

# Fortbildungstelegramm Pharmazie

Zertifizierte Fortbildung

FORTE-PHARM

## *Austauschbarkeit von Augentropfen zur Glaukomtherapie*



Applikationsort und Physiologie

Unverträglichkeiten durch  
Formulierung

Besondere Darreichungsformen

Anwendung von Arzneistoffen

Sachgerechte Anwendung bei  
Glaukom

Generischer Austausch

# Austauschbarkeit von Augentropfen zur Glaukomtherapie

Charlotte Both, Dipl.-Pharm., Apothekerin,  
Stephanie Pick, Apothekerin\*

Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie  
Universitätsklinikum Düsseldorf

\*Korrespondenzautorin:  
Stephanie Pick, Apothekerin  
Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie  
Universitätsklinikum Düsseldorf  
[Stephanie.Pick@uni-duesseldorf.de](mailto:Stephanie.Pick@uni-duesseldorf.de)

## Lektorat:

Prof. Dr. Jörg Breitzkreuz  
Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie,  
Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf

Prof. Dr. Georg Kojda  
Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie  
Universitätsklinik, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf

Den Fortbildungsfragebogen zur Erlangung eines Fortbildungspunktes zum  
**Fortbildungstelegramm Pharmazie** finden Sie hier:

<http://www.uni-duesseldorf.de/koida-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/Kurzportraet.html>

Titelbild : Universitätsbibliothek New York , Urheber: Photoprof, Lizenz: Fotolia

## Abstract

Next to age-related macular degeneration and diabetic retinopathy glaucoma is the leading cause of blindness in industrialized countries. Topical ophthalmics are widely used and special problems of local application should be taken into account. For this reason, various approaches in optimizing the formulation such as viscosity, pH and preservation are needed. However, potential incompatibilities and poor compliance e.g. by pain and other problems during application combined with the age-related increasing incidence of glaucoma have to be considered. This leads to restrictions regarding the exchangeability of drugs used in glaucoma therapy in the german health insurance rebate contracts.

## Abstrakt

Das Glaukom stellt neben der altersbedingten Makuladegeneration und der diabetischen Retinopathie die häufigste Erblindungsursache in Industrienationen dar. Zum Einsatz kommen meist topische Ophthalmika mit der besonderen Problematik der Applikation am Auge. Aus diesem Grunde werden verschiedene Formulierungskonzepte angewandt, die die Viskosität, Isotonie, Euhydrie und Konservierung betreffen. Zu beachten sind jedoch mögliche Unverträglichkeiten und eine geringe Therapietreue des Patienten, die ihre Ursache häufig in Schmerzen und anderen Problemen bei der Applikation und der steigenden Inzidenz mit zunehmendem Alter findet. Dies führt zu Einschränkungen hinsichtlich der Austauschbarkeit von Antiglaukomatosa im Rahmen der Rabattverträge.

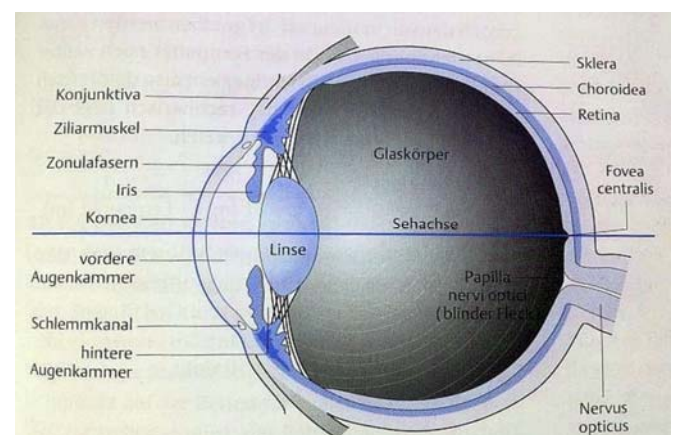
## Einleitung

Augenerkrankungen werden oft mittels topischer Ophthalmika behandelt, die eine ausreichende Arzneikonzentration am Auge gewährleisten und die Gefahr systemischer Nebenwirkungen reduzieren sollen. Wässrigen Augentropfen kommt dabei die größte Bedeutung zu. Ihre besondere Stellung unter den Arzneiformen erklärt sich durch ihre

problematische Applikation am Zielort (1). Aufgrund der physiologischen Bedingungen am Auge wird durch weniger als 10% der applizierten Wirkstoffmenge ein therapeutischer Effekt erzielt (2). Ursache hierfür ist die geringe Bioverfügbarkeit am Auge.

## Das Auge als Applikationsort und seine Physiologie

**Physiologie** Hornhaut (Cornea), Lederhaut (Sklera) und Aderhaut (Chorioidea) bedecken den Augapfel (Bulbus oculi) in der knöchernen Augenhöhle, geschützt durch die Bindehaut (Konjunktiva) der Augenlider (**Abb. 1**) (3). Die Hornhaut besteht aus lipophilem, endothelialem Gewebe, welches eine mittlere hydrophile Schicht (Stroma) umfasst (4). Nach hinten wird die Hornhaut durch die vordere Augenkammer abgegrenzt; sie ermöglicht die Diffusion von Substanzen aus der Tränenflüssigkeit ins Kammerwasser. Die auf der Hornhaut aufliegende Tränenflüssigkeit schwemmt Fremderreger aus, verhindert Transpiration und besitzt benetzende Funktionen (3,5). Über die Tränenröhrchen fließt die Tränenflüssigkeit in den Tränensack und gelangt schließlich in die Nasenhöhle; der Abfluss des Kammerwassers geschieht über den Kammerwinkel des Schlemm'schen Kanals. Innerhalb von sieben bis acht Minuten erneuert sich die Tränenflüssigkeit bei einem gesunden Menschen (1).



**Abb. 1:** Aufbau des Auges (modifiziert nach (6)).

**Okulare Bioverfügbarkeit** Das eingeschränkte Resorptionsvermögen des Auges liegt vorrangig an der geringen

Permeabilität der Hornhaut. Substanzen, die die Cornea durchdringen sollen, müssen an die Bedingungen aus lipophilem und hydrophilem Charakter der Hornhaut angepasst sein, d.h. sie müssen einerseits zur Permeation der Endothelien eine ausreichende Fettlöslichkeit aufweisen, andererseits auch durch eine ausgeprägte Hydrophilie eine Diffusion durch das Stroma ermöglichen (1). Dieser Resorptionsweg ist vor allem kleinen, eher lipophilen Substanzen geeignet. Der Stofftransport großer, hydrophiler Substanzen (Molekulargewicht  $\geq 500$  g/mol) wird vermehrt über andere Diffusionsbarrieren erfolgen (7); genannt seien hier Lederhaut und Bindehaut, die aufgrund unterschiedlich großer Oberflächen veränderte Permeabilitätseigenschaften aufweisen (**Abb. 2**). Eine lange Kontaktzeit ist verbunden mit einer hohen Wirkstoffmenge und würde eine verstärkte Wirkstoffaufnahme ins Auge bedeuten (Fick'sches Gesetz der Diffusion) (7), doch dies wird zunehmend erschwert durch die rasche Abschwemmung von Augentropfen und darin gelösten Substanzen mit der Tränenflüssigkeit. Ursache ist die begrenzte Aufnahmekapazität des Bindehautsacks, verstärkt durch „Reflexblinken“, eine Folge der Tropfenapplikation, welches den Tränenfluss anregt und die Drainagewirkung des Auges erhöht (1,2). Zu bedenken ist, dass dies nicht nur zu geringe Wirkstoffkonzentrationen am eigentlichen Zielort bedeutet, sondern ein systemisches Anfluten. Bei einer durchschnittlichen systemischen Resorption von 50-100% ist mit dem Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen zu rechnen. Erinnerung sei hier an die kardiovaskulären und respiratorischen Ereignisse (auch Todesfälle), die nach okulärer Timololbehandlung auftraten (2,8). Kontraindikationen für die Timololgabe wie Asthma bronchiale und kardiovaskuläre Störungen (AV-Block, Bradykardie, Herzinsuffizienz u.a.) fanden Eingang in die entsprechenden Fachinformationen (z.B. Tim-Ophtal®). Pharmakologische Maßnahmen z.B. der Zusatz von Vasokonstriktoren (z.B. Phenylephrin) oder der Einsatz softer Arzneistoffe (rasche Inaktivierung im Blut) oder Prodrugs (z.B. O-Butyryl-Timolol) dienen der Vermeidung schwerer Nebenwirkungen (2,4,9).

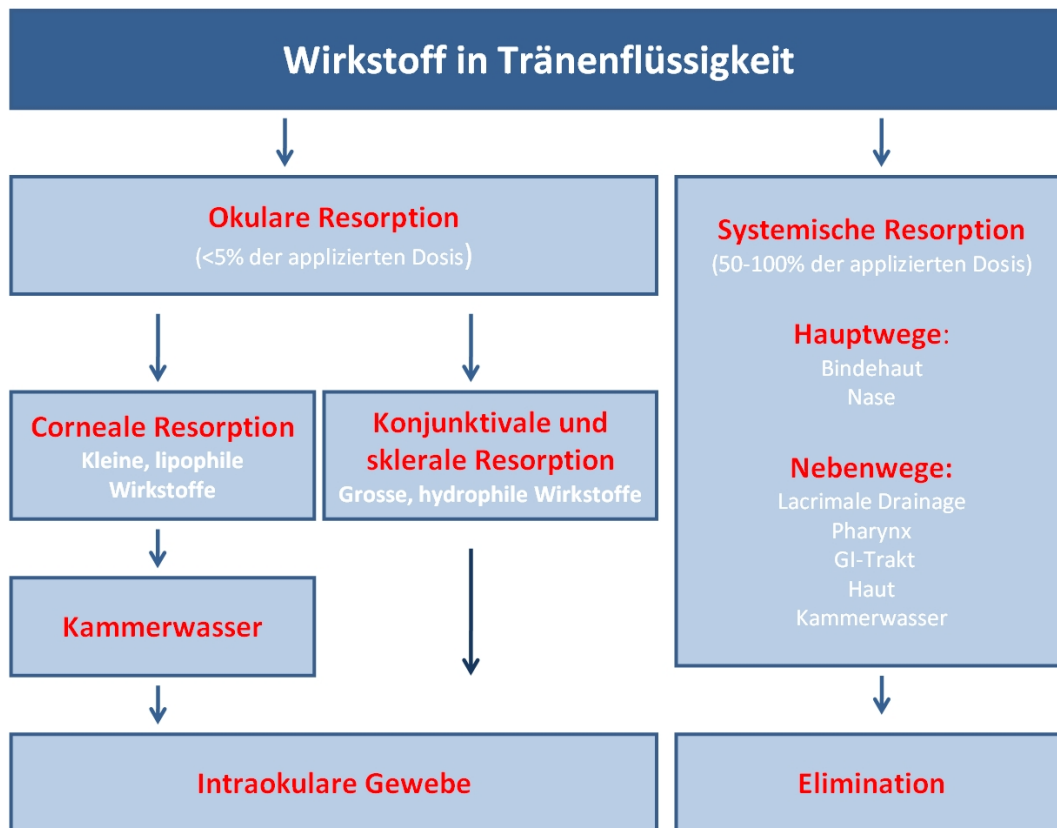
## Mögliche Unverträglichkeiten in der Formulierung

**Formulierungskonzepte** Wirksamkeit, Qualität und Unbedenklichkeit muss ein Augenpräparat unter Beweis stellen, bevor es als eingetragenes Arzneimittel die Marktzulassung erfährt. Die Wirksamkeit als Grundlage für den therapeutischen Erfolg hängt nicht nur von der Qualität des Wirkstoffs ab, sondern ebenfalls von seiner galenischen Formulierung. Substanzen, die in wässriger Lösung über die Cornea spreiten, werden keine therapeutisch ausreichenden Konzentrationen am Wirkort erreichen und unter Umständen systemische Nebenwirkungen auslösen (2). Ähnliches gilt für Augenzubereitungen, welche nicht steril, instabil oder schlecht verträglich sind. Laut Arzneibuch werden an Augenarzneien spezielle Anforderungen gestellt. Hierzu zählen

- Viskosität
- Stabilität
- Sterilität
- Konservierung
- Tonizität
- Euhydrie
- Reizlosigkeit
- Schwebstofffreiheit

Aus diesem Grunde werden galenische Maßnahmen angewandt. Sie dienen der Wirkungsoptimierung und umfassen unter anderem die Viskosität, Tonizität, den pH-Wert und die Konservierung von Augenarzneien. Zu bedenken sind jedoch mögliche topische Unverträglichkeiten.

**Viskosität** Wässrige Augenzubereitungen spreiten in der Regel auf der Cornea, dies kann eine zu geringe Kontaktzeit des Wirkstoffs bedeuten. Aus diesem Grunde bedient man sich viskoser Trägersubstanzen. Diese seit Jahren etablierten Polymere, häufig Polyvinylalkohol oder Carmellose-Natrium (Natriumcarboxymethylcellulose), erhöhen die Haftneigung am Auge, mit der Folge einer verbesserten Penetrationsrate des Wirkstoffs (7). Zu beachten ist jedoch das rheologische Verhalten der Lösungen, das bei Vorliegen von idealviskosen Flüssigkeiten den Lidschlag behindern kann (10).



**Abb. 2:** Resorptionswege lokaler Ophthalmika (modifiziert nach (7)).

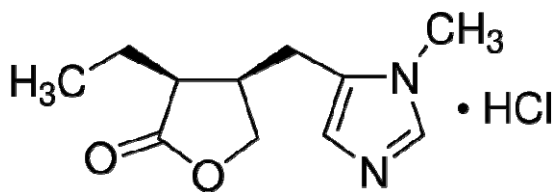
Pseudoplastische Zubereitungen bieten hier Vorteile. Eine Weiterentwicklung ist der Einsatz sogenannter mucoadhäsiver Polymere wie Polyacrylsäure oder Hyaluronsäure- eine gegenseitige Vernetzung zwischen Polymer und Mucus der Augenoberfläche führt zu ausgeprägter Haftung auf der Cornea (10).

**Isotonie** Zu beiden Seiten der Cornea herrscht ein osmotischer Druck, der sich beim Auftreten von Konzentrationsunterschieden in die eine oder andere Seite auszugleichen versucht. Hypotonische Lösungen werden vom Auge als schmerzhaft empfunden; hypertontische Lösungen werden weitaus besser vertragen. Das bedeutet, dass Augenlösungen bei Einbringen ins Auge einen annähernd osmotischen Druck (Isotonie) haben sollten; andernfalls wird die Tränenproduktion gesteigert mit der Folge der Ausschwemmung des Wirkstoffs (5). Eine Einstellung des osmotischen Drucks wird meist mit Natriumchlorid (oder Borsäure (nicht im Kleinkindesalter!)) (9) vorgenommen und kann über die Berechnung der Gefrierpunktserniedrigung erfolgen; Nachschlagetabellen finden sich in der Anlage B des DAC. Alternative

Methoden zur Isotonisierung sind die rechnerische Ermittlung der Natriumchlorid-Äquivalente (E-Wert), der zuzusetzenden Wassermenge zum Arzneistoff (Vincent-White-Methode) für gepufferte Augentropfen oder die Anwendung von Nomogrammen.

**Euhydrie** Reizlos reagiert das Auge bei pH-Werten zwischen 7 und 9 (4); dies ist aber selten vereinbar mit der Löslichkeit und Stabilität vieler Wirkstoffe. Zum Beispiel befindet sich das pH-Optimum von Pilocarpin-Hydrochlorid im sauren pH. Chemisch instabile Verbindungen wie der Lactonring des Pilocarpin (aber auch Ester- oder Lactamgruppen) besitzen hier maximale Stabilität (**Abb. 3**) (1,7). Offensichtlich besitzt der pH-Wert entscheidenden Einfluss auf die Dissoziation der Arzneistoffe und somit auf deren Resorption. Viele in Augenzubereitungen eingesetzte Wirkstoffe sind schwache Säuren oder Basen, die ihr Stabilitätsmaximum selten im isohydrischen pH-Wert (pH 7,4) finden. Aufgrund starker Augenreizungen können diese Zubereitungen aber auch nicht auf deren unphysiologischen pH-Wert problemlos eingestellt werden. Daher ist der günstige

euhydrische Wert „der bestmögliche Kompromiss zwischen Wirksamkeit, Verträglichkeit und Stabilität“ (11). Mit Timpilo® (Timolol + Pilocarpin) war ein interessantes Zweikammersystem auf dem Markt, mittlerweile jedoch außer Vertrieb. Puffersystem und Wirkstoffe lagen bis zur Anwendung in getrennten Kammern mit verschiedenen pH-Werten vor. Dies gewährleistete eine lange Haltbarkeit der Wirkstoffe. Bei Betätigung eines Balgs am Boden der Flasche erfolgte die Mischung beider Lösungen und somit die Einstellung auf den für die Zubereitung geforderten pH (pH=6,6) (12).



**Abb. 3:** Strukturformel von Pilocarpin-Hydrochlorid. Der Lactonring besitzt maximale Stabilität bei pH 4-5 (entnommen aus [Weblink 1](#)).

Konservierung Laut Arzneibuch müssen Augenarzneien steril sein. Dies kann mittels unterschiedlicher Sterilitätsverfahren ermöglicht werden (Ph. Eur.). Konservierungsmittel dienen dazu, Kontaminationen in sterilen Endbehältnissen zu vermeiden. Nicht selten finden sich z.B. durch Nicht-Einhalten der Hygieneregeln mikrobielle Verunreinigungen in Augenarzneien. Eine Studie ermittelte fehlerhafte Applikationsversuche bei mehr als der Hälfte der über 80jährigen Anwender (13,14). Diese führen nicht nur zur Wirkabnahme der Substanzen, sondern ebenfalls zu Infektionsrisiken, z.B. mit dem gefürchteten *Pseudomonas aeruginosa*. Dies gilt in erster Linie für wässrige Augenarzneien. Ölige Augentropfen müssen aufgrund der geringen Kontaminationsanfälligkeit nicht zwangsläufig konserviert werden (5). Als gängige Konservierungsmittel finden v.a. Benzalkoniumchlorid (u.a. in Kombination mit EDTA), Chlorhexidinacetat, Quecksilberverbindungen, Alkohole und modernere Vertreter z.B. Natriumperborat Anwendung. Der DAC empfiehlt ausgewählte Konservierungsmittel für viele Wirkstoffe. An diese Konservierungsmittel werden neben einer guten Wirksamkeit und Verträglichkeit für den

Patienten hohe Anforderungen gestellt, vor allem in Hinblick auf ihre Kompatibilität mit Wirk- und Hilfsstoffen sowie deren Behältnismaterial (10). Eine gesicherte Wirkung gegen Erreger gehört zu den Voraussetzungen eines geeigneten Konservierungsmittels (*Pseudomonas aeruginosa*!). Der vielfach resistente Keim zeigt eine Anfälligkeit auf Benzalkoniumchlorid mit Natriumedetat. Der Komplexbildner ist ebenfalls ein gutes Stabilisierungsmittel (so auch Ascorbinsäure), da es Metallionen aus oxidativen Prozessen entzieht (7). Zu bedenken beim Einsatz von Konservierungsmitteln ist deren oftmals reizende und allergisierende Komponente. Patienten klagen vor allem bei längerfristigem Gebrauch von konservierten Augentropfen z.B. mittels Benzalkoniumchlorid häufig über trockene Augen, da das Konservierungsmittel aufgrund seiner starken Oberflächenwirkung den Tränenfilm zerbricht (Trockene-Auge-Syndrom) und schmerzhafte Wundheilungsstörungen bzw. Hornhautschäden auslösen kann (auch chronische Irritationen, Metaplasie des Bindehautepithels, Allergisierungen) ([Weblinks 2,3](#)). Daher wird von der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft die Verwendung nicht konservierter Augentropfen empfohlen. Kann auf den Einsatz von Konservierungsmitteln nicht verzichtet werden, müssen ebenfalls mögliche Unverträglichkeiten zwischen Konservierungsmitteln und Wirkstoff beachtet werden. Kationische Konservierungsmittel z.B. Benzalkoniumchlorid oder Chlorhexidinacetat zeigen Inkompatibilitäten mit anionischen Wirkstoffen (7). Dies gilt natürlich vice versa.

### Besondere Darreichungsformen

Augentropfen sind erhältlich in Einzeldosen- sowie Mehrdosenbehältern. Zu beachten sind jedoch Aufbrauchfristen und mögliche Unverträglichkeitsreaktionen. Patientenakzeptanz finden ebenfalls AIRLESS®-Systeme, die eine gute Verträglichkeit und längere Haltbarkeit vereinen.

**Einzeldosenbehältnisse** Unkonservierte Einzeldosisbehältnisse als Kunststoffampullen oder Bottlepacks® (in einem Herstellungsvorgang geformt und befüllte Polyethylen- bzw. propylenfläsch-

chen) dienen dem einmaligen Gebrauch. Sie werden vom Auge gut vertragen, sofern der Wirkstoff selbst kein reizendes Potenzial besitzt. Nachteilig ist jedoch ihre begrenzte Haltbarkeit (aufzubrauchen innerhalb von 24 h); die meisten Packungsbeilagen empfehlen sogar ein direktes Verwerfen nach einmaliger Verwendung (3). In Einzeldosenbehältnissen können ebenfalls Konservierungsmittel zugesetzt sein (z.B. Berberil<sup>®</sup> N EDO). Sie fassen meist 0,5 ml Füllvolumen und sind an ihrem Köpfchen aufdrehbar; die darin enthaltene Lösung muss durch den Patienten unter Kraftaufwand herausgedrückt werden.

**Multidosenbehältnisse** Quetschfläschchen aus Kunststoff und Behältnisse aus Glas mit Tropfspitze finden hier Anwendung. Das Arzneibuch schreibt eine maximale Größe von 10 ml vor. Die Quetschflasche wird durch Krafteinwirkung des Patienten gedrückt, wodurch der Tropfen freigegeben wird. Problematisch sind mögliche Unverträglichkeiten zwischen Kunststoff und Inhalt (10). Fläschchen mit Tropfspitze sind wieder verschließbar, durch einen die Tropfspitze aufnehmenden Deckel. Manche Schraubverschlüsse liegen im Innern einer Folie auf oder sind mit einer Einstichspitze versehen. Hier muss der Patient vor erstmaliger Anwendung diese Folie entfernen bzw. durch eine kräftige Drehbewegung eine Öffnung mittels der Spitze bewirken (3). Meist bestehen Augenflaschen aus braunem Glas. Dies dient dem Lichtschutz der enthaltenden Substanzen. Konserviert sind Mehrdosensbehältnisse laut Ph. Eur. für 4 Wochen haltbar. Reizungen des Auges sind infolge der Konservierung möglich. Hat der Patient Probleme bei der Tropfenapplikation, z.B. aufgrund einer Sehbehinderung, können verschiedene Applikationshilfen bei der Anwendung helfen und die Compliance verbessern (Autosqueeze<sup>®</sup>, Autodrop<sup>®</sup>) (15).

**Multidosenbehältnisse ohne Konservierung** Sogenannte ABAK<sup>®</sup> - oder COMOD<sup>®</sup>- Systeme sind Multidosenbehältnisse, die gute Verträglichkeit mit längerer Haltbarkeit vereinen. Beides sind AIRLESS- Systeme, die auf eine Konservierung verzichten aber für die Rezeptur bislang nicht verfügbar sind. Das ABAK<sup>®</sup>-System nutzt eine antimik-

robielle Filtermembran, um das keimfreie Ausbringen des Inhaltes zu gewährleisten. Bei Anwendung des weitaus bekannteren COMOD<sup>®</sup>-Systems (Continuous Mono Dose) fließt die enthaltene Lösung über eine spezielle Pumpe aus, ohne einen Druckausgleich durch zurückströmende Luft zu ermöglichen. Aus diesem Grund bleibt der Flascheninnenraum keimfrei (**Weblink 4**). Für das COMOD<sup>®</sup>-System (Timo-COMOD<sup>®</sup>, Hylo-COMOD<sup>®</sup>) wird eine Aufbrauchsfrist von 3-6 Monaten angegeben; das ABAK<sup>®</sup> -System (Hyabak<sup>®</sup>) kann bis zu 8 Wochen nach Anbruch verwendet werden.

### Anwendung von Arzneistoffen bei Glaukom

Das Glaukom ist im Volksmund unter dem Begriff „Grüner Star“ bekannt und vereint die Augenerkrankungen, die mit einer charakteristischen Sehnervschädigung einhergehen (**Weblink 5**). Die pathologische Erscheinung beim Glaukom äußert sich in einer Missbalance zwischen der Kammerwasserproduktion (im Ziliarkörper) und dem Abfluss des Kammerwassers über den Schlemm'schen Kanal (16). Die weitaus häufigste Form, das primäre chronische Offenwinkelglaukom, bleibt lange Zeit oftmals unerkannt – so lange, bis zunehmende Gesichtsfelddefekte (Skotome) bis in das Sehzentrum fortschreiten und den Patienten dazu veranlassen, erstmals einen Augenarzt aufzusuchen (**Weblink 6**). Ursache für diese Form von Glaukom ist ein erhöhter Augeninnendruck ( $\geq 22$  mmHg) (**Abb. 4**); dieser entsteht, da der Abfluss des Kammerwassers trotz eines normal weiten Kammerwinkels erschwert ist.

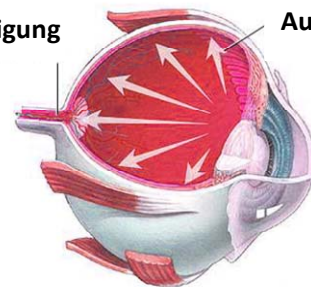
Ein verengter Kammerwinkel bei einem gleichzeitig erhöhten Augeninnendruck wird als Engwinkelglaukom bezeichnet. Bei einer vollständigen Verlegung des Trabekelwerks durch die Iris droht ein akuter Glaukomanfall. Dieser äußert sich für den Patienten in plötzlich auftretenden starken Schmerzen v.a. Augen- und Kopfschmerzen und einer akuter Sehverschlechterung. Eine weitere Glaukomform ist das Normaldruckglaukom, welches zu einer Schädigung des Sehnerves bei unverändertem Augeninnendruck führt. Eine Ursache können Durch-

blutungsstörungen sein; aber auch Alter, Vererbung oder Kurzsichtigkeit sind mögliche Risikofaktoren für eine Glaukomentstehung (**Weblink 6**). Bei einer okulären Hypertension liegt ein erhöhter Augeninnendruck vor, der zunächst keine Schädigung des Sehnervs bewirkt. Da der erhöhte Augeninnendruck aber als die wichtigste Ursache für die Entstehung eines Glaukoms gilt, setzt man mit einer antiglaukomatösen Therapie bei Druckwerten  $\geq 25$  mmHg ein (**Weblink 6**).

**Pharmakotherapie** Chronische Augenerkrankungen wie das Glaukom werden durch topische Ophthalmika behandelt. In **Tab. 1** ist die medikamentöse Therapie des primären chronischen

Offenwinkelglaukoms, der häufigsten Form des Glaukoms mit einer Abflussstörung im Trabekelwerk, wiedergegeben.

Sehnervschädigung



Augeninnendruck ↑

**Abb. 4:** Schematischer Aufbau des Auges. Ein erhöhter Augeninnendruck ist häufig die Ursache für die Entstehung eines Glaukoms (modifiziert nach **Weblink 7**).

Substanzgruppe	Beispiele	Wirkmechanismus	Endkonzentration
Parasympathomimetika	Pilocarpin	Erleichterter Kammerwasserabfluss durch die Kontraktion des M. ciliaris und M. sphincter pupillae	0,5-4%
	Carbachol		0,75-3%
Sympathomimetika	Clonidin	Erleichterter Kammerwasserabfluss, vermutlich durch Stimulation $\alpha_2$ -adrenerger Rezeptoren im Trabekelwerk; Verringerte Kammerwasserproduktion, vermutlich durch Stimulierung $\alpha_2$ -adrenerger Rezeptoren im Ziliarepithel	0,125-0,5%
Beta-Blocker	Timolol	Verminderte Kammerwasserproduktion, vermutlich durch die Blockade von Beta-Rezeptoren im Ziliarkörper	0,1-0,5%
Prostaglandine	Latanoprost	Erleichterter uveoskleraler Kammerwasserabfluss durch die Aktivierung von $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Rezeptoren	0,005%
Carboanhydrase-Hemmstoffe	Dorzolamid	Verminderte Kammerwasserproduktion durch die Hemmung der Carboanhydrase im Ziliarkörper	2%

**Tab. 1:** Lokale Therapie beim chronischen Offenwinkelglaukom (modifiziert nach (16)).

Therapeutische Ansätze dienen der Drucksenkung im Auge über eine Verminderung der Kammerwasserproduktion oder einen erleichterten Abfluss. In der Folge sollen Vertreter der wichtigsten Hauptgruppen (Beta-Blocker, Parasymp-

athomimetika, Prostaglandine) angesprochen werden. Timolol als Musterbeispiel für die topische Anwendung von Beta-Blockern beim Glaukom senkt die Kammerwasserproduktion, vermutlich über eine Blockade von Beta<sub>2</sub>-



Rezeptoren im Ziliarkörper (17). Eingesetzt werden Beta-Blocker bei verschiedenen Glaukomformen, einschließlich kindlichem Glaukom. Einen erleichterten Kammerwasserabfluss ermöglichen ausgewählte Parasympathomimetika. Der wohl bekannteste Vertreter Pilocarpin (**Abb. 3**) bewirkt eine Drucksenkung im Auge, durch seine parasympathomimetische Wirkung auf den Musculus ciliaris, wodurch Trabekelwerk und Schlemm'scher Kanal weitgestellt werden. Im Falle des akuten Winkelblockglaukoms bedient man sich seiner Beeinflussung des Musculus sphincter pupillae: die langgestreckte Iris legt den Schlemm'schen Kanal frei (16,17). Der Kammerwasserabfluss wird ebenfalls erleichtert durch Prostaglandine wie Latanoprost (Xalatan®) oder Travoprost (Travatan®). Diese Derivate des Prostaglandin-Rezeptors PGF<sub>2</sub>α senken den Augendruck durch eine Steigerung des uveosklearnen Kammerwasserabflusses (18,19).

### Hinweise zur sachgerechten Anwendung von Augentropfen

Die Bundesapothekerkammer (BAK) stellt in ihren Arbeitshilfen zur Qualitätssicherung „Information und Beratung des Patienten bei der Abgabe von Arzneimitteln“ einige Hinweise zusammen, die helfen sollen eine richtige Anwendung von Arzneimitteln zu gewährleisten. Allgemein gültige Hinweise zur Applikation von Augentropfen sind in **Tab. 2** zusammengefasst.

Vor der Applikation von Augenerzneimitteln dürfen hygienische Maßnahmen nicht fehlen. So sollten Patienten sich auf jeden Fall die Hände waschen und darauf achten das Tropfbehältnis nicht durch Berühren der Tropfspitze zu kontaminieren (**Weblink 8**) um Augeninfektionen mit den üblichen Bakterien, die im schlimmsten Fall schwere Schädigungen des Auges und sogar einen daraus resultierenden Verlust des Sehvermögens zur Folge haben können, zu vermeiden (**Weblink 9**). Apotheken sollten vor allem bei besonderen Applikationsbehältnissen Patienten über Erstöffnung und Handhabung informieren. Bei Vorliegen einer Suspensionslösung muss zuvor geschüttelt werden. Zur Applikation

selbst sollten Patienten den Kopf nach hinten neigen und den Blick nach oben richten. Sodann wird ein Tropfen pro Auge in den Bindehautsack eingetrofft. Nach Applikation wird das Auge geschlossen und durch vorsichtiges Zudrücken des Tränenkanals an der Nasenwurzel die lokale Resorption erleichtert und systemische Nebenwirkungen verringert.

### Wichtige Hinweise bei der Applikation von Augenerzneimitteln

vorheriges Händewaschen
Vermeidung von Kontaminationen des Behältnisses
Kopf nach hinten neigen und Blick bei Applikation nach oben richten
Applikationsstelle: Bindehautsack
Applikationsmenge: 1 Tropfen
Auge schließen, nicht blinzeln
vorsichtiges Zudrücken des Tränenkanals an der Nasenwurzel für etwa 1 Minute

### Tab. 2: allgemeine Hinweise zur Applikation von Augentropfen (nach **Weblink 8**)

Sollten Patienten Probleme bei der Applikation haben so können Positionierungshilfen (Autodrop®, siehe **Abb. 5**) oder auch Quetschhilfen helfen. Kontaktlinsenträger sollten über mögliche Inkompatibilitäten und Sicherheitsabstände bis zum Wiedereinsetzen der Linsen informiert werden (**Weblink 8**). So kann das sehr häufig Verwendung findende Konservierungsmittel Benzalkoniumchlorid zu Verfärbungen weicher Kontaktlinsen führen weshalb ein Zeitabstand von 15 Minuten bis zum Wiedereinsetzen eingehalten werden muss. Träger unempfindlicherer formstabiler Kontaktlinsen sollten diesen Zeitabstand ebenfalls einhalten.

Es wird empfohlen nur diese auch während der Therapie zu tragen (**Weblink 9**). Außerdem müssen Patienten darauf hingewiesen werden, dass es möglicherweise zu kurzfristigen Sichteinschränkungen (vor allem bei öligen oder höher viskosen wässrigen Zubereitungen) kommen kann, die zu Unsicherheiten im Straßenverkehr und Beeinträchtigungen

beim Bedienen von Maschinen führen können. Abschließend dürfen Hinweise zur Lagerung und Haltbarkeit nicht fehlen (**Weblink 8**). Sollten Augentropfen im Kühlschrank gelagert werden müssen, so empfiehlt es sich, diese vor Applikation auf Raumtemperatur zu erwärmen um Reizungen am Auge zu verringern.



**Abb. 5:** Applikationshilfe Autodrop® (modifiziert nach **Weblink 10**)

### Generischer Austausch von Antiglaukomatosa

Für Arzneimittel, die lokale Anwendung finden, ist eine klassische Bioäquivalenzprüfung, die auf systemischen Messungen beruht, als solche nicht durchführbar. Stattdessen werden pharmakodynamische oder vergleichende klinische Studien gefordert. Sollten durch die lokale Applikation systemische Nebenwirkungen auftreten, so ist die systemische Exposition zu erfassen (**Weblink 11**).

Im Folgenden sind einige Beispiele zum generischen Austausch von Antiglaukomatosa, die laut aktueller Leitlinie als Mittel der Wahl gelten, aufgrund der derzeit geltenden Rabattverträge vier verschiedener gesetzlicher Krankenkassen aufgeführt. Insgesamt ist die Zusammensetzung der generischen Austauschpräparate sehr ähnlich der der Originalpräparate. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass sich die Anteile einzelner Substanzen bei denen z.B. keine Mengenangabe erfolgt unterscheiden. Dies kann vor allem bei Konservierungsmitteln kritisch betrachtet werden. So sieht das DAC/NRF einen Konzentrationsbereich von 0,005-0,02% für Benzalkoniumchlorid vor (20). Bei der Anwendung von mit Benzalkonium-

chlorid konservierten Augentropfen sind beispielsweise punktförmige und/oder toxische ulzerative Keratopathien aufgetreten, außerdem kann es Irritationen am Auge verursachen. Patienten, die zu trockenem Auge neigen oder eine eingeschränkte Hornhautfunktion besitzen sollten bei häufiger oder längerer Anwendung sorgfältig überwacht werden (**Weblink 9**) und von einem generischen Austausch sollte Abstand genommen werden. Was Isotonie und Euhydrie anbelangt wird es aufgrund des pH-Optimums des im Generikum verwendeten gleichen Arzneistoffs nur geringe Unterschiede geben. Wenn man allerdings die diesbezüglich geringe Toleranz des Auges in Betracht zieht kann es sicherlich zu verstärkten Reizzuständen aufgrund leicht veränderter Zusammensetzungen kommen.

**Latanoprost** ist als Ester-Prodrug ein Analogon des Prostaglandins  $F_{2\alpha}$  (19). Es ist indiziert zur Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei Patienten mit Offenwinkelglaukom und bei okulärer Hypertension ebenso wie zur Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei Kindern mit erhöhtem Augeninnendruck und kindlichem Glaukom (21). Latanoprost wird einmal täglich abends appliziert (19) und senkt den intraokularen Druck um etwa 25-30% (22) durch eine Verbesserung des Kammerwasserabflusses (19). Sehr häufige und häufige Nebenwirkungen betreffen ausschließlich lokal das Auge und sind in **Tab. 3** aufgeführt.

Müssen noch andere mit Thiomersal konservierte Augentropfen (z.B. Dexapos®) angewendet werden so ist ein Abstand von fünf Minuten einzuhalten um eine Ausfällung des Wirkstoffs zu verhindern. Von einer Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit wird abgeraten, das Führen von Kraftfahrzeugen und Maschinen ist möglich sobald sich die Sichtbeeinträchtigung nach Gabe der Tropfen wieder normalisiert hat. Bei einer Überdosierung ist verstärkt mit lokalen Reaktionen wie okulären Reizungen und Bindehauthyperämien zu rechnen, die symptomatisch behandelt werden sollten (21).

Xalatan® wird im Rahmen der Rabattverträge der Deutschen BKK durch entspre-

chende Präparate der Firmen Actavis Deutschland GmbH & Co. KG, OmniVision® GmbH oder STADA Arzneimittel AG ersetzt (**Weblink 12**). Im Beispiel von Latanoprost STADA® unterscheidet sich das Generikum selbst in der Konzentration des Konservierungsmittels Benzalkoniumchlorid nicht vom Original (siehe **Tab. 4**). Auch sollte es auch bei der Applikation keine Probleme geben, da es sich bei beiden Mehrdosenbehältnissen um Quetschflaschen handelt (siehe **Abb. 6**) Das Generikum ist indikationsgleich und hat die gleiche Haltbarkeit von vier Wochen nach Anbruch wie das Original (21,23).

Nebenwirkungen bei der Applikation von Latanoprost
<b>sehr häufig (≥1/10)</b>
verstärkte Irispigmentierung
leichte bis mittelschwere Bindehauthyperämie
Augenreizung (Brennen, Jucken, Stechen und schwaches Fremdkörpergefühl)
Veränderungen der Wimpern und Flaumhaare (länger, dicker, erhöhte Pigmentierung und höhere Anzahl) (vor allem bei Patienten japanischer Herkunft)
<b>häufig (≥ 1/100, aber &lt; 1/10)</b>
vorübergehende meist symptomfreie, punktförmige Erosionen des Hornhautepithels
Blepharitis
Schmerzgefühl im Auge

**Tab. 3:** Sehr häufige und häufige Nebenwirkungen von Latanoprost laut Fachinformation Xalatan® (21).

Zu Xalatan® besteht mit Monoprost® ein generisches Präparat in Einzeldosisbehältnissen, das für Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber Benzalkoniumchlorid eine vorteilhafte Alternative bedeuten kann. Insgesamt ist die Zusammensetzung recht unterschiedlich (**Tab. 5**).

Monoprost® konnte sich in einer vom Hersteller Thea Pharma GmbH finanzierten internationalen, multizentrischen und

randomisierten Studie an 463 Patienten gegenüber Xalatan® als nicht unterlegen darstellen. Moderate bis schwere konjunktivale Hyperämien traten bei der konservierungsmittelfreien Variante nach dem Beobachtungszeitraum von drei Monaten seltener auf (21,4% vs. 29,1%; p=0,02), ebenso wie der „subjective ocular symptom score“ geringer ausfiel (0,18 vs. 0,46; p=0,001). Dies lässt die Autoren zu dem Schluss kommen, dass konservierungsmittelfreie Latanoprost-haltige Augenarzneimittel bei gleicher Wirksamkeit eine verbesserte lokale Toleranz am Auge aufweisen (25).

Xalatan® 0,005% Augentropfen	Latanoprost STADA® 50 Mikrogramm/ml Augentropfen
Latanoprost 0,05 mg	Latanoprost 0,05 mg
Benzalkoniumchlorid 0,2 mg	Benzalkoniumchlorid 0,2 mg
Natriumchlorid	Natriumchlorid
Natriumdihydrogenphosphat-1-Wasser	Natriumdihydrogenphosphat-1-Wasser
Dinatriumhydrogenphosphat	Dinatriumhydrogenphosphat
Wasser für Injektionszwecke	Wasser für Injektionszwecke

**Tab. 4:** Vergleich der Inhaltsstoffe (pro ml Augentropfen) von Xalatan® und seinem Generikum Latanoprost STADA® (Rabattvertragspartner der Deutschen BKK) (**Weblink 9**)



**Abb. 6:** Xalatan® und das Generikum Latanoprost STADA® (Rabattvertragspartner der Deutschen BKK)

<b>Monoprost® 50 Mikrogramm/m l Augentropfen</b>	<b>Xalatan® 0,005% Augen- tropfen</b>
0,2 ml Lsg. (1 Pipette)	1 ml Tropfen
Latanoprost 0,01 mg	Latanoprost 0,05 mg
Macrogolglyce- rolhydroxystea- rat 10 mg	Benzalkonium- chlorid 0,2 mg
Sorbitol	Natriumchlorid
Carbomer 974 P	Natriumdihydro- genphosphat-1- Wasser
Macrogol 4000	Dinatriumhydro- genphosphat
Dinatriumedetat- 2-Wasser	Wasser für Injekti- onszwecke
Natronlauge zur pH-Wert- Einstellung	
Wasser für Injektionszwecke	

**Tab. 5:** Zusammensetzung von Monoprost®, einer konservierungsmittelfreien Alternative zu Xalatan® ([Weblink 9](#)).

**Timolol** als ein Vertreter der Gruppe der  $\beta$ -Blocker wird zweimal täglich appliziert und wirkt über eine Verringerung der Kammerwasserproduktion (19), wodurch der Augeninnendruck um 20-25% sinkt (22). Es ist indiziert bei okulärer Hypertonie, chronischem Weitwinkelglaukom, Aphakieglaukom und kindlichem Glaukom, wenn andere therapeutische Maßnahmen nicht ausreichen. Unter Timolol kann es neben Reizerscheinungen am Auge zu einer Reihe von Nebenwirkungen kommen, die auf seine Wirkung als  $\beta$ -Blocker zurückzuführen sind ([Tab. 6](#)). Daraus resultieren auch die Kontraindikationen: Patienten mit bronchialer Hyperreagibilität, Asthma bronchiale, COPD, Sinusbradykardie, AV-Überleitungsstörungen, AV-Block II. und III. Grades, dekompensierter Herzinsuffizienz, kardiogenem Schock, dystrophischen Störungen der Hornhaut und schwerer allergischer Rhinitis dürfen Timolol nicht anwenden.

### Nebenwirkungen bei der Applikation von Timolol

#### lokal

Reizerscheinungen an den Augen: Konjunktivitis, Blepharitis, Keratitis, Sehstörungen, Diplopie, Ptosis, Trockenheitsgefühl

kurzfristige Verminderung der Hornhautempfindlichkeit

Aderhautabhebung nach fistulierenden (den Kammerwasserfluss regulierenden) Operationen

allergische Reaktionen

reversible Uveitiden (Uveitis anterior)

#### systemisch

Verdeckung der Symptome einer Hypoglykämie bei insulinabhängigen Diabetikern

Bradykardie, Arrhythmie, Hypotonie, Synkopen, AV-Block, zerebrovaskulärer Insult, zerebrale Ischämie, Herzinsuffizienz, Palpitationen, Herzstillstand

Brochospasmen (besonders bei Patienten mit vorbestehenden Erkrankungen), respiratorische Insuffizienz, Dyspnoe

Diarrhöe

Überempfindlichkeitsreaktionen, z.B. lokalisierte und generalisierte Exantheme, Urtikaria, Alopezie

Kopfschmerzen, Schwächegefühl, Übelkeit, Schwindel, Depression, Ohrgeräusche (Tinnitus), Symptomatik einer Myasthenia gravis, Parästhesien, Potenzstörungen, Blutbildveränderungen

**Tab. 6:** Lokale und systemische Nebenwirkungen von Timolol ohne Angabe der Häufigkeit ([Weblink 9](#)).

Um eine systemische Resorption zu minimieren sollte nach der Applikation von Timolol-haltigen Augentropfen der Tränenkanal bei geschlossenem Auge für fünf statt einer Minute komprimiert werden. Daten zur Verkehrstüchtigkeit gibt es nicht, allerdings kann es durch die Nebenwirkungen wie Verschwommensehen, Schwindel oder Ermüdung hier zu entsprechenden Einschränkungen kommen. Eine Anwendung in Schwan-

gerschaft und Stillzeit darf nur unter strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und unter Überwachung des Kindes erfolgen (**Weblink 9**).

Die Barmer Ersatzkasse hat einen Exklusivvertrag für das entsprechende Präparat der Firma 1A Pharma GmbH (**Weblink 14**), das mit dem Original indikationsgleich ist. Leider ist ein Vergleich schwierig, da das Originalpräparat keine Konzentration des Konservierungsmittels Benzalkoniumchlorid angibt. Insgesamt sind die Zusammensetzungen der beiden Vergleichsarzneimittel nahezu identisch (**Tab. 7**).

<b>Chibro-Timoptol 0,1% Augentropfen</b>	<b>Timolol 0,1% AT-1A Pharma Augentropfen</b>
1 ml Tropfen enth.:	1 ml Tropfen enth.:
Timololhydrogenmaleat 1,37 mg	Timololhydrogenmaleat 1,37 mg
Timolol (entspr.) 1 mg	Timolol (entspr.) 1 mg
Benzalkoniumchlorid	Benzalkoniumchlorid 0,1 mg
Natriumdihydrogenphosphat-2-Wasser	Natriumdihydrogenphosphat
Dinatriumhydrogenphosphat-12-Wasser	Dinatriumhydrogenphosphat
Wasser für Injektionszwecke	Wasser für Injektionszwecke

**Tab. 7:** Inhaltsstoffe von Chibro-Timoptol® und seinem Generikum Timolol 0,1% AT-1A Pharma® (Rabattvertragspartner der Barmer Ersatzkasse) (**Weblink 9**).

Auch bei Timolol gibt es eine konservierungsmittelfreie Alternative, die sich des COMOD®-Systems bedient. Dabei ist die Zusammensetzung mit der des Originalpräparats nahezu identisch (**Tab. 8**). Bemerkenswert ist die verlängerte Anwendbarkeit von zwölf Wochen nach Anbruch (26).

**Brimonidin** ist ein selektiver  $\alpha_2$ -Agonist und senkt den Augeninnendruck über eine Reduktion der Kammerwasserpro-

duktion (19) um 20-25% (22) und wird zweimal täglich appliziert. Es ist indiziert zur Senkung des erhöhten intraokularen Drucks bei Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension als Monotherapie bei Patienten bei denen eine Therapie mit topischen Betablockern kontraindiziert ist oder als Zusatztherapie mit anderen intraokular drucksenkenden Medikationen wenn der Zielwert für den intraokularen Druck nicht mit einer einzelnen Substanz erreicht werden kann. Kontraindikationen bestehen bei Neugeborenen und Kleinkindern und bei gleichzeitiger Therapie mit Monoaminoxidasehemmern und Antidepressiva, die die noradrenerge Neurotransmission beeinflussen. Im Straßenverkehr oder bei der Bedienung von Maschinen können Beeinträchtigungen durch Müdigkeit, Somnolenz und Sehstörungen entstehen. In der Schwangerschaft darf Brimonidin nur unter strenger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden. Eine Anwendung während der Stillzeit ist ausgeschlossen (**Weblink 9**).

<b>Timo-COMOD® 0,1%</b>	<b>Chibro-Timoptol 0,1% Augentropfen</b>
1 ml Tropfen enth.:	1 ml Tropfen enth.:
Timololhydrogenmalea 1.37 mg	Timololhydrogenmaleat 1,37 mg
Timolol (entspr.) 1 mg	Timolol (entspr.) 1 mg
	Benzalkoniumchlorid
Natriumdihydrogenphosphat-2-Wasser	Natriumdihydrogenphosphat-2-Wasser
Dinatriumhydrogenphosphat-12-Wasser	Dinatriumhydrogenphosphat-12-Wasser
Wasser für Injektionszwecke	Wasser für Injektionszwecke

**Tab. 8:** Zusammensetzung von Timo-COMOD® Augentropfen (**Weblink 9**), eine konservierungsmittelfreie Alternative zu Chibro-Timoptol 0,1% Augentropfen.

Nebenwirkungen bei der Applikation von Brimonidin
<b>sehr häufig (<math>\geq 1/10</math>)</b>
Kopfschmerzen, Somnolenz
okulare Reizung (Hyperämie, Augenbrennen und Augenstechen, Juckreiz, Fremdkörpergefühl, Bindehautfollikel)
verschwommenes Sehen
allergische Blepharitis, allergische Blepharokonjunktivitis, allergische Konjunktivitis, okulare allergische Reaktion und folliculäre Konjunktivitis
Mundtrockenheit
Ermüdung
<b>häufig (<math>\geq 1/100</math>, aber <math>&lt; 1/10</math>)</b>
Schwindel, Geschmacksveränderungen
lokale Reizung (Hyperämie und Ödem des Augenlides, Blepharitis, Bindehaut-ödem und Bindehautabsonderungen, Augenschmerzen und tränendes Auge)
Lichtscheu
Hornhauterosionen/-verfärbungen
trockenes Auge
Bindehautblässe
Sehstörungen
Konjunktivitis
Symptome der oberen Atemwege
gastrointestinale Symptome
Asthenie

**Tab. 9:** Sehr häufige und häufige Nebenwirkungen von Brimonidin ([Weblink 9](#)).

Alphagan® wird im Rahmen der Rabattverträge der Techniker Krankenkasse durch entsprechende Präparate der Firmen 1A Pharma GmbH, Aliud Pharma® GmbH oder Dr. Winzer Pharma GmbH ersetzt ([Weblink 15](#)). Im Beispiel von Brimo Ophthal® unterscheidet sich das Generikum auch in der Konzentration des Konservierungsmittels Benzalkoniumchlorid nicht vom Original (siehe [Tab. 10](#)). Auch sollte es auch bei der Applikation keine Probleme geben, da es sich bei beiden Mehrdosenbehältnissen um Quetschflaschen handelt ([Abb. 7](#)).

Alphagan® Augentropfen	Brimo Ophthal® Augentropfen
1 ml Tropfen enth.:	1 ml Tropfen enth.:
Brimonidin(R,R)-tartrat 2 mg	Brimonidin(R,R)-tartrat 2 mg
Brimonidin (entspr.) 1,32 mg	Brimonidin (entspr.) 1,32 mg
Benzalkoniumchlorid 0,05 mg	Benzalkoniumchlorid 0,05 mg
Poly(vinylalkohol)	Poly(vinylalkohol)
Natriumchlorid	Natriumchlorid
Natriumcitrat-2-Wasser	Natriumcitrat-2-Wasser
Citronensäuremonohydrat	Citronensäuremonohydrat
Salzsäure zur pH-Wert-Einstellung	Salzsäure zur pH-Wert-Einstellung
Natronlauge zur pH-Wert-Einstellung	Natronlauge zur pH-Wert-Einstellung
Wasser für Injektionszwecke	Wasser, gereinigtes

**Tab. 10:** Inhaltsstoffe von Alphagan® und seinem Generikum Brimo Ophthal® (Rabattvertragspartner der Techniker Krankenkasse) ([Weblink 9](#)).

Das Generikum ist indikationsgleich und hat die gleiche Haltbarkeit von 28 Tagen nach Anbruch wie das Original (27,28). Als Variante steht Alphagan® P in den geringeren Konzentrationen 0,1% und 0,15% als Import aus den USA zur Verfügung ([Weblink 9](#)). Hier wird das reizfreie Konservierungsmittel PURITE® in einer Konzentration von 0,005% eingesetzt, dessen Oxychlorokomplex in Verbindung mit Licht in H<sub>2</sub>O und NaCl zerfällt ([Weblink 2](#)).

**Dorzolamid** ist ein Sulfonamid-Derivat und wirkt als Carboanhydrasehemmer über eine Verringerung der Kammerwasserbildung (19). Dreimal täglich angewendet ist es indiziert zur Behandlung des erhöhten Augeninnendrucks bei okulärer Hypertension, Offenwinkelglaukom und Pseudoexfoliationsglaukom als Zusatztherapie zu  $\beta$ -Blockern oder als Monotherapie bei Patienten, die auf  $\beta$ -

Blockern nicht ansprechen oder bei denen  $\beta$ -Blockern kontraindiziert sind. Da die Ausscheidung von Dorzolamid und seinen Metaboliten überwiegend renal erfolgt, liegt bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen eine Kontraindikation vor. Eine Anwendung während der Schwangerschaft darf aufgrund teratogener Effekte im Tierversuch nicht erfolgen, auch in der Stillzeit ist der Einsatz von Dorzolamid nicht angeraten. Daten zu Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen liegen nicht vor, allerdings können Nebenwirkungen wie Schwindel oder Sehstörungen (**Tab. 11**) zu einer Beeinträchtigung führen (**Weblink 9**).



**Abb. 7:** AlphaGAN® und das Generikum Brimo-Ophthal® (Rabattvertragspartner der Techniker Krankenkasse).

Im Rahmen der Rabattverträge der AOK Rheinland/Hamburg wird Trusopt® exklusiv durch das entsprechende Präparat der ALIUD® PHARMA GmbH ersetzt (**Weblink 16**). Das Generikum unterscheidet sich auch in der Konzentration des Konservierungsmittels Benzalkoniumchlorid nicht vom Original (**Tab. 12**). Beide haben mit 28 Tagen die gleiche Haltbarkeit (29,30) und sind für die gleichen Indikationen zugelassen (**Weblink 9**). Bei Trusopt® handelt es sich im Gegensatz zu seinem Generikum nicht um ein Mehrdosenbehältnis in Form einer normalen Quetschflasche sondern um eine OCUMETER®-Plus-Tropfflasche (**Abb. 8**). Laut Hersteller erhöht dieses

Behältnis die Compliance, da es durch zwei Drehbewegungen leicht zu öffnen sei, sein Füllstand durch die opake Behälterwand kontrolliert werden könne und durch die Größe des Behältnisses es für Patienten mit z.B. einem Tremor oder Rheuma leichter gehandhabt werden könne (**Weblink 17**).

Nebenwirkungen bei der Applikation von Dorzolamid	
<b>sehr häufig (<math>\geq 1/10</math>)</b>	
Brennen und Stechen der Augen	
<b>häufig (<math>\geq 1/100</math>, aber <math>&lt; 1/10</math>)</b>	
Kopfschmerzen	
Keratitis superficialis punctata, Tränen, Konjunktivitis, Augenlidentzündung, Jucken der Augen, Augenlidreizung, Verschwommensehen	
Übelkeit, bitterer Geschmack	
Schwäche, Müdigkeit	

**Tab. 11:** Sehr häufige und häufige Nebenwirkungen von Dorzolamid (**Weblink 9**).



**Abb. 8:** Trusopt® und das Generikum Dorzolamid AL 20 mg/ml Augentropfen (Rabattvertragspartner der AOK Rheinland/Hamburg).

Trusopt® ist eine leicht viskose wässrige Lösung mit einem pH-Wert von etwa 5,6 und einer Osmolalität zwischen 260 und 330 mOsm/kg. Benzalkoniumchlorid ist wie im Generikum auch in einer Konzentration von 0,0075% enthalten (**Weblink 18**).

<b>TRUSOPT 20mg/ml Augentropfen</b>	<b>Dorzolamid AL 20mg/ml Augentropfen</b>
1 ml Tropfen enth.:	1 ml Tropfen enth.:
Dorzolamidhydrochlorid 22,25 mg	Dorzolamidhydrochlorid 22,25 mg
Dorzolamid (entspr.) 20 mg	Dorzolamid (entspr.) 20 mg
Benzalkoniumchlorid 0,0075%	Benzalkoniumchlorid 0,075 mg
Hyetellose	Hyetellose
Mannitol	Mannitol
Natriumcitrat-2-Wasser	Natriumcitrat
Natronlauge zur pH-Wert-Einstellung	Natronlauge zur pH-Wert-Einstellung
Wasser für Injektionszwecke	Wasser für Injektionszwecke

**Tab. 12:** Inhaltsstoffe von Trusopt® und seinem Generikum Dorzolamid AL (Rabattvertragspartner der AOK Rheinland/Hamburg) (**Weblinks 9**).

### Fazit

Ein Austausch von Augentropfen bei Glaukompatienten im Rahmen der Arzneimittelrabattverträge nach § 129 Abs. 2 SGB V kann ein Problem darstellen. Neben der geringen Compliance spielen hier vor allem die Verträglichkeit und die Handhabung eine Rolle. Der erhöhte intraokulare Druck ist schmerzlos und hat im Moment des Auftretens keine Auswirkungen auf die Sehkraft (31), zudem kann es zu Schmerzen und anderen Problemen bei der Applikation kommen. Trotzdem sollte eine therapietreue Behandlung unbedingt erfolgen, da das Glaukom neben der altersbedingten Makuladegeneration und der diabetischen Retinopathie die häufigste Erblindungsursache in Industrienationen darstellt (**Weblink 19**). Da die Inzidenz mit zunehmendem Alter steigt (**Weblink 19**) sind hier hauptsächlich geriatrische Patienten von einem Austausch betroffen. Die beispielhaften Recherchen zu den hier vorgestellten Austauschpaaren

haben pharmazeutisch einige Bedenken hervorgebracht (**Tab. 13**). Im Kommentar des DAV zum Rahmenvertrag nach § 129 SGB V fallen Ophthalmika zunächst in die Fallgruppe D „Problematische Dosierung“, da der Wechsel auf ein anderes Packmittel stets auch die Gefahr einer Dosierungsschwankung birgt. Auch muss die Zusammensetzung des Austauschpräparats genau betrachtet werden. Andere Hilfsstoffe (z.B. Komplexbildner) können pharmakokinetisch und -dynamisch zu Unterschieden führen und auch die Anwesenheit von Konservierungsmitteln kann zu unerwünschten Effekten beitragen, die pharmazeutische Bedenken nach Fallgruppe G „Problematische Hilfs- und Zusatzstoffe für bestimmte Patienten“ begründbar machen (32).

<b>Unverträglichkeit</b>	<b>Auswirkungen</b>
Hilfs- und Konservierungsstoffe	verstärkte lokale Reizzustände (Hyperämien)
pH-Wert und Osmolalität	Irritationen des Auges aufgrund des geringen Toleranzbereichs
Darreichungsformen	Probleme bei der Anwendung (z.B. Einzeldosisbehältnisse, Mehrdosisbehältnisse, OCUMETER®-Plus, COMOD®)
Dosierungsprobleme	mögliche Verstärkung systemischer Nebenwirkungen durch Dosierungsgenauigkeiten aufgrund unterschiedlicher Behältnisse

**Tab. 13:** Unverträglichkeiten, die die Austauschbarkeit von Augentropfen einschränken.

Aber nicht nur die durch die Rabattverträge kann es zu einem Austausch des gewohnten Arzneimittels kommen. Auch Ärzte versuchen möglicherweise ihr Budget zu schonen indem sie alternativ generische Präparate oder sogar einen anderen bereits generisch verfügbaren



Wirkstoff verschreiben. Möglicherweise erfolgt eine Änderung der Verordnung sogar auf Bitten des Patienten, wenn aufgrund der Einordnung in eine Festbetragsgruppe keine Zuzahlung geleistet werden muss oder gar zusätzlich zu dieser noch ein Eigenanteil anfällt. So sind beispielsweise Monopräparate mit Timolol in der Festbetragsgruppe der „Beta-Rezeptorenblocker, Gruppe 5“ eingeordnet ([Weblink 20](#)). Unter den Gesichtspunkten der Compliance, Poly-

pharmakotherapie und Geriatrie muss die Möglichkeit des Anwendens pharmazeutischer Bedenken folglich immer in Betracht gezogen werden ([Weblink 21](#)). Nur im Dialog mit dem Patienten ist die notwendige Therapietreue zu erreichen und Probleme bei der Applikation selbst, Berichte über verstärkte Irritationen am Auge sowie eine mögliche Verwechslungsgefahr unterschiedlicher Augentropfen sind unbedingt ernst zu nehmen.



## Die Autorinnen

### Stephanie Pick

Frau Stephanie Pick (geb. Kumpf), geboren 1981 in Essen, Schulabschluss 2000 in Heiligenhaus, 2001-2006 Studium der Chemie und der Biomedizinischen Chemie in Düsseldorf und Mainz, 2006-2010 Pharmaziestudium an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, 2011 Approbation als Apothekerin, seit Oktober 2002 tätig am Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie des Universitätsklinikums Düsseldorf, seit Juli 2011 Promotion unter der Leitung von Prof. Dr. G. Kojda, Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie in Düsseldorf. Seit 2011 Weiterbildung zur Fachapothekerin für Arzneimittelinformation.



### Charlotte Both

Frau Charlotte Both, geboren 1984 in Köln, Schulabschluss 2003 in Köln, Pharmaziestudium 2003-2008 in Bonn, Praktisches Jahr im Institut für Pharmakologie in Bonn und in der Potsdamer-Platz-Apotheke in Berlin, Diplom-Pharmazeutin und Apothekerin, Approbation als Apothekerin im Oktober 2009, seit 2010 Promotion unter der Leitung von Prof. Dr. G. Kojda, Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie in Düsseldorf. Seit 2011 bildet sie sich zur Fachapothekerin für Arzneimittelinformation weiter.



## Weblinks

1. Internetauftritt von Sigma Aldrich  
<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/p6503?lang=de&region=DE>
2. Leitartikel von E.M. Messmer (Augenklinik Ludwig-Maximilians-Universität München) „Konservierungsmittel in der Ophthalmologie“.  
[http://download.springer.com/static/pdf/452/art%253A10.1007%252F00347-012-2638-4.pdf?auth66=1363191414\\_bc73f97f44c7eb64fe59d8816444423f8ext=.pdf](http://download.springer.com/static/pdf/452/art%253A10.1007%252F00347-012-2638-4.pdf?auth66=1363191414_bc73f97f44c7eb64fe59d8816444423f8ext=.pdf)
3. Internetauftritt der Stiftung Warentest: Bewertung von Konservierungsmitteln  
[http://www.test.de/medikamente/selbstmedikation/allergien/allergie/allergie/konservierungsmittel\\_augentropfen/](http://www.test.de/medikamente/selbstmedikation/allergien/allergie/allergie/konservierungsmittel_augentropfen/)
4. Internetauftritt von Ursapharm Arzneimittel GmbH  
<http://www.ursapharm.de/de/systemfertigung/comod/>
5. Informationsseite des Initiativkreises zur Glaukomfrüherkennung e.V.  
<http://www.glaukom.de/>
6. Informationsseite zur Pathologie und Therapie des Glaukoms  
<http://augen.uniklinikum-dresden.de/seite.asp?id=136>
7. Informationsseite von Medline Plus (US National library of medicine)  
<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/imagepages/9349.htm>
8. Bundesapothekerkammer. Arbeitshilfe zur Qualitätssicherung: Information und Beratung des Patienten bei der Abgabe von Arzneimitteln. VIII Anwendung am Auge. Stand 10/2011.  
[http://www.abda.de/fileadmin/assets/Praktische\\_Hilfen/Leitlinien/Darreichungsformen/VA\\_Info\\_Beratung\\_Darreichungsformen.pdf](http://www.abda.de/fileadmin/assets/Praktische_Hilfen/Leitlinien/Darreichungsformen/VA_Info_Beratung_Darreichungsformen.pdf)
9. Monografien der einzelnen Arzneistoffe in der ABDA-Datenbank.  
[www.pharmazie.com](http://www.pharmazie.com)

10. Owen Mumford GmbH. Autodrop® Broschüre.  
<http://www.owenmumford.com/de/range/222/autodrop---autosqueeze.html>
11. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products - Committee for Proprietary of Medicinal Products. NOTE FOR GUIDANCE ON THE INVESTIGATION OF BIOAVAILABILITY AND BIOEQUIVALENCE. Stand 26.07.2001  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003008.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003008.pdf)
12. Deutsche BKK. Rabattverträge der Deutschen BKK: Übersicht der Hersteller. Stand: 01.01.2013.  
[http://www.deutschebkk.de/fileadmin/user\\_upload/Service/Download-Center/Informationen/2013-01-01\\_Rabattvertraege\\_und\\_Wirkstoffe.pdf](http://www.deutschebkk.de/fileadmin/user_upload/Service/Download-Center/Informationen/2013-01-01_Rabattvertraege_und_Wirkstoffe.pdf)
13. Drug Information Database. Xalatan®. Abruf am 26.02.2013.  
<http://www.drugs.com/pro/xalatan.html>
14. Barmer GEK. Gesamttabelle der Arzneimittelrabattverträge nach Wirkstoff. Abruf am 25.02.2013.  
[http://www.barmer-gek.de/barmer/web/Portals/0/versichert/Rundum-aufversichert/Lesungen/Beitraege/Multilektion\\_2013/Lektionen/Herunterladen/Rabattvertraege\\_T1-3\\_alle\\_Wirkstoff\\_property-Data.pdf](http://www.barmer-gek.de/barmer/web/Portals/0/versichert/Rundum-aufversichert/Lesungen/Beitraege/Multilektion_2013/Lektionen/Herunterladen/Rabattvertraege_T1-3_alle_Wirkstoff_property-Data.pdf)
15. Techniker Krankenkasse. Übersicht Rabattvertragspartner. Stand 01.02.2013.  
[https://www.tk.de/centaurus/servlet/contentblob/212180/Datei/63710/Uebersicht\\_Rabattvertragspartner.pdf](https://www.tk.de/centaurus/servlet/contentblob/212180/Datei/63710/Uebersicht_Rabattvertragspartner.pdf)
16. AOK. Datenbank Arzneimittel-Rabattverträge. Abruf für die Region „Rheinland“ am 26.02.2013.  
[http://www.aok-gesundheitspartner.de/rla/arzneimittel/rabatt/index\\_03504.html?bl=rla](http://www.aok-gesundheitspartner.de/rla/arzneimittel/rabatt/index_03504.html?bl=rla)
17. MSD SHARP & DOHME GMBH. Neues Behältnis für COSOPT®: vereinfachte Applikation. Abruf am 26.02.2013.  
[http://www.cosopt.de/secure/produktprofil/anwe/einn\\_2220.html](http://www.cosopt.de/secure/produktprofil/anwe/einn_2220.html)
18. Drug Information Database. Trusopt®. Abruf am 26.02.2013.  
<http://www.drugs.com/pro/trusopt.html>
19. Berufsverband der Augenärzte e.V., Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V. Leitlinie Nr. 15a - Primäres chronisches Offenwinkelglaukom, Normaldruckglaukom und okuläre Hypertension. Stand 10/2006.  
<http://augeninfo.de/leit/leit15a.pdf>
20. GKV-Spitzenverband. Festbetragsliste auf den Seiten des DIMDI. Stand 15.02.2013  
<http://www.dimdi.de/dynamic/de/amg/fbag/downloadcenter/2013/februar/02-15/festbetrage-20130215.pdf>
21. Kaufmann T, Pörschke J. Pharmazeutische Bedenken und Arzneimittelsicherheit. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2012;6(7):210-224.  
[http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieApothekenpraxis/Pharmazeutische\\_Bedenken\\_FortePharm\\_2012.pdf](http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieApothekenpraxis/Pharmazeutische_Bedenken_FortePharm_2012.pdf)

## Literatur

1. Langner A, Borchner HH, Mehnert W. Augenarzneiformen, in: Langner A, Borchner HH, Mehnert W: Biopharmazie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2011. 4. Auflage, S. 232-239.
2. Keipert S. Ophthalmika: etablierte Arzneiformen und neue Konzepte, in: Müller RH, Hildebrand GE: Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 1998. 2. Auflage, S. 77-98.
3. Kircher W. Arzneiformen zur Anwendung am Auge, in: Kircher W: Arzneiformen richtig anwenden. Deutscher Apothekerverband, 2007. 2. Auflage, S. 265-293.
4. Bauer KH, Frömming KH, Führer C. Biopharmazie, in: Bauer KH, Frömming KH, Führer C: Pharmazeutische Technologie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2012. 9. Auflage, S. 318-404.
5. Friedland J. Augenarzneimittel, in: Friedland J: Arzneiformenlehre. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2005. 5. Auflage, S. 252-265.
6. Huppelsberg J, Walter K. Visuelles System, in: Huppelsberg J, Walter K: Kurzlehrbuch Physiologie, Thieme Verlag, 2009. 3. Auflage, S. 317-323.
7. Furrer P, Gurny R. Ophthalmika: neue Formulierungskonzepte, in: Mäder K, Weidenauer U: Innovative Arzneiformen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2010. S. 323-337.
8. Nelson WL; Fraunfelder FT; Sills JM, Arrosmith JB; Krutsky JN. Adverse respiratory and cardiovascular events attributed to timolol ophthalmic solutions. Am J Ophthalmol 1986; 102:606-611.
9. Schöffling U. Augenarzneimittel, in: Schöffling U: Arzneiformenlehre. Deutscher Apothekerverband, 2008. 2. Auflage, S. 465-477.
10. Voigt R. Augenarzneien, in: Voigt R: Pharmazeutische Technologie. Deutscher Apothekerverband, 2010. 11. Auflage, S. 515-523.
11. Dolder R, Skinner FS. Ophthalmika, in: Dolder R, Skinner FS: Pharmakologie, Biopharmazie und Galenik der neuen Augenarzneimittel. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 1990. 4. Auflage.
12. Daniels R. Galenische Tricks für die Anwendung am Auge. Pharmazeutische Zeitung online 2003; 148 (19), S. 21-30.

13. Kircher W. Beratungsbedürftige Darreichungsformen. Pharmazie unserer Zeit. 2012; 41(4): 303-312.
14. Dietlein TS; Jordan JF; Lüke C; Schild A; Dinslage S; Krieglstein GK. Self-application of single-use eye-drop containers in an elderly population: comparisons with standard eyedrop bottle and with younger patients. Acta Ophthalmol 2008; 86(8): 856-859.
15. Kircher W. Anwendung von Augentropfen-Ergonomische Probleme individuell lösen. Pharmazeutische Zeitung online 2005;150(50):16-25.
16. Starke K, Freiburg I. Pharmakologie cholinergere Systeme, in: Fort W, Henschler S, Rummel W: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Urban & Fischer, 2001. 8. Auflage, S.170-171.
17. Kojda G. Vegetatives (autonomes) Nervensystem, in: Kojda G: Pharmakologie/Toxikologie systematisch. UNI-MED, 2002. 2. Auflage, S. 86-88, S. 102-103.
18. Lüllmann H, Mohr K, Hein L. Vegetatives Nervensystem, in Lüllmann H, Mohr K, Hein L: Pharmakologie und Toxikologie. Thieme Verlag, 2010. 17. Auflage, S. 119-121.
19. Mutschler E. Pharmaka zur Behandlung von Augenerkrankungen, in: Mutschler E: Arzneimittelwirkungen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2001. 8. Auflage, S. 704-708.
20. Laboratorium des DAC/NRF. Konservierung der Rezepturen, in: Laboratorium des DAC/NRF. Tabellen für die Rezeptur. Govi-Verlag GmbH, 2012. 6. Auflage, S. 64-65.
21. Pfizer Parma GmbH. Fachinformation Xalatan®. Stand 09/2011
22. Goldberg I. Should beta blockers be abandoned as initial monotherapy in chronic open angle glaucoma? Conclusion. Br J Ophthalmol 2002;86(6):695.
23. STADAPHARM GmbH. Fachinformation Latanoprost Stada®. Stand 10/2011.
24. Nürnberg E, Surmann P. Methoden, in: Nürnberg E, Surmann P. Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis. Springer Verlag, 1998. 5. Auflage, S. 640.
25. Rouland JF; Traverso CE, Stalmans I, Fekih LE, Delval L, Renault D, Baudouin C. Efficacy and safety of preservative-free latanoprost eyedrops, compared with BAK-preserved latanoprost in patients with ocular hypertension or glaucoma. Br J Ophthalmol 2013;97(2):196-200.
26. URSAPHARM. Fachinformation Timo-COMOD®. Stand 09/2011.
27. Allergan Pharmaceutical Ireland. Fachinformation Alphagan®. Stand 02/2011.
28. Dr. Robert Winzer Pharma GmbH. Fachinformation Brimo Ophthal®. Stand 07/2009.
29. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Trusopt®. Stand 03/2011.
30. ALIUD® PHARMA. Gebrauchsinformation Dorzolamid AL 20 mg/ml Augentropfen. Stand 02/2011.
31. Pfeiffer N. Moderne medikamentöse Glaukomtherapie. Dtsch Arztebl 1998;95(51-52):A3292-97.
32. Deutscher Apothekerverband e.V. Kommentar des DAV zum Rahmenvertrag nach § 129 SGB V i.d.F. vom 1.2.2011.

**Impressum:**

<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/impressum.html>