

Pharmakokinetik systemischer, regionaler und lokaler Medikamente in der Therapie intraokularer Entzündungen

Die Barrieren des Auges stellen für die Penetration von Lokalthapeutika ein wesentliches Hindernis dar. Die lipidreiche Epithelschicht der Hornhaut hält hydrophile Derivate zurück. Die Prozesse sind dabei diffusionsgesteuert, ein aktiver Transport ist nicht beschrieben. Nach einer Epithelabrasio ist diese Passage erleichtert. Das korneale Stroma ist insbesondere eine Barriere für hydrophobe Substanzen. Neben diesen Barriereeffekten spielen weitere Faktoren wie Blinkrate, Tränensekretion, Proteinmenge in der Tränenflüssigkeit, ableitendes Tränensystem, das Volumen des Bindehautsacks sowie metabolisierende Enzyme in der Hornhaut eine Rolle. Nur ein geringer Anteil der applizierten Wirkstoffmenge, meist weniger als 5%, kommt effektiv an der Hornhautbarriere vorbei und in der Vorderkammer an.

Pharmakokinetische Überlegungen zur Lokalthherapie

Prednisolon-Acetat (PA) und Dexamethason (DA) in Form des freien Alkohols 0,1% stellen in der topischen Therapie vor allem anteriorer Uveitiden eine wesentliche Stütze der Lokalthherapie dar.

Die Pharmakokinetik von PA wurde insbesondere in experimentellen Studien am Keratitismodell des Kaninchens untersucht [1]. Hierzu wurden 3 Gruppen mit je 3 Tieren (n=6 Augen) gebildet und die Aktivität von radioaktivem

PA in Kornea und Vorderkammerflüssigkeit gemessen. Hierbei zeigte sich, dass bei der 1%igen PA-Konzentration die beste Dosis-Wirkungs-Beziehung im Keratitismodell des Kaninchens vorlag. Höhere Konzentrationen penetrierten zwar durch die Kornea (Abb. 1), erreichten jedoch keine bessere antiinflammatorische Wirkung. Ebenso wurde gezeigt, dass kürzere Applikationsintervalle auch zu höheren Wirkspiegeln in der Vorderkammer führen (Abb. 2), die optimale Dosis-Wirkungs-Beziehung war aber bei 1% erreicht. Der klinische Effekt ließ sich also bei experimenteller Keratitis durch höhere Dosierungen oder häufigere Gaben nicht weiter steigern bzw. beschleunigen.

Die geringe Evidenz dieser experimentellen Studie am Keratitismodell des Kaninchens (und nicht Iritis!) führte dazu, dass heute weltweit PA in einer 1%igen Dosierung und stündlichen Gabe standardmäßig zur Behandlung eines Vorderkammerreizes am Menschen eingesetzt wird.

In einer der wenigen am Menschen durchgeführten Tropfstudien wurde von McGhee et al. [2] nach topischer Applikation von 1% PA im Rahmen einer Vorderkammerpunktionen vor einer Kataraktoperation die Konzentration von PA in der Vorderkammer gemessen. Der PA-Gehalt wurde mittels Gaschromatographie gekoppelt mit Massenspektrometrie (GCMS) an 66 Patienten (3 bis 10 Augen pro Zeitpunkt) nachgewiesen. Hierbei konnte gezeigt werden, dass PA 1% nach topischer Applikation nach 2 h

deutlich höhere Spitzenkonzentrationen in der menschlichen Vorderkammer erreicht als andere topische Kortikosteroide (20-fach höher als Prednisolonphosphat, 100-fach höher als Betamethasonphosphat; [2], Abb. 3). Hierbei zeigte sich, dass die Spitzenkonzentration bei 670 ng/ml innerhalb von ca. 2 h nach topischer Applikation erreicht war (Abb. 4). Auch 24 h nach topischer Gabe (1 Tropfen) fand sich immer noch eine Konzentration von 28,6 ng/ml des Medikaments. Auch wenn man die 5- bis 7-fach höhere antiinflammatorische Potenz von Betamethason und DA berücksichtigt, so ist PA aufgrund der hohen Penetrationsfähigkeit trotzdem das topische Therapeutikum der Wahl zur Tropfbehandlung der vorderen Uveitis. Der scheinbare Nachteil der schlechten Penetration von Betamethason und Dexamethason lässt sich therapeutisch aber für die gezielte Anwendung bei Augenerkrankungen nutzen, um die intraokularen Gewebe und damit das Risiko von okulären Nebenwirkungen gezielt zu meiden.

Mit der gleichen Methode wurde in einer anderen Studie die Spitzenkonzentration von DA 0,1% in der menschlichen Vorderkammer untersucht [3]. Hier lag der Wirkspiegel ganz ähnlich zwischen 91 und 120 min mit einer mittleren Spitzenkonzentration bei 31 ng/ml. DA konnte ebenfalls auch nach 12 h immer noch in der Vorderkammer nachgewiesen werden (mittlere Konzentration 31 ng/ml).

Die meisten der pharmakokinetischen Kenntnisse für unsere tägliche Routine-

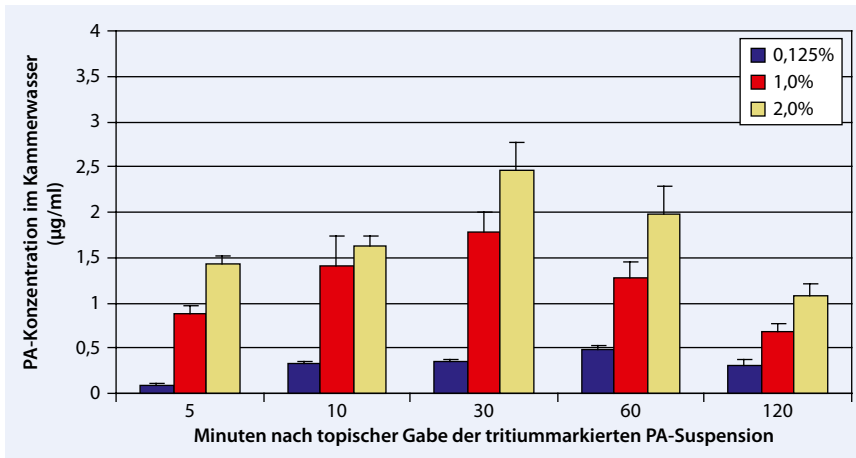


Abb. 1 ▲ Prednisolon-Acetat (PA)-Konzentrationen in der Vorderkammer von Kaninchen nach topischer PA-Gabe in unterschiedlichen Konzentrationen (mod. nach Leibowitz und Kupferman [1]). Je höher der Gehalt an PA der Augentropfen desto höher die gemessene PA-Konzentration der Vorderkammer

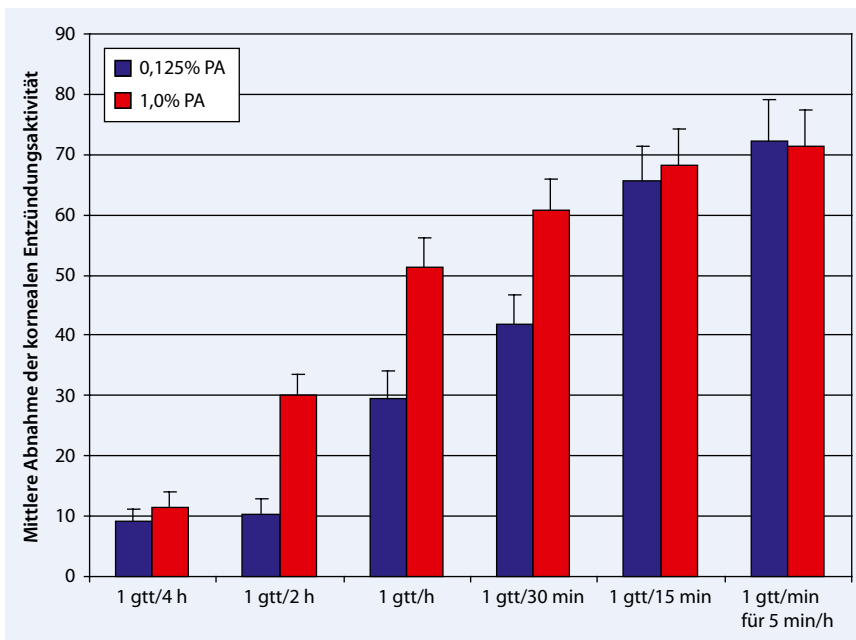


Abb. 2 ▲ Abnahme des kornealen Entzündungsreizes bei unterschiedlichen Prednisolon-Acetat (PA)-Konzentrationen und unterschiedlichen Tropffrequenzen im Kaninchenkeratitismodell (mod. nach Leibowitz und Kupferman [1]). Eine noch höhere Tropffrequenz als stündlich einer 0,125%igen und 1%igen PA-Lösung erreichte keinen signifikant besseren antiinflammatorischen Effekt auf die korneale Entzündung im Kaninchenmodell

therapie basieren jedoch auf Kaninchenversuchen [4]. Diese Ergebnisse sind daher nur bedingt auf humane Verhältnisse übertragbar, insbesondere wenn man die Daten von jungen Laborkaninchen mit der kornealen Durchlässigkeit älterer Menschen vergleicht. Ein Vergleich der anatomischen und physiologischen Verhältnisse von menschlicher und Kaninchenhornhaut zeigt, dass die Kaninchen-

kornea dünner ist als die menschliche, Kaninchen eine seltenere Blinkrate haben und die Auswirkung der Allgemeinnarkose sowie der Kopfposition im Tiermodell unklar sind. Außerdem wird die Kaninchenhornhaut mit zunehmendem Alter signifikant weniger durchlässig, insbesondere für große hydrophile Substanzen.

Die Messungen der Steroidkonzentration in Kaninchenaugen scheinen da-

her höher und mit einer früheren Spitzenkonzentration zu passieren als beim Menschen. Die allgemeinen Trends scheinen in beiden Organismen jedoch gleich zu sein.

Die neueren synthetischen „Soft-Steroids“ wie Loteprednol-Etabonat und Rimexolon haben eine geringere korneale Absorption. Dadurch haben sie einen geringeren antiinflammatorischen Effekt, aber auch geringe steroidtypische Nebenwirkungen, insbesondere ein geringeres Risiko eines intraokularen Druckanstiegs.

Pharmakokinetische Überlegungen zur Regionaltherapie

Anders als bei anterioren Uveitiden sind intermediäre und posteriore Formen selten durch eine lokale Tropfenapplikation zu therapieren, da kein ausreichender Wirkspiegel im Glaskörper erreicht werden kann. Insbesondere zur Behandlung von Makulaödem und unilateralen Manifestationen kommen somit weitere Therapieformen zum Einsatz, um die bekannten systemischen Nebenwirkungen bei peroraler Steroidtherapie oder anderer systemischer Immunsuppressiva zu reduzieren. Einschränkend muss jedoch erneut vorweggenommen werden, dass die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen Daten entweder experimenteller Herkunft sind oder zum großen Teil nicht an Uveitis erkrankten Augen erhoben wurden.

» Intermediäre und posteriore Formen sind selten durch eine lokale Tropfenapplikation zu therapieren

Die Arbeitsgruppe von Weijtens et al. [5] untersuchte in mehreren Arbeiten mittels Radioimmunoassay die Konzentration des kurz wirksamen Dexamethason Disodiumphosphat (DDP) in Vorderkammer, Glaskörper und Serum nach peribulbärer und subkonjunktivaler Applikation oder oraler Einnahme.

Nach peribulbärer Injektion von 5 mg DDP fanden sie im Glaskörper eine maximale Konzentration von 13 ng/ml nach 6–7 h und eine deutlich höhere Konzent-

ration im Serum von bis zu 60 ng/ml nach 20–30 min [5]. Sie zeigten, dass nach subkonjunktivaler Injektion von 2,5 mg DDP die höchste Konzentration im Kammerwasser bei 858 ng/ml nach 2,5 h lag, wobei im Glaskörper ein Maximum von 72,5 ng/ml nach 3 h und im Serum eine Konzentration von 32,4 ng/ml nach 30 min erreicht werden konnte [6]. Als Routen der Medikamentenabsorption diskutierten sie die hämatogene und transsklerale Aufnahme sowie die Diffusion von der Vorderkammer in den Glaskörper. Für die Autoren ist die subkonjunktivale Injektion der peribulbären vorzuziehen, da diese höhere Wirkspiegel bei deutlich geringerer systemischer Absorption zeigt und auch mit geringeren Risiken wie retrobulbärer Blutung oder Bulbusperforation verknüpft ist.

Aufgrund seiner längeren Wirksamkeit findet die Therapie mit Triamcinolonacetonid (TA) weite Anwendung, insbesondere zur Behandlung von Makulaödem. Shen et al. untersuchten die intraokulare und systemische Pharmakokinetik nach einer subtenonalen Injektion von 40 mg in 0,4 ml an 36 Augen [7]. Die Konzentration in der Vorderkammer war geprägt von einer sehr schnellen Aufnahme mit Wirkmaximum innerhalb 1 h und danach stetem Abfall mit einer Halbwertszeit (HWZ) von 11,8 Tagen. Bevor im Glaskörper die maximale Konzentration erreicht wurde, fand zunächst eine Absorptionsphase von 24 h statt. Die HWZ lag hier mit 17,1 Tagen länger als in der Vorderkammer. Für die im Glaskörper gemessene TA-Konzentration errechneten die Autoren eine 12,6-mal höhere antiinflammatorische Potenz gegenüber dem physiologisch im Vitreus vorkommenden Cortisol.

Durch eine direkte intravitreale Injektion von TA können die höchsten Wirkspiegel erreicht werden. Im nicht vitrektomierten Auge ist es bis zu 3 Monate nach einer Injektion nachweisbar.

Verglichen mit Anti-VEGF-Präparaten sind aufgrund der längeren HWZ von TA weniger Re-Injektionen nötig [7]. Zudem senkt es nicht nur die VEGF-Produktion, sondern hat einen antiinflammatorischen Effekt, der den VEGF-Inhibitoren fehlt. TA ist in verschiedenen Formulierungen kommerziell erhältlich. Zacharias

Ophthalmologie 2014 · 111:121–127 DOI 10.1007/s00347-013-2933-8
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

M.D. Becker · S. Lortz · B. Flückiger · V. Luginbuehl

Pharmakokinetik systemischer, regionaler und lokaler Medikamente in der Therapie intraokularer Entzündungen

Zusammenfassung

In der Therapie intraokularer Entzündungen gibt es ein breites Spektrum entzündungshemmender Medikamente mit unterschiedlichen Wirkmechanismen. Die mit Abstand häufigste Anwendung finden Kortikosteroide. Die Mechanismen sind bei den meisten Medikamenten vor allem aus tierexperimentellen Studien recht gut verstanden. Schaut man sich demgegenüber die pharmakokinetische Evidenz dieser Medikamente am Auge an, so ist man überrascht, wie wenig fundierte Daten und Informationen es hierzu für das menschliche Auge im Allgemeinen und das entzündete Auge im Besonderen gibt. Denn es ist zu erwarten, dass die Bioverfügbarkeit eines Medikaments in einem entzündeten

Auge durch die Schrankenstörung anders ist und schneller niedrigere intraokulare Wirkspiegel als in einem nicht entzündeten Auge durch den besseren Abtransport entstehen können. Dieser Beitrag soll einen aktuellen Überblick zu dieser Problematik und den aktuellen Kenntnisstand zunächst für Lokalthérapeutika, dann intravitreal/parabulbär verabreichte Medikamente und schließlich der immunsuppressiven Systemtherapie vermitteln.

Schlüsselwörter

Uveitis · Kortikosteroide · Immunsuppression · Lokalthérapeutika · Bioverfügbarkeit

Pharmacokinetics of systemic, regional and topical drugs for therapy of intraocular inflammation

Abstract

A broad spectrum of anti-inflammatory drugs with different mechanisms is available for the treatment of intraocular inflammation. Corticosteroids are the mainstay of therapy. Mechanisms of action are quite well understood for most drugs in particular taken from animal research studies. However, pharmacokinetic evidence for treatment of ocular disease is generally limited for the human eye and especially for ocular inflammation. The bioavailability of a particular drug in an inflamed eye is expected to be faster due to a barrier breakdown. Therefore, intraocular level of ef-

fective substances should be lowered more rapidly than in a non-inflamed eye due to improved drainage. This article reviews current knowledge firstly about local, regional and systemic anti-inflammatory therapy of uveitis and finally on immunsuppressive systemic therapy.

Keywords

Uveitis · Corticosteroids · Immunsuppression · Topical treatment · Bioavailability

et al. verglichen die pharmakokinetischen Eigenschaften von 4 Präparaten im Kaninchenmodell. Sie fanden verschiedene Partikelgrößen (Kenalog® 47 µm, Triesence® 26 µm, Trivaris® 22 µm) und stellten fest, dass die HWZ und Wirkdauer umso länger ist, je größer die Partikel sind. Kenalog® hatte somit nach einem Zeitraum von 19 Wochen noch den stärksten Effekt. Im Gegensatz zu den konservierungsmittelfreien Trivaris® und Triesence® ist es für die Anwendung am Auge nicht von der FDA zugelassen [8]. In Deutschland und in der Schweiz wird es im Rahmen eines Off-label-Gebrauchs eingesetzt.

Mit kristallinen Glukokortikoidsuspensionen als Depotformulierungen kön-

nen die Verweilzeit am Injektionsort verlängert und die systemische Absorption reduziert werden. Beispielsweise wurden nach 21 Tagen noch 41% einer subkonjunktival injizierten Dosis Methylprednisolonacetat (Depo-Medrol®) bei einem freiwilligen Probanden unter der Konjunktiva gefunden [9].

Des Weiteren stehen mit Retisert® und Ozurdex® 2 Steroidimplantate zur Therapie der Uveitis zur Verfügung. Beide sind von der FDA zugelassen. Ozurdex® ist ein Implantat, das 0,7 mg DEX enthält, das aus einer abbaubaren polymeren Matrix kontinuierlich per Diffusion freigesetzt wird. Die Injektion erfolgt mit einem 22-Gauge-Applikator ähnlich einer intra-

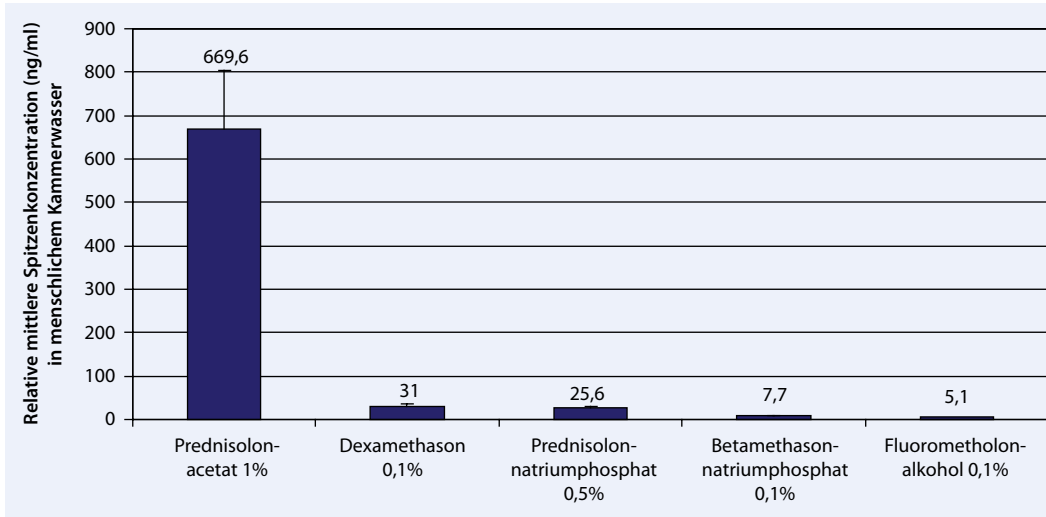


Abb. 3 ◀ Wirkspiegel in humaner Vorderkammer nach topischer Gabe von Kortikosteroiden (mod. nach McGhee [2]): Prednisolon-Acetat (PA) erreicht nach topischer Applikation deutlich höhere Spitzenkonzentrationen als andere Steroidderivate

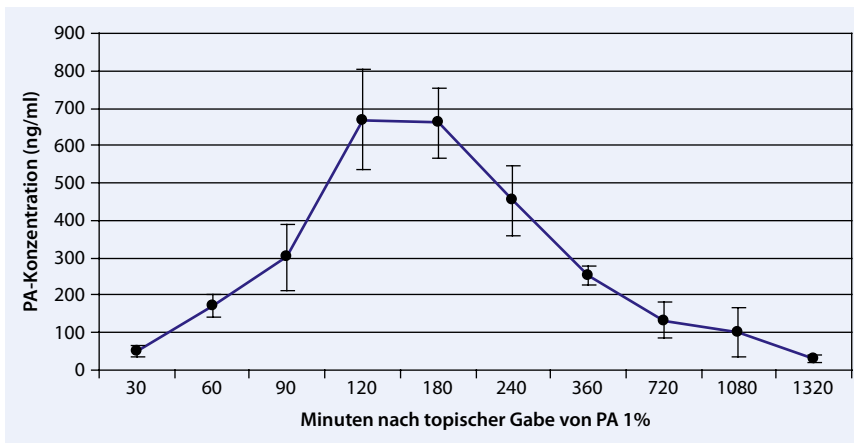


Abb. 4 ▲ Zeitlicher Verlauf der Prednisolon-Acetat (PA)-Konzentrationen in der menschlichen Vorderkammer nach 1-maliger PA-1%-Gabe (mod. nach McGhee et al. [2]). Die Spitzenkonzentration von 1%igem PA wird mit 670 ng/ml innerhalb von ca. 2 h nach topischer Applikation in der menschlichen Vorderkammer erreicht

vitrealen Injektion über die Pars plana. In Deutschland und der Schweiz darf Ozurdex® zur Behandlung der nichtinfektiösen Uveitis eingesetzt werden.

Retisert® ist ein 0,59 mg Fluocinolonaetonid (FA) enthaltendes Implantat, das chirurgisch im Bereich der Pars plana eingesetzt und vernäht wird. Im Kaninchenmodell konnten konstante Konzentrationen über den Zeitraum eines Jahres gezeigt werden, wobei die absoluten Konzentrationen in Retina und Glaskörper deutlich höher waren als im Kammerwasser [10, 11].

Für die Behandlung der nichtinfektiösen posterioren Uveitis wurden über einen Zeitraum von bis zu 3 Jahren eine signifikante Reduktion von Rezidiven, ein verbesserter Visus sowie eine Reduktion der zusätzlich notwendigen Therapie gezeigt

[12]. Dabei ergab sich bei Implantaten mit einer höheren Dosierung von 2,1 mg FA kein signifikanter Vorteil gegenüber einer Dosis mit 0,59 mg FA [13].

Verglichen mit dem peribulbär und intravitreal verwendeten TA ist Dexamethason (DEX) 5-mal potenter. Aufgrund seiner etwas lipophilen Eigenschaften erlaubt es höhere intravitreale Konzentrationen als TA, jedoch ist es mit einer HWZ von 2–6 h signifikant kürzer wirksam (■ Tab. 1, [14]).

Chang-Lin et al. analysierten die Pharmakokinetik des DEX-Implantates am Tiermodell mittels Massenspektrometrie und der Genexpression des DEX-sensitiven Cytochrom P450 3A8 (CYP3A8), das ein Marker der DEX-Aktivität in der Retina ist. Sie injizierten DEX 43 Affen bilateral und analysierten die Konzentration

im Blut, im Vitreus und der Retina über einen Zeitraum von bis zu 9 Monaten. DEX war über 6 Monate im Glaskörper und der Retina nachweisbar. Die maximale Konzentration wurde nach 2 Monaten gemessen und betrug 1110 und 213 ng/ml in Retina und Glaskörper. Die systemische Absorption fiel mit 1,11 ng/ml gering aus. Nachdem die Konzentration zwischen Monat 2 und 3 langsam abnahm, zeigten sich daraufhin bis Monat 6 nochmals stabile DEX-Werte. Die CYP3A8-Expression verdreifachte sich über einen Zeitraum von 6 Monaten verglichen mit den Kontrollaugen [15]. Diese Ergebnisse decken sich mit klinischen Daten, die auch eine Wirksamkeit von bis zu 6 Monaten zeigen.

Im Kaninchenmodell konnte die Arbeitsgruppe von Chang-Lin [16] über einen Zeitraum von 31 Tagen keine signifikanten Unterschiede zur Pharmakokinetik zwischen vitrektomierten und nicht vitrektomierten Augen feststellen.

Eine kürzlich erschienene Studie, die direkt die Wirksamkeit des FA-Implantates mit dem DEX-Implantat für die Anwendung der nichtinfektiösen Uveitis verglich, zeigte dass beide Präparate einen vergleichbaren klinischen Effekt hatten, wobei beim DEX-Implantat aufgrund der kürzeren Wirkungsdauer häufigere Injektionen notwendig waren. Da sich als Folge der FA-Implantat-Behandlung signifikant häufiger Katarakte und Glaukome entwickelten, die chirurgisch versorgt werden mussten, und die Implantation selbst deutlich invasiver ist

Tab. 1 Wasserlöslichkeit, Halbwertszeit im Glaskörper und relative Potenz intraokularer Steroide. (Mod. nach Hunter et al. [14])

Substanz	Wasserlöslichkeit (µg/ml)	Halbwertszeit im Glaskörper	Relative Potenz
Triamcinolon Acetonid	21	18 Tage	1
Fluocinolon Acetat	50	Keine verfügbaren Daten	0,4-fach
Dexamethason	100	3,5 h	3- bis 5-fach

Tab. 2 Vorliegen pharmakokinetischer Studien (Ja) für systemische „klassische“ Immunsuppressiva am Auge, im Tiermodell oder beim Menschen

Wirkstoff	Tiermodell		Mensch	
	Auge	Uveitis	Auge	Uveitis
Glukokortikosteroide	–	Ja	–	–
Cyclosporin A	Ja	Ja	Ja	Ja
Cyclophosphamid	–	–	–	–
Azathioprin	–	–	–	–
Methotrexat	Ja	–	Ja	Ja
Mycophenolat Mofetil	–	–	–	–

Tab. 3 Vorliegen pharmakokinetischer Studien (Ja) für spezifische Zytokin hemmende Wirkstoffe am Auge, im Tiermodell oder beim Menschen

Wirkstoff	Tiermodell		Mensch	
	Auge	Uveitis	Auge	Uveitis
Infliximab	Ja	Ja	–	–
Adalimumab	–	–	–	–
Interferon	–	–	–	–
Voclosporin	Ja	Ja	–	–
Tofacitinib	–	–	–	–
Gevokizumab	–	–	–	–

und mit schwerwiegenden Komplikationen wie Hypotonie, Amotio retinae oder Endophthalmitis verknüpft sein kann, ist eine Behandlung mit dem DEX-Implantat aufgrund des geringeren Risikoprofils zu bevorzugen [17].

Neu ist mit Iluvien® ein 190 µg Fluocinolonacetamid enthaltendes, biologisch nicht abbaubares Implantat verfügbar, das mittels eines 25-Gauge-Applikators intravitreal injiziert wird und 0,2 µg FA pro Tag freisetzen soll. Die Pharmakokinetik wurde an 37 Augen mit diabetischem Makulaödem untersucht. Die Glaskörperkonzentration von FA lag nach 1 Monat bei 2,2 ng/ml und sank auf 1,8, 1,2, 1,1 und 0,7 ng/ml nach einem Zeitraum von 3, 6, 9 und respektive 12 Monaten. Eine konstante Glaskörperkonzentration zwischen 0,5 und 1,0 ng/ml wurde zwischen den Monaten 6 und 9 erreicht und blieb dann über die Monate 12 und 36 weiterhin stabil. Die Durchschnittskonzentration nach 36 Monaten lag bei 0,6 ng/ml. Für die Therapie

des diabetischen Makulaödems zeigt es eine gute Langzeitwirkung. Umfassende Daten zur Anwendung an Augen mit einer intraokularen Entzündung liegen noch nicht vor [18, 19].

Pharmakokinetische Überlegungen zur immunsuppressiven Systemtherapie

Zusätzlich zu den beschriebenen Barrieren des Auges bei lokalen und regionalen Applikationen von Substanzen ist bei immunsuppressiven Systemtherapien die Blut-Retina-Schranke (BRS) von Bedeutung. Die BRS dient als selektiv permeable Barriere zwischen der Retina und den netzhautversorgenden Gefäßen. Die innere BRS wird durch die „tight junctions“ der Endothelzellen und die äußere BRS durch die „tight junctions“ der Pigmentepithelzellen gebildet. Diese Barrierefunktion ist nicht absolut, lipophile Wirkstoffe

können diese überwinden, an bestimmten Stellen können Wirkstoffe auch durch Pinozytose oder aktiven Transport ins Auge gelangen. Die BRS ist ohne Entzündung nicht durchlässig für Immunglobuline und für zirkulierende Immunzellen.

» Bei immunsuppressiven Systemtherapien ist die Blut-Retina-Schranke von Bedeutung

Für immunsuppressive Substanzen liegen nur sehr wenige Daten über die Pharmakokinetik am Auge und noch weniger am entzündeten Auge vor. Wenige dieser Daten kommen aus Tiermodellen oder aus der Onkologie. Vergleiche mit der Blut-Hirn-Schranke und der Blut-Liquor-Schranke drängen sich für Immunsuppressiva und Antibiotika auf, wobei aufgrund der unterschiedlichen beteiligten Zellen, der Permeabilität, Transportsysteme und Molekülgrößen der Substanzen eine Extrapolation der Daten für das Auge nicht zulässig ist [20].

Eine Zusammenstellung der seit Langem eingesetzten Immunsuppressiva zeigt, für welche dieser Wirkstoffe pharmakokinetische Daten am Tiermodell oder beim Menschen und allenfalls bei einer Uveitis vorliegen (■ Tab. 2). Im Rahmen der Entwicklung der vergangenen 15 Jahre werden neuere Wirkstoffe (z. B. Target-Therapien) in der Behandlung der Uveitis bereits eingesetzt oder in klinischen Studien geprüft. Auch für diese Substanzen liegen nur sehr wenige pharmakokinetische Daten am Auge vor (■ Tab. 3).

Für systemische Glukokortikosteroide wie Prednisolon (PDN) erfolgte eine Untersuchung am Mausmodell (n=40) mit Uveitis (EAU). Die Gruppe um Hashida zeigte, dass nach intravenöser Applikation von PDN die Halbwertszeiten von PDN im Serum und im Auge bei EAU-Mäusen kürzer waren als in der Kontrollgruppe. Die PDN-Konzentration und die Ratio Serum/Auge fielen bei EAU-Mäusen höher aus. Im Auge verfügbar waren lediglich 0,05% der intravenösen PDN-Dosierung bei EAU-Mäusen verglichen zu 0,03% bei der Kontrollgruppe. Somit konnten nach intravenöser Applikation erhöhte PDN-Konzentrationen im Auge

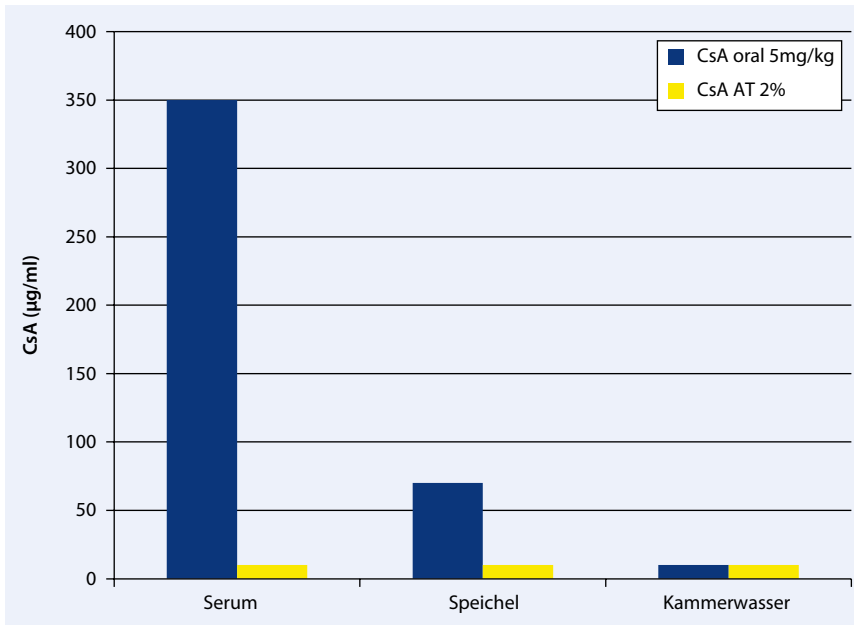


Abb. 5 ▲ Konzentrationen von Cyclosporin A (CsA) in Serum, Speichel und Kammerwasser nach peroraler Gabe von CsA (5 mg/kg KG) verglichen mit der Applikation von 2%igen CsA-Augentropfen (AT) bei Katarakt-operierten Patienten (mod. nach BenEzra et al. [18]). Im Kammerwasser kann keine erhöhte CsA-Konzentration zwischen lokaler Tropfenapplikation und peroraler Gabe nachgewiesen werden

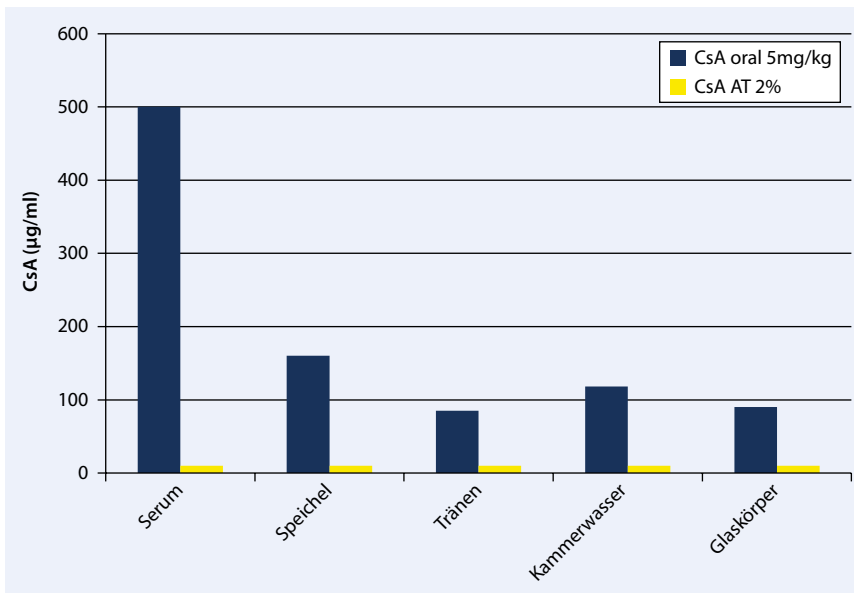


Abb. 6 ▲ Konzentrationen von Cyclosporin A (CsA) in Serum, Speichel, Tränenflüssigkeit, Kammerwasser und Glaskörper nach peroraler Gabe von CsA (5 mg/kg KG) verglichen mit der Applikation von 2%igen CsA-Augentropfen (AT) bei Patienten mit schwerer Uveitis (mod. nach BenEzra et al. [18]). Erhöhte CsA-Konzentrationen werden nach systemischer Gabe in Speichel, Tränenflüssigkeit, Kammerwasser und Glaskörper nachgewiesen

bei EAU-Mäusen bestätigt werden, und es besteht möglicherweise eine unterschiedliche Permeabilität für PDN [21].

Im Jahr 1990 führte eine Gruppe um BenEzra [20] eine prospektive Studie beim Menschen mit Cyclosporin A (CsA)

durch. In dieser Analyse wurde die Konzentration von CsA im Serum, im Speichel, in der Tränenflüssigkeit und im Kammerwasser gemessen. Die Konzentration einer peroralen Gabe von 5 mg/kg KG wurde verglichen mit der Konzen-

tration nach lokaler Gabe von CsA-Augentropfen 2%. Es wurden 12 Patienten mit einem okulären Befall infolge eines Morbus Behçet, 3 Patienten mit einem Neuro-Behçet und 6 Patienten mit einer Kataraktoperation untersucht. Bei den Patienten mit durchgeführter Kataraktoperation ergaben sich keine Unterschiede in der Konzentration von CsA im Kammerwasser verglichen zu den Augentropfen (■ **Abb. 5**). Bei den Patienten mit einer schweren Uveitis fand sich eine relevante Erhöhung der Konzentration in allen Regionen (■ **Abb. 6**). Im Vergleich der CsA-Konzentrationen bei schwerer Uveitis mit einer milden Uveitis dieser Patienten fanden sich bei letzterer Gruppe deutlich geringere Konzentrationen im Speichel, in der Tränenflüssigkeit und keine Erhöhung im Kammerwasser. In 2 durchgeführten Liquorpunktionen bei Neuro-Behçet konnte keine CsA-Konzentration nachgewiesen werden.

Für Adalimumab und Infliximab wurde als histopathologische und enzymatische Untersuchung im Uveitismodell eine Reduktion der Entzündung gezeigt [22]. Eine Untersuchung erfolgte bei Primaten mit der Frage der retinalen Toxizität und retinalen Penetration von Infliximab. Für Cyclosporin, einem neuen Calcineurin-inhibitor, konnten erhöhte Konzentrationen, eine Reduktion der Entzündung im Uveitismodell und eine Hemmung der humanen T-Zellen bestätigt werden [23].

Zusammenfassend liegen für Cyclosporin A wenige, wissenschaftlich gut erhobene Daten vor mit Nachweis relevanter Konzentrationen im Auge und bei einer Uveitis. Für Methotrexat konnten ebenfalls wirksame Konzentrationen nach intravenöser Applikation und in einer einzelnen Beschreibung nach peroraler Gabe bei einer Uveitis gezeigt werden. Für systemische Glukokortikosteroide sind überwiegend pharmakokinetische Daten an Tiermodellen vorhanden.

Fazit für die Praxis

- Die wissenschaftliche Evidenz zur Pharmakokinetik immunsuppressiver Medikamente am menschlichen Auge ist verbesserungswürdig und basiert im Wesentlichen auf empirischen

oder tierexperimentellen Überlegungen.

- Erst aus neueren Studien insbesondere zur intravitrealen Therapie liegen pharmakokinetische Daten vor.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. M.D. Becker
 Augenklinik, Stadtspital Triemli
 Birmensdorferstr. 497, 8063 Zürich
 Schweiz
 Matthias.Becker@zuerich.ch

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Becker, S. Lortz, B. Flückiger und V. Luginbuehl geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Leibowitz HM et al (1976) Kinetics of topically administered prednisolone acetate. Optimal concentration for treatment of inflammatory keratitis. Arch Ophthalmol 94:1387–1389
- McGhee CN et al (1990) Penetration of synthetic corticosteroids into human aqueous humour. Eye (Lond) 4(Pt 3):526–530
- Watson D et al (1988) Penetration of topically applied dexamethasone alcohol into human aqueous humor. Arch Ophthalmol 106:686–687
- Awan MA et al (2009) Penetration of topical and subconjunctival corticosteroids into human aqueous humour and its therapeutic significance. Br J Ophthalmol 93:708–713
- Weijtens O et al (1997) Peribulbar corticosteroid injection: vitreal and serum concentrations after dexamethasone disodium phosphate injection. Am J Ophthalmol 123:358–363
- Weijtens O et al (1999) High concentration of dexamethasone in aqueous and vitreous after subconjunctival injection. Am J Ophthalmol 128:192–197
- Yilmaz T et al (2011) Pharmacokinetics of triamcinolone acetonide for the treatment of macular edema. Expert Opin Drug Metab Toxicol 7:1327–1335
- Zacharias LC et al (2013) Assessment of the differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics between four distinct formulations of triamcinolone acetonide. Retina 33:522–531
- Rodger FC (1965) Repository corticotherapy in ophthalmic theory and practice. Br J Ophthalmol 49:298–306
- Jaffe GJ et al (2000) Safety and pharmacokinetics of an intraocular fluocinolone acetonide sustained delivery device. Invest Ophthalmol Vis Sci 41:3569–3575
- Driot JY et al (2004) Ocular pharmacokinetics of fluocinolone acetonide after Retisert intravitreal implantation in rabbits over a 1-year period. J Ocul Pharmacol Ther 20:269–275

- Callanan DG et al (2008) Treatment of posterior uveitis with a fluocinolone acetonide implant: three-year clinical trial results. Arch Ophthalmol 126:1191–1201
- Jaffe GJ et al (2006) Fluocinolone acetonide implant (Retisert) for noninfectious posterior uveitis: thirty-four-week results of a multicenter randomized clinical study. Ophthalmology 113:1020–1027
- Hunter RS et al (2011) Dexamethasone intravitreal implant for the treatment of noninfectious uveitis. Clin Ophthalmol 5:1613–1621
- Chang-Lin JE et al (2011) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. Invest Ophthalmol Vis Sci 52:80–86
- Chang-Lin JE et al (2011) Pharmacokinetics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant in vitrectomized and nonvitrectomized eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci 52:4605–4609
- Arcinue CA et al (2013) A comparison between the fluocinolone Acetonide (Retisert) and Dexamethasone (Ozurdex) intravitreal implants in uveitis. J Ocul Pharmacol Ther 29:501–507
- Sanford M (2013) Fluocinolone acetonide intravitreal implant (Iluvien(R)): in diabetic macular oedema. Drugs 73:187–193
- Campochiaro PA et al (2013) Aqueous levels of fluocinolone acetonide after administration of fluocinolone acetonide inserts or fluocinolone acetonide implants. Ophthalmology 120:583–587
- BenEzra D et al (1990) Ocular penetration of cyclosporin A. III: the human eye. Br J Ophthalmol 74:350–352
- Hashida N et al (2006) Intraocular concentration of intravenous prednisolone in experimental autoimmune uveoretinitis mice. Jpn J Ophthalmol 50:561–562
- Johnsen-Soriano S et al (2010) Comparison of the acute effects of anti-TNF-alpha drugs on a uveitis experimental model. Ocul Immunol Inflamm 18:208–215
- Cunningham MA et al (2009) LX211 (voclosporin) suppresses experimental uveitis and inhibits human T cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 50:249–255

Weniger Narbenbildung nach Glaukomoperation

Wissenschaftler des Universitätsklinikum Freiburg und der Universität Freiburg experimentieren mit Hydrogelen, um eine Narbenbildung nach Glaukomoperation zu verhindern.

Bei Glaukomerkrankungen kommt es durch einen erhöhten Druck im Augeninneren zur Schädigung des Sehnervs. Um den Augeninnendruck zu senken, wird eine Trabekulektomie durchgeführt, bei der eine Fistel chirurgisch erzeugt wird. So kann das überflüssige Kammerwasser aus dem Auge abfließen und vom Körper resorbiert werden. Diese Öffnung soll möglichst nicht komplett verheilen. Jedoch lagern sich oftmals Tenonfibroblasten an die Fistel, so dass es zu Vernarbungen kommt. Die Wissenschaftler planen in zukünftigen Experimenten, Hydrogele per Atombindung an der Gewebeoberfläche der trichterförmigen Öffnung zu verankern. Die Hydrogele sollen eine zellabweisende Oberfläche schaffen, so dass ein Anlagern von Tenonfibroblasten und damit die Narbenbildung verhindert wird.

Quelle:

Universitätsklinikum Freiburg,
www.uniklinik-freiburg.de



Kommentieren Sie diesen Beitrag auf springermedizin.de

► Geben Sie hierzu den Beitragstitel in die Suche ein und nutzen Sie anschließend die Kommentarfunktion am Beitragsende.