

Wie gelangt das Medikament im Auge an seinen Wirkungsort?

Philipp B. Bänninger, Christoph N. Becht

Augenklinik, Luzerner Kantonsspital, Luzern

Quintessenz

- Eine effektive Therapie in der Augenheilkunde verlangt ein Grundwissen über die Pharmakokinetik der verschiedenen Applikationsformen der Arzneistoffe im Auge.
- Um die Compliance der Patienten zu verbessern, muss eine Aufklärung über die Erkrankung, die Instruktion zur korrekten Applikation und eine Antizipation von lokalen oder systemischen Nebenwirkungen erfolgen.
- Die Applikation von Augentropfen erfolgt berührungsfrei in das hinuntergezogene Unterlid mit anschließender Okklusion der Lider und des Tränenpünktchens, um die Hornhautkontaktzeit mit dem Arzneimittel zu verlängern und systemische Nebenwirkungen zu verhindern.


Einführung

Das Wissen um die Pharmakokinetik der verschiedenen Applikationsformen ophthalmologischer Arzneimittel ist die Grundlage für deren korrekte Anwendung in der Praxis. In diesem Artikel werden diese Zusammenhänge für Nicht-Ophthalmologen aufgezeigt. Zudem werden praktische Tipps für eine korrekte Applikation der Arzneistoffe vermittelt.

Pharmakokinetik:

Wie kommt das Medikament ins Auge?

Die pharmakokinetischen Prozesse «Absorption, Distribution, Metabolismus und Elimination» stehen im Zentrum der Betrachtung der Arzneimittelwirkung im Auge.

Die **Absorption im Auge** wird als Prozess des Arzneistoffeintrittes durch die Hornhaut oder Bindehaut/Sklera in das Kammerwasser, respektive in den Glaskörper, definiert (Abb. 1 ). Die Bioverfügbarkeit wird dabei durch die physikochemischen Eigenschaften des Arzneistoffes und die Permeabilität der anatomischen Barrieren bestimmt. Präkorneale Faktoren wie die Tränensekretion oder der nasolakrimale Abfluss vermindern signifikant die Absorption. Es besteht eine konstante Tränensekretion von 1,2 µl/min, wobei diese bei einer okulären Irritation bis auf 400 µl/min gesteigert werden kann. Dies führt zu einer Verdünnung des applizierten Medikamentes und

gleichzeitig zu einer verstärkten Elimination aus dem Konjunktivalsack. Das totale Flüssigkeitsvolumen des Konjunktivalsackes beträgt dabei ca. 10 µl, was 20% des Volumens eines Augentropfens entspricht [1]. Zudem ist die nasolakrimale Abflussrate hundertfach höher als die korneale Absorption. Somit verbleibt das Arzneimittel drei bis fünf Minuten im Konjunktivalsack, und nur ein Bruchteil der applizierten Dosis penetriert die Hornhaut.

Epithel, Stroma und Endothel der Hornhaut sind relevante Barrieren auf dem Weg des Medikamentes in die Vorderkammer. Die *tight junctions* des Epithels entsprechen der stärksten Barriere. Der Molekültransport im Epithel erfolgt intra- oder parazellulär. Aufgrund des lipophilen Charakters des Epithels findet die Passage der meisten Arzneistoffe intrazellulär statt. Nur hydrophile Medikamente passieren das Epithel parazellulär, wobei dieser Transportweg durch die Kapazität limitiert ist. Der Wassergehalt des Stromas von 78% und die Eigenschaft des Endothels als Monolayer vereinfachen die Penetration von hydrophilen Medikamenten in diesen Schichten. Ein ideales Medikament besitzt somit sowohl lipophile als auch hydrophile Eigenschaften. Dennoch werden unter optimalen Bedingungen aufgrund dieser Barrieren nur 1 bis 10% des applizierten Arzneistoffes von der Hornhaut absorbiert [2]. Bindehaut und Sklera stellen wegen der fehlenden *tight junctions* eine geringere Barriere für hydrophile Medikamente dar als das Epithel der Hornhaut. Zudem gelangen die applizierten Medikamente durch die arteriellen Gefässe von Bindehaut und Sklera direkt zum Ziliarkörper und zur Uvea. Damit erreichen die Arzneistoffe ihren Wirkungsort in höherer Konzentration als nach der Penetration durch die Hornhaut.

Die **Distribution** vom zentralen in ein peripheres Kompartiment entspricht beim Auge dem Übertritt des Arzneimittels aus dem Kammerwasser in die umgebenden Gewebe von Iris, Ziliarkörper, Linse, Uvea und Glaskörper. Die Distribution wird grundsätzlich durch drei Prozesse reduziert. Einerseits wird sie durch die aktive Bindung des Medikamentes an das Melanin von Iris und Ziliarkörper, andererseits durch die Bindung an Proteine im Kammerwasser vermindert. Drittens führt die rasche Elimination aufgrund eines hohen Kammerwasserumsatzes mit umgekehrter Fliessrichtung entgegen dem Arzneimittel (vom Ziliarkörper in die Vorderkammer) zur Reduktion der Distribution.



Philipp B. Bänninger

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag haben.

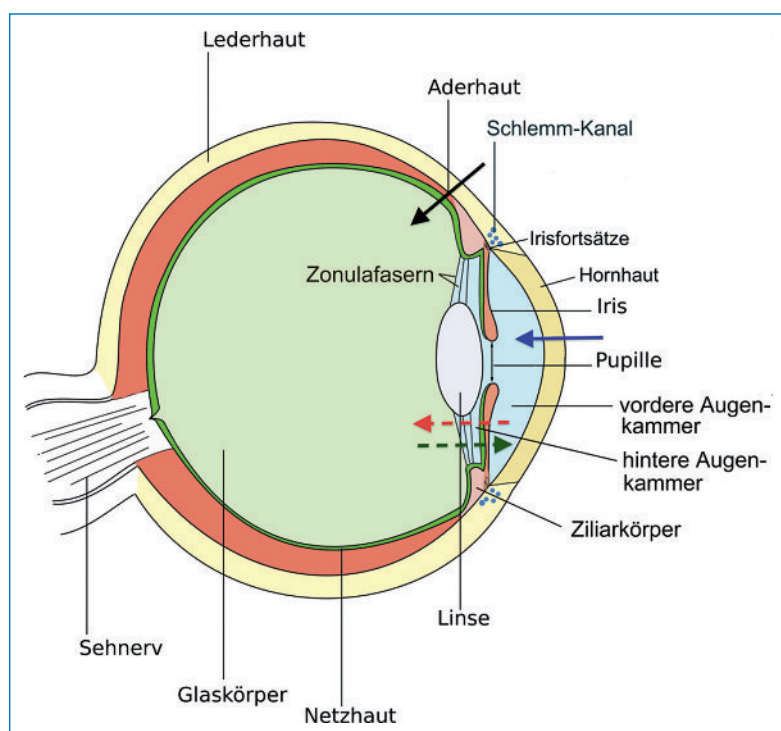


Abbildung 1
 Der blaue Pfeil entspricht der Absorption des Arzneimittels durch Hornhaut, der schwarze Pfeil der Absorption durch Bindehaut und Sklera. Der rote Pfeil zeigt die Fließrichtung des Arzneimittels von der Vorderkammer in den Glaskörperraum, der grüne Pfeil symbolisiert die Gegenstromrichtung des Kammerwassers vom Ziliarkörper in die Vorderkammer (Bild aus Wikipedia, modifiziert).

Das Irisgewebe ist gut vaskularisiert und nimmt bei seiner grossen Oberfläche rasch Arzneistoffe aus dem Kammerwasser auf. Im Gegensatz dazu ist die Penetration in den Ziliarkörper sehr gering. Dies stellt eine therapeutische Schwierigkeit dar, da der Ziliarkörper ein wichtiges Zielgewebe bei der drucksenkenden Lokalthherapie ist. Auch die Akkumulation in der Linse ist aufgrund der faserartigen Struktur gering. Der Glaskörper nimmt 80% des Augenvolumens ein, der Übertritt von Arzneistoffen aus dem Kammerwasser in den Glaskörper ist jedoch gering. Dies wird hauptsächlich durch dessen gelartige Konsistenz erklärt, welche zu einer niedrigen Diffusionsgeschwindigkeit führt. Demzufolge ist zur Therapie einer Erkrankung, bei welcher der Glaskörper oder die Netzhaut das Zielorgan sind (z.B. bei einer Endophthalmitis), eine systemische, subkonjunktivale oder intravitreale Arzneimittelgabe erforderlich.

Das Auge ist primär kein stark **metabolisierendes** Organ. Die vorhandenen Umbauprozesse finden hauptsächlich im Epithel und Endothel der Hornhaut, dem Ziliarkörper und der Netzhaut statt.

Die **Elimination** eines Medikamentes wird nach der Penetration der Hornhaut hauptsächlich durch den Umsatz des Kammerwassers bestimmt. Dieser beträgt 1,5% des Gesamtkammerwassers pro Minute, was einer Halbwertszeit von 46,2 Minuten entspricht [3]. Somit liegt die Halbwertszeit für Augentropfen im Bereich zwischen 30 Minuten und 2 Stunden.

Welche Applikationsformen stehen zur Verfügung?

In welcher Applikationsform ein Arzneimittel verordnet wird, hängt von dessen Penetrationsfähigkeit durch die Hornhaut sowie dem gewünschten Wirkungsort ab. Zur Behandlung von Lid- oder Lidranderkrankungen benutzt man generell Augensalben, für die Behandlung der Bindehaut, Hornhaut oder Vorderkammer bevorzugt man Augentropfen oder Suspensionen. Zur Behandlung von Glaskörper- oder Netzhauterkrankungen werden subkonjunktivale, systemische oder intravitreale Applikationswege verwendet.

Die **topische Applikation** von Medikamenten ist die am häufigsten angewandte Applikationsform bei Augenerkrankungen. Topische Arzneimittel sind gut applizierbar, preiswert, und fast immer untoxisch für den Körper. Im Folgenden gehen wir deshalb auf die drei Formen Tropfen, Salben und Suspensionen ein:

Da die Inhaltsstoffe von **Augentropfen** vollständig aufgelöst sind, besteht nach deren Applikation nur eine minimale Interferenz mit dem Sehen. Der Nachteil liegt jedoch in der kurzen Kontaktzeit mit Hornhaut, Bindehaut und Sklera. Zudem beinhalten Augentropfen verschiedene Inhaltsstoffe, um pH-Wert, Tonizität, Viskosität und antibakterielle Konservierung zu kontrollieren. Solche Inhaltsstoffe gelten als inaktiv, können jedoch durch ihre Wirkung den Arzneimitteleffekt beeinflussen. Der pH-Wert beeinflusst die Ionisierungsform des Medikamentes, wobei ein höherer Anteil der nicht-ionisierten Form mit einer verbesserten transkornealen Permeabilität einhergeht. Augentropfen, welche isoton zur Tränenflüssigkeit (300 mOsmol/kg) sind, vermeiden damit unerwünschte Irritationen der Augen. Dadurch besteht eine höhere Verweildauer im Bindehautsack, und die Compliance der Patienten verbessert sich. Der Effekt der verlängerten Verweildauer lässt sich auch durch eine erhöhte Viskosität der Tropfen erreichen, was wiederum zu einer verbesserten Absorption führt.

Auch unter optimalen Bedingungen werden nur 1 bis 10% des applizierten Arzneistoffes von der Hornhaut absorbiert

Benzalkoniumchlorid (BAK) ist das häufigst verwendete Konservierungsmittel für Arzneimittelflaschen. BAK erleichtert die korneale Penetrationsfähigkeit vieler Medikamente

durch eine leichte Schädigung des Epithels. Es kann im Gegenzug bei einer chronischen Applikation zu einer Unverträglichkeitsreaktion führen.

Augensalben haben den Vorteil, dass sie als Medikamentendepot dienen und somit eine deutlich verlängerte Verweildauer im Bindehautsack haben. Patienten beklagen jedoch häufig ein Verschwommensehen und Schwierigkeiten bei der Applikation der adäquaten Menge. Zudem ist die Salbenkonsistenz temperaturabhängig, was bei Kälte zu Problemen beim Auspressen aus der Tube führen kann.

Suspensionen sind disperse Systeme mit einer Flüssigkeit als geschlossene Phase (Trägerphase, Vehikel) und dem darin suspendierten, praktisch unlöslichen Medikament. Oftmals sind diese Medikamente mit dem



Abbildung 2

Die korrekte Applikationstechnik von Augentropfen, bei welcher die Arzneiflasche auf dem Nasenrücken platziert wird. Der Blick ist dabei nach oben zur Flasche hin gerichtet.

Suffix «forte» markiert. Die Verweildauer der kleinen Partikel ist höher als bei Augentropfen. Suspensionen wirken in zwei Phasen: die schnelle Absorptionsphase der aufgelösten Medikamentpartikel und die verzögerte Absorptionsphase der zurückgehaltenen Partikel. Das grösste Problem liegt in der Präzipitation der Suspension in der Arzneiflasche, weshalb vor der Applikation ein ausreichend starkes und langes Schütteln der Lösung (mindestens 10-mal) stattfinden soll.

Neben der topischen Applikation bestehen weitere Applikationsformen. **Subkonjunktivale Injektionen** sind bei hydrophilen Medikamenten besonders effizient, da die Resorption aus dem Depot durch präkorneale oder konjunktivale Faktoren nicht vermindert wird. Diese Applikationsform kommt bei subkonjunktivalen oder parabolären Steroidinjektionen im Rahmen von intraokulären Entzündungen oder Makulopathien zur Anwendung.

Durch die **systemische Gabe** (oral, parenteral) kann wegen der Blut-Augen-Schranke oftmals nicht die gewünschte Konzentration im Auge erreicht werden. Der Metabolismus in eine inaktive Form oder die signifikante Aufnahme in ein anderes Organ oder Gewebe vermindern zusätzlich die Verfügbarkeit.


Mittels **intravitrealer Injektionen** können therapeutische Medikamentenkonzentrationen im Glaskörper erreicht werden, so dass diese Applikationsform heute

zur Behandlung von Makulopathien mit Steroiden oder anti-VEGF eingesetzt wird. Solche Therapieformen sind durch Fachärzte zu applizieren.

Was ist bei der Beratung der Patienten zu beachten?

Die Patientencompliance bei ophthalmologischen Arzneimitteln ist schlecht. Bei der Langzeitbehandlung des Glaukoms vergessen 25% der Patienten mindestens 40% der zu applizierenden Tropfen. Über 37% der Patienten applizieren pro Behandlung mehr als nur einen Augentropfen. 50% der Patienten berühren während der Applikation das Auge, wodurch es zu einer Kontamination der Arzneimittelflasche kommt. Obschon die manuelle Okklusion des Tränenpunkchens oder der Lider zu einer 46%igen Verbesserung der Absorption und einer 65%igen Reduktion von systemischen Nebenwirkungen führt, werden Patienten kaum dazu instruiert [4].

Diese Zahlen zeigen auf, wie wichtig die Aufklärung und Instruktion von Patienten ist. Diese müssen über ihre Erkrankung, das Behandlungsziel und mögliche Nebenwirkungen aufgeklärt werden.

Die adäquate Instruktion der Patienten zur Applikation von ophthalmologischen Arzneimitteln ist sehr wichtig. Damit können die kritische Verweildauer (Hornhautkontaktzeit) erhöht und systemische Nebenwirkungen reduziert werden. Wir beschreiben hier ein mögliches Vorgehen (Abb. 2 

- Das Unterlid wird unterhalb der Wimpern gefasst und vom Bulbus weggezogen. Damit formiert sich eine Unterlidtasche.
- Die Arzneiflasche wird auf dem Nasenrücken platziert, der Blick ist nach oben zur Flasche hin gerichtet.
- Es wird ein Augentropfen appliziert, ohne Auge, Wimpern oder Haut zu berühren.
- Nach der Applikation kann nach wenigen Sekunden das Unterlid losgelassen werden, nachher schliesst der Patient für 60 Sekunden die Augen.
- Währenddessen presst der Patient mit dem Zeigefinger auf den medialen Augenwinkel und okkludiert damit das Tränenpunkchen. So vermindert sich der nasolakrimale Abfluss.
- Augentropfen mit unterschiedlichen Wirkstoffen werden im Abstand von mindestens 5 Minuten getropft.

Dieses Vorgehen sollen die Patienten in der Nachkontrolle vorzeigen, damit die korrekte Handhabung – und somit die Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie – überprüft werden kann.

Zur weiteren Verbesserung der Compliance ist die Applikation des Arzneimittels in die tägliche Routine der Patienten zu integrieren (z.B. vor Mahlzeiten oder Zähneputzen). Die Dosierung richtet sich nach dem Prinzip «Kleinste Konzentration für die erwünschte Wirkung» und ist neben der Wahl der adäquaten Applikationsform Sache des behandelnden Facharztes.

Das Auge gilt pharmakologisch als eigenständige Entität, dennoch kann es zu systemischen Nebenwirkungen

kommen. In der Glaukomtherapie beispielsweise kann die Gabe von Carboanhydrasehemmern eine Hypokaliämie verursachen, oder Betablocker können kardiovaskuläre oder pulmonale Nebenwirkungen haben. Deshalb ist bei jeder Medikamentenanamnese auch das Erfragen von ophthalmologischen Arzneimitteln von Bedeutung. Ein Augenmerk ist auch auf lokale Nebenwirkungen zu richten, da diese die Compliance wesentlich beeinflussen. Bei einer BAK-Allergie muss auf konservierungsmittelfreie Produkte umgestellt werden.

Fazit

Die Aufklärung über die Erkrankung, die Instruktion zur korrekten Applikation und die Antizipation von lokalen oder systemischen Nebenwirkungen führt zu einer verbesserten Patientencompliance. Mit dem Wissen um die Pharmakokinetik der verschiedenen Applikationsformen ophthalmologischer Arzneistoffe im

Auge kann der Arzt seinerseits bei der Wahl des Medikaments optimale Voraussetzungen für eine effektive Therapie schaffen.

Korrespondenz:

Dr. med. Philipp B. Bänninger
Augenklinik
Luzerner Kantonsspital
CH-6000 Luzern 16
philipp.baenninger@nuth.nhs.uk

Literatur

- 1 Peduzzi M, Debbia A, Monzani A. Ocular anatomy and physiology: its relevance to transcorneal drug absorption and to vehicle effects. In: Fidia Research Series, vol. 11: Liviana Press and Springer Verlag, 1987:1–6.
- 2 Lee VH, Robinson JR. Review: topical ocular drug delivery: recent developments and future challenges. *J Ocul Pharmacol.* 1986;2:67–108.
- 3 Maurice DM. Ocular pharmacokinetics. In: Sears ML, ed. *Pharmacology of the Eye*, New York: Springer-Verlag, 1984:19–116.
- 4 Zimmermann TJ, Zalta AH. Facilitating patient compliance in glaucoma therapy. *Surv Ophthalmol.* 1983;28:252–7.