

Acetylcysteïne oogdruppels met te hoge concentratie benzalkoniumchloride

A.J. Kuiper-Herder ^{a*} en K. Mansour ^b

^a Ziekenhuisapotheker, ziekenhuis De Tjongerschans, Heerenveen.

^b Oogarts, ziekenhuis De Tjongerschans, Heerenveen, en Universitair Medisch Centrum Groningen.

* Correspondentie: anita.kuiper@tjongerschans.nl.

Kernpunten

- Door een fout bij de bereiding zijn oogdruppels afgeleverd met te hoge concentraties benzalkoniumchloride.
- Benzalkoniumchloride heeft in te hoge concentratie een schadelijk effect op de traanfilm en het cornea-epitheel.
- Een adequate uitvoering van de bereidingsprocedure inclusief eindcontrole is te allen tijde noodzakelijk.

De aandoening droge ogen komt vaak voor in de oogheelkundige praktijk. Van alle mensen die een oogarts bezoeken, heeft 12-20% klachten die gerelateerd zijn aan droge ogen.

Zij klagen over een droog gevoel in de ogen, een *corpus alienum*-gevoel, en branderige, geïrriteerde, plakkerige ogen. Een ophoping van de slijmcomponent van de traanfilm veroorzaakt het plakkerige gevoel. Kunsttraandruppels zijn de eerste behandeloptie. Soms worden acetylcysteïne oogdruppels 5% voorgeschreven, met als doel het te viskeuze slijm op te lossen zodat de irritatie en de beschadiging van het cornea-epitheel afnemen.

De pathologische veranderingen bij droge ogen of keratoconjunctivitis sicca zijn squameuze metaplasie, verlies van de conjunctivale slijmbekercellen, abnormaal vergrote epitheelcellen en toename in cellulaire stratificatie [1]. Deze inflammatoire reactie van de conjunctiva en het verlies van de conjunctivale slijmbekercellen kunnen verergeren door het gebruik van sommige conserveermiddelen [2].

Casus

Mevrouw A. is 65 jaar. Ze lijdt aan keratoconjunctivitis sicca door een secundaire vorm van het sjögrensyndroom. Mevrouw A. wordt behandeld met kunsttranen. Aangezien ze nog veel klachten heeft van vooral pijnlijke plakkerige ogen, zoekt ze een second opinion bij een op dit punt gespecialiseerde oogarts (KM) in ziekenhuis De Tjongerschans. De oogarts vindt een teveel aan mucusophoping in de conjunctivale cul de sac, met veel epitheliale erosies. Mevrouw A. krijgt een recept voor dexamethasonoogdruppels 0,1% en acetylcysteïne oogdruppels 5% mee naar huis. Een openbare apotheek bereidt deze oogdruppels en levert ze af.

Het gebruik van de acetylcysteïne oogdruppels in het rechteroog heeft heftige pijn in het gedruppelde oog tot gevolg, zodat mevrouw A. het andere oog niet durft te druppelen. Ze meldt zich in grote

Abstract

Acetylcysteine eye drops with too high concentrations of benzalkonium chloride

Preservatives in eye drops may cause damage to the ocular surface; especially in dry eye patients. These patients have already a compromised ocular surface. Benzalkonium chloride may cause pathological changes on the ocular surface or aggravate the pathological changes caused by the dry eye condition. A case of serious ocular surface damage in a dry eye patient occurred due to the use of acetylcysteine 5% eye drops with a toxic concentration of benzalkonium chloride as a preservative. A double control system has to be applied on preparing pharmaceutical products. A simple test to assess the safety of the benzalkonium chloride concentration is necessary. A too high concentration benzalkonium chloride will keep a foamy structure 15 minutes after being shaken, while a normal concentration will hardly foam, and if it does, the foam will disappear within a few minutes.

PW Wetenschappelijk Platform 2009;3(9):165-167

paniek bij haar eigen oogarts in haar woonomgeving. Die oogarts constateert een forse chemische etsing van het rechter oog. Het cornea-epitheel is volledig afwezig en er doen zich stromale troebeling en endotheeloedeem voor. De troebeling in de cornea is zo fors, dat het onmogelijk is de voorste oogkamer te beoordelen. Er is sprake van een forse pericorneale roodheid en de cornea en de conjunctiva kleuren volledig met fluoresceïne, een teken van epitheelbeschadiging.

Mevrouw A. stelt de oogarts van de second opinion, die de druppels heeft voorgeschreven, van het probleem op de hoogte. Deze oogarts heeft eerder een soortgelijk klinisch beeld gezien, na gebruik van acetylcysteïne oogdruppels 5%, die foutief bleken te zijn bereid. Hij schakelt de ziekenhuisapotheker in. Aangezien er twijfel bestaat over de kwaliteit van de gebruikte acetylcysteïne oogdruppels 5%, worden deze voor analyse opgestuurd naar het Laboratorium der Nederlandse Apothekers.

Het analysesresultaat laat het volgende zien. De oogdruppels zijn viskeus, wat ongebruikelijk is, en hebben een zwakke sulfidegeur, wat wijst op de aanwezigheid van acetylcysteïne. De pH is goed: 7,9 (eis 7,5-8,0). Uit het dunnelaagchromatogram kan semikwantitatief worden geconcludeerd dat de hoeveelheid benzalkoniumchloride veel te hoog is. Ultravioletspectrofotometrie bevestigt dat de benzalkoniumconcentratie 5000 maal zo hoog is als gedeclareerd. Vermoedelijk is bij de bereiding de grondstof Benzalkonii chloridi solutio conform Ph.Eur. (50% m/v) gebruikt in plaats van de Benzalkoniumbasisoplossing 0,1 mg/ml FNA.

Ototoxiciteit benzalkoniumchloride

Benzalkoniumchloride is een vaste, hygroscopische, quaternaire ammoniumverbinding, die behalve als zodanig ook verkrijgbaar is als een 50%-oplossing (Benzalkonii chloridi solutio Ph.Eur.).

Benzalkoniumchloride wordt in oogpreparaten toegepast als conserveermiddel en hierbij wordt gebruikgemaakt van de Benzalkoniumbasisoplossing 0,1 mg/ml FNA.

Benzalkoniumchloride werkt door denaturatie van eiwitten, lysis van het cytoplasmamembraan en oxidatie van enzymen. Aan de andere kant vermindert benzalkoniumchloride de stabiliteit van de traanfilm. Het kan de epitheliale microvilli beschadigen en verlaagt de adhesie van de traanfilm met de cornea. Benzalkoniumchloride veroorzaakt ook premature desquamatie van het cornea-epitheel en vertraagt de epitheliale genezing. Bij langdurig contact met de cornea lost benzalkoniumchloride de intercellulaire glycoproteïnen op en verhoogt de epitheliale permeabiliteit, met name bij patiënten met droge ogen. Indien het epitheel al beschadigd is door het ziekteproces, kan benzalkoniumchloride een zwelling en een disruptie van de mitochondria in de keratocyten en endotheliale cellen van de cornea veroorzaken [3].

Verschillende studies hebben het schadelijke effect van benzalkoniumchloride op de traanfilm en het cornea-epitheel aangetoond. Humane studies hebben dat bevestigd [4, 5]. In dierexperimenten is gebleken dat de beschadiging van het cornea-epitheel door benzalkoniumchloride dosisafhankelijk is [6].

In het verleden heeft het WINAp een aantal meldingen beschreven waarbij te hoge concentraties benzalkoniumchloride in het oog zijn terechtgekomen. Hoge concentraties benzalkoniumchloride veroorzaken acute klachten, waaronder ernstige irritatie, rode ogen en (reversibele) virusstoornissen [7, 8]. In dierexperimenteel onderzoek is gevonden dat een druppel van een 2%- of 10%-oplossing ernstige corneabeschadiging veroorzaakt bij toediening op het oog [9]. Aanbevolen is om in voorkomende gevallen direct en herhaaldelijk het oog te spoelen met veel water of steriele natriumchlorideoplossing 0,9%. Bij aanhoudende pijn of visuele veranderingen en bij blootstelling aan hoge concentraties, dient het oog onderzocht te worden. Bij verbrandingen van de cornea dient een oogarts geconsulteerd te worden. Na het incident kan het 48-72 uur duren voordat de ernst van de oogschade goed beoordeeld kan worden op de mate van schade aan het cornea-epitheel, troebelheid van de cornea en ischemie van de limbus [10, 11].

Beoordeling chargebereidingsprotocol

Beoordeling van het bereidingsprotocol van de acetylcysteïne oogdruppels 5% (bereiding conform Laboratorium der Nederlandse Apothekers) laat zien dat er niet lege artis is gewerkt. Voor de bereiding van viermaal 10 ml oogdruppelvoelstof moet met de Benzalkoniumbasisoplossing 0,1 mg/ml FNA aangevuld worden tot 40 ml. Maar achter de Benzalkoniumbasisoplossing 0,1 mg/ml FNA

is geen chargenummer ingevuld, er is niet ingevuld tot welk eindvolume is aangevuld en paraaf en controleparaaf ontbreken. Ondanks het ontbreken van bovenstaande gegevens van de Benzalkoniumbasisoplossing 0,1 mg/ml FNA is het eindproduct voor aflevering goedgekeurd. Dit had op basis van het niet volledige chargebereidingsprotocol niet mogen gebeuren.

Afhandeling en afloop van de casus

De oogarts licht de bereidende openbare apotheker in over de analyseresultaten. Eventuele flesjes acetylcysteïne oogdruppels 5% van dezelfde charge worden onmiddellijk vernietigd. De bereidende apotheker meldt het incident aan de Inspectie voor de Gezondheidszorg. De ziekenhuisapotheker meldt deze casus aan de Centrale Medicatiefouten Registratie (CMR) van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA).

Vervolgens controleren beide oogartsen (haar eigen oogarts en de secondopinionoogarts) mevrouw A. Zij wordt behandeld met dexamethason oogdruppels 0,1%, chlooramfenicol oogdruppels 0,4%, atropinesulfaat oogdruppels 1% en carboxymethylcellulose oogdruppels in het rechter oog. Alle toegediende druppels zijn conserveermiddelvrij. Na drie maanden is het cornea-epitheel gereëpitheliseerd en het cornea-oedeem is vrijwel verdwenen. Er is nog een spoor van endotheelzwelling, maar de verwachting is dat die zal ophelderen. De visus is hersteld tot 40% (voor het incident was de visus 70%). Verder herstel van de visus is te verwachten.

Beschouwing

De afgelopen jaren is een aantal keren in het *Pharmaceutisch Weekblad* aandacht besteed aan de verwisseling tussen Benzalkoniumbasisoplossing 0,1 mg/ml FNA en de grondstof Benzalkonii chloridi solutio 50% m/v [7, 8]. Desondanks is bovengenoemde verwisseling opnieuw opgetreden. Dit had voorkomen kunnen worden door een adequate uitvoering van de bereidingsprocedure inclusief de eindcontrole.

Het WINAp geeft aan dat hoge concentraties benzalkoniumchloride snel zijn te herkennen aan het sterke schuimen van de oplossing bij omschudden; het duurt bij gebruik van de oplossing Benzalkonii chloridi solutio 50% m/v ruim een kwartier voordat de schuimlaag is weggetrokken. Oogdruppels met Benzalkoniumbasisoplossing 0,1 mg/ml FNA schuimen slechts weinig, waarbij de schuimlaag al na enkele minuten verdwijnt. Een aanbeveling om bovenstaande inprocescontrole toe te voegen aan de bereiding, naast aandacht voor een volledige en zorgvuldige controle van het chargebereidingsprotocol, lijkt op haar plaats.

LITERATUUR

- 1 Murube J, Rivas L. Impression cytology on conjunctiva and cornea in dry eye patients establishes correlation between squamous metaplasia and dry eye clinical severity. *Eur J Ophthalmol* 2003;13:115-27.

- 2 Albiets JM, Bruce AS. The conjunctival epithelium in dry eye subtypes: effect of preserved and non-preserved topical treatments. *Curr Eye Res* 2001;1:8-18.
- 3 Tripathi BJ, Tripathi RC, Prolli SP. Cytotoxicity of ophthalmic preservatives on human corneal epithelium. *Lens Eye Toxic Res* 1992;9:361-75.
- 4 Rolando M, Brezzo V, Giorgano G, et al. The effect of different benzalkonium chloride concentrations on human normal ocular surface. A controlled prospective impression cytology study. In: Van Bijsterveld OP, Lemp MA, Spinelli D, red. *The lacrimal system. Symposium on the lacrimal system.* Singapore, 17 maart 1990. Amsterdam: Kugler & Ghedini Publications; 1991. p. 87-91.
- 5 Regal D, Assouline M, Colin J, et al. Epithélium et médicaments. In: L'epithélium cornéen, Société Française d'ophtalmologie. Paris: Masson; 1993. p. 391-419.
- 6 Pauly A, Labbe A, Baudouin C, et al. In vivo confocal microscopic grading system for standardized corneal evaluation: application to toxic-induced damage in rat. *Curr Eye Res* 2008;33:826-38.
- 7 Fouten met benzalkoniumchloride. *Pharm Weekbl* 2004;139(11):382.
- 8 Wagenaar R. Een klager met betraande ogen. *Pharm Weekbl* 2001;136:1525.
- 9 Grant MW. *Toxicology of the eye.* 3de ed. Springfield: Charles C Thomas; 1983.
- 10 Micromedex. Drugdex Evaluations: benzalkonium chloride. <http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>. Geraadpleegd augustus 2008.
- 11 Micromedex. Poisindex Managements: detergents-cationic. <http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>. Geraadpleegd augustus 2008.

NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

Extra recepten tijdens verhoogde virusactiviteit

Maarten Postma

Recentelijk verrichtten Assink e.a. een studie naar extra medicatievoorschriften gedurende periodes met verhoogde activiteit van het influenzavirus en van het *respiratory syncytial virus* (RSV). Infecties met deze virussen worden in het algemeen geassocieerd met aanzienlijke morbiditeit, mortaliteit en de daarmee samenhangende kosten. Met name gedurende de periode 1998-2006 zijn de aantallen antibiotica, otologische en cardiovasculaire medicatievoorschriften per 10.000 persoonsjaren vergeleken tussen actieve en niet-actieve periodes. Gegevens werden verkregen uit de database IADB.nl en uit een database voor virologische surveillance van de Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie.

Het aantal antibioticavoorschriften bleek significant te stijgen in alle leeftijdsgroepen gedurende actieve periodes. In de leeftijdscategorie 0-4 jaren bleek de toename groter gedurende RSV-actieve periodes (circa 60%) dan gedurende influenzavirus-actieve periodes (circa 30%), terwijl de toename van otologisch gerelateerde voorschriften juist groter was gedurende influenzavirus-actieve

periodes (circa 25%) dan gedurende RSV-actieve periodes (circa 15%). Een stijging in het aantal voorschriften van cardiovasculaire medicatie werd alleen gevonden gedurende influenzaperiodes bij personen van 50 jaar en ouder bij wie voorheen geen cardiovasculaire problematiek bekend was.

De studieresultaten kunnen gebruikt worden in de discussie over het al dan niet uitbreiden van doelgroepenvaccinatie. Uitbreiding van influenzavaccinatie naar volwassenen en jonge kinderen zou een groot deel van de toename in medicatievoorschriften gedurende influenzavirus-actieve periodes kunnen voorkomen voor zowel antibiotica als otologische en cardiovasculaire middelen. Een RSV-vaccin is nog in ontwikkeling.

Assink MD, Kiewiet JP, Rozenbaum MH, van den Berg PB, Hak E, Buskens EJ, Wilschut JC, Kroes AC, Postma MJ. Excess drug prescriptions during influenza and RSV seasons in the Netherlands: potential implications for extended influenza vaccination. *Vaccine* 2009;27(7):1119-26.