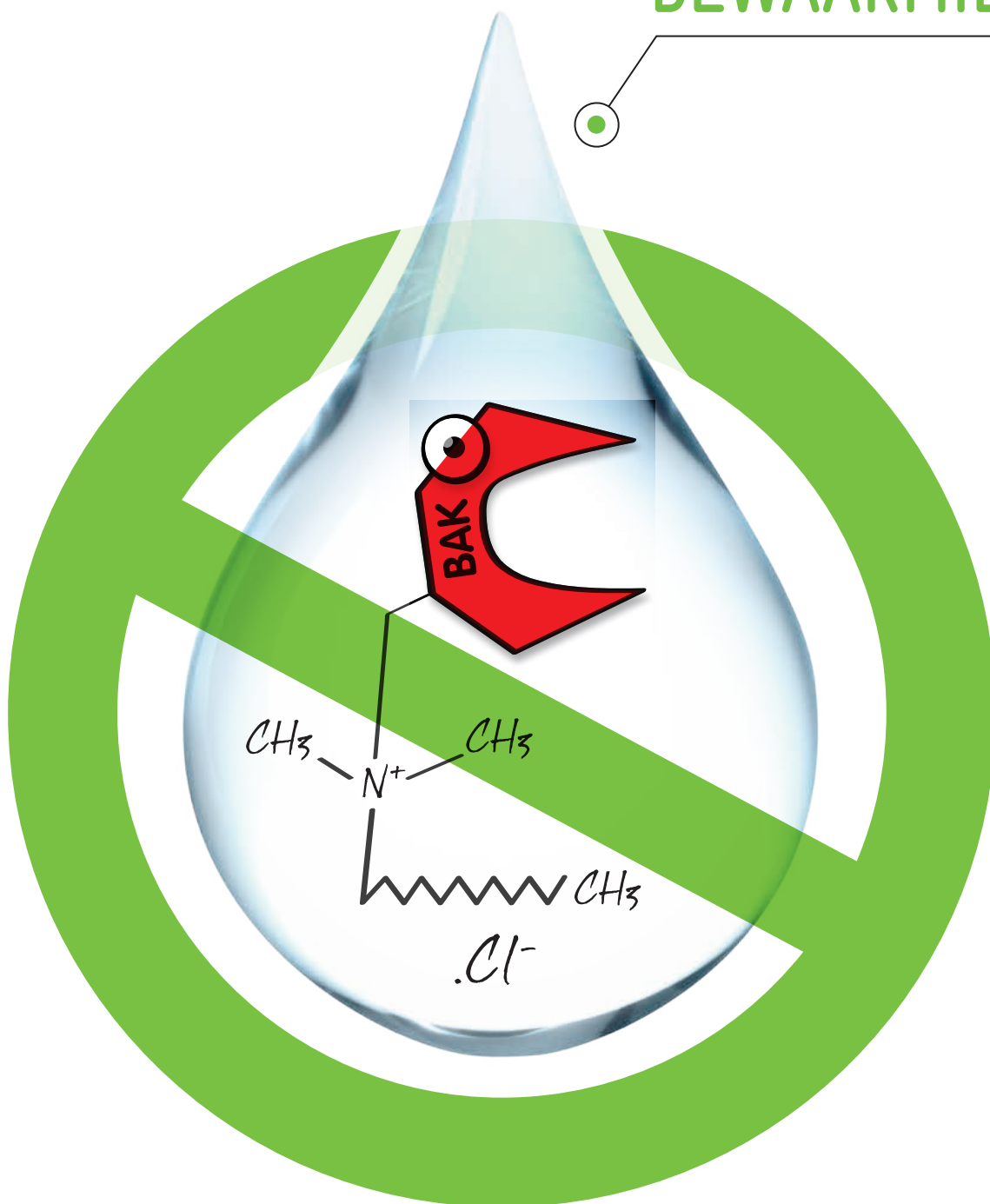


0%
BEWAARMIDDEL



Volume 4

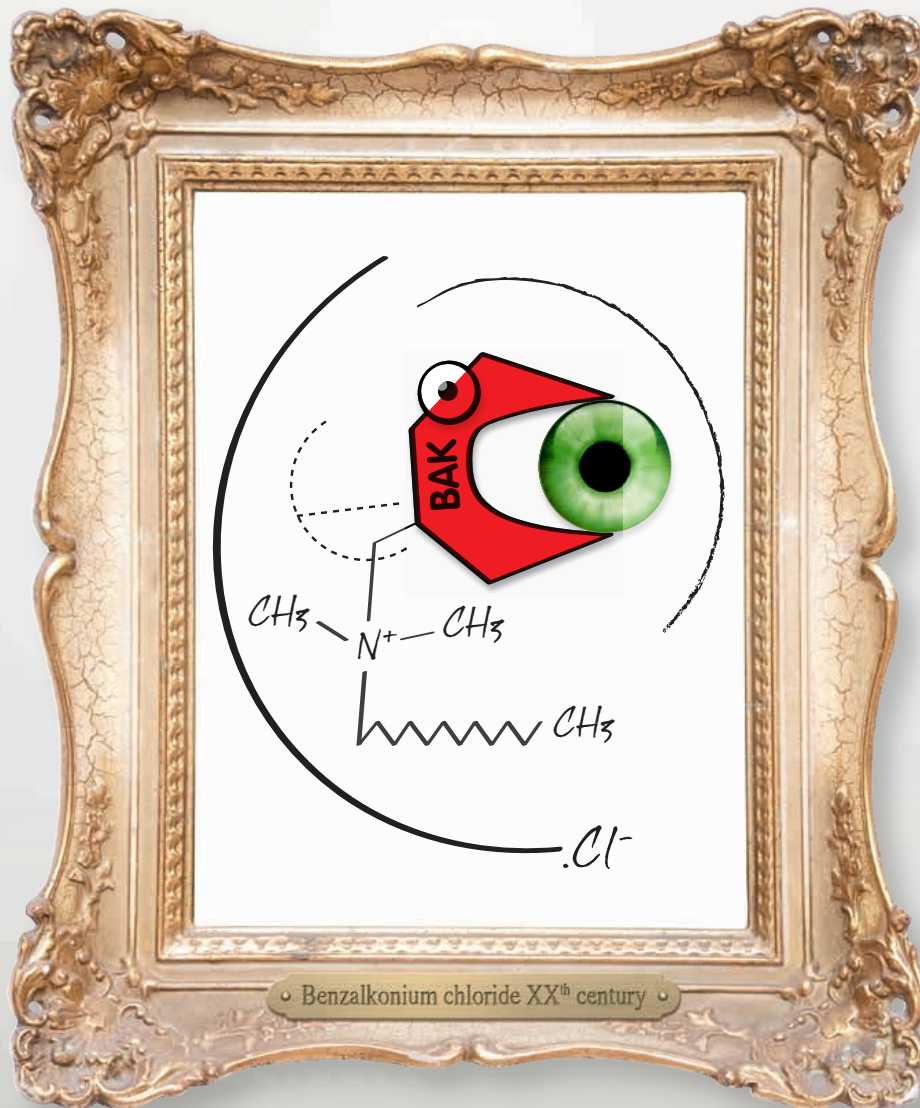
25 JAAR
OOGDRUPPELS
ZONDER BEWAARMIDDEL

Professor Christophe Baudouin
Diensthoud in het Centre Hospitalier National
d'Ophthalmologie des Quinze-Vingts,
Parijs, Frankrijk

 **Théa**
Uw partner in oogzorg

Goed behandelen met bescherming van het oog op lange termijn





Bewaarmiddelen werden ontwikkeld aan het einde van de Tweede Wereldoorlog om het probleem van besmette oogoplossingen te verhelpen.

Het bekendste en meest gebruikte bewaarmiddel is benzalkoniumchloride

Er waren eens bewaarmiddelen ...

Het gebruik van bewaarmiddelen heeft in de voedingssector, de cosmetische en de farmaceutische sector voor aanzienlijke verbetering gezorgd. De industriële productie van oogdruppels, die gemakkelijker gecontamineerd raken dan zalven, onderging een verandering door de introductie van bewaarmiddelen.

De pionier was mijn vader, Jean CHIBRET, die bekommerd was om het risico op bacteriële besmetting. Daarom was hij de eerste die een kwikderivaat aan oogdruppels toevoegde, tien jaar later gevolgd door benzalkoniumchloride, een sterkere en minder allergene verbinding. Hij legde ook het gebruik van een uiterste gebruiksdatum na opening van de flacon op. Deze twee ogenschijnlijk simpele ideeën werden door alle gezondheidsinstanties overgenomen.

Herhaaldelijk gebruik van bewaarmiddelen had echter niet alleen de verhoopte positieve effecten, want ze bleken na verloop van tijd ook schadelijk te zijn voor het oogoppervlak.

In de jaren negentig legde professor Christophe BAUDOUIN, diensthoofd in het Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts te Parijs, het verband tussen het gebruik van bewaarmiddelen en bepaalde ontstekingsreacties van het oogoppervlak. Hij kreeg al snel erkenning in de internationale beroepsgroep van oogartsen.

Zijn experimentele en klinische werk werd al snel bevestigd door andere onderzoeksteams over de hele wereld. Zo konden er meer gegevens worden verzameld die duidelijk wezen op de bepalende, zo niet exclusieve rol van bewaarmiddelen bij irritatie en ontsteking als gevolg van de behandeling van oogziekten.



0%

BEWAARMIDDELEN



De afgelopen jaren is hierover steeds meer kennis verworven en zijn we volgens het concept van 'evidence-based medicine' tot de volgende conclusie gekomen: de hoeveelheid bewaarmiddelen in oogdruppels moet verminderen, of beter, helemaal tot nul worden herleid.

Terwijl ik de Chibret-familietraditie voortzet heb ik, ironisch genoeg, besloten om de door mijn vader geïntroduceerde bewaarmiddelen overbodig te maken door middel van de ontwikkeling van nieuwe soorten verpakkingen. Zo brachten we in 1995 de eerste multidoses-flacon zonder bewaarmiddel, ABAK®, op de markt: de steriliteit van de flacon blijft 3 maanden na opening behouden door middel van een ingenieus filtermembraan.

Nu, 25 jaar later, zijn we van mening dat het belangrijk is de laatste bevindingen en ontwikkelingen met betrekking tot het onderwerp 'bewaarmiddelen' nogmaals onder de loep te nemen.

De oogheelkunde is een nieuw tijdperk ingegaan,
met **een generatie patiënten die bewaarmiddelvrij
behandeld kunnen worden.**

Ik wens u veel leesplezier.

Henri Chibret

Stichter van Transphyto en Laboratoires Théa

Voorzitter van de raad van bestuur van de Théa Holding

Inhoudsopgave

1. Inleiding door Pr Ingeborg Stalmans	12
2. Recente inzichten in de mechanismen van toxische reacties op bewaarmiddelen door Pr Philippe Kestelyn	15
2.1 Conjunctivale en corneale toxiciteit	17
2.2 Immunontstekingsreacties	20
2.3 Beschadigingen van de diepliggende oogstructuren	21
3. Toxiciteit van bewaarmiddelen en klinische gevolgen door Pr Veva De Groot	25
3.1 Aandoeningen van het oogoppervlak	26
3.2 Verminderde gevoeligheid van de cornea	29
3.3 Resultaat van filtrerende chirurgie	30
3.4 Ontstaan van cataract	31
3.5 Ontsteking van de voorste oogkamer en cystoïd macula-oedeem door Dr Anna-Maria Stevens	33
3.6 Andere gevolgen	33
4. Risicofactoren en vatbaarheid voor toxiciteit door bewaarmiddelen door Pr Nathalie Collignon	41
4.1 Het cumulatieve effect van toxiciteit door bewaarmiddelen	42
4.2 Individuele vatbaarheid voor toxiciteit door bewaarmiddelen	46
5. Hoe moet het oogoppervlak behandeld worden? door Pr Carina Koppen	49
5.1 De add-on strategie	50
5.2 De weglaatstrategie	50
6. Belemmeringen bij de ontwikkeling van oogdruppels zonder bewaarmiddelen door Pr Bernard Duchesne	59
7. Conclusie	61
Bibliografie	63



ECOS-G

European club of Ocular Surface and Glaucoma

ECOS-G, de European club of Ocular Surface and Glaucoma, werd door Théa opgericht om twee groepen specialisten: experten op vlak van glaucoom en het oogoppervlak samen te brengen. Het objectief van deze club is om de evaluatie van het oogoppervlak bij glaucoompatiënten te verbeteren.

De club bestaat uit 85 experten uit 21 verschillende landen en wordt gemodereerd door een wetenschappelijk comité van 37 leden. Drie voorzitters leiden het geheel in goede banen: Pr C. Baudouin, Pr JM. Benitez del Castillo en Pr J. Thygesen.

ECOS-G is er om oogartsen te informeren over de meest recente wetenschappelijke gegevens en te beantwoorden aan de actuele noden om een gezond oogoppervlak bij glaucoompatiënten te waarborgen, teneinde de levenskwaliteit van de patiënten te verbeteren.

In België bestaat de club uit de volgende 7 experts:

- Pr Ingeborg Stalmans, lid van het wetenschappelijk comité,
- Pr Nathalie Collignon, lid van het wetenschappelijk comité
- Pr Bernard Duchesne, lid van het wetenschappelijk comité
- Pr Veva de Groot,
- Pr Philippe Kestelyn,
- Pr Carina Koppen,
- Dr Anna-Maria Stevens.



Deze brochure werd mogelijk gemaakt in samenwerking met Pr C. Baudouin, Diensthoofd in het Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts, te Parijs. Pr C. Baudouin is tevens de huidige voorzitter van ECOS-G.

Elk afzonderlijk hoofdstuk van deze brochure wordt ingeleid door één van de Belgische ECOS-G leden.

De bewaarmiddelvrije generatie

Pr Dr Ingeborg Stalmans,

*Professor, Hoofd van het Glaucoom Zorgprogramma van het UZ Leuven
en Directeur van het Laboratorium Oftalmologie van de KU Leuven*

Vandaag bestaat er geen twijfel meer over het feit dat bewaarmiddelen een cruciale rol spelen bij de meeste bijwerkingen van geconserveerde oogdruppels. Het is ook bekend dat bewaarmiddelen zowel in de oppervlakkige als in de diepe inwendige oogstructuren bijwerkingen veroorzaken.

Bij de meeste patiënten veroorzaken bewaarmiddelen in oogdruppels lichte tot matige oogreacties van voorbijgaande aard. Herhaalde toediening over een langere periode, bijvoorbeeld bij de behandeling van glaucoom of droge ogen, kan echter ook leiden tot een chronische aandoening van het oogoppervlak, met in sommige gevallen ernstige complicaties.

Ondanks deze wetenschap blijft de discussie over de toxiciteit van bewaarmiddelen in topicale oogmedicatie doorgaan. De bijwerkingen van oogdruppels worden nog vaak beschouwd als verwaarloosbare oogreacties, de prijs die moet betaald worden voor de doeltreffendheid. Nochtans definieert de European Glaucoma Society het doel van glaucoom behandeling als volgt: "Het bewaren van het gezichtsvermogen en de gerelateerde kwaliteit van leven mits een haalbare kost (waarbij "kost" niet alleen de financiële investering omvat, maar ook de impact van de bijwerkingen).

In de afgelopen jaren is aangetoond dat de oogdrukverlagende oogdruppels zonder bewaarmiddel veelal even doeltreffend zijn dan met bewaarmiddel. Dit is een grote stap in de behandeling van glaucoom, aangezien we zo de levenskwaliteit en de therapietrouw van onze patiënten kunnen verbeteren, wat de doeltreffendheid van de therapie kan verhogen.

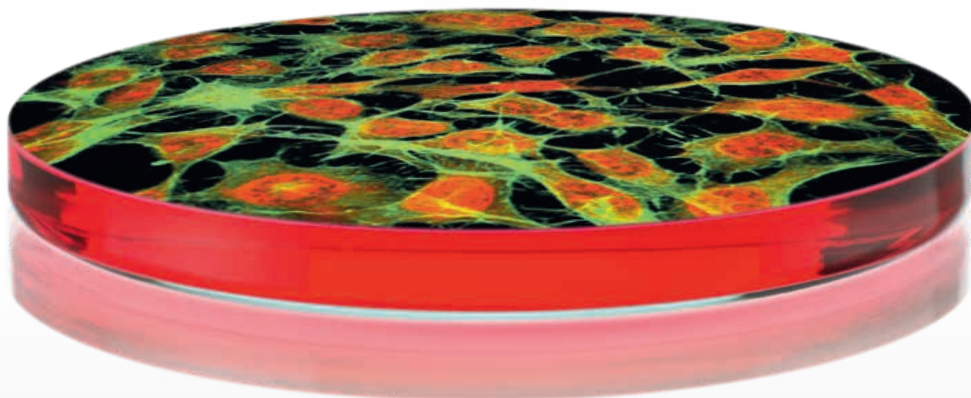
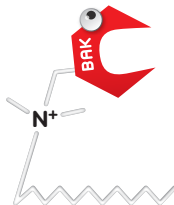
(EGS, 3th Edition, p 121).

Théa was het eerste bedrijf dat een bewaarmiddelvrij alternatief voor de behandeling van chronische oogaandoeningen aanbood, en aldus efficiëntie en een betere tolerantie combineerde. Dankzij de vastberadenheid van Théa is het nu mogelijk om glaucoom over een breed spectrum te behandelen met bewaarmiddelvrije producten. Ook een nauwe samenwerking met oogartsen is een traditie van Théa.

Recent namen ze het initiatief om experten op vlak van oogoppervlak en glaucoom samen te brengen en *The European Club of Ocular Surface for Glaucoma* (ECOS-G) op te richten. Met trots bied ik u deze brochure van Théa aan, die werd opgesteld in samenwerking met Prof. Christophe Baudouin, één van de voorzitters van ECOS-G.

Ik ben verheugd dat ik u deze brochure kan laten ontdekken. Elk hoofdstuk wordt ingeleid door mijn Belgische collega's die eveneens lid zijn van deze dynamische en productieve ECOS-G groep.





Recente vooruitgang in het ontrafelen van de mechanismen verantwoordelijk voor de toxische reacties op bewaarmiddelen.

Pr Philippe Kestelyn,

Honorary professor, Ghent University

Lange tijd heeft men weinig of geen aandacht besteed aan de toxiciteit van bewaarmiddelen in oogmedicatie. Dat vloeit voort uit het feit dat de studies die uitgevoerd worden om de werkzaamheid van oogmedicatie te bewijzen (een verplichting opgelegd door de regelgevende instanties als voorwaarde ter goedkeuring) onderzoeken van korte duur zijn in geselecteerde patiënten populaties. Deze studies zijn dus niet geschikt om na te gaan wat de veiligheidsproblemen op lange termijn zijn.

Oculaire toxiciteit door bewaarmiddel werd dus tot voor kort enorm onderschat of zelfs niet vermoed door oogartsen. De ernstige bijwerkingen voor het oog treden pas op na langdurig gebruik ten gevolge van een laaggradige inflammatie die uiteindelijk leidt tot chronische fibrose. Daardoor wordt de nefaste rol op lange termijn van medicatie met bewaarmiddelen die aanvankelijk goed verdragen wordt, in de meeste gevallen niet vermoed.

Diverse studies van de voorbije decennia tonen aan dat de bijwerkingen van oogmedicatie met bewaarmiddel cumulatief, dosis- en tijdsafhankelijk zijn. Het onderzoek naar de mechanismen van toxiciteit door bewaarmiddelen is er nog niet in geslaagd alle aspecten op te helderen, maar de voorbije jaren is er een aanzienlijke vooruitgang geboekt. Nu is duidelijk vastgesteld dat benzalkoniumchloride (BAK) een aanzienlijk toxisch, pro-oxidatief, pro-apoptotisch en pro-inflammatoir effect op blootgestelde cellen of weefsels heeft (tabel 1).

TABEL 1

Dosisafhankelijke toxiciteit van benzalkoniumchloride ter hoogte van het oog

BAK-concentratie	Effecten op het oog
0,004%	Significante afname van de break-up time (BUT)
0,005%	Directe toxiciteit op oppervlakkige cellen met epitheelerosie
0,007%	90 tot 100 seconden volstaan om een lysis te veroorzaken van 50% van de cellen van een conjunctiva-epitheel celweek
0,01 %	Aanzienlijke epitheelveranderingen / BAK stimuleert de infiltratie van inflammatoire cellen in de limbus en in de conjunctiva
0,02%	Vertraagde wondgenezing van de cornea
0,1%	Vernietiging van het endotheel en irreversibel cornea-oedeem in geval van injectie in de voorkamer (proefdieren) of bij multiële instillaties bij patiënten met een cornea-ulcus
0,1 tot 0,5%	Ernstige toxische keratitis, epitheelmetaplasie, infiltratie van inflammatoire cellen in de cornea en neovascularisatie veroorzaakt door herhaalde toediening (bij ratten)
1 tot 2% (bij dieren)	Totale vernietiging van het voorste oogsegment (conjunctiva en cornea) in minder dan een week

Bewerkt naar Vaede et al. [7]

Eén van de belangrijkste ontwikkelingen in het onderzoek naar bewaarmiddelen was de bevestiging met gevoelige en niet-invasieve technieken (zoals in vivo confocale microscopie, laser flare fotometrie) dat bewaarmiddelen al bij lage concentraties en op subklinisch niveau toxiciteit kunnen veroorzaken. Bij proefdieren en in vitro werd aangetoond dat niet alleen het oogoppervlak, maar ook diepe oogstructuren zoals het trabeculum aangetast kunnen raken. Bovendien bewezen in vivo studies dat ook bij mensen de gebruikelijke concentraties van BAK een invloed hebben ter hoogte van de voorkamer.

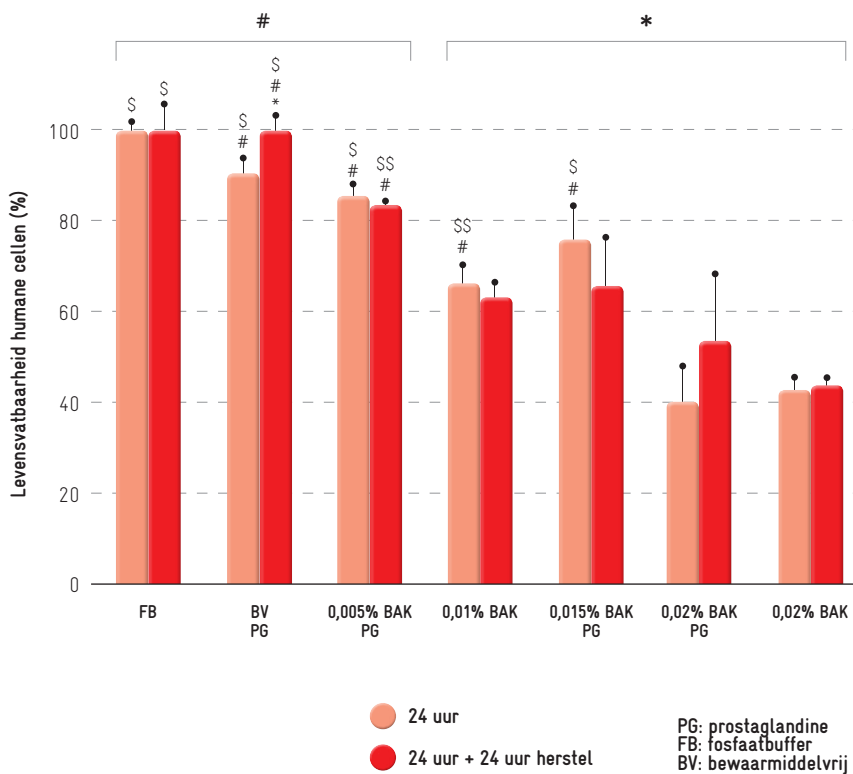
Conjunctivale en corneale toxiciteit

Het toxicologische model van 3D-gereconstrueerd cornea-epitheel (3D-HCE) bevestigde de cytotoxiciteit van BAK-houdende oplossingen, en was een betere methode dan de vroegere in vivo of in vitro studies. De aanwezigheid van celapoptose, -activatie/-ontsteking, -proliferatie/-turn-over en de reductie van cellulaire 'tight junctions' na toediening van verschillende bewaarmiddelhoudende anti-glaucoom oogdruppels werd waargenomen (figuur 1) [8 bis].

FIG. 1

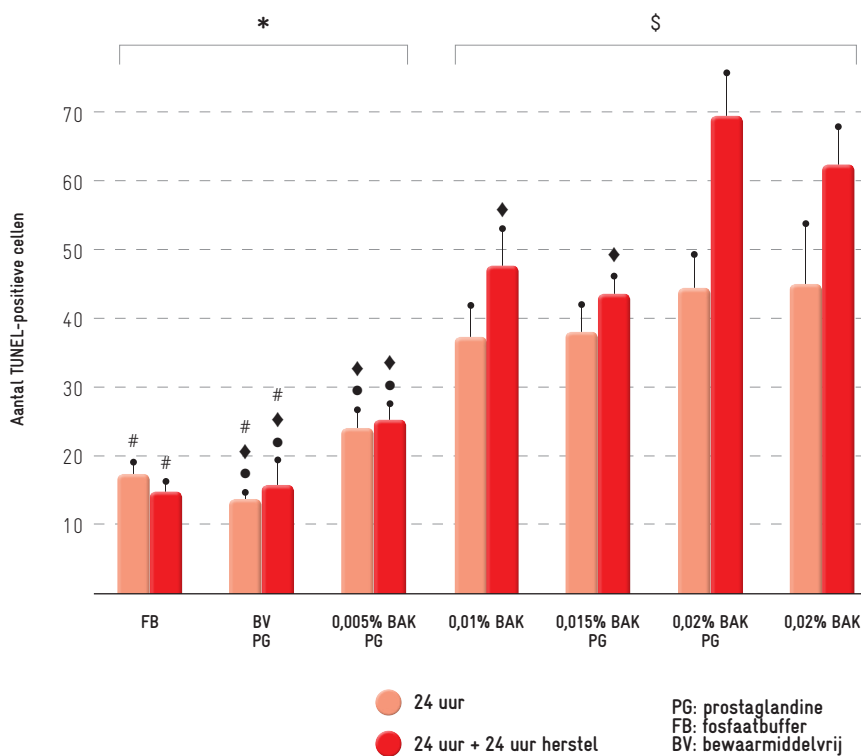
Dosisafhankelijke BAK-geïnduceerde toxiciteit op humane corneacellen

Bewerkt naar Liang et al. [8 bis]



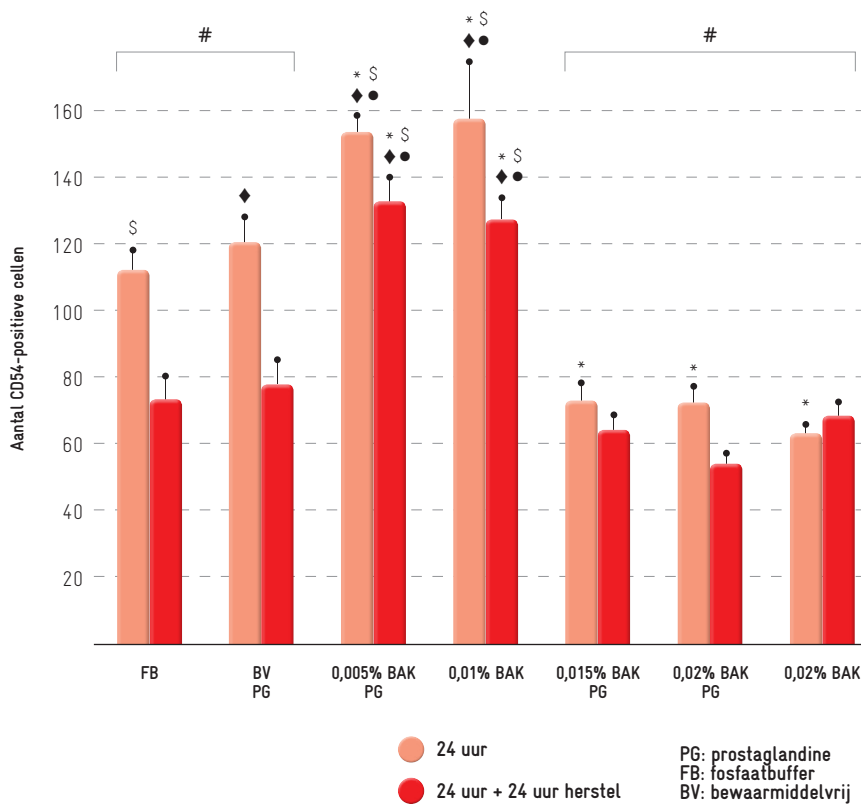
Anti-glaucoom oogdruppels met bewaarmiddelen veroorzaakten een dosisafhankelijke daling in de cellevensvatbaarheid

- * $p < 0,01$ vergeleken met FB op hetzelfde tijdstip
- # $p < 0,03$ vergeleken met 0,01% BAK op hetzelfde tijdstip
- S $p < 0,002$ of $p < 0,03$ (SS) vergeleken met 0,02% BAK op hetzelfde tijdstip
- ♦ $p < 0,05$ vergeleken met 0,02% BAK op hetzelfde tijdstip
- $p < 0,02$ vergeleken met 0,015% BAK op hetzelfde tijdstip



Anti-glaucoom oogdruppels met bewaarmiddelen veroorzaakten een dosisafhankelijke toename van het aantal apoptotische cellen

- * p<0,02 voor 0,010% BAK en p<0,01 voor andere oplossingen vergeleken met FB op hetzelfde tijdstip
- # p<0,008 vergeleken met 0,01% BAK op hetzelfde tijdstip
- \$ p<0,001 vergeleken met 0,02% BAK op hetzelfde tijdstip
- ♦ p<0,003 vergeleken met 0,02% BAK op hetzelfde tijdstip
- p<0,03 vergeleken met 0,015% BAK op hetzelfde tijdstip



Anti-glaucoom oogdruppels met bewaarmiddelen veroorzaakten een dosisafhankelijke stijging in de expressie van ICAM-1 (CD54)

- * p<0,001 vergeleken met FB op hetzelfde tijdstip
- # p<0,005 vergeleken met 0,01% BAK op hetzelfde tijdstip
- \$ p<0,0001 vergeleken met 0,02% BAK op hetzelfde tijdstip
- ♦ p<0,002 vergeleken met 0,02% BAK op hetzelfde tijdstip
- p<0,008 vergeleken met 0,015% BAK op hetzelfde tijdstip

Humane cornea-epitheelcellen (HCE's) werden blootgesteld aan verschillende oogdruppels met het bewaarmiddel benzalkoniumchloride (BAK), bewaarmiddelvrije (BV) oogdruppels of fosfaatbuffer (FB). De blootstelling duurde 24 uur. De beoordeling gebeurde na 24u en na 24u herstelperiode. Volgende elementen werden beoordeeld: cellevensvatbaarheid, Tunel-positieve cellen en CD54 (ICAM-1)-positieve cellen.

Bij humane cornea-epitheelcellen die werden blootgesteld aan verschillende BAK-concentraties gedurende 24 uur, werd een dosisafhankelijke reactie op BAK met significante toxische effecten aangetoond met behulp van confocale fluorescentiemicroscopie. Deze toxische effecten traden reeds op bij concentraties van slechts 0,005%. Verhogen van de BAK-concentratie veroorzaakte:

- Een verhoogd aantal apoptotische cellen van de oppervlakkige tot de diepere lagen,
- Uitgebreide TUNEL-cel-positiviteit, wijzend op apoptose en celdood, van de meest oppervlakkige cellaag (d.w.z. de laag met de meeste blootstelling aan het toxische effect),
- Activatie van caspase-3, wat wijst op het vroege stadium van apoptose van de diepste lagen (minste blootstelling) [3, 9].

BAK veroorzaakte op dosisafhankelijke wijze ook:

- De expressie van Ki-67 (een marker van celproliferatie),
- De expressie van ICAM-1 (een adhesiemolecuul dat te maken heeft met ontsteking en celmigratie),
- Lagere occludine (een 'tight junction'-eiwit) -waarden in de oppervlakkige lagen met een stijging in de occludine mRNA genexpressie bij BAK concentraties tussen 0,001% en 0,02%. Bij een concentratie hoger dan 0,02% daarentegen daalt de occludine mRNA genexpressie, waarschijnlijk als reactie op een BAK-geïnduceerd letsel van corneacellen. Dit suggereert dat bij BAK concentraties groter of gelijk aan 0,05% het cellulaire afweersysteem niet langer reageert [3, 9].

In een andere experimentele studie met voornamelijk culturen van humane cornea- en limbusepitheelcellen was de expressie van twee mucine-eiwitten (MUC1 en MUC16) na een korte blootstelling aan BAK aanzienlijk verminderd. Transmissie-elektronenmicroscopie van het voorste corneaoppervlak toonde vasthechting van de mucuslaag na blootstelling aan 0,01% BAK gedurende 5 of 15 minuten, en een langere blootstelling (60 minuten) aan 0,01% BAK vernietigde de mucuslaag [10].

IN VITRO STUDIES TONEN AAN DAT:

- BAK EEN DOSISAFHANKELIJKE TOXICITEIT VEROOorzaakt OP HUMANE CORNEA-EPITHEELCELLEN,
- BAK HET VROEGE STADIUM VAN APOPTOSE EN CELDOOD BEVORDERT,
- BAK ADHESIE EN PROLIFERATIE VAN ONTSTEKINGSCELLEN BEVORDERT,
- BAK 'TIGHT JUNCTIONS' EN PRECORNEALE MUCINE DOET AFNEMEN.

Immuunontstekingsreacties

10 jaar onderzoek toonde een toegenomen expressie van immuunontstekings-markers door het conjunctiva-epitheel aan bij glaucoompatiënten die langdurig werden behandeld met bewaarmiddelhoudende medicatie.

In het conjunctiva-epitheel van glaucoompatiënten werd een significant toegenomen expressie van immuunontstekingsmarkers en -mediatoren waargenomen in vergelijking met normale ogen. HLA-DR was significant hoger bij patiënten die oogdruppels met bewaarmiddel kregen dan bij patiënten die oogdruppels zonder bewaarmiddel kregen. Er was eveneens sprake van een overmatige expressie van IL-6, IL-8 en IL-10 in alle glaucoomgroepen, zonder significante verschillen tussen de groepen, met uitzondering van de expressie van IL-8, die significant hoger was bij patiënten behandeld met bewaarmiddelhoudende oogdruppels [11].

Immuuncelinfiltratie in de verschillende lagen van de conjunctiva (epitheel, oppervlakkig en diep stroma), werd o.a. aangetoond bij konijnen die gedurende 1 maand werden behandeld met BAK-houdende oogdruppels [12]. Een recent experiment bij konijnen [8] heeft ook aangetoond dat anti-glaucoom oogdruppels infiltratie van ontstekingscellen in het lymfeweefsel van de conjunctiva (CALT, conjunctiva-associated lymphoid tissue) stimuleerden. Dit effect blijkt voornamelijk verband te houden met de BAK-concentratie in de glaucoommedicatie. In deze studie werd de CALT-reactie na instillatie van BAK-houdende oogdruppels gekenmerkt door:

- Sterke CD45-expressie na instillatie binnen 4 uur na BAK-provocatie,
- Infiltratie van ontstekingscellen in de meest oppervlakkige en intrafolliculaire lagen,
- Celcirculatie in de lymfevaten,
- Drastische daling van mucuscellen (MUC-5AC+-cellen).

Uit deze studie bleek voor de eerste keer in vivo de concentratieafhankelijke toxische effecten van BAK op CALT (conjunctiva-associated lymphoid tissue) [8].

Bij patiënten die worden behandeld voor glaucoom was de expressie van HLA-DR (als kenmerk van ontsteking op conjunctivacellen) gecorreleerd aan de duur van de behandeling en het aantal bewaarmiddelhoudende glaucoommiddelen. Daarnaast is gebleken dat het oogoppervlak van langdurig behandelde patiënten ontstekingsmarkers tot expressie brengt die zijn gerelateerd aan zowel T-helper 1- (Th1) als aan T-helper 2- (Th2) routes [13].

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie bij gezonde proefpersonen [84] veroorzaakt toediening van een oplossing met 0,01% BAK gedurende 12 weken een significante toename van Langerhans-cellen in de perifere en centrale cornea zonder tekenen van droge ogen. Dit wijst op een ontwikkeling van een subklinische ontstekingsreactie veroorzaakt door BAK.

De betrokkenheid van macrofagen bij de ontstekingsreactie werd aangetoond in experimenten waarbij werd aangetoond dat een lage concentratie BAK ($10^{-5}\%$) de activatie van THP-1-cellen in vitro deed toenemen [14]. Stimulatie van humane macrofagen (THP-1) met een lage concentratie BAK leidde tot:

- Verhoogde expressie van celadhesiemoleculen (integrine, CD11b en CD11c),
- Toegenomen celdifferentiatie, aangetoond door de afgenomen expressie van CD33,
- Activatie van fagocytose en migratie.

Cytokinen in supernatans van macrofagen blootgesteld aan BAK lieten ook een verhoogde afgifte zien van pro-inflammatoire mediators zoals CCL1, CCL4/MIP-1 β , TNF- α , oplosbaar CD54/ICAM-1 en IL-1 β .

CONCLUSIE:

ONTSTEKING VAN HET OOGOPPERVLAK BIJ PATIËNTEN BEHANDELD MET BEWAARMIDDEELHOUDENDE OOGDRUPPELS WERD DUIDELIJK AANGETOOND DOOR DE EXPRESSIE VAN ONTSTEKINGSMARKERS (HLA-DR, IL-8, ...) OP HET OOGOPPERVLAK.

BAK-HOUDENDE OOGDRUPPELS STIMULEREN DE IMMUNITEITSREACTIE VAN HET OOGOPPERVLAK NA EEN ACUTE PROVOCATIE.

LANGDURIG GEBRUIK VAN TOPISCHE BEHANDELINGEN MET BAK STIMULEERT BEIDE IMMUNOLOGISCHE LYMFOCYTEN T-HELPERROUTES.

LANGDURIGE BLOOTSTELLING AAN LAGE CONCENTRATIES BAK KAN VERANTWOORDELIJK ZIJN VOOR ONTSTEKING DOOR ACTIVATIE VAN T-LYMFOCYTEN EN MACROFAGEN.

Beschadigingen in diepe oogstructuren

Recente studies wijzen erop dat bewaarmiddelen kunnen accumuleren en diepe oogstructuren kunnen beschadigen. Daarnaast zouden bewaarmiddelen ook problemen geven bij langdurig gebruik.

BAK blijkt binnen te dringen in gezonde ogen van konijnen, zelfs na een korte blootstelling. BAK werd niet alleen aangetroffen op het oogoppervlak, maar ook in diepere weefsels, vooral in gevoelige structuren die betrokken zijn bij de pathofysiologie van glaucoom, zoals in het trabeculaire netwerk en het gebied van de nervus opticus. Dit alles werd bevestigd door beelden met histologische kleuring [15].

2.3

Mogelijke schadelijke effecten op trabeculumcellen

Er is steeds meer bewijs dat BAK de trabeculumcellen kan aantasten. BAK kan een aanzienlijk toxisch, pro-oxidatief en/of pro-inflammatoir effect hebben op het trabeculaire netwerk (TN) [3,17]. Korte blootstelling van gekweekte humane TN-cellen aan een lage concentratie BAK verhoogde het aantal apoptotische celmarkers en deed de celgroei aanzienlijk afnemen [16]. Bij in vivo experimenten met konijnen werd bevestigd dat topisch aanbrengen van BAK (0,01%), één druppel toegediend tweemaal daags gedurende 5 maanden of één druppel eenmaal daags gedurende 1 maand in een hoge concentratie (BAK 0,2%) een toxisch, pro-oxidatief en/of pro-inflammatoir effect kan hebben op het trabeculaire netwerk (TN) [15]. Het is interessant om te weten dat de expressie van ontstekingsmarkers hoger lijkt te zijn in ogen die zijn blootgesteld aan een langdurige behandeling met een lage dosis dan in ogen blootgesteld aan een korte behandeling met een hoge dosis. Dat geeft aan dat de duur van de blootstelling een belangrijk aspect is bij BAK-toxiciteit.

Andere onderzoeken wijzen erop dat beschadigingen aan trabeculumcellen een schadelijk effect op de intraoculaire druk kunnen hebben. Uit een ratmodel is gebleken dat één subconjunctivale injectie met BAK 0,01% een significante stijging in de intraoculaire druk veroorzaakte die 7 dagen aanhield vergeleken met de ogen in de controlegroep.

De afvoermogelijkheid was significant afgenomen in met BAK behandelde ogen vergeleken met controle ogen.

Histologische analyse door middel van TUNEL-labeling liet een verhoogde dichtheid van apoptotische cellen in het trabeculaire netwerk en de iriswortel zien. Deze gegevens wijzen erop dat BAK de intraoculaire druk en de afvoer van kamervocht kan aantasten en dientengevolge de werkzaamheid van de behandeling in gevaar kan brengen [17].

Bij patiënten die eerder werden behandeld met bewaarmiddelhoudende producten, werd in trabeculumstalen -verkregen tijdens chirurgische niet-penetrerende trabeculectomie- een extreem lage dichtheid van trabeculumcellen gezien, evenals cellen die fractalkine (CX3CL1, een cytokine met chemotactische activiteit) en fractalkinereceptoren en hun respectieve mRNA tot expressie brengen [17]. Gelijkaardige resultaten werden getoond in humane van TN afgeleide cellijnen: HTM3 blootgesteld aan BAK veroorzaakte apoptose, oxidatieve stress, expressie van fractalkine en remde de expressie van antiprotectieve chemokines af (SDF-1 en Bcl2) (figuur 2).

Deze bevindingen ondersteunen de hypothese dat medicatie tegen glaucoom door toxiciteit van hun bewaarmiddelen op lange termijn verdere degeneratie kan veroorzaken die de afvoerweerstand vergroot en de werkzaamheid van IOD-verlagende medicatie vermindert met risico op verlies van de visus op lange termijn [15].

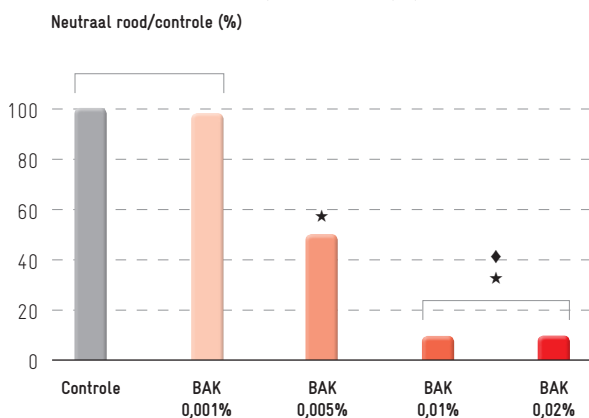
UIT IN VIVO STUDIES IS GEBLEKEN DAT:

- **BAK EEN SIGNIFICANT TOXISCH, PRO-OXIDATIEF EN/OF PRO-INFLAMMATOIR EFFECT KAN HEBBEN OP HET TRABECULAIRE NETWERK.**
- **BEWAARMIDDELEN LANGDURIGE DEGENERATIE VAN DE OOGSTRUCTUREN KUNNEN VEROOZAKEN, WAARDOR DE AFVOERWEERSTAND WORDT VERGROOT EN DE WERKZAAMHEID VAN IOD-VERLAGENDE MEDICATIE WORDT VERMINDERD MET RISICO OP VERLIES VAN DE VISUS OP LANGE TERMIJN.**
- **DEZE EFFECTEN WAARSCHIJNLIJK ONTSTAAN ALS GEVOLG VAN EEN CUMULATIEF DOSISEFFECT BIJ LANGDURIGE TOEDIENING.**

FIG. 2

Effect van BAK op trabeculumcellen (HTM3) bij patiënten behandeld met oogmedicatie met BAK als bewaarmiddel

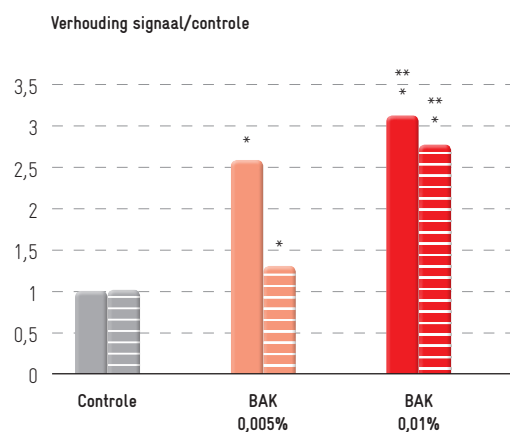
Cellevensvatbaarheid en expressie van apoptosemarkers



Evaluatie van cellevensvatbaarheid van met benzalkonium (BAK) behandelde HTM3-cellen met behulp van de neutraal rood test. De resultaten zijn weergegeven als percentage positieve cellen van de controlegroep.

★ $p < 0,001$ vs. controle
♦ $p < 0,001$ vs. BAK 0,005% (ANOVA)

Afgenomen levensvatbaarheid van trabeculumcellen

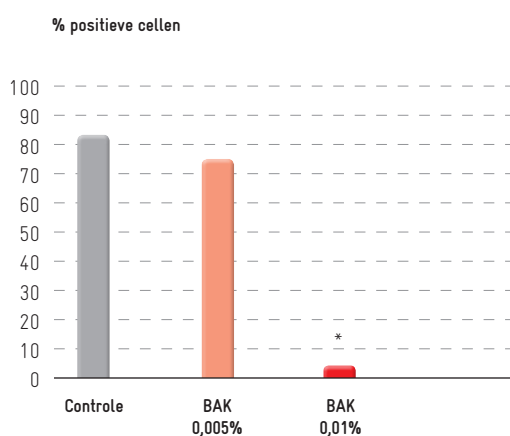


Evaluatie van apoptose bij met BAK behandelde HTM3-cellen met behulp van de YO-PRO-1-test en de Hoechst 33342-test. De resultaten zijn weergegeven als de verhouding signaal/controlen.

● YO-PRO-1-test
● Hoechst 33342-test

* $p < 0,001$ vs. controle
** $p < 0,01$ vs. BAK 0,005% (ANOVA)

Toegenomen apoptose van trabeculumcellen



Flowcytometriemeting van het anti-apoptosemolecuul Bcl2 bij controle- of met BAK gestimuleerde HTM3-cellen. De resultaten zijn weergegeven als percentage positieve cellen.

* $p < 0,001$ vs. controle en BAK 0,005% (ANOVA)

Afgenomen expressie van het anti-apoptosemolecuul (Bcl2) in trabeculumcellen

Bewerkt naar Baudouin et al. [17]



Toxiciteit van bewaarmiddelen en klinische gevolgen

Pr Veva De Groot,

Universitair Ziekenhuis Antwerpen

Als we spreken over intolerantie voor oogdruppels denken we onmiddellijk aan conjunctivale irritatie met het prikkend of branderig gevoel de eerste minuten na instillatie of aan echte allergie. Het kan een reactie zijn op het bewaarmiddel, de werkzame stof of een ander bestanddeel van de oogdruppels.

Echter veel bijwerkingen uiteten zich pas enkele maanden of jaren na het opstarten van de behandeling. Symptomen zijn niet noodzakelijk geassocieerd aan het moment van instillatie en worden daardoor niet in verband gebracht met de oogmedicatie [3].

De aantasting van het oogoppervlak wordt verklaard door een cumulatief effect van langdurige behandelingen met bewaarmiddelhoudende oogproducten. Ze kunnen de levenskwaliteit verminderen, waardoor de therapietrouw in gevaar komt. Bovendien kan BAK de sensibiliteit aantasten, waardoor de patiënt minder klachten gaat uiteten.

Als deze OSD niet wordt gediagnosticeerd en behandeld, kunnen er ernstige bijwerkingen ontstaan die in sommige gevallen de visus bedreigen. Door penetratie van oogdruppels en bewaarmiddelen blijven de effecten niet beperkt tot het oogoppervlak. Ze kunnen ook de diepere structuren zoals tenon en het trabeculair netwerk aantasten.

De European Glaucoma Society heeft erkend dat het langdurig gebruik van BAK de succesratio van een filterende chirurgie verlaagt. Dus zeker voor chronische behandelingen als glaucoom dienen bewaarmiddelen vermeden te worden als er alternatieven voor handen zijn.

Aandoeningen van het oogoppervlak (OSD Ocular Surface Disease)

Medische behandeling van chronische oogziekten zoals glaucoom kan leiden tot aandoeningen van het oogoppervlak (OSD, ocular surface disease), met verschillende aandoeningen die de oogleden, de conjunctiva en/of het meerlagige corneaoppervlak aantasten. De symptomen bestaan uit een branderig gevoel, roodheid, irritatie, vermoeidheid, wisselende gezichtsscherpte, infectie en mogelijk visusverlies [20]. Conjunctivale hyperemie, een afgenomen traanproductie en -functie, en oppervlakkige keratitis punctata zijn de vaakst voorkomende verschijnselen die worden gezien tijdens routinematig klinisch onderzoek [21].

Recente cross-sectionele studies in Europa en de VS hebben een consistente prevalentie aangetoond van ongeveer 50% (van 40% tot 60%) oogoppervlakaandoeningen (OSD) bij patiënten die werden behandeld met topische glaucoommedicatie [22-24].

In een prospectieve, observationele, multicentrische studie bij 630 patiënten die werden behandeld met topische, IOD-verlagende oogdruppels had 48,5% van de patiënten symptomen van oogoppervlakaandoeningen, 13,8% daarvan met ernstige OSD [24]. In een andere cross-sectionele studie [23] werd bij 60 patiënten (59%) de prevalentie van ernstige OSD geschat op 27% (figuur 3).

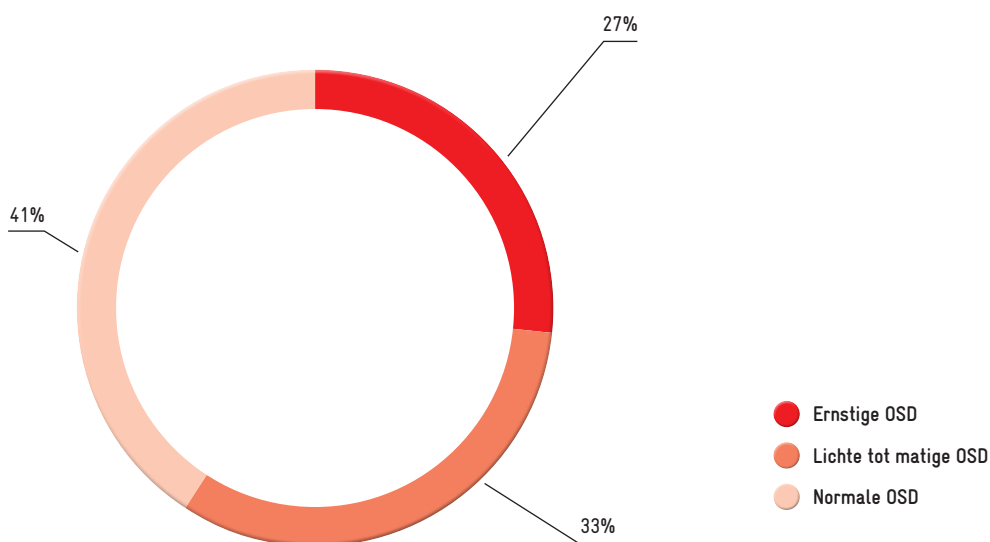


FIG. 3

Prevalentie van oogoppervlakaandoeningen bij patiënten behandeld met bewaarmiddelhoudende oogmedicatie

Bewerkt naar Leung et al. [23]

Deze symptomen zijn hoofdzakelijk het gevolg van de aanwezigheid van bewaarmiddelen in oogmedicatie. In een studie met 4107 glaucoompatiënten die werden behandeld met bewaarmiddelhoudende of bewaarmiddelvrije oogdruppels kwamen symptomen zoals ongemak bij de instillatie, het gevoel van een vreemd lichaam, droge ogen en prikkende ogen vaker voor met bewaarmiddelhoudende dan met bewaarmiddelvrije oogdruppels. Bij oogonderzoek kwamen gelijkaardige klinische verschijnselen vaker voor met bewaarmiddelhoudende oogdruppels dan met bewaarmiddelvrije oogdruppels [25].

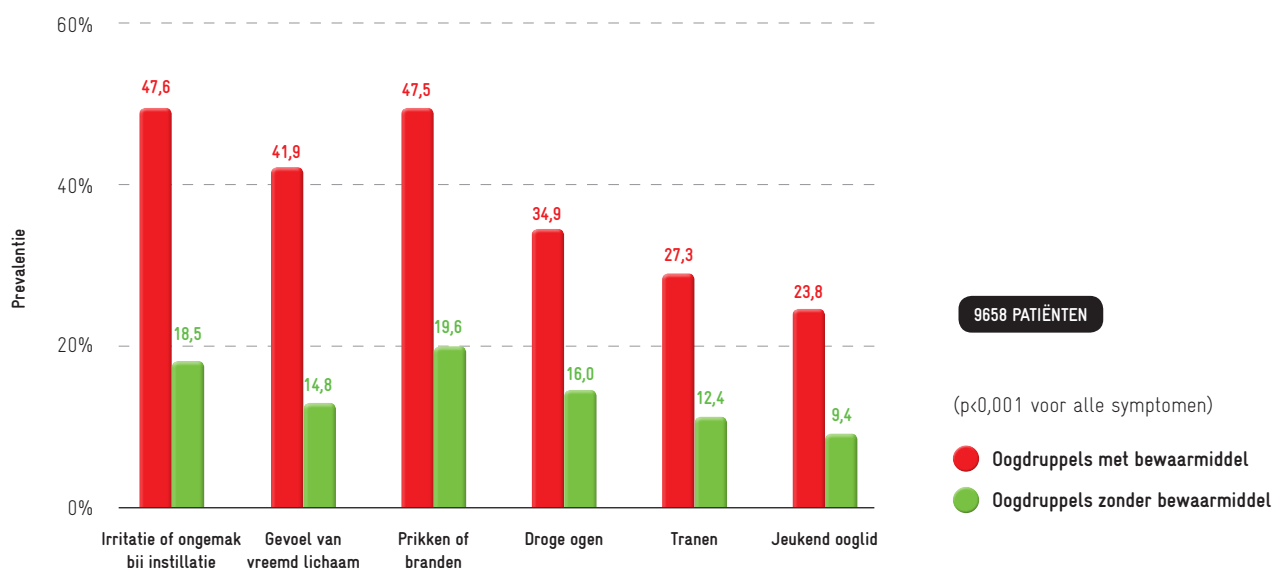
In een andere multinationale, epidemiologische studie onder 9658 patiënten die oogdruppels met bèta-blokkers gebruikten, werd onderzoek gedaan naar door de patiënt gerapporteerde tekenen ter hoogte van de oogleden, de conjunctiva en de cornea. In totaal gebruikte 74% van de patiënten druppels met bewaarmiddel en 12% druppels zonder bewaarmiddel.

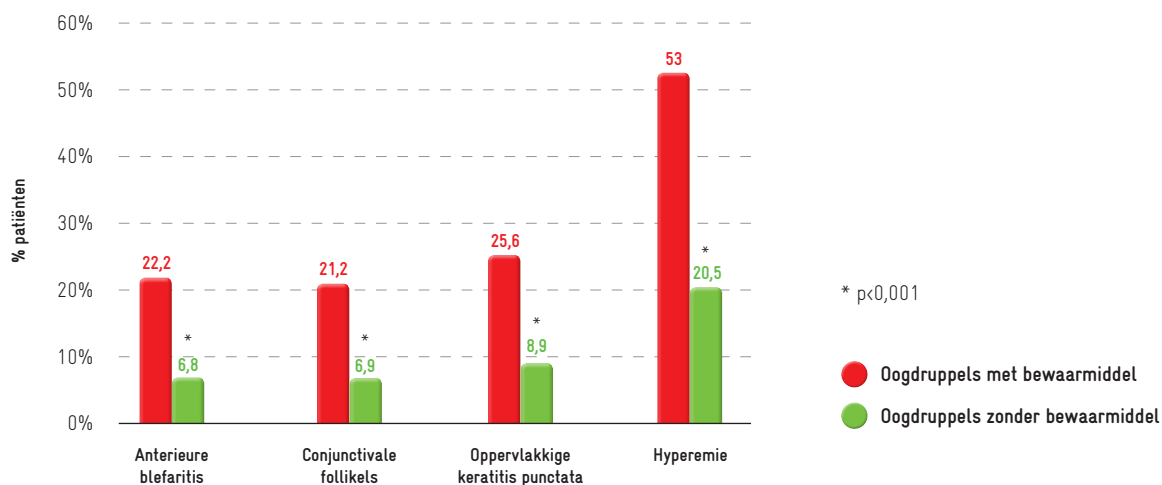
Gerapporteerde symptomen, evenals alle tekenen ter hoogte van de oogleden, conjunctiva en cornea, kwamen significant vaker voor bij patiënten die bewaarmiddelhoudende druppels gebruikten dan bij degenen die druppels zonder bewaarmiddel gebruikten (figuur 4 en 5). Patiënten die het aantal bewaarmiddelen verminderden of overschakelden naar bewaarmiddelvrije druppels ondervonden een significante verbetering van hun symptomen en de klinische verschijnselen. De vaakst voorkomende symptomen bij patiënten behandeld met bewaarmiddelhoudende oogdruppels vergeleken met bewaarmiddelvrije oogdruppels waren irritatie en ongemak (48% versus 19%), het gevoel van een vreemd lichaam (42% versus 15%), een branderig gevoel (48% versus 20%) en een droog gevoel (35% versus 16%) [26]. Samengevat gaan bewaarmiddelvrije oogdruppels significant minder gepaard met oculaire symptomen en irritatieverschijnselen dan bewaarmiddelhoudende oogdruppels.

FIG. 4

Frequentie van oculaire symptomen tijdens of na de instillaties, bij patiënten behandeld met bewaarmiddelhoudende of bewaarmiddelvrije glaucoommedicatie

Bewerkt naar Jaenen et al. (26)





Frequentie van oculaire tekenen bij patiënten met bewaarmiddelhoudende of bewaarmiddelvrije glaucoommedicatie

Bewerkt naar Jaenen et al. (26)

FIG. 5

Bij ogen die worden blootgesteld aan bewaarmiddelen kunnen ernstigere oogreacties ontstaan. Er is aangetoond dat langdurig gebruik van glaucoommedicatie vroeger inkorten en krimpen van de conjunctiva veroorzaakt. Dat kan gepaard gaan met een pseudo-pemfigoïd oogaandoening of overgaan in ernstige conjunctivitis met littekenvorming en blijvende opaciteit van de cornea [27].

Er is ook toxische endotheeldegeneratie bij oogoppervlakaandoeningen die werden behandeld met topische BAK-houdende medicatie beschreven [28]. Bij een reeks van 145 patiënten met pseudopemfigoïd hebben Thorne et al. aangetoond dat blootstelling aan oogdruppels voor glaucoom de belangrijkste oorzaak van pseudopemfigoïd was. Bij bijna alle gemelde gevallen (97,4%) was er een verband met medicatie tegen glaucoom [29].

ERNSTIGE OOGREACTIES VEROOorzaakt DOOR BEWAARMIDDELEN ZIJN ONDER ANDERE:

- VROEG INKORTEN EN KRIMPEN VAN DE CONJUNCTIVA
- TOXISCHE ENDOTHEELDEGENERATIE
- PSEUDO-PEMFIGOÏD OOGAANDOENING

DEZE STUDIES ONDERBOUWEN DUIDELIJK DAT GEBRUIK VAN BEWAARMIDDELVRIJE OOGDRUPPELS SIGNIFICANT MINDER VAAK GEPAARD GAAT MET OCULAIRE SYMPTOMEN BIJ PATIËNTEN DIE WORDEN BEHANDELD MET GLAUCOOMMEDICATIE.

Verminderde gevoeligheid van de cornea

Hoewel het meeste onderzoek gericht is op het oogoppervlak, zijn er ook studies die erop wijzen dat BAK ook de gevoeligheid van de cornea kan verminderen. Dit suggereert de zorgwekkende mogelijkheid dat symptomen van ernstige, mogelijk visusbedreigende oogoppervlakaandoeningen gemaskeerd kunnen worden door een verminderde gevoeligheid van de cornea [30, 31].

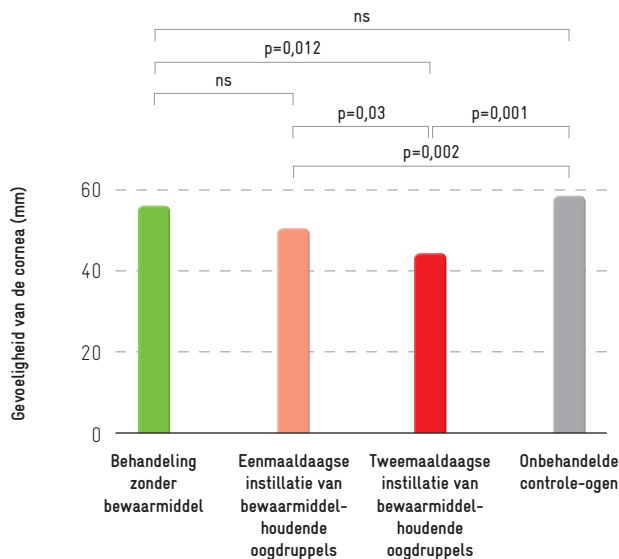
Diverse studies tonen aan dat de gevoeligheid van de cornea van patiënten behandeld met glaucoommedicatie minder was dan bij onbehandelde patiënten. Met behulp van in vivo confocale microscopie zagen Martone et al. [30] een afgenomen dichtheid van epitheelcellen bij glaucoompatiënten die gedurende ten minste 12 maanden werden behandeld met bewaarmiddelhoudende oogdruppels vergeleken met patiënten die werden behandeld met oogdruppels zonder bewaarmiddel. In tegenstelling daarmee was de dichtheid van basale epitheelcellen toegenomen en was de activatie van keratocyten in het stroma en het aantal korrels significant hoger bij glaucoomgroepen met bewaarmiddel. Ze troffen ook een lager aantal subbasale zenuwen aan. Uit deze studie blijkt een significant lagere gevoeligheid van de cornea bij patiënten behandeld met bewaarmiddelhoudende glaucoomdruppels dan bij onbehandelde patiënten of patiënten behandeld met oogdruppels zonder bewaarmiddel. De afgenomen dichtheid van oppervlakkige epitheelcellen in alle groepen glaucoompatiënten, met uitzondering van de bewaarmiddelvrije groep, kan te maken hebben met het toxische effect van BAK, volgens het volgende voorgestelde mechanisme:

- Toegenomen dichtheid van epitheelcellen, toe te wijzen aan een proliferatieprikkel vanuit de oppervlakkige laag.
- Veranderingen van het stroma door wijzigingen in epitheelcellen.
- Ontstekingsproces op het oogoppervlak en inductie van apoptose van stromacellen en een verhoogde stromale proteolytische activiteit.

- Stimulatie van celproliferatie, leidend tot activatie van keratocyten en secretie van neurale groeifactoren die bijdragen aan veranderingen in het aantal en de vorm van de zenuwen.

Patiënten op glaucoommedicatie hadden inderdaad minder subbasale corneazenuwen dan de controlegroep. Zenuwvezels zijn belangrijk voor corneatrofociteit en helpen het corneaoppervlak gezond te houden. Het lagere aantal alsook de afgenomen dichtheid van zenuwen op subbasaal niveau kunnen een verklaring zijn voor de waargenomen afgenomen gevoeligheid van de cornea in de groep met glaucoombehandeling.

In een andere studie hebben van Went et al. [31] de gevoeligheid van de cornea bij patiënten behandeld met IOD-verlagende medicatie (N=35) vergeleken met die van onbehandelde patiënten (N=9). De gevoeligheid van de cornea werd gemeten met de Cochet-Bonnet esthesiometer. De behandelde patiënten werden verdeeld in drie groepen, naar het dagelijkse aantal bewaarmiddelhoudende oogdruppels (0, 1 en ≥ 2). Zoals te zien is in figuur 6 bedroeg de gevoeligheid van de cornea bij onbehandelde patiënten $58,8 \pm 2,8$ mm, en bij patiënten zonder, met één en twee of meer instillaties met bewaarmiddelhoudende oogdruppels respectievelijk $56,2 \pm 5,2$ mm, $50,3 \pm 12,5$ mm en $44,3 \pm 13,6$ mm. De gevoeligheid van de cornea bij patiënten die werden behandeld met bewaarmiddelhoudende oogdruppels was significant minder dan die bij onbehandelde patiënten ($p < 0,001$) en bij patiënten behandeld met oogdruppels zonder bewaarmiddel ($p = 0,012$). Het is interessant om te zien dat de gevoeligheid van de cornea bij patiënten behandeld met IOD-verlagende medicatie negatief gecorreleerd was aan het aantal instillaties met bewaarmiddelhoudende oogdruppels ($r = -0,390$, $p < 0,001$) en de behandelduur ($r = -0,357$; $p = 0,001$) wat overeenkomt met een cumulatief effect van BAK-geïnduceerde toxiciteit. Consistente resultaten werden ook gemeld door Labbé et al. [32].



In deze studie werden 35 patiënten met glaucoom of oculaire hypertensie en 9 onbehandelde patiënten geanalyseerd op gevoeligheid van de cornea. De gevoeligheid van de cornea was bij BAK-houdende oogdruppels minder dan bij bewaarmiddelvrije oogdruppels of onbehandelde controle-ogen.

FIG. 6

Verminderde gevoeligheid van de cornea bij glaucoompatiënten behandeld met bewaarmiddelhoudende oogdruppels vergeleken met onbehandelde patiënten of patiënten behandeld met bewaarmiddelvrije oogdruppels

Bewerkt naar Van Went et al. [31]

CONCLUSIE: BAK VERMINDERT DE GEVOELIGHEID VAN DE CORNEA OP EEN DOSIS- EN TIJDSAFHANKELIJKE MANIER, WAT OVEREENKOMT MET EEN CUMULATIEF EFFECT VAN BAK-GEÏNDUCEERDE TOXICITEIT.

3.3 Resultaat van filtrerende chirurgie

Oogartsen kunnen bij een ongecontroleerde IOD of wanneer een chronische behandeling met oogdruppels niet goed verdragen wordt, een filtrerende chirurgie voorstellen. De conjunctiva speelt een belangrijke rol bij filtrerende chirurgie. Het is gekend dat er zich bij een gezonde conjunctiva afvoerkanaaltjes kunnen vormen en dat er minder kans is op ontsteking en littekenweefselvorming, die vaak de oorzaak van een mislukte glaucoomfiltratie zijn.

Eerder onderzoek in de jaren negentig wees erop dat langdurige behandeling met glaucoommedicatie het risico op mislukken van toekomstige filtrerende chirurgie verhoogt [34].

BAK is vermoedelijk de meest waarschijnlijke oorzaak voor het mislukken van filtrerende chirurgie [3].

Een recente studie toonde een dosis-responscurve aan voor de hoeveelheid preoperatieve blootstelling aan BAK en mislukken van een trabeculectomie.

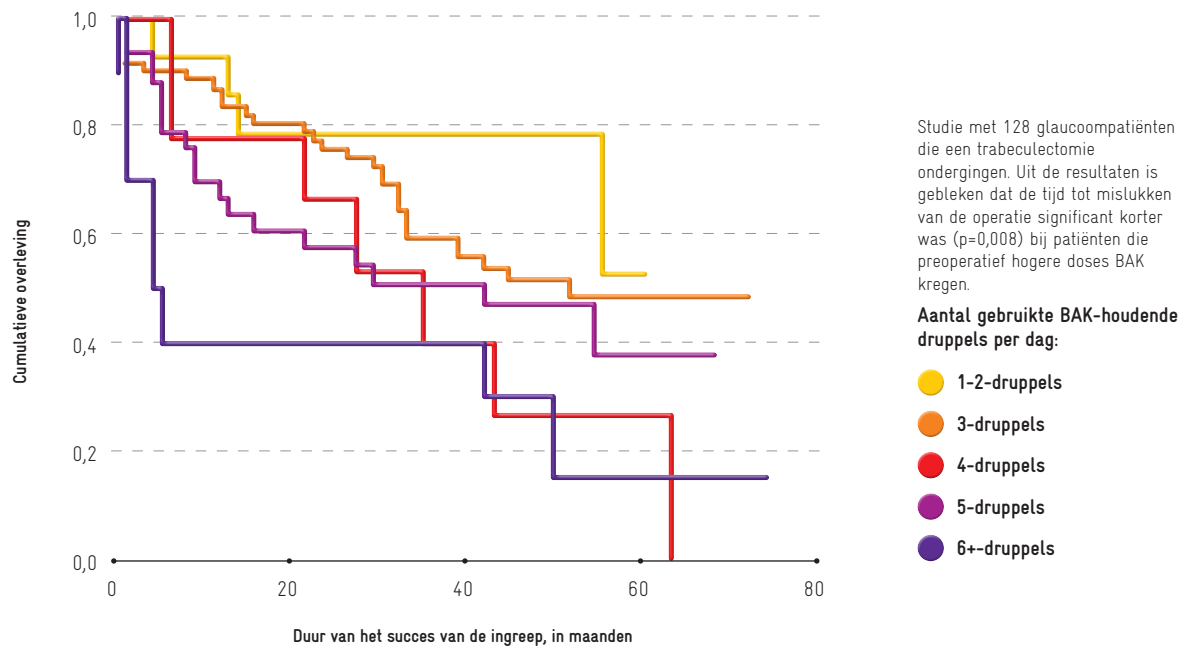
De studie was gebaseerd op een review van retrospectieve gegevens van 128 glaucoompatiënten die tussen 2004 en 2006 een trabeculectomie hadden ondergaan. De criteria voor mislukken van de operatie bestonden uit onvoldoende drukverlaging of noodzaak voor een postoperatieve laserbehandeling (trabeculoplastiek) tegen oculaire hypertensie, toediening van 5-fluoruracil of een herhaling van de operatie. De gemiddelde bestaansduur ($\pm$ SD) van glaucoom was $8,2 \pm 5,5$ jaar, variërend van 4 maanden tot 34,8 jaar. De gemiddelde postoperatieve follow-up duur bedroeg $4,3 \pm 1,0$ jaar,

variërend van 2,0 tot 6,3 jaar. De BAK-concentratie in de medicatie die in deze studie werd gebruikt, varieerde van 0,005% tot 0,02%.

De patiënten kregen tussen de 1 en 8 BAK-houdende oogdruppels per dag met een mediaan van 3. De analyse liet zien dat de operatie volledig was geslaagd bij 48% van de patiënten. Met multivariate overlevingsmodellen werd aangetoond dat de tijd tot mislukken van de operatie bij hogere preoperatieve dagelijkse doses BAK korter was dan bij patiënten die minder aan BAK waren

blootgesteld ($p=0,008$) (figuur 7). Voor elke extra druppel met BAK stijgt het risico op vroeg mislukken met factor 1,21.

Deze studie geeft aan dat een grotere hoeveelheid dagelijks gebruikte bewaarmiddelhoudende druppels het risico op mislukken van de operatie verhoogt. Hoewel het mechanisme niet duidelijk is, is het mogelijk dat ontsteking en fibrose het risico op blokkering van de afvoer verhogen en de operaties daarom eerder mislukken [35].



Kaplan-Meier-overlevingsanalyse voor het resultaat van glaucoomoperaties, gestratificeerd naar blootstelling aan benzalkoniumchloride (BAK)

Bewerkt naar Boimer et al. [35]

FIG. 7

- LANGDURIGE BEHANDELING MET BEWAARMIDDELHOUDENDE GLAUCOOMMEDICATIE GAAT GEPAARD MET EEN VERHOOGD RISICO OP MISLUKKEN VAN FILTERENDE CHIRURGIE
- HET RESULTAAT VAN DE GLAUCOOMOPERATIE IS AFHANKELIJK VAN HET AANTAL GEBRUIKTE BAK-HOUDENDE OOGDRUPPELS: VOOR ELKE EXTRA BAK-HOUDENDE DRUPPEL STIJGT HET RISICO OP VROEG MISLUKKEN MET 21%

Ontstaan van cataract

Hoewel de effecten van BAK zich over het algemeen manifesteren als oogoppervlakaandoeningen, is er ook enige ervaring dat BAK betrokken kan zijn bij het ontstaan van cataract. Het is nog niet definitief, maar het bewijs dat glaucoommedicatie over het algemeen (in plaats van een bepaalde werkzame stof) gepaard gaat met een verhoogd risico op cataract (oddsratio 1,56), wijst op een dergelijk verband. Er werden geen aanwijzingen gevonden voor een algemeen effect van topische oogdrukverlagende medicatie op de opaciteit van de lens of de visusfunctie [36].

Toxiciteit van bewaarmiddelen en klinische gevolgen

Dr. Anna-Maria Stevens

Stevens Oogheelkunde, Deinze

Zoals mijn collega's meldden, lijkt BAK betrokken te zijn bij OSD bij glaucoompatiënten die oogdruppels met bewaarmiddel gebruiken, omdat hun toediening weefselveranderingen induceert, zoals hieronder beschreven:

Histopathologische veranderingen veroorzaakt door glaucoommedicatie met bewaarmiddel (BAK)

Afname van het aantal slijmbekercellen	Toename van het aantal subepitheliale fibroblasten
Keratinisatie van epitheel	Subepitheliale fibrose
Squameuze metaplasie	Afname van intravasculaire ruimten
Verlies van microvilli	Toename van het aantal subepitheliale lymfocyten en plasmocyten
Toename van het aantal desmosomen	Verdikking van de basale membraan
Bulleuze epitheeldystrofie	Immunoglobuline neerslag op de basale membraan

Deze weefselveranderingen zijn aanvankelijk niet zo zichtbaar en verschijnen meestal pas na langdurig gebruik van oogdruppels met bewaarmiddel. Maar de gevolgen voor de patiënt zijn reëel en wel degelijk bewezen. Volgens een in België uitgevoerd onderzoek (bij 30 oftalmologen) is intolerantie de tweede belangrijkste reden voor de wijziging van de behandeling. Nagenoeg twee derde van de patiënten moet zijn of haar behandeling veranderen vanwege lokale bijwerkingen of intolerantie. Het is echter ook belangrijk om een onderscheid te maken tussen de gevolgen van de bewaarmiddelen

en de gevolgen van het werkzame bestanddeel en de hulpstoffen. Niet alle lokale bijwerkingen worden geïnduceerd door bewaarmiddelen. Maar glaucoombehandeling is chronisch en dus zal de behandeling voor een aantal van de patiënten levenslang zijn! Op basis van een eenvoudig scenario kunnen we de volgende simpele berekening maken: indien een patiënt gedurende 20 jaar elke dag monotherapie in beide ogen toepast, betekent dit dat hij 14.600 druppels of meer dan 0,5 liter oogdruppels zal indruppelen. Volgens de EGS-richtlijnen mag de

glaucoombehandeling niet alleen gebaseerd zijn op de intra-oculaire drukdaling, maar moeten ook de levenskwaliteit van de patiënt en de kosten van de medicatie in aanmerking worden genomen. Talrijke studies hebben aangetoond dat oogdruppels zonder bewaarmiddel dezelfde drukdaling bewerkstelligen als oogdruppels met bewaarmiddel. Bovendien hebben prof. Stalmans en medewerkers aangetoond dat de overschakeling van een product met bewaarmiddel naar een product zonder bewaarmiddel de levenskwaliteit en tevredenheid van de patiënt verbetert. Het feit dat druppels zonder bewaarmiddel beter verdragen worden door de patiënt, leidt tot een verhoogde therapietrouw. Een betere therapietrouw zal zich op zijn beurt vertalen in een betere drukcontrole op lange termijn. Het is dan ook niet verwonderlijk dat patiënten op monotherapie zonder bewaarmiddelen langere tijd op monotherapie kunnen blijven dan patiënten die hetzelfde product met bewaarmiddel krijgen (Schirmer et al 2010). Dit impliceert dat bij

een gebrek aan effectieve controle van de oogdruk bij een patiënt onder medicatie er 2 mogelijkheden zijn: ofwel verdraagt patiënt de oogdruppel niet goed en is hij/zij derhalve minder geneigd om de medicatie op correcte wijze te nemen, ofwel is het actief product inderdaad niet werkzaam bij deze patiënt. Met andere woorden, een gebrek aan werkzaamheid is niet noodzakelijk te wijten aan non-response, mogelijk is de aanwezigheid van bewaarmiddel de boosdoener. Uitschakelen van het bewaarmiddel in eerste instantie is dan ook zinvoller dan meteen overschakelen naar een werkzaam product van een andere klasse.

In de wetenschap dat de gemiddelde therapietrouw van glaucoompatiënten daalt met het aantal druppels per dag en de aanwezigheid van OSD, verdient het dan ook de voorkeur te starten met een oogdruppel zonder bewaarmiddel, zeker nu de kostprijs geen probleem meer is.

Ontsteking van de voorste oogkamer en cystoïd maculaoedeem

3.5

Miyake et al. hebben er al eerder op gewezen dat benzalkoniumchloride de veroorzakende factor was voor een stoornis van de bloed-kamervochtbarrière bij vroege postoperatieve pseudofakie en dat het de incidentie van angiografisch zichtbaar cystoïd maculaoedeem (CMO) verhoogt [37, 38].

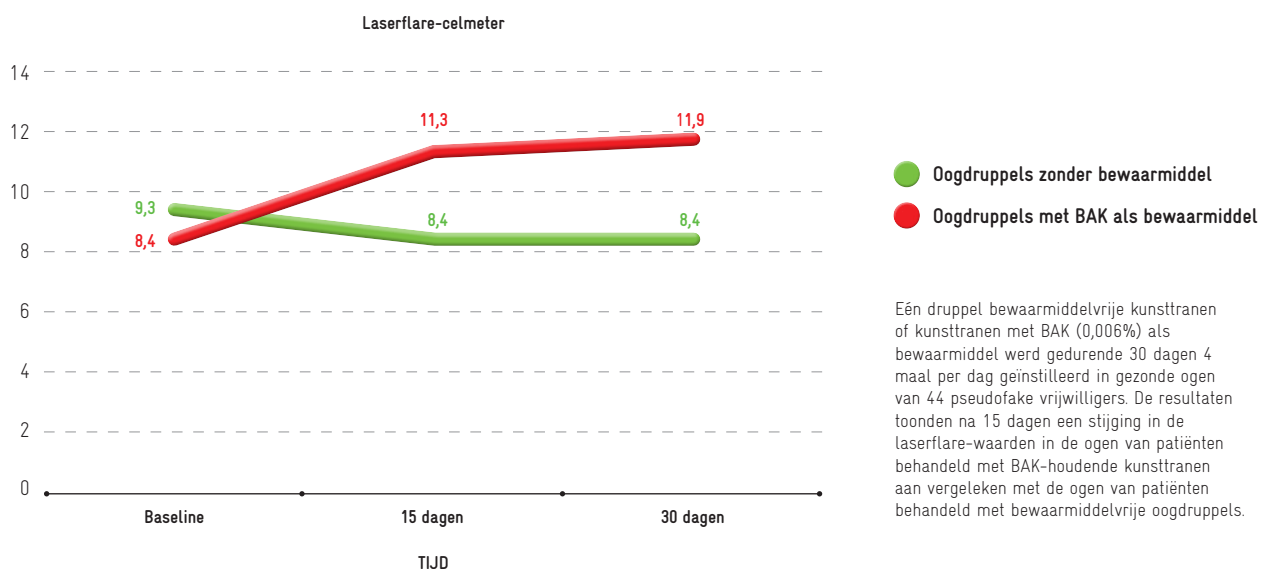
In een recente, prospectieve, gerandomiseerde, voor de onderzoeker blinde, vergelijkende studie is bevestigd dat korte blootstelling aan BAK een stoornis van de bloed-kamervochtbarrière in pseudofake ogen kan veroorzaken [39]. Bij instillatie van één druppel kunsttranen met benzalkoniumchloride (BAK, 0,006%) 4 maal daags

gedurende 30 dagen werd er na 15 dagen een statistisch significante ($p=0,017$) stijging in de laserflare-metingen waargenomen (van $8,4\pm 2,7$ tot $11,4\pm 5,1$ f/ms) vergeleken met de ogen van patiënten die werden behandeld met oogdruppels zonder bewaarmiddel (van $9,3\pm 2,6$ tot $8,4\pm 2,8$ f/ms) (figuur 8). Na 30 dagen behield de groep met BAK-bewaarmiddel significant hogere gemiddelde flare-waarden ($11,9\pm 5,9$ f/ms) dan bij de baseline ($p=0,043$). Deze studie geeft aan dat BAK een stoornis van de bloed-kamervochtbarrière kan veroorzaken, en dat daarom voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van oogdruppels met BAK als bewaarmiddel in pseudofake ogen.

FIG. 8

Effect van BAK op de bloed-kamervochtbarrière bij pseudofake ogen. Gemiddelde laserflare-waarden vóór de blootstelling aan de behandeling en na blootstelling aan oogdruppels met en zonder bewaarmiddel

Bewerkt naar Abe et al. [39]



In een andere gerandomiseerde, prospectieve, enkelblinde studie is aangetoond dat kortdurende toediening van BAK bij patiënten met oculaire hypertensie ontstekingen veroorzaakt in het voorste segment van voorheen onbehandelde patiënten bij wie de bloed-kamervochtbarrière niet was aangetast door een recente intraoculaire operatie [40]. De patiënten (N=28) werden gedurende 1 maand tweemaal per dag behandeld met een bewaarmiddelhoudende bètablokker met 0,01% BAK in het ene oog of een bewaarmiddelvrije bètablokker in het andere oog. Na de behandeling waren de gemiddelde flare-waarden significant

hoger dan bij de baseline ($p < 0,001$) in de ogen die werden behandeld met bewaarmiddelhoudende bètablokker-oogdruppels en het verschil tussen de groepen was statistisch significant ($p = 0,003$).

BAK kan dus een snelle stoornis van de bloed-kamervochtbarrière veroorzaken en in dit geval kan het ontstekingsmediatoren in de voorste kamer en het glasvocht doen ontstaan. Deze ontstekingsmediatoren kunnen op hun beurt weer de bloed-retinabarrière verstoren, wat na verloop van tijd een verhoogde incidentie van cystoïd macula oedeem tot gevolg kan hebben.

CONCLUSIE: BAK KAN EEN STOORNIS VAN DE BLOED-KAMERVOCHTBARRIÈRE BIJ PSEUDOFKE OGEN VEROOZAKEN.

DAAROM IS VOORZICHTIGHEID GEBODEN BIJ HET GEBRUIK VAN OOGDRUPPELS MET BAK ALS BEWAARMIDDEL BIJ PSEUDOFKE OGEN.

Andere gevolgen

3.6.1 Invloed op de levenskwaliteit van de patiënt

Hoewel de oogsymptomen zoals een branderig gevoel, roodheid, irritatie, vermoeidheid en een wisselende gezichtsscherpte, meestal licht tot matig zijn, hebben ze vaak een negatieve invloed op de levenskwaliteit (QoL, Quality of Life) bij patiënten die worden behandeld met geconserveerde oogdruppels. 62,4% (figuur 9) van de patiënten die werden behandeld met IOD-verlagende oogdruppels klaagde over ongewenste oogeffecten zoals een branderig gevoel (25,4%), wazig zien (20,8%) en tranen (20,2%) [41]. In deze studie had de slechte visusgerelateerde QoL te maken met bijwerkingen van topische geneesmiddelen (figuur 9). In een andere studie bij patiënten met glaucoom of oculaire hypertensie werd een statistisch significant verband aangetoond tussen de OSDI (Ocular Surface Disease Index)-score en de QoL, gemeten

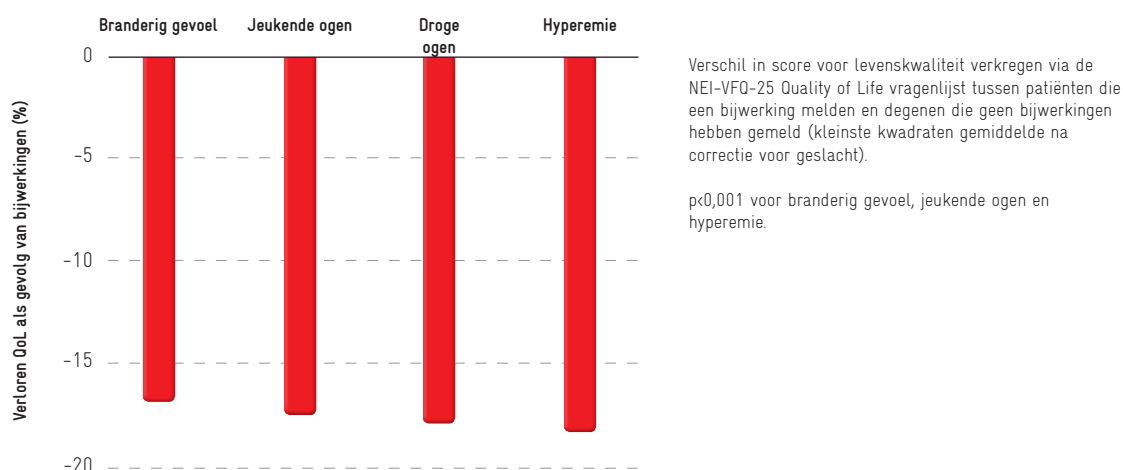
aan de hand van de Glaucoma Quality of Life-15 vragenlijst. OSD kwam vaker voor bij patiënten met een toenemende ernst van glaucoom en gaat gepaard met een slechtere glaucoom-gerelateerde QoL en een hogere blootstelling aan BAK [42].

Gemeten met de Glaucoma Symptom Scale werd een statistisch significante ($p < 0,01$) verbetering in de levenskwaliteit bereikt door over te schakelen van een bewaarmiddelhoudende naar een bewaarmiddelvrije behandeling bij glaucoompatiënten. De scores voor symptomen en functioneren waren 8 weken na de overschakeling significant verbeterd ten opzichte van de baseline (respectievelijk +21,2% en +10,3% (Abegao-Pinto, 2014) [43].

Effect van de belangrijkste oogsymptomen en hyperemie op de levenskwaliteit (QoL)

FIG. 9

Bewerkt naar Nordmann et al. [41]



OOGOPPERVLAKAANDOENINGEN KOMEN VAKER VOOR BIJ PATIËNTEN MET EEN TOENEMENDE ERNST VAN GLAUCOOM, GAAN GEPAARD MET EEN SLECHTERE GLAUCOOM-GERELATEERDE LEVENSKWALITEIT EN ZIJN GERELATEERD AAN EEN HOGERE BLOOTSTELLING AAN BAK.

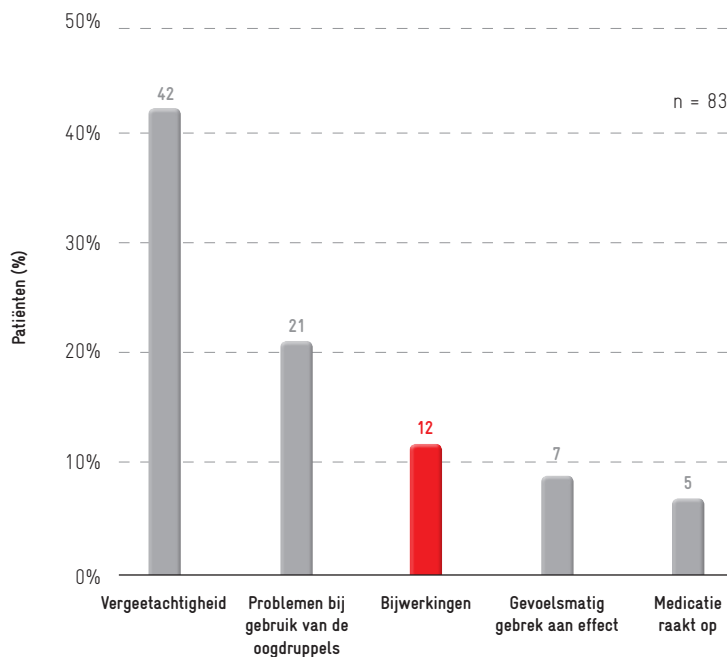
3.6.2 Invloed op de therapietrouw

Diverse studies tonen aan dat de therapietrouw bij glaucoommedicatie consequent slecht is [44 – 47].

Figuur 10 toont aan dat 12% van de patiënten, met oogmedicatie voor glaucoom, bijwerkingen opgeeft als rede voor slechte therapietrouw. Volgens een review van medische dossiers bleef 67% van de patiënten 12 maanden na aanvang van de behandeling therapietrouw (d.w.z. dat de voorgeschreven behandeling niet werd onderbroken) [46]. Bijwerkingen bij patiënten die worden behandeld met IOD-verlagende oogdruppels zijn de op een na vaakst voorkomende reden om over te stappen op andere medicatie na een gebrek aan werkzaamheid [48]. In een recente cross-sectionele studie was 40% van de patiënten eerder gestopt met de behandeling vanwege oogoppervlakaandoeningen en overgestapt op andere oogdruppels, een laserbehandeling, een filterende chirurgie of een aanvullende behandeling [49]. Bewaarmiddelen zijn verantwoordelijk voor minstens enkele van deze lokale bijwerkingen en het verwijderen van

het bewaarmiddel uit de medicatie van de patiënt wordt verondersteld zowel de levenskwaliteit als de therapietrouw te verbeteren [50].

Bij een reeks glaucoompatiënten die refractair waren voor behandeling en die een ernstige oogoppervlakaandoening hadden, leidde het vervangen van de bewaarmiddelhoudende glaucoommedicatie door oogdruppels zonder bewaarmiddel en behandeling van het oogoppervlak (met ooglidhygiëne, topische antibiotica en bewaarmiddelvrije kunsttranen) tot een langdurige controle van de IOD en stabilisatie van het gezichtsveld. Dat geeft aan dat een gezond oogoppervlak helpt glaucoom op lange termijn medisch onder controle te houden, gedeeltelijk dankzij een betere therapietrouw. Het veranderen naar bewaarmiddelvrije oogdruppels heeft waarschijnlijk bijgedragen tot het voorkomen van een filterende chirurgie, waarvan het resultaat ondermijnd kan worden door littekenvorming en ontsteking van de conjunctiva [71].



Redenen voor slechte therapietrouw bij patiënten die worden behandeld met oogmedicatie voor glaucoom

Bewerkt naar Chawla et al. [45]

FIG. 10

Bij allergische conjunctivitis was de therapietrouw gemeten aan de hand van het aantal instillaties per dag significant lager ($p<0,001$) bij patiënten behandeld met bewaarmiddelhoudende oogdruppels, wat overeenkwam met een

significante stijging in het aantal overgeslagen instillaties ($p=0,01$) en een hoger percentage patiënten dat bijwerkingen meldde ($p<0,001$) (figuur 11).

FIG. 11

Bijwerkingen en therapietrouw bij patiënten die medicatie met en zonder bewaarmiddel voor allergische conjunctivitis gebruiken

Bewerkt naar Beden et al. [51]

* $p<0,001$
** $p=0,01$

	Met bewaarmiddel (n=121)	Zonder bewaarmiddel (n=2712)
Patiënten die ten minste één bijwerking meldden	89%	24%*
Aantal instillaties per dag	2,9	3,5*
Percentage patiënten dat de behandeling iedere dag gebruikt	74,8%	82%
Aantal overgeslagen instillaties	4,2	3,6**

CONCLUSIE: VERWIJDERING VAN BEWAARMIDDELEN UIT DE MEDICATIE VAN DE PATIËNT KAN ZOWEL DE LEVENSKWALITEIT ALS DE THERAPIETROUW VERBETEREN.

3.6.3 Invloed op het ziekteverloop

Sommige wetenschappers zijn van mening dat chronische medische behandeling met BAK-houdende geneesmiddelen de toestand van de afvoerkanalen bij glaucoom kan verergeren en het trabeculaire netwerk beschadigt. Daardoor neemt de afvoermogelijkheid af, wat mogelijk bijdraagt tot een verhoogde IOD [17,20].

In een recente studie was de ernst van de oogoppervlakaandoening bij patiënten met oculaire hypertensie of glaucoom significant gecorreleerd aan de intraoculaire druk [49]. De OSD kon zo ernstig zijn dat de glaucoommedicatie moest worden gestaakt. In sommige gevallen werd aangetoond dat de stopzetting een verbetering van de IOD-waarde teweegbracht.

De ernst van de oogoppervlakontsteking kan invloed hebben op de evolutie van de intraoculaire druk, en dus op het verloop van het glaucoom.

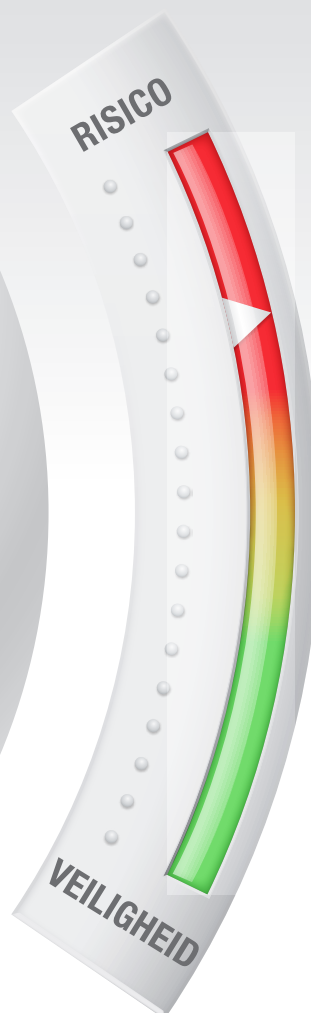
In een andere prospectieve, observationele studie hebben Van Went et al. [52] aangetoond dat oogoppervlakaandoeningen niet alleen een effect op de levenskwaliteit hadden, maar ook op de therapeutische behandeling bij talrijke patiënten die met glaucoommedicatie worden behandeld. Er is gebleken dat de behandeling bij 38% van de patiënten ten minste één keer werd gewijzigd ten gevolge van hun oogoppervlakaandoening. Bij 6 patiënten (6,8%) werd een filteroperatie uitgevoerd en bij 1 patiënt was een selectieve lasertrabeculoplastiek noodzakelijk als gevolg van een ernstige oogoppervlakaandoening waardoor geen oogmedicatie verdragen kon worden.

DE OOGOPPERVLAKAANDOENING KAN ZO ERNSTIG ZIJN DAT DE GLAUCOOMMEDICATIE MOET WORDEN GESTAAKT.

3.6.4 Gevolgen voor diagnostische procedures

Recentelijk werd gemeld dat aandoeningen van het oogoppervlak bij glaucoompatiënten een effect op diagnostische procedures kunnen hebben. Bij patiënten met droge ogen kunnen metingen met nieuwe perimetriemethoden, zoals frequentieverdubbelingstechnologie, perimetrie met lichtsignalen (flikkeringen) en pulsarperimetrie,

beïnvloed worden als gevolg van strooilicht en een verminderde contrastgevoeligheid. Dit kan leiden tot overschatting van niet-bestaande glaucoomprogressie. De auteurs bevelen aan om kunsttranen te gebruiken of over te stappen op bewaarmiddelvrije, IOD-verlagende oogdruppels [53].



- Het aantal geneesmiddelen
- Langdurig gebruik van geneesmiddelen met bewaarmiddel
- De totale blootstelling aan BAK

DIT ZIJN RELEVANTE VOORSPELLERS
VAN OOGAANDOENINGEN

Risicofactoren en gevoeligheid voor toxiciteit door bewaarmiddelen

Pr Nathalie Collignon,

*Professor klinische studies, dienst Glaucoom, afdeling oogziekten,
CHU Sart Tilman, 4000 Luik, België*

Het is alom bekend dat het gebruik van oogdruppels voor glaucoom op lange termijn reeds bestaande aandoeningen van het oogoppervlak (Ocular Surface Diseases, OSD's) kan verergeren, te meer daar de prevalentie ervan in de groep patiënten met glaucoom al hoger is.

Oculaire bijwerkingen zijn meestal mild en worden in het begin van de behandeling vaak onderschat. Afhankelijk van de duur van de behandeling en het aantal gebruikte oogmedicamenten kan er zich nochtans geleidelijk aan een ernstigere aandoening van het oogoppervlak ontwikkelen.

Toxiciteit door bewaarmiddelen in oogmedicatie is nog altijd een onderwerp van discussie. De meeste oogartsen blijven de bijwerkingen van bewaarmiddelen beschouwen als verwaarloosbare oogreacties, vergeleken met de werkzaamheid voor de behandelde aandoeningen zoals oculaire hypertensie en glaucoom, die tot blindheid kunnen leiden.

Volgens de EGS (Europese vereniging voor de behandeling van glaucoom) moet er bijzondere aandacht worden besteed aan patiënten met glaucoom die al een bestaande OSD hebben en aan degenen die na verloop van tijd droge of geïrriteerde ogen krijgen. Het oogoppervlak van de glaucoompatiënt moet zorgvuldig worden geëvalueerd alvorens de behandeling op te starten, en vervolgens ook tijdens de nacontroles.

Dit kan gemakkelijk worden uitgevoerd als aanvulling op het routinematige onderzoek bij glaucoom. Met fluoresceïne kan de BUT worden bepaald, evenals de verkleuring van het hoornvlies en de conjunctiva. Er is eveneens een nieuw hulpmiddel uitgewerkt, de FAST-vragenlijst, om het risico op het ontstaan van een OSD te evalueren. Het invullen van de FAST-vragenlijst duurt korter dan 2 minuten.

Als glaucoomchirurg merk ik dat het gebruik van mitomycine C in de afgelopen jaren aanzienlijk is toegenomen. Het is inmiddels een standaardprocedure tijdens de ingreep geworden om de vorming van de bleb te verbeteren, door fibrose van de conjunctiva tegen te gaan. Tegenwoordig is er bewijs dat het gebruik van BAK fibrose van de conjunctiva veroorzaakt waardoor het slaagpercentage van filterende chirurgie daalt.

Het is zeer tegenstrijdig om een sterk toxisch middel zoals mitomycine C te gebruiken ter vermindering van het effect van bewaarmiddelen, aangezien de belangrijkste moleculen die worden gebruikt voor de behandeling van glaucoom nu verkrijgbaar zijn zonder bewaarmiddelen.

HET IS NOOIT TE LAAT OM TE STOPPEN, MAAR NOG BETER IS ER NOOIT MEE TE BEGINNEN!

4.1

Het cumulatieve effect van toxiciteit door bewaarmiddelen

De farmacokinetiek van BAK in humaan oogweefsel is niet bekend, maar in experimentele studies bij konijnen is aangetoond dat BAK tot 7 dagen in het oogweefsel aanwezig blijft, met een halfwaardetijd van ongeveer 20 uur in cornea- en conjunctivaweefsel en 11 uur in diepere conjunctivastructuren zoals het corneo-conjunctivale epitheel en het stroma en in mindere mate in de iris, de lens, het choroid en de retina [54]. Er wordt aangenomen dat het epitheel als reservoir werkt en het bewaarmiddel geleidelijk aan in het oog afgeeft [55].

AFHANKELIJK VAN DE DUUR VAN DE BLOOTSTELLING KAN ACCUMULATIE VAN BAK VERTRAAGDE, CYTOTOXISCHE, DOSISAFHANKELIJKE EFFECTEN VEROORZAKEN.

Baudouin et al. waren de eersten die hebben aangetoond dat conjunctivale ontsteking toeneemt met het aantal gebruikte behandelingen. Met behulp van conjunctivale impressiecytologie bleek dat patiënten die gedurende ten minste 1 jaar 2 of meer oogdruppels voor glaucoom kregen, een grotere expressie van ontstekingsmarkers hadden dan degenen die gedurende 1 jaar met slechts één bètablokker werden behandeld [56].

Uit epidemiologische gegevens van een Duits register met meer dan 20.000 glaucoompatiënten in 900 centra in heel Duitsland blijkt dat droge ogen vaker voorkomen wanneer 3 of meer geneesmiddelen tegen glaucoom worden gebruikt en dat de incidentie ervan toeneemt met de bestaansduur van het glaucoom [22]. Dit werd ook gerapporteerd door Fechtner et al. [24] in een prospectieve, observationele studie bij 630 Amerikaanse patiënten die werden behandeld met topische IOD-verlagende oogdruppels. De patiënten die één geneesmiddel gebruikten hadden een OSDI-score van $12,9 \pm 13,1$, wat significant lager (beter) was dan bij patiënten die 2 geneesmiddelen ($16,7 \pm 17,0$, $p=0,007$) of 3 geneesmiddelen ($19,4 \pm 18,1$, $p=0,0001$) gebruikten.

In een cross-sectionele studie werd aangetoond

dat 59% van de patiënten met OAG (Open Angle Glaucoma, openhoekglaucoom) of OHT (oculaire hypertensie) in ten minste één oog symptomen meldde. Ernstige symptomen werden gemeld bij 27% van de patiënten, een verminderde traanproductie bij 61% van de patiënten en ernstige traandeficiëntie bij 35%. Lissaminegroenkleuring van de cornea en conjunctiva vertoonde positieve resultaten bij 22% van de patiënten. Een afwijkende traanfilmkwaliteit, beoordeeld met de tear break-up time (TBUT) werd gezien bij 78% van de patiënten en was ernstig bij 65%. Uit een multivariate regressieanalyse is gebleken dat iedere extra BAK-houdende oogdruppel gepaard ging met een ongeveer tweemaal hogere kans op afwijkende resultaten op de test met lissaminegroenkleuring [23]. Dientengevolge hebben patiënten met ernstiger glaucoom die worden behandeld met meerdere oogdruppels met bewaarmiddel een hoger risico op OSD.

Rossi et al. hebben aangetoond dat een abnormale TBUT en keratitis punctata vaker voorkwamen bij een hoger aantal oogdruppels en aantal instillaties per dag [59]. In deze observationele, cross-sectionele studie bij 233 patiënten die topische glaucoommedicatie kregen, was de TBUT afwijkend bij 30,5% van de ogen, was er

sprake van keratitis punctata bij 31,7% en werd een oogoppervlakaandoening aangetoond bij 41,6%. Keratitis kwam vaker voor bij een hoger aantal oogdruppels ($p=0,008$) en een hoger aantal instillaties per dag ($p=0,009$). Met een multivariate

analyse werd aangetoond dat het aantal gebruikte geneesmiddelen, langdurig gebruik van geneesmiddelen met bewaarmiddel en de totale blootstelling aan BAK relevante voorspellers van oogoppervlakaandoeningen waren (tabel 3).

TABEL 3

Risicofactoren voor het ontstaan van oogoppervlakaandoeningen bij patiënten die worden behandeld voor glaucoom of patiënten met oculaire hypertensie

Univariate analyse	p-waarde
Leeftijd	$p=0,04$
Lage IOD	$p=0,03$
Langere behandelduur	$p<0,0001$
Meer blootstelling aan BAK	$p<0,0001$
Slechtste levenskwaliteit	$p<0,01$
Multivariate analyse	p-waarde
Aantal gebruikte geneesmiddelen	$p=0,002$
Langdurig gebruik van geneesmiddelen met bewaarmiddel	$p=0,005$
Totale blootstelling aan BAK	$p<0,001$

Bewerkt naar Rossi et al. [59]

De significante stijging in de prevalentie van verschijnselen van oogoppervlakaandoeningen die werden waargenomen bij patiënten met glaucoom werd bevestigd door Gosh et al. [57]. De tekenen en symptomen van oogoppervlakaandoeningen werden vergeleken tussen een glaucoompopulatie behandeld met oogdruppels ($N=300$) en onbehandelde controlepatiënten ($N=100$). De logistieke regressieanalyse toonde aan dat het aantal glaucoomgeneesmiddelen en de behandelduur belangrijke voorspellers van belangrijke verschijnselen van oogoppervlakaandoeningen waren.

In een recente studie van Baudouin et al. [49] bij patiënten met glaucoom werd een significante OSD gezien bij 51% van de patiënten, waaronder lichte tot matige OSD bij 30% van de patiënten en ernstige OSD bij 21%. De factoren die significant verband hielden met de ernst van de OSD, waren de leeftijd van de patiënt, het aantal gebruikte oogdruppels per dag, veranderingen in de topische

behandelingen in het verleden vanwege intolerantie van het oog, en de IOD die significant hoger was bij een ernstigere oogoppervlakaandoening. Er is gebleken dat 57% van de patiënten die werden behandeld met oogmedicatie voor glaucoom of OHT, sinds minstens 10 jaar een oogoppervlakaandoening had. De prevalentie van OSD was 71% bij patiënten die werden behandeld met 3 of meer geneesmiddelen, 54% bij patiënten behandeld met 2 geneesmiddelen, en 38% bij patiënten met monotherapie.

Evenzo was de prevalentie van OSD (ongeacht de ernst) afhankelijk van het aantal dagelijks gebruikte oogdruppels: 63% bij patiënten die werden behandeld met meer dan 2 druppels per dag, 41% bij degenen met 2 druppels per dag, en 46% bij patiënten met één druppel per dag. De prevalentie van OSD nam toe met het aantal BAK-houdende oogdruppels en met de ernst van het glaucoom (figuur 12).

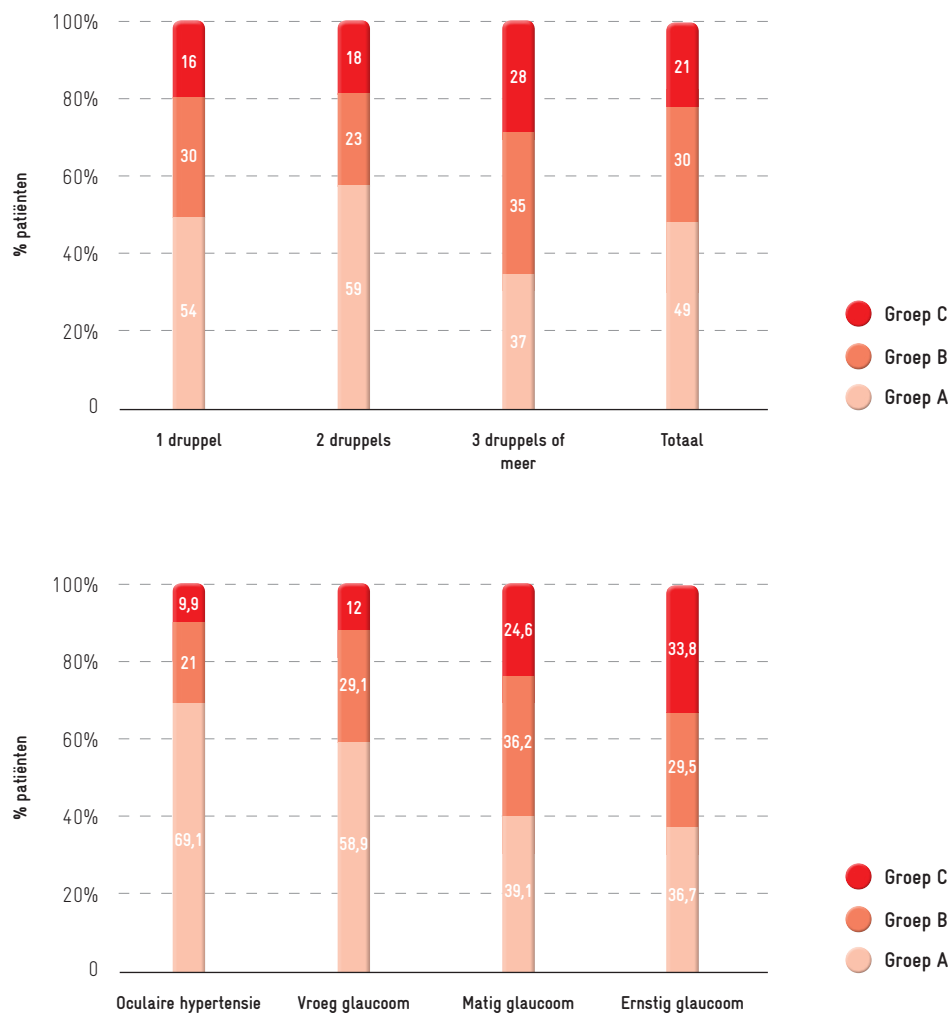


FIG. 12

Toename van de prevalentie van OSD met het aantal BAK-houdende oogdruppels en met de ernst van de aandoening

De groepstoewijzing was gebaseerd op de scores voor oogoppervlaksymptomen, van 0 tot 3 en de scores voor de tekenen van 1 tot 3. De totalen voor gecombineerde ernst van tekenen en symptomen varieerden van 1 tot 30 en de patiënten werden vervolgens ingedeeld in 3 groepen, naar hun totaalscores:

Groep A: score van 1 tot en met 4 (N=254 patiënten),
 Groep B: score van 5 tot en met 10 (N=154 patiënten),
 Groep C: score van 11 tot en met 30 (N=108 patiënten).

Bewerkt naar Baudouin et al. [49]

Bovendien meldde 40% van de patiënten een wijziging in de behandeling in het verleden als gevolg van intolerantie van het oogoppervlak en hield de therapietrouw ook verband met de ernst van de OSD (figuur 13).

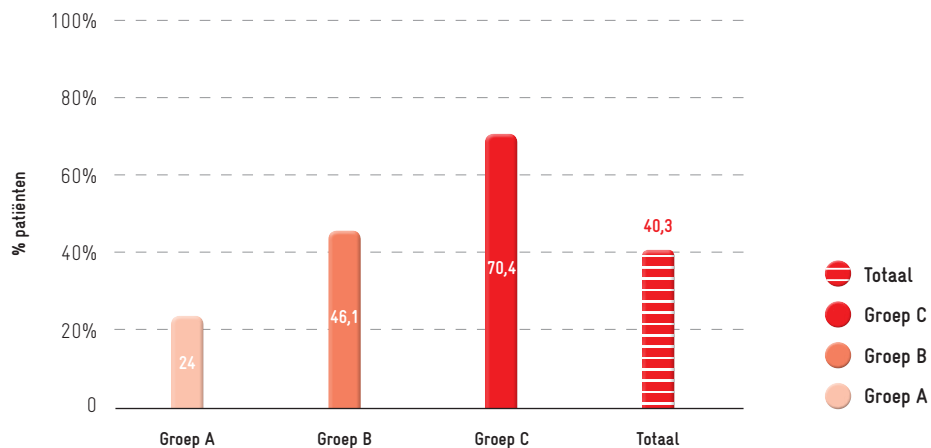


FIG. 13

Cumulatieve effecten van BAK-toxiciteit: verminderde therapietrouw in functie van de ernst van OSD

De groepstoewijzing was gebaseerd op de scores voor oogoppervlaksymptomen, van 0 tot 3 en de scores voor de tekenen van 1 tot 3. De totalen voor gecombineerde ernst van tekenen en symptomen varieerden van 1 tot 30 en de patiënten (516) werden vervolgens ingedeeld in 3 groepen, naar hun totaalscores:

Groep A: score van 1 tot en met 4 (N=254 patiënten),
 Groep B: score van 5 tot en met 10 (N=154 patiënten),
 Groep C: score van 11 tot en met 30 (N=108 patiënten).

Bewerkt naar Baudouin et al. [49]

In een recent cross-sectioneel epidemiologisch onderzoek onder glaucoompatiënten (N=164 patiënten met een gemiddelde ziekte duur van ongeveer 9 jaar) die werden behandeld met prostaglandineanalogen, vertoonde 44% van de patiënten uitgesproken OSD bij oogheelkundig onderzoek en gebruikte 38% kunstmatige traanvervangers. Hoewel 89% van de patiënten tevreden of zeer tevreden over hun glaucoommedicatie was, hield de belangrijkste reden voor ontevredenheid in significante mate verband met de OSD ($p < 0,001$) [85]. Bovendien is het opvallend dat de traanvervangers in meer dan 50% van de gevallen een bewaarmiddel bevatten.

CONCLUSIE: DE PREVALENTIE VAN OSD NAM DUIDELIJK TOE MET HET AANTAL DAGELIJKSE INSTILLATIES EN DE DUUR VAN DE BEHANDELING, WAT HET CUMULATIEVE EFFECT VAN BAK-TOXICITEIT ONDERSTEUNT.

- HET AANTAL DAGELIJKSE INSTILLATIES MET OOGDRUPPELS MET BAK ALS BEWAARMIDDEL DOET DE PREVALENTIE VAN OSD STIJGEN.
- BIJ PATIËNTEN DIE WORDEN BEHANDELD MET BAK-HOUDENDE OOGDRUPPELS IS DE THERAPIETROUW MINDER.
- CUMULATIEVE BLOOTSTELLING AAN OOGDRUPPELS MET BAK ALS BEWAARMIDDEL VERHOOGT DE TRAANOSMOLARITEIT.
- ER IS AANGETOOND DAT IEDERE EXTRA DRUPPEL BAK-HOUDENDE OOGDRUPPELS GEPAARD GAAT MET EEN TWEEMAAL HOGERE KANS OP AFWIJKENDE RESULTATEN OP DE TEST MET LISSAMINEGROENKLEURING.

4.2

Individuele vatbaarheid voor toxiciteit door bewaarmiddelen

Er zijn gevallen waarin het niet kunnen verdragen van bewaarmiddel een groot probleem is [3]. Hieronder vallen reeds bestaande aandoeningen van het oogoppervlak (droge ogen, allergie ...).

4.2.1 Patiënten met droge ogen

Voorafal patiënten met droge ogen hebben een risico omdat als gevolg van de lage traansecretie een hogere concentratie BAK gedurende langere tijd in contact met de cornea kan blijven [61]. Langdurig gebruik van bewaarmiddelhoudende kunsttranen gaat gepaard met een verhoogd risico op bijwerkingen en beschadiging van het epitheeloppervlak en een slechtere therapietrouw vanwege oogirritatie [3].

Experimentele studies met gekweekte conjunctivacellen hebben grotere cytotoxische effecten van BAK uitgewezen bij aandoeningen met hyperosmolariteit en een karakteristiek celdoodproces, waaronder caspaseafhankelijke en -onafhankelijke apoptose en oxidatieve stress [62].

Dit wijst erop dat toediening van BAK in een oog dat al te lijden heeft onder hyperosmolaire aandoeningen toxischer is dan voor een normaal, gezond oogoppervlak. Dit benadrukt ook het belang van het vermijden van bewaarmiddelen zoals BAK, zelfs in lage concentraties, bij patiënten met droge ogen, omdat de cytotoxische effecten van BAK synergetisch werken met hyperosmolariteit. Uitgebreid gebruik van BAK kan op lange termijn, zoals bij glaucoom, geleidelijk aan hyperosmolariteit en instabiliteit van de tranenfilm veroorzaken. Dit kan een verklaring zijn voor de hoge prevalentie van oogoppervlakaandoeningen en droge ogen bij patiënten met glaucoom [22, 24].

OMDAT DE EFFECTEN VAN BEWAARMIDDEL OP DIE VAN DROGE OGEN LIJKEN, WORDEN DIE EFFECTEN GEMAKKELIJK AANZIEN ALS EEN VERERGERING VAN DE ONDERLIGGENDE AANDOENING IN PLAATS VAN EEN TOXICITEITSSYNDROOM.

4.2.2 Patiënten met oogallergieën

De effecten van toxiciteit door bewaarmiddelen treffen ook patiënten met allergische aandoeningen. In een prospectieve cohortstudie werd het optreden van bijwerkingen onderzocht onder 3090 patiënten die oogdruppels met of zonder bewaarmiddel voor allergische conjunctivitis gebruikten.

Bij de patiënten die oogdruppels met bewaarmiddel gebruikten, was de frequentie van bijwerkingen hoger en de therapietrouw slechter [51]. Alle symptomen werden significant minder vaak gemeld door patiënten die oogdruppels zonder bewaarmiddel gebruikten dan door degenen die medicatie met bewaarmiddel gebruikten.

4.2.3 Patiënten met aandoeningen van de Meibomiusklieren

Patiënten met Meibomiusklierdysfunctie (MGD, meibomian gland dysfunction) hebben mogelijk een specifiek risico als gevolg van toxiciteit door bewaarmiddelhoudende oogdruppels, aangezien de samenstelling van de tranen bij dergelijke patiënten al verstoord is en symptomen van oogirritatie, ontsteking en oogoppervlakaandoeningen worden verergerd en nagebootst door toxiciteit als gevolg van bewaarmiddelen [63].

De in 2011 gepubliceerde richtlijnen van de International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction wijzen erop dat patiënten met symptomatische Meibomiusklierdysfunctie kunsttranen moeten krijgen en dat bij frequent gebruik producten zonder bewaarmiddel de voorkeur hebben [64].

4.2.4 Patiënten met oogoperaties

Operaties voor cataract zijn de vaakst voorkomende chirurgische oculaire ingrepen en nemen toe in frequentie met de leeftijd. Tijdens het verloop van een cataractoperatie worden verschillende topische preparaten gebruikt, zoals reinigende middelen (hoofdzakelijk bij patiënten met blefaritis), mydriatica, anesthetica, antibiotica en ontstekingsremmers.

Er treden interacties op tussen de oogoppervlakaandoening en de cataractoperatie: aan de ene kant verergerd de cataractoperatie de oogoppervlakaandoening, ten minste op korte termijn, en aan de andere kant vormt een ernstige oogoppervlakaandoening een risico voor postoperatieve complicaties. Het is duidelijk dat het gebruik van bewaarmiddelhoudende medicatie die oogoppervlakaandoeningen kan verergeren ongewenst is in deze situatie [65].

HET IS BELANGRIJK OM BIJ PATIËNTEN MET CHRONISCHE OOGOPPERVLAKAANDOENINGEN BEWAARMIDDELEN ZOALS BAK TE VERMIJDEN, ZELFS IN LAGE CONCENTRATIES, VANWEGE DE CYTOTOXISCHE EFFECTEN, VOORAL BIJ PATIËNTEN MET:

- DROGE OGEN,
- OOGALLERGIEËN,
- AANDOENINGEN VAN DE MEIBOMIUSKLIEREN,
- OOGOPERATIES (CATARACTOPERATIES, REFRACTIEVE OPERATIES, GLAUCOOMOPERATIES).



Hoe moet het oogoppervlak behandeld worden?

Pr Carina Koppen,

Diensthooft Universitair Ziekenhuis Antwerpen

Zoals hiervoor beschreven zijn aandoeningen van het oogoppervlak een frequent voorkomend probleem bij het voorschrijven van geconserveerde oogdruppels, vooral bij chronisch gebruik. Er zijn sterke aanwijzingen voor een cumulatief toxisch effect van bewaarmiddelen met bijwerkingen die pas na verloop van tijd optreden. Heel vaak bestaan de klachten alleen uit licht tot matig discomfort van het oog; dit kan echter een negatieve invloed hebben op de therapietrouw met de druppeltherapie. Bovendien kan chronische ontsteking van het oogoppervlak, zelfs wanneer deze subklinisch blijft, ernstige gevolgen hebben voornamelijk met het oog op het slagen van een eventuele filterende chirurgie voor glaucoom.

Als oogarts moeten we alert blijven voor aandoeningen van het oogoppervlak bij de glaucoompatiënten die we met druppels behandelen. We dienen de tekenen en symptomen op gepaste wijze in rekening te brengen bij een allesomvattende behandeling van patiënten met glaucoom. De behandeling van glaucoom blijft prioritair maar een evaluatie van het oogoppervlak moet een vast onderdeel zijn van het opvolgingsonderzoek.

Het oogoppervlak kan snel en gemakkelijk worden beoordeeld; we hebben geen hypermoderne toestellen noch tijdrovende metingen nodig. De patiënt vragen naar klachten van oogirritatie of roodheid en naar het gebruik van kunsttranen, een inspectie van oog en oogleden met de spleetlamp, instillatie van fluoresceïne om de conjunctiva, de cornea en de traanfilmstabiliteit te beoordelen duurt niet langer dan één minuut. Een ongecontroleerde intra-oculaire druk kan overigens wijzen op een slechte therapietrouw als gevolg van comfortklachten door bewaarmiddelen.

Een vroege herkenning van de schadelijke effecten van bewaarmiddelen op het oogoppervlak stelt de behandelende arts in staat om in te grijpen vóór de aandoening verergert.

We kunnen op twee manieren omgaan met patiënten die problemen van het oogoppervlak ontwikkelen. De eerste wijze van aanpak is het voorschrijven van druppels om de gevolgen van irritatie en inflammatie te bestrijden. Kunsttranen, anti-allergische of anti-inflammatoire druppels – al of niet met bewaarmiddelen – worden bijgevoegd aan de behandeling. Dit lijkt de snelste keuze tijdens een drukke consultatie maar op termijn is dit niet de beste optie en de klachten zullen mettertijd alleen maar toenemen. Een correcte strategie probeert de oorzaak van de verstoring van het oogoppervlak te identificeren: frequent is deze te vinden in de anti-glaucomateuze medicatie zelf en meer bepaald (maar niet beperkt tot) de aanwezigheid van bewaarmiddelen. Door simpelweg het verwijderen van bewaarmiddelen uit de kernbehandeling zien we maar al te vaak een herstel van het oogoppervlak waarbij ook de patiënttevredenheid en de werkzaamheid van de therapie verbetert. Als we in ons glaucoomvoorschrift zowel de werkzaamheid van de medicatie als de veiligheid voor het oogoppervlak in aanmerking nemen dan zijn we verzekerd van een goede levenskwaliteit voor de patiënt en een verbeterde therapietrouw.

5.1

De add-on strategie

Naast de behandeling van glaucoom is het eveneens belangrijk om te focussen op een behandeling van de onderliggende oogoppervlakaandoening (bijv. droge ogen, blefaritis, rosacea, ...). Behandel mogelijkheden voor droge ogen en aandoeningen van de Meibomiusklieren bestaan uit ooglidhygiëne, kunsttranen zonder bewaarmiddelen, oogdruppels tegen allergieën, ontstekingsremmende oogdruppels, immunomodulators, antibiotica en corticosteroïden [64, 66-69].

Het is mogelijk dat een behandeling van oogoppervlakaandoeningen de tolerantie van de patiënt voor glaucoommedicatie verbetert [70]. Misschien is het echter niet handig voor de patiënten om vier- tot zesmaal daags, twee of drie druppels glaucoommedicatie plus kunsttranen te druppelen. Deze strategie slaat ook niet aan omdat ze de oorzaak van de oogoppervlakpathologie niet aanpakt [2].

Als er aanvullende kunsttranen voor de behandeling van de oogoppervlakaandoening worden gebruikt, is het vanzelfsprekend aanbevolen om voor een preparaat zonder bewaarmiddel te kiezen [86, 87, 88]. Dat is echter voor een aantal oogartsen nog niet altijd logisch, zoals recent is aangegeven in een cross-sectionele studie in Nederland.

Lemij et al. meldden dat 38% van de patiënten met glaucoom of oculaire hypertensie die werden behandeld met prostaglandineanalogen ook kunsttranen gebruikten en dat de kunsttranen bij de helft van de patiënten een bewaarmiddel bevatten. Dat is niet verstandig, aangezien het bewaarmiddel waarschijnlijk een belangrijke rol bij het ontstaan van de OSD heeft gespeeld [85].

Onlangs is in 4 case-reports een gecombineerde aanpak beschreven voor de behandeling van OSD bij patiënten met ernstige OSD en onvoldoende gecontroleerd primaire openkamerhoekglaucoom. De maatregelen om de OSD onder controle te krijgen waren tweemaal daags ooglidhygiëne, een 3 maanden durende kuur met dagelijks 50 mg orale cycline, topische kunsttranen 4 tot 6 maal daags en bewaarmiddelvrije equivalenten van topische glaucoommedicatie. De patiënten werden maximaal 24 maanden na de interventie beoordeeld. Bij alle patiënten resulteerde de behandeling in een duidelijke symptomatische en klinische verbetering van het oogoppervlak met een afname van hyperemie, Meibomiusklierdysfunctie en oppervlakkige keratopathie. Ook trad er bij alle patiënten een daling in de IOD op, waardoor de noodzaak voor een filteroperatie bij glaucoom tijdens de studieperiode afgewend kon worden [71].

DE ADD-ON STRATEGIE IS NIET HANDIG VOOR DE PATIËNT EN IS NIET DE BESTE OPLOSSING, AANGEZIEN DE OORZAAK VAN DE OOGOPPERVLAKAANDOENINGEN NIET WORDT AANGEPAKT.

5.2

De weglaatstrategie

Om de hierboven vermelde redenen moet er tegenwoordig de voorkeur worden gegeven aan de preventieve aanpak, en niet aan de toevoegstrategie.

Zo wordt de oorzaak van de oogoppervlakpathologie gedeeltelijk of helemaal uitgeschakeld. Indien beschikbaar, zijn er verschillende behandelmethodes mogelijk [3] (tabel 4):

- Het gebruik van oogmedicatie met een lagere BAK-concentratie, aangezien toxiciteit door BAK duidelijk dosisafhankelijk is.
- Vermindering van het aantal dagelijkse druppels met behulp van een vaste combinatie in plaats van twee verschillende oogmedicaties of gebruik van een eenmaaldaags product in plaats van tweemaal daags.
- Het gebruik van andere, minder toxische oogmedicatie zonder BAK.
- Het gebruik van oogmedicatie zonder bewaarmiddelen via unidoses (SDU, single dose units) of multidoses (MD) met een mechanische bewaarmethode zoals het COMOD[®]-, EASYGRIP[®]- en het ABAK[®]-systeem.

TABEL 4

Strategie voor de behandeling van oogoppervlakaandoeningen [3]

Kies medicatie met een lagere BAK-concentratie

Kies medicatie waarbij minder instillaties per dag nodig zijn

Gebruik minder medicatie met toxische bewaarmiddelen

Gebruik medicatie zonder bewaarmiddelen

5.2.1 Oogdruppels met andere bewaarmiddelen

In de afgelopen jaren heeft de farmaceutische sector nieuwe oogmedicatie ontwikkeld die een bewaarmiddel bevat met een lagere toxiciteit dan BAK. Niet alle producten zijn momenteel op de Europese markt verkrijgbaar. Bij de behandeling van glaucoom vallen hieronder polyquaternium-1 (Polyquad[®]), gestabiliseerd oxychlorcomplex (Purite[®]) en een ionische bufferoplossing (SofZia[®]). Voor deze producten is in klinische studies klinische werkzaamheid en een betere verdraagbaarheid aangetoond. In toxicologische studies is de antimicrobiële effectiviteit ervan wisselend [72] en de klinische veiligheid op lange termijn is nog niet bekend.

Zoals aangetoond door Meloni et al. [73] met een nieuwe in vitro techniek ter bepaling van het irriterend en het subklinisch irriterend vermogen van topische oogmedicatie, hebben alle preparaten met bewaarmiddelen hun eigen toxiciteit. Deze techniek was gebaseerd op de kwantificatie van de genexpressie van occludin als biologische marker voor de bepaling van mogelijke oogirritatie door oogmedicatie. Met behulp van een model met humaan cornea-epitheel (HCE) was modellering mogelijk van cumulatieve effecten die lijken op aandoeningen verkregen na langdurige toediening van kunsttranen.

Een gemodificeerde meervoudige eindpuntanalyse (MEA), gebaseerd op de beoordeling van de cellevensvatbaarheid van de basale epitheellaag, en histologische analyse voor detectie van oppervlakkige en diepere morfologische veranderingen is voorgesteld als een waardevol en veelbelovend hulpmiddel voor in vitro beoordeling van oogirritatie met een vermogen om te onderscheiden tussen licht oogirriterend vermogen en subklinisch oogirriterend vermogen. In deze studie werd aangetoond dat de cellevensvatbaarheid matig was gedaald door kunsttranen met perboraat en Polyquad[®] als bewaarmiddel en drastisch gedaald door kunsttranen met BAK, Thiomersal[®] en Oxyd[®] als bewaarmiddel. Thiomersal[®] zorgde ook voor een toegenomen afgifte van IL-8. De profielen voor occludinexpressie werden gewijzigd door de vier kunsttranen met chemische bewaarmiddelen en door Comod[®] met mechanische bewaarmethode, maar niet door ABAK[®] met mechanische bewaarmethode [73].

ALLE PRODUCTEN MET BEWAARMIDDEL HEBBEN HUN EIGEN TOXICITEIT EN DE VEILIGHEID OP LANGE TERMIJN IS NIET BEKEND.

5.2.2 Oogdruppels zonder bewaarmiddel

Een alternatief voor BAK bij huidig gebruik is medicatie voor eenmalig gebruik, en producten met een mechanische bewaarmethode zoals een klepmechanisme (COMOD®), een pomp systeem (EASYGRIP®), of een antimicrobiële filter (ABAK®) om microbiële besmetting te voorkomen [3].

TABEL 5

Voordelen van oogdruppels zonder bewaarmiddel [3]

Minder irriterend voor het oogoppervlak
Betere therapietrouw
Betere levenskwaliteit
Hogere slaagkans van filtrerende chirurgie
Aandoening beter onder controle

Tegenwoordig zijn er verschillende bewaarmiddelvrije geneesmiddelen verkrijgbaar voor de behandeling van glaucoom, zoals bètablokkers, koolzuuranhydraseremmers (CAI's), en prostaglandineanalogen [74].

De voordelen van topische medicatie zonder bewaarmiddel zijn duidelijk:

- Betere verdraagbaarheid als gevolg van minder bijwerkingen,
- Betere therapietrouw,
- Beter klinisch resultaat voor de patiënten,
- Lagere kosten door minder frequente consultaties.

Patiënten die voordeel kunnen halen uit een behandeling zonder bewaarmiddel zijn:

- Patiënten met OSD's die onafhankelijk zijn van het glaucoom, zoals degenen met matige tot ernstige symptomen van droge ogen (bijv. keratoconjunctivitis sicca),
- Patiënten met matige tot ernstige blefaritis,
- Patiënten met allergische conjunctivitis of rosacea.

Patiënten met OSD's die zijn veroorzaakt door een bewaarmiddelhoudende glaucoombehandeling, vooral degenen die twee of meer geneesmiddelen druppelen, zullen ook baat hebben. Deze groep bestaat uit patiënten die naar verwachting een langdurige topische behandeling voor glaucoom krijgen en patiënten die mogelijk een glaucoomoperatie moeten ondergaan (d.w.z. die drie tot vier geneesmiddelen gebruiken maar bij wie de IOD nog steeds niet onder controle is) [75].

PATIËNTEN MET GLAUCOOM ZULLEN ZEKER BAAT ONDERVINDEN VAN EEN BEHANDELING ZONDER BEWAARMIDDEL, VOORAL ALS ER TWEE OF MEER GENEESMIDDELEN WORDEN GEBRUIKT EN ALS DE PATIËNTEN EEN GLAUCOOMOPERATIE MOETEN ONDERGAAN.

Voordelen van oogdruppels zonder bewaarmiddel op het gebied van toxiciteit

Uit experimentele studies is gebleken dat oogdruppels zonder bewaarmiddel in vitro zeer weinig of geen pro-apoptotische, pro-necrotische, of pro-oxidatieve effecten hadden in vergelijking met bewaarmiddelhoudende producten [76].

In klinische studies is aangetoond dat patiënten die werden behandeld met bewaarmiddelvrije oogdruppels significant minder oculaire tekenen

en -symptomen hadden dan patiënten die werden behandeld met oogmedicatie met bewaarmiddel [25, 26]. In een groot multicentrisch, cross-sectioneel onderzoek met 9658 patiënten die bètablokkers in de vorm van oogdruppels met of zonder bewaarmiddel gebruikten, was de prevalentie van oculaire tekenen en symptomen significant hoger bij patiënten die werden behandeld met de bewaarmiddelhoudende oogdruppels [26].

PATIËNTEN DIE WERDEN BEHANDELD MET OOGDRUPPELS ZONDER BEWAARMIDDEL HADDEN SIGNIFICANT MINDER OCULAIRE TEKENEN EN SYMPTOMEN DAN PATIËNTEN DIE WERDEN BEHANDELD MET OOGMEDICATIE MET BEWAARMIDDEL.

Onlangs werd er een meta-analyse uitgevoerd van gerandomiseerde, gecontroleerde studies [77] om de veiligheid van prostaglandineanalogen voor de behandeling van OHG of OHT te beoordelen.

Het risico op hyperemie was statistisch significant lager met de bewaarmiddelvrije prostaglandines dan met prostaglandines met polyquaternium, Sofzia® en BAK als bewaarmiddel.

HET RISICO OP HYPEREMIE IS SIGNIFICANT LAGER MET PROSTAGLANDINES ZONDER BEWAARMIDDEL.

Klinische studies hebben bevestigd dat weglaten van BAK een groot voordeel voor het oogoppervlak van de patiënten heeft. Een verbeterd oogoppervlak werd waargenomen bij glaucoompatiënten die overstapten van bewaarmiddelhoudende naar bewaarmiddelvrije oogdruppels (figuur 15). Drie maanden na de overstap op bewaarmiddelvrij prostaglandine daalde het percentage patiënten met irritatie/branderig gevoel/prikken (van 56,3 naar 28,4%), jeuk (van 46,8% naar 26,5%),

gevoel van een vreemd lichaam (van 49,4% naar 27,1%), tranen (van 55,1% naar 27,1%) en gevoel van droge ogen (van 64,6% naar 39,4%). Het percentage afwijkende fluoresceïnekleuring van de cornea daalde van 81,6% naar 40,6%, conjunctiva van 84,2% naar 43,2%, blefaritis van 60,1% naar 40,6%, conjunctivale hyperemie van 84,2% naar 60% en afwijkende Schirmer-testen van 71,5% naar 59,4%. De TBUT verbeterde van 4,5±2,5 sec. naar 7,8±4,9 sec. [78].

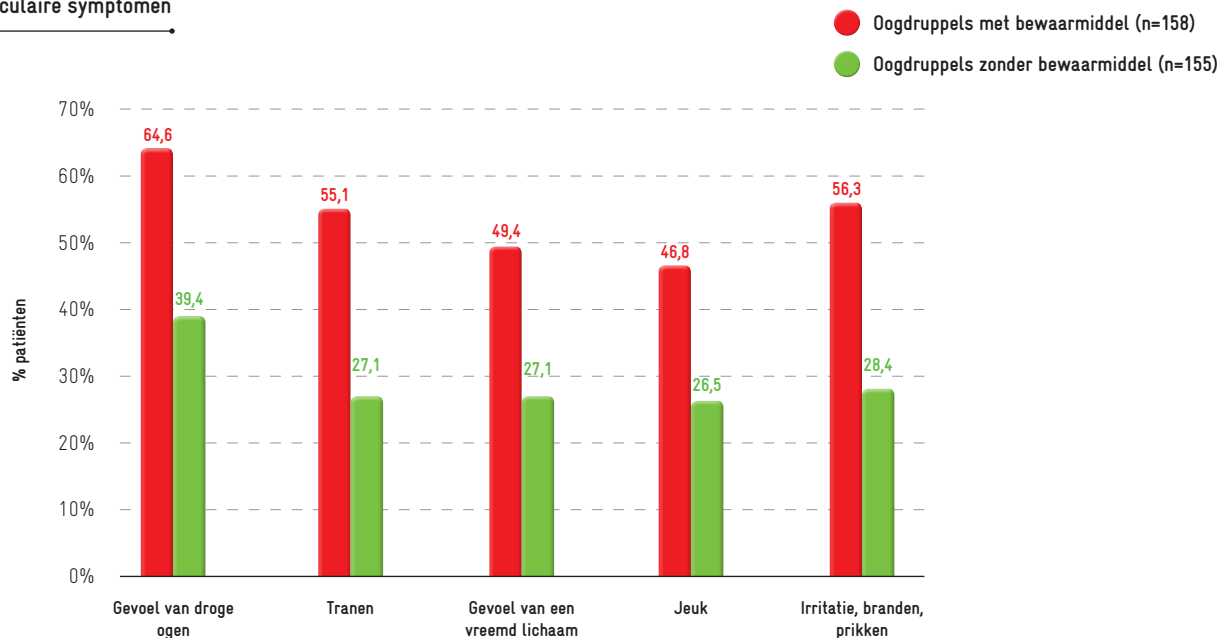
DE OOGTEKENEN EN -SYMPTOMEN VERBETEREN DUIDELIJK ALS DE BEWAARMIDDELHOUDENDE BEHANDELING WORDT VERVANGEN DOOR OOGDRUPPELS ZONDER BEWAARMIDDEL.

FIG. 14

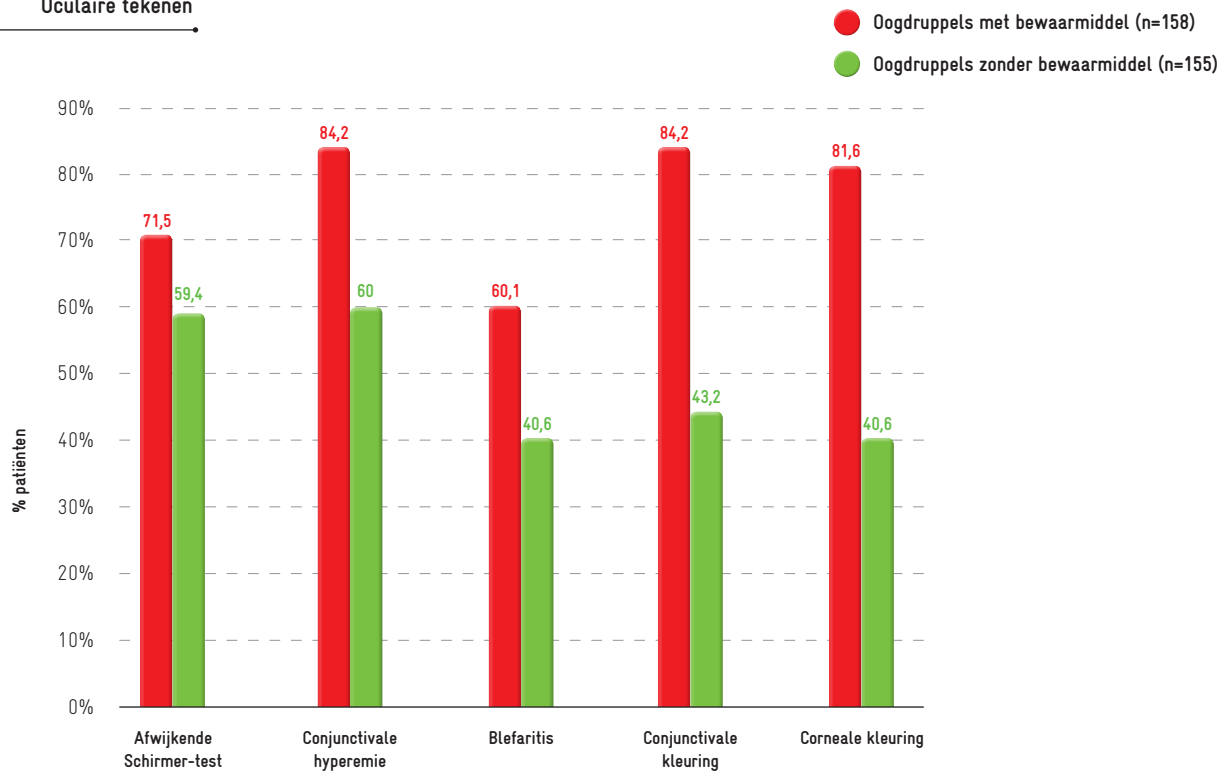
Afname van oculaire tekenen en symptomen bij patiënten met glaucoom of oculaire hypertensie na overstappen van bewaarmiddelhoudende naar bewaarmiddelvrije oogdruppels

Bewerkt naar Uusitalo et al. [78]

Oculaire symptomen



Oculaire tekenen



Patiënten die eerder werden behandeld met bewaarmiddelhoudend prostaglandine werden overgezet op bewaarmiddelvrij prostaglandine gedurende 3 maanden. Uit de resultaten bleek een duidelijke afname van oculaire tekenen en symptomen.

In een recente prospectieve, longitudinale, open studie bij 132 patiënten met primair openhoekglaucoom (POAG) die werden behandeld met bewaarmiddelhoudende bètablokkers, leidde de overstap naar bewaarmiddelvrije bètablokkers 0,1% gel tot een statistisch significante afname van de fluoresceïnekleuring van de cornea en conjunctiva, van oogliderytheem, conjunctivale hyperemie en follikelhyperplasie (tabel 6).

Er werd een statistisch significant verschil aangetoond voor de TBUT (van $9,4 \pm 4,7$ sec. naar $10,6 \pm 4,7$ sec. na 3 maanden) en de Schirmer-test (van $12,9 \pm 5,6$ mm naar $14,2 \pm 5,8$ mm na 3 maanden). Droogheid en gevoel van een vreemd lichaam waren ook verbeterd [79].

TABEL 6

Verbetering van oogverschijnselen wanneer bewaarmiddelhoudende bètablokkers worden vervangen door bewaarmiddelvrije bètablokkers 0,1% gel bij patiënten met POAG

	Gemiddelde baseline (SD)	Gemiddelde na 1 maand (SD)	Gemiddelde na 3 maanden (SD)	Baseline vs. 1 maand p-waarde	1 maand vs. 3 maanden p-waarde	Baseline vs. 3 maanden p-waarde
Oogliderytheem	0,46 (0,82)	0,23 (0,55)	0,13 (0,37)	<0,001	<0,001	<0,001
Conjunctivale hyperemie	0,97 (0,94)	0,58 (0,64)	0,33 (0,52)	<0,001	<0,001	<0,001
Follikelhyperplasie	0,36 (0,62)	0,16 (0,40)	0,08 (0,31)	<0,001	<0,001	<0,001
Break-up tijd(s)	9,82 (0,31)	10,9 (3,24)	11,5 (3,38)	<0,001	<0,001	<0,001
Schirmer-test (min.)	13,46 (6,28)	14,72 (6,44)	15,41 (6,32)	<0,001	<0,001	<0,001

Kleuring van oogoppervlaktepitheel werd geëvalueerd volgens het NEI (National Eye Institute) -beoordelingssysteem (0-15 voor fluoresceïnekleuring van de cornea).

Uit de resultaten bleek een statistisch significante afname van oogoppervlakaandoening.

Om de 3 groepen te vergelijken werd de Bonferroni post-hoc toets gebruikt.

SD, standaarddeviatie.

Bewerkt naar Iester et al. [79]

In enkele studies vertoonden patiënten die korter dan 3 maanden werden behandeld geen significant verschil in verdraagbaarheid door het oog tussen BAK en bewaarmiddelvrije geneesmiddelen. Maar op lange termijn werd het voordeel wel aangetoond zoals aangegeven in een recente, prospectieve, open, multicentrische studie bij patiënten met OAG/OHT. In totaal namen er 114 patiënten aan deze studie deel. Overstappen van bewaarmiddelhoudende prostaglandine naar een andere BAK-vrije prostaglandine liet geen significant effect zien op hyperemie na 1 maand, maar wel significante afnames na 3 maanden en 12 maanden vergeleken met de baseline ($p < 0,05$). De prevalentie van oppervlakkige keratitis punctata (OKP), vooral qua ernstscore, was op alle tijdpunten significant gedaald vergeleken met de baseline ($p < 0,05$).

De IOD bij de baseline en 12 maanden na het overstappen was $14,9 \pm 3,4$ en $14,3 \pm 3,3$ mmHg, wat wijst op een significante afname na de verandering van de behandeling vergeleken met de baseline ($p < 0,05$). Een behandeling van 12 maanden met BAK-vrije prostaglandine na prostaglandine met BAK als bewaarmiddel resulteerde dus in minder oogoppervlakcomplicaties, zoals aangegeven door de gedaalde prevalentie van OKP en afgenomen hyperemie, en geen klinisch relevante veranderingen in de IOD. BAK-vrije prostaglandine kan positieve effecten op het oogoppervlak hebben en toont een IOD-verlagende werkzaamheid die vergelijkbaar is met die van oogdruppels met BAK als bewaarmiddel [80].

Werkzaamheid van oogdruppels zonder bewaarmiddel

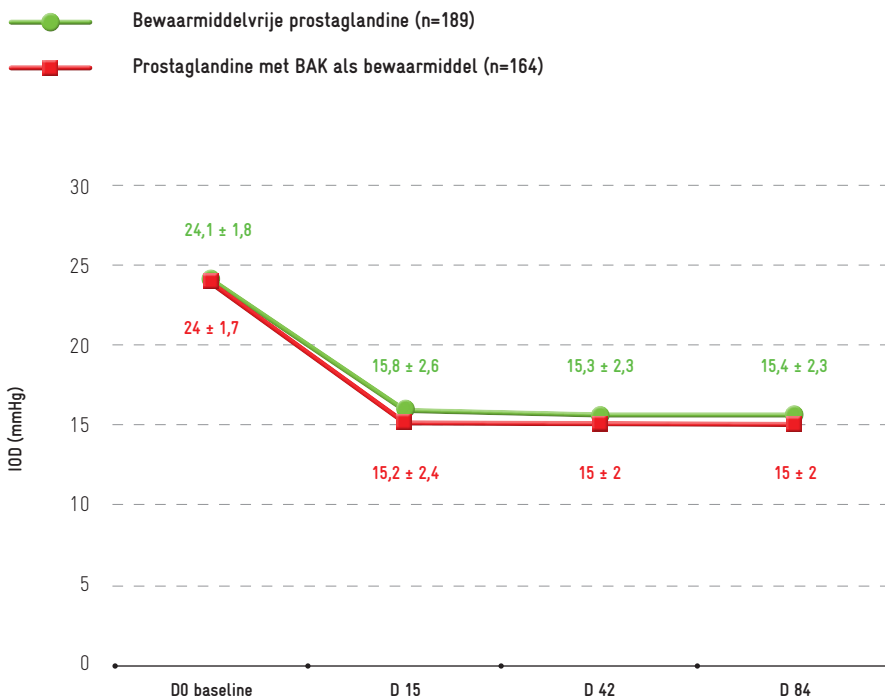
Er is aangegeven dat BAK door zijn detergente werking het doordringen van geneesmiddel in het oog zou kunnen bevorderen en dus ook de werkzaamheid. Hierdoor werd de hypothese opgesteld dat BAK-vrije oogmedicatie minder effectief zou kunnen zijn dan geneesmiddelen mét BAK als bewaarmiddel. Dit was eigenlijk nooit duidelijk aangetoond en in verscheidene gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde studies is een gelijkwaardige of niet-inferieure werkzaamheid aangetoond van bewaarmiddelvrije medicatie vergeleken met BAK-houdende producten [4, 81].

In een 3 maanden durende studie ter vergelijking van prostaglandines met en zonder bewaarmiddel in producten in multidosesflacons, werd aangetoond dat de bewaarmiddelvrije oogdruppels qua IOD-verlaging niet inferieur waren aan het product met bewaarmiddel. De gemiddelde IOD-verlaging ($\pm$ SD) na 3 maanden was $-8,6 \pm 2,6$ mmHg bij patiënten die werden behandeld met de bewaarmiddelvrije oogdruppels en $-9,0 \pm 2,4$ mmHg bij patiënten die werden behandeld met bewaarmiddelhoudende oogdruppels. Non-inferioriteit van de bewaarmiddelvrije ten opzichte van de bewaarmiddelhoudende oogdruppels werd aangetoond na 3 maanden behandeling (primaire eindpunten), maar ook na 15 dagen behandeling (figuur 16) [4].

FIG. 15

IOD-metingen bij de baseline en gedurende de 3 maanden durende behandeling met bewaarmiddelvrije prostaglandine vergeleken met BAK-houdende prostaglandine

Bewerkt naar Rouland et al. [4]

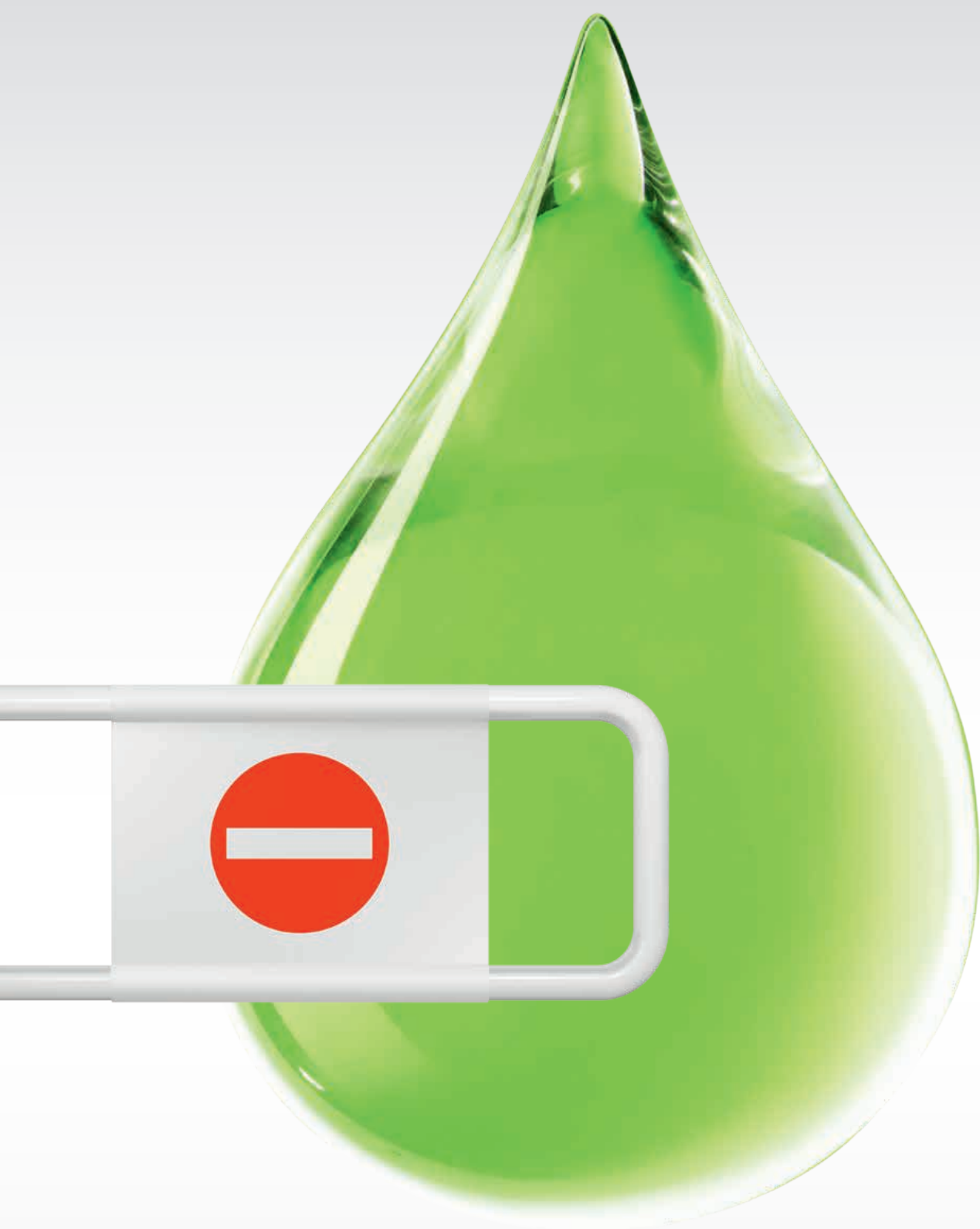


In een open, gerandomiseerde klinische studie met twee parallelle groepen werden de werkzaamheid en veiligheid van bewaarmiddelvrije bètablokkers 0,1% gel vergeleken met bewaarmiddelhoudende prostaglandine bij patiënten met verschijnselen van oculaire intolerantie. Bij de inclusie hadden alle patiënten verschijnselen van oculaire intolerantie voor bewaarmiddelhoudende prostaglandine, zoals gedefinieerd door de combinatie van ten minste twee oculaire symptomen en de aanwezigheid van ten minste één licht of matig oogverschijnsel. Het primaire criterium was het responspercentage gedefinieerd als een daling van ten minste 20% van de som van de score voor oogverschijnselen en -symptomen en IOD-verlagend effect, beoordeeld door de onderzoeker als bevredigend of aanvaardbaar. Na 3 maanden behandeling was het responspercentage 91,5% in de groep met bewaarmiddelvrije bètablokkergel versus 48,6% in de groep met oogdruppels met bewaarmiddelhoudende prostaglandine ($p < 0,001$).

De bewaarmiddelvrije bètablokker 0,1% gel handhaafde dus de werkzaamheid van bewaarmiddelhoudende prostaglandine en verminderde de tekenen en symptomen van intolerantie bij vrijwel alle glaucoom-/OHT-patiënten op bewaarmiddelhoudende prostaglandine [81].

In een andere open, gerandomiseerde, gecontroleerde studie met parallelle groepen werd het IOD-verlagend effect van bètablokker 0,1% gel in eenheidsdoses (SDU, single dose unit) vergeleken met bètablokker 0,1% gel (in multidoses (MD) -flacons) bij patiënten met OHT of OAG. De behandelingen werden gedurende 12 weken eenmaal daags toegediend. De gemiddelde IOD-verlaging ($\pm$ SD) na 12 weken was $-5,6 \pm 2,8$ mmHg bij patiënten met de bewaarmiddelvrije SDU bètablokker en $-5,6 \pm 2,9$ mmHg bij patiënten die werden behandeld met bewaarmiddelhoudende MD bètablokker in gelvorm. Uit de studie is gebleken dat de bewaarmiddelvrije gel in SDU-vorm niet inferieur was aan de bewaarmiddelhoudende gel in MD-vorm gedurende de 12 weken durende behandelperiode [81 bis].

IN KLINISCHE STUDIES WERD AANGETOOND DAT DE WERKZAAMHEID VAN BEWAARMIDDELVRIJE GLAUCOOMMEDICATIE QUA IOD-VERLAGING GELIJKWAARDIG OF NIET INFERIEUR WAS AAN BEWAARMIDDELHOUDENDE OOGDRUPPELS.



Belemmeringen voor de ontwikkeling van oogdruppels zonder bewaarmiddelen

Pr Bernard Duchesne,

Professor klinische studies, afdeling oogziekten,

CHU Sart Tilman, 4000 Luik, België

Als specialist van het oogoppervlak krijg ik patiënten op consultatie die zich vaak in een gevorderd stadium bevinden, met een ernstig beschadigd oogoppervlak, functieverlies en pijnklachten en die meerdere hypotensieve oogdruppels toegediend kregen. In België beschikken we over doeltreffende alternatieven wat betreft geneesmiddelen zonder bewaarmiddelen en het is dus verrassend dat er nog zo veel geneesmiddelen met bewaarmiddelen gebruikt worden.

In 2013 kreeg slechts 13,7% van de Belgische patiënten een behandeling zonder bewaarmiddelen, wat betekent dat bijna 9 op 10 patiënten nog steeds behandeld worden met oogdruppels met bewaarmiddel! We mogen niet vergeten dat het gebruik van oogdruppels met bewaarmiddelen op lange termijn leidt tot chronische ontsteking en veranderingen van het oogoppervlak, waarvan sommige onomkeerbaar zijn. Zelfs indien de patiënt niet klaagt, is deze toxiciteit meestal zeer verraderlijk. De doeltreffendheid van een oogdruppel zonder bewaarmiddel is identiek aan deze van een oogdruppel met bewaarmiddel. Er is dan ook geen enkele reden om een behandeling met bewaarmiddel te blijven voorschrijven indien een bewaarmiddevrij alternatief beschikbaar is.

Het Europees Agentschap van Geneesmiddelen (EMA) adviseert het gebruik van een behandeling zonder bewaarmiddel in het geval van chronische aandoeningen zoals glaucoom en droge ogen.

De alternatieven voor bewaarmiddelen ontwikkeld door de farmaceutische industrie zijn vandaag goed gekend en ontelbare producten zijn beschikbaar in unidoses of in speciaal ontwikkelde multidoses.

Als oogoppervlaktespecialist beveel ik het gebruik van oogdruppels zonder bewaarmiddelen aan om het oogoppervlak van uw patiënten te beschermen.

Ik hoop dat in de nabije toekomst deze alternatieven zonder bewaarmiddelen als voorkeursbehandeling naar voor geschoven zullen worden door de gezondheidsautoriteiten.

CONSERVEER HET ZICHT - NIET DE OOGDRUPPELS!



Conclusie

Bewaarmiddelen in oogmedicatie zijn toxisch voor het oogoppervlak. Die effecten zijn dosis- en tijdsafhankelijk en het risico op het ontstaan van oogoppervlakaandoeningen is vooral verhoogd bij patiënten die langdurige combinatietherapie krijgen met dagelijks verschillende oogdruppels zoals bij glaucoom of droge ogen. Naast het ongemak voor het oog en het subjectieve probleem van de levenskwaliteit kan een chronische ontsteking van het oogoppervlak ernstige visusbedreigende bijwerkingen veroorzaken en is het een grote risicofactor voor het mislukken van filtrerende chirurgie.

De prioriteit ligt bij de behandeling van de primaire oogziekte, maar aandoeningen van het oogoppervlak kunnen de werkzaamheid van de oogbehandeling in gevaar brengen vanwege een slechte therapietrouw. Om die redenen is het ten stelligste aanbevolen de risico's en de voordelen van oogmedicatie tegen elkaar af te wegen alvorens de behandeling op te starten, de benodigde minimumdoseringen voor een therapeutisch effect te bepalen en de patiënten te controleren op aandoeningen van het oogoppervlak. Als een glaucoompatiënt een ernstige aandoening van het oogoppervlak heeft, kan vermindering van bewaarmiddelhoudende oogmedicatie zorgen voor zowel een verbetering van het oogoppervlak als voor een daling van de intraoculaire druk.

OOGARTSEN DIENEN DE RISICO'S EN VOORDELEN VAN OOGMEDICATIE TEGEN ELKAAR AF TE WEGEN ALVORENS DE BEHANDELING OP TE STARTEN, DE BENODIGDE MINIMUMDOSERINGEN VOOR EEN THERAPEUTISCH EFFECT TE BEPALEN, EN DE PATIËNTEN TE CONTROLEREN OP AANDOENINGEN VAN HET OOGOPPERVLAK.

Sinds twee decennia zijn er steeds meer aanwijzingen in de vorm van laboratorium-, experimentele en klinische studies die het belang ondersteunen van het gebruik van bewaarmiddelvrije oogdruppels bij de behandeling van oogziekten. Onmiddellijk bij het opstarten van de behandeling zou een bewaarmiddelvrij geneesmiddel moeten worden overwogen [82]. In de wetenschappelijke en medische gemeenschap wordt aanvaard dat een bewaarmiddelvrije behandeling bij glaucoom een verstandig en realistisch streven is [55]. Volgens de laatste aanbevelingen van de European Glaucoma Society in juni 2014 [89], "dient bij de klinische behandeling van glaucoompatiënten het oogoppervlak te worden geëvalueerd en dient er rekening gehouden te worden met de toestand van het oogoppervlak. Bij oogoppervlakaandoeningen dienen producten zonder bewaarmiddel te worden overwogen".

ONMIDDELIJK BIJ HET OPSTARTEN VAN DE BEHANDELING DIENT MEDICATIE ZONDER BEWAARMIDDEL TE WORDEN OVERWOGEN.

Gezondheidsinstanties lijken zich ook steeds meer zorgen te maken over toxicologische problemen en zouden de ontwikkeling van nieuwe bewaarmiddelen of bewaarmiddelvrije alternatieven door de industrie moeten stimuleren. In 2009 is het Europees Geneesmiddelenbureau EMA ingegaan op het belang van het vermijden van bewaarmiddelen bij "patiënten die geen oogdruppels met bewaarmiddel verdragen" en bij patiënten met een langdurige behandeling, op het belang van het gebruik van "een zo laag mogelijke concentratie met een bevredigende antimicrobiële werking in ieder preparaat" en het promoten van "nieuwe oogpreparaten zonder kwikhoudende bewaarmiddelen". Er werd echter geen algemene aanbeveling gegeven om geen oogdruppels met bewaarmiddel te gebruiken (EMA statement, 2009).

In de toekomst dienen patiënten efficiënt voor hun oogziekten behandeld te worden met producten die werkzaam zijn en die veilig zijn voor het oogoppervlak.

GEZONDHEIDSINSTANTIES ERKENNEN HET BELANG VAN HET VERMIJDEN VAN BEWAARMIDDELEN BIJ PATIËNTEN DIE LANGDURIG BEHANDELD MOETEN WORDEN.

Bibliografie



- 1 Wilson WS, Duncan AJ, Jay JL. Effect of benzalkonium chloride on the stability of the precorneal tear film in rabbit and man. *Br J Ophthalmol* 1975;59(11):667-9.
- 2 Baudouin C. The ocular surface in Glaucoma: what's changed in 20 years. Research & Glaucoma symposium. Nice, Frankrijk. 7 juni 2014.
- 3 Baudouin C, Labbé A, Liang H, Pauly A, Brignole-Baudouin F. Preservatives in eye drops: the good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res* 2010;29(4):312-34.
- 4 Rouland JF, Traverso CE, Stalmans I, Fekih LE, Delval L, Renault D, Baudouin C, T2345 Study Group. Efficacy and safety of preservative-free latanoprost eye drops, compared with BAK-preserved latanoprost in patients with ocular hypertension or glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2013;97(2):196-200.
- 5 Jee D, Park SH, Kim MS, Kim EC. Antioxidant and inflammatory cytokine in tears of patients with dry eye syndrome treated with preservative-free versus preserved eye drops. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(8):5081-9.
- 5 bis Bron A, Chiambaretta F, Pouliquen P, Rigal D, Rouland JF. Efficacy and safety of substituting a twice-daily regimen of timolol with a single daily instillation of nonpreserved beta-blocker in patients with chronic glaucoma or ocular hypertension. *J Fr Ophtalmol*. September 2003;26 (7): 668-74
- 6 Yee RW. The effect of drop vehicle on the efficacy and side effects of topical glaucoma therapy: a review. *Curr Opin Ophthalmol* 2007;18(2):134-9.
- 7 Vaede D, Baudouin C, Warnet JM, Brignole-Baudouin F. [Preservatives in eye drops: toward awareness of their toxicity]. *J Fr Ophtalmol*. September 2010;33(7):505-24.
- 8 Liang H, Baudouin C, Labbe A, Riancho L, Brignole-Baudouin F. Conjunctiva-associated lymphoid tissue (CALT) reactions to antiglaucoma prostaglandins with or without BAK-preservative in rabbit acute toxicity study. *PLoS One* 2012;7(3):e33913.
- 8 bis Liang H, Pauly A, Riancho L, Baudouin C, Brignole-Baudouin F. Toxicological evaluation of preservative-containing and preservative-free topical prostaglandin analogues on a three-dimensional-reconstituted corneal epithelium system. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(6):869-75.
- 9 Pauly A, Meloni M, Brignole-Baudouin F, Warnet JM, Baudouin C. Multiple endpoint analysis of the 3D-reconstituted corneal epithelium after treatment with benzalkonium chloride: early detection of toxic damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(4):1644-52.
- 10 Chung SH, Lee SK, Cristol SM, Lee ES, Lee DW, Seo KY, Kim EK. Impact of short-term exposure of commercial eye drops preserved with benzalkonium chloride on precorneal mucin. *Mol Vis* 2006;12:415-21.
- 11 Baudouin C, Hamard P, Liang H, Creuzot-Garcher C, Bensoussan L, Brignole F. Conjunctival epithelial cell expression of interleukins and inflammatory markers in glaucoma patients treated over the long term. *Ophthalmology* 2004;111(12):2186-92.
- 12 Noecker RJ, Herrygers LA, Anwaruddin R. Corneal and conjunctival changes caused by commonly used glaucoma medications. *Cornea* 2004;23(5):490-6.
- 13 Baudouin C, Liang H, Hamard P, Riancho L, Creuzot-Garcher C, Warnet JM, Brignole-Baudouin F. The ocular surface of glaucoma patients treated over the long term expresses inflammatory markers related to both T-helper 1 and T-helper 2 pathways. *Ophthalmology* 2008;115(1):109-15.
- 14 Michée S, Brignole-Baudouin F, Riancho L, Rostene W, Baudouin C, Labbé A. Effects of benzalkonium chloride on THP-1 differentiated macrophages in vitro. *PLoS One* 2013;8(8):e72459.
- 15 Brignole-Baudouin F, Desbenoit N, Hamm G, Liang H, Both JP, Brunelle A, Fournier I, Guérineau V, Legouffe R, Stauber J, Touboul D, Wisztorski M, Salzet M, Laprevote O, Baudouin C. A new safety concern for glaucoma treatment demonstrated by mass spectrometry imaging of benzalkonium chloride distribution in the eye, an experimental study in rabbits. *PLoS One* 2012;7(11):e50180.
- 16 Ammar DA, Kahook MY. Effects of benzalkonium chloride-or polyquad-preserved fixed combination glaucoma medications on human trabecular meshwork cells *Mol Vis* 2011;17:1806-13.
- 17 Baudouin C, Denoyer A, Desbenoit N, Hamm G, Grise A. In vitro and in vivo experimental studies on trabecular meshwork degeneration induced by benzalkonium chloride (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2012a;110:40-63.
- 18 Hamard P, Blondin C, Debbasch C, Warnet JM, Baudouin C, Brignole F. In vitro effects of preserved and unpreserved antiglaucoma drugs on apoptotic marker expression by human trabecular cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2003;41(12):1037-43.
- 19 Hong J, Bielory L. Allergy to ophthalmic preservatives. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9(5):447-53
- 20 Rasmussen CA, Kaufman PL, Kiland JA. Benzalkonium chloride and glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther* 2014;30(2-3):163-9.
- 21 Asbell PA, Potapova N. Effects of topical antiglaucoma medications on the ocular surface. *Ocul Surf* 2005;3(1):27-40.
- 22 Erb C, Gast U, Schremmer D. German register for glaucoma patients with dry eye. I. Basic outcome with respect to dry eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246(11):1593-601.
- 23 Leung EW, Medeiros FA, Weinreb RN. Prevalence of ocular surface disease in glaucoma patients. *J Glaucoma* 2008;17(5):350-5
- 24 Fechtner RD, Godfrey DG, Budenz D, Stewart JA, Stewart WC, Jasek MC. Prevalence of ocular surface complaints in patients with glaucoma using topical intraocular pressure-lowering medications. *Cornea* 2010;29(6):618-21.
- 25 Pisella PJ, Pouliquen P, Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol* 2002;86:418-23.
- 26 Jaenen N, Baudouin C, Pouliquen P, Manni G, Figueiredo A, Zeyen T. Ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications. *Eur J Ophthalmol* 2007;17:341-49.
- 27 Schwab IR, Linberg JV, Gioia VM, Benson WH, Chao GM. Foreshortening of the inferior conjunctival fornix associated with chronic glaucoma medications. *Ophthalmology* 1992;99:197e202.
- 28 Lemp MA, Zimmerman LE. Toxic endothelial degeneration in ocular surface disease treated with topical medications containing benzalkonium chloride. *Am J Ophthalmol* 1988;105(6):670-3.
- 29 Thorne JE, Anhalt GJ, Jabs DA. Mucous membrane pemphigoid and pseudopemphigoid. *Ophthalmology* 2004;111(1):45-52.

- 30 Martone G, Frezzotti P, Tosi GM, Traversi C, Mittica V, Malandrini A, Pichierri P, Balestrazzi A, Motolese PA, Motolese I, Motolese E. An in vivo confocal microscopy analysis of effects of topical antiglaucoma therapy with preservative on corneal innervation and morphology. *Am J Ophthalmol* 2009;147(4):725-735.e1.
- 31 Van Went C, Alalwani H, Brasnu E, Pham J, Hamard P, Baudouin C, Labbé A. [Corneal sensitivity in patients treated medically for glaucoma or ocular hypertension]. *J Fr Ophtalmol*. Dec. 2011;34(10):684-90.
- 32 Labbé A, Alalwani H, Van Went C, Brasnu E, Georgescu D, Baudouin C. The relationship between subbasal nerve morphology and corneal sensation in ocular surface disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(8):4926-31.
- 33 Yu AL, Fuchshofer R, Kampik A, Welge-Lüssen U. Effects of oxidative stress in trabecular meshwork cells are reduced by prostaglandin analogues. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(11):4872-80.
- 34 Broadway DC, Grierson I, O'Brien C, Hitchings RA. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. II. The outcome of filtration surgery. *Arch Ophthalmol* 1994;112(11):1446-54.
- 35 Boimer C, Birt CM. Preservative exposure and surgical outcomes in glaucoma patients: The PESO study. *J Glaucoma* 2013;22(9):730-5.
- 36 Herman DC, Gordon MO, Beiser JA, Chylack LT Jr, Lamping KA, Schein OD, Soltau JB, Kass MA; Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS) Group. Topical ocular hypotensive medication and lens opacification: evidence from the ocular hypertension treatment study. *Am J Ophthalmol* 2006;142(5):800-10.
- 37 Miyake K, Ota I, Ibaraki N, Akura J, Ichihashi S, Shibuya Y, Maekubo K, Miyake S. Enhanced disruption of the blood-aqueous barrier and the incidence of angiographic cystoid macular edema by topical timolol and its preservative in early postoperative pseudophakia. *Arch Ophthalmol* 2001;119(3):387-94.
- 38 Miyake K, Ibaraki N, Goto Y, Oogiya S, Ishigaki J, Ota I, Miyake S. ESCRS Binkhorst lecture 2002: Pseudophakic preservative maculopathy. *J Cataract Refract Surg* 2003;29(9):1800-10.
- 39 Abe RY, Zacchia RS, Santana PR, Costa VP. Effects of benzalkonium chloride on the blood-aqueous and blood-retinal barriers of pseudophakic eyes. *J Ocul Pharmacol Ther* 2014;30(5):413-8.
- 40 Stevens AM, Kestelyn PA, De Bacquer D, Kestelyn PG. Benzalkonium chloride induces anterior chamber inflammation in previously untreated patients with ocular hypertension as measured by flare meter: a randomized clinical trial. *Acta Ophthalmol* 2012;90(3):e221-4.
- 41 Nordmann JP, Auzanneau N, Ricard S, Berdeaux G. Vision related quality of life and topical glaucoma treatment side effects. *Health Qual Life Outcomes* 2003;1:75.
- 42 Skaliky SE, Goldberg I, McCluskey P. Ocular surface disease and quality of life in patients with glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2012;153(1):1-9.e2.
- 43 Abegão Pinto L, Vandewalle E, Gerlier L, Stalmans I; CosoptUD Switch Study Group. Improvement in glaucoma patient quality of life by therapy switch to preservative-free timolol/dorzolamide fixed combination. *Ophthalmologica* 2014;231(3):166-71.
- 44 Friedman DS, Quigley HA, Gelb L, Tan J, Margolis J, Shah SN, Kim EE, Zimmerman T, Hahn SR. Using pharmacy claims data to study adherence to glaucoma medications: methodology and findings of the Glaucoma Adherence and Persistency Study (GAPS). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(11):5052-7.
- 45 Chawla A, McGalliard JN, Batterbury M. Use of eye drops in glaucoma: how can we help to reduce non-compliance? *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85(4):464.
- 46 Reardon G, Kotak S, Schwartz GF. Objective assessment of compliance and persistence among patients treated for glaucoma and ocular hypertension: a systematic review. *Patient Prefer Adherence* 2011;5:441-63.
- 47 Yeaw J, Benner JS, Walt JG, Sian S, Smith DB. Comparing adherence and persistence across 6 chronic medication classes. *J Manag Care Pharm* 2009;15:728-40.
- 48 Zimmerman TJ, Hahn SR, Gelb L, Tan H, Kim EE. The impact of ocular adverse effects in patients treated with topical prostaglandin analogs: changes in prescription patterns and patient persistence. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009;25(2):145-52.
- 49 Baudouin C, Renard JP, Nordmann JP, Denis P, Lachkar Y, Sellem E, Rouland JF, Jeanbat V, Bouée S. Prevalence and risk factors for ocular surface disease among patients treated over the long term for glaucoma or ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol* 2013;23(1):47-54.
- 50 Nordmann JP, Akesbi J. Improve adherence in glaucoma patients: a doctor's duty. *J Fr Ophtalmol* 2011;34(6):403-8.
- 51 Beden C, Helleboid L, Marmouz F, Liard F. [A comparative study of the ocular tolerance after administration of anti-allergic eye drops with or without a preservative] *Thérapie* 2004;59(2):259-64.
- 52 Van Went C, Brasnu E, Hamard P, Baudouin C, Labbé A. [The influence of ocular surface diseases in the management of glaucoma]. *J Fr Ophtalmol*. 2011;34(4):230-7.
- 53 Rüfer F, Erb C. [Influence of dry eye syndrome on glaucoma diagnostic procedures]. *Ophthalmologe*. 2012;109(11):1082-6.
- 54 Champeau EJ, Edellhauser HF. Effects of ophthalmic preservatives on the ocular surface: conjunctival and corneal uptake and distribution of benzalkonium chloride and chlorhexidine digluconate. In: Holly F, Lamberts D, Mac Keen D, red. *The Preocular Tear Film in Health, Disease, and Contact Lens Wear*. TX: Lubbock; 1998: 292-302.
- 55 Hopes M, Broadway D. Preservative-free treatment in glaucoma is a sensible and realistic aim for the future. *Eur Ophthalmol Rev* 2010;4:23-8.
- 56 Baudouin C, Pisella PJ, Fillacier K, Goldschild M, Becquet F, De Saint Jean M, Béchettille A. Ocular surface inflammatory changes induced by topical antiglaucoma drugs: human and animal studies. *Ophthalmology* 1999;106(3):556-63.
- 57 Ghosh S, O'Hare F, Lamoureux E, Vajpayee RB, Crowston JG. Prevalence of signs and symptoms of ocular surface disease in individuals treated and not treated with glaucoma medication. *Clin Experiment Ophthalmol* 2012;40(7):675-81.
- 58 Labbé A, Terry O, Brasnu E, Van Went C, Baudouin C. Tear film osmolarity in patients treated for glaucoma or ocular hypertension. *Cornea*. 2012;31(9):994-9
- 59 Rossi GC, Pasinetti GM, Scudeller L, Raimondi M, Lanteri S, Bianchi PE. Risk factors to develop ocular surface disease in treated glaucoma or ocular hypertension patients. *Eur J Ophthalmol* 2013;23(3):296-302.
- 60 Rossi GC, Pasinetti GM, Scudeller L, Bianchi PE. Ocular surface disease and glaucoma: how to evaluate impact on quality of life. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013;29(4):390-4.
- 61 Asbell PA. Increasing importance of dry eye syndrome and the ideal artificial tear: consensus views from a roundtable discussion. *Curr Med Res Opin* 2006;22(11):2149-57.

- 62 Clouzeau C, Godefroy D, Riancho L, Rostène W, Baudouin C, Brignole-Baudouin F. Hyperosmolarity potentiates toxic effects of benzalkonium chloride on conjunctival epithelial cells in vitro. *Mol Vis* 2012;18:851-63.
- 63 Benitez-Del-Castillo JM. How to promote and preserve eyelid health. *Clin Ophthalmol* 2012;6:1689-98.
- 64 Geerling G, Tauber J, Baudouin C, Goto E, Matsumoto Y, O'Brien T, Rolando M, Tsubota K, Nichols KK. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on management and treatment of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(4):2050-64.
- 65 Movahedan A, Djalilian AR. Cataract surgery in the face of ocular surface disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2012;23(1):68-72.
- 66 DEWS. Management and therapy of dry eye disease: report of the Management and Therapy Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* 2007;5(2):163-78.
- 67 Baudouin C. [A new approach for better comprehension of diseases of the ocular surface]. *J Fr Ophtalmol* 2007;30(3):239-46.
- 68 Foulks GN. Pharmacological management of dry eye in the elderly patient. *Drugs Aging* 2008;25(2):105-18.
- 69 Servat JJ, Bernardino CR. Effects of common topical antiglaucoma medications on the ocular surface, eyelids and periorbital tissue. *Drugs Aging* 2011;28(4):267-82.
- 70 Simmons ST. Benzalkonium chloride and glaucoma management today. *Glaucoma today* 2013. 42-43.
- 71 Batra R, Tailor R, Mohamed S. Ocular surface disease exacerbated glaucoma: optimizing the ocular surface improves intraocular pressure control. *J Glaucoma* 2014;23(1):56-60.
- 72 Tu EY. Balancing antimicrobial efficacy and toxicity of currently available topical ophthalmic preservatives. *Saudi J Ophthalmol* 2014;28(3):182-7.
- 73 Meloni M, Pauly A, Servi BD, Varlet BL, Baudouin C. Occludin gene expression as an early in vitro sign for mild eye irritation assessment. *Toxicol In Vitro* 2010;24(1):276-85.
- 74 Homer A. Real-world Efficacy and Tolerability of Glaucoma Therapy. *Eur Ophthalmol Rev* 2013;7(2):76-77.
- 75 Baudouin C. Prevalence and Risk Factors for Ocular Surface Disease among Glaucoma Patients. The role of preservative-free therapies in the treatment of glaucoma. *Eur Ophthalmol Rev* 2013;7(2):74-75.
- 76 Brasnu E, Brignole-Baudouin F, Riancho L, Guenoun JM, Warnet JM, Baudouin C. In vitro effects of preservative-free tafluprost and preserved latanoprost, travoprost, and bimatoprost in a conjunctival epithelial cell line. *Curr Eye Res* 2008;33(4):303-12.
- 77 Cucherat M, Stalmans I, Rouland JF. Relative efficacy and safety of preservative-free Latanoprost (T2345) for the treatment of open-angle glaucoma and ocular hypertension: an adjusted indirect comparison meta-analysis of randomized clinical trials *Journal of Glaucoma* 2014; 23(1): e69-e75
- 78 Uusitalo H, Chen E, Pfeiffer N, Brignole-Baudouin F, Kaarniranta K, Leino M, Puskas P, Palmgren E, Hamacher T, Hofmann G, Petzold G, Richter U, Riedel T, Winter M, Ropo A. Switching from a preserved to a preservative-free prostaglandin preparation in topical glaucoma medication. *Acta Ophthalmol* 2010;88(3):329-36.
- 79 Iester M, Telani S, Frezzotti P, Motolese I, Figus M, Fogagnolo P, Perdicchi A; Beta-Blocker Study Group. Ocular surface changes in glaucomatous patients treated with and without preservatives beta-blockers. *J Ocul Pharmacol Ther* 2014;30(6):476-81.
- 80 Aihara M, Otani S, Kozaki J, Unoki K, Takeuchi M, Minami K, Miyata K. Long-term effect of BAK-free travoprost on ocular surface and intraocular pressure in glaucoma patients after transition from latanoprost. *J Glaucoma* 2012;21(1):60-4.
- 81 Delval L, Baudouin C, Gabissou P, Alliot E, Vincent B; Diamant Study Group. Safety and efficacy of unpreserved timolol 0.1% gel in patients controlled by preserved latanoprost with signs of ocular intolerance. *J Fr Ophtalmol* 2013;36(4):316-23.
- 81 bis D L Easty, G Nemeth-Wasmer, J-P Vounatsos, B Girard, N Besnainou, P Pouliquen, L Delval, J-F Rouland. Comparison of a non-preserved 0.1% T-Gel eye gel (single dose unit) with a preserved 0.1% T-Gel eye gel (multidose) in ocular hypertension and glaucomatous patients. *Br J Ophthalmol* 2006;90:574-578.
- 82 Aptel F, Denis P, Baudouin C. [Managing treatment side effects: the respective roles of the active ingredient and the preservative]. *J Fr Ophtalmol*. Juni 2011;34(6):409-12.
- 83 Mezziani L, Tahiri Joutei Hassani R, El Sanharawi M, Brasnu E, Liang H, Hamard P, Baudouin C, Labbe A. Evaluation of Blebs After Filtering Surgery With En-Face Anterior-Segment Optical Coherence Tomography: A Pilot Study. *J Glaucoma* (In druk).
- 84 Zhivov A, Kraak R, Bergter H, Kundt G, Beck R, Guthoff RF. Influence of benzalkonium chloride on langerhans cells in corneal epithelium and development of dry eye in healthy volunteers. *Curr Eye Res*. Aug. 2010;35(8):762-9.
- 85 Lemij HG, Hoevenaars JG, van der Windt C, Baudouin C. Patient satisfaction with glaucoma therapy: reality or myth? *Clin Ophthalmol* 2015;9:785-93.
- 86 National Institute for Health and Care Excellence. CG85 Glaucoma: Diagnosis and Management of Chronic Open Angle Glaucoma and Ocular Hypertension. Londen, VK: National Collaborating Centre for Acute Care; 2009.
- 87 American Optometric Association Original Consensus Panel. Care of the Patient with Open Angle Glaucoma. St Louis, MI, VS: American Optometric Association; 2011.
- 88 Europees Geneesmiddelenbureau. EMA Public Statement on Antimicrobial Preservatives in Ophthalmic Preparations for Human Use (EMA/622721/2009). Londen, VK: EMA; 2009.
- 89 European Glaucoma Society: Terminology and guidelines for glaucoma (4e editie). Juni 2014.



Reeds verschenen in dezelfde reeks Librairie Médicale Théa :

Vol.1 - In staat van beschuldiging

Vol.2 - Experimentele bewijzen

Vol.3 - Klinische bewijzen



Serskampsteenweg 52 • B-9230 Wetteren • Tel. +32 9 365 77 40 • www.thea.be