

# 3 Bindehaut

T. Schlote

## 3.1 Keratoconjunctivitis sicca

Als Keratoconjunctivitis sicca (Synonyme: Sicca-Syndrom, trockenes Auge, ocular surface syndrome) werden Befeuchtungsstörungen der Augenoberfläche bezeichnet, die unterschiedlicher Ursache sein, isoliert oder als Teilsymptom einer Systemerkrankung auftreten und bei der die einzelnen Komponenten des Tränenfilms unterschiedlich betroffen sein können. Es handelt sich demzufolge um einen Sammelbegriff für z.T. recht verschiedenartige Ursachen und Veränderungen, deren Gemeinsamkeit aber in den tränenfilminduzierten, entzündlichen Veränderungen der Augenoberfläche liegt.

Pharmaka spielen bei der Auslösung oder Verstärkung von Befeuchtungsstörungen der Augenoberfläche wahrscheinlich eine wichtige Rolle. In vielen Studien aus dem nichtophthalmologischen Bereich (z. B. im Rahmen von Zulassungsverfahren) werden zwar Sehstörungen mit erfasst, deren Ursache aber nicht verifiziert. Nicht selten dürften diese Symptome auf Störungen des Tränenfilms zurückzuführen sein.

Die direkte lokale Anwendung ophthalmologischer Präparate lässt den stärksten Einfluss auf die okuläre Befeuchtungssituation vermuten. Bei den Ophthalmika sind es vor allem die Langzeitmedikamente (Glaukombehandlung!), die eine Benetzungsstörung induzieren oder verstärken. Dabei kommt neben wirkstoffspezifischen Mechanismen häufig dem Konservierungsmittel (KM) eine Bedeutung zu. Daneben kann aber auch die systemische Gabe von Medikamenten nicht selten eine Sicca-Symptomatik hervorrufen oder beeinflussen.

### 3.1.1 Pathogenese

Bei den Ophthalmika spielen pathogenetisch u. a. die Sensibilitätsminderung der Augenoberfläche (Hornhaut, Bindehaut), vor allem aber der Unter-

gang schleimbildender Becherzellen und die Destabilisierung des Tränenfilms infolge einer chronischen, toxisch-irritativen Konjunktivitis (mit und ohne allergische Komponente) eine Rolle (Tab. 3.1). Bei den nichtophthalmologischen Präparaten stehen ebenfalls Medikamente mit längerfristiger Einnahme, i. d. R. durch orale Zufuhr, im

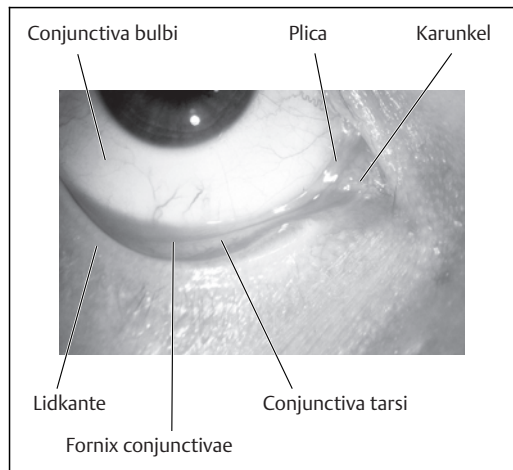


Abb. 3.1 Anatomie der Bindehaut (Konjunktiva).

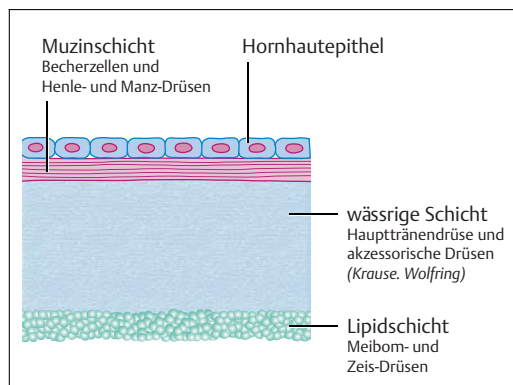


Abb. 3.2 Schematischer Aufbau des Tränenfilms.

### 3.1 Keratoconjunctivitis sicca

Tab. 3.1 Pathogenese des arzneimittelinduzierten Sicca-Syndroms.

#### Ophthalmikainduzierte Pathomechanismen

- Sensibilitätsminderung der Augenoberfläche (Hornhaut, Bindehaut)
- chronische toxisch-irritative Konjunktivitis
- chronisch-allergische Konjunktivitis
- immunologisch medierte schleimhautvernarbende Prozesse (Pemphigoid)

#### Pathomechanismen bei sonstiger Medikamentengabe

- Fibrose der Glandula lacrimalis
- toxisch-irritative Konjunktivitis
- schleimhautvernarbende Prozesse
- Sekretionsminderung der Tränendrüse durch anticholinerge Wirkung
- Meibomitis und Talgdrüsenatrophie
- Lagophthalmus und Paralyse der Glandula lacrimalis

Vordergrund. Auch hier kombinieren sich häufig verschiedene Mechanismen.

#### Merke

An der Auslösung einer arzneimittelinduzierten Sicca-Symptomatik sind häufig mehrere Pathomechanismen beteiligt.

### 3.1.2 Ophthalmika

#### Benzalkoniumchlorid (BAC)

Benzalkoniumchlorid (BAC) ist das am häufigsten verwendete Konservierungsmittel (KM) in ophthalmologischen Präparaten. Dies hängt neben der Konservierung und der Stabilität des eigentlichen Wirkstoffs auch mit dem Einfluss von BAC auf das Hornhautepithel zusammen. Die Auflockerung des Epithelzellverbands durch das KM erleichtert die Penetration des eigentlichen Wirkstoffs in das Auge. In IOD-senkenden Medikamenten ist es in Konzentrationen zwischen 0,003% und 0,02% enthalten (Tab. 3.2). Bei einer Reihe von Präparaten mit BAC ist selbst in der Fachinformation keine Konzentrationsangabe zu finden.

BAC zeigt eine hohe Affinität zu Membranproteinen, eine Halbwertszeit für die Elimination aus kornealem und konjunktivalem Epithel von 20 Stunden und kann deshalb innerhalb der Gewebe akkumulieren und in dosisabhängiger Weise eine toxische Zellschädigung induzieren (Yee 2007).

In vitro verursachen bereits niedrige BAC-Konzentrationen (die dem Gehalt in ophthalmologi-

schen Präparaten entsprechen – Tab. 3.2) einen Wachstumsstillstand und eine vermehrte Apoptose konjunktivaler Zellen, während höhere Konzentrationen eine direkte Nekrose bewirken (De Saint Jean et al. 1999, Tab. 3.3). Dies wird begleitet von chronisch-entzündlichen Veränderungen der Konjunktiva in all ihren Schichten (Noecker et al. 2004).

Mittels Impressionszytologie konnte ein stärkerer Verlust konjunktivaler Becherzellen bei Verwendung BAC-haltigen Timolols im Vergleich zu KM-freiem Timolol bei Glaukompatienten mit einer Therapiedauer über einem Jahr nachgewiesen werden (Piselli et al. 2003).

#### KM-haltige und KM-freie Mittel zur Augeninnendrucksenkung

Eine Reihe klinischer Studien hat sich mit dem Vergleich KM-haltiger vs. KM-freier topischer IOD-senkender Arzneimittel beschäftigt. Dabei zeigte sich bei den verfügbaren KM-freien Wirkstoffen (Timolol, Dorzolamid) kein Wirkverlust. Bei regelrechter Anwendung besteht bei den KM-freien Präparaten kein erhöhtes Risiko einer bakteriellen Kontaminierung innerhalb 24 Stunden nach Öffnung (Su et al. 2005).

Obwohl auch die eigentlichen Wirkstoffe nicht ohne Einfluss bleiben, ist ein negativer Effekt von BAC auf den präkornealen Tränenfilm eindeutig nachweisbar (Kuppens et al. 1995 EBM K4). Es kommt in deutlich höherem Maße zu Symptomen der Keratoconjunctivitis sicca, die sich bei Wechsel auf KM-freie Präparate in signifikantem Maße zurückbilden (Pisella et al. 2002 EBM K4).

Eine zwischen 1997 und 2003 durchgeführte epidemiologische Querschnittstudie an mehreren Zentren konnte dies unter Einschluss von 9658 Patienten mit KM-haltigen oder KM-freien Beta-blockern erneut eindrucksvoll aufzeigen: Beschwerden nach Tropfenapplikation traten in deutlich vermehrtem Maße bei Patienten mit KM-haltigen Augentropfen auf (z. B. Fremdkörpergefühl in 42% vs. 15%; Gefühl des Trockenen Auges 35% vs. 16%; Stechen und Brennen 48% vs. 20%) (Jaenen et al. 2007 EBM K4). Alle Symptome und klinischen Zeichen einer toxisch-irritativen Belastung der Augenoberfläche (Keratoconjunctivitis superficialis punctata) konnten durch eine Reduktion KM-haltiger Augentropfen oder den Wechsel auf KM-freie Präparate verbessert werden. Bei Wechsel auf KM-freie Präparate sank die Häufigkeit der Keratoconjunctivitis punctata bei diesen Augen von 29% auf 5,7%.

Tab. 3.2 Glaukommittel mit Angabe des Konservierungsmittels und dessen Konzentration. Bei fehlenden Angaben wurde ein ? eingesetzt. Unterschiedliche Wirkstoffkonzentrationen wurden nicht berücksichtigt.

Wirkstoff	Produktname	KM	Konzentration
Latanoprost	Xalatan	BAC	0,0200%
Travoprost	Travatan	BAC	0,0150%
Bimatoprost	Lumigan	BAC	0,0050%
Tafluprost	Taflotan	BAC	0,0100%
Tafluprost	Taflotan sine	ED ohne KM	-
Tafluprost	*Saflutan	ED ohne KM	-
Latanoprost/Timolol	Xalacom	BAC	0,0200%
Travoprost/Timolol	Duotrav	BAC	0,0150%
Bimatoprost/Timolol	Ganfort	BAC	0,0050%
Dorzolamid	Trusopt	BAC	0,0075%
Brinzolamid	Azopt	BAC	0,0100%
Dorzolamid/Timolol	Cosopt	BAC	0,0075%
Brinzolamid/Timolol	Azarga	BAC	0,0100%
Brimonidin	Alphagan Brimozept	BAC	0,0050%
Brimonidin	Brimonidin-AL Brimonidin-HEXAL Brimonidin-Tartrat Brimo Ophtal	BAC	?
Brimonidin/Timolol	Combigan	BAC	0,0050%
Timolol	TimoHEXAL Timolol LV Tim-Ophta *Timoptic	BAC	0,0100%
Timolol	*Timoptic-XE	Benzododecinium-Bromid	0,0120%
Timolol	Timolol POS Nyolol Gel	BAC	0,0050%
Timolol	Dispatim Arutimol	BAC	0,0030%
Timolol	Chibro-Timophtal Timomann	BAC	?
Timolol	Arutimol UNO *Timisol SDU Dispatim sine Timo EDO	ED ohne KM	-
Timolol	Timo-Comod	Flaschensystem ohne KM	-
Levobunolol	Vistagan	BAC	0,0040%
Levobunolol	Vistagan Liquifilm O.K. *Vistagan Liquifilm UD	ED ohne KM ED ohne KM	
Carteolol	Arteoptic	BAC	0,0050%
Carteolol	*Arteoptic LA UD	ED ohne KM	-
Betaxolol	*Betoptic-S	ED ohne KM	-

Tab. 3.2 Glaukummittel mit Angabe des Konservierungsmittels und dessen Konzentration. Bei fehlenden Angaben wurde ein ? eingesetzt. Unterschiedliche Wirkstoffkonzentrationen wurden nicht berücksichtigt. (Fortsetzung)

Wirkstoff	Produktname	KM	Konzentration
Betaxolol	Betoptima	BAC	?
Metipranolol	Betamann	BAC	?
Metipranolol	Betamann EDO	ED ohne KM	-
Pindolol	Glauco-Stulln	BAC	0,0100%
Dorzolamid	Trusopt S	ED ohne KM	-
Dorzolamid/Timolol	Cosopt S	ED ohne KM	-
Pilocarpin	Pilocarpin ankerpharm Spersacarpin AT	BAC	0,0100%
Pilocarpin	Pilomann AT	Cetrimid	
Pilocarpin	Pilopos	BAC	0,0050%
Pilocarpin	Pilomann Öl	Palmitoyl-Ascorbinsäure	
Pilocarpin	Spersacarpin AS	Cetystearylalkohol	
Carbachol	Isopto-Carbachol	BAC	?
Clonidin	Isoglucon Clonid-Ophtal	BAC	?
Clonidin	Clonid-Ophtal sine	ED ohne KM	-
Apraclonidin	Iopidine	BAC	?
Dipivefrin	d Epifrin 0,1%	BAC	0,0050%

BAC: Benzalkoniumchlorid

ED: Einzeldosen

KM: Konservierungsmittel

Mit \* gekennzeichnete Präparate sind nicht in Deutschland, aber der Schweiz zugelassen.

Tab. 3.3 Konzentrationsabhängige Veränderungen konjunktivaler Epithelzellen in vitro nach 10 Minuten Applikation von Benzalkoniumchlorid in unterschiedlichen Konzentrationen (De Saint Jean et al. 1999).

0,1–0,05%	sofortige Nekrose
0,01%	Zelltod durch Apoptose innerhalb von 24 Stunden
0,005–0,0001%	dosisabhängiger Wachstumsstillstand/Apoptose innerhalb 24–72 Stunden

#### Merke

KM-freie Mittel zur Glaukombehandlung gehen mit einer deutlich geringeren Rate von Sicca-Beschwerden einher als KM-haltige Mittel.

#### Merke

Bei bekanntem Sicca-Syndrom kann die Behandlung mit KM-freien Wirkstoffen die Verträglichkeit deutlich verbessern.

#### Alternative KM-Formen

Durch Zusatz alternativer KM ist die Verträglichkeit vorhandener Wirkstoffe ohne wesentlichen Wirkverlust verbesserbar.

In den USA konnte die FDA-Zulassung für Travatan Z (Travoprost 0,004%) erlangt werden. Hier erfolgte der Austausch von BAC gegen eine ionengepufferte Lösung mit konservierender Wirksamkeit (SofZia). Klinisch ließ sich kein Wirkverlust beobachten bei gleichzeitig geringerer Toxizität auf korneale Epithelzellen (Lewis et al. 2007). Es besteht derzeit keine Zulassung dieser Konservierungsform für den EU-Raum.

Ähnliches gilt für das alternative KM Purite (stabilisierter Oxychlorokomplex), das mit Brimonidin kombiniert wird (Alphagan P). Auch hier zeigte sich kein Wirkverlust bei besserer Verträglichkeit (Katz 2002). Es besteht ebenfalls keine Zulassung in Europa.

### Augendrucksenkende Arzneimittel (Glaukommittel)

Topisch eingesetzte IOD-senkende Arzneimittel führen wahrscheinlich alle – unabhängig von pharmakologisch unterschiedlichen Eigenschaften – bei dauerhafter Applikation zu chronisch-entzündlichen Veränderungen der Konjunktiva, die in einer verstärkten Sicca-Symptomatik münden können. Eine Datenerhebung durch das deutsche Register für Glaukumpatienten mit Trockenem Auge konnte anhand der Daten von über 20.000 Glaukumpatienten 2008 zeigen, dass rund die Hälfte aller Glaukumpatienten gleichzeitig an einem Trockenem Auge leidet (Erb et al. 2008 EBM K4). Die Prävalenz des Trockenem Auges stieg signifikant an mit zunehmendem Alter (> 50 Jahre), bei mehr als 3 drucksenkenden Medikamenten, und mit zunehmender Dauer der Glaukomerkrankung.

Dabei scheint es Besonderheiten in der immunologisch-entzündlichen Reaktion zu geben. Wie gezeigt werden konnte, kommt es zur gleichzeitigen Stimulation unterschiedlicher T-Zell-Subpopulationen (TH1- und TH2-Zellen), die sich in ihrem Zytokinmuster unterscheiden und bei gleichzeitiger Aktivierung zu einer Mischreaktion aus toxisch-irritativer Entzündung und allergischer Reaktion führen (Baudouin et al. 2007 EBM K4).

Hinzu kommen wirkstoffabhängige Effekte wie die vorübergehende Hornhaut-Bindehaut-Anästhesie (s. Kap. 3.6 und Kap. 6) nach Gabe topischer Betarezeptorenblocker oder die konjunktivale Hyperämie unter topischer Prostaglandinapplikation (s. Kap. 3.3).

Kombinationstherapien führen zu stärkeren Reaktionen als eine Monotherapie. Sind sie unumgänglich, sind fixe Kombinationspräparate gegenüber der Kombination von Einzelpräparaten aus Gründen der Verträglichkeit wegen der geringeren Belastung mit KM, aber auch aus Gründen der Compliance, zu bevorzugen.

#### Merke

In der Glaukombehandlung sind bei Notwendigkeit einer kombinierten Therapie fixe Kombinationspräparate gegenüber der Kombination von Einzelpräparaten aufgrund der geringeren Belastung mit KM von Vorteil.

### 3.1.3 Systemisch eingesetzte Medikamente

#### Amiodaron

Das Antiarrhythmikum Amiodaron gehört zu den kationisch-amphiphilen Medikamenten, die mit Phospholipiden prinzipiell reversible Verbindungen eingehen können und in Lysosomen abgelagert werden (Lipofuszinbildung). Amiodaron wird über die Tränenrinne sezerniert und führt innerhalb weniger Monate bei der Mehrzahl der Patienten zu einer Cornea verticillata (s. Kap. 6). Es erfolgt aber auch eine vermehrte Ablagerung in der Tränenrinne und deren Gefäßendothel. Die Verstärkung oder Entstehung einer Sicca-Symptomatik wird so begünstigt. Zur Häufigkeit des Sicca-Syndroms unter Amiodarontherapie finden sich allerdings nur relativ wenige Angaben, die keine zuverlässige Einschätzung des möglichen Zusammenhangs erlauben. In einer Studie fand sich eine Häufigkeit von 9,1% (Ikäheimo et al. 2002 EBM K5).

#### Betarezeptorenblocker

Die systemische Einnahme von Betarezeptorenblockern kann die Verstärkung oder Auslösung einer Sicca-Symptomatik vor allem über eine Reduktion der Tränenproduktion über die Glandula lacrimalis bewirken. Unterschiede zwischen einzelnen Substanzen sind zu vermuten. Detaillierte Zahlen zu Inzidenz und Verlauf nach Therapiebeendigung sind rar. Singer u. Mitarb. (1984) untersuchten 96 Patienten mit Propranolol und konnten eine eindeutig reduzierte Tränensekretion mittels Schirmer-Test belegen (Singer et al. 1984 EBMK4). In einer anderen Studie zeigten 194 Patienten mit verschiedenen Betablockern (Propranolol, Oxprenolol, Pindolol, Atenolol, Metoprolol) im Vergleich zu 184 gesunden Probanden ebenfalls eine signifikant reduzierte Tränensekretion (Almog et al. 1982 EBM K4).

## 3.2 Allergische Konjunktivitis/Blepharokonjunktivitis

### Botulinumtoxin A

Botulinumtoxin A hat im Rahmen der kosmetisch-ästhetischen Medizin zur Behandlung der Glabellaregion („Zornesfalte“) und der lateralen Kanthusregion („Krähenfüße“) breite Verwendung gefunden. Nebenwirkungen durch Überdosierung (z.B. Ptosis) sind selten. Bei der Behandlung der Glabella und Brauenregion kann bei einer fehlerhaften und zu starken Applikation in Einzelfällen durch Lähmung des N. orbicularis oculi eine **Lagophthalmus-situation** entstehen, und zusätzlich die Tränenproduktion durch Paralyse der Glandula lacrimalis reduziert sein (Northington u. Huang 2004 EBM K6). Zur Vermeidung dieser Nebenwirkung wurde bei Injektion im lateralen Brauenbereich ein Mindestabstand von 1 cm zum Orbitalrand empfohlen.

Bei Behandlung der sog. Krähenfüße scheint es bei sorgsamer Injektionstechnik ebenfalls nur vereinzelt zu einer Verminderung der Tränenproduktion infolge einer **Paralyse der Glandula lacrimalis** zu kommen (Arat u. Yen 2007 EBM K4). Trotzdem wird eine Aufklärung der Patienten über diese Nebenwirkung angeraten. Tritt sie ein, wird die topische Therapie mit Tränenersatzmitteln empfohlen, bis die spontane Rückbildung der Nebenwirkung eintritt.

### Medikamente mit anticholinergem Wirkkomponente

Bei den Medikamenten mit anticholinergem Wirkkomponente handelt es sich um eine recht große Gruppe verschiedener Substanzen, deren Gemeinsamkeit neben ihrer eigentlichen Hauptwirkung in einer begleitenden parasympholytischen Wirkung liegt, die zu einer Verminderung der Tränensekretion führen kann. Somit kommt es nicht nur durch die klassischen Anticholinergika (Atropin, Scopolamin, Homatropin) zur Minderung der Tränensekretion. Hierzu zählen die trizyklischen Antidepressiva, Neuroleptika/Phenothiazine, H<sub>1</sub>-Antihistaminika, Rauwolfia-Alkaloide, Monaminoxidase-(MAO)-Hemmer und Antiparkinsonmittel (Bielory 2006, Moss et al. 2008 EBM K4, Remick 1988, Schaumberg et al. 2009). Die Effekte auf die Tränenproduktion können erheblich sein. So ließ sich in einem direkten Vergleich des topischen Antihistaminikums Epinastin innerhalb von 4 Tagen kein Effekt auf den Tränenfilm beobachten, während die orale Gabe des Antihistaminikums Loratidin innerhalb des gleichen Zeitraums eine

Reduzierung des Tränenvolumens um  $\frac{1}{3}$  bewirkte (Ousler et al. 2007 EBM K2).

### Niacin (Nicotinsäure)

Unter höherer Dosierung scheint die Auslösung einer Sicca-Symptomatik unter dem Lipidsenker Niacin (Vitamin aus dem B-Komplex) möglich (Fraunfelder et al. 1995 EBM K5). Die Beschwerden bilden sich nach Therapiestopp zurück.

### Synthetische Retinoide

Laut WHO-Klassifikation ist die Auslösung von Sicca-Beschwerden durch synthetische Retinoide (v.a. Isotretinoin) als „sicher“ einzustufen (s. Kap.1, Tab.1.1). Isotretinoin wird bei oraler Einnahme über die Tränendrüse in den Tränenfilm ausgeschieden. Es ließ sich zeigen, dass Isotretinoin auf diese Weise eine **Meibom-Drüsendifunktion** auszulösen vermag mit einer Reihe von Folgesymptomen (Kontaktlinsenunverträglichkeit, Sicca-Symptome, Blepharokonjunktivitis, Verschwommensehen). Klinische Studien haben die Atrophie der Meibom-Drüsen und die Veränderungen in der Zusammensetzung des Sekrets mit unmittelbarer Auswirkung auf den Tränenfilm belegt (Mathers et al. 1991) (s. Kap.2).

#### Merke

Synthetische Retinoide (Isotretinoin) erzeugen häufig eine Meibom-Drüsenatrophie mit nachfolgender Sicca-Symptomatik.

## 3.2 Allergische Konjunktivitis/ Blepharokonjunktivitis

Eine allergische Konjunktivitis oder Blepharokonjunktivitis kann prinzipiell durch jeden topisch applizierten Wirkstoff bei wiederholter Anwendung hervorgerufen werden. Da jede neue Exposition erneut zur allergischen Reaktion führt, ist das Absetzen des Allergens und dessen zukünftige Vermeidung die wichtigste Therapiemaßnahme. Prinzipiell ist hierfür der Nachweis des Allergens durch einen **Epikutantest** sinnvoll.

## Impfstoffe

Impfstoffe führen nur selten zu einer allergischen (Blepharo-)Konjunktivitis. Dies scheint hauptsächlich Lebendvakzine (Masern, Mumps, Diphtherie, Röteln, Tollwut, BCG, Influenza) zu betreffen, die zumeist an Hühnereiweiß gebunden sind, sodass es gehäuft bei Patienten mit Hühnereiweißallergie zu dieser Reaktion kommt (Fraunfelder 1996).

Im Jahr 2000 wurde in Kanada erstmals nach Influenzavakzination eine bis dahin nicht bekannte Nebenwirkung dieser Impfung in Form eines **okulorespiratorischen Syndroms** beobachtet. Das okulorespiratorische Syndrom ist durch eine beidseitige Konjunktivitis, Gesichtssödem und Atemwegsprobleme gekennzeichnet (Skowronski et al. 2003 EBM K5). Die Symptome treten gehäuft innerhalb von 2–24 Stunden nach Impfung auf und bilden sich meist innerhalb von 48 Stunden ihres Auftretens wieder zurück. Bei rund 8–13% der Betroffenen können die Symptome länger als 1 Woche persistieren. In den Jahren 2000–2004 nahm die Inzidenz der Nebenwirkung kontinuierlich ab, blieb aber für beide in Kanada verwendete Produkte gleich wohl vorhanden (De Serres et al. 2005 EBM K5).

## Glaukommittel

Chronische Unverträglichkeitsreaktionen gegenüber Glaukommitteln basieren häufig auf mehreren pathogenetischen Effekten wie einer zunehmenden Sicca-Symptomatik, direkt toxisch-irritativen Effekten durch BAC oder den Wirkstoff und allergischen Reaktionen. Dabei scheint es Besonderheiten in der immunologisch-entzündlichen Reaktion zu geben, wobei die gleichzeitige Stimulation unterschiedlicher T-Zell-Subpopulationen (TH1- und TH2-Zellen), die sich in ihrem Zytokinmuster unterscheiden, bei gleichzeitiger Aktivierung zu einer Mischreaktion aus toxisch-irritativer Entzündung und allergischer Reaktion führen (Baudouin et al. 2007 EBM K4).

Allergische Konjunktividen und Blepharokonjunktividen können durch alle Glaukommittel hervorgerufen werden (z. B. Mancuso u. Berdondini 2001 EBM K6, Jerstad u. Warshaw 2002 EBM K6).

**Brimonidin** (Alphagan) ist ein Alpha-2-Agonist, der mit einer vergleichsweise höheren Allergierate als andere Glaukommittel behaftet zu sein scheint (Osborne et al. 2005 EBM K5). Dabei scheint die Häufigkeit allergischer Reaktionen zuzunehmen,

wenn bereits Allergien gegenüber anderen Ophthalmika (v. a. Betablocker) bestehen (Manni et al. 2004 EBM K5, Blondeau u. Rousseau 2002 EBM K5). Tritt nach Ersteinsetz von Brimonidin eine allergische Reaktion auf, liegt die Rate weiterer allergischer Reaktionen auf andere Ophthalmika höher als bei umgekehrter Vorgehensweise (Osborne et al. 2005). Eine Metaanalyse zur Effektivität und Sicherheit von Timolol vs. Brimonidin konnte klar demonstrieren, das Brimonidin mit einem deutlich höheren Allergierisiko assoziiert ist als Timolol (Loon et al. 2008).

Eine besondere Kreuzreaktivität von Brimonidin nach allergischer Reaktion gegenüber Apraclonidin zeigte sich nicht, sodass in diesem Fall keine grundsätzliche Kontraindikation für den Einsatz von Brimonidin besteht (Williams et al. 2000 EBM K5). Es ist aber insgesamt mit einer höheren Allergierate bei Verwendung anderer Glaukommittel zu rechnen, wenn bereits eine allergische Reaktion auf ein einzelnes Glaukommittel auftrat.

### Merke

Allergische Kreuzreaktionen treten auch zwischen pharmakologisch unterschiedlichen Glaukommitteln gehäuft auf, wenn bereits zuvor eine allergische Reaktion auf ein Glaukommittel erfolgte.

## Konservierungsmittel in Ophthalmika

Da **Benzalkoniumchlorid** (BAC) das mit Abstand am häufigsten verwendete KM in Ophthalmika darstellt, sind v. a. toxische, aber auch allergische Reaktionen gegenüber BAC eine der häufigsten Ursachen für Unverträglichkeitsreaktionen gegenüber Ophthalmika (s. a. Kap. 3.1.2) (Herbst et al. 2004). Andere KM wie **Thiomersal** oder **Chlorbutanol** sind aber ebenfalls zu nennen (Hong u. Bielory 2009). Allergische Reaktionen beinhalten Sofortreaktionen vom Typ I (IgE-vermittelt) und Spätreaktionen vom Typ IV (T-Zell-vermittelt). Die Gefahr besteht insbesondere bei langfristiger bzw. Daueranwendung v. a. bei der Glaukombehandlung.

### Merke

Eine allergische Bindehautreaktion kann sich nach jedem wiederholt applizierten topischen Wirkstoff entwickeln. Dabei ist immer auch an Konservierungsmittel als auslösendes Allergen zu denken.

### Kortikosteroide

Kortikosteroide sind vor allem bei topischer Applikation auf die Haut seit längerer Zeit auch als Ursache allergischer Reaktionen mit Auslösung exzematöser und papulomakulärer Hautveränderungen bekannt. Auch die systemische oder inhalative Gabe von Kortikosteroiden kann zu allergischen Hautveränderungen führen (Aranda et al. 2010 EBM K4, Torres u. Canto 2010). Dabei scheinen sowohl IgE-vermittelte und T-Zell-vermittelte Hypersensitivitätsreaktionen möglich zu sein. Es ist deshalb grundsätzlich nicht auszuschließen, dass auch kortikosteroidhaltige Ophthalmika allergische Reaktionen verursachen können.

### Mitomycin C

Die topische Anwendung von Mitomycin C in Tropfenform hat sich insbesondere bei oberflächlichen konjunktivalen Tumoren als adjuvante oder primäre Therapiemaßnahme etabliert. Die Verträglichkeit ist insgesamt als gut zu bezeichnen, wobei sich in vielen Studien keine Langzeitnebenwirkungen feststellen ließen. Unter der Anwendung von Mitomycin kann es v. a. zu toxischen Effekten auf die Bindehaut (Chemose, Injektion), Hornhaut (Keratitis superficialis punctata) und Tränenwege (Okklusion der Tränenpünktchen) kommen. Allergische Reaktionen wurden in vielen Studien nicht berichtet. Eine 2006 publizierte retrospektive Studie an 100 Augen berichtete davon abweichend über allergische Reaktionen auf Mitomycin C bei 34% der behandelten Augen (Khong u. Muecke 2006 EBM K5). Eine weitere Studie berichtete ebenfalls über eine milde bis moderate konjunktivale Hyperämie und milde allergische Reaktionen unter Behandlung, die sich nach Therapiebeendigung zurückbildeten (Frucht-Pery et al. 1997 EBM K5).

### Mydriatika

Alle Mydriatika können allergische Reaktionen auslösen. Für die Mehrzahl aller beschriebenen Fälle scheinen allerdings phenylephrinhaltige Augentropfen verantwortlich zu sein (Botelho et al. 2007 EBM K6, Uter et al. 2009, Resano et al. 1999 EBM K6).

### Topische Antibiotika

Obwohl alle topisch wie systemisch angewandten Antibiotika Allergien auslösen können, gibt es sicher Unterschiede im Risiko zwischen den einzelnen Substanzen. Bei den Ophthalmika sind **Neomycinsulfat** und **Gentamicinsulfat** Antibiotika mit einer vergleichsweise höheren Allergisierungsrate (Herbst et al. 2004, Uter et al. 2009).

Für die Anwendung verschiedener Antibiotika ist auch die Möglichkeit von Kreuzreaktionen zu beachten. Diese Frage wurde insbesondere für die Antibiotikaprophylaxe mit subkonjunktivaler oder intrakameraler Gabe des Cephalosporins **Cefuroxim** im Rahmen der Kataraktoperation bei Patienten mit Penicillinallergie diskutiert. Das Risiko einer allergischen Kreuzreaktion gegen Cefuroxim bei bekannter Penicillinallergie wird als gering eingestuft, sodass nicht von einer Kontraindikation ausgegangen werden muss (Mitra u. McElvanney 2006, Pichichero 2006).

#### Merke

Cefuroxim kann als Antibiotikaprophylaxe während Kataraktchirurgie auch bei bekannter Penicillinallergie eingesetzt werden.

### Weitere Wirkstoffe

Für eine große Reihe an weiteren Arzneimitteln ist vereinzelt über eine mögliche allergische Konjunktivitis – z. T. in Zusammenhang mit allergischen Allgemeinsymptomen – berichtet worden. Dazu gehören:

- Diazepam (Lutz 1975 EBM K6),
- nichtsteroidale Antiphlogistika: Ketoprofen, Diclofenac (Fuentes et al. 2007 EBM K6),
- Carbamazepin (Balasubramanian et al. 1999 EBM K6),
- Calcitonin (Porcel et al. 2000 EBM K6),
- Cromoglicinsäure bei topischer und systemischer Anwendung (Skarpaas 1987 EBM K6, Valdivieso et al. 1998 EBM K6).

Von einem gesicherten kausalen Zusammenhang kann aber nicht immer ausgegangen werden.