei Langzeitanwendung ist noch nicht bekannt.

Meloni et al. [73] wiesen mit einer neuen In-vitro-Technik zur Bestimmung der augenreizenden Eigenschaften von Ophthalmika nach, dass jede konservierte Formulierung ihre eigene Toxizität besitzt. Die Technik basiert auf der Quantifizierung der Expression des Occludin-Gens. Es dient als Marker des augenreizenden Potenzials der getesteten Lösungen. Die Modelle des menschlichen

Hornhautepithels gestatten die in-vitro-Modellierung kumulativer Effekte bei Patienten bei Langzeitanwendung von Ophthalmika.

Als nützliches Werkzeug für die In-vitro-Testung okulärer Irritationen steht die multiparametrische Analyse zur Verfügung. Sie beruht zum Teil auf der Auswertung der zellulären Viabilität der basalen Epithelzellschicht wie auch auf der histologischen Analyse oberflächlicher und tiefer morphologischer Alterationen. Diese Analyse ermöglicht die Unterscheidung leicht augenreizender Wirkstoffe von Wirkstoffen mit einem hohen subklinischen toxischen Potenzial für das Auge. Damit wurde demonstriert, dass die zelluläre Viabilität durch Perborat- oder Polyquad®-haltige Augentropfen leicht eingeschränkt war, während Augentropfen mit BAK, Thiomersal® oder Oxyd® sie ausserordentlich stark verminderten. Die Expressionsprofile von Occludin wurden durch alle konservierten Tränenersatzmittel oder Tränenersatzmittel im COMOD®-Systems verändert, nicht jedoch durch ABAK® [73].

ALLE KONSERVIERTEN FORMULIERUNGEN HABEN IHRE EIGENE TOXIZITÄT. IHRE LANGZEITSICHERHEIT IST NICHT BEKANNT.

5.2.2 Unkonservierte Augentropfen

Eine Alternative zu BAK sind Augentropfen in Einmaldosen oder Formulierungen mit mechanischer Konservierung durch einen Ventilmechanismus (COMOD®) oder mit antimikrobiellem Filter zur Vermeidung mikrobieller Kontaminationen (ABAK®) [3].

TABELLE 5

• Nutzen unkonservierter Augentropfen [3]

Weniger Reizung der Augenoberfläche
Bessere Behandlungadhärenz
Gesteigerte Lebensqualität
Höhere Erfolgsquote bei filtrierenden Eingriffen
Verbesserte IOD-Einstellung

Heutzutage werden verschiedene unkonservierte Augentropfen zur Glaukombehandlung angeboten, darunter Betablocker, Carboanhydrasehemmer und Prostaglandinanaloga [74].

Die Vorteile unkonservierter Augentropfen liegen auf der Hand:

- bessere Verträglichkeit durch weniger Nebenwirkungen,
- bessere Behandlungadhärenz,
- bessere klinische Ergebnisse für die Patienten,
- geringere Kosten durch weniger Arztbesuche und keine zusätzlichen Verschreibungen von Augentropfen zur Behandlung der Augenoberfläche.

Von einer Behandlung ohne Konservierungsmittel profitieren am meisten:

- Patienten, die neben Glaukom eine Augenoberflächenerkrankung haben, insbesondere Augentrockenheit wie Keratokonjunktivitis sicca,
- Patienten mit leichter oder schwerer Blepharitis,
- Patienten mit allergischer Bindehautentzündung oder Rosacea.

Patienten mit Augenoberflächenerkrankungen durch konservierte Antiglaukomatosa können auch von unkonservierten Augentropfen profitieren, vor allem, wenn sie mehrere Augentropfen benötigen. Betroffen sind Patienten in der Langzeitglaukombehandlung und Patienten, bei denen ein glaukomchirurgischer Eingriff ansteht (Patienten mit ungenügender Druckeinstellung trotz medikamentöser Behandlung mit 3 oder 4 verschiedenen Augenmedikationen) [75].

EINE KONSERVIERUNGSMITTELFREIE BEHANDLUNG IST FÜR GLAUKOMPATIENTEN VON NUTZEN, DIE TÄGLICH 2 ODER MEHR MEDIKATIONEN ANWENDEN ODER BEI DENEN EINE GLAUKOMOPERATION ANSTEHT.

Nutzen unkonservierter Augentropfen für die Verträglichkeit

Experimentelle In-vitro-Studien zeigen, dass unkonservierte Augentropfen im Vergleich zu konservierten nur geringe oder keine proapoptischen, proinflammatorischen oder prooxidativen Effekte besitzen [76].

Klinische Studien erbrachten, dass Patienten mit unkonservierten Augentropfen signifikant weniger

okuläre Symptome und Zeichen aufwiesen, verglichen mit konservierten Behandlungen [25,26]. In einer grossen multizentrischen Querschnittserhebung mit 9658 Patienten unter betablockerhaltigen Augentropfen mit oder ohne Konservierungsmittel lag die Prävalenz okulärer Zeichen und Symptome signifikant höher als bei den Patienten mit konservierten Augentropfen [26].

PATIENTEN MIT UNKONSERVIERTEN AUGENTROPFEN HATTEN SIGNIFIKANT WENIGER AUGENSYMPTOME UND ZEICHEN ALS PATIENTEN MIT KONSERVIERTER AUGENMEDIKATION.

Vor kurzem wurde eine Metaanalyse randomisierter und kontrollierter klinischer Studien zur Verträglichkeit von Prostaglandinanaloga bei Offenwinkelglaukom und OHT durchgeführt [77]. Das

Risiko einer Bindehauthyperämie war signifikant geringer bei unkonservierten Prostaglandinen im Vergleich zur Konservierung mit Polyquaternium, Sofzia® oder BAK.

DAS HYPERÄMIERISIKO IST SIGNIFIKANT GERINGER BEI UNKONSERVIERTEN PROSTAGLANDINEN.

Klinische Studien belegen, dass ein Verzicht auf BAK vorteilhaft für die Augenoberfläche der Patienten ist. Ein Wechsel von konservierten zu unkonservierten Augentropfen bewirkte bei Glaukompatienten eine Verbesserung des Augenoberflächenzustands (Abbildung 15). 3 Monate nach Umstellung auf ein unkonserviertes Prostaglandin verringerten sich die Empfindungen Augenreizung/Brennen/Stechen (von 56,3% Patienten auf 28,4%), Augenjucken von 46,8% auf 26,5%, Fremdkörpergefühl nahm ab von 49,4% auf 27,1%,

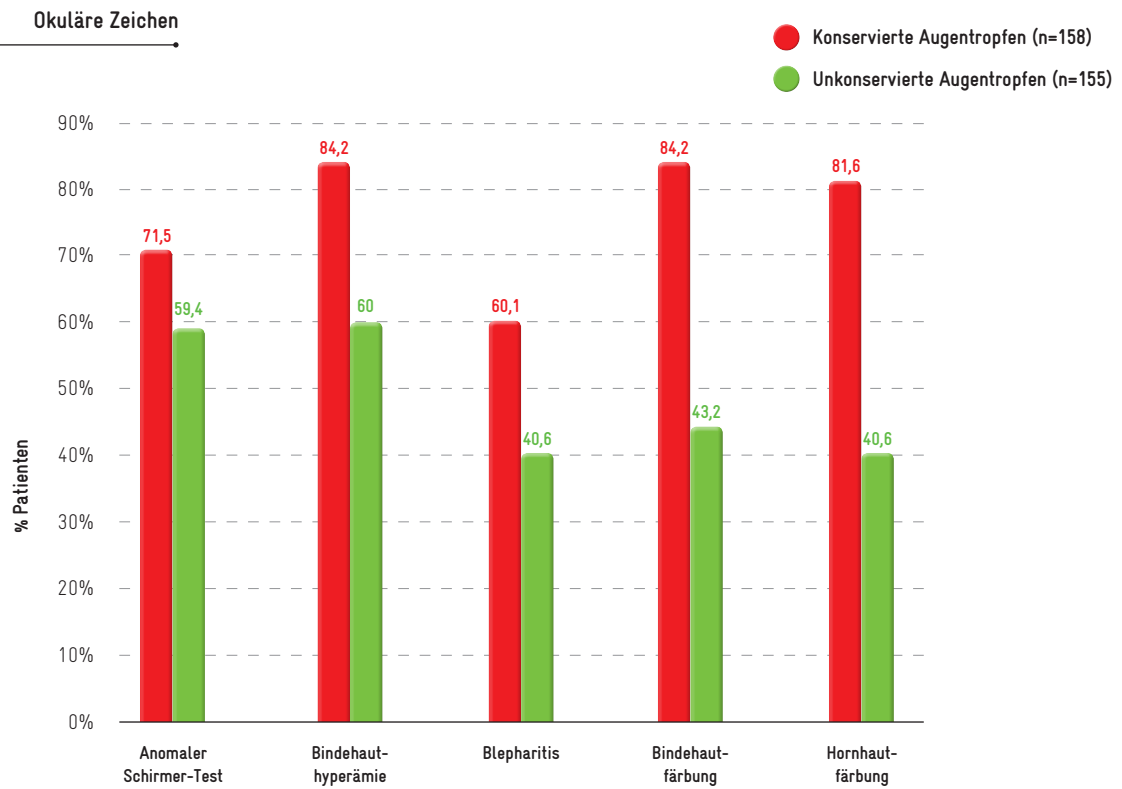
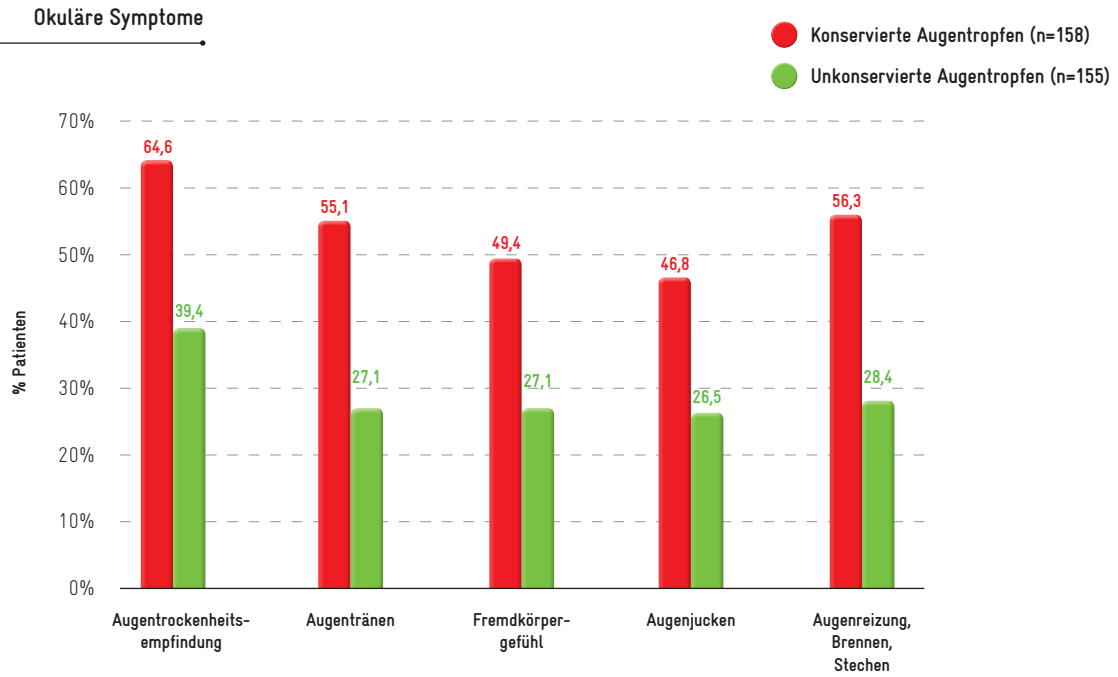
Augentränen von 55,1% auf 27,1% und Augentrockenheit fiel von 64,6% der Patienten auf 39,4% der Patienten. Der Patientenanteil mit anomaler Fluoreszeinanfärbung nahm für die Hornhaut ab von 81,6% auf 40,6% und für die Bindehaut ab von 84,2% auf 43,2%. Blepharitiden verringerten sich von 60,1% auf 40,6%, die Bindehauthyperämie von 84,2% auf 60%, und anomale Schirmertest-Werte sanken von 71,5% auf 59,4%. Die TAZ verbesserte sich von $4,5 \pm 2,5$ sec auf $7,8 \pm 4,9$ sec [78].

OKULÄRE ZEICHEN UND SYMPTOME VERBESSERN SICH SIGNIFIKANT BEI UMSTELLUNG VON KONSERVIERTEN AUF UNKONSERVIERTE AUGENTROPFEN.

ABB.14

Abnahme **okulärer Symptome** und Zeichen bei Patienten mit Glaukom oder OHT nach Umstellung von konservierten auf unkonservierte Augentropfen

Adaptiert nach Uusitalo et al. [78]



Abnahme okulärer Zeichen und Symptome bei Patienten mit Glaukom oder OHT nach dem Wechsel von konservierten zu unkonservierten Augentropfen.

Eine aktuelle offene, prospektive Longitudinalstudie mit 132 Offenwinkelglaukom-Patienten unter konservierten betablockerhaltigen Augentropfen zeigt bei Umstellung auf eine unkonservierte 0,1%ige Betablockertherapie eine statistisch signifikante Abnahme der Fluoreszeinfärbung von Bindehaut und Hornhaut. Ausserdem erbrachte die Studie eine Verringerung der Augenlid-Erytheme,

der Bindehauthyperämie und der folliculären Hyperplasie (Tabelle 6). Nach 3 Monaten hatte die TAZ von $9,4 \pm 4,7$ sec auf $10,6 \pm 4,7$ sec und die Schirmertest-Werte von $12,9 \pm 5,6$ mm / 5 min auf $14,2 \pm 5,8$ mm / 5 min zugenommen. Verbesserungen zeigten sich auch bei Augentrockenheit und Fremdkörpergefühl [79].

TABELLE 6

Besserung okulärer Zeichen und Symptome bei Patienten mit Glaukom oder OHT nach Umstellung von konserviertem auf unkonservierten Betablocker (0,1%).

	Ausgangs- mittelwerte (SD)	1 Monats- mittelwerte (SD)	3 Monats- mittelwerte (SD)	Ausgangswerte vs. 1 Monat p-Wert	1 Monat vs. 3 Monate p-Wert	Ausgangswerte vs. 3 Monate p-Wert
Augenliderythem	0,46 (0,82)	0,23 (0,55)	0,13 (0,37)	<0,001	<0,001	<0,001
Bindehauthyperämie	0,97 (0,94)	0,58 (0,64)	0,33 (0,52)	<0,001	<0,001	<0,001
Follikuläre Hyperplasie	0,36 (0,62)	0,16 (0,40)	0,08 (0,31)	<0,001	<0,001	<0,001
Tränenfilmaufreisszeit TAZ (s)	9,82 (0,31)	10,9 (3,24)	11,5 (3,38)	<0,001	<0,001	<0,001
Schirmer-Test (min)	13,46 (6,28)	14,72 (6,44)	15,41 (6,32)	<0,001	<0,001	<0,001

Die Epithelfärbung der Augenoberfläche wurde beurteilt nach dem NEI System (0-15 für corneale Fluoreszeinfärbung).
Statistisch signifikante Abnahme klinischer Zeichen der Augenoberfläche.
Bonferroni Post-hoc-Test zum Vergleich der 3 Gruppen.
SD, Standardabweichung.

Adaptiert nach Lester et al. [79]

Einige Studien ergaben bei Patienten, die kürzer als 3 Monate behandelt worden waren, keine signifikanten Unterschiede zwischen BAK-konservierten und unkonservierten Augentropfen hinsichtlich der okulären Verträglichkeit. Doch verweist eine aktuelle retrospektive, offene, multizentrische Studie mit Patienten mit Glaukom oder OHT auf einen Nutzen in der Langzeitanwendung. Insgesamt 114 Patienten nahmen an der Studie teil. Der Wechsel von konserviertem Prostaglandin zu einem anderen BAK-freien Prostaglandin erbrachte nach 1 Monat keinen signifikanten Effekt für die Hyperämie, jedoch nach 3 und 12 Monaten eine signifikante Abnahme im Vergleich zu den Ausgangswerten ($p < 0,05$). Die Prävalenz der Keratitis superficialis

punctata (KSP), vor allem der Schweregradscore, war zu allen Zeitpunkten signifikant geringer im Vergleich zu den Ausgangswerten ($p < 0,05$). Der IOD zu Beginn und 12 Monate nach Umstellung betrug $14,9 \pm 3,4$ bzw. $14,3 \pm 3,3$ mmHg, was eine signifikante Veränderung bedeutet ($p < 0,05$). Eine 12-monatige Behandlung mit BAK-freiem Prostaglandin im Anschluss an konserviertes Prostaglandin ergab somit eine Abnahme von Komplikationen der Augenoberfläche wie verminderte Prävalenz von KSP und Hyperämie und keine relevanten IOD-Veränderungen. BAK-freie Prostaglandine haben einen klinischen Nutzen für die Augenoberfläche und besitzen eine ebenso starke IOD-senkende Wirksamkeit wie BAK-konservierte Augentropfen [80].

Wirksamkeit unkonservierter Augentropfen

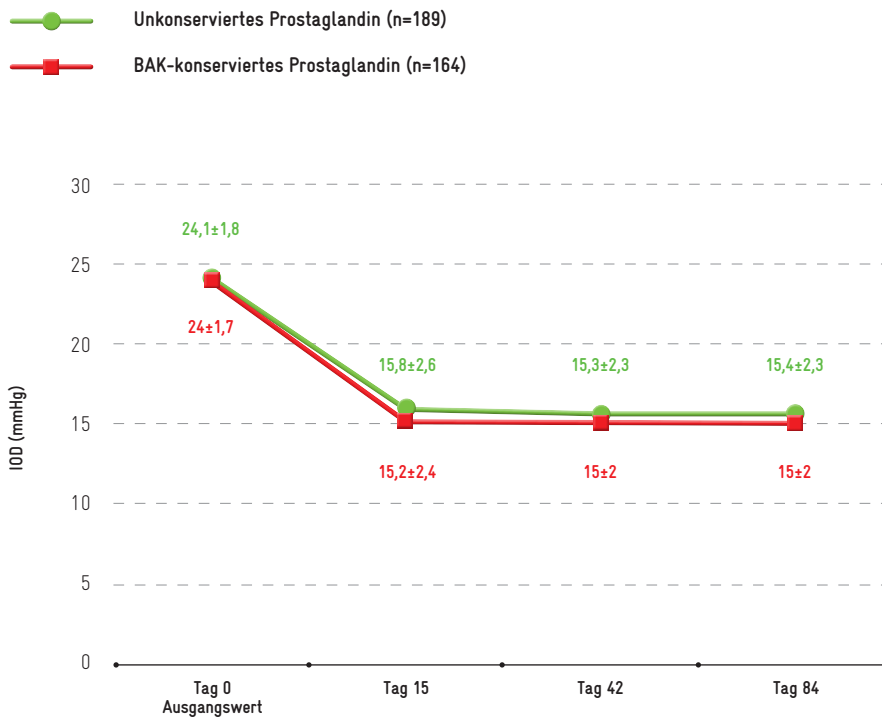
Es wird angenommen, dass BAK aufgrund seiner detergierenden Eigenschaften die okuläre Penetration von Wirkstoffen und damit die therapeutische Wirksamkeit erhöht. Daraus entstand die Hypothese, dass unkonservierte Formulierungen weniger wirksam als konservierte Formulierungen seien. Dies ist jedoch niemals tatsächlich belegt worden. Mehrere randomisierte, doppelmaskierte, kontrollierte klinische Studien belegen eine gleiche oder nicht unterlegene Wirksamkeit unkonservierter Formulierungen im Vergleich zu konservierten Formulierungen [4, 81].

Eine 3-monatige Studie zum Vergleich konservierter und unkonservierter Prostaglandine zeigte keine Unterschiede in der Drucksenkung. In dieser Studie betrug die mittlere IOD-Senkung nach 3 Monaten bei Patienten mit unkonservierten Tropfen $-8,6 \pm 2,6$ mmHg und bei Patienten mit konservierten Tropfen $-9,0 \pm 2,4$ mmHg. Die Nichtunterlegenheit der unkonservierten Formulierung nach 3 Behandlungsmonaten (primärer Endpunkt) wurde demonstriert, bestand jedoch auch schon nach 2 Behandlungswochen (Abbildung 15) [4].

ABB.15

IOD zu Beginn und während 3-monatiger Behandlung mit unkonservierten im Vergleich zu BAK-konservierten Prostaglandinen

Adaptiert nach Rouland et al. [4]

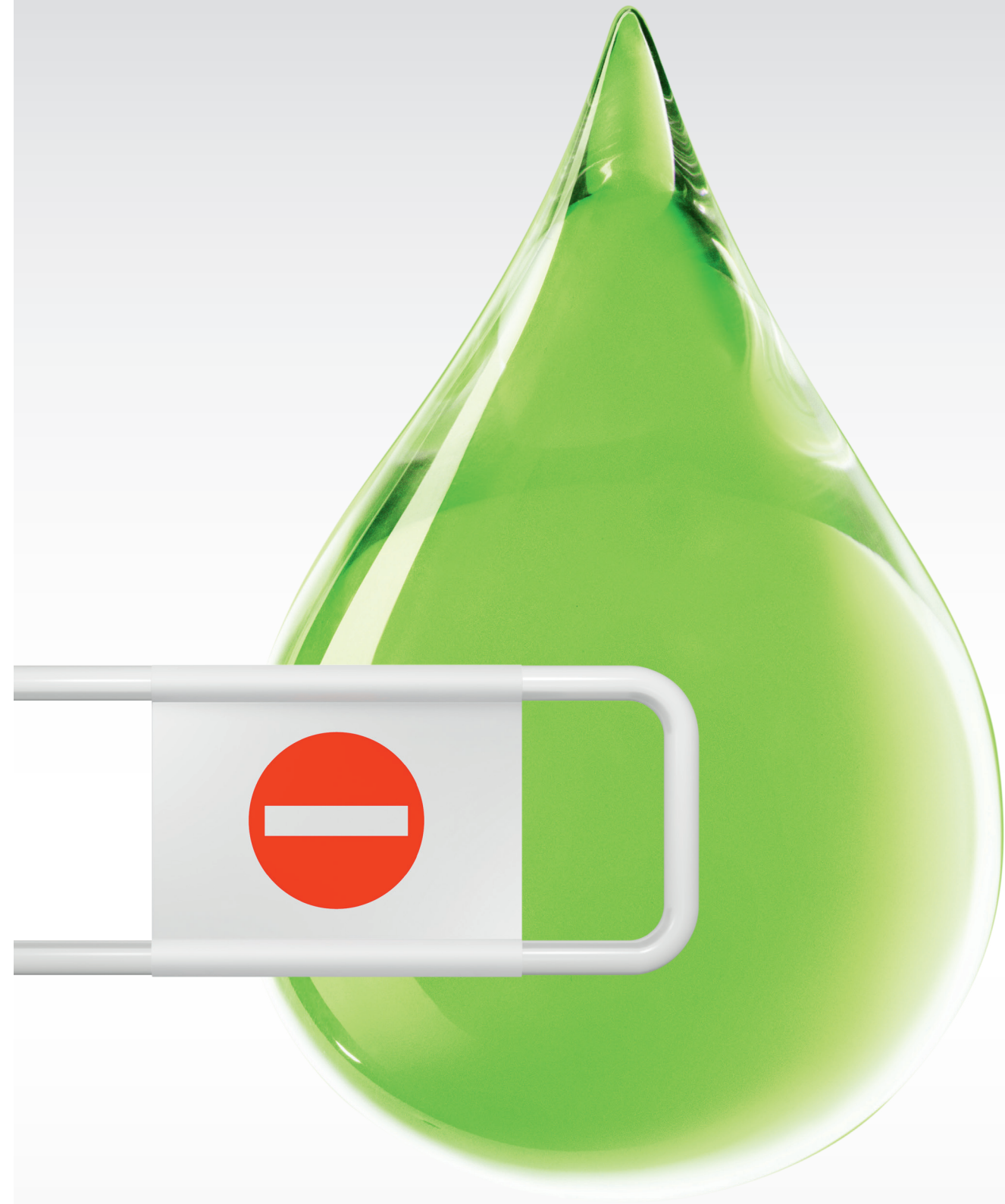


In einer offenen, randomisierten klinischen Studie mit 2 Parallelgruppen wurden bei Patienten mit Glaukom oder OHT die Wirksamkeit und Sicherheit eines 0,1% Betablockergels verglichen mit konservierten Prostaglandinen [81]. Bei Studieneinschluss zeigten alle Patienten okuläre Unverträglichkeit gegenüber konservierten Prostaglandinen, objektiviert durch das Vorliegen von mindestens 2 Augensymptomen und mindestens eines leichten bis mittelstarken okulären Zeichens. Hauptzielkriterium war der Anteil von Respondern, definiert als mindestens 20% Rückgang der Unverträglichkeit (Summe der Scores okulärer Zeichen und Symptome) in Verbindung mit einer vom Untersucher als befriedigend oder akzeptabel beurteilten IOD-Senkung. Nach drei Behandlungsmonaten lag der Responderanteil der Patientengruppe mit unkonserviertem Betablocker bei 91,5% gegenüber 48,6% in der Patientengruppe mit konservierten Prostaglandinen ($p < 0,001$). Nach Umstellung auf unkonserviertes Betablocker-Augengel (0,1%)

zeigte sich die gleiche unverminderte Wirksamkeit wie bei konservierten Prostaglandinen. Zeichen und Symptome der Unverträglichkeit waren bei nahezu allen Patienten mit OHT bzw. Glaukom vermindert [81].

In einer weiteren offenen, randomisierten klinischen Studie mit zwei Parallelgruppen wurde bei Patienten mit Glaukom oder OHT die IOD-Senkung eines 0,1% Betablockers in Einmaldosen bzw. konservierten Multidosen verglichen. Getropft wurde einmal täglich über 12 Wochen. Die mittlere IOD-Senkung nach 12 Wochen betrug bei den Patienten mit unkonserviertem Betablocker in Einmaldosen $-5,6 \pm 2,8$ mmHg und bei den Patienten mit konserviertem Betablocker in Mehrfachdosisbehältnissen $-5,6 \pm 2,9$ mmHg. Die Studie belegt, dass nach einer Behandlungsdauer von 12 Wochen keine der beiden Formulierungen unterlegen war [81 bis].

KLINISCHE STUDIEN ZEIGEN EINE ÄQUIVALENTE ODER NICHTUNTERLEGENE IOD-SENKENDE WIRKSAMKEIT UNKONSERVIERTER GLAUKOMMEDIKATIONEN IM VERGLEICH ZU KONSERVIERTEN AUGENTROPFEN.



Hindernisse bei der Entwicklung unkonservierter Augentropfen

6

Die meisten derzeit auf dem Markt verfügbaren Augentropfen enthalten nach wie vor toxische Konservierungsmittel. Neben den Kosten für Forschung und Entwicklung neuer unkonservierter oder minimaltoxisch konservierter Augentropfen erfordert die Umstellung des industriellen Produktionsprozesses einen hohen Aufwand.

Für die pharmazeutische Industrie ist es rentabler, nur eine Zulassung zu beantragen und eine einzige Formulierung für den Weltmarkt zu produzieren. Ausserdem ist es lukrativer, Augentropfen in Mehrdosisbehältnissen zu produzieren als in Einzeldosen.

In Europa werden nur wenige unkonservierte Augentropfen von den Gesundheitsbehörden erstattet. Für Augenärzte ist es schwierig, ihren Patienten eine nichterstattungs-fähige Behandlung nahelegen, obwohl die Therapie der Augenoberfläche essentiell ist.

KONSERVIERT ODER UNKONSERVIERT?

DAS IST HIER DIE FRAGE



Conclusio

Abschliessend sei festgehalten, dass Konservierungsmittel in Ophthalmika toxisch auf die Augenoberfläche wirken. Die Wirkungen sind dosis- und zeitabhängig. Das Risiko für eine Augenoberflächenerkrankung ist erhöht - vor allem bei Patienten unter Langzeittherapie mit mehreren Medikationen und mehrmals täglicher Instillation von Augentropfen z.B. bei Glaukom oder Trockenem Auge. Neben okulären Missempfindungen und einem subjektiven Problem für die Lebensqualität kann eine chronische Entzündung der Augenoberfläche schwere, das Sehvermögen bedrohende Nebenwirkungen verursachen. Entzündungen sind ein Hauptgrund für den Misserfolg filtrierender Eingriffe.

Im Vordergrund steht die Behandlung der okulären Primärerkrankung. Jedoch können Schädigungen der Augenoberfläche die Wirksamkeit der Augentherapie beeinträchtigen wegen des Einflusses auf die Behandlungssadhärenz. Daher sollten Augenärzte vor Therapiebeginn eine Nutzen/Risiko-Abwägung vornehmen. Sie sollten die erforderliche Minimaldosis für den bestmöglichen klinischen Nutzen bestimmen und Patienten auf Erkrankungen der Augenoberfläche untersuchen. Bei Patienten mit gravierenden Schädigungen der Augenoberfläche und einer Erkrankung wie Glaukom kann die Vermeidung oder Verminderung konservierter Augentropfen den Zustand der Augenoberfläche und auch den Augeninnendruck verbessern.

FÜR DEN BESTMÖGLICHEN KLINISCHEN NUTZEN SOLLTEN AUGENÄRZTE VOR THERAPIEBEGINN EINE NUTZEN/RISIKO-ABWÄGUNG DER EINZUSETZENDEN AUGENTROPFEN VORNEHMEN UND DEREN MINIMALDOSIS FESTLEGEN. AUCH SOLLTEN PATIENTEN AUF ERKRANKUNGEN DER AUGENOBERFLÄCHE UNTERSUCHT WERDEN.

Seit zwei Jahrzehnten erbringen Laborstudien und experimentelle oder klinische Untersuchungen mehr und mehr Evidenzen. Sie lassen es ratsam erscheinen, Augentropfen ohne Konservierungsmittel in der Behandlung von Augenkrankheiten einzusetzen. Zu Therapiebeginn sollte immer eine unkonservierte Behandlung angestrebt werden [82]. Die wissenschaftliche wie auch die medizinische Gemeinschaft betrachten unkonservierte Augentropfen in der Glaukombehandlung als ein vernünftiges und realistisches Ziel [55]. Die European Glaucoma Society EGS (Europäische Glaukomgesellschaft) schreibt in ihren Empfehlungen vom Juni 2014 [89]: "Die Augenoberfläche sollte bei der klinischen Behandlung von Glaukompatienten mituntersucht und in die Behandlung einbezogen werden. Im Falle einer Augenoberflächenerkrankung sollten unkonservierte Formulierungen in Betracht gezogen werden."

BEI THERAPIEBEGINN SOLLTE IMMER EINE UNKONSERVIERTE BEHANDLUNG ANGESTREBT WERDEN.

Auch die Gesundheitsbehörden sehen diese toxikologischen Probleme und sollten die Entwicklung neuartiger Konservierungsmittel oder unkonservierter Alternativen durch die Industrie begrüßen. Die European Medicines Agency (EMA) empfahl 2009, Konservierungsmittel bei "Patienten, die konservierte Augentropfen nicht tolerieren", wegzulassen. Sie empfiehlt für Patienten in der Langzeittherapie "Für jede Zubereitung eine möglichst geringe Konservierungsmittelkonzentration, die eine befriedigende antimikrobielle Wirkung besitzt" und spricht sich für "Neue Ophthalmika ohne quecksilberhaltige Konservierungsmittel" aus, ohne allerdings eine formale Empfehlung zur Nichtanwendung konservierter Augentropfen abzugeben (Deklaration der EMA 2009).

Zukünftig sollten wir die Augenerkrankungen unserer Patienten wirksam und ohne Nebenwirkungen für die Augenoberfläche behandeln.

DIE GESUNDHEITSBEHÖRDEN ERKENNEN BESTREBUNGEN AN, KONSERVIERUNGSMITTEL BEI PATIENTEN IN DER LANGZEITTHERAPIE ZU VERMEIDEN.

Literaturverzeichnis



- 1 Wilson WS, Duncan AJ, Jay JL. Effect of benzalkonium chloride on the stability of the precorneal tear film in rabbit and man. *Br J Ophthalmol* 1975;59(11):667-9.
- 2 Baudouin C. The ocular surface in Glaucoma: what's changed in 20 years. Research & Glaucoma symposium. Nice. June 7th, 2014.
- 3 Baudouin C, Labbé A, Liang H, Pauly A, Brignole-Baudouin F. Preservatives in eye drops: the good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res* 2010;29(4):312-34.
- 4 Rouland JF, Traverso CE, Stalmans I, Fekih LE, Delval L, Renault D, Baudouin C, T2345 Study Group. Efficacy and safety of preservative-free latanoprost eye drops, compared with BAK-preserved latanoprost in patients with ocular hypertension or glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2013;97(2):196-200.
- 5 Jee D, Park SH, Kim MS, Kim EC. Antioxidant and inflammatory cytokine in tears of patients with dry eye syndrome treated with preservative-free versus preserved eye drops. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(8):5081-9.
- 5 bis Bron A, Chiambaretta F, Pouliquen P, Rigal D, Rouland JF. Efficacy and safety of substituting a twice-daily regimen of timolol with a single daily instillation of nonpreserved beta-blocker in patients with chronic glaucoma or ocular hypertension. *J Fr Ophthalmol*. 2003 Sep;26 (7): 668-74
- 6 Yee RW. The effect of drop vehicle on the efficacy and side effects of topical glaucoma therapy: a review. *Curr Opin Ophthalmol* 2007;18(2):134-9.
- 7 Vaede D, Baudouin C, Warnet JM, Brignole-Baudouin F. [Preservatives in eye drops: toward awareness of their toxicity]. *J Fr Ophthalmol*. 2010 Sep;33(7):505-24.
- 8 Liang H, Baudouin C, Labbe A, Riancho L, Brignole-Baudouin F. Conjunctiva-associated lymphoid tissue (CALT) reactions to antiglaucoma prostaglandins with or without BAK-preserved in rabbit acute toxicity study. *PLoS One* 2012;7(3):e33913.
- 8 bis Liang H, Pauly A, Riancho L, Baudouin C, Brignole-Baudouin F. Toxicological evaluation of preservative-containing and preservative-free topical prostaglandin analogues on a three-dimensional-reconstituted corneal epithelium system. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(6):869-75.
- 9 Pauly A, Meloni M, Brignole-Baudouin F, Warnet JM, Baudouin C. Multiple endpoint analysis of the 3D-reconstituted corneal epithelium after treatment with benzalkonium chloride: early detection of toxic damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(4):1644-52.
- 10 Chung SH, Lee SK, Cristol SM, Lee ES, Lee DW, Seo KY, Kim EK. Impact of short-term exposure of commercial eye drops preserved with benzalkonium chloride on precorneal mucin. *Mol Vis* 2006;12:415-21.
- 11 Baudouin C, Hamard P, Liang H, Creuzot-Garcher C, Bensoussan L, Brignole F. Conjunctival epithelial cell expression of interleukins and inflammatory markers in glaucoma patients treated over the long term. *Ophthalmology* 2004;111(12):2186-92.
- 12 Noecker RJ, Herrygers LA, Anwaruddin R. Corneal and conjunctival changes caused by commonly used glaucoma medications. *Cornea* 2004;23(5):490-6.
- 13 Baudouin C, Liang H, Hamard P, Riancho L, Creuzot-Garcher C, Warnet JM, Brignole-Baudouin F. The ocular surface of glaucoma patients treated over the long term expresses inflammatory markers related to both T-helper 1 and T-helper 2 pathways. *Ophthalmology* 2008;115(1):109-15.
- 14 Michée S, Brignole-Baudouin F, Riancho L, Rostene W, Baudouin C, Labbé A. Effects of benzalkonium chloride on THP-1 differentiated macrophages in vitro. *PLoS One* 2013;8(8):e72459.
- 15 Brignole-Baudouin F, Desbenoit N, Hamm G, Liang H, Both JP, Brunelle A, Fournier I, Guerineau V, Legouffe R, Stauber J, Touboul D, Wisztorski M, Salzet M, Laprevote O, Baudouin C. A new safety concern for glaucoma treatment demonstrated by mass spectrometry imaging of benzalkonium chloride distribution in the eye, an experimental study in rabbits. *PLoS One* 2012;7(11):e50180.
- 16 Ammar DA, Kahook MY. Effects of benzalkonium chloride-or polyquad-preserved fixed combination glaucoma medications on human trabecular meshwork cells *Mol Vis* 2011;17:1806-13.
- 17 Baudouin C, Denoyer A, Desbenoit N, Hamm G, Grise A. In vitro and in vivo experimental studies on trabecular meshwork degeneration induced by benzalkonium chloride (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2012a;110:40-63.
- 18 Hamard P, Blondin C, Debbasch C, Warnet JM, Baudouin C, Brignole F. In vitro effects of preserved and unpreserved antiglaucoma drugs on apoptotic marker expression by human trabecular cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2003;241(12):1037-43.
- 19 Hong J, Bielory L. Allergy to ophthalmic preservatives. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9(5):447-53
- 20 Rasmussen CA, Kaufman PL, Kiland JA. Benzalkonium chloride and glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther* 2014;30(2-3):163-9.
- 21 Asbell PA, Potapova N. Effects of topical antiglaucoma medications on the ocular surface. *Ocul Surf* 2005;3(1):27-40.
- 22 Erb C, Gast U, Schremmer D. German register for glaucoma patients with dry eye. I. Basic outcome with respect to dry eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246(11):1593-601.
- 23 Leung EW, Medeiros FA, Weinreb RN. Prevalence of ocular surface disease in glaucoma patients. *J Glaucoma* 2008;17(5):350-5
- 24 Fechtner RD, Godfrey DG, Budenz D, Stewart JA, Stewart WC, Jasek MC. Prevalence of ocular surface complaints in patients with glaucoma using topical intraocular pressure-lowering medications. *Cornea* 2010;29(6):618-21.
- 25 Pisella PJ, Pouliquen P, Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol* 2002;86:418-23.
- 26 Jaenen N, Baudouin C, Pouliquen P, Manni G, Figueiredo A, Zeyen T. Ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications. *Eur J Ophthalmol* 2007;17:341-49.
- 27 Schwab IR, Linberg JV, Gioia VM, Benson WH, Chao GM. Foreshortening of the inferior conjunctival fornix associated with chronic glaucoma medications. *Ophthalmology* 1992;99:197e202.
- 28 Lemp MA, Zimmerman LE. Toxic endothelial degeneration in ocular surface disease treated with topical medications containing benzalkonium chloride. *Am J Ophthalmol* 1988;105(6):670-3.
- 29 Thorne JE, Anhalt GJ, Jabs DA. Mucous membrane pemphigoid and pseudopemphigoid. *Ophthalmology* 2004;111(1):45-52.
- 30 Martone G, Frezzotti P, Tosi GM, Traversi C, Mittica V, Malandrini A, Pichierri P, Balestrazzi A, Motolese PA, Motolese I, Motolese E. An in vivo confocal microscopy analysis of effects of topical antiglaucoma therapy with preservative on corneal innervation and morphology. *Am J Ophthalmol* 2009;147(4):725-735.e1.

- 31 Van Went C, Alalwani H, Brasnu E, Pham J, Hamard P, Baudouin C, Labbé A. [Corneal sensitivity in patients treated medically for glaucoma or ocular hypertension]. *J Fr Ophtalmol*. 2011 Dec;34(10):684-90.
- 32 Labbé A, Alalwani H, Van Went C, Brasnu E, Georgescu D, Baudouin C. The relationship between subbasal nerve morphology and corneal sensation in ocular surface disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(8):4926-31.
- 33 Yu AL, Fuchshofer R, Kampik A, Welge-Lüssen U. Effects of oxidative stress in trabecular meshwork cells are reduced by prostaglandin analogues. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(11):4872-80.
- 34 Broadway DC, Grierson I, O'Brien C, Hitchings RA. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. II. The outcome of filtration surgery. *Arch Ophthalmol* 1994;112(11):1446-54.
- 35 Boimer C, Birt CM. Preservative exposure and surgical outcomes in glaucoma patients: The PESO study. *J Glaucoma* 2013;22(9):730-5.
- 36 Herman DC, Gordon MO, Beiser JA, Chylack LT Jr, Lamping KA, Schein OD, Soltau JB, Kass MA; Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS) Group. Topical ocular hypotensive medication and lens opacification: evidence from the ocular hypertension treatment study. *Am J Ophthalmol* 2006;142(5):800-10.
- 37 Miyake K, Ota I, Ibaraki N, Akura J, Ichihashi S, Shibuya Y, Maekubo K, Miyake S. Enhanced disruption of the blood-aqueous barrier and the incidence of angiographic cystoid macular edema by topical timolol and its preservative in early postoperative pseudophakia. *Arch Ophthalmol* 2001;119(3):387-94.
- 38 Miyake K, Ibaraki N, Goto Y, Oogiya S, Ishigaki J, Ota I, Miyake S. ESCRS Binkhorst lecture 2002: Pseudophakic preservative maculopathy. *J Cataract Refract Surg* 2003;29(9):1800-10.
- 39 Abe RY, Zaccchia RS, Santana PR, Costa VP. Effects of benzalkonium chloride on the blood-aqueous and blood-retinal barriers of pseudophakic eyes. *J Ocul Pharmacol Ther* 2014;30(5):413-8.
- 40 Stevens AM, Kestelyn PA, De Bacquer D, Kestelyn PG. Benzalkonium chloride induces anterior chamber inflammation in previously untreated patients with ocular hypertension as measured by flare meter: a randomized clinical trial. *Acta Ophthalmol* 2012;90(3):e221-4.
- 41 Nordmann JP, Auzanneau N, Ricard S, Berdeaux G. Vision related quality of life and topical glaucoma treatment side effects. *Health Qual Life Outcomes* 2003;1:75.
- 42 Skalicky SE, Goldberg I, McCluskey P. Ocular surface disease and quality of life in patients with glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2012;153(1):1-9.e2.
- 43 Abegão Pinto L, Vandewalle E, Gerlier L, Stalmans I; CosoptUD Switch Study Group. Improvement in glaucoma patient quality of life by therapy switch to preservative-free timolol/dorzolamide fixed combination. *Ophthalmologica* 2014;231(3):166-71.
- 44 Friedman DS, Quigley HA, Gelb L, Tan J, Margolis J, Shah SN, Kim EE, Zimmerman T, Hahn SR. Using pharmacy claims data to study adherence to glaucoma medications: methodology and findings of the Glaucoma Adherence and Persistency Study (GAPS). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(11):5052-7.
- 45 Chawla A, McGalliard JN, Batterbury M. Use of eye drops in glaucoma: how can we help to reduce non-compliance? *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85(4):464.
- 46 Reardon G, Kotak S, Schwartz GF. Objective assessment of compliance and persistence among patients treated for glaucoma and ocular hypertension: a systematic review. *Patient Prefer Adherence* 2011;5:441-63.
- 47 Yeaw J, Benner JS, Walt JG, Sian S, Smith DB. Comparing adherence and persistence across 6 chronic medication classes. *J Manag Care Pharm* 2009;15:728-40.
- 48 Zimmerman TJ, Hahn SR, Gelb L, Tan H, Kim EE. The impact of ocular adverse effects in patients treated with topical prostaglandin analogs: changes in prescription patterns and patient persistence. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009;25(2):145-52.
- 49 Baudouin C, Renard JP, Nordmann JP, Denis P, Lachkar Y, Sellem E, Rouland JF, Jeanbat V, Bouée S. Prevalence and risk factors for ocular surface disease among patients treated over the long term for glaucoma or ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol* 2013;23(1):47-54.
- 50 Nordmann JP, Akesbi J. Improve adherence in glaucoma patients: a doctor's duty. *J Fr Ophtalmol* 2011;34(6):403-8.
- 51 Beden C, Helleboid L, Marmouz F, Liard F. [A comparative study of the ocular tolerance after administration of anti-allergic eye drops with or without a preservative] *Thérapie* 2004;59(2):259-64.
- 52 Van Went C, Brasnu E, Hamard P, Baudouin C, Labbé A. [The influence of ocular surface diseases in the management of glaucoma]. *J Fr Ophtalmol*.2011;34(4):230-7.
- 53 Rüfer F, Erb C. [Influence of dry eye syndrome on glaucoma diagnostic procedures]. *Ophthalmologie*. 2012;109(11):1082-6.
- 54 Champeau EJ, Edellhauser HF. Effects of ophthalmic preservatives on the ocular surface: conjunctival and corneal uptake and distribution of benzalkonium chloride and chlorhexidine digluconate. In: Holly F, Lamberts D, Mac Keen D, ed. *The Preocular Tear Film in Health, Disease, and Contact Lens Wear*. TX: Lubbock; 1998: 292-302.
- 55 Hopes, M, Broadway D. Preservative-free treatment in glaucoma is a sensible and realistic aim for the future. *Eur Ophthalmol Rev* 2010;4:23-8.
- 56 Baudouin C, Pisella PJ, Fillacier K, Goldschild M, Becquet F, De Saint Jean M, Béchettille A. Ocular surface inflammatory changes induced by topical antiglaucoma drugs: human and animal studies. *Ophthalmology* 1999;106(3):556-63.
- 57 Ghosh S, O'Hare F, Lamoureux E, Vajpayee RB, Crowston JG. Prevalence of signs and symptoms of ocular surface disease in individuals treated and not treated with glaucoma medication. *Clin Experiment Ophthalmol* 2012;40(7):675-81.
- 58 Labbé A, Terry O, Brasnu E, Van Went C, Baudouin C. Tear film osmolarity in patients treated for glaucoma or ocular hypertension. *Cornea*. 2012;31(9):994-9
- 59 Rossi GC, Pasinetti GM, Scudeller L, Raimondi M, Lanteri S, Bianchi PE. Risk factors to develop ocular surface disease in treated glaucoma or ocular hypertension patients. *Eur J Ophthalmol* 2013;23(3):296-302.
- 60 Rossi GC, Pasinetti GM, Scudeller L, Bianchi PE. Ocular surface disease and glaucoma: how to evaluate impact on quality of life. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013;29(4):390-4.
- 61 Asbell PA. Increasing importance of dry eye syndrome and the ideal artificial tear: consensus views from a roundtable discussion. *Curr Med Res Opin* 2006;22(11):2149-57.
- 62 Clouzeau C, Godefroy D, Riancho L, Rostène W, Baudouin C, Brignole-Baudouin F. Hyperosmolarity potentiates toxic effects of benzalkonium chloride on conjunctival epithelial cells in vitro. *Mol Vis* 2012;18:851-63.

- 63** Benitez-Del-Castillo JM. How to promote and preserve eyelid health. *Clin Ophthalmol* 2012;6:1689-98.
- 64** Geerling G, Tauber J, Baudouin C, Goto E, Matsumoto Y, O'Brien T, Rolando M, Tsubota K, Nichols KK. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on management and treatment of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(4):2050-64.
- 65** Movahedan A, Djalilian AR. Cataract surgery in the face of ocular surface disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2012;23(1):68-72.
- 66** DEWS. Management and therapy of dry eye disease: report of the Management and Therapy Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). *Ocul Surf* 2007;5(2):163-78.
- 67** Baudouin C. [A new approach for better comprehension of diseases of the ocular surface]. *J Fr Ophtalmol* 2007;30(3):239-46.
- 68** Foulks GN. Pharmacological management of dry eye in the elderly patient. *Drugs Aging* 2008;25(2):105-18.
- 69** Servat JJ, Bernardino CR. Effects of common topical antiglaucoma medications on the ocular surface, eyelids and periorbital tissue. *Drugs Aging* 2011;28(4):267-82.
- 70** Simmons ST. Benzalkonium chloride and glaucoma management today. *Glaucoma today* 2013. 42-43.
- 71** Batra R, Taylor R, Mohamed S. Ocular surface disease exacerbated glaucoma: optimizing the ocular surface improves intraocular pressure control. *J Glaucoma* 2014;23(1):56-60.
- 72** Tu EY. Balancing antimicrobial efficacy and toxicity of currently available topical ophthalmic preservatives. *Saudi J Ophthalmol* 2014;28(3):182-7.
- 73** Meloni M, Pauly A, Servi BD, Varlet BL, Baudouin C. Occludin gene expression as an early in vitro sign for mild eye irritation assessment. *Toxicol In Vitro* 2010;24(1):276-85.
- 74** Homer A. Real-world Efficacy and Tolerability of Glaucoma Therapy. *Eur Ophthalmol Rev* 2013;7(2):76-77.
- 75** Baudouin C. Prevalence and Risk Factors for Ocular Surface Disease among Glaucoma Patients The role of preservative-free therapies in the treatment of glaucoma. *Eur Ophthalmol Rev* 2013;7(2):74-75.
- 76** Brasnu E, Brignole-Baudouin F, Riancho L, Guenoun JM, Warnet JM, Baudouin C. In vitro effects of preservative-free tafluprost and preserved latanoprost, travoprost, and bimatoprost in a conjunctival epithelial cell line. *Curr Eye Res* 2008;33(4):303-12.
- 77** Cucherat M, Stalmans I, Rouland JF. Relative efficacy and safety of preservative-free Latanoprost (T2345) for the treatment of open-angle glaucoma and ocular hypertension: an adjusted indirect comparison meta-analysis of randomized clinical trials *Journal of Glaucoma* 2014; 23(1): e69-e75
- 78** Uusitalo H, Chen E, Pfeiffer N, Brignole-Baudouin F, Kaarniranta K, Leino M, Puska P, Palmgren E, Hamacher T, Hofmann G, Petzold G, Richter U, Riedel T, Winter M, Ropo A. Switching from a preserved to a preservative-free prostaglandin preparation in topical glaucoma medication. *Acta Ophthalmol* 2010;88(3):329-36.
- 79** Iester M, Telani S, Frezzotti P, Motolese I, Figus M, Fogagnolo P, Perdicchi A; Beta-Blocker Study Group. Ocular surface changes in glaucomatous patients treated with and without preservatives beta-blockers. *J Ocul Pharmacol Ther* 2014;30(6):476-81.
- 80** Aihara M, Otani S, Kozaki J, Unoki K, Takeuchi M, Minami K, Miyata K. Long-term effect of BAK-free travoprost on ocular surface and intraocular pressure in glaucoma patients after transition from latanoprost. *J Glaucoma* 2012;21(1):60-4.
- 81** Delval L, Baudouin C, Gabisson P, Alliot E, Vincent B; Diamant Study Group. Safety and efficacy of unpreserved timolol 0.1% gel in patients controlled by preserved latanoprost with signs of ocular intolerance. *J Fr Ophtalmol* 2013;36(4):316-23.
- 81 bis** D L Easty, G Nemeth-Wasmer, J-P Vounatsos, B Girard, N Besnainou, P Pouliquen, L Delval, J-F Rouland. Comparison of a non-preserved 0.1% T-Gel eye gel (single dose unit) with a preserved 0.1% T-Gel eye gel (multidose) in ocular hypertension and glaucomatous patients. *Br J Ophthalmol* 2006;90:574-578.
- 82** Aptel F, Denis P, Baudouin C. [Managing treatment side effects: the respective roles of the active ingredient and the preservative]. *J Fr Ophtalmol* 2011 Jun;34(6):409-12.
- 83** Meziani L, Tahiri Joutei Hassani R, El Sanharawi M, Brasnu E, Liang H, Hamard P, Baudouin C, Labbe A. Evaluation of Blebs After Filtering Surgery With En-Face Anterior-Segment Optical Coherence Tomography: A Pilot Study. *J Glaucoma* 2016 May;25(5):e550-8. doi: 10.1097/IJG.0000000000000319.
- 84** Zhivov A, Kraak R, Bergter H, Kundt G, Beck R, Guthoff RF. Influence of benzalkonium chloride on langerhans cells in corneal epithelium and development of dry eye in healthy volunteers. *Curr Eye Res*. 2010 Aug;35(8):762-9.
- 85** Lemij HG, Hoevenaars JG, van der Windt C, Baudouin C. Patient satisfaction with glaucoma therapy: reality or myth? *Clin Ophthalmol* 2015;9:785-93.
- 86** National Institute for Health and Care Excellence. CG85 Glaucoma: Diagnosis and Management of Chronic Open Angle Glaucoma and Ocular Hypertension. London, UK: National Collaborating Centre for Acute Care; 2009.
- 87** American Optometric Association Original Consensus Panel. Care of the Patient with Open Angle Glaucoma. St Louis, MI, USA: American Optometric Association; 2011.
- 88** European Medicines Agency. EMEA Public Statement on Antimicrobial Preservatives in Ophthalmic Preparations for Human Use (EMA/622721/2009). London, UK: EMEA; 2009.
- 89** European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma (4th edition). June 2014.



Bereits erschienen:

Vol.1 - Grounds of Concern

Vol.2 - Experimental Evidence

Vol.3 - Clinical Evidence

THEA MEDICAL LIBRARY COLLECTION



www.theapharma.ch

Thea PHARMA S.A., Moserstrasse 27, CH-8200 Schaffhausen
Tel.: 052 630 00 55, Fax: 052 630 00 50, info@theapharma.ch