

Bereiding van intravitreale injecties triamcinolonacetonide voor cystoïd maculaoedeem

E.M.R.M. van Thoor, P.C.W. Meulenhoff, Ph.A. de Vries en A.F.A.M. Schobben

Kernpunten

- Intravitreaal triamcinolonacetonide (IVTA) vormt een waardevolle uitbreiding op de bestaande behandelopties voor leeftijdsgerelateerde maculadegeneratie, uveïtis en cystoïd maculaoedeem.
- IVTA-injecties kunnen bereid worden uit het handelspreparaat Kenacort-A '40', waarbij het conserveermiddel verwijderd kan worden.
- Uit stabiliteitsonderzoek blijkt dat aan IVTA-injecties een houdbaarheid van ten minste tien dagen kan worden toegekend.

Bij een intravitreale injectie wordt een geneesmiddel rechtstreeks in het glasachtig lichaam van het oog geïnjecteerd (figuur 1). In de jaren negentig werd voor het eerst gebruikgemaakt van intravitreale triamcinolonacetonide-injecties (IVTA). Sindsdien stijgt de populariteit hiervan aanzienlijk [1]. In het Universitair Medisch Centrum Utrecht worden IVTA-injecties gebruikt bij de behandeling van leeftijdsgerelateerde maculadegeneratie [2-4], uveïtis [5] en cystoïd maculaoedeem [6]. Deze oogandoeningen ontstaan als gevolg van diabetes mellitus, intraoculaire chirurgie of trombose in het oog en leiden tot een afname van het zicht of zelfs tot blindheid. Leeftijdsgerelateerde maculadegeneratie is een slijtageproces in het centrale deel van het netvlies, dat macula lutea (gele vlek) wordt genoemd [7]. Uveïtis is een chronische ontsteking van de uvea, de verzamelnaam voor de choroïdea, corpus ciliare en de iris. Van de patiënten met deze aandoening wordt 35 % uiteindelijk blind [8]. Cystoïd maculaoedeem is een van de meest zichtbedreigende complicaties van uveïtis. Het komt niet alleen voor als gevolg van uveïtis maar kan ook zelfstandig optreden. Het is een zwelling van de retina in het gebied van de macula, maar meestal wel van tijdelijke aard.

Corticosteroïden remmen het enzym fosfolipase A₂ en de daaropvolgende afgifte van arachidonzuur uit het celmembran. De ontstekingsmediatoren prostaglandinen en leukotriënen kunnen hierdoor niet vrijkomen. Daarnaast remmen corticosteroïden de expressie van inflammatoire adhesiemoleculen en versterken ze de bloedretinabarrière in het oog.

IVTA-injecties

Parenteraal triamcinolonacetonide wordt normaliter intra-articulair of intramusculair toegepast. Triamcinolonacetonide is slecht wateroplosbaar en wordt als suspensie intravitreaal geïnjecteerd. Na injectie fungeert het als een depot en is daarmee geschikt voor

Abstract

Preparation of intravitreal triamcinolone acetonide injections for cystoid macular edema

Intravitreal triamcinolone acetonide (IVTA) injections are gaining popularity and are regularly administered nowadays for age-related macular degeneration, uveitis and macular edema. This article describes how IVTA can be prepared from Kenacort-A 40 and how the toxic preservative can be removed from the Kenacort suspension. The microbial, chemical and physical stability of this formulation were determined. From stability data it can be concluded that IVTA injections are stable for at least 10 days under refrigeration.

PW Wetenschappelijk Platform. 2007;1(4):93-95

indicaties waarbij een langdurige corticosteroïdenbehandeling van het oog gewenst is. In 2004 is in het Universitair Medisch Centrum Utrecht gestart met de bereiding van IVTA op basis van informatie afkomstig uit het Máxima Medisch Centrum te Eindhoven. Het handelspreparaat van triamcinolonacetonide (40 mg = 1 ml) dient als basis voor de bereiding van de intravitreale injectie.

Bij zowel uveïtis als bij cystoïd maculaoedeem is een therapeutisch effect van IVTA-injecties aangetoond, wat niet het geval is met de vaak gebruikte standaardtherapie [1]. Als standaardtherapie bij uveïtis worden immunosuppressiva (steroïde of niet-steroïde) gebruikt. Bij cystoïd maculaoedeem worden meestal corticosteroïden, acetazolamide, NSAID's, immunomodulantia of lasertherapie toegepast. Om bij systemische toediening van corticosteroïden een voldoende hoge concentratie in het oog te bereiken, moeten doses worden gebruikt die gepaard gaan met een verhoogd risico op bijwerkingen. Door intravitreale toediening (4 mg triamcinolonacetonide = 0,1 ml) wordt niet alleen een hogere corticosteroïdenconcentratie bereikt dan na systemische toediening of na lokale toediening met een zalf of oogdruppels, maar zijn er ook minder bijwerkingen [9]. De belangrijkste complicaties die kunnen optreden zijn endophthalmitis, verhoging van de intraoculaire druk en cataract [1].

In de praktijk is gebleken dat IVTA de achteruitgang van het gezichtsvermogen gemiddeld drie maanden kan tegengaan [1]. Daarna kan de patiënt, afhankelijk van de ernst van de aandoening, opnieuw worden behandeld. In de meeste gevallen geeft IVTA een snelle verbetering van het gezichtsvermogen. Van negentien behandelde ogen werd bij tien ogen een vooruitgang gezien die twee weken tot zes maanden aanhield, waarna opnieuw een injectie nodig was [1].

Tot voor kort werd IVTA ad hoc bereid in de apotheek met een houdbaarheid van 24 uur. Vanwege de toenemende toepassing van

IVTA is onderzoek gedaan naar de mogelijkheid de bewaartermijn te verlengen en het product op voorraad te bereiden. In het onderstaande worden de bereidingsmethode en enige omstandigheden die van belang zijn voor de houdbaarheid van het product beschreven.

Bereidingsmethode

Er bestaan geen specifieke eisen voor intravitreale injecties. De eisen kunnen wel afgeleid worden uit de eisen voor injectievloeistoffen en de eisen voor oogheelkundige preparaten. Intravitreale injecties moeten steriel, pH-neutraal, isotoon en vrij van conserveermiddelen zijn [10]. Voor de bereiding wordt Kenacort-A 40 gebruikt. Kenacort bevat als hulpstof natriumchloride voor de isotonie, benzylalcohol (10 mg/ml) als conserveermiddel, carboxymethylcellulose (natriumzout) voor de viscositeit, polysorbaat 80 als bevochtiger en water voor injectie.

Om het conserveermiddel benzylalcohol te verwijderen, wordt de suspensie gedurende 10 minuten gecentrifugeerd op 3000 rpm. De benzylalcohol en de overige opgeloste hulpstoffen bevinden zich in het supernatant, dat vervolgens wordt verwijderd. Het residu bestaat uit de niet in water oplosbare triamcinolonacetonidedeeltjes. Dit residu bevat naast triamcinolonacetonide ook een kleine hoeveelheid vloeistof. De hoeveelheid benzylalcohol die hierin achterblijft is verwaarloosbaar gebleken [1]. Het triamcinolonacetonideresidu wordt vervolgens met natriumchloride 0,9 % weer aangevuld tot 1,0 ml. Na resuspenderen wordt 0,1 ml = 4 mg triamcinolon-

acetonide opgezogen in een injectiespuit van 1 ml. Na opnieuw resuspenderen kan deze handeling herhaald worden zodat uit 1 ml triamcinolonacetonide suspensie uiteindelijk ongeveer zeven toedieningseenheden worden verkregen.

Om deze methode te valideren zijn de concentraties van triamcinolonacetonide en benzylalcohol in de injectiespuiten bepaald met behulp van HPLC. In een periode van zeven maanden werden 162 spuitjes bereid, waarvan 86 geanalyseerd werden. De gemiddelde triamcinolonacetonideconcentratie was 3,8 mg/0,1 ml (standaarddeviatie 0,6 mg/0,1 ml). De Europese farmacopee eist voor suspensies voor injectie in principe een test op *content uniformity* (CU). Alle eenheden dienen niet meer dan 25 % af te wijken, waarbij slechts 1 op de 30 tussen 15 % en 25 % mag afwijken van de etiketwaarde. De test op CU is niet standaard uitgevoerd omdat de chargegrootte daarvoor onvoldoende was. In 25 spuitjes werd een afwijking van meer dan 15 % van de etiketwaarde gevonden. De relatief grote spreiding in gehalte per spuitje is in overleg met de behandelaars acceptabel bevonden. Bij vrijgifte wordt een eis van 3 tot 5 mg per spuitje gehanteerd.

De concentratie benzylalcohol was 0,089 mg/0,1 ml (standaarddeviatie 0,016 mg/0,1 ml). In het handelspreparaat is de benzylalcoholconcentratie 1 mg/0,1 ml. Aangenomen kan worden dat de andere wateroplosbare hulpstoffen zoals polysorbaat 80 en carboxymethylcellulose (natriumzout) ook voor 90 % zijn verwijderd.

Houdbaarheid

Om de houdbaarheid van IVTA vast te stellen werd het product fysisch, chemisch en microbiologisch onderzocht.

Fysisch

Bij de fysische stabiliteit gaat het in dit geval met name om de eisen die gesteld worden aan de deeltjesgrootte. Voor intravitreale preparaten zijn geen specifieke eisen gesteld aan de deeltjesgrootte. Voor Kenacort-A specificeert de fabrikant dat 20 % van de deeltjes kleiner is dan 10 µm, 70 % kleiner dan 20 µm, 95 % kleiner dan 40 µm en 99 % kleiner dan 60 µm. Ook wordt ervoor gewaarschuwd dat bij bevriezing van Kenacort-A agglomeraten kunnen ontstaan [Kenacort-A, IB-tekst]. Om deze reden wordt geadviseerd het handelspreparaat niet in de koelkast of de diepvries te bewaren. Onbekend is of dit ook voor IVTA geldt en binnen welke termijn deze bewaarcondities tot agglomeraatvorming leiden.

De deeltjesgrootte van IVTA bij bewaring in de koelkast werd onderzocht over een periode van 18 dagen door op 8 verschillende dagen een monster microscopisch op deeltjesgrootte te onderzoeken en een deeltjesgrootteverdeling te maken. Er kon onder deze bewaaromstandigheden geen verandering in de deeltjesgrootte of agglomeraatvorming worden waargenomen.

Chemisch

Figuur 1

Intravitreale injectie in het glasachtig lichaam van het oog



De stabiliteit van triamcinolonacetonide bij kamertemperatuur is bepaald door bij 39 verschillende bereidingen, variërend van 0 tot 10 dagen oud, het gehalte te bepalen (HPLC). Het gehalte bleef gedurende deze periode stabiel (figuur 2). In deze periode is geen afnemende trend voor het gehalte waarneembaar.

Microbiologisch

Voor een bereiding als deze kan gediscussieerd worden of deze nog valt onder de strekking van het aseptisch handelen als onderdeel van het voor toediening gereedmaken (VTGM). Er wordt weliswaar van een geregistreerd handelspreparaat uitgegaan, maar het product is niet verwerkt zoals bedoeld in de bijsluitertekst. Ervan uitgaande dat dit een aseptische bereiding is, dient volgens de regels van de GMP altijd een sterilitest te worden uitgevoerd. Deze test duurt echter 14 dagen en is bij een houdbaarheid korter dan 14 dagen onmogelijk uit te voeren. Omdat bij deze bereiding – net als bij VTGM – steeds van steriele materialen wordt uitgegaan, is toch de GMP-Z 3 als uitgangspunt voor het bepalen van de microbiologische houdbaarheid genomen.

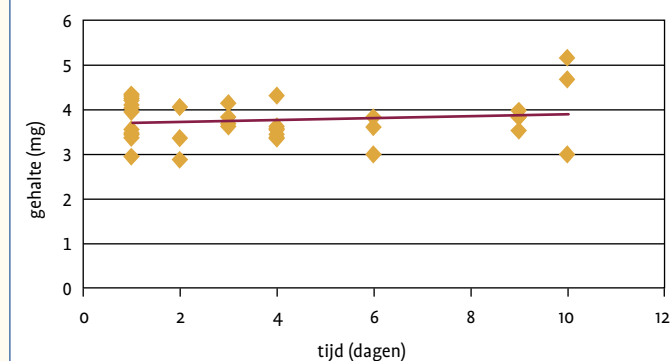
Met behulp van de GMP-Z 3 kan de maximale bewaartermijn worden bepaald. Deze is afhankelijk van de mate van productbescherming en de complexiteit van de handelingen. Wanneer gewerkt wordt onder maximale productbescherming, bedraagt de microbiologische houdbaarheid volgens de GMP-Z 3 maximaal 1 maand bij 2-8 °C plus 1 week bij kamertemperatuur voor een eenvoudige bereiding, en maximaal 1 week in de koelkast plus 1 week bij kamertemperatuur voor een complexe bereiding. Microbiologisch is een bewaartermijn van 14 dagen in de koelkast vanuit de GMP-Z 3 gezien in elk geval verdedigbaar.

Conclusie

Op grond van het fysisch en chemisch onderzoek en door gebruik te maken van de GMP-Z 3 is de houdbaarheid van IVTA gesteld op 10 dagen bij 2-8 °C. Het onderzoek naar chemische stabiliteit, dat uitgevoerd is gedurende slechts 10 dagen, is daarbij de beperkende factor. Ondanks dat dit chemisch onderzoek is uitgevoerd bij kamertemperatuur, wordt vanwege de microbiologische houdbaarheid toch gekozen voor een bewaarconditie van 2-8 °C. Agglomeratvorming wordt in deze termijn bij 2-8 °C niet waargenomen. Vanwege de korte houdbaarheid is het voor dit product niet zinvol voor vrijgifte een sterilitest uit te voeren.

Drs. E.M.R.M. van Thoor, tweede apotheker, Apotheek Caberg, Maastricht; drs. P.C.W. Meulenhoff, drs. Ph.A. de Vries en prof. dr. A.F.A.M. Schobben: ziekenhuis-apothekers, Apotheek Universitair Medisch Centrum Utrecht. Correspondentie: w.meulenhoff@umcutrecht.nl.

Figuur 2
Triamcinolonacetonidegehalte gedurende 10 dagen



LITERATUUR

- 1 van Kooij B, Rothova A, de Vries P. The pros and cons of intravitreal triamcinolone injections for uveitis and inflammatory cystoid macular edema. *Ocul Immunol Inflamm.* 2006;14:73-85.
- 2 Challa JK, Gillies MC, Penfold PL, et al. Exudative macular degeneration and intravitreal triamcinolone: 18 month follow up. *Aust N Z J Ophthalmol.* 1998;26:277-81.
- 3 Gillies MC, Simpson JM, Luo W, et al. A randomized clinical trial of a single dose of intravitreal triamcinolone acetonide for neovascular age-related macular degeneration: one-year results. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:667-73.
- 4 Jonas JB, Degenring RF, Kreissig I, et al. Exudative age-related macular degeneration treated by intravitreal triamcinolone acetonide. A prospective comparative nonrandomized study. *Eye.* 2005;19(2):163-70.
- 5 Benitez Del Castillo Sanchez JM, Garcia Sanchez J. [Intravitreal injection of triamcinolone acetonide in non infectious uveitis]. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2001;76:661-4.
- 6 Antcliff RJ, Spalton DJ, Stanford MR, et al. Intravitreal triamcinolone for uveitic cystoid macular edema: an optical coherence tomography study. *Ophthalmology.* 2001;108:765-72.
- 7 Stilma JS, Voorn TB. *Oogheelkunde.* Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2002. p. 247-50.
- 8 Rothova A, Sutorp-van Schulten MS, Treffers WF, Kijlstra A. Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease. *Br J Ophthalmol.* 1996;80:332-6.
- 9 Degenring RF, Jonas JB. Serum levels of triamcinolone acetonide after intravitreal injection. *Am J Ophthalmol.* 2004;137:1142-3.
- 10 Bolhuis GJ, Bouwman-Boer Y, Kadir F, Zuidema J, red. *Recepteerkunde.* 3de ed. Den Haag: Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers; 1999. p. 635-47.