

Farmacotherapeutische plaatsbepaling van oculair toegediende tacrolimus bij extraoculaire niet-infectieuze oogziekten

H.M. van Rieke ^{a*}, D. Croonen ^b, R.J. Wijdh ^c en R.C.A. Schellekens ^d

^a Ziekenhuisapotheker i.o., Universitair Medisch Centrum Groningen.

^b Oogarts i.o., Universitair Medisch Centrum Groningen.

^c Oogarts, Universitair Medisch Centrum Groningen.

^d Ziekenhuisapotheker, Universitair Medisch Centrum Groningen.

* Correspondentie: h.m.van.rieke@apoth.umcg.nl.

Kernpunten

- De standaardbehandeling bij extraoculaire niet-infectieuze oogziekten is niet altijd toereikend voor alle patiënten.
- Een mogelijk alternatieve behandeling is oculair toegediende tacrolimus.
- Een oogpreparaat met tacrolimus 0,03% kan experimenteel toegepast worden bij corneatransplantaties en vernale conjunctivitis die niet reageert op de standaardbehandeling.

In het Universitair Medisch Centrum Groningen krijgt een patiënt (man, 15 jaar) de diagnose vernale keratoconjunctivitis met reuzenpapillen. Dit is een ernstige inflammatoire niet-infectieuze oogziekte waarbij de conjunctiva is aangetast en sprake is van confluerende papillaire hypertrofie (figuur 1). Deze patiënt reageert niet op een standaardbehandeling met lokale applicatie van antihistaminica, corticosteroiden, acetylcysteïne en kunsttranen. Uiteindelijk wordt hij succesvol behandeld met een magistraal bereide oogzalf met tacrolimus 0,03%.

Het verzoek om een oculaire toedieningsvorm van tacrolimus was de aanleiding voor een literatuurstudie naar de farmacotherapeutische plaatsbepaling van deze toepassing. Immunosuppressiva worden bij niet-infectieuze oogziekten zowel systemisch als lokaal toegediend. Een evident nadeel van systemische toediening is de daarmee gepaard gaande systemische toxiciteit. Een oculaire toedieningsvorm van een immunosuppressivum geeft een gunstigere verhouding tussen effectiviteit en toxiciteit. Vanwege gebruiksgemak gaat de voorkeur daarbij uit naar een oogdruppel of een oogzalf. Oculair toegediende tacrolimus moet als een experimentele therapie beschouwd worden, gezien het beperkte aantal publicaties over dit onderwerp. De belangstelling ervoor neemt toe, zoals blijkt uit de relatief grote stijging van het aantal publicaties in de afgelopen vijf jaar (figuur 2). In totaal zijn veertig artikelen gevonden over de oculaire toepassing van tacrolimus bij verschillende niet-infectieuze oogziekten (tabel 1). Dit artikel is een literatuurstudie naar de plaats van oculair toegediende tacrolimus in de farmacotherapie van extraoculaire niet-infectieuze oogziekten.

Abstract

Pharmacotherapeutic position of ocular tacrolimus for extraocular non-infectious eye diseases

A 15 year old male patient diagnosed with vernal keratoconjunctivitis with giant papillae is resistant to standard treatment like antihistamines, corticosteroids, acetylcysteine and artificial tears. Alternative therapy could be ocular treatment with the immunosuppressive agent tacrolimus. A literature study was performed to investigate the pharmacotherapeutic positioning of ocular tacrolimus. Ocular tacrolimus 0.03% can be effective and safe in corneal grafting and in the treatment of vernal conjunctivitis for patients resistant to standard therapy. It is desirable to treat patients in a trial, so efficacy and toxicity can be documented. More research is needed on ocular tacrolimus in the treatment of allergic conjunctivitis in general and ocular pemphigoid.

PW Wetenschappelijk Platform 2010;4(9):158-161

Methoden

Wij volgen de gemodificeerde LNA-procedure (LNA P01-2) 'Farmacotherapeutische plaatsbepaling apotheekbereiding' [1].

Behandeling

De standaardbehandeling van niet-infectieuze oogziekten start met antihistaminica en oculair toegediende corticosteroiden. Deze behandeling is bij de meeste patiënten effectief [2]. Langdurig gebruik van corticosteroïdebevattende ophthalmica verhoogt het

Figuur 1

Vernale keratoconjunctivitis met reuzenpapillen



risico op glaucoom, cataract, ooglidatrofie en ooginfecties (voornamelijk herpes-simplex-virus) [2-4]. Het risico op glaucoom, beschadiging van de nervus opticus en cataract is afhankelijk van de individuele gevoeligheid [5, 6].

In de literatuur is ook een alternatieve behandeling van niet-infectieuze oogziekte beschreven met oculair toegediende cytostatica, zoals mitomycine en thiotepa. Nadelen hiervan zijn de bijwerkingen (erosie van het cornea-epitheel, hyperemie) en de zeer beperkte evidence [7-9].

In tabel 2 staan mogelijke alternatieve immunosuppressiva waarvan oculaire toepassing is beschreven [14]. Oculaire toepassing betekent dat een relatief kleine hoeveelheid werkzame stof in het oog wordt toegediend. De activiteit per massa-eenheid is daarom een relevant besliscriterium. Met de focus op immunosuppressiva is gekozen voor tacrolimus op basis van potentie, beschikbare literatuur en gebruiksvriendelijke toedieningsvorm (oogdruppel of oogzalf).

Tacrolimus

Bij niet-infectieuze ontstekingsprocessen van de oogleden passen oogartsen regelmatig lokaal tacrolimushuidzalf toe (Protopic 0,03% en 0,1%). Er zijn meldingen dat deze toepassing ook gunstige effecten heeft op oculaire ontstekingen. Soms wordt zelfs de huidzalf in het oog toegediend [15, 16]. Protopic is echter geregistreerd voor de behandeling van matige tot ernstige atopische dermatitis bij patiënten die onvoldoende reageren op de standaardbehandeling of deze onvoldoende verdragen [6]. Het gebruik van een niet-steriele huidzalf in het oog is niet aan te bevelen. Bovendien bevat de huidzalf de penetratiebevorderende hulpstof propyleen-carbonaat, die irriterend is voor de ogen, de traanfilm destabiliseert en de lipidelaag op de cornea oplost.

Tacrolimus vormt een complex met het cytosolische eiwit FKBP12, waardoor intracellulaire accumulatie optreedt. Het gevormde complex bindt calcineurine, waardoor de calcium-calcineurine-cascade geremd wordt. Dit leidt tot een brede remming van de vorming van pro-inflammatoire cytokinen en daarmee tot remming van T-cel- en B-celactiviteit [2]. De ernstige bijwerkingen zijn gerelateerd aan systemische remming van het immuunsysteem (nefrotoxiciteit, hypertensie, diabetes mellitus, neurotoxiciteit, maligniteit) [17].

Primaire criteria: werkzaamheid, effectiviteit en bijwerkingen

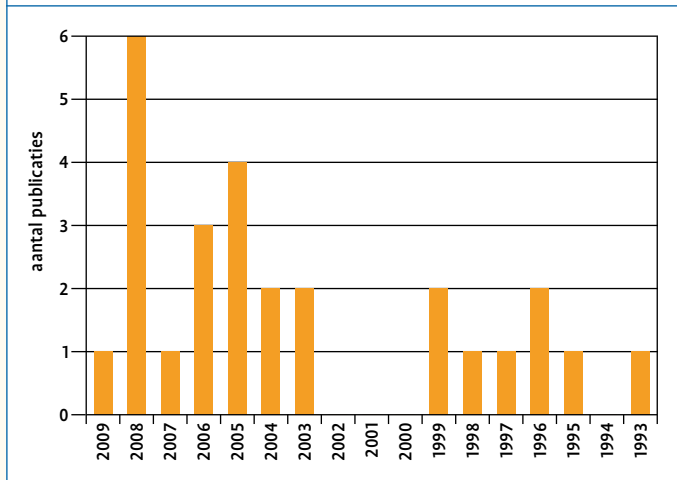
Tacrolimus oculair wordt bij verschillende niet-infectieuze oogziekten toegepast (tabel 1). In dit artikel bespreken wij cornea-transplantatie, oculaire pemfigoïde en allergische conjunctivitis.

Corneatransplantatie

Corneatransplantatie is geïndiceerd bij een verminderd gezichtsvermogen door troebeling of vormverandering van het hoornvlies.

Figuur 2

Aantal publicaties over oculaire toepassingen van tacrolimus per jaar



Tabel 1

Rapportage van gebruik van oculaire toepassing van tacrolimus bij verschillende oogziekten

Oogziekte	Aantal rapportages oculaire toepassing tacrolimus
Corneatransplantatie	10
Mooren-ulcus	2
Oculaire pemfigoïde	3
Vernale conjunctivitis	2
Atopische conjunctivitis	1
Keratitis sicca	1
Conjunctivitis met reuzenpapillen	1
Folliculaire conjunctivitis	1
Allergische conjunctivitis	3
Uveïtis	2

Tabel 2

Potentie van immunosuppressiva

Immunosuppressivum	Potentie
Ciclosporine	1 □
Tacrolimus	30-100 [2, 10-12]
Pimecrolimus	30-100 [6]
Sirolimus	Geen vergelijking wegens ander werkingsmechanisme [13]
Mycofenolzuur	1 [13]

□ De potentie van ciclosporine is weergegeven als 1, om onderlinge vergelijking mogelijk te maken.

Afstoting komt voor bij 10-30% van de corneatransplantaties; voornamelijk bij patiënten die een hoogrisicotransplantatie ondergaan en/of als sprake is van een contra-indicatie voor corticosteroiden [2, 18]. De effectiviteit van tacrolimus is te verklaren door remming van B-celactiviteit en/of angiogeneseremming [2]. Reinhard e.a. [10 (EBM: B)] (niveau Evidence Based Medicine volgens LNA-procedure P01-2) beschrijven een prospectieve gerandomiseerde klinische trial met veertig patiënten die gedurende zes maanden driemaal daags oogdruppels met tacrolimus 0,06% of prednisolonacetaat 1% kregen (en 1 mg/kg lichaamsgewicht fluocortolon postoperatief). In de tacrolimusgroep zijn 8 patiënten gestopt vanwege bijwerkingen (oppervlakkige keratitis, troebeling, branderig gevoel en erosie) [16]. In de controlegroep hadden 9 patiënten vergelijkbare bijwerkingen. Op lange termijn (36 maanden) blijken in de tacrolimusgroep minder immunoreacties te zijn [19 (EBM: B)]. Dhaliwal e.a. [18 (EBM: C)] beschrijven 4 hoogrisicotransplantaties waarbij tacrolimuszalf (Protopic 0,03%) na de transplantatie toegepast wordt. Tacrolimuszalf was effectief en veilig in de behandeling en de preventie van cornea-afstoting. Daarnaast blijkt uit dieronderzoeken dat oculair tacrolimus effectief is in het voorkomen van afstoting van de cornea [2, 20]. Oculair tacrolimus is effectief bij corneatransplantaties (EBM: B).

Oculaire pemfigoïde

Oculaire pemfigoïde is een zeldzame auto-immune littekenachtige oogandoening waarbij blaren en verklevingen van de slijmvliezen voorkomen. Michel e.a. [21 (EBM: D7)] beschrijven een 31-jarige vrouw met oculaire pemfigoïde bij wie behandeling met tacrolimuszalf (Protopic 0,03% en 0,1%) na vier maanden leidde tot een verbeterd gezichtsvermogen en herstel van de keratitis. De behandeling werd goed verdragen en er was geen terugval tot twaalf maanden na staken van de behandeling. Hall e.a. [22 (EBM: D7)] beschrijven een 49-jarige man met oculaire pemfigoïde bij wie tacrolimuszalf 0,03% en 0,1% effectief is en geen irritatie geeft. Gebruik van tacrolimuszalf gedurende 24 weken stabiliseerde de oculaire pemfigoïde. Wyrsh e.a. [23 (EBM: D7)] beschrijven een caseserie met 6 patiënten met externe inflammatoire oogziekten (waaronder oculaire pemfigoïde) die tweemaal daags tacrolimuszalf (Protopic 0,03%) gebruiken. De patiënt met oculaire pemfigoïde rapporteerde een licht branderig gevoel. Geen enkele patiënt staakte de behandeling met tacrolimuszalf.

Oculair toegepaste tacrolimus lijkt effectief in de behandeling van oculaire pemfigoïde (EBM: D7).

Allergische conjunctivitis

Allergische conjunctivitis is een ontsteking van de conjunctiva door contactallergie of immuungemedieerde overgevoeligheid, onder te verdelen in vernale conjunctivitis met reuzenpapillen, atopische conjunctivitis en al dan niet seizoensgebonden conjunctivitis [24]. De belangrijkste symptomen zijn jeuk, tranenvloed, roodheid en zwelling van de oogleden. Vichyanond e.a. [25 (EBM: B)] beschrijven een open-labelonderzoek met 10 patiënten met therapieresistente vernale keratoconjunctivitis die ze behandelen met tacrolimuszalf 0,1%. De patiënten reageerden goed en snel op de behandeling. 7 patiënten meldden een kortdurend stekend gevoel in de ogen. 1 patiënt kreeg een infectieuze conjunctivitis.

Attas-Fox e.a. [15 (EBM: B)] beschrijven een open-labelonderzoek met 20 patiënten met niet-seizoensgebonden en vernale conjunctivitis die ze behandelen met tacrolimuszalf (Protopic 0,03%). Tacrolimuszalf 0,03% blijkt effectief, veilig en goed te verdragen.

Kymionis e.a. [26 (EBM: D7)] beschrijven een 16-jarige man met resistente conjunctivitis met reuzenpapillen. Toepassing van tacrolimuszalf (Protopic 0,03%) herstelde de symptomen (jeuk, traanvloed, fotofobie, slijmvorming en blefarospasme) en daarmee conjunctivitis met reuzenpapillen effectief en zonder bijwerkingen. Joseph e.a. [16 (EBM: D7)] beschrijven een casereport van resistente atopische keratoconjunctivitis die ze behandelen met tweemaal daags tacrolimuszalf 0,03%. De tacrolimuszalf werd gestaakt vanwege optreden van door herpes-simplex-virus veroorzaakte dendritische keratitis in het linkeroog [16]. Herpesinfectie is een bijwerking van cutane toepassing van tacrolimus [6]. Oculair toegediende tacrolimus is effectief en verdraagbaar in de behandeling van vernale keratoconjunctivitis (EBM: B).

Secundaire criteria: ervaring en gebruiksgemak

Experimentele behandeling van oculair toegediende tacrolimus 0,03% tot 0,1% wordt internationaal beschreven sinds 1993, met toenemende belangstelling gedurende de laatste vijf jaren. Oculair toegediende tacrolimus (oogdruppels of -zalf) is klaar voor gebruik en gebruiksvriendelijk voor de patiënt in vergelijking met systemische en intraoculaire toediening.

Conclusie

Tacrolimus 0,03% oogpreparaat als experimentele behandeling kan toegepast worden bij patiënten met corneatransplantatie en vernale conjunctivitis, die niet reageren op standaardbehandeling. De toepassing bij oculaire pemfigoïde lijkt effectief, maar verder onderzoek is nodig. Bij voorkeur vindt de behandeling plaats in studieverband zodat de effectiviteit en de toxiciteit van de behandeling goed kunnen worden vastgesteld. In het Universitair Medisch Centrum Groningen wordt een oogdruppel met tacrolimus 0,03% ontwikkeld.

LITERATUUR

- 1 Maurer JM, Kouwen S, Woerdenbag HJ, et al. Farmacotherapeutische rationaliteit van apotheekbereidingen: evaluatie en toepasbaarheid van LNA-procedure Farmacotherapeutische plaatsbepaling apotheekbereiding. *PW Wet Platf* 2009;3(11):217-22.
- 2 Benelli U, Lepri A, Del Tacca M, et al. FK-506 delays corneal graft rejection in a model of corneal xenotransplantation. *J Ocul Pharmacol Ther* 1996;12(4):425-31.
- 3 Edwards A. Immunosuppressant drugs in the treatment of allergic eye disease: do they have potential usage? *Clin Exp Allergy* 2003;33(11):1479-80.
- 4 Virtanen HM, Reitamo S, Kari M, et al. Effect of 0.03% tacrolimus ointment on conjunctival cytology in patients with severe atopic blepharconjunctivitis: a retrospective study. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84(5):693-5.
- 5 McGhee CN, Dean S, Danesh-Meyer H. Locally administered ocular corticosteroids: benefits and risks. *Drug Saf* 2002;25(1):33-55.
- 6 Informatarium Medicamentorum. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie; 2009. p. 690-708.
- 7 Zhivov A, Beck R, Guthoff RF. Corneal and conjunctival findings after mitomycin C application in pterygium surgery: an in-vivo confocal microscopy study. *Acta Ophthalmol* 2009;87:166-72.
- 8 Adyanthaya RS. Medical management of acutely recurring pterygium with topical mitomycin-C. *J Cataract Refract Surg* 2009;35:200-2.

- 9 Penno EA, Braun DA, Kamal A, et al. Topical thiotepa treatment for recurrent corneal haze after photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg* 2003;29:1537-42.
- 10 Reinhard T, Mayweg S, Reis A, et al. Topical FK506 as immunoprophylaxis after allogeneic penetrating normal-risk keratoplasty: a randomized clinical pilot study. *Transpl Int* 2005;18(2):193-7.
- 11 Pleyer U, Lutz S, Jusko WJ, et al. Ocular absorption of topically applied FK506 from liposomal and oil formulations in the rabbit eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34(9):2737-42.
- 12 Macleod AM, Thomson AW. FK 506: an immunosuppressant for the 1990s? *Lancet* 1991;337(8732):25-7.
- 13 Bertelmann E, Pleyer U. Immunomodulatory therapy in ophthalmology. Is there a place for topical application? *Ophthalmologica* 2004;218(6):359-67.
- 14 Jap A, Chee S. Immunosuppressive therapy for ocular diseases. *Curr Opin Ophthalmol* 2008;19(6):535-40.
- 15 Attas-Fox L, Barkana Y, Iskhakov V, et al. Topical tacrolimus 0.03% ointment for intractable allergic conjunctivitis: an open-label pilot study. *Curr Eye Res* 2008;33(7):545-9.
- 16 Joseph MA, Kaufman HE, Insler M. Topical tacrolimus ointment for treatment of refractory anterior segment inflammatory disorders. *Cornea* 2005;24(4):417-20.
- 17 Tacrolimus; samenvatting van de productkenmerken. <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h18109.pdf>. Geraadpleegd 4 december 2009.
- 18 Dhaliwal JS, Mason BF, Kaufman SC. Long-term use of topical tacrolimus (FK506) in high-risk penetrating keratoplasty. *Cornea* 2008;27(4):488-93.
- 19 Reis A, Mayweg S, Birnbaum, et al. Long-term results of FK 506 eye drops following corneal transplantation. *Klin Monatsbl Augenheilk* 2008;225(1):57-61.
- 20 Mills RA, Jones DB, Winkler CR, et al. Topical FK-506 prevents experimental corneal allograft rejection. *Cornea* 1995;14(2):157-60.
- 21 Michel JL, Gain P. Topical tacrolimus treatment for ocular cicatricial pemphigoid. *Ann Dermatol Venereol* 2006;133(2):161-4.
- 22 Hall VC, Liesegang TJ, Kostick DA, et al. Ocular mucous membrane pemphigoid and ocular pemphigus vulgaris treated topically with tacrolimus ointment. *Arch Dermatol* 2003;139(8):1083-4.
- 23 Wyrsh S, Thiel MA, Becht CN. Safety of treatment with tacrolimus ointment for anterior segment inflammatory diseases. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2009;226(4):234-6.
- 24 van Loenen AC, red. *Farmacotherapeutisch Kompas*. Amstelveen: College voor zorgverzekeringen; 2009.
- 25 Vichyanond P, Tantimongkolsuk C, Dumrongkigchaiporn P, et al. Vernal keratoconjunctivitis: Result of a novel therapy with 0.1% topical ophthalmic FK-506 ointment. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(2):355-8.
- 26 Kymionis GD, Goldman D, Ide T, et al. Tacrolimus ointment 0.03% in the eye for treatment of giant papillary conjunctivitis. *Cornea* 2008;27(2):228-9.

Reden voor stoppen medicatie tijdens ziekenhuisopname wordt onvoldoende vastgelegd

Ada Stuurman-Bieze

Geneesmiddelgebruik wordt vaak gestopt of gewijzigd tijdens ziekenhuisopname; vooral bij bejaarden en op de interne afdeling. Eerder toonden de auteurs aan dat binnen zes maanden na ontslag 27% van de gestopte medicatie opnieuw wordt voorgeschreven, zelfs als bijwerkingen de reden voor discontinuering vormden. Gebrekkige communicatie tussen tweede en eerste lijn werd als reden genoemd voor foutief herhalen van gestopte medicatie. In dit nieuwe onderzoek is in twee ziekenhuizen op zowel de geriatrische als de interne afdeling onderzocht in hoeverre medicatiewijzigingen worden vastgelegd. In de medische gegevens van tweemaal tweehonderd patiënten is onderzocht welke medicatie werd gebruikt vóór opname en welke wijzigingen tijdens opname zijn geïnitieerd en vastgelegd. Redenen voor discontinuering konden zijn: bijwerking, contra-indicatie, geen indicatie (meer), interactie met andere medicatie, onvoldoende werking, palliatie, op verzoek van de patiënt of zonder reden.

Bij geriatrische patiënten werden gemiddeld 4,9 geneesmiddelen gestopt van gemiddeld 7,3 bij opname; bij 'interne' patiënten 2,8 van

4,8. Een vergelijkbaar aantal geneesmiddelen werd tijdens opname voorgeschreven en weer gestopt. Bij 39,8% van de 1537 gestopte geneesmiddelen is geen reden voor het handelen vastgelegd. Onvolledige rapportage en gebrekkige communicatie over medicatiewijzigingen kunnen eraan bijdragen dat gestopte medicatie opnieuw in de thuissituatie wordt voorgeschreven, hetgeen de gezondheid van de patiënt kan schaden. De auteurs pleiten dan ook voor volledige, liefst digitale, vastlegging van medicatiewijzigingen in het beoogde landelijke patiëntendossier. Daarvoor wordt een beslisondersteuningsmodule ontwikkeld die artsen moet dwingen de redenen voor wijzigen of stoppen precies vast te leggen. Deze informatie moet ook toegankelijk zijn voor zorgverleners in de eerste lijn, zoals huisartsen en apothekers, om de medicatieveiligheid verder te verhogen.

van der Linden CMJ, Jansen PAF, van Geerenstein EV, van Marum RJ, Grouls RJE, Egberts TCG, Korsten EHM. Reasons for discontinuation of medication during hospitalization and documentation thereof: a descriptive study of 400 geriatric and internal medicine patients. *Arch Intern Med* 2010;170(12):1085-7.