

# **Stellungnahme zur Verwendung von konservierungsmittelfreien topischen Ophthalmika**

## **Kommission für Trockenes Auge und Oberflächenerkrankungen der ÖOG**

Konservierungsmittel in Multidosisbehältnissen haben antimikrobielle Wirkung und dienen der Haltbarmachung und Sicherheit von lokal anzuwendenden, ophthalmologischen Präparaten. Das dafür derzeit am häufigsten eingesetzte Konservierungsmittel ist Benzalkoniumchlorid (BAC).

In vielen in vitro und in vivo- Untersuchungen hat sich die chronische Exposition gegenüber Konservierungsmitteln aber als toxisch für die Augenoberfläche erwiesen. Die schädigenden Wirkungen sind dabei bereits in weit niedrigeren Konzentrationen (0,005%) nachweisbar als jenen, die in Augentropfen meist in Verwendung sind (0,01%) [1].

Bereits fünf bis 15 Minuten nach dem Eintropfen kommt es zur Auflösung der Fettkomponente des Tränenfilms und zur Reduktion der Becherzeldichte und damit zum vorzeitigen Tränenfilmaufriss [2,3].

Weiters werden die Epithelzellen der Augenoberfläche geschädigt und eine Disruption der Zellverbindungen tritt auf [1, 4].

BAC zeigt auch neurotoxische Wirkung, sodass sich die Anzahl, Länge und Dichte der Nervenfasern in der Hornhaut z.B. bei Patient\*innen mit Glaukom, die mit konservierten Antiglaukomatosa therapiert werden, reduziert [5, 6]. Dies führt auch zur Herabsetzung der Hornhautsensibilität [7].

Außerdem kommt es zu entzündlichen Veränderungen mit Erhöhung von proinflammatorischen Zytokinen, Chemokinen und der vermehrten Expression von HLA-DR sowie zur Vernarbung der Bindehaut. Diese Erhöhung der Entzündungsmarker ist auch deshalb von Bedeutung, weil dadurch die Ausbildung und Progression von Augenoberflächenerkrankungen begünstigt wird [1, 4, 8].

Konservierungsmittel penetrieren auch ins Augennere. Eine schädigende Wirkung konnte durch BAC an Strukturen wie dem Trabekelwerk, der Linse und der Makula festgestellt werden [9-12].

Die Problematik der Konservierungsmittel wird durch die lange Verweildauer im Gewebe verstärkt. So beträgt die Halbwertszeit von BAC im Hornhaut- und Bindehautepithel 20 Stunden, daher reicht die Anwendung eines konservierten Augentropfens am Tag, um eine Akkumulation der negativen Wirkung über die Zeit zu bewirken [13]. Bei Erkrankungen der Augenoberfläche, wie dem Trockenen Auge, einer Allergie oder Infektion an Bindehaut oder Hornhaut müssen die topischen Ophthalmika mehrmals täglich über einen längeren Zeitraum eingetropt werden, was zur weiteren Akkumulation der Konservierungsmittel führt.

Aus diesen genannten Gründen empfehlen wir, auch in Anlehnung an das Statement der Europäischen Arzneimittelagentur 2009, konservierungsmittelfreie Augentropfen einzusetzen [14].

Das gilt vor allem für Risikopatient\*innen mit Trockenem Auge, Blepharitis, Allergie, Glaukom und nach ophthalmo-chirurgischen Eingriffen, außerdem natürlich auch für Kinder und Jugendliche.

Mittlerweile kann die Erhaltung der Sterilität der Augentropfen und damit die Sicherheit der Patient\*innen durch spezielle Designs der Mehrdosenbehälter oder mittels Ophtiolen für den Einmalgebrauch (EDO) gewährleistet werden. Unkonservierte und sichere Gebinde stehen dafür zur Verfügung.

## Literatur

1. Baudouin C, Labbe A, Liang H et al. (2010) Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res* 29:312-334
2. Chung SH, Lee SK, Cristol SM et al. (2006) Impact of short-term exposure of commercial eyedrops preserved with benzalkonium chloride on precorneal mucin. *Mol Vis* 12:415-421
3. Herreras JM, Pastor JC, Calonge M et al. (1992) Ocular surface alteration after long-term treatment with an antiglaucomatous drug. *Ophthalmology* 99:1082-1088
4. Meloni M, Pauly A, Servi BD et al. (2010) Occludin gene expression as an early in vitro sign for mild eye irritation assessment. *Toxicol In Vitro* 24:276-285
5. Martone G, Frezzotti P, Tosi GM et al. (2009) An in vivo confocal microscopy analysis of effects of topical antiglaucoma therapy with preservative on corneal innervation and morphology. *American journal of ophthalmology* 147:725-735.e721
6. Saini M, Vanathi M, Dada T et al. (2017) Ocular surface evaluation in eyes with chronic glaucoma on long term topical antiglaucoma therapy. *Int J Ophthalmol* 10:931-938
7. Van Went C, Alalwani H, Brasnu E et al. (2011) Corneal sensitivity in patients treated medically for glaucoma or ocular hypertension. *J Fr Ophtalmol* 34:684-690
8. Baudouin C, Hamard P, Liang H et al. (2004) Conjunctival epithelial cell expression of interleukins and inflammatory markers in glaucoma patients treated over the long term. *Ophthalmology* 111:2186-2192
9. Ammar D, Kahook MY. Effects of glaucoma medications and preservatives on cultured human trabecular meshwork and nonpigmented ciliary epithelial cell lines. *Br J Ophthalmol* 2011;95:1466-1469.
10. Chandrasekaran S, Cumming RG, Rochtchina E, et al. Associations between elevated intraocular pressure and glaucoma, use of glaucoma medications and 5-year incident cataract: The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 2006;113:417-424.
11. Herman DC, Gordon MO, Beiser JA, et al. Topical ocular hypotensive medication and lens opacification: evidence from the ocular hypertension treatment study. *Am J Ophthalmol* 2006;142:800-810.
12. Miyake K, Ibaraki N, Goto Y, et al. ESCRS Binkhorst lecture 2002: Pseudophakic preservative maculopathy. *J Cat Refract Surg* 2003;29:1800-1810.
13. Champeau E, Edelhauser H. Effect of ophthalmic preservatives on the ocular surface: conjunctival and corneal uptake and distribution of benzalkonium chloride and chlorhexidine digluconate. In: Holy F. (Ed.). *The Preocular Tear Film*. Dry Eye Institute, Inc. Lubbock, TX, 1986
14. EMEA/622721/2009