
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen am Auge: ein Update

Adverse drug reactions in ophthalmology: update 2015

Torsten Schlote
Tagesklinik Ambimed
Basel, Schweiz

www.ambimed.ch



Wenn behauptet wird, dass eine Substanz keine Nebenwirkung zeigt, so besteht oftmals der Verdacht, dass sie auch keine Hauptwirkung hat.

G. Kuschinsky, 1980

Begriffswandel

Nebenwirkung → unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW)



WHO-Definition

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

„adverse drug reaction“, „adverse drug effect“

Eine unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) ist eine Reaktion auf ein Arzneimittel, die schädlich und unbeabsichtigt ist und bei Dosierungen auftritt, wie sie normalerweise bei Menschen zur Prophylaxe, Diagnose und Therapie eingesetzt werden.



Klassifikation von UAW

- ▶ **Typ A** prinzipiell bekannte Wirkung
 - Bsp. topische BB → Bradykardie
- ▶ **Typ B** dosisunabhängige, nicht bekannte Wirkung
 - Bsp. allergische Reaktion
- ▶ **Typ C** Reaktion durch chronische Einnahme und kumulative Dosis
 - Bsp. Choroquin-Retinopathie
- ▶ **Typ D** Latenz zwischen Einnahme und Wirkung
 - Bsp. Kanzerogenität bei Immunsuppression
- ▶ **Typ E** Rebound-Phänomene nach Absetzen
 - Bsp. Kortikosteroide
- ▶ **Typ F** Ausbleiben der Wirkung
 - Bsp. Tachyphylaxie



Wie relevant sind unerwünschte Arzneimittelwirkungen?

Deutschland

- ▶ Keine harten Daten, aber Schätzungen
- ▶ 5% alle Aufnahmen auf innere Abteilungen in Deutschland
- ▶ 16.000 -25.000 Todesfälle pro Jahr

Schweiz

- ▶ 3 – 7% aller Spitaleinweisungen (Schweiz Med Forum 2005)

Schweden

- ▶ Studien zur Inzidenz von arzneimittelind. Todesfällen 2009
 - ▶ 6 /100.000 Einwohner pro Jahr
 - ▶ 1/4 prinzipiell vorhersehbar und vermeidbar
-



Stationäre Behandlungskosten pro UAW

Innere Medizin Deutschland

- ▶ Schätzung: 2.250 Euro pro UAW
- ▶ Jährliche Behandlungskosten: 434 Mio Euro

Rottenkolber D, et al.; Net of Regional Pharmacovigilance Centers.
Adverse drug reactions in Germany: direct costs of internal medicine hospitalizations.
Pharmacoepidemiol Drug Saf 2011;20(6):626-34



Wie relevant sind UAW für die Augenheilkunde?

Ganz allgemein:

- ▶ sehr relevant („täglich Brot“)
- ▶ betrifft sowohl die operative wie konservative Augenheilkunde

Ganz konkret:

- ▶ UAW zweithäufigster Grund für juristische Auseinandersetzungen mit Ophthalmologen in den USA



Verantwortlichkeit, Meldungen

Deutschland

- ▶ Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (www.bfarm.de)
- ▶ Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (www.akdae.de)

Österreich

- Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (www.basg.at)

Schweiz

- Schweizerische Heilmittelinstitut (www.swissmedic.ch)
- Meldung an regionale Pharmacovigilanz-Zentren

Bericht über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (auch Verdachtsfälle) an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdA) gemäß der Berufsordnung für Ärzte Postfach 12 08 64 • 10586 Berlin • Telefax: (030) 400451-555 • Telefax: (030) 400451-500							
Pat.Nr.:	Geburtsdatum:	Geschlecht: m <input type="checkbox"/> w <input type="checkbox"/>	Größe (cm):	Gewicht (kg):	ethn. Zugeh.	Schwangersch.- Monat: ___	
Beobachtete unerwünschte Wirkungen		aufgetreten am: _____		Dauer: ___ Stunden ___ Tage			
Lebensbedrohlich? ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>							
Arzneimittel/Darreichungsform ggf. Chargenbezeichnung	Tagedosis	Applikation	gegeben vor/bis	wegen			
①							
②							
③							
Vermuteter Zusammenhang mit Arzneimittel Nr. ① ② ③		dieses bisher verabreicht ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>		vertragen ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>		ggf. Reexposition nein <input type="checkbox"/> evtl. <input type="checkbox"/> pos. <input type="checkbox"/>	
Grunderkrankung (ggf. ICD-Codierung):				Begleiterkrankungen: (ggf. ICD-Codierung)			
Anamn. Besonderheiten, z.B.: Allergie <input type="checkbox"/> Allergien* <input type="checkbox"/> Arzneimittelallergie* <input type="checkbox"/> Diät <input type="checkbox"/> Implantate <input type="checkbox"/> Kontrazeptiva <input type="checkbox"/> Raucher <input type="checkbox"/>							
* weitere Erläuterungen:							
Veränderung von Laborparametern in Zusammenhang mit der unerwünschten Arzneimittelwirkung:							
Verlauf und Therapie der unerwünschten Arzneimittelwirkung:							
Ausgang der unerwünschten Arzneimittelwirkung: wiederhergestellt <input type="checkbox"/> wiederhergestellt mit Defekt <input type="checkbox"/> noch nicht wiederhergestellt <input type="checkbox"/> unbekannt <input type="checkbox"/> Exitus <input type="checkbox"/> Sektion: ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>							
Weitere Bemerkungen (z. B. Todesursache):							
▶ Das Belegen des Arztbriefes und/oder des Krankenhausentlassungsbriefes ist in Fällen schwerer UAW hilfreich. ◀							
Wer wurde zusätzlich informiert: BfArM <input type="checkbox"/> Hersteller <input type="checkbox"/> PEI <input type="checkbox"/> Sonstige:							
Name des Arztes:		Klinik: ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> (ggf. Stempel)			Datum:		
Fachrichtung:							
Anschrift:							
Telefon-Nr.:							
Unterschrift: _____							

Online Meldung möglich

Pharmakovigilanz

= kontinuierliche Überwachung
und Bewertung der
Arzneimittelsicherheit vor und
nach der Zulassung

Ziele:

1. Aufdecken von Lücken
vorklinischer Studien
2. Feststellung von Störgrößen
klinischer Studien
3. Ermittlung von Fallzahlen
nach Markteintritt

Häufigkeit UAW	Erforderliche Fallzahl (behandelte Patienten)
1/10	280
1/100	1.800
1/1.000	18.000
1/10.000	180.000
1/100.000	1,8 Mio



Zunahme verunreinigter und gefälschter Medikamente?

Beispiel Fälschung Avastin:

- ▶ z.B. Avastin-Injektion bei 116 Patienten in Schanghai mit der Folge schwerer i.o. Entzündungen (2013)

Beispiel Verunreinigung Avastin:

- ▶ z.B. Streptokokken-Endophthalmitis bei 12 Patienten in Florida nach Verwendung verunreinigter Fertigspritzen mit Avastin (2012)



Aktuell: Augentropfen führen zur Erblindung



Erblindung nach OP: Swissmedic verbietet Ala Octa

Mittwoch, 4. November 2015, ...

Das Augenmittel Ala Octa darf in der Schweiz nicht mehr angewendet werden. Auch in einem Genfer Spital ist es zu Komplikationen gekommen.



Zwei Franzosen nach Einsatz des Medikaments "Ala Octa" erblindet 3. November 2015, 11:54

Nach Spanien, melden sich nun auch Betroffene aus Frankreich



09.11.2015

alamedics GmbH &
Co. KG

ala octa
Model PN 101001,
PN 101002, PN
101003, PN 101004

MD: Retinal
tamponade medium,
intraoperative

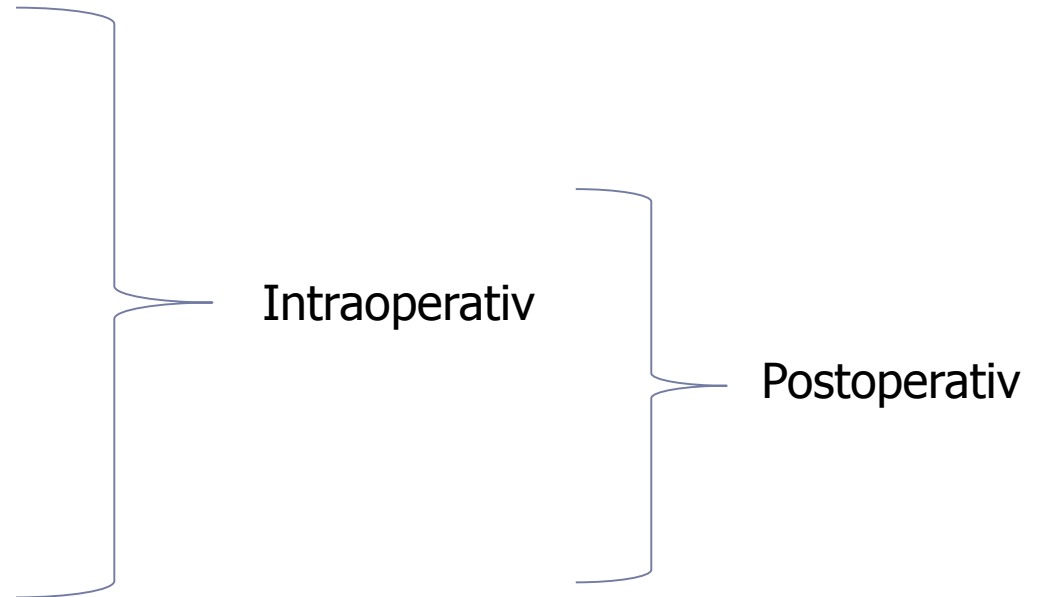
[de](#)
[fr](#)

VK_20151102_03



Ophthalmika bei der Kataraktoperation

- ▶ **Mydriase**
- ▶ **Schmerzvermeidung**
- ▶ **Entzündungshemmung**



Kataraktoperation: Tropfschema, intrakamerale Anästhesie und Analgosedierung (Tagesklinik Ambimed)

Präoperativ

▶ Tropfschema:

- ▶ Mydriatikum (Tropicamid) (3x)
- ▶ Voltamicin-AT (3x)
- ▶ Phenylephrin-AT (1x)
- ▶ Tetracaine 1% SDU (1x)
- ▶ Kontrolle Pupille: weit genug?
sonst nochmals Tropfen

▶ Sedierung

- ▶ Bromazepam 1,5mg Tablette oral (30 min vor OP)

▶ Desinfektion

- ▶ Lidocain 2% Gel vor und nach Spülung des Bindehautsacks mit Braunol 10%ig

Intraoperativ

▶ Intrakamerale Anästhesie (Gemisch):

- ▶ 27ml BSS *plus*
- ▶ 3ml Adrenalin 1mg/ml *plus*
- ▶ 27ml Xylcocain 2%



= Gemisch, davon 0.2ml

→ Adrenalin 0.01mg /0.2ml

▶ Analgosedierung:

- ▶ Alfentanil (Rapifen) 0.125– 0.25mg i.v.
- ▶ Propofol (Disoprivan 1%) 5-20mg i.v.




Kataraktoperation: Tropfschema, intrakamerale Anästhesie und Analgosedierung (Tagesklinik Ambimed)

Präoperativ

- ▶ **Tropfschema:**
 - ▶ **Mydriatikum (Tropicamid)**
 - ▶ Voltamicin-AT (3x)
 - ▶ **Phenylephrin-AT (1x)**
 - ▶ Tetracaine 1% SDU (1x)
 - ▶ Kontrolle Pupille: weit genug?
, sonst nochmals Tropfen
- ▶ **Sedierung**
 - ▶ Bromazepam 1,5mg Tablette oral (30 min vor OP)
- ▶ **Desinfektion**
 - ▶ Lidocain 2% Gel vor und nach Spülung des Bindehautsacks mit Braunol 10%ig

Intraoperativ

- ▶ **Intrakamerale Anästhesie (Gemisch):**
 - ▶ 27ml BSS *plus*
 - ▶ 3ml Adrenalin 1mg/ml *plus*
 - ▶ 27ml Xylcocain 2%

= Gemisch, davon 0.2ml
→ **Adrenalin 0.01mg /0.2ml**
- ▶ **Analgosedierung:**
 - ▶ Alfentanil (Rapifen) 0.125– 0.25mg i.v.
 - ▶ Propofol (Disoprivan 1%) 5-20mg i.v.



Tropicamid-haltige Augentropfen (0.5%, 1.0%)

Wirkmechanismus

- ▶ Kurz wirksames Parasympathikolotikum
- ▶ Relaxation des M. sphinkter pupillae

Systemische Verfügbarkeit

- ▶ Schnelle systemische Resorption
 - ▶ Max. Plasmakonzentration nach 5 min: $2.8 \pm 1.7\text{ng/ml}$
- ▶ Schnelle Elimination und geringe Rezeptoraffinität
 - ▶ Plasmakonzentration nach 60 min: $0.46 \pm 0.51\text{ng/ml}$
 - ▶ Max. 8% der muskarinergen Rezeptoren besetzt

UAW

- ▶ Trockener Mund, Tachykardie, Kopfschmerzen, Urtikaria
-



Tropicamid-haltige Augentropfen (0.5%, 1.0%)

Intravenöse Injektion von Tropicamid-Augentropfen!

- ▶ Verstärkung der berauschenden Wirkung und Verminderung der Entzugssymptome von Heroin
- ▶ Akute Intoxikationen und chronische Organschäden

Bersani et al. Injecting eye-drops: a mini-review on the non-clinical use of tropicamide. Hum Psychopharmacol 2015; 30: 262-254



Phenylephrin-haltige Augentropfen (2.5%*, 5%, 10%)

Wirkmechanismus

- ▶ Selektiver alpha-1 Adrenorezeptor-Agonist
- ▶ Aktivierung des M. dilatator pupillae

Systemische Wirkung auf den Blutdruck

- ▶ Phenylephrin 10% Augentropfen
 - ▶ RR-Anstieg >10 mmHg: 2% der Normotensiven und 6% der Hypertoniker

Besonders betroffen

- ▶ Ältere Patienten mit Hypertonus
 - ▶ Herzrhythmusstörungen
 - ▶ lang bestehender insulinpfl. D.m.
-



Phenylephrin-haltige Augentropfen (2.5%*, 5%, 10%)

Cochrane Analyse 2015:

- ▶ Analyse randomisierter, klinischer Trials **1970 – 2014**
- ▶ Phenylephrin 2.5%:
 - ▶ Kein Effekt auf Blutdruck und Herzfrequenz nach 30 und 60 min
- ▶ Phenylephrin 10%:
 - ▶ Blutdruckerhöhung (im Mittel 15mmHg) nach 5-10 min, keine Erhöhung nach 30 und 60 min
 - ▶ Herzfrequenz Erhöhung 4.5 Schläge/min nach 30min, normal nach 60 min

Stavert B et al. Cardiovascular adverse effects of pheylephrine eyedrops: A systemic review and meta-analysis. JAMA Ophthalmol 2015; 133: 647-652

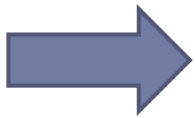


Massnahmen zur Verringerung der systemischen Resorption



Etwa 5% einer topisch applizierten Substanz gelangen in des Augeninnere, der grösste Teil fliesst mit der Tränenflüssigkeit ab.

Bindehaut und Schleimhaut des Nasen-Rachen-Raums sind die wichtigsten Resorptionsflächen für Ophthalmika.



Nach Tropfengabe 2min Augen geschlossen halten und Tränenwege komprimieren senkt die systemische Resorption signifikant.



Kataraktoperation: Intraoperatives Floppy-Iris Syndrom (IFIS)

Alpha1A-Antagonisten (Prostatahypertrophie, Hypertonus)

- ▶ **Tamsulosin (Flomax®), Pradif®, Omix®)!!!!**
- ▶ Nicht-selektive Alpha1A-Antagonisten (Doxazosin, Alfuzosin, Terazosin)
- ▶ Andere Arzneimittel in Verdacht: Finasterid, Antidepressiva, Parkinsonmittel

Häufigkeit:

- ▶ 1% -3.5% aller Kataraktoperationen
- ▶ 65% aller Tamsulosin-Patienten

Pathogenese:

- ▶ Bindung an postsynaptische Nervenendigungen im M. dilatator p.



Jeder männliche Patient könnte ein Tamsulosin-Patient sein.



Kataraktoperation: Intraoperatives Floppy-Iris Syndrom (IFIS)

Klinische Charakteristika:

- ▶ Erhöhte „wogende“ Mobilität der Iris
- ▶ Prolapsneigung
- ▶ Pupillenverengung

Konsequenzen:

- ▶ Verlängerte OP Dauer
- ▶ Erhöhte Komplikationsrate (Kapselrupturen)



Kataraktoperation: Intraoperatives Floppy-Iris Syndrom (IFIS)

Präoperative Massnahmen

- ▶ Kein Absetzen von Tamsulosin
- ▶ Atropin über mehrere Tage?
- ▶ **Präoperative Mydriase zur Risikoeinschätzung***
- ▶ Okulopression, Acetazolamid

* Casuccio et al. Pharmacologic pupil dilation as a predictive test for intraoperative floppy-iris syndrome. J Cataract Refract Surg 2011; 37: 1447



Kataraktoperation: Intraoperatives Floppy-Iris Syndrom (IFIS)

Intraoperative Massnahmen

- ▶ Kleiner Schnitt / langer Tunnel
- ▶ **Intrakameral Adrenalin**
- ▶ Hochvisköses Viscoelastikum
- ▶ Dosierte Hydrodissektion
- ▶ Niedrige P. bei Aspiration/Irrigation
- ▶ Iristreaktoren / Malyugin Ring



Cornea verticillata (Vortex-Keratopathie)

Systemerkrankungen

- ▶ Multiples Myelom, M. Fabry

Amphiphile Substanzen

- ▶ Reversible Verbindungen mit Phospholipiden
- ▶ Lipofuszinbildung in basalen Epithelzellen
- ▶ Amiodaron, Chloroquin und Derviate, Tamoxifen

Verlauf

- ▶ Reversibel
 - ▶ Selten Visusbeeinträchtigung
-



Cornea verticillata und hinterer Augenabschnitt

- ▶ **Amiodaron**

 - Optikusneuropathie?

- ▶ **Chloroquin und Derivate**

 - Chloroquin-Makulopathie?

- ▶ **Tamoxifen / Toramifen**

 - Netzhautablagerungen?



Amiodaron und Optikusneuropathie

- ▶ Häufigkeit: 1.3% – 1.8% (2/3 bilateral)
- ▶ akuter oder schleichender Verlauf
- ▶ Klinisch Bild der AION
- ▶ Gipfel der Manifestation: **6 Monate**
- ▶ Prognose bei Therapiestopp:
 - ▶ 60 % Verbesserung
 - ▶ 20 % gleichbleibend
 - ▶ 20 % Verschlechterung
- ▶ Visus <0.1 eines Auges bei ca. 20%



V.a. Amiodaron-induzierte ONP
→ Therapiestopp



Intravitreale Injektionen von Arzneimitteln

Kortikosteroide

- ▶ Triamcinolon (Kenacort®)
- ▶ Dexamethason (Ozurdex®)
- ▶ Fluocinolon (Iluvien®)

Anti VEGF Substanzen

- ▶ Ranibizumab (Lucentis®)
- ▶ Bevacizumab (Avastin®)
- ▶ Aflibercept (EyLea®)

Antibiotika

- ▶ Vancomycin
 - ▶ Ceftazidim (Fortum®)
-



Intravitreale Injektionen von Arzneimitteln

Kortikosteroide

- ▶ Triamcinolon (Kenacort®)
- ▶ Dexamethason (Ozurdex®)
- ▶ Fluocinolon (Iluvien®)

Anti VEGF Substanzen

- ▶ Ranibizumab (Lucentis®)
- ▶ Bevacizumab (Avastin®)
- ▶ Aflibercept (EyLea®)

} Feuchte altersbedingte Makuladegeneration

Antibiotika

- ▶ Vancomycin
- ▶ Cefprozidim (Fortum®)



Intravitreale Injektionen von Arzneimitteln

Kortikosteroide

- ▶ Triamcinolon (Kenacort®)
- ▶ Dexamethason (Ozurdex®)
- ▶ Fluocinolon (Iluvien®)

Anti VEGF Substanzen

- ▶ Ranibizumab (Lucentis®)
- ▶ Bevacizumab (Avastin®)
- ▶ Aflibercept (EyLea®)

Antibiotika

- ▶ Vancomycin
- ▶ Ceftazidim (Fortum®)

Feuchte altersbedingte Makuladegeneration



+ D.m.
+ Venenastverschlüsse

ca. 400.000 Eingriffe jährlich in D
ca. 40.000 Eingriffe jährlich in CH

Pharmakologie von Anti-VEGF Substanzen

Bevacizumab (Avastin®)

- ▶ Humanisierter, monoklonaler Antikörper (150kd)
- ▶ Keine Zulassung; **off label use**

Ranibizumab (Lucentis®)

- ▶ Rekombinantes, humanisiertes, monoklonales Antikörperfragment (48kd) aus dem antigenbindenden Arm von Bevacizumab

Aflibercept (EyLea®)

- ▶ Rekombinantes Fusionsprotein (115kd)
-



Bioverfügbarkeit, Halbwertzeit von Anti-VEGF Substanzen

Bevacizumab (Avastin®)

- ▶ Halbwertzeit (Glaskörper): 7- 10 Tage
- ▶ Halbwertzeit (Serum): 20 Tage
- ▶ Max. Serumkonzentration 9x höher als L.

Ranibizumab (Lucentis®)

- ▶ Halbwertzeit (Glaskörper): 3-9 Tage
- ▶ Halbwertzeit (Serum): 2 Stunden

Aflibercept (EyLea®)

- ▶ Halbwertzeit (Glaskörper): 5 Tage
 - ▶ Halbwertzeit (Serum): 5-6 Tage
 - ▶ Max. Serumkonzentration 5x höher als L.
-




Sicherheit von intravitreal eingesetzten Anti-VEGF Substanzen

Moja L, Lucenteforte E, Kwag KH et al. Systemic safety of bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. Cochrane Database Syst Rev **2014**; 9: CD011230. doi: 10.1002/14651858.CD011230.pub2.

Thulliez M, Angoulant D, Le Lez ML et al. Cardiovascular events and bleeding risk associated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibodies: systematic review and meta-analysis. JAMA Ophthalmol **2014**; 132: 1317-1326

Ueta T, Noda Y, Toyama T et al. Systemic vascular safety of ranibizumab for age-related macular degeneration: systematic review and meta-analysis of randomized trials. Ophthalmology **2014**; 121: 2193-2203

 Es gibt kein eindeutig erhöhtes Risiko für kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse und Blutungen unter intravitrealer Anti-VEGF Gabe.
Stand 2015

